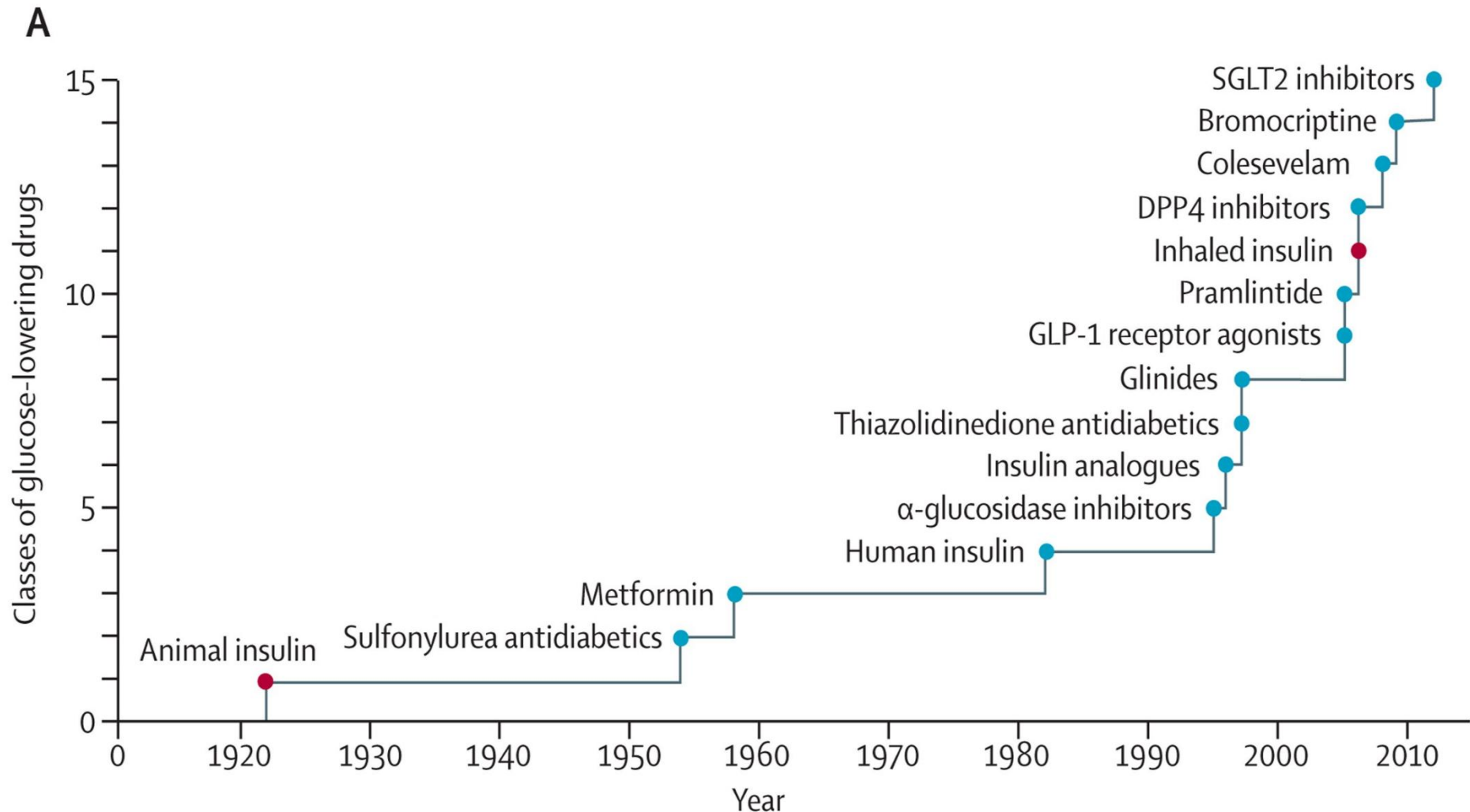


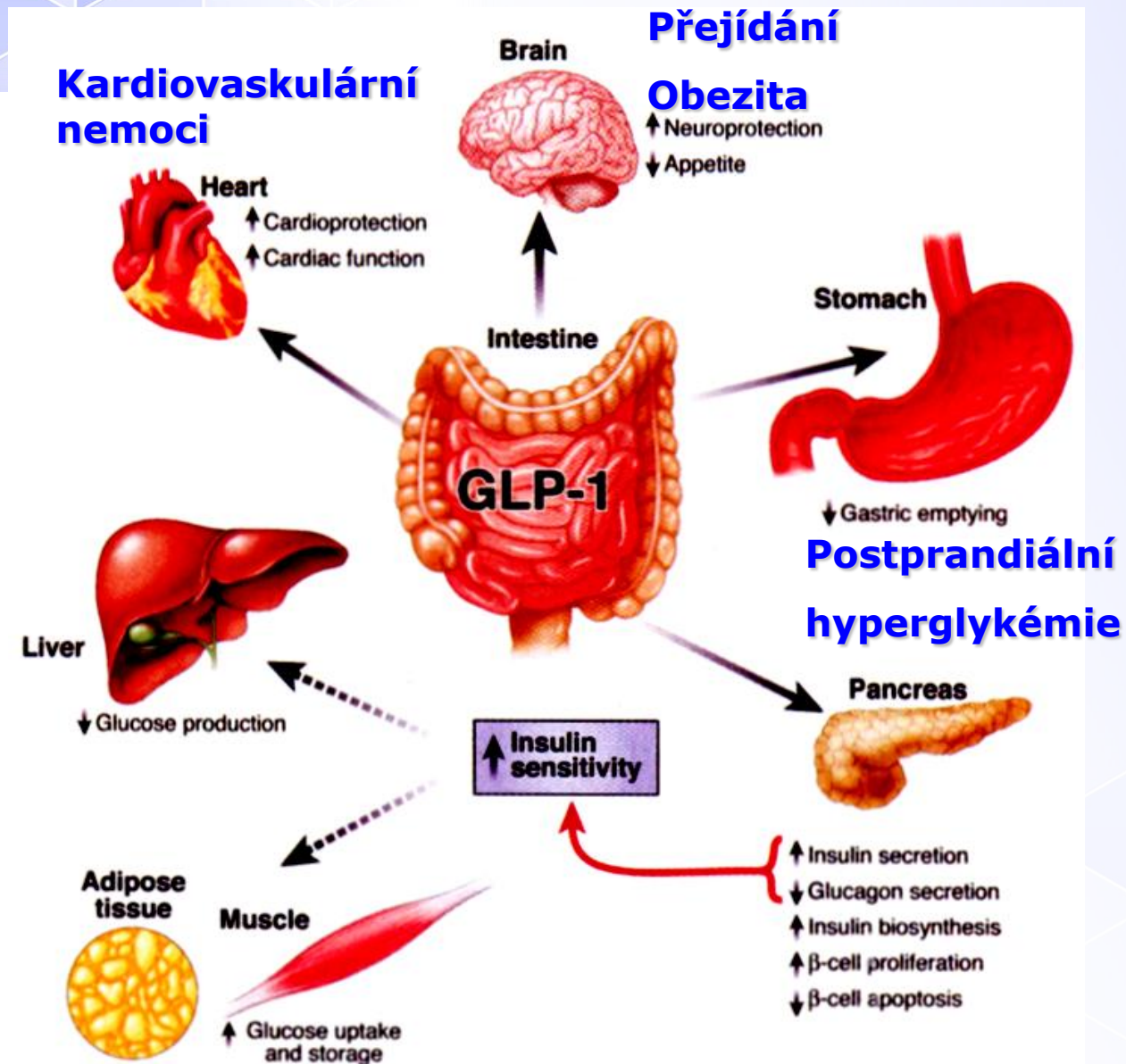
# DPP4 a GLP1 u srdečního selhání

J. Špínar  
Brno

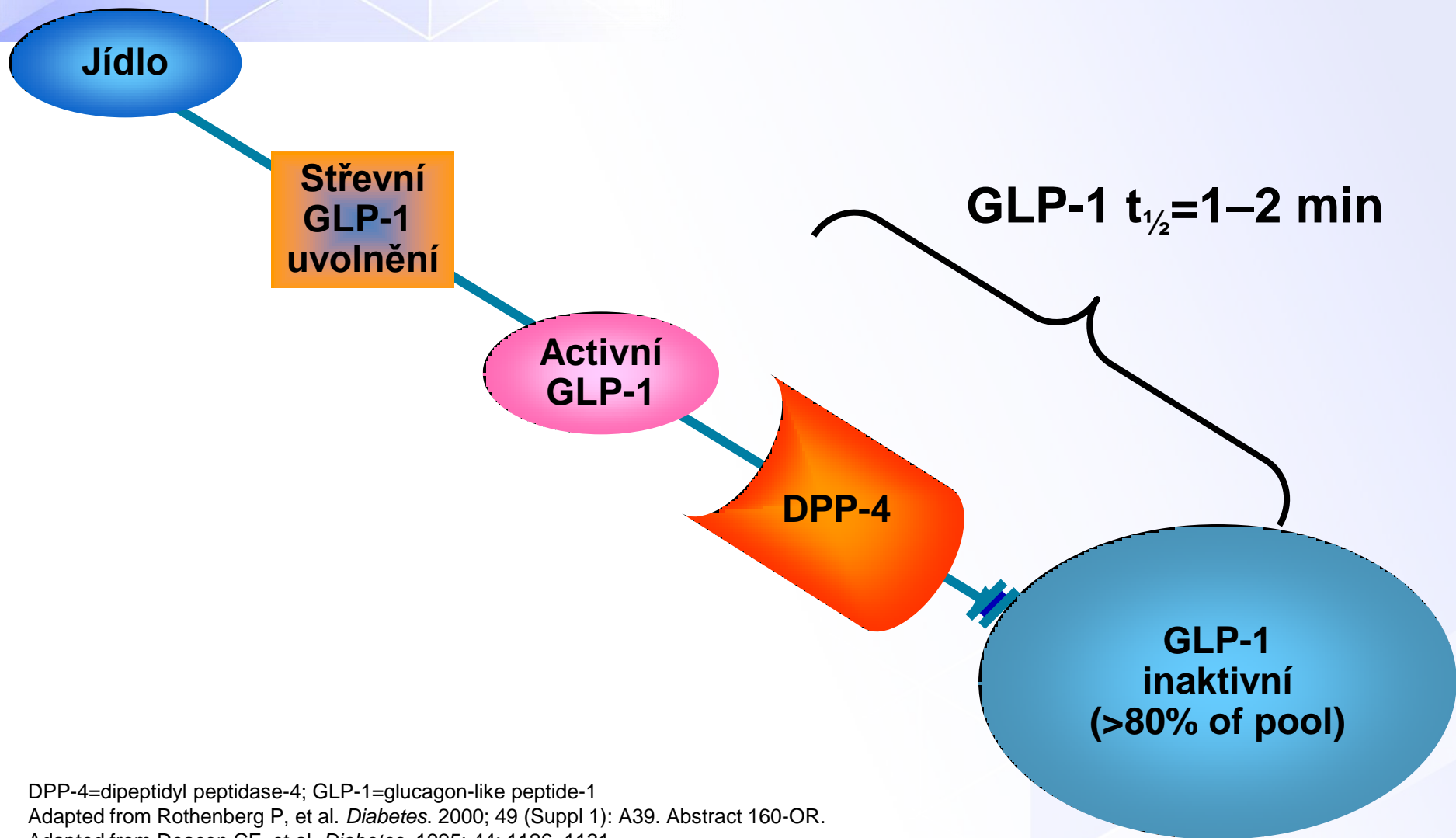
# Vývoj léků snižujících glukózu



# GLP-1: Anti-diabetický účinek



# Inhibice DPP-4 zvyšuje aktivitu GLP-1



DPP-4=dipeptidyl peptidase-4; GLP-1=glucagon-like peptide-1  
Adapted from Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000; 49 (Suppl 1): A39. Abstract 160-OR.  
Adapted from Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995; 44: 1126–1131.

# 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.

ORIGINAL ARTICLE

## Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,  
Eugene Braunwald, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jaime Davidson, M.D.,  
Boaz Hirshberg, M.D., Peter Ohman, M.D., Robert Frederick, M.D., Ph.D.,  
Stephen D. Wiviott, M.D., Elaine B. Hoffman, Ph.D.,  
Matthew A. Cavender, M.D., M.P.H., Jacob A. Udell, M.D., M.P.H.,  
Nihar R. Desai, M.D., M.P.H., Ofri Mozenson, M.D., Darren K. McGuire, M.D.,  
Kausik K. Ray, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and Itamar Raz, M.D.,  
for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators\*

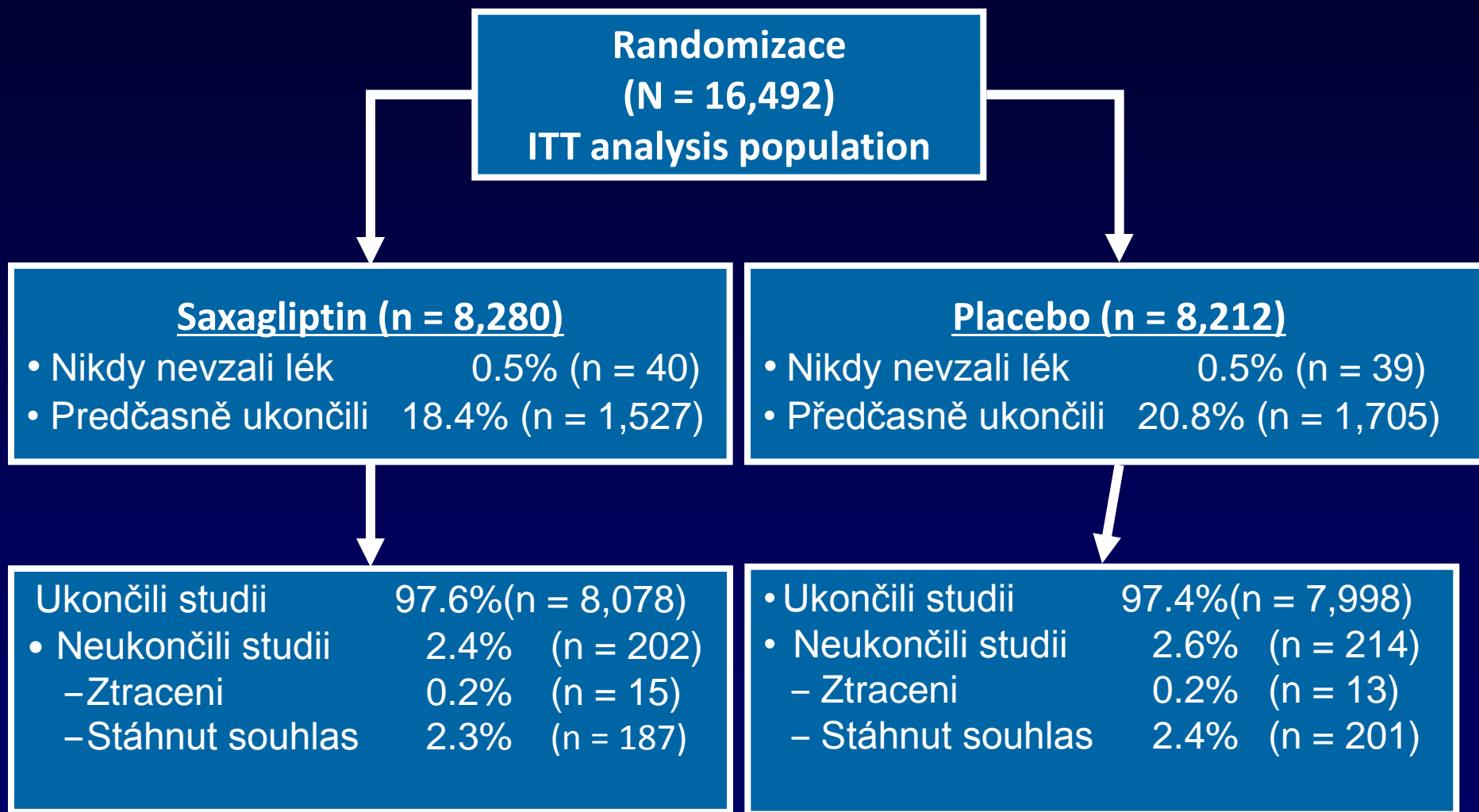
### Zpráva ze sjezdu ESC 2013

## Studie SAVOR-TIMI 53 a EXAMINE byly prezentovány na ESC 2013 – nová data pro DPP-4 inhibitory

**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.**

*Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno*

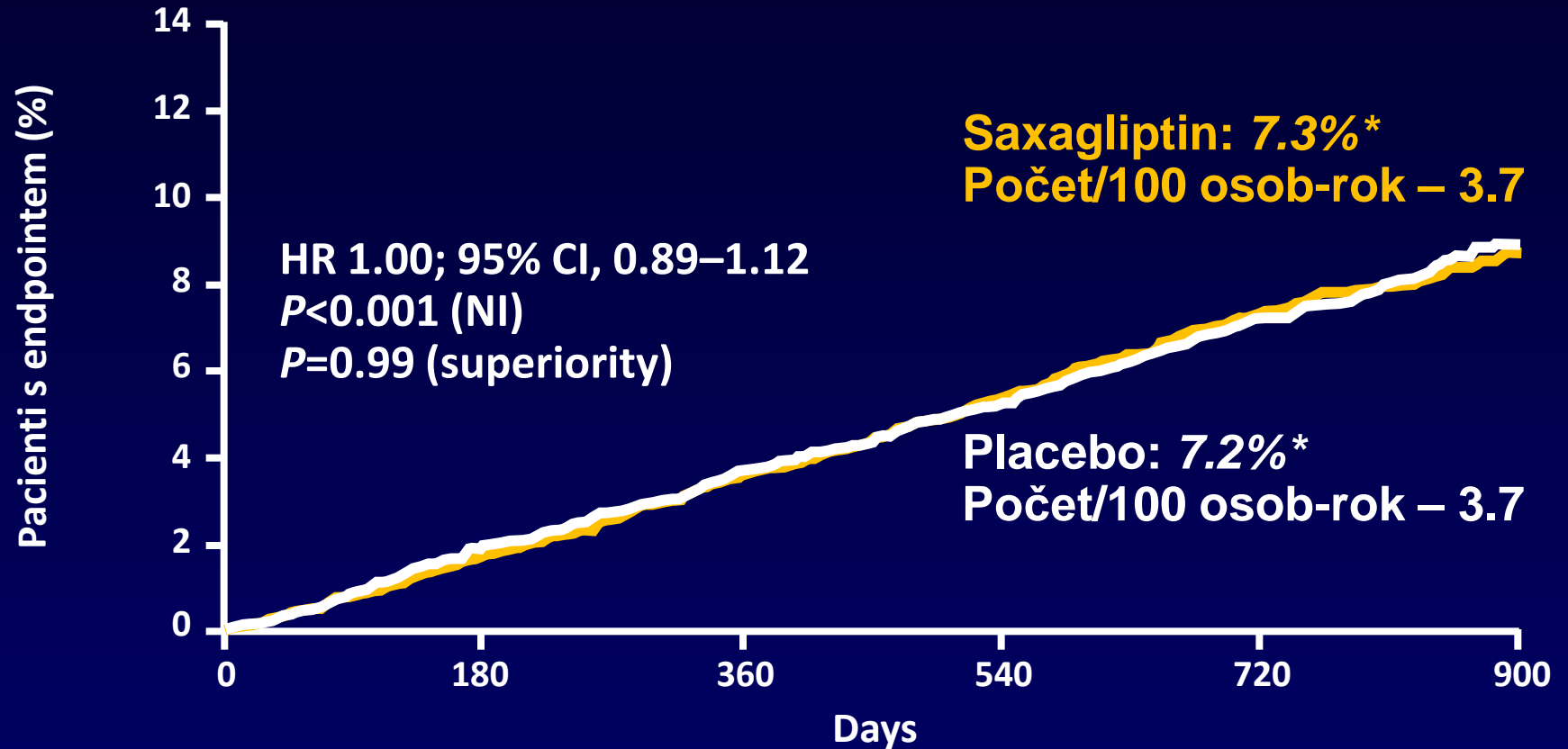
# Průběh studie SAVOR-TIMI 53



ITT: intention-to-treat;

Scirica BM, et al. *N Engl J Med*. 2013.10.1056/NEJMoa1307684.

# Primární cíl SAVOR – KV úmrtí, nefatální IM, nefatální ischemická CMP



	0	180	360	540	720	900
<b>Placebo</b>	8212	7983	7761	7267	4855	851
<b>Saxagliptin</b>	8280	8071	7836	7313	4920	847

\*K-M event rates are presented after 2 yrs.

HR: hazard ratio; K-M: Kaplan-Meier; Pbo: placebo; Saxa: saxagliptin

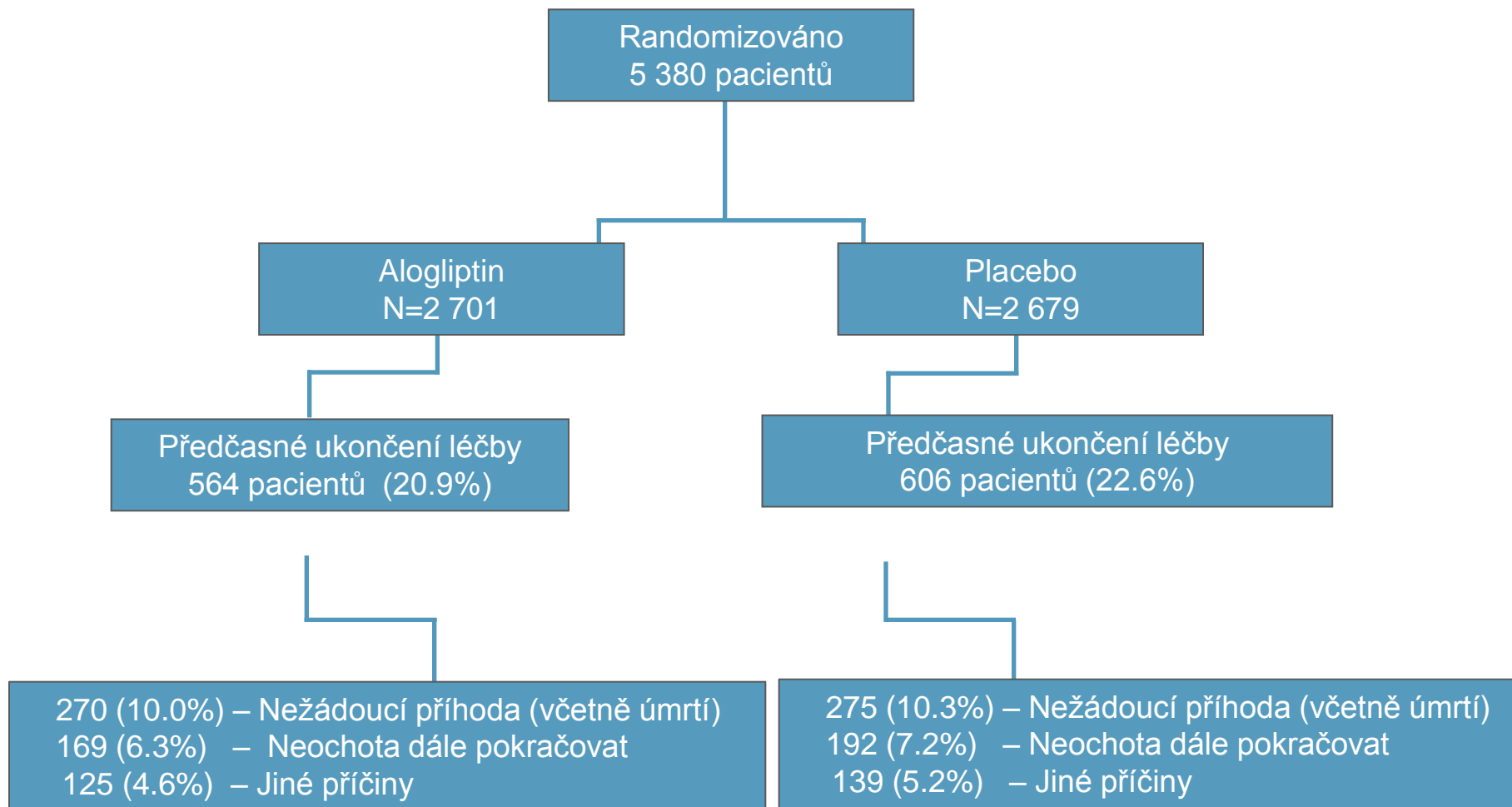
Scirica BM, et al. *N Engl J Med.* 2013.10.1056/NEJMoa1307684.



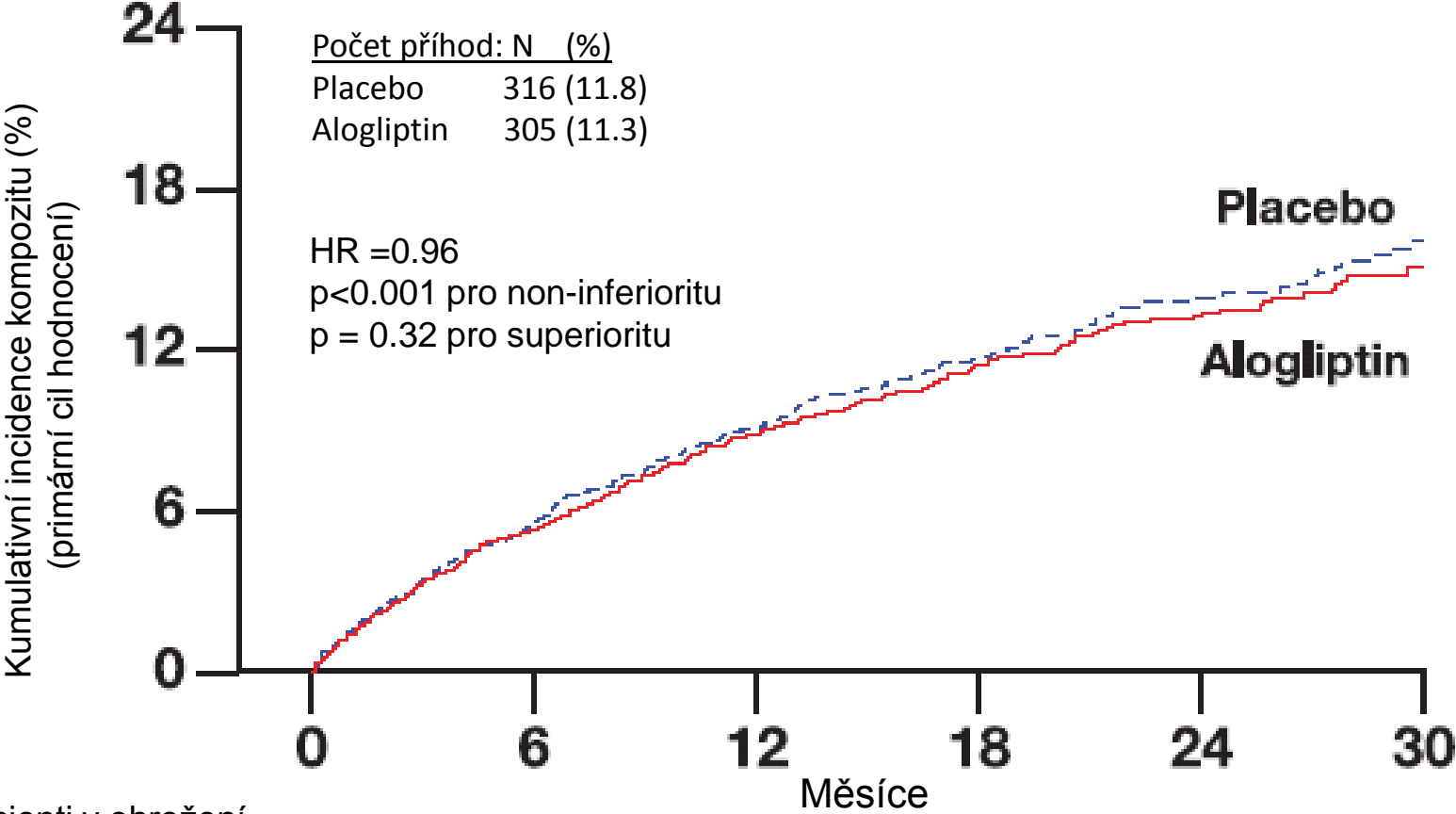
# Jednotlivé součásti sekundárního cíle - SAVOR

Účinnost	Saxagliptin n (%)* (N = 8,280)	Placebo n (%)* (N = 8,212)	HR (95% CI)	P value
KV úmrtí	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
IM	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemická CMP	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hosp pro NAP	97 (1.2)	81 (1.0)	1.19 (0.89–1.60)	0.24
Hosp pro SS	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hosp pro koron. revasc.	423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.18

# EXAMINE: Uspořádání studie a rozdělení pacientů



# Alogliptin + standardní léčba ve srovnání s placebem + standardní léčbou nezvyšuje výskyt MACE



Pacienti v ohrožení

Placebo (n):	2679	2299	1891	1375	805	286
Alogliptin (n):	2701	2316	1899	1394	821	296

MACE: závažné kardiovaskulární příhody (CV úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální mozková mrtvice)

White WB, et al. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335

## KV úmrtí podle anamnézy SS

	All patients		History of HF prior to randomization		No history of HF prior to randomization	
	Alogliptin N=2701	Placebo N=2679	Alogliptin N=771	Placebo N=762	Alogliptin N=1930	Placebo N=1917
CV death*, n (%)	112 (4.1)	130 (4.9)	55 (7.1)	69 (9.1)	57 (3.0)	61 (3.2)
Hazard ratio for CV death	0.85		0.77		0.92	
95% CI**	0.66, 1.10		0.54, 1.09		0.64, 1.32	
P-value	0.212		0.141		0.643	

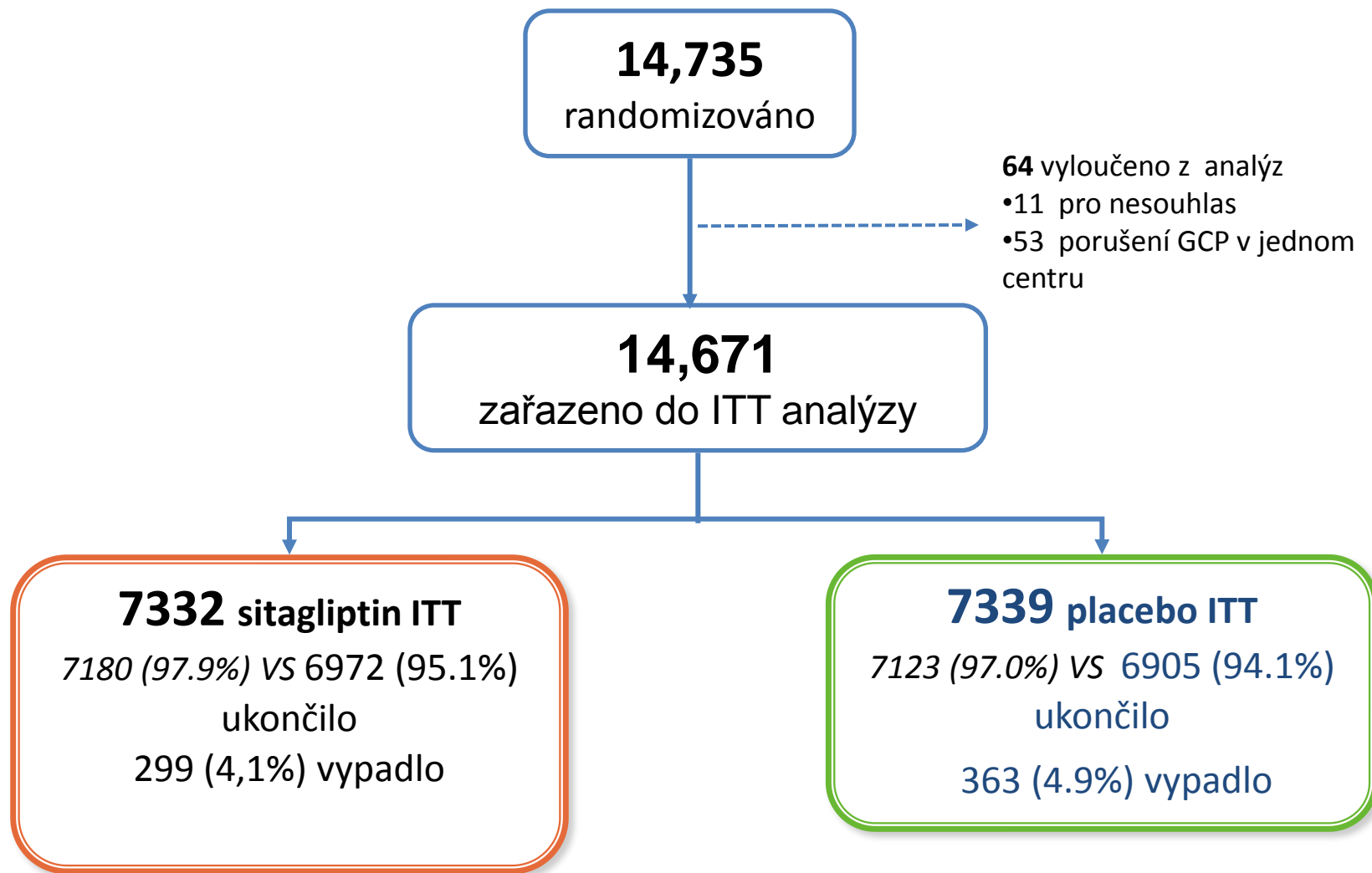
## Hospitalizace pro SS podľa anamnézy SS

	All patients		History of HF prior to randomization		No history of HF prior to randomization	
	Alogliptin N=2701	Placebo N=2679	Alogliptin N=771	Placebo N=762	Alogliptin N=1930	Placebo N=1917
HHF, n (%)	106 (3.9)	89 (3.3)	63 (8.2)	65 (8.5)	43 (2.2)	24 (1.3)
Hazard ratio (HHF)	1.19		1.00		1.76	
95% CI*	0.90, 1.58		0.71, 1.42		1.07, 2.90	
P-value	0.220		0.996		0.026	



# Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS)

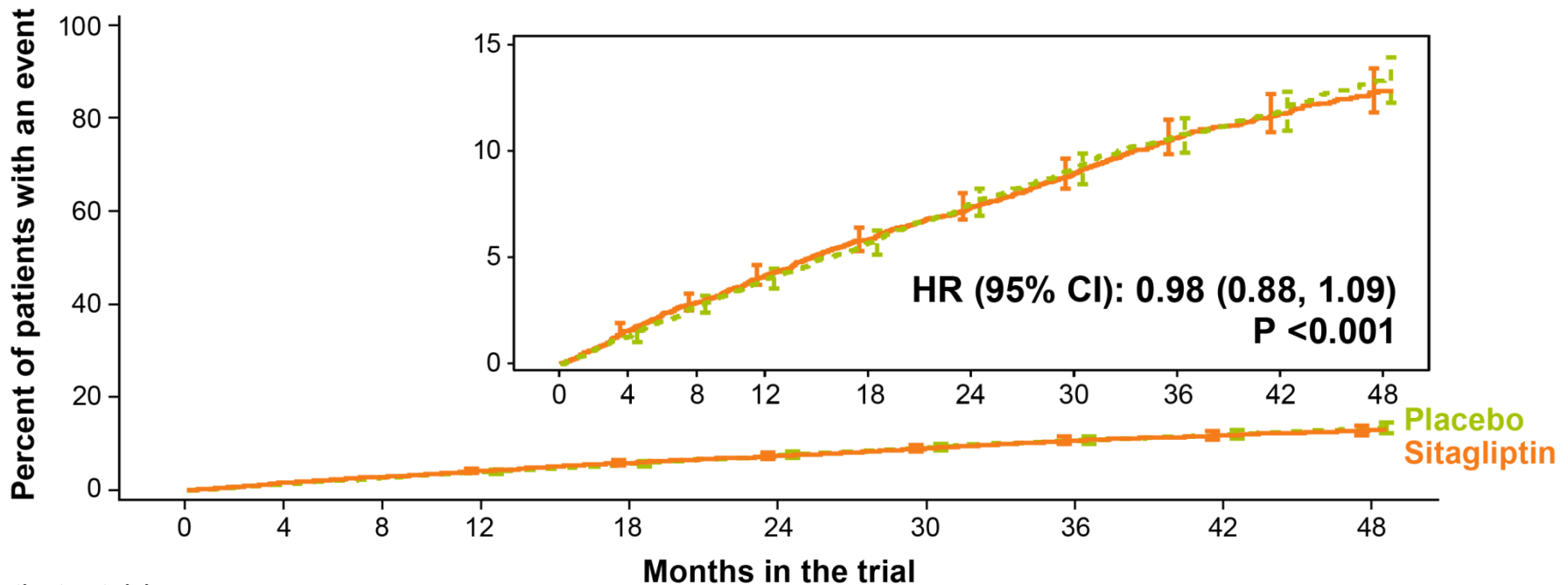




*ITT = intention-to-treat; LTFU = lost to follow-up;  
VS = vital status, GCP = Good Clinical Practice*

# Primární KV výsledky\*

PP Analýza pro non- inferioritu



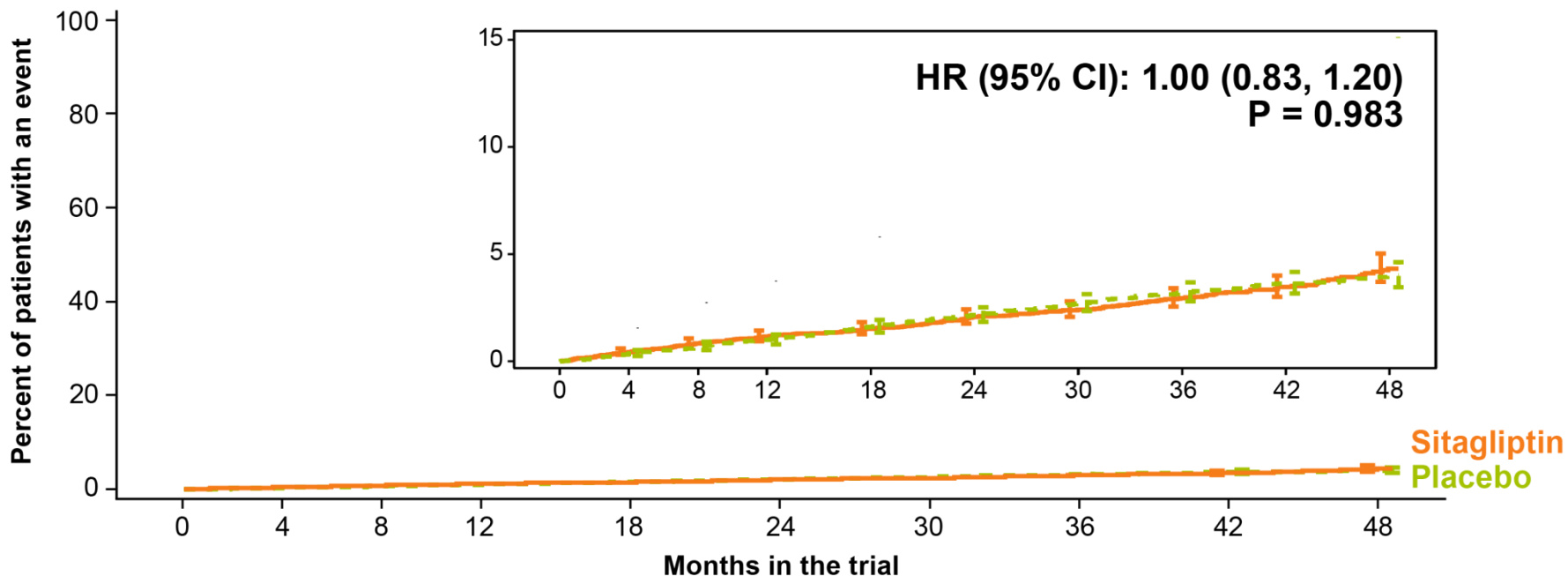
Patients at risk:

Sitagliptin	7,257	6,857	6,519	6,275	5,931	5,616	3,919	2,896	1,748	1,028
Placebo	7,266	6,846	6,449	6,165	5,803	5,421	3,780	2,743	1,690	1,005

\* KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP, hospitalizace pro NAP

# Hospitalizace pro srdeční selhání \*

## analýza ITT



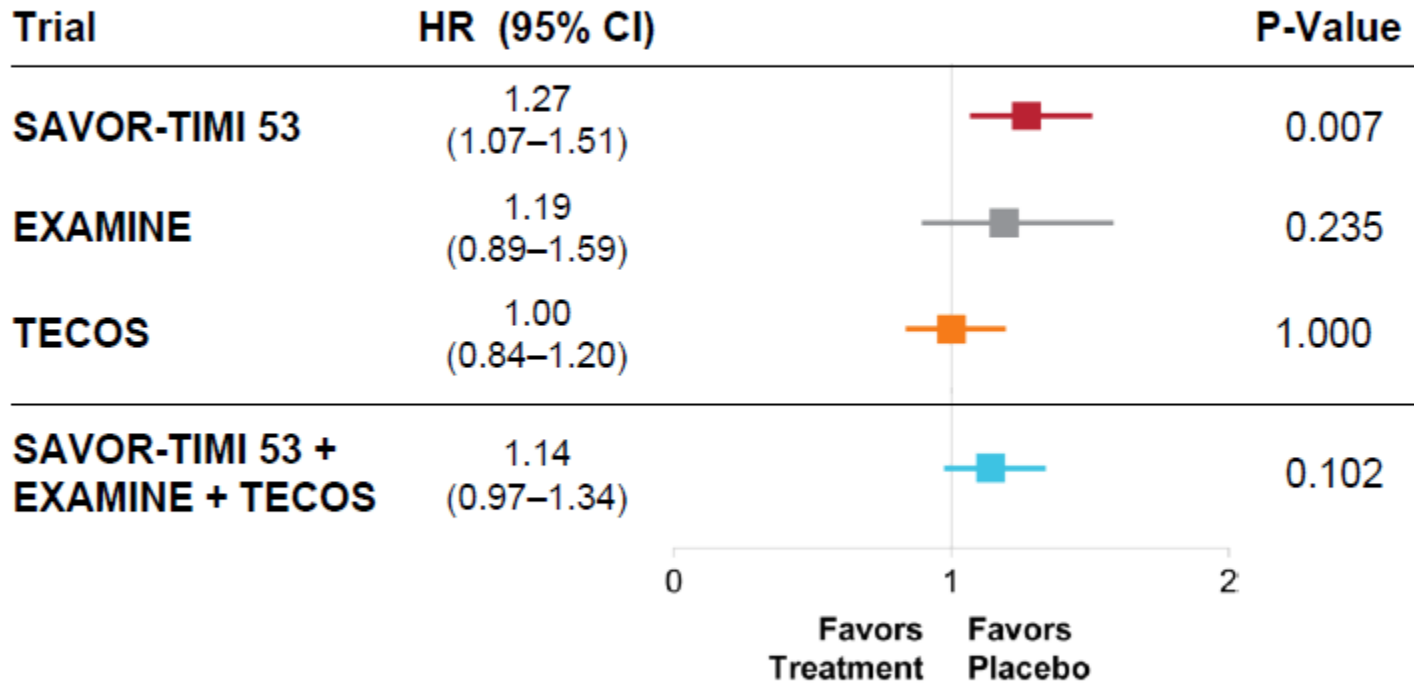
Patients at risk:

Sitagliptin	7,332	7,189	7,036	6,917	6,780	6,619	4,728	3,515	2,175	1,324
Placebo	7,339	7,204	7,025	6,903	6,712	6,549	4,599	3,443	2,131	1,315

\* Adjusted for history of heart failure at baseline



# SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, and TECOS\*: Hospitalization for Heart Failure



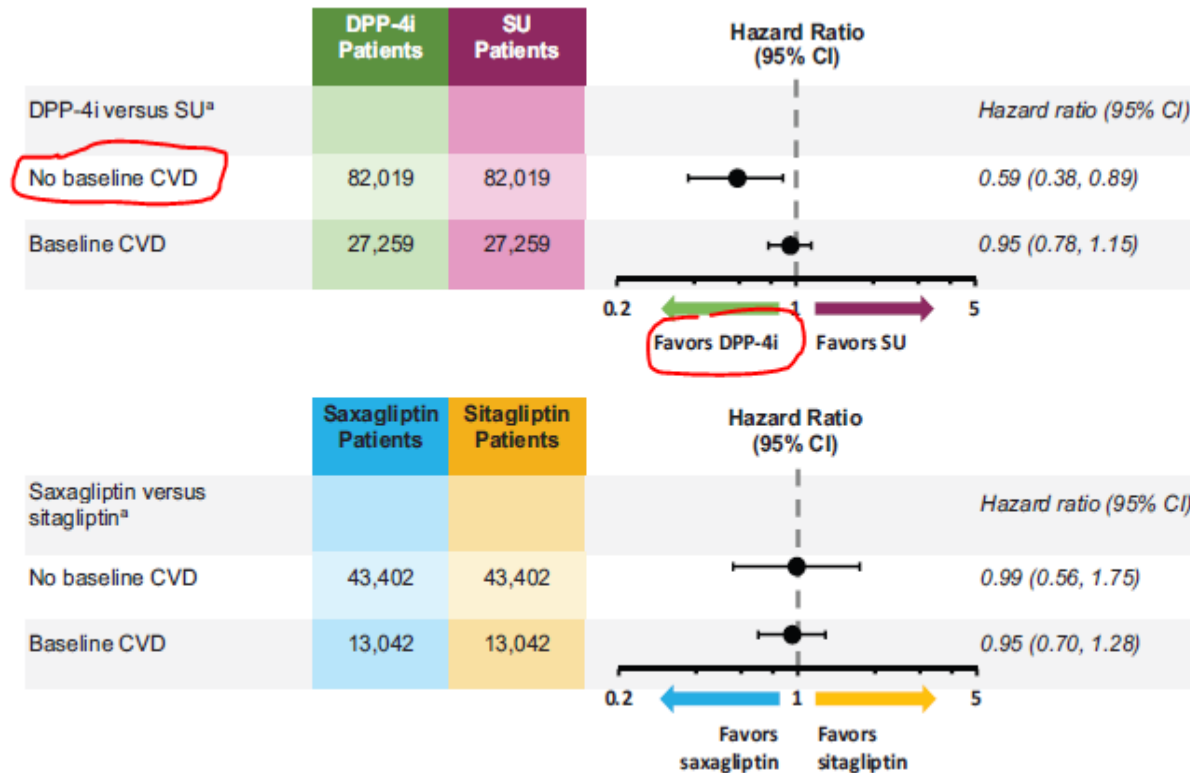
Test for heterogeneity for 3 trials:  
p=0.16, I<sup>2</sup>=44.9



\*

# Real World Evidence: Výsledek primárního cíle

Figure 2. hHF hazard ratios for DPP-4i relative to SU and for saxagliptin relative to sitagliptin



CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; DPP-4i = dipeptidyl peptidase-4; hHF = hospitalization for heart failure; SU = sulfonylureas  
<sup>a</sup> Reference category for hazard ratio; hazard ratio <1 indicates lower risk for DPP-4i or saxagliptin

# Alogliptin je *in-vitro* selektivnější inhibitor DPP-4 než ostatní gliptiny

	ALOGLIPTIN	SITAGLIPTIN	VIDAGLIPTIN	SAXAGLIPTIN	LINAGLIPTIN
DPP-4 SELEKTIVITA*	>14 000	>2 600	<100	<100	>10 000

\*versus DPP-8 a DPP-9; selektivita měřena jako IC50: nM ± SEM

DPP=dipeptidylpeptidáza; IC50=50% maximální inhibiční koncentrace; SEM = standardní chyba; nM = nanomolární

**Alogliptin je silný a vysoce selektivní inhibitor DPP- 4. Má více než 10 000krát vyšší selektivitu k DPP-4 než k jiným příbuzným enzymům, včetně DPP-8 a DPP-9 <sup>2</sup>**



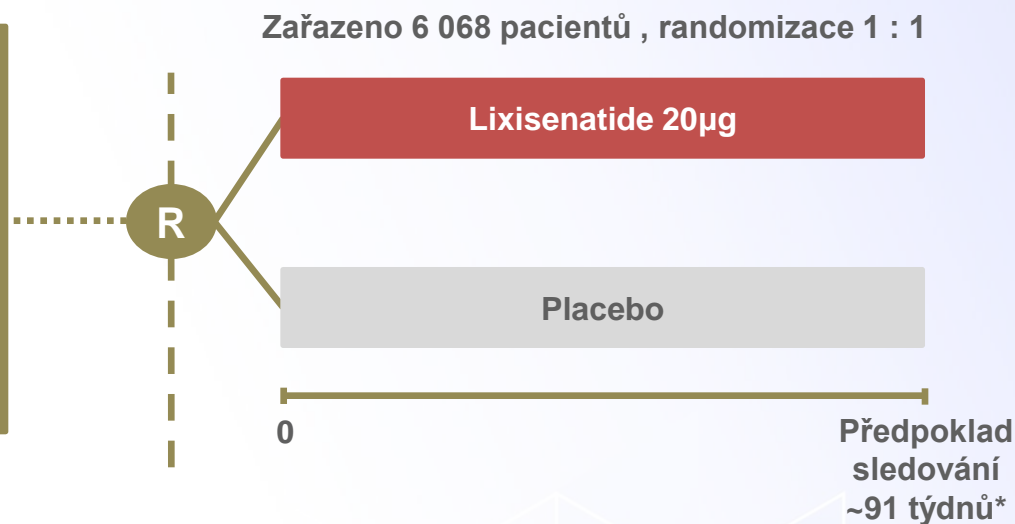
**Lixisenatid**  
**u pacientů s DM2T**  
**a akutním koronárním syndromem**  
**Výsledky studie ELIXA**  
**(Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome)**



## ELIXA: design

- Zařazování pacientů do studie probíhalo od června 2010 do srpna 2013
- Randomizováno bylo 6 068 pacientů, lixisenatid n=3 034, placebo n=3 034
- **Během studie probíhala standardní léčba DM2T léky snižujícími glykémii s výjimkou jiné inkretinové terapie**

Pacienti s DM2T probíhajícím nebo nově diagnostikovaným s HbA1c v rozmezí 5,5 až 11 % s **vysokým KV rizikem** (stav po akutní koronární příhodě definované jako STEMI, NONSTEMI, NAP)



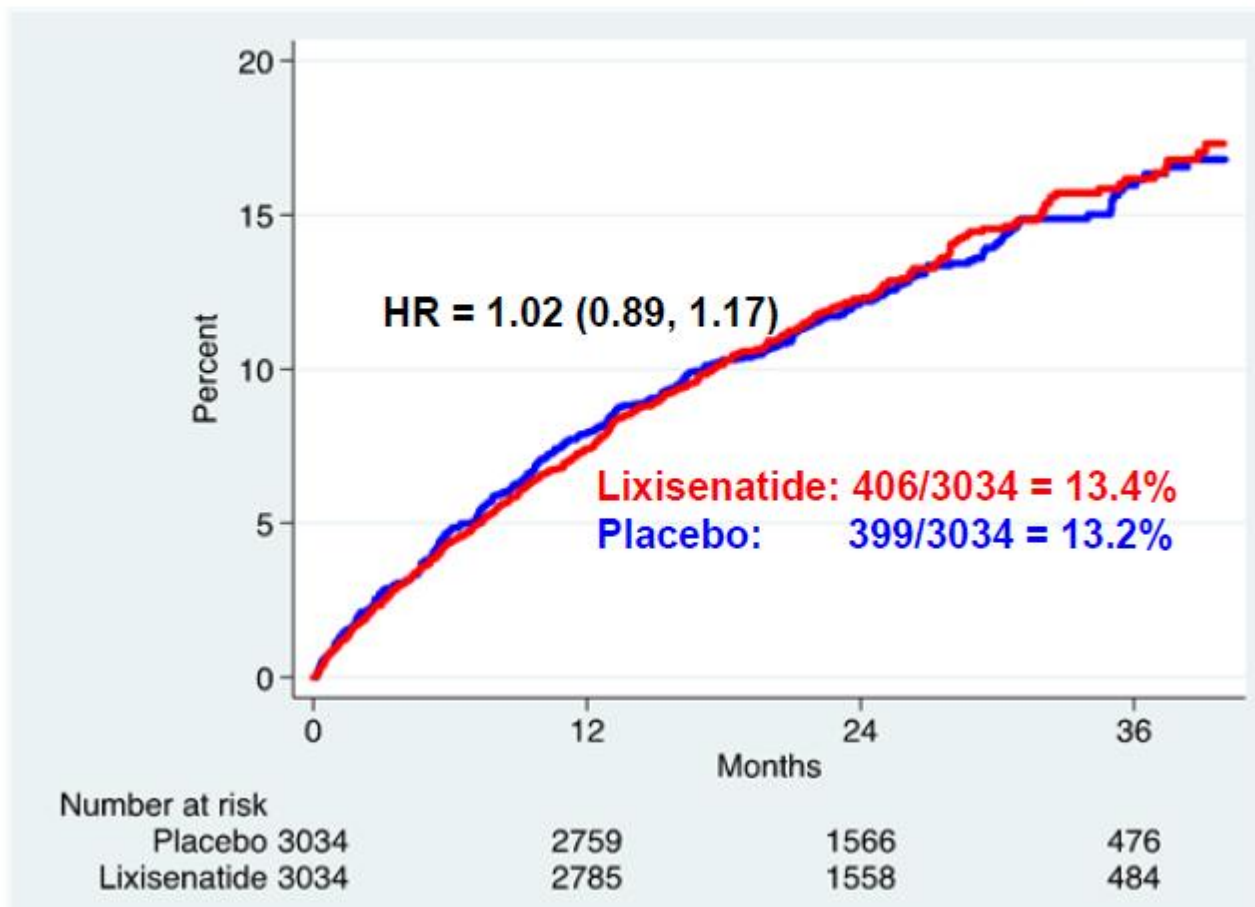
WHO=World Health Organization; STEMI=infarkt myokardu s elevací ST segmentu; NSTEMI=infarkt myokardu bez elevace ST segmentu  
NAP=nestabilní angina pectoris ;

\*Studie měla probíhat do zaznamenání 844 příhod zahrnutých mezi primární kompozitní cíle

# Lixisenatide + standardní léčba ve srovnání s placebem + standardní léčbou nezvyšuje výskyt MACE

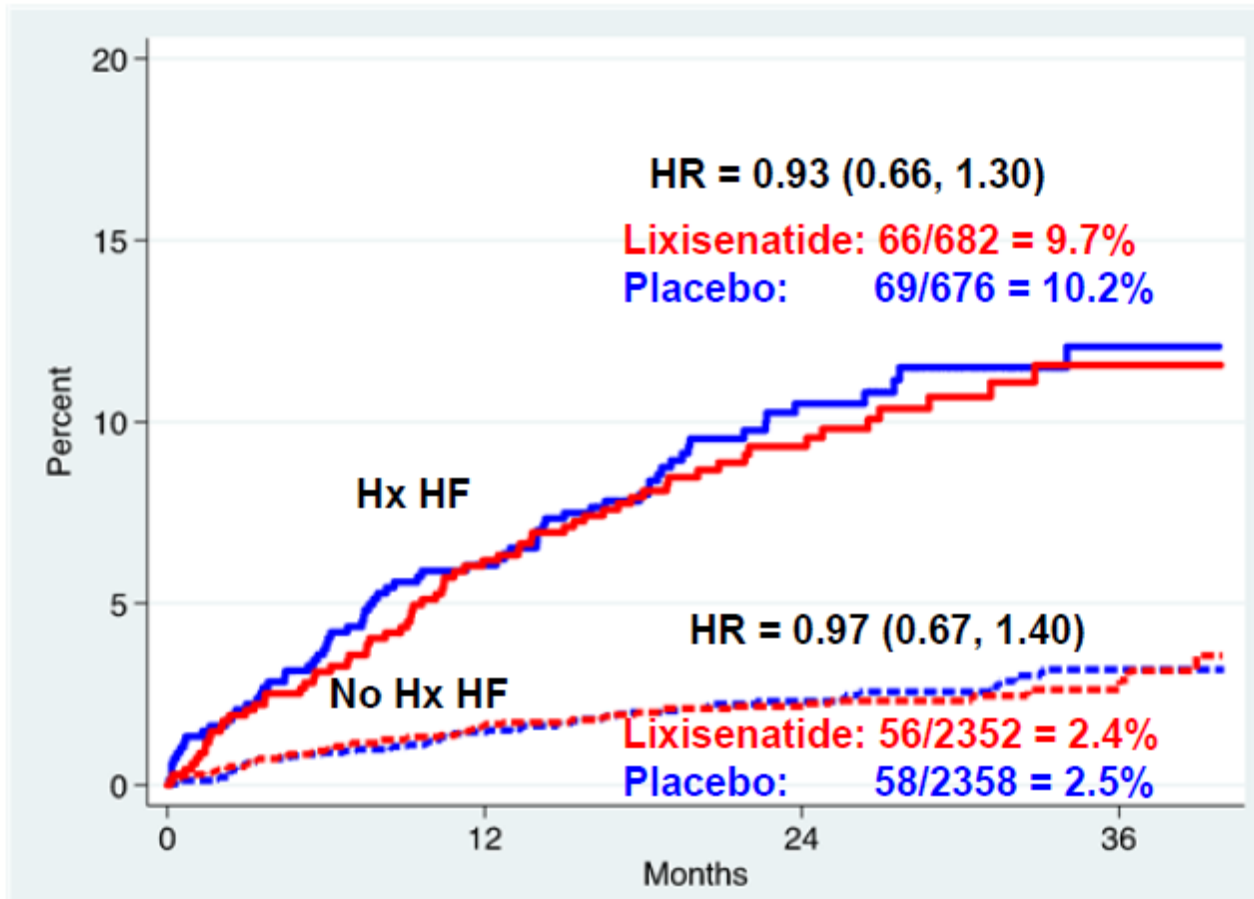
## 1° Outcome (CV Death, MI, Stroke or UA)

ELIXA



# Lixisenatide + standardní léčba ve srovnání s placebem + standardní léčbou nezvyšuje hospitalizaci pro SS

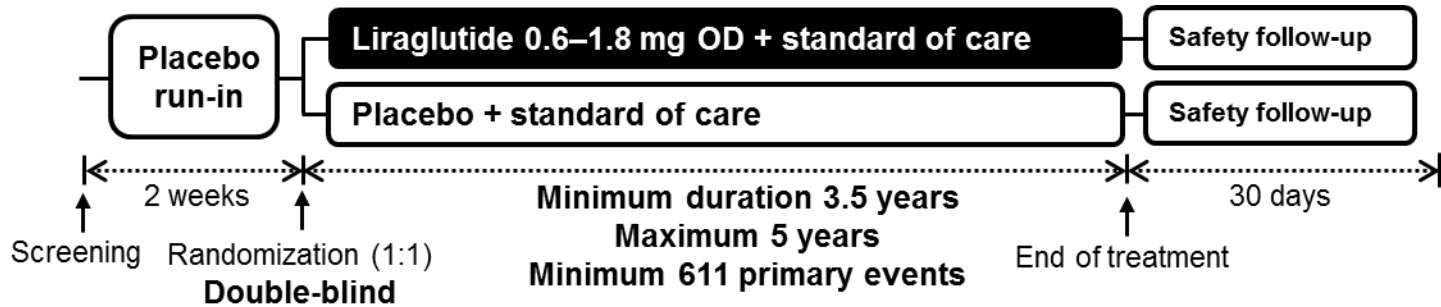
## Heart Failure Hospitalization (by History of HF)



- **Lixisenatid ve studii ELIXA** u pacientů s DM2T po recentně prodělané akutní koronární příhodě
  - **Prokázal noninferioritu oproti placebu** pro kompozitní primární cíl (úmrtí z KV příčin, nefatální IM, nefatální CMP nebo hospitalizace pro srdeční selhání)
  - **Prokázal konzistentní neutrální účinek** na jednotlivé součásti kompozitního primárního a sekundárních cílů
  - **Nezvýšil riziko hospitalizace pro srdeční selhání**



# LEADER: Study design



## Key inclusion criteria

- T2DM, HbA<sub>1c</sub> ≥7.0%
- Antidiabetic drug naïve; OADs and/or basal/premix insulin
- Age ≥50 years and established CV disease or chronic renal failure
- **or**
- Age ≥60 years and risk factors for CV disease

## Key exclusion criteria

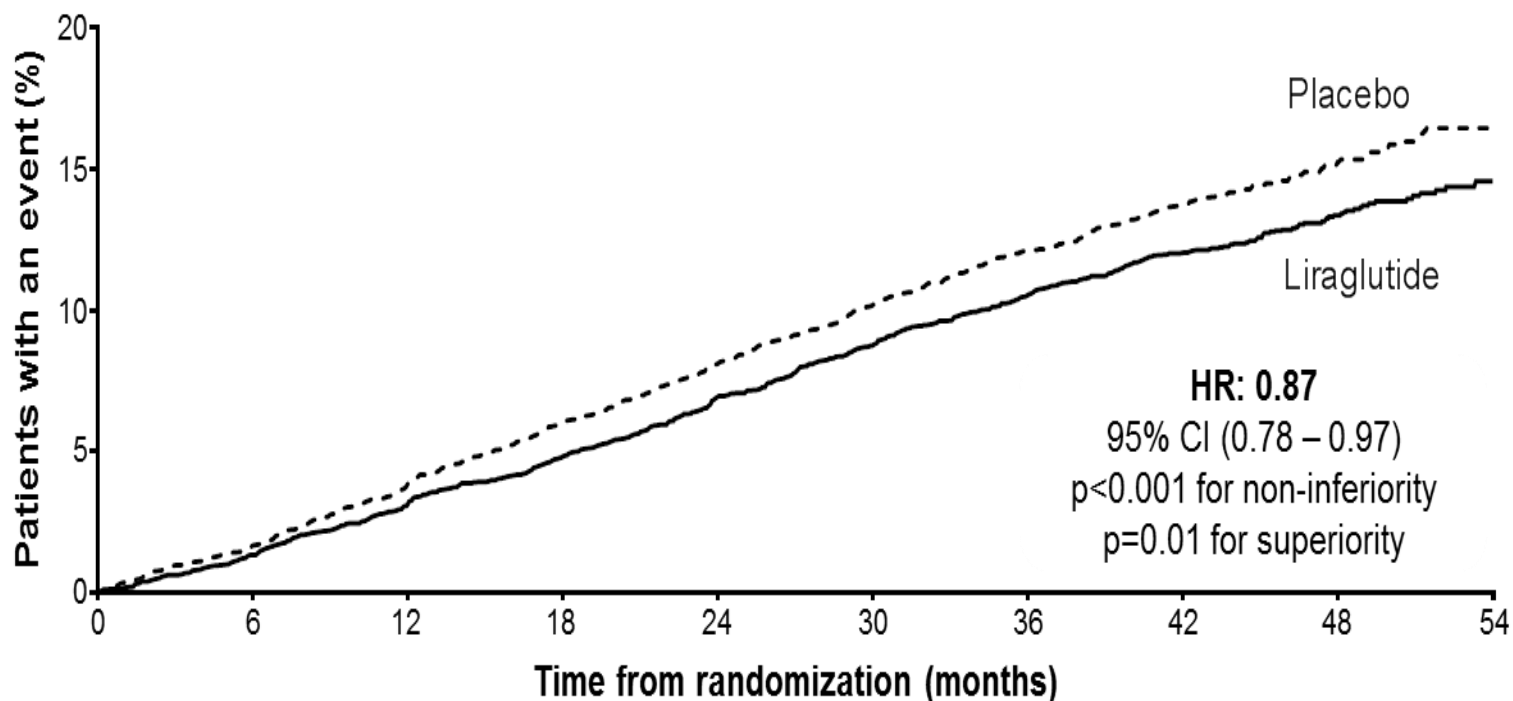
- T1DM
- Use of GLP-1RAs, DPP-4i, pramlintide, or rapid-acting insulin
- Familial or personal history of MEN-2 or MTC

CV: cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA<sub>1c</sub>: glycated hemoglobin; MEN-2: multiple endocrine neoplasia type 2; MTC: medullary thyroid cancer; OAD: oral antidiabetic drug; OD: once daily; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

Presented at the American Diabetes Association 76<sup>th</sup> Scientific Sessions, Session 3-CT-SY24. June 13 2016, New Orleans, LA, USA.

# Primární cíl

KV úmrtí, nefatální IM a nefatální CMP



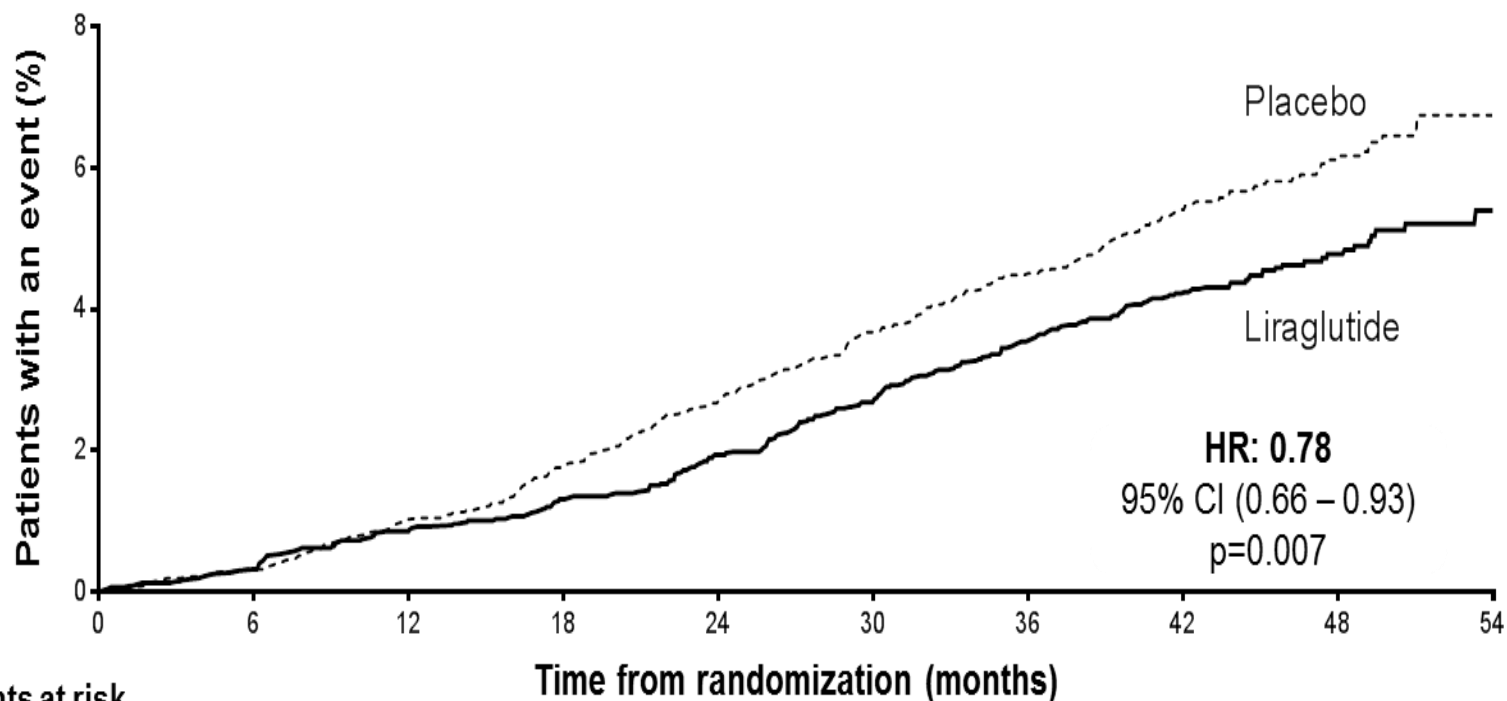
## Patients at risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

**LEADER**<sup>®</sup>  
Liraglutide Effect and Action in Diabetes:  
Evaluation of cardiovascular outcome Results

The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

# KV úmrtí



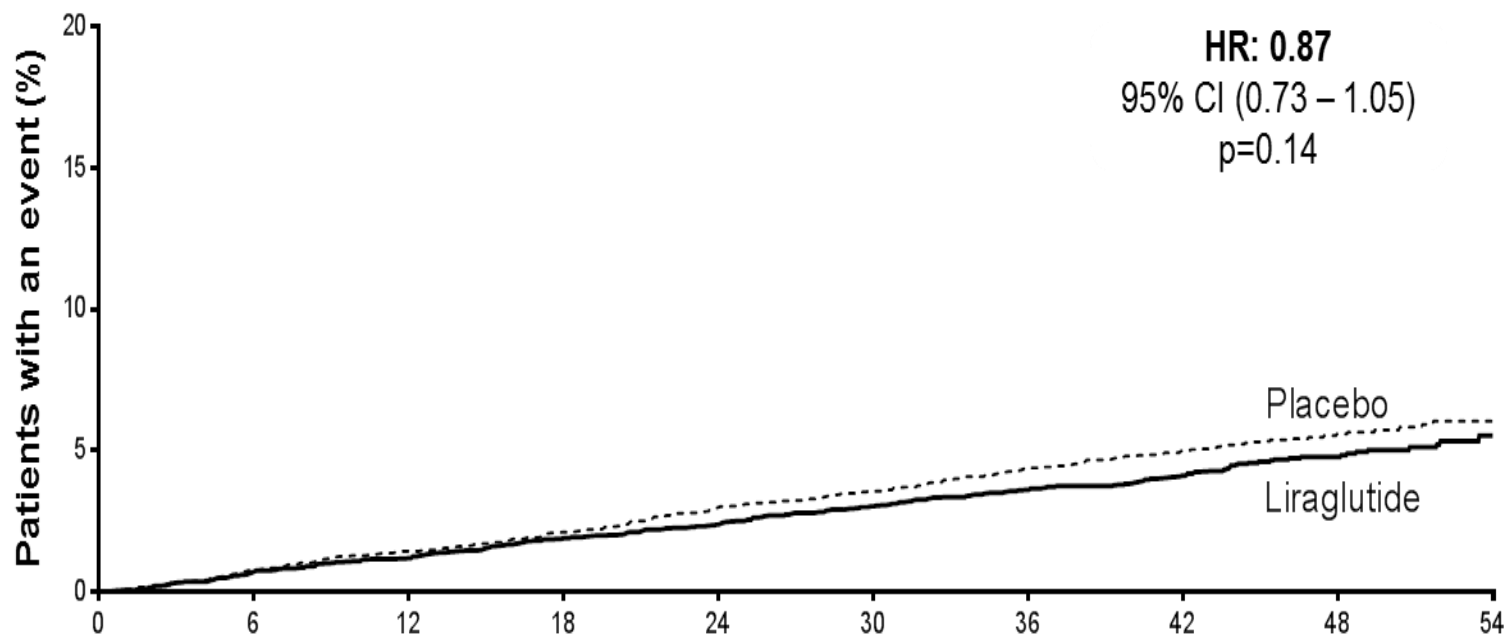
## Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

**LEADER**<sup>®</sup>  
Liraglutide Effect and Action in Diabetes:  
Evaluation of cardiovascular outcome Results

The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

# Hospitalizace pro srdeční selhání



## Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4612	4550	4483	4414	4337	4258	4185	1662	467
Placebo	4672	4612	4540	4464	4372	4288	4187	4107	1647	442

**LEADER**<sup>®</sup>  
Liraglutide Effect and Action in Diabetes:  
Evaluation of cardiovascular outcome Results

The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; HR: hazard ratio.



**Děkuji vám za pozornost**

