



Desarrollo de los inhibidores de SGLT-2

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche

Agenda

- Manejo renal de glucosa
- SGLT-2 en pacientes diabéticos
- Inhibidores de SGLT-2
 - Eficacia
 - seguridad

Cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) y manejo renal normal de la glucosa

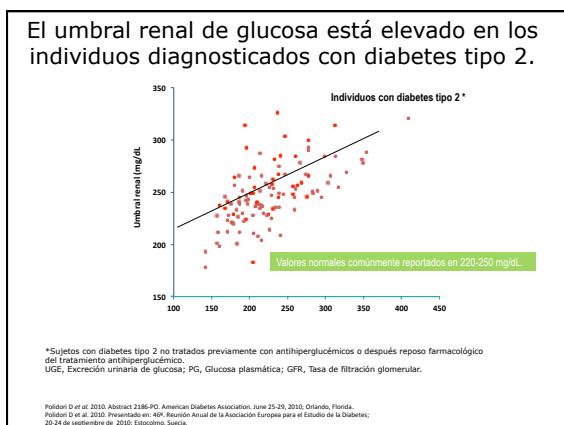
- 180 g/día/1.73 m² es la carga de glucosa filtrada.¹
- SGLT2 transporta 90% de la glucosa filtrada fuera del lumen tubular.¹⁻⁴
- SGLT1 transporta el 10% restante de la glucosa filtrada.¹⁻⁴
 - SGLT1 es el SGLT principal en el intestino delgado.^{1,2}

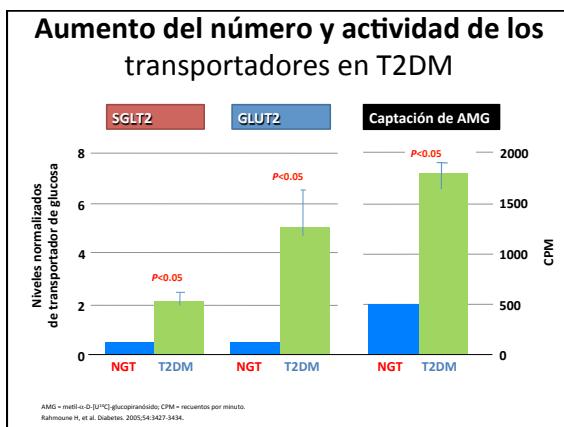
SGLT = cotransportador de sodio-glucosa.

1. Wright EM et al. *J Intern Med*. 2007;261(1):32-43. 2. Karai Y et al. *J Clin Invest*. 1994;93(3):397-404. 3. Goto K et al. *Am J Physiol*. 1995;270(49):C930-C931. 4. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(1):F10-F18.

SGLT2 permite la reabsorción de glucosa renal

Adaptado de R.A. DeFronzo et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14:145.





INHIBIDORES DE SGLT-2

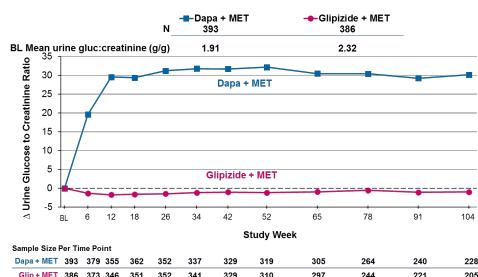
Introducción

- En la medicina oriental, se utilizaba la corteza del árbol de manzano para tratar la diabetes
 - Compuesto activo florizina
 - Inhibidor no selectivo, tanto de SGLT-1 como SGLT-2
 - Diarrea como efecto adverso
- Modelo de la inhibición de SGLT-2 es la glucosuria familiar renal
 - Enfermedad poco frecuente
 - No consecuencias renales a largo plazo

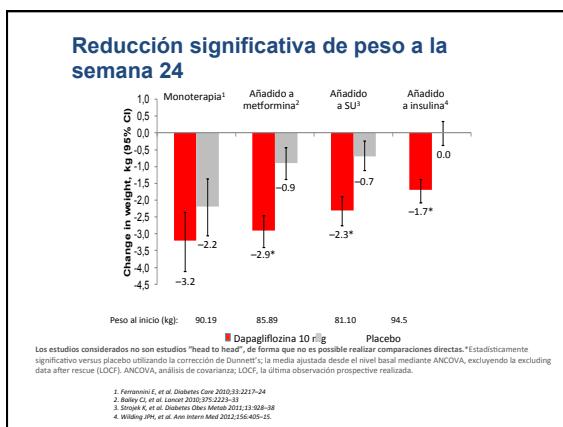
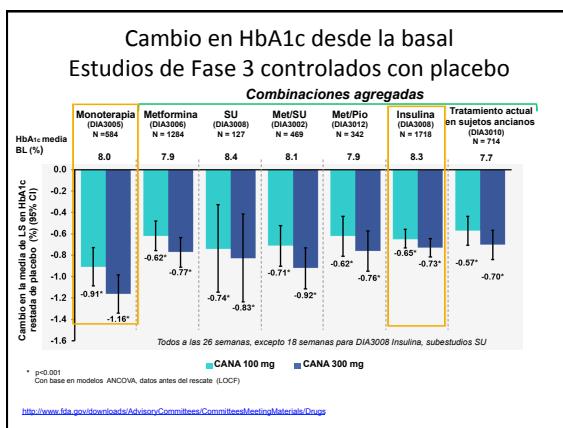
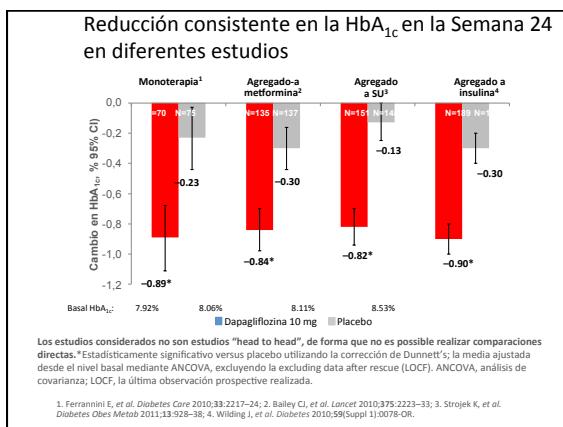
Inhibidores de SGLT-2

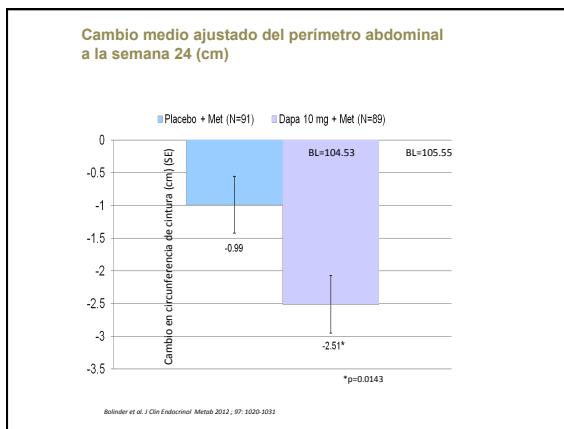
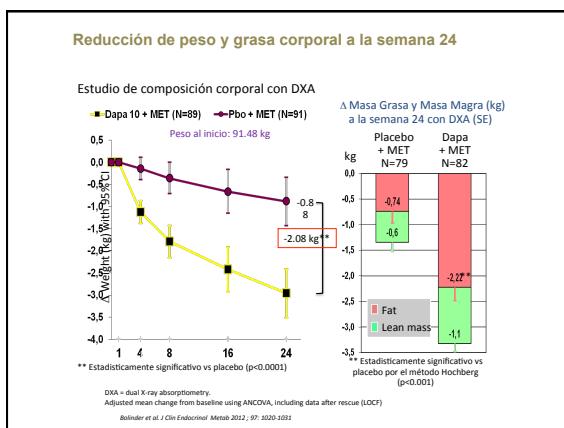
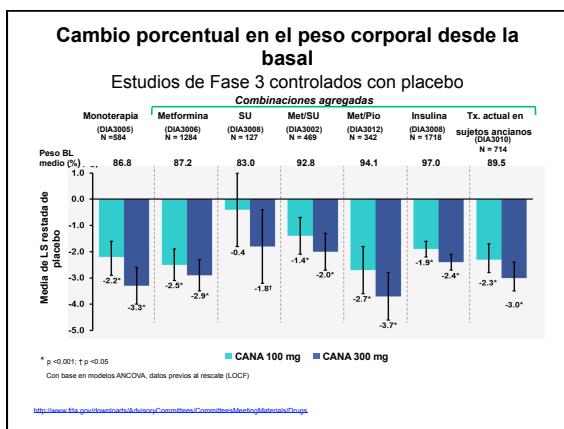
- Agentes disponibles
 - Dapagliflozina 5 y 10 mg
 - Canagliflozina 100 y 300 mg
 - Empagliflozina 10 y 25 mg
 - Otros más en desarrollo

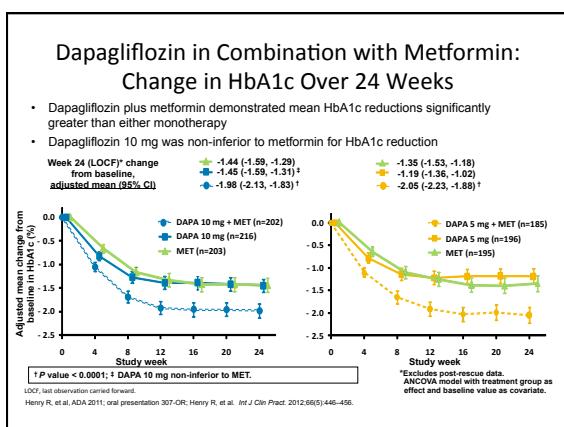
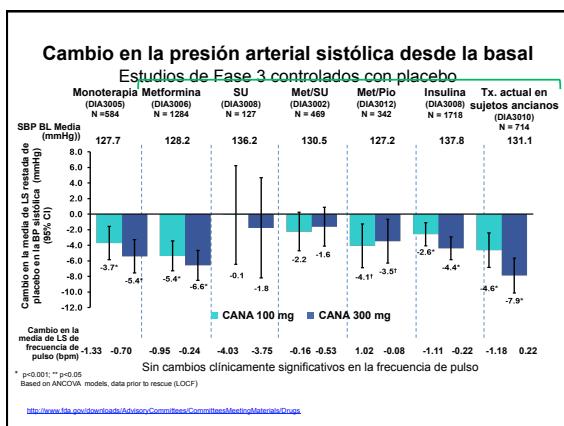
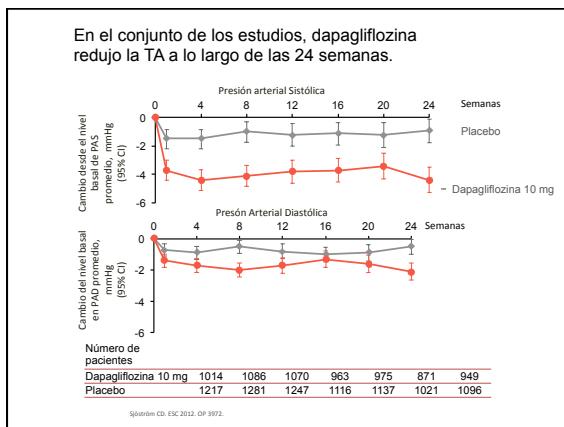
Increase in Glucose Excretion Observed Over 2 Years

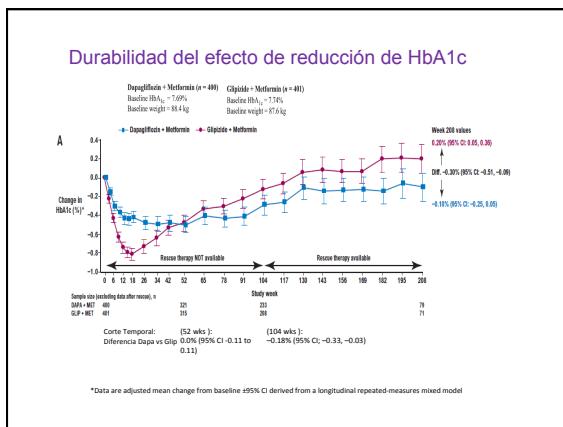
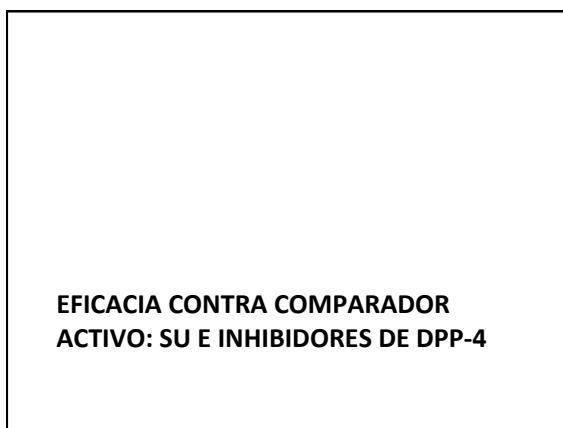
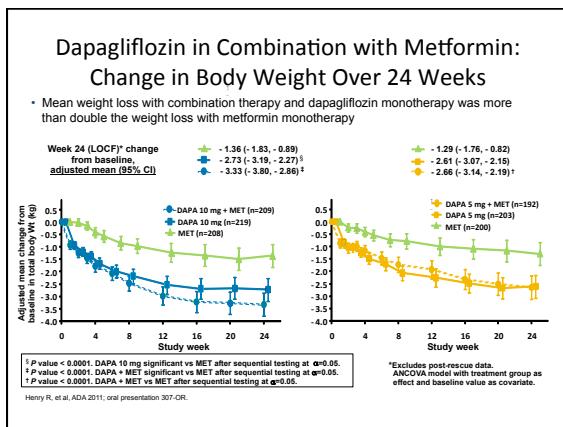


EFICACIA DE GRUPO TERAPÉUTICO: DATOS EN HBA1C, PESO Y PRESIÓN ARTERIAL

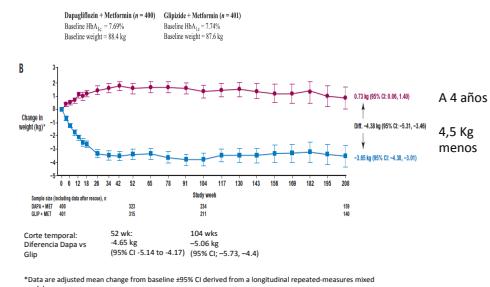




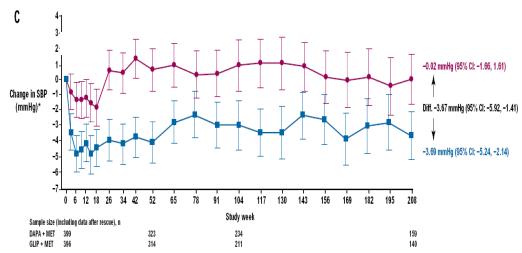




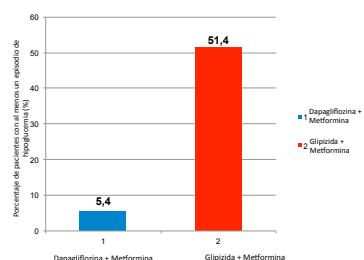
Durabilidad del efecto de reducción de peso



Durabilidad del efecto de reducción de PAS

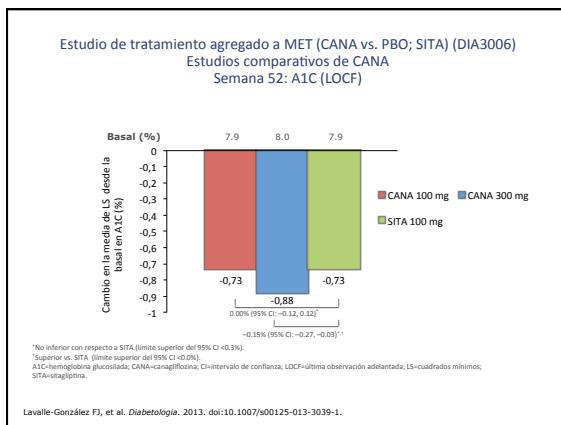
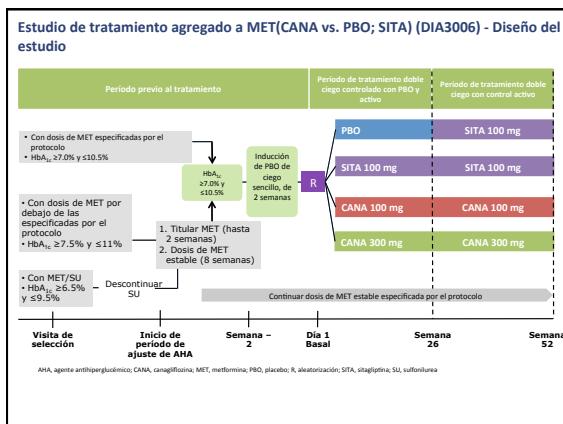


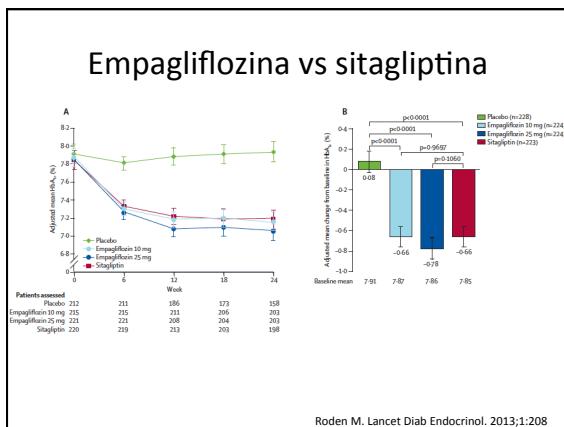
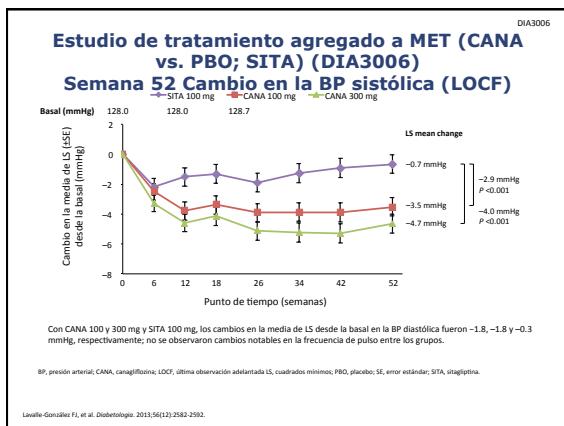
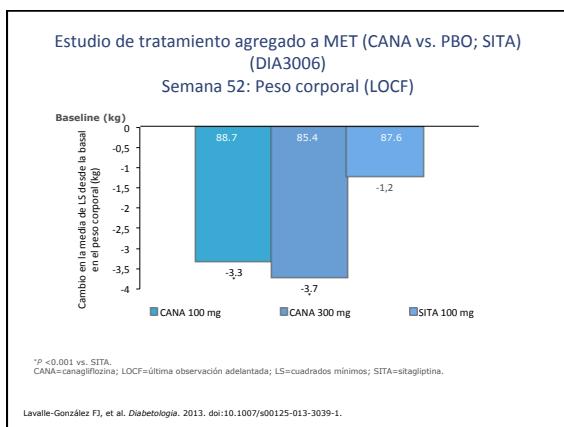
Hipoglucemias

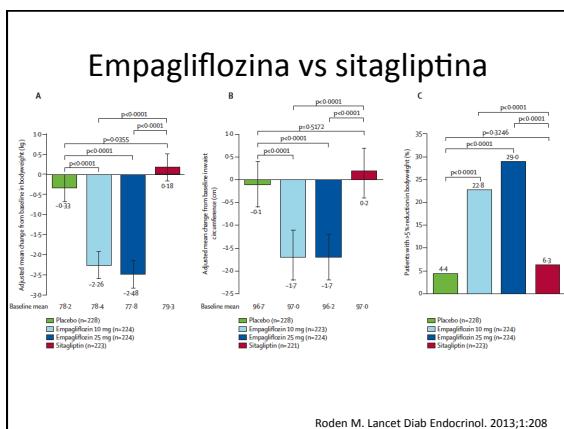


Todos los episodios de hipoglucemias severas (n=3) se dieron en el grupo de glipizida
No hubo discontinuaciones debidas a las hipoglucemias en los pacientes tratados con dapagliflozina

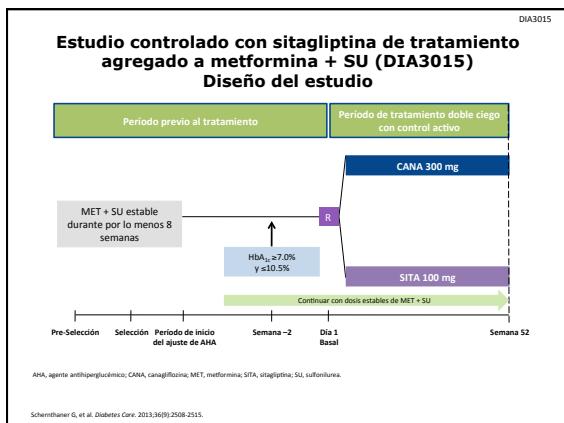
COMPARADO CON INHIBIDORES DE DPP-4 EN SEGUNDA LÍNEA

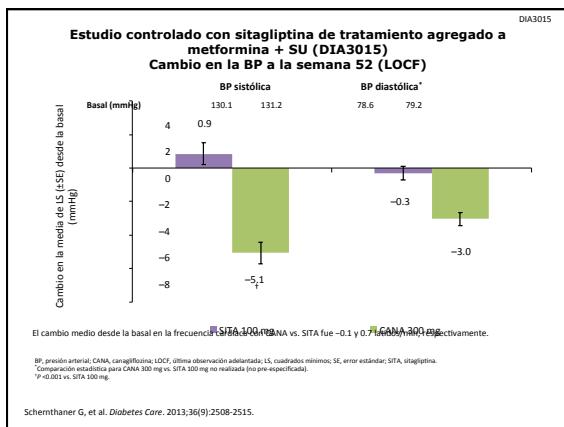
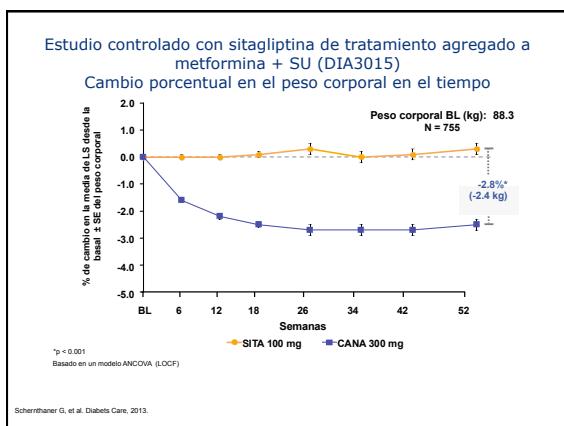
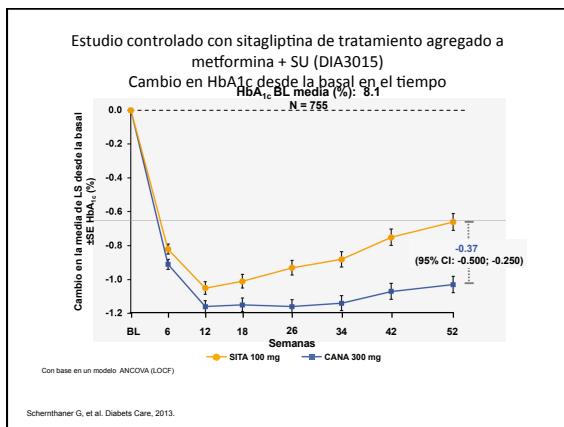






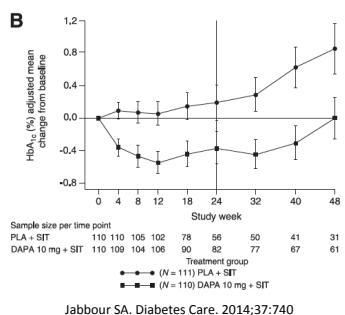
COMPARADO CONTRA INHIBIDORES DE DPP-4 COMO TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO





INHIBIDORES DE SGLT-2 AGREGADO A INHIBIDORES DE DPP-4

Dapagliflozina agregado a sitagliptina y metformin

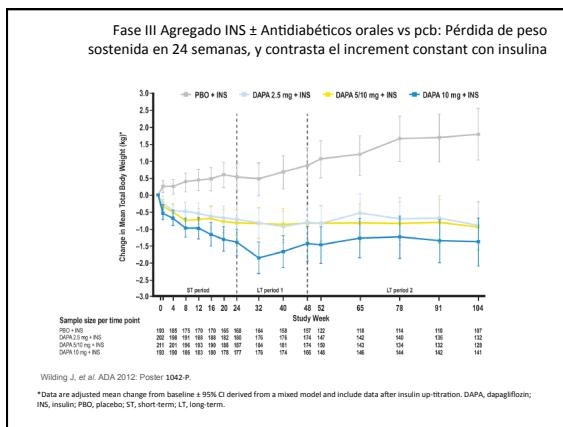
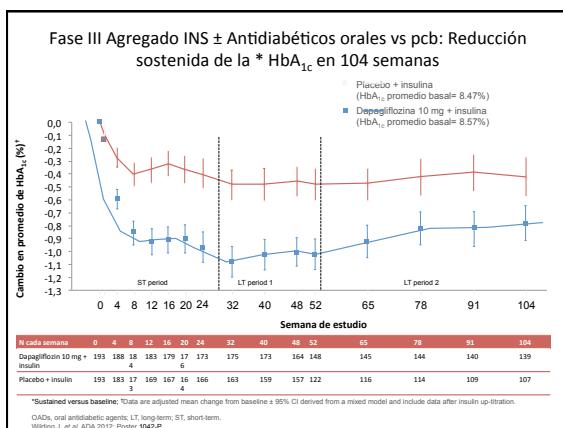


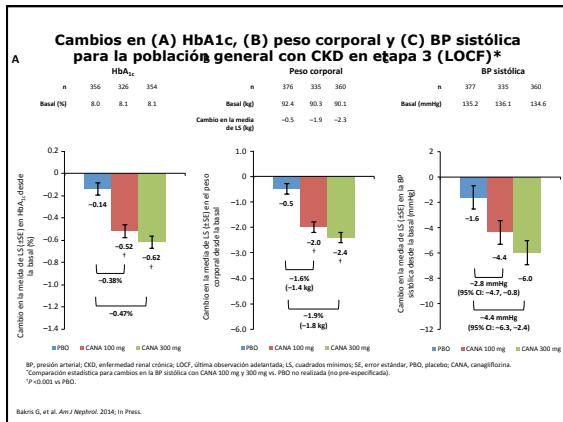
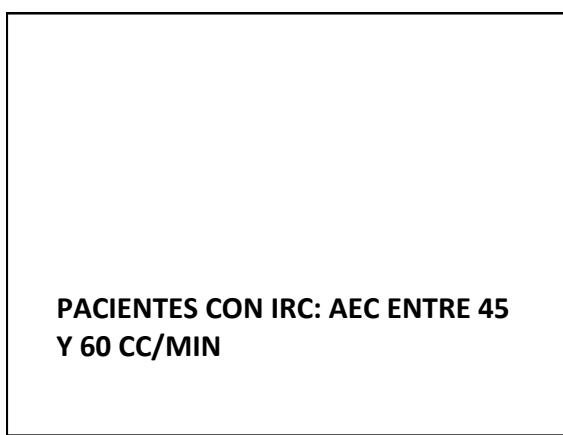
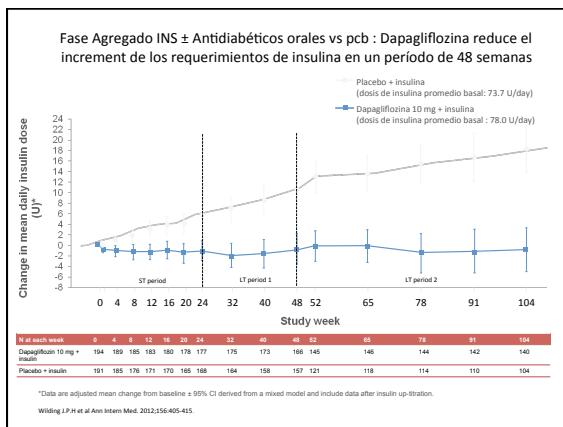
Dapagliflozina agregado a sitagliptina + metformin

- Diferencia absoluta 0.4% a 24 semanas y 0.6% a las 48 semanas
- A las 48 semanas, necesidad de terapia de rescate:
 - 31.8% en grupo dapagliflozina
 - 57.6% en grupo placebo

Jabbour SA. Diabetes Care. 2014;37:740

DATOS ASOCIADOS A INSULINA

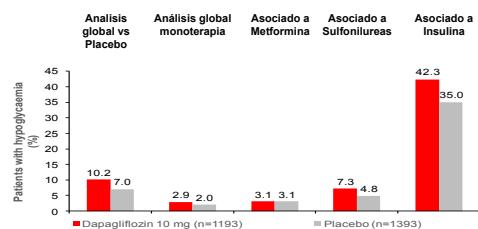




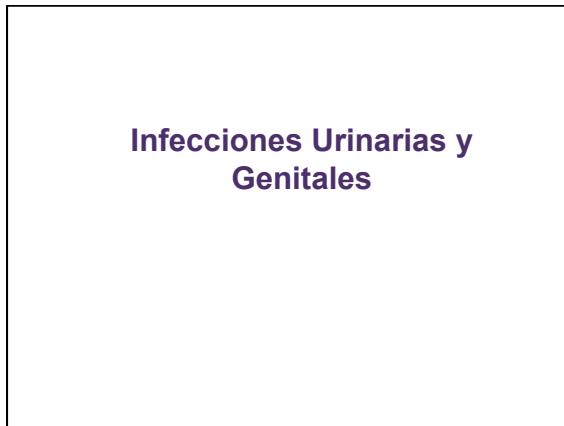
EVENTOS ADVERSOS

Hipoglicemia

Baja capacidad intrínseca para generar hipoglicemia



The above are not head to head studies and direct comparisons should not be made.
Food & Drug Administration. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee: Dapagliflozin BMS-512148. Available at: <http://fda.gov/ohrms/dockets/07p57>. Last accessed October 2012.



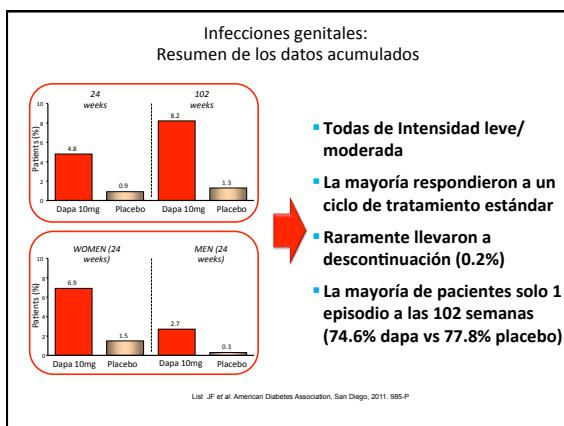
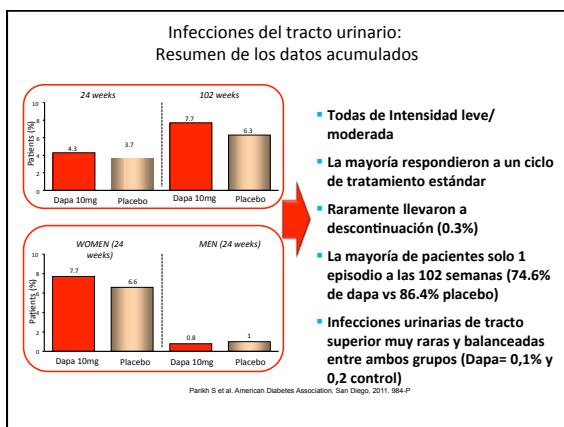
Infecciones Urinarias y Genitales

| Dapagliflozina - Infecciones de Vías Urinarias | | | | |
|--|--|--------------------|--|---------------------|
| | Estudios controlados con Placebo (corto plazo) | | Estudios controlados con Placebo (corto y largo plazo) | |
| | Dapagliflozina 10 mg | Placebo | Dapagliflozina 10 mg | Placebo |
| Infecciones de Vías Urinarias, n (%) | N=2360 110 (4.7) | N=2295 81 (3.5) | N=2026 174 (8.6) | N=1956 121 (6.2) |
| Mujeres, n (%) | N=1003 85 (8.5) | N=952 64 (6.7) | N=852 121 (14.2) | N=799 86 (10.8) |
| Hombres, n (%) | N=1357 25 (1.8) | N=1343 17 (1.3) | N=1174 53 (4.5) | N=1157 35 (3.0) |

EMDAC Background document. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologycardometabolicsdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>

| Dapagliflozina - Infecciones Micóticas Genitales | | | | |
|--|--|--------------------|--|--------------------|
| | Estudios controlados con Placebo (corto plazo) | | Estudios controlados con Placebo (corto y largo plazo) | |
| | Dapagliflozina 10 mg | Placebo | Dapagliflozina 10 mg | Placebo |
| Infeción genital n (%) | N=2360 130 (5.5) | N=2295 14 (0.6) | N=2026 156 (7.7) | N=1956 19 (1.0) |
| Mujeres, n (%) | N=1003 84 (8.4) | N=952 11 (1.2) | N=852 98 (11.5) | N=799 15 (1.9) |
| Hombres, n (%) | N=1357 46 (3.4) | N=1343 3 (0.2) | N=1174 58 (4.9) | N=1157 4 (0.3) |

EMDAC Background document. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologycardometabolicsdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>



Canagliflozina – Infecciones Urinarias y Genitales

Incidencia de Infecciones Urinarias y Genitales (DS1)

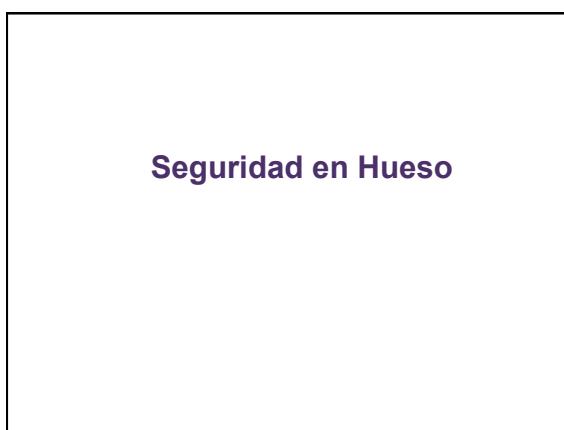
| | Placebo | Canagliflozina 100 mg | Canagliflozina 300 mg |
|---------------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| Infecciones Genitales – Hombres | 0.6% | 4.2% | 3.7% |
| Infecciones Genitales - Mujeres | 3.2% | 10.4% | 11.4% |
| Infecciones Urinarias | 4.0% | 5.9% | 4.3% |

1. Keen H. Canagliflozina: Clinical Efficacy and Safety. FDA Slides for the Endocrinology and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting January 15, 2013. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologyandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm302033.htm> Accessed April 2, 2014.

2. FDA Briefing Information for the January 15, 2013 Meeting of the Endocrinology and Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologyandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm340440.htm> Accessed April 2, 2014.

| Empagliflozina – Infecciones Urinarias y Genitales | | | |
|--|---------|----------------------|----------------------|
| Incidencia de Infecciones Urinarias y Genitales | | | |
| | Placebo | Empagliflozina 10 mg | Empagliflozina 25 mg |
| Infecções Genitais – Homens | 0.4% | 3.1% | 1.6% |
| Infecções Genitais - Mulheres | 1.5% | 5.4% | 6.4% |
| Infecções Urinárias | 7.6% | 9.3% | 7.6% |

Jardiance Prescribing Information, 2014
EFFICACY AND SAFETY OF SGLT2 INHIBITORS Raer Taylor and Hamis PHARMACOTHERAPY Volume 35, Number 4, 2013



| Perfil de los diferentes medicamentos antidiabéticos | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------------|-----------|---------|-----------|------------------------------|--|-------------|----------|
| | MET | DPP-4i | GLP-1 RA | TZD | AGI | COLSGL | BCR-QR | SU GLN | INSULINA | SGT-2 | PEAML |
| HIPOGLUCEMIA | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Moderado /grave | Moderado o grave | Neutral | Neutral |
| PESO | Pérdida ligera | Neutral | Pérdida | Ganancia | Neutral | Neutral | Neutral | Ganancia | Ganancia | Pérdida | Pérdida |
| RENAL/GENITAL RIN. | Controlado (excepto estadios 3&4.5) | Puede requerir ajuste en la dosis | Exendatide Controle hipertensión CrCl < 30 | Puede empeorar la retención hidroica | Neutral | Neutral | Neutral | Mayor riesgo de hipoglicemia | Mayor riesgo de hipoglucemia y toxicidad | Infecciones | Neutral |
| SINT. GI | Moderado | Neutral | Moderados | Neutral | Moderados | Leves | Moderados | Neutral | Neutral | Neutral | Moderado |
| ICC ENF. CV | Neutral | Neutral | Neutral | Moderado | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral |
| HUESO | Neutral | Neutral | Neutral | Pérdida ósea moderada | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | Neutral | ? | Neutral |

Menos eventos adversos o posibles beneficios Usar con precaución Probabilidad de eventos adversos

Gorber AJ, Abrahamson MJ, Brazilay JI, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm. Endocr Pract. 2013;19:327-336

Canagliflozina: Incidencia de Fracturas por Fragilidad*

Fracturas por Fragilidad (independientemente de la adjudicación) en Todo el Programa Fase 3: Corte de Datos al 31 de Enero de 2012

| | Todo Canagliflozina (N=6177) | Todo No-Canagliflozina (N=3262) |
|---------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Total | 1.30% (n=80) | 1.10% (n=36) |
| Miembro Superior | 0.53% (n=33) | 0.28% (n=9) |
| Húmero | 0.18% (n=11) | 0.06% (n=2) |
| Muñeca | 0.15% (n=9) | 0.06% (n=2) |
| Columna (Torácica/Lumbar) | 0.11% (n=7) | 0.03% (n=1) |

*Excluye fracturas de mano/dedos, pies/dedos, cráneo, huesos faciales, escápula y rótula

Kwon H. Canagliflozin: Clinical Efficacy and Safety. FDA Slides for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting January 10, 2013. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm336233.htm>
Accesado Agosto 2, 2014. EFFICACY AND SAFETY OF SGLT2 INHIBITORS Riser Taylor and Harris PHARMACOTHERAPY Volume 34 Number 11 November 2013

Dapagliflozina: Eventos de Fracturas

- La proporción de pacientes con fracturas fue pequeña y equilibrada durante el tratamiento con Dapagliflozina versus placebo

| | Colección de datos en estudios controlados con Placebo(corto-plazo) | | Colección de datos en estudios controlados con Placebo(corto-plazo y largo-plazo) | |
|----------------|---|--------------------|---|--------------------|
| | DAPA 10 mg | PBO | DAPA 10 mg | PBO |
| Eventos, n (%) | N=2360 8 (0.3) | N=2295 17 (0.7) | N=2026 23 (1.1) | N=1956 32 (1.6) |

DAPA=Dapagliflozina; PBO=Placebo
EMDAG Documento de referencia disponible en: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm378079.pdf>.

Dapagliflozina –Fracturas: pool de 21 estudios Controlados con Placebo doble ciego 2b/3 en pacientes con DM2 a 208 semanas de seguimiento

Dapagliflozina no se asoció con más fracturas

Dapa Total (N=5936) 79 (1.3%) vs control (N=3403) 53 (1.6%)

Ni aún en pacientes de alto riesgo:

| Eventos, n (%) | DAPA 10 mg (N=2026) | Placebo (N=1956) |
|------------------------------------|------------------------|---------------------|
| Edad ≥65 years | 7/620 (1.1) | 18/655 (2.7) |
| Edad ≥75 years | 1/97 (1.0) | 2/77 (2.6) |
| Mujeres >50 years | 11/705 (1.6) | 19/665 (2.9) |
| eGFR <60 mL/min/1.73m ² | 1/251 (0.4) | 5/249 (2.0) |

EA = evento adverso; IC = intervalo de confianza; DAPA = dapagliflozina; eGFR = tasa estimada de filtración glomerular; IRR = incidencia rate ratio (cociente de tasa de incidencia); EAG = eventos adversos graves; Tx = tratamiento

Piaszynska A et al. Presented at the 74th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, San Francisco, CA June 13-17, 2014. Abstract 1085-P.

Empagliflozina – Seguridad Ósea

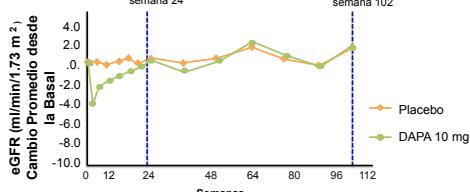
- El número total de pacientes con fracturas fue bajo, y comparable entre los tratados con empagliflozina y los que recibieron placebo.
- No se observó pérdida de la densidad mineral ósea después de 1 y 2 años de tratamiento.

1. Jardiance (empagliflozin). Summary of the risk management plan. EMA/188850/2014. April 2014

Cambios en Función Renal

Dapagliflozina - Seguridad Renal

Cambio en la medida de la TFG respecto del valor basal*



Tamaño de muestra en cada punto del tiempo

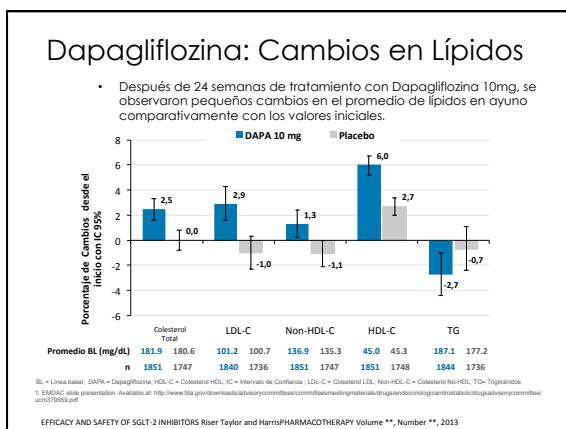
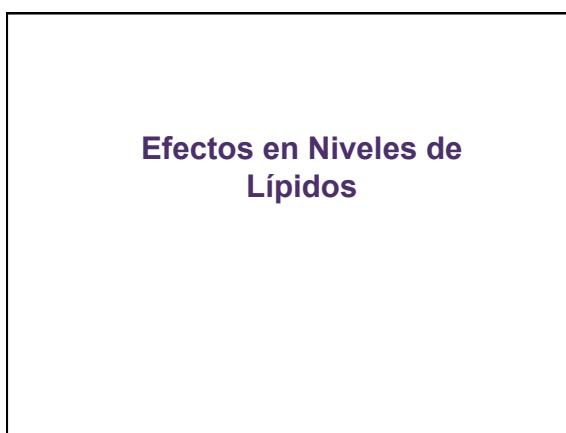
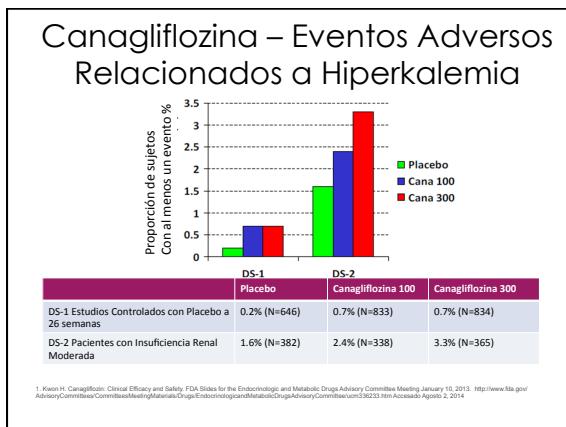
PBO n= 785 627 682 617 305 271 242 164

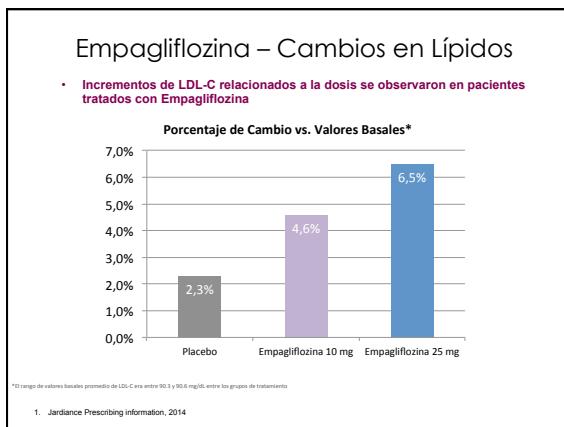
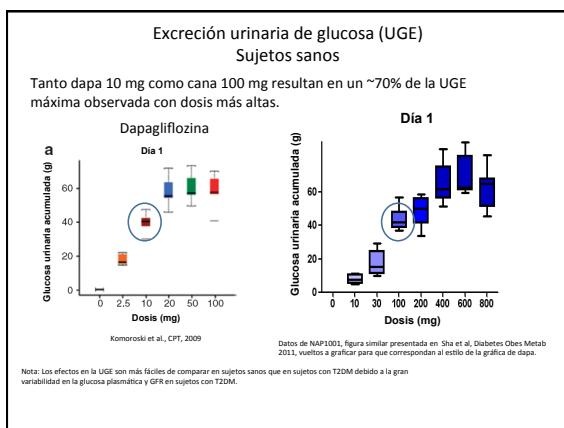
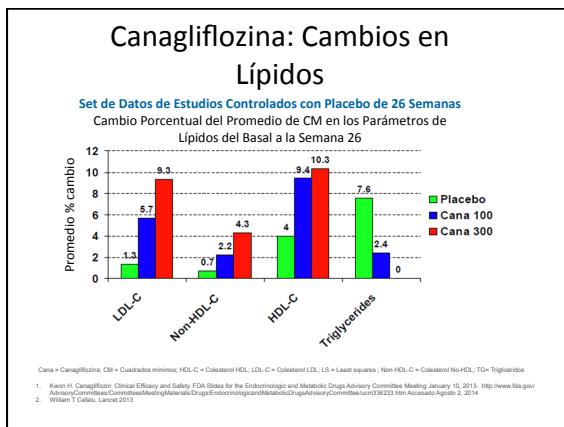
DAPA 10 mg n= 859 719 758 717 405 372 338 249

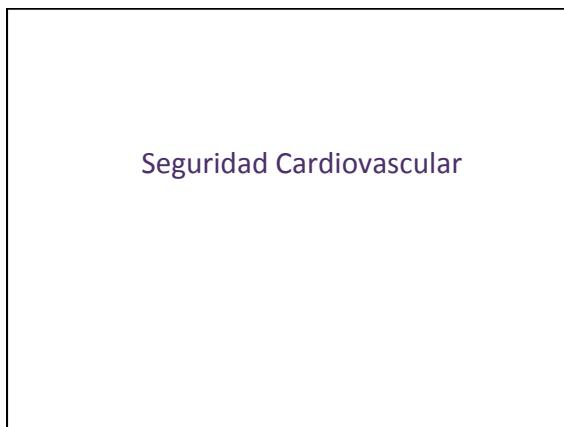
Con DAPA, la eGFR media disminuyó en la Semana 1, para luego volver al valor basal en la Semana 24, donde se mantuvo hasta la Semana 102

*Incluye datos postescale y contiene datos de los 6 estudios empleados en el análisis de hasta 102 semanas, en el que 2 estudios duraron 48 semanas.

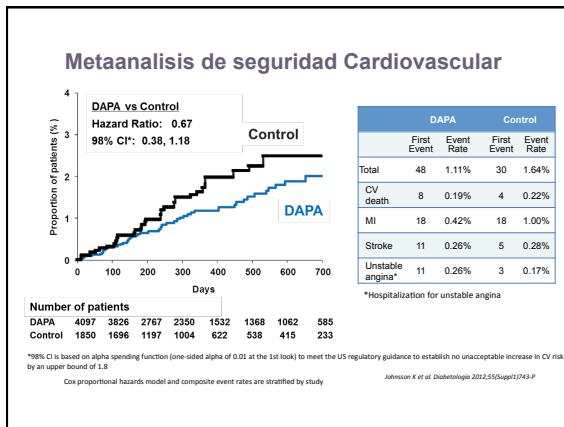
Expert Opin. Investig. Drugs (2013) 22(4):463-486

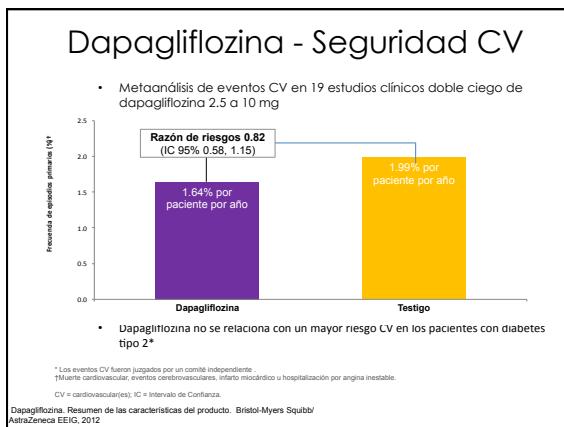






Seguridad Cardiovascular



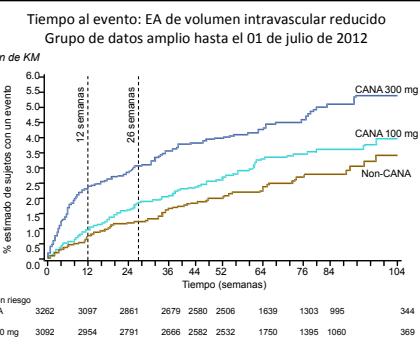


Inhibidores de SGLT2 – Seguridad CV

- ✓ Los datos disponibles sobre los efectos de los iSGLT2 en eventos macrovasculares es limitada¹
- ✓ Los datos sometidos por Dapagliflozin a la FDA son los más completos disponibles hasta ahora.
- ✓ Ensayos clínicos multicéntricos, en desarrollo, proveerán más información sobre el impacto de iSGLT2 sobre ECV en pacientes con DM 2 y alto riesgo CV.
 - ✓ Dapagliflozina (DECLARE NCT01730534)
 - ✓ Canagliflozina (CANVAS NCT01032629)
 - ✓ Empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME NCT01131676)
 - ✓ Erflugliflozin (NCT01986881)
- ✓ El estudio EMPA-REG OUTCOME espera que reporte resultados en 2015 y el resto entre 2017-2020²

1. Fozie C et al. Diab Vasc Dis Res. 2012;9(2):117-123; 2. Zinman et al. Cardiovascular Diabetology 2014; 13:102

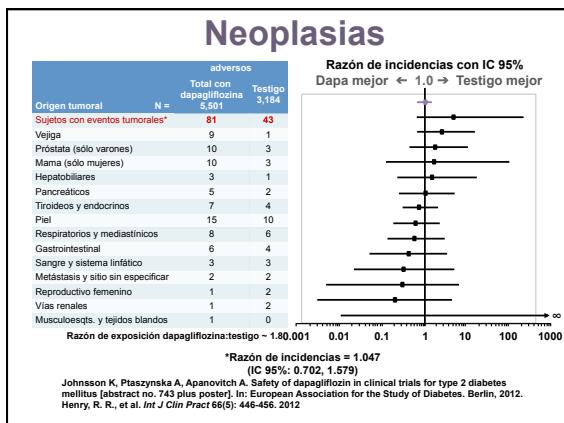
Hipotensión postural



| Factores de riesgo: AEs de volumen intravascular reducido Grupo de datos amplio del período principal | | | |
|--|---------------------|------------------------|------------------------|
| eGFR (mL/min/ 1.73m ²) | Sin CANA % (n/N) | CANA 100 mg % (n/N) | CANA 300 mg % (n/N) |
| <60 | 2.8 (12/436) | 5.0 (19/382) | 8.1 (33/405) |
| 60 a <90 | 1.5 (26/1788) | 2.4 (40/1686) | 2.9 (48/1680) |
| ≥90 | 1.2 (12/1035) | 1.3 (13/1021) | 2.4 (24/999) |
| Edad (años) | | | |
| <75 | 1.5 (46/3107) | 2.2 (64/2929) | 3.1 (90/2913) |
| ≥75 | 2.6 (4/155) | 4.9 (8/163) | 8.7 (15/172) |
| Uso de diuréticos de asa | | | |
| No | 1.2 (37/3006) | 2.3 (65/2876) | 2.9 (83/2835) |
| Sí | 5.1 (13/256) | 3.2 (7/216) | 8.8 (22/250) |
| Edad <75, sin diuréticos de asa y con una eGFR ≥60 mL/min/1.73m ² | 1.1 (29/2604) | 1.8 (45/2491) | 2.2 (54/2434) |

<http://www.ttg.gov/documents/AdvisoryCommittees/Committees/MeetingMaterials/Drugs>

Neoplasias



Tumores en general

- El programa clínico de dapagliflozina no objetivó desbalance de incidencia de tumores
- Incidencia global: 81/5501 (1.47%) para dapagliflozina ; 43/3184 (1.35%) para placebo.
- No hay datos de carcinogénesis en animales.

BMS data on file, July 2011.

Canagliflozina y cáncer

| Canagliflozin | N | Subjects with events (%) | Rate per 1000 patient-year |
|-----------------------|------|--------------------------|----------------------------|
| Bladder Cancer | | | |
| Canagliflozin 100 mg | 3139 | 2 (0.06) | 0.44 |
| Canagliflozin 300 mg | 3506 | 3 (0.09) | 0.63 |
| All canagliflozin | 6645 | 5 (0.07) | |
| All noncanagliflozin | 3640 | 4 (0.11) | 0.84 |
| Breast Cancer | | | |
| Canagliflozin 100 mg | 1313 | 5 (0.38) | 2.61 |
| Canagliflozin 300 mg | 1514 | 7 (0.46) | 3.39 |
| All canagliflozin | 2827 | 12 (0.42) | |
| All noncanagliflozin | 1501 | 6 (0.4) | 3.05 |

Source: reference [14], data obtained from 8 phase 3 clinical trials, data cutoff date: Nov 15, 2012.
Lin HW. Int J Endocrinol. 2014

Conclusiones

- El riñón ya no sólo es la víctima en DM-2 sino que juega un papel activo en el control glicémico
- Inhibición de SGLT-2 provee reducción sostenida de la glicemia, con pérdida de peso y reducción de presión arterial, en todo el espectro de la DM-2 (1era, 2da y 3ra línea)
- Efectos adversos principales relacionados a infecciones urogenitales, aumento de LDL

Preguntas...
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com
