



«3 χρόνια μετά την κυκλοφορία του πρώτου SGLT2 αναστολέα στην Ευρώπη.

Εμπειρία, θεωρία και πράξη από τη χρήση της δαπαγλιφλοζίνης»

Αλέξης Σωτηρόπουλος

Διευθυντής ΕΣΥ

Παθολόγος-Διαβητολόγος & Γενικός Ιατρός

Γ' Παθολογικού Τμήματος & Διαβητολογικού Κέντρου

Γ.Ν.Νίκαιας - Πειραιά



ΚΥΤΤΡΟΣ 2017

“Οι παρουσιάσεις στοχεύουν σε εκπαιδευτικούς σκοπούς και μόνο, και δεν αντικαθιστούν την ανεξάρτητη επιστημονική κρίση. Οι δηλώσεις και οι απόψεις που εκφράζονται προέρχονται αποκλειστικά από τους ομιλητές και, εκτός από την περίπτωση που δηλώνεται ρητά το αντίθετο, δεν αποτελούν άποψη ή θέση της AstraZeneca.

Η AstraZeneca δεν υποστηρίζει, δεν εγκρίνει και δεν αναλαμβάνει καμία ευθύνη για το περιεχόμενο, την ακρίβεια ή την πληρότητα των πληροφοριών που παρουσιάζονται”.

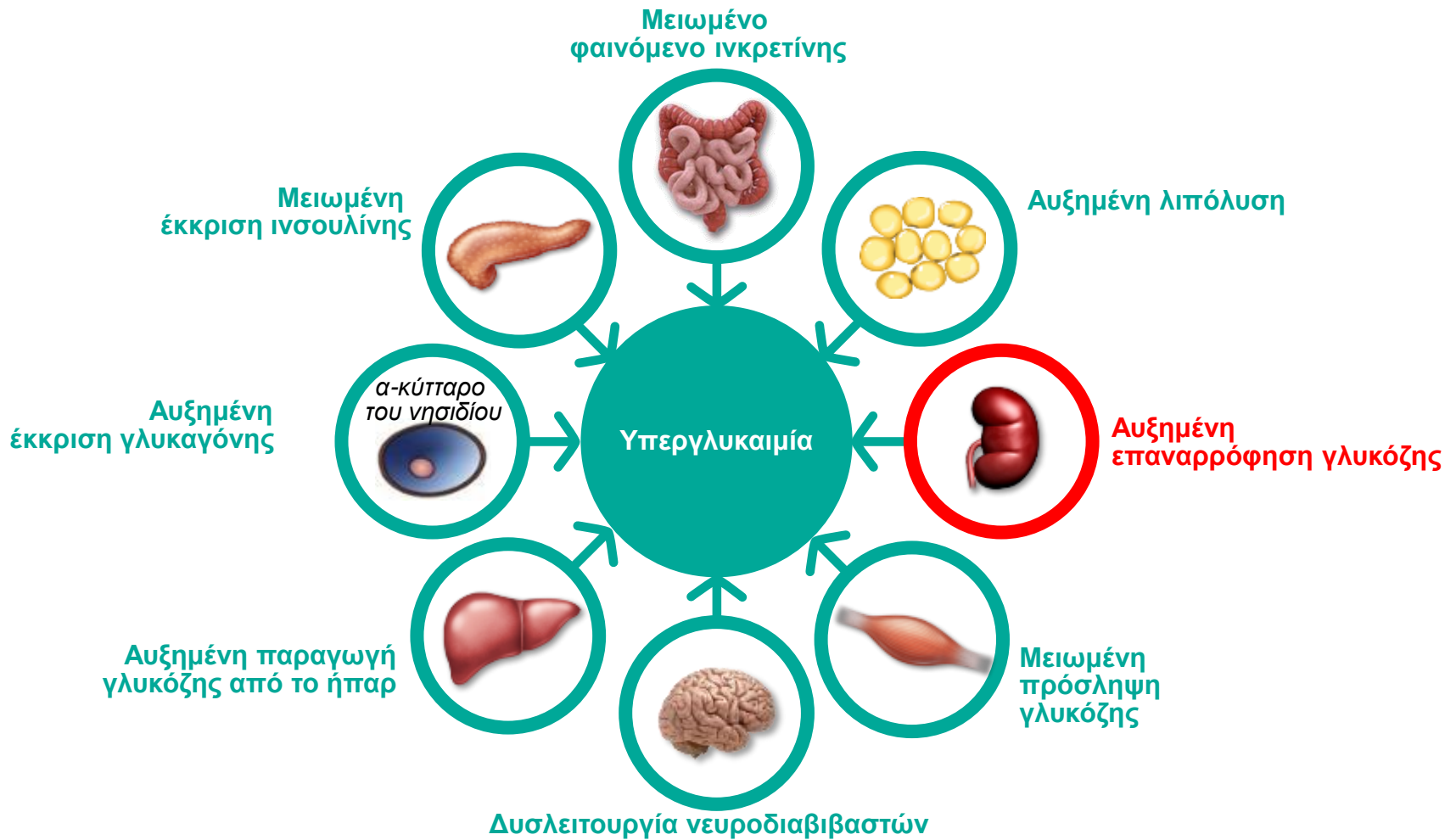
Σύγκρουση συμφερόντων

1. Από έτη συμμετέχω σε ερευνητικές μελέτες φαρμακευτικών εταιρειών
2. Τα τελευταία έτη συμμετείχα σε συμβουλευτική ομάδα της φαρμακευτικής εταιρείας Novo Nordisk, BIANEΞ, MSD.
3. Τα τελευταία έτη έχω λάβει τιμητική αμοιβή για ομιλίες από τις εταιρείες BIANEΞ, Menarini, Astra Zeneca , Novo Nordisk, Eli Lilly, MSD, Phizer, Boehringer, Servier, Chiesi, Novartis, Sanofi.

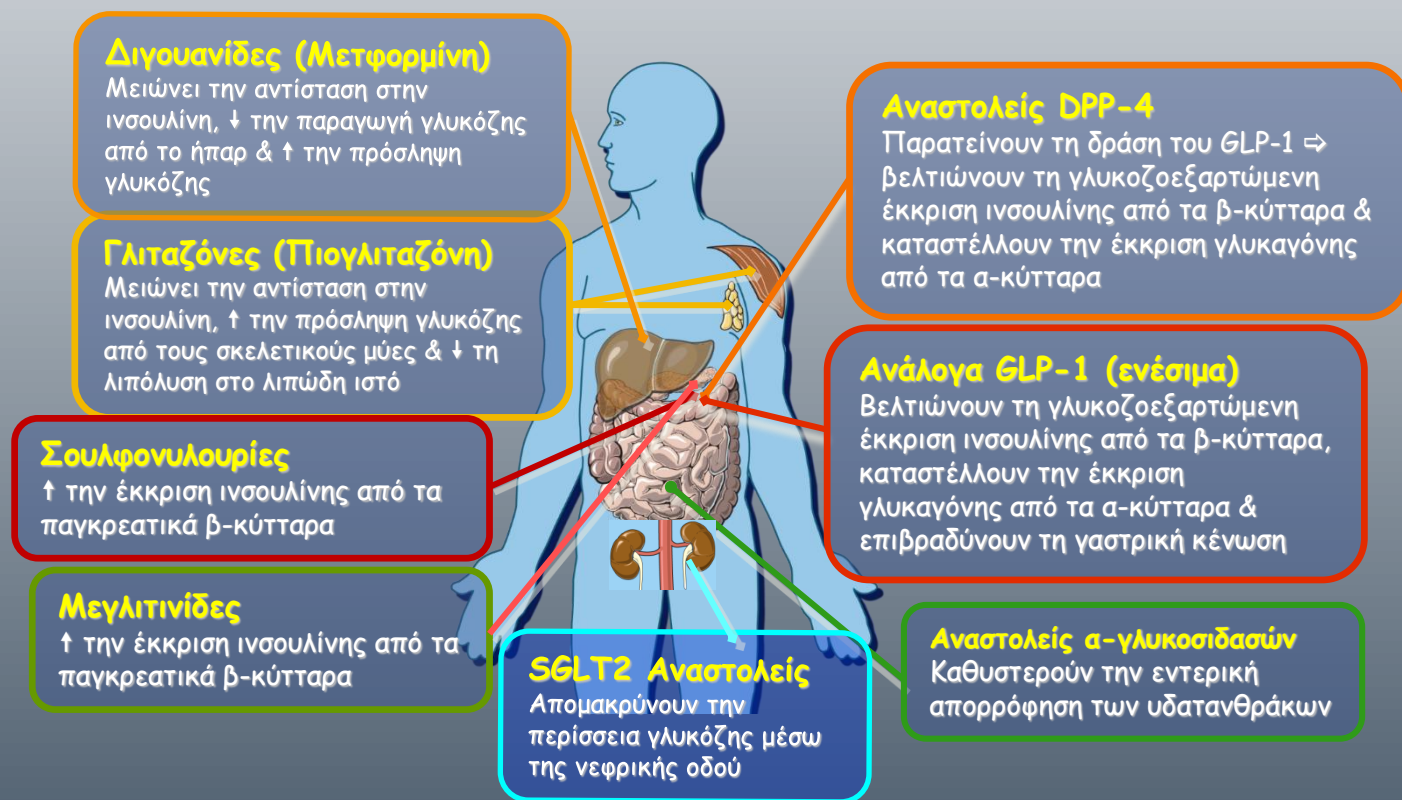
Η σημερινή ομιλία αντιπροσωπεύει προσωπικές απόψεις.



Ο ΣΔτ2 είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, με περίπλοκη παθοφυσιολογία & την εμπλοκή πολλών οργάνων

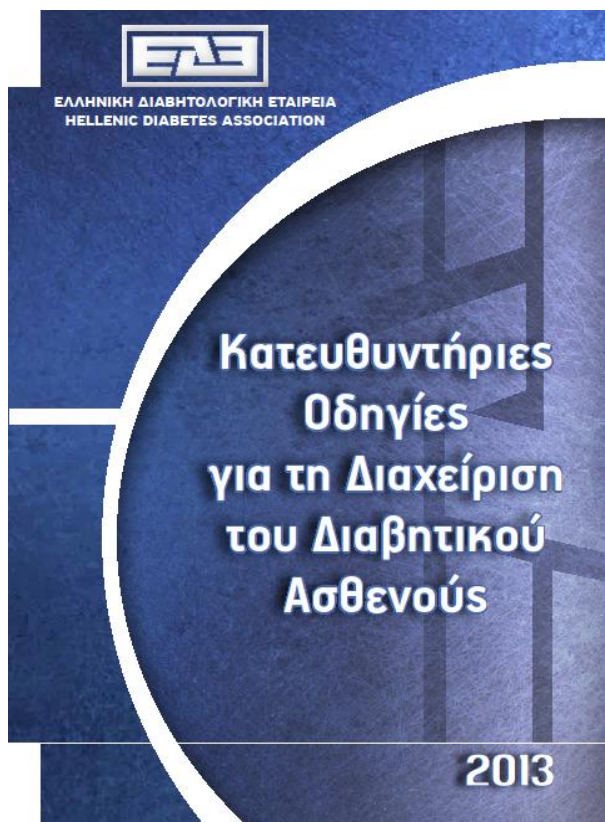


Τρόπος δράσης αντιδιαβητικών αγωγών



Αναθεωρημένες Κατευθυντήριες Οδηγίες ΕΔΕ 2013

Τα φάρμακα χορηγούνται βάσει των Ενδείξεων.



- Όλα τα διατιθέμενα φάρμακα έχουν θέση στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας, και η επιλογή ενός εκάστου πρέπει να γίνεται με βάση:
 - Την αποτελεσματικότητα
 - Την ασφάλεια και τις ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Το μηχανισμό δράσης
 - Τις ενδεχόμενες ευεργετικές επιδράσεις πέραν της αντιυπεργλυκαιμικής
 - Την ευκολία χορήγησης
 - Τη νεφρική λειτουργία
 - Την καρδιακή ανεπάρκεια
 - και οπωσδήποτε το κόστος τόσο για τον ασθενή, όσο και για το σύστημα υγείας



Μονοθεραπεία

- Αποτελεσματικότητα (↓HbA1c)
- Υπογλυκαιμία
- Βάρος
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Κόστος



Συνδυασμοί δύο φαρμάκων

- Αποτελεσματικότητα (↓HbA1c)
- Υπογλυκαιμία
- Βάρος
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Κόστος



Συνδυασμοί τριών φαρμάκων



Συνδυασμός ενέσιμης θεραπείας

Μετφορμίνη

- Μεγάλη
- Μικρός κίνδυνος
- Ουδέτερο /απώλεια
- Γ/Ε, γαλακτική οξέωση
- Μικρό

2013 ΕΔΕ

Αν ο στόχος για την HbA1c δεν έχει επιτευχθεί μετά από 3 μήνες θεραπείας προχωρήστε σε συνδυασμό δύο φαρμάκων (η σειρά δεν σημαίνει και προτίμηση – η επιλογή εξαρτάται από παράγοντες του ασθενούς και της νόσου)

Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +
Σουλφονουρία	Θειαζολιδινεδιόνη	Αναστολέας DPP-4	Αναστολέας SGLT2	Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1	Βασική Ινσουλίνη
Μεγάλη Μέτριος κίνδυνος Λύξηση Υπογλυκαιμία Μικρό	Μεγάλη Μικρός κίνδυνος Αύξηση Οίδημα, Κ/Α, Μεγάλο	Μέτρια Μικρός κίνδυνος Ουδέτερο Σπάνιες Μεγάλο	Μέτρια Μικρός κίνδυνος Απώλεια Ουρογενν., αφυδάτωση Μεγάλο	Μεγάλη Μικρός κίνδυνος Απώλεια Γ/Ε Μεγάλο	Μέγιστη Μεγάλος κίνδυνος Αύξηση Υπογλυκαιμία Ποικίλο

Αν ο στόχος για την HbA1c δεν έχει επιτευχθεί μετά από 3 μήνες διπλής θεραπείας προχωρήστε σε συνδυασμό τριών φαρμάκων (η σειρά δεν σημαίνει και προτίμηση – η επιλογή εξαρτάται από παράγοντες του ασθενούς και της νόσου)

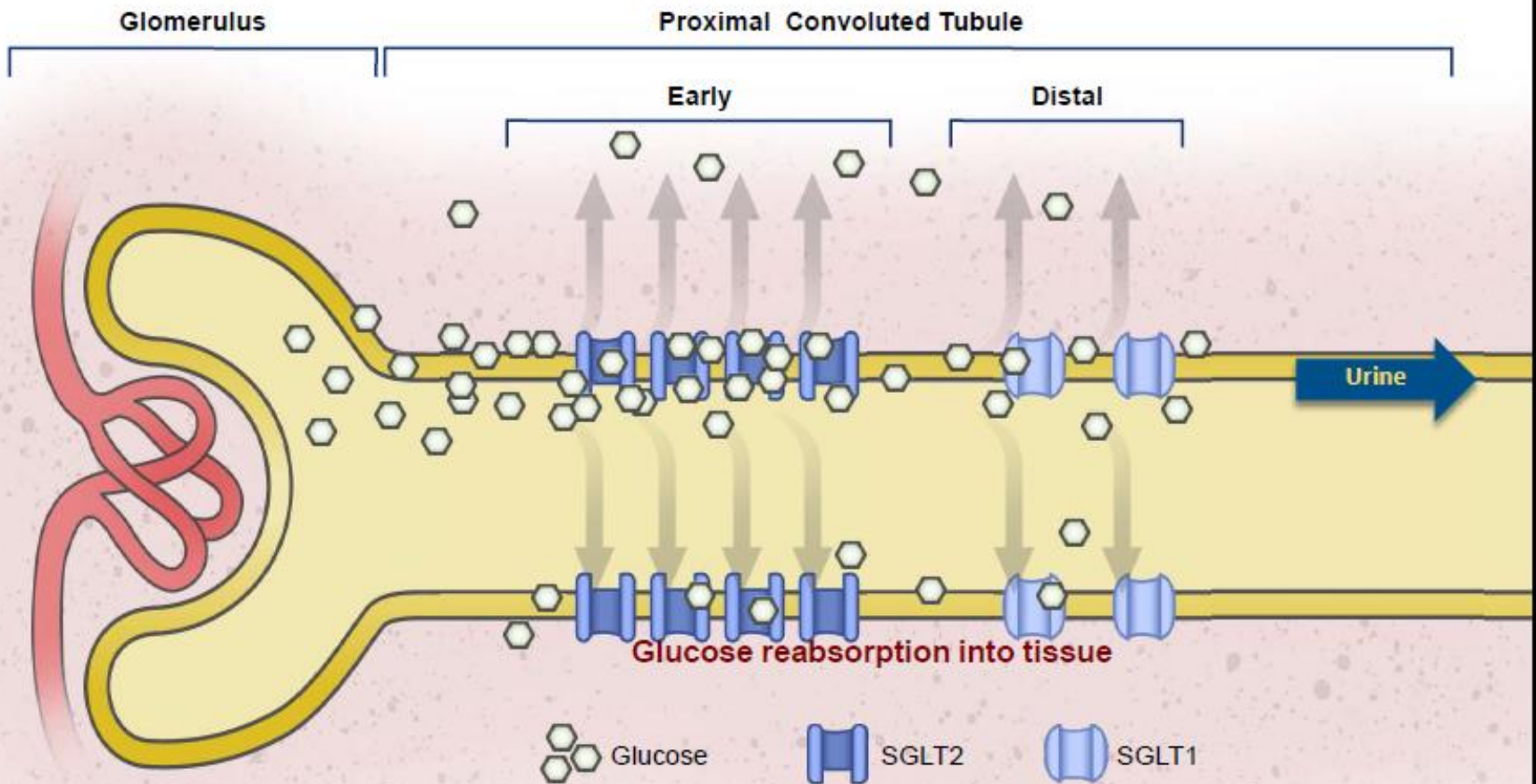
Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +	Μετφορμίνη +
Σουλφονουρία	Θειαζολιδινεδιόνη	Αναστολέας DPP-4	Αναστολέας SGLT2	Αγωνιστές υποδοχέων GLP-1	Βασική Ινσουλίνη
+ ΘΖΔ ή DPP4-i ή SGLT2i ή GLP-1 RA ή Ινσουλίνη	+ SU ή DPP4-i ή SGLT2i ή GLP-1 RA ή Ινσουλίνη	+ SU ή SGLT2i ή ΘΖΔ ή Ινσουλίνη	+ SU ή ΘΖΔ ή DPP4-i ή Ινσουλίνη	+ SU ή ΘΖΔ ή Ινσουλίνη	+ ΘΖΔ ή SGLT2i ή DPP4-i ή GLP-1 RA

Αν ο στόχος για την HbA1c δεν έχει επιτευχθεί μετά από 3 μήνες τριπλής θεραπείας και ο ασθενής είναι σε (1) συνδυασμό δισκίων, βάλτε ενέσιμο· (2) σε GLP-1 RA, προσθέστε Ινσουλίνη· (3) σε SGLT2i, προσθέστε Ινσουλίνη· (4) σε ΘΖΔ, προσθέστε Ινσουλίνη. Προσθέστε GLP-1 RA.

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις σκεφθείτε να προσθέσετε ΘΖΔ ή SGLT2i

Μετφορμίνη +	Βασική ινσουλίνη +	Γευματική ινσουλίνη	ή	GLP-1 RA
--------------	--------------------	---------------------	---	----------

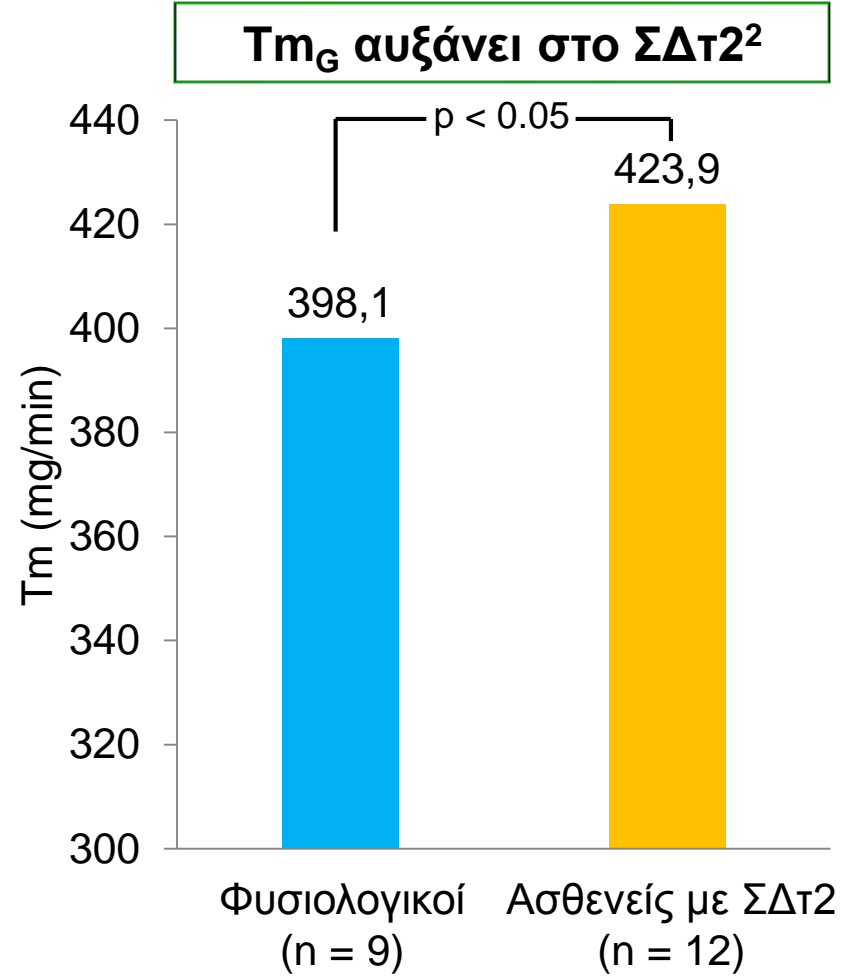
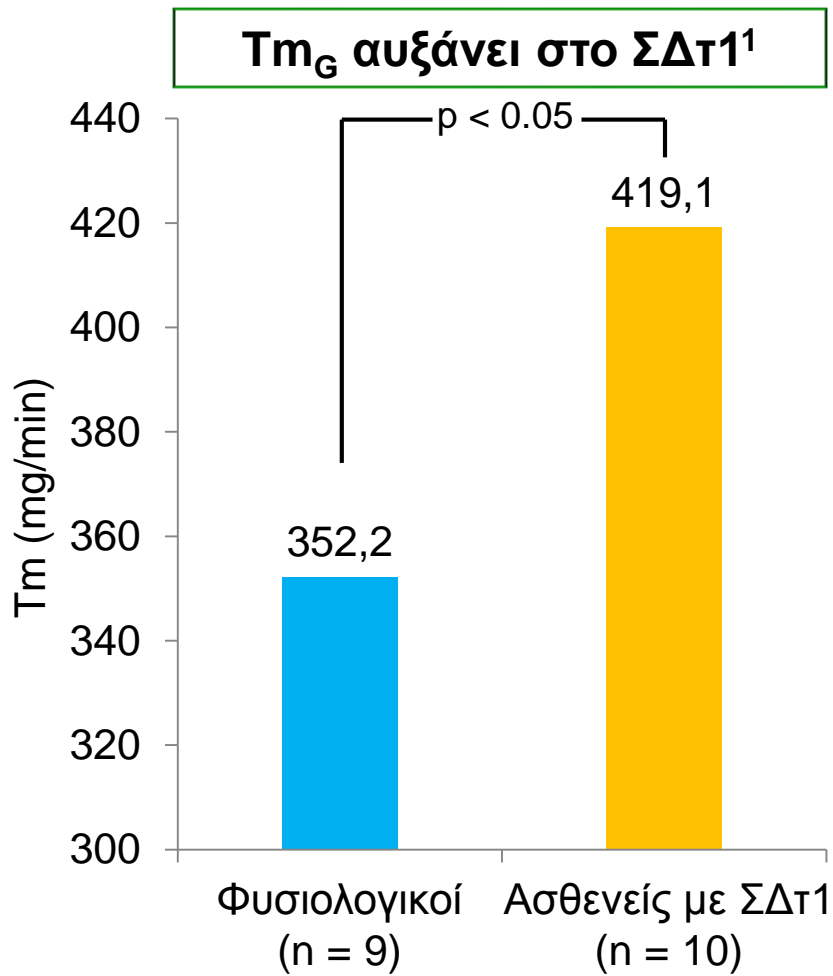
Ευγλυκαιμία σε μη διαβητικούς Επαναρρόφηση γλυκόζης (Glu>180)



Adapted with permission from Rothenberg PL et al.
SGLT = sodium-glucose co-transporter.

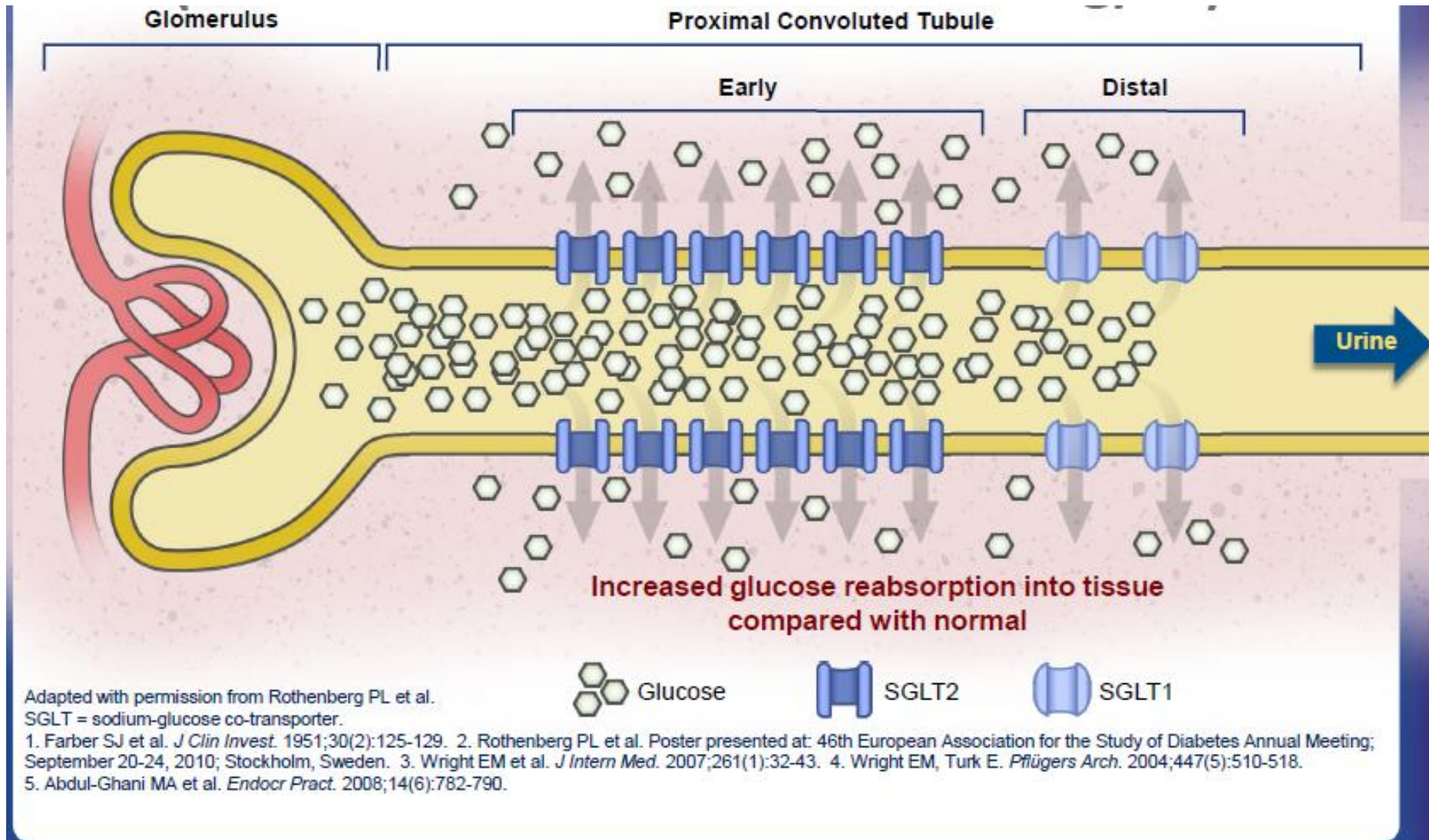
1. Kanai Y et al. *J Clin Invest*. 1994;93(1):397-404. 2. You G et al. *J Biol Chem*. 1995;270(49):29365-29371. 3. Rothenberg PL et al. Poster presented at: 46th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; September 20-24, 2010; Stockholm, Sweden.

Η επαναρρόφηση γλυκόζης ρυθμίζεται προς «τα πάνω» (upregulated), στο διαβήτη



T_{mG}, μέγιστος ρυθμός μεταφοράς γλυκόζης.

ΣΔ: Επαναρρόφηση γλυκόζης ($180 < \text{Glu} < 240 \text{ mg/dl}$)



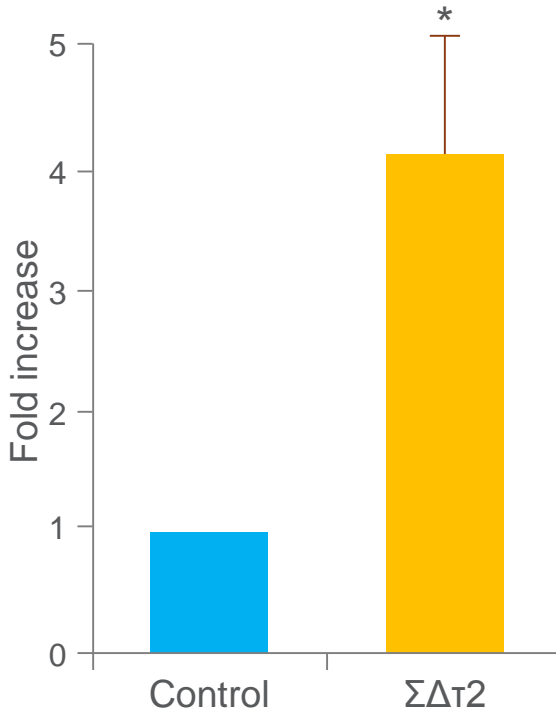
Adapted with permission from Rothenberg PL et al.
SGLT = sodium-glucose co-transporter.

1. Farber SJ et al. *J Clin Invest.* 1951;30(2):125-129.
2. Rothenberg PL et al. Poster presented at: 46th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; September 20-24, 2010; Stockholm, Sweden.
3. Wright EM et al. *J Intern Med.* 2007;261(1):32-43.
4. Wright EM, Turk E. *Pflügers Arch.* 2004;447(5):510-518.
5. Abdul-Ghani MA et al. *Endocr Pract.* 2008;14(6):782-790.

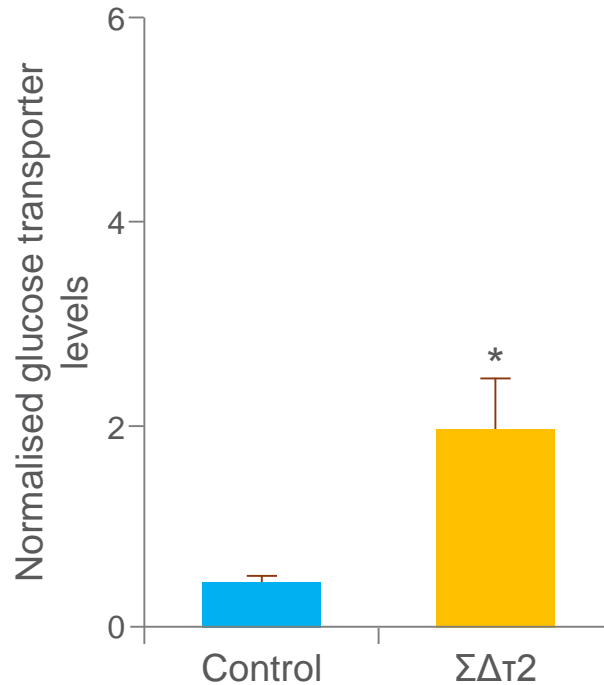
Αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης SGLT2 και αυξημένη δραστηριότητα μεταφοράς γλυκόζης στο ΣΔτ2



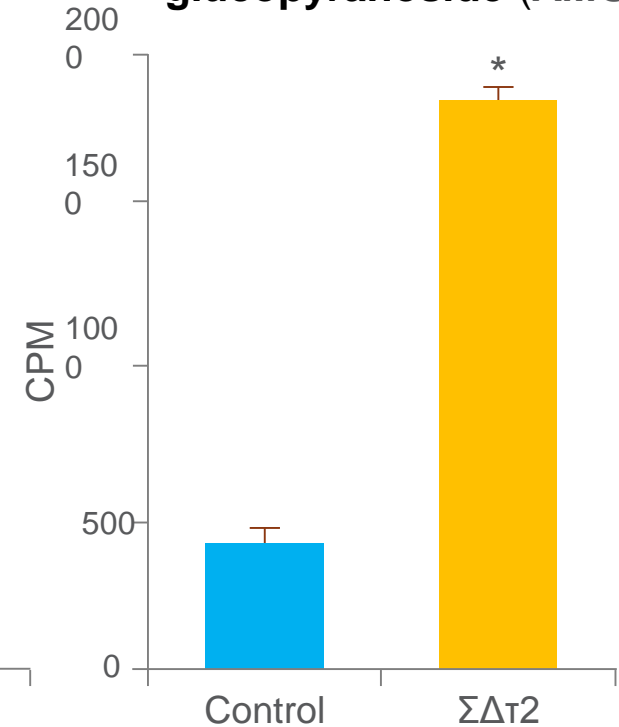
SGLT2 mRNA



Πρωτεΐνη SGLT2



Πρόσληψη ανάλογου methyl-α-D-[U14C]-glucopyranoside (AMG)



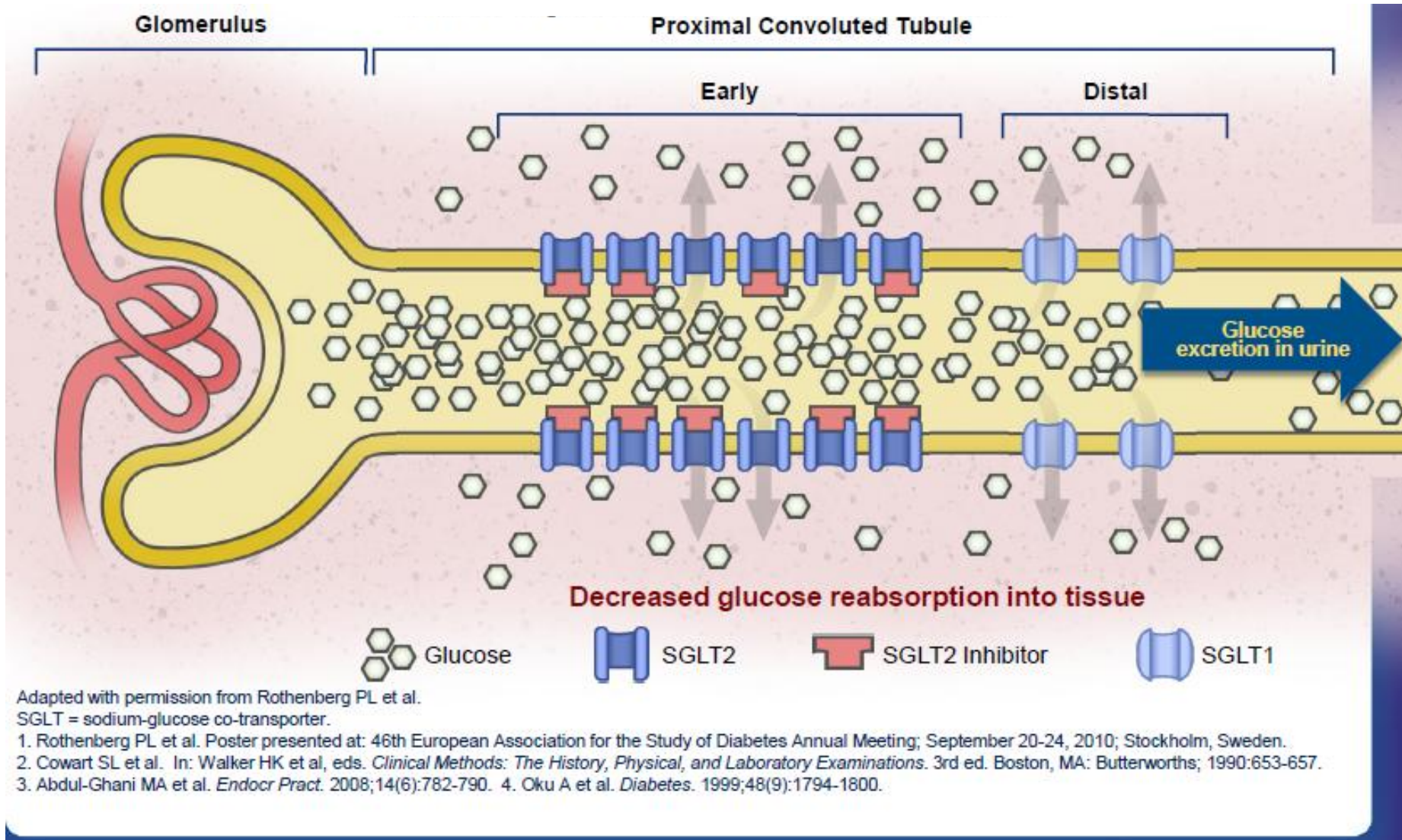
CPM, counts per minute.

*p < 0.05–0.01.

Data presented are mean (SE).

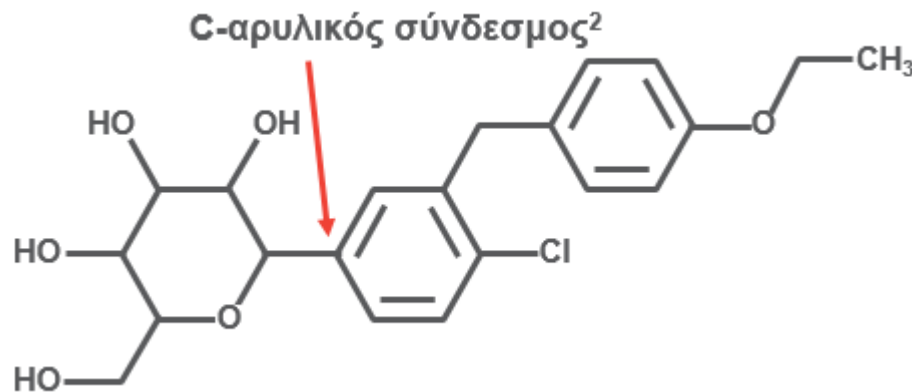
Rahmoune H, et al. *Diabetes*. 2005;54:3427–3434.

SGLT-2i: Θεραπευτική γλυκοζουρία



Δαπαγλιφλοζίνη: Ένας ισχυρός και εκλεκτικός SGLT2 αναστολέας *in vitro*

- Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένας ισχυρός, αναστρέψιμος και υψηλά εκλεκτικός αναστολέας του SGLT2 έναντι του SGLT1 (3000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα σύμφωνα με την τιμή K_i ¹)
- Καλή βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής^{2,3}
- Χαμηλός κίνδυνος φαρμακοκινητικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων²⁻⁴

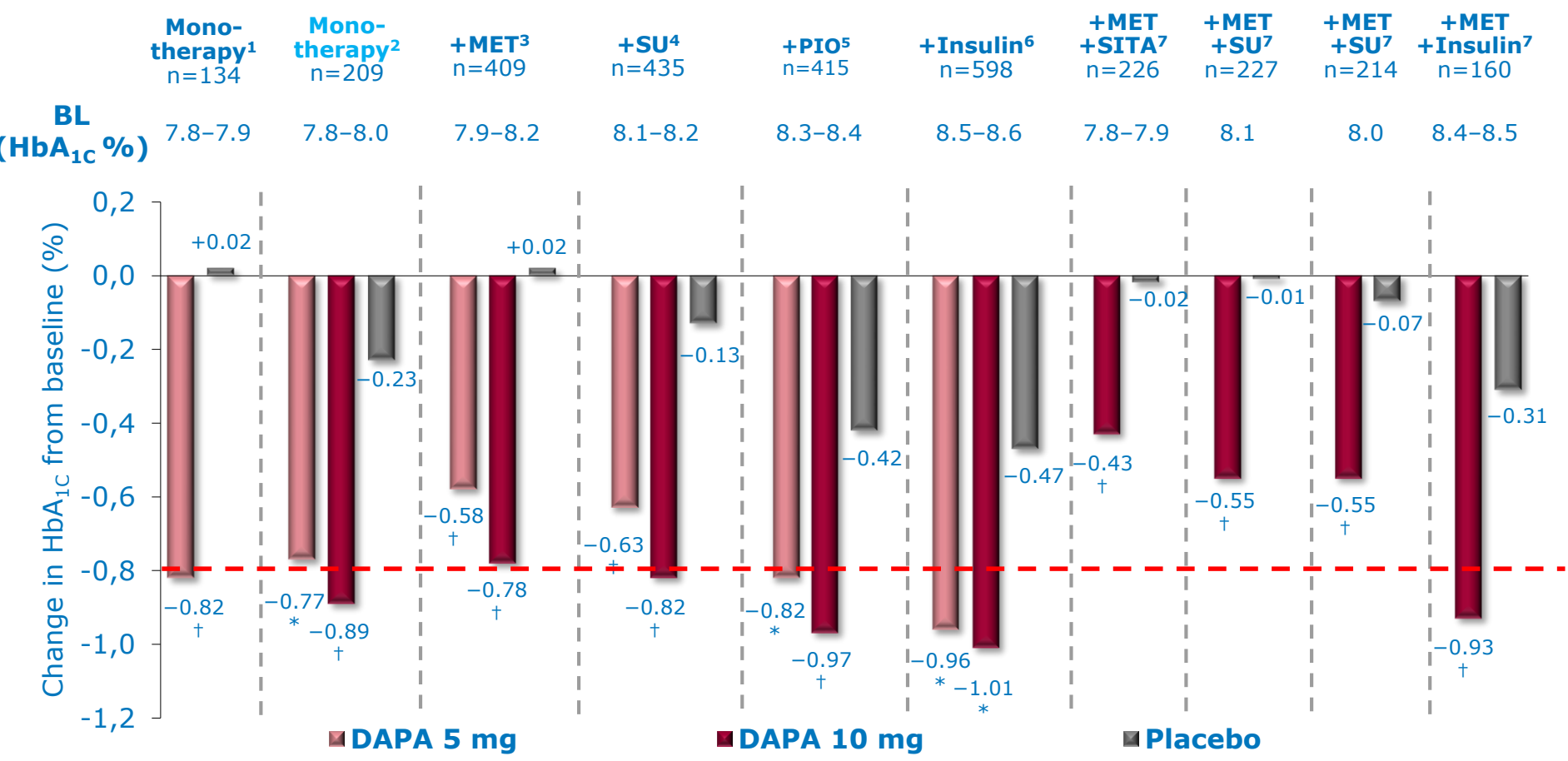


1. Bellamine A, *et al. Diabetes* 2009;60(Suppl. 1): Abstract 987-P; 2. Komoroski BJ, *et al. Clin Pharmacol Ther* 2009;**85**:520–6;
3. Obermeier M, *et al. Drug Metab Dispos* 2010;**38**:405–14; 4. Kasichayanula S, *et al. Diabetes Obes Metab* 2011;**13**:47–54.



Dapagliflozin: Σύνοψη όλων των αποτελεσμάτων των μελετών φάσης III

ως προς τη HbA_{1c}

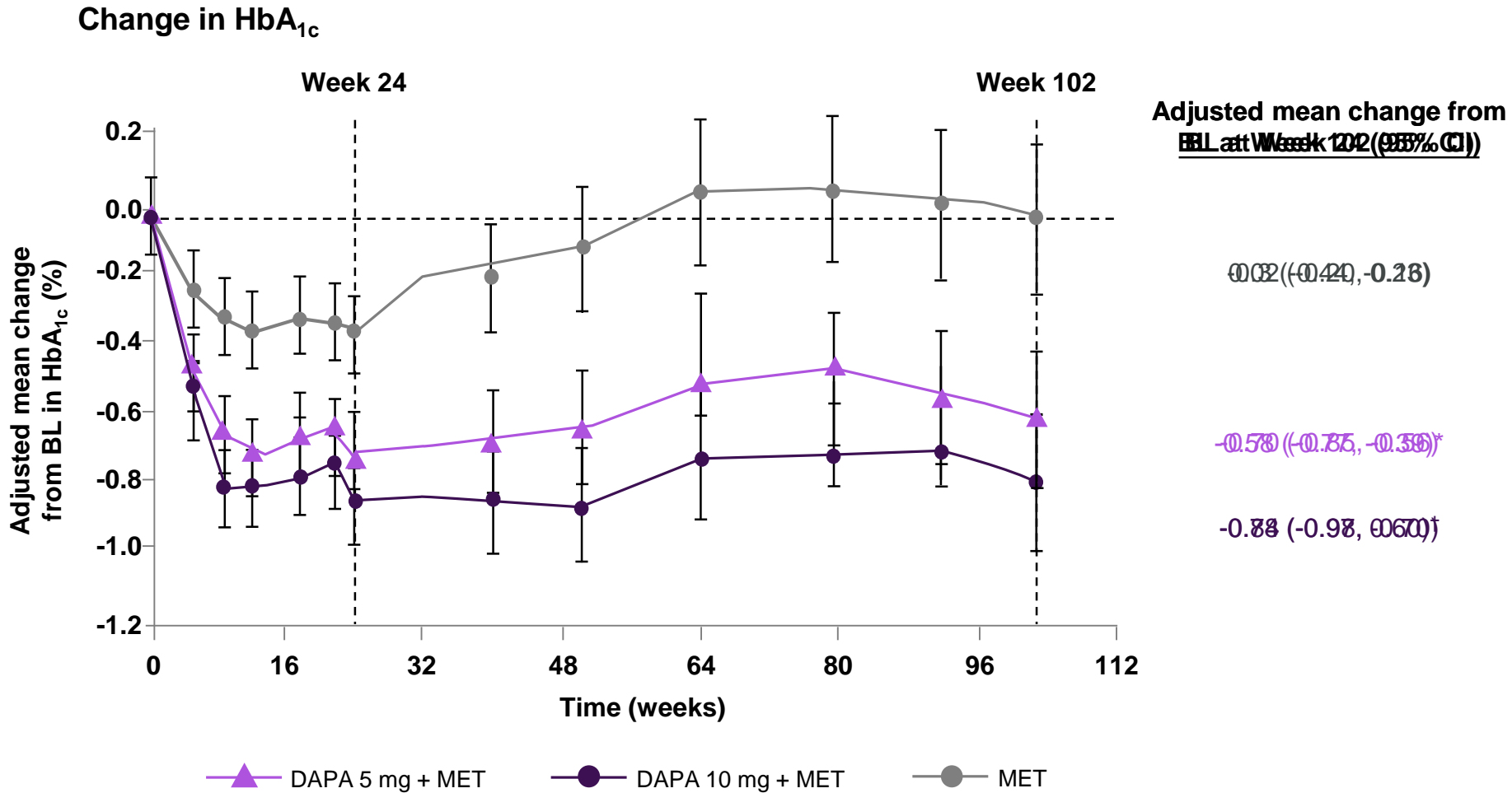


All data are for Week 24, except for reference 3 and 6, which were at week 102 and 48, respectively

Mean change in HbA_{1c} vs placebo: *p<0.001; †p<0.0001.
 Baseline HbA_{1c} values represent the range of mean baseline values across the trial arms in each study.
 BL, baseline; DAPA, dapagliflozin; MET, metformin; PIO, pioglitazone; SITA, sitagliptin; SU, sulphonylurea.

1. Bailey CJ, et al. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:951-9; 2. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24; 3. Bailey CJ, et al. *BMC Medicine* 2013;11:43; 4. Strojek K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928-38; 5. Rosenstock J, et al. *Diabetes Care* 2012;35:1473-8; 6. Wilding JPH, et al. *Ann Intern Med* 2012;156:405-15; 7. Jabbour S, et al. Presented at the 73rd American Diabetes Association Scientific Sessions, Chicago, USA; 21-25 June 2013: Abstract 1176-P.

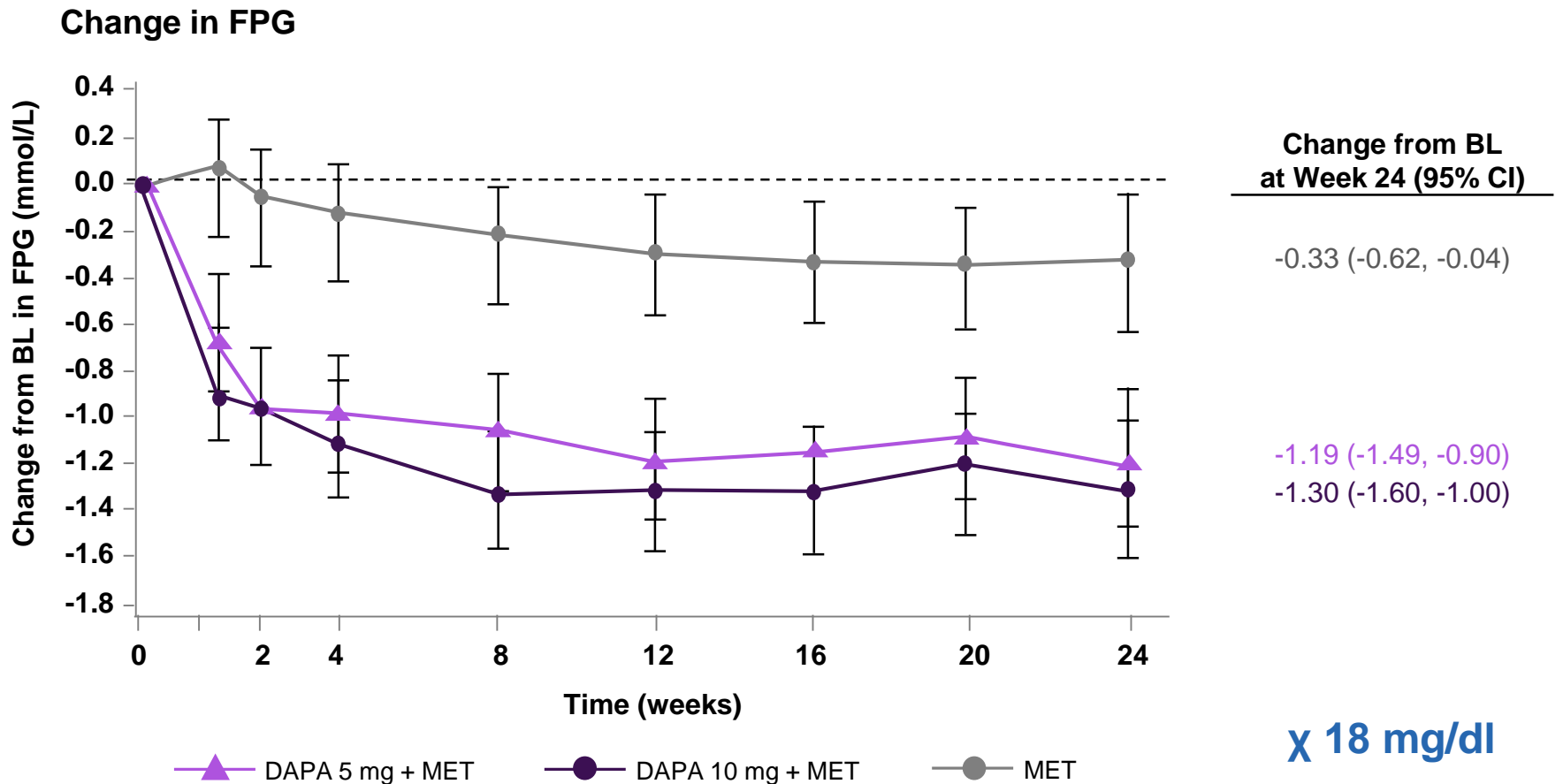
Προσθήκη Δαπαγλιφλοζίνης σε Μετφορμίνη : Οι σημαντικές μειώσεις στην HbA_{1c} διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου (up to Week 102)



* $P=0.0008$ vs placebo; † $P<0.0001$ vs placebo.

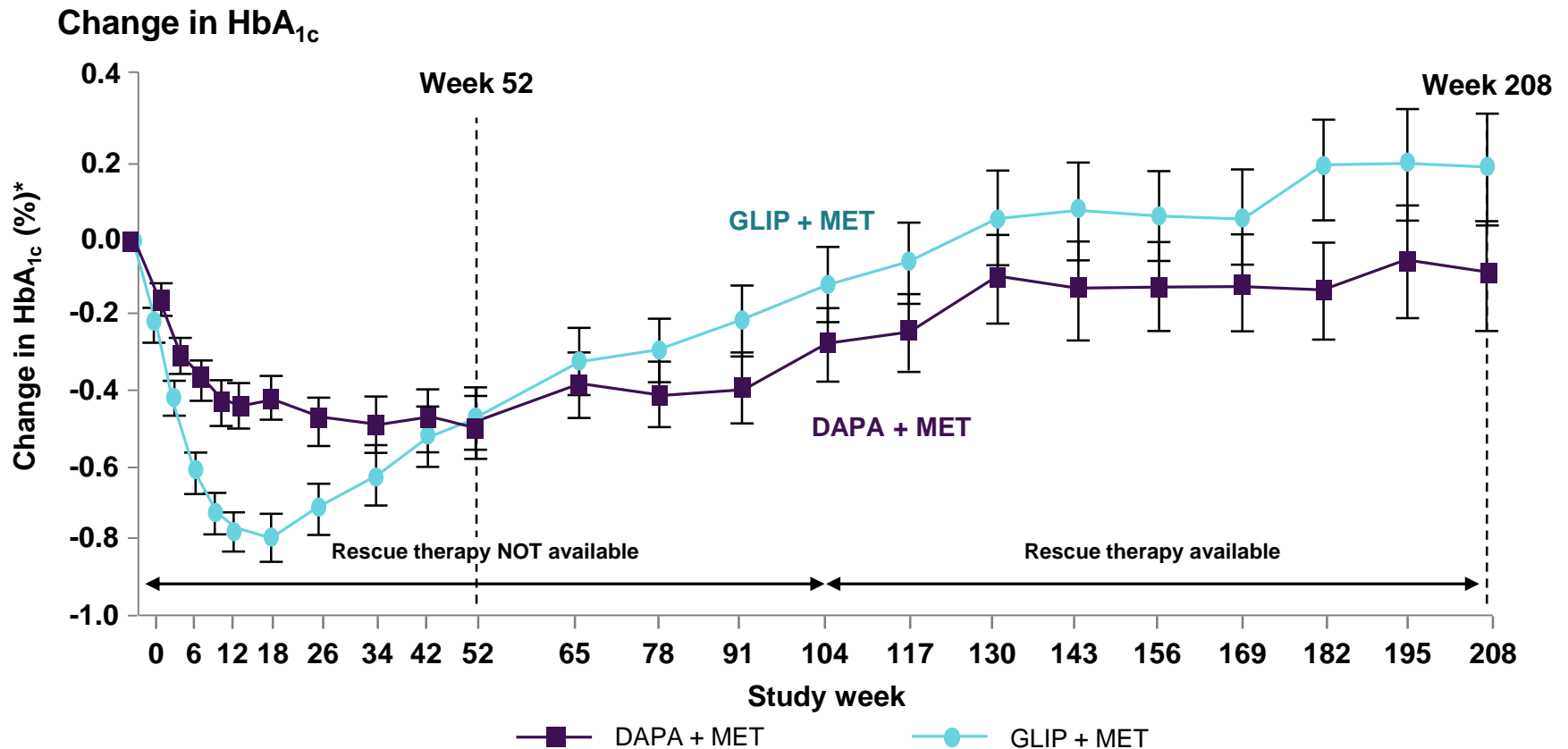
BL, baseline; CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; MET, metformin.
Bailey CJ et al. *BMC Med.* 2013;11:43.

Προσθήκη Δαπαγλιφλοζίνης σε Μετφορμίνη : Αλλαγές στο FPG



- Decreases in FPG were notable by Week 1 in the DAPA groups
- At Week 102, DAPA 5 mg and 10 mg significantly reduced FPG compared with placebo (placebo-adjusted: -0.89 mmol/L and -0.78 mmol/L, respectively)

Dapagliflozin **Versus** Sulphonylurea as Add-on to Metformin: **Αλλαγές στην HbA_{1c} (Over 208 Weeks)**^{1,2}



Sample size (excluding data after rescue)				
DAPA + MET	400	321	233	79
GLIP + MET	401	315	208	71

Week 52 values:

DAPA + MET: -0.52 (-0.60, 0.44)

GLIP + MET: -0.52 (-0.60, 0.44)

Week 208 values:

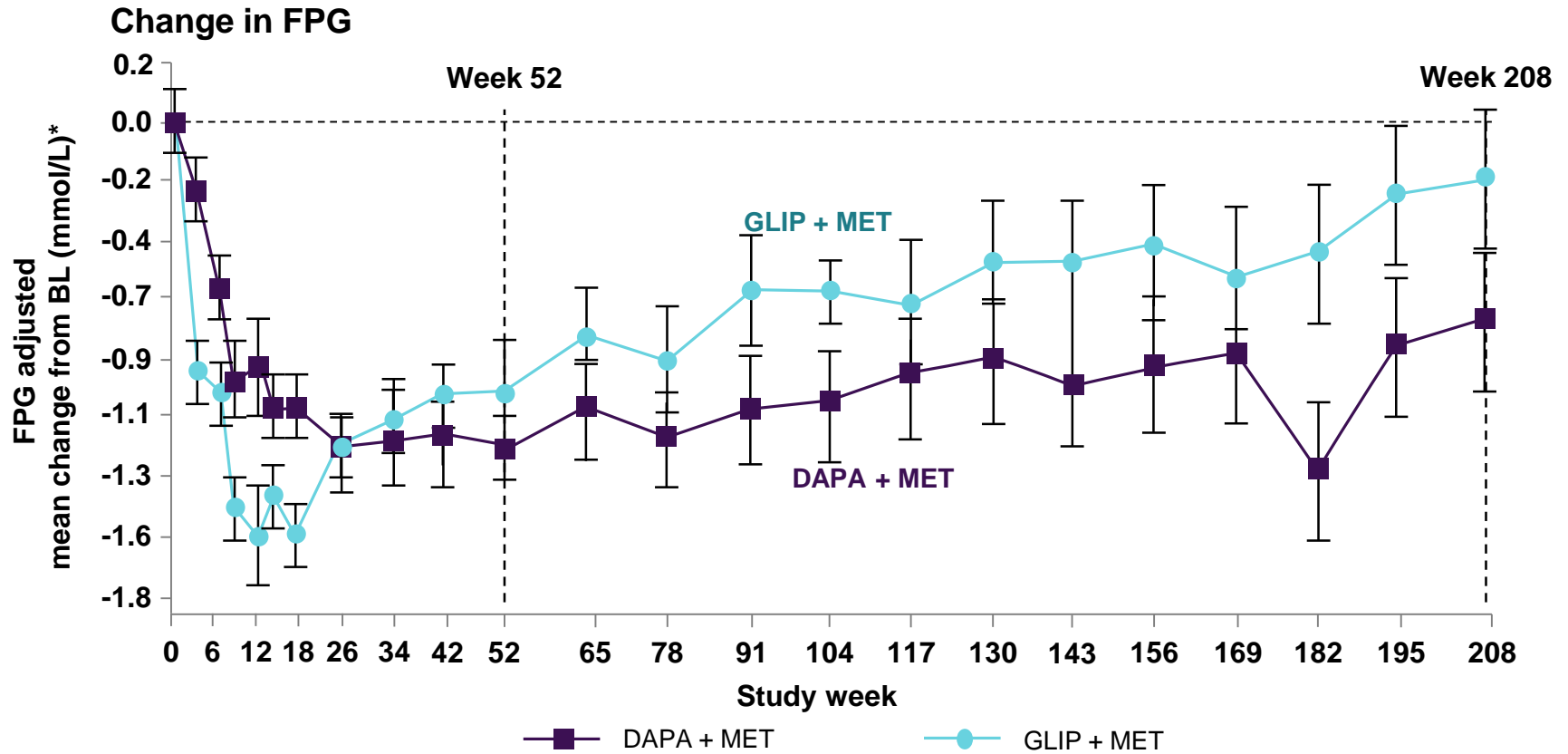
DAPA + MET: -0.10 (-0.25, 0.05)

GLIP + MET: 0.20 (0.05, 0.36)

* Data are adjusted mean change from baseline \pm 95% CI derived from a longitudinal repeated-measures mixed model. CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; GLIP, glipizide; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; MET, metformin.

1. Nauck MA et al. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-2022. 2. Del Prato S et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:581-590.

Dapagliflozin **Versus** Sulphonylurea as Add-on to Metformin: **Αλλαγές στο FPG Over 208 Weeks**^{1,2}



Sample size (excluding data after rescue), n

DAPA + MET	399	367	353	318	265	231	138	103	91	81
GLIP + MET	394	365	350	310	248	205	129	102	80	71

BL, mmol/L (mg/dL)

Week 52, mmol/L (mg/dL)

Week 208, mmol/L (mg/dL)

DAPA + MET: 9.01 (162.18)

DAPA + MET: -1.24 (22.32)

x 18 mg/dl

DAPA + MET: -0.74 (-13.3)

GLIP + MET: 9.12 (164.16)

GLIP + MET: -1.04 (18.72)

GLIP + MET: -0.21 (-3.8)

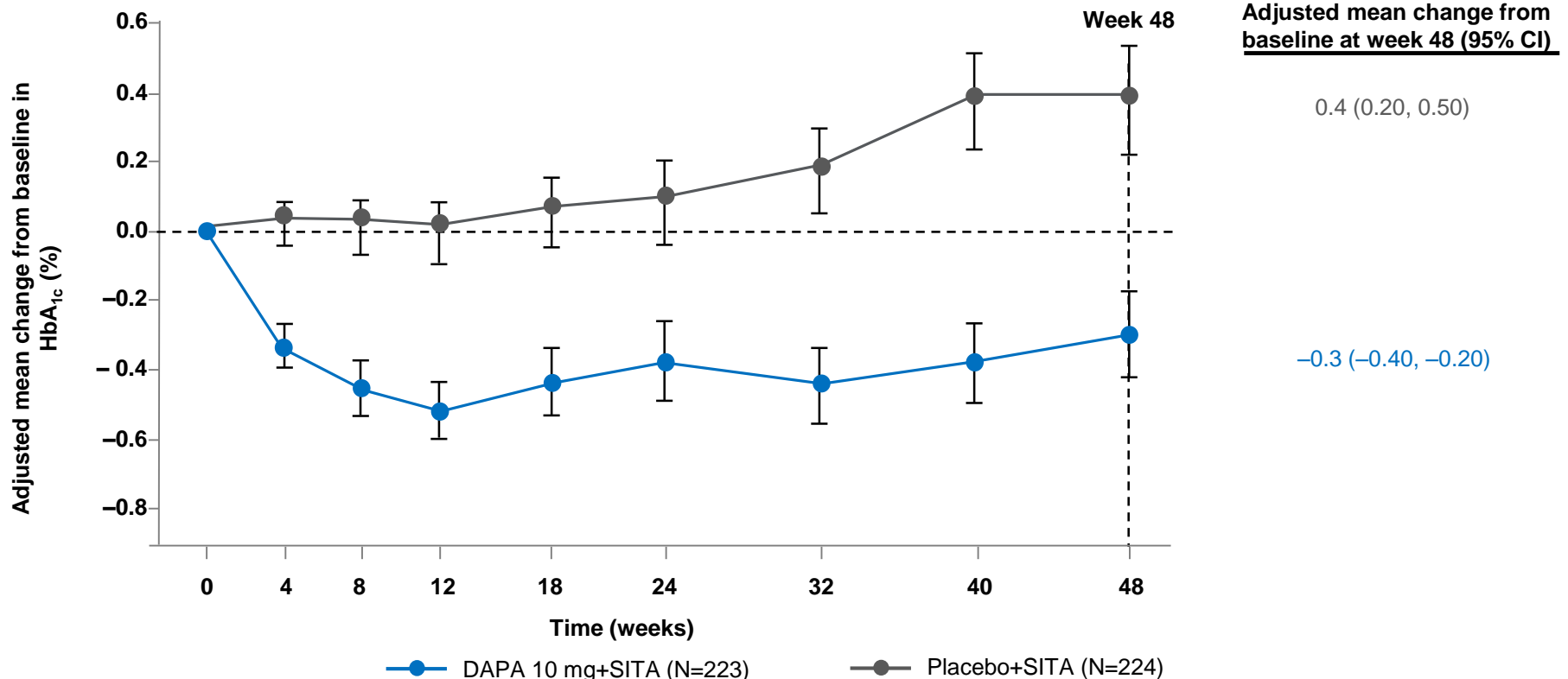
* Data are adjusted mean change from BL \pm 95% CI derived from a longitudinal repeated-measures mixed model.

BL, baseline; CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; FPG, fasting plasma glucose; GLIP, glipizide; MET, metformin.

1. Nauck MA et al. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-2022. 2. Del Prato S et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:581-590.



Dapagliflozin Μείωση HbA_{1c} Compared with Placebo as Add-on to Sitagliptin ± Metformin Over 48 Weeks: Both Strata



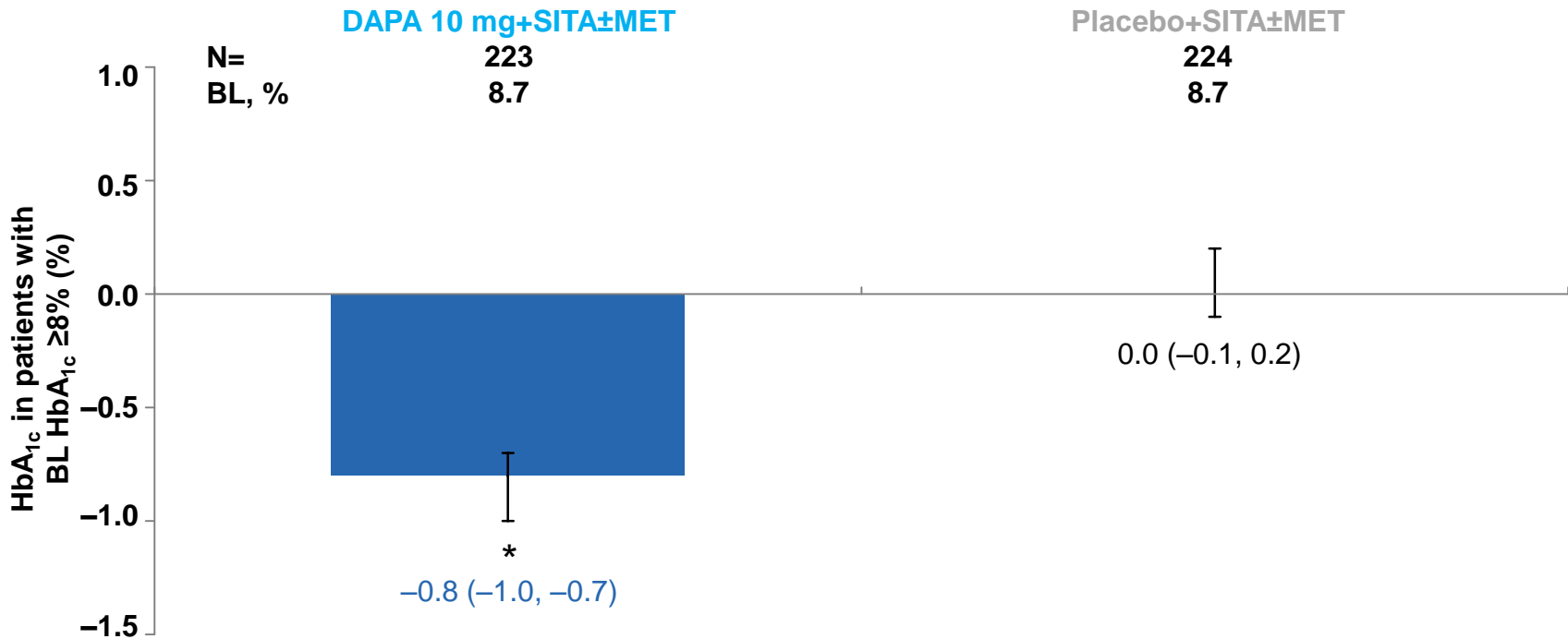
Sample size per time point

DAPA 10 mg+SITA	223	219	215	205	155	119	109	88	178
Placebo+SITA	223	220	215	215	187	173	165	150	142

Excludes data after rescue; *P* not calculated for week 48.

CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; SITA, sitagliptin.

Dapagliflozin Significantly Μείωση HbA_{1c} at 24 Weeks in Patients with BL HbA_{1c} ≥8%: Full Cohort



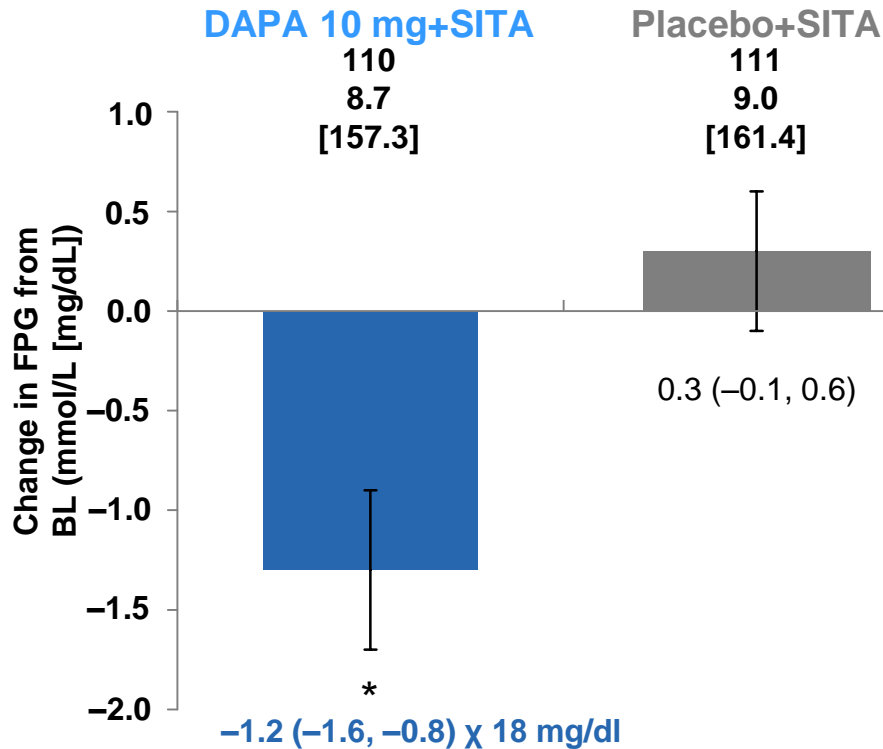
* $P < 0.0001$.

Data shown as mean \pm 95% confidence interval.

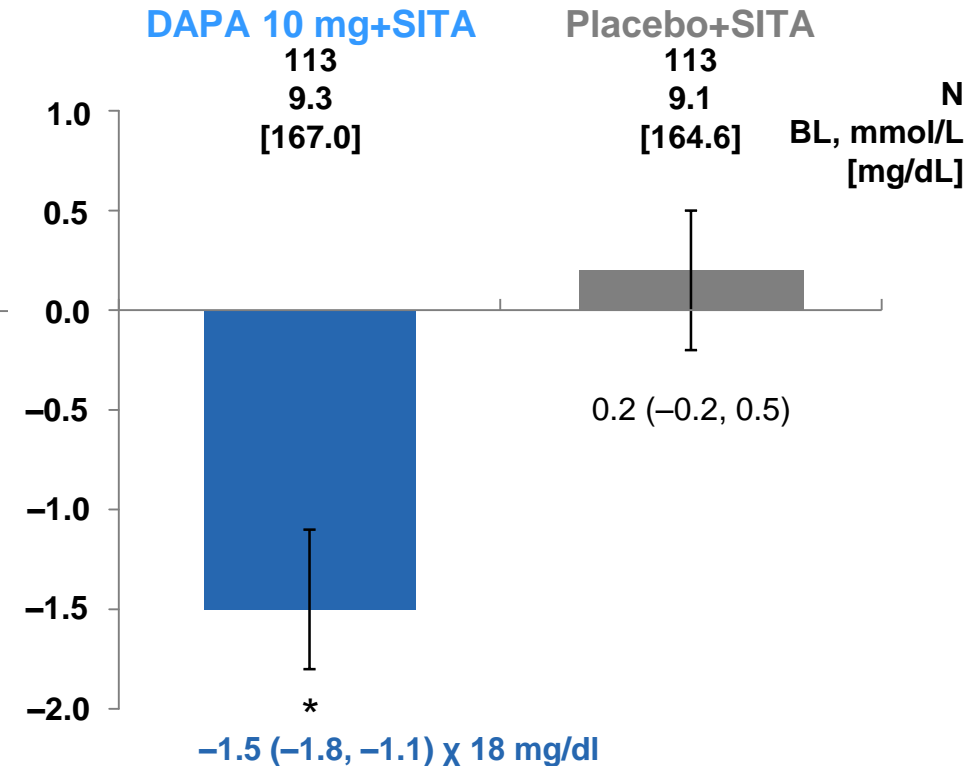
BL, baseline; DAPA, dapagliflozin; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; MET, metformin; SITA, sitagliptin.

Dapagliflozin Significantly Μείωση της FPG at 24 Weeks: Both Strata

Stratum 1
(SITA monotherapy)



Stratum 2
(SITA+MET)



- At 48 weeks, FPG was -0.8 mmol/L and -1.3 mmol/L with DAPA in Stratum 1 and Stratum 2, respectively, compared with 1.4 mmol/L and 0.4 mmol/L with placebo

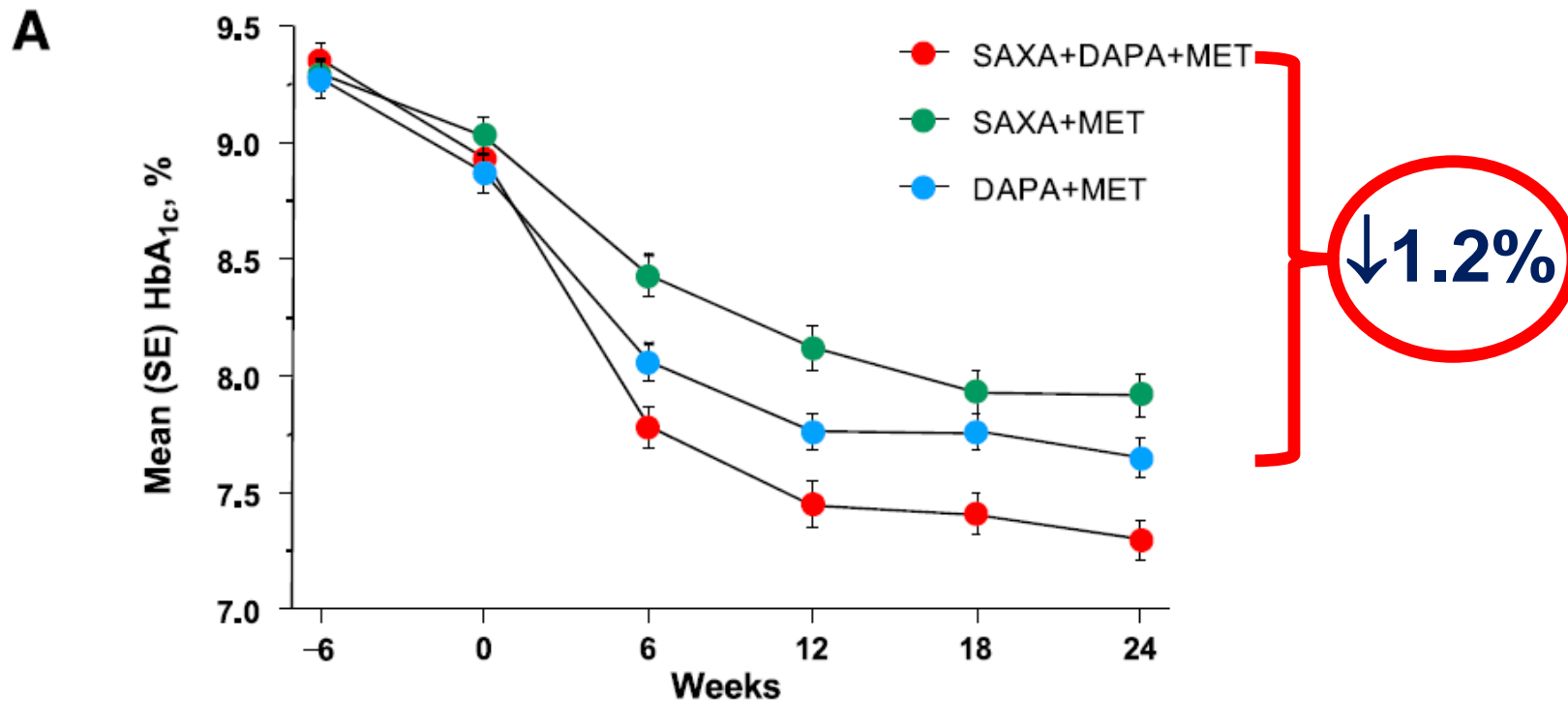
* $P < 0.0001$.

Data shown as mean \pm 95% confidence interval.

BL, baseline; DAPA, dapagliflozin; FPG, fasting plasma glucose; MET, metformin; SITA, sitagliptin.

Jabbour S et al. *Diabetes Care*. 2014;37:740–750.

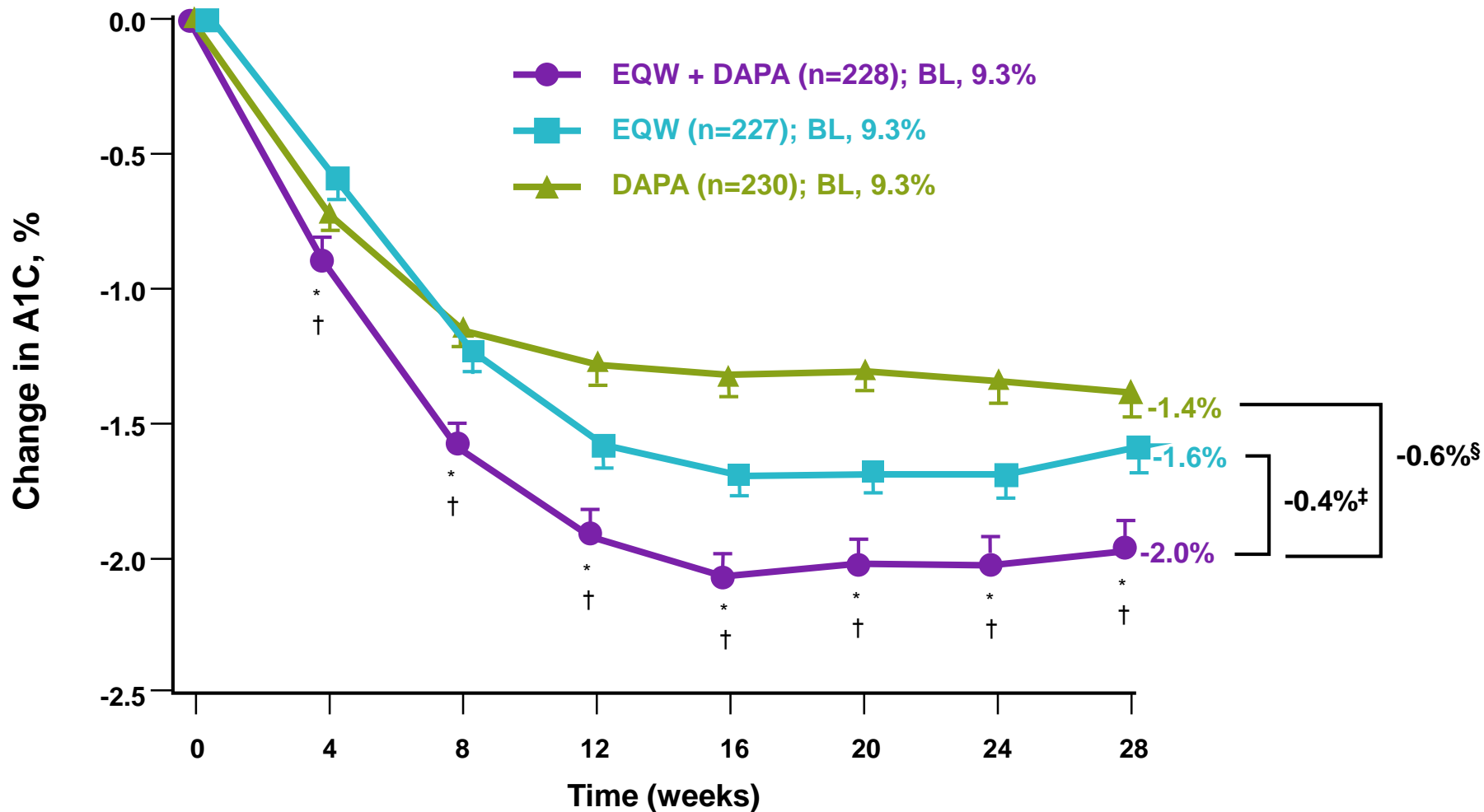
Saxagliptin/Dapagliflozin Dual Add-on Therapy



Number of patients with measurements^a

SAXA+DAPA+MET	174	176	174	169	165	158
SAXA+MET	173	175	174	165	155	143
DAPA+MET	171	172	171	163	159	151

Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (**DURATION-8**): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial



* Difference, p<0.05 vs. EQW; † Difference, p<0.05 vs. DAPA; ‡ Difference, p=0.004; § Difference, p<0.001.

Note: Data is least squares mean change. Error bars show standard errors. Analyzed in the ITT population.

Frias JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; Published online September 16, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)

Group A: Συγχορήγηση Dapagliflozin και Liraglutide + metformin

Group B: Προσθήκη Dapagliflozin σε αγωγή με Liraglutide + metformin

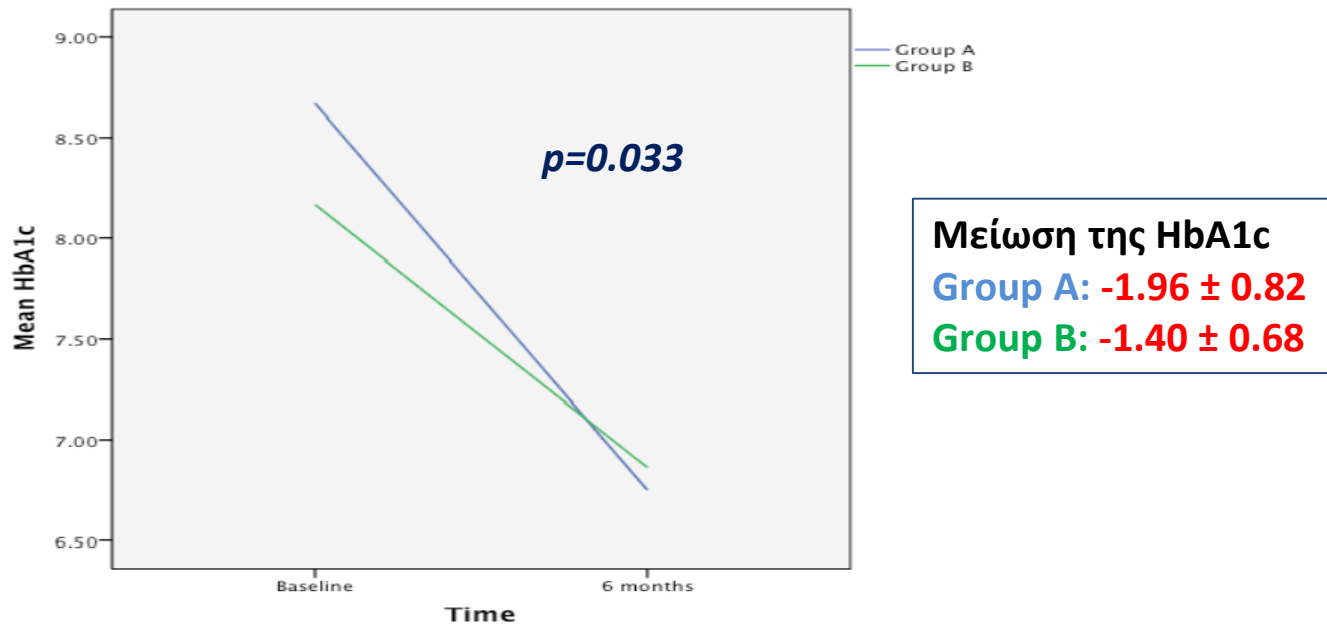


Figure 1. Variation in HbA1c values during the follow up period per patient group

The combination of exenatide and dapagliflozin is not an approved use

Πρόσθετα οφέλη πέραν της γλυκαιμικής ρύθμισης

Μείωση ΣΒ

Μείωση ΑΠ

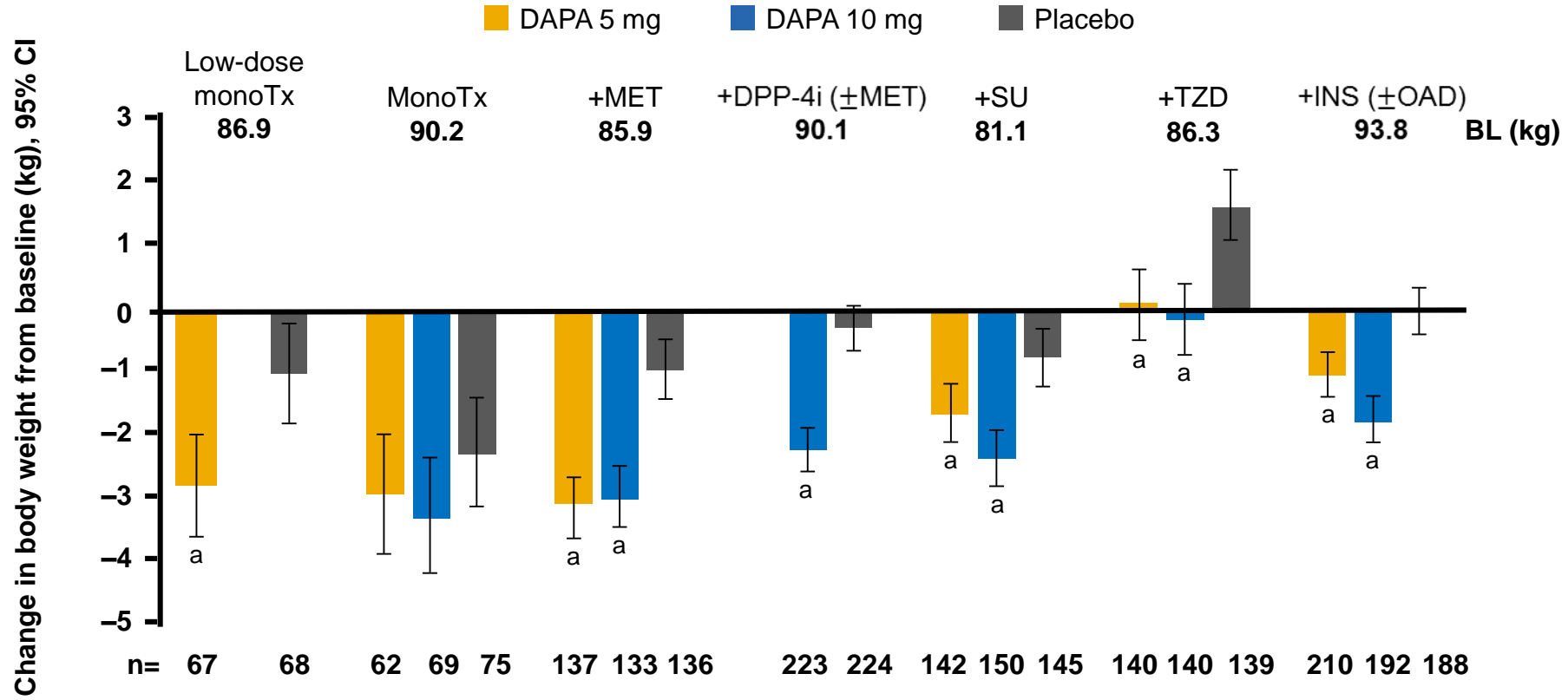
Μείωση μικροαλβουμινουρίας

ΚΑ όφελος

Αλλαγές στο Σωματικό Βάρος :

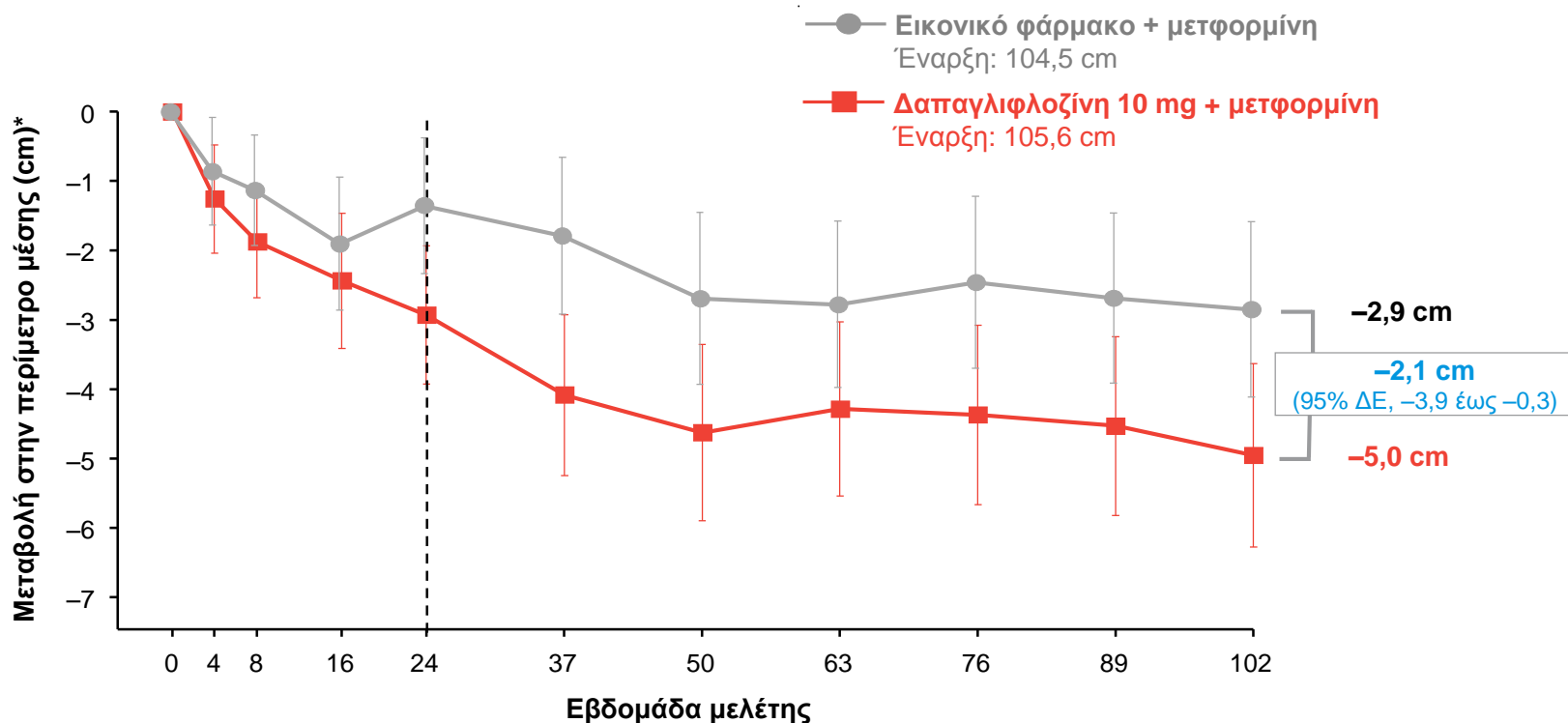
Change from Baseline at Week 24

(Core Placebo-Controlled Phase 3 Studies)



^aStatistically significant vs placebo; adjusted mean change from baseline using ANCOVA, excluding data after rescue (LOCF)
 ANCOVA, analysis of covariance; BL, baseline; CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; INS, insulin;
 LOCF, last observation carried forward; MET, metformin; OAD, oral antidiabetic; SU, sulfonylurea; Tx, therapy; TZD, thiazolidinedione
 FDA EMDAC background document. Available at:
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>

Δαπαγλιφλοζίνη – προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην περίμετρο μέσης (cm) από την έναρξη



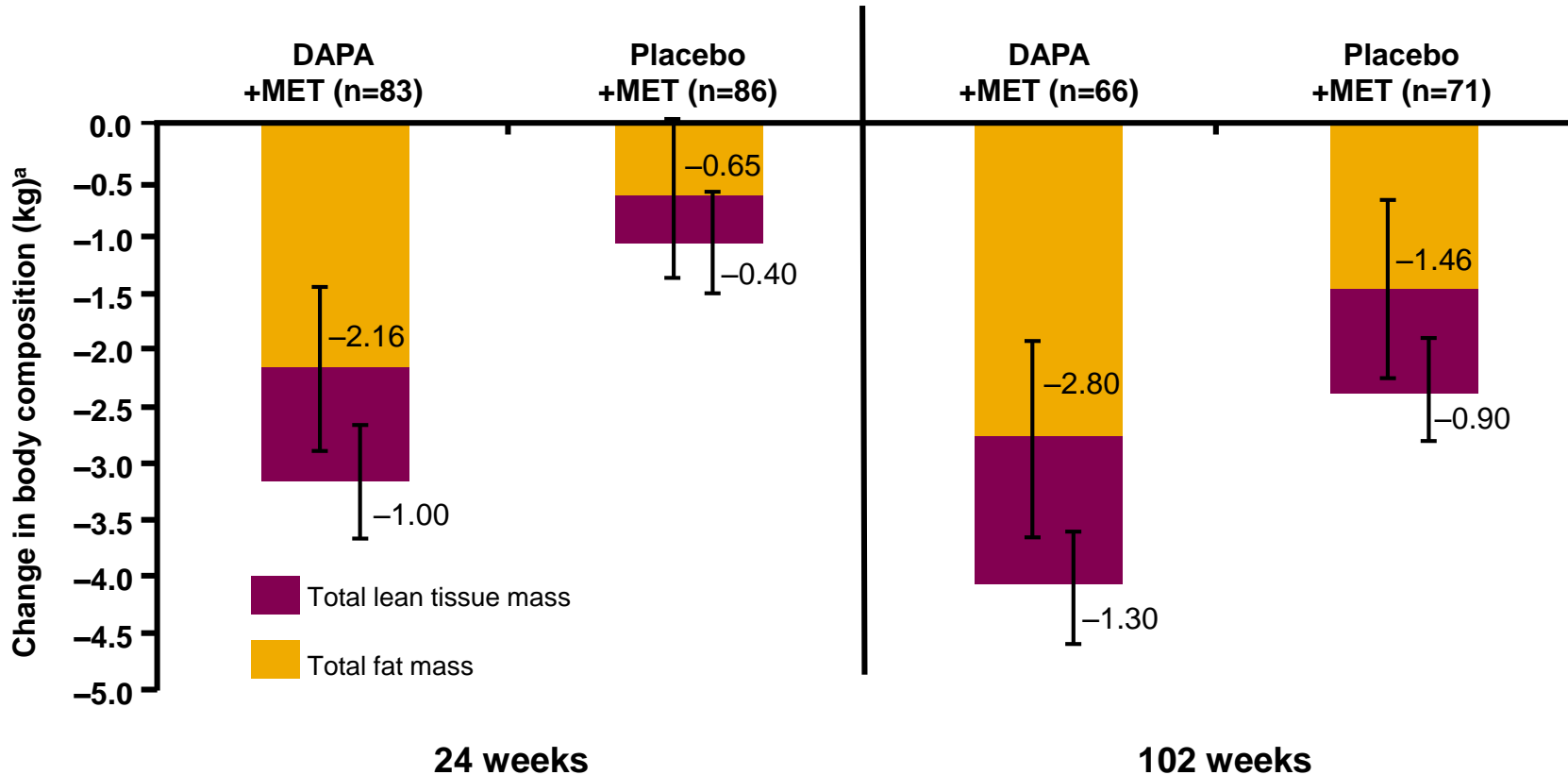
N σε κάθε εβδομάδα	0	4	8	16	24	37	50	63	76	89	102
Δαπαγλιφλοζίνη 10 mg + μετφορμίνη	89	89	86	85	83	83	81	80	73	70	69
Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη	91	91	90	88	86	86	84	84	79	75	71

Dapagliflozin is not indicated for the treatment of obesity

*Τα δεδομένα αφορούν σε προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την έναρξη \pm 95% ΔΕ προερχόμενα από μικτό μοντέλο και περιλαμβάνουν δεδομένα μετά τη θεραπεία διάσωσης.

Bolinder J, et al. EASD 2012: Poster 751.

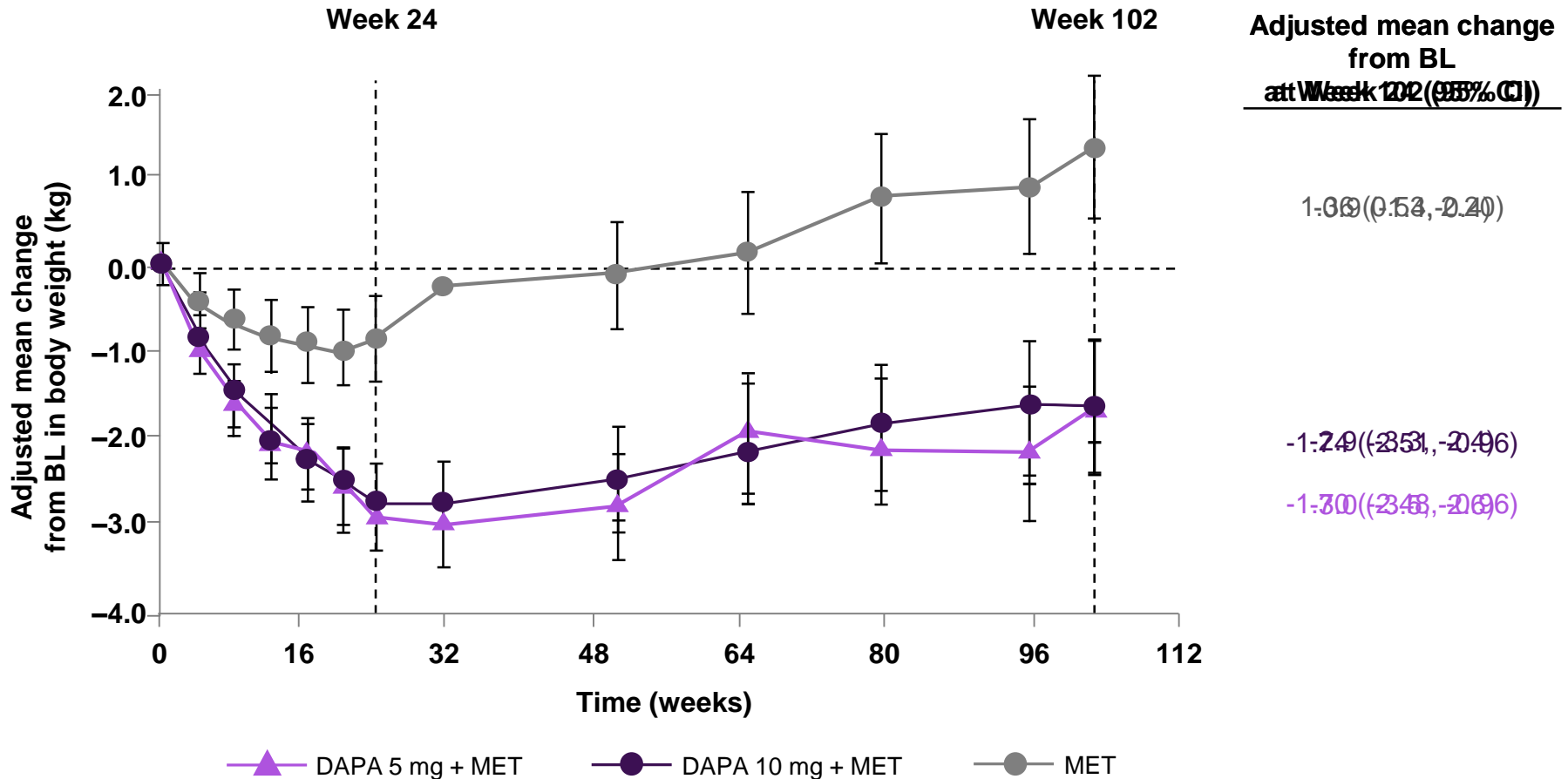
Effect of Dapagliflozin on Weight: Change in Body Composition at Weeks 24 and 102



^aData are adjusted mean change from baseline derived from a mixed model and include data after rescue therapy
 DAPA, dapagliflozin; MET, metformin
 Bolinder J, et al. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159–169

Dapagliflozin Versus Placebo as Add-on to Metformin: Αλλαγές στο Σωματικό Βάρος

Change in Body Weight

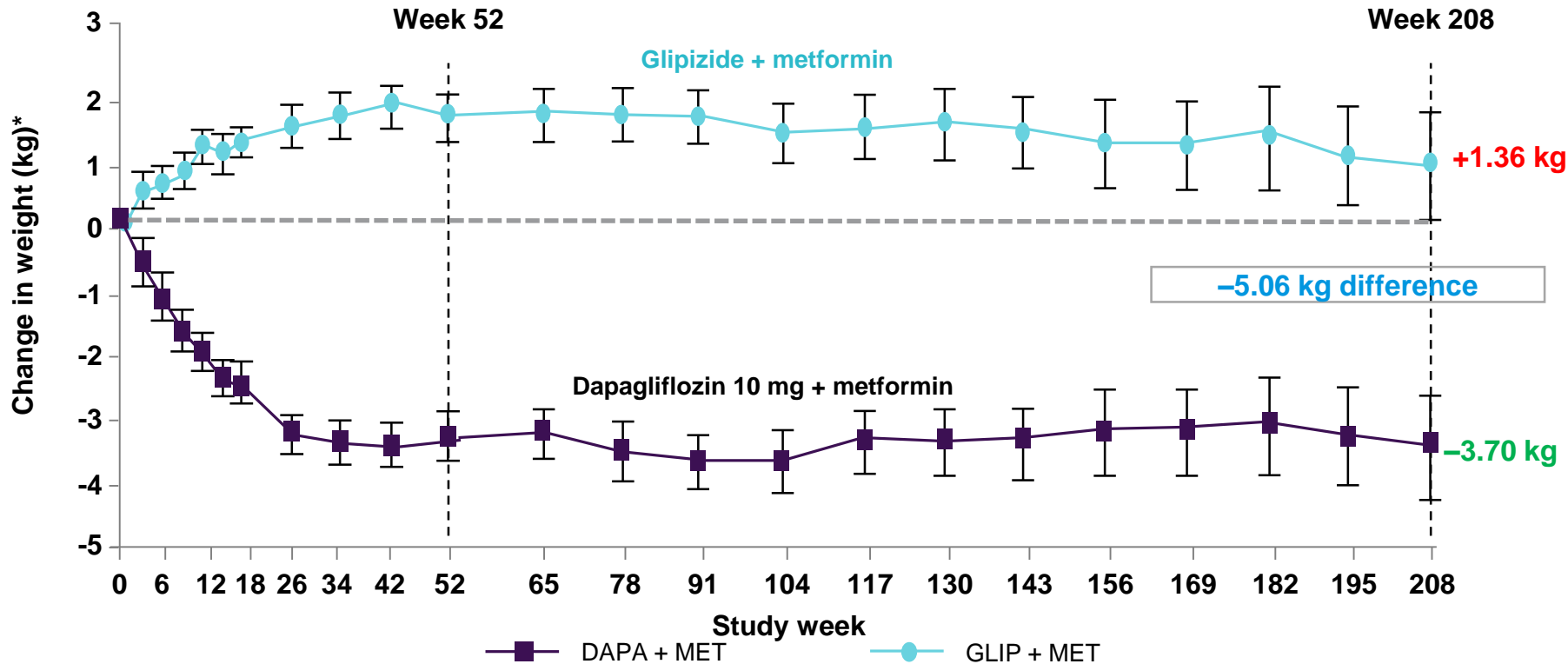


Dapagliflozin is not indicated for the treatment of obesity

Dapagliflozin Versus Sulphonylurea as Add-on to Metformin: Αλλαγές στο Σωματικό Βάρος (Over 208 Weeks)^{1,2}



Change in Body Weight



Dapagliflozin is not indicated for the treatment of obesity

Week 52 values:

DAPA + MET: -3.22 (-3.56, -2.87)

GLIP + MET: 1.44 (1.09, 1.78)

Week 208 values:

DAPA + MET: -3.65 (-4.3, -3.01)

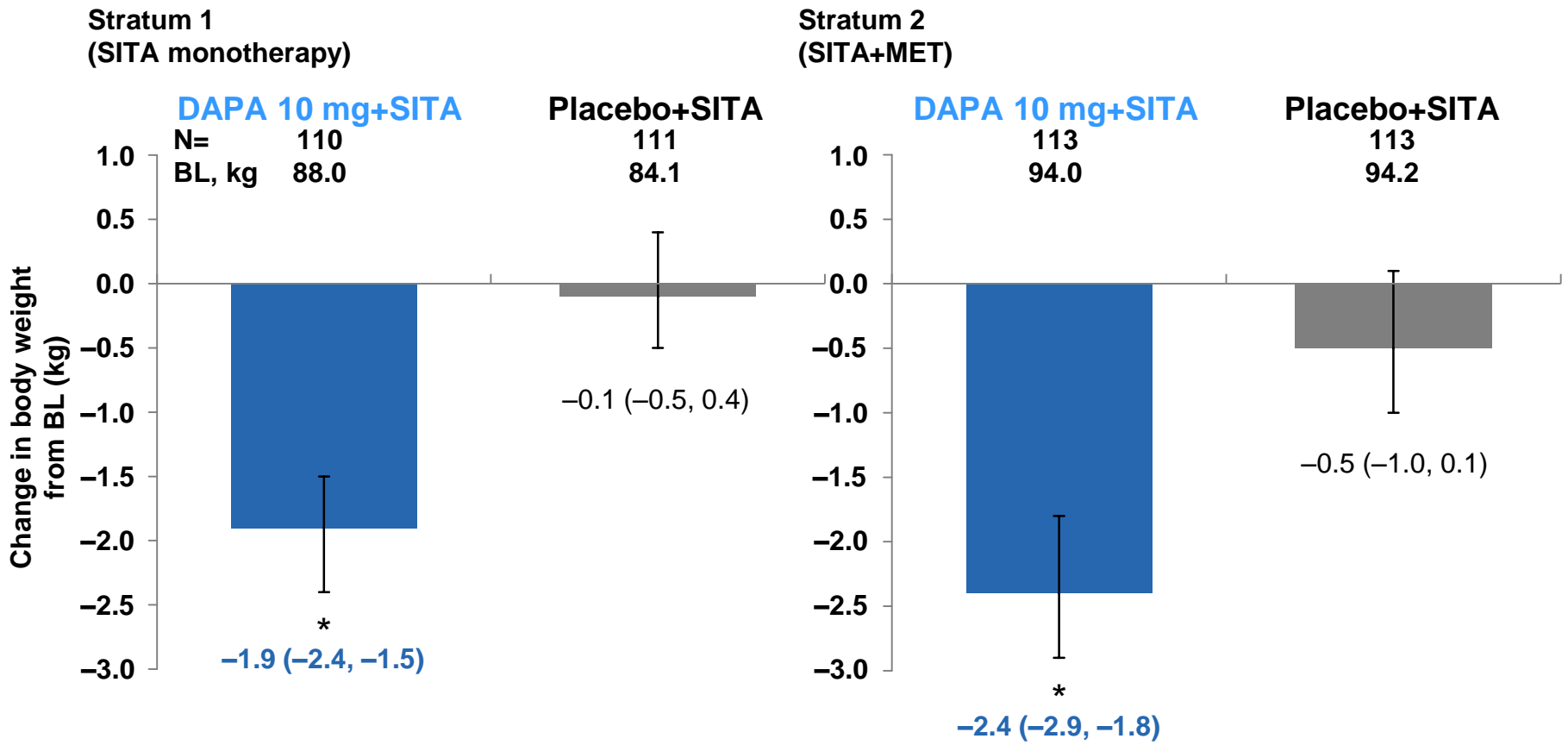
GLIP + MET: 0.73 (0.06, 1.40)

* Data are adjusted mean change from baseline \pm 95% CI derived from a longitudinal repeated-measures mixed model. CI, confidence interval; DAPA, dapagliflozin; GLIP, glipizide; MET, metformin.

1. Nauck MA et al. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-2022. 2. Del Prato S et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:581-590.



Dapagliflozin Significantly Μείωση στο Σωματικό Βάρος at 24 Weeks: Both Strata



Dapagliflozin is not indicated for the treatment of obesity

- At 48 weeks, body weight was -1.4 kg and -2.5 kg with DAPA in Stratum 1 and Stratum 2, respectively, compared with +0.8 kg and -0.5 kg with placebo

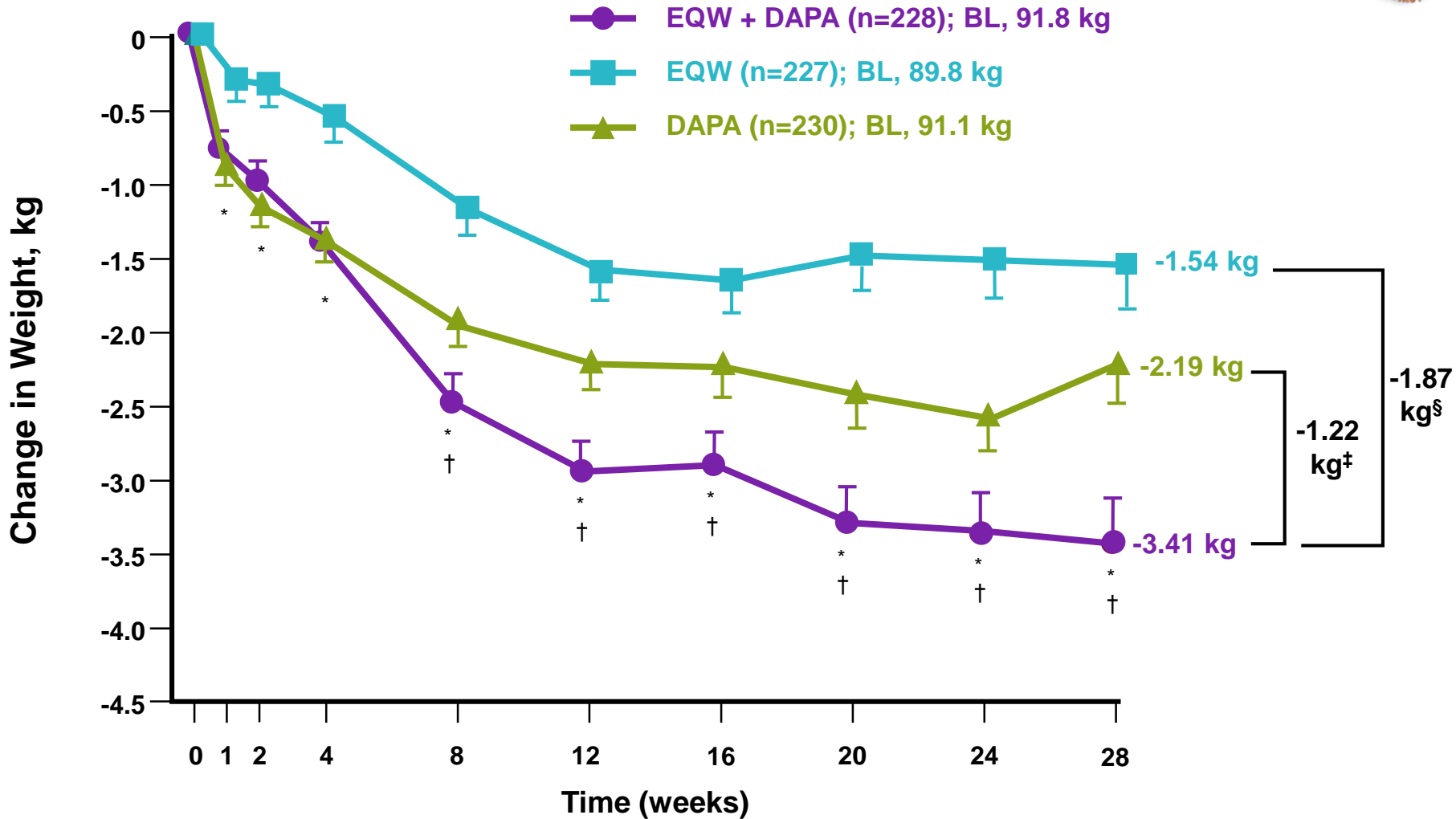
* $P < 0.0001$.

Data shown as mean \pm 95% confidence interval.

BL, baseline; DAPA, dapagliflozin; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; MET, metformin; SITA, sitagliptin.

Jabbour S et al. Diabetes Care. 2014;37:740-750.

**Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8):
a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial**



* Difference, p<0.05 vs. EQW; † Difference, p<0.05 vs. DAPA; ‡ Difference, p=0.002; § Difference, p=0.002.

Note: Data is least squares mean change. Error bars show standard errors. Analyzed in the ITT population.

Frias JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; Published online September 16, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)

Group A: Συγχορήγηση Dapagliflozin και Liraglutide + metformin

Group B: Προσθήκη Dapagliflozin σε αγωγή με Liraglutide + metformin

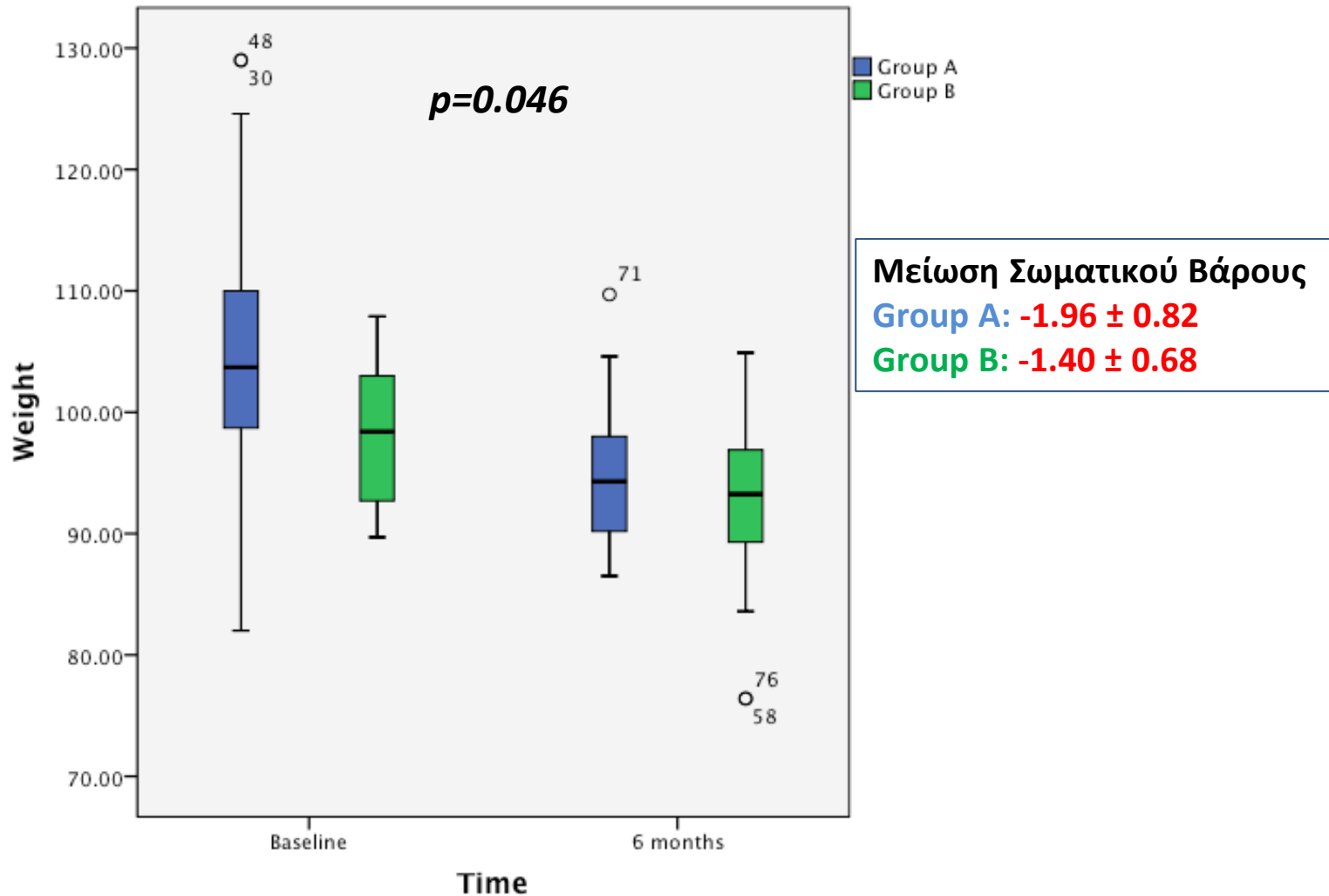
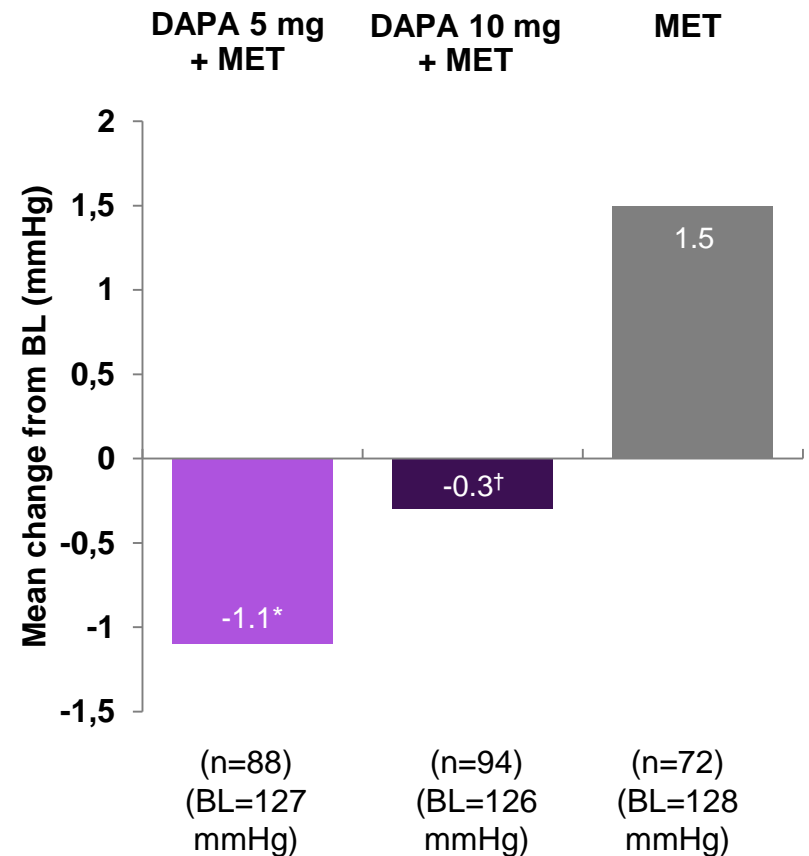
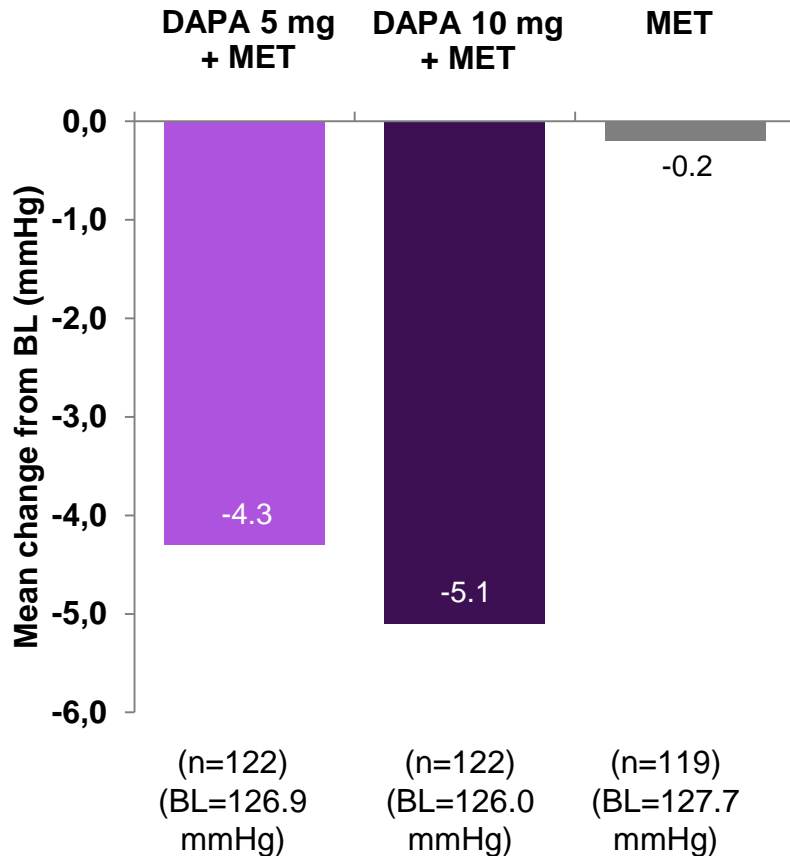


Figure 2. Body weight variation during the follow up period per patient group

Dapagliflozin Versus Placebo as Add-on to Metformin: Αλλαγές στη ΣΑΠ

Week 24¹

Week 102²

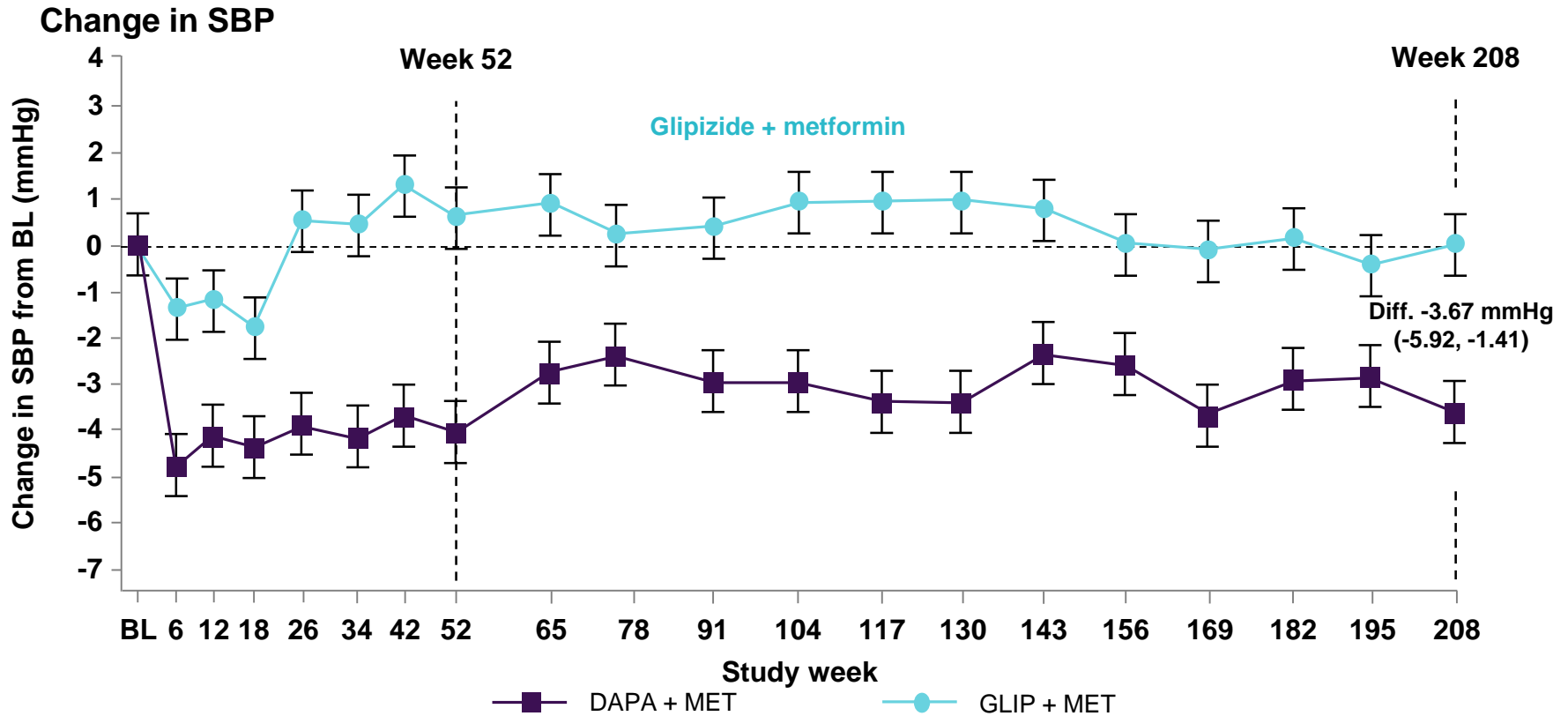


Dapagliflozin is not indicated for the treatment of hypertension

* $P=0.0136$ vs MET. † $P=0.0067$ vs MET.

BL, baseline; DAPA, dapagliflozin; MET, metformin.

Dapagliflozin Versus Sulphonylurea as Add-on to Metformin: Αλλαγές στη ΣΑΠ (Over 208 Weeks)



Dapagliflozin is not indicated for the treatment of hypertension

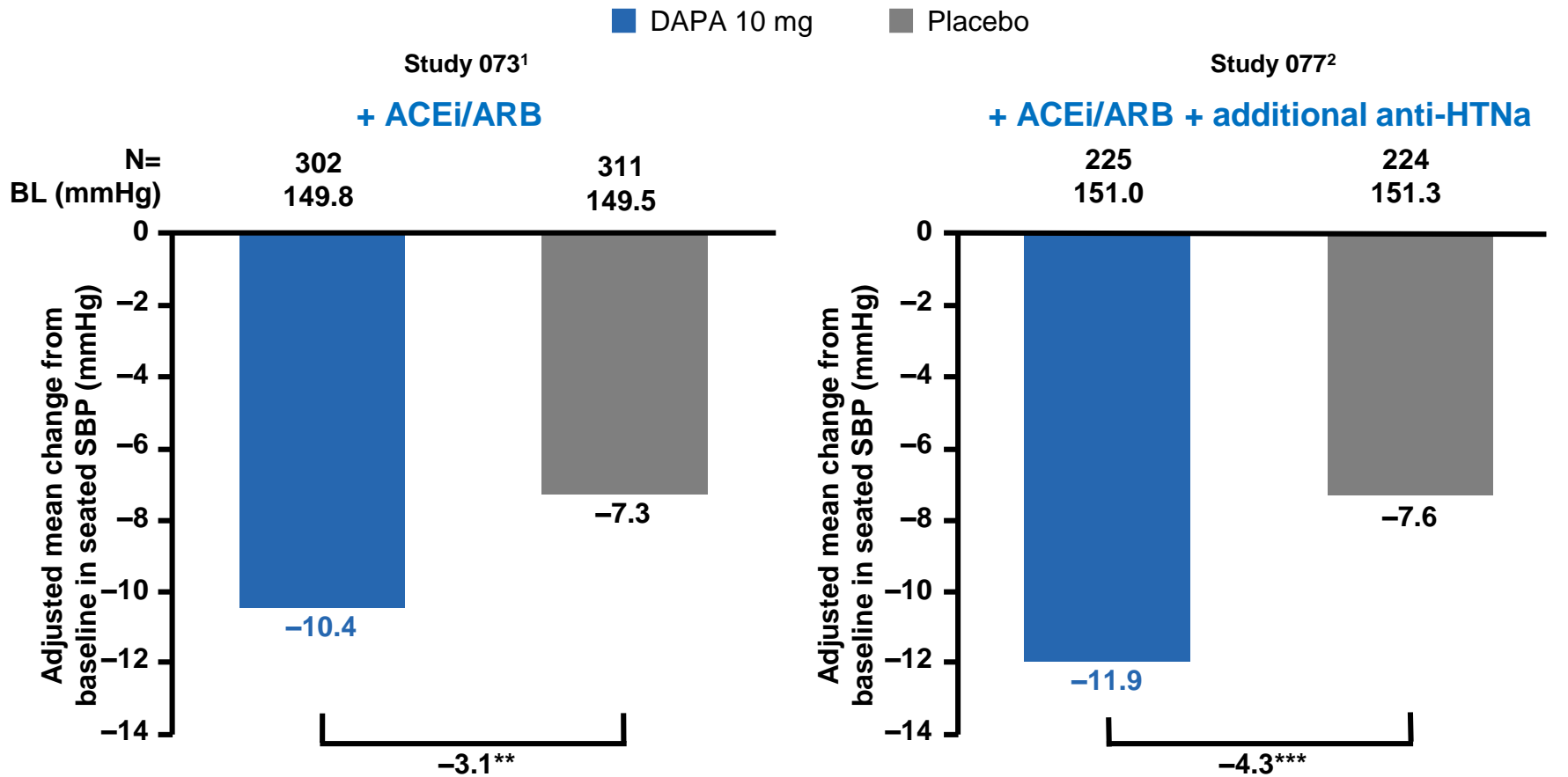
BL (mmHg)
DAPA + MET: 132.80
GLIP + MET: 133.80

Week 52 (mmHg)
DAPA + MET: -4.10
GLIP + MET: 0.61

Week 208 (mmHg)
DAPA + MET: -3.69
GLIP + MET: -0.02

BL, baseline; DAPA, dapagliflozin; GLIP, glipizide; MET, metformin; SBP, systolic blood pressure.
Del Prato S et al. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:581-590.

Αλλαγές στη ΣΑΠ in Two Dedicated Phase 3 Studies

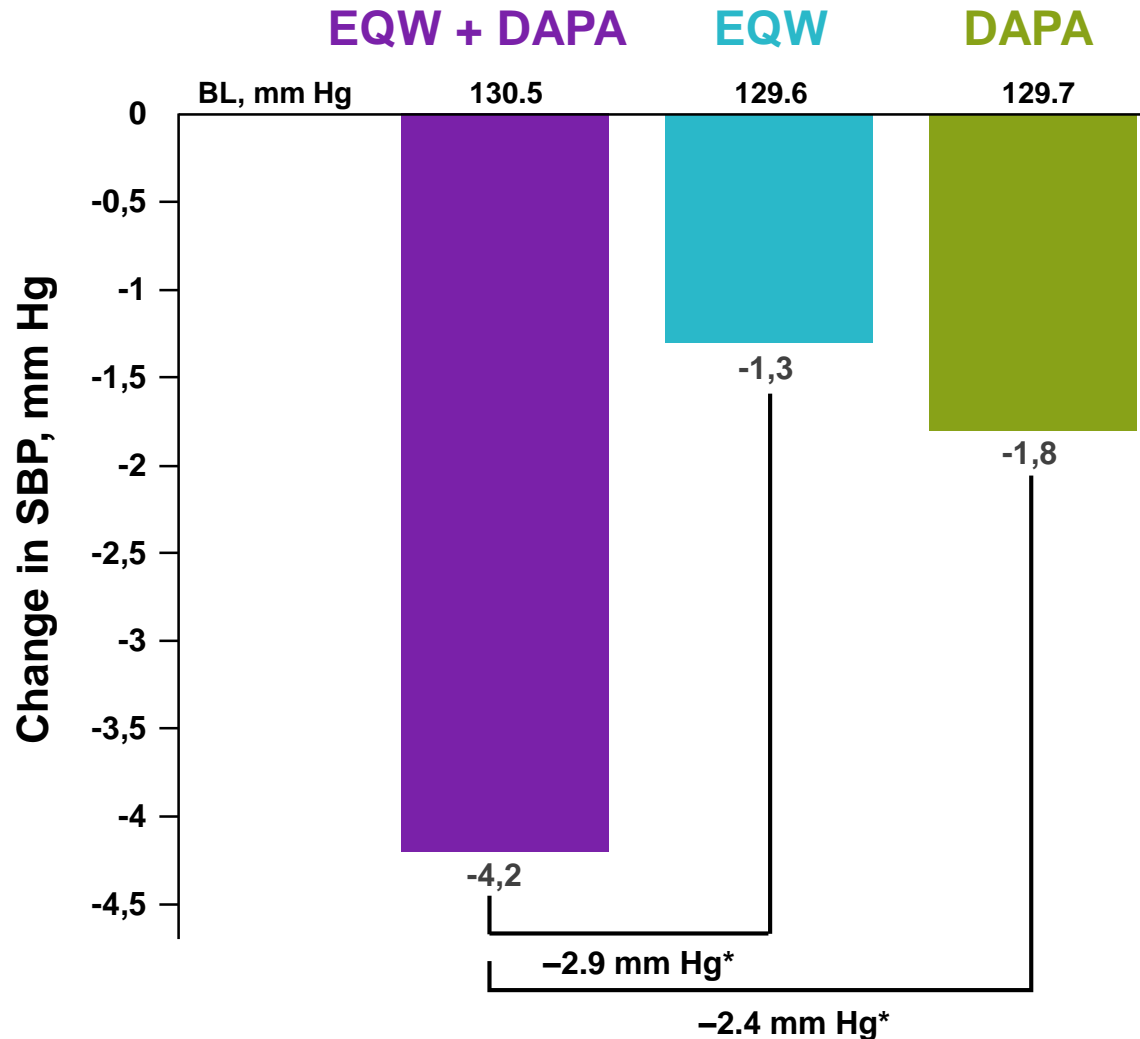


**P=0.0010;
***P=0.0002

Dapagliflozin is not indicated for the treatment of hypertension

• Exploratory analyses in the initial phase 3 studies showed numerical reductions in SBP at week 24 (-1.3 to -5.3 mmHg) in the DAPA 10 mg groups; Repeated-measures mixed-model analysis

Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (**DURATION-8**): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial

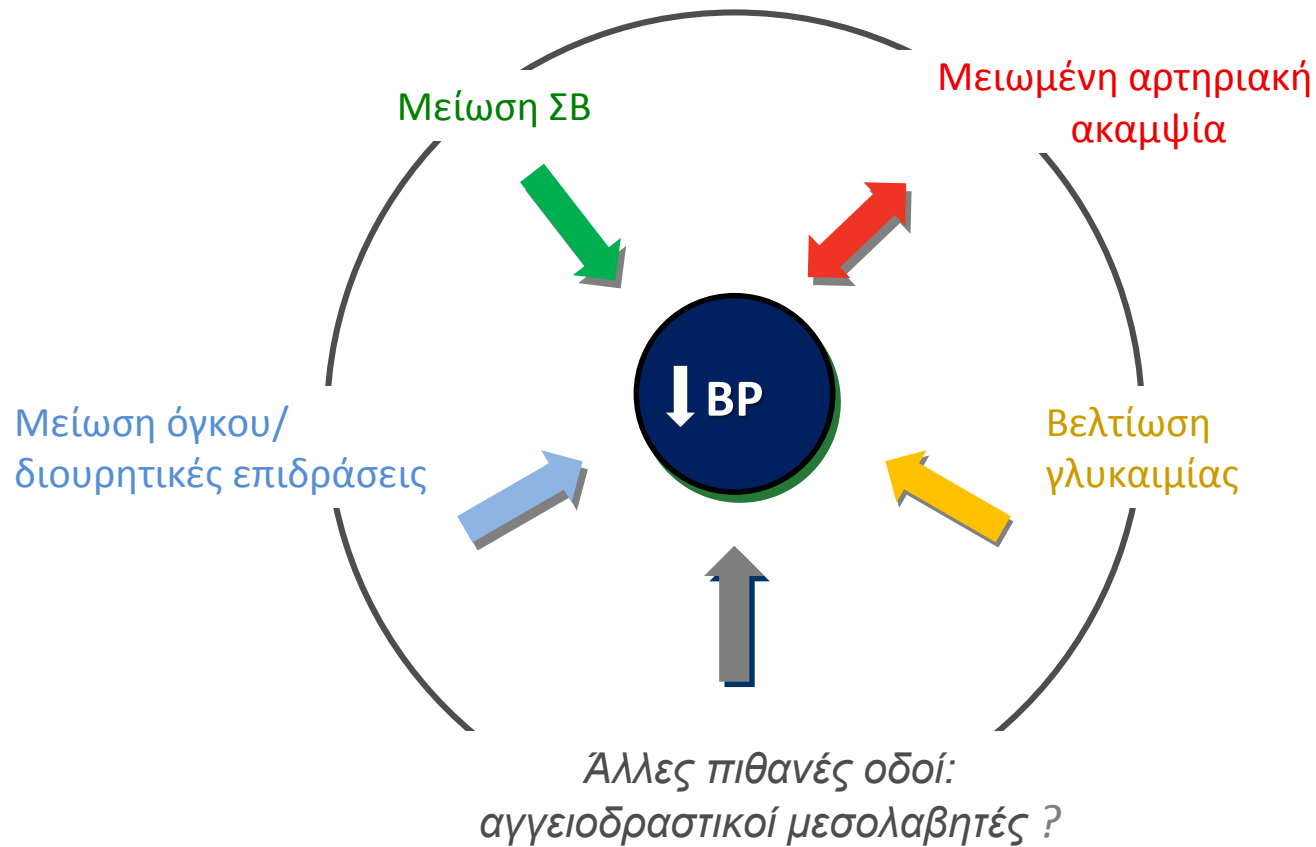


* Difference, $p < 0.05$.

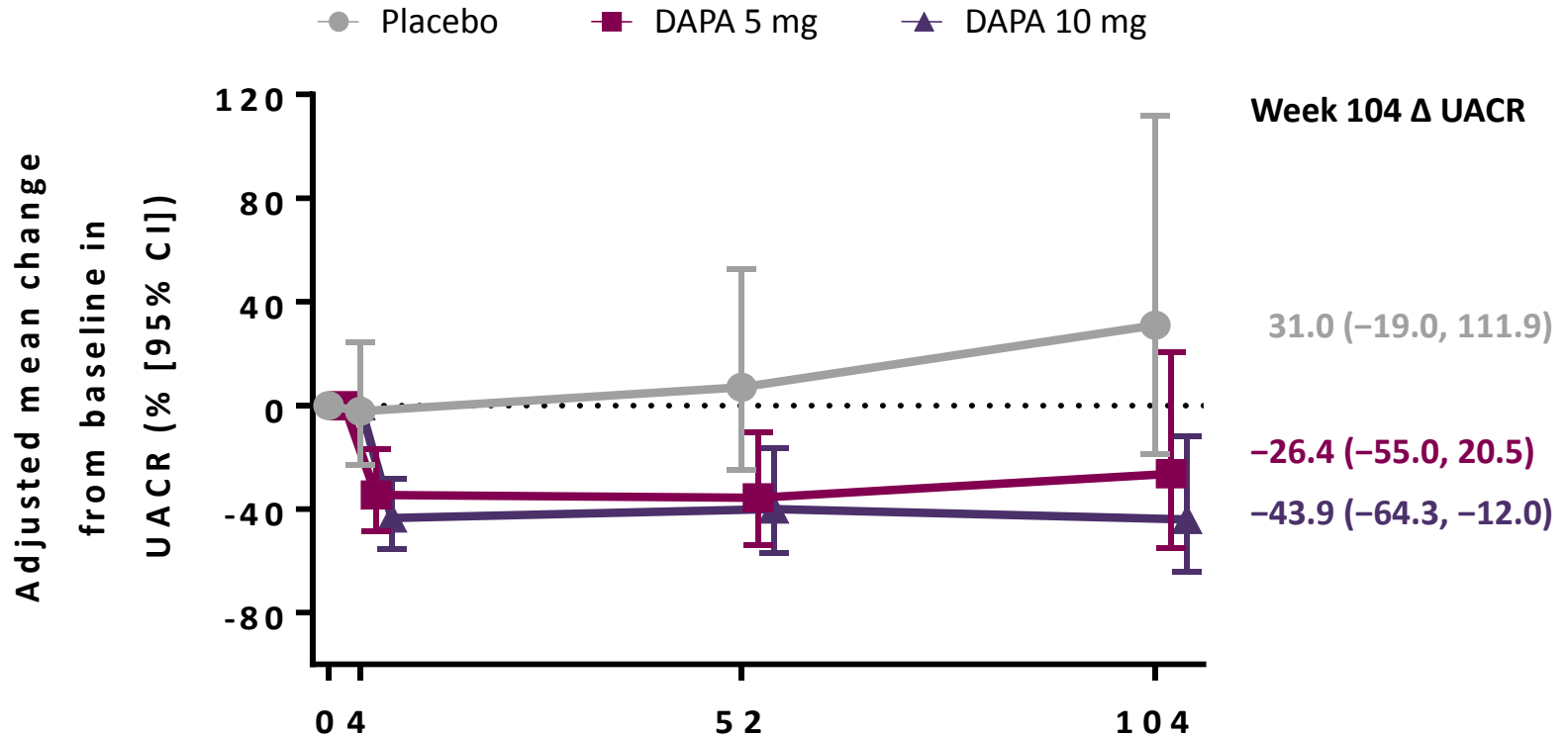
Note: Data is least squares mean change. Analyzed in the ITT population.

Frias JP, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; Published online September 16, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)

Οι πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης με SGLT2



UACR change over time



Number of Patients per Time Point			Study week	Baseline UACR	
Placebo	56	49	31	25	698.0 mg/g
DAPA 5 mg	53	50	39	20	727.1 mg/g
DAPA 10 mg	56	52	40	29	604.4 mg/g

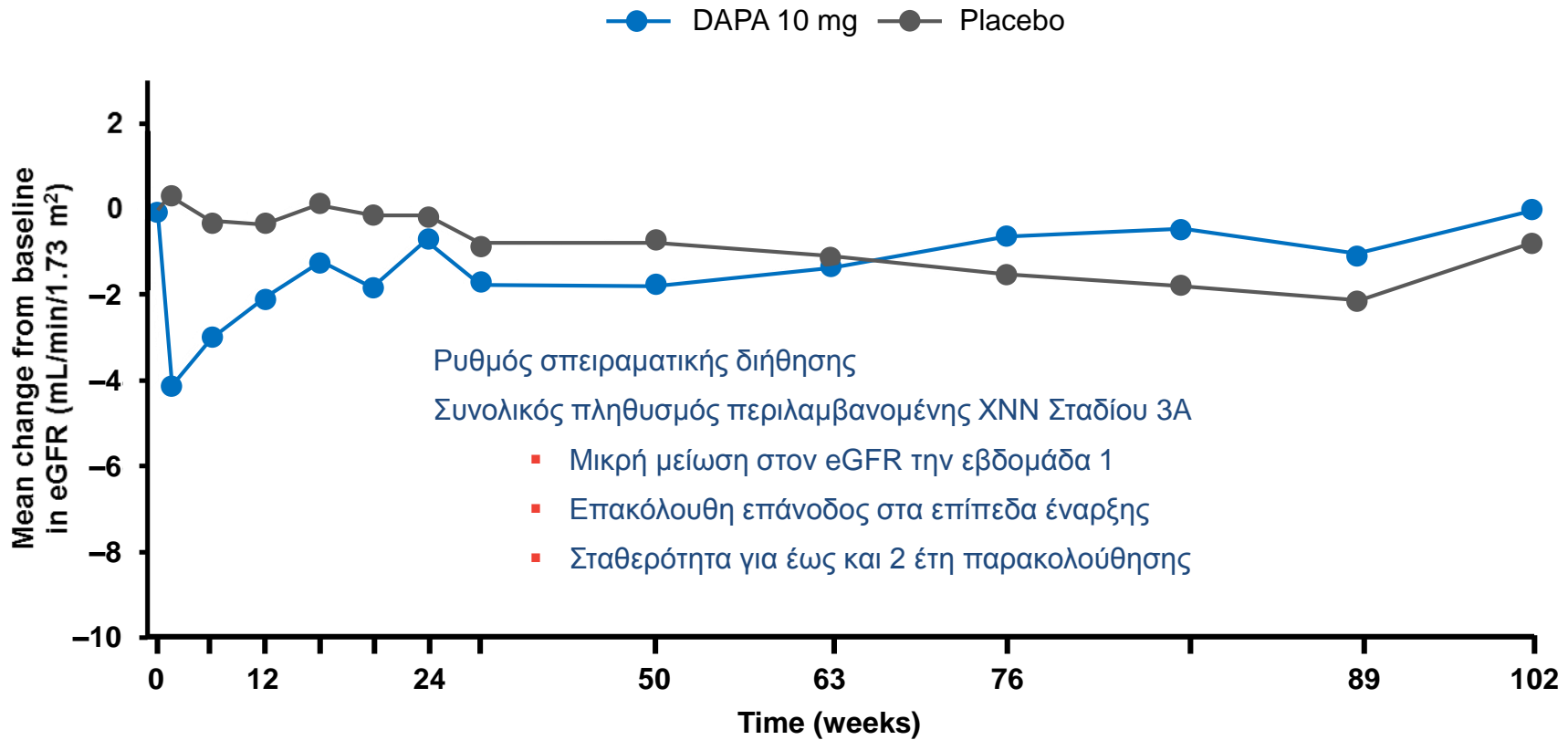
Includes data after rescue.

DAPA=dapagliflozin; UACR=urinary albumin:creatinine ratio.

Fioretto P, et al. *Diabetologia*. 2016;59(9):2036-9.

eGFR: Μέση μεταβολή από την έναρξη με την παρόδο του χρόνου

Pooled safety analysis of 9 ST+LT, Phase 3 placebo-controlled trials^a



Time (weeks)	0	12	24	50	63	76	89	102
Placebo, n	1955	873	1671	1558	605	585	551	521
DAPA 10 mg, n	2026	961	1777	1663	712	692	656	627

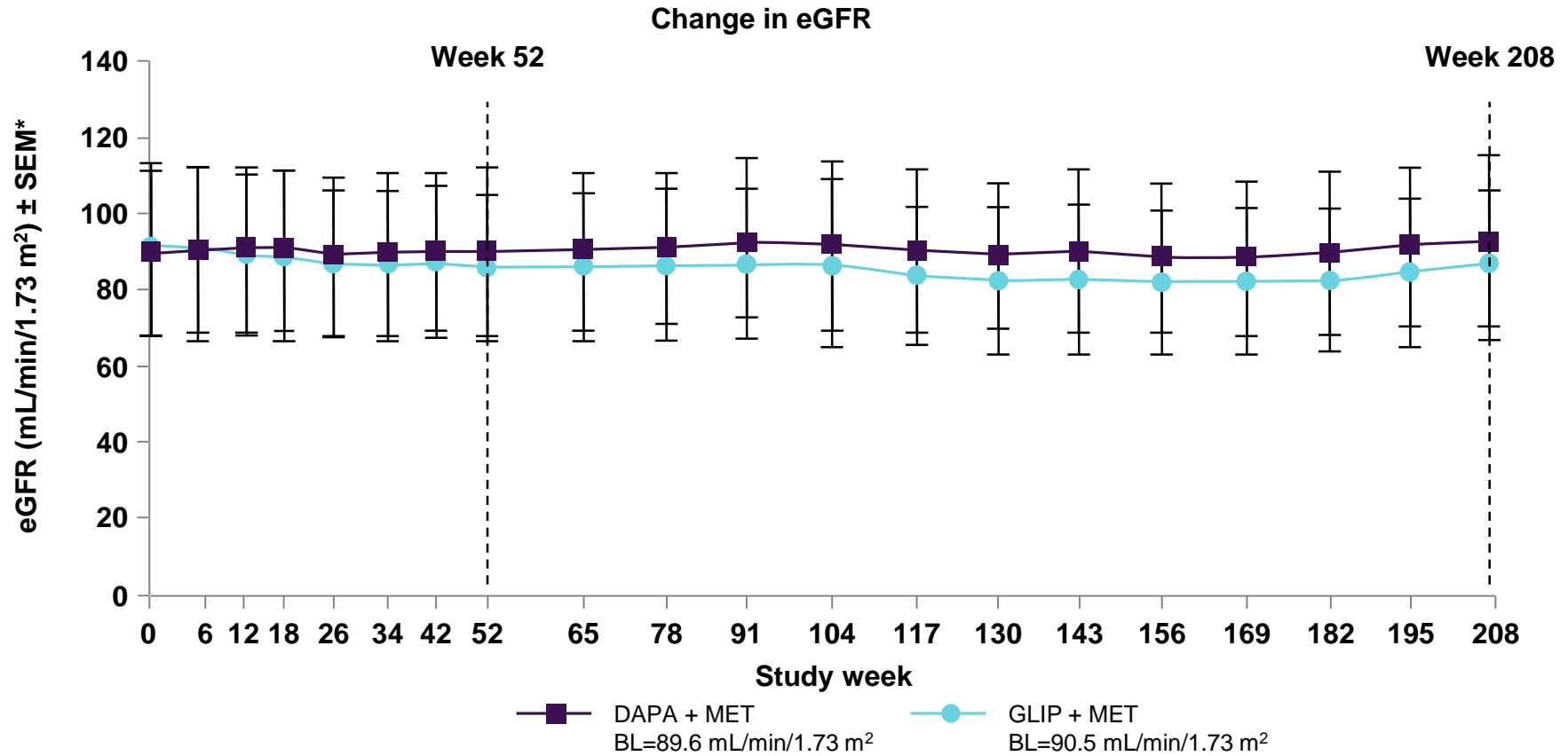
^a Pooled studies excluded patients with severe renal (eGFR <30 mL/min/1.73m²) impairment or ESRD.

eGFR, estimated glomerular filtration rate; ST, short-term; LT, long-term; DAPA, dapagliflozin.

Ptaszynska A et al. Drug Saf. 2014;37(10):815-29. ; FDA EMDAC background document. Available at:

<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>

Dapagliflozin Versus Sulphonylurea as Add-on to Metformin: Μεταβολή στο eGFR Over 208 Weeks



Sample size (excluding data after rescue), n

DAPA + MET	406	383	359	366	355	340	332	319	314	268	242	234	202	190	185	180	173	163	163	158
GLIP + MET	408	377	353	360	355	344	331	310	303	248	224	209	187	180	172	167	154	150	148	140

* Includes data after rescue.

BL, baseline; DAPA, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLIP, glipizide; MET, metformin; SEM, standard error of the mean.

Del Prato S et al. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:581-590.

Ελάττωση του ουρικού οξέος

Νταπαγλιφλοζίνη

SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria

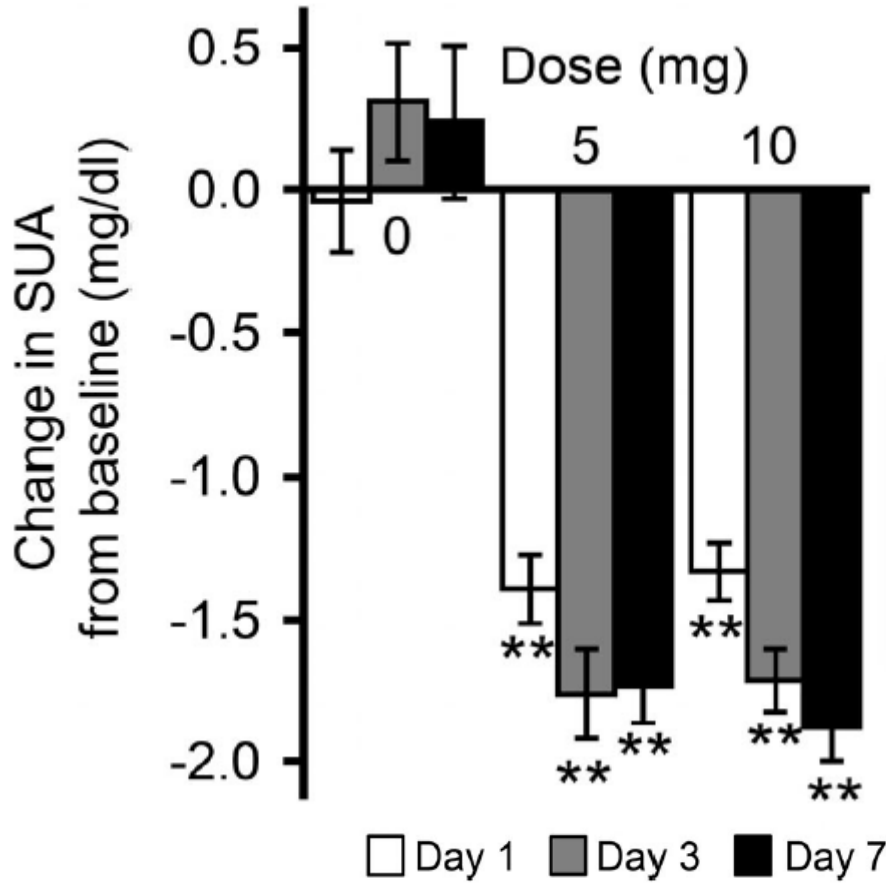


Table 6 | Summary of laboratory parameters at 104 weeks

	Placebo	Dapagliflozin 5 mg	Dapagliflozin 10 mg
<i>Serum uric acid (mg/dl)</i>			
Baseline	7.05 (1.94)	7.30 (2.12)	7.13 (1.71)
Change at 104 weeks	-0.16 [0.247]	-0.67 [0.254]	-0.39 [0.204]

Kidney International (2014) 85, 962–971

Drug Evaluation

Expert Opinion

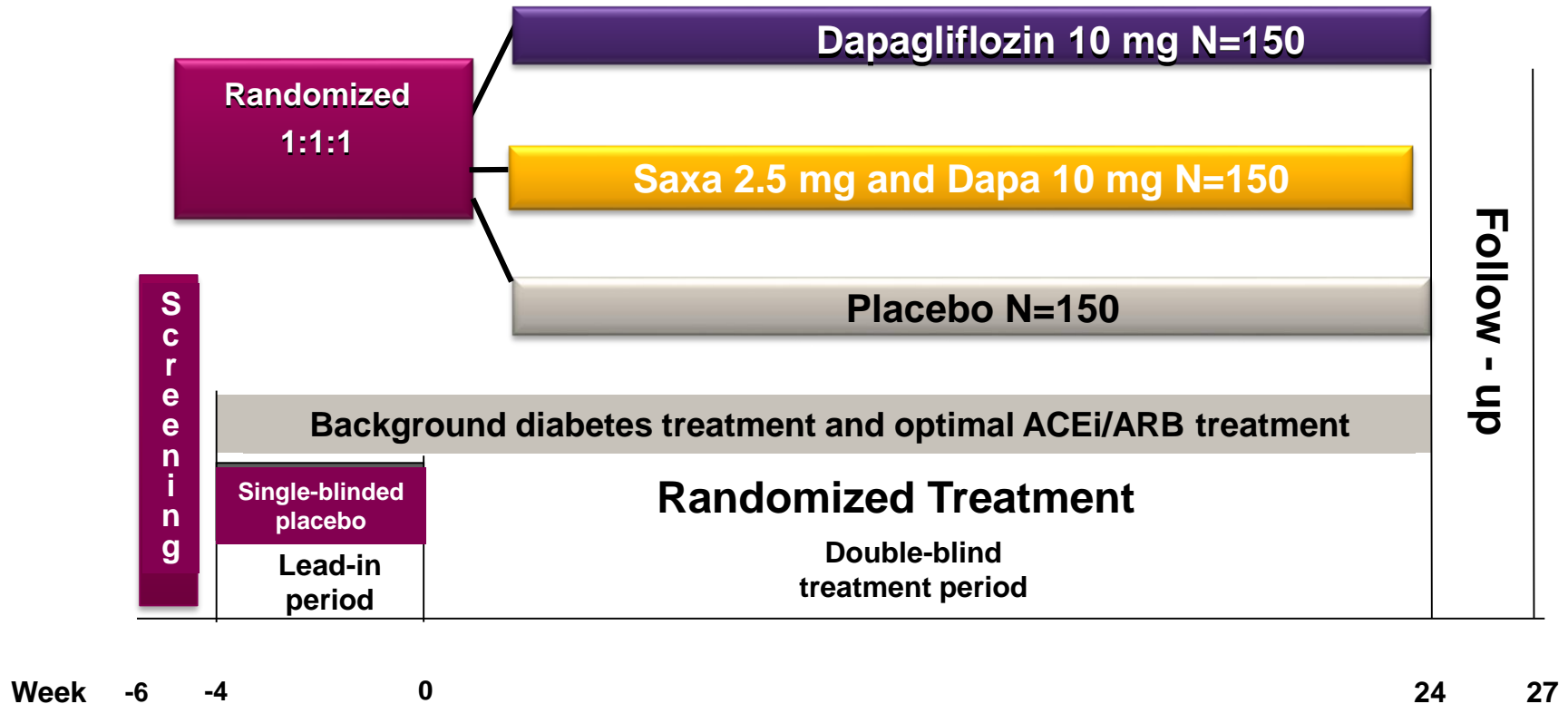
Dapagliflozin: more than just another oral glucose-lowering agent?

1. Introduction
2. Clinical trials with dapagliflozin in healthy

Niki Katsiki, Nikolaos Papanas & Dimitri P Mikhailidis[†]
[†]Department of Clinical Biochemistry (Vascular Disease Prevention Clinics), Royal Free Hospital campus, University College London Medical School, University College London (UCL), London, UK

Ελάττωση ουρικού οξέος και στις δύο ομάδες νταπαγλιφλοζίνης (5 και 10 mg) -0.30 mg/dl (-0.018 mmol/l)

Σχεδιασμός μελέτης DELIGHT: Επίδραση δαπαγλιφλοζίνης +/- σαξαγλιπτίνη στη λευκωματινουρία σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και CKD3



Saxa+Dapa arm:

Co-Primary objective : Change in HbA1c and % UACR vs Pbo

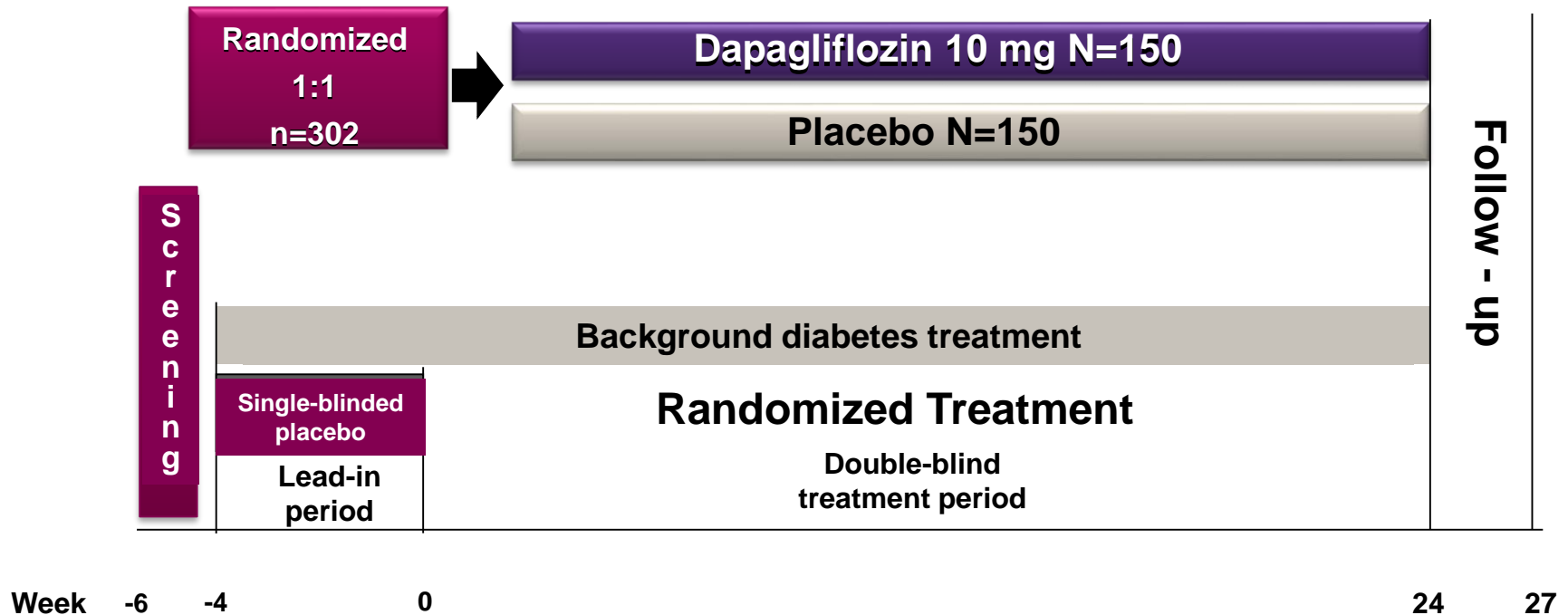
Secondary objectives: Change in weight, FPG, SBP, HbA1c <7%, 30% UACR reduction

Dapa arm:

Primary objective: Change in % UACR vs Pbo

Secondary objectives: Change in weight, FPG, A1c, SBP, HbA1c <7%, 30% UACR reduction

Σχεδιασμός μελέτης **DERIVE**: Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία



Primary objective : Change in HbA1c at week 24

Secondary objectives: Change in weight, FPG, SBP at week 24

Ασφάλεια



Υπογλυκαιμία

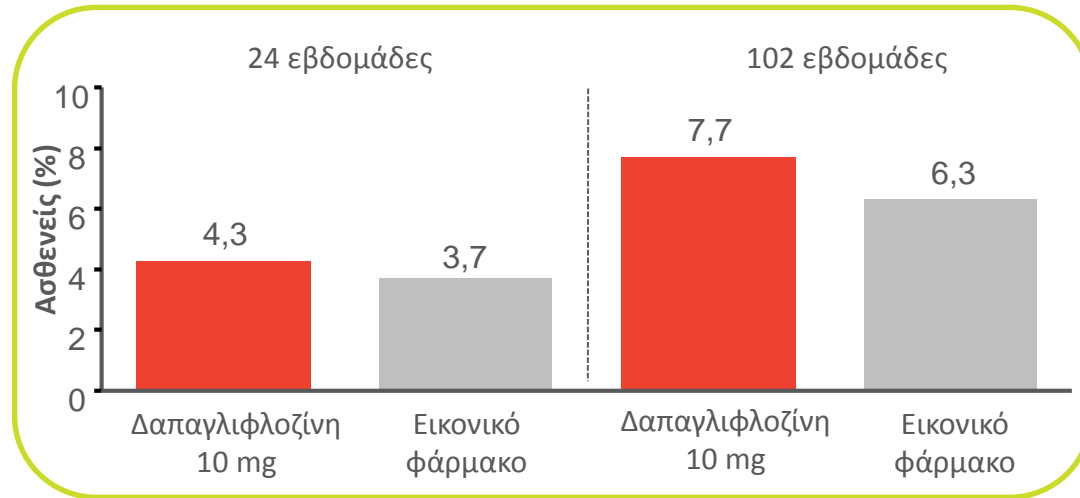
- Σε όλες τις μελέτες τα επεισόδια υπογλυκαιμίας της Δαπαγλιφλοζίνης ήταν ανάλογα με αυτά της ομάδας του εικονικού φαρμάκου

Frequency of minor episodes of hypoglycaemia	All studies	Add-on to SU	Add-on to insulin
Dapagliflozin	<4%	6.0%	40.3%
Placebo	<4%	2.1%	34.0%

- Η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων συσχετίστηκε με την υπόλοιπη αντιδιαβητική αγωγή με τα περισσότερα επεισόδια να παρουσιάζονται σε ομάδες ασθενών που **ελάμβαναν σουλφονουριές ή ινσουλίνη.**

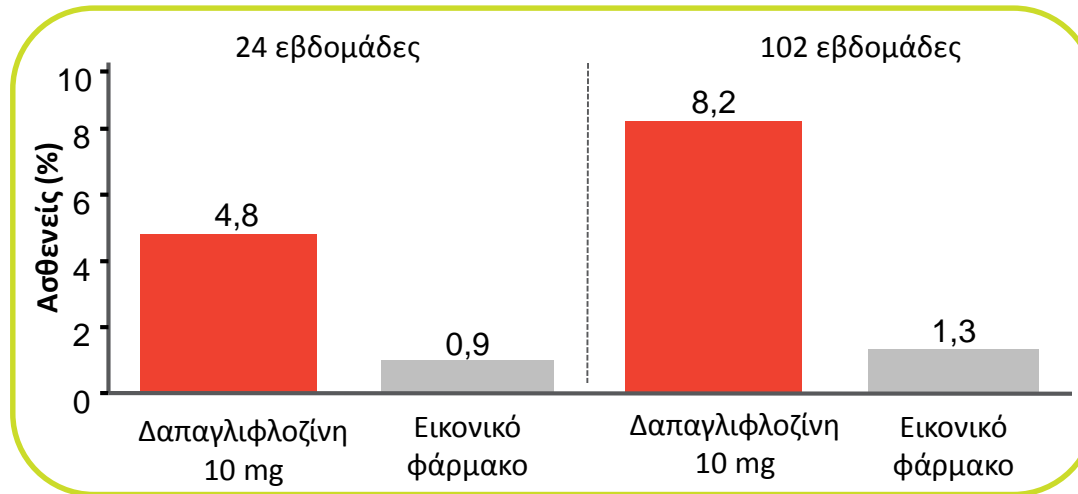
*In a prespecified pooled analysis of 12 placebo-controlled studies.

Ουρολοιμώξεις τις Εβδομάδες 24 και 102



- Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης με δαπαγλιφλοζίνη
- Τα περισσότερα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας
- Σε σπάνιες περιπτώσεις οδήγησαν σε απόσυρση (0,3%)
- Οι περισσότεροι ασθενείς με συμβάντα εμφάνισαν ένα μόνο συμβάν στις 102 εβδομάδες
 - 74,6% στις ομάδες δαπαγλιφλοζίνης έναντι 86,4% στις ομάδες εικονικού φαρμάκου
- Οι λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού ήταν σπάνιες και εξισορροπημένες ανάμεσα στις ομάδες
 - Πυελονεφρίτιδα: 0,1% στη δαπαγλιφλοζίνη έναντι 0,2% στην ομάδα ελέγχου

Λοιμώξεις γεννητικών οργάνων στις Εβδομάδες 24 και 102



- Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης με δαπαγλιφλοζίνη
- Τα περισσότερα ανταποκρίθηκαν σε έναν αρχικό κύκλο συμβατικής θεραπείας
- Σπανίως οδήγησαν σε απόσυρση (0,2%)
- Οι περισσότεροι ασθενείς με συμβάντα εμφάνισαν μόνο ένα συμβάν κατά τη διάρκεια περιόδου 102 εβδομάδων
 - 74,6% με δαπαγλιφλοζίνη έναντι 77,8% με εικονικό φάρμακο
- **Ελαφρά κλινική εικόνα**

Μεταανάλυση καρδιοαγγειακών επιδράσεων δαπαγλιφλοζίνης

ΚΑ μεταάνάλυση δαπαγλιφλοζίνης

21 Phase IIb/III trials, n=9339 (DAPA n=5936; Control n=3403)

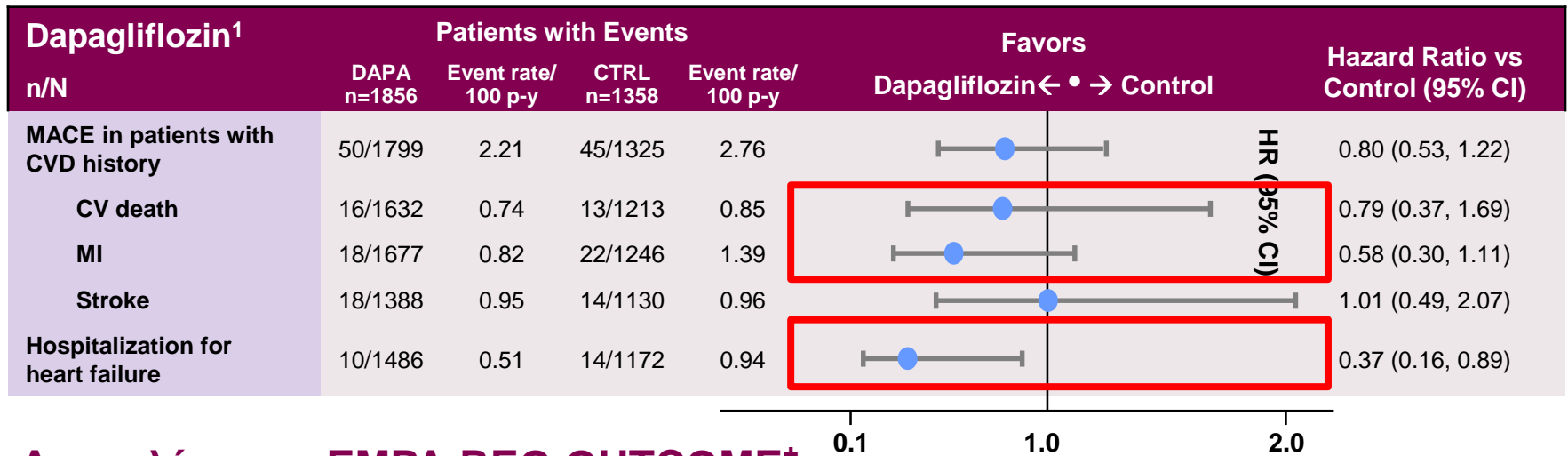
n/N	Dapagliflozin Meta Analysis*				Favors Dapagliflozin ← ● → Control	Dapagliflozin HR vs Control (95% CI)
	Dapagliflozin	Event rate/ 100 p-y	Control	Event rate/ 100 p-y		
MACE plus UA	95/5699	1.46	81/3240	2.15		0.79 (0.58, 1.1)
MACE	72/5418	1.15	62/3101	1.69		0.77 (0.54, 1.1)
CV death	20/3825	0.37	18/2200	0.59		0.70 (0.36, 1.36)
MI	30/5244	0.48	33/3014	0.91		0.57 (0.34, 0.95)
Stroke	25/4227	0.45	18/2412	0.57		1.00 (0.54, 1.86)
Hospitalization for heart failure	10/2576	0.15	16/1780	0.41		0.36 (0.16, 0.84)

0,10 1,00 2,0

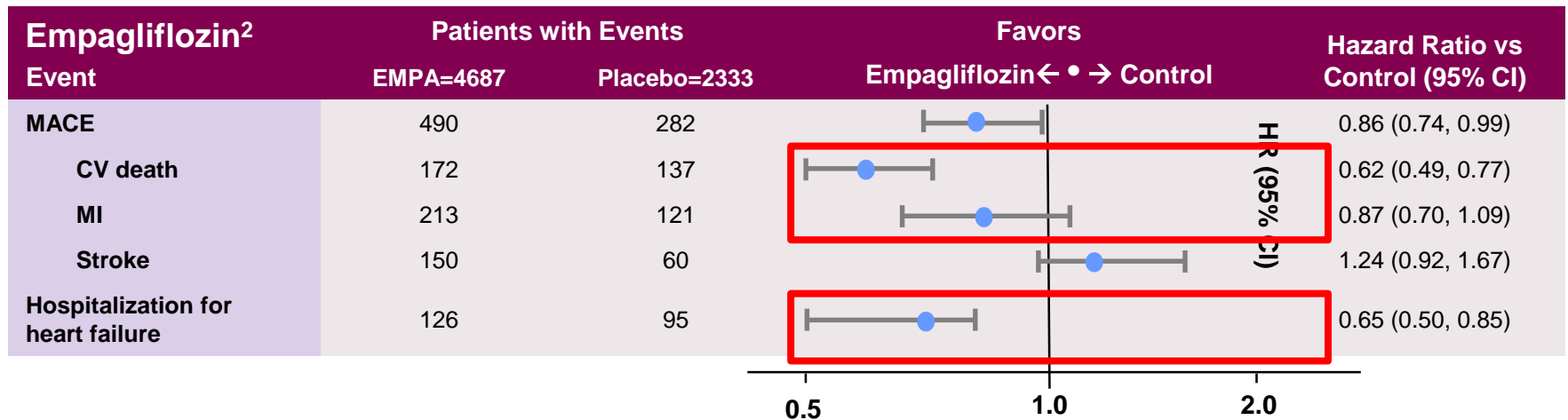
*All Phase 2b and 3 Pool, ST + LT -30MU; Stratified by study; Only trials with at least one positively adjudicated event included in analysis; Cox Proportional Hazards model.

n= number of patients with an event; N= number of patients in treatment group; CV=cardiovascular; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; MACE=Major Adverse Cardiovascular Event; UA=unstable angina; MI=myocardial infarction.

ΚΑ μεταανάλυση δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με προηγούμενη ΚΑΝ‡



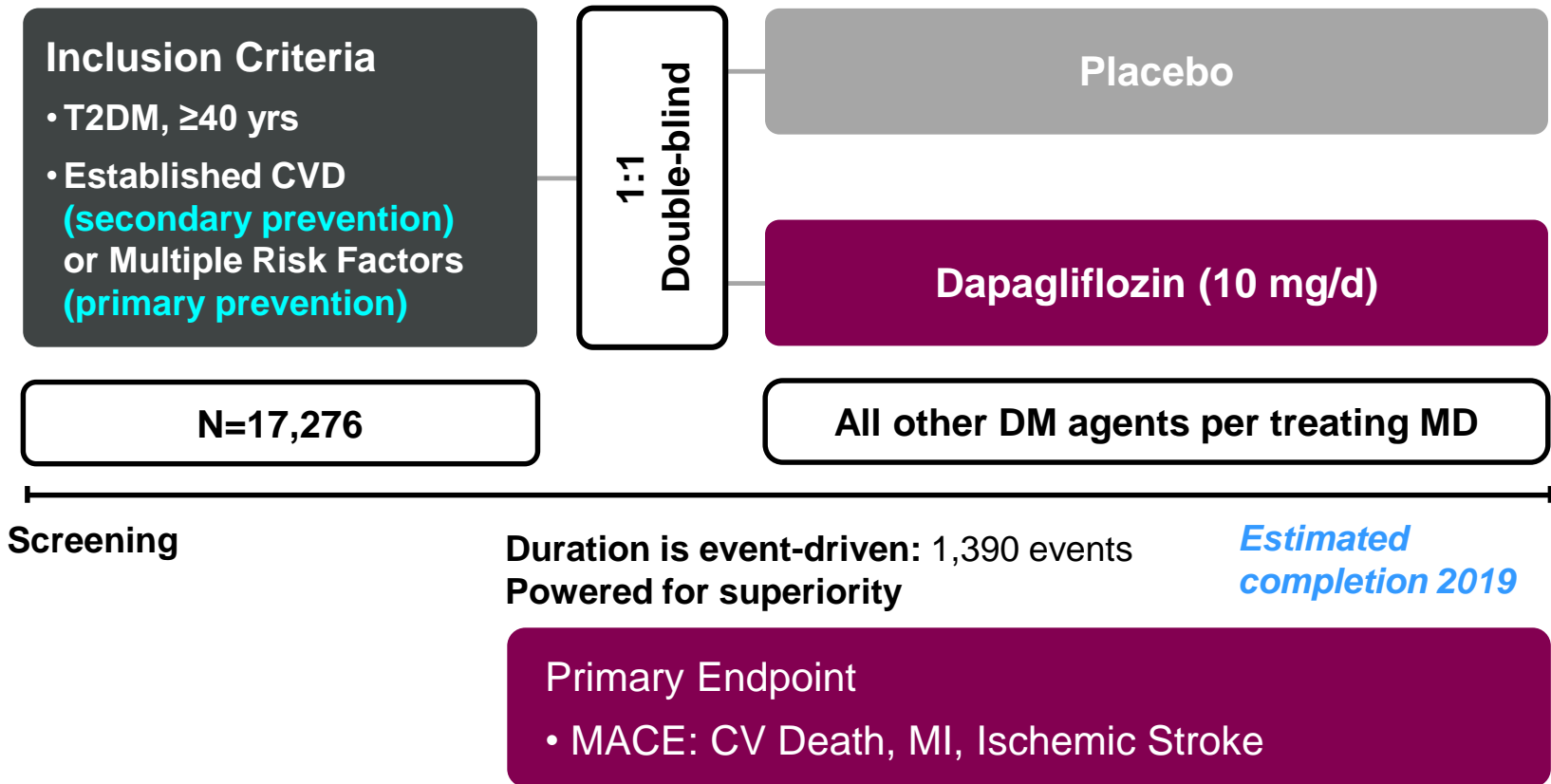
Αποτελέσματα EMPA-REG OUTCOME‡



‡Data is not intended to be comparative in nature as the data is derived from different types of sources and the products have not been studied in a head to head clinical trial. The effect of dapagliflozin on CV outcomes is being studied in the ongoing clinical trial DECLARE-TIMI 58.

n= number of patients with an event; N= number of patients in treatment group ;CVD=cardiovascular disease; p-y=patient years; MACE=Major Adverse Cardiovascular Event; HR=hazard ratio; CV=cardiovascular; MI=myocardial infarction; CI=confidence interval;

Η μελέτη DECLARE-TIMI 58 εξετάζει την επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε καρδιοαγγειακά καταληκτικά σημεία¹⁻³



DECLARE – Dapagliflozin Effects on CardiovascuLAR Events.
A multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of CV events.

CV=cardiovascular; DM=diabetes mellitus; MI=myocardial infarction; T2DM=type 2 diabetes mellitus.

1. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>. Accessed March 2016. 2. US Food and Drug Administration.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM379659.pdf>.

Accessed March 2016. 3. TIMI Study Group. <http://www.timi.org/index.php?page=declare-timi-58>. Accessed March 2016.



2012



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Forxiga;

Το Forxiga χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με διαβήτη τύπου 2.

Το Forxiga μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε ασθενείς των οποίων τα επίπεδα γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα δεν ελέγχονται επαρκώς μόνο με δίαιτα και άσκηση και οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν μετφορμίνη (άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο) λόγω δυσανεξίας.

Το Forxiga μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως επιπρόσθετη θεραπεία σε άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, περιλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν εκείνα σε συνδυασμό με άσκηση και δίαιτα δεν παρέχουν επαρκή έλεγχο του διαβήτη.

Σχετικά με τη χορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης (1)

- Η αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία
- Δεν συνιστάται η χρήση δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CrCl <60 mL/min ή eGFR <60 mL/min/1,73 m²)
- Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται ως ακολούθως:
 - Πριν την έναρξη της δαπαγλιφλοζίνης και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια
 - Πριν την έναρξη συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία και στη συνέχεια σε περιοδική βάση
 - Στην περίπτωση νεφρικής λειτουργίας η οποία προσεγγίζει τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, τουλάχιστον 2 έως 4 φορές ετησίως.
Εάν η νεφρική λειτουργία μειωθεί κάτω από CrCl <60 mL/min ή eGFR <60 mL/min/1,73 m², η θεραπεία δαπαγλιφλοζίνης πρέπει να διακόπτεται

*eGFR υπολογισμένος με τον τύπο MDRD (Modification of Diet in Renal Disease/τροποποίηση της διαίτας στη νεφρική νόσο).

Δαπαγλιφλοζίνη, Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος. Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012.

Σχετικά με τη χορήγηση της δαπαγλιφλοζίνης (2)

- **Η δαπαγλιφλοζίνη δεν συνιστάται σε:**
 - Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών ή < 18 ετών
 - Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα **πιουλιταζόνη**
 - Σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης
- **Η δαπαγλιφλοζίνη δεν συνιστάται επίσης για έναρξη θεραπείας σε υποογκαιμικούς ασθενείς**
 - **Συνιστάται προσωρινή διακοπή της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με υποογκαιμία μέχρι να αποκατασταθεί η απώλεια του ενδαγγειακού όγκου**
- **Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους η επαγόμενη από τη δαπαγλιφλοζίνη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο.**
- **Μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή ενός ινσουλινοεκκριταγωγού προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με δαπαγλιφλοζίνη**

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C < 7.5%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2i
- ✓ DPP-4i
- ⚠ TZD
- ✓ AGi
- ⚠ SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

Entry A1C ≥ 7.5%

DUAL THERAPY*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2i
 - ✓ DPP-4i
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ⚠ SU/GLN
- MET**
or other
1st-line
agent
- +

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

Entry A1C > 9.0%

SYMPTOMS

NO YES

- DUAL Therapy
 - OR
 - TRIPLE Therapy
- INSULIN
±
Other Agents

ADD OR INTENSIFY INSULIN
Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ⚠ Use with caution

* Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

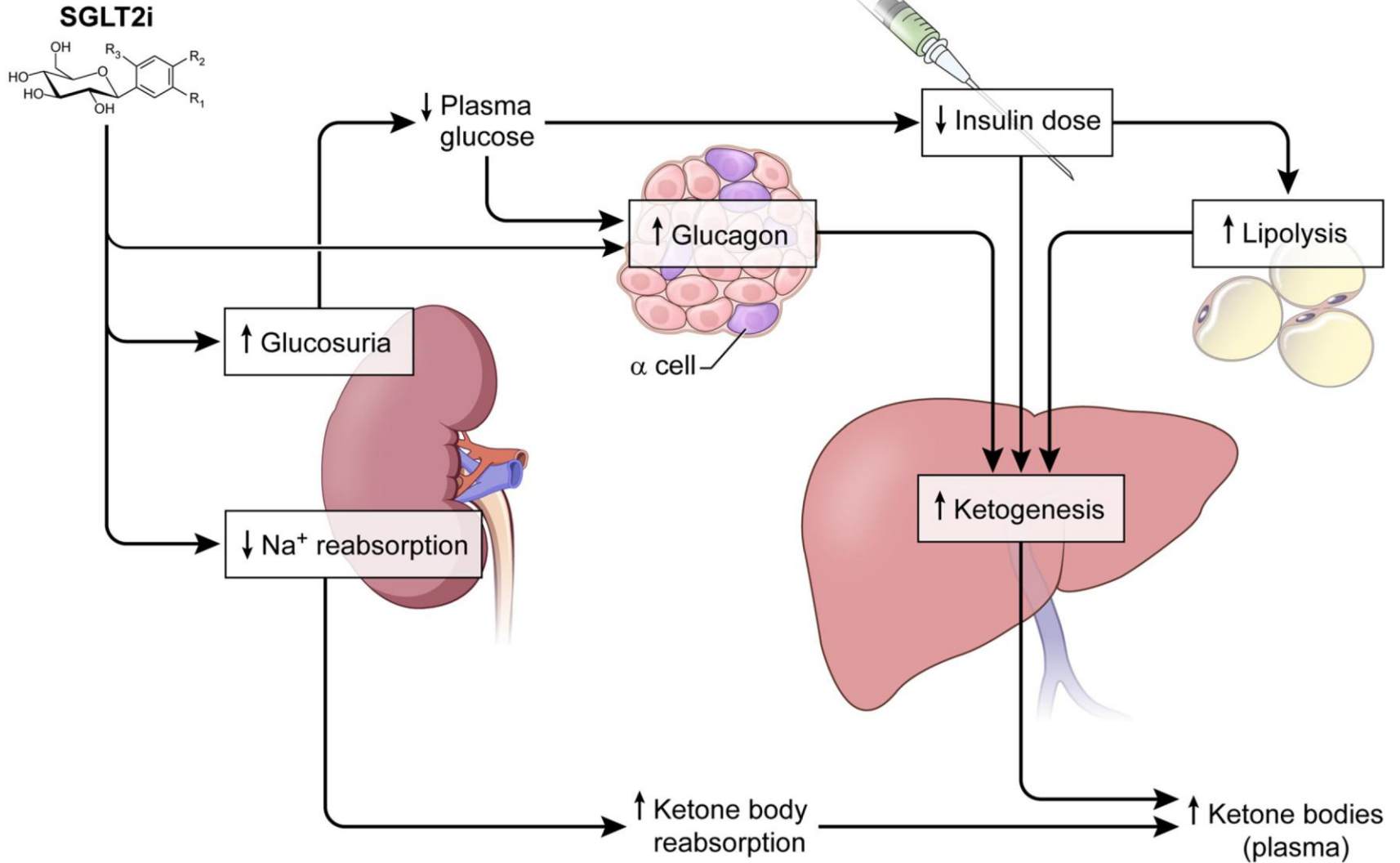
PROGRESSION OF DISEASE

«ΕΜΕΙΣ ΒΑΖΟΥΜΕ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΠΑΝΩ
ΑΠ' ΤΟΥΣ ΑΡΙΘΜΟΥΣ» ΔΗΛΩΣΕ Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ.



Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας

- Μείωση του λόγου ινσουλίνης/γλυκαγόνης-κετογένεση

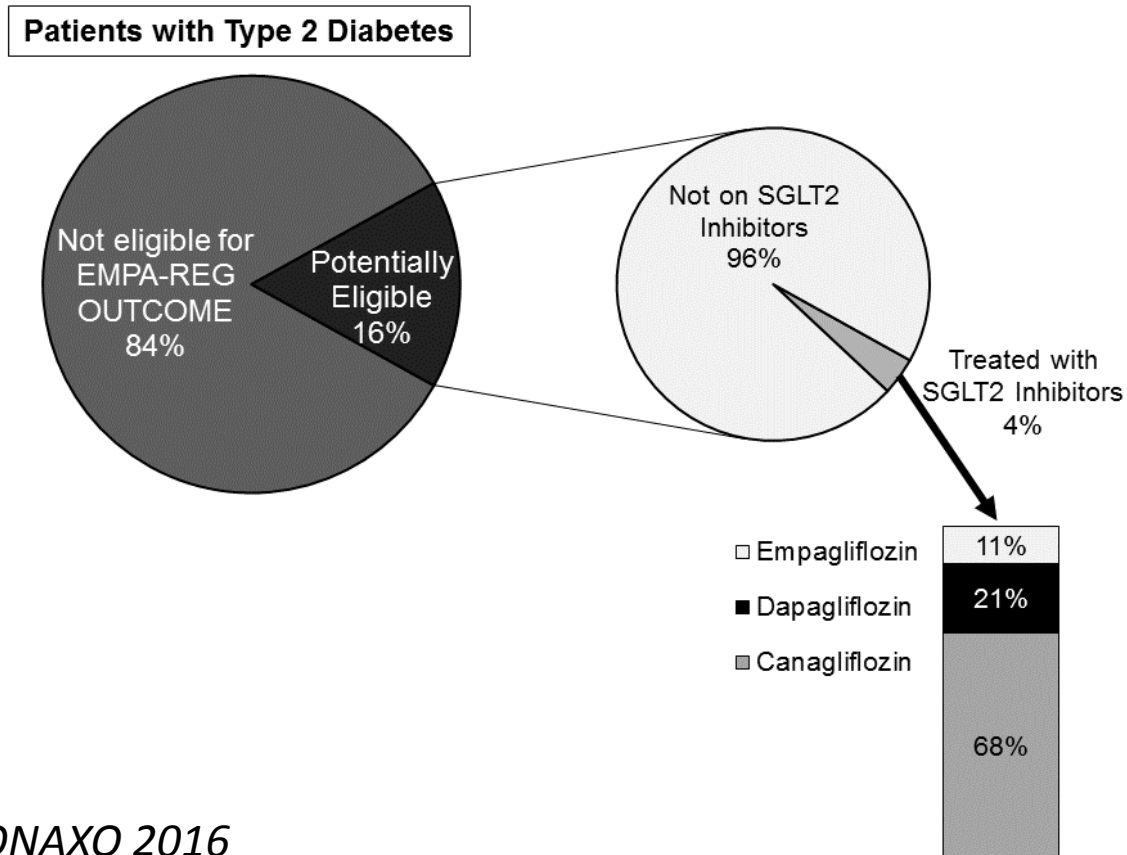




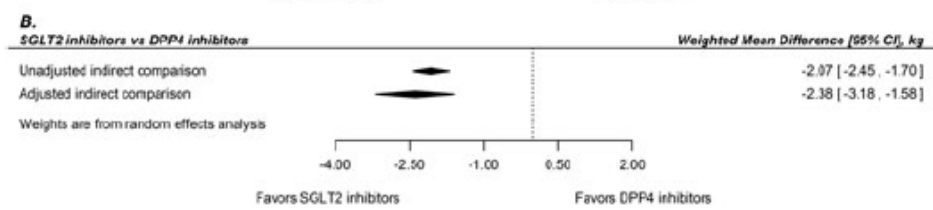
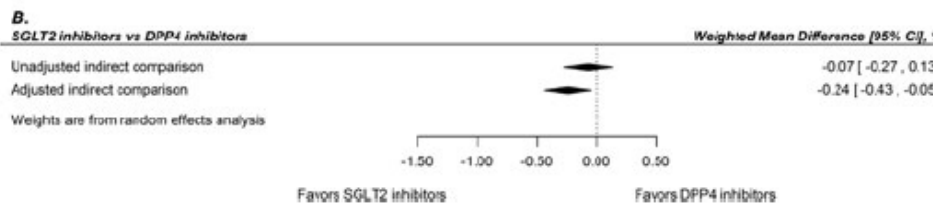
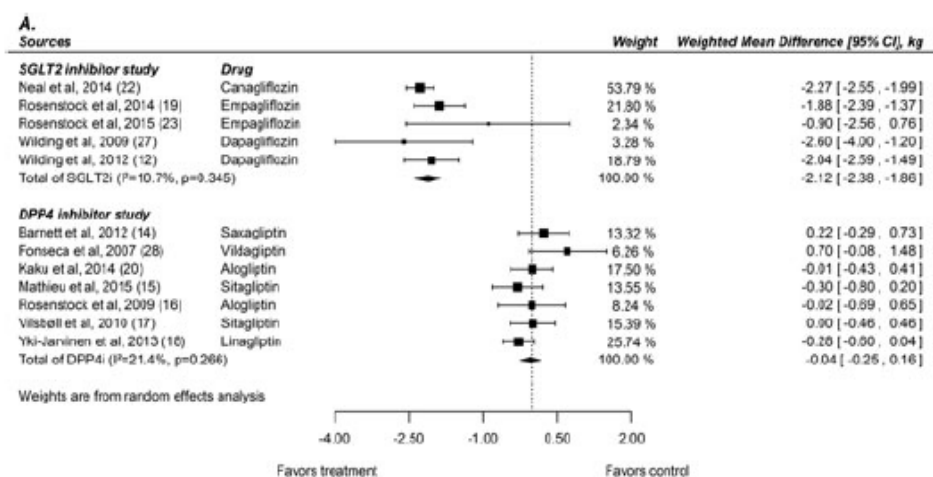
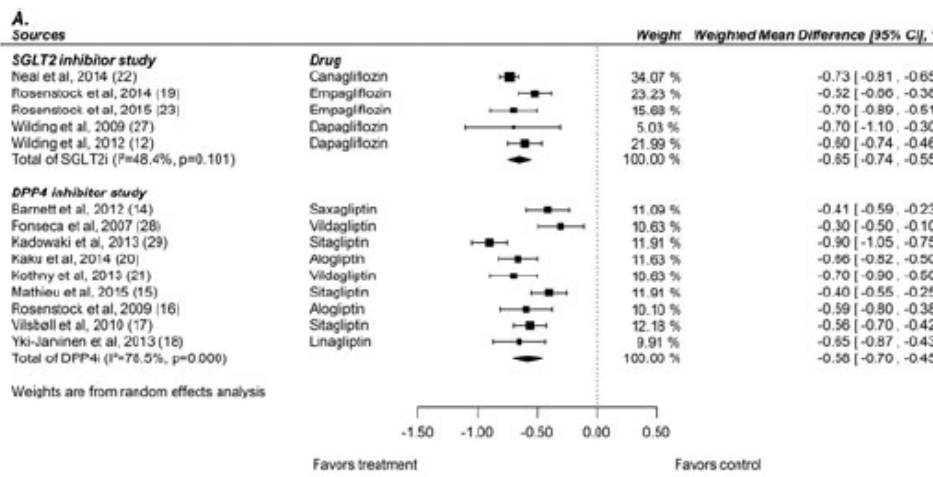
Defining the potential “real-world” impact of the EMPA-REG OUTCOME trial on improving cardiovascular outcomes: observations from the Diabetes Collaborative Registry (DCR)

S.V. Arnold¹, et al, ⁴University of Texas Southwestern, Dallas, ⁵Joslin Diabetes Center, Boston, ⁶Emory University, Atlanta, ⁷University of California-San Diego, ⁸University of California-Irvine, USA.

Results: Among 979,175 patients in DCR, 284,632 had T2D and an HbA1c value. Of these, **45,948 (16.1%) had HbA1c 7-10% and atherosclerotic CVD.**



Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis



ΟΙ SGLT2 αναστολείς επιτυγχάνουν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και μεγαλύτερη μείωση του βάρους από τους αναστολείς DPP4 χωρίς αύξησή του κίνδυνου υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με T2DM που ελέγχεται ανεπαρκώς με ινσουλίνη.



Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Lancet Diabetes Endocrinol 2016;
4: 211-20

Michael A Weber, Traci A Mansfield, Valerie A Cain, Nayyar Iqbal, Shamik Parikh, Agata Ptaszynski

Findings Between Oct 29, 2010, and Oct 4, 2012, we randomly assigned 225 patients to dapagliflozin and 224 to placebo. Seated systolic blood pressure was significantly reduced in the group assigned to dapagliflozin (adjusted mean change from baseline $-11 \cdot 90$ mm Hg [95% CI $-13 \cdot 97$ to $-9 \cdot 82$]) compared with those assigned to placebo ($-7 \cdot 62$ mm Hg [$-9 \cdot 72$ to $-5 \cdot 51$]; placebo-adjusted difference for dapagliflozin $-4 \cdot 28$ mm Hg [$-6 \cdot 54$ to $-2 \cdot 02$]; $p=0 \cdot 0002$). Reductions in HbA1c concentrations were also significantly greater in patients assigned to dapagliflozin (adjusted mean change from baseline $-0 \cdot 63\%$ [95% CI $-0 \cdot 76$ to $-0 \cdot 50$]) than in those assigned to placebo ($-0 \cdot 02\%$ [$-0 \cdot 15$ to $0 \cdot 12$]; placebo-adjusted difference $-0 \cdot 61\%$ [$-0 \cdot 76$ to $-0 \cdot 46$]; $p<0 \cdot 0001$).

Dapagliflozin is not indicated for the treatment of obesity

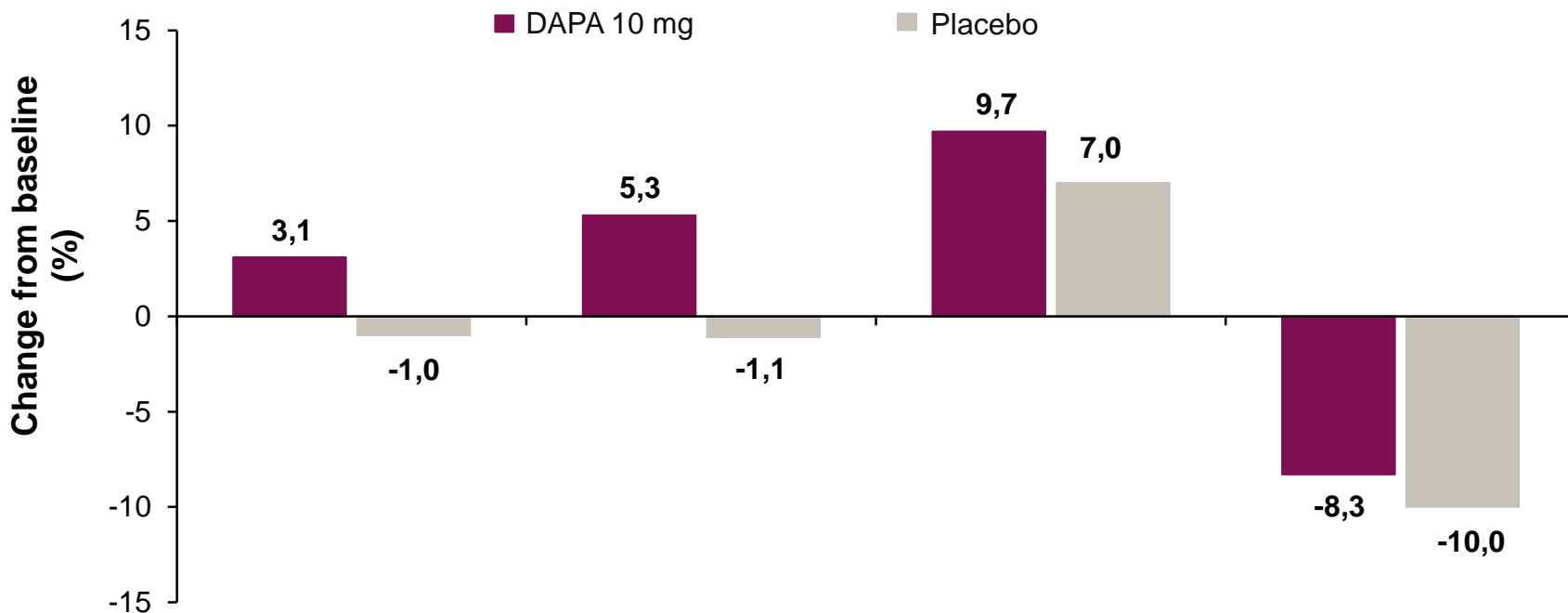
In a post-hoc analysis, we found difference in blood pressure

versus placebo **was greater in patients receiving a β blocker** ($-5 \cdot 76$ mm Hg [95% CI $-10 \cdot 28$ to $-1 \cdot 23$]) **or a calcium channel blocker** ($-5 \cdot 13$ mm Hg, [$-9 \cdot 47$ to $-0 \cdot 79$]) as their additional antihypertensive drug **than in those receiving a thiazide diuretic** ($-2 \cdot 38$ mm Hg [$-6 \cdot 16$ to $1 \cdot 40$]).

Adverse events were similar in the dapagliflozin and placebo groups (98 [44%] patients vs 93 [42%], respectively, had at least one adverse event), with few adverse events related to renal function (1% vs <1%) or volume depletion (<1% vs 0%).

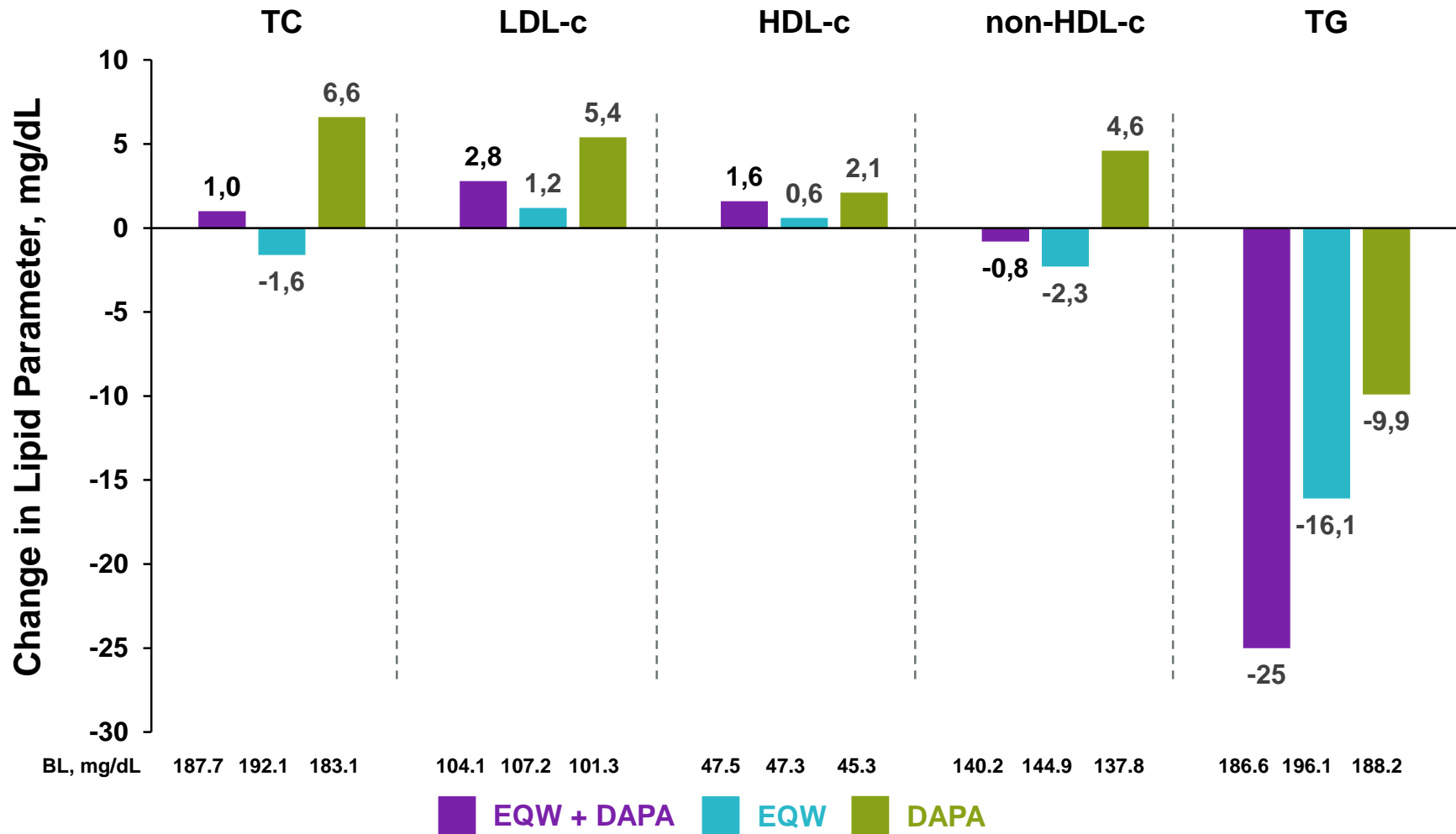
Lipids at 102 Weeks

- Small changes in lipid profiles were noted in the DAPA treatment groups versus placebo; these changes were not clinically meaningful



	Total cholesterol		LDL-C		HDL-C		TG	
Baseline mean (mg/dL)	191.5	189.2	110.4	108.9	42.4	44.6	197.2	182.2
n	162	104	157	103	161	104	161	104

Change in Lipids From Baseline at Week 24*



* Change in lipids was assessed as an exploratory efficacy endpoint.

Note: Data is least squares mean change. All analyses were not statistically significant.



CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis

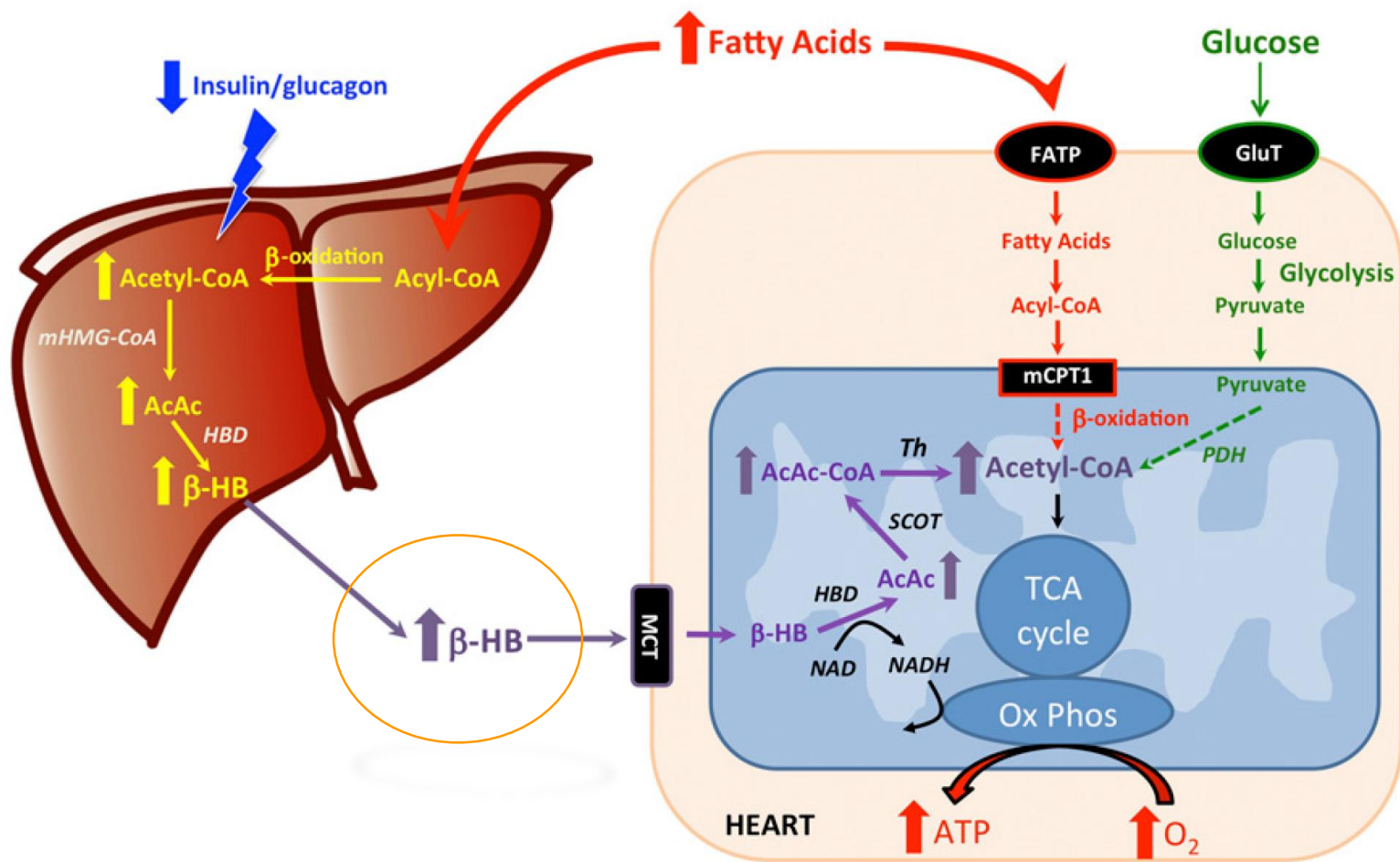
Ele Ferrannini,¹ Michael Mark,² and Eric Mayoux²

DOI: 10.2337/dc16-0330

DIABETES CARE SYMPOSIUM



Βελτίωση της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας



Αιμοσυμπύκνωση
 ↑ μάζας ερυθρών **↑ hematocrit** ↑ γλοιότητας



Effects of SGLT2 Inhibitors

Inhibition of renal tubular Na^+ -glucose cotransporter \longrightarrow
reversal of hyperglycemia \longrightarrow reversal of “glucotoxicity”

\uparrow Insulin sensitivity in muscle

\uparrow GLUT4 translocation

\uparrow Insulin signaling

\uparrow Insulin sensitivity in liver

\downarrow Glucose-6-phosphatase

\downarrow Gluconeogenesis

\downarrow Decreased Cori Cycle

\downarrow PEP carboxykinase

\uparrow Improved beta cell function

