

STUDIE TECOS

J.Olšovský

II. Interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Sitagliptin má ověřenou účinnost a bezpečnostní profil

- Účinnost sitagliptinu byla demonstrována v mnoha klinických studiích u diabetiků 2.typu ^{1–8}
- V klinických studiích byl sitagliptin dobře tolerován, měl nízké riziko hypoglykemií a neutrální vliv na tělesnou hmotnost ^{1–8}

Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Cardiovascular Safety Trial



TECOS (studie KV bezpečnosti)

Primární cíl¹

Zhodnocení dlouhodobé kardiovaskulární (KV) bezpečnosti sitagliptinu, přidaného k obvyklé antidiabetické léčbě u diabetiků 2. typu a prokázaným KV onemocněním

TECOS CV Safety Trial: vybraná vstupní a vyřazovací kritéria¹

Inclusion Criteria

- Věk ≥ 50 let, DM 2
- Potvrzené KV onemocnění koronárních, cerebrálních či periferních arterií
- Neadekvátní kompenzace DM (HbA_{1c} 48 – 64 mmol/mol) min. 3 měsíce, navzdory:
 - Stablním dávkám metforminu, pioglitazonu, a/nebo SU v monoterapii či komb.
 - Stablním dávkám inzulínu \pm metformin

Exclusion Criteria

- DM 1 nebo historie ketoacidózy
- V předchozích 3 měsících léčba DPP 4 inh., GLP 1 ag. nebo TZD jiným než pioglitazon

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; T2DM = type 2 diabetes mellitus; SU = sulfonyleurea; T1DM = type 1 diabetes mellitus; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; TZD = thiazolidinedione.

1. Green JB et al. *Am Heart J.* 2013;166:983–989.e7.

TECOS CV Safety Trial: Design studie^{1,2}

DM 2 \geq 50 let s potvrzeným KV onemocněním^a

Pokračování v dosavadní terapii

Randomizace 1:1 k léčbě

Sitagliptin
(n=7,332)

Placebo
(n=7,339)

Dávka sitagliptinu byla 100 mg, nebo 50 mg pokud eGFR byla 30 - 50 mL/min/1.73 m².^b

Léčba ostatními antidiabetiky mohla být měněna v závislosti na hladině HbA_{1c}, podle lokálních doporučení

Studie byla ukončena při dosažení počtu 1300 pacientů s potvrzenou příhodou

^aMono- or dual therapy with metformin, sulfonyleurea, or pioglitazone, or insulin alone or in combination with metformin.

^bIf eGFR is \geq 50 mL/min/1.73 m², dose of sitagliptin or placebo will be 100 mg/day; if eGFR is 30 to $<$ 50 mL/min/1.73 m² at screening, dose of sitagliptin or placebo will be 50 mg/day; if eGFR is $<$ 30 mL/min/1.73 m² during the study, dose will be reduced to 25 mg/day.

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; T2DM = type 2 diabetes mellitus; CVD = cardiovascular disease; AHA = antihyperglycemic agent; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; ADA = American Diabetes Association; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

1. Green JB et al. *Am Heart J.* 2013;166:983–989.e7. 2. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med.* doi:

10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: Primární a sekundární cíl¹

Primární cíl^a

Doba do dosažení první potvrzené příhody^b:

KV úmrtí, nefatální IM, nefatální CMP, nestabilní AP

Sekundární cíle	Ostatní prespecifikované cíle
<ul style="list-style-type: none">▪ Složený cíl: doba do dosažení první příhody: KV úmrtí, IM, CMP▪ Doba do dosažení výskytu indiv. složek primárního cíle▪ Úmrtí z jakýchkoliv příčin▪ Hospitalizace pro srdeční selhání	<ul style="list-style-type: none">▪ Změny poměru albumin:kreatinin, eGFR, HbA_{1c}, tělesná hmotnost▪ Doba do zahájení přídatné antidiabetické terapie (vč. inzulínu)▪ Revaskularizace▪ Těžké hypoglykémie▪ Počet návštěv u lékaře a hospitalizací

^aIf both MACE+ and MACE analyses met noninferiority and HR <1.0, superiority was to be tested.

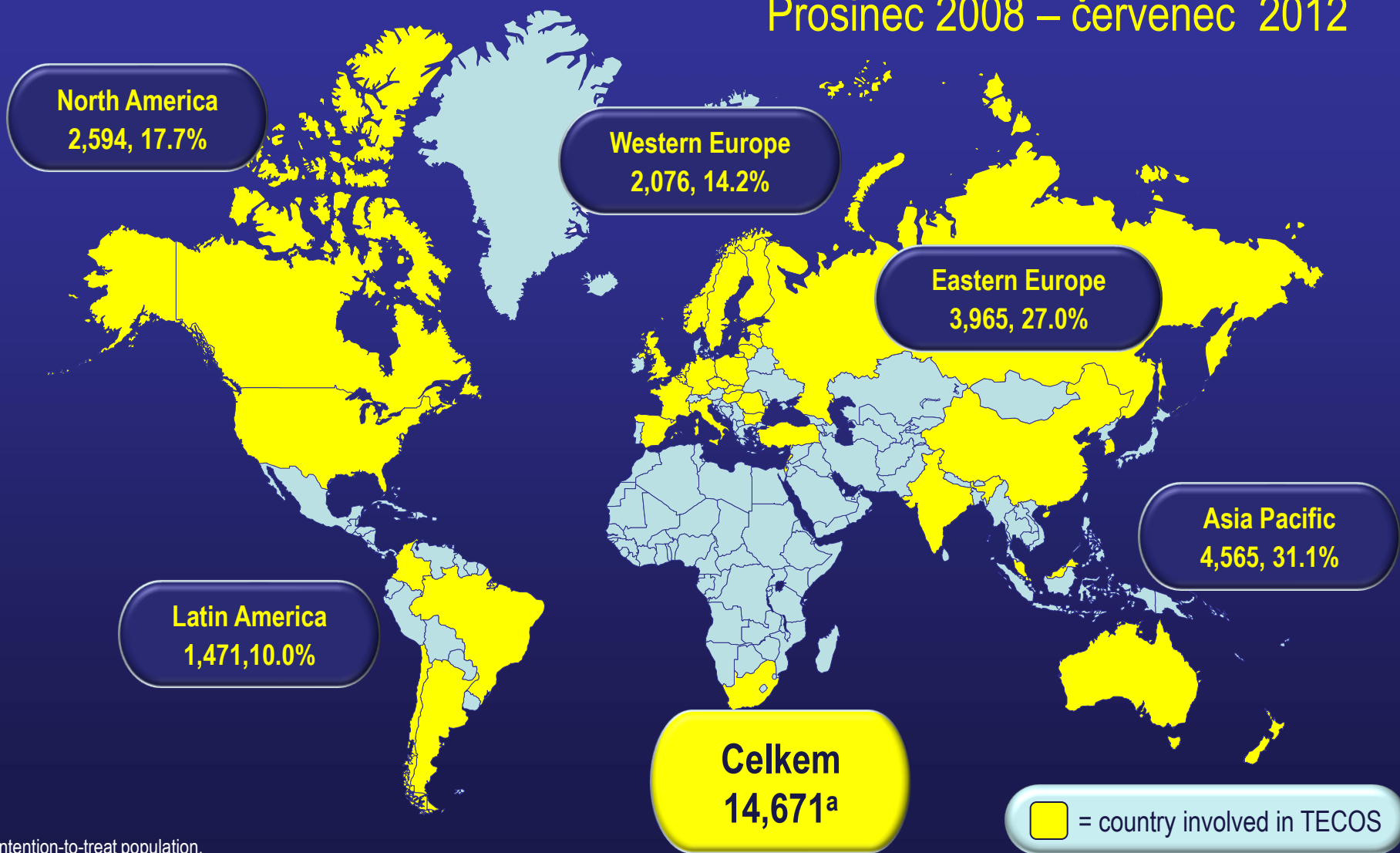
^bCV events were adjudicated by an independent committee, blinded to study therapy.

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; MI = myocardial infarction; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

1. Green JB et al. *Am Heart J.* 2013;166:983–989.e7.

TECOS CV Safety Trial: nábor pacientů¹

Prosinec 2008 – červenec 2012



^aIntention-to-treat population.

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: vstupní charakteristika pacientů¹

Baseline Characteristic ^a	Sitagliptin N=7,332	Placebo N=7,339
Věk, y	65.4±7.9	65.5±8.0
ženy, n (%)	2134 (29.1)	2163 (29.5)
Rasa/etnikum, n (%)		
White	4955 (67.6)	5002 (68.2)
Asian	1654 (22.6)	1611 (22.0)
Other	517 (7.1)	485 (6.6)
Black	206 (2.8)	241 (3.3)
Hispanic or Latino	886 (12.1)	912 (12.4)

^aAll values are mean ± SD unless otherwise specified.

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; SD = standard deviation.

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: vstupní charakteristika¹

Baseline Characteristics ^a	Sitagliptin N=7,332	Placebo N=7,339
Trvání diabetu, y ^b	11.6±8.1	11.6±8.1
HbA _{1c} , %	7.2±0.5	7.2±0.5
Body mass index, kg/m ²	30.2±5.6	30.2±5.6
Systolic BP, mmHg	135±16.9	135±17.1
Diastolic BP, mmHg	77.1±10.3	77.2±10.6
eGFR ^c , mL/min/1.73m ²	74.9±21.3	74.9±20.9
eGFR ^c <50 mL/min/1.73m ² , n (%)	686 (9.4)	683 (9.3)
Median urine albumin:creatinine ratio, mg/g (Q1, Q3) ^d	10.3 (3.5, 34.6)	11.4 (3.6, 36.2)
Total cholesterol, mg/dL	166.1±44.8	165.4±45.9
LDL cholesterol, mg/dL	91.2±63.8	90.7±51.2
HDL cholesterol, mg/dL	43.5±12.0	43.4±13.0
Triglycerides, mg/dL	166.0±101.0	164.8±98.8

^aAll values are mean ± SD unless otherwise specified.

^bDuration = (year of randomization – year of diagnosis) + 1.

^cMDRD formula used to calculate eGFR. Site-reported values are presented.

^dUrinary albumin:creatinine ratio data available for only 5148 patients (n= 2606 for sitagliptin, n=2542 for placebo).

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; BP = blood pressure; eGFR = estimated glomerular filtration rate;

HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: vstupní charakteristika¹

Baseline Characteristics	Sitagliptin N=7,332	Placebo N=7,339
Prior cardiovascular disease, n (%)	5397 (73.6)	5466 (74.5)
Myocardial infarction	3133 (42.7)	3122 (42.5)
≥50% coronary stenosis	3804 (51.9)	3883 (52.9)
Prior PCI	2814 (38.9)	2900 (40.1)
CABG	1845 (25.2)	1819 (24.8)
Prior cerebrovascular disease, n (%)	1806 (24.6)	1782 (24.3)
Prior peripheral artery disease, n (%)	1217 (16.6)	1216 (16.6)
Prior congestive heart failure, n (%)	1303 (17.8)	1340 (18.3)
NYHA class 3 or higher	171 (2.3)	202 (2.8)
Current smoker, n (%)	865 (11.8)	813 (11.1)

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; PCI = percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass graft; NYHA = New York Heart Association.

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: léčba při zahájení studie

Baseline Medication use, n (%)	Sitagliptin N=7,332	Placebo N=7,339
Antihyperglycemic^a		
Metformin	5936 (81.0)	6030 (82.2)
Sulfonylurea	3346 (45.6)	3299 (45.0)
Thiazolidinedione	196 (2.7)	200 (2.7)
Insulin	1724 (23.5)	1684 (22.9)
Antihypertensive		
Beta blocker	4647 (63.4)	4675 (63.7)
ACE inhibitor or ARB	5743 (78.3)	5812 (79.2)
Calcium channel blocker	2444 (33.3)	2517 (34.3)
Diuretic	2976 (40.6)	3044 (41.5)
Antiplatelet		
Aspirin	5764 (78.6)	5754 (78.4)
Other antiplatelet	1593 (21.7)	1594 (21.7)
Lipid-lowering		
Statin	5851 (79.8)	5868 (80.0)
Ezetimibe	386 (5.3)	375 (5.1)

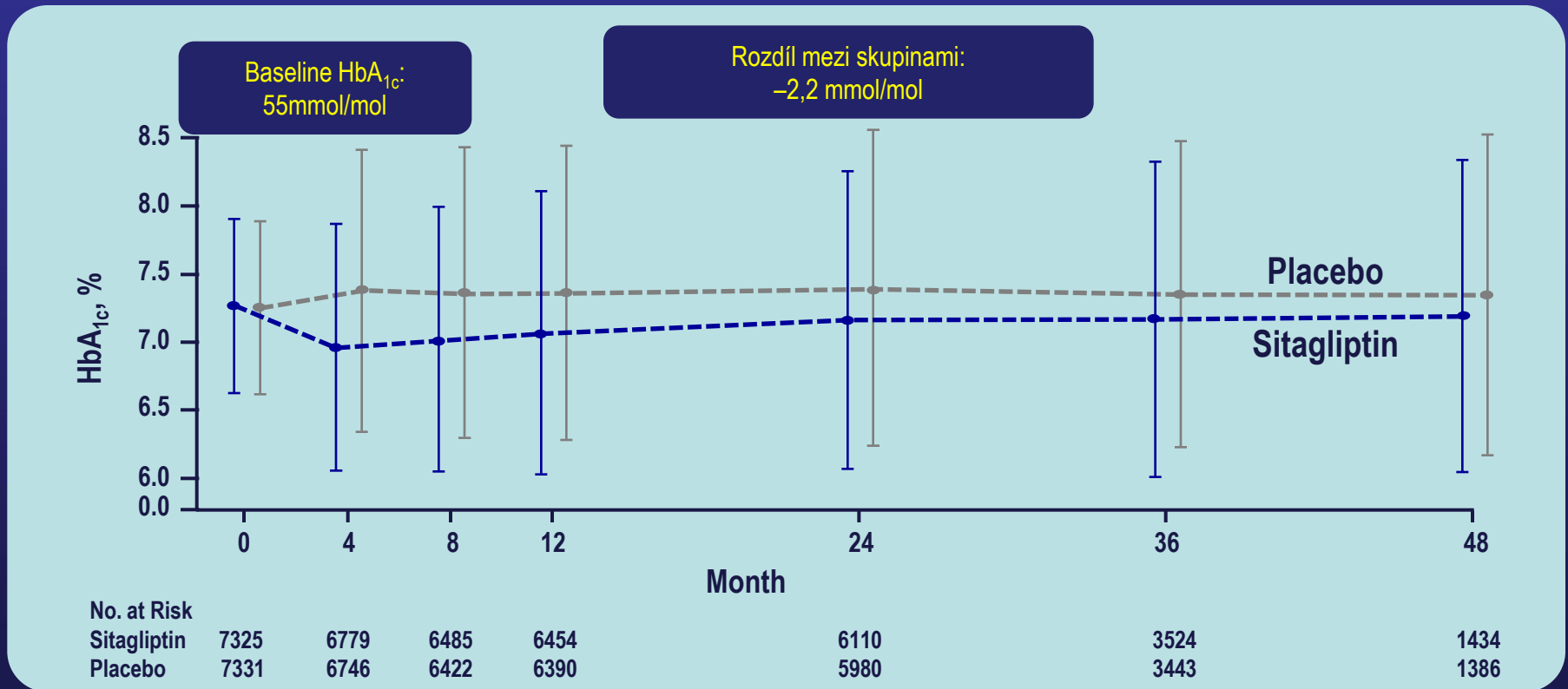
^aMedications taken alone or in combination.

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker.

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: kompenzace diabetu

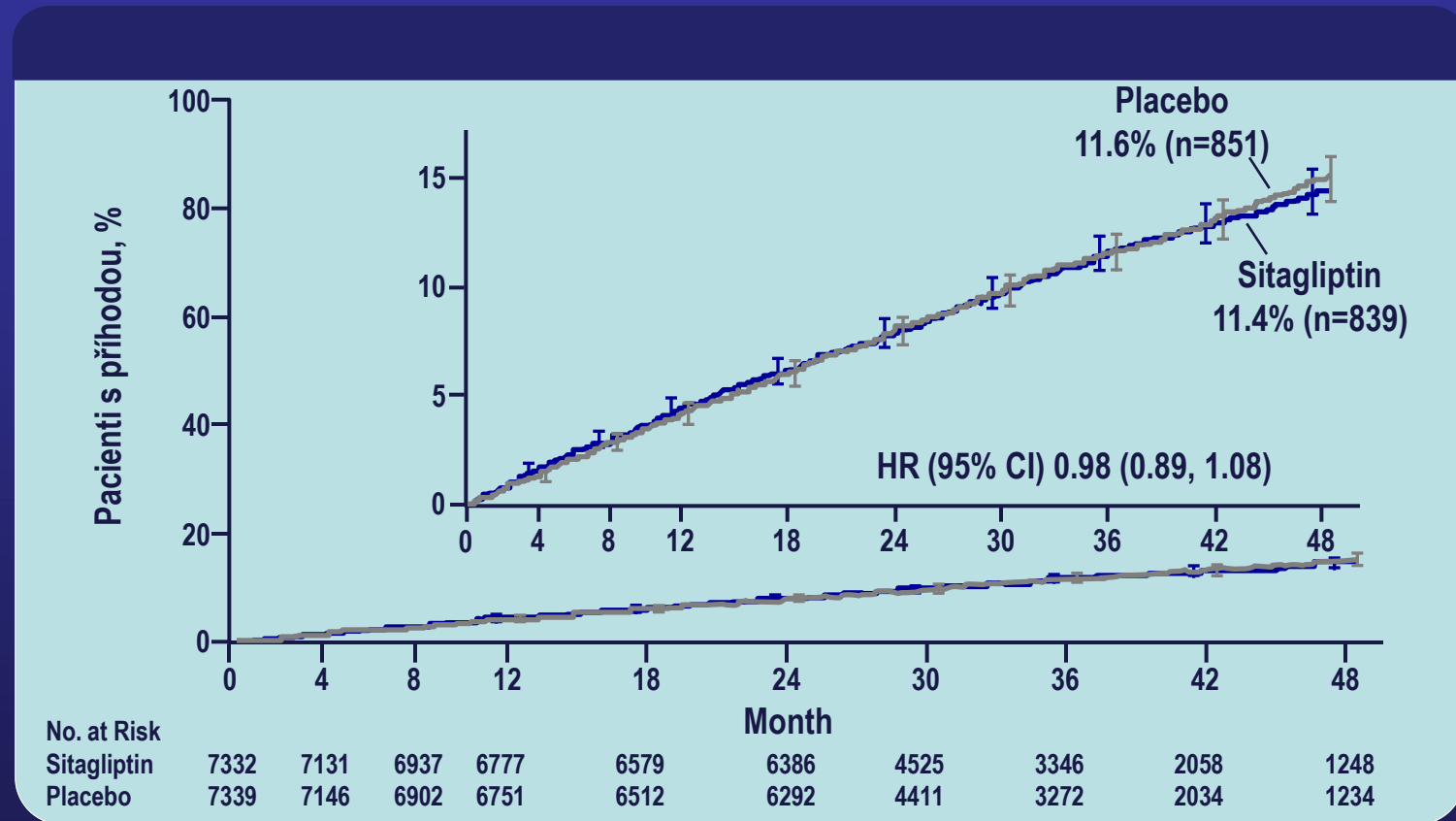
- **První 4 měsíce:** doporučení ponechat dávky antidiabetik¹
- **Poté:** doporučení postupovat podle místních doporučení k dosažení cílových hodnot HbA_{1c}²



TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; AHA = antihyperglycemic; LS = least-squares.

1. Green JB et al. *Am Heart J*. 2013;166:983–989.e7. 2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232 - 242

TECOS CV Safety Trial: primární složený cíl (ITT)¹



^aNoninferiority *P*-value for a margin of 1.30 in hazard ratio.

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; ITT = intention-to-treat; PP = per protocol; HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

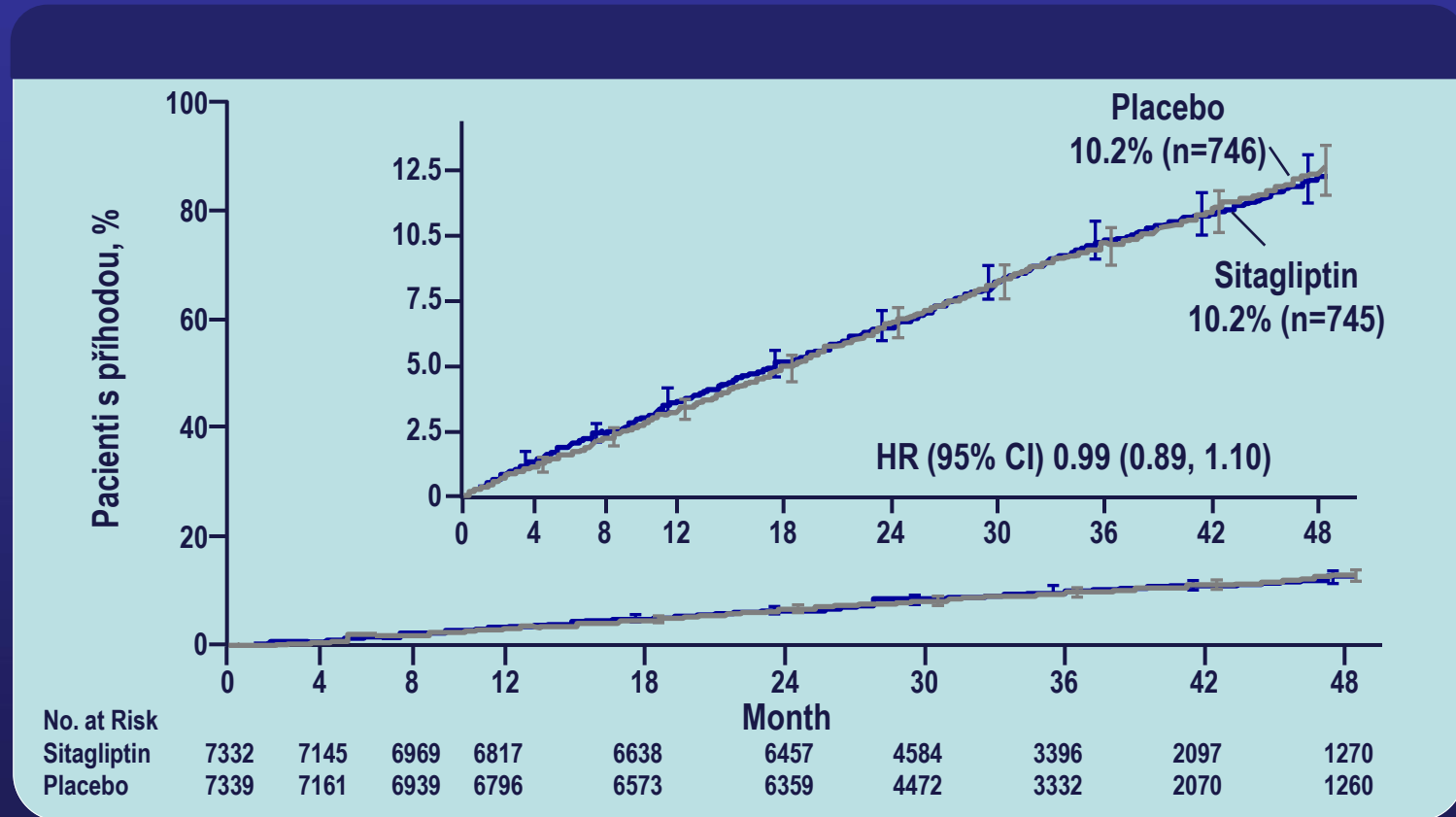
TECOS CV Safety Trial: složky primárního cíle (ITT)¹

	Sitagliptin N=7,332	Placebo N=7,339
Primární složený cíl, n (%); výskyt na 100 pacientů/roků	839 (11.4); 4.06	851 (11.6); 4.17
HR (95% CI)	0.98 (0.89, 1.08)	
Složky primárního cíle (%)		
KV úmrtí	311 (4.2)	291 (4.0)
Nefatální IM	275 (3.8)	286 (3.9)
Nefatální CMP	145 (2.0)	157 (2.1)
Hospitalizace pro nestabilní AP	108 (1.5)	117 (1.6)

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; ITT = intention-to-treat; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; MI = myocardial infarction.

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: sekundární složený KV cíl (ITT)¹



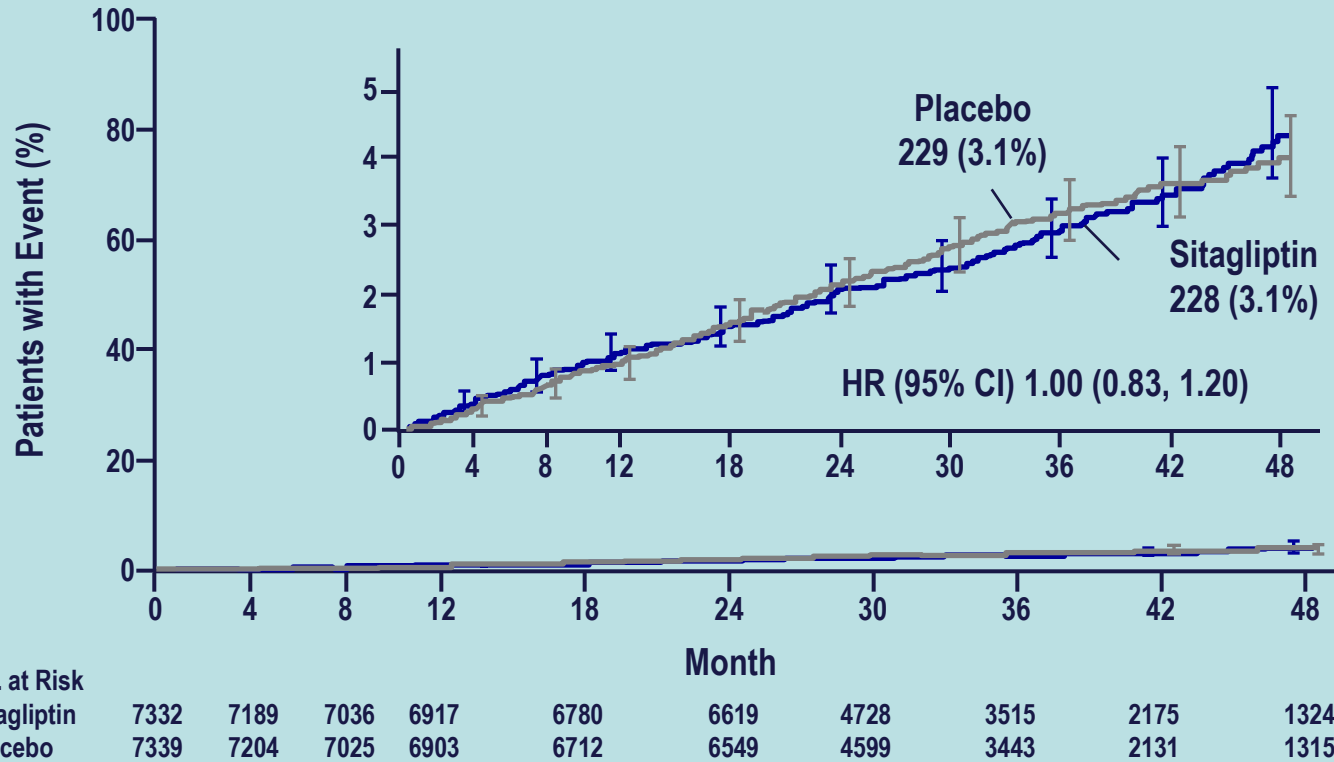
^aNoninferiority *P*-value for a margin of 1.30 in hazard ratio.

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; ITT = intention-to-treat; PP = per protocol.

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: hospitalizace pro srdeční selhání (ITT)¹

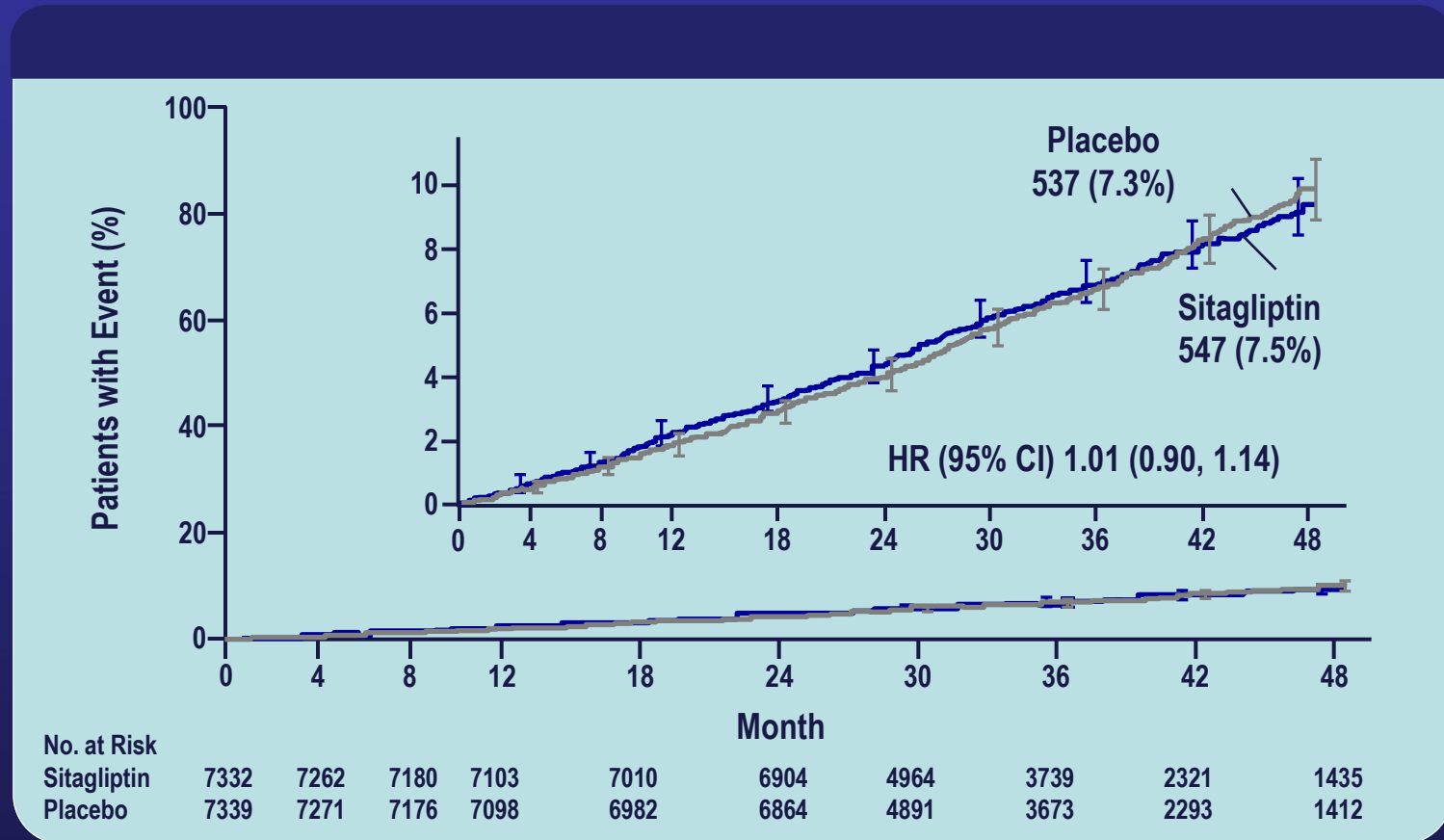
Výskyt hospitalizací pro srdeční selhání se nelišil mezi skupinami



TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; ITT = intention-to-treat.

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: celková úmrtnost (ITT)¹



P=0.88

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; ITT = intention-to-treat.
 1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: hlavní nekardiovaskulární cíle (ITT)¹

Non- KV cíle n (%); výskyt na 100 pac./roků	Sitagliptin N=7,332	Placebo N=7,339	HR (95% CI)	P-value
Ak. pankreatitida	23 (0.3); 0.11	12 (0.2); 0.06	1.93 (0.96, 3.88)	0.07
Malignita	268 (3.7); 1.25	290 (4.0); 1.37	0.91 (0.77, 1.08)	0.27
Karcinom pankreatu	9 (0.1); 0.04	14 (0.2); 0.07	0.66 (0.28, 1.51)	0.32
Těžká hypoglykémie	160 (2.2); 0.78	143 (1.9); 0.70	1.12 (0.89, 1.40)	0.33

^aITT population.

TECOS = Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin; CV = cardiovascular; ITT = intention-to-treat; HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

1. Green JB et al. [published online ahead of print June 8, 2015] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.

TECOS CV Safety Trial: shrnutí výsledků¹

- Sitagliptin splnil primární cíl studie – po přidání k obvyklé antidiabetické léčbě u diabetiků 2. typu s kardiovaskulárním onemocněním nezvýšil KV riziko v porovnání s placebem
- Sitagliptin v porovnání s placebem nezvýšil mortalitu ze všech příčin ani KV mortalitu
- Mezi skupinami rovněž nebylo rozdílu ve výskytu hospitalizací pro srdeční selhání
- Léčba sitagliptinem nebyla spojena s významným zvýšením výskytu těžké hypoglykémie

Děkuji za pozornost!