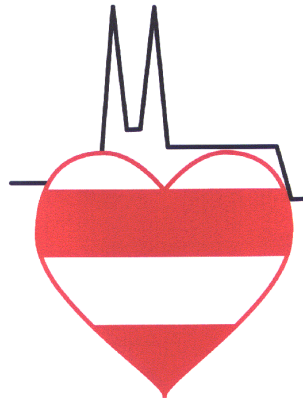
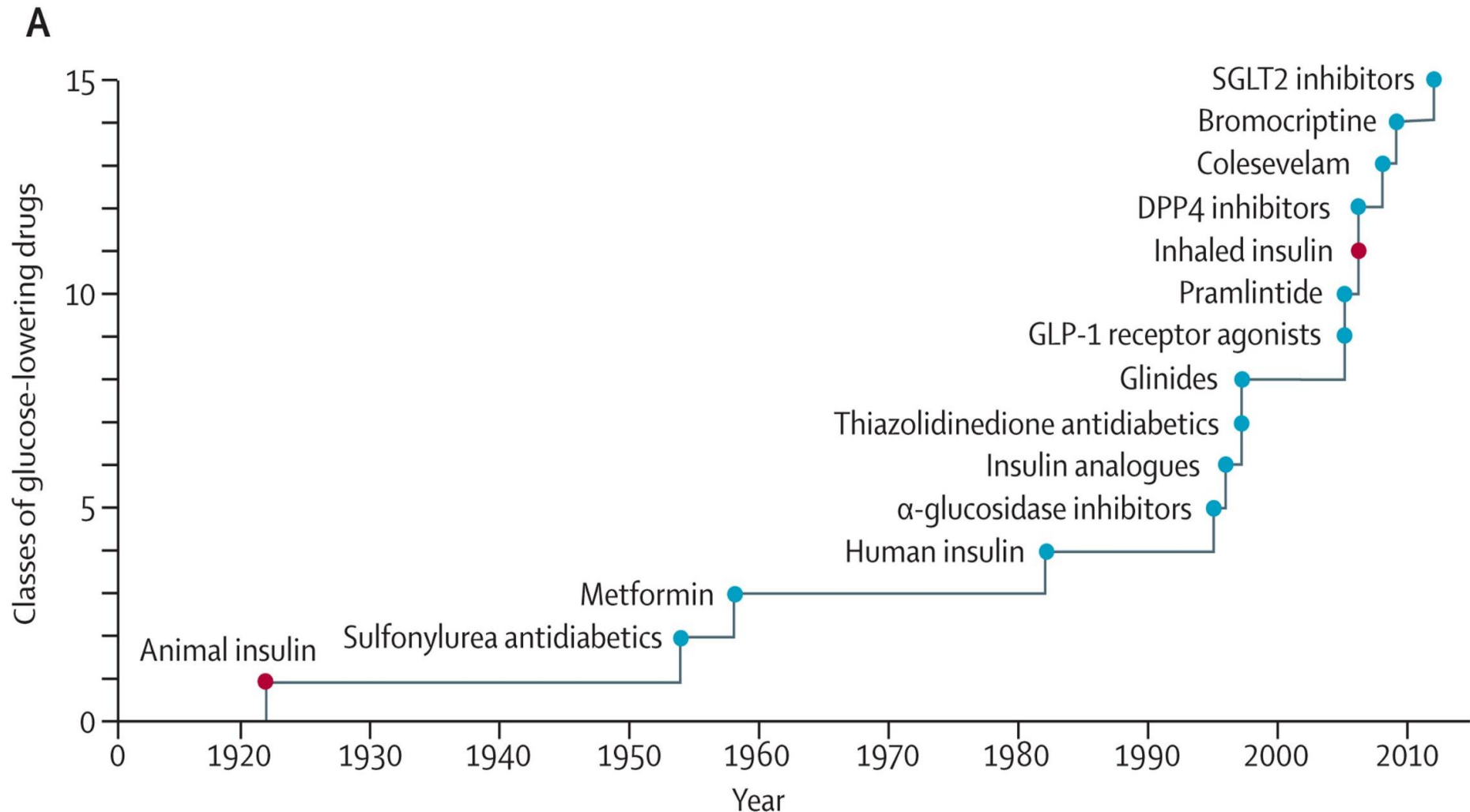


EMPA-REG OUTCOME

Špínar J.
Brno



Vývoj léků snižujících glukózu



FDA požadavky na kardiovaskulární cíle s novými perorálními antidiabetiky

Guidance for Industry

**Diabetes Mellitus — Evaluating
Cardiovascular Risk in New
Antidiabetic Therapies to
Treat Type 2 Diabetes**

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2008
Clinical/Medical

2008 FDA doporučení pro perorální antidiabetika zdůrazňují nutnost kardiovaskulární bezpečnosti (účinnosti) před samotným snížením glykémie.

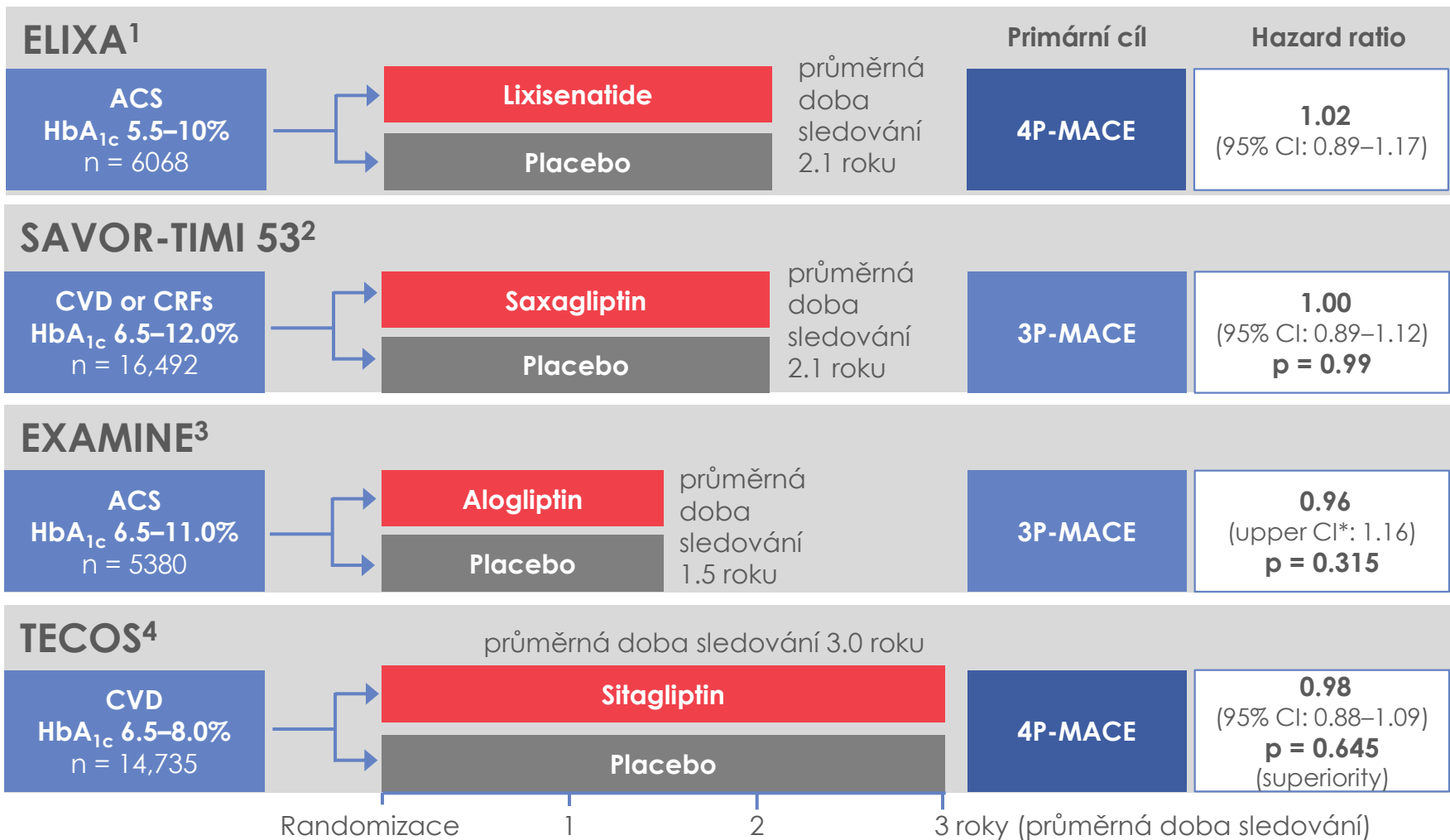
Požadavky FDA na hodnocení CV výstupů ve studiích s novými antidiabetiky

- U několika vyvíjených anebo již schválených látek ze skupiny antidiabetik vzrůstají obavy týkající se jejich CV bezpečnosti¹
- V červenci 2008 vydala FDA Komise pro endokrinologické a metabolické lékové poradenství směrnici ve které doporučuje:²
 - Ustavení nezávislé komise, hodnotící CV cíle ze všech studií fáze II a III
 - Zařazování pacientů s vyšším rizikem CV příhod do budoucích kontrolovaných studií
 - Provedení meta-analýzy CV příhod v již provedených klinických studiích fáze II / III
 - Provádění studií CV bezpečnosti i po schválení léčiva ke klinickému použití ²
- Přístup FDA je takový, že veškerá antidiabetická léčba se považuje z CV hlediska za poškozující, není-li prokázán opak¹
- Směrnice EMA vyžadují provedení studie CV bezpečnosti pouze v případě existence specifického požadavku nebo když se u dané látky vyskytne podezření na možná kardiovaskulární rizika spojená s léčbou ¹

Studie s novým léky

- **GLP-1 agonisté:** *ELIXA (lixisenatid); LEADER (liraglutid); EXSCEL (exenatid); REWIND (dulaglutid) a FREEDOM (ITCA650 exenatid SC pump)*
- **DPP-4 inhibitory:** *EXAMINE (alogliptin); SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin); TECOS (sitagliptin) and CAROLINA (linagliptin)*
- **SGLT2 inhibitory:** *DECLARE-TIMI58 (dapagliflozin); CANVAS (canagliflozin); a EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)*

Studie s DPP4i a GLP-1RA vs. placebo ukazují non-inferioritu v primárním cíli (3P-MACE nebo 4P-MACE)



*Horní hranice 1-stranného CI.

1. Pfeffer et al. ADA, 8 Jun 2015, Boston, USA (oral presentation). 2. Scirica et al. N Engl J Med

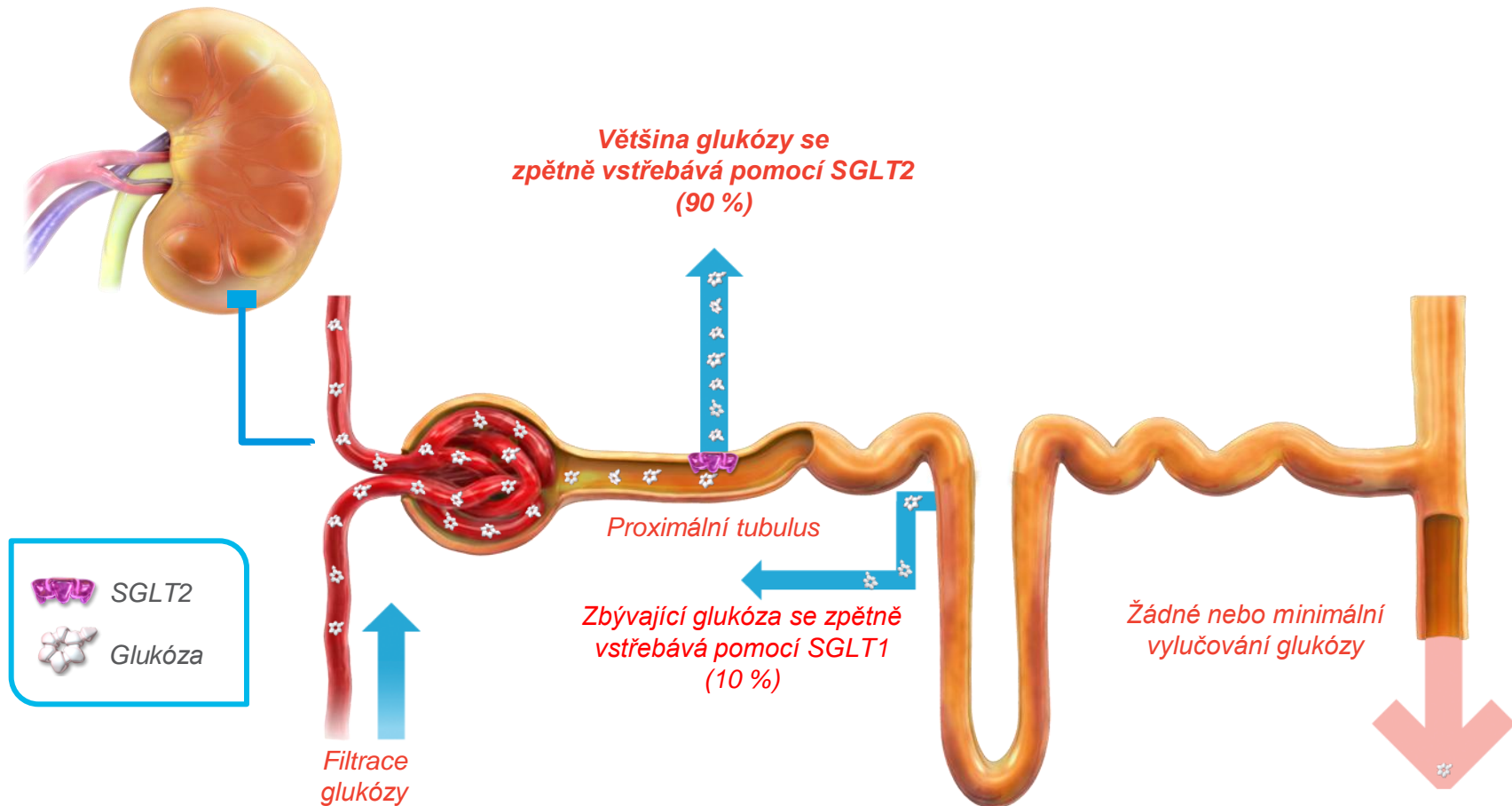
2013;369:1317–26.

3. White et al. N Engl J Med 2013;369:1327–35. 4. Green et al. N Engl J Med 2015; DOI:

10.1056/NEJMoa1501352.



Normální transport glukózy v ledvinách¹⁻³



SGLT, sodíko-glukózový kotransportér.

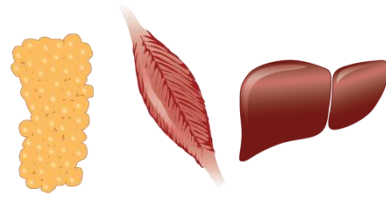
1. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;**280**:F10–18; 2. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007;**106**:S27–35;
2. Hummel CS, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;**300**:C14–21.

Dosavadní a nové mechanismy snižující hyperglykémii u DM 2. typu¹⁻⁴

Mechanismy závislé na inzulinu

1 Působení inzulinu

- Thiazolidindiony
- Metformin



Tuková tkáň, svaly a játra

2 Uvolňování inzulinu

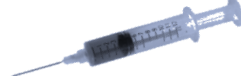
- Sulfonylurea (SU)
- GLP-1 agonisté*
- Inhibitory DPP-4*
- Meglitinidy



Pankreas

3 Náhrada fyziologického inzulinu

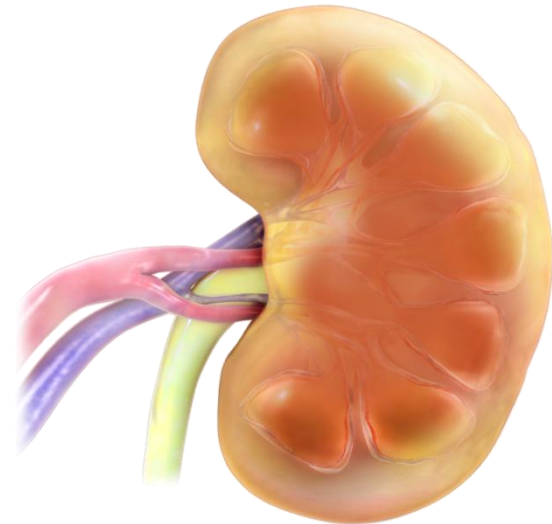
- Inzulin



Využití glukózy

Mechanismy nezávislé na inzulinu

Inhibice SGLT2



Vylučování glukózy/kalorická ztráta

*Kromě zvýšení sekrece inzulinu, což je hlavní mechanismus účinku, působí na snížení sekrece glukagonu také agonisté GLP-1 a inhibitory DPP-4.

DDP-4, dipeptidyl peptidáza-4; GLP-1R, receptor GLP-1 (glukagonu podobný peptid-1).

1. Washburn WN. *J Med Chem* 2009;52:1785–94; 2. Bailey CJ. *Curr Diab Rep* 2009;9:360–7; 3. Srinivasan BT, et al. *Postgrad Med J* 2008;84:524–31; 4. Rajesh R, et al. *Int J Pharma Sci Res* 2010;1:139–47.

EMPA-REG OUTCOME

NEJM Knowledge+

A better way to learn. [Watch the video >>](#)

No = 7 020



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)

[ARTICLES & MULTIMEDIA](#) ▾

[ISSUES](#) ▾

[SPECIALTIES & TOPICS](#) ▾

[FOR AUTHORS](#) ▾

[CME](#) ▸

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

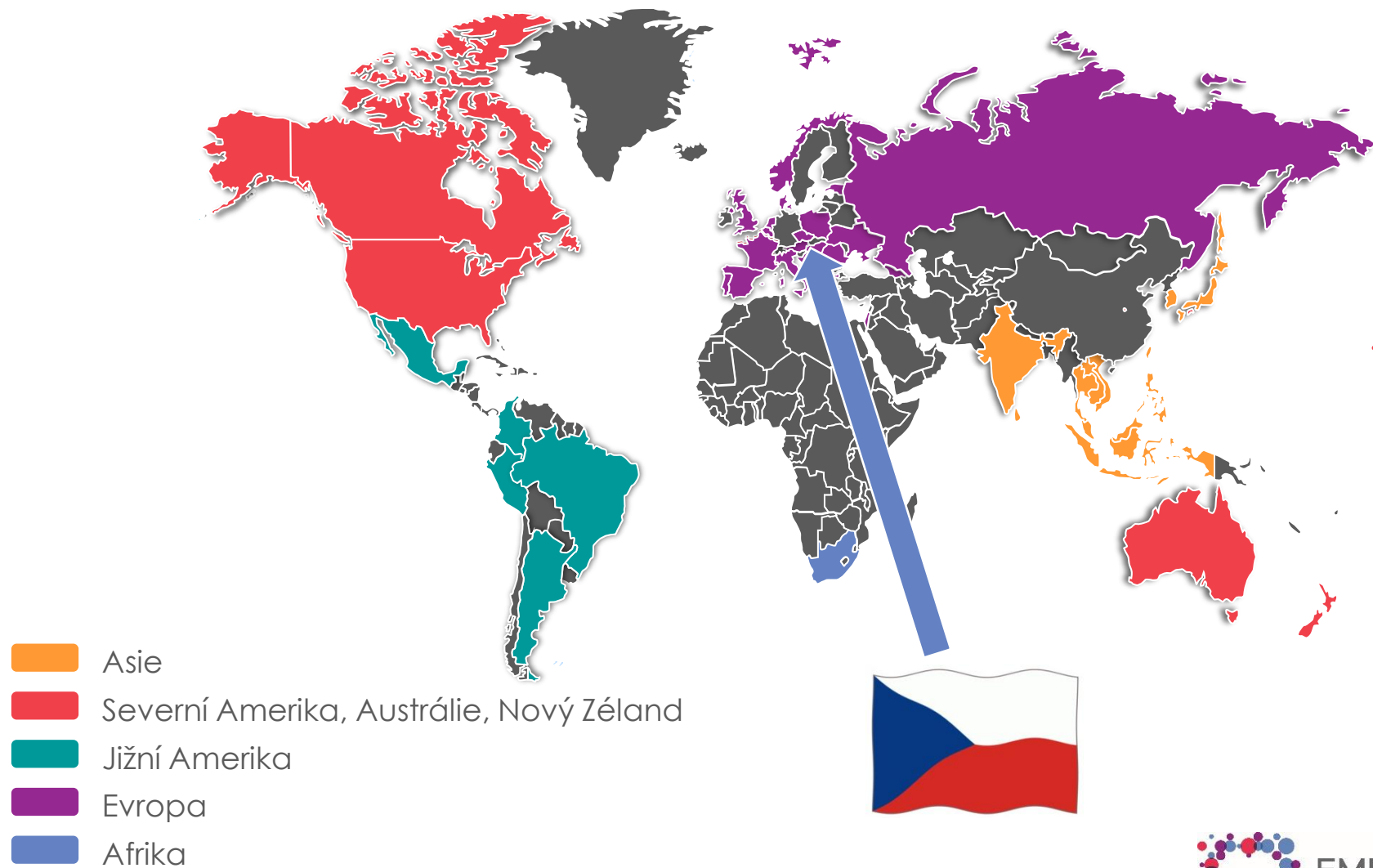
Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

September 17, 2015 | DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

Share: [f](#) [t](#) [g+](#) [in](#) [+](#)

Pacienti byli převážně z Evropy, a také z ČR

590 pracovišť ve 42 zemích





42
zemí

590
pracovišť



11,531
vyšetřených
pacientů

7,020
randomizováno

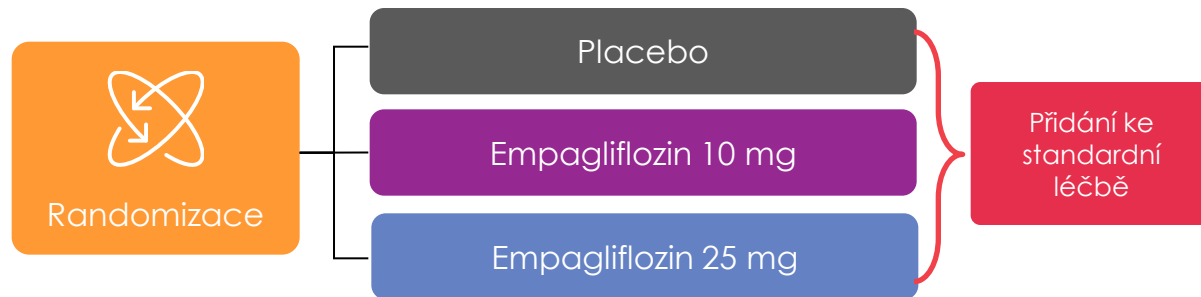


>97 %
pacientů
dokončilo
studii



>99 %
znám
vitální stav

Pacienti s
diabetem
2. typu ve
vysokém KV
riziku



- Primární sledovaný cíl: **složený 3-P MACE** (doba do smrti z KV příčin nebo nefatálního IM nebo nefatální mozkové mrtvice)
- Další sledované cíle: smrt z KV příčin, nefatální IM, nefatální mozková mrtvice, hospitalizace pro srdeční selhání, smrt z jakékoliv příčiny

Hlavní vstupní a vyřazovací kritéria

- Hlavní zařazovací kritéria
 - Dospělí s DM 2. typu
 - BMI ≤ 45 kg/m²
 - HbA1c 7–10%*
 - Potvrzené kardiovaskulární onemocnění
 - Předchozí IM, potvrzená coronární nemoc, CMP, nestabilní AP nebo ischemická choroba dolních končetin
- Hlavní vylučovací kritérium
 - eGFR < 30 mL/min/1.73m² (MDRD)

Léčené skupiny byly srovnatelné

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Věk, roky	63.2 (8.8)	63.0 (8.6)	63.2 (8.6)
Region - Evropa	959 (41.1)	966 (41.2)	960 (41.0)
HbA1c, %	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)
Body mass index, kg/m ²	30.7 (5.2)	30.6 (5.2)	30.6 (5.3)
Anti-hypertenzní terapie	2221 (95.2%)	2227 (95.0%)	2219 (94.7%)
Hypolipidemika	1864 (79.9%)	1926 (82.1%)	1894 (80.9%)
Antikoagulancia	2090 (89.6%)	2098 (89.5%)	2064 (88.1%)
Doba trvání léčby, roky	2.6 (1.8-3.4)	2.6 (1.9-3.4)	2.6 (2.0-3.4)
Doba sledování, roky	3.1 (2.2-3.5)	3.2 (2.2-3.6)	3.2 (2.2-3.6)

Data jsou n (%) nebo průměry (SD) u pacientů, kteří užívali ≥1 dávku studijní medikace



Antidiabetická terapie při vstupu do studie

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Antidiabetická medikace*			
Metformin	1734 (74.3)	1729 (73.7)	1730 (73.9)
Sulfonylurea	992 (42.5)	985 (42.0)	1029 (43.9)
Thiazolidindiony	101 (4.3)	96 (4.1)	102 (4.4)
DPP4 inhibitory	267 (11.4)	282 (12.0)	247 (10.5)
GLP-1 agonisté	70 (3.0)	68 (2.9)	58 (2.5)
Inzulín	1135 (48.6)	1132 (48.3)	1120 (47.8)
Průměrná denní dávka, IU**	65 (50.6)	65 (47.9)	66 (48.9)
Monoterapie	691 (29.6)	704 (30.0)	676 (28.9)
Dvojkombinace	1148 (49.2)	1110 (47.3)	1149 (49.1)

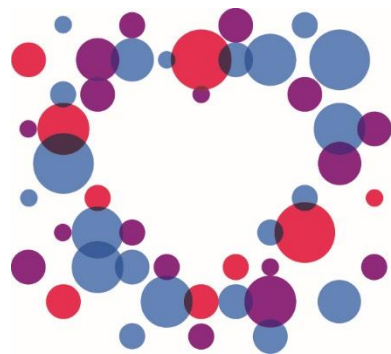
Data jsou n (%) u pacientů léčených ≥1 dávkou studijní medikace

*Medikace užívaná v monoterapii nebo v kombinaci

**Placebo, n=1135; empagliflozin 10 mg, n=1132; empagliflozin 25 mg, n=1120



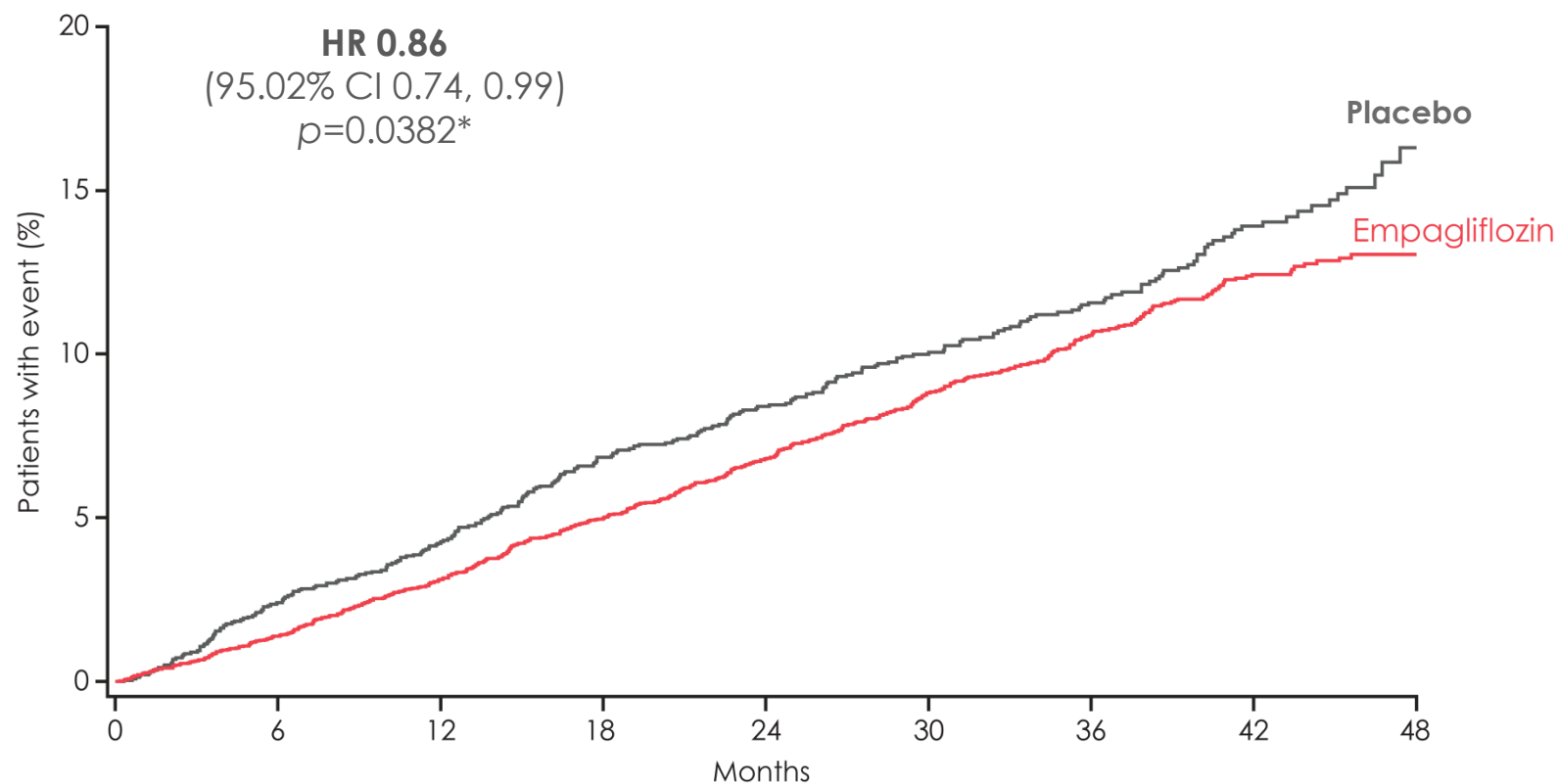
Vliv empagliflozinu na kardiovaskulární cíle



**EMPA-REG
OUTCOME[®]**

Primární cíl: 3P-MACE

empagliflozin snížil riziko o 14%



No. of patients

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

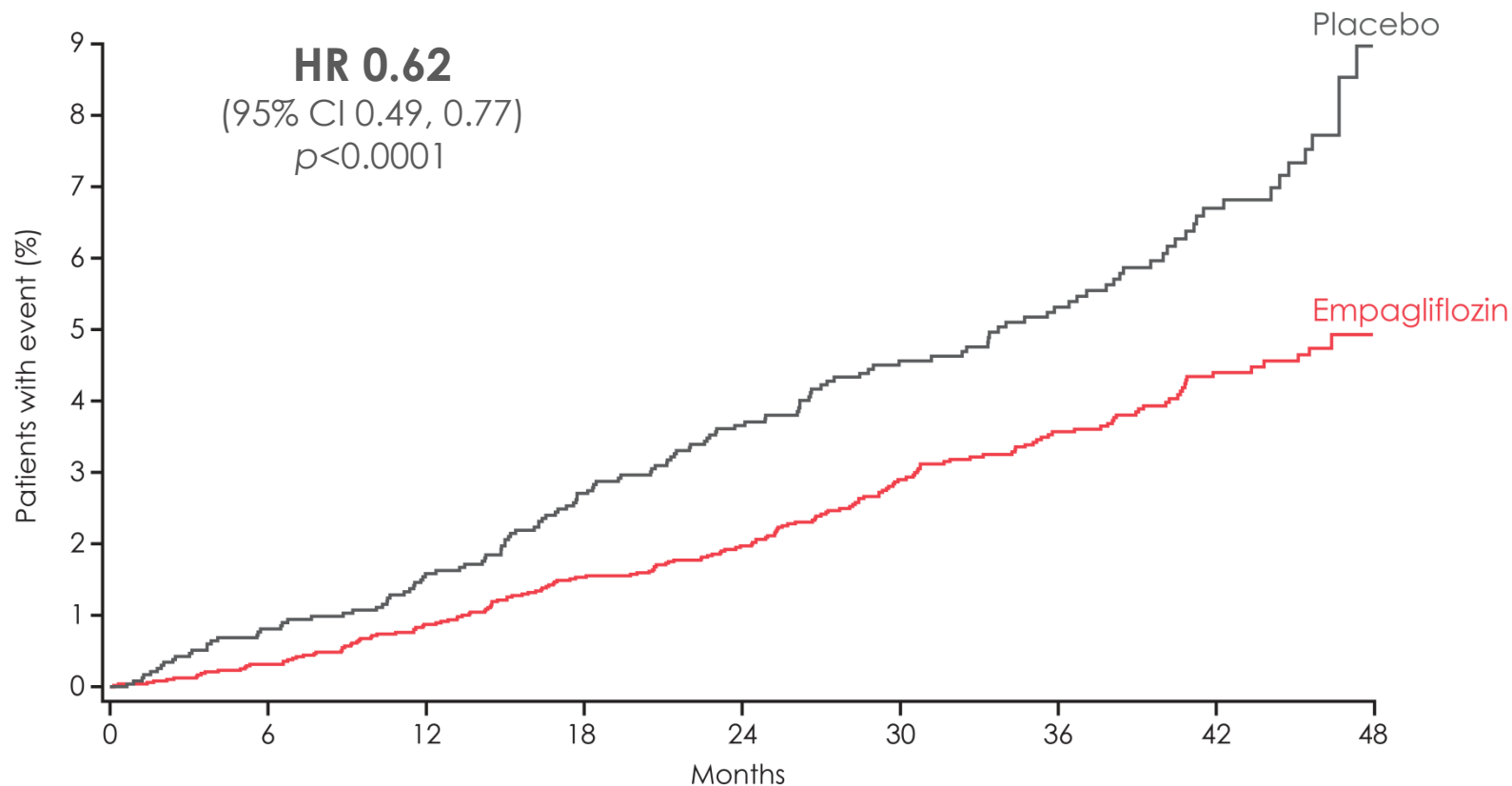
Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.

* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if $p \leq 0.0498$)



Smrt z KV příčiny

empagliflozin snížil riziko o 38%

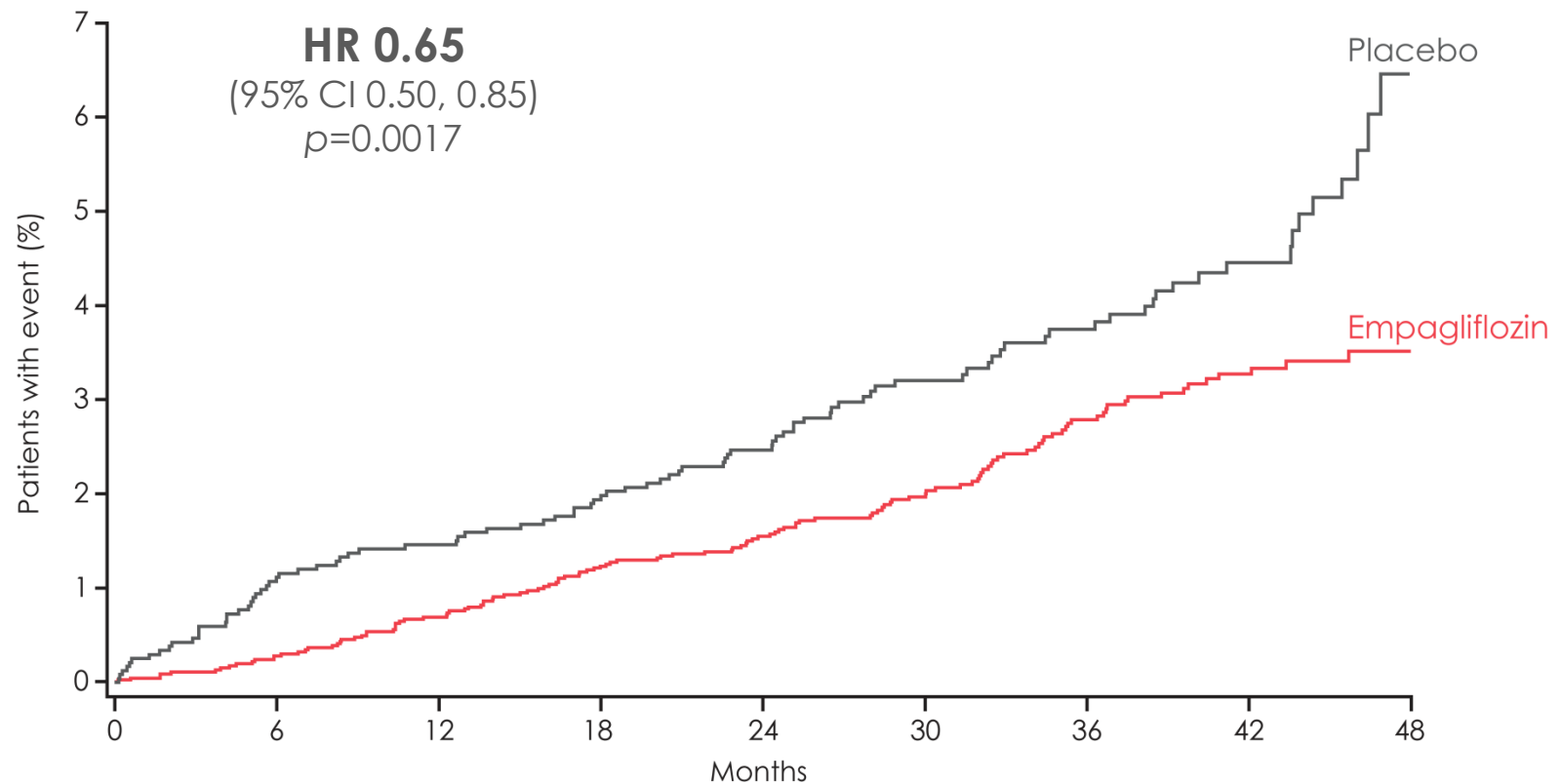


No. of patients

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Hospitalizace pro srdeční selhání empagliflozin snížil riziko o 35%

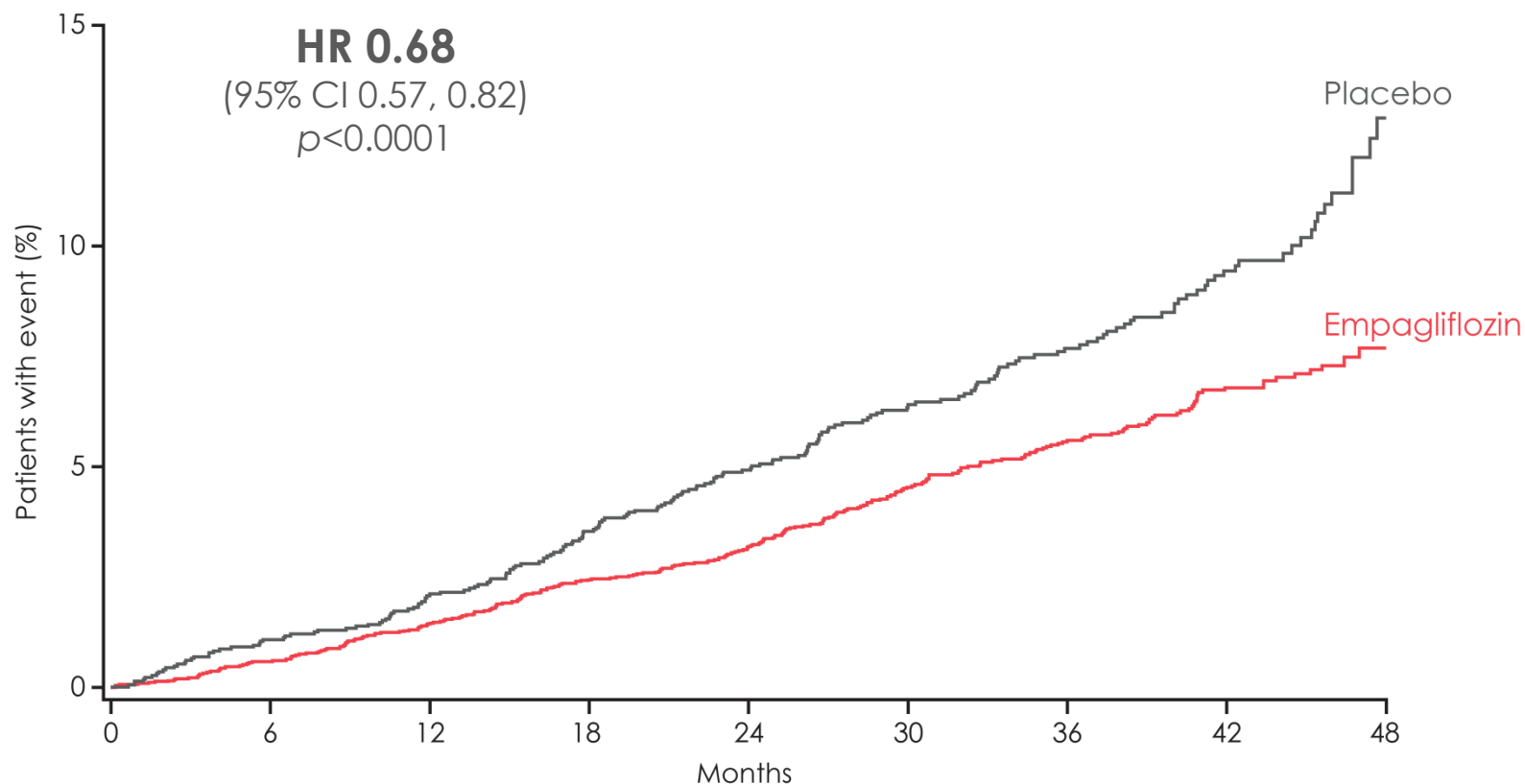


No. of patients

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Smrt z jakékoliv příčiny empagliflozin snížil riziko o 32%



No. of patients

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

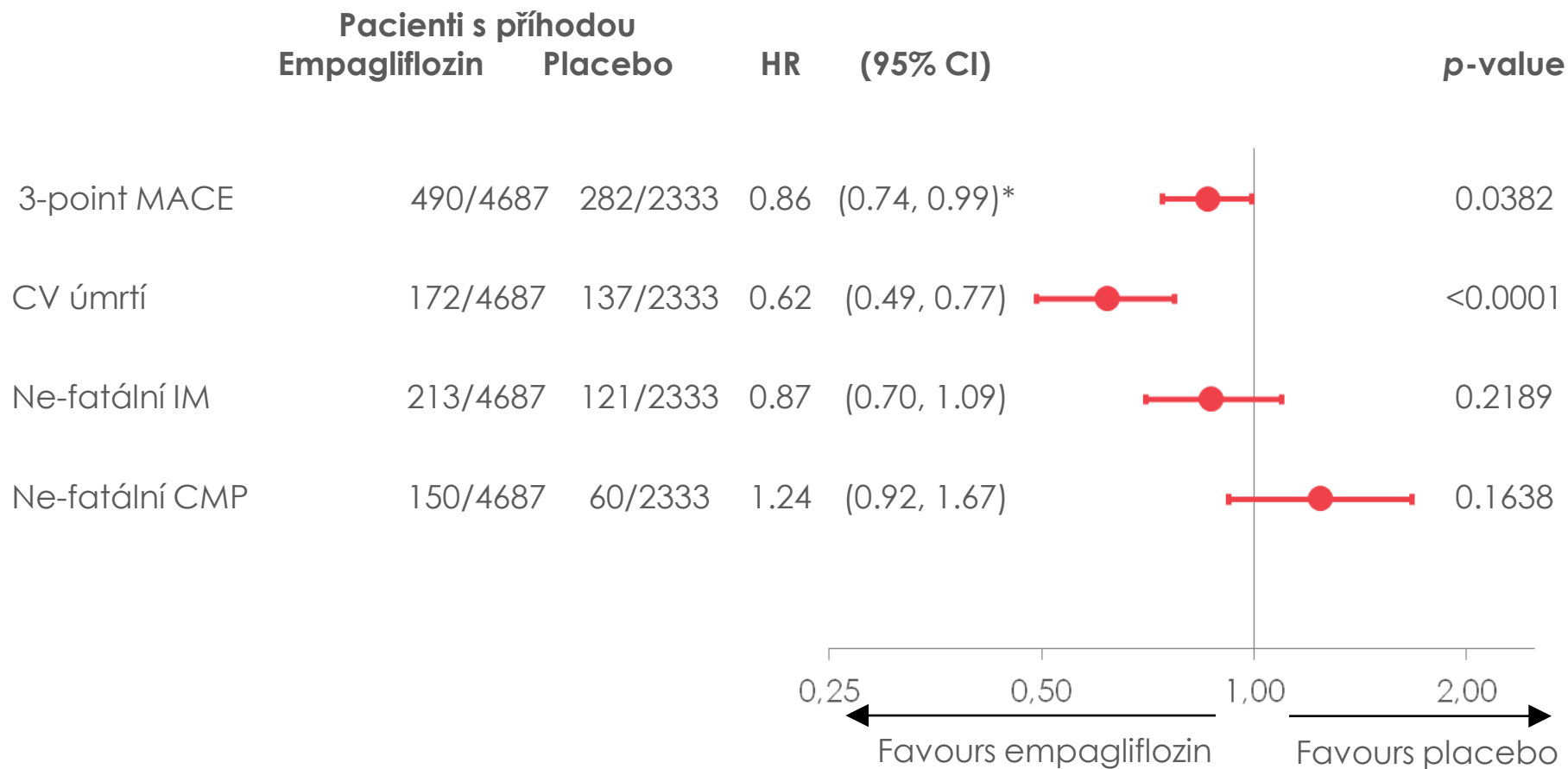
Kaplan-Meier estimate. HR, hazard ratio

Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]



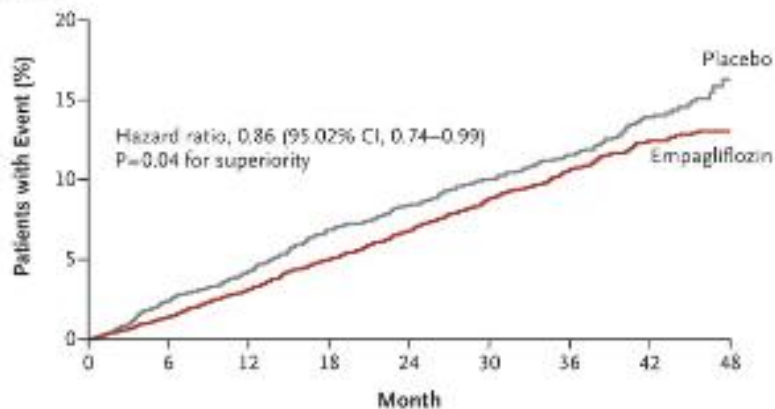
EMPA-REG OUTCOME

CV úmrtí, IM a CMP



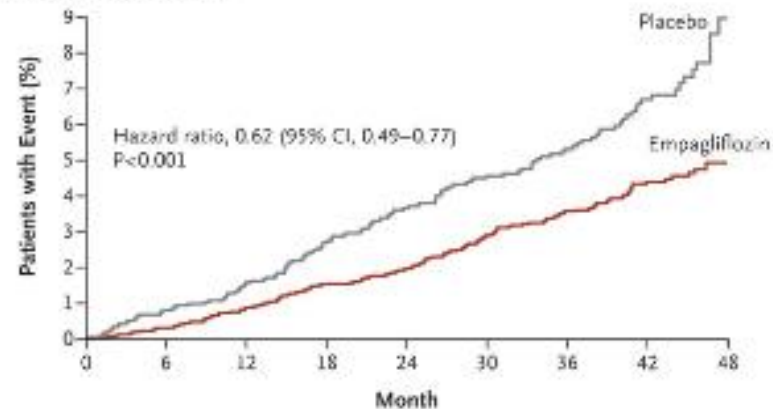
EMPA-REG OUTCOME

A Primary Outcome



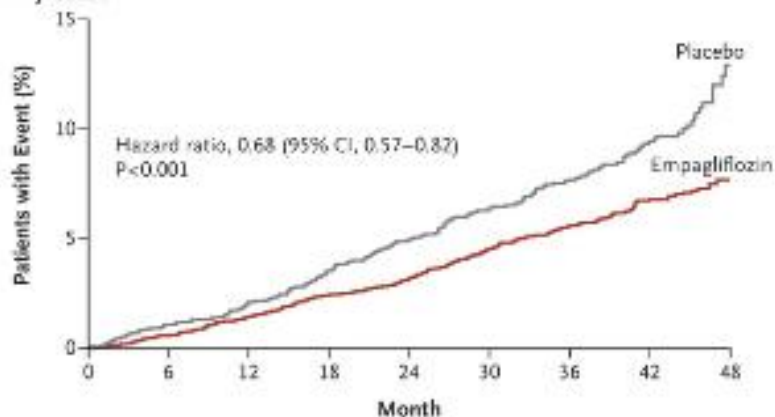
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

B Death from Cardiovascular Causes



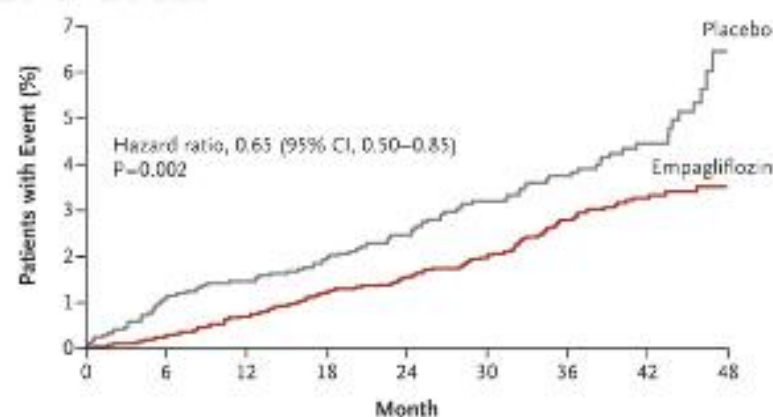
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

C Death from Any Cause



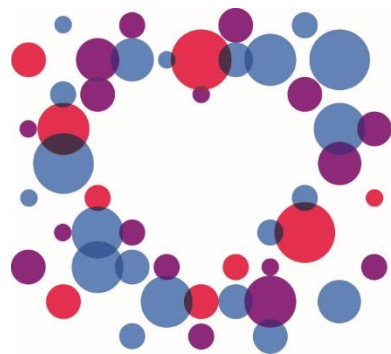
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

D Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Děkuji za pozornost



EMPA-REG
OUTCOME®