



# Share the experience

**Bologna**

21-22 Giugno 2019



## Il trattamento con farmaci incretinici: le evidenze dallo studio DARWIN-T2D

**Gian Paolo Fadini**

**Dipartimento di Medicina, Università di Padova  
U.O.C. Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Padova**

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

Il prof. Gian Paolo Fadini dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Abbott
- Astrazeneca
- Boehringer
- Lilly
- MSD
- Mundipharma
- Novartis
- Novonordisk
- Sanofi

*Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.)*



**Clinical characteristics of type 2 diabetic patients at the time they start Dapagliflozin in the real world.**

**A retrospective multicenter descriptive study**

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

# **DARWIN-T2D: Study features & objectives**

DARWIN-T2D is a **nation-wide, multicenter, retrospective** study to evaluate Dapagliflozin in the real world clinical practice of Diabetology centers in Italy.

## **Primary objective**

To describe the baseline clinical characteristics of type 2 diabetic patients who start Dapagliflozin in the real world

## **Secondary objectives**

To describe the heterogeneity, regional variations, and temporal trends of the baseline clinical characteristics

## **Exploratory objectives**

To describe the changes in glycemic and non-glycemic efficacy parameters at the first available follow-up visit, at least 3 months after starting dapagliflozin.

To preliminarily compare the baseline characteristics and the changes in glycemic and non-glycemic efficacy parameters between patients who start **Dapagliflozin, a DPP-4 inhibitor, a long acting GLP-1RA, or gliclazide**

## Primary results

Received: 23 January 2018 | Revised: 23 February 2018 | Accepted: 4 March 2018

DOI: 10.1111/dom.13280

WILEY

### BRIEF REPORT

## Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice: An Italian multicentre retrospective study

Gian Paolo Fadini MD<sup>1</sup>  | Giancarlo Zatti MD<sup>1</sup> | Ileana Baldi PhD<sup>2</sup> | Daniele Bottigliengo<sup>2</sup>  
| Agostino Consoli<sup>3</sup> | Andrea Giaccari MD<sup>4</sup> | Giorgio Sesti<sup>5</sup> | Angelo Avogaro MD<sup>1</sup>  |  
for the DARWIN-T2D network

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

**Meta-analisi**

**Revisioni sistematiche**

**Studi clinici randomizzati**

**Studi di coorte**

**Studi caso-controllo**

**Serie di casi**

**Singolo caso**

**Opinioni di esperti**

**Ricerca su animali**

**Ricerca In vitro**



**Quando esistono già RCTs sull'argomento:**

- Confermare o meno gli effetti nella pratica clinica
- Valutare altre popolazioni
- Valutare altri endpoint (es. costi, ...)

**Quando non esistono RCTs sull'argomento:**

- Fornire info su come disegnare RCT dedicati
- Generare ipotesi
- Fornire evidenze di livello medio

ORIGINAL RESEARCH

# Comparative Effectiveness of DPP-4 Inhibitors Versus Sulfonylurea for the Treatment of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice: A Retrospective Multicenter Real-World Study

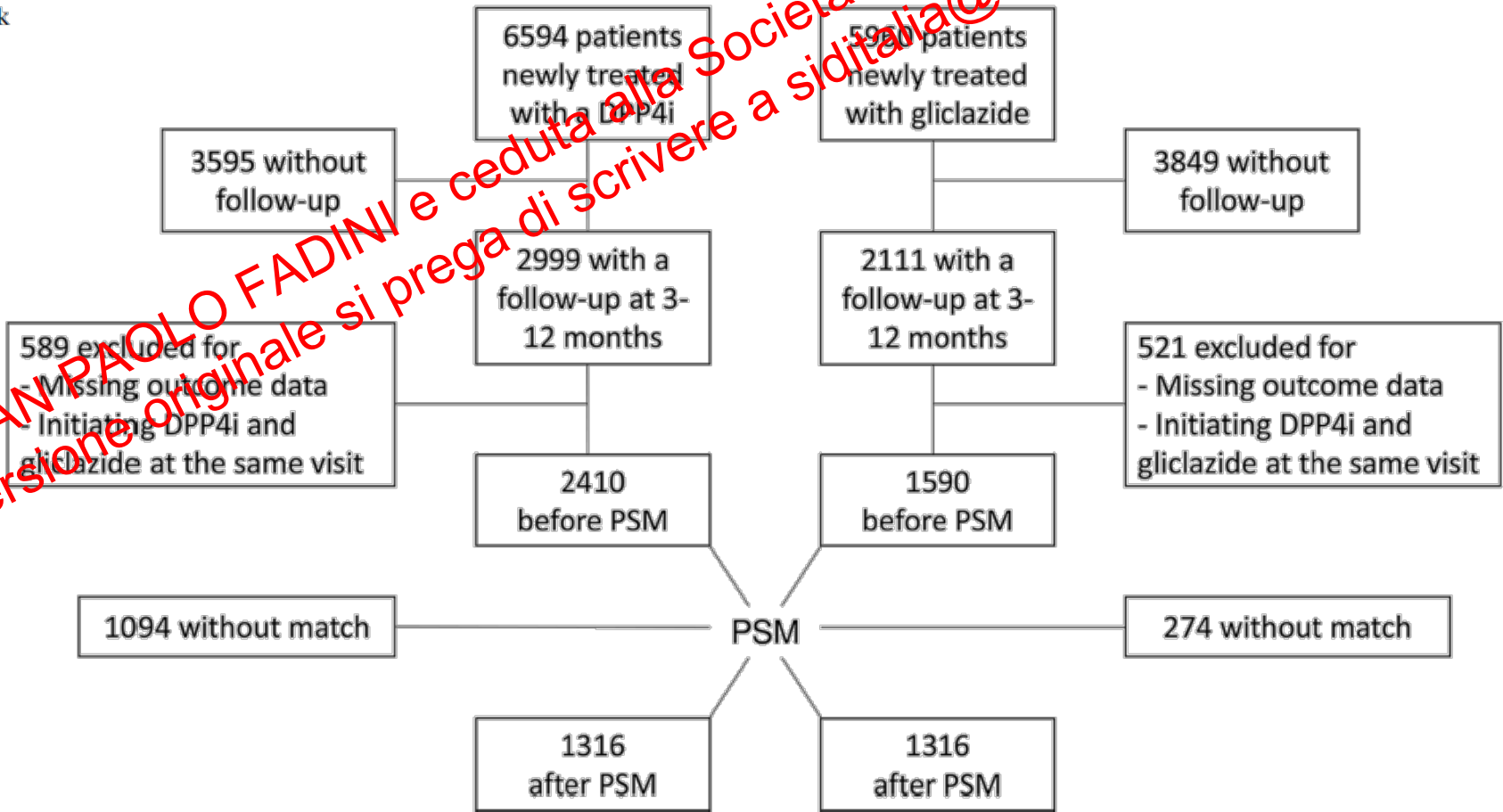
Gian Paolo Fadini  On behalf of the DARWIN-T2D Network

## Metanalysis of RCTs

The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

Basem M. Mishriky<sup>a</sup>, Boyle M. Cummings<sup>b,\*</sup>, Robert J. Tanenberg<sup>c</sup>

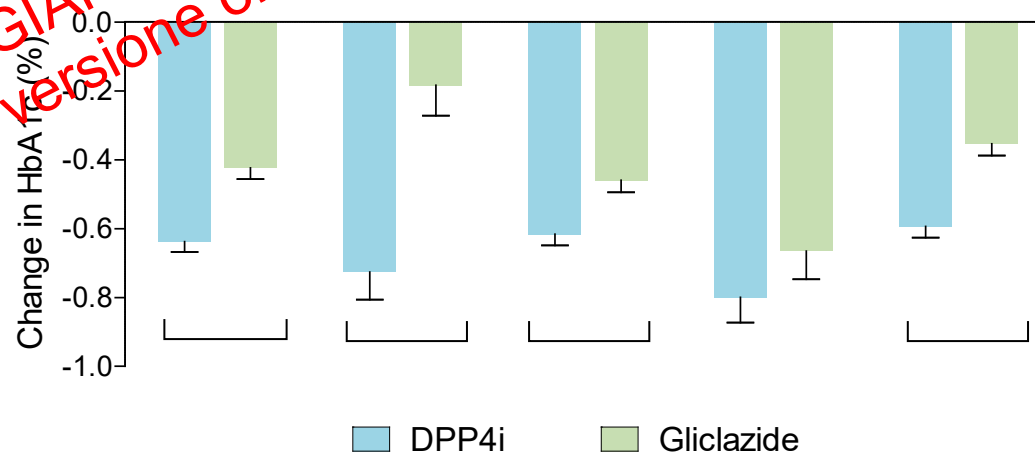
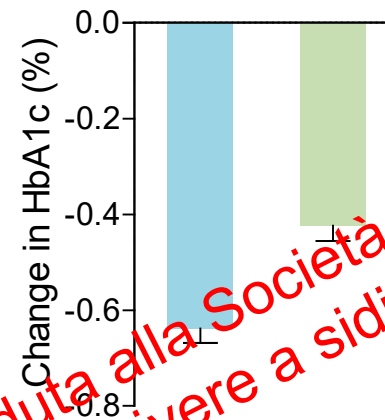
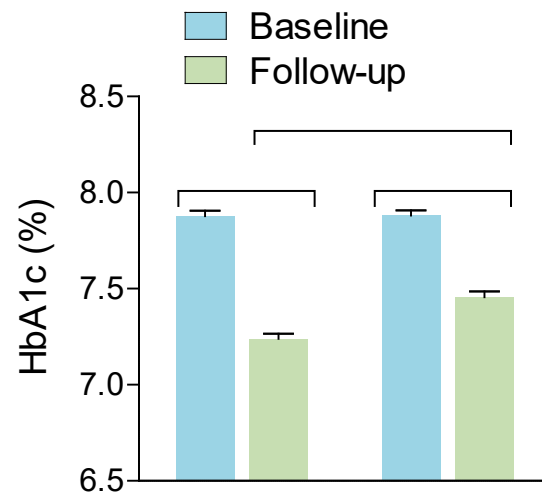
*SUs more effective at 3 months  
but not at 12 or >12 months*



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



## Average gliclazide dose 30-40 mg/day



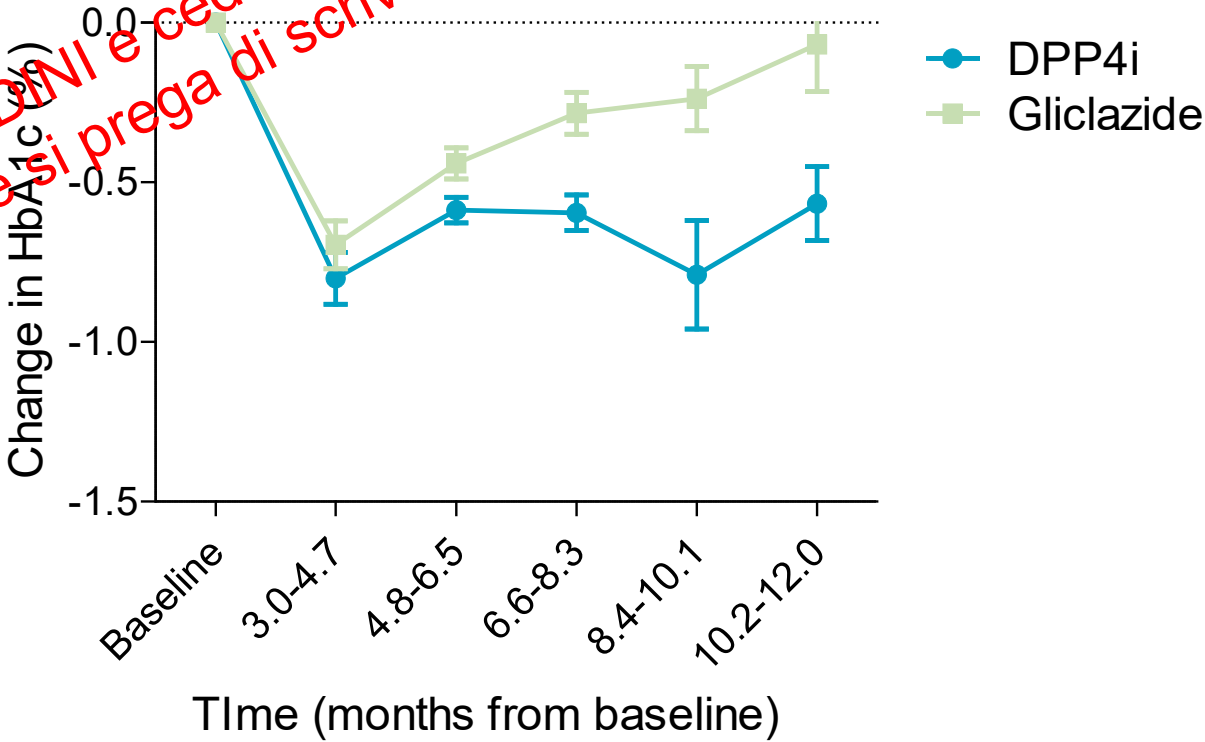
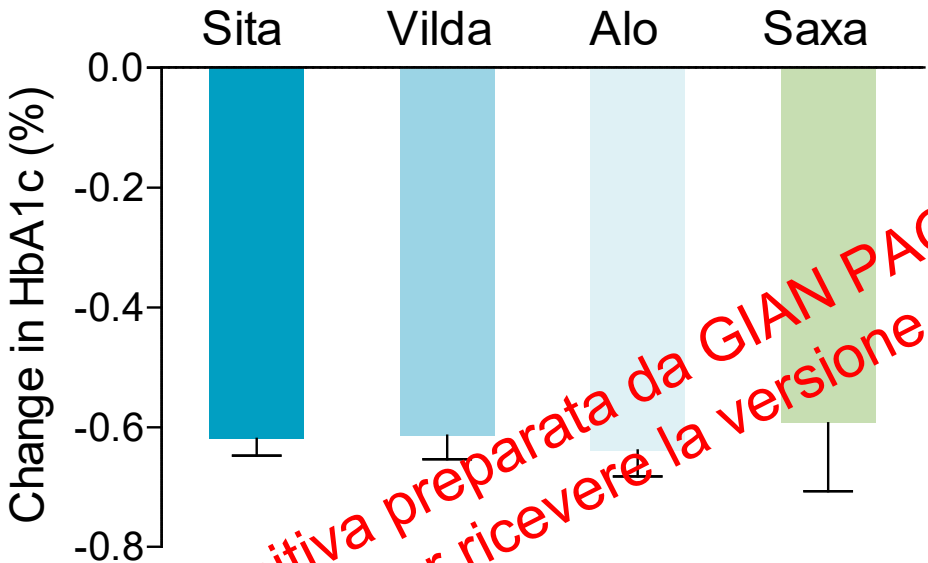
Diapositiva preparata da GIAN PAOLO FADINI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.  
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a [siditalia@siditalia.it](mailto:siditalia@siditalia.it)



ORIGINAL RESEARCH

# Comparative Effectiveness of DPP-4 Inhibitors Versus Sulfonylurea for the Treatment of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice: A Retrospective Multicenter Real-World Study

Gian Paolo Fadini  On behalf of the DARWIN-T2D Network



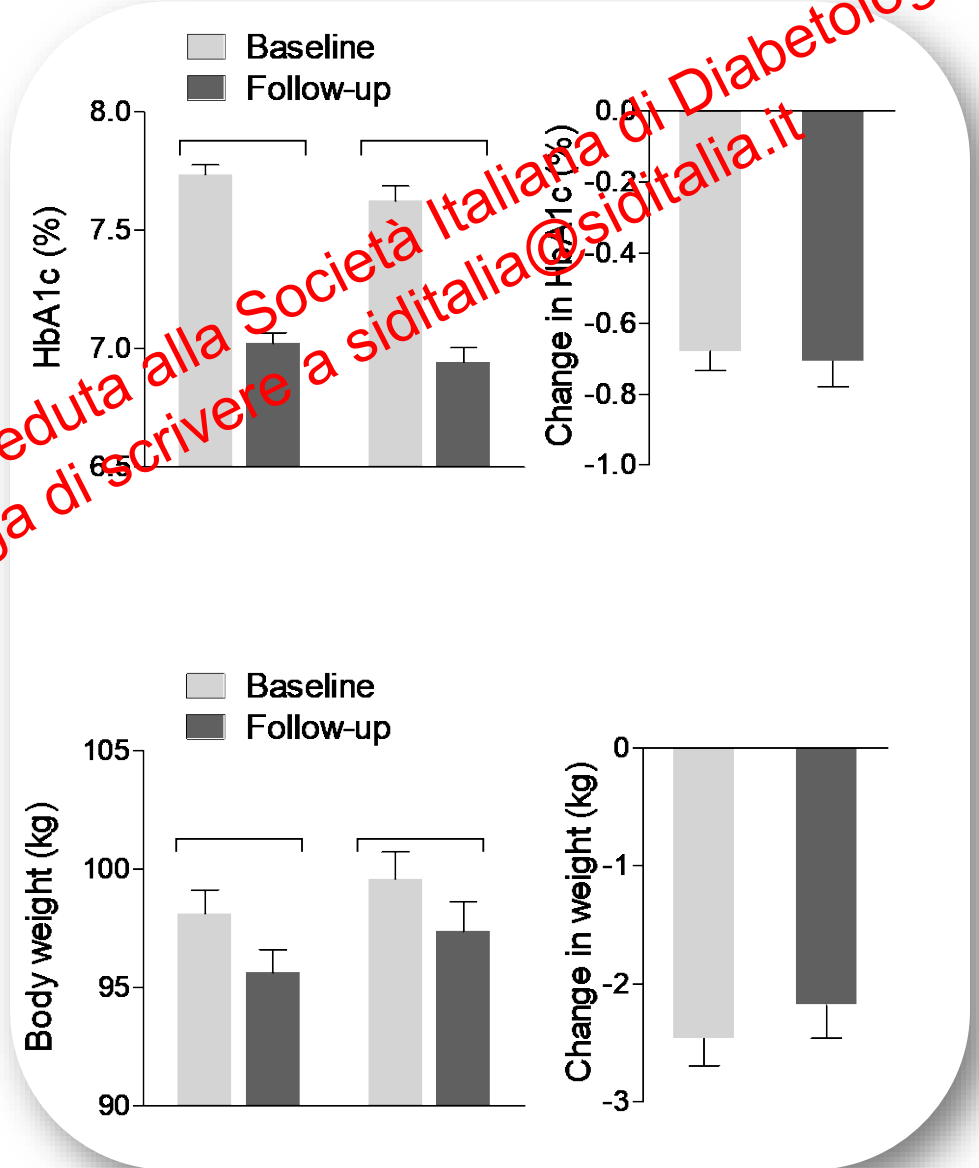
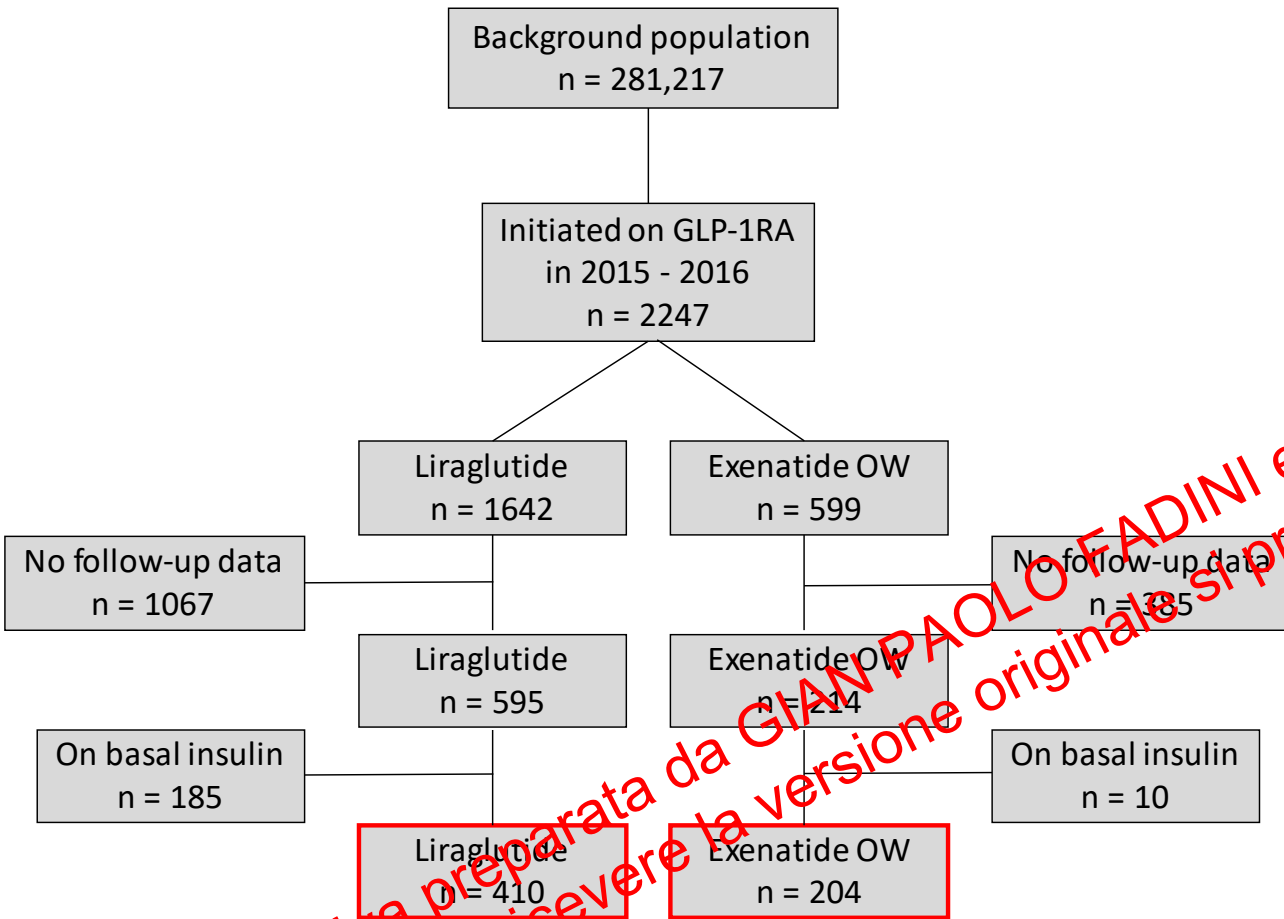
# Take home messages

- Alle dosi utilizzate nella pratica clinica DPP-4i mostrano un effetto ipoglicemizzante maggiore di SU, soprattutto come add-on avanzato.

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



# GLP-1RA intraclass comparison



# DARWIN-T2D vs DURATION-6

| Study characteristics            | DURATION-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DARWIN-T2D                  |       |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------|
| Design                           | Randomized open-label                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Observational retrospective |       |
| Period                           | 2010-2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2015-2016                   |       |
| Centres / countries involved     | 105 / 19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 46 / 1                      |       |
| Total number of patients         | 911                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 614                         |       |
| Follow-up duration, weeks        | 1.8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1.8                         |       |
| Therapies                        | <p><b>Procedures</b></p> <p>Liraglutide was uptitrated from 0.6 mg per day, to 1.2 mg per day, then to 1.8 mg per day. Each titration was to be completed after at least 1 week, but could be delayed if the patient had severe nausea or vomiting as established by the investigator. <u>Patients not tolerating the 1.8 mg liraglutide dose by week 4 were withdrawn from the study.</u> Laboratory testing was done at a central laboratory (Quintiles West London, UK) with standard methods. We measured concentrations of total amylase, pancreatic lipase, and calcitonin throughout the study.</p> <p>The study included a 10 week extension period after discontinuation of study drug administration to follow-up any potential safety signals of either drug. This follow-up visit occurred either 10 weeks after visit 11 (week 26) or at early discontinuation. This report is limited to on-treatment, 26-week efficacy, and safety data.</p> |                             |       |
| Background therapy               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |       |
| Liraglutide dose, mg per day     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |       |
| Baseline patient characteristics |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |       |
| Age, years                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             | 61    |
| Male, %                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             | 54    |
| HbA1c, %                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             | 7.7   |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             | 35    |
| SBP/DBP, mmHg                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             | 40/81 |
| Total cholesterol, mg/dL         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             | 176   |
| HDL cholesterol, mg/dL           | 45                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                             |       |
| LDL cholesterol, mg/dL           | 98                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                             |       |
| Efficacy / effectiveness         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                             |       |
| HbA1c, Liraglutide               | -0.7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -0.7                        |       |
| HbA1c, Exenatide                 | -2.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -2.2                        |       |
| Body weight, kg                  | -2.68                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -2.2                        |       |
| Body weight, Exenatide OW, kg    | -2.68                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -2.2                        |       |

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

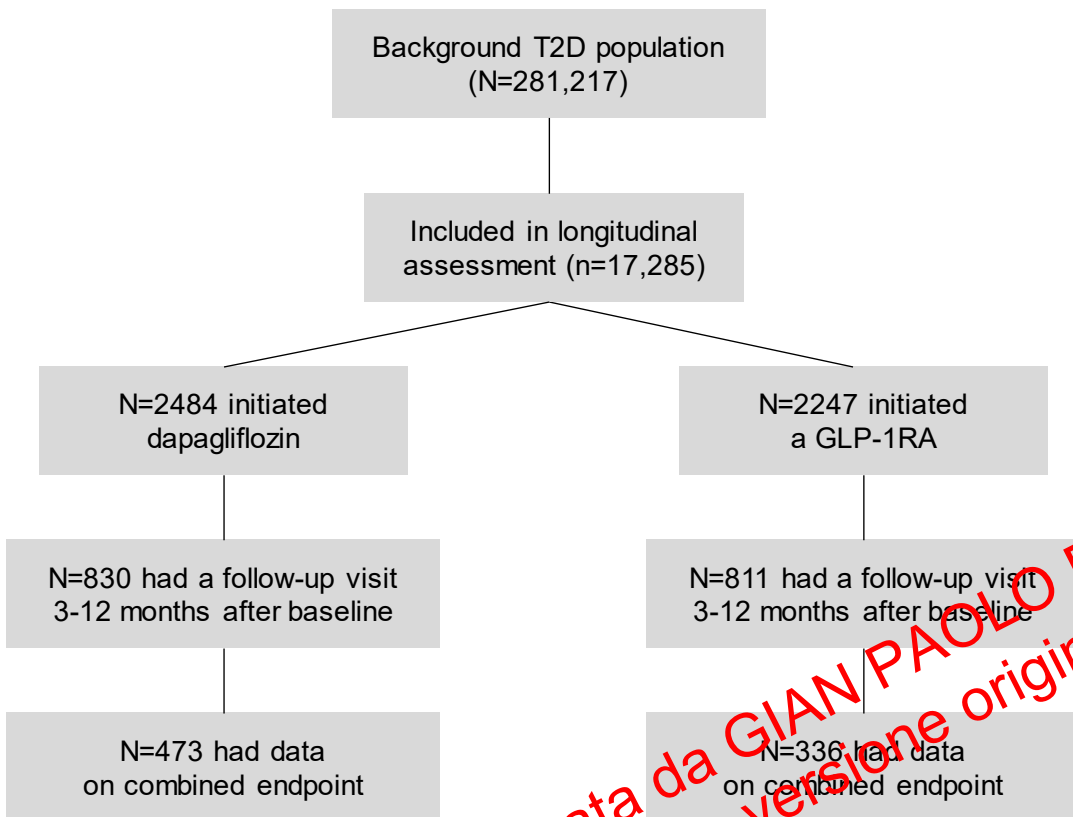
# Take home messages

- Alle dosi utilizzate nella pratica clinica DPP-4i mostrano un effetto ipoglicemizzante maggiore di SU, soprattutto come add-on avanzato.
- Alle dosi utilizzate nella pratica clinica non si osservano le differenze osservate in un trial di confronto tra GLP-1RA

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

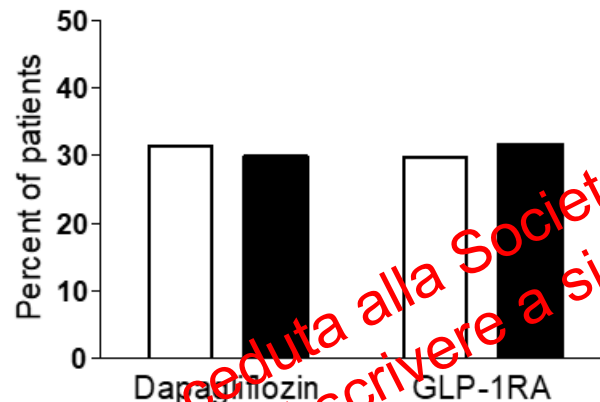


# Dapagliflozin versus GLP-1RA

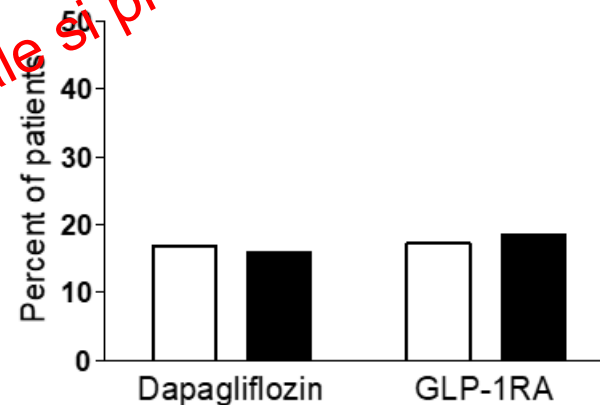


HbA1c declined significantly more in the GLP-1RA group (by  $0.32 \pm 0.07\%$ ;  $p < 0.001$ )

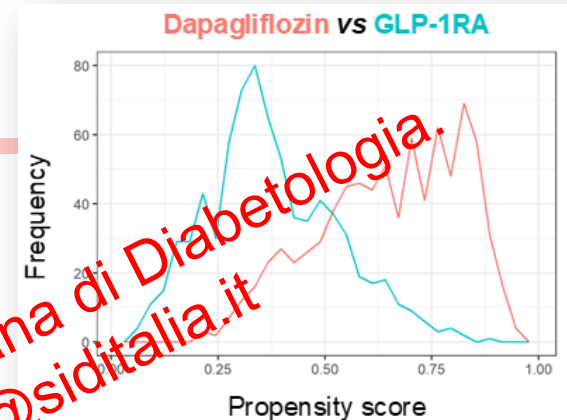
Any reduction in A1c, BW, and SBP



$\Delta A1c > 0.5\%$ ,  $\Delta BW > 2$  kg,  $\Delta SBP > 2$  mmHg



□ Observed  
■ Adjusted



# Take home messages

- Alle dosi utilizzate nella pratica clinica DPP-4i mostrano un effetto ipoglicemizzante maggiore di SU, soprattutto come add-on avanzato.
- Alle dosi utilizzate nella pratica clinica non si osservano le differenze osservate in un trial di confronto tra GLP-1RA
- GLP-1RA ed SGLT-2i possono essere equamente efficaci su endpoint multipli, ma GLP-1RA risultano più potenti sulla glicata



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





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

# **DARWIN-FUP: Study features & objectives**

DARWIN-FUP is a **nation-wide, multicenter, retrospective** study to compare the efficacy of Dapagliflozin versus DPP-4i in the real world clinical practice of Diabetology centers in Italy.

## **General Objective**

**To compare the efficacy of the SGLT2i dapagliflozin versus DPP-4i on a combined endpoint composed by changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure.**

## **Primary endpoint**

Simultaneous improvement of HbA1c (at least -0.5%), body weight (at least -2 kg), and systolic blood pressure (at least -2 mmHg).

## **Secondary endpoints**

Simultaneous improvement of HbA1c (any reduction), body weight (any reduction), and systolic blood pressure (any reduction).

## **Exploratory endpoint**

Variation in the overall complication burden, defined as new occurrence or worsening of any microangiopathy and new occurrence or worsening of any macroangiopathy.

# DARWIN-FUP

(dapagliflozin vs DPP-4i)



## Center recruitment

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| First EC clearance    | Feb 2018 |
| No. Centers qualified | 65       |
| No. Centers active    | 45       |

## Software development

March 2018

## Patient data collection

|                          |                         |
|--------------------------|-------------------------|
| First Center in          | Oct 2018                |
| No. Centers with data in | 42                      |
| No. of patients          |                         |
| Total population         | 282,912 cross-sectional |
| Dapagliflozin            | 3053 with f-up          |
| DPP-4i                   | 5850 with f-up          |

Target = 1130

Target = 1130



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



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