

SID ACADEMY 2018



LISTEN, THINK AND PLAN

Metodologia degli studi

clinici in diabetologia

BOLOGNA

20-21 marzo 2018

I trials cardiovascolari in diabetologia

Olga Vaccaro

**Dip. Medicina Clinica e Chirurgia
Università Di Napoli, Federico II**

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

LISTEN, THINK AND PLAN

Dichiaro di NON aver ricevuto negli ultimi due anni
compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o
Diagnostiche

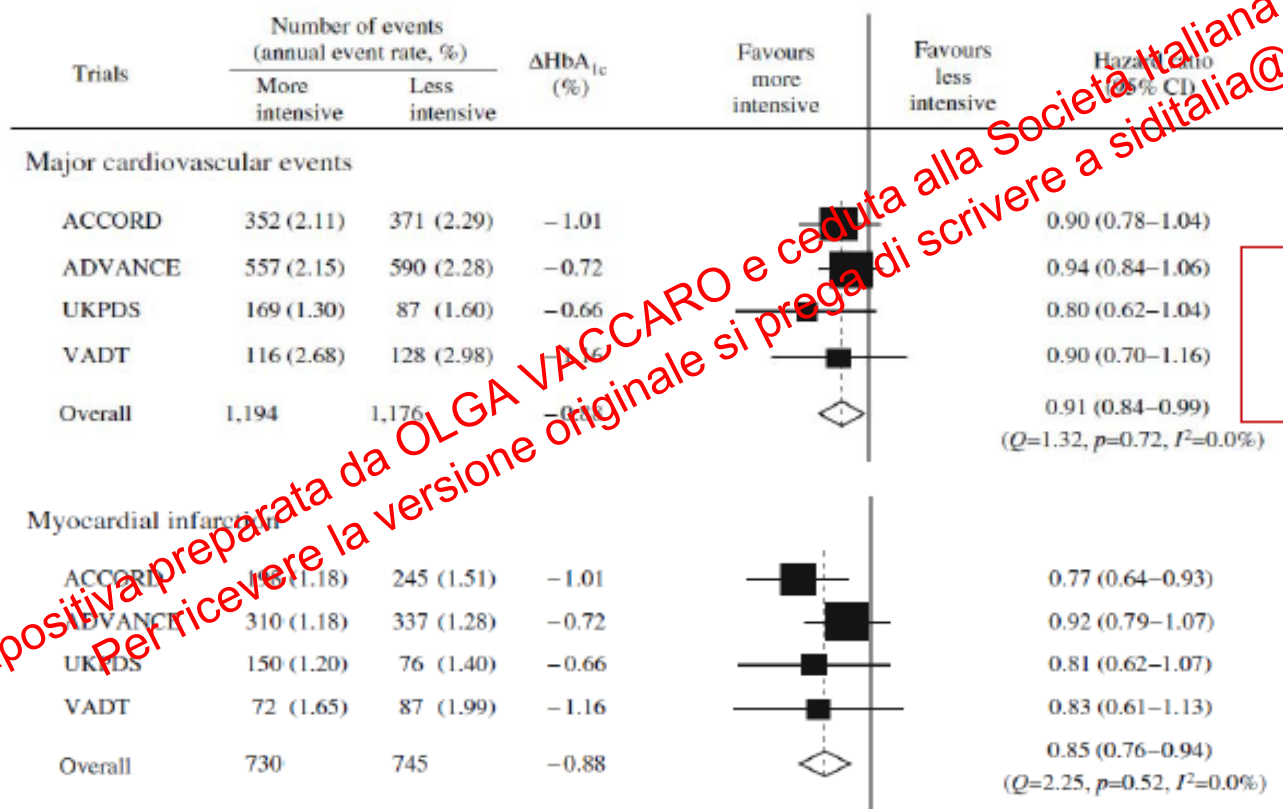
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a osiditalia@siditalia.it

LISTEN, THINK AND PLAN

Studi di prevenzione cardiovascolare nel diabete

- Effetto della ottimizzazione del compenso glicemico
- Effetto del controllo dei fattori di rischio CV
- Effetti cardiovascolari dei farmaci ipoglicemizzanti indipendentemente dall'effetto glicemico

Meta-analysis: glucose control and macrovascular disease



**Major CV
events**
↓9%

MI
↓15%

Controllo glicemico ed incidenza di eventi cardiovascolari- TRIALS clinici controllati e randomizzati

	Età (anni)	Durata diab (anni)	Target glicemico	Farmaco	(%) Con CVD	Eventi CVD	Mortalità CV
UKPDS 33 (1998)	53	0	Glicemia dig <108 mg/dl	SU o insulina	NA	↔	↔
UKPDS 34 (1998)	53	0	Glicemia dig <108 mg/dl	Metformina	NR	↓	↓
ACCORD (2008)	62	10	HbA1c < 6	2 o più classi di IO	35	↔	↑
ADVANCE (2008)	66	7.9	HbA1c ≤ 6.5	Gliclazide + altri farmaci	32	↔	↔
VADT (2009)	60	11.5	HbA1c < 6	Gimepiride o met più rosiglitaz o insulina	40	↔	↔

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

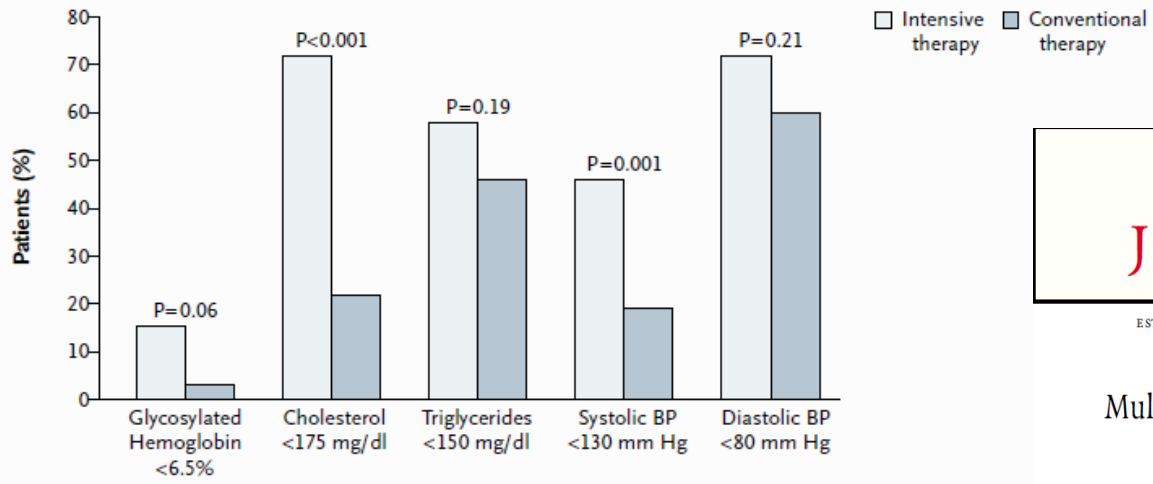
LISTEN, THINK AND PLAN

Studi di prevenzione cardiovascolare nel diabete

- Effetto della ottimizzazione del compenso glicemico
- Effetto del controllo dei fattori di rischio CV
- Effetti cardiovascolari dei farmaci ipoglicemizzanti indipendenti dall'effetto glicemico

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

B



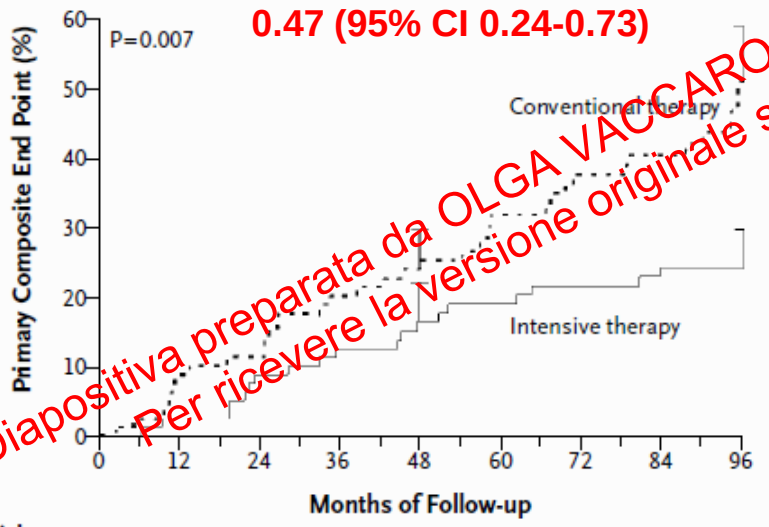
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 30, 2003 VOL. 348 NO. 5

Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes

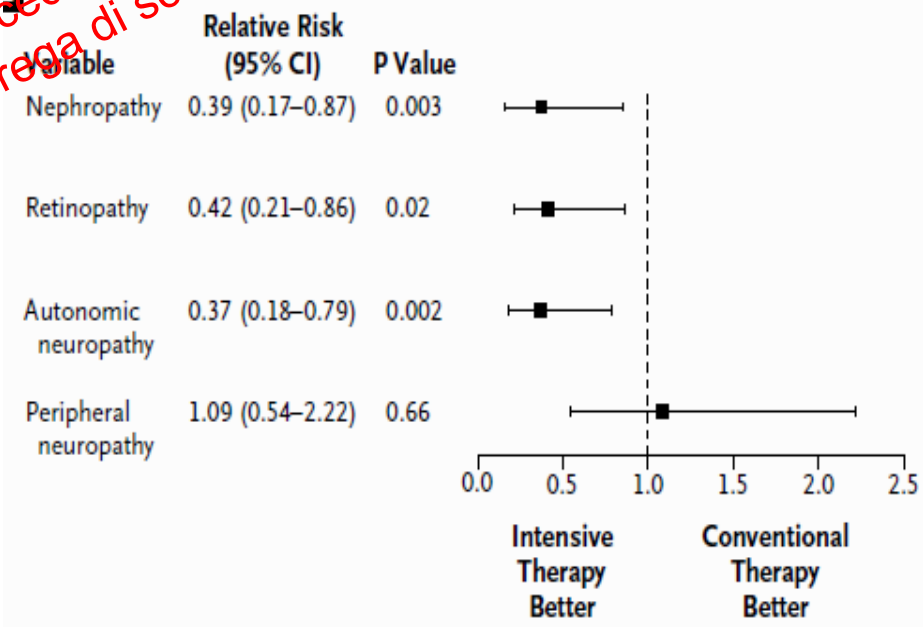
Peter Gaede, M.D., Vibeke Vase, M.D., Ph.D., Nicolai Larsen, M.D., Ph.D., Gunnar V.H. Jensen, M.D., Ph.D., Hans-Justrik Parving, M.D., D.M.Sc., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc.

A



No. at Risk									
Conventional therapy	80	72	70	63	59	50	44	41	13
Intensive therapy	80	78	74	71	66	63	61	59	19

B

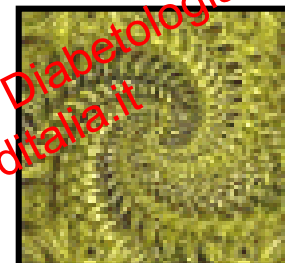




Società Italiana di Diabetologia
(Italian Society of Diabetology)

MIND.IT

Multifactorial Intervention in Type 2
Diabetes - Italy

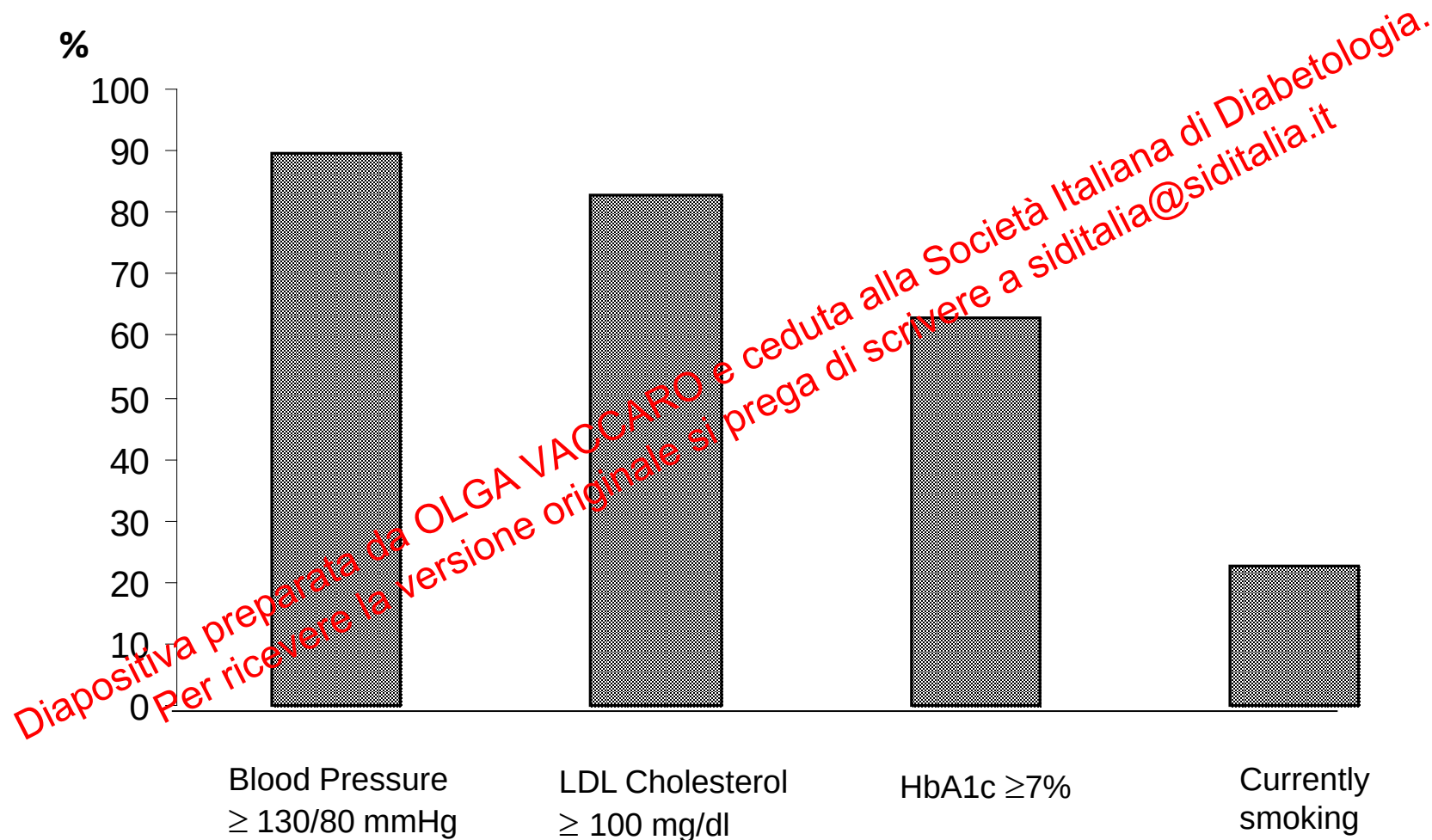


**Multicenter, pragmatic, cluster randomized,
controlled trial on the feasibility and efficacy of a
multifactorial intervention in type 2 diabetes
in clinical practice**



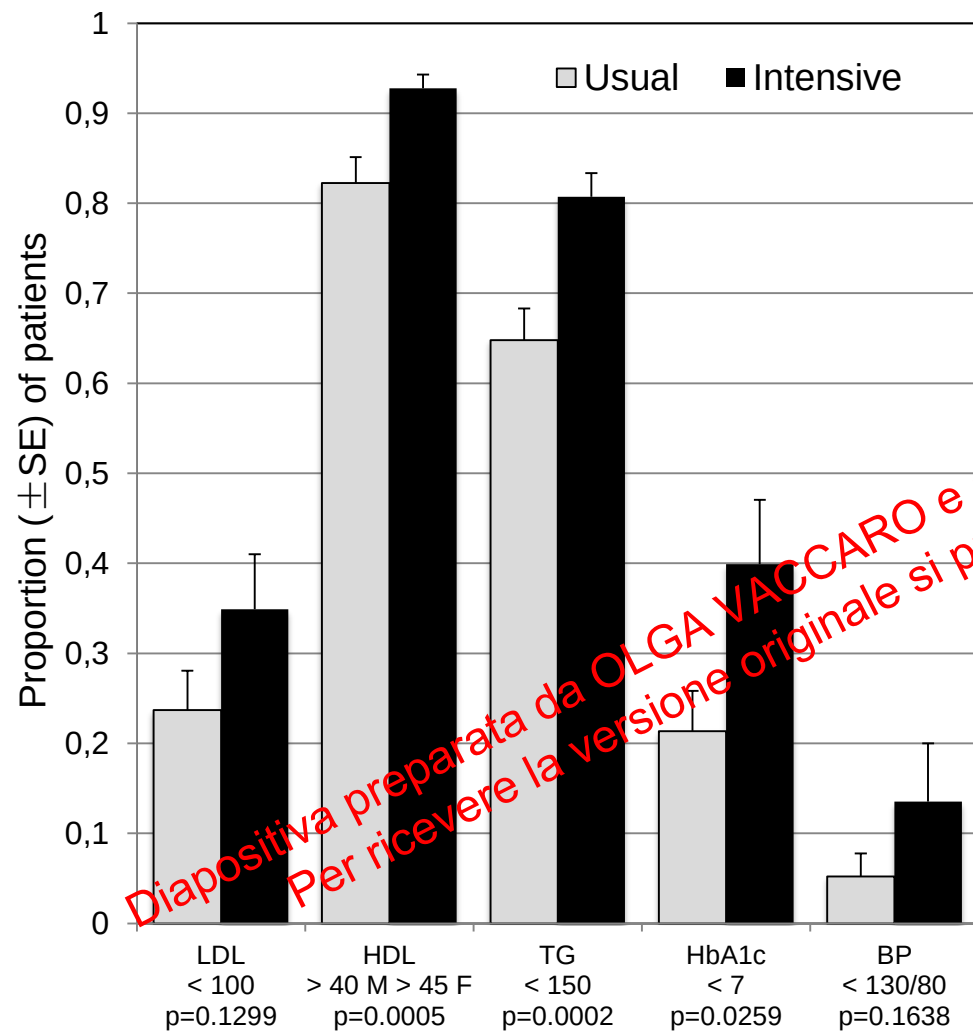
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Proportion (%) of patients **not** achieving the goals for major cardiovascular risk factors set by current guidelines



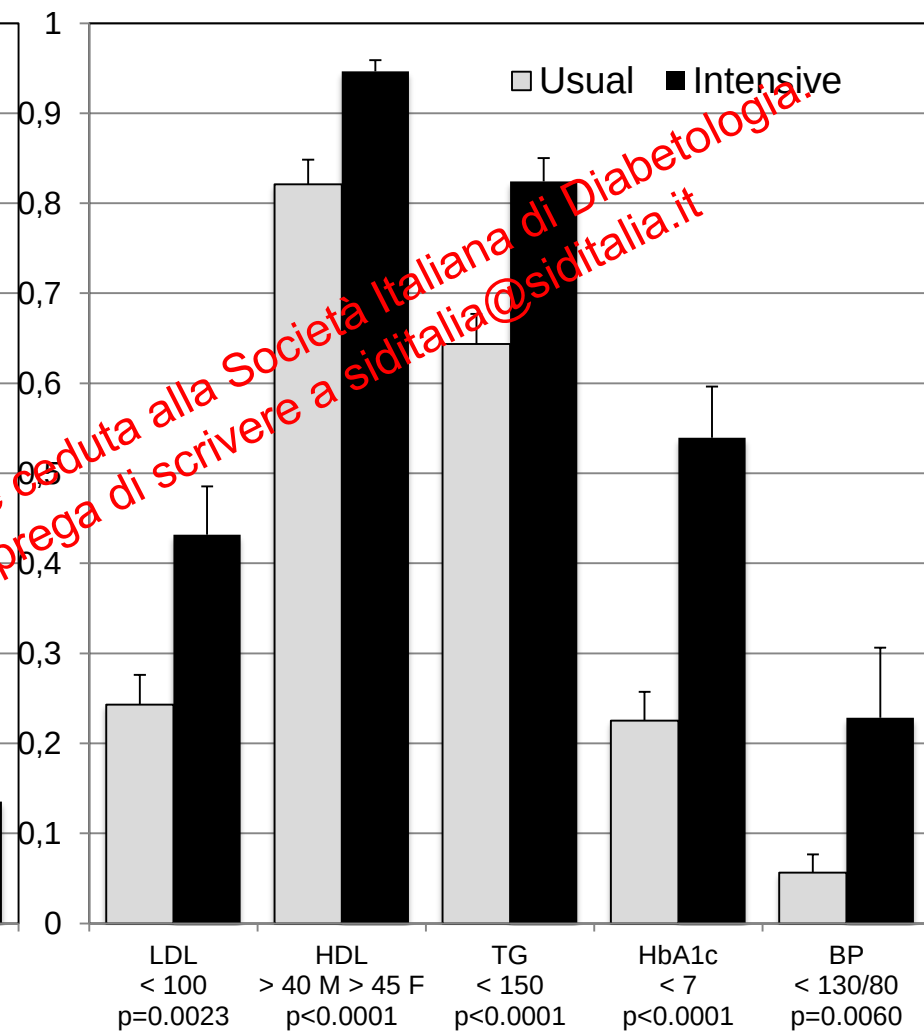
ITT Analysis Set

Usual Care (n=771) Intensive Care (n=521)



As Treated Analysis Set

Usual Care (n=771) Intensive Care (n=411)



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

LISTEN, THINK AND PLAN

Studi di prevenzione cardiovascolare nel diabete

- Effetto della ottimizzazione del compenso glicemico
- Effetto del controllo dei fattori di rischio CV
- Effetti cardiovascolari dei farmaci ipoglicemizzanti indipendenti dall'effetto glicemico

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

Farmaci ipoglicemizzanti ed incidenza di eventi CV- RCT

	Farmaco	Comparatore	Precedente CVD (%)	Riduzione eventi CV
PROActive (2005)	Pioglitazone	Placebo	100	SI
RECORD (2009)	Rosiglitazone	SU/MET	18	NO
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	SI
LEADER (2016)	Liraglutide	Placebo	81	SI
SUSTAIN (2016)	Semaglutide	Placebo	83	SI
CANVAS (2017)	Canagliflozin	Placebo	72	SI
TOSCA (2017)	Pioglitazone	SU	11	No (Yes?)
EXSCCELL (2017)	Exenatide	Placebo		SI

TOSCA.IT è il solo trial pubblicato di confronto testa a testa tra farmaci ipoglicemizzanti in commercio



Caratteristiche dello studio TOSCA.IT

Trial pragmatico

Promosso da SID,

Condotta in collaborazione con AMD ed ANMCO

Finanziato AIFA, SID, Diabete Ricerca

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

www.clinicaltrial.org registration number: NCT00700856

EudraCT number: 2008-000738-39

SCOPO

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

- Incidenza di eventi cardiovascolari e mortalità
- Controllo glicemico e durabilità dell'effetto terapeutico
- Eventi avversi



The scenario of T2DM treatment when TOSCA.IT was designed in 2006

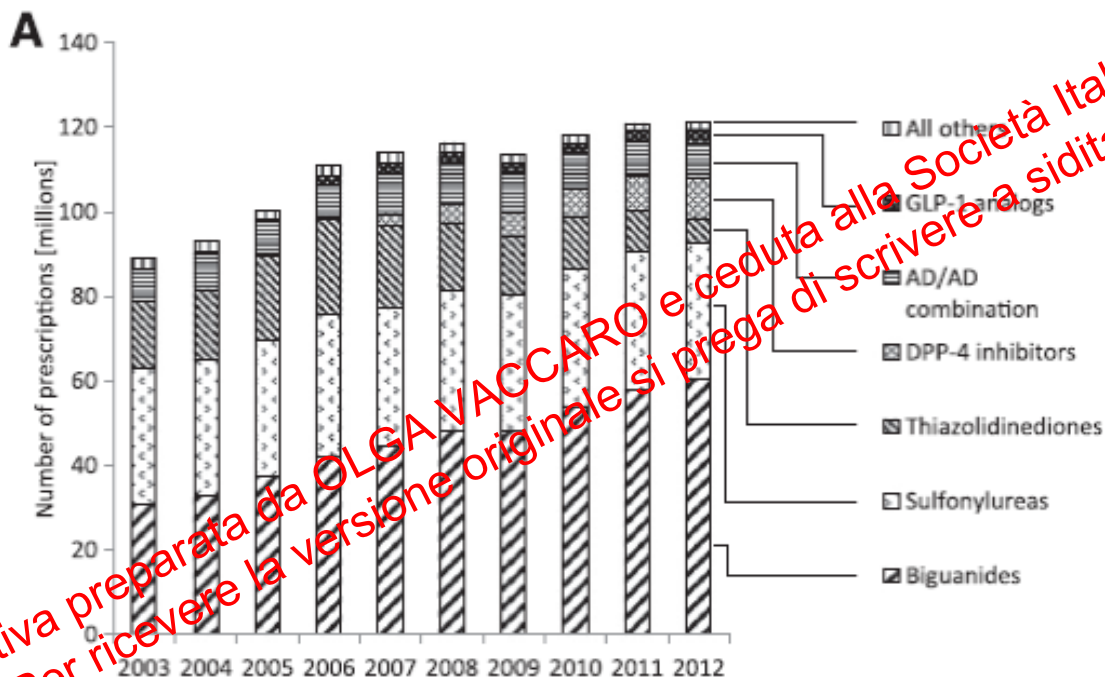
First step: Metformin unless contraindicated or not tolerated.

Second step: Add a sulphonylurea or a thiazolidinedione.

Third step: Triple oral therapy or addition of basal insulin.

* Acarbose might be added at all steps.

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



IMS Health Databases
Hampp C et al
Diabetes Care 2014



Relevant characteristics of Sulfonylureas and Pioglitazone

	Advantages	Disadvantages
SULFONYLUREAS	↓ Microvascular risk	Hypoglycemia
	Extensive experience	Weight gain
	Low cost	Low durability
		Blunts myocardial ischemic preconditioning ?
PIOGLITAZONE	No hypoglycemia	Edema/heart failure
	Durability (?)	Weight gain
	↑ HDL-C	Bone fractures
	↓ Triglycerides	↑ Bladder cancer
	↓ CVD events	

ADA-EASD
Inzucchi S et al,
Diabetes Care 2015

Disegno di studio

- Diabete tipo 2
- Metformina 2g/die
- Età 50 -75 anni
- HbA1c 7-9%
- IMC 20-45 kg/m²

Esclusione:

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

Metformina + Pioglitazone

Metformina + Sulfonilurea

Visite di follow-up ogni sei mesi

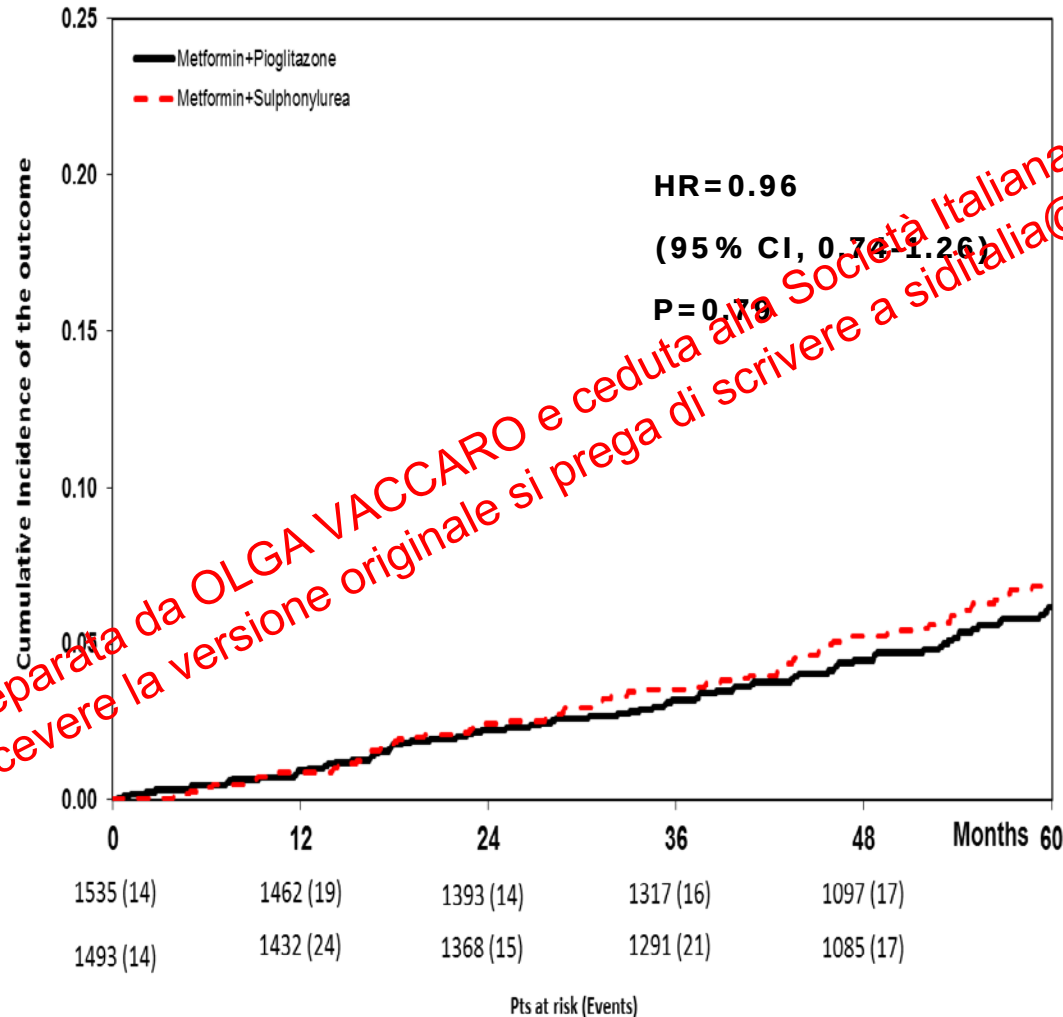
Glibenclamide, gliclazide o glimepiride secondo la pratica locale

Randomizzato, aperto, con aggiudicazione in cieco degli endpoint

■ Pazienti ed investigatori erano a conoscenza del trattamento assegnato

■ Gli eventi end point ed avversi (neoplasie, fratture, scompenso cardiaco) sono stati rivisti ed aggiudicati da una commissione esterna di esperti

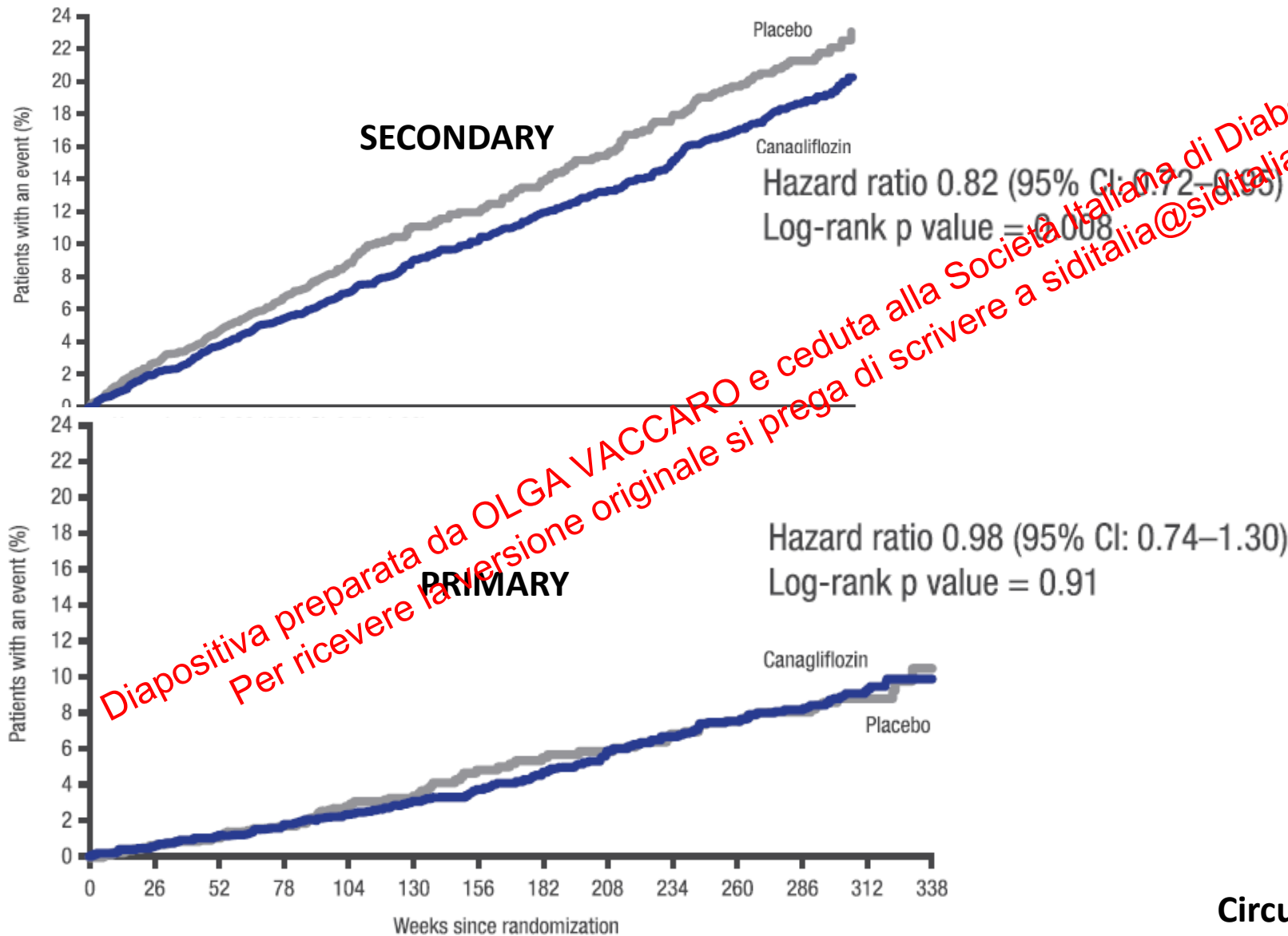
Outcome primario: Morte per tutte le cause, infarto miocardico (IMA), incluso IMA silente, ictus, rivascolarizzazione coronarica in emergenza



Profilo di rischio cardiovascolare nello studio TOSCA (2008-11) e nello studio MIND.IT (2004)

	TOSCA.IT (N=2567)	Studio MIND.IT (N=2465)
Età (anni)	62.1±6.5	61.0±5.9
Durata Diabete (anni)	8.5±5.7	7.9 ±8.6
IMC (Kg/m²)	30.3±4.5	29.7 ±5.4*
PA Sistolica (mm Hg)	135±15	141±21*
PA Diastolica (mm Hg)	80±9	84 ±10*
LDL-Colesterolo (mg/dl)	103±31	130±34*
Trigliceridi (mg/dl)	151 ± 75	164 ± 90
Uso di ipolipidemizzanti %	62.1	27.3*
Uso di antiipertensivi %	92.5	66.4*
Uso di antiaggreganti %	47	23.0

Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events



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

FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Potential Increased Risk of Bladder Cancer After Two Years Exposure

Podcast

Welcome, my name is Jean-fer Sheppard, a pharmacist in the Division of Drug Information. On September 17, 2016, the Food and Drug Administration (FDA) issued a Drug Safety Communication announcing that the agency is reviewing data from an ongoing, year-long epidemiologic study designed to evaluate whether Actos, pioglitazone, is associated with an increased risk of bladder cancer. Findings from studies in animals and humans suggest there is a potential safety risk that needs further study.

Actos is used along with diet and exercise to control blood sugar in people with type 2 diabetes mellitus.

Bladder cancer is estimated to occur in 20 per 100,000 persons per year in the United States and is thought to be higher in cigarette smokers.

The drug manufacturer, Takeda, has conducted a planned analysis of the study data at the two-year mark, and submitted their results to FDA. Overall, there was no statistically significant association between Actos exposure and bladder cancer risk. However, further analyses were also performed looking at how long patients had been on Actos and the total amount of the drug they received during that time. An increased risk of bladder cancer was observed among patients with the longest exposure to Actos as well as in those exposed to their highest cumulative dose of Actos.

At this time, FDA has not concluded that Actos increases the risk of bladder cancer. Its review is ongoing and the Agency will provide the public with more information in the future.

- Healthcare providers should continue to follow the recommended dosing of the drug label when prescribing Actos.
- Patients should continue to take Actos as prescribed and should not stop taking it without healthcare provider input.
- Patients who are concerned about the potential risk associated with using Actos should discuss their healthcare provider.

Actos was approved July 19, 2006 for the treatment of adults and adolescents to improve blood sugar control in people with type 2 diabetes mellitus. The approved label states that the drug is contraindicated for patients who are receiving or have received Actos.

In planned risk-benefit studies of pioglitazone, bladder tumors were

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

di Domenico De Felice | 24 marzo 2016

Sospetto legittimo tra pioglitazone e cancro alla vescica. Inchiiesta a Torino, Takeda risponde

Una nota azienda e 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'appropriatea selezione ed esclusione dei pazienti

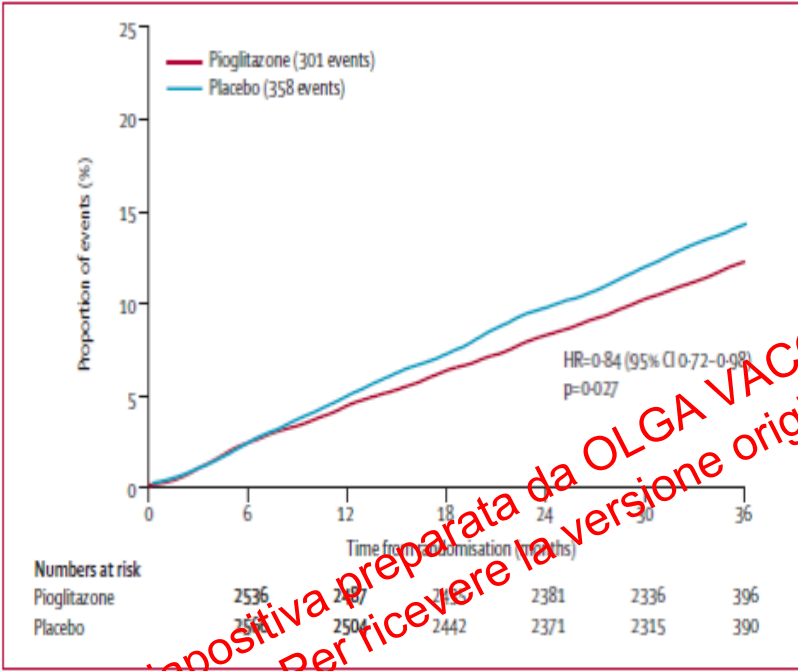
Outcomes cardiovascolari

Analisi "on treatment"

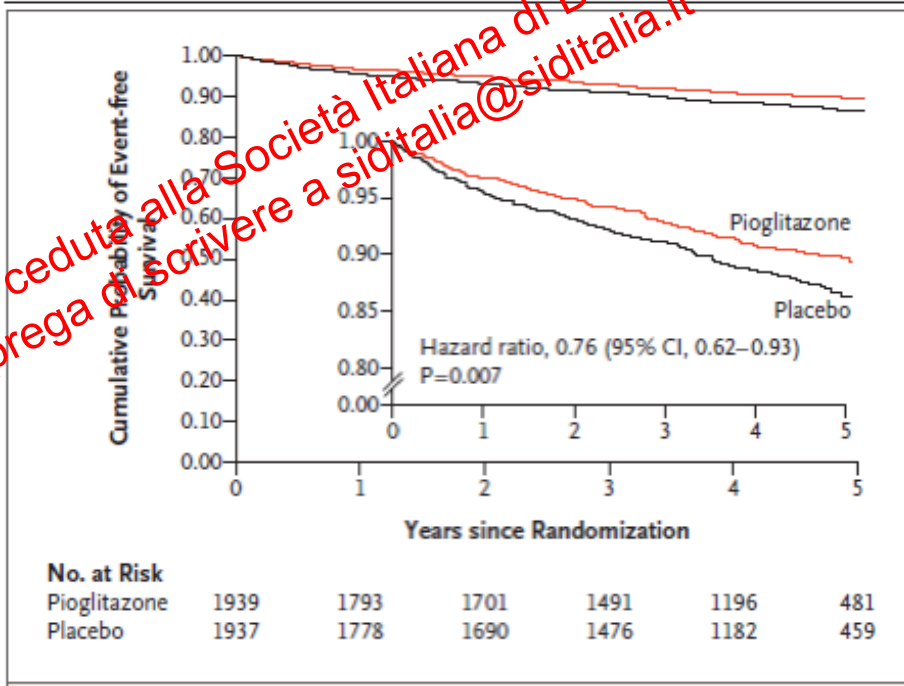
Outcome	HR (95 % CI) Pio vs. SU	P
Outcome primario	0.82 (0.60-1.10)	0.19
Principale outcome secondario	0.67 (0.47-0.96)	0.03

Principale outcome secondario : Morte CV, IMA (incluso IMA silente), ictus, rivascularizzazione coronarica ed extracoronarica, amputazione maggiore

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



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



Key secondary endpoint:
Death from any cause,
non-fatal MI, stroke

Primary outcome
fatal or nonfatal stroke or MI



Messaggi chiave (1)

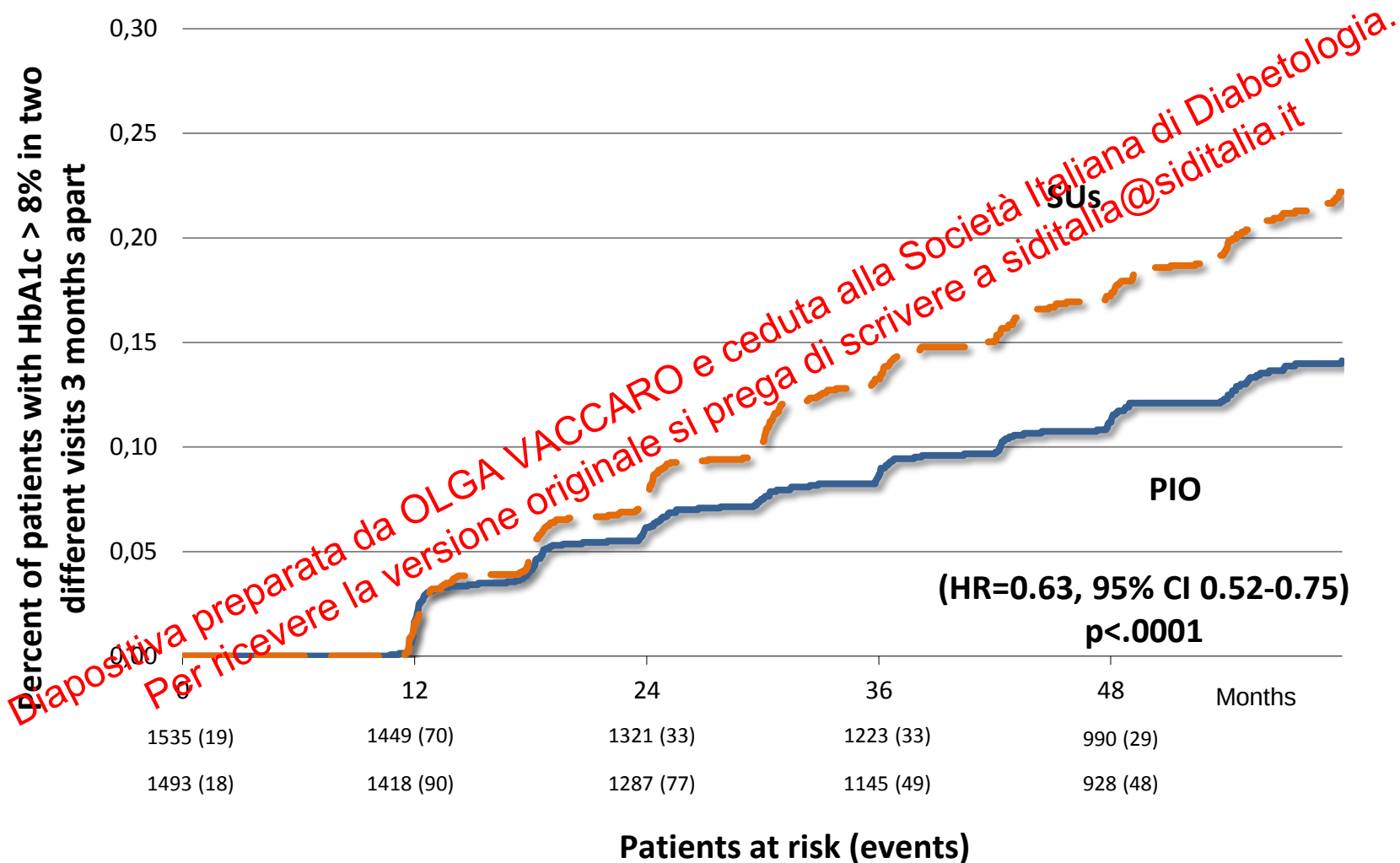
Effetti cardiovascolari

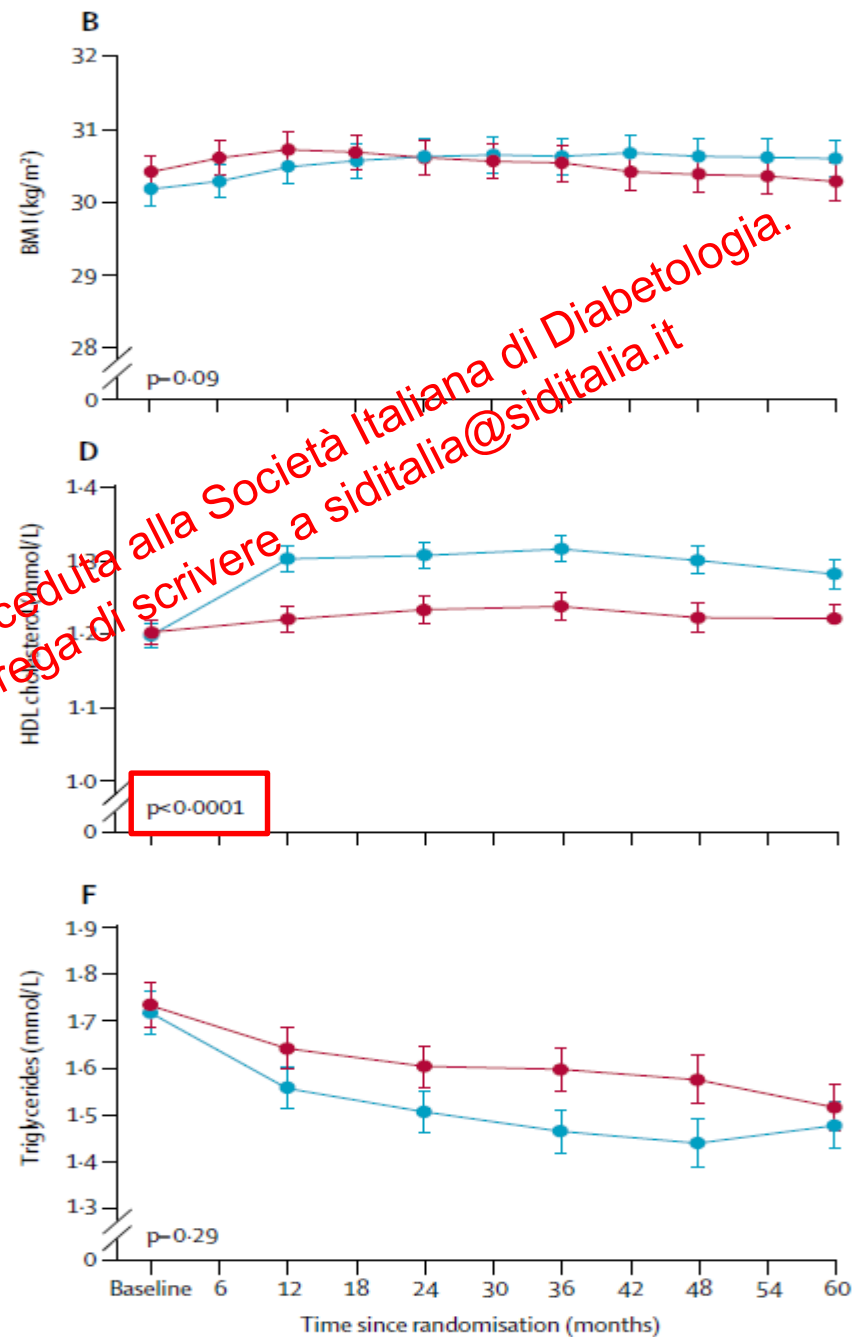
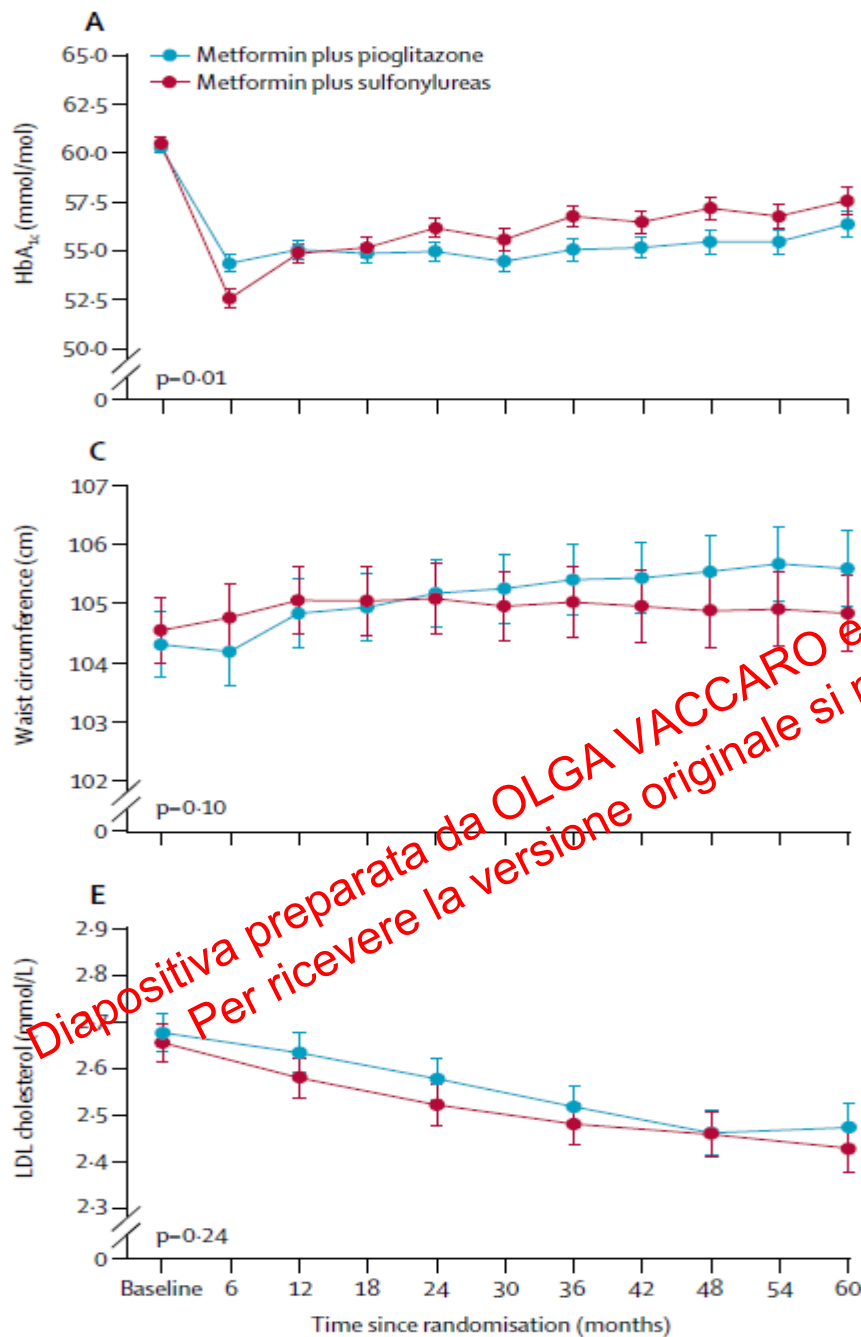
L'incidenza di eventi CV nella popolazione studiata è molto inferiore all'atteso, e suggerisce una modifica nella storia naturale del diabete rispetto al rischio CV

In pazienti senza un precedente evento CV trattati con metformina e non controllati l'aggiunta di pioglitazone o di una SU (glimepiride o gliclazide) sono entrambe scelte plausibili



Fallimento secondario dei farmaci instudio





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



Messaggi chiave (2)

Controllo glicemico : il pioglitazone è più vantaggioso

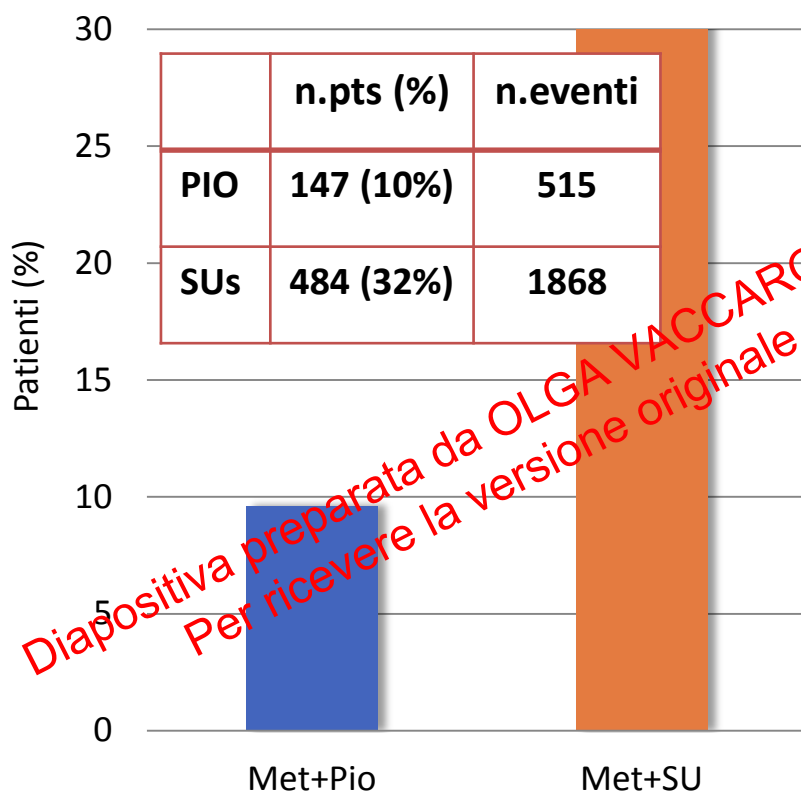
Migliore persistenza dell'effetto ipoglicemizzante e minore uso di terapia insulinica

Basso rischio di ipoglicemie e non ipoglicemie gravi

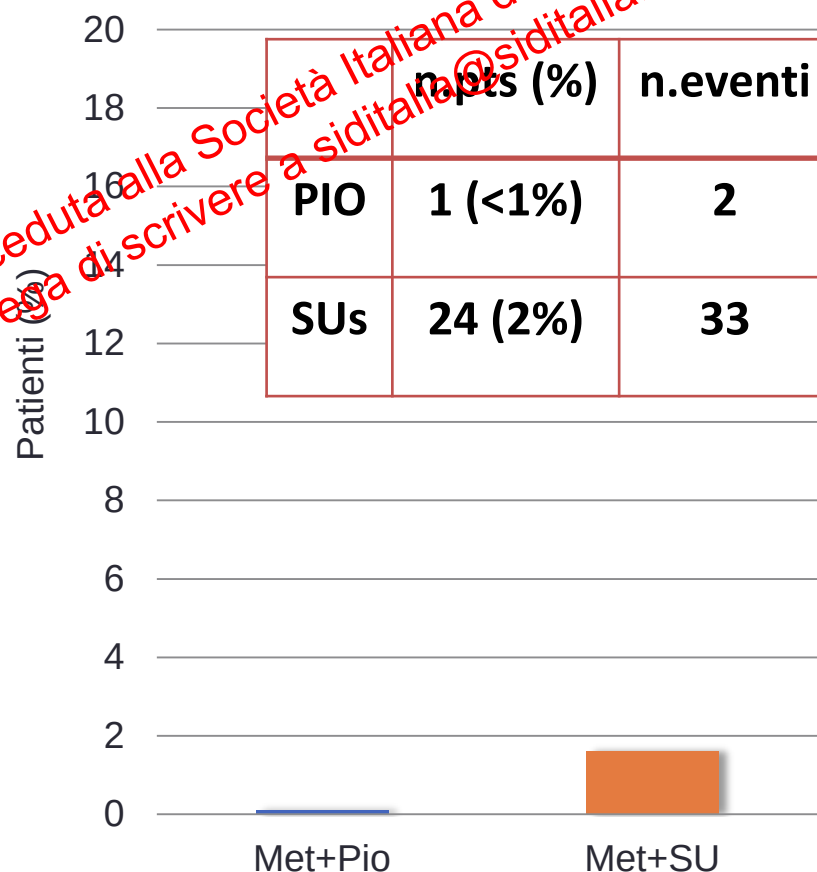
L'incremento di peso è molto modesto con entrambi i trattamenti

Ipoglicemie

Moderate



Severe



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

Eventi avversi

	Pioglitazone n.pts (%)	Sulfonilurea n.pts (%)	P value
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
Edema maculare	7 (0.5)	3 (0.2)	0.34
Neoplasie	78 (4.0)	71 (4.2)	0.68
Neoplasie vescica	8 (0.52)	8 (0.54)	1.00



Messaggi chiave (2)

Sicurezza

In pazienti senza un precedente evento CV trattati con metformina e non controllati l'aggiunta di pioglitazone o di una SU (glimepiride o gliclazide) si associano ad un basso rischio di eventi avversi clinicamente rilevanti

In conclusione

Soggetti con malattia CV :

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 (60%):

- dopo fallimento della monoterapia con metformina, la scelta dovrebbe ricadere su farmaci che hanno un favorevole rapporto rischio/beneficio.

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

- L'evidenza disponibile, in larga parte rappresentata dallo studio TOSCA.IT, indica che sia il pioglitazone che le SU sono efficaci e sicuri come terapia di seconda linea in aggiunta alla metformina e hanno un elevato rapporto efficacia/costi.
- Tuttavia il pioglitazone ha effetti metabolici significativamente migliori e sembrerebbe in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari di natura aterosclerotica

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