

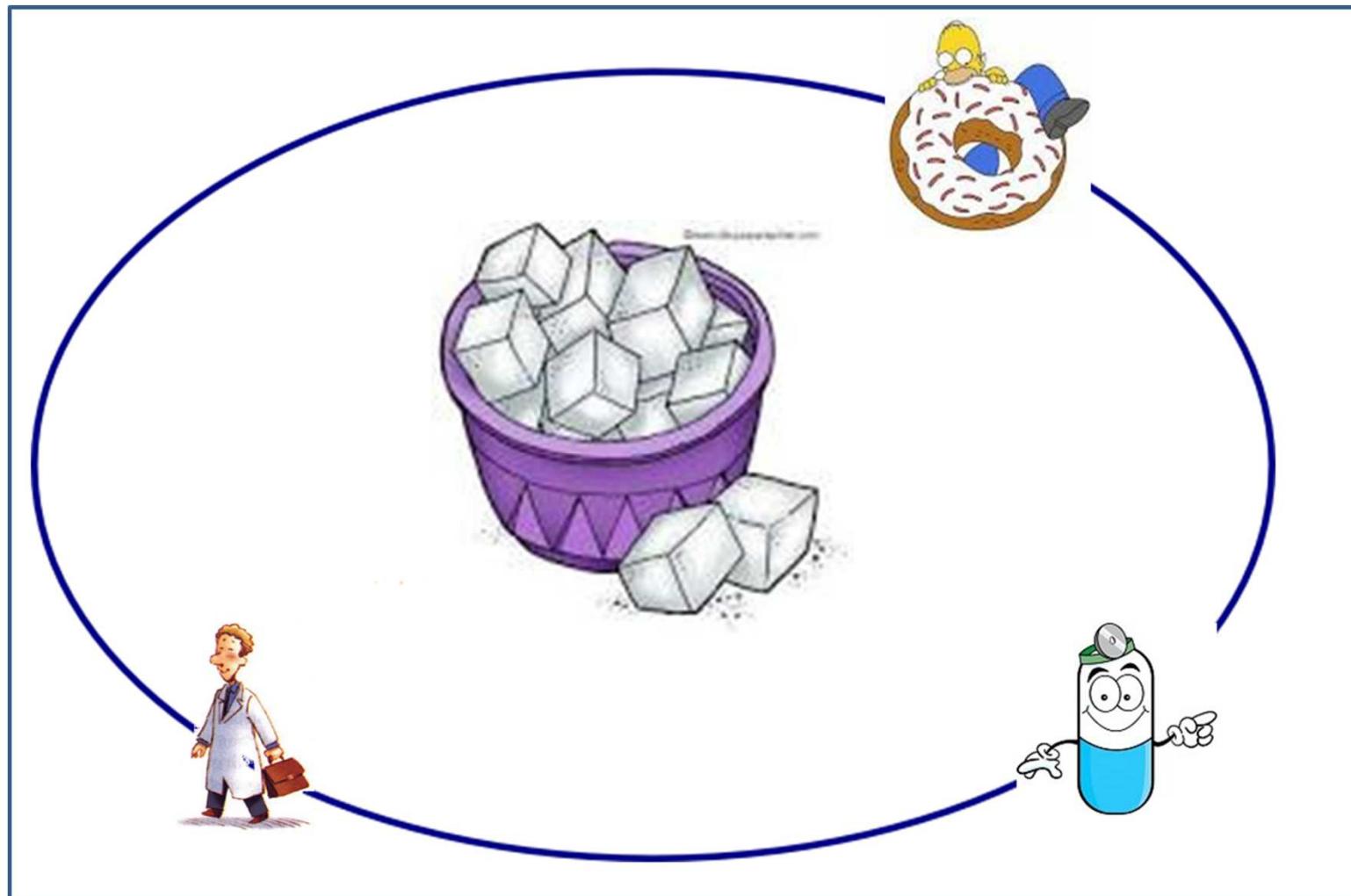


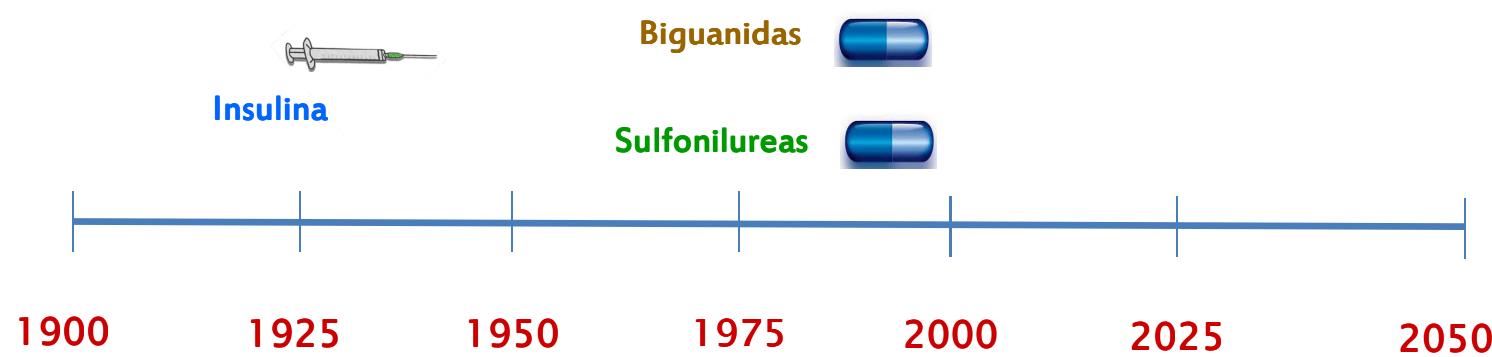
# DAPAGLIFLOZINA

## Un manejo innovador de la DIABETES MELLITUS 2

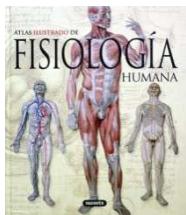
**Dr. Rafael de la Rosa**  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital San Juan de Dios del Aljarafe  
Sevilla

# “TEORIA GLICOCÉNTRICA”

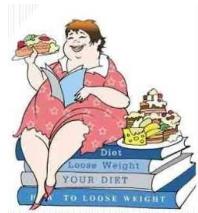




# DESAFIOS MANEJO DM2



## Acción Fisiológica



## Condiciones asociadas



Eficaz

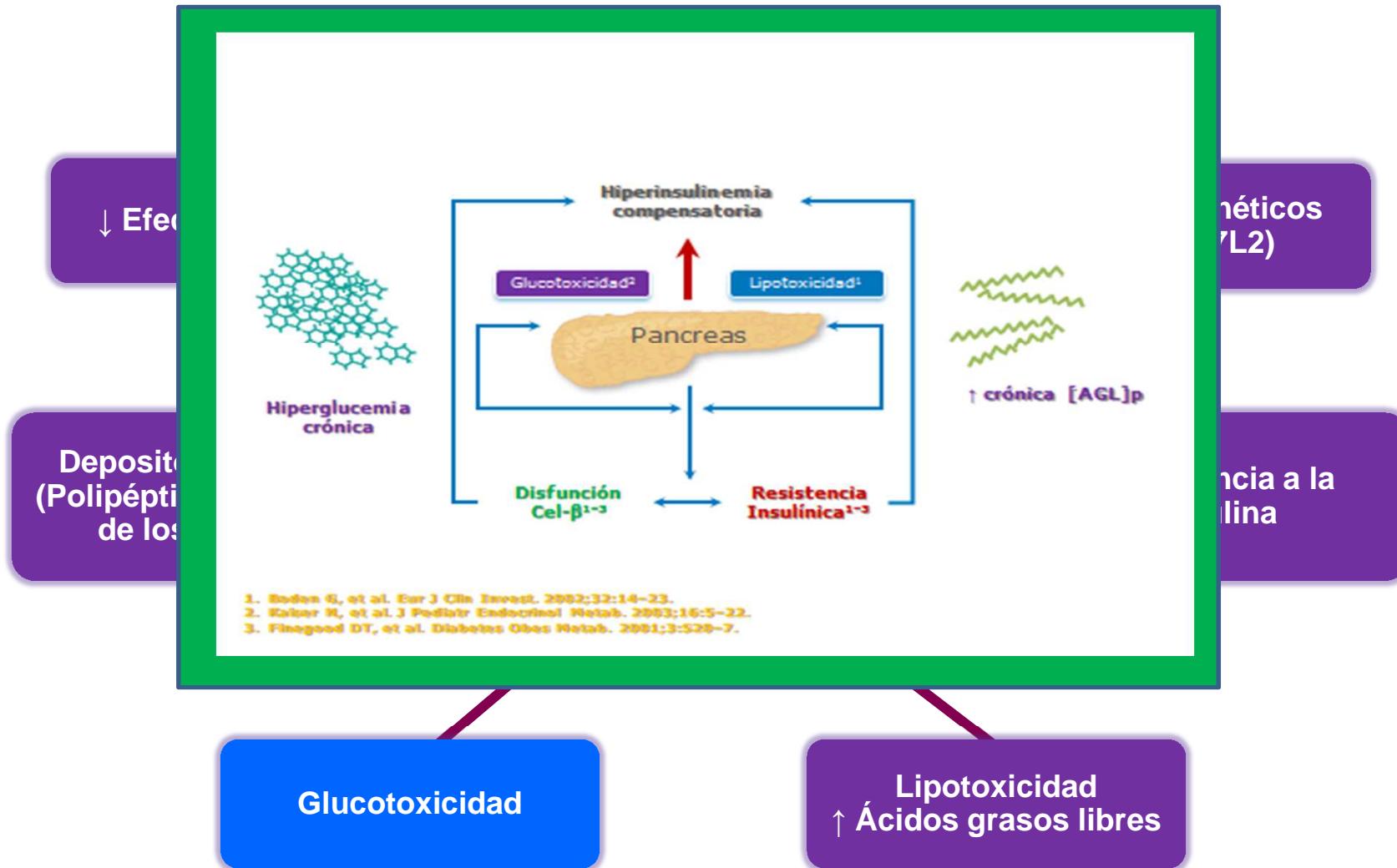


Seguro

# ACCION: ¿CAMBIO de PARADIGMA?

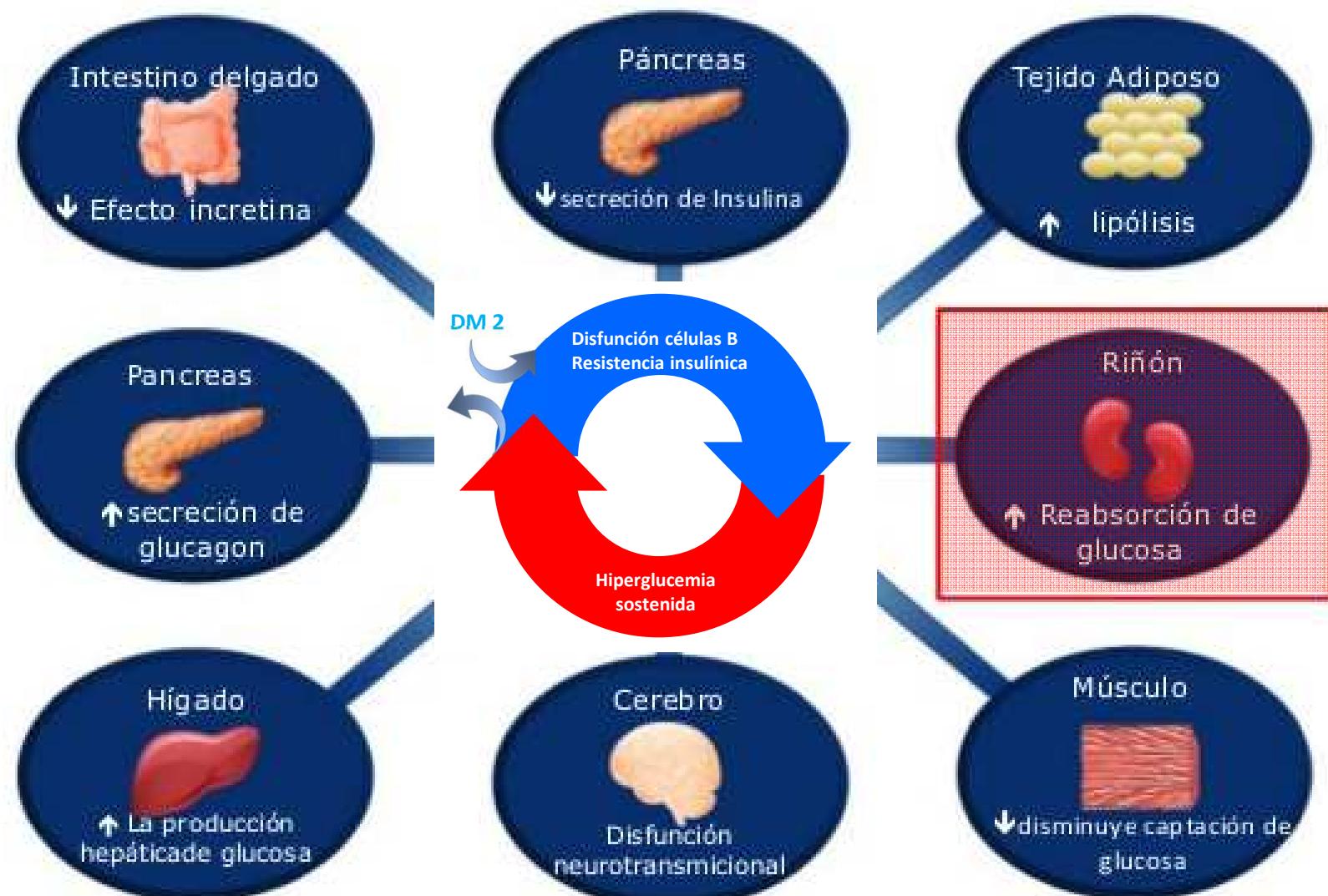


# CAUSAS DISFUNCIÓN CÉLULAS $\beta$



DeFronzo RA. Diabetes. 2009;58:773-95.

## El “Octeto Ominoso”

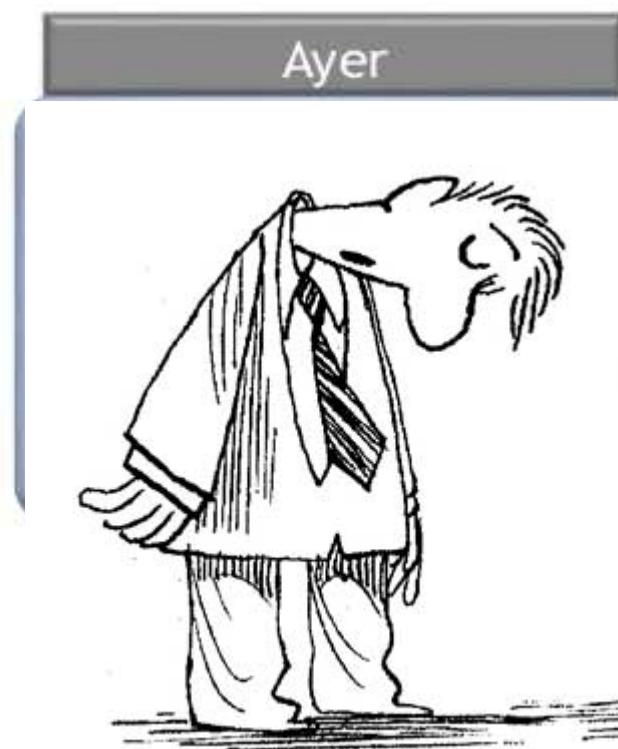


DM=diabetes mellitus.

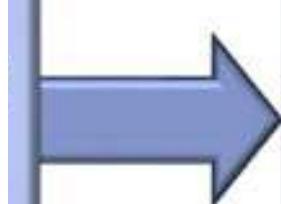
Kruger DF, et al. Diabetes Educ. 2010 Jul-Aug;36 Suppl 3:44S-72S.

# El Riñón juega un papel esencial en el control de la glucosa

## Paradigmas en Diabetes



Ayer



Hoy

2010. Presentado en: Europa

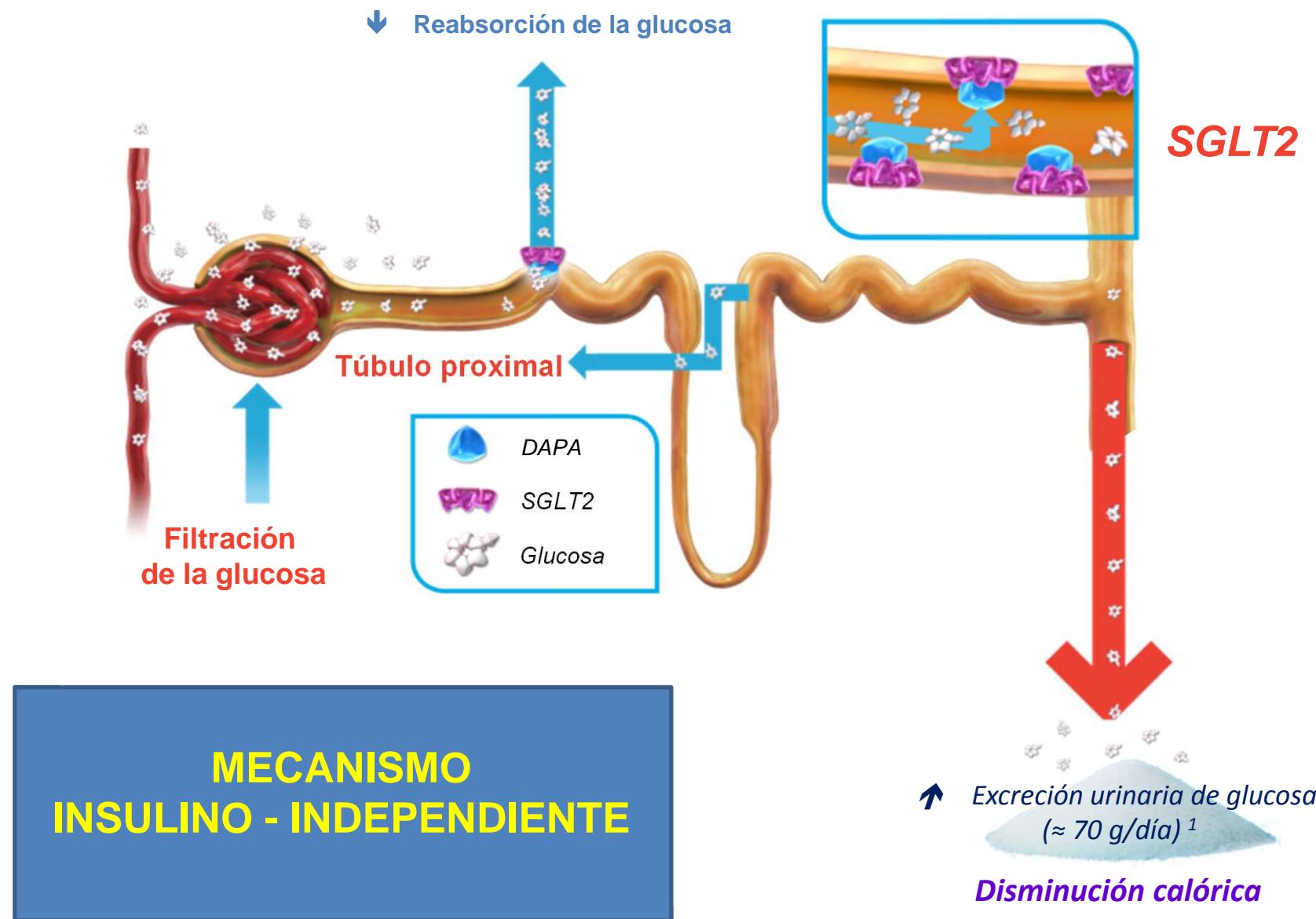
2010. Suec

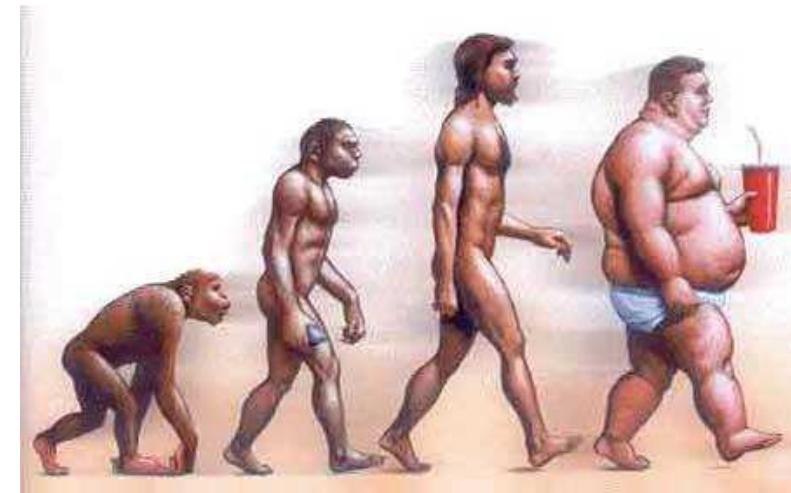
# INHIBIDORES SGLT-2

¿ NOVEDAD o NOVELERÍA ?

Fármaco	Aprobación	
	EMEA	FDA
Dapagliflozina	11.2012	01.2014
Canagliflozina	09.2013	03.2013
Empagliflozina	Solicitud 2013	Solicitud 2013
Ipragliflozina	(Solicitud Japón 2013)	

# DAPAGLIFLOZINA





# CONDICIONES ASOCIADAS



# DM 2 y SOBREPESO

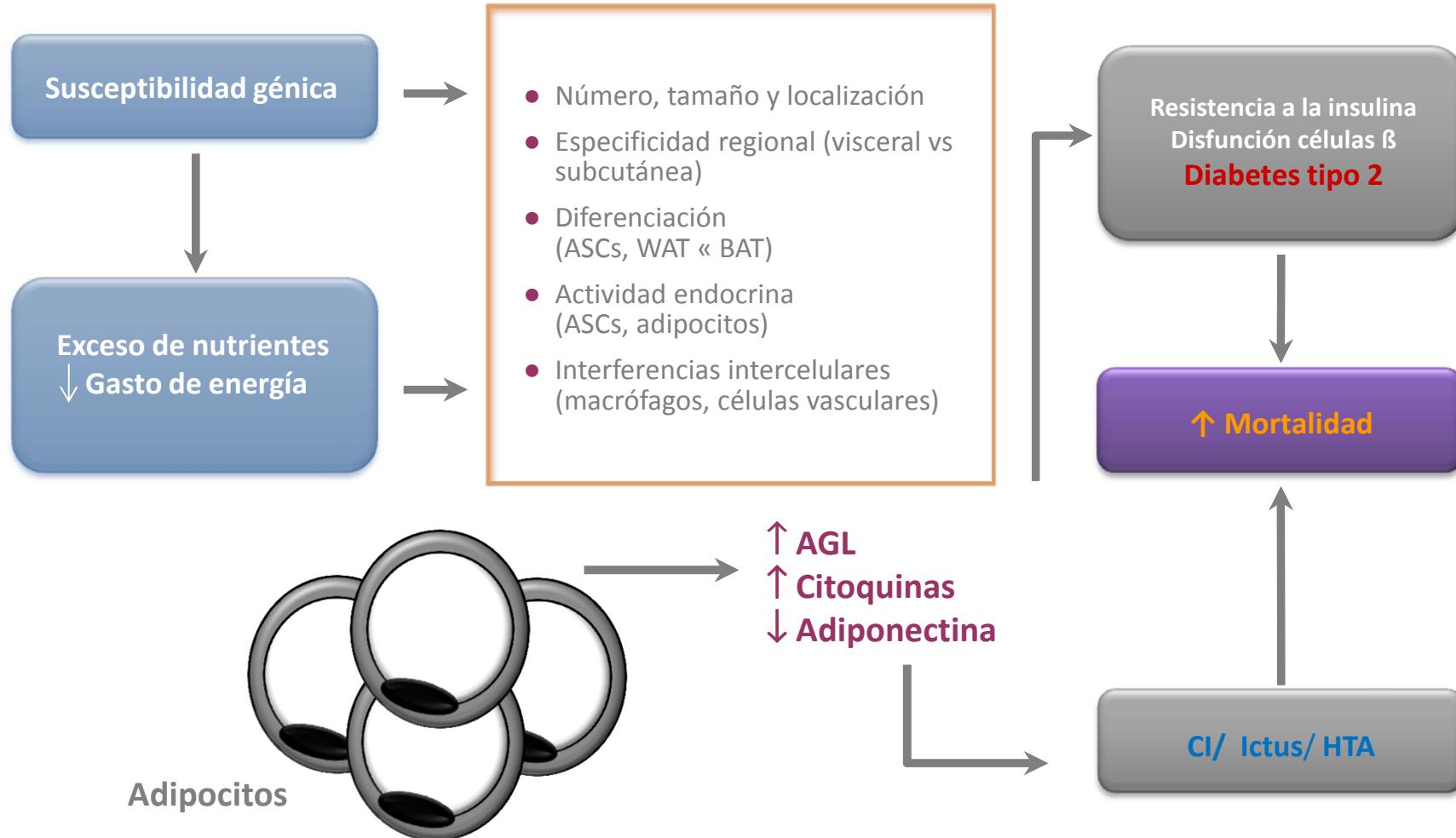
DATOS GLOBALES DE PREVALENCIA <sup>1</sup>	
DM CONOCIDA	>18 años afectados (%) 7,8
DM DESCONOCIDA	6,0
DM TOTAL	13,8
OBESIDAD *	50,2
(IMC $\geq$ 30 Kg/m <sup>2</sup> en diabetes conocida)	
HTA (Tratamiento antihipertensivo o PAS $\geq$ 140 mmHg y/o PAD $\geq$ 90 mmHg) en diabetes conocida	83,3
Fumadores (>1 cig/día)	15,8



> 80% de los pacientes presentan sobrepeso al diagnóstico momento de DM<sup>3</sup>

1. Soriguer A, et al. Diabetologia 2012; 55:88–93
2. Franch Nadal J et al. Med Clin (Barc) 2010;135:600-607.
3. Fact Sheet-Risk factors and symptoms of Type 2 diabetes. Diabetes UK

# ↑TEJIDO ADIPOSO = ↑ RESPUESTA INFLAMATORIA



Adaptado de Giorgino F. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009;297:E975-E976.

# PESO y MORTALIDAD

## Intentional Weight Loss and Mortality Among Overweight Individuals With Diabetes

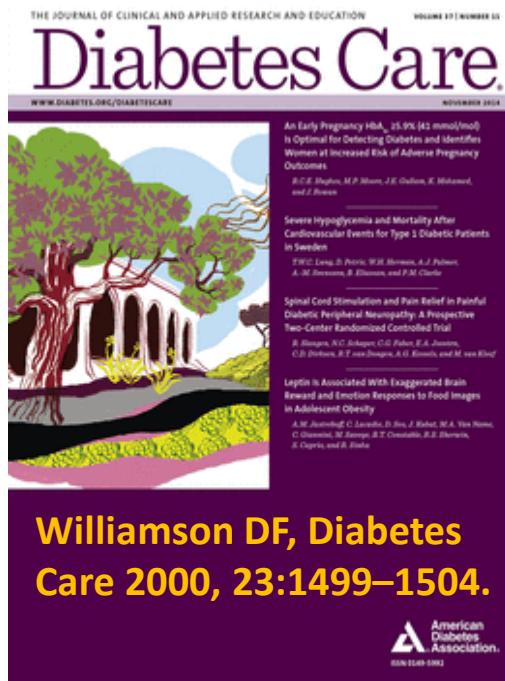
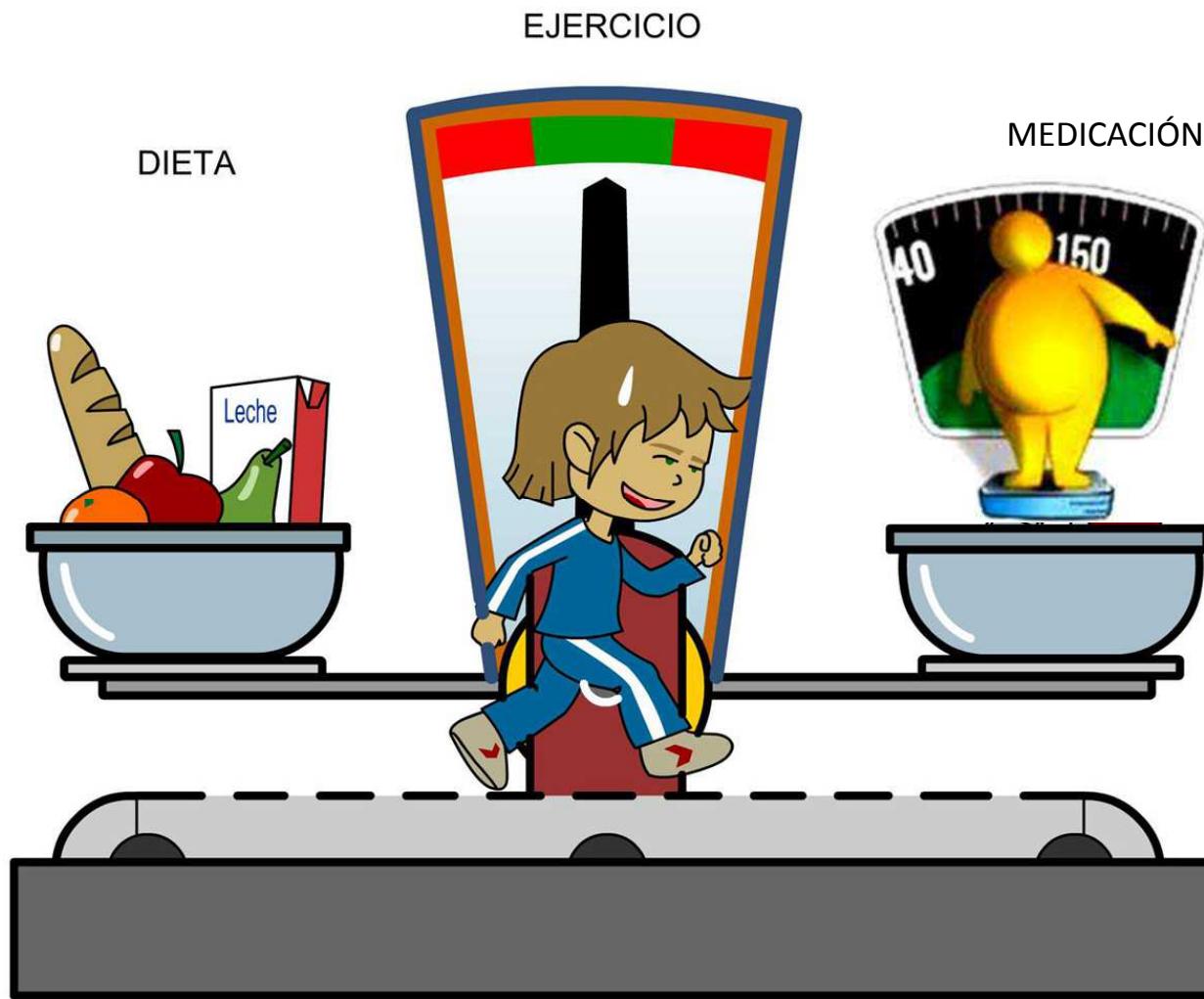


Table 2—Mortality RRs for weight change categories: prospective data from 4,970 diabetic individuals 40–64 years of age, CPS-I (1959–1972)

Weight-change category	All causes		CVD + diabetes	
	Deaths	RR (95% CI)	Deaths	RR (95% CI)
No change (referent)*	980	1.00	774	1.00
Unintentional loss	280		218	
Adjusted for				
Crude		1.18 (1.03–1.35)		1.16 (1.00–1.35)
Age, sex, initial BMI		1.06 (0.93–1.22)		1.04 (0.90–1.22)
Full†		0.98 (0.85–1.13)		0.98 (0.83–1.15)
Unintentional gain	58		40	
Adjusted for				
Crude		1.11 (0.85–1.44)		0.97 (0.71–1.33)
Age, sex, initial BMI		1.26 (0.96–1.64)		1.11 (0.80–1.52)
Full†		1.04 (0.79–1.36)		0.90 (0.65–1.25)
Intentional loss	561		434	
Adjusted for				
Crude		0.83 (0.75–0.93)		0.82 (0.73–0.92)
Age, sex, initial BMI		0.78 (0.70–0.87)		0.76 (0.67–0.86)
+ Exercise		0.77 (0.69–0.86)		0.75 (0.66–0.85)
+ Disease history/signs/symptoms		0.75 (0.67–0.84)		0.73 (0.64–0.83)
Full†		0.75 (0.67–0.84)		0.72 (0.63–0.82)

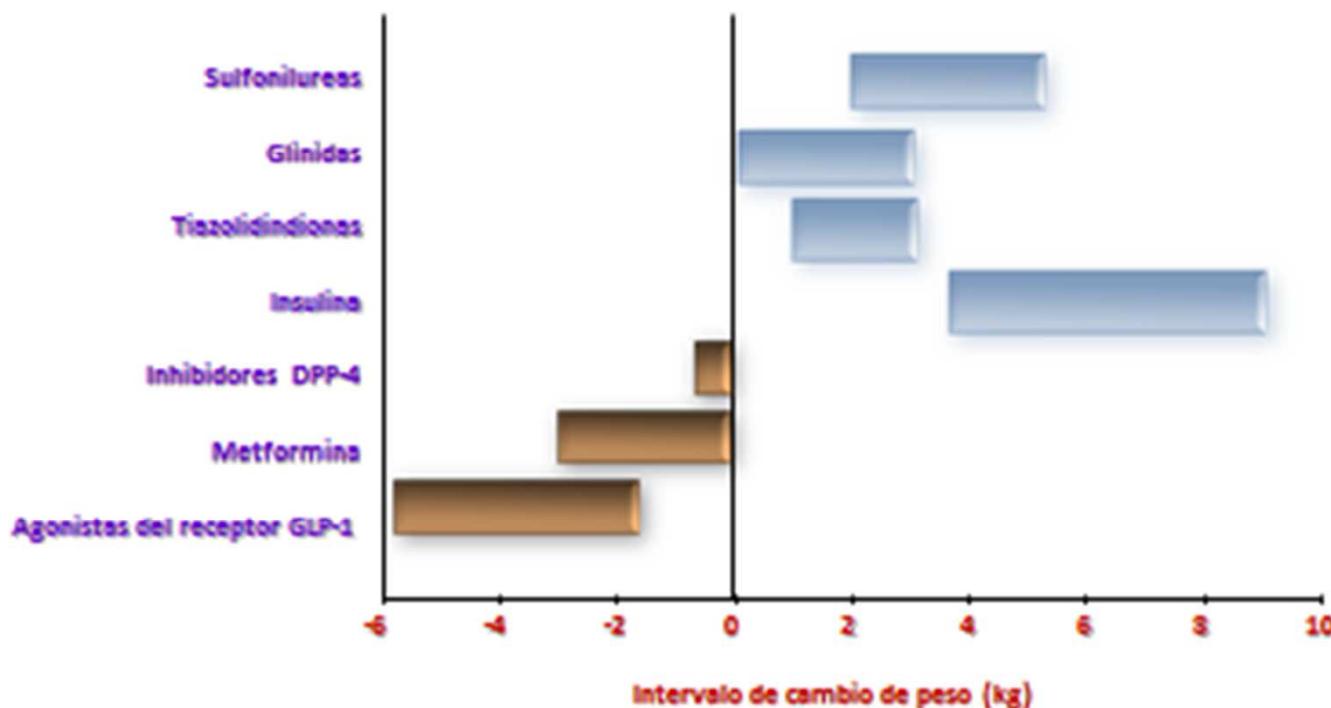
Data for 19 people (7 deaths) who reported intentional weight gain are not shown. \*The referent group includes those who did not answer the weight change questions; †adjusted for age, sex, race, smoking, initial BMI, education, drinking, physical activity, disease history, and current signs and symptoms.

# PESO y RIESGO CARDIOVASCULAR



Adaptado de Wing RR, et al. *Diabetes Care*. 2011;34:1481–6.

# TERAPIAS DM2 y PESO



Mitri J, Hamdy O. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:573-84.

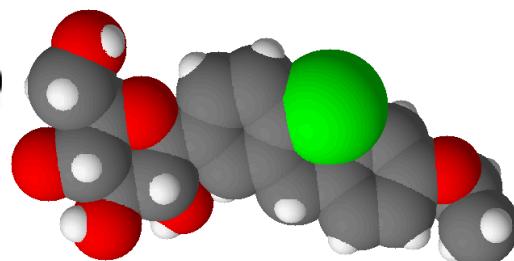
1999;352:854-65. n=at  
baseline; Kahn et al  
(ADOPT). NEJM

# ¿Pueder ser DAPAGLIFLOZINA lo que buscamos?

Acción Fisiológica

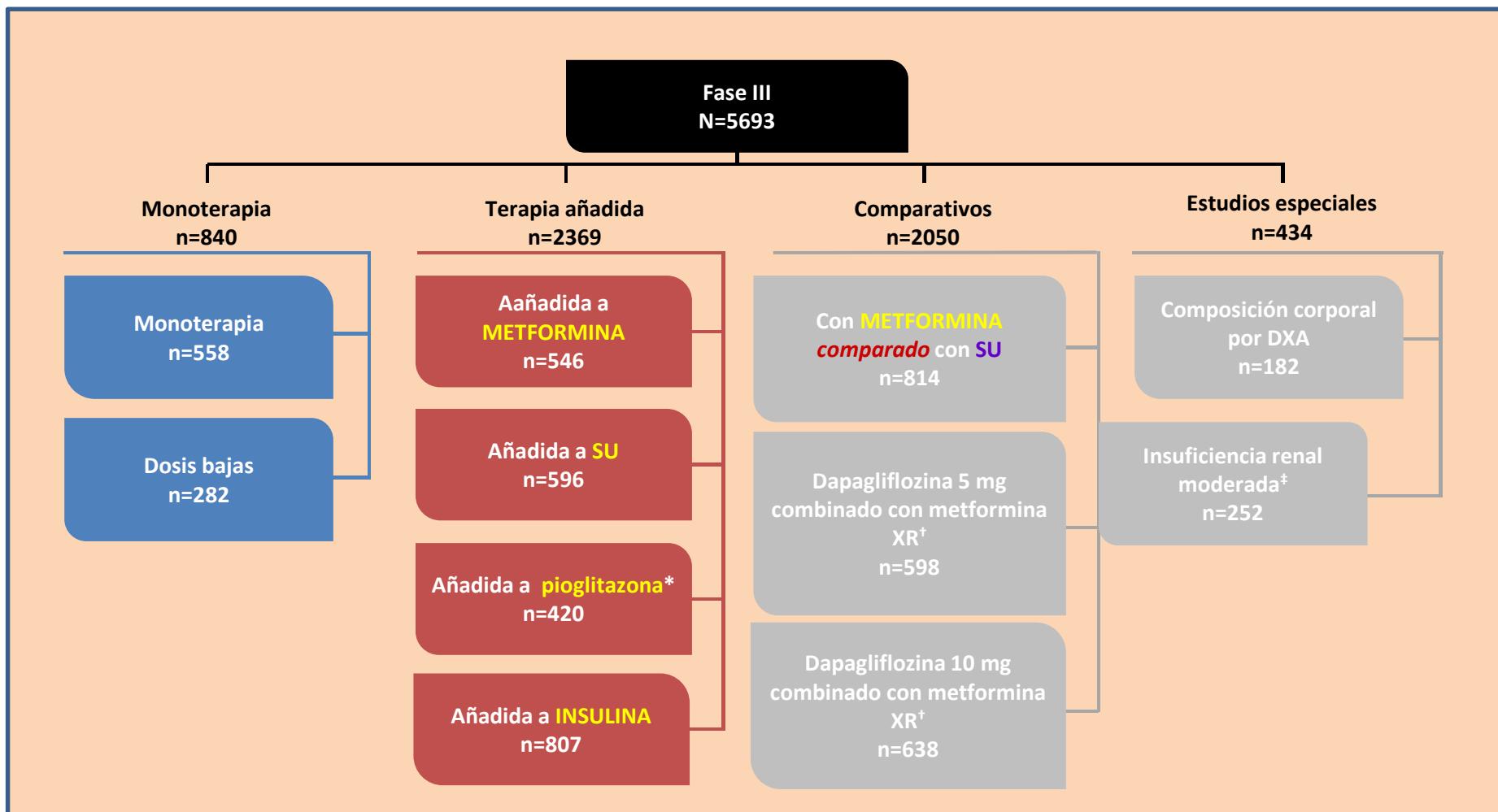


Disminución calórica

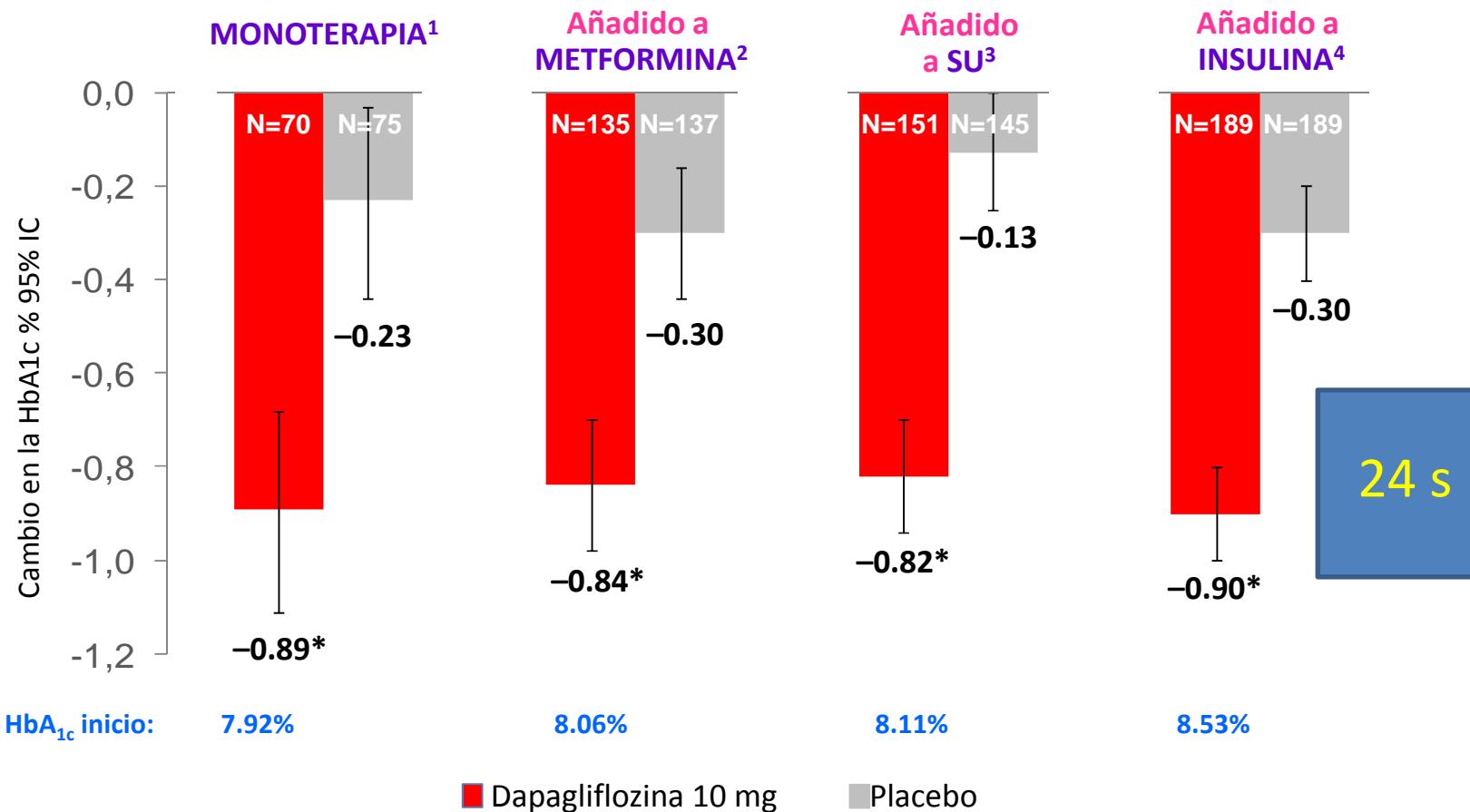




**EFICACIA**

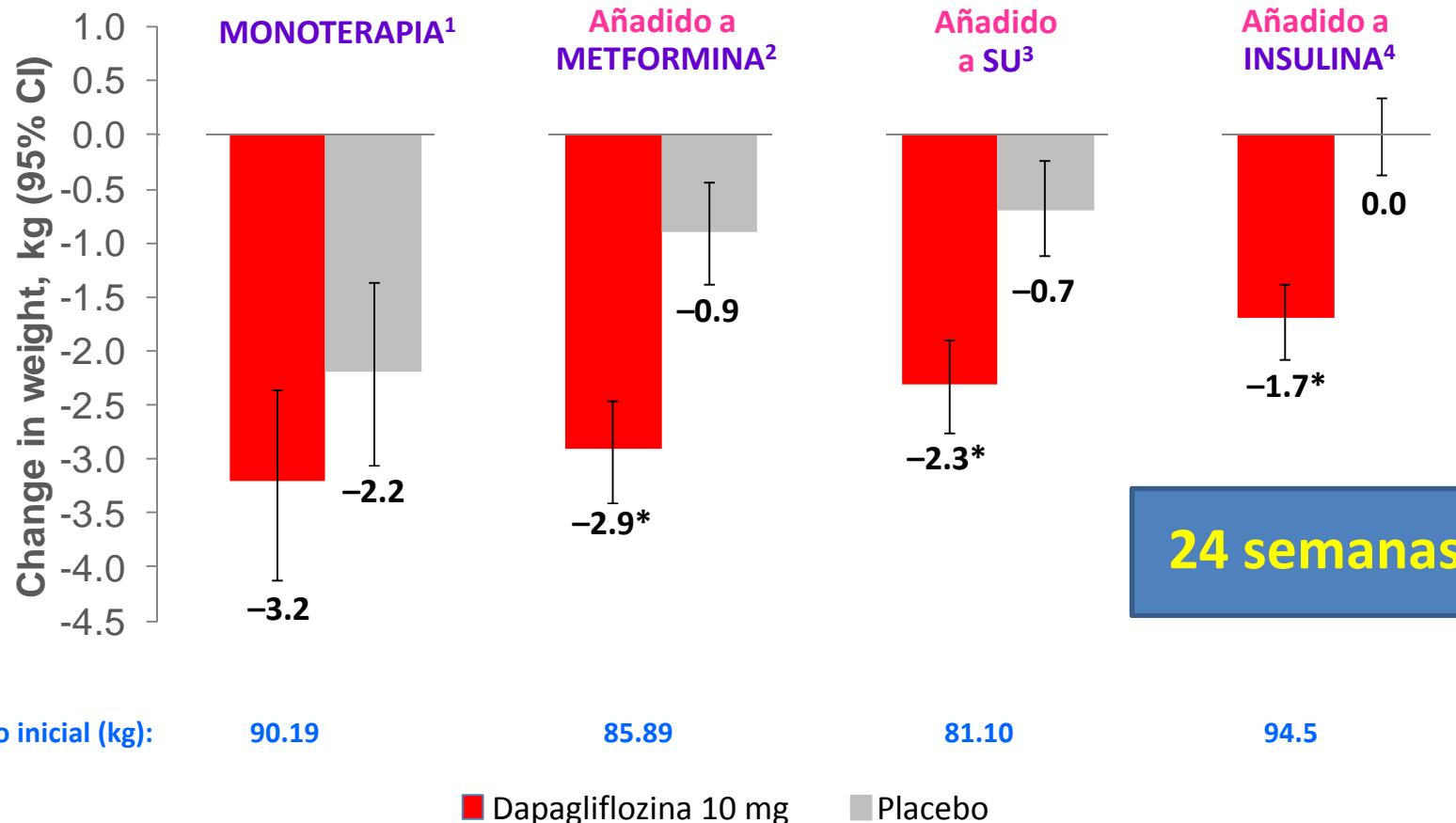


# CONTROL METABÓLICO



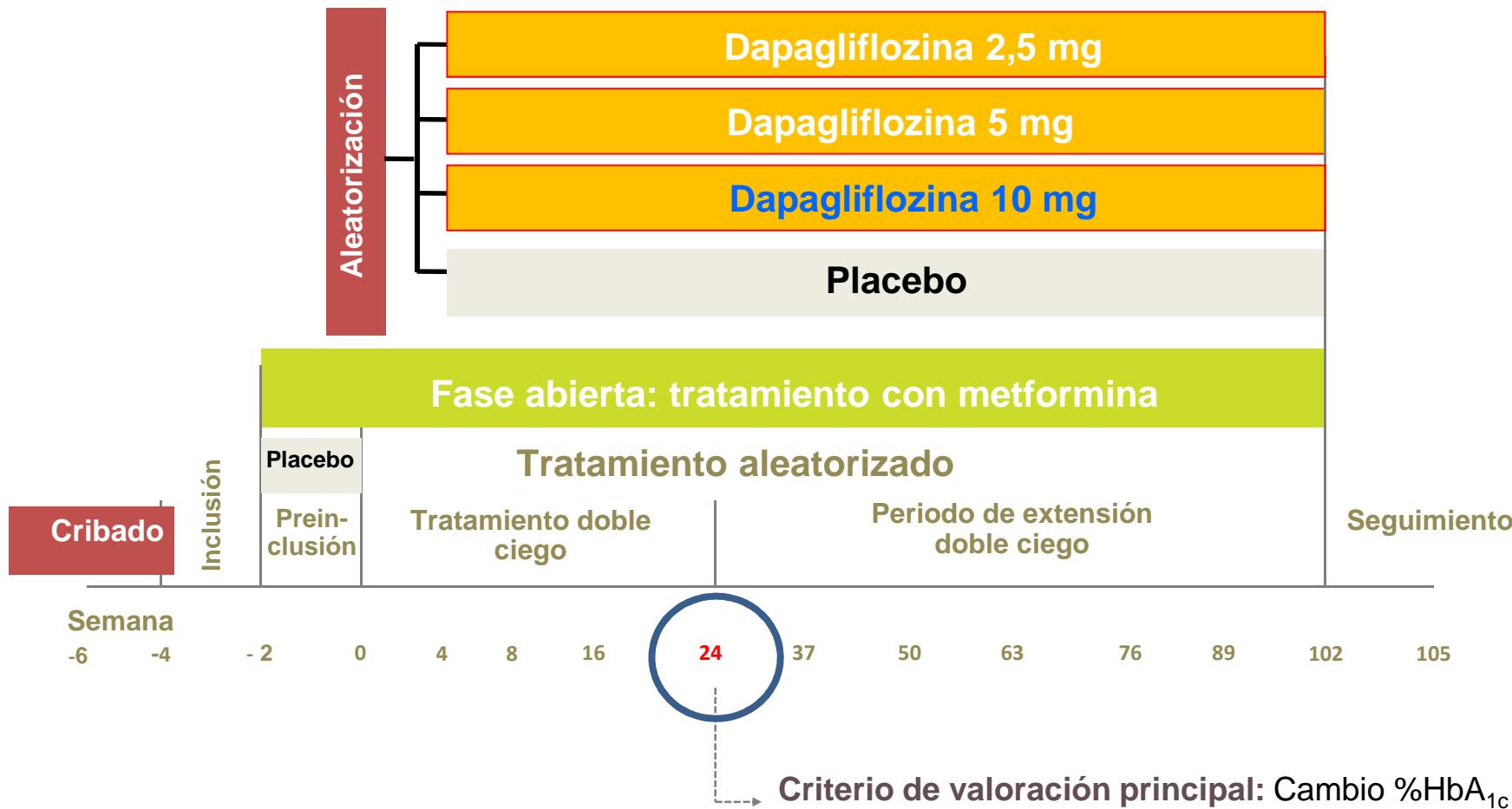
1. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care* 2010;33:2217–24;
2. Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;375:2223–33;
3. Strojek K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928–38;
4. Wilding J, et al. *Diabetes* 2010;59(Suppl 1):0078-OR.

# PESO CORPORAL



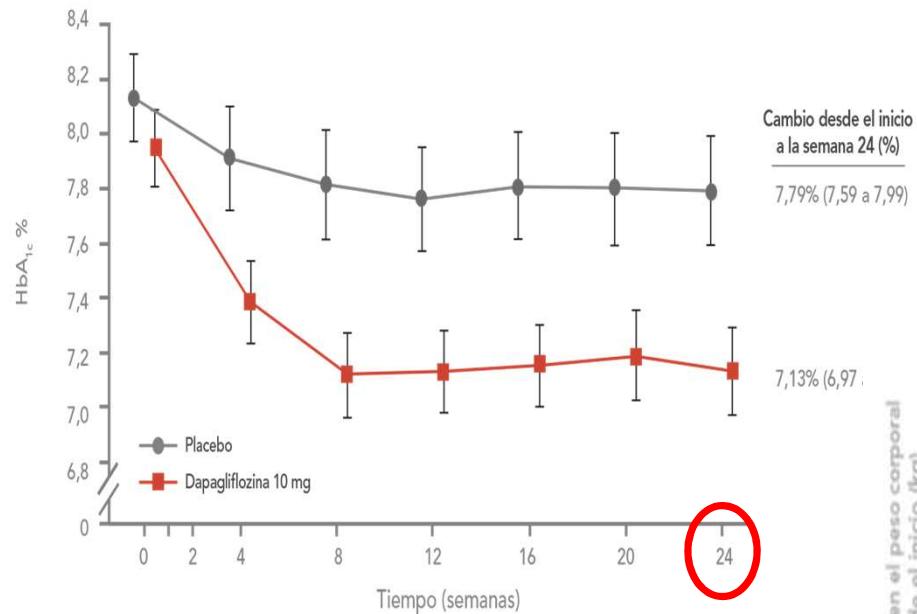
1. Ferrannini E, et al. *Diabetes Care* 2010;33:2217–24;
2. Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;375:2223–33;
3. Strojek K, et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:928–38;
4. Wilding J, et al. *Diabetes* 2010;59(Suppl 1):0078-OR.

# DPG + MET vs. PCB + MET



1. Bailey CJ, et al. *Lancet* 2010;375:2223–33.
2. Bailey CJ, et al. *BMC Medicine* 2013; 11:43.

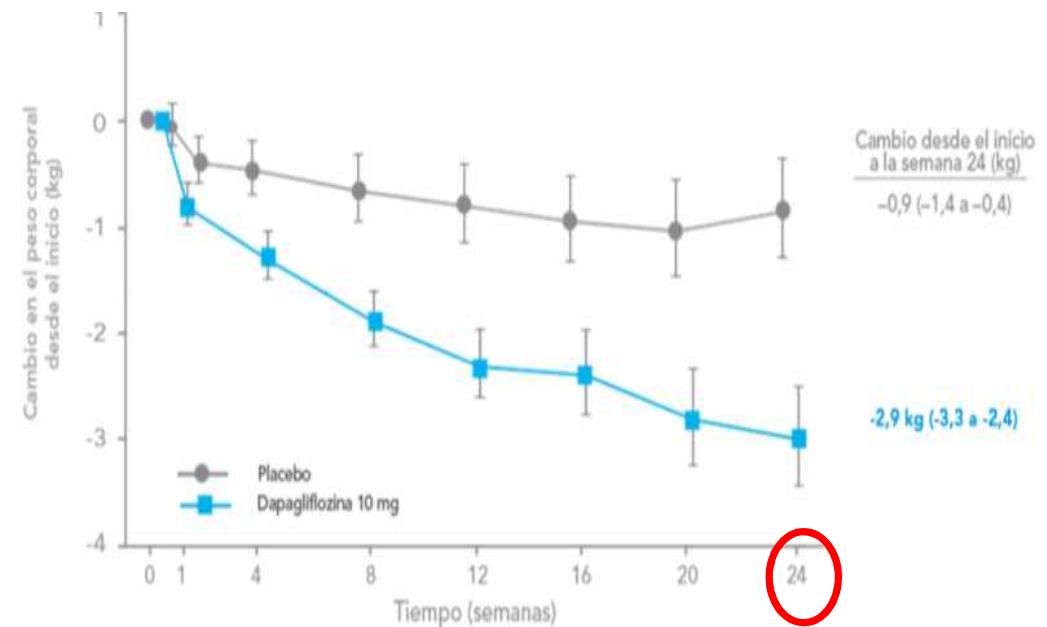
# DPG + MET vs. PCB + MET



↓ HbA<sub>1c</sub> :

- DPG + MET: -0,84%\*\* (IC 95%: -0,98 a -0,70)
- PCB + MET: -0,30 % (IC 95%: -0,44 a -0,16)

\*\* HbA1c ≥9%: -1,32% (IC 95%: -1,83 a -0,80)

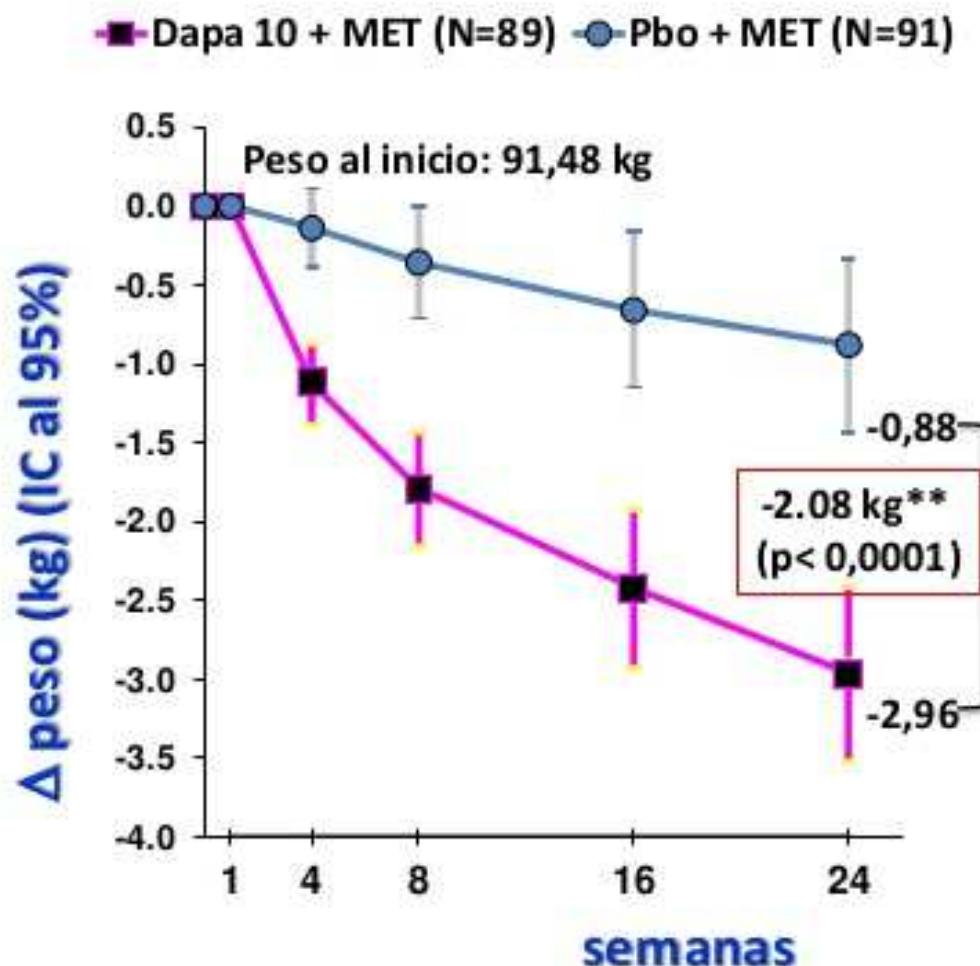


↓ Peso : -2.0 Kg

Bailey CJ, et al. Lancet 2010;375:2223–33.

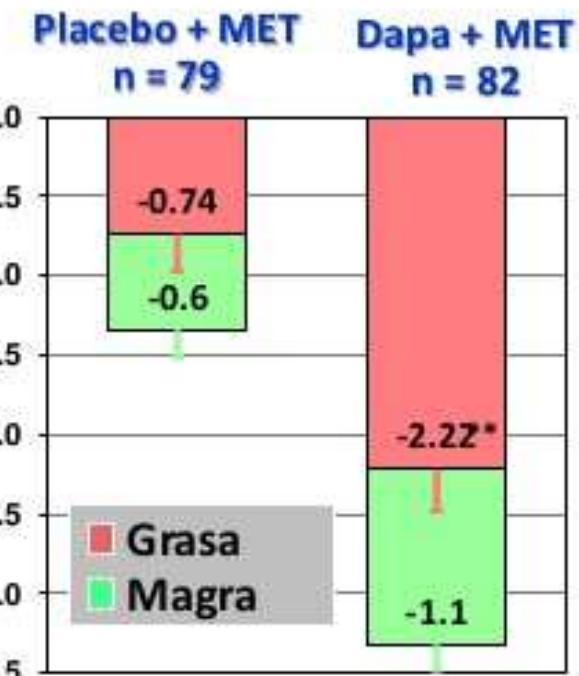
# DPG + MET vs. PCB + MET

## Efectos sobre el peso

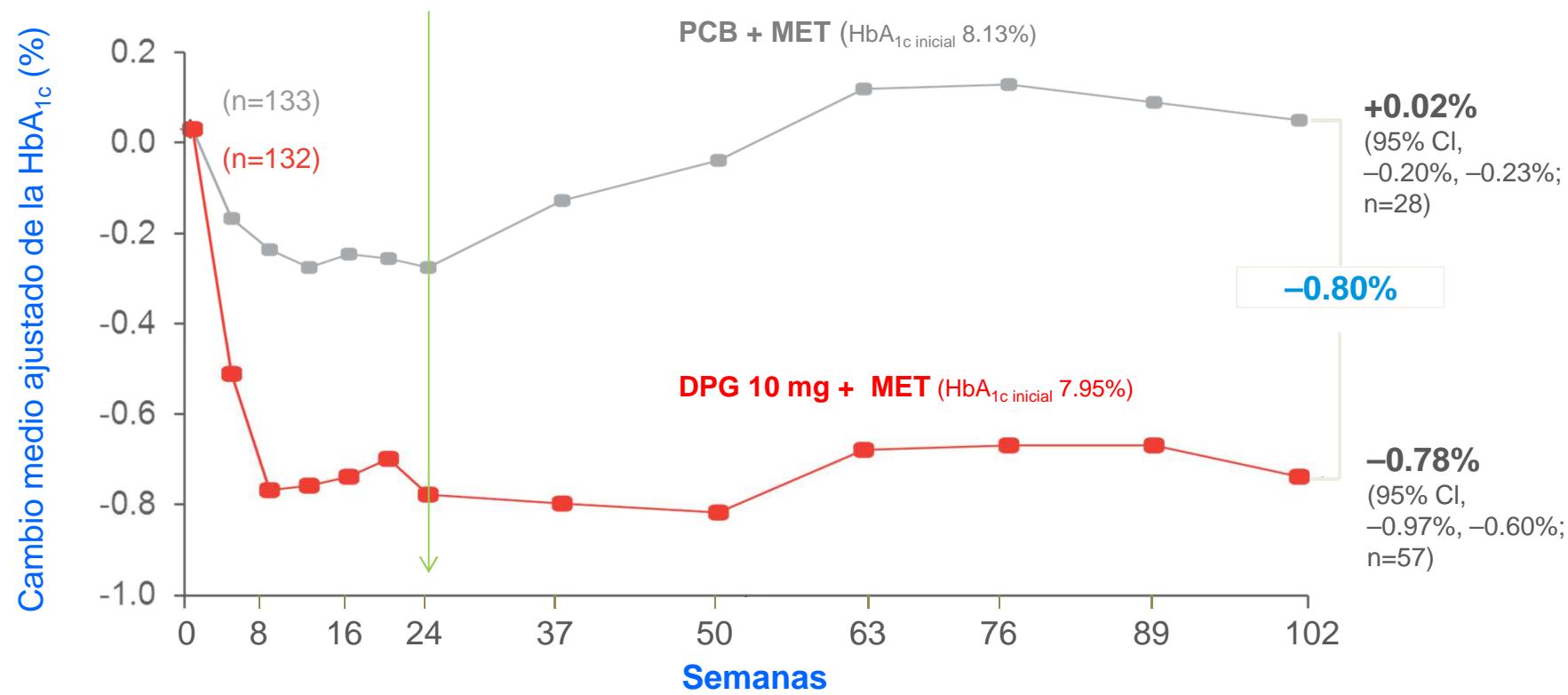


Bolinder et al, 2012

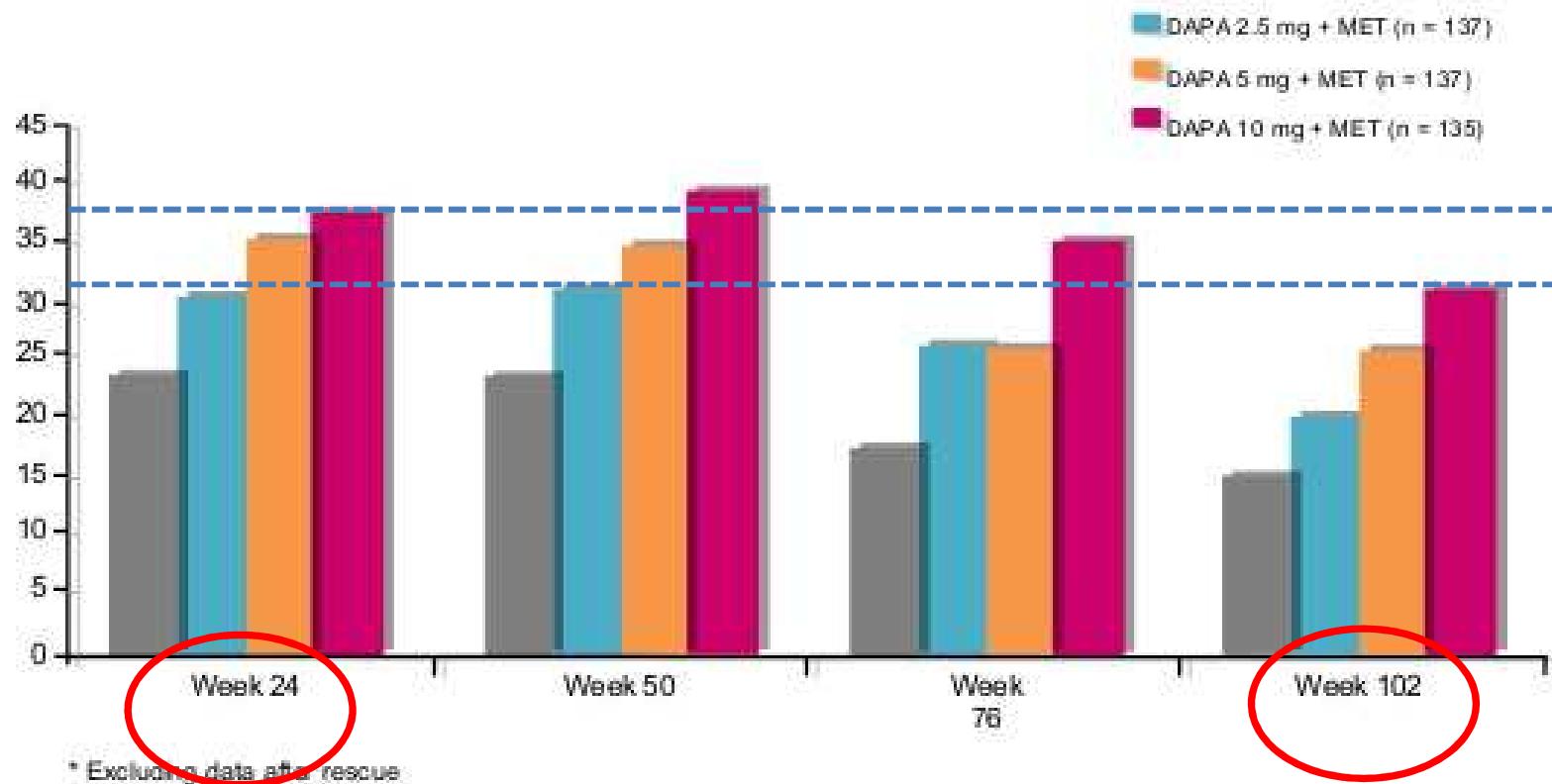
## Radioabsorciometría dual a la semana 24<sup>a</sup>



# DPG + MET vs PCB + MET:



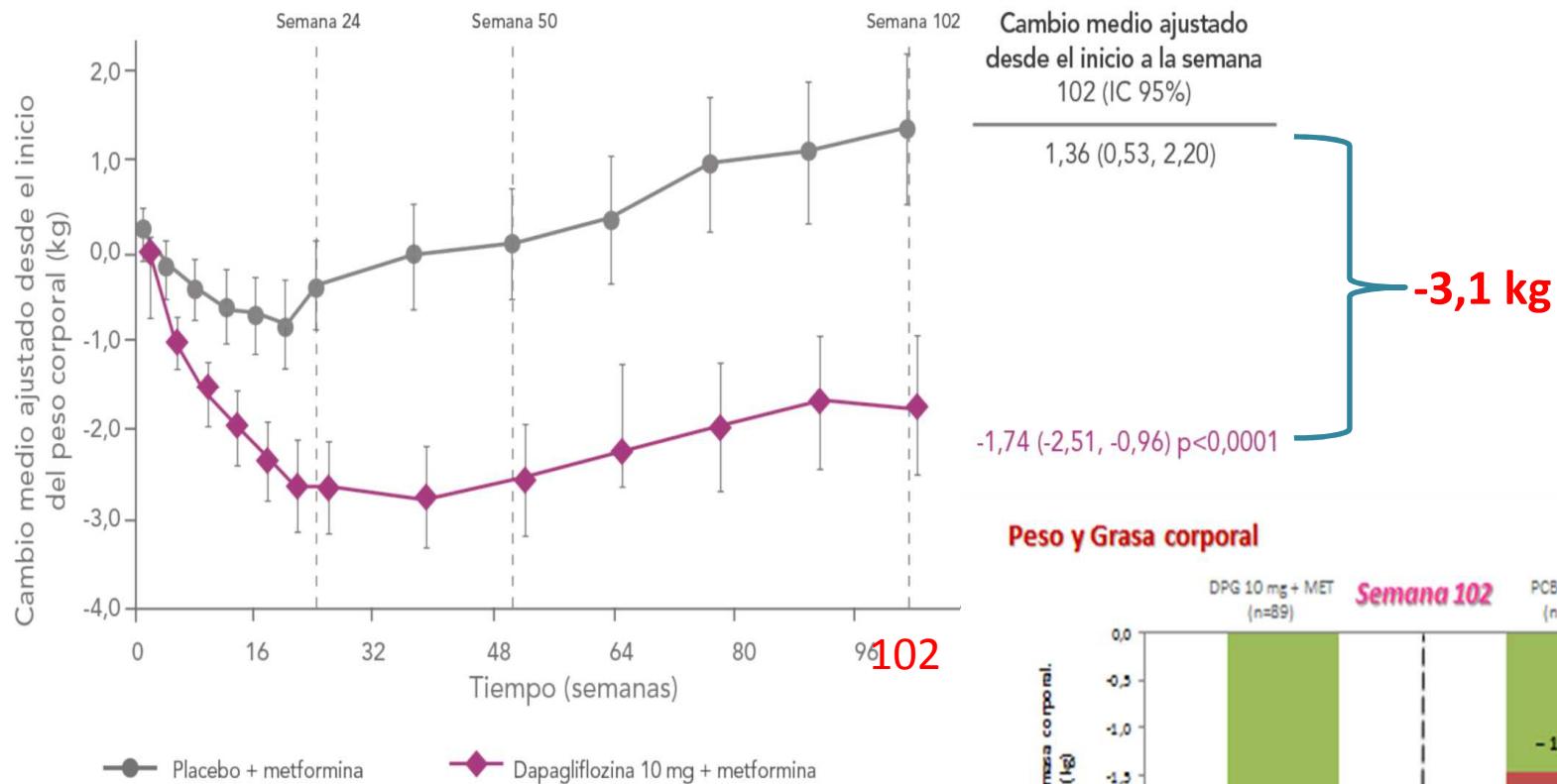
# Pacientes con HbA1c < 7%



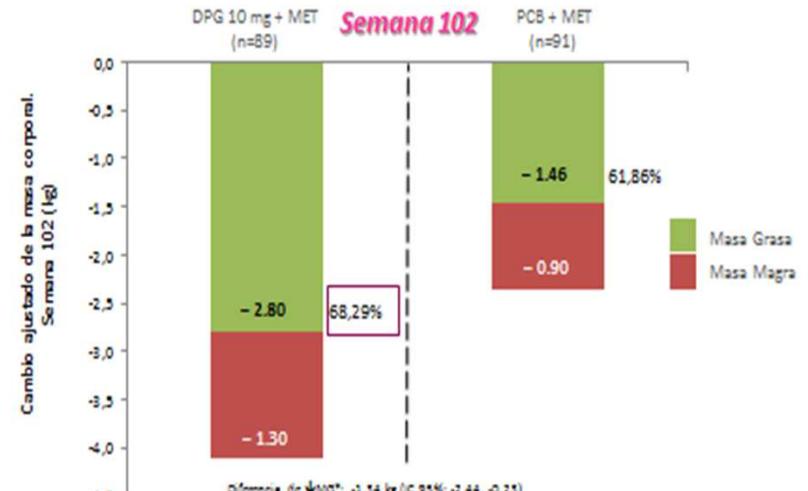
Bailey CJ, et al. Lancet 2010;375:2223-2231.

Bailey CJ et al. 71<sup>st</sup> ADA Scientific Sessions, San Diego, 24-28 June, 2011 [Abstract # 988-P].

# DPG + MET vs DPG + MET:



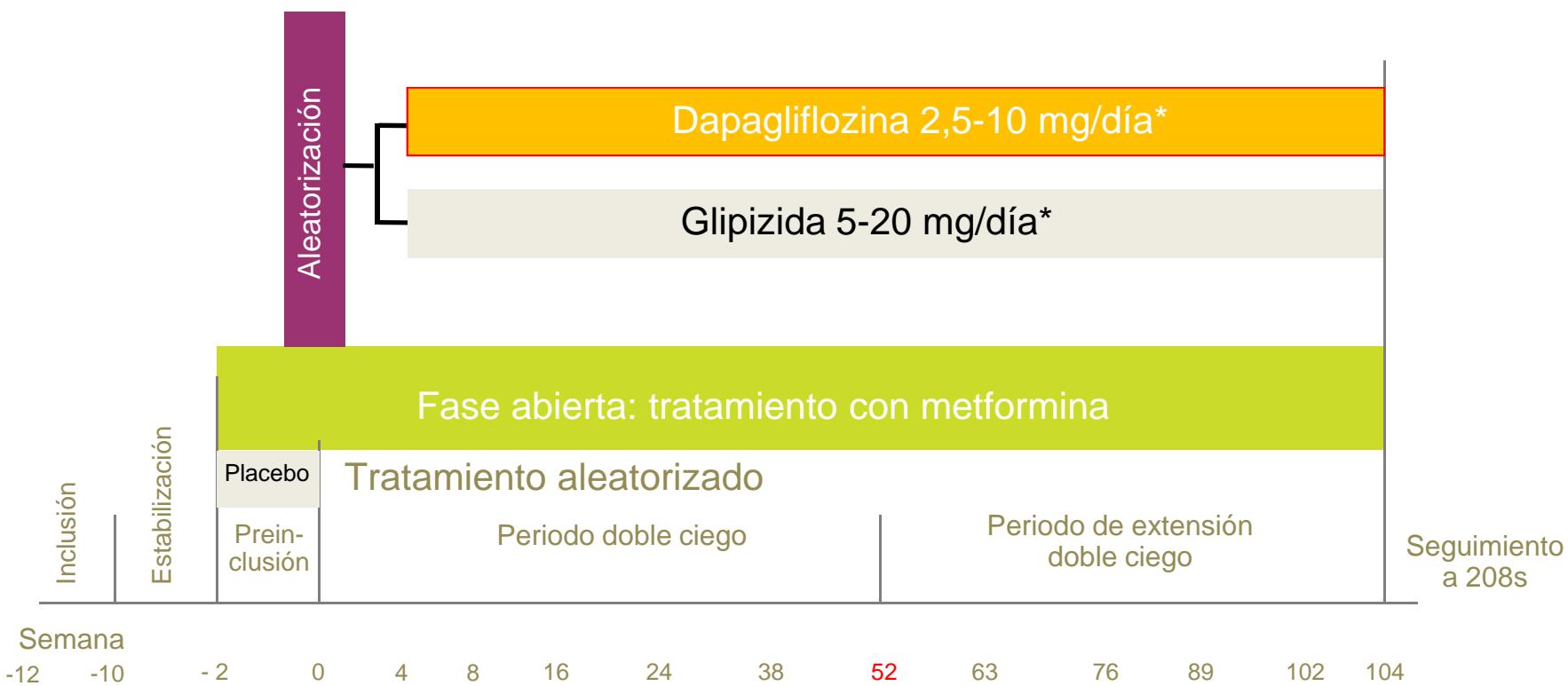
## Peso y Grasa corporal



Bailey CJ, et al. BMC Medicine 2013

Adap.e Bolinder et al. Diabetes Obesity & Metabolism 16, 2014

# DPG + MET vs SU + MET

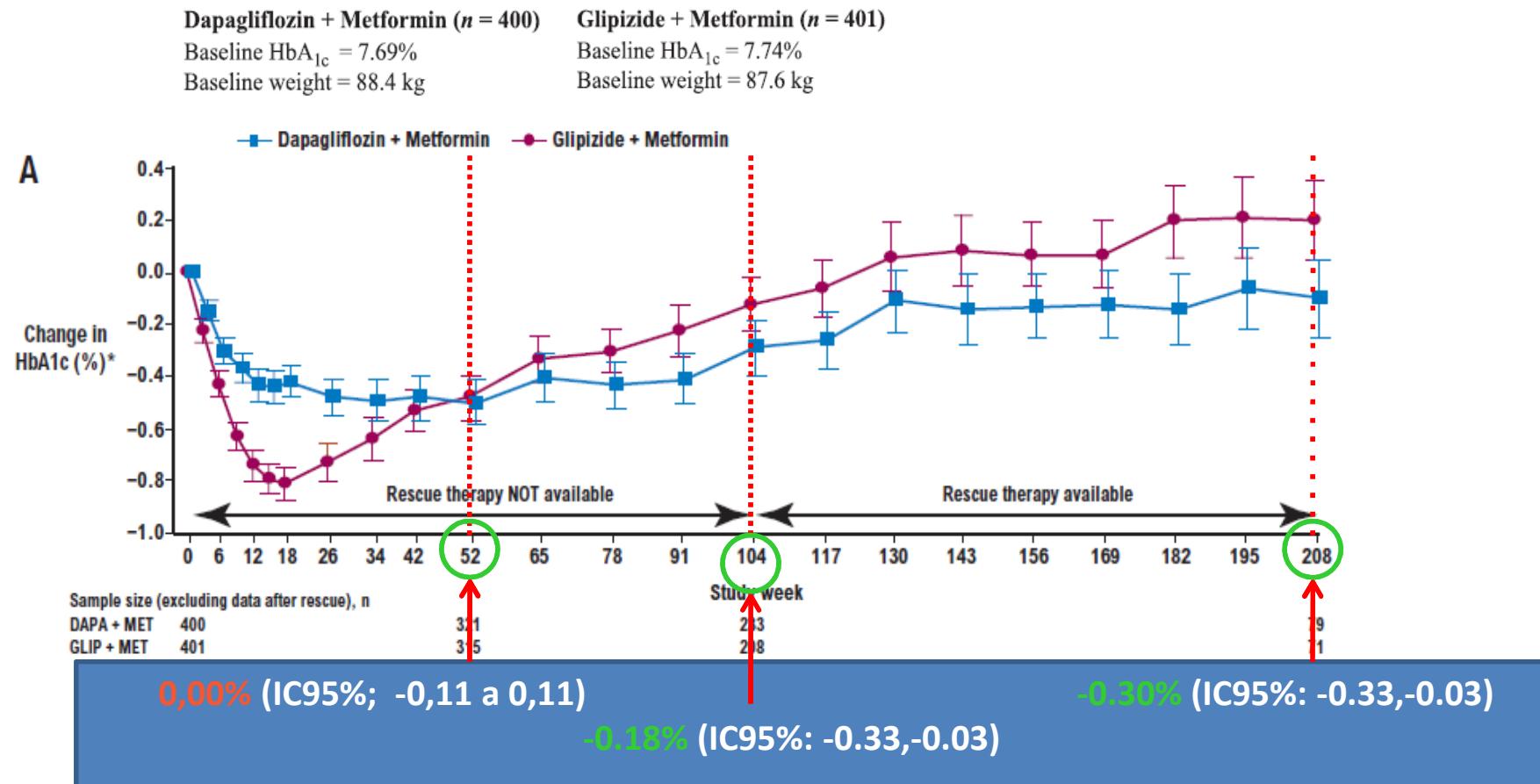


\*Permitida una titulación al alza entre la semana 52 y 104 si la HbA<sub>1c</sub> >7,0%. HbA<sub>1c</sub>

Criterio de valoración principal:  
Cambio de la HbA<sub>1c</sub> desde el nivel basal  
hasta la semana 52

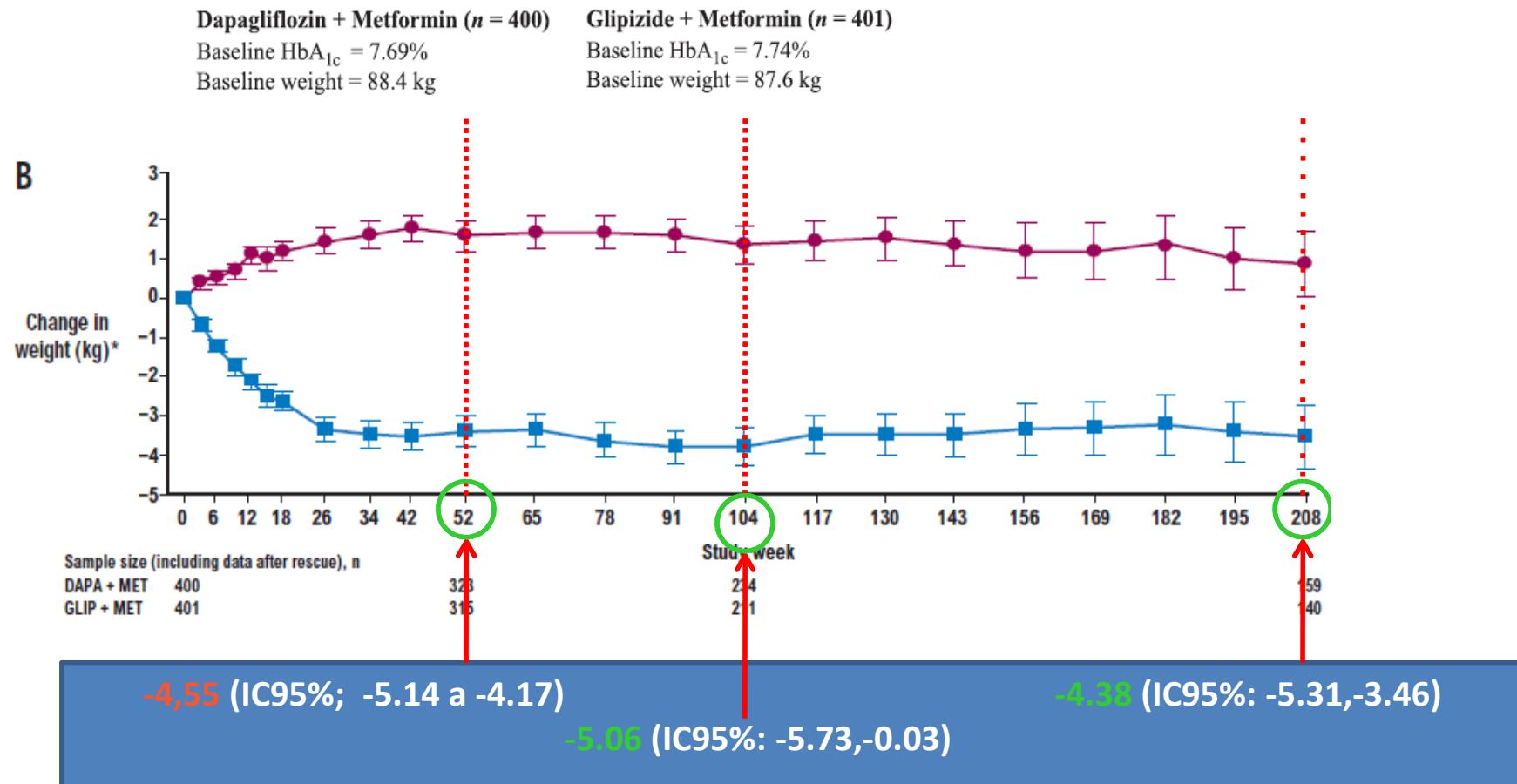
1. Nauck MA, et al. *Diabetes Care* 2011;34:2015–22.
2. Bailey CJ, et al. Sustained Reductions in Weight and HbA1c with Dapagliflozin: Long-term Results from Phase III Clinical Studies in Type 2 Diabetes. Poster 721 presentado en 48th EASD Meeting, 1–5 octubre 2012.
3. Langkilde A, Nauck M.A., Del Prato S, et al. Durability of dapagliflozin vs glipizide as add-on therapies in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: 4-year data. Poster 936 presentado en 49th Annual Meeting of the EASD 2013 ; 23-2

# DPG + MET vs SU + MET



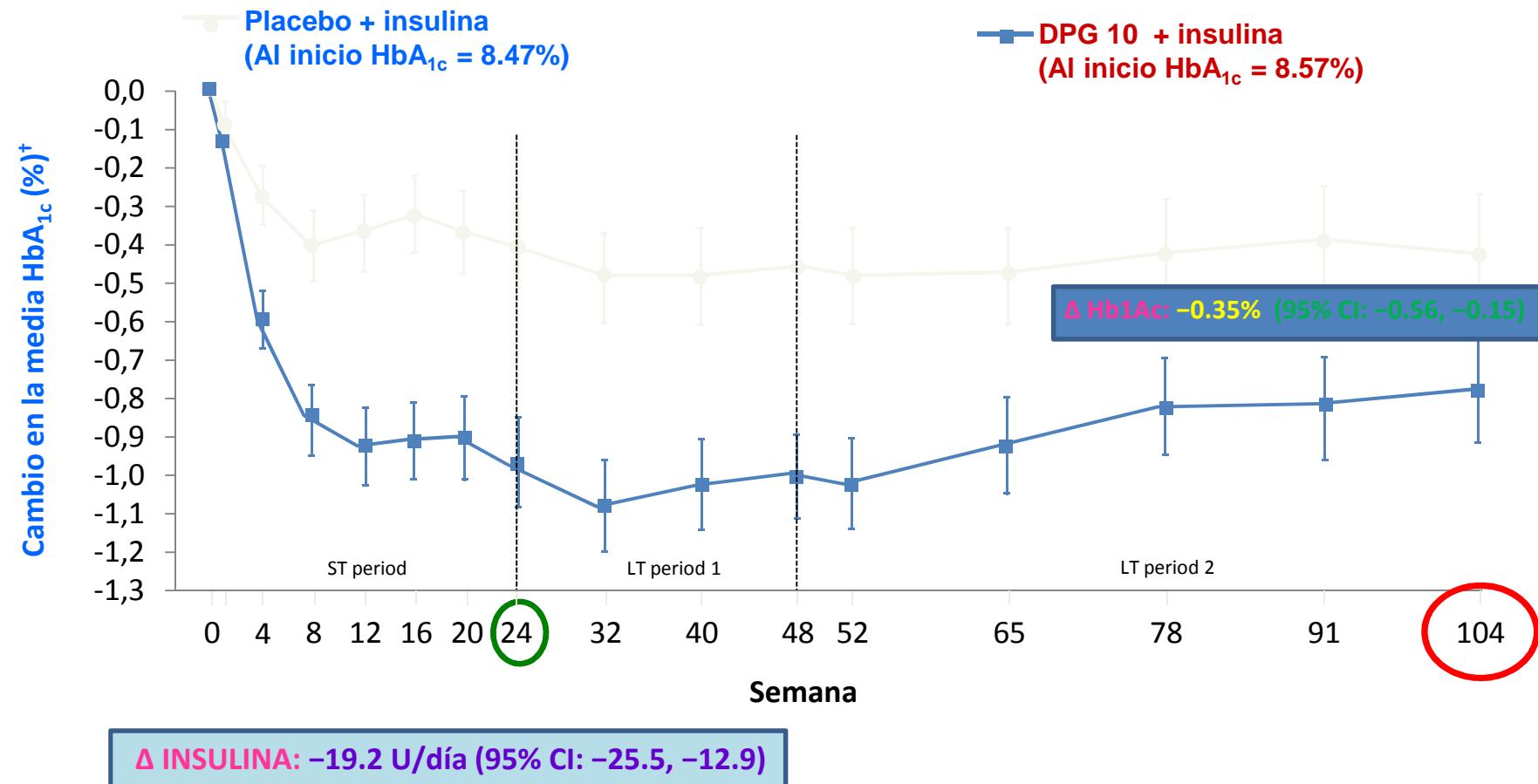
- Nauck MA, et al. Diabetes Care 2011;34:2015–22.
- Bailey CJ, et al.. Poster 721. 48th EASD Meeting, 1–5 octubre 2012; Berlin, Germany.
- Del Prato S et al 73rd ADA Meeting, Chicago, June 21–25, 2013. 62-LB

# DPG + MET vs SU + MET



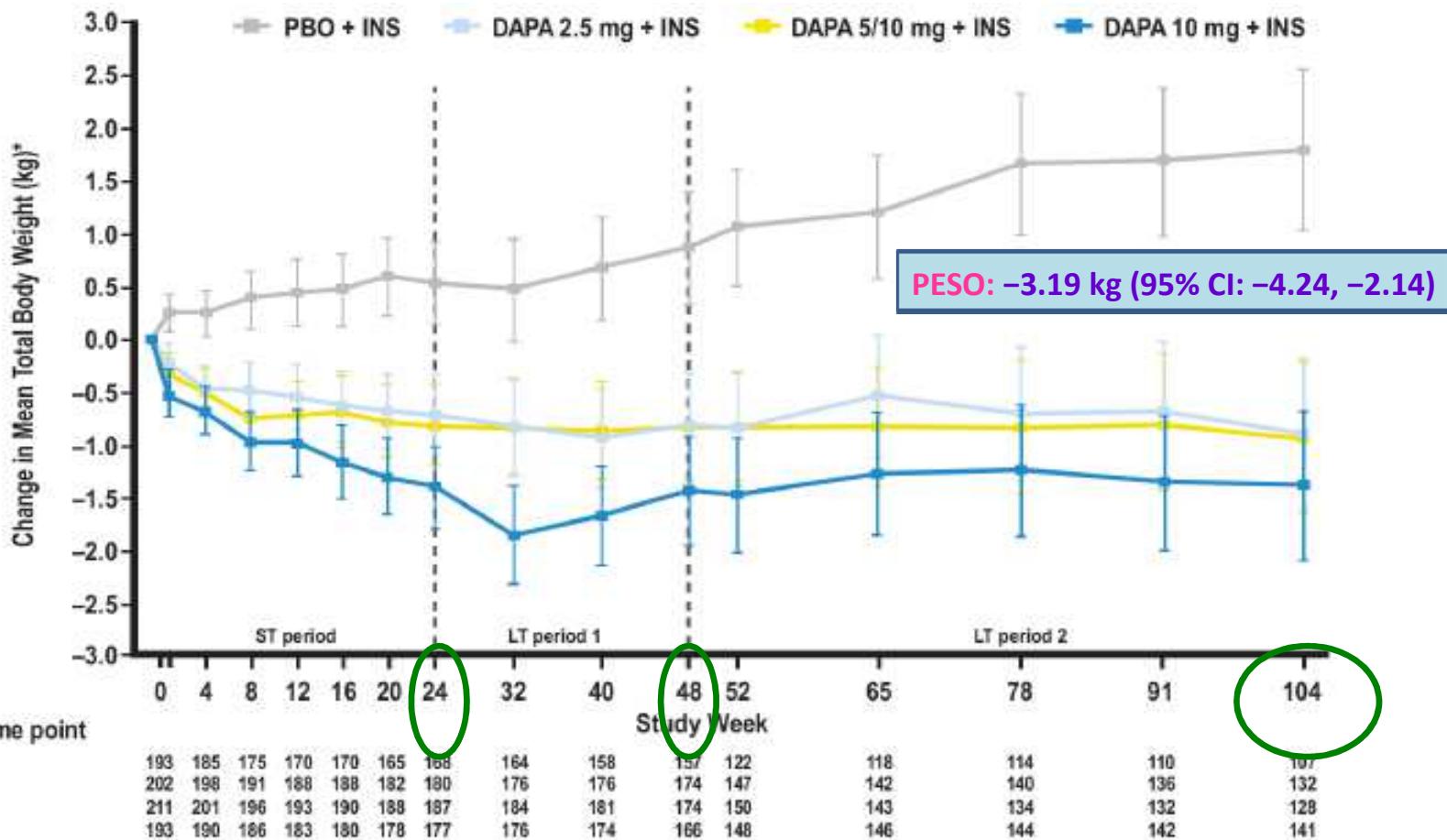
1. Nauck MA, et al. Diabetes Care 2011;34:2015–22.
2. Bailey CJ, et al.. Poster 721. 48th EASD Meeting, 1–5 octubre 2012; Berlin, Germany.
3. Del Prato S et al 73rd ADA Meeting, Chicago, June 21–25, 2013. 62-LB

# DPG + INS vs PCB+ INS:



Wilding J, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 16: 124–136, 2014.

# DPG + INS vs PCB+ INS:

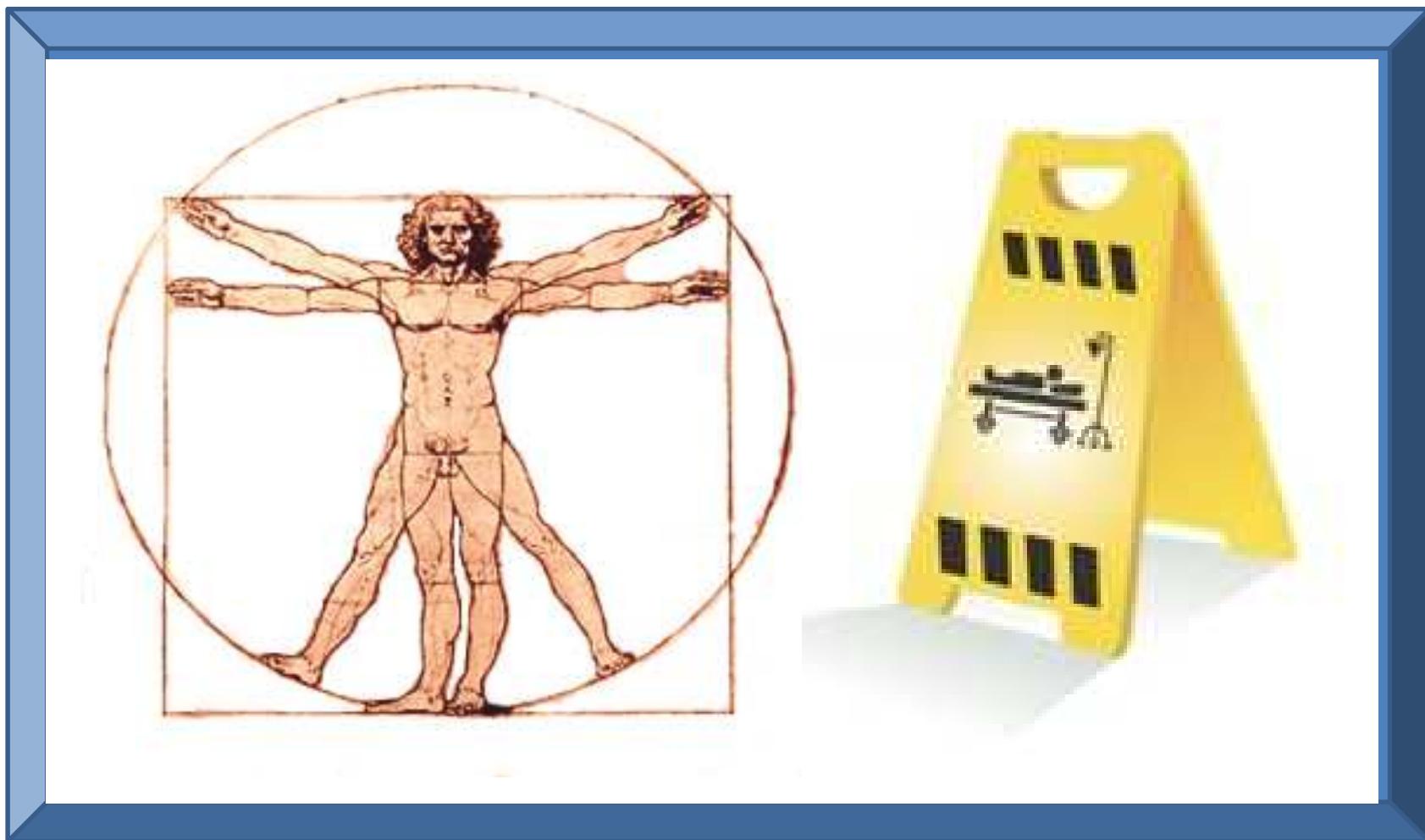


Wilding J, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 16: 124–136, 2014.

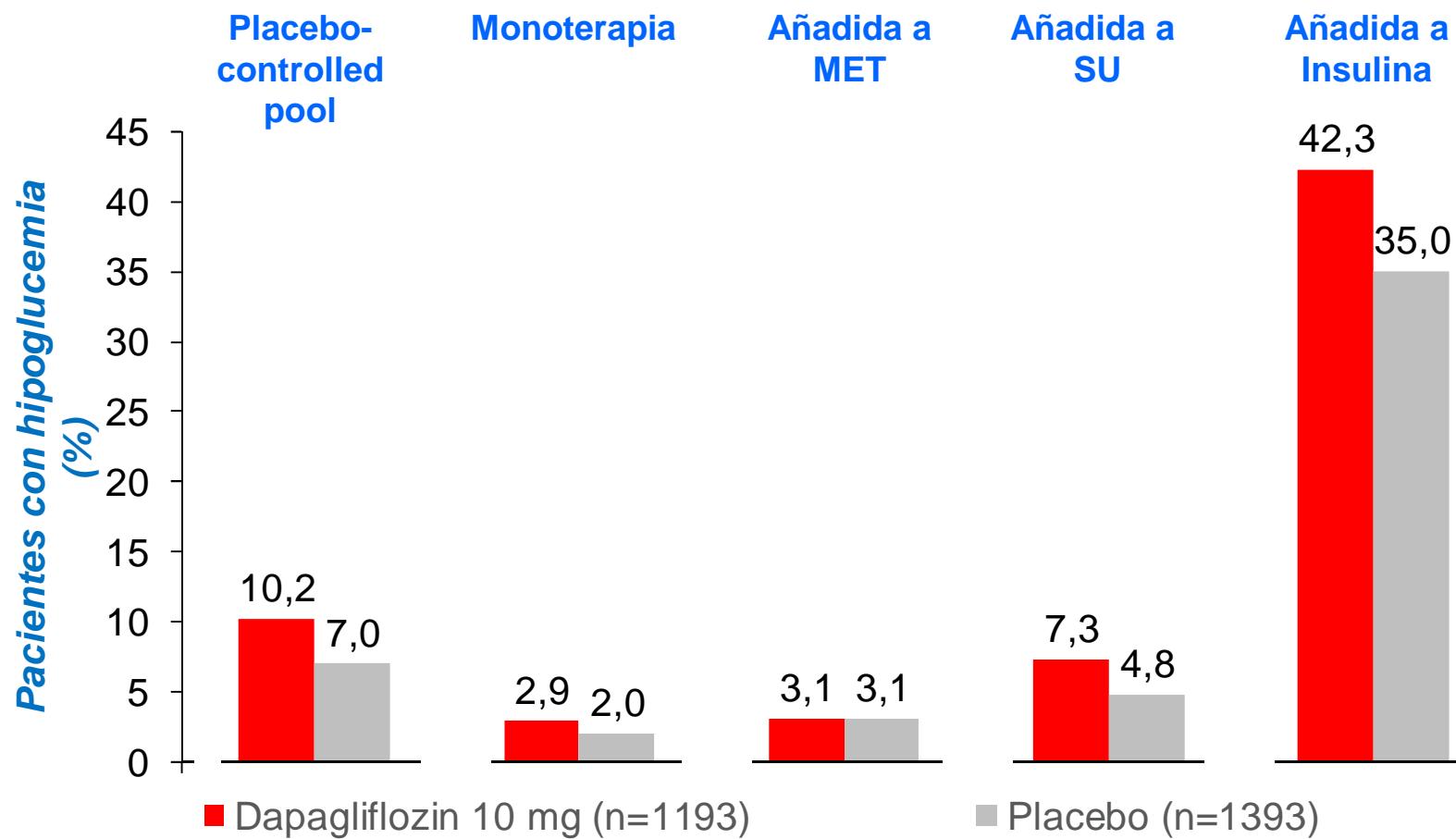
# SEGURIDAD



# SEGURIDAD METABOLICA

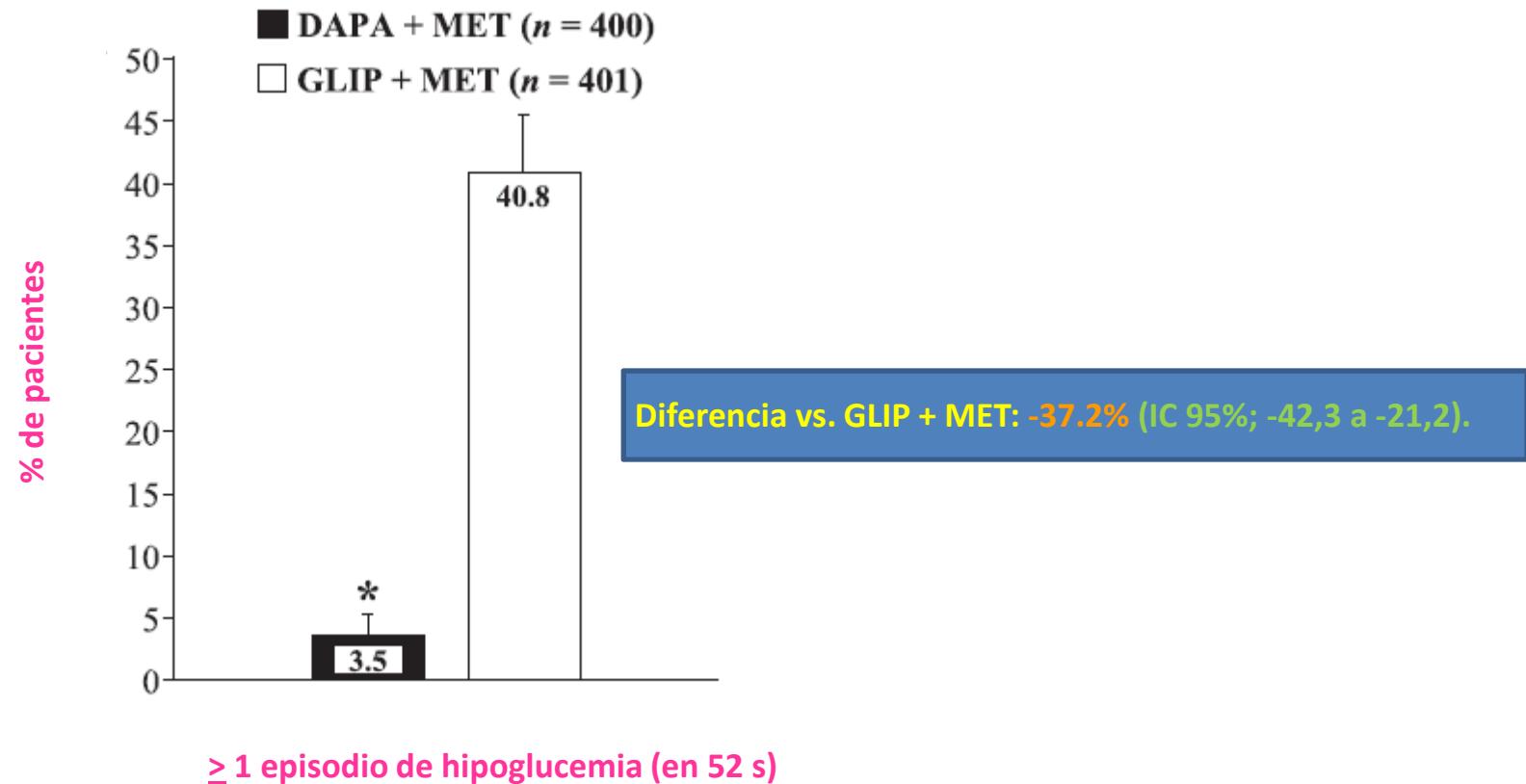


# HIPOGLUCEMIA



FDA. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee: Dapagliflozin BMS-512148.  
<http://tinyurl.com/7kjf5j7>. (último acceso febrero 2014).

# HIPOGLUCEMIA

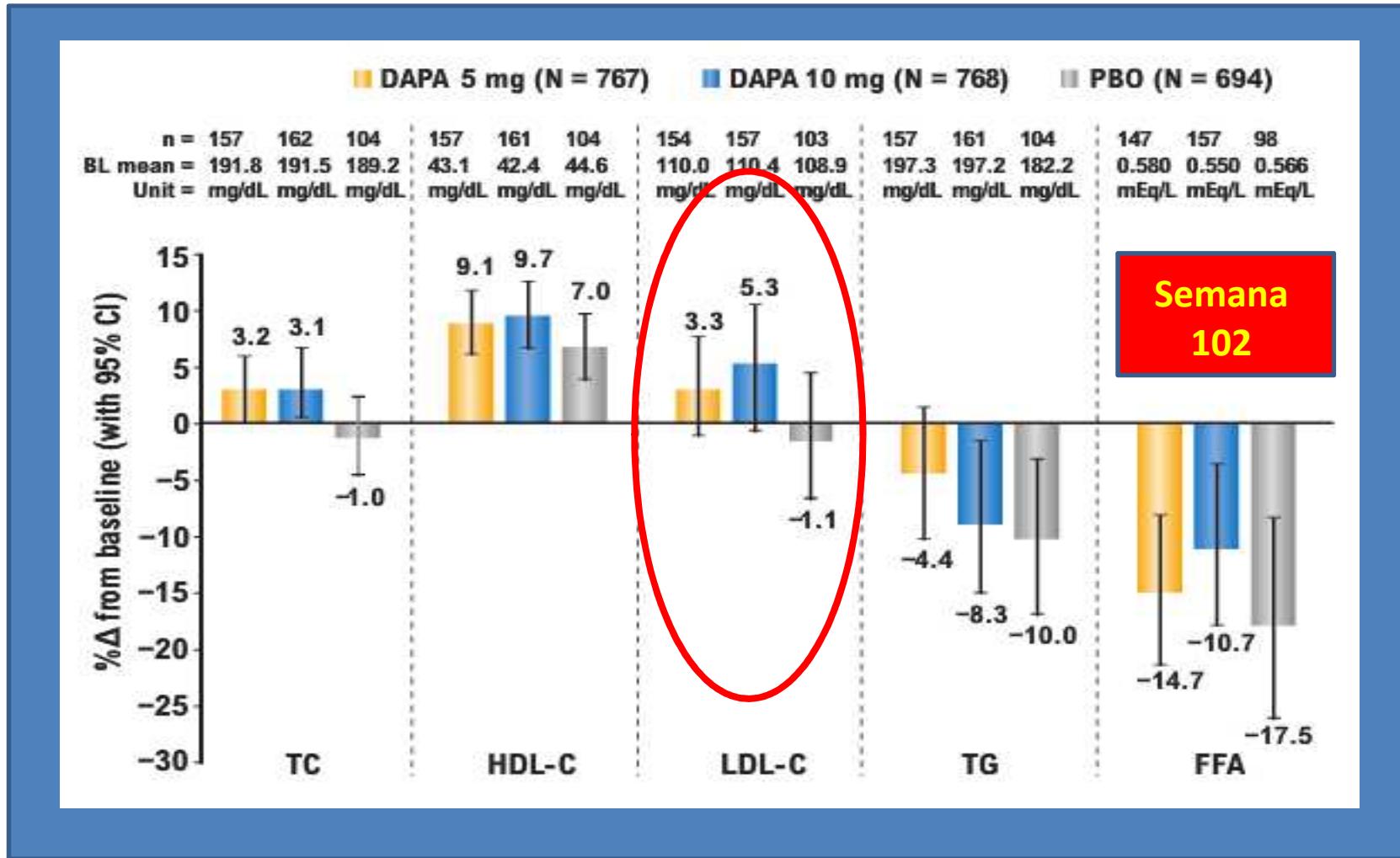


10 veces MENOS hipoglucemias que SU + MET

# SEGURIDAD CARDIOVASCULAR



# METABOLISMO LIPIDICO

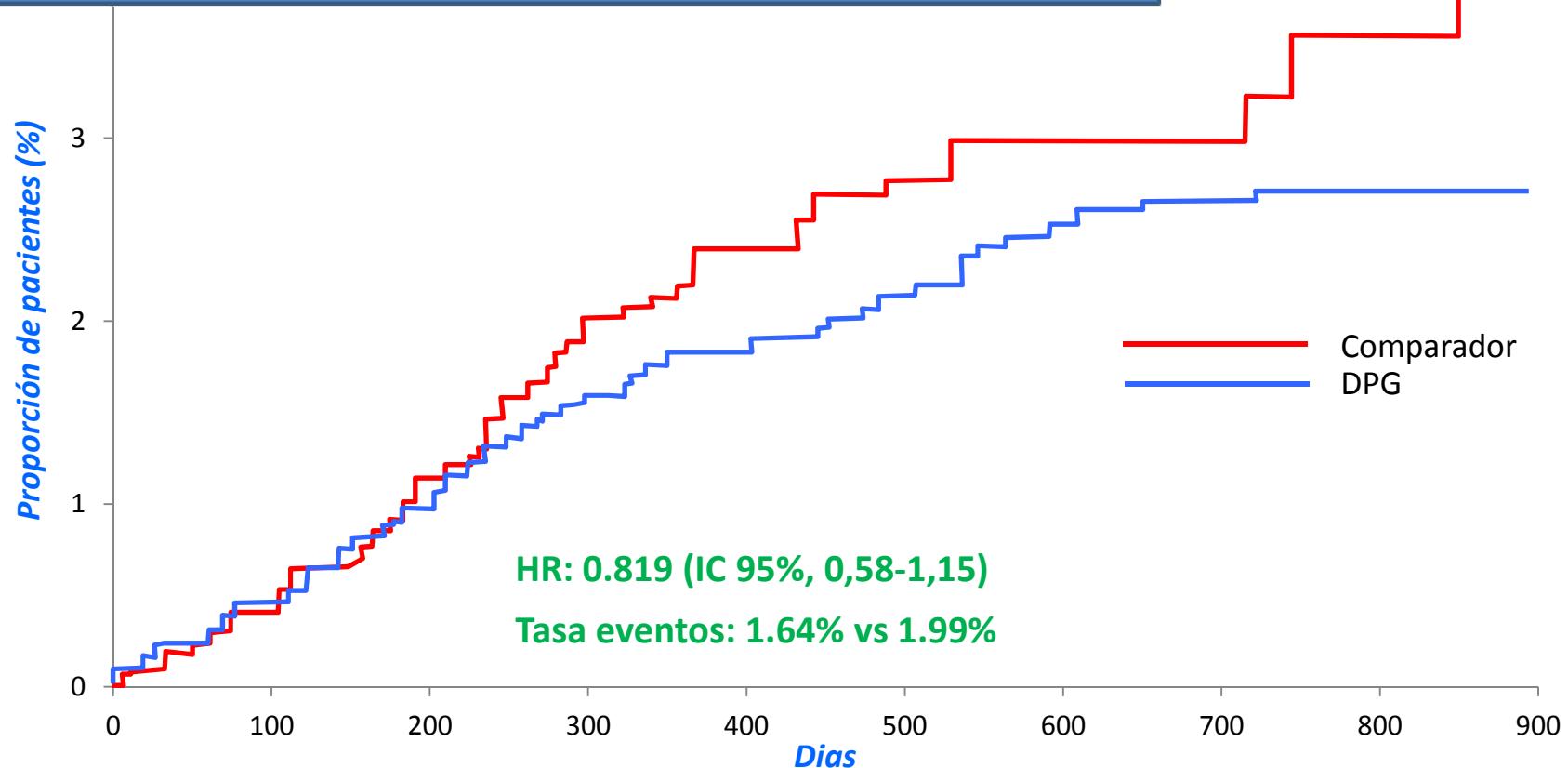


Hardy E. Dapagliflozin Effects on the Lipid Profile of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 1188-P ADA 2013.

**Objetivo Primario:**

Analizar RR en el *endpoint primario* compuesto:

Muerte CV, IAM, ictus, hospitalización por angina inestable.

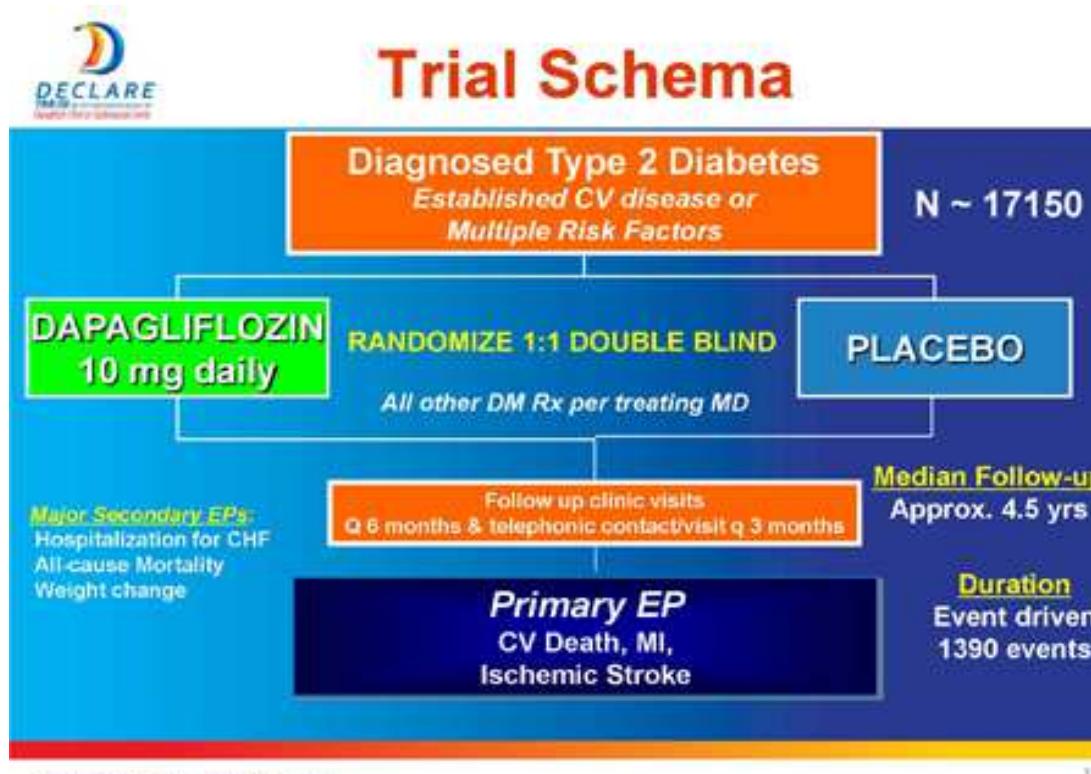


Numeros de sujetos en riesgo										
Días	0	100	200	300	400	500	600	700	800	900
Dapagliflozina	5261	4926	3834	2921	1505	1407	1304	1191	259	248
Comparador	3021	2791	2128	1596	783	719	653	589	137	130

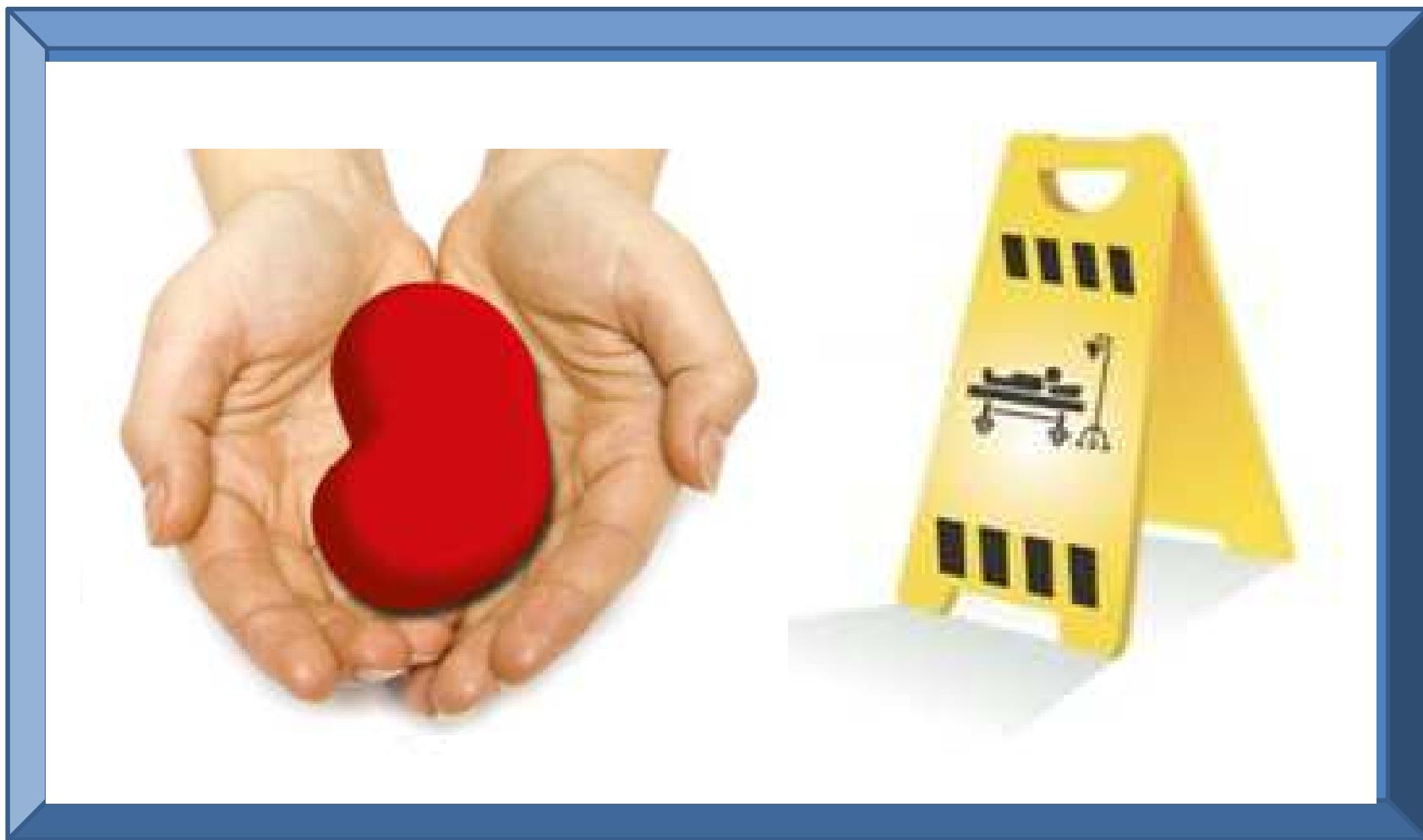
Johnsson K, et al. EASD 2012. Poster 743.

# SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

## DECLARE-TIMI 58



# SEGURIDAD RENAL

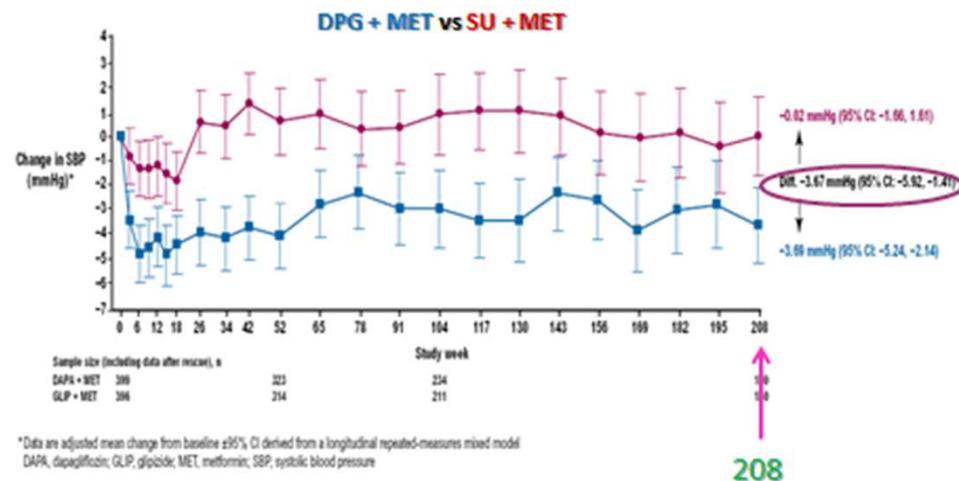


# VOLEMIA y PRESIÓN ARTERIAL

Estudio	Duración analizada, semanas	Grupos de tratamiento	Tratamiento de base
Monoterapia de intervalo de dosis en fase 2 <sup>2</sup>	12	DAPA 2.5, 5, 10, 20, 50 mg, PBO, MET-XR 750/1500 mg	Treatment-naïve
Monoterapia en fase 2 (Población japonesa) <sup>3</sup>	12	DAPA 1, 2.5, 5, 10 mg, PBO	Treatment-naïve
Complemento de INS en fase 2 <sup>4</sup>	12	DAPA 10, 20 mg, PBO	INS sensitizers (MET ± TZDs) + 50% original INS
Monoterapia en fase 3 <sup>5</sup>	24	DAPA 2.5, 5, 10 mg, PBO	Treatment-naïve
Complemento de MET <sup>6</sup>	24	DAPA 2.5, 5, 10 mg, PBO	MET ≥1500 mg/day
Complemento de MET <sup>7</sup>	24	DAPA 10 mg, PBO	MET ≥1500 mg/day
Combinación inicial con MET <sup>8</sup>	24	DAPA 10 mg + MET-XR, DAPA 10 mg, MET-XR up to 2000 mg	Treatment-naïve
Complemento de SU <sup>9</sup>	24	DAPA 2.5, 5, 10 mg, PBO	GLIM 4 mg/day
Complemento de TZD <sup>10</sup>	24	DAPA 5, 10 mg, PBO	PIO 30 or 45 mg/day
Complemento de SITA <sup>11</sup>	24	DAPA 10 mg, PBO	SITA 100 mg/day ± MET ≥1500 mg/day
Complemento de INS <sup>12</sup>	24	DAPA 2.5, 5, 10 mg, PBO	INS ≥30 IU/day ± maximum 2 OADs
Complemento del tratamiento habitual y alto riesgo CV <sup>13</sup>	24	DAPA 10 mg, PBO	OADs ± INS
Complemento del tratamiento habitual y alto riesgo CV <sup>14</sup>	24	DAPA 10 mg, PBO	OADs ± INS

CV = cardiovascular; DAPA = dapagliflozina; GLIM = glimepirida; INS = insulina; MET-XR = metformina de liberación prolongada; ADO = antidiabético oral; PBO = placebo; PIO = pioglitazona; SITA = sitagliptina; SU = sulfonilurea; TZD = tiazolidindiona

## PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA



1.Del Prado S, et al. Presented at the 73rd ADA Scientific Sessions, Chicago, USA; 21–25 June 2013; Abstract 62-

**Δ PA sistólica: -3.47 mm Hg (95% CI: -5.9, -1.4)**

# VOLEMIA y PRESION ARTERIAL

Porcentajes de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos de hipovolemia según el factor de riesgo en la combinación a corto plazo controlada con placebo. n/N (%)			
Antihipertensivos			
Cualquiera			
Sí	26/1785 (1.5)	16/1797 (0.9)	
No	1/575 (0.2)	1/498 (0.2)	
Diurético			
Sí	15/897 (1.7)	9/918 (1.0)	
No	12/1463 (0.8)	8/1377 (0.6)	
Diurético del asa			
Sí	6/236 (2.5)	4/267 (1.5)	
No	21/2124 (1.0)	13/2028 (0.6)	
IECA o ARA			
Sí	22/1574 (1.4)	16/1577 (1.0)	
No	5/786 (0.6)	1/718 (0.1)	
Edad			
< 65 años	16/1695 (0.9)	11/1584 (0.7)	
≥ 65 años	11/665 (1.7)	6/711 (0.8)	
≥ 75 años	3/98 (3.1)	1/81 (1.2)	
FGe			
≥ 3			
≥ 6			

## Conclusiones

- Los eventos de hipovolemia y del volumen urinario fueron infrecuentes (más comunes DAPA).
- Más recientes en los pacientes de riesgo.
- Los acontecimientos observados fueron en su mayoría leves y pocos obligaron a abandonar el estudio

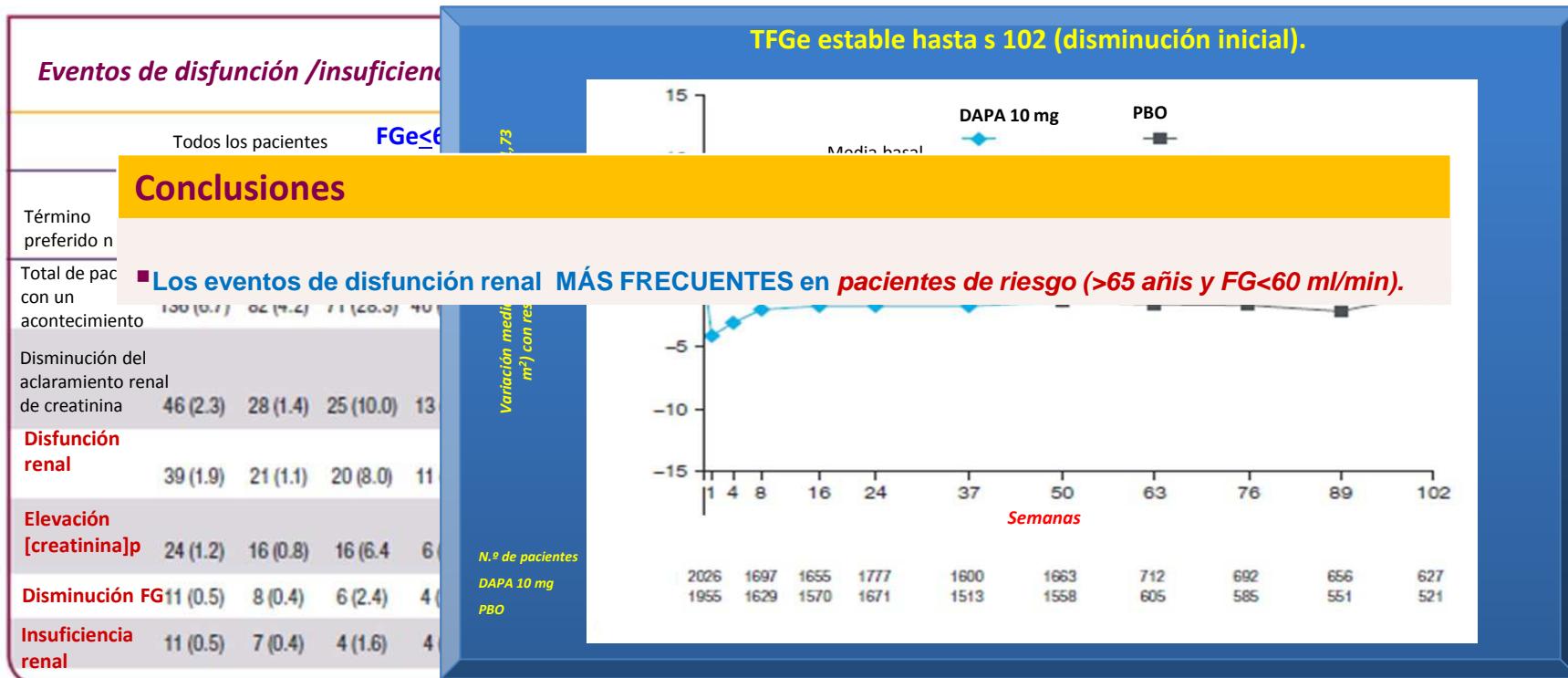
Los AA de hipovolemia fueron más frecuentes en:

- grupos de pacientes ≥ 65 o ≥ 75 años.
- tratamiento antihipertensivos (diuréticos, diuréticos del asa o IECA/ARA)
- FGe ≥ 30–< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

IECA = inhibidor receptor de la a  
PBO = placebo

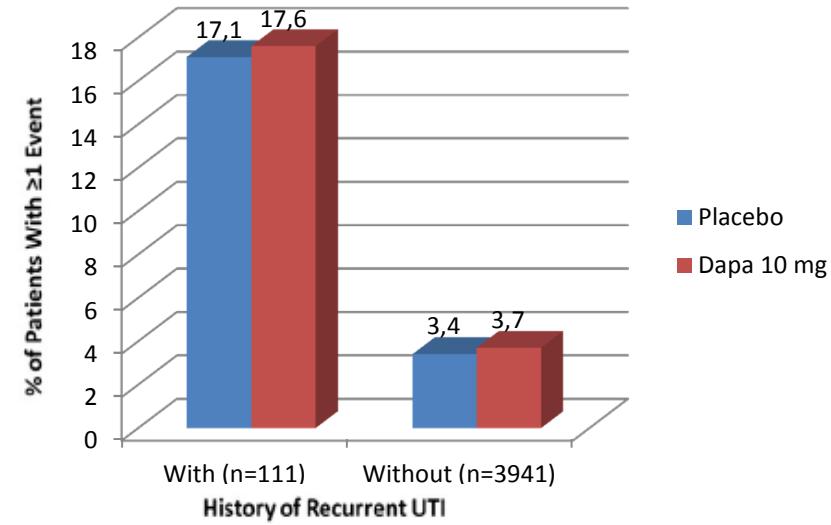
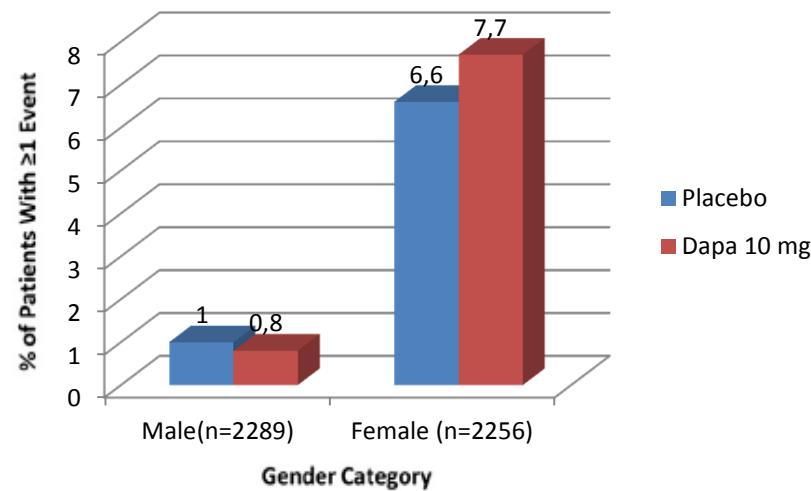
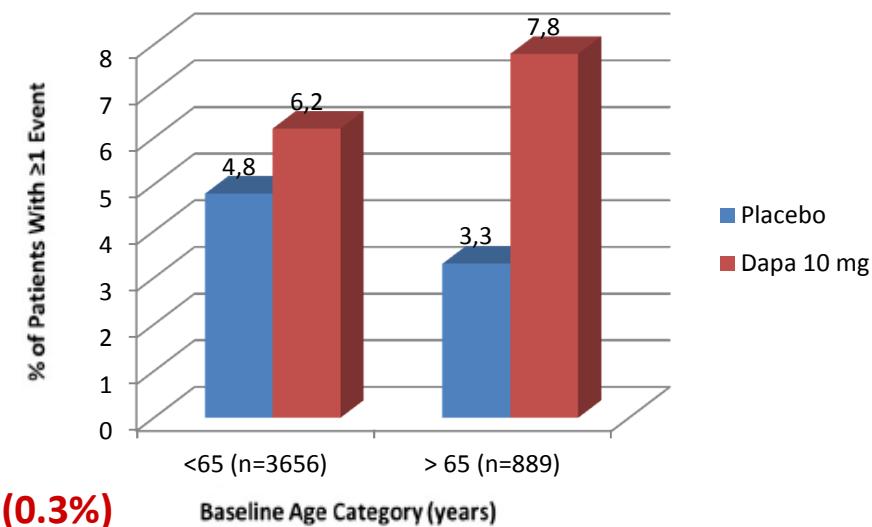
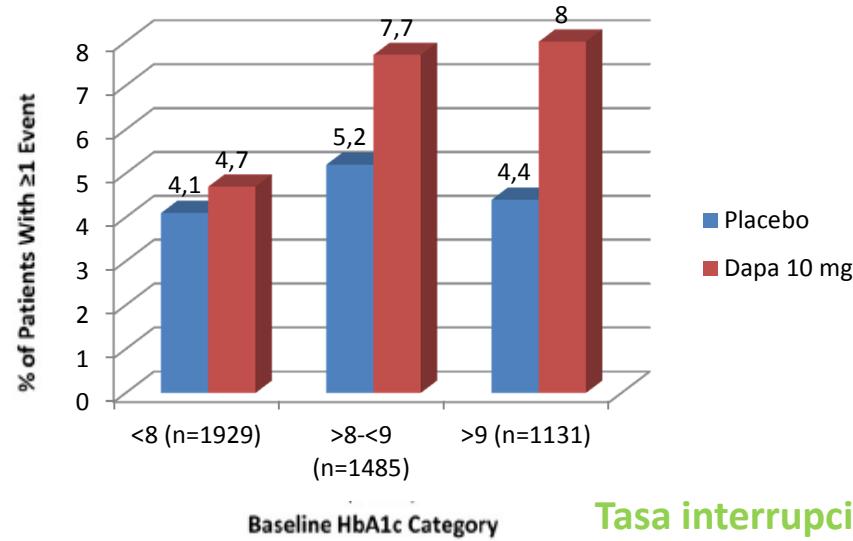
# DISFUNCIÓN RENAL

- Metanálisis (22 EC 2b/3 de 4000 pacientes con DM2):
- Período análisis: 24 semanas (13 estudios controlados PCB)
- 102 semanas (9 estudios controlados con PBO)



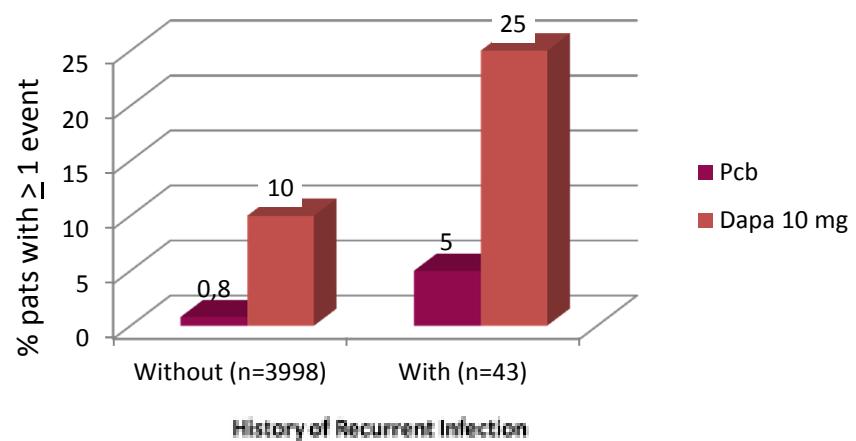
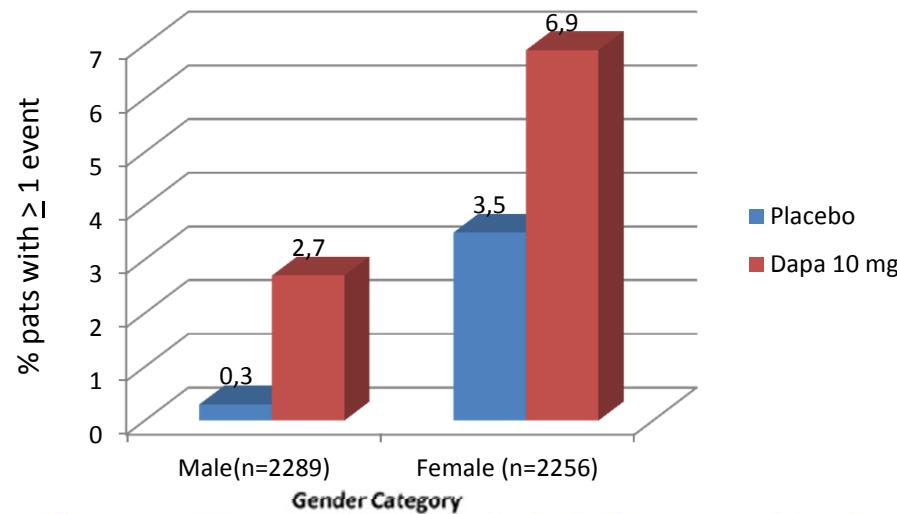
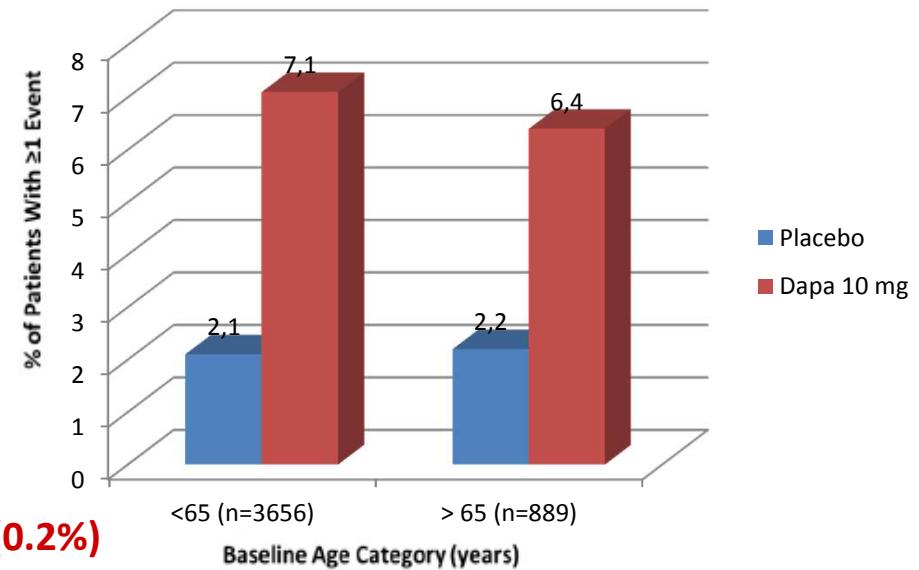
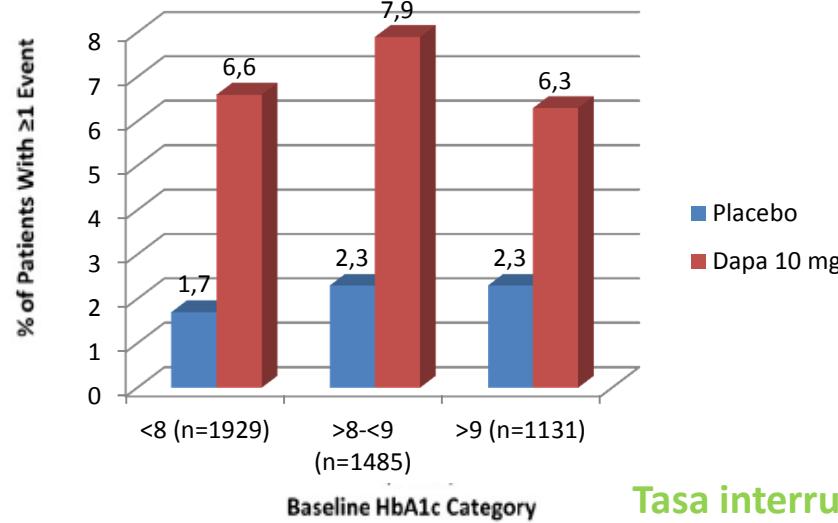
A. Ptaszynska, et al. Long-Term Renal Safety with Dapagliflozin Treatment. ADA 2014 San Francisco: Resumen 1036-P.

# INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO



Johnsson, KM. et al Journal of Diabetes and Its Complications 27 (2013) 473–478

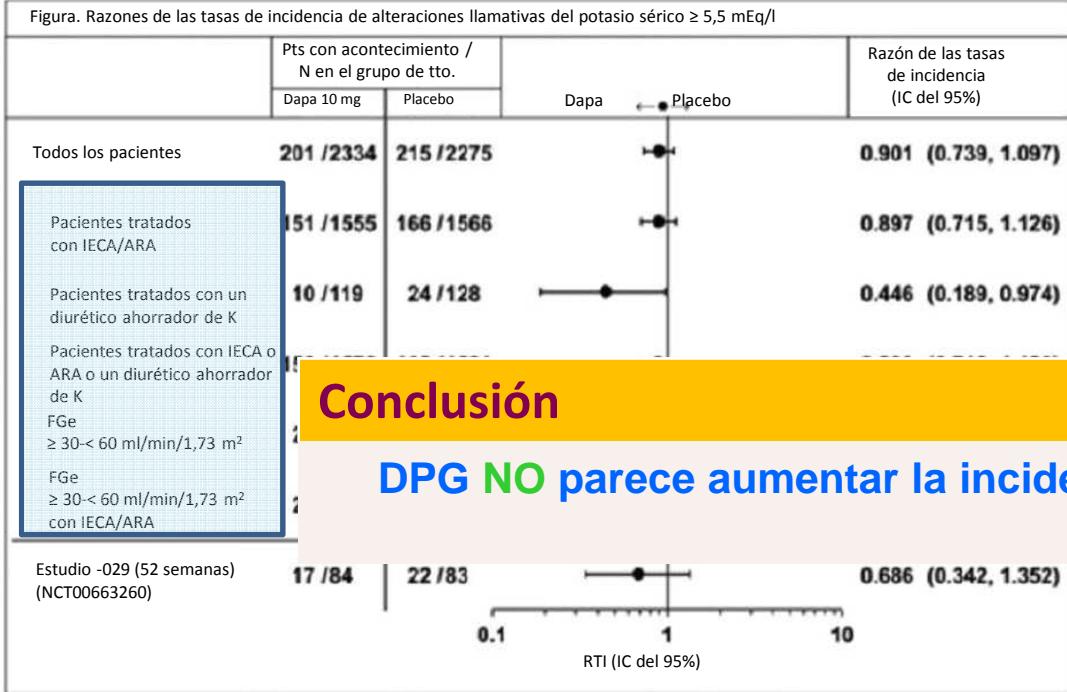
# INFECCIONES GENITALES



Johnsson, KM. et al Journal of Diabetes and Its Complications 27 (2013) 473–478

# ALTERACIONES ELECTROLITICAS

Figura. Razones de las tasas de incidencia de alteraciones llamativas del potasio sérico  $\geq 5,5$  mEq/l



## Conclusión

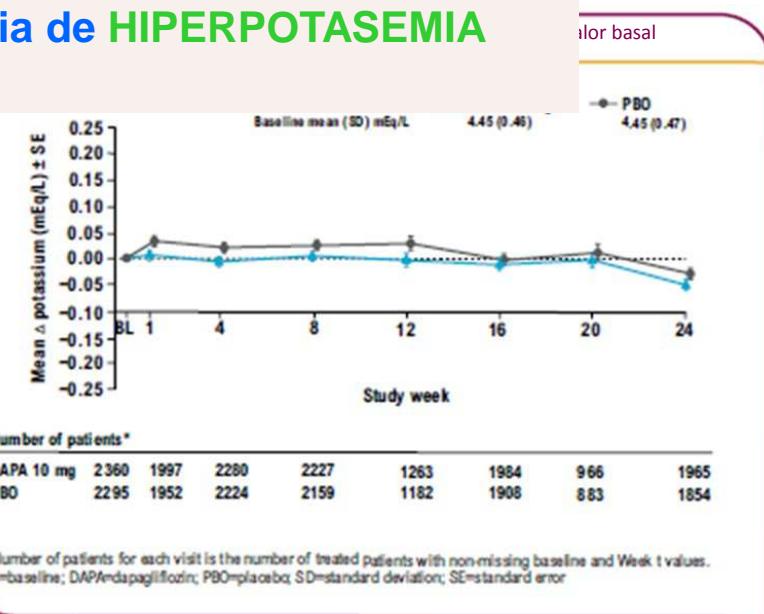
**DPG NO parece aumentar la incidencia de HIPERPOTASEMIA**

**Incidencia [K]p  $>5,5$  mEq/l a 24 s fue numéricamente inferior con DAPA, con una RTI = 0.901.**

**RTI <1 en grupos con mayor riesgo de hK.**

-- 13 EC en fase 2b y 3 controlados con PCB a 24 s (DPG 10 N = 2360; PBO N = 2295)

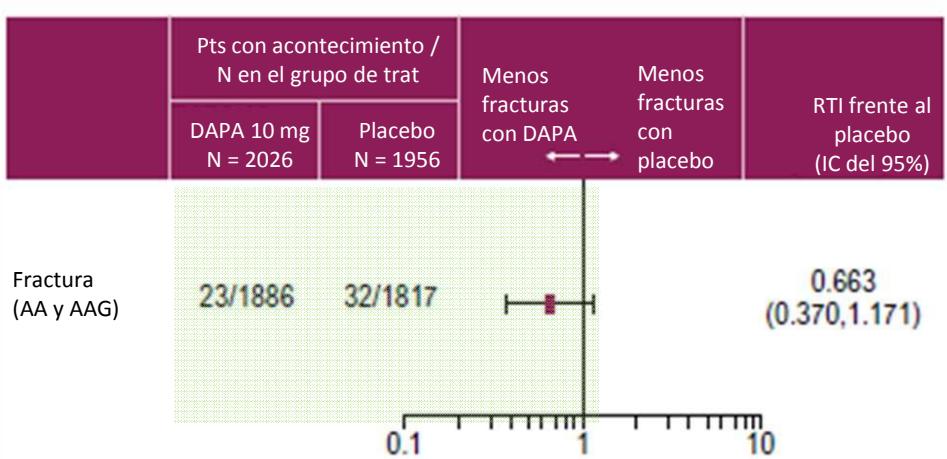
-- 1 EC especializado de la disfunción renal (FG  $\geq 30-60$  ml/min; estudio 29 - NCT00663260).



# FRACTURAS OSEAS

- Agrupacion datos de fracturas de 21 EC en fase 2b/3b (DPG 10 mg N = 2026; placebo N = 1956)
- Análisis a corto y largo plazo (hasta 102 semanas).
- Analisis a largo plazo de pacientes de riesgo.

Figura 1. Razón de las tasas de incidencia de fracturas (combinación controlada con placebo a corto plazo + largo plazo)



AA-acontecimiento adverso; IC-intervalo de confianza, DAPA-dapagliflozina; RTI-razón de las tasas de incidencia; Pts-pacientes; AAG-AA grave; trat-tratamiento

- **SIMILAR o INFERIOR en grupo DAPA Vs. PBO.**
- **MENOS tasa de fracturas de MMSS**
- **SIMILAR tasa en MMII**
- **NO DESEQUILIBRIO en las fracturas en zonas osteoporóticas.**

# FRACTURAS OSEAS

Incidencia de fracturas **EN PACIENTES DE ALTO RIESGO**  
(combinación controlada con PCB a corto plazo + largo plazo)

N (%)	DAPA 10 mg (N=2026)	Placebo (N=1956)
<b>Edad ≥ 65 años</b>	7/620 (1.1)	18/655 (2.7)
<b>Edad ≥ 75 años</b>	1/97 (1.0)	2/77 (2.6)
<b>Mujeres &gt; 50 años</b>	11/705 (1.6)	19/665 (2.9)
<b>FGc &lt;</b>	1/251 (0.4)	5/240 (2.1)

## Conclusiones

- DPG NO AUMENTÓ el riesgo de fracturas óseas en pacientes con DMT2.

Valores basales y variación media con respecto a dichos valores (combinación controlada con PCB a corto plazo)

Media (DE)	DAPA 10 mg (N=2360)		Placebo (N=2295)	
	Baseline	Mean change	Baseline	Mean change
4.30 (-0.28)	0.06 (-0.25)	4.42 (-0.28)	-0.02 (0.24)	
-0.01 (0.52)			-0.02 (0.16)	
-0.04 (0.65)			1.36 (17.12)	

- Incidencia numéricamente MENOR en los tratados con DPG vs. PCB

- Datos analíticos.
- Densidad mineral ósea.
- Marcadores resorción/formación.

NO diferencias estadísticas

# ASOCIACIÓN a NEOPLASIAS?

Diabetes Ther (2014) 5:73–96  
DOI 10.1007/s13300-014-0053-3

ORIGINAL RESEARCH

## Carcinogenicity Risk Assessment Supports the Chronic Safety of Dapagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Co-Transporter 2, in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Timothy P. Reilly · Michael J. Graziano · Evan B. Janovitz · Thomas E. Dorr · Craig Fairchild · Francis Lee · Jian Chen · Tai Wong · Jean M. Whaley · Mark Tirmenstein

<sup>2</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, No. 7 Chung-Shan South Road, Taipei 10002, Taiwan

TABLE 2: Incidence rate ratio of malignancy by tumor type comparing dapagliflozin versus nondapagliflozin in 21 phase 2b and phase 3 clinical trials (dapagliflozin N = 5936 and control N = 3403).

Tumor origin	Patients with events	Incidence rate ratio	95% confidence interval
Overall	140	1.03	0.71, 1.51
Bladder	10	5.17	0.68, 233.55
Breast (female only)	15	2.47	0.64, 14.10

Source: reference [20, 35]: data obtained from 21 phase 2b and 3 clinical trials, data cutoff date: Nov 4, 2013; a new case of bladder cancer found in an ongoing add-on to sulfonylurea and metformin phase 3 trial is not included. The incidence rate ratio with 95% CI including the case is 6.11 (0.827–272.00).

# PACIENTES MAYORES CON DM2

- 9 EC en fase 2b y 3 controlados con PCB de hasta 104 s (DPG 10 N = 2026; PBO N = 1956)
- Edad:
  - Mayores 65 años 32 %
  - Mayores 75 años: 4%

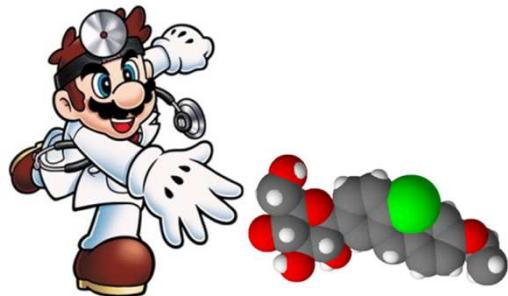


	EVENTOS ADVERSOS							
	Overall		<65 years		≥65 years		≥75 years	
Pacientes: Nº (%)	DAPA 10 mg N=2026	PBO N=1956	DAPA 10 mg N=1406	PBO N=1301	DAPA 10 mg N=620	PBO N=655	DAPA 10 mg N=97	PBO N=77
≥ 1 AA	1508 (74.4)	1399 (71.5)	1028 (73.1)	920 (70.7)	480 (77.4)	479 (73.1)	78 (80.4)	58 (75.3)
Hipoglucemia*	378 (18.7)	290 (14.8)	253 (18.0)	174 (13.4)	125 (20.2)	116 (17.7)	17 (17.5)	13 (16.9)
Infección urinaria†	174 (8.6)	121 (6.2)	124 (8.8)	71 (5.5)	50 (8.1)	50 (7.6)	8 (8.2)	7 (9.1)
Infección genital †	156 (7.7)	19 (1.0)	115 (8.2)	13 (1.0)	41 (6.6)	6 (0.9)	7 (7.2)	0 (0)
Hipovolemia†	38 (1.9)	27 (1.4)	24 (1.7)	16 (1.2)	14 (2.3)	11 (1.7)	3 (3.1)	2 (2.6)
AA de la función renal†	136 (6.7)	82 (4.2)	49 (3.5)	30 (2.3)	87 (14.0)	52 (7.9)	29 (29.9)	16 (20.8)
Fractura†	23 (1.1)	32 (1.6)	16 (1.1)	14 (1.1)	7 (1.1)	18 (2.7)	1 (1.0)	2 (2.6)

Pacientes ≥ 65 años hubo un incremento de los AA renales ( $\uparrow$  [Creatinina]<sub>p</sub> leves y reversibles ) e Infecciones genitales

# DAPAGLIFLOZINA

## ¿Cumple los desafíos propuestos en el manejo de DM2?





# DAPAGLIFLOZINA

## Un manejo innovador de la DIABETES MELLITUS 2

**Dr. Rafael de la Rosa**  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital San Juan de Dios del Aljarafe  
Sevilla



# DIFERENCIACIÓN FRENTE A I-DPP4

- En comparación con los i-DPP4, el efecto sobre la glicada (HbA1c) de dapagliflozina fue de -0,08 (IC 95% -0,25% a 0,10%) , -0,02% (-0,24, 0,21) frente a TZDs, y 0,00% (-0,16, 0,16) frente a SU
- Odds ratio para **hipoglucemia de dapagliflozina vs TZDs y iDPP-4** fue **similar**: 0,92 (Intervalo de credibilidad 95% : 0,09 to 3,88) y 0,81 (Icr 95%: 0,18 to 2,59), respectivamente.
- Dapagliflozina mostró un efecto significativo sobre el cambio en el peso: la diferencia relativa fue de **-2,74 kg** (-5,35, -0,10) **vs iDPP-4**, y **-4,67 kg** (-7,03, -2,35) **vs SU**.
- **CONCLUSIÓN:**
  - En comparación con iDPP4, TZDs y SU, dapagliflozina asociada a metformina mostró un **control HbA1c similar** tras un año de tratamiento, con un **riesgo similar** o menor **de hipoglucemias y el beneficio añadido de la pérdida de peso**