

# Nous antidiabètics. Estat actual de la qüestió

Dr. Joan-Antoni Vallès  
Metge Farmacòleg Clínic

XIV Jornades d'Actualització Terapèutica  
2 juliol 2014

# Nous antidiabètics

<b>Insulina Detemir (Levemir):</b>	<b>Juny 2004</b>
<b>Insulina Glargina (Lantus):</b>	<b>Setembre 2006</b>
<b>Exenatida diària (Byetta):</b>	<b>Novembre 2006</b>
<b>Sitagliptina (Januvia):</b>	<b>Març 2007</b>
<b>Vildagliptina (Galvus):</b>	<b>Setembre 2008</b>
<b>Liraglutida (Victoza):</b>	<b>Juliol 2009</b>
<b>Saxagliptina (Onglyza):</b>	<b>Novembre 2009</b>
<b>Exenatida setm. (Bydureon):</b>	<b>Agost 2011</b>
<b>Linagliptina (Trajenta):</b>	<b>Setembre 2011</b>
<b>Dapagliflozina (Forxiga):</b>	<b>Novembre 2012</b>
<b>Lixisenatida (Lyxumia):</b>	<b>Febrer 2013</b>
<b>Insulina Degludec (Tresiba):</b>	<b>Març 2013 (No com)</b>
<b>Alogliptina (Vipidia):</b>	<b>Gener 2014 (No com)</b>
<b>Canagliflozina (Invokana):</b>	<b>Maig 2014 (No com)</b>
<b>Albiglutida (Eperzan):</b>	<b>Maig 2014 (No com)</b>
<b>Empagliflozina (Jardiance):</b>	<b>Juny 2014 (No com)</b>

# Nous antidiabètics

I. Detemir (Levemir)  
I. Glargina (Lantus)  
I Degludec (Tresiba)

Exenatida diària  
(Byetta)

Liraglutida  
(Victoza)

Exenatida setm  
(Bydureon)

Lixisenatida  
(Lyxumia)

Albiglutida  
(Eperzan)

Sitagliptina  
(Januvia)

Vildagliptina  
(Galvus)

Saxagliptina  
(Onglyza)

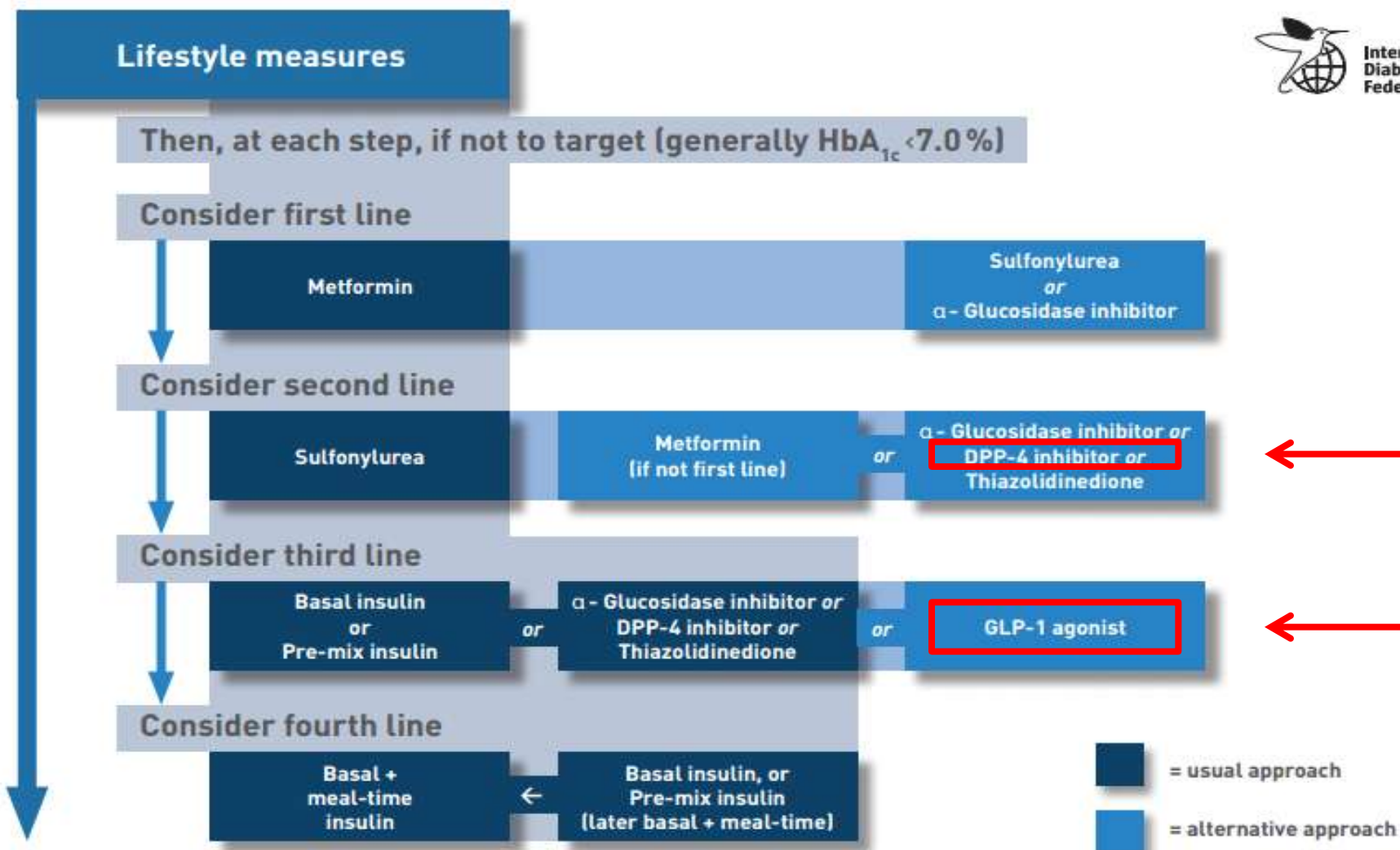
Linagliptina  
(Trajenta)

Alogliptina  
(Vipidia)

Dapagliflozina (Forxiga)  
Canagliflozina (Invokana)  
Empagliflozina (Jardiance)



## IDF Treatment Algorithm for People with Type 2 Diabetes



PAUTES  
D'HARMONITZACIÓ  
FARMACOTERAPÈUTICA  
PHF-APC\*

**N.01/2013**

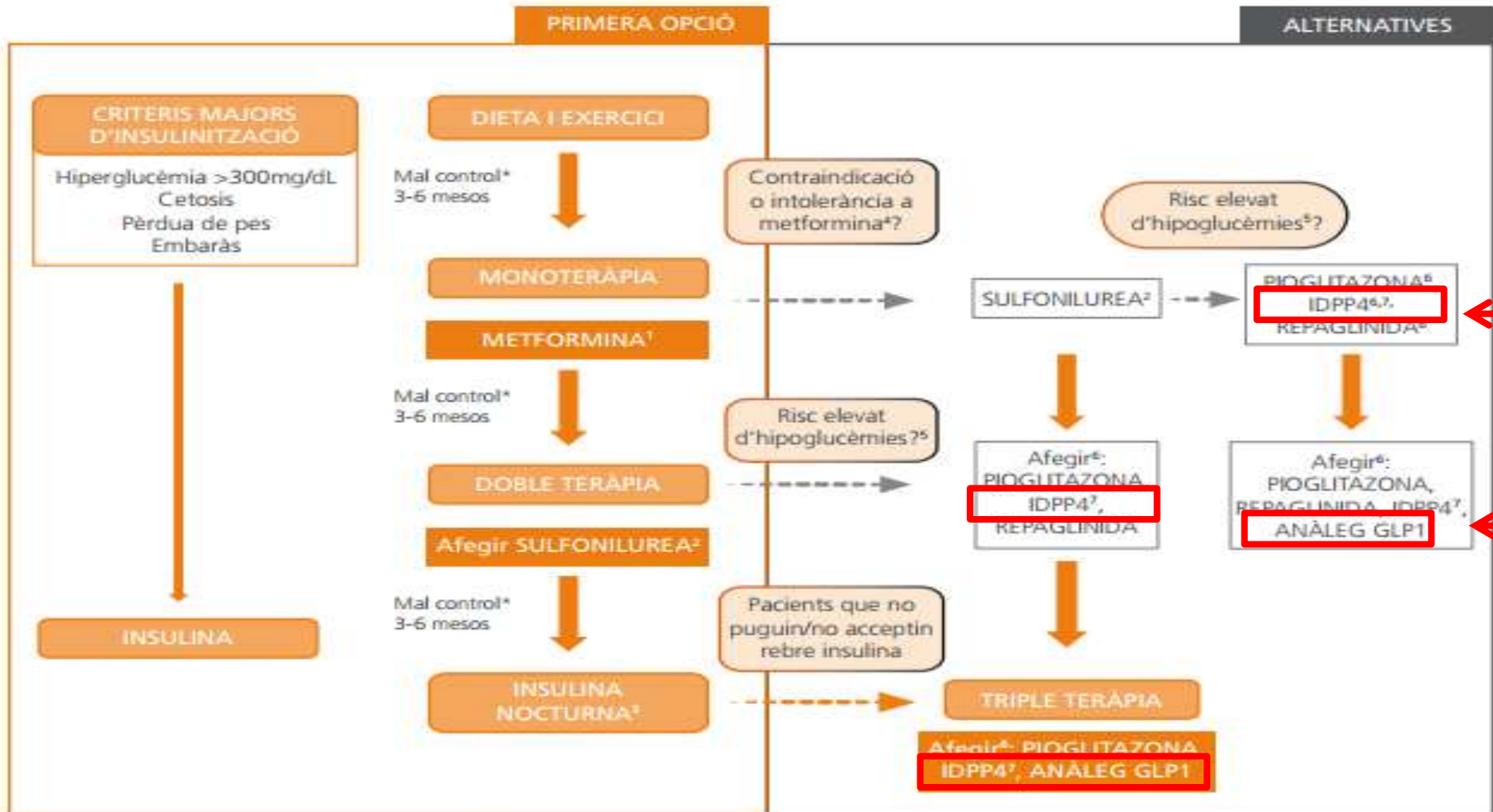


# Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2



# Nous antidiabètics: Pautes HTF DM2 (2013)

## 5. Algorisme de tractament de la DM2



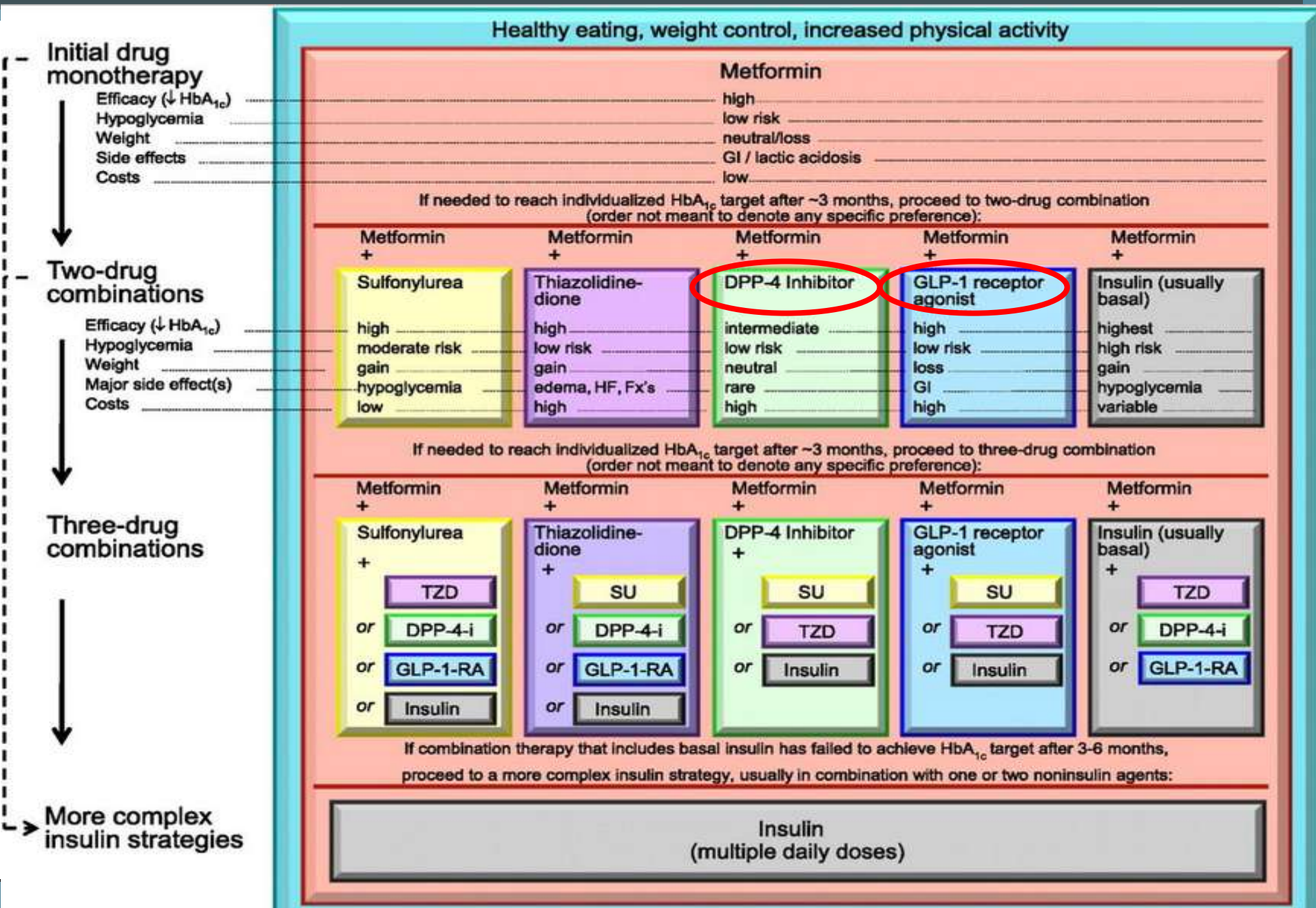
\* En general es recomana disminuir els valors d'HbA1c < 7,0%, tot i que aquest valor objectiu es pot individualitzar en funció de cada pacient. Es pot considerar un objectiu d'HbA1c < 6,5% si es pot assolir de forma segura o bé un objectiu d'HbA1c de 8,0% en pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, curta esperança de vida, complicacions o en cas de pacient complex.



**2014**



# Nous antidiabètics: ADA 2014



# Nous antidiabètics: Insulines

I. Detemir (Levemir)

I. Glargina (Lantus)

I Degludec (Tresiba)

Exenatida diària (Byetta)

Liraglutida (Victoza)

Exenatida setm (Bydureon)

Lixisenatida (Lyxumia)

Albiglutida (Eperzan)

Sitagliptina (Januvia)

Vildagliptina (Galvus)

Saxagliptina (Onglyza)

Linagliptina (Trajenta)

Dapagliflozina (Forxiga)

Canagliflozina (Invokana)

Empagliflozina (Jardiance)

- Insulina humana amb una cadena lateral d'àcid gras mirístic addicional i una treonina menys.
- Això li dona major afinitat
  - al teixit subcutani (absorció més lenta) i
  - a l'albumina plasmàtica (acció perllongada).

# **Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared With NPH Insulin in People With Type 1 Diabetes**

A randomized clinical trial

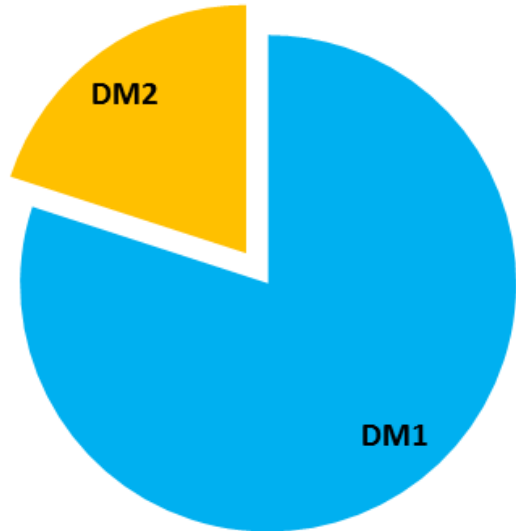
**Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes**

K. Hermansen<sup>1</sup> · P. Fontaine<sup>2</sup> · K. K. Kukulja<sup>3</sup> · V. Peterkova<sup>4</sup> · G. Leth<sup>5</sup> · M.-A. Gall<sup>5</sup>

Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes

K. Rašlová<sup>a,\*</sup>, M. Bogoev<sup>b</sup>, I. Raz<sup>c</sup>, G. Leth<sup>d</sup>, M.-A. Gall<sup>d</sup>, N. Hâncu<sup>e</sup>

# Noves Insulines: Detemir

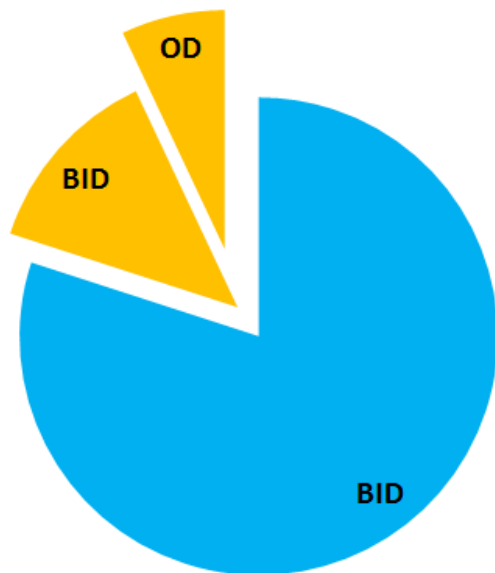


AC, R, oberts: comparació amb Insulina Isofànica (NPH)

De no inferioritat

VP: HbA1c (similaritat)

VS: Glucèmia basal, hipoglucèmies, dosi i pes

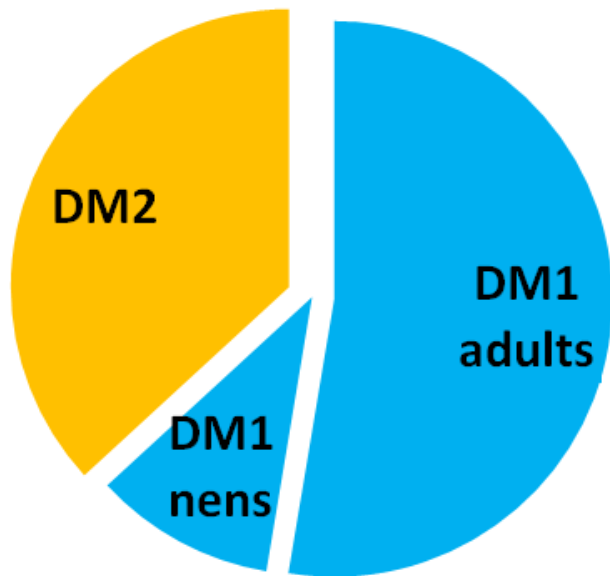


En alguns AC no publicats (dossier d'avaluació de l'EMA), ID menys eficaç que NPH

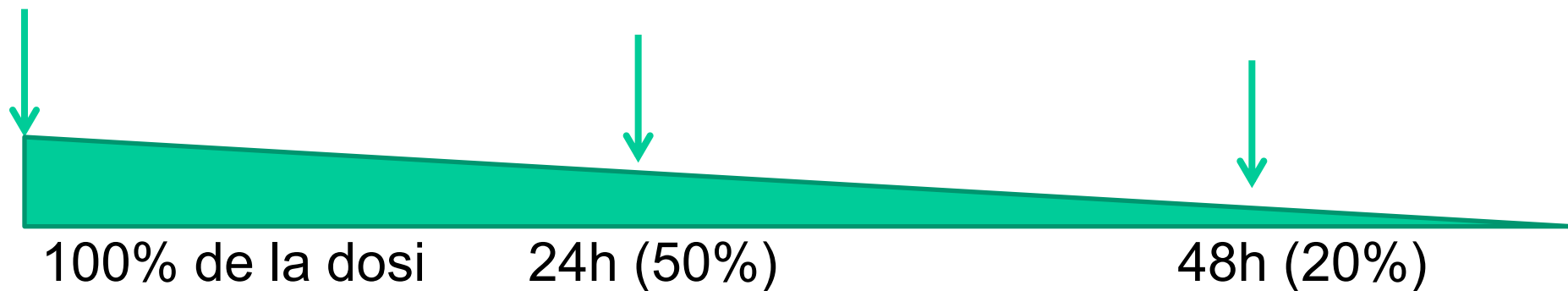
# Insulina Glargina



# Noves Insulines: Glargina

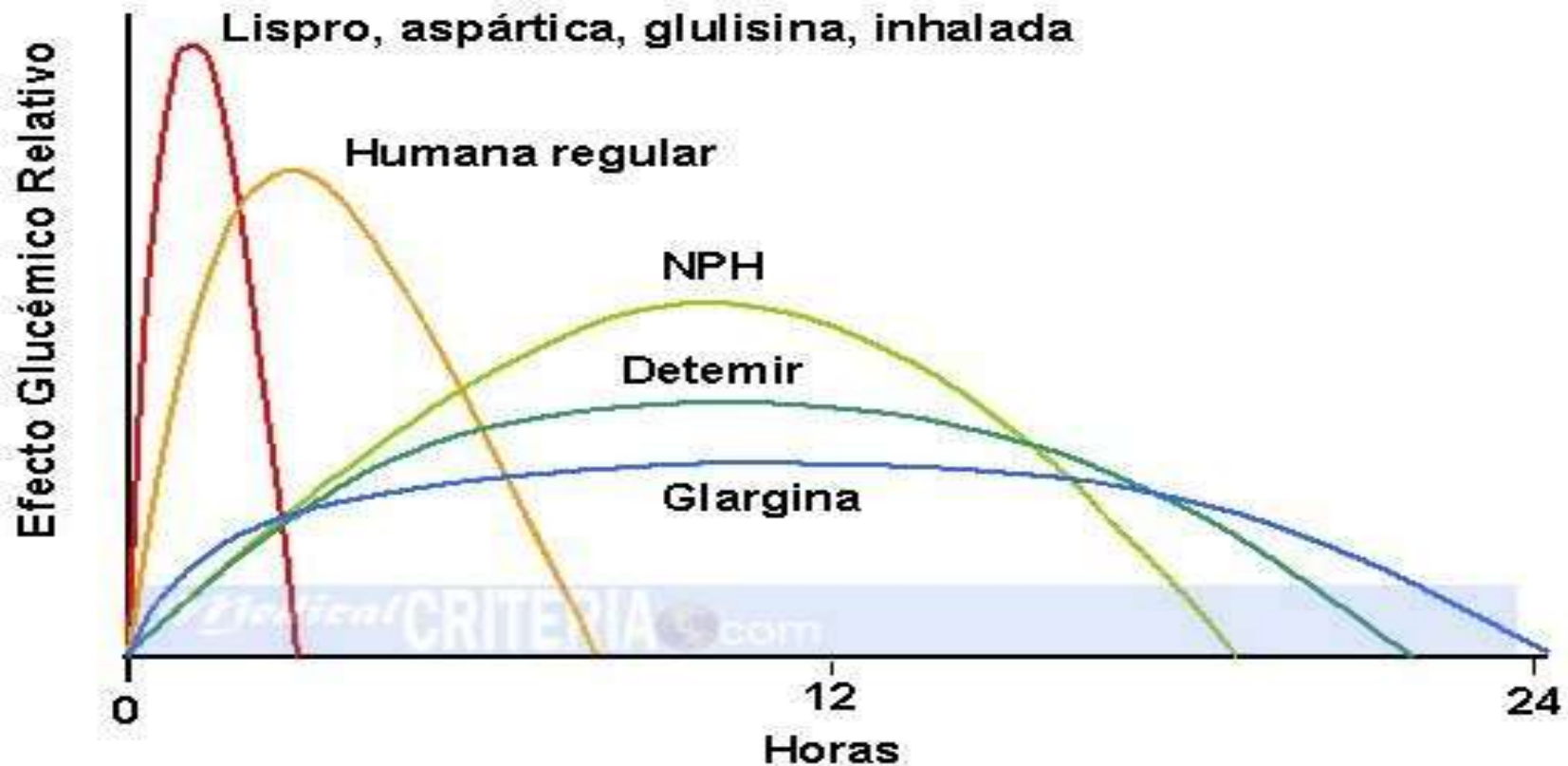


- Anàleg de la insulina obtingut per tecnologia de DNA recombinant (*Escherichia coli*).
- Canvis estructurals:
  - 2 arginines (baixa solubilitat amb pH neutre) i molècules de zinc.
  - Es formen microprecipitats que s'alliberen i absorbeixen lentament.





# Noves Insulines: Glargina



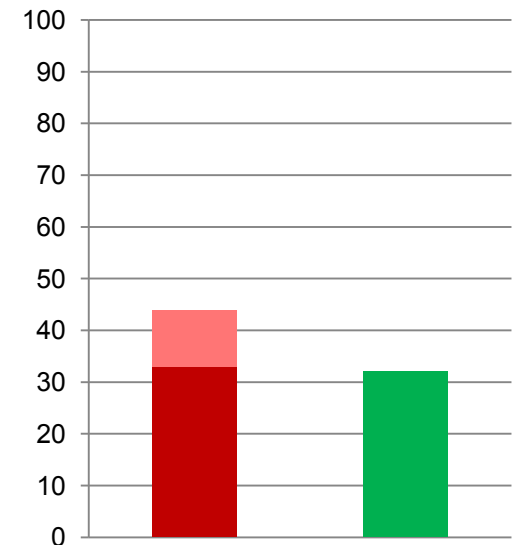
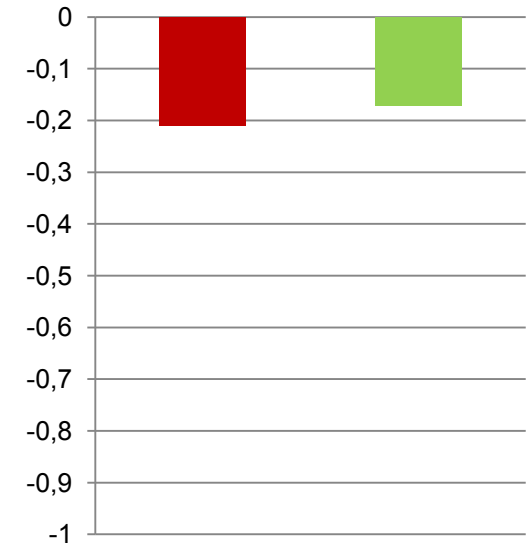
- Inici d'acció més lent que la Neutral Protamine Hagedorn (NPH) humana (1,11 h vs. 0,71 h), pic d'activitat més suau i durada de l'efecte més prolongada.

## Eficàcia en DM1 (Glargina vs NPH)

### ■ HbA1c. Poc consistents.

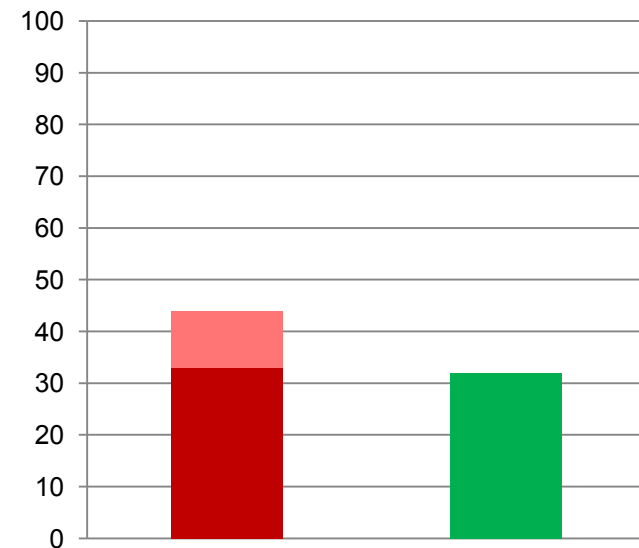
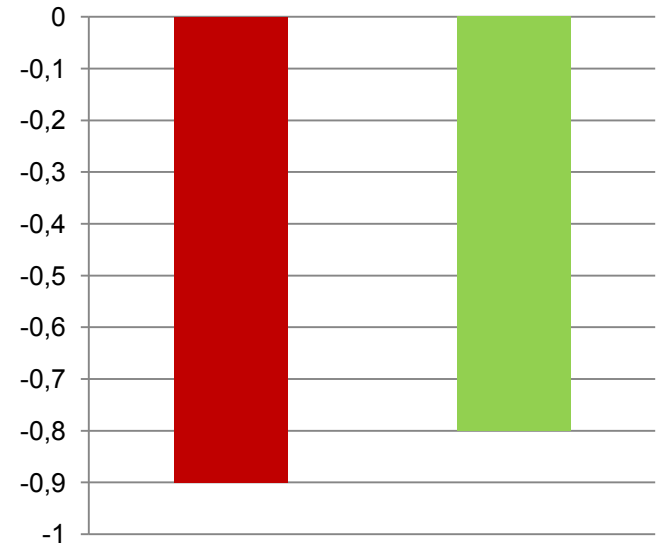
- Reducció absoluta (mitjana ponder.):  
-0,21% vs -0,17%.

### ■ Glucèmia: Grau de control: 30-49% vs 17-24%



## Eficàcia en DM2 (Glargina vs NPH)

- **HbA1c.** Reducció absoluta (mitjana ponderada):  
-0,9 vs -0,8%.
  
- **Glucèmia:** Grau de control: similar: 33-43% vs. 32%.



## Reducció d'HbA1c

Majors quan la IG s'administra al matí

## Hipoglucèmies globals

Incidència similar

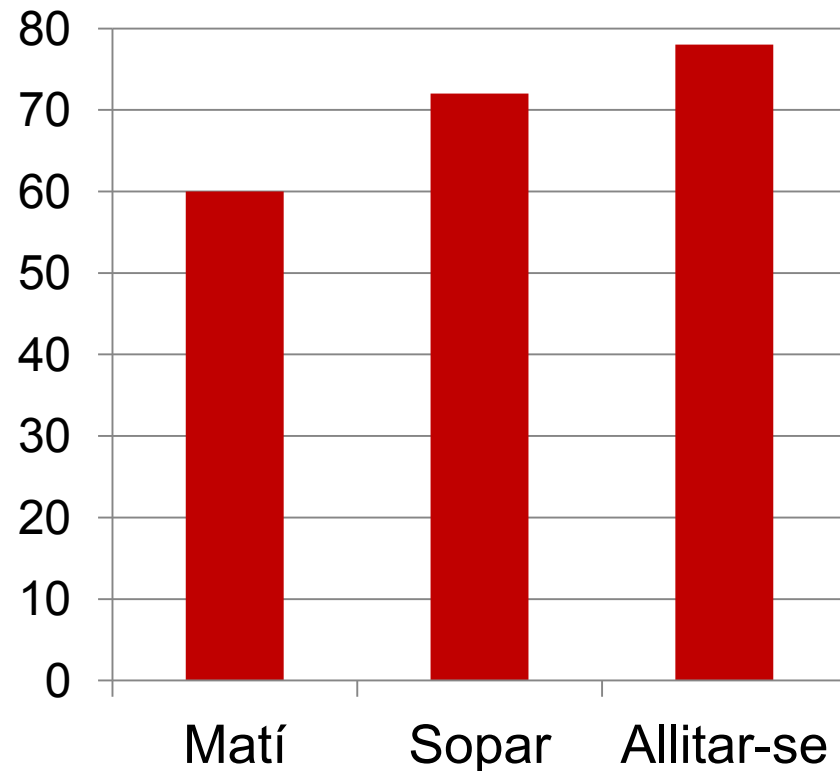
Simptomàtica vs no Simpt,

Greu vs Lleu

Diurna vs Nocturna

## Hipoglucèmies nocturnes

Menor quan la IG s'administra al matí



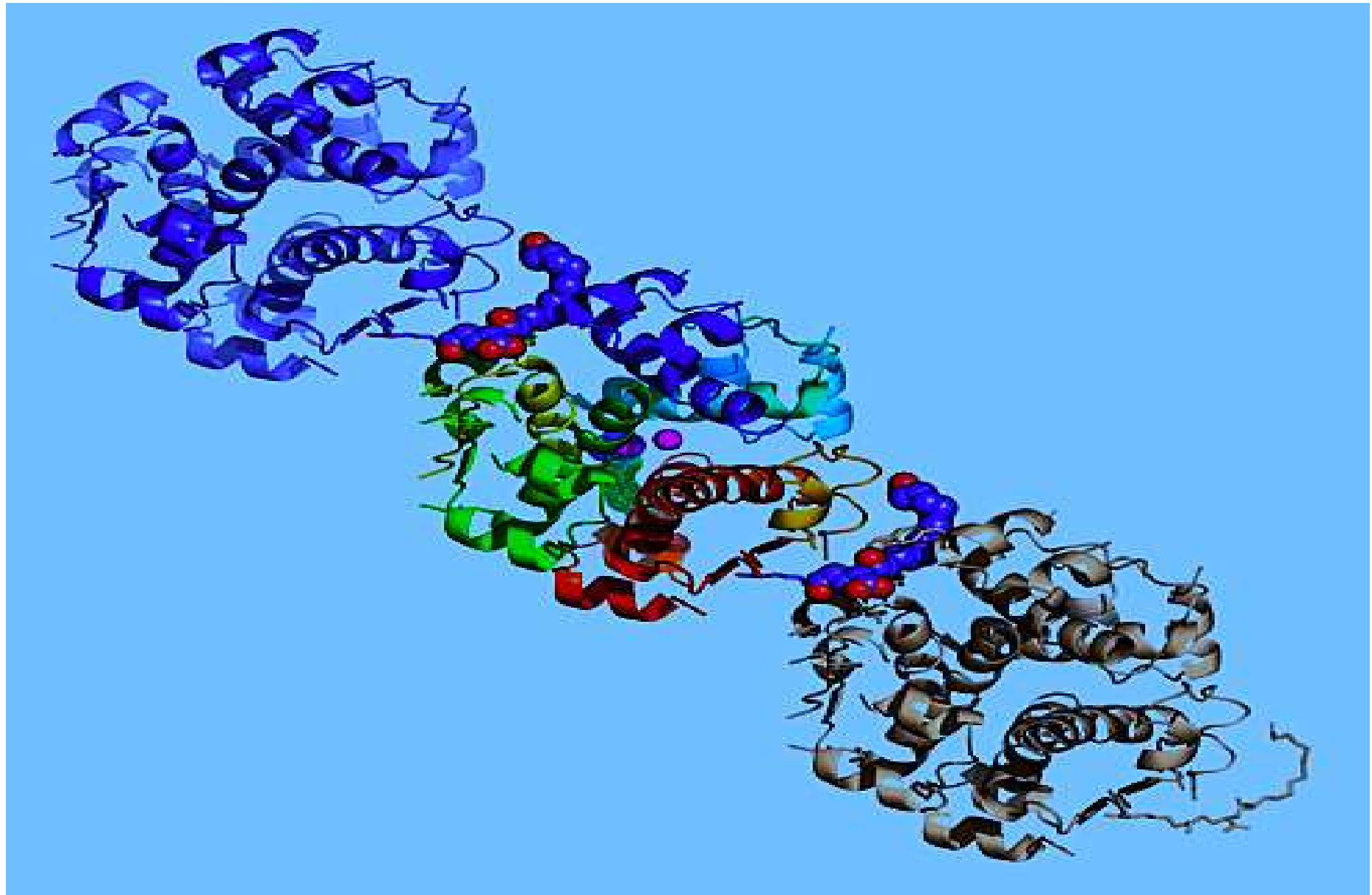
**Retinopatia diabètica.** Sense diferències

**Lipohipertròfia:** 1-2%

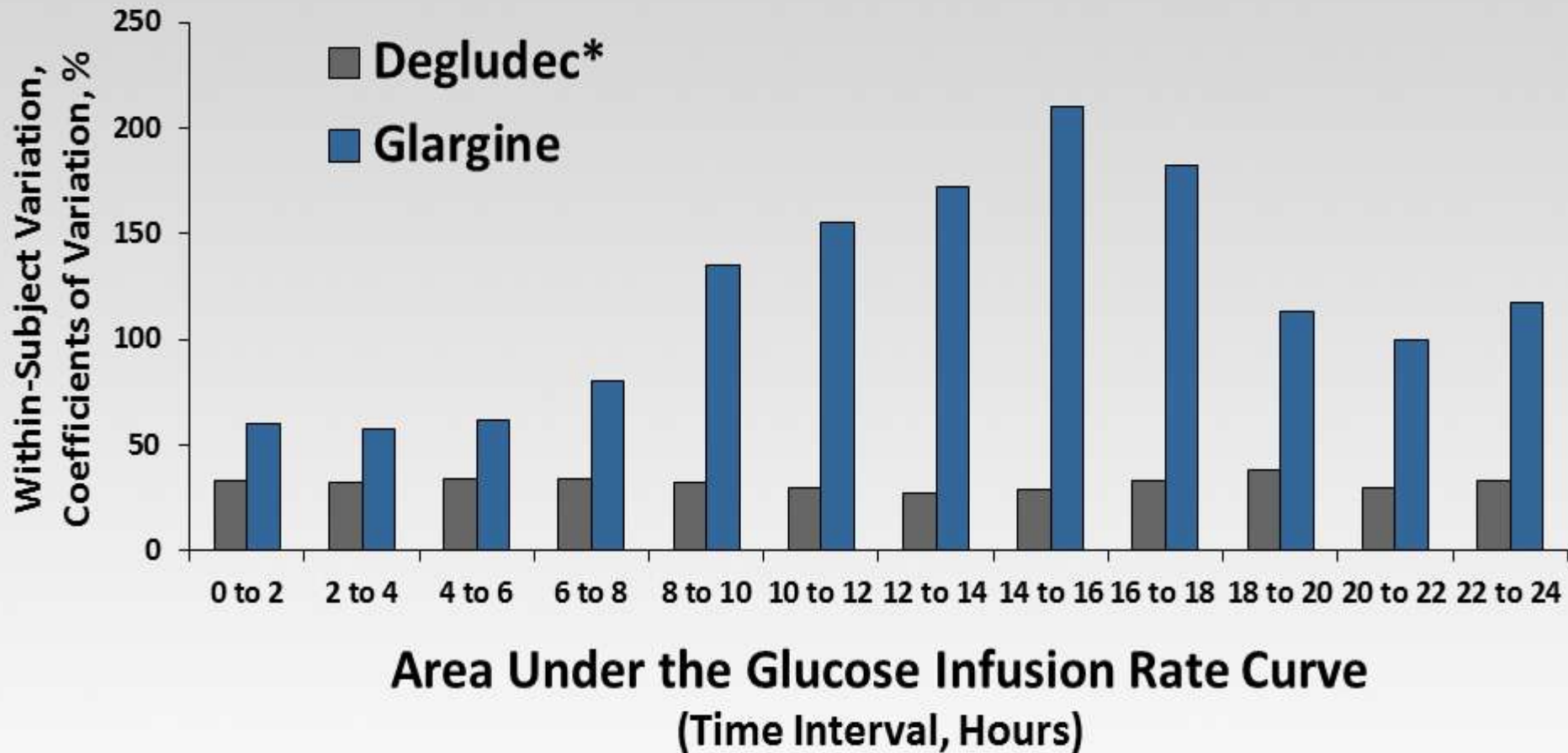
**Reaccions punt d'injecció:** 3-6% vs 0,3% (lleus)

**Anticossos anti-insulina:** 23%-31% (IG)

# Insulina Degludec



# Noves Insulines: Degludec



- Temps de semivida d'unes 25 hores.
- Durada d'acció >42 hores.

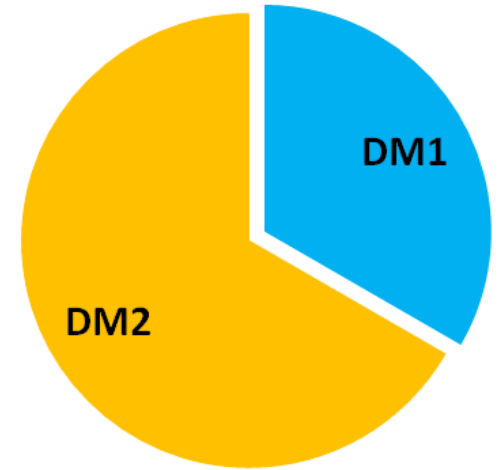


Dues concentracions:

**100 U/mL** (fins a 80 U)

**200 U/mL** (fins a 160 U)

Equivalències 1:1 amb altres insulines



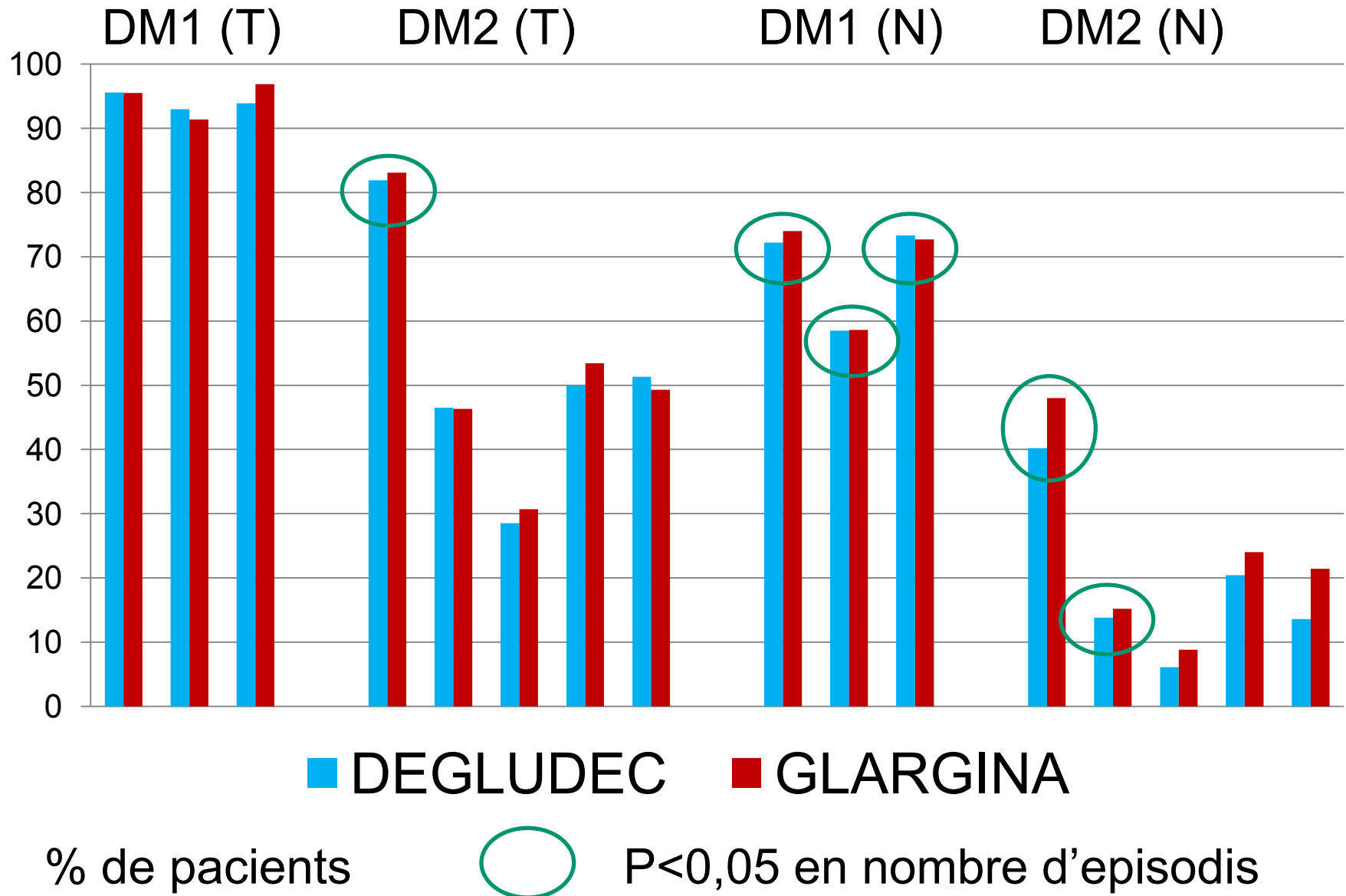
# Insulina Degludec

TIPO	Ensayo, duraci3n	REGIMEN TERAPEUTICO	IDeg vs Comparador + Tratamiento asociado	Variable principal (cambio HbA1c basal ) IDeg-Comparador (IC 95%)
DM1 n=1.578	Heller 52 sem	Insulina basal 1 vez/día + Bolus insulina rápida 3 veces/día (con las comidas)	IDeg 100 U/mL vs IGlarex + IAsp	-0,01% (-0,14; 0,11)
	3585 26 sem		IDeg 100 U/mL vs IDet + IAsp	-0,09% (-0,23; 0,05)
	Mathieu 26 sem		IDeg Flex 100 U/mL vs IGlarex e IDeg Flex vs IDeg 100 U/mL + IAsp	0,17% (0,04; 0,30)

# Insulina Degludec

DM2 n=4.076	Garber 52 sem	Insulina basal 1 vez/día + Bolus insulina rápida 3 veces/día (con las comidas) ± ADOS	IDeg 100 U/mL vs IGlár + IAsp ± (MET ± PIO)	0,08% (-0,05; 0,21)
	Zinman 52 sem (Naive)	Insulina basal 1 vez/día + ADOS	IDeg 100 U/mL vs IGlár + MET ± IDPP-4	0,09 (-0,04; 0,22)
	Gough 26 sem (Naive)		IDeg 200 U/mL vs IGlár + MET ± IDPP-4	0,04 (-0,11; 0,19)
	Onishi 26 sem (Naive)		IDeg 100 U/mL vs IGlár + MET ± SU/GLIN ± 0 TAG	0,11 (-0,03; 0,24)
	Philis-Chimikas 26 sem (Naive)		IDeg 100 U/mL vs Sitagliptina + MET, SU/GLIN, PIO	-0,43 (-0,61; -0,24)
	Meneghini 26 sem (Naive y no Naive)		IDeg Flex 100 U/mL vs IGlár e IDeg Flex vs IDeg 100 U/ml + MET, SU/GLIN, PIO	0,04 (-0,12; 0,20)

# Insulina Degludec: hipoglucèmies total i nocturnes



## Metanàlisi FDA (cont)

Hipoglucemia nocturna de 24h a 8h

Hipoglucemia nocturna de 22h a 6h

<b>DM1:</b>	RR 1,05	IC 95% 0,33-3,35 (NS)
<b>DM2:</b>	RR 0,89	IC 95% 0,47-1,72 (NS)

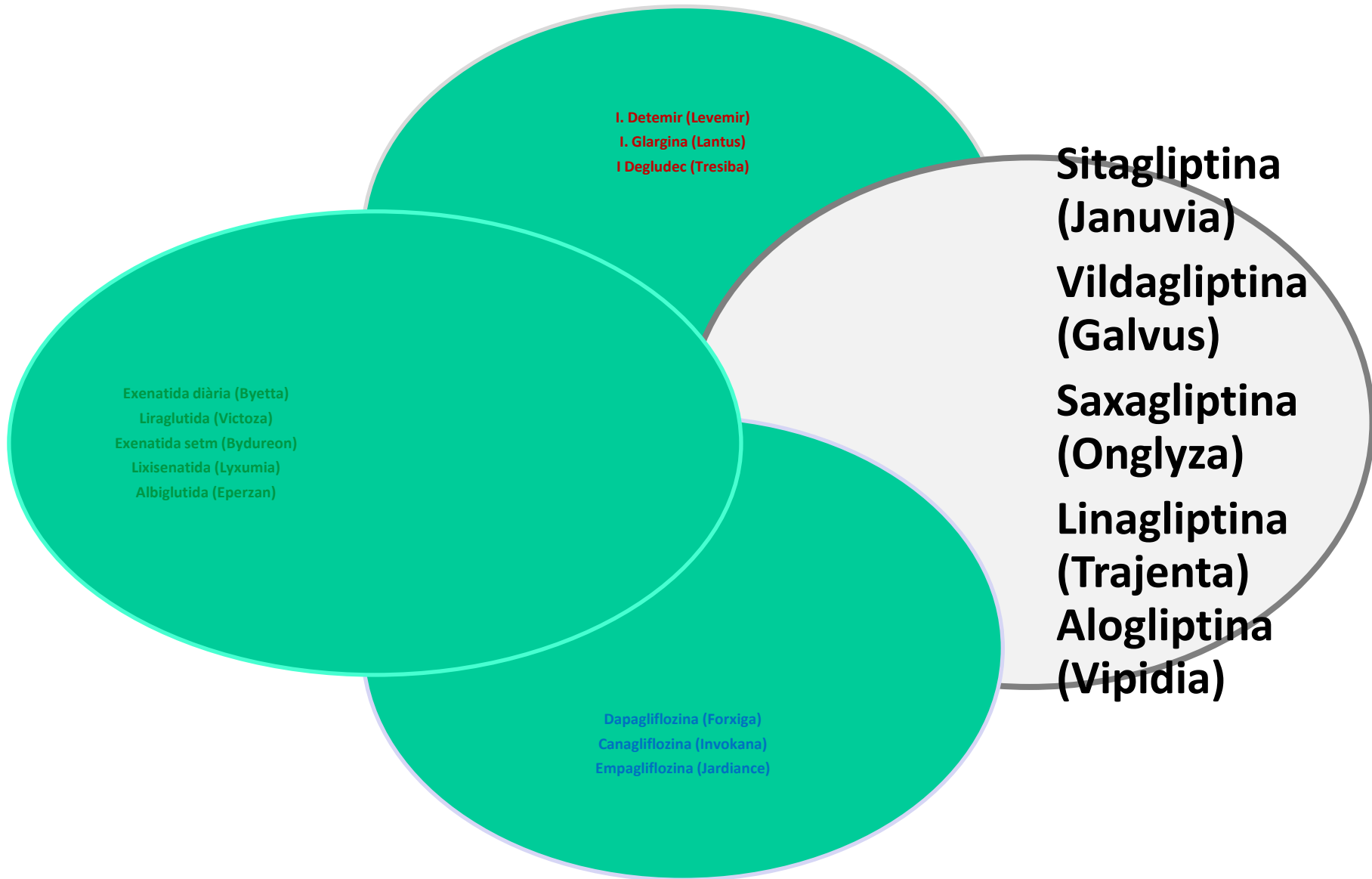
27 June 2014

## CHMP Recommends Lilly and Boehringer Ingelheim's New Insulin Glargine Product for Approval in the European Union

First biosimilar insulin to receive CHMP positive opinion in the EU

*Abasria* (Eli Lilly/Boehringer Ingelheim)  
insulina basal biosimilar (mateixa seqüència d'aminoàcids que  
*Lantus*; I. Glargina; Sanofi)

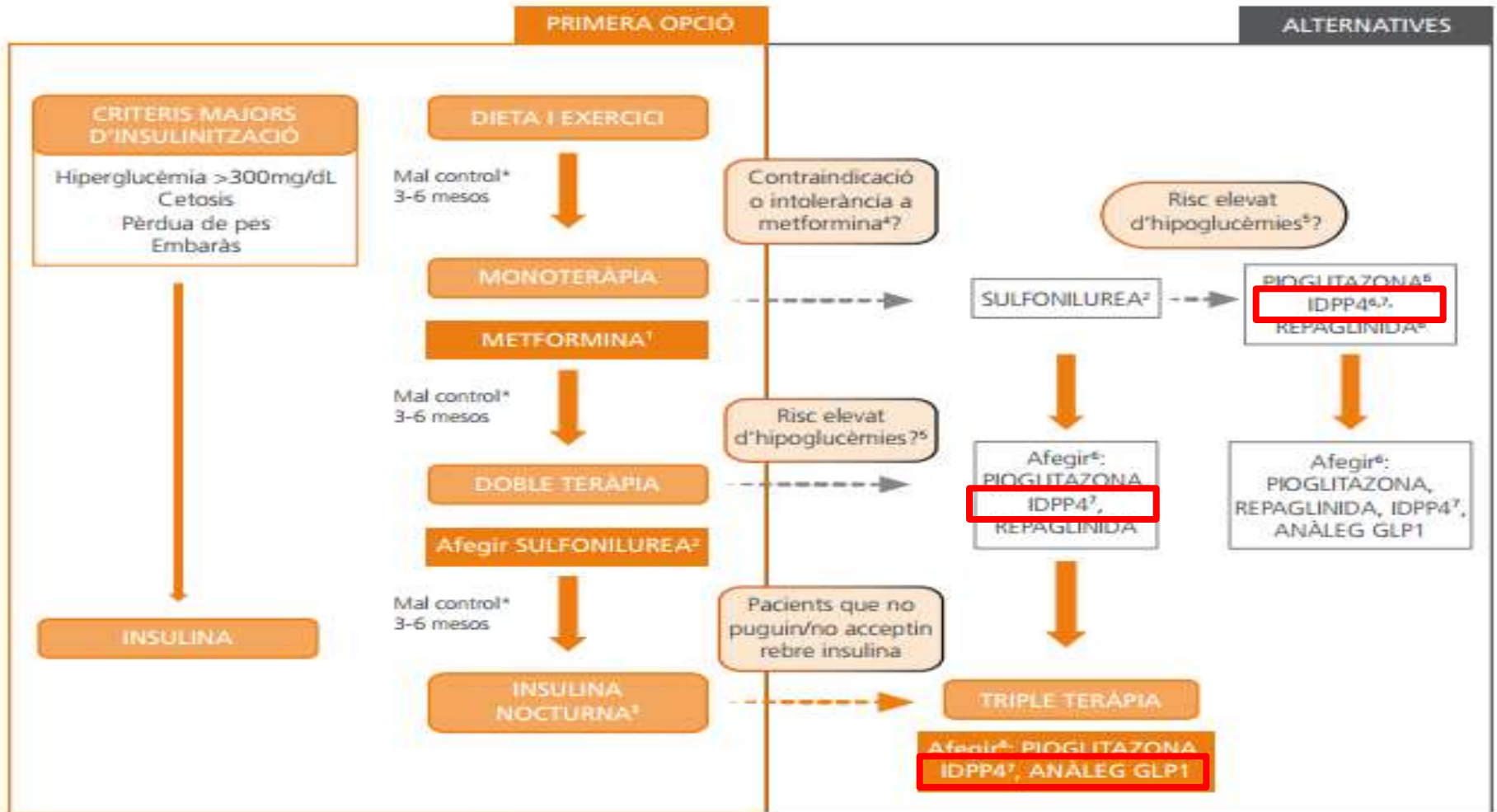
# Nous antidiabètics: Gliptines





# Nous antidiabètics: Pautes HTF DM2 (2013)

## 5. Algorisme de tractament de la DM2



\* En general es recomana disminuir els valors d'HbA1c < 7,0%, tot i que aquest valor objectiu es pot individualitzar en funció de cada pacient. Es pot considerar un objectiu d'HbA1c < 6,5% si es pot assolir de forma segura o bé un objectiu d'HbA1c de 8,0% en pacients amb antecedents d'hipoglucèmia greu, curta esperança de vida, complicacions o en cas de pacient complex.

## ■ Mecanisme d'Acció:

- Incretin mimètics
- Inhibeixen l'activitat DPP-4
- Augmenten els nivells i la disponibilitat d'hormones incretines actives (GLP-1 i GIP) alliberades per l'intestí en resposta als àpats.
- Augmenten la secreció d'insulina postprandial
- Redueixen la secreció de glucagó.

## ■ Indicades

- Soles o

En combinació (BI o TRIteràpia) amb

- Metformina,
- Sulfonilurees,
- Pioglitazona (Sita),
- Insulina o
- Metformina + Sulfonilurees

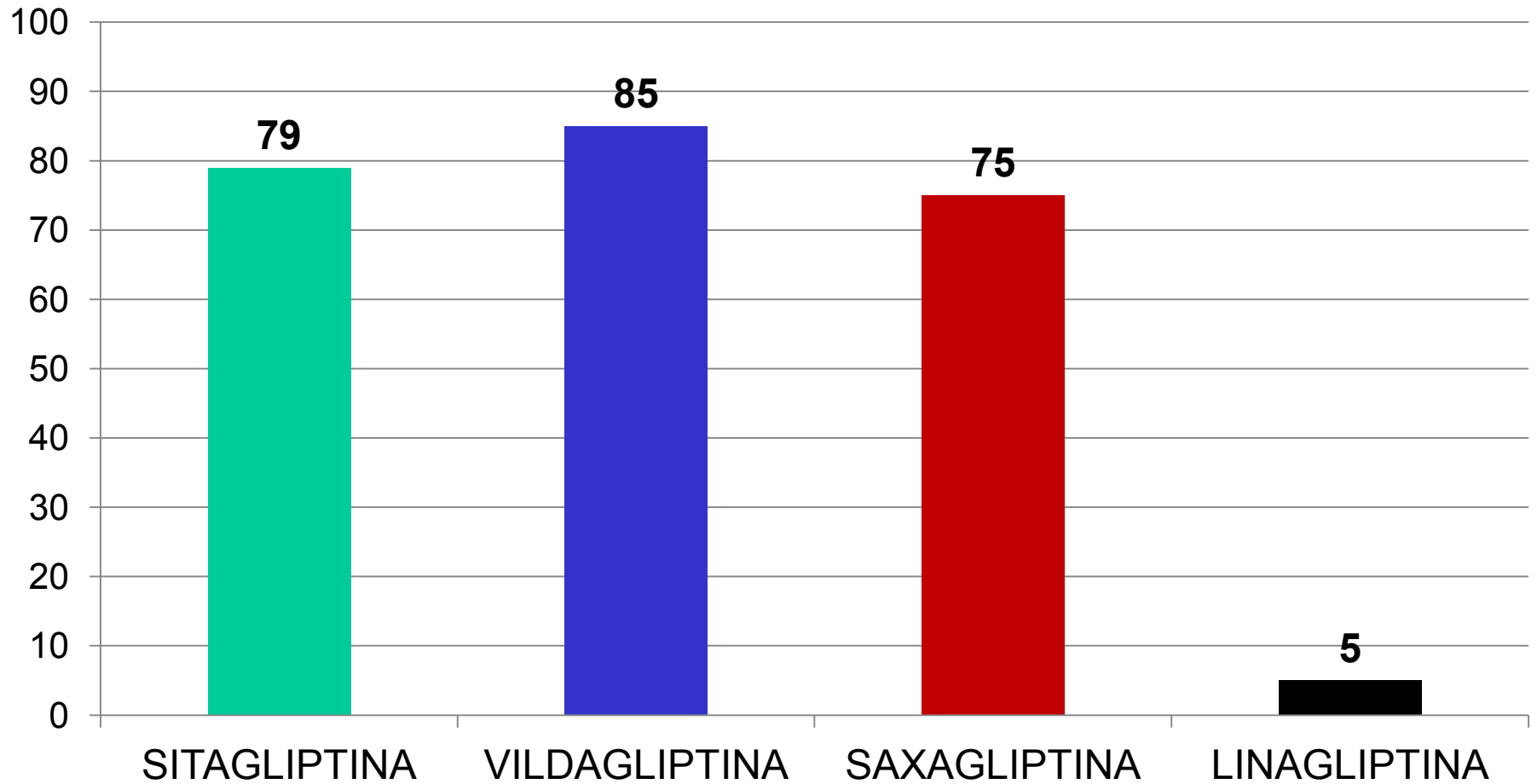
## ■ Avantatges

- No hipoglucèmia
- Neutral pel que fa al pes

## ■ Desavantatges:

- Redueixen l'HbA1c, entre 0,5 - 1 punts (menys entre caucàsics)
- Efectes adversos
- En cas d'insuficiència renal moderada o greu
  - Cal ajustar les dosis
  - Major experiència amb Sitagliptina
  - Cas Linagliptina

## % Eliminació renal



- Efectes adversos freqüents:
  - Gastrointestinals
    - Nàusees,
    - Dolor abdominal
    - Diarrea
  - Infeccions respiratòries
    - Bronquitis,
    - Nasofaringitis
    - Sinusitis
  - Infeccions urinàries
  - S'han notificat casos de pancreatitis aguda
    - Cal prevenir els pacients dels seus símptomes.
  - Cefalea

- Es desconeixen els efectes derivats de la inhibició de l'enzim DPP-4 sobre el sistema immunitari.
- El pla d'estudi de seguretat postcomercialització:
  - infeccions greus,
  - limfopènia,
  - seguretat hepàtica,
  - seguretat renal
  - seguretat cardiovascular, i
  - lesions cutànies.

Les quatre  
són iguals?



- Disfunció hepàtica amb **vildagliptina** 100mg/24h:
  - Cal fer una determinació prèvia de proves hepàtiques
  - Repetir-les periòdicament durant el primer any
  - Cal repartir la dosi en dues preses diàries de 50 mg
  - No es recomana en cas d'insuficiència hepàtica

# I quant a l'eficàcia cardiovascular?

# Saxagliptina

## (Savor)

- 16.492 pacients DM2
- HbA1c 6,5-12% i MCV o múltiples FRCV.
- Saxagliptina vs placebo afegits al ttt habitual
- Seguiment promig 2,1 anys
- Descens HbA1c: 7,5% vs 7,8%;  $p < 0,001$
- % pacients HbA1c  $< 7\%$ : 36,2% vs 27,9%,  $p < 0,001$

- **Variable Principal:**+CV, IAM o ictus;  
RR: 1,00; IC95%: 0,89-1,12
- VS:+ total, hospitalització per angor,  
hipoglucèmia, revascularització coronària, IR: NS
- Hospitalització per IC amb saxagliptina  
(RR: 1,27; IC 95% 1,07-1,51)
- Major increment de microalbuminúria  
(5,8% vs 5,1%; p=0,04)
- Pancreatitis agudes: 17 casos (0,2%) vs 9  
(0,1%)

# Linagliptina

## (Carolina)

- Linagliptina vs glimepirida en morbimortalitat CV
- 6.103 pacients; AC, DC, DD
- 33,7% amb antecedents de MCV
- DM2 de “recent” diagnòstic
- DM2 de <5 anys (41%) / 5-10 anys (28%)
- HbA1c baseline 7,2% (72,5% <7,5%)
- 67,3% en monoteràpia
- 22,3% en biteràpia
- 89,1% amb metformina
- IMC <30 kg/m<sup>2</sup> (46%)
- **Resultats 2018**

# Sitagliptina

## (Tecos)



- Avaluarà l'addició de sitagliptina o placebo al ttt habitual (Mono o Biteràpia amb MET més SU o PIO, o insulina sola o amb MET)
- AC, R, DC,
- 14.000 pacients DM2, >50 anys, amb MCV, HbA1c 6,5%-8,0%.
- VP: +CV, IAM, AVC o hosp. per angor inestable.
- Seguiment: 5 anys
- Període: 2008-2014

Inhibidor DPP-4: addició a metformina en cas d'intolerància o al·lèrgia a les sulfonilurees o el risc d'hipoglucèmia és **inacceptable**.

## Factors associats a les hipoglucèmies:

- edat avançada,
- malalties que disminueixen la necessitat d'insulina (insuficiència renal o hepàtica, dèficits hormonals).
- disminució o el retard de la ingesta,
- malnutrició,
- fàrmacs que baixen la glucèmia o que interaccionen
- més exercici físic de l'habitual.
- consum excessiu d'alcohol.

# Alogliptina

# Ep! L'Alogliptina! (molt semblant a la resta)

**Table 2. Some Alogliptin Clinical Studies**

Study	Drug	HbA1c (%) Change*
<b>Initial Therapy</b>		
<b>Monotherapy</b>		
26 weeks, <sup>1</sup> once daily (n = 329)	Alogliptin 12.5 mg	-0.56
	Alogliptin 25 mg	-0.59
	Placebo	-0.02
<b>Alogliptin plus Pioglitazone</b>		
26 weeks, <sup>2</sup> once daily (n=655)	Alogliptin 25 mg + pioglitazone 30 mg	-1.7
	Alogliptin 25 mg	-1.0
	Pioglitazone 30 mg	-1.2
<b>Alogliptin plus Metformin</b>		
26 weeks, <sup>2</sup> twice daily (n = 784)	Alogliptin 12.5 mg + metformin 500 mg	-1.2
	Alogliptin 12.5 mg	-0.6
	Metformin 500 mg	-0.7
	Placebo	+0.1
<b>Add-on Studies</b>		
26 weeks, <sup>3</sup> once daily (n = 527)	<b>Metformin<sup>4</sup></b> + Alogliptin 25 mg	-0.6
	+ Placebo	-0.1
52 weeks, <sup>5</sup> once daily (n = 803)	<b>Metformin<sup>4</sup> + Pioglitazone<sup>6</sup></b> + Alogliptin 25 mg	-0.7
	+ Pioglitazone 15 mg <sup>7</sup>	-0.29

\* Mean change from baseline

1. RA DeFronzo et al. Diabetes Care 2008; 31:2315.

2. Unpublished study summarized in the package insert.

3. MA Nauck et al. Int J Clin Pract 2009; 63:46.

4. Metformin  $\geq$ 1500 mg/d or maximum tolerated dose.

5. E Bosi et al. Diabetes Obes Metab 2011; 13:1088.

6. Pioglitazone 30 mg.

7. Total pioglitazone dose 45 mg/d.

# Nous antidiabètics: Ànàlegs GLP1

**Exenatida  
diària (Byetta)**

**Liraglutida  
(Victoza)**

**Exenatida set  
(Bydureon)**

**Lixisenatida  
(Lyxumia)**

**Albiglutida  
(Eperzan)**

I. Detemir (Levemir)  
I. Glargina (Lantus)  
I. Degludec (Tresiba)

Sitagliptina (Januvia)  
Vildagliptina (Galvus)  
Saxagliptina (Onglyza)  
Linagliptina (Trajenta) Alogliptina  
(Vipidia)

Dapagliflozina (Forxiga)  
Canagliflozina (Invokana)  
Empagliflozina (Jardiance)

## ■ Mecanisme d'Acció:

- Activen els receptors GLP-1 en
  - cèl·lules beta del pàncrees;
  - Sistema Nerviós Autònom
  - Sistema Nerviós Central
- Secreció d'Insulina ↑ (glucosa-dependent)
- Secreció de Glucagó ↓ (glucosa-dependent)
- Enlenteix el buidat gàstric
- Sàcietat ↑
- Reducció del Pes
- Potencial millora de la funció/massa de cèls beta (?)

## Agonistes dels receptors GLP-1

- EA Gastrointestinals
  - Nausea (11-29%)
  - Vòmits (4-12%)
  - Diarrea (7-19%)
- Casos de pancreatitis aguda
- Hiperplàsia de cèls C / Tumors medul·la tiroïdal en animals (liraglutida)
- Seguretat a llarg termini desconeguda



# Ànàlegs o Agonistes receptors GLP-1

## GLP Receptor Agonists<sup>[a]</sup>

## DPP-4 Inhibitors<sup>[b]</sup>

Pharmacologic therapy

Physiologic intervention

Extend endogenous GLP-1 action

Block degradation of DPP-4 enzyme

Promote weight loss

Weight neutral

Robust A1c reductions<sup>[a,b]</sup>

Modest A1c reductions<sup>[c]</sup>

Injectables

Orals

Gastrointestinal side effects

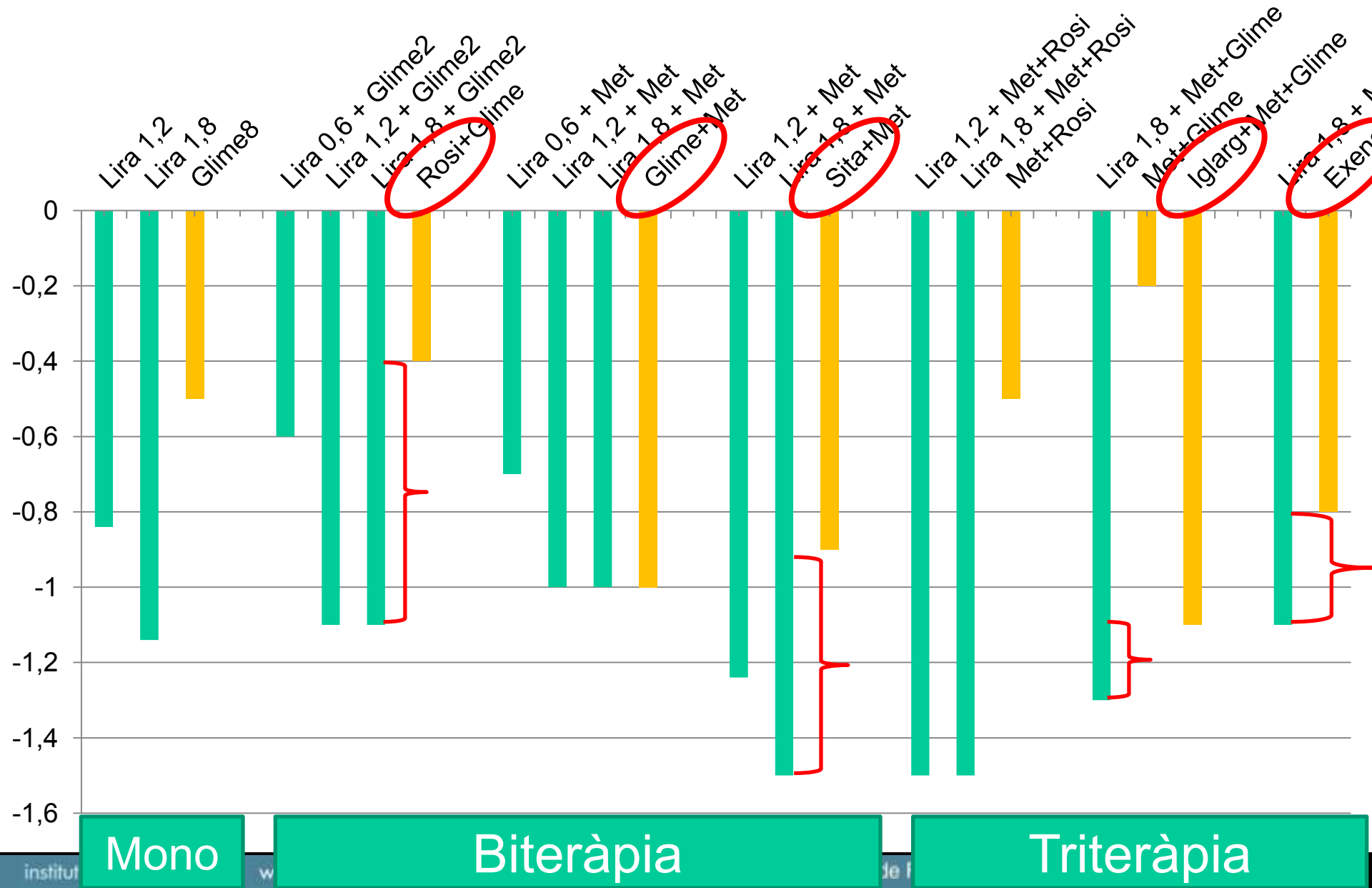
Relatively few side effects

a. Tahrani AA, et al. *Lancet*. 2011;378:182-197.

b. Dicker D. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2):S276-S278.

- Liraglutida s'associa a reducció de pes (0,2-3,4kg)
- Mentre que va augmentar amb glimepirida, rosiglitazona, glargina i placebo.
- LEAD-3: la pèrdua de pes es va mantenir (52s):
  - pacients amb nàusees durant >7 dies (3,2-3,4 kg)
  - pacients amb nàusees durant <7 dies (1,8-2,3 kg).

# Agonistes GLP-1: Liraglutida (programa Lead)



- En teràpia doble té una eficàcia:
  - Similar a la glimepirida i
  - Superior a rosiglitazona i sitagliptina.
- En teràpia triple
  - Lleugerament superior a glargina i exenatida (poc rellevant).
- Sense dades d'eficàcia sobre morbimortalitat ni de seguretat a llarg termini.

% d'abandonaments per EA:

- Lira (2-15%) superior al d'altres ADO (2-6%).
- EA més freqüents (4-29%):
  - Gastrointestinals (nàusees, vòmits i diarrea)
    - d'intensitat lleu-moderada,
    - dosidependents,
    - solen disminuir a partir de la 4<sup>a</sup> setmana de tractament.
  - Pancreatitis aguda

- Anticossos front a liraglutida (<10%)
- Taxa de reaccions per hipersensibilitat més elevada (11,6 vs a 4,4 events/1.000 pacients-any).
- Pla de riscos de l'EMA: seguretat a llarg termini
  - CV,
  - Neoplàsies (Hiperplàsia de cèls. C / tumors medul·la tiroïdal
  - Trastorns immunitaris,
  - Trastorns tiroïdals,
  - Pancreatitis,...

Once-weekly



**BYDUREON**<sup>TM</sup>

exenatide extended-release for  
injectable suspension

---

- Requereix reconstitució
- Eficàcia/Seguretat avaluada en el progr. Duration
- 6 estudis en fase III en DM2
  - IMC 25-45 ,
  - HbA1c entre 7,1 i 11,0%
- VP: HbA1c. Primer anàlisi de no inferioritat i després es valora la superioritat
- Duration 1 i 5 són ACA oberts EX (2 mg) setm vs EX diària (5 mcg bid/4s i 10 mcg bid fins el final)
- HbA1c: -1,90% vs -1,50% (D1)
- HbA1c: -1,60% vs -0,90% (D5)



# Agonistes GLP-1: Exenatida setmanal (Duration)

	Diet/Exercise	MET	MET+TZD	MET+SFU
DURATION trial	1, 5	1, 2, 3, 5	1, 5	1, 3, 5
N	43	427	26	150
A1c baseline (%)	8.4 ± 1.1	8.4 ± 1.1	8.1 ± 1.0	8.5 ± 1.1
ΔA1c (%)	-1.6 (-2.0, -1.2)	-1.4 (-1.6, -1.3)	-1.5 (-1.8, -1.2)	-1.5 (-1.6, -1.3)
A1c < 7.0% at endpoint	72%	63%	65%	53%
FPG baseline (mg/dL)	165 ± 44	169 ± 46	158 ± 50	182 ± 55
ΔFPG (mg/dL)	-34 (-48, -20)	-35 (-40, -30)	-37 (-55, -18)	-35 (-45, -26)
Baseline weight (kg)	97.0 ± 20.6	92.7 ± 19.4	103.1 ± 21.9	94.4 ± 19.7
Δweight (kg)	-2.3 (-3.5, -1.1)	-3.0 (-3.3, -2.6)	-2.3 (-4.6, 0.1)	-2.6 (-3.3, -1.9)

- Duration 2: EX setmanal vs Sita 100 o Pio 45 mg
  - HbA1c: -1,55% vs -0,92% vs -1,23%
  - Abandona x qualsevol motiu: 21% vs 13% vs 21%.
- Duration 3: EX setmanal 2 mg vs Ins. Glargina.
  - HbA1c -1,47% vs -1,31%

- Duration 4: EX setmanal vs Met vs Pio vs Sita en 1<sup>a</sup> línia.
  - Dèficits metodològics: disseny obert, anàlisi ITT vs protocol
  - Fases de extensió a 3 anys: resultats similars
- Duration 6 (+Met/SU o Met/Pio): EX setm 2 mg inferior a Lira 1,8 mg.
  - HbA1c -1,28% vs -1,48%



- Tercer GLP-1: un cop al dia
- Programa GetGoal
- N molt baixa de pacients >75 años (n=56)
- Pacients amb IR moderada (n=28; 0 amb IR greu)
- Població asiàtica: efectes més importants que en la caucàsica.
- Metodologia:
  - alguns oberts,
  - no-inferioritat,
  - resultats per ITTm no confirmat per protocol,
  - curta durada.
  - poca validesa interna/externa

# Lixisenatida

Tabla 1. Resultados de la reducción de HbA<sub>1c</sub> en la semana 24 de los ensayos clínicos de lixisenatida.

Lixisenatida como terapia añadida a otros hipoglucemiantes (doble o triple terapia) y frente a placebo						
Estudio	Terapia de base	Lixisenatida		Placebo		Diferencia entre tratamientos (%) (IC95%)
		N	Reducción media (%)	N	Reducción media (%)	
GetGoal-M <sup>4</sup>	Metformina	255 <sup>a</sup>	-0,87 <sup>a</sup>	170	-0,38	-0,48 (-0,66 a -0,31)
		255 <sup>b</sup>	-0,75 <sup>b</sup>			-0,37 (-0,54 a -0,19)
GetGoal-F1 <sup>2</sup>	Metformina	160 <sup>c</sup>	-0,83 <sup>c</sup>	159	-0,42	-0,41 (-0,58 a -0,23)
		160 <sup>d</sup>	-0,92 <sup>d</sup>			-0,49 (-0,67 a -0,32)
GetGoal-S <sup>2</sup> (*)	Sulfonilurea+/-metformina	570	-0,85	286	-0,10	-0,74 (-0,87 a -0,62)
GetGoal-P <sup>8</sup>	Pioglitazona+/-metformina	320	-0,90	159	-0,34	-0,56 (-0,73 a -0,39)
GetGoal-L <sup>3</sup> (*)	Insulina +/- metformina	327	-0,74	166	-0,38	-0,36 (-0,55 a -0,17)
GetGoal-DUO1 <sup>9</sup>	Metformina +/-glitazona + insulina glargina	223	-0,71	223	-0,40	-0,32 (-0,46 a -0,17)

## Lixisenatida como terapia añadida a metformina y frente a exenatida

Estudio	Terapia de base	Lixisenatida		Exenatida		Diferencia entre tratamientos (%) (IC95%)
		N	Reducción media (%)	N	Reducción media (%)	
GetGoal-X <sup>7</sup>	Metformina	315	-0,79	315	-0,96	0,17 (0,033 a 0,297)

N: se considera la población de análisis ITT modificada; a: lixisenatida por la mañana; b: lixisenatida por la tarde; c: titulación en dos pasos; d: titulación en un paso.

NOTA: se han excluido los ensayos realizados con 100% de población asiática.

(\*) ensayo GetGoal-S: 44,7% población asiática; ensayo GetGoal-L: 16,8% población asiática.



Quedan 7 min (10%)

- RAM (%) vs exenatida bid: 69,5% vs 72,2%
- Greus: 2,8% vs 2,2%
- Náuseas: 24,5% vs 35,1%
- Vòmits: 10,1% vs. 13,3%
- Diarrea: 10,4% vs. 13,3%
- Reaccions locals: 8,5% vs. 1,6% (st si anticossos +)
- Anticossos: 70%
- Hipoglucèmia simptomàtica: 2,5% vs 7,9% ( $p < 0,05$ );
- Cefalea

## ■ RAM (%) per lixisenatida

- Reaccions al·lèrgiques (0,4%).
- Pancreatitis aguda
- Carcinoma pancreàtic: 3 vs 1 (< 0,1%)
- Palpitacions: 1,5 vs 0,6%
- Taquicàrdia: 0,7% vs <0,1%
- Arítmies supraventriculars: 1,1% vs 0,7%
- Trastorns de la conducció cardíaca: 0,6% vs 0,1%
- Neoplàsies tiroïdals: 13 (0,4%) vs 4 (0,3%)



# ALBIGLUTIDA

# EPERZAN

# Agonistes receptors GLP-1: Albiglutida

Comparación con sitagliptina y glimepirida como tratamiento combinado con MET (52 semanas)

Estudio GLP112753

	<b>Albiglutida 30 mg/50 mg semanales + MET (N=297)</b>	<b>Placebo + MET (N=100)</b>	<b>Sitagliptina 100 mg día + MET (N=300)</b>	<b>Glimepirida 2 a 4 mg día + MET (N=302)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Valor Basal (media)	8,1	8,1	8,1	8,1
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,6	0,3	-0,3	-0,4

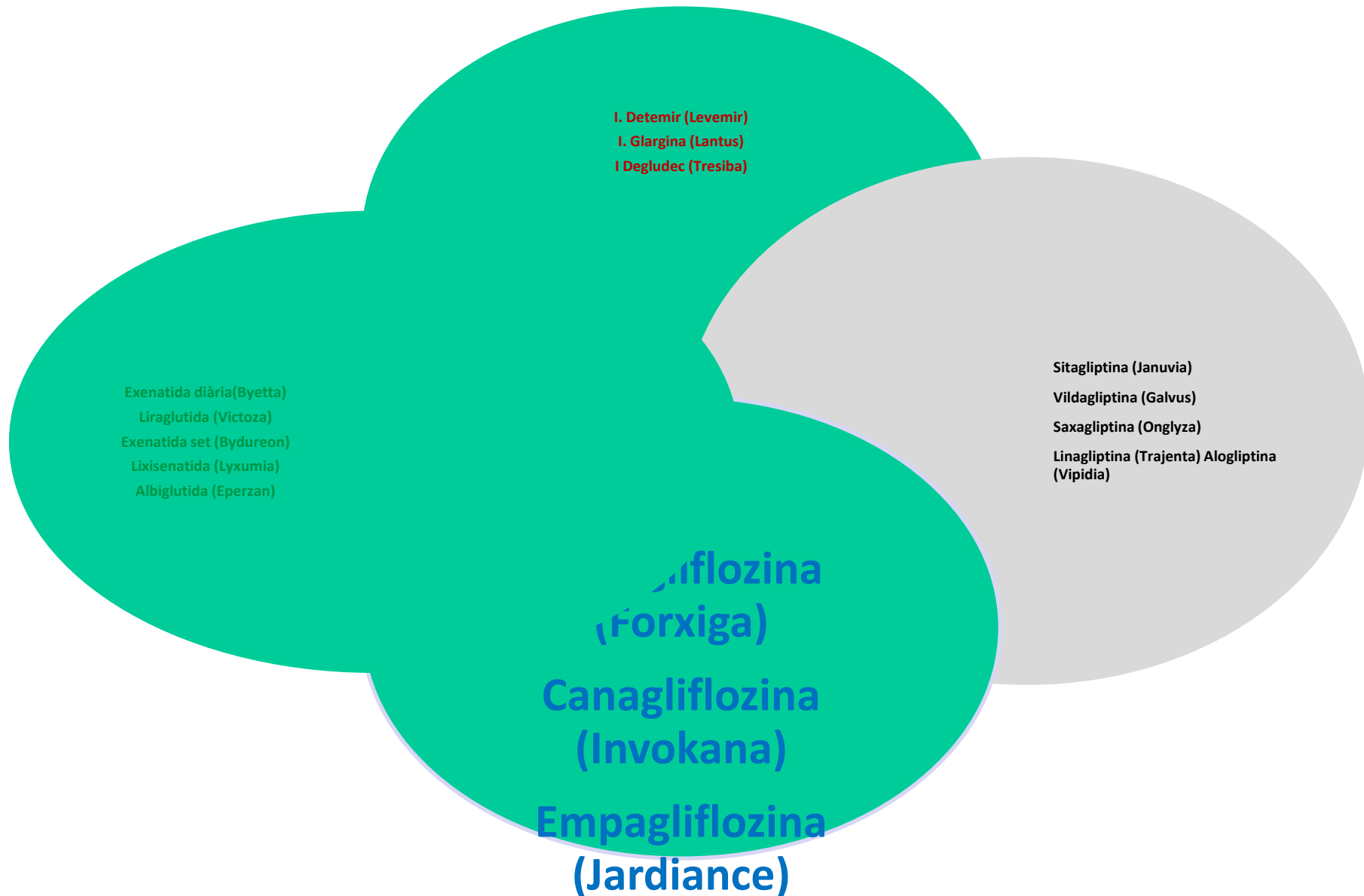
	<b><u>Albiglutida</u> 30 mg/50 mg semanal+ MET + <u>Glimepirida</u> 4 mg día (N=269)</b>	<b>Placebo + MET + <u>Glimepirida</u> 4 mg día (N=115)</b>	<b><u>Pioglitazona</u> + MET + <u>Glimepirida</u> 4 mg día (N=273)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor Basal (media)	8,2	8,3	8,3
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,6	0,33	-0,8

# Agonistes receptors GLP-1: Albiglutida

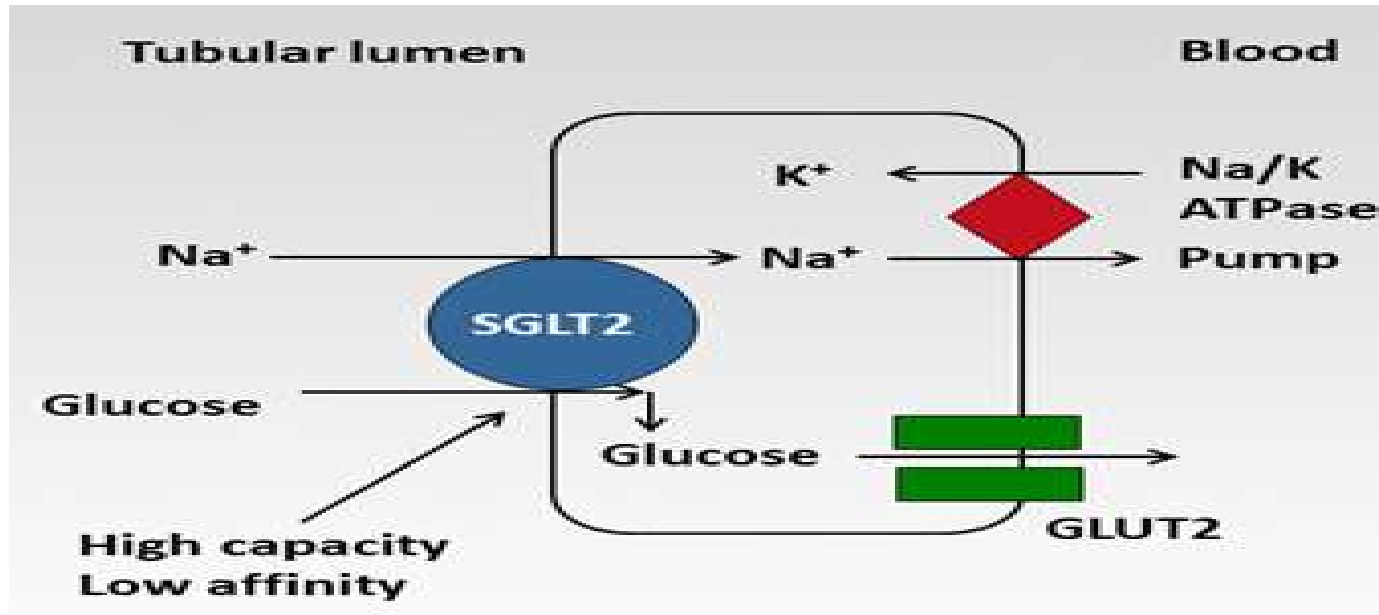
	<b>Albiglutida</b> 30 mg/50 mg semanal ± MET (con o sin SU) (N=496)	<b>Insulina glargina</b> ± MET (con o sin SU) (N=239)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor Basal (media)	8,28	8,36
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,7	-0,8
Diferencia respecto a INSULINA GLARGINA (media ajustada) (95% IC)	0,1 (-0,04; 0,3) <sup>b</sup>	
	<b>Albiglutida</b> 30 mg/50 mg semanal (N=402)	<b>Liraglutida</b> 1,8 mg día (N=403)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor Basal (media)	8,2	8,2
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,8	-1,0

- Únic GLP1 indicat en monoteràpia
- Eficàcia més limitada vs exenatida/liraglutida
- Resultats modestos (semblants a lixisenatida).
- Perfil de seguretat similar

# Nous antidiabètics: Inhibidors SGLT2



# Inhibidors del SGLT2 (gliflozines, glucosúrics)



- Inhibidor selectiu-reversible cotransport-2 Na-Gluc
- Redueixen la reabsorció renal de glucosa (augmenten l'excreció): pèrdua calòrica i de pes
- Proporcional a la glucèmia i al FG.
- Diüresi lleu, natriuresi transitòria.



**forxiga**<sup>®</sup>  
(dapagliflozina) tabletas 10mg

# Inhibidors del SGLT2: Dapagliflozina

Tipus	%HbA1c basal	Tractament (n)	Comparador (n)	%HbA <sub>1c</sub> vs basal.
Mono terapia	7,8	DAP5 (64)	PBO (75)	-0,77 vs -0,23
	7,1	DAP10 (70)		-0,89 vs -0,23
	7,9	DAP5 (68)	PBO (68)	-0,82 vs 0,22
	9,0	DAP10	MET	-1,45 vs -1,44
Terapia doble	8,0	DAP5+MET (137) DAP10+MET (135)	PBO+MET (137)	-0,41 vs -0,30 -0,84 vs -0,30
	8,1	DAP5+GLM (145) DAP10+GLM (151)	PBO+GLM (146)	-0,82 vs -0,13
	8,3	DAP5+ PIO (141) DAP10+PIO (140)	PBO+PIO (139)	-0,82 vs -0,42 -0,97 vs -0,42
	7,6	DAP2,5+10+MET (400)	GLI 5 20+MET (401)	-0,52 vs -0,52
Amb Insulina	8,5	DAP5+INS +/- ADO (212) DAP5+INS +/- ADO (196)	PBO+INS +/- ADO (197)	-0,82 vs -0,30 -0,90 vs -0,30
T. Doble d'inici	9,2	DAP5mg+MET (194) DAP10mg +MET (211)	PBO+MET (201) PBO+MET (208)	-2,05 vs -1,35 -1,98 vs -1,44
T. Doble en IR	8,4	DAP5+ADO (83) DAP10+ADO (85)	PBO+AD (84)	-0,41 vs -0,32 -0,44 vs -0,32



## Indicacions

- Monoteràpia en pacients amb mal control tot i dieta/exercici i intolerància a metformina.
- Biteràpia (o tri...) junt amb ADO o Insulina si mal control amb aquests.

## Requereix validació sanitària

- Només finançada en biteràpia junt amb metformina.
- No finançada en cap altre tractament

## Pauta

- 10 mg od
- 5 mg od si combinada amb secretagogs o en IH greu
- No es recomana si el FG és inferior a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> (manca d'eficàcia)
- No cal ajust de dosi en IR
- Precaució pel risc de deplecció de volum (associat a la hiperglucèmia)

## Reducció de pes

- A les 24 setmanes (VP):
  - -3,0kg (D) vs -0,9kg (Pbo)
- Pacients amb disminució d'un 5%:
  - 30% vs 4% (per pèrdua de teixit adipòs i de perímetre abdominal).
- En pacients naïve: -3,3kg (D) vs -1,4kg (Met)
- En altres estudis (VS): -1,8 kg (de -1,6 a -2,0)
- Altres dades: -3,3kg (D) vs +1,4kg (Glip)
- Efecte mantingut a la setmana 104

## Reducció de la TA

- Reducció: -1,3 a -7,2 mmHg vs -0,1 a +2,0 mmHg.

## Incidència d'efectes adversos

- En monoteràpia: 21,6% vs 15,4% (Met)

Baix risc d'hipoglucèmies: 0,9%-4%

- Més elevada si associada a SU o Insulina

## Infeccions del tracte urinari

- 4,3% (0-12%) vs 0,9% (Pbo);
  - OR 1,44 (1,05-1,98,  $p=0,02$ )

## Infeccions genitals

- 4,8% (0-12%) vs 0,9% (Pbo);
  - OR 3,42 (2,19-5,33,  $p < 0,00001$ )

## Seguretat cardiovascular

- Una metanàlisi (EMA) no la va associar ni a increment ni reducció del risc CV.

## Carcinogenicitat. Pla de riscos i FV de l'EMA

- Vigilància de càncer de bufeta, pròstata i mama.

## Seguretat renal

- Augment de [creatinina]: 1,2% vs 0,9% (Pbo)
  - més en pacients amb IR moderada
  - Més si edat >65 anys (2,5% vs 1,1%)

## Hipotensió arterial

- 0,8% vs 0,4% (Pbo)
- Pot augmentar l'efecte diürètic de:
  - Tiazides
  - Diürètics de la nansa
- Risc de deshidratació i hipotensió



Interrupció del ttt per EA: 4,1% vs 3,8% (Met)

Esdeveniments adversos greus: 2,3% vs 1,9% (Met)

- Augment de la creatinina plasmàtica (0,4%)
- Infeccions urinàries (0,3%)
- Nàusees (0,2%)
- Mareig (0,2%)
- Exantema (0,2%)
- Hepatitis autoimmune



# Inhibidors del SGLT2: Canagliflozina

**Tabla 17: Resultados de eficacia de los estudios controlados con placebo<sup>a</sup>**

## Monoterapia (26 semanas)

Variables	Canagliflozina		Placebo (N=192)
	100 mg (N=195)	300 mg (N=197)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor Basal (media)	8.06	8.01	7.97
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0.77	-1.03	0.14
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)	-0.91 <sup>b</sup> (-1.09; -0.73)	-1.16 <sup>b</sup> (-1.34; -0.98)	N/P <sup>c</sup>
<b>Tratamiento combinado doble con MET (26 semanas)</b>			
	Canagliflozina + metformina		Placebo + metformina (N=183)
	100 mg (N=368)	300 mg (N=367)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor Basal (media)	7.94	7.95	7.96
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0.79	-0.94	-0.17
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)	-0.62 <sup>b</sup> (-0.76; -0.48)	-0.77 <sup>b</sup> (-0.91; -0.64)	N/P <sup>c</sup>

# Inhibidors del SGLT2: Canagliflozina

Tratamiento combinado triple con MET+SU (26 semanas)			
	Canagliflozina + MET+SU		Placebo + MET+SU (N=156)
	100 mg (N=157)	300 mg (N=156)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor Basal (media)	8.13	8.13	8.12
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	<b>-0.85</b>	<b>-1.06</b>	-0.13
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)	-0.71 <sup>b</sup> (-0.90; -0.52)	-0.92 <sup>b</sup> (-1.11; -0.73)	N/P <sup>c</sup>
Tratamiento añadido a insulina <sup>d</sup> (18 semanas)			
	Canagliflozina + insulina		Placebo + insulina (N=565)
	100 mg (N=566)	300 mg (N=587)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor Basal (media)	8.33	8.27	8.20
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	<b>-0.63</b>	<b>-0.72</b>	0.01
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (95% IC)	-0.65 <sup>b</sup> (-0.73; -0.56)	-0.73 <sup>b</sup> (-0.82; -0.65)	N/P <sup>c</sup>

# Inhibidors del SGLT2: Canagliflozina

Tabla 27: Resultados de Eficacia de los estudios (en tratamiento combinado doble) con comparador activo<sup>a</sup>

Comparación con glimepirida, como tratamiento combinado doble con metformina (52 semanas)			
	Canagliflozina+ metformina		Glimepirida (ajustada) + metformina (N=482)
	100 mg (N=483)	300 mg (N=485)	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor Basal (media)	7.78	7.79	7.83
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0.82	-0.93	-0.81
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (95% IC)	-0.01 <sup>b</sup> (-0.11; 0.09)	-0.12 <sup>b</sup> (-0.22; -0.02)	N/P <sup>c</sup>
<b>Porcentaje de pacientes (%) que logran HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53.6	60.1	55.8
<b>Peso corporal</b>			
Valor Basal (media) en Kg	86.8	86.6	86.6
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-4.2	-4.7	1.0
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (95% IC)	-5.2 <sup>b</sup> (-5.7; -4.7)	-5.7 <sup>b</sup> (-6.2; -5.1)	N/P <sup>c</sup>

# Inhibidors del SGLT2: Canagliflozina

✚ Tabla 3<sup>7,8</sup>: Resultados de Eficacia de los estudios (en tratamiento combinado triple) con comparador activo<sup>a</sup>

Comparación con sitagliptina como tratamiento combinado triple con metformina y sulfonilurea (52 semanas)		
	Canagliflozina 300 mg + MET+SU (N=377)	Sitagliptina 100 mg + MET+SU (N=378)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor Basal (media)	8.12	8.13
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1.03	-0.66
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (95% IC)	-0.37 <sup>b</sup> (-0.50; -0.25)	N/P <sup>c</sup>
<b>Porcentaje de pacientes (%) que logran HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47.6	35.3
<b>Peso corporal</b>		
Valor Basal (media) en Kg	87.6	90.0
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2.5	0.3
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (95% IC)	-2.8 <sup>d</sup> (-3.3; -2.2)	N/P <sup>c</sup>

## Seguretat renal

- Depleció de volum
- Hemoconcentració
- Increment de creatinina
- Descens del FG

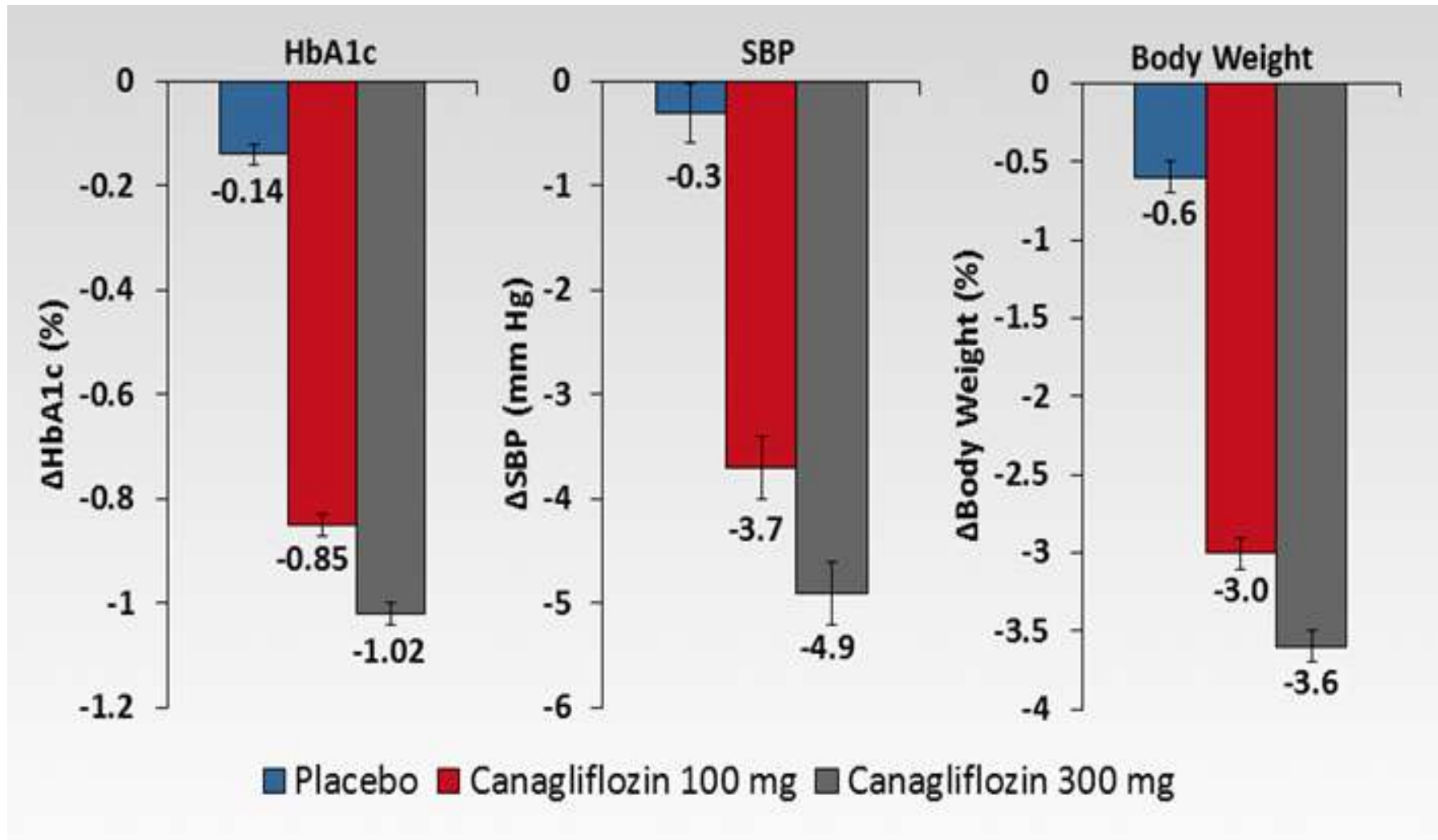
## Hipotensió

- 1,1-1,5% vs 0,4% (Pbo)

## Pes

- -3,0% a -4,7%

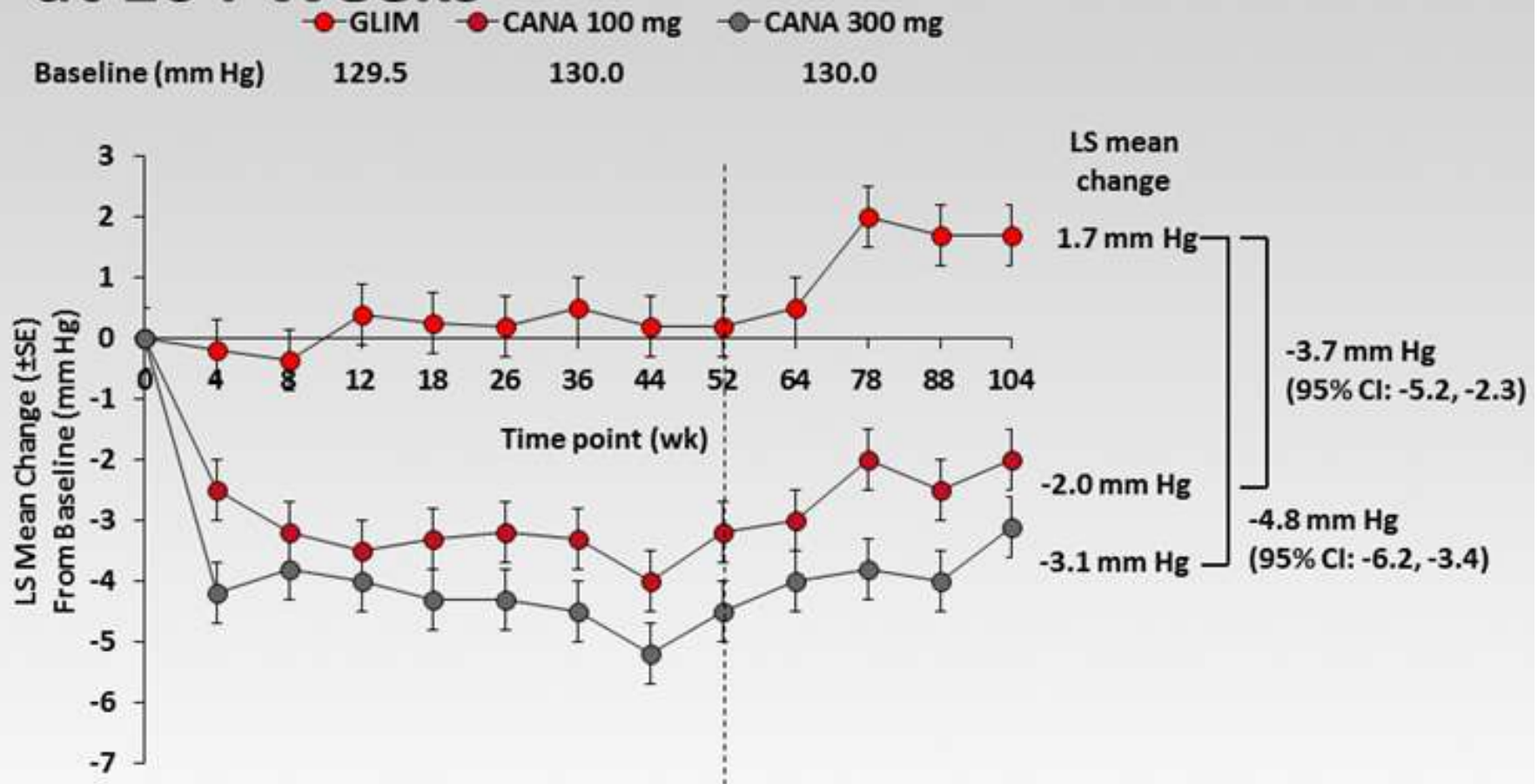
# Inhibidors del SGLT2: Canagliflozina



Wilding J. Et al 2013



# Inhibidors del SGLT2: Canagliflozina (TA)

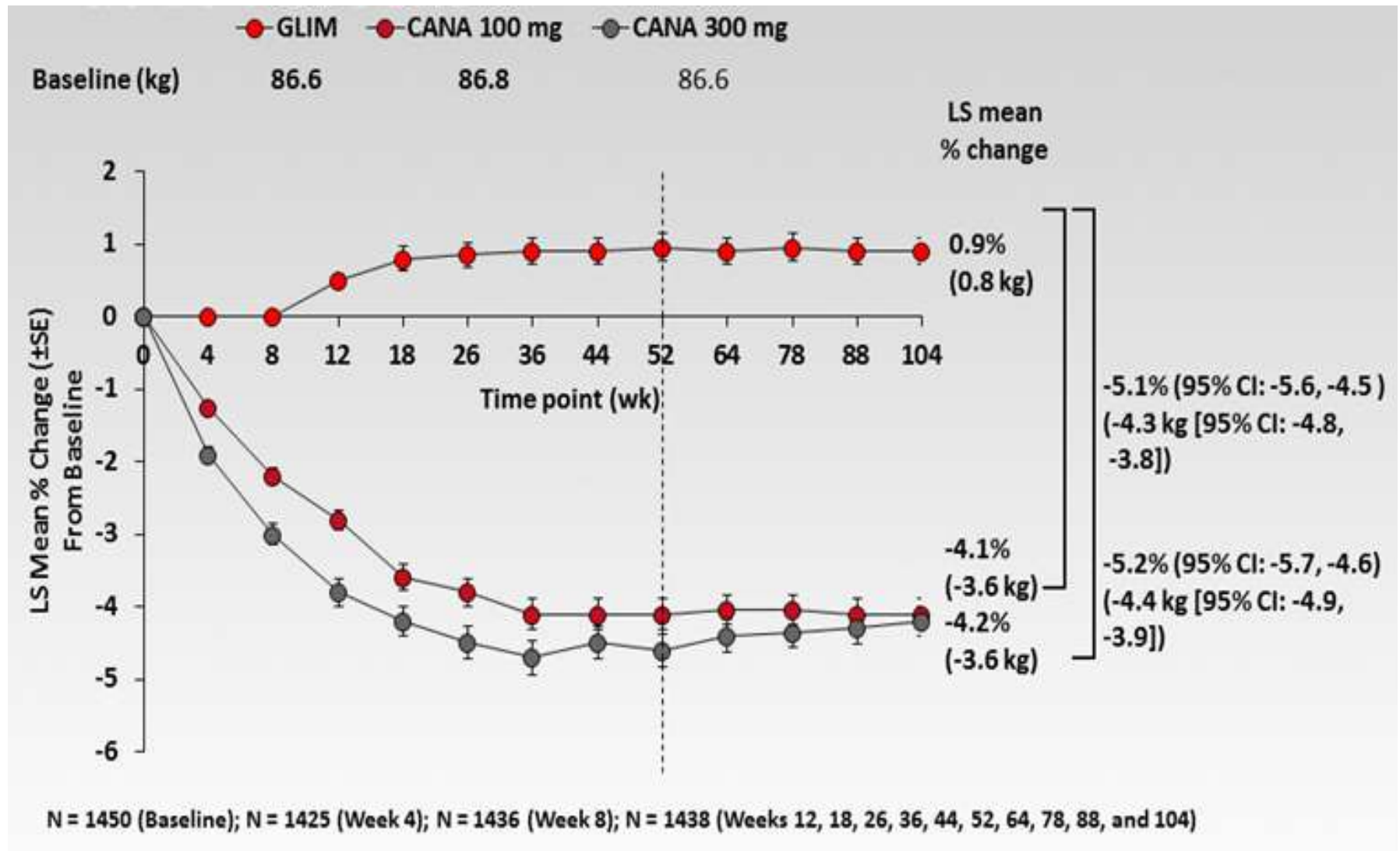


Reductions in diastolic BP with CANA 100 and 300 mg and GLIM were -1.3, -2.2, and -0.02 mm Hg, respectively, with no notable changes in pulse rate.

N = 1450 (Baseline); N = 1429 (Week 4); N = 1438 (Week 8); N = 1440 (Weeks 12, 18, 26, 36, 44, 52, 64, 78, 88, and 104)

Langslet G. et al 2013

# Inhibidors del SGLT2: Canagliflozina (pes)



Langslet G. et al 2013

## Infeccions del tracte urinari

- 4,3-5,9% vs 4,0% (Pbo)

## Infeccions genitals

- 10,4-11,4% vs 3,2% (Pbo)
- Relacionades amb el fàrmac: 7,8-10,5% vs 2,6% (Pbo)
- Causant abandonament: 0,5-0,9%

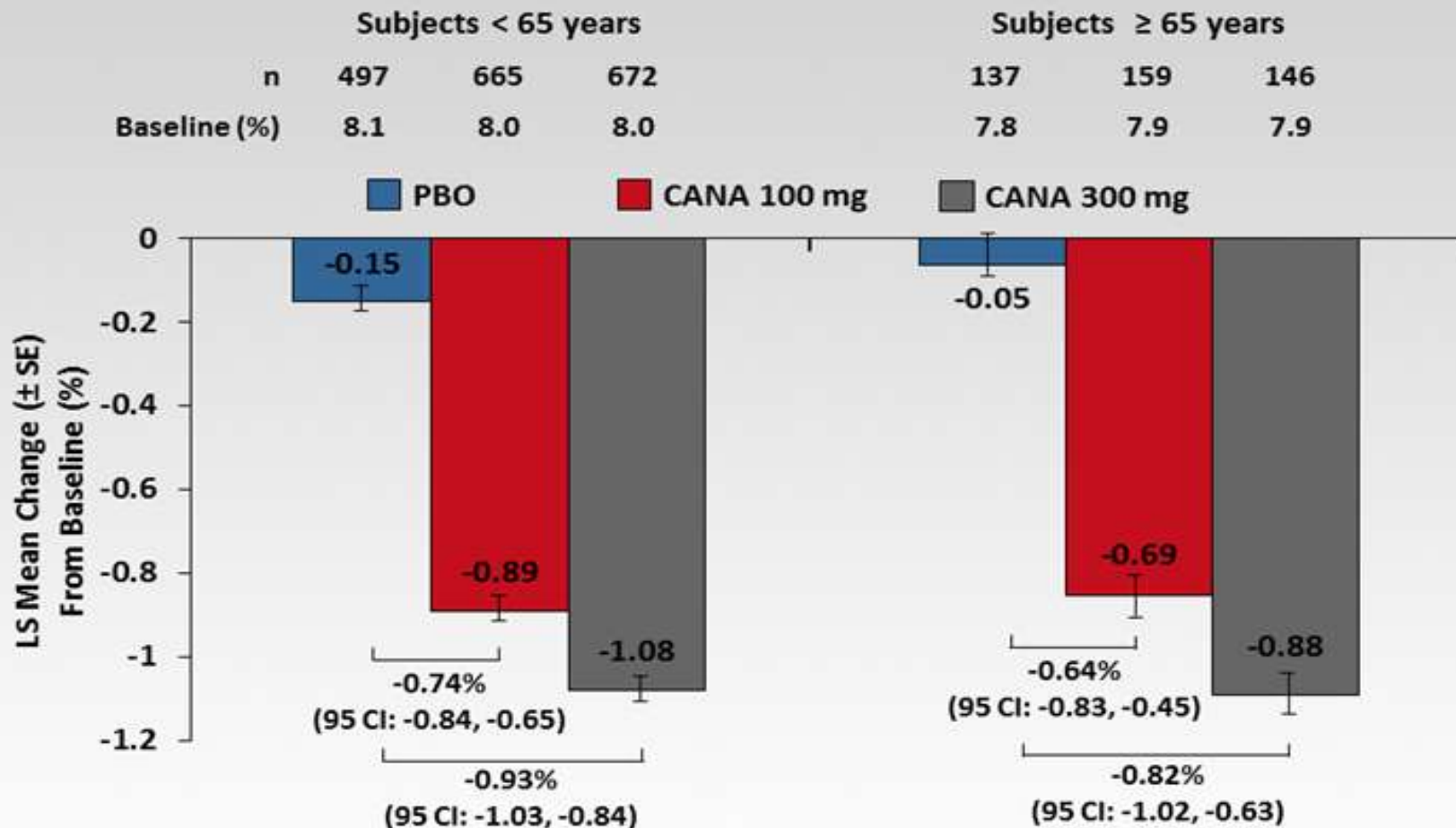
## En estudi

- Major incidència de fractures òssies

## Seguretat cardiovascular

- L'estudi CANVAS (ACA, DC) avalua la seguretat, i risc CV vs placebo (events CV majors) amb un seguiment de més de 4 anys.
- Un metaanàlisi de seguretat CV dels ACA fase II i III en DM2 va mostrar una distribució similar d'events CV entre CANA i els comparadors actius.
- En estudi un possible major risc d'AVC.

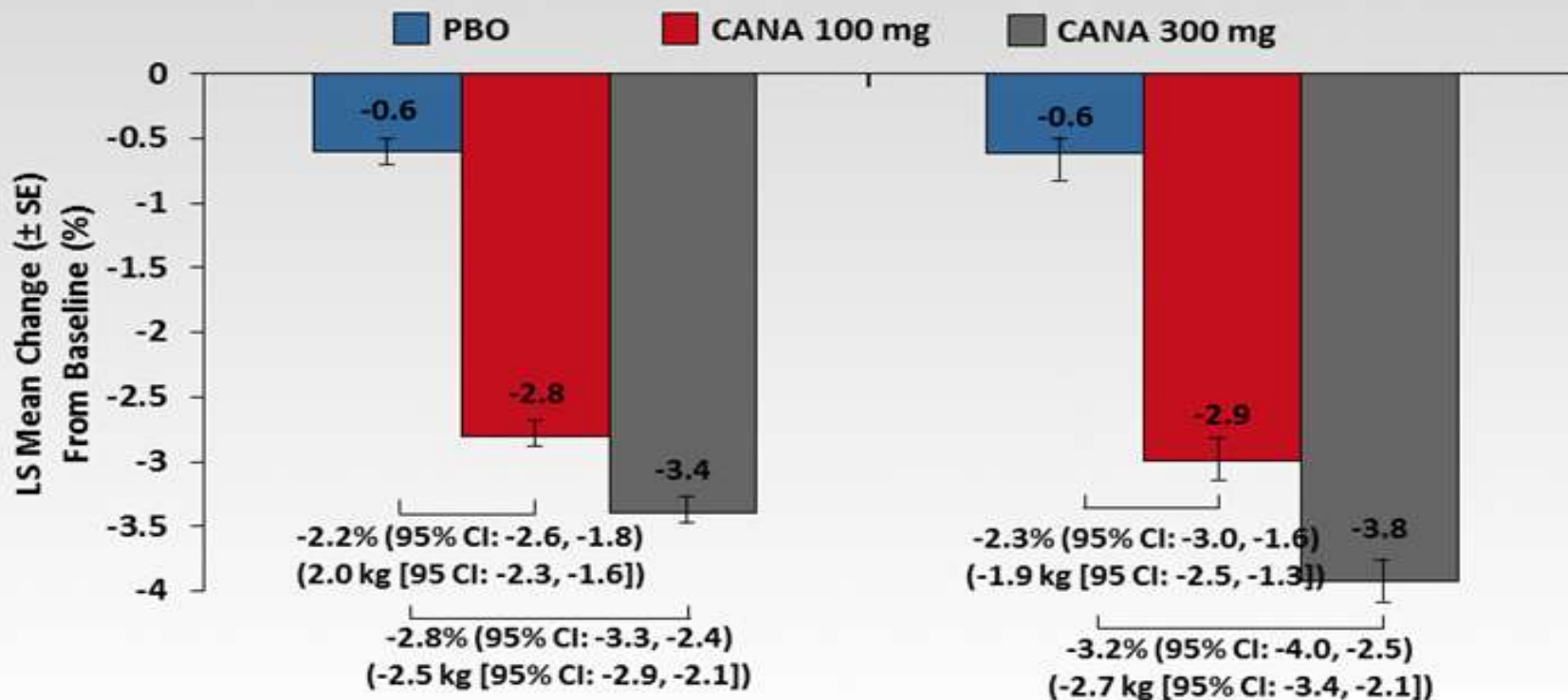
## Elderly T2D Patients: Effect of CANA on HbA1c at 26 Weeks



Sinclair A. et al 2013

## Elderly T2D Patients: Effect of CANA on Body Weight at 26 Weeks

	Subjects < 65 years			Subjects ≥ 65 years		
n	498	667	673	137	159	147
Baseline (kg)	90.0	90.9	89.4	86.3	84.6	84.4
LS mean change (kg)	-0.6	-2.5	-3.1	-0.5	-2.4	-3.2



Sinclair A. et al 2013



# Empagliflozina



# Inhibidors del SGLT2: Empagliflozina

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
Baseline HbA1c % (SE)	7.90 (0.04)	7.87 (0.05)	7.92 (0.04)
Change from baseline in HbA1c % (SE)	0.03 (0.04)	-0.59 (0.04)*	-0.62 (0.04)*

Tikkanen I. Et al 2013



# Inhibidors del SGLT2: Empagliflozina

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
Baseline 24-h SBP (ABPM), mm Hg (SE)	131.72 (0.72)	131.34 (0.78)	131.18 (0.73)
Change from baseline in 24-h SBP (ABPM), mm Hg (SE)	0.48 (0.49)	-2.95 (0.48)*	-3.68 (0.48)*
Baseline mean seated office SBP, mm Hg (SE)	141.98 (0.75)	142.32 (0.73)*	141.87 (0.76)*
Change from baseline in mean seated office SBP, mm Hg (SE)	-0.67 (0.70)	-4.60 (0.69)	-5.47 (0.69)
Baseline 24-h DBP, mm Hg (SE)	75.16 (0.45)	75.13 (0.50)	74.64 (0.45)
Change from baseline in 24-h DBP, mm Hg (SE)	0.32 (0.29)	-1.04 (0.28)*	-1.40 (0.28)*
Baseline mean seated office DBP, mm Hg (SE)	83.67 (0.43)	84.13 (0.44)	83.82 (0.41)
Change from baseline in mean seated office DBP, mm Hg (SE)	-1.13 (0.39)	-3.06 (0.39)*	-3.02 (0.39)*

Tikkanen I. Et al 2013

# Nous antidiabètics

I. Detemir (Levemir)

I. Glargina (Lantus)

I Degludec (Tresiba)

Exenatida diària  
(Byetta)

Liraglutida  
(Victoza)

Exenatida setm  
(Bydureon)

Lixisenatida  
(Lyxumia)

Albiglutida  
(Eperzan)

Sitagliptina  
(Januvia)

Vildagliptina  
(Galvus)

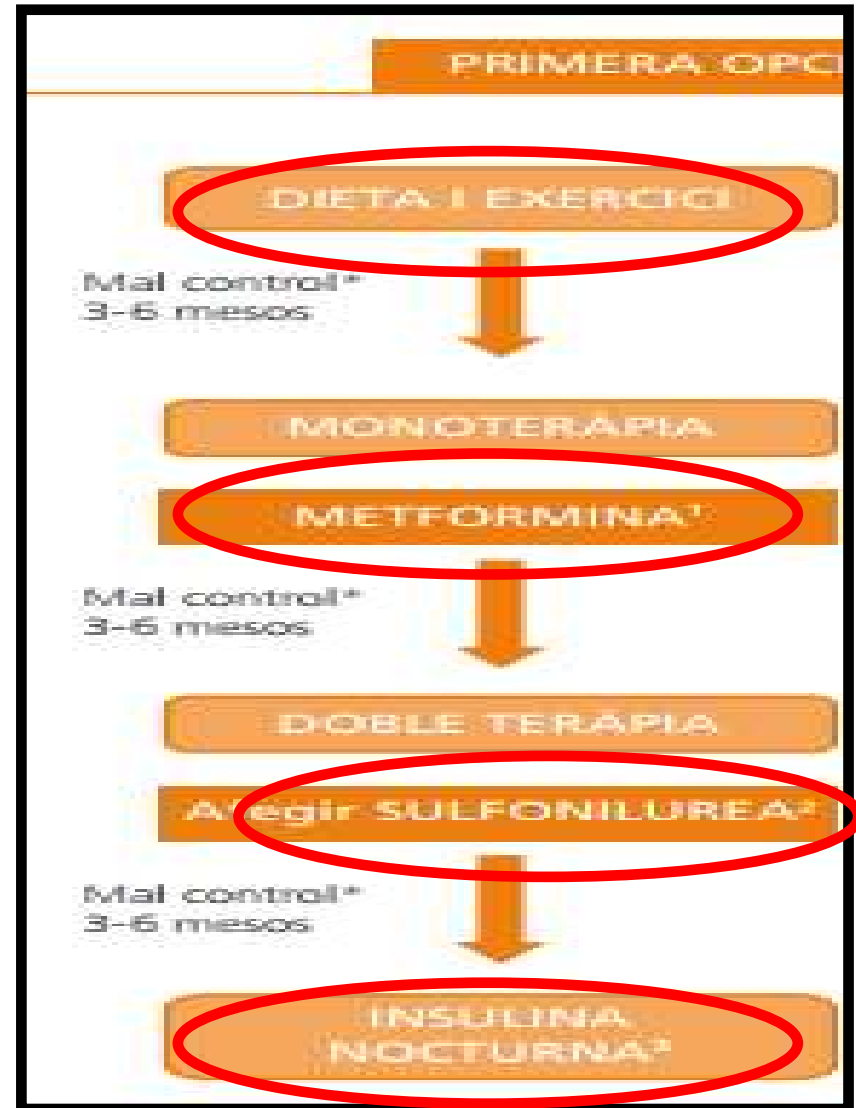
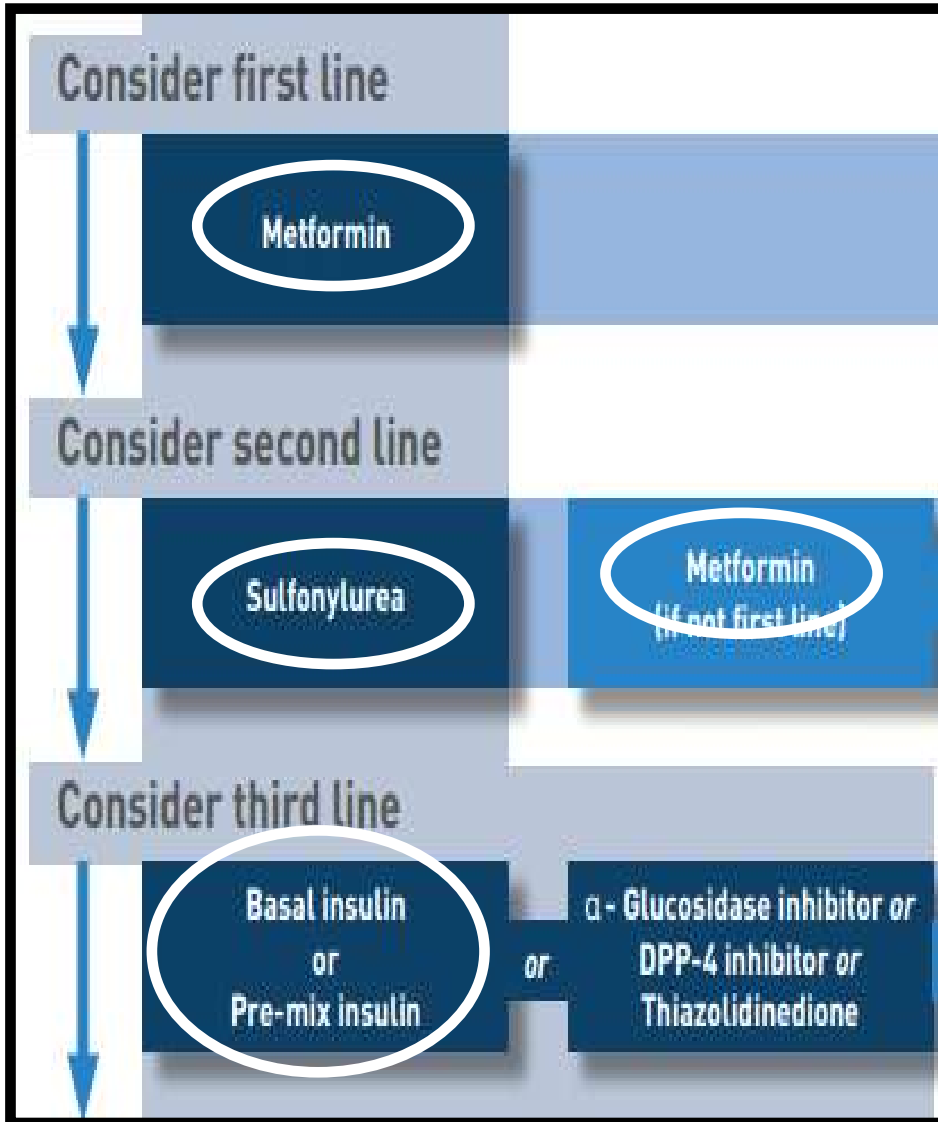
Saxagliptina  
(Onglyza)

Linagliptina  
(Trajenta)

Alogliptina  
(Vipidia)

Dapagliflozina (Forxiga)  
Canagliflozina (Invokana)  
Empagliflozina (Jardiance)

Com sabeu,  
la diabetis mellitus 2  
es tracta amb



GRÀCIES  
GRÀCIES  
GRÀCIES

gràcies  
Missions  
Missions

GRÀCIES

GRÀCIES

gràcies

GRÀCIES

GRÀCIES

GRÀCIES

GRÀCIES

gràcies

GRÀCIES  
GRÀCIES

GRÀCIES

GRÀCIES

GRÀCIES

GRÀCIES

gràcies