



**Evidencia clínica de los beneficios,
eficacia y seguridad de
dapagliflozina en diabetes tipo 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

EndoDrChen.com

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

EndoDrChen.com

Caso clínico

- Femenina de 64 años, costarricense, a quien se le diagnosticó DM-2 en 2005
- Tratada inicialmente con glicazida MR + metformin hasta noviembre 2011
- Se cambió a insulina NPH+ metformin
- Noviembre 2009: insulina premezcla bid + metformin
- 2011: Basal bolo + metformin

EndoDrChen.com

Caso clínico

- Desde el 2011, su hba1c ha estado en 10%, 10.8%, 8.9%, 8.6%, 8.9%, 8.9%, 8.7%
- Septiembre 2014: hba1c 8.3%
- Dosis total diaria de insulina: 144 units (1.6 u/ kg)
- Peso actual 90 kg
- Qué opciones de tratamiento quedan?

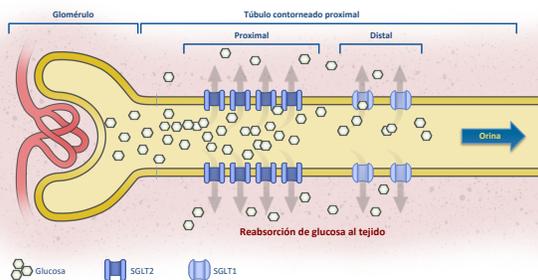
EndoDrChen.com

Agenda

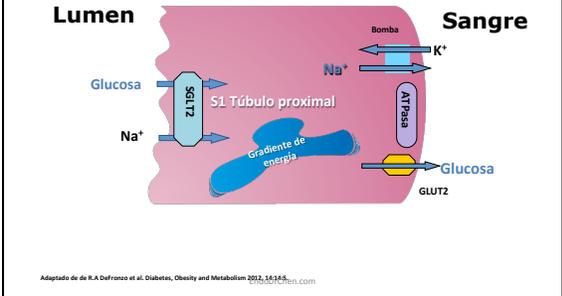
- Manejo renal de glucosa
- SGLT-2 en pacientes diabéticos
- Inhibidores de SGLT-2
 - Eficacia, sobre todo comparado con otros agentes
 - Seguridad
 - Nuevas alertas: cetoacidosis euglicémica

EndoDrChen.com

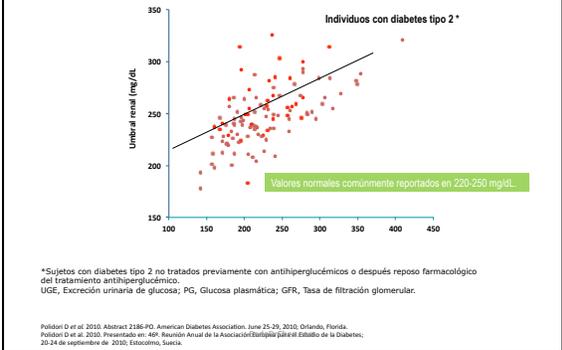
Reabsorción de glucosa en una persona no diabética (glucosa plasmática <180 mg/dL o <10 mmol/L)



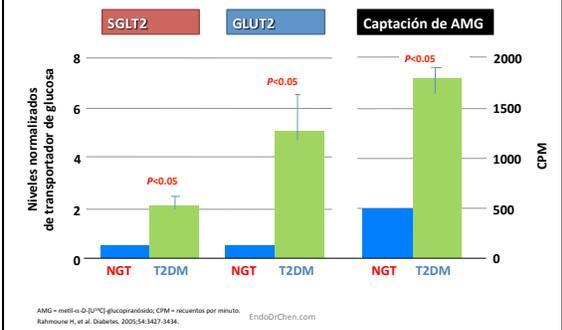
SGLT2 permite la reabsorción de glucosa renal



El umbral renal de glucosa está elevado en los individuos diagnosticados con diabetes tipo 2.



Aumento del número y actividad de los transportadores en T2DM



INHIBIDORES DE SGLT-2

EndoDrChen.com

Introducción

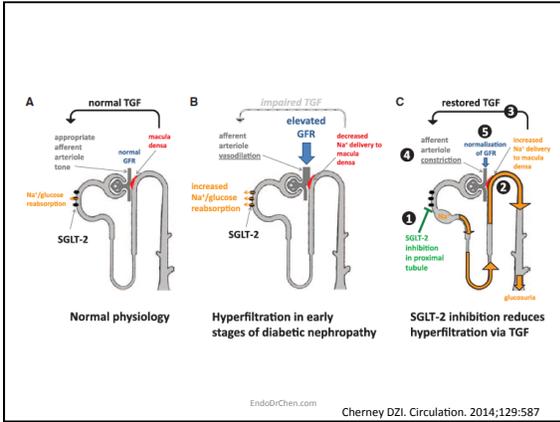
- En la medicina oriental, se utilizaba la corteza del árbol de manzano para tratar la diabetes
 - Compuesto activo florizina
 - Inhibidor no selectivo, tanto de SGLT-1 como SGLT-2
 - Diarrea como efecto adverso
- Modelo de la inhibición de SGLT-2 es la glucosuria familiar renal
 - Enfermedad poco frecuente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

EndoDrChen.com

Inhibidores de SGLT-2

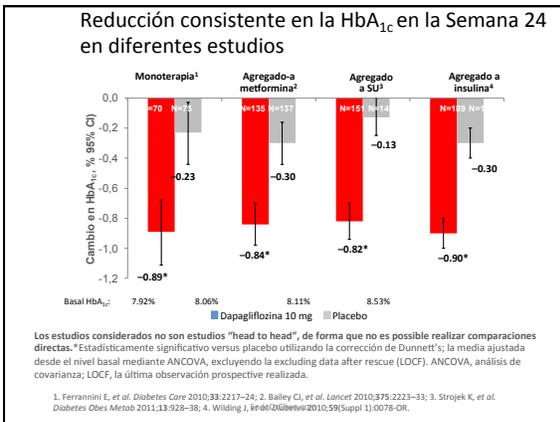
- Agentes disponibles
 - Dapagliflozina 5 y 10 mg
 - Canagliflozina 100 y 300 mg
 - Empagliflozina 10 y 25 mg
 - Ertogliflozina
 - tofogliflozina

EndoDrChen.com

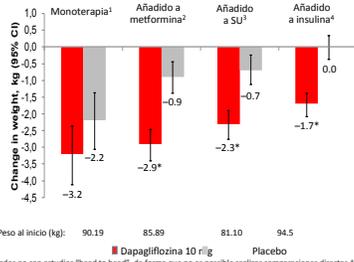


**EFICACIA DE GRUPO TERAPÉUTICO:
DATOS EN HBA1C, PESO Y PRESIÓN
ARTERIAL**

EndoDrChen.com



Reducción significativa de peso a la semana 24



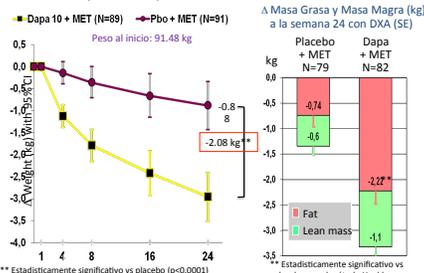
Los estudios considerados no son estudios "head to head", de forma que no es posible realizar comparaciones directas. *Estadísticamente significativo versus placebo utilizando la corrección de Dunnett's; la media ajustada desde el nivel basal mediante ANCOVA, excluyendo la excluding data after rescue (LOCF). ANCOVA, análisis de covarianza; LOCF, la última observación prospectiva realizada.

1. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care* 2008;31:2217-24
2. Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;375:2223-33
3. Sirtori CR, et al. *Diabetes Care* 2011;34:1908-18
4. Wilding SP, et al. *Ann Intern Med* 2012;156:405-15.

EndoOrChen.com

Reducción de peso y grasa corporal a la semana 24

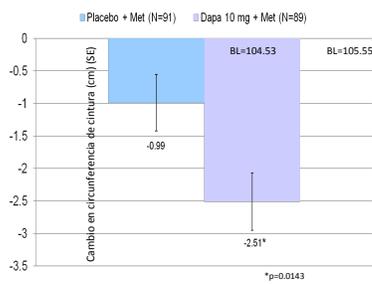
Estudio de composición corporal con DXA



DXA = dual X-ray absorptiometry.
Adjusted mean change from baseline using ANCOVA, including data after rescue (LOCF)
Bollinder et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1026-1031

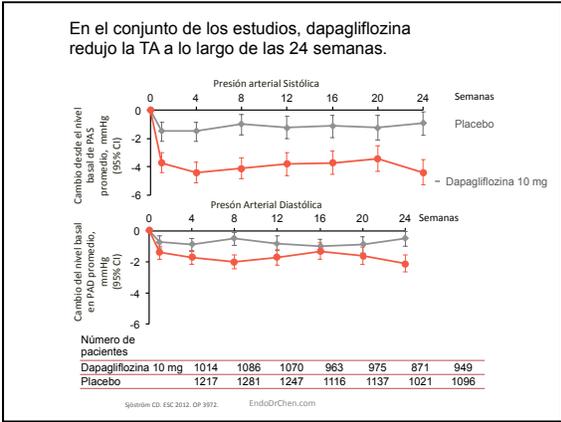
EndoOrChen.com

Cambio medio ajustado del perímetro abdominal a la semana 24 (cm)



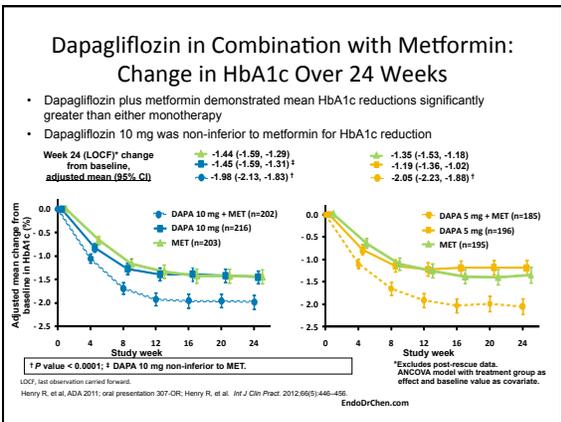
Bollinder et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1026-1031

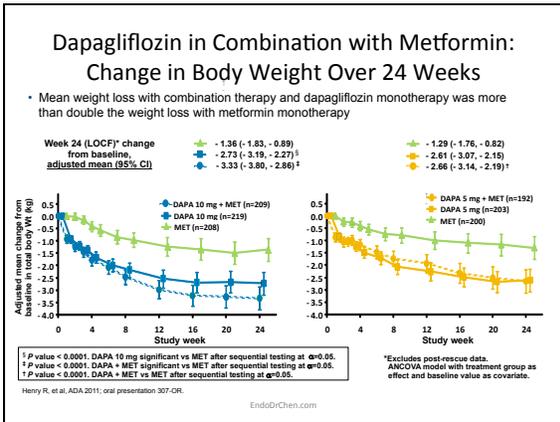
EndoOrChen.com



**ESTUDIOS CONTRA COMPARADOR
ACTIVO: PRIMERA LÍNEA VS
METFORMIN XR**

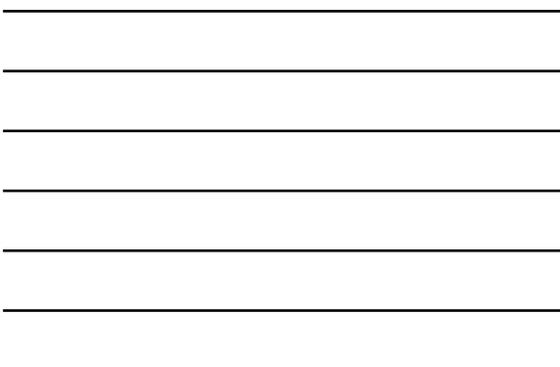
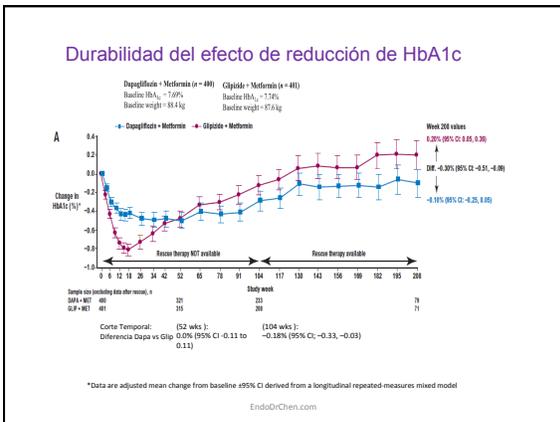
EndoDrChen.com



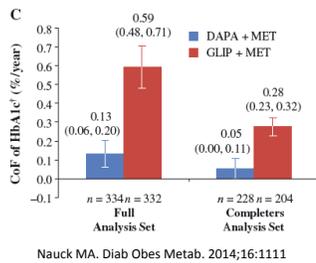


EFICACIA CONTRA COMPARADOR ACTIVO EN SEGUNDA LÍNEA: SU E INHIBIDORES DE DPP-4

EndoOrChen.com

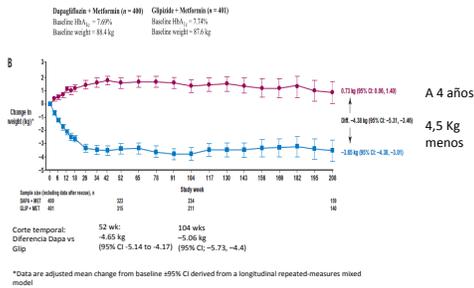


Coficiente de variación de Hba1c



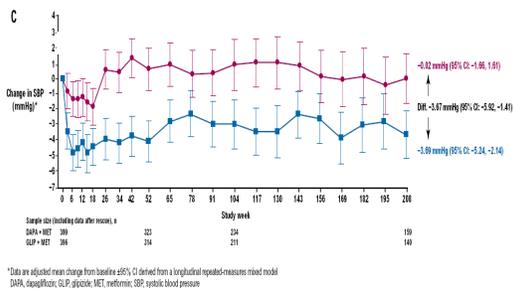
EndoDrChen.com

Durabilidad del efecto de reducción de peso

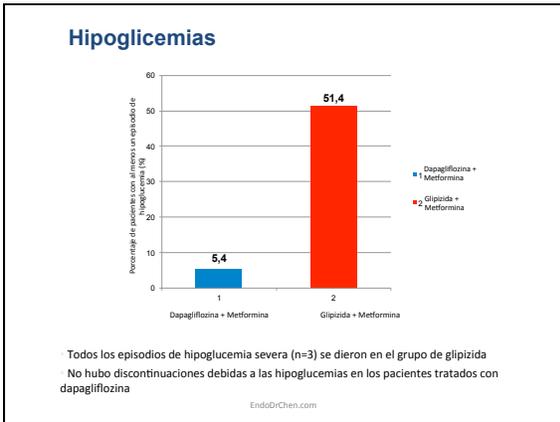


EndoDrChen.com

Durabilidad del efecto de reducción de PAS

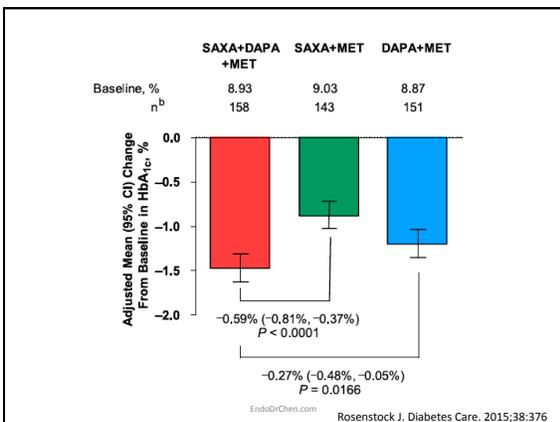


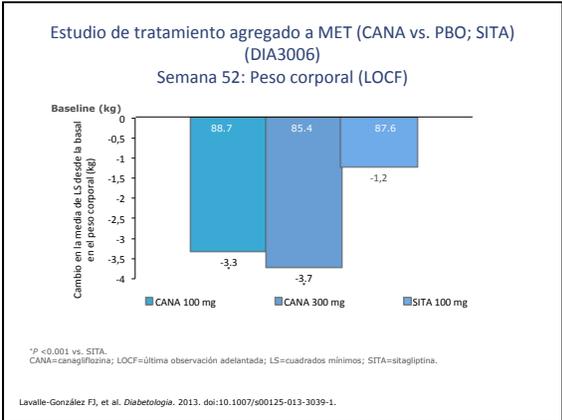
EndoDrChen.com



COMPARADO CON INHIBIDORES DE DPP-4 EN SEGUNDA LÍNEA

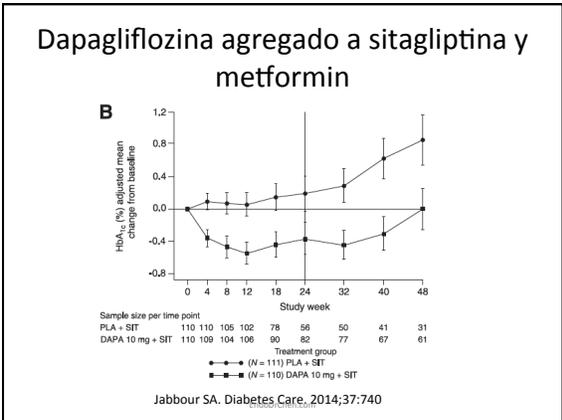
EndoDrChen.com

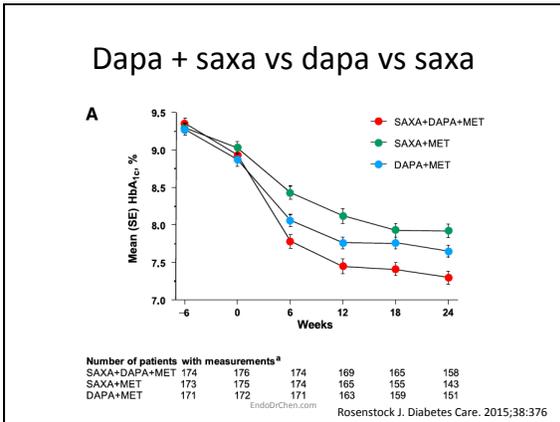


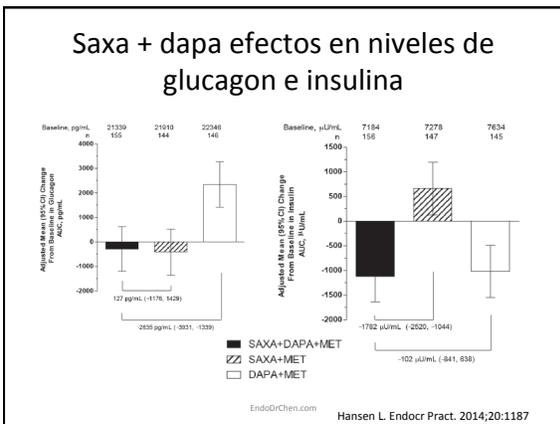


TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

EndoDrChen.com

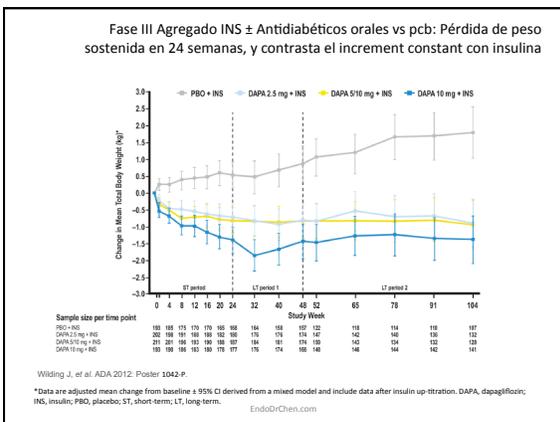
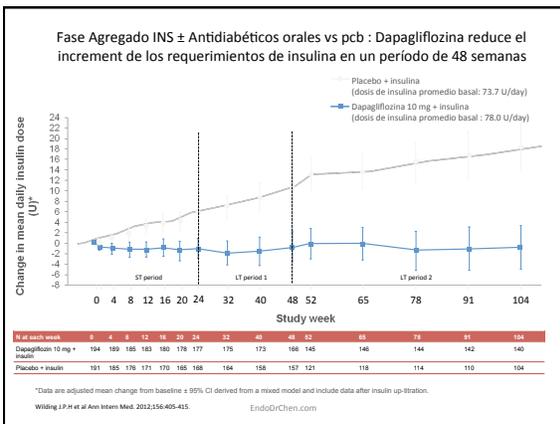
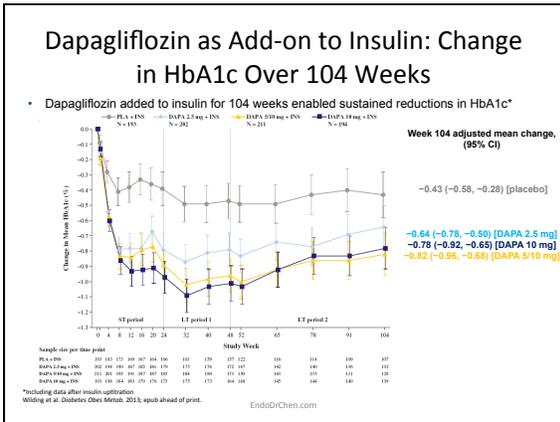






DATOS ASOCIADOS A INSULINA

EndoDrChen.com

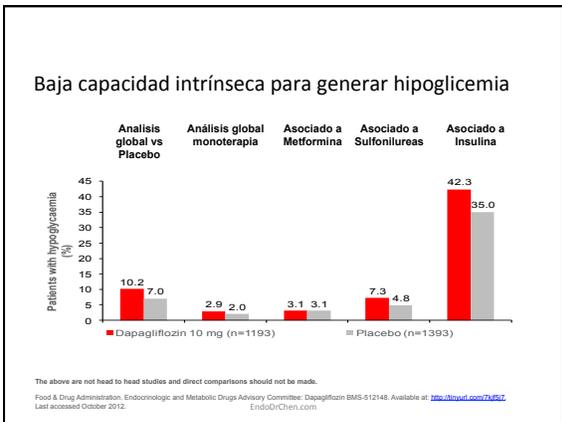


EVENTOS ADVERSOS

EndoDrChen.com

Hipoglicemia

EndoDrChen.com



INFECCIONES URINARIAS Y GENITALES

EndoOrChen.com

Dapagliflozina - Infecciones de Vías Urinarias

• Se observó un leve incremento en infecciones de vías urinarias con dapagliflozina vs. placebo

| | 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/advocacycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologyandmetabolism/drugadvisorycommittees/ucm376779.pdf>

EndoOrChen.com

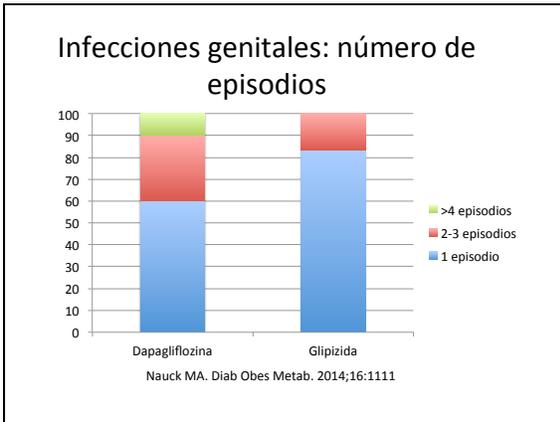
Dapagliflozina - Infecciones Micóticas Genitales

• Las infecciones genitales se reportaron más frecuentemente con dapagliflozina vs. placebo

| | Estudios controlados con Placebo (corto plazo) | | Estudios controlados con Placebo (corto y largo plazo) | |
|-------------------------|--|--------------------|--|--------------------|
| | Dapagliflozina 10 mg | Placebo | Dapagliflozina 10 mg | Placebo |
| Infección 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) |

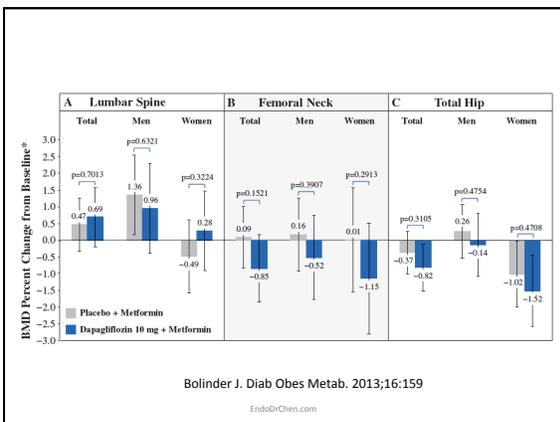
EMDAC Background document. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/advocacycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologyandmetabolism/drugadvisorycommittees/ucm376779.pdf>

EndoOrChen.com



SEGURIDAD ÓSEA

EndoOrChen.com



Renal Function: Events of Renal Impairment

- AEs of renal impairment/failure were more frequent in subjects receiving dapagliflozin 10 mg versus placebo
 - Most events were of mild or moderate intensity, were transient and were not accompanied by marked abnormalities of renal function

| | Placebo-controlled pool (short-term) | | Placebo-controlled pool (short- plus long-term) | |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------------|---|--------------------|
| | DAPA 10 mg | PBO | DAPA 10 mg | PBO |
| Events, n (%) ^a | N=2360 76 (3.2) | N=2295 42 (1.8) | N=2026 136 (6.7) | N=1956 82 (4.2) |

^aIncidence of specific preferred terms for AEs of renal impairment shown on the following slide. EMDAC Background Document. Available at: <http://www.fda.gov/oc/ohrt/ohrtmaterials/committeesmeetingmaterials/drug/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>

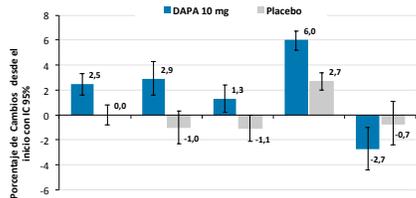
EndoOrChen.com

EFFECTOS EN PERFIL DE LÍPIDOS

EndoOrChen.com

Dapagliflozina: Cambios en Lípidos

- Después de 24 semanas de tratamiento con Dapagliflozina 10mg, se observaron pequeños cambios en el promedio de lípidos en ayuno comparativamente con los valores iniciales.

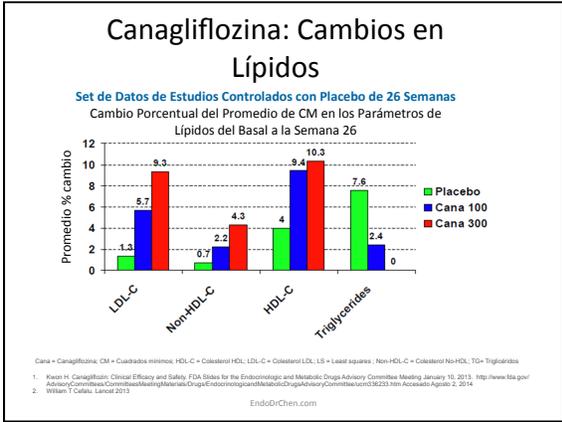


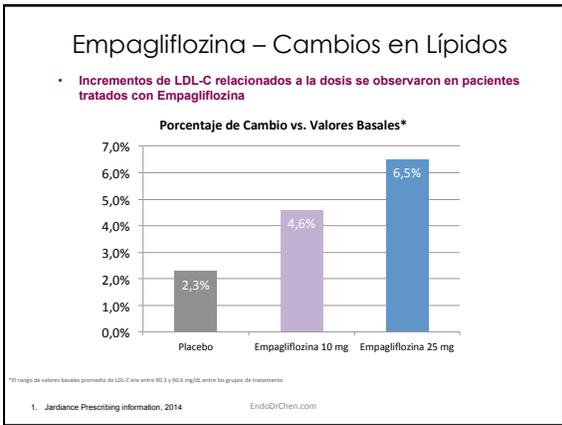
| Promedio BL (mg/dL) | 181.9 | 180.6 | 101.2 | 100.7 | 136.9 | 135.3 | 45.0 | 45.3 | 187.1 | 177.2 |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|-------|
| n | 1851 | 1747 | 1840 | 1736 | 1851 | 1747 | 1851 | 1748 | 1844 | 1736 |

BL = Línea basal; DAPA = Dapagliflozina; HDL-C = Colesterol HDL; IC = Intervalo de Confianza; LDL-C = Colesterol LDL; Non-HDL-C = Colesterol No-HDL; TG = Triglicéridos.
 EMDAC slide presentation. Available at: <http://www.fda.gov/oc/ohrt/ohrtmaterials/committeesmeetingmaterials/drug/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm378079.pdf>

EndoOrChen.com

EFFICACY AND SAFETY OF SGLT-2 INHIBITORS Riser Taylor and HarrisPHARMACOTHERAPY Volume **, Number **, 2013





HIPOTENSIÓN POSTURAL

EndoDrChen.com

Events of Volume Depletion

- Events of volume depletion (hypotension/hypovolemia/dehydration) were infrequent but more common in patients treated with dapagliflozin than placebo
 - Most events were mild or moderate in intensity
 - In the short-term and short- plus long-term placebo-controlled pool, most events were "hypotension" in the dapagliflozin 10-mg (0.6% and 0.9%) and placebo (0.2% and 0.3%) groups, respectively

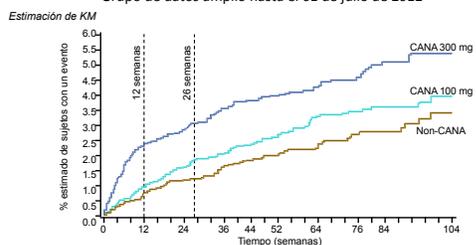
| | Placebo-controlled pool (short-term) | | Placebo-controlled pool (short- plus long-term) | |
|---------------|--------------------------------------|--------------------|---|--------------------|
| | DAPA 10 mg | PBO | DAPA 10 mg | PBO |
| Events, n (%) | N=2360 27 (1.1) | N=2295 17 (0.7) | N=2026 38 (1.9) | N=1956 27 (1.4) |

- In the all phase 2b and 3 pool, serious AEs of volume depletion were infrequent and occurred in 6 (0.1%) patients treated with dapagliflozin and 8 (0.2%) patients treated with control

EMA/C background document. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Background_document/2014/06/WC5001378079.pdf

EndoDrChen.com

Tiempo al evento: EA de volumen intravascular reducido
Grupo de datos amplio hasta el 01 de julio de 2012



| Sujetos en riesgo | 0 | 12 | 26 | 36 | 44 | 52 | 64 | 76 | 84 | 96 | 104 |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|-----|
| Sin CANA | 3282 | 3097 | 2861 | 2679 | 2580 | 2506 | 1639 | 1303 | 995 | | 344 |
| CANA 100 mg | 3052 | 2954 | 2791 | 2666 | 2582 | 2532 | 1750 | 1395 | 1060 | | 369 |
| CANA 300 mg | 3085 | 2866 | 2692 | 2564 | 2491 | 2442 | 1671 | 1345 | 1014 | | 370 |

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Background_document/2014/06/WC5001378079.pdf
EndoDrChen.com

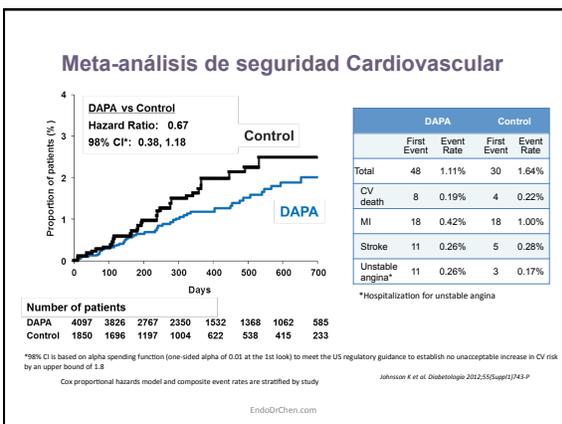
Factores de riesgo: AEs de volumen intravascular reducido
Grupo de datos amplio del período principal

| 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) |
| Si | 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.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Background_document/2014/06/WC5001378079.pdf
EndoDrChen.com

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

EndoDrChen.com



Inhibidores de SGLT2 – Seguridad CV

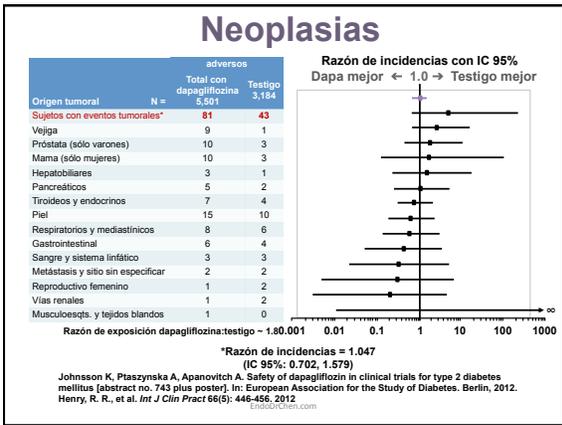
- ✓ Los datos disponibles sobre los efectos de los iSGLT2 en eventos macrovasculares es limitada¹
- ✓ Los datos sometidos por Dapagliflozin a la FDA son los más completos disponibles hasta ahora.
- ✓ Ensayos clínicos multicéntricos, en desarrollo, proveerán más información sobre el impacto de iSGLT2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

1. Folate C et al. Diab. Year. Diab. Res. 2012;9(2):117-125. 2. Zimman et al. Cardiovascular Diabetology 2014; 13:102

EndoDrChen.com

NEOPLASIAS

EndoDrChen.com



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

EndoDrChen.com

**CETOACIDOSIS EUGLICÉMICA
(EUDKA)**

EndoDrChen.com

Cetoacidosis euglicémica

- Casi 5% de DM-1 reportan al menos un episodio de DKA en los últimos 12 meses
- Reportado por FDA el 15 de mayo 2015
- euDKA es raro pero puede ser que no haya sido reconocido y por lo tanto subreportado
- euDKA:
 - Tratamiento parcial de DKA
 - Restricción de comidas
 - Consumo de alcohol
 - Inhibición de gluconeogénesis

EndoDrChen.com Peters AL. Diabetes Care. Online June 15th.

FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood

[05-15-2015]

Safety Announcement

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning that the type 2 diabetes medicines canagliflozin, dapagliflozin, and empagliflozin may lead to ketoacidosis, a serious condition where the body produces high levels of blood acids called ketones that may require hospitalization. We are continuing to investigate this safety issue and will determine whether changes are needed in the prescribing information for this class of drugs, called sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors.

Patients should pay close attention for any signs of ketoacidosis and seek medical attention immediately if they experience symptoms such as difficulty breathing, nausea, vomiting, abdominal pain, confusion, and unusual fatigue or sleepiness. Do not stop or change your diabetes medicines without first talking to your prescriber. Health care professionals should evaluate for the presence of acidosis, including ketoacidosis, in patients experiencing these signs or symptoms; discontinue SGLT2 inhibitors if acidosis is confirmed; and take appropriate measures to correct the acidosis and monitor sugar levels.

EndoDrChen.com

Puntos a resaltar

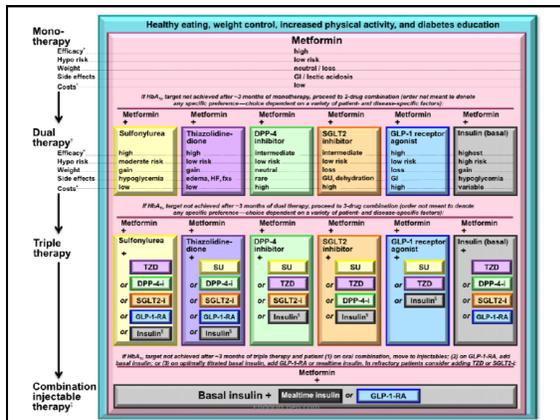
- Muchos son en DM-1, indicación donde no está aprobada el uso de inhibidores de SGLT-2
- No se conoce bien la fisiopatología
- Se recomienda que en presencia de náuseas medir cetonas
 - Potencialmente cetonuria puede no ser un marcador confiable

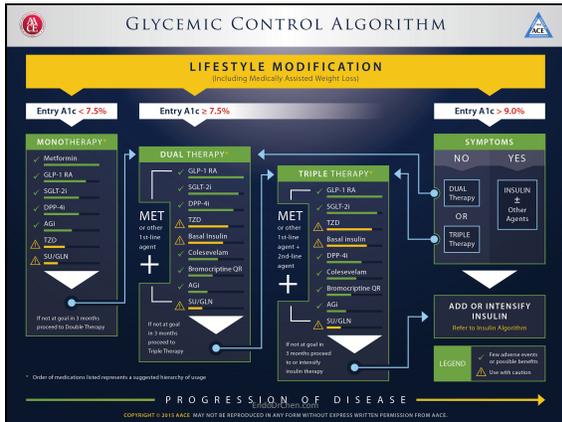
EndoDrChen.com

Caso clínico

- Se empezó a tratar con dapagliflozina 10 mg por día desde noviembre 2014
- Última hba1c 7.8%
- Dosis total diaria de insulina: 128 unidades (era 144)
- Peso actual 89 kg (era 90 kg)

EndoDrChen.com





Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

1.7 In patients with T2DM who are overweight or obese, we suggest the use of antidiabetic medications that have additional actions to promote weight loss (such as GLP-1 analogs or SGLT-2 inhibitors) in addition to the first-line agent for T2DM and obesity, metformin (63). (2|⊕⊕⊕⊕)

EndoOrChen.com
Apovian CM. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:342-62.

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
- Tener mucho cuidado con el uso no aprobado en DM-1 y riesgo de euDKA

EndoOrChen.com

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

EndoDrChen.com
