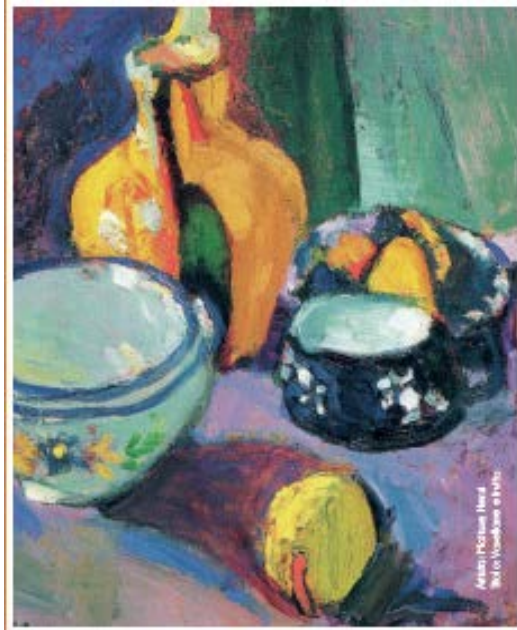




# Studio TOSCA

**Olga Vaccaro**

**Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia**

**Università Federico II, Napoli**



# Disclosures

Dichiaro di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Sigma Tag, Sanofi Aventis, Novartis, Guidotti

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



# Caratteristiche dello studio TOSCA.IT

Trial pragmatico

Promosso da SID

Condotta in collaborazione con AMD ed ANMCO

Finanziato da SID, Diabete Ricerca e AIFA

[www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org) registration number: NCT00700856

EudraCT number: 2008-000738-39

*Vaccaro O, Masulli M, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Nov;22(11):997-1006*



Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e condotta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

La ricerca indipendente sui farmaci  
finanziata dall'Agenzia Italiana del Farmaco

**Anno 2006**

- Validità scientifica
- Importanza dei risultati per il SSN
- Ricadute dei risultati per le attività regolatorie di AIFA
- Ricadute potenzialmente rilevanti per la salute dei cittadini

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# SCOPO

Valutare gli effetti a lungo termine di pioglitazone e sulfoniluree in aggiunta alla metformina su:

- 1) Incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità
- 2) Controllo glicemico e durabilità dell'effetto terapeutico
- 3) Effetti avversi

Vaccaro O, Masulli M, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Nov;22(11):997-1006



# Lo scenario del trattamento del DM2 quando TOSCA.IT fu disegnato (2007)

**First step:** Metformina (se non controindicata o non tollerata)

**Second step:** Aggiungere una sulfonilurea oppure un tiazolidinedione (pioglitazone oppure rosiglitazone)

**Third step:** passare alla tripla terapia oppure all'aggiunta di insulina basale

\* Acarbosio poteva essere aggiunto ad ogni step

# Lo scenario attuale del trattamento del DM2

**First step:** Metformina (se non controindicata o non tollerata)

**Second step:** Aggiungere un farmaco tra le 7 classi di farmaci esistenti, ognuna delle quali comprende molecole differenti in efficacia e sicurezza

**Third step:** Passare alla tripla terapia

# Come si colloca lo studio nel panorama delle conoscenze correnti?

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

## Research Paper

## Antihyperglycemic treatment in patients with type 2 diabetes in Italy: the impact of age and kidney function

Sandro Gentile<sup>1</sup>, Pamela Piscitelli<sup>2</sup>, Francesca Viazzi<sup>3</sup>, Giuseppina Russo<sup>4</sup>, Antonio Ceriello<sup>5,6</sup>, Carlo Giorda<sup>7</sup>, Piero Guida<sup>8</sup>, Paola Fioretto<sup>9</sup>, Roberto Pontremoli<sup>3</sup>, Felice Strollo<sup>10</sup>, Salvatore De Cosmo<sup>2</sup> and The AMD-Annals Study Group<sup>11</sup>

| Farmaco             | N      | %    |
|---------------------|--------|------|
| <i>Metformina</i>   | 108234 | 68.7 |
| <i>Sulfoniluree</i> | 76869  | 38.8 |
| <i>Acarbose</i>     | 4615   | 2.9  |
| <i>Pioglitazone</i> | 4280   | 2.7  |
| <i>Insulina</i>     | 48831  | 31.0 |

Studio di real life

n = 157.595 soggetti con DM2

207 centri diabetologici italiani

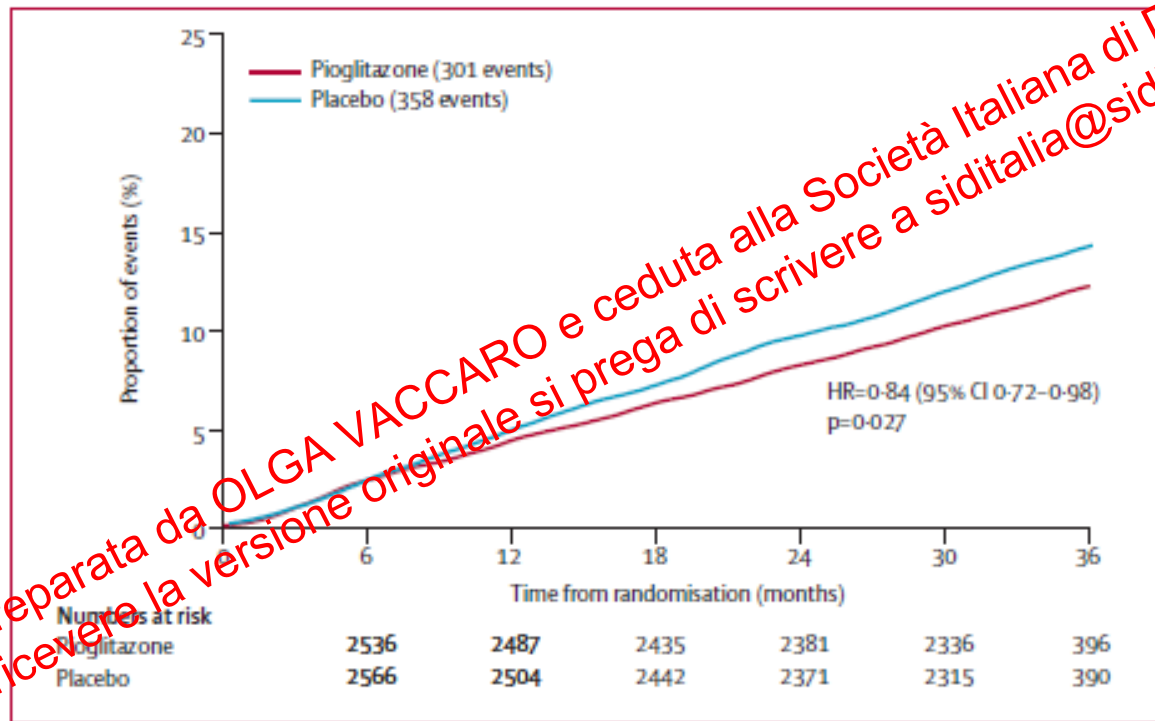
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer

Abdolmeineh <sup>1,2</sup>, 2015

| Meta-analysis, authors and year | Type of studies included (n) | Sulphonylurea vs comparator                       | Outcome                                     | Pooled point estimates (95% CI) |
|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|
| Selvin et al., 2008 [33]        | RCT (5)                      | SU vs no SU                                       | Cardiovascular morbidity                    | 0.89 (0.71–1.11)                |
|                                 | RCT (5)                      | SU vs no SU                                       | Cardiovascular mortality                    | 0.92 (0.68–1.26)                |
|                                 | RCT (6)                      | SU vs no SU                                       | All-cause mortality                         | 0.90 (0.70–1.15)                |
| Rao et al., 2008 [32]           | Observational (5)            | SU + MET vs diet, MET monotherapy, SU monotherapy | Cardiovascular mortality or hospitalization | 1.43 (1.10–1.85)                |
|                                 | Observational (4)            | SU + MET vs diet, MET monotherapy, SU monotherapy | Cardiovascular mortality                    | 1.29 (0.73–2.27)                |
|                                 | Observational (7)            | SU + MET vs diet, MET monotherapy, SU monotherapy | All-cause mortality                         | 1.19 (0.88–1.62)                |
| Phung et al., 2013 [29]         | Observational (9)            | SU vs no SU                                       | Cardiovascular mortality                    | 1.27 (1.18–1.34)                |
|                                 | RCT (7)                      | SU vs no SU                                       | Cardiovascular mortality                    | 1.22 (0.63–2.39)                |
| Monami et al., 2013 [35]        | RCT (30)                     | SU vs no SU                                       | MACE                                        | 1.08 (0.86–1.36)                |
|                                 | RCT (37)                     | SU vs no SU                                       | All-cause mortality                         | 1.22 (1.01–1.49)                |
| Hemmingsen et al., 2013* [31]   | RCT (9)                      | SU monotherapy vs MET                             | Cardiovascular morbidity                    | 0.67 (0.48–0.93)                |
|                                 | RCT (6)                      | SU monotherapy vs MET                             | Cardiovascular mortality                    | 1.47 (0.54–4.01)                |
|                                 | RCT (5)                      | SU monotherapy vs MET                             | All-cause mortality                         | 0.98 (0.61–1.58)                |
| Forst et al., 2013 [30]         | Observational (4)            | SU vs no SU                                       | Cardiovascular mortality                    | 2.72 (1.95–3.79)                |
|                                 | Observational (12)           | SU vs no SU                                       | All-cause mortality                         | 1.92 (1.48–2.49)                |
| Zhang et al., 2014 [34]         | RCT (4)                      | DDP-4 inhibitors vs SU                            | Cardiovascular events                       | 0.53 (0.32–0.87)                |
| Simpson et al., 2015 [36]       | RCT (7), observational (17)  | Chlorpropamide vs glyburide                       | All-cause mortality                         | 1.34 (0.98–1.86)                |
|                                 |                              | Tolbutamide vs glyburide                          |                                             | 1.13 (0.90–1.42)                |
|                                 |                              | Glipizide vs glyburide                            |                                             | 0.98 (0.80–1.19)                |
|                                 |                              | Glimepiride vs glyburide                          |                                             | 0.83 (0.68–1.00)                |
|                                 |                              | Gliclazide vs glyburide                           |                                             | 0.65 (0.53–0.79)                |

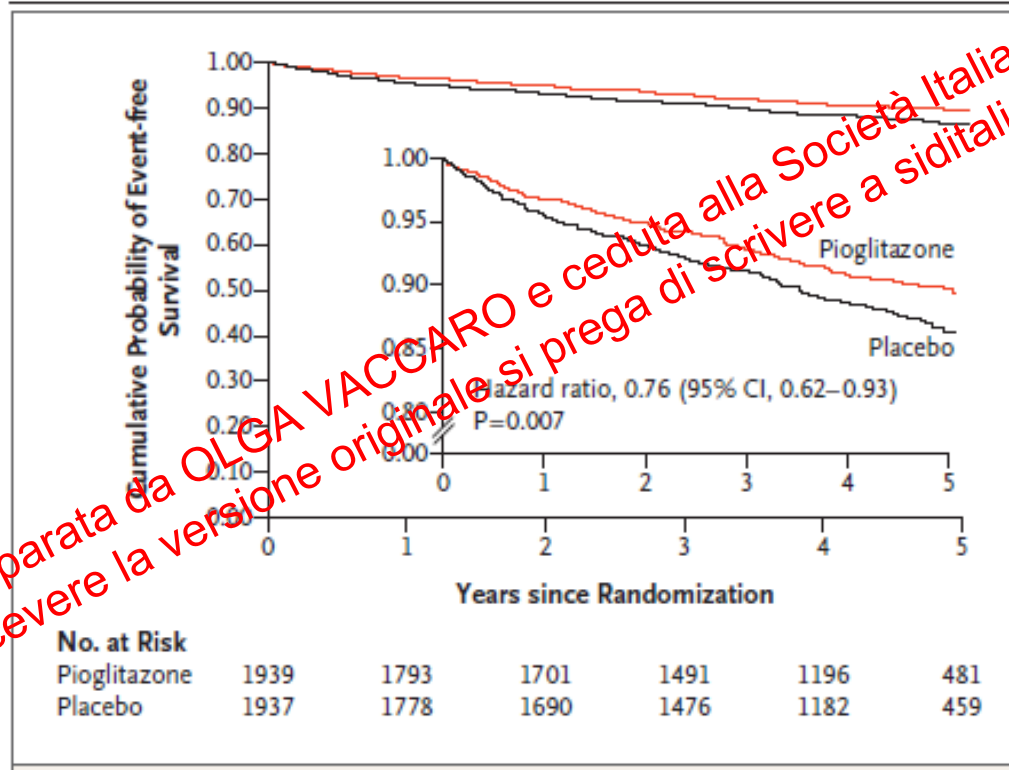
## Secondary prevention of macrovascular events with **pioglitazone vs placebo** in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study



**PROACTIVE**  
Dormandy JA  
Lancet 2005

**Key secondary endpoint:** Death from any cause, non-fatal myocardial infarction (excluding silent myocardial infarction), or non-fatal stroke

# Effects of Pioglitazone on ischemic cardiovascular events in **non-diabetic** people **with a recent Ischemic Stroke or TIA**



**IRIS**

Kernan W.N. et al,  
NEJM 2016

The primary outcome was fatal or nonfatal stroke or myocardial infarction.

# Caratteristiche rilevanti delle sulfoniluree e del pioglitazone

|                     | Vantaggi                 | Svantaggi                                                     |
|---------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>SULFONILUREE</b> | ↓ rischio microvascolare | Ipoglicemia                                                   |
|                     | Ampia esperienza d'uso   | Aumento di peso                                               |
|                     | Basso costo              | Bassa durabilità                                              |
|                     |                          | Interferenza sul preconditionamento ischemico (glibenclamide) |
| <b>PIOGLITAZONE</b> | No ipoglicemia           | ↑ Edema/scompenso cardiaco                                    |
|                     | Durability (?)           | Aumento di peso                                               |
|                     | ↑ HDL-C e ↓ Trigliceridi | ↑ Fratture ossee patologiche ?                                |
|                     | ↓ rischio CV             | ↑ cancro alla vescica ?                                       |

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



# Disegno di studio

- Diabete tipo 2
- Metformina 2g/die
- Età 50 -75 anni
- HbA1c 7-9%
- IMC 20-45 kg/m<sup>2</sup>

## Esclusione:

- Eventi CV recenti
- Creatinina >1.5mg/dl
- Insuff cardiaca (NYHA 1-4)

**Metformina + Pioglitazone**

**Metformina + Sulfonilurea**

Visite di follow-up a 1, 3 e 6 mesi e poi ogni sei mesi

Glibenclamide, gliclazide o glimepiride secondo la pratica locale

Prospettico, randomizzato, aperto, aggiudicazione in cieco degli endpoint

- Pazienti ed investigatori erano a conoscenza del trattamento assegnato
- Gli eventi endpoint ed avversi (neoplasie, fratture, scompenso cardiaco) sono stati rivisti ed aggiudicati da una commissione esterna di esperti

diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Centri partecipanti allo studio TOSCA





# Procedure di studio

- Randomizzazione centralizzata stratificata per centro e precedenti eventi CV
- Misure di laboratorio centralizzate (HbA1c, lipidi, PCR, microalbuminuria, macroematuria)
- Valori di HbA1c  $\geq 8\%$  in due visite consecutive vengono considerati come fallimento della terapia ipoglicemizzante e necessità di introdurre la terapia insulinica

Vaccaro O, Masulli M, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Nov;22(11):997-1006

# Outcomes



## Outcome primario:

Morte per tutte le cause, infarto miocardico (IMA), incluso IMA silente, ictus, rivascolarizzazione coronarica in emergenza

## Principale outcome secondario :

Morte improvvisa, IMA fatale e non fatale, incluso IMA silente, ictus fatale e non fatale, rivascolarizzazione coronarica ed extracoronarica, amputazione maggiore

## Altri outcomes:

- Sicurezza (eventi avversi)
- Tempo all'inizio della terapia ipoglicemizzante
- Modifica di HbA1c e maggiori fattori di rischio CV

# Analisi

Lo studio è stato disegnato “event driven”(498 eventi)

Dopo 9 anni dall’inizio dello studio, il numero di eventi era circa la metà rispetto al numero predefinito, pertanto il Data Safety Monitoring Board ha raccomandato una analisi di futilità (Marzo 2017)

Secondo questa analisi, assumendo che l’incidenza degli eventi occorresse secondo il trend corrente (ipotesi più plausibile), la probabilità residua di osservare una differenza tra i due bracci di trattamento al raggiungimento degli eventi programmati sarebbe stata inferiore al 5%

Lo studio è stato chiuso nel Maggio 2017

# Risultati

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

*Vaccaro O, Masulli M, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep 12*

# Disposizione dei partecipanti

Screenati  
N=4956

Randomizzati  
N=3028

Pioglitazone  
N=1535

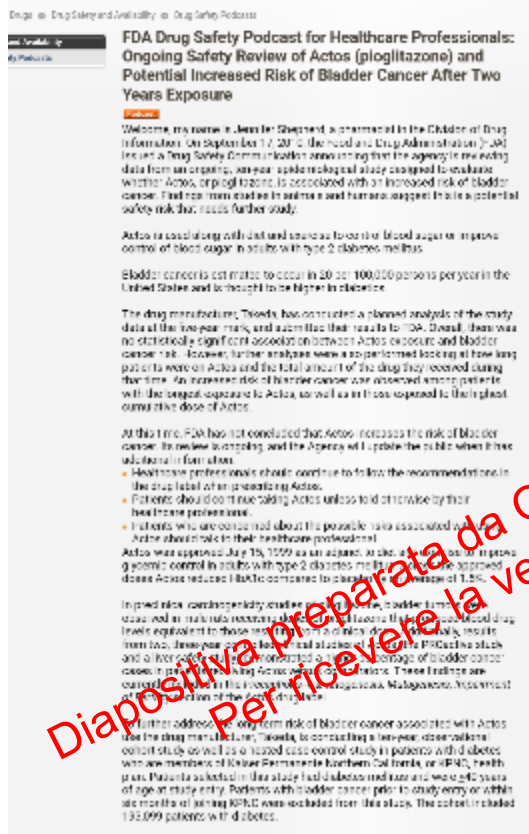
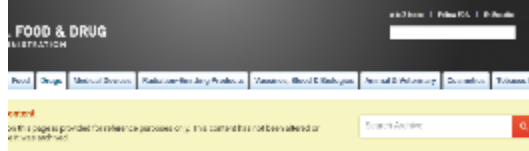
Sulfonilurea N=1493  
*Gliclazide 48.5%*  
*Glimepiride 49.9%*

Completato il trial  
N=1387 (90.4%)

Completato il trial  
N=1381 (92.5%)

|                                   | Pioglitazone          | Sulfoniluree          |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Mediana follow-up-mesi (IQ range) | 57.6<br>(42.0 - 60.2) | 57.1<br>(42.4 - 60.2) |
| Discontinuazione del trattamento  | 432 (28.1)            | 238 (15.9)*           |

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



# ALERT !!!!!



Medicina scientifica e ricerca

## Sospetto legame tra pioglitazone e cancro alla vescica. Inchiesta a Torino, Takeda risponde

Una nota aziendale specifica che il rapporto rischio/beneficio della molecola resta favorevole se il farmaco è impiegato secondo le indicazioni prescrittive. Atfa riafferma la necessità di un'appropriatezza selezione ed esclusione dei pazienti

di Redazione Aboutpharma Online 18 marzo 2016



Società

## Farmaci: l'antidiabetico orale su cui ora indaga la procura

di Domenico De Felice | 24 marzo 2016



Nei giorni scorsi è stato presentato un esposto alla procura della Repubblica di

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per favore la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



# Caratteristiche dei partecipanti

|                                  | Pioglitazone<br>(n = 1535) | Sulfonidurea<br>(n = 1493) |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Età - anni</b>                | 62.3 (6.5)                 | 62.2 (6.5)                 |
| <b>Uomini - no. (%)</b>          | 909 (59.2)                 | 865 (57.9)                 |
| <b>IMC - kg / m<sup>2</sup></b>  | 30.2 (4.4)                 | 30.4 (4.5)                 |
| <b>Durata del diabete - anni</b> | 8.4 (5.6)                  | 8.5 (5.8)                  |
| <b>HbA1c - %</b>                 | 7.7 (0.5)                  | 7.7 (0.5)                  |

Vaccaro O, Masulli M, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep 12

# Fattori di rischio Cardiovascolare (1)

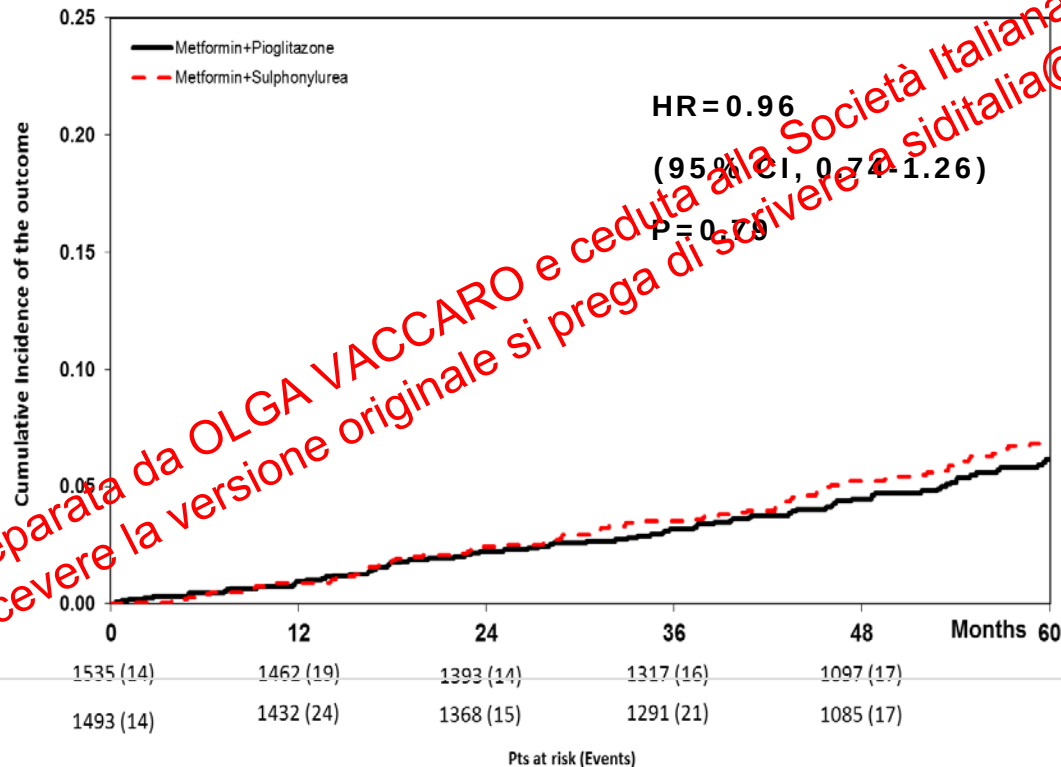
|                                    | Pioglitazone<br>(n=1535) | Sulfonilurea<br>(n=1493) |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Cholesterolo LDL -mg / dl</b>   | 103.4 (31.7)             | 102.7 (31.3)             |
| <b>Cholesterolo HDL -mg / dl</b>   | 46.3 (12.1)              | 46.4 (12.0)              |
| <b>Trigliceridi -mg / dl</b>       | 152.5 (87.6)             | 153.4 (82.4)             |
| <b>PA Sistolica - mmHg</b>         | 134.3 (15.1)             | 133.7 (14.2)             |
| <b>PA Diastolica- mmHg</b>         | 79.5 (8.7)               | 79.7 (8.1)               |
| <b>Terapia antipertensiva (%)</b>  | 70                       | 70                       |
| <b>Terapia ipolipemizzante (%)</b> | 58                       | 57                       |
| <b>Terapia antiaggregante (%)</b>  | 42                       | 38                       |

# Fattori di rischio Cardiovascolare (2)

|                              | Pioglitazone<br>(n=1535) | Sulfonilurea<br>(n=1493) |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Microalbuminuria – n. (%)    | 321 (21)                 | 312 (21)                 |
| Fumatori –no. (%)            | 281 (18.3)               | 252 (16.9)               |
| Precedente evento CV– n. (%) | 187 (12)                 | 148 (10)                 |

# Outcome primario

All-cause death, non-fatal MI - including silent MI, non-fatal stroke, urgent coronary revascularization

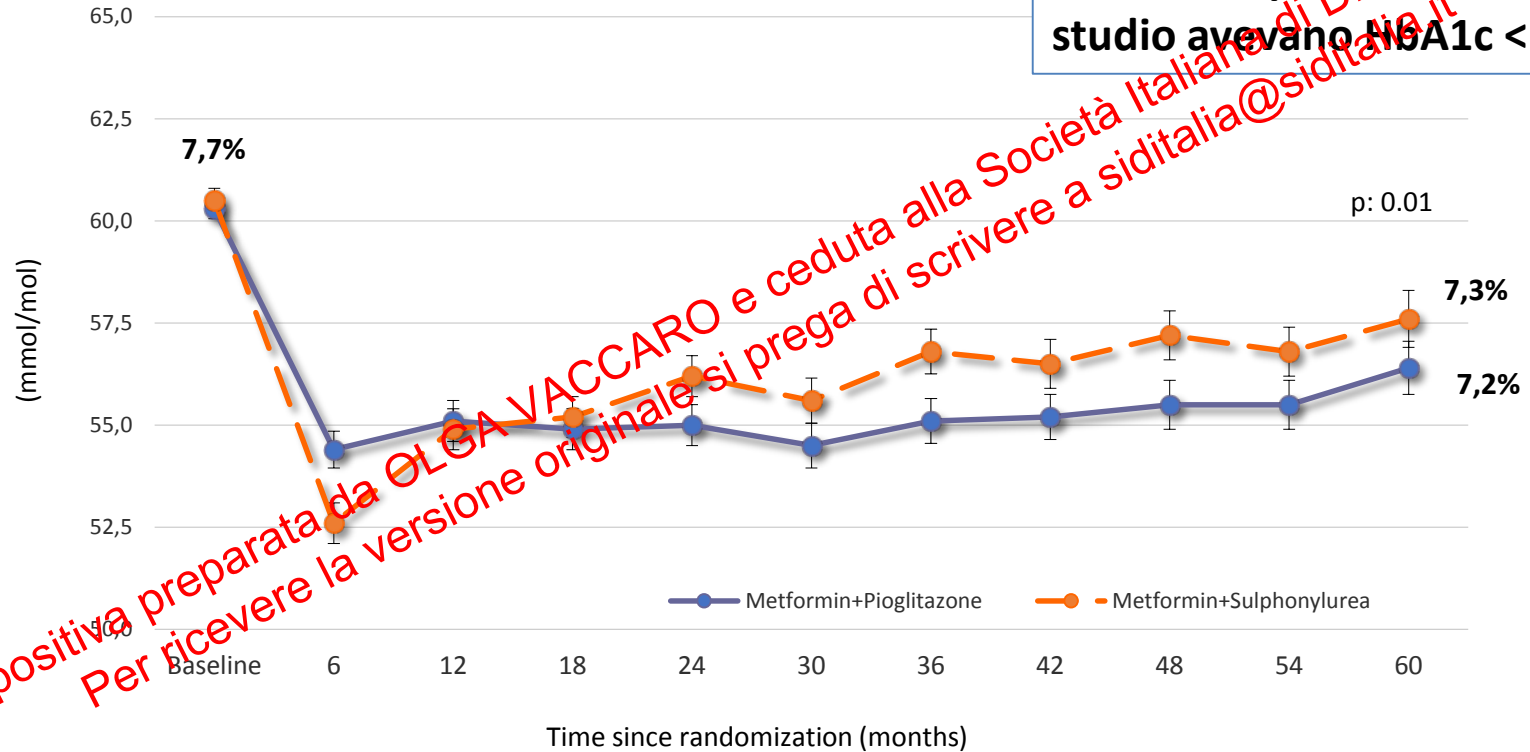


# Outcomes cardiovascolari

|                                          | HR (95 % CI)<br>Pio vs. SU |      |
|------------------------------------------|----------------------------|------|
| <b>Intention to treat analysis</b>       |                            |      |
| <b>Primary composite outcome</b>         | 0.96 (0.74-1.26)           | 0.79 |
| <b>All-cause death</b>                   | 1.10 (0.75-1.61)           | 0.63 |
| <b>Non fatal MI -including silent MI</b> | 0.87 (0.48-1.55)           | 0.63 |
| <b>Non fatal stroke</b>                  | 0.79 (0.41-1.53)           | 0.49 |
| <b>Urgent coronary revascularization</b> | 0.91 (0.56-1.48)           | 0.70 |
| <b>Key secondary outcome*</b>            | 0.88 (0.65-1.21)           | 0.44 |
| <b>On treatment analysis</b>             |                            |      |
| <b>Primary composite outcome</b>         | 0.82 (0.60-1.10)           | 0.19 |
| <b>Key secondary outcome*</b>            | 0.67 (0.47-0.96)           | 0.03 |

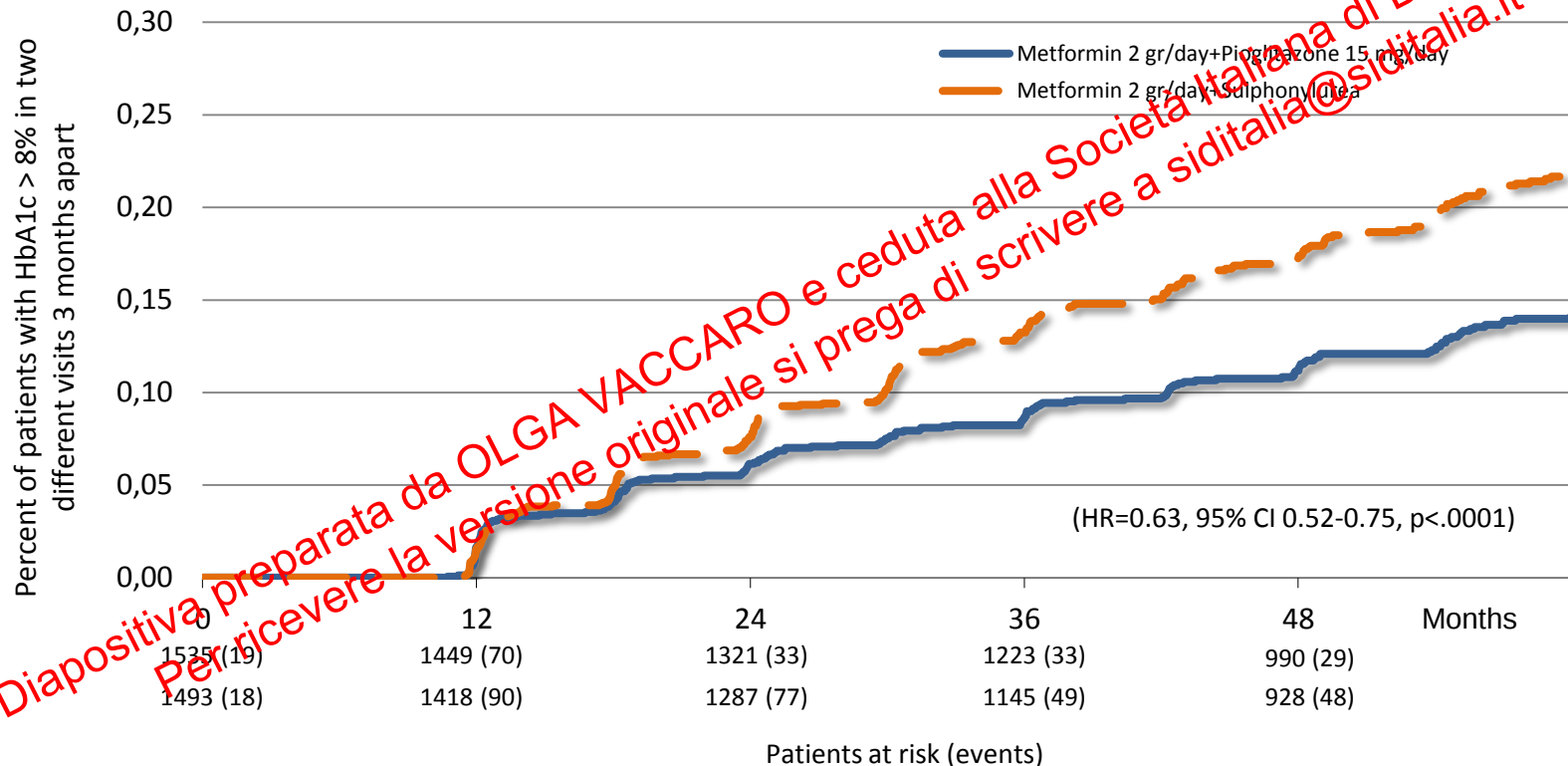
# HbA1c

39% dei pazienti a fine studio avevano HbA1c < 7%



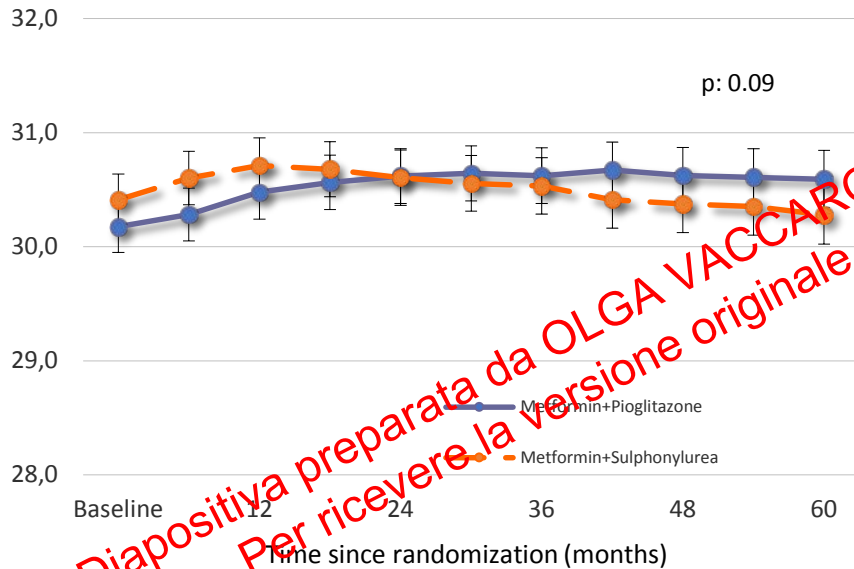
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Time to Failure of Study Treatments

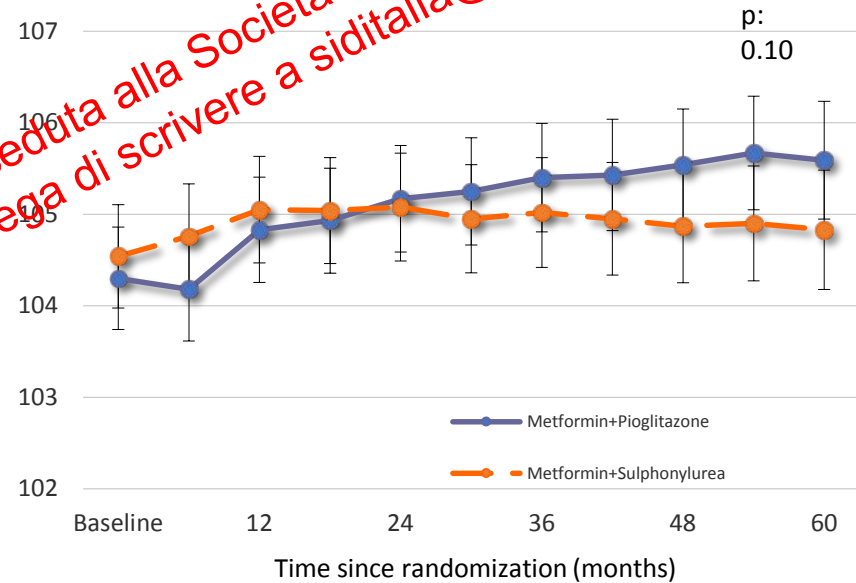


# Body Weight Related Measurements

BMI (Kg/m<sup>2</sup>)

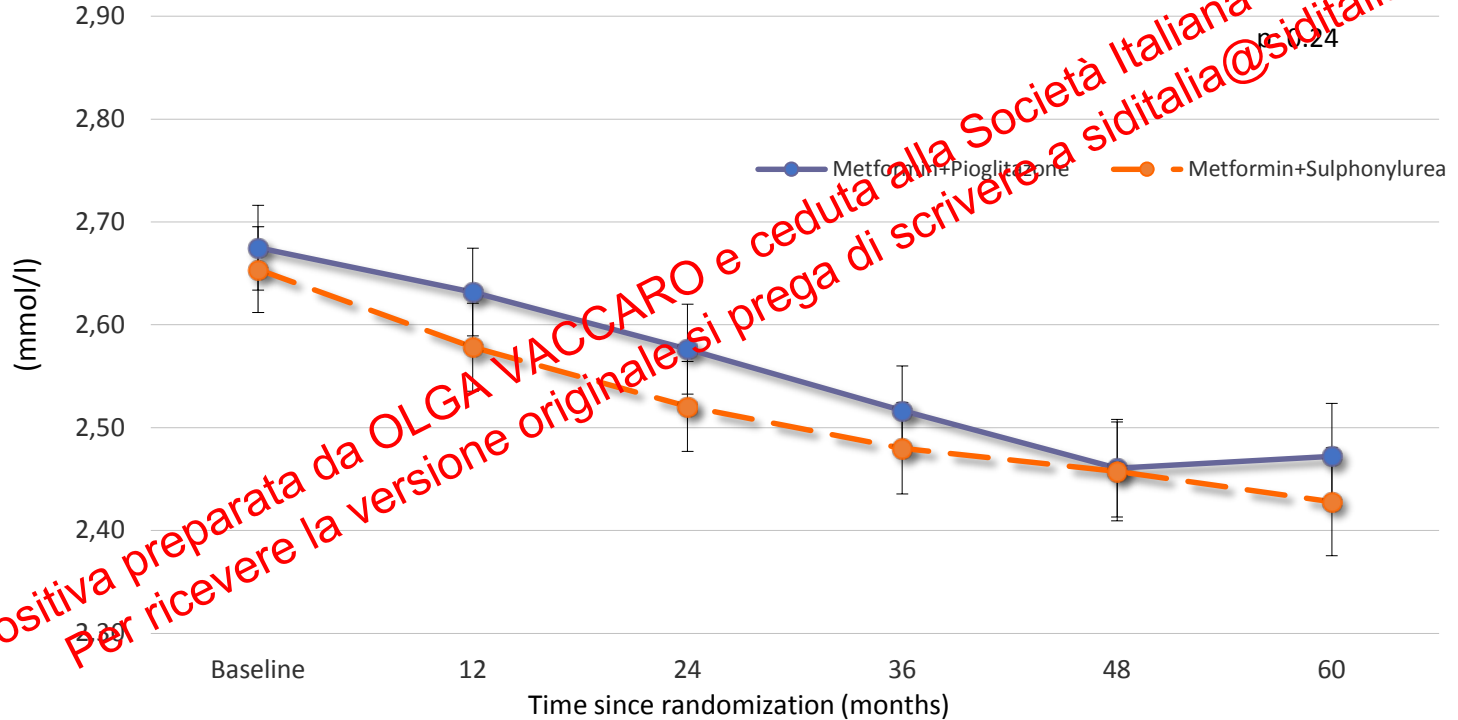


Waist Circumference (cm)

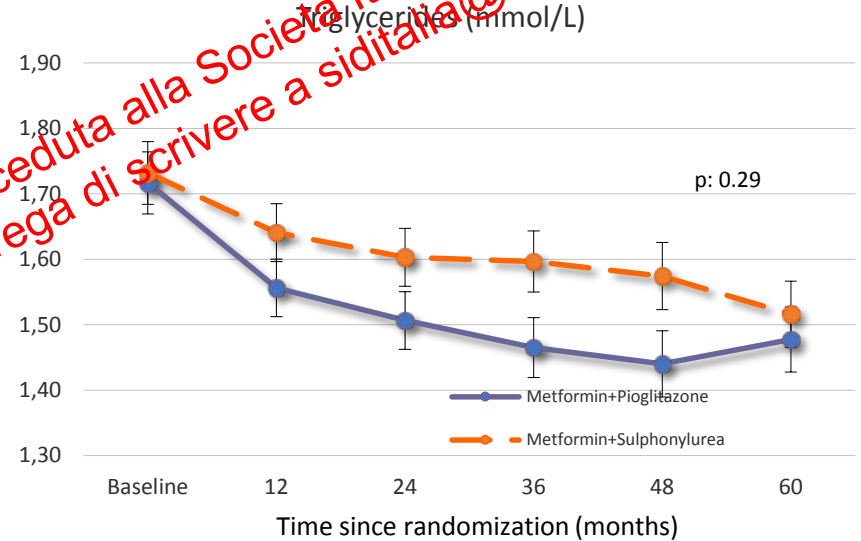
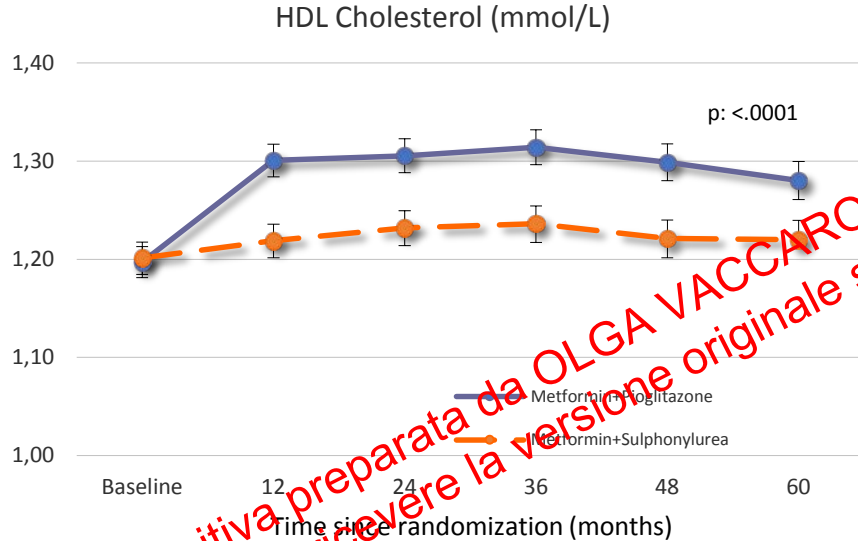


Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Lipid Parameters: LDL-Cholesterol

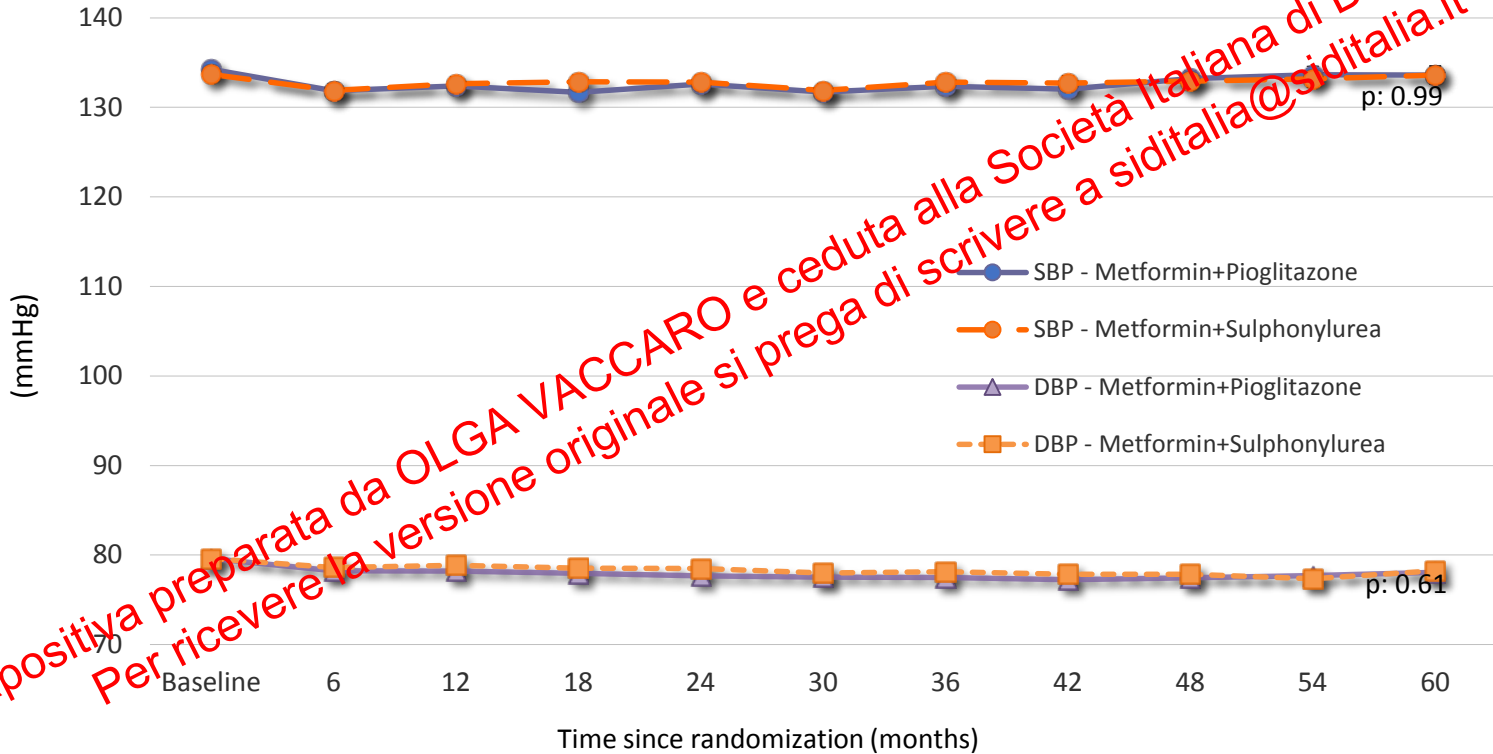


# Lipid Parameters: HDL-Cholesterol and Triglycerides



Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

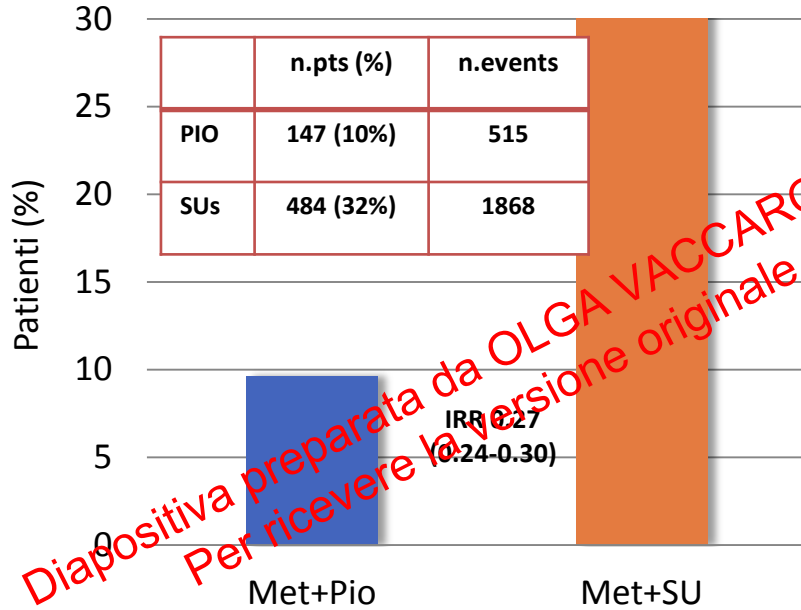
# Systolic & Diastolic Blood Pressure



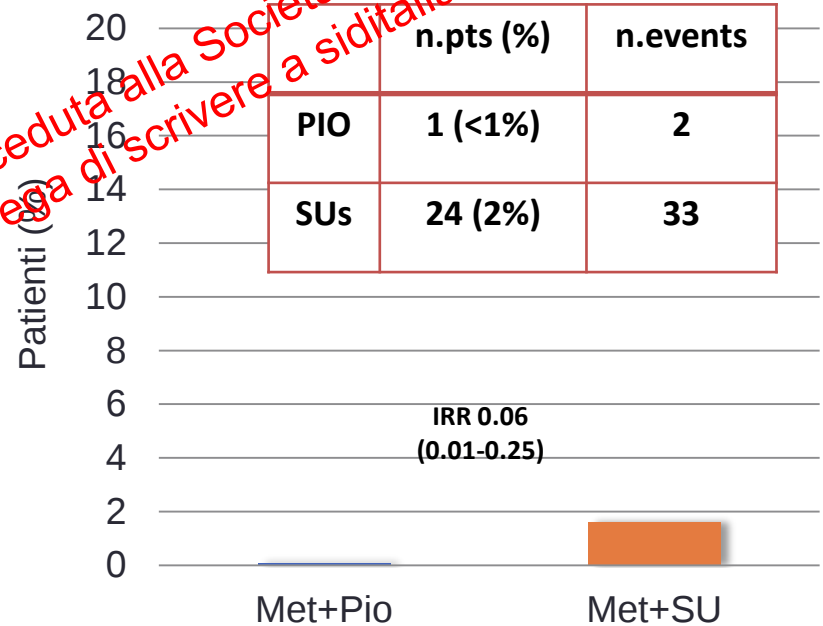
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Ipoglicemie\*

## Moderate



## Severe



\*Glicemia <60mg/dl; moderate: non richiedenti assistenza; severe: richiedenti assistenza

# Eventi avversi

|                             | <b>Pioglitazone</b><br>n.pts (%) | <b>Sulfonilurea</b><br>n.pts (%) | <b>P value</b> |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Eventi avversi seri (tutti) | 208 (13.6)                       | 195 (13.1)                       | 0.69           |
| Scompenso cardiaco          | 19 (1.2)                         | 12 (0.8)                         | 0.11           |
| Qualunque frattura          | 27 (1.8)                         | 36 (2.4)                         | 0.24           |
| Fratture patologiche        | 6 (0.4)                          | 4 (0.3)                          | 0.75           |
| - maschi (1774)             | 3 (0.3)                          | 1 (0.1)                          | 0.61           |
| - femmine (1254)            | 3 (0.5)                          | 3 (0.5)                          | 1.00           |
| Edema maculare              | 7 (0.5)                          | 3 (0.2)                          | 0.34           |

# Nuove diagnosi di cancro

|                  | Pioglitazone<br>n.pts (%) | Sulfonilurea<br>n.pts (%) | P value |
|------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| Qualunque cancro | 78 (4.0)                  | 71 (4.2)                  | 0.68    |
| Polmone          | 9 (0.59)                  | 3 (0.20)                  | 0.15    |
| Colon-retto      | 12 (0.78)                 | 9 (0.60)                  | 0.66    |
| Mammella         | 3 (0.20)                  | 4 (0.27)                  | 0.72    |
| Vescica          | 8 (0.52)                  | 8 (0.54)                  | 1.00    |
| Pancreas         | 2 (0.13)                  | 6 (0.40)                  | 0.17    |
| Altri            | 44 (3.00)                 | 41 (3.10)                 | 0.91    |

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Sommario dei risultati

|                                | Pioglitazone<br>better | Sulphonylurea<br>better | No difference |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------|
| All-cause death (ITT)          |                        |                         | ✓             |
| CVD death (ITT)                |                        |                         | ✓             |
| Ischemic CVD                   | ✓ (on treatment)       |                         | ✓ (ITT)       |
| HbA1c                          | ✓                      |                         |               |
| Durability                     | ✓                      |                         |               |
| Hypoglycemia                   | ✓                      |                         |               |
| Plasma lipids                  | ✓                      |                         |               |
| Heart failure                  |                        | ✓ (?)                   |               |
| Pathologic bone fractures      |                        |                         | ✓             |
| Cancer (in particular bladder) |                        |                         | ✓             |

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Conclusioni

- Sia il pioglitazone che le SU sono efficaci e sicuri come terapia di seconda linea in aggiunta alla metformina in pazienti con diabete tipo 2 e basso rischio CV
- Il pioglitazone tuttavia ha un profilo di effetti metabolici significativamente migliore

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



# T2DM treatment and CVOT when TOSCA.IT was completed in 2017 – many studies

|                    | Drug          | Comparator     | Prior CVD (%) | CVOT benefit vs. comparator |
|--------------------|---------------|----------------|---------------|-----------------------------|
| PROActive (2005)   | Pioglitazone  | Placebo        | 100           | Yes                         |
| RECORD (2009)      | Rosiglitazone | SU/MET         | 13            | No                          |
| HOME (2009)        | Metformin     | Placebo        | 20            | Yes                         |
| ORIGIN (2012)      | Glargine      | Standard care  | 59            | No                          |
| SAVOR –TIMI (2013) | Saxagliptin   | Placebo        | 78            | No                          |
| EXAMINE (2013)     | Alogliptin    | Placebo        | 100           | No                          |
| ELIXA (2015)       | Lixisenatide  | Placebo        | 100           | No                          |
| TECOS (2015)       | Sitagliptin   | Placebo        | 74            | No                          |
| EMPA-REG (2015)    | Empagliflozin | Placebo        | 100           | Yes                         |
| LEADER (2016)      | Liraglutide   | Placebo        | 81            | Yes                         |
| SUSTAIN (2016)     | Semaglutide   | Placebo        | 83            | Yes                         |
| CANVAS (2017)      | Canagliflozin | Placebo        | 72            | Yes                         |
| TOSCA.IT (2017)    | Pioglitazone  | Sulphonylureas | 11            | No (Yes?)                   |

**TOSCA.IT is the only large head-to-head study comparing available drugs**

# Il trattamento del DM2

**Soggetti con malattia CV (~25%):** dopo fallimento con monoterapia con metformina, la scelta dovrebbe ricadere su quei farmaci che hanno un documentato beneficio CV.

**In questi pazienti è abbastanza chiaro cosa fare.**

**Soggetti senza nota malattia CV e apparentemente a basso rischio CV (~75%):** dopo fallimento con monoterapia con metformina la scelta dovrebbe ricadere su farmaci che hanno un favorevole rapporto rischio/beneficio. I benefici includono l'efficacia e la durabilità dell'effetto ipoglicemizzante, il miglioramento dei fattori di rischio CV, la prevenzione delle complicanze croniche. I rischi includono l'ipoglicemia e gli altri effetti avversi.

**Per curare questi pazienti, abbiamo molte scelte ma poche certezze.** In particolare abbiamo pochi confronti testa-a-testa.

# Altri risultati

- Protocollo dello studio- Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012
- The TOSCA.IT trial: a study designed to evaluate the effect of pioglitazone versus sulfonylureas on cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012 (letter)
- Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering strategies in type 2 diabetes. Lancet. 2014 (letter)
- Dietary intake and major food sources of polyphenols in type 2 diabetes: Eur J Nutr 2016
- Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with type 2 diabetes: Clin Nutr 2017
- Sex differences in food choices, adherence to dietary recommendations and plasma lipid profile in type 2 diabetes - NMCD 2016
- Influence of dietary fat and carbohydrates proportions on plasma lipids, glucose control and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes- The TOSCA.IT Study. Eur J Nutr 2016.



# Ringraziamenti

**SID, DiabeteRicerca e AIFA per il sostegno economico**

**Ricercatori dei 57 centri partecipanti**

**Le migliaia di pazienti che si sono generosamente prestati**

**AMD e ANMCO per la collaborazione**

**Il personale amministrativo SID per il supporto organizzativo**

# Grazie per l'attenzione

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# TOSCA.IT: forze e debolezze

## Punti di forza

- Elevata numerosità del campione , lungo follow-up
- Soggetti a basso rischio CVD
- Confronto tra farmaci attivi di basso costo (generici)
- Uso appropriato del pioglitazone (Esclusione di soggetti in classe NYHA 1-4)
- Aggiudicazione degli outcomes cardiovascolari e degli eventi avversi ( insuf cardiaca, fratture , tumori, particolare tumori della vescica)
- Finanziamento pubblico

## Debolezze

- Terminato prima del raggiungimento del prefissato numero di eventi (futility analysis)
- Molti casi di discontinuazione del pioglitazone (dovuto al rumore mediatico relativo al k vescica)
- Disegno aperto (ma con aggiudicazione in cieco degli eventi endpoint ed avversi).

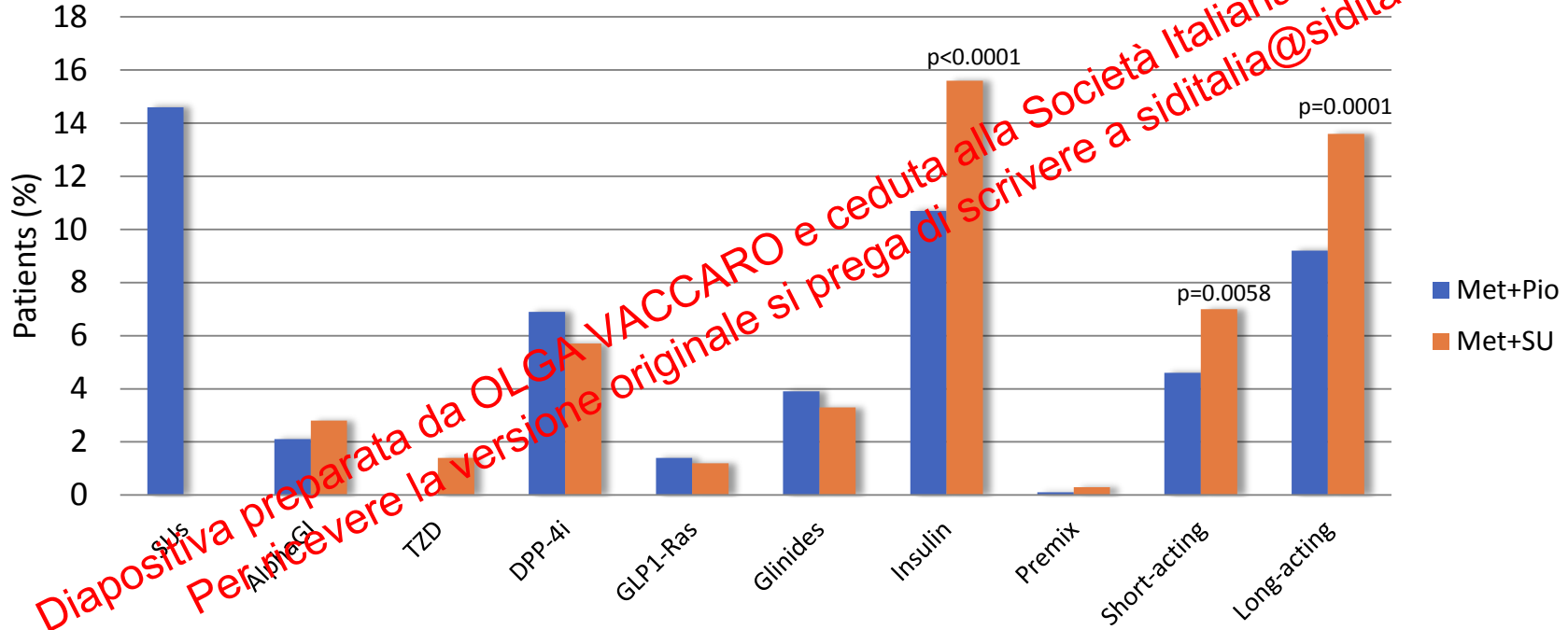
# Study Medications

|                             | Metformin +<br>Pioglitazone<br>(average dose, mg) | Metformin +<br>Sulphonylurea<br>(average dose, mg) |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Pioglitazone</b>         | 23.0±8.6                                          | ---                                                |
| <b>Sulphonylurea</b>        |                                                   |                                                    |
| <b>Glibenclamide (1.6%)</b> | ---                                               | 7.6±4.0                                            |
| <b>Glimepiride (49.9%)</b>  | ---                                               | 2.5±0.9                                            |
| <b>Gliclazide (48.5%)</b>   | ---                                               | 42.0±18.6                                          |

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

Vaccaro O, Masulli M, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep 12

# Introduction of Glucose-lowering Medications during the Trial



# Sulfoniluree e CVD: quesiti aperti

- Tutte le SUs sono uguali?
- Potrebbe il confronto con farmaco attivo non permette di distinguere se l'aumento del rischio CV è assoluto oppure relativo al comparator?

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

## Key messages from the trial (3)

### Safety perspectives

**Heart failure:** slightly but not significantly higher rate with pioglitazone. Few cases over 4,5 years (19 PIO vs. 12 SU, i.e. excess of ~1 case per 1000 patient-year, if any). No fatality. *Remark: NYHA 1-4 were excluded from trial.*

**Pathological bone fractures:** no differences and very few cases over 4,5 years (6 PIO vs. 4 SU, i.e. excess of 0.3 case per 1000 patient-year, if any). *Remark: pathological fractures were focused on.*

**Cancer:** no significant differences (78 PIO vs. 72 SU, i.e. excess of <1 case per 1000 patient-year, if any; bladder cancer 8 vs. 8 cases).

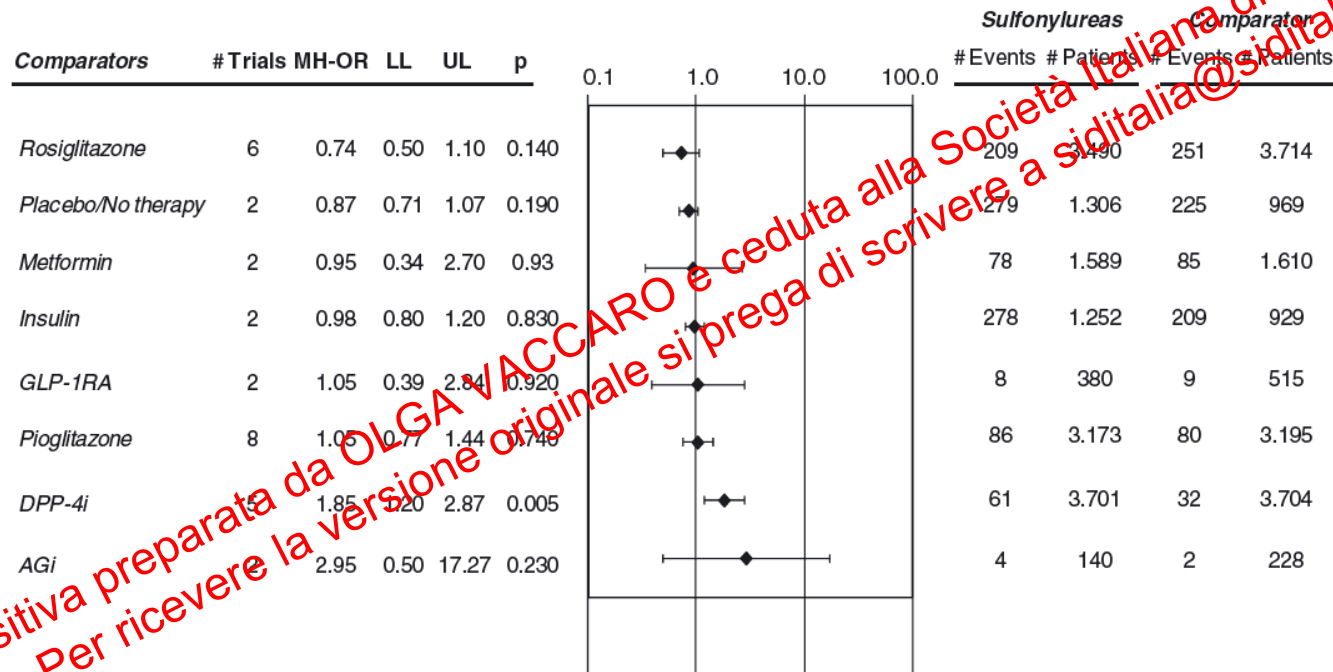
# CVOT with head-to-head comparisons

| Study                                  | Contrast                               | No.            | Age (yr) | Duration (yr) | HbA1c (%) | FU (yr) | Prior CVD (%) | Composite Primary Outcome                       | Result           |
|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------|----------|---------------|-----------|---------|---------------|-------------------------------------------------|------------------|
| RECORD<br><i>Lancet</i><br>2009        | Rosiglitazone vs. SU/MET (dual)        | 4447           | 58       | 7             | 7.9       | 5.5     | 18            | CVD death<br>CVD hospitalization                | No difference    |
| ORIGIN<br><i>NEJM</i> 2012             | Glargine vs. Standard care (combined)  | 12537 (DM 88%) | 63       | 5.5           | 6.4       | 6.2     | 59            | MACE<br>Revascularization<br>HF hospitalization | No difference    |
| SPREAD-DIMCAD<br><i>Diab Care</i> 2013 | Metformin vs. Glipizide (mono)         | 304            | 68       | 6             | 7.1       | 5.0     | 100           | Death<br>MACE<br>Revascularization              | Metformin better |
| TOSCA<br>2017                          | Pioglitazone vs. SU/MET (dual)         | 3028           | 62       | 8             | 7.7       | 4.5     | 11            | Death<br>MACE<br>Revascularization              | No difference    |
| CARDILIMA<br>Expected 2019             | Linsagliptin Glimepiride (mono, combo) | 6041           | 65       | 6             | 7.2       | ~6.0    | 34            | MACE                                            | ???              |

Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)

# Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials

M. Monami<sup>1</sup>, S. Genovese<sup>2</sup> & E. Mannucci<sup>3</sup>

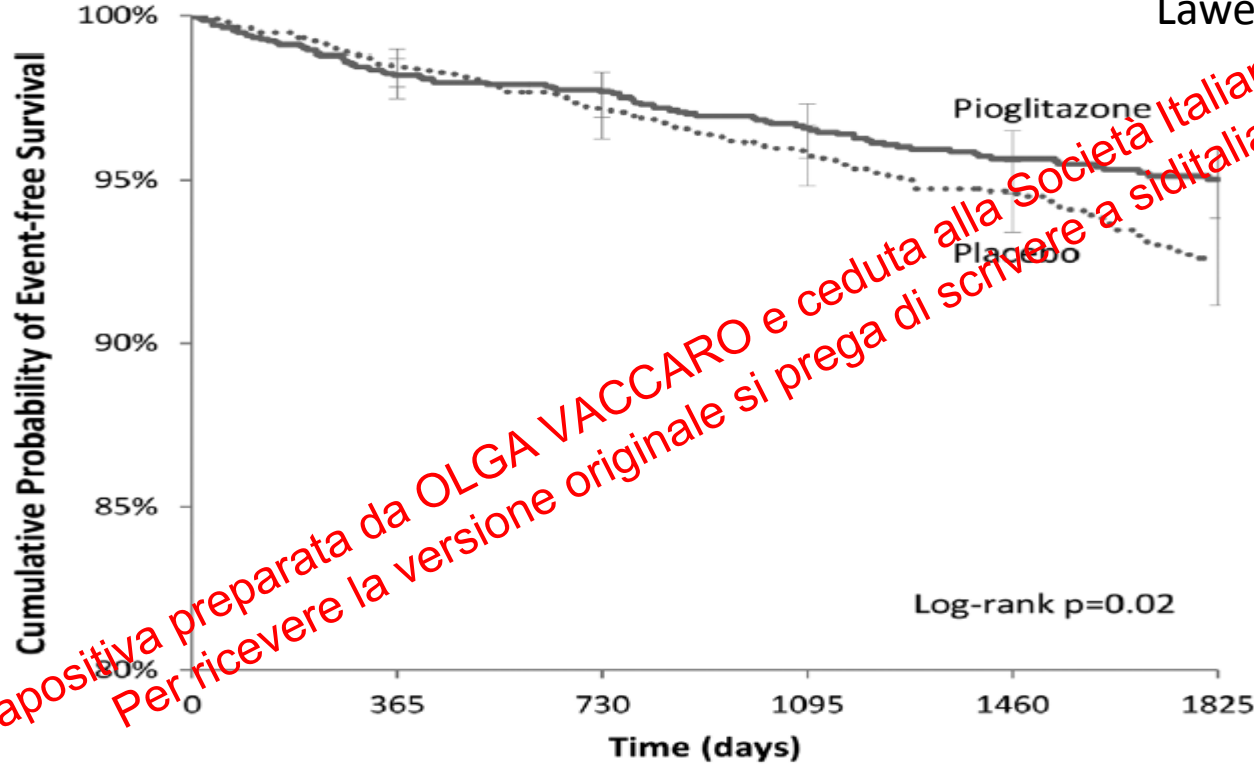


**Figure 4.** Mantel-Haenszel odds ratio with 95% confidence interval [MH-OR (95%, CI)] for major cardiovascular events. Subgroup analyses for different comparator groups. DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

# Cardiac Outcomes After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

Lawrence D, Circulation 2017

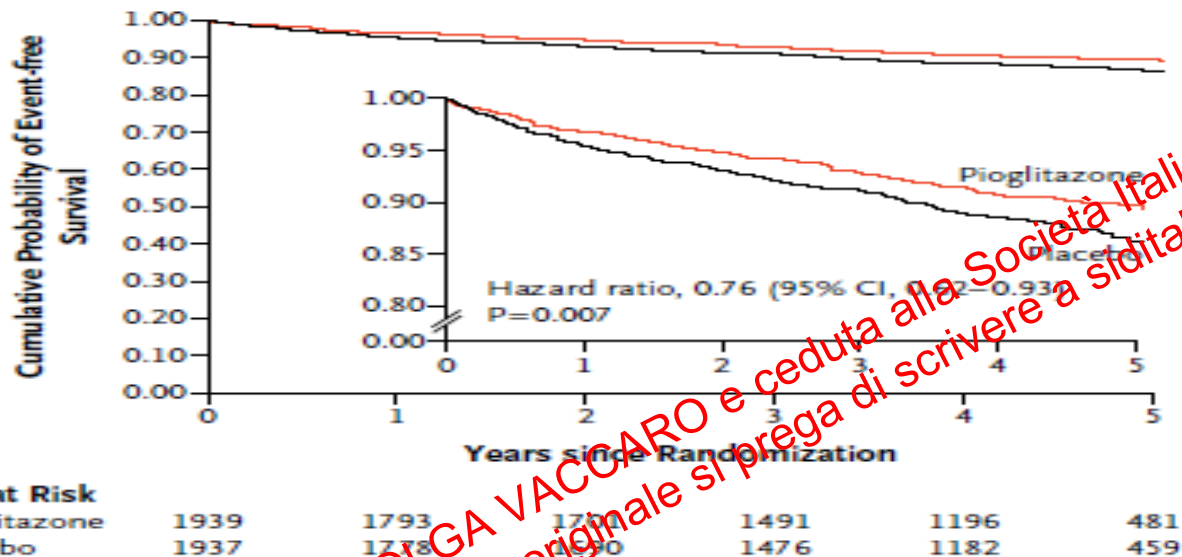
A ACS (2012 criteria)



No. at Risk:

|              |      |      |      |      |      |     |
|--------------|------|------|------|------|------|-----|
| Pioglitazone | 1939 | 1814 | 1741 | 1533 | 1250 | 539 |
| Placebo      | 1937 | 1816 | 1740 | 1529 | 1234 | 517 |

# IRIS study – Primary endpoint: stroke or IMA



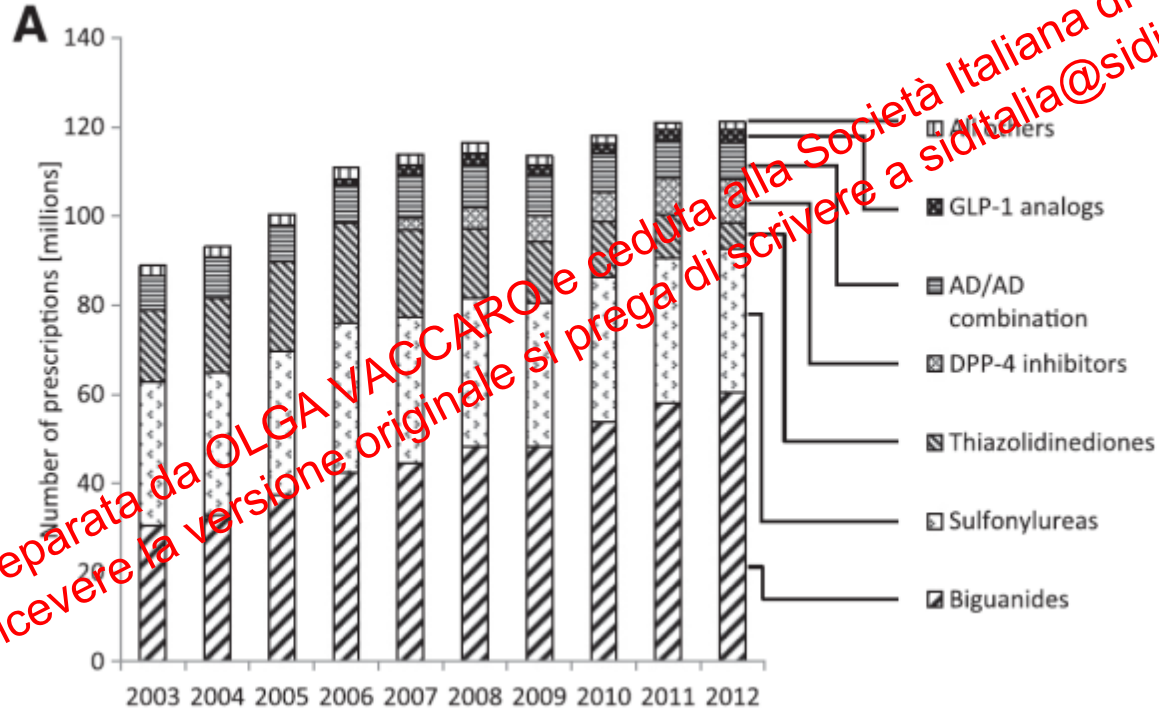
**Figure 1. Primary Outcome.**

By 5 years, the primary outcome (fatal or nonfatal stroke or fatal or non-fatal myocardial infarction) had occurred in 175 of 1939 patients (9.0%) in the pioglitazone group and in 228 of 1937 (11.8%) in the placebo group. The inset shows the same data on an enlarged y axis. The numbers at risk were the numbers of patients who were alive without an event and still being followed at the beginning of each time point.

**Absolute Risk Reduction = 2.9%**

**Relative Risk Reduction = 24%**

# Trends in the use of antidiabetes drugs in USA over 10 years



IMS Health Databases

Hampp C et al, Diabetes Care 2014