

Η θέση και οι ιδιαιτερότητες της αλογλιπτίνης στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔΤ2

N. Τεντολούρης

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και
Ειδική Νοσολογία Πανεπιστημίου Αθηνών
& Διαβητολογικό Κέντρο
Γ. Ν. Α. Λαϊκό



Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων από την
παρούσα παρουσίαση

Περιστατικό

- Άνδρας 64 ετών με ΣΔΤ2 από 8-ετίας
- BMI 29,8 Kg/m²
- HbA1c 7,6%, χωρίς συμπτώματα διαβήτη
- Αγωγή Μετφορμίνη 850 mg Χ2, καλή ανοχή στη μετφορμίνη
- eGFR: 65 ml/min/1,73 m²

Αντιδιαβητικά φάρμακα για τον διαβήτη τύπου 2

Κατηγορία	Φάρμακα
Διγουανίδια	Μετφορμίνη
Σουλφονουλουρίες	Γλικλαζίδη, Γλιμεπιρίδη
Μεγλιτινίδες (γλινίδες)	Ρεπαγλινίδη, νατεγλινίδη
Θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες)	Πιογλιταζόνη
Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	Ακαρβόζη
Αναστολείς DPP-4 (γλιππίνες)	Βιλδαγλιπτίνη, Σαξαγλιπτίνη, Λιναγλιπτίνη, Αλογλιπτίνη
Ανάλογα του GLP-1 (ινκρετινομιμητικά)	Εξενατίδη, λιραγλουτίδη, λιξισενατίδη
Αναστολείς SGLT2	Δαπαγλιφλοζίνη, Εμπαγλιφλοζίνη, Καναγλιφλοζίνη
Ινσουλίνες	Πολλές

Διαφορές μεταξύ των αντιδιαβητικών φαρμάκων

- Αποτελεσματικότητα
- Διατήρηση λειτουργικότητας του β – κυττάρου
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Υπογλυκαιμία
 - Βάρος σώματος
 - Καρδιαγγειακή ασφάλεια
- Κόστος

Αποτελεσματικότητα αντιδιαβητικών φαρμάκων ως μονοθεραπεία

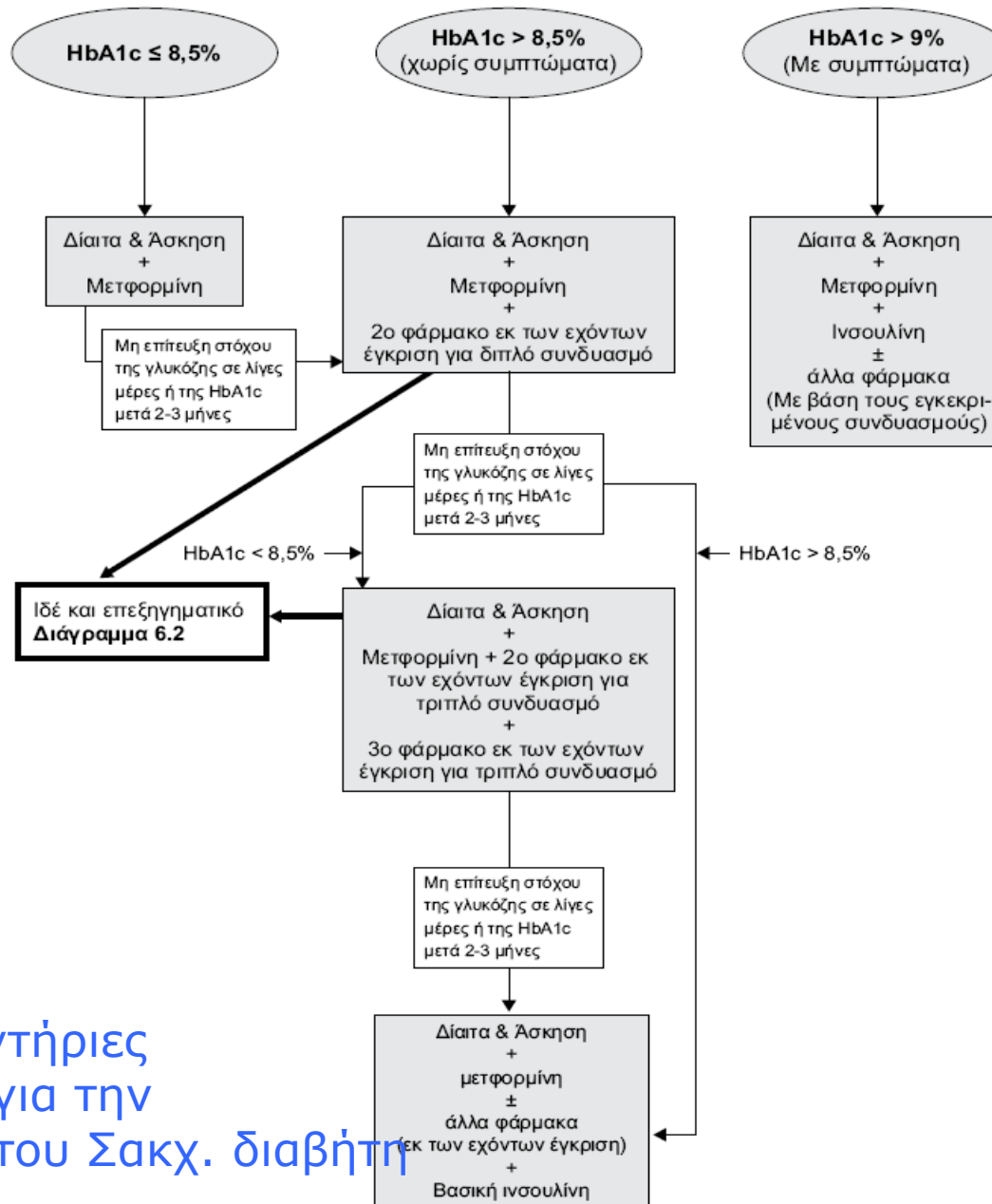
Παρεμβάσεις	Αναμενόμενη ↓ της HbA1c
Δίαιτα και άσκηση	1.0-2.0
Μετφορμίνη	1.0-2.0
Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	0.5-0.8
Σουλφονουλουρίες	1.0-2.0
Γλινίδες	0.5-1.5
Γλιταζόνες	0.5-1.4
DPP-4	0.5-0.8
GLP-1 ανάλογα	1.0-1.5
Αναστολείς SGLT2	0.6-1.0
Ινσουλίνη	

Η αποτελεσματικότητα των αντιδιαβητικών φαρμάκων ως προστιθέμενη θεραπεία στη μετφορμίνη

		% μεταβολή της HbA1c
	No. of trials	WMD (95% CI)
Όλα τα φάρμακα	20	-0.79 (-0.90 to -0.68)
Σουλφονουλουρίες	3	-0.79 (-1.15 to -0.43)
Γλινίδες	2	-0.71 (-1.24 to -0.18)
Πιογλιταζόνη	3	-1.0 (-1.62 to -0.38)
Αναστολείς α-γλυκοσιδασών	2	-0.65 (-0.11 to -0.19)
Αναστολείς DPP-4	8	-0.79 (-0.94 to -0.63)
GLP-1 ανάλογα	2	-0.99 (-1.19 to -0.78)
	n=11.198	

Phung QJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303: 1410-8

Διάγραμμα 6.1. Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.



ΕΔΕ, κατευθυντήριες οδηγίες 2013 για την Αντιμετώπιση του Σακχ. διαβήτη

ADA 2016 Συστάσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

Metformin

high
low risk
neutral / loss
GI / lactic acidosis
low

If A1C target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Dual therapy[†]

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
high	high	intermediate	intermediate	high	highest
moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
gain	gain	neutral	loss	loss	gain
hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycemia
low	low	high	high	high	variable

If A1C target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Triple therapy

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
+ TZD	+ SU	+ SU	+ SU	+ SU	+ TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or Insulin[§]	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin[§]	or Insulin[§]		or GLP-1-RA
or Insulin[§]	or Insulin[§]				

If A1C target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:

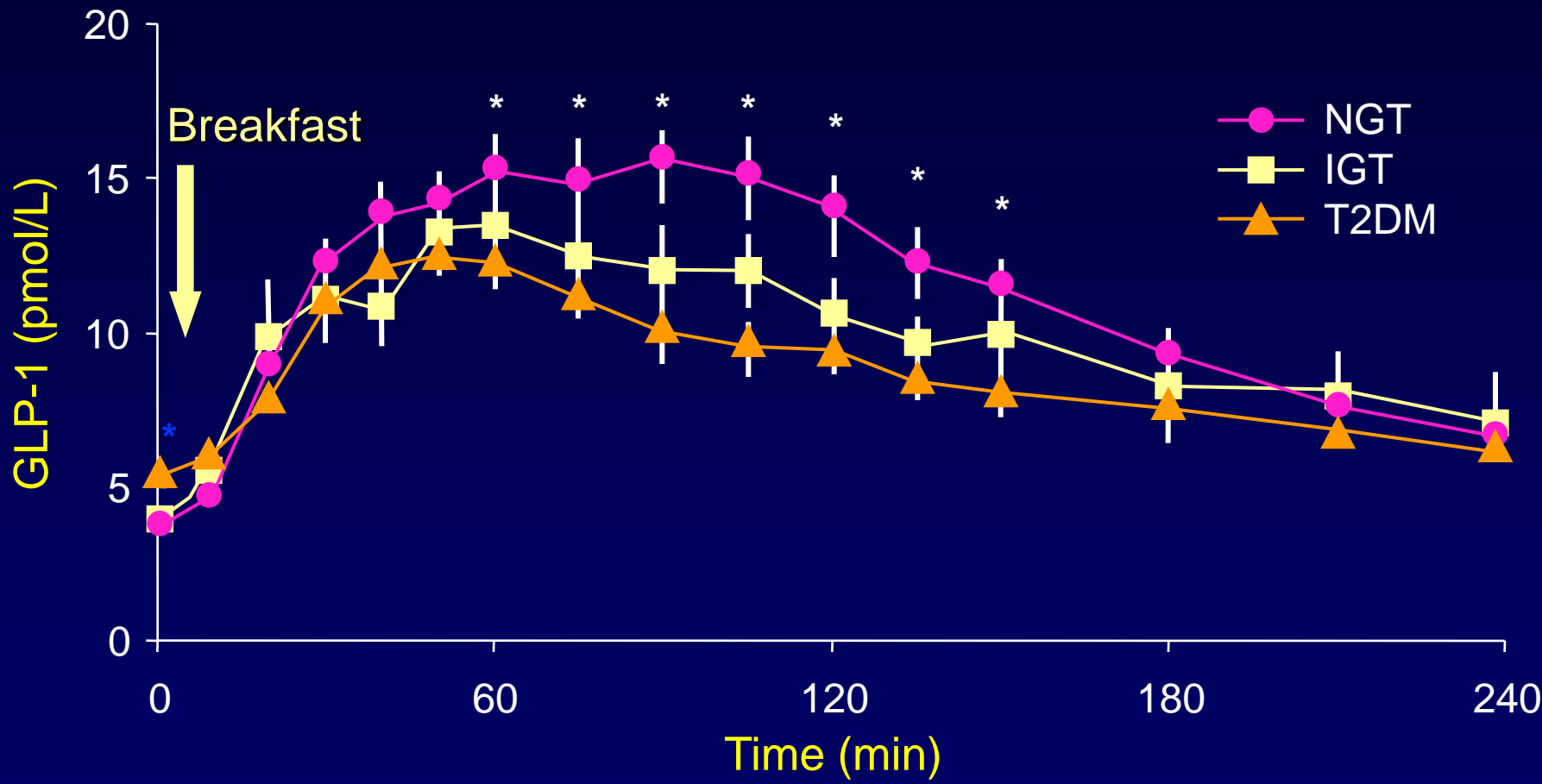
Combination injectable therapy[‡]

Metformin +	Basal insulin + Mealtime insulin or GLP-1-RA
-------------	--

Διαφορές μεταξύ των αντιδιαβητικών φαρμάκων

- Αποτελεσματικότητα
- Διατήρηση λειτουργικότητας του β – κυττάρου
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Υπογλυκαιμία
 - Βάρος σώματος
 - Καρδιαγγειακή ασφάλεια
- Κόστος

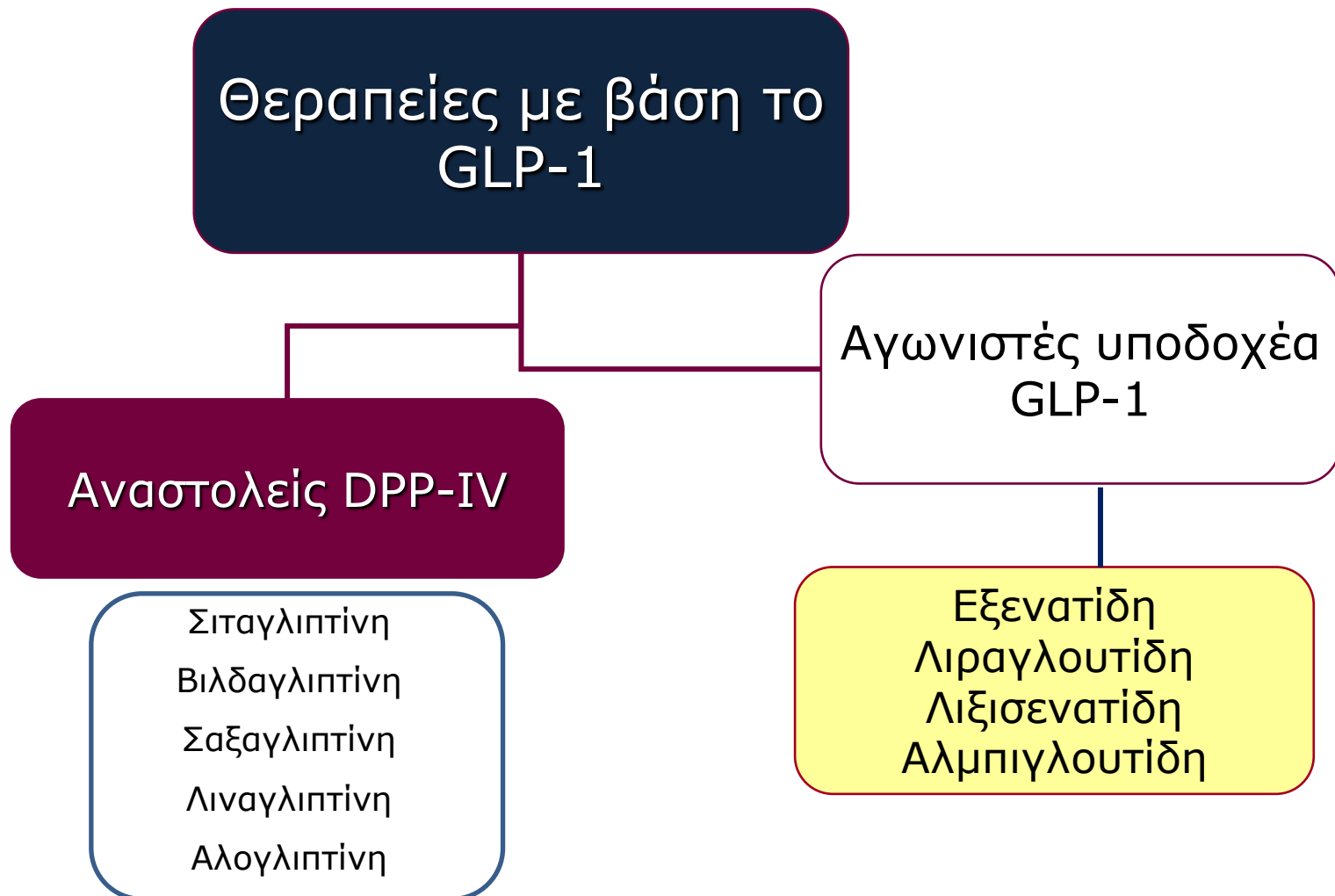
Release of GLP-1 Is Impaired in Patients With T2DM



* $P < .05$ vs T2DM

Adapted from Toft-Nielsen MB, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3717-3723.

Ταξινόμηση θεραπειών που βασίζονται στο GLP-1



ADA 2016 Συστάσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης

Mono-therapy

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

Metformin

high
low risk
neutral / loss
GI / lactic acidosis
low

If A1C target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Dual therapy†

Efficacy*
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs*

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
high	high	intermediate	intermediate	high	highest
moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
gain	gain	neutral	loss	loss	gain
hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycemia
low	low	high	high	high	variable

If A1C target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Triple therapy

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (basal)
+ TZD	+ SU	+ SU	+ SU	+ SU	+ TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or Insulin^S	or SGLT2-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin^S	or Insulin^S		or GLP-1-RA
or Insulin^S	or Insulin^S				

If A1C target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:

Combination injectable therapy‡

Metformin +	Basal insulin + Mealtime insulin	or	GLP-1-RA
-------------	---	----	-----------------

Πολλαπλά οφέλη από τη θεραπεία με DPP-4 αναστολείς

Γλυκαιμική ρύθμιση

- Η θεραπεία με αναστολείς DPP-4 προκαλεί ↓ HbA1c κατά 0.5-0.8%

↓ Τόσο της FPG όσο και της PPG

- Η θεραπεία με αναστολείς DPP-4 προκαλεί σημαντική ↓ της FPG
- Η θεραπεία με αναστολείς DPP-4 προκαλεί σημαντική ↓ και της PPG καθώς η κύρια δράση των ινκρετινών φαίνεται μετά τη λήψη τροφής

Ανοχή-ασφάλεια

- Η θεραπεία με DPP-4 αναστολείς είναι ασφαλής και καλά ανεκτή όταν τα φάρμακα αυτά δίνονται ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα

Υπογλυκαιμίες

- Πολύ μικρός κίνδυνος για υπογλυκαιμία

Ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος

- Ίσως αυξάνει τη συμμόρφωση στην αγωγή

Ταξινόμηση θεραπειών που βασίζονται στο GLP-1

Θεραπείες με βάση το
GLP-1

Αναστολείς DPP-IV

Σιταγλιπτίνη
Βιλδαγλιπτίνη
Σαξαγλιπτίνη
Λιναγλιπτίνη
Αλογλιπτίνη

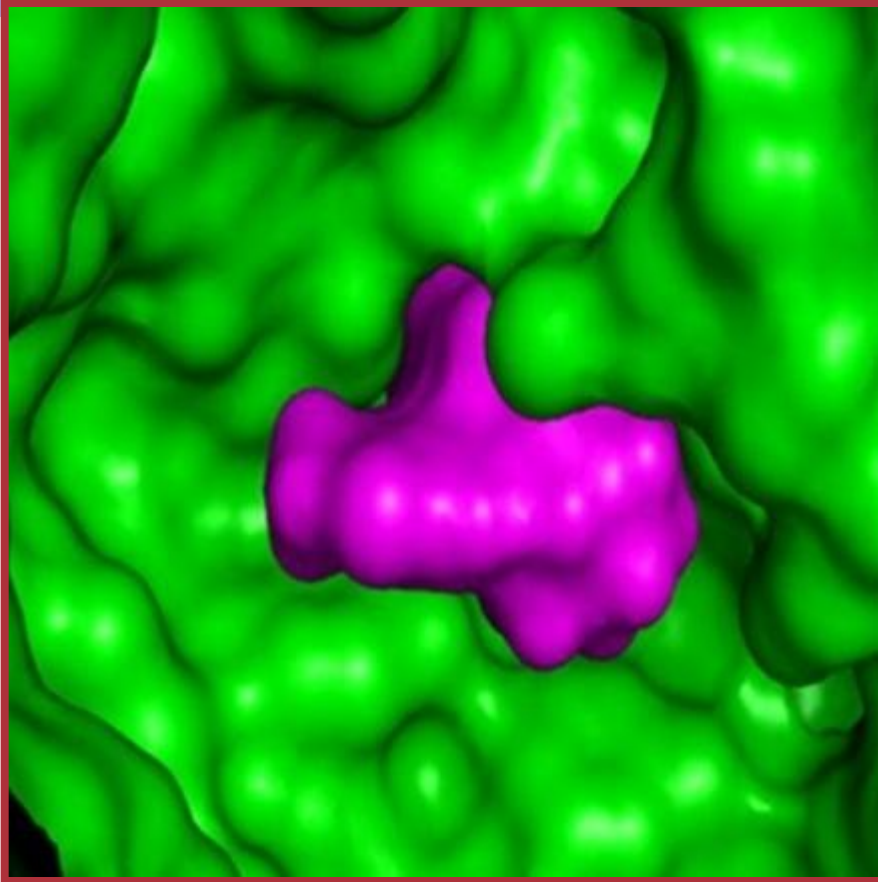
Αγωνιστές υποδοχέα
GLP-1

Εξενατίδη
Λιραγλουτίδη
Λιξιसेνατίδη
Αλμπιγλουτίδη

Αλογλιπτίνη



Αλογλιπτίνη: Ο νέος αναστολέας του ενζύμου DPP-4



- ❖ **Θεωρήσεις στο σχεδιασμό της αλογλιπτίνης**
 - Χρησιμοποιήθηκε μια συλλογή από μεθόδους για να χαρτογραφηθεί με ακρίβεια η τρισδιάστατη δομή του ενζύμου DPP-4
 - Η αλογλιπτίνη σχεδιάστηκε έτσι ώστε να ταιριάζει επακριβώς στην ενεργό θέση της DPP-4
- ❖ **Χαρακτηριστικά αλογλιπτίνης**
 - Αποτελεσματική στην vivo αναστολή DPP-4
 - Εκλεκτικότητα έναντι στενά σχετιζομένων πρωτεασών σερίνης DPP-8 και DPP-9
 - Μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής
 - Καμία αλληλεπίδραση με κυτόχρωμα P450
 - Ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας

In Vitro εκλεκτικότητα αναστολέων DPP-4

Αποτελέσματα από 3 *in vitro* μελέτες αξιολόγησης της εκλεκτικότητας [IC50 : nM ± SEM] αναστολέων DPP-4

	Lee et al ¹			Barnett et al ²	Thomas et al ³
Πρωτεΐνες DASH	Αλογλιπτίνη ¹	Σιταγλιπτίνη ¹	Βιλνταγλιπτίνη ¹	Σαξαγλιπτίνη ²	Λιναγλιπτίνη ³
DPP-4	6,9 ± 1,5	12,1 ± 0,8	23,8 ± 1,6	26	1
DPP-2	> 100.000	> 50.000	> 100.000	NR	> 100.000
DPP-8	> 100.000	19.000 ± 2.000	1.400 ± 200	NR	40.000
DPP-9	> 100.000	62.000 ± 4.000	81,5 ± 8,1	NR	> 10.000
PREP	> 100.000	> 100.000	> 50.000	NR	NR
FAP/σεπράση	> 100.000	> 100.000	73.000 ± 8.000	NR	89
Τρυπτάση	> 390.000	> 400.000	> 200.000	NR	NR

DPP = διπεπτιδυλ-πεπτιδάση, IC50 = ήμισυ μέγιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης, SEM = τυπικό σφάλμα μέσου, nM = νανομοριακό,

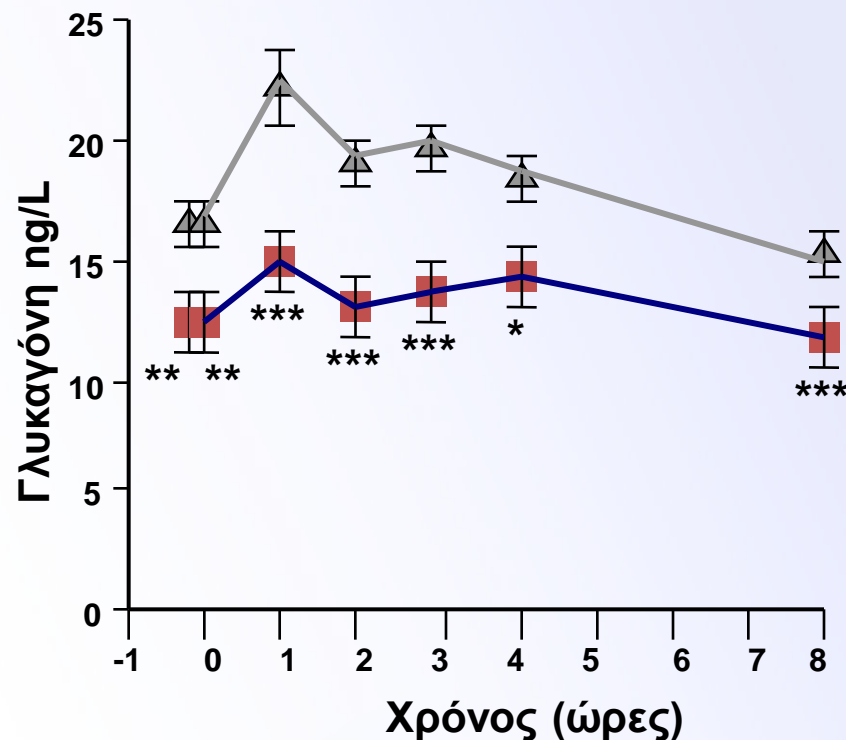
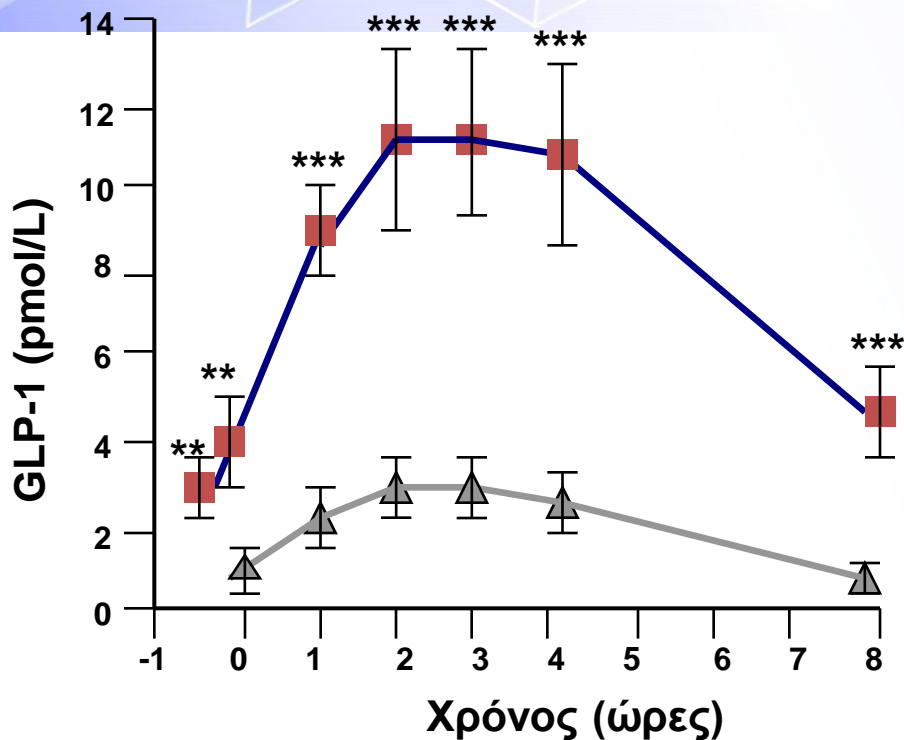
DASH = δραστηριότητα ή/και ομόλογη δομή DPP-4, PREP = προπυλ-ενδοπεπτιδάση, FAP = πρωτεΐνη ενεργοποίησης ινοβλαστών, NR = δεν αναφέρεται

1. Lee B, et al. *Eur J Pharmacol.* 2008;589:306-314. 2. Barnett A. *Int J Clin Pract.* 2006;60:1454-1470.

3. Thomas L, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325:175-182.

Φαρμακοδυναμική της αλογλιπτίνης

Η αλογλιπτίνη αυξάνει τα επίπεδα ενεργού GLP-1 και μειώνει αυτά της γλυκαγόνης σε ασθενείς με ΣΔΤ2

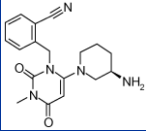
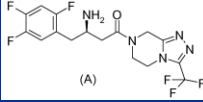
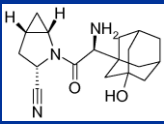
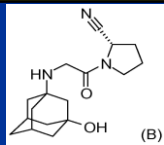
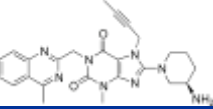


* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ σε σύγκριση με PCO

Στατιστικά σημαντικές διαφορές στα μεταγευματικά επίπεδα ενεργού GLP-1 (αυξημένο) και γλυκαγόνης (μειωμένη) έν.εικονικού έπειτα από 16 εβδ. θεραπείας σε ασθενείς με ΣΔ2

Η αλογλιπτίνη αυξάνει τα επίπεδα νήστεως GLP-1 και μειώνει αυτά της γλυκαγόνης νήστεως.

Συγκριτική φαρμακολογία (ΦΚ/ΦΔ) των DPP4s

	Αλογλιπτίνη	Σιταγλιπτίνη	Σαξαγλιπτίνη	Βιλταγλιπτίνη	Λιναγλιπτίνη
Δομή					
T _{1/2} ώρες	12-22	8-24	2-4 (μητρικό) 3-7(μεταβολίτης)	1,5-4,5	10-40
Δοσολογία	25mg OD	100mg OD	5mg OD	50mg BID	5mg OD
Αναστολή DPP4	~90% μέγιστη ~80% στις 24 ώρες	~97% μέγιστη >80% στις 24 ώρες	~80% μέγιστη ~70% στις 24 ώρες	~95% μέγιστη >80% στις 12 ώρες	~80% μέγιστη ~70% στις 24 ώρες
Εκλεκτικότητα DPP4 έν. DPP8 DPP9	>14.000 x >14.000 x	>2660 >5550	390 x 77 x	270 x 32 x	40.000 x >10.000 x
Μεταβολισμός	Μικρός (<9%)	Μικρός (15%)	CYP 3A4/5 CYP2C8 (75%)	Ηπατική υδρόλυση (70%) (όχι CYP450)	Μικρός (10%)
Αποβολή	Νεφροί	Νεφροί	Νεφροί	Νεφροί	Χοληφόρα

Deacon CF *Diab Obes Metab* 2011; Jan;13(1):7-18

Scheen AJ *Diabetes Obes Metab* 2010;12:648-658

Christopher Exp Rev Clin Pharmacol. 2009;2 589-600. Vincent *Drug Metabol Dispos* 2007 Apr;35(4):533-8.

Su *Drug Metabol Dispos* 2012 Jul;40(7):1345-56

He *Drug Metabol Dispos* 2009 37(3) 536-544 Blech *Drug Metabol Dispos* 2010 38 (4) 667-678

Η αλογλιπτίνη έχει ένα ευνοϊκό φαρμακοκινητικό προφίλ



▪ Απορρόφηση

- T_{max} : ~1 ώρα
- Η χορήγηση με γεύμα με υψηλά λιπαρά δεν οδήγησε σε καμία αλλαγή στη συνολική και κορυφαία έκθεση στην αλογλιπτίνη. Μπορεί, συνεπώς, να χορηγείται με ή χωρίς φαγητό



▪ Κατανομή

- Μέσος V_d : 3,55 l/kg (> συνολικό ύδωρ σώματος υποδεικνύοντας ευρεία κατανομή σε ιστούς)
- Δε δεσμεύεται ισχυρά σε πρωτεΐνες: 20%²



▪ Μεταβολισμός

- Αμελητέος ενεργός μεταβολίτης:
 - Ενεργός: M-I (N-απομεθυλιωμένο), < 1% μητρικού φαρμάκου



▪ Αποβολή:

- $t_{1/2}$: 12,5-21,1 ώρες
- ~60% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα
 - Ρυθμός νεφρικής κάθαρσης > φυσιολογικό GFR υποδεικνύοντας ενεργό απέκκριση από τους νεφρούς

Δεν έχουν αναφερθεί φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την αλογλιπτίνη σε κλινικές δοκιμές

Η αλογλιπτίνη δεν αύξησε σημαντικά τη συστηματική έκθεση στα παρακάτω φάρμακα^{1,2}

Μετφορμίνη	Δεξτρομεθορφάνη
Σιμετιδίνη	Ατορβαστατίνη
(R-) και (S-) βαρφαρίνη	Αιθινυλοιστραδιόλη
Καφεΐνη	Νορεθινδρόνη
Πιογλιταζόνη	Μιδαζολάμη
Γλιβενλαμίδα	Διγοξίνη
Τολβουταμίδα	Φεξοφenaδίνη

Δεν υπάρχουν κλινικώς σημαντικές αλλαγές στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης όταν η αλογλιπτίνη χορηγείται ταυτόχρονα με τα παρακάτω φάρμακα ^{1,2}

Μετφορμίνη	Κετοκοναζόλη
Σιμετιδίνη	Ατορβαστατίνη
Γεμφιβροζίλη	Κυκλοσπορίνη
Πιογλιταζόνη	Διγοξίνη
Φλουκοναζόλη	

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της αλογλιπτίνης με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών

Περιστατικό

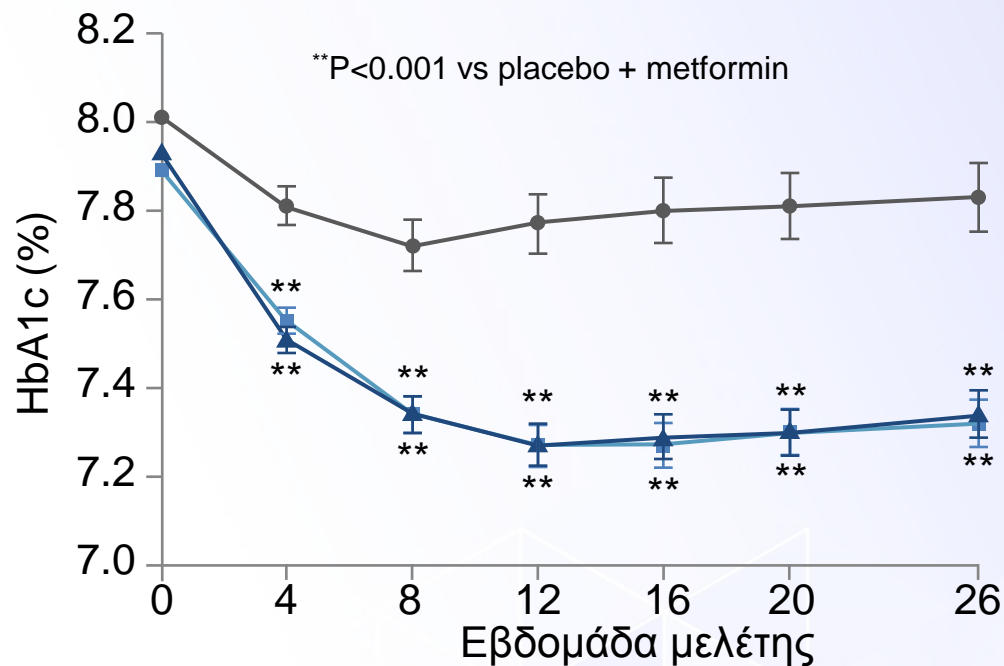
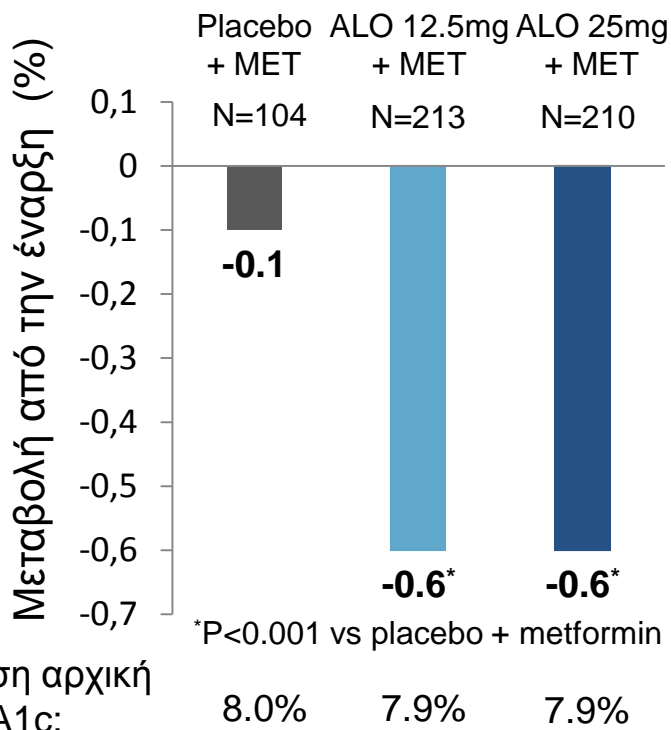
- Άνδρας 64 ετών με ΣΔΤ2 από 8-ετίας
- BMI 29,8 Kg/m²
- HbA1c 7,6%, χωρίς συμπτώματα διαβήτη
- Αγωγή Μετφορμίνη 850 mg Χ2, καλή ανοχή στη μετφορμίνη
- eGFR: 65 ml/min/1,73 m²

Η αλογλιπτίνη προσέφερε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στην HbA1c έναντι του εικονικού φαρμάκου όταν προστέθηκε σε μετφορμίνη

26 εβδομάδων, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σύγκρισης της αλογλιπτίνης με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που δεν ελέγχονταν ικανοποιητικά με μονοθεραπεία με μετφορμίνη.

Μεταβολή στην HbA1c την εβδομάδα 26 (ITT)

Μεταβολή στην HbA1c καθ'όλη την διάρκεια



*P<0,001 έν. εικονικού φαρμάκου + μετφορμίνης

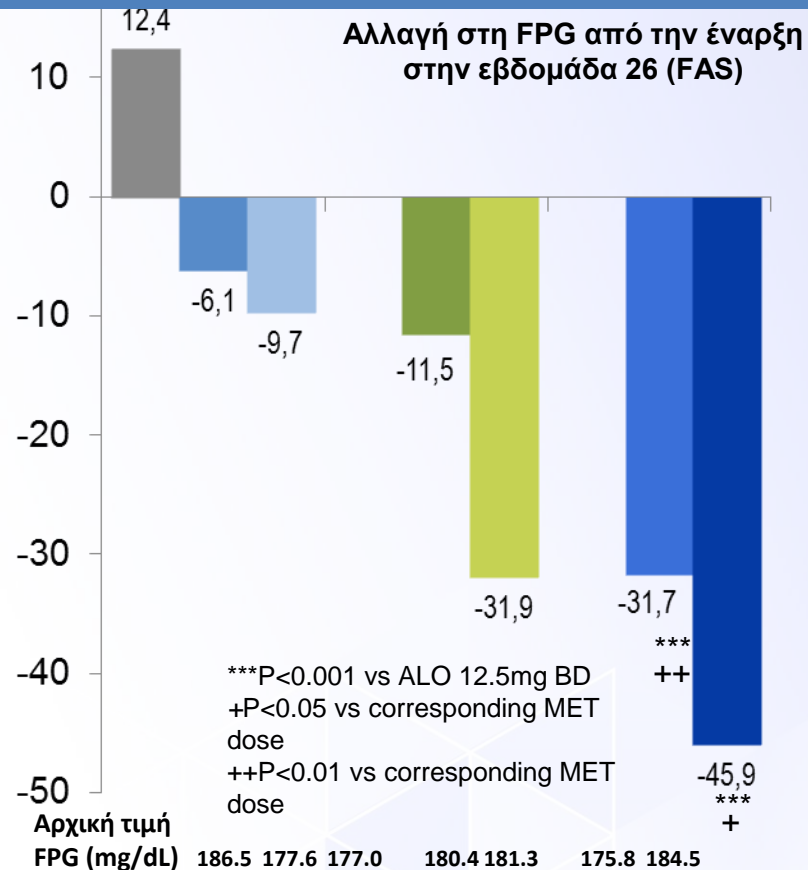
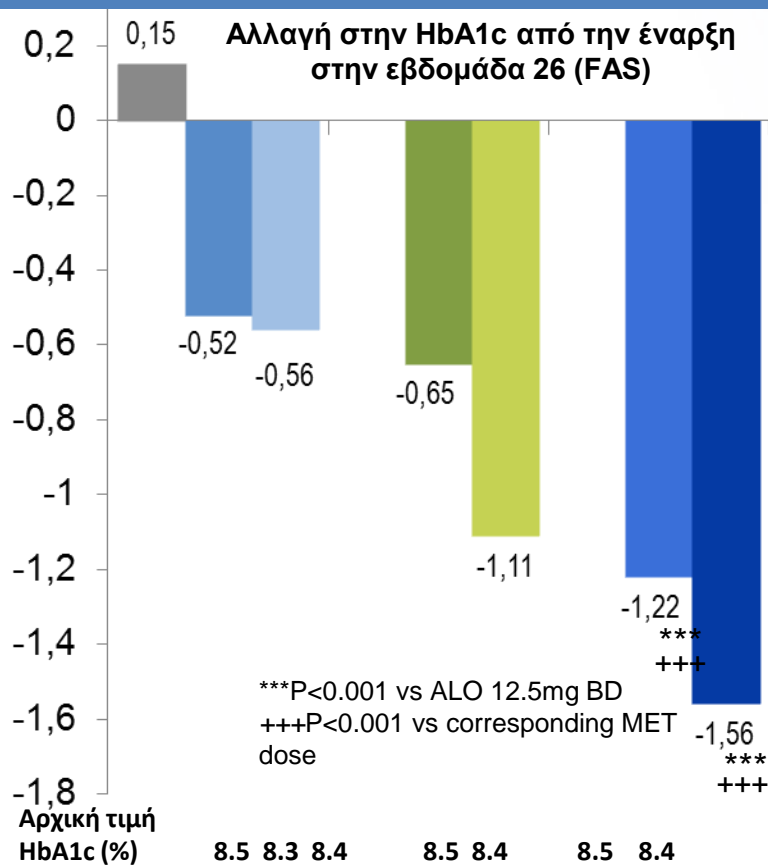
■ ALO 12,5mg ▲ ALO 25mg ● Εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη

Η μέση αλλαγή από την αρχική HbA1c ήταν παρόμοια ανεξαρτήτως ηλικίας, BMI ή εθνικότητας

ITT=intention to treat; LOCF=last observation carried forward

Ο συνδυασμός αλογλιπτίνης + μετφορμίνης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στις HbA1c και FPG σε σχέση με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες

26 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φαρ.σε παίνε ασθενείς (N=784; Μέση ηλικία 53.5 έτη)



■ Placebo ■ ALO 25mg OD ■ ALO 12.5mg BD ■ MET 500mg BD ■ MET 1000mg BD ■ ALO + MET 12.5/500mg BD ■ ALO + MET 12.5/1000mg BD

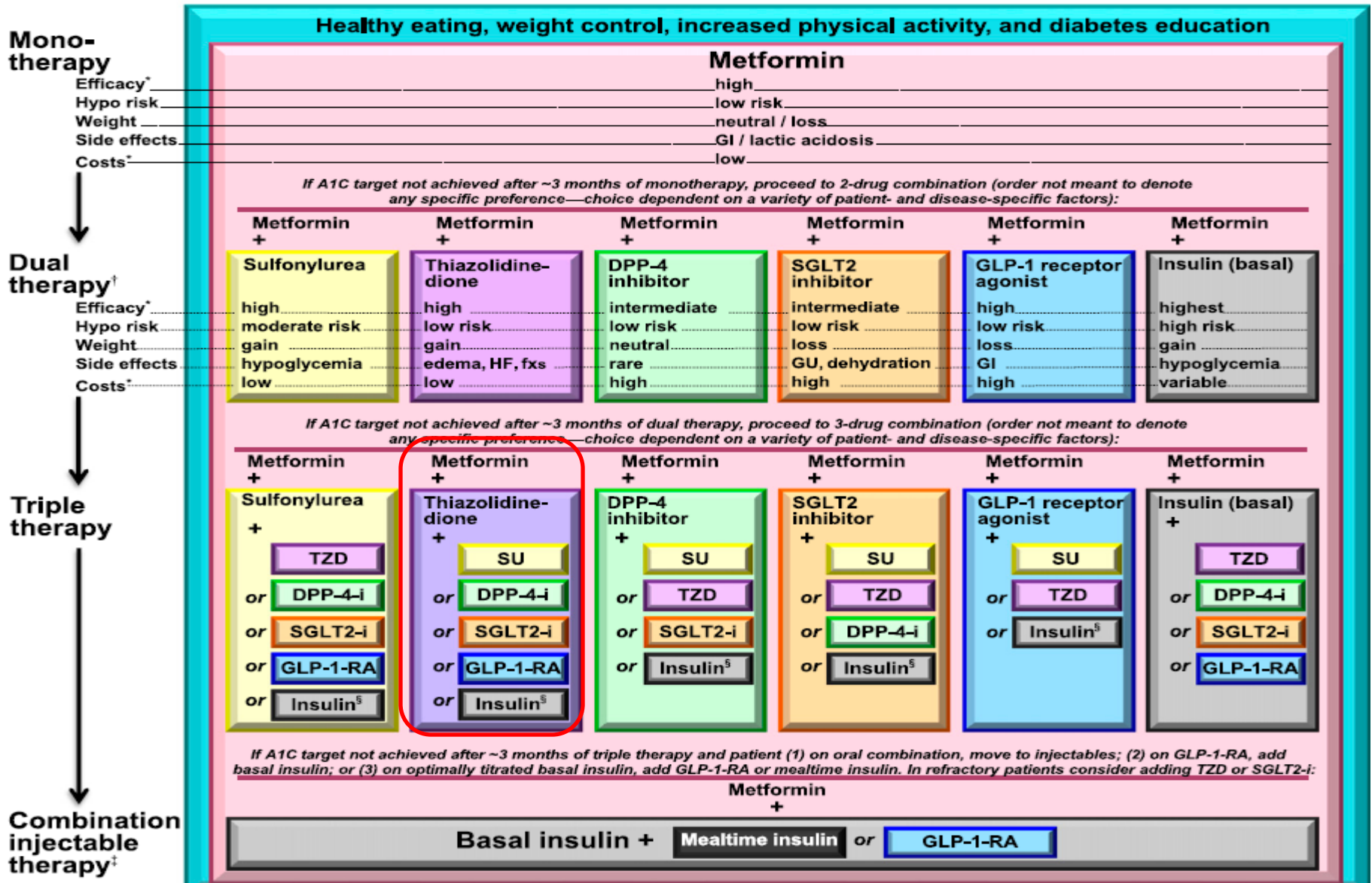
ALO=alogliptin; BD=twice daily; OD=once daily; FAS=full analysis set; FPG=fasting plasma glucose; MET=metformin

1. Pratley R et al. *Diabetes Obes Metab.* 2014 [Epub ahead of print]

Περιστατικό

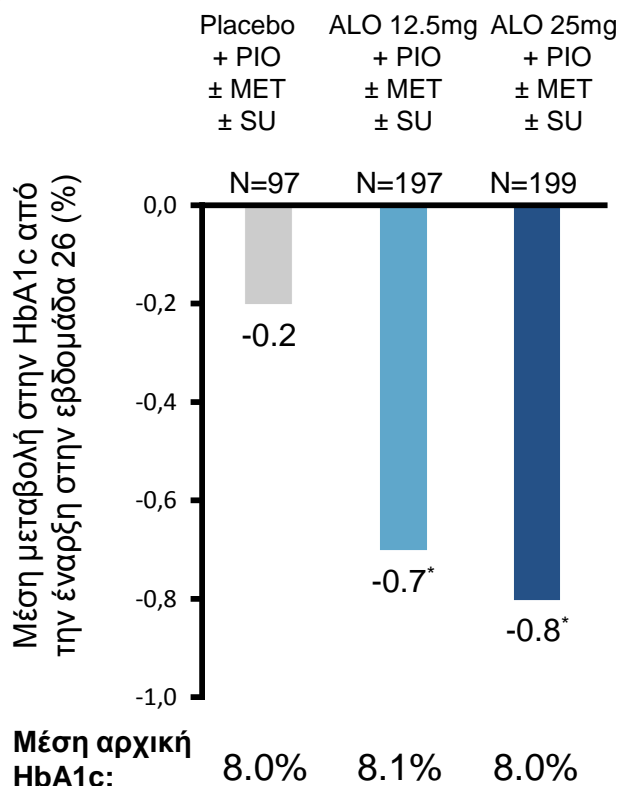
- Γυναίκα 60 ετών με ΣΔΤ2 από 15-ετίας
- BMI 30 Kg/m²
- HbA1c 7,8%, χωρίς συμπτώματα διαβήτη
- Αγωγή: Μετφορμίνη 850 mg X2 και Πιογλιταζόνη 30 mg X1
- eGFR: 68 ml/min/1,73 m²

ADA 2016 Συστάσεις Θεραπευτικής αντιμετώπισης

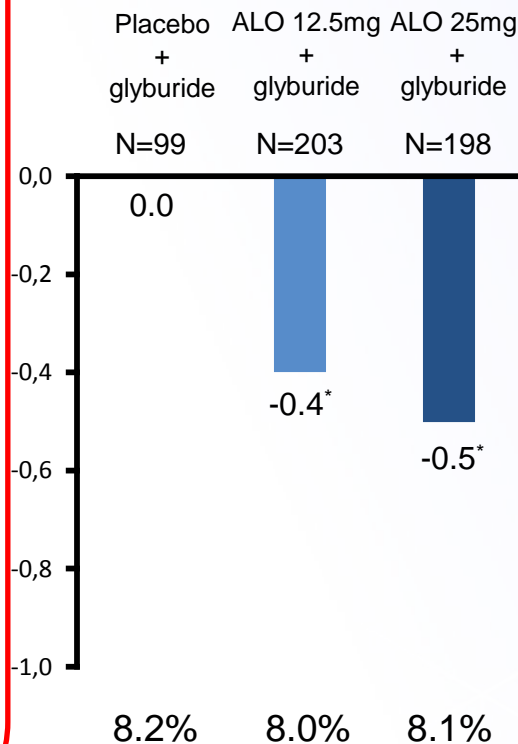


Σημαντικές μειώσεις στην HbA1c έν. του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία προσθήκης σε πιογλιταζόνη, γλιβενκλαμίδη ή ινσουλίνη

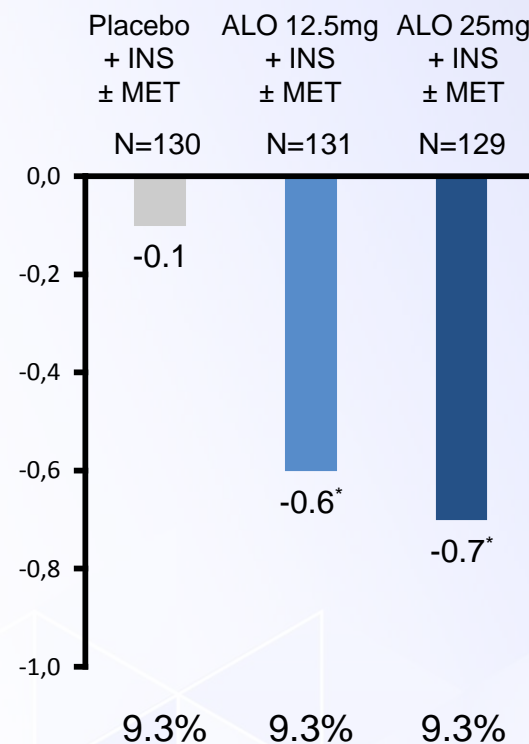
Προσθήκη σε πιογλιταζόνη¹



Προσθήκη σε γλιβενκλαμίδη²



Προσθήκη σε ινσουλίνη³



*P<0,001 έν. εικονικού φαρμάκου

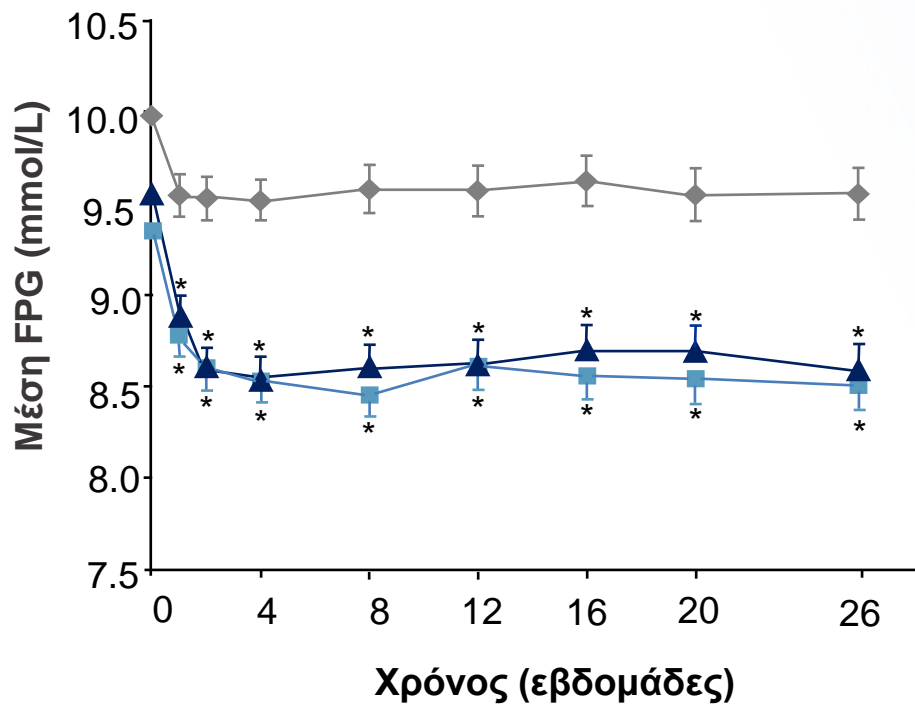
ALO=alogliptin; INS=insulin; MET=metformin; PIO=pioglitazone; SU=sulphonylurea

Η Αλογλιπτίνη παρέχει ταχεία και συνεχή βελτίωση στην FPG

Μελέτη προσθήκης ALO σε MET¹

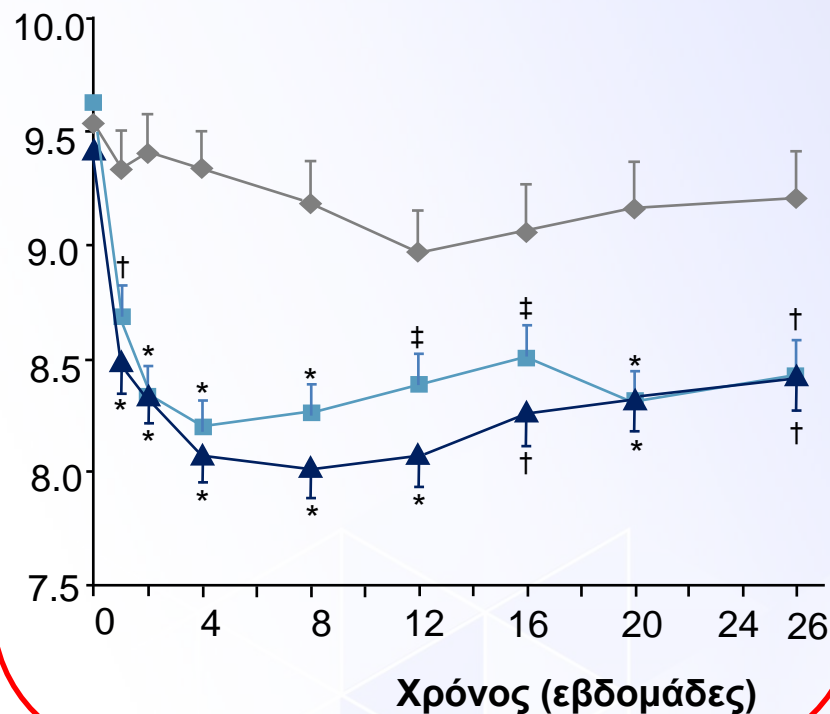
N=527

◆ Control[§] ■ ALO 12.5mg ▲ ALO 25mg



Μελέτη προσθήκης ALO σε PIO²

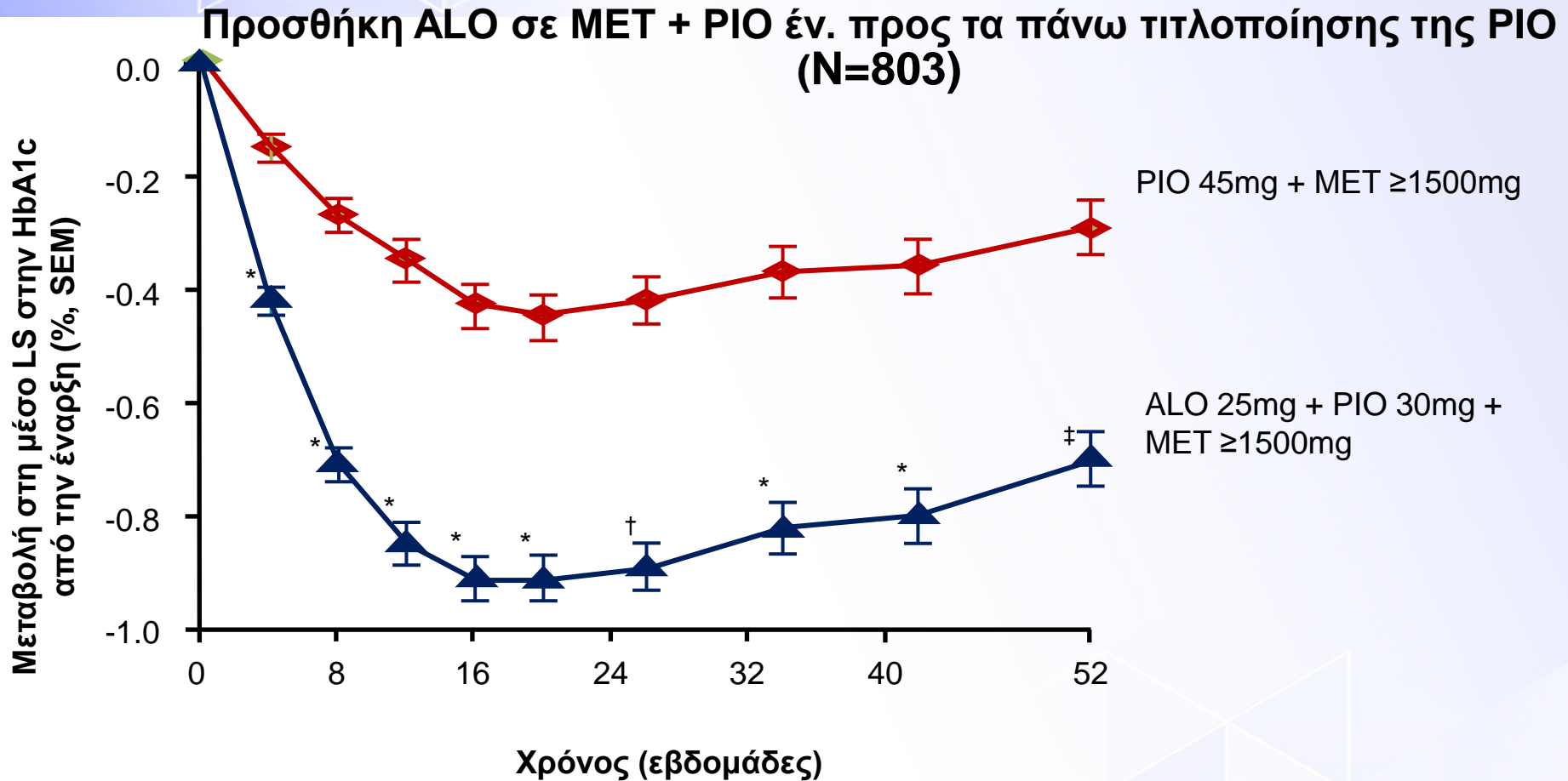
N=493



*P<0,001 έν. εικονικού φαρμάκου, †P<0,01 έν. εικονικού φαρμάκου, ‡P<0,05 έν. εικονικού φαρμάκου

§Η αγωγή ελέγχου ήταν εικονικό φάρμακο + MET στη μελέτη προσθήκης ALO σε MET και εικονικό φάρμακο + PIO στη μελέτη προσθήκης ALO σε PIO

Ο συνδυασμός αλογλιπτίνης + πιογλιταζόνης οδηγεί σε ταχεία και σταθερή βελτίωση της HbA1c, σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με την τιτλοποίηση της πιογλιταζόνης



*P<0,001 έν. συγκριτικού παράγοντα πλην ALO, †μη κατωτερότητα προς το συγκριτικό παράγοντα, ‡μη κατωτερότητα και ανωτερότητα προς το συγκριτικό παράγοντα

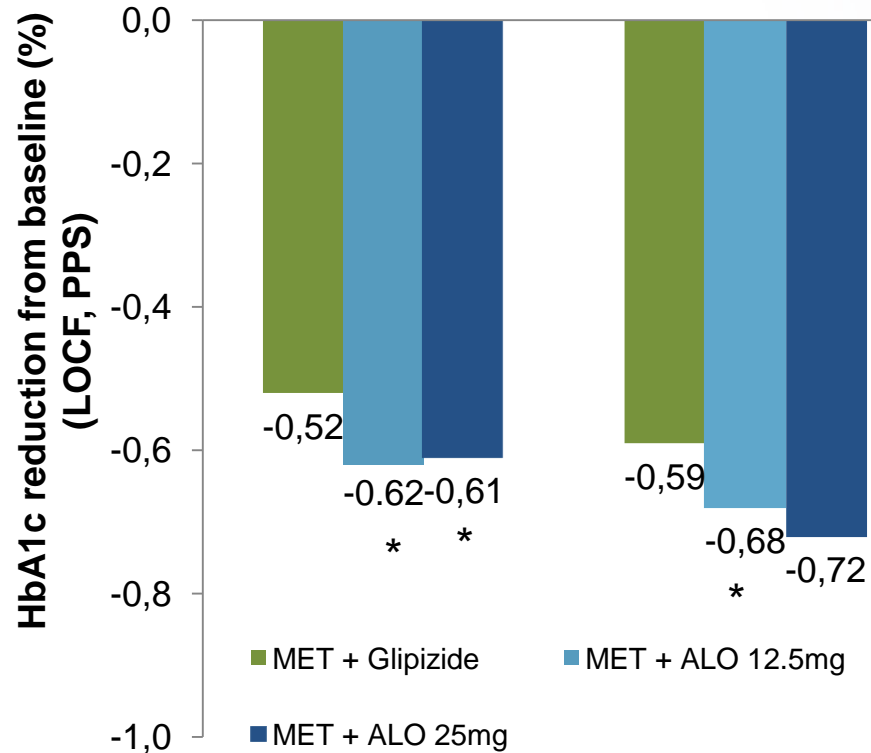
Περίληψη: θεραπεία συνδυασμού με αλογλιπτίνη + πιογλιταζόνη

- Ο συνδυασμός αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης στοχεύει πολλές διαταραχές του διαβήτη τύπου 2
- Σε μελέτες συνδυασμού αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης:
 - Ο συνδυασμός μείωσε σημαντικά την HbA1c περισσότερο από όσο κάθε παράγοντας ξεχωριστά
 - Η δράση αυτή διατηρήθηκε για 26–52 εβδομάδες
 - Η προσθήκη αλογλιπτίνης σε ασθενείς σε πιογλιταζόνη και μετφορμίνη οδηγεί σε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις στην HbA1c σε σχέση με την τιτλοποίηση της πιογλιταζόνης

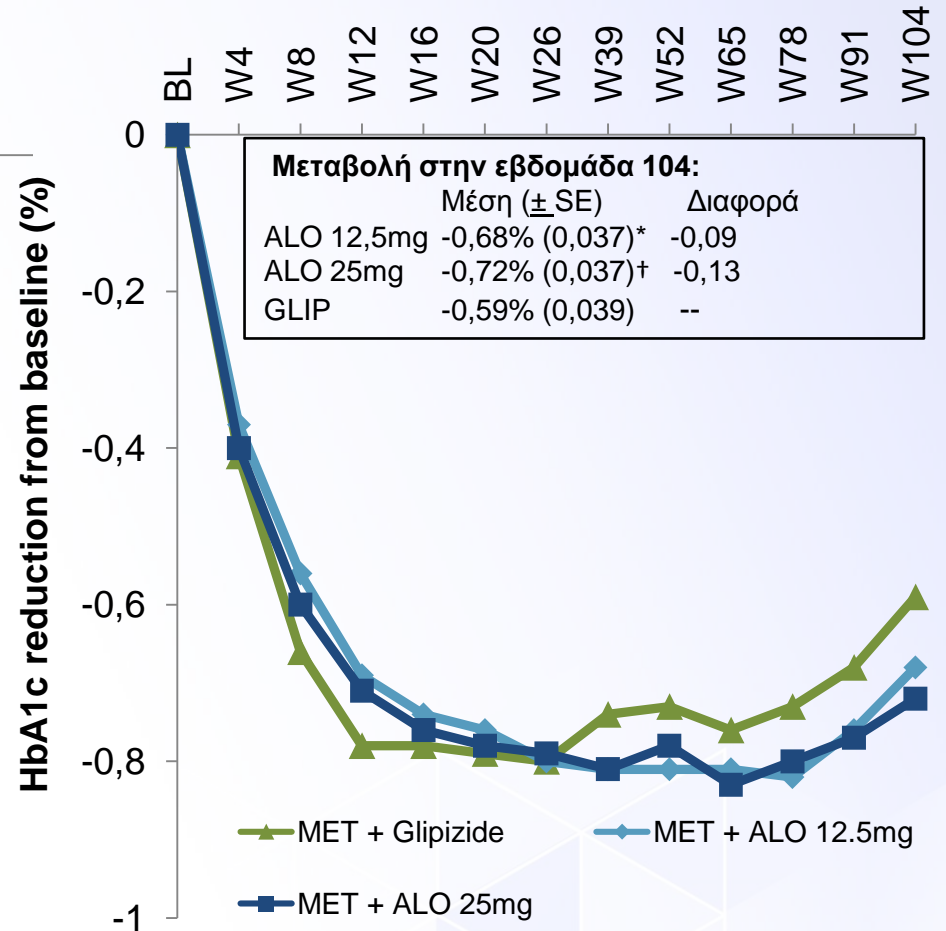
Η αλογλιπτίνη προκάλεσε μεγαλύτερες και διατηρήσιμες μειώσεις της HbA1c έναντι θεραπείας με μια SU-**ENDURE** study

Εβδομάδα 52
(ενδιάμεση ανάλυση
n=1.588)¹

Εβδομάδα 104
(n=1.089)²

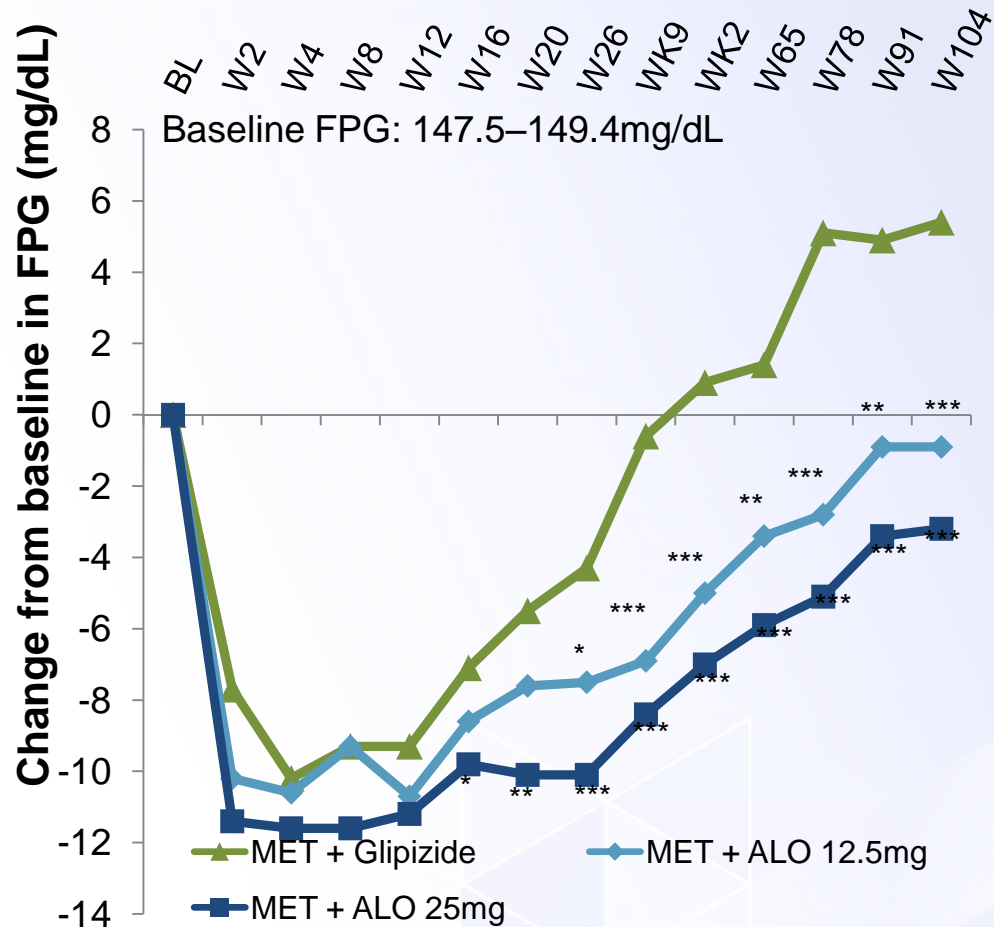
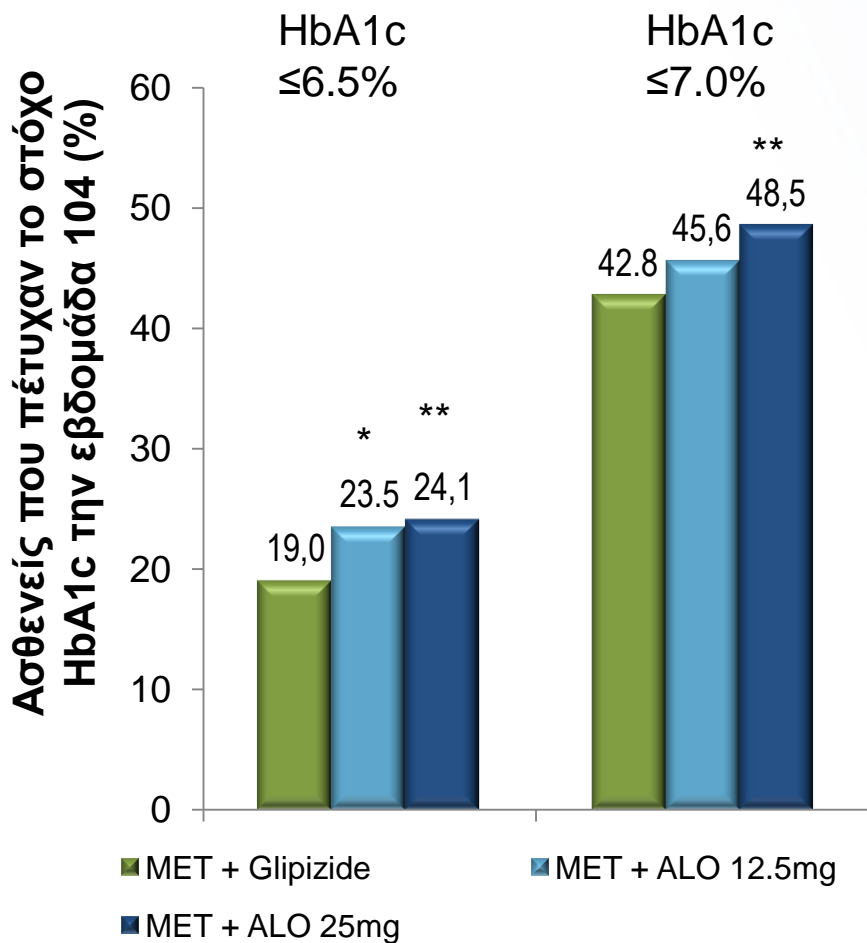


*Μη κατωτερότητα προς MET + γλιπιζίδη
#Ανωτερότητα προς MET + γλιπιζίδη (P=0,019)



*Non-inferior to MET + Glipizide

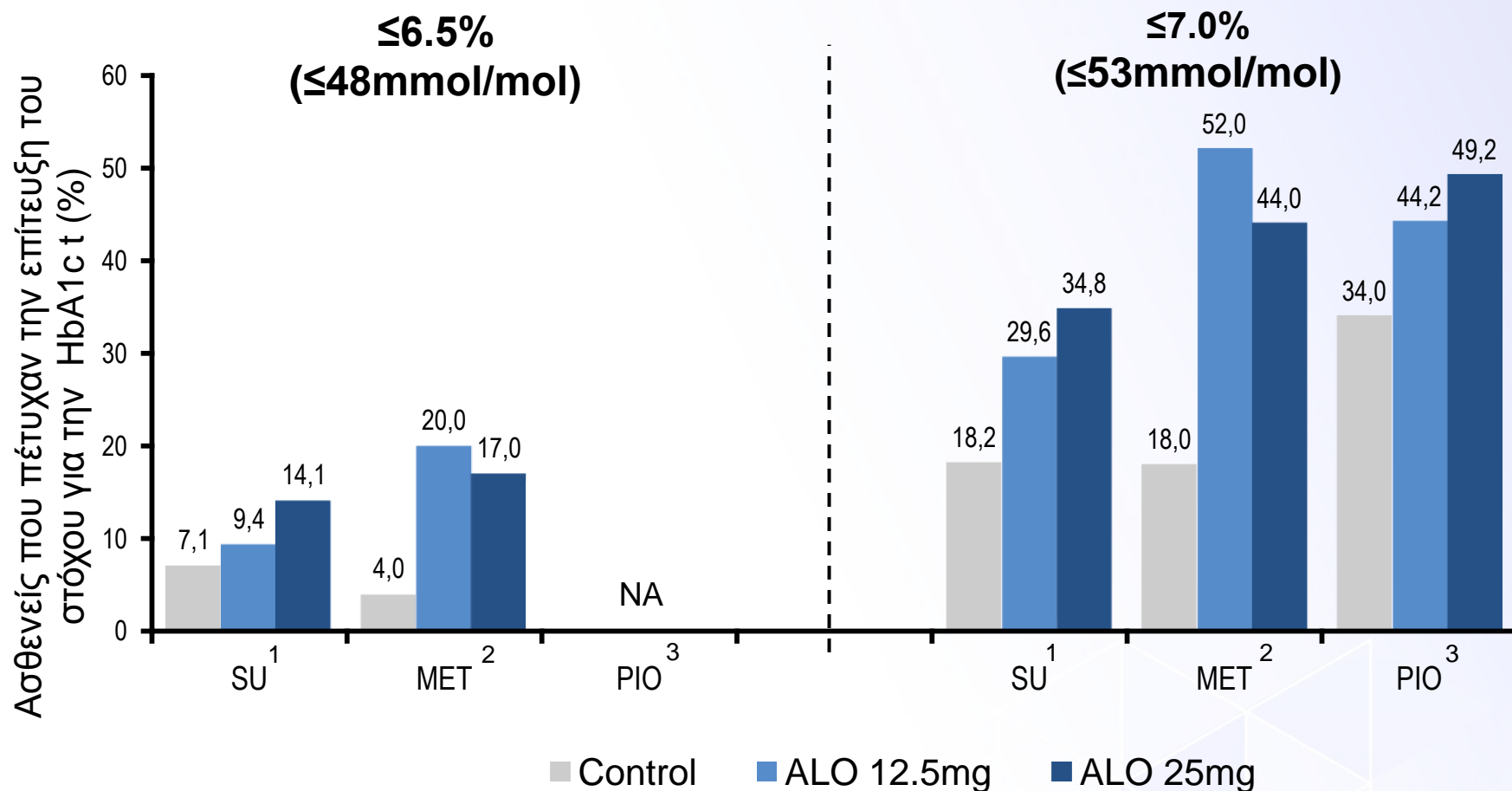
Περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και μεγαλύτερες και σταθερές μειώσεις στη FPG με την ALO έν. μιας SU



*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 vs MET + Glipizide

FPG=fasting plasma glucose; ALO=alogliptin; SU=sulphonylurea; MET=metformin

Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν τους γλυκαιμικούς στόχους με αλογλιπτίνη σε σχέση με τις θεραπείες σύγκρισης αναφορικά με την HbA1c



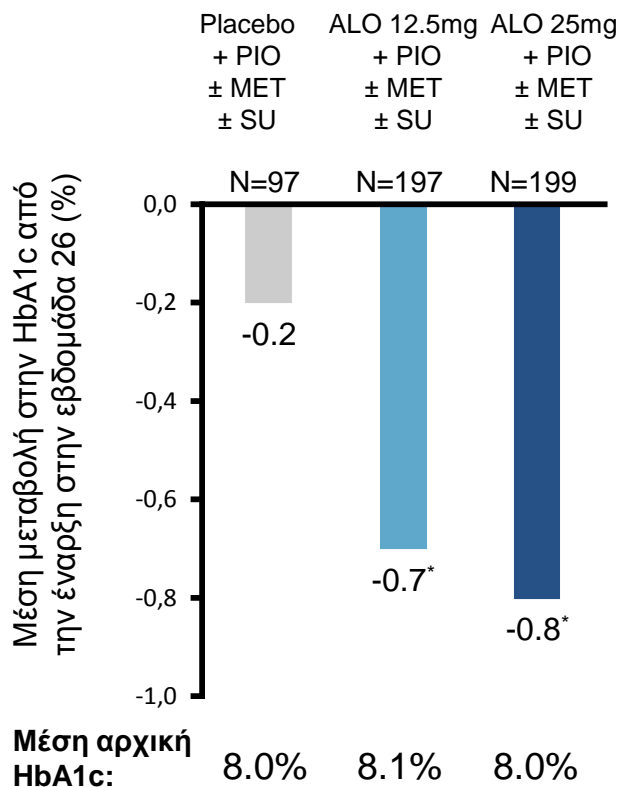
ALO=alogliptin; MET=metformin; PIO=pioglitazone; SU=sulphonylurea

Περιστατικό

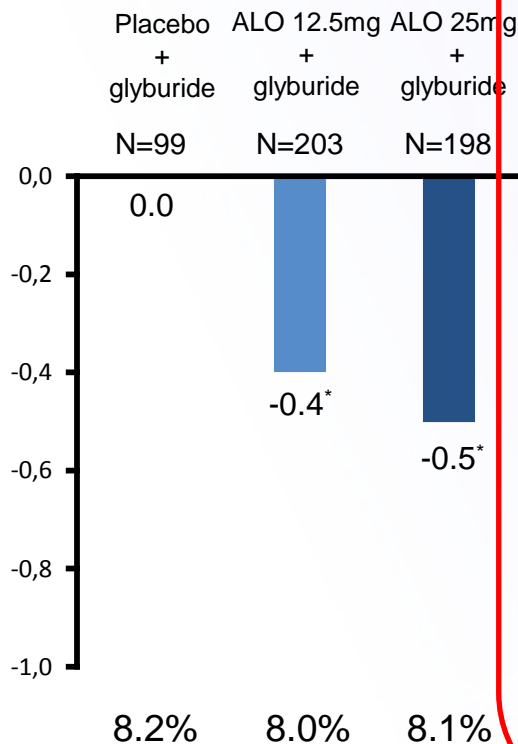
- Άνδρας 54 ετών με ΣΔΤ2 από 10-ετίας
- BMI 28,4 Kg/m²
- HbA1c 7,5%, χωρίς συμπτώματα διαβήτη
- Αγωγή: Μετφορμίνη 850 mg X2 γλιμεπιρίδη 4 mg X1 (μεσημέρι) και ινσουλίνη glargine 30 U το βράδυ
- eGFR: 64 ml/min/1,73 m²
- Πρωί: 90-125 mg/dl
- Απόγευμα: 160-200 mg/dl

Σημαντικές μειώσεις στην HbA1c έν. του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία προσθήκης σε πιογλιταζόνη, γλιβενκλαμίδη ή ινσουλίνη

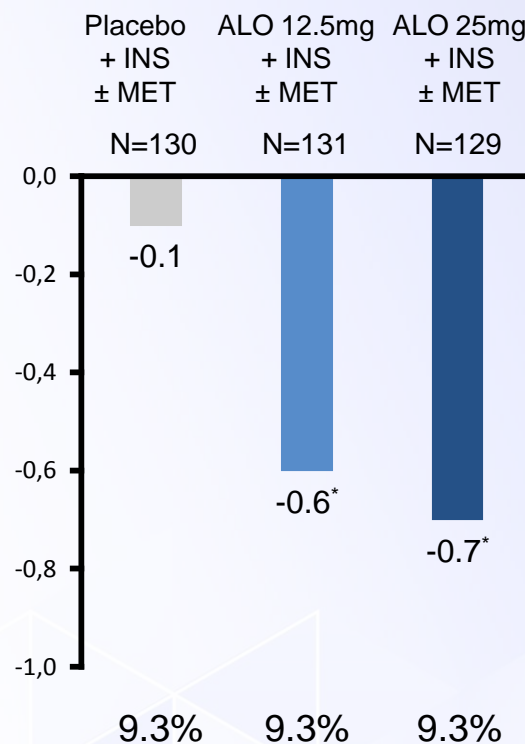
Προσθήκη σε πιογλιταζόνη¹



Προσθήκη σε γλιβενκλαμίδη²



Προσθήκη σε ινσουλίνη³



*P<0,001 έν. εικονικού φαρμάκου

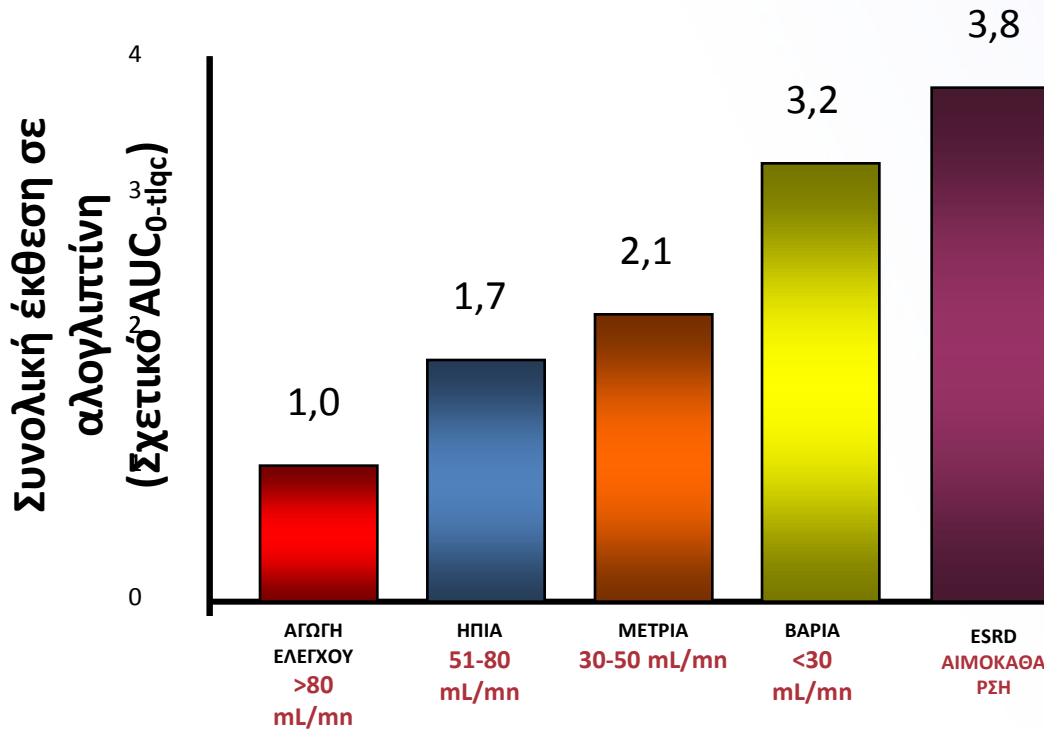
ALO=alogliptin; INS=insulin; MET=metformin; PIO=pioglitazone; SU=sulphonylurea

Περιστατικό

- Γυναίκα 60 ετών με ΣΔΤ2 από 12-ετίας
- BMI 27,5 Kg/m²
- HbA1c 8%, χωρίς συμπτώματα διαβήτη
- Αγωγή: Μετφορμίνη 500 mg X2, καλή ανοχή
- eGFR: 40 ml/min/1,73 m²

Ειδικοί πληθυσμοί: νεφρική δυσλειτουργία

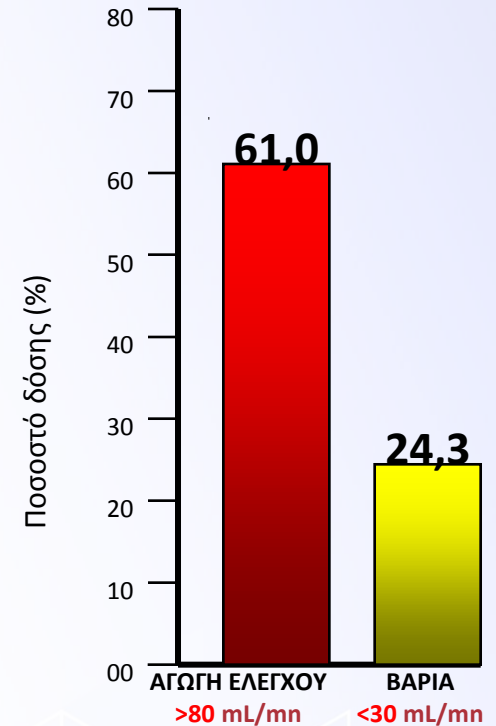
ΣΧΕΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ



Βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας

Οι αυξημένες εκθέσεις στην ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι 15% και 30%. Αυτό δείχνει ότι δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης.

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΟΥΡΑ



Karim A. et al. Presented at 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Francisco. CA. June 6-10. 2008. Abstract 53&-P

Christopher R. et al. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2009;2: 589-600.

Προτεινόμενη προσαρμογή της δόσης της αλογλιπτίνης σε νεφρική βλάβη

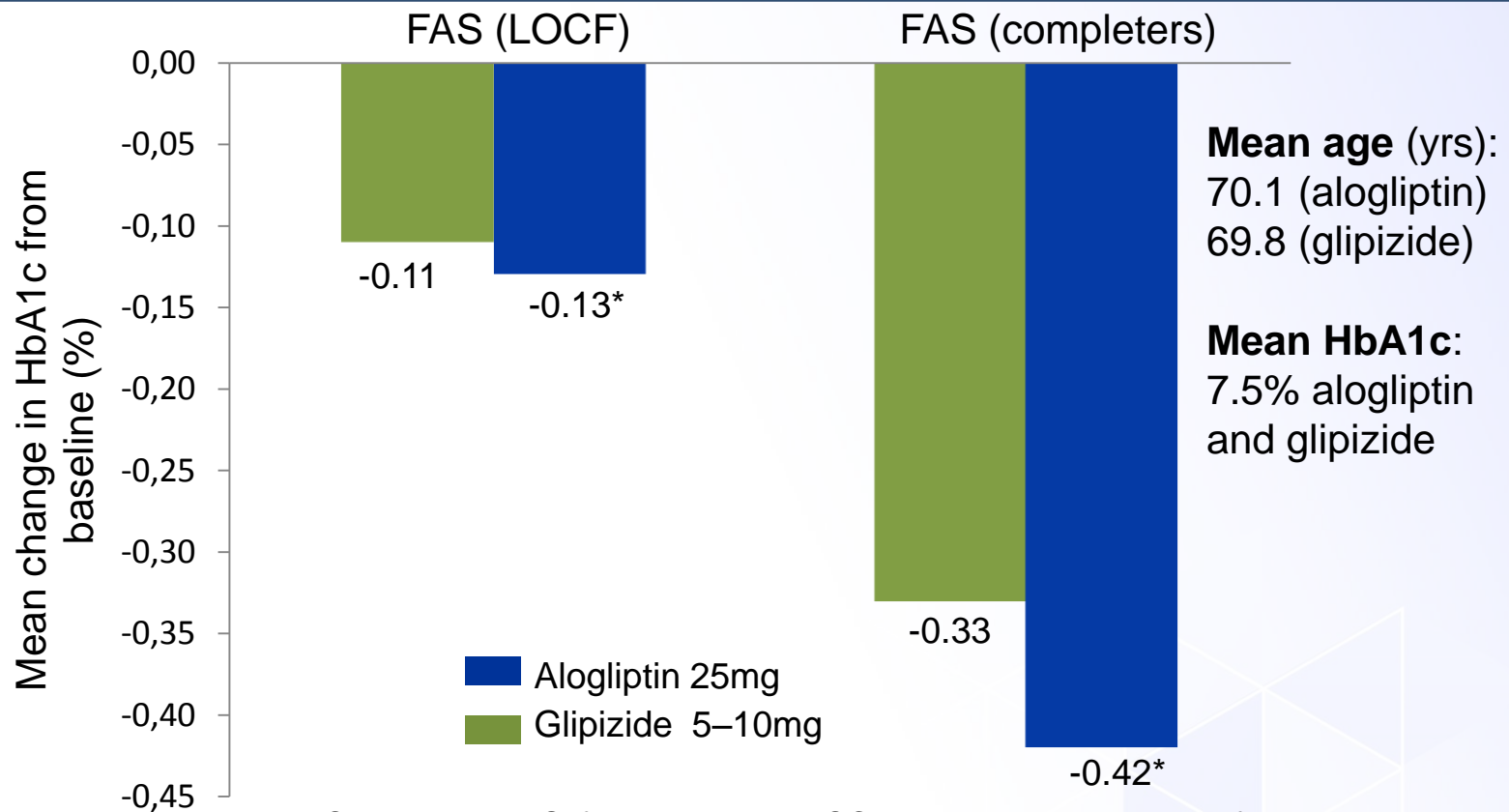
- Ήπια νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης > 50 to ≤ 80 ml/min)
 - Πλήρης δόση (25 mg/d)
- Μέτρια νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 to ≤ 50 ml/min)
 - 12,5 mg/d
- Σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή αιμοκάθαρση
 - 6,25 mg/d
 - Χορηγείται ανεξάρτητα από την ώρα της αιμοκάθαρσης
 - Περιορισμένη εμπειρία σε κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min
- Συνιστάται εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν την έναρξη θεραπείας με αλογλιπτίνη και περιοδικά κατόπιν

Περιστατικό

- Γυναίκα 78 ετών με ΣΔΤ2 από 12-ετίας, ζει μόνη της
- BMI 27,5 Kg/m²
- HbA1c 8%, χωρίς συμπτώματα διαβήτη
- Αγωγή: Μετφορμίνη 850 mg Χ2, καλή ανοχή
- eGFR: 64 ml/min/1,73 m²

Εφάρμιση αποτελεσματικότητα της αλογλιπτίνης με τη γλιπιζίδα στα ηλικιωμένα άτομα

52-week, prospective, randomised, double-blind, active controlled study in the elderly (aged 65–90 years; N=441)

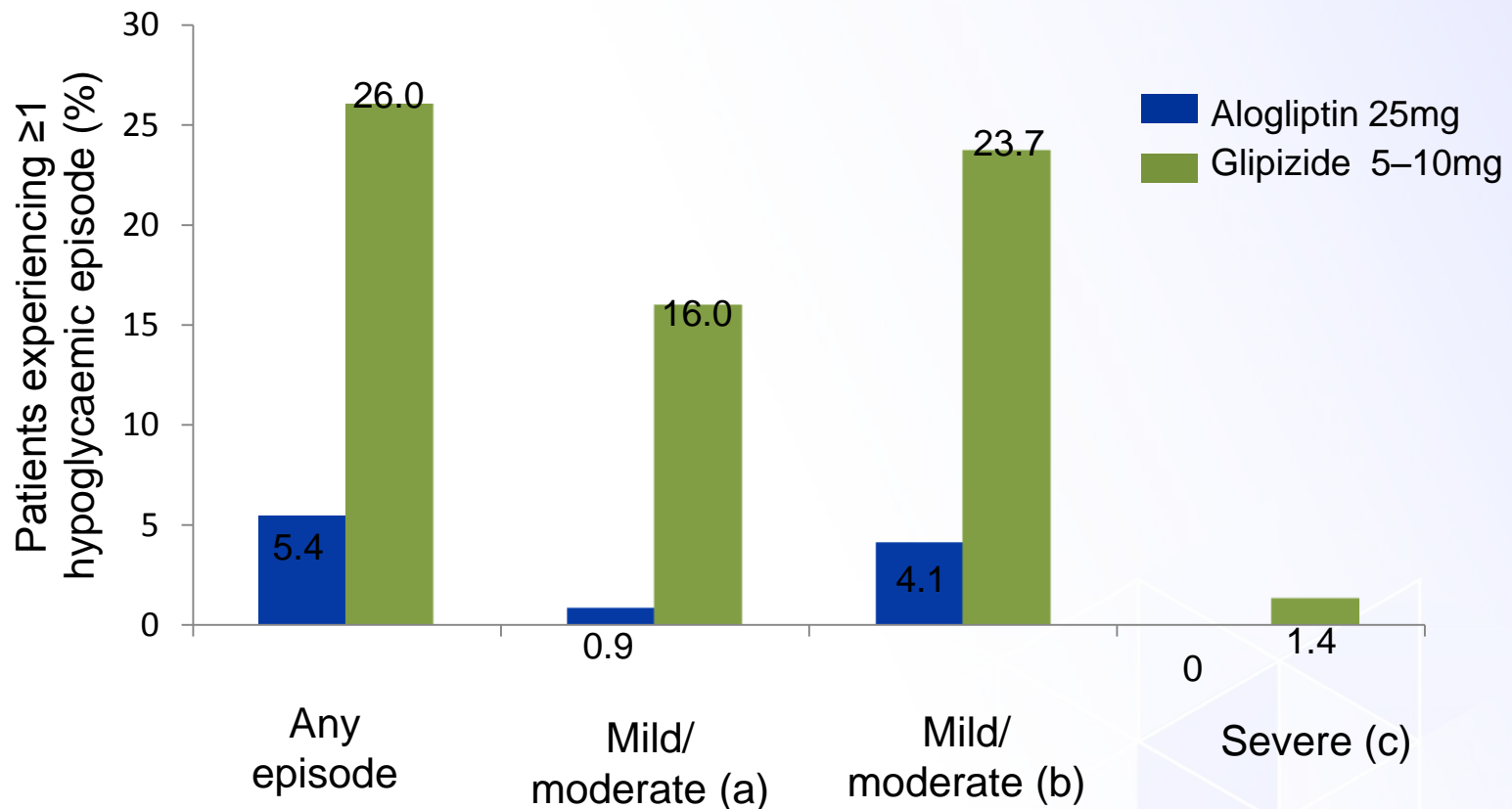


ALO=alogliptin; FAS=full analysis set; LOCF=last observation carried forward

*Demonstrated non-inferiority vs glipizide

Η συχνότητα των υπογλυκαιμιών στα ηλικιωμένα άτομα

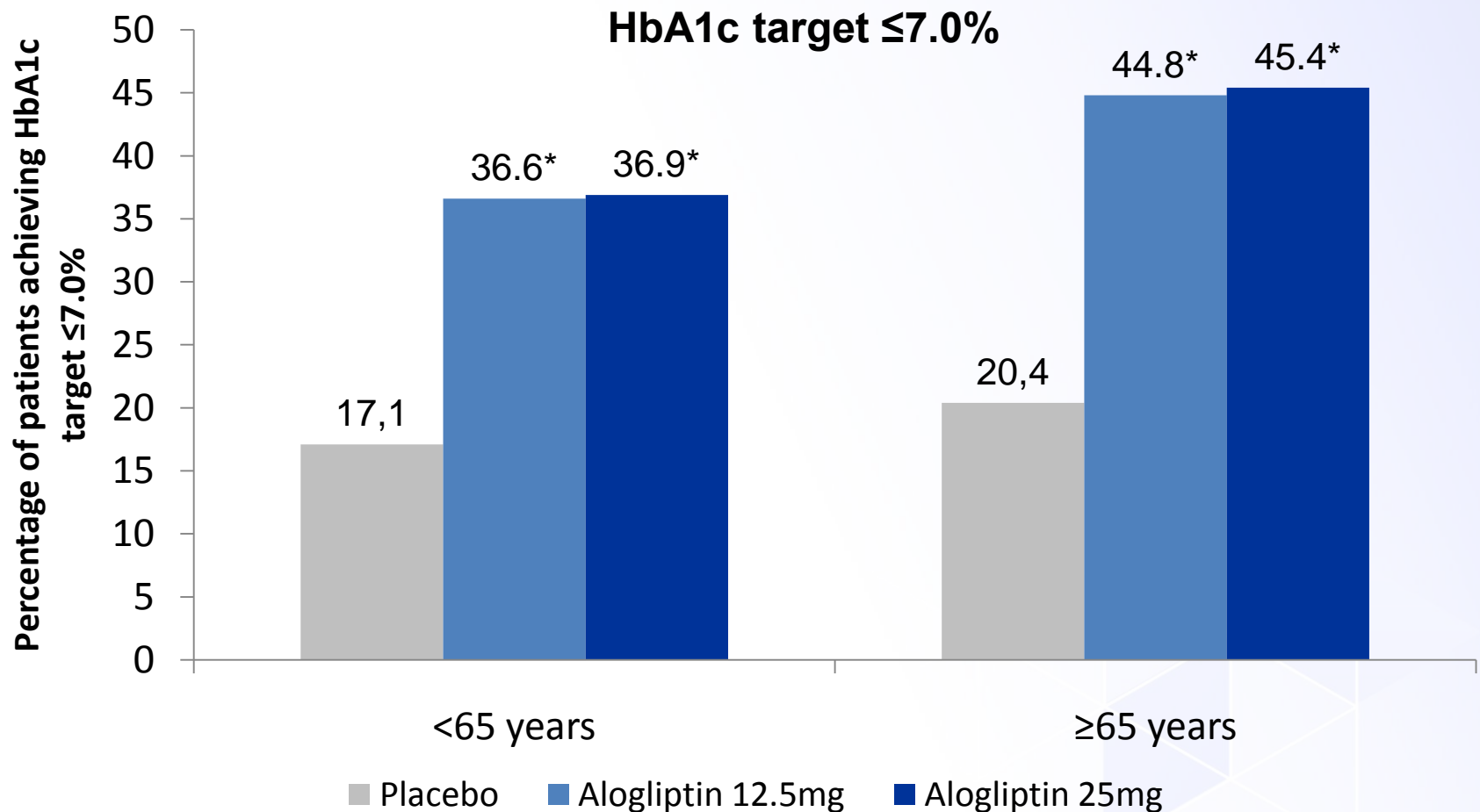
52-week, prospective, randomised, double-blind, active controlled study in the elderly (aged 65–90 years; N=441)



(a) Symptomatic with glucose <70mg/dl; (b) symptomatic or asymptomatic with glucose <70mg/dl; (c) requiring assistance with glucose <70mg/dl

Αποτελεσματικότητα της αλογλιπτίνης σε νεότερης και μεγαλύτερης ηλικίας άτομα

Pooled analysis of six randomised, double-blind, placebo-controlled studies of alogliptin (N=2366)



Η αλογλιπτίνη σε ηλικιωμένα άτομα

Αποτελεσματικότητα:

- Η αλογλιπτίνη 25mg είχε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τη γλιπιζίδη (5-10 mg) στη μείωση της HbA1c στις 52 εβδομάδες θεραπείας
- Η αλογλιπτίνη ήταν περισσότερο-αν και μη στατιστικά σημαντικά-αποτελεσματική στη μείωση της HbA1c και της FPG στα ηλικιωμένα σε σύγκριση με τα νεότερης ηλικίας άτομα

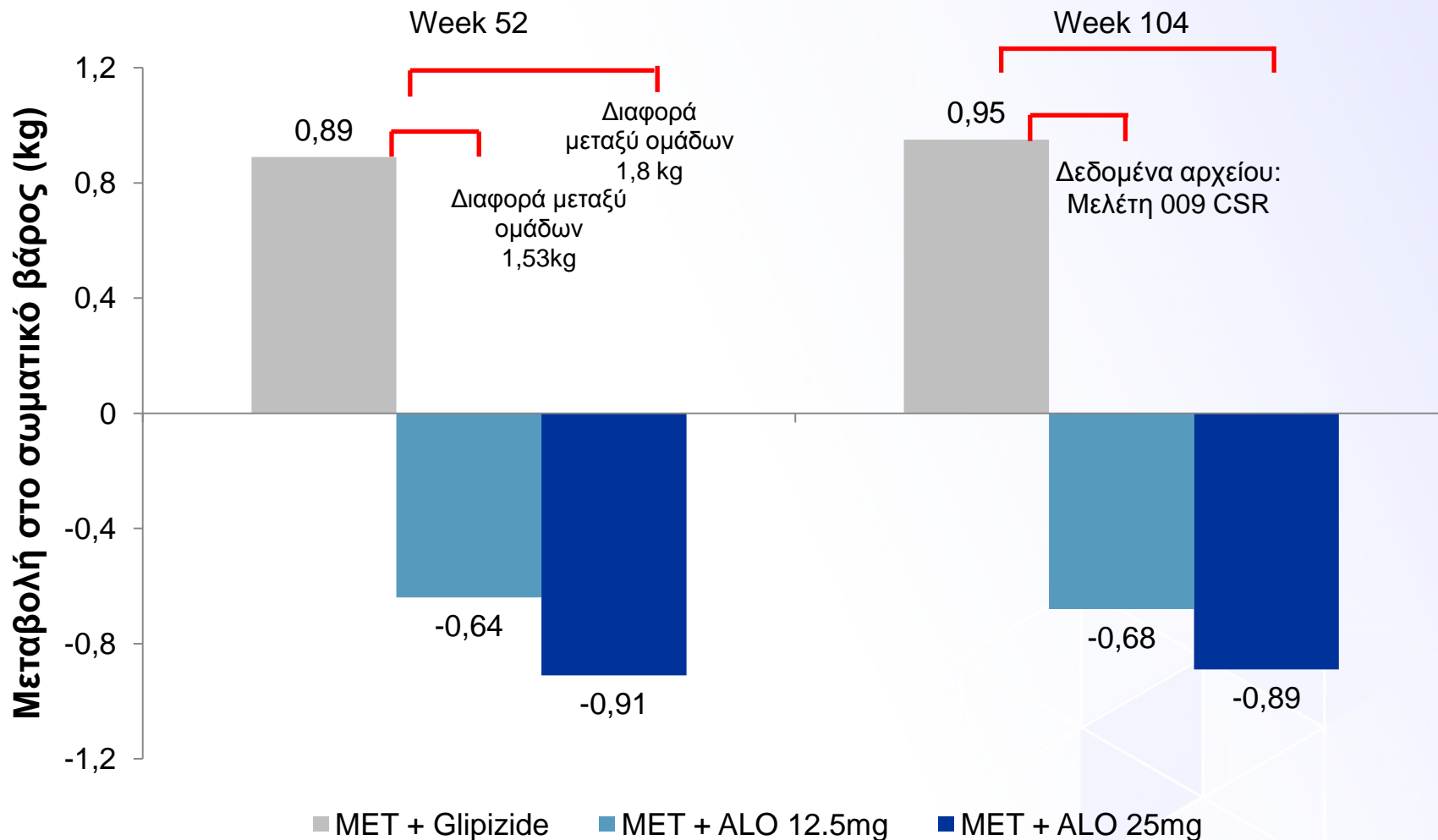
Ασφάλεια:

- Η αλογλιπτίνη-συγκριτικά με τη γλιπιζίδη στα ηλικιωμένα άτομα έδειξε:
 - Λιγότερες υπογλυκαιμίες
 - Σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους
 - Σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των τριγλυκεριδίων
- Η αλογλιπτίνη ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή
- Δεν απαιτείται μείωση της δόσης σε ηλικιωμένα άτομα

Σωματικό Βάρος

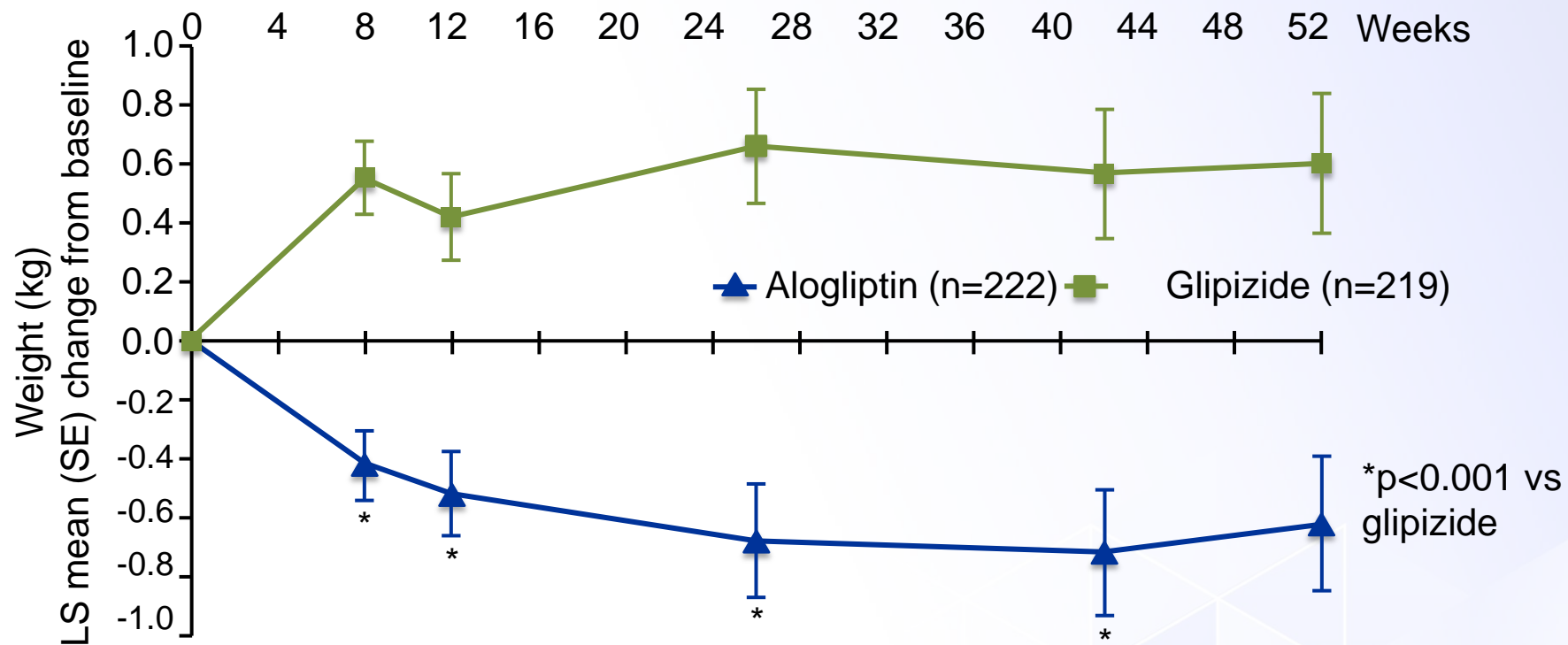


Η αλογλιπτίνη επέδειξε ανώτερα οφέλη ως προς τη διαχείριση του βάρους συγκριτικά με τη γλιπιζίδα σε διάστημα 2 ετών



Επίδραση στο σωματικό βάρος στα ηλικιωμένα άτομα

52-week, prospective, randomised, double-blind, active controlled study in the elderly (aged 65–90 years; N=441)



Significant improvements in triglycerides also observed (8.0% decrease with alogliptin vs 1.2% increase with glipizide; $p=0.046$)



Ασφάλεια και ανοχή της αλογλιπτίνης

Η συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν συγκρίσιμη με εκείνη για το ενεργό φάρμακο σύγκρισης ή το εικονικό φάρμακο αθροιστικά δεδομένα για την ασφάλεια φάσης 3

Άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μια φορά μια δόση συμπεριελήφθησαν στην αθροιστική ανάλυση 11 μελετών και κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την θεραπεία που έλαβαν Αλογλιπτίνη (n=4162) ή συγκρινόμενο φάρμακο (συμπεριλαμβανομένου του εικονικού) (n=1855)

Αρ. συμβάντων (και %)	Αλογλιπτίνη	Συγκριτικοί παράγοντες*
N	4.162	1.855
Άτομα με ≥ 1 ΑΕ (%)	2.692 (64,7)	1.195 (64,4)
ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή (%)	107 (2,6)	67 (3,6)
ΣΑΕ (%)	159 (3,8)	74 (4)
Θάνατοι (%)	4 (0,1)	1 (0,1)

*Comparators were: placebo, metformin, pioglitazone, sulphonylureas and insulin

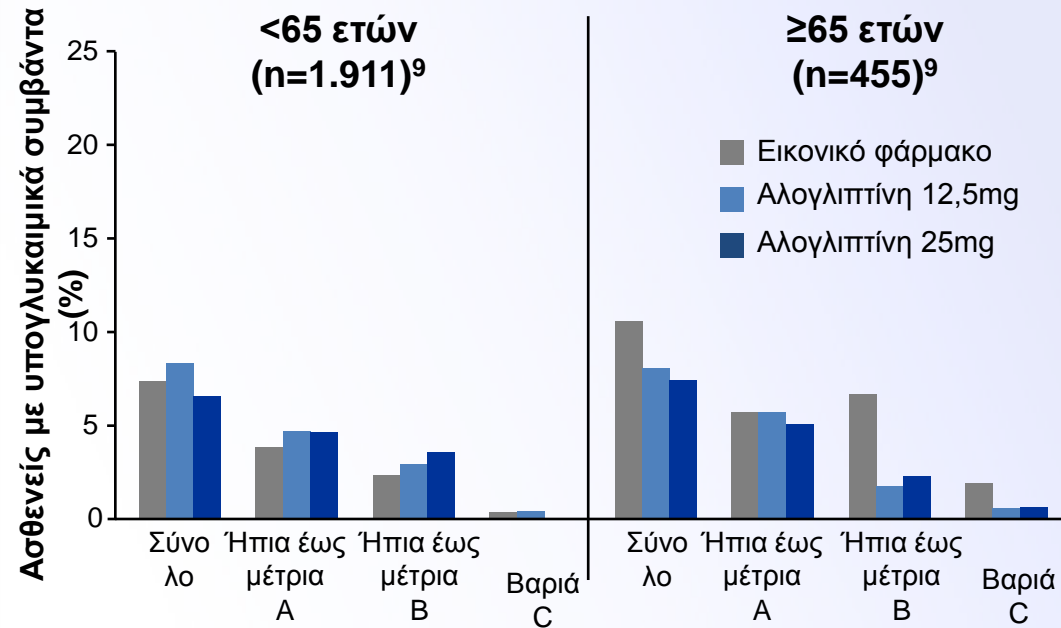
Η επίπτωση Α.Ε. και Σ.Α.Ε. στην ομάδα της αλογλιπτίνης ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη με την ομάδα της θεραπείας σύγκρισης

	ALO (%) N=4,162	Συγκριτικοί παράγοντες* (%) N=1.885
ΑΣ σε >3% ασθενών		
Κεφαλαλγία	5	5
Ρινοφαρυγγίτιδα	4,9	4,3
Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	4,9	5,2
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	4	3,5
Υπέρταση	3,6	3,7
Οσφυαλγία	3,3	3,3
Διάρροια	2,9	4,6
Περιφερικό οίδημα	2,8	3,1
Γρίπη	2,7	3,6
Αρθραλγία	2,7	3,1
Ζάλη	2,7	3,1

	ALO (%) N=4.162	Συγκριτικοί παράγοντες* (%), N=1,885
ΣΑΕ που συνέβησαν σε ≥5 ασθενείς σε οποιαδήποτε ομάδα		
Μη καρδιακής αιτίας θωρακικό άλγος	0,2	0,1
Σταθερή στηθάγχη	0,2	0
Σκωληκοειδίτιδα	0,1	0,1
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	0,1	0,1
Έμφραγμα μυοκαρδίου	0,1	0,1
ΑΣ που οδήγησαν σε διακοπή σε ≥3 ασθενείς σε κάθε ομάδα		
Κεφαλαλγία	0,1	0,1
Παθολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	0,1	0,1
Περιφερικό οίδημα	0,1	0,1
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	0,1	0,1
Υπεργλυκαιμία	0,1	0,1
Ναυτία	0,1	0,1
Υπογλυκαιμία	0,0	0,4

Τα δεδομένα κλινικών δοκιμών για την αλογλιπτίνη έδειξαν χαμηλή επίπτωση υπογλυκαιμίας, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων

Μελέτη	Επίπτωση υπογλυκαιμίας, n (%)	
	ALO 25mg	Συγκριτικό φάρμακο
Προσθήκη ALO σε SU ¹	19 (9,6)	11 (11,1)
Προσθήκη ALO σε MET ²	0 (0)	3 (3)
Προσθήκη ALO σε PIO ³	14 (7)	5 (5,2)
Προσθήκη ALO σε ινσουλίνη ⁴	35 (27,1)	31 (24)
Προσθήκη ALO + PIO σε MET ⁵	6 (1,5)	8 (2,1)
Προσθήκη ALO σε MET + PIO ⁶	18 (4,5)	6 (1,5)
Αρχικός συνδυασμός ALO + PIO ⁷	5 (3)	NNR (1,8)
ALO έν. γλιπιζιδης ⁸	12 (1,4)	202 (23,2)



Πληθυσμός ασφάλειας: (A) συμπτωματικοί με γλυκόζη <60mg/dL, (B) συμπτωματικοί ή ασυμπτωματικοί με γλυκόζη <50mg/dL,

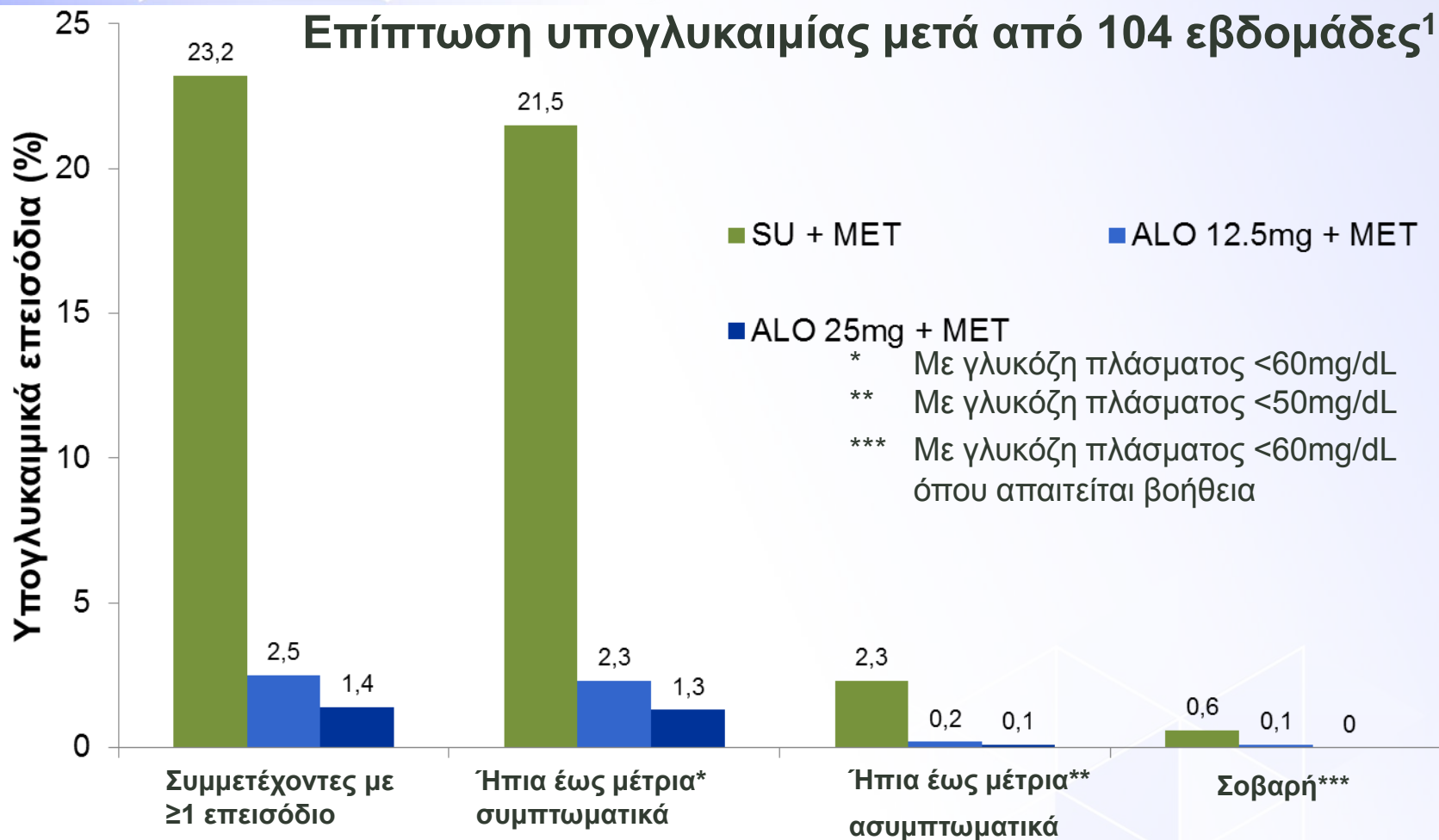
(C) απαιτείται βοήθεια, με γλυκόζη <60mg/dL⁹

ALO=alogliptin; MET=metformin; NNR=number not reported; PIO=pioglitazone; (C) απαιτείται βοήθεια, με γλυκόζη <60mg/dL⁹

SU=sulphonylurea

*Data reported for active control

Έπειτα από 2 χρόνια θεραπείας, η αλολιπτίνη σχετίστηκε με σημαντικά λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας σε σχέση με τη θεραπεία με μια SU



Αλογλιπτίνη-ενδείξεις χορήγησης

- Σε ενήλικα (>18 ετών) άτομα με ΣΔτ2 σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες περιλαμβανομένης της ινσουλίνης.
- Υπάρχουν έτοιμοι συνδυασμοί **αλογλιπτίνης-μετφορμίνης** και **αλογλιπτίνης-πιογλιταζόνης**

Συμπεράσματα

- Η αλογλιπτίνη είναι **αποτελεσματική** στη γλυκαιμική ρύθμιση σε άτομα με ΣΔτ2 και ανεπαρκή έλεγχο με μετφορμίνη.
- Εφάμιλλη αποτελεσματικότητα με τη γλιπιζίδη για 2 χρόνια
- Ο συνδυασμός αλογλιπτίνης-μετφορμίνης ήταν πιο αποτελεσματικός στη γλυκαιμική ρύθμιση σε σύγκριση με το συνδυασμό γλιπιζίδης-μετφορμίνης στα 2 χρόνια
- Ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος
- Λίγες υπογλυκαιμίες
- Καλή ανοχή με λίγες ΑΕ
- Ασφάλεια όσον αφορά την παγκρεατίτιδα



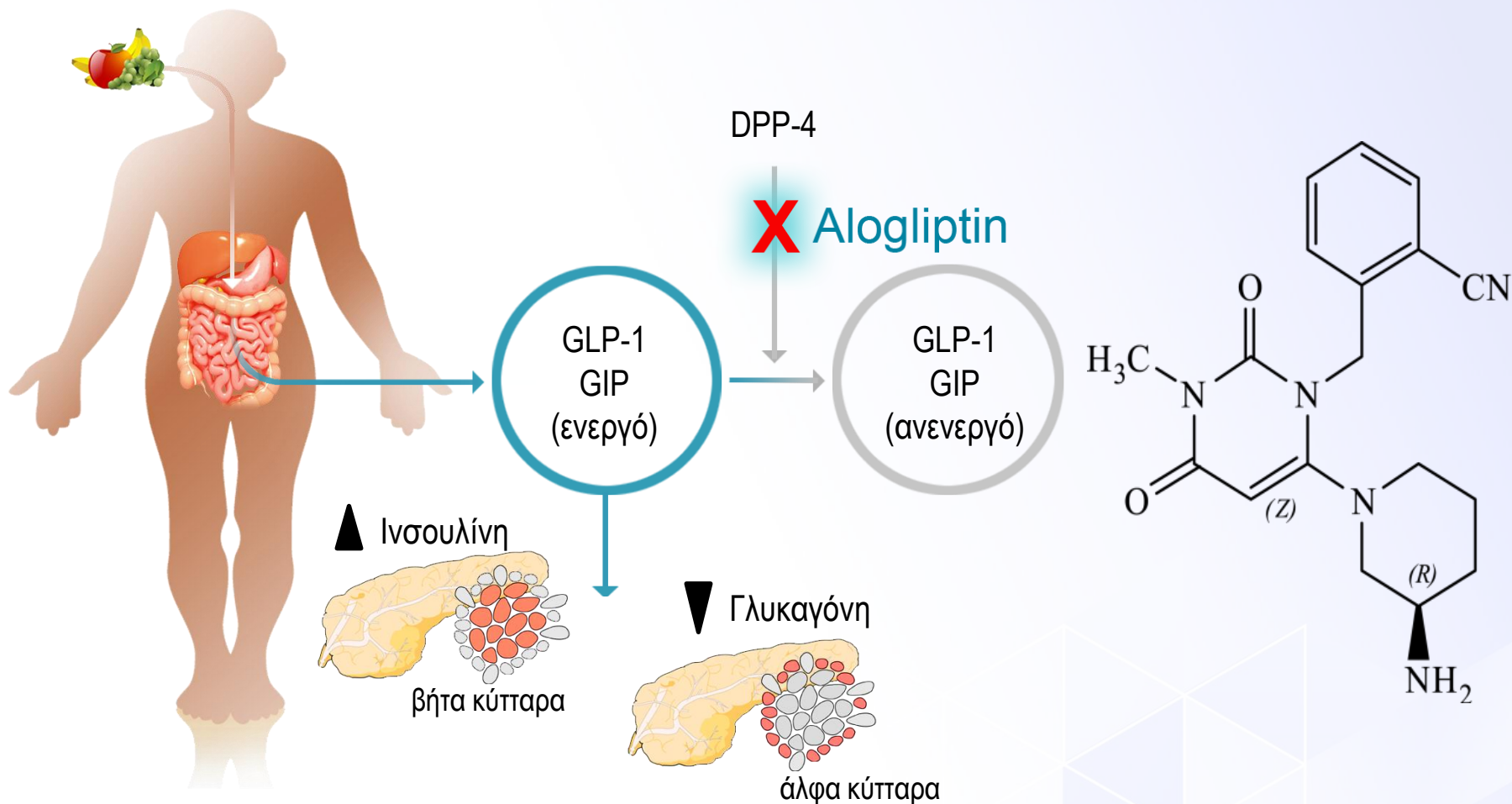
Ευχαριστώ για την προσοχή σας



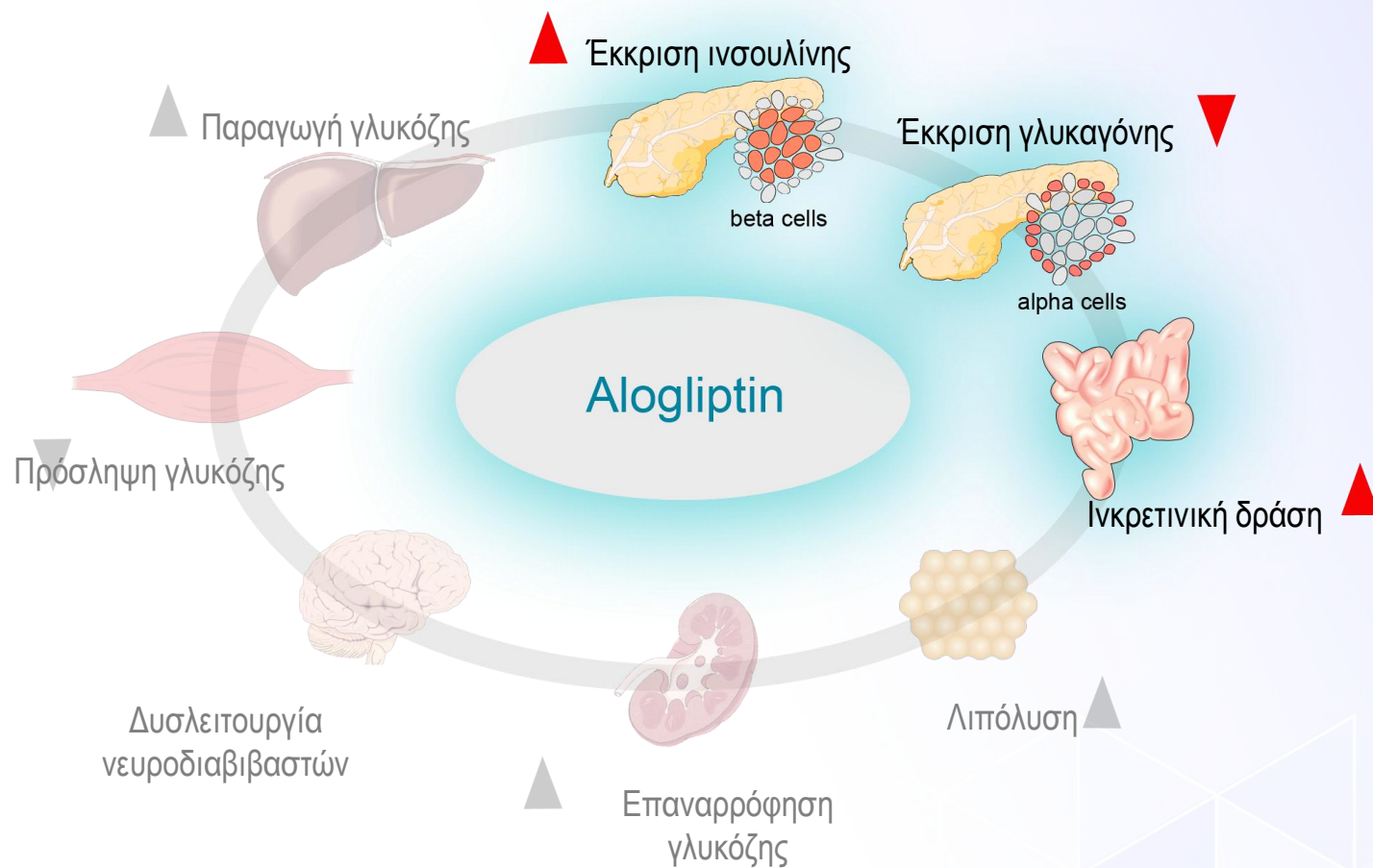
Κόστος DPP-4 όταν χορηγούνται σε άτομα με νεφρική βλάβη

eGFR 30-50 ml/min		
		Κόστος θεραπείας/28 ημέρες
Βιλδαγλιπτίνη 50 mg X1	28 tablets	22,67 Ε
Σιταγλιπτίνη 50 mg X1	28 Tablets	24,75 Ε
Αλογλιπτίνη 12,5 mg X1	28 tablets	25,51 Ε
Λιναγλιπτίνη 5 mg X1	28 tablets	46,21 Ε

Μηχανισμός δράσης της αλολιπτίνης



Η αλογλιπτίνη στοχεύει σε πολλαπλά όργανα στόχους που αποτελούν μέρος της βλαπτικής οκτάδας του ΣΔτ2



Η αλογλιπτίνη δρα με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο^{1,2}

1. Vipidia (alogliptin benzoate): Summary of Product Characteristics. 2013

2. Figure adapted from DeFronzo RA. *Am J Med.* 2010; 123(3 suppl):s38–s48



**Κλινικό πρόγραμμα Μελετών Φάσης 3 :
Αποτελεσματικότητα της Αλογλιπτίνης**

Αλογλιπτίνη: Σύνοψη μελετών φάσης 3

Πέντε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 αξιολόγησαν την αλογλιπτίνη σε δόσεις 12,5mg και 25mg άπαξ ημερησίως

Μονοθεραπεία

Προσθήκη σε σουλφονουλουρία²

Προσθήκη σε μετφορμίνη³

Προσθήκη σε πιογλιταζόνη, με ή χωρίς μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία⁴

Προσθήκη σε ινσουλίνη, με ή χωρίς μετφορμίνη⁵

Τρεις φάσεις με συγκριτικό παράγοντα ενεργό φάρμακο αξιολόγησαν το συνδυασμό αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης

Προσθήκη σε μετφορμίνη⁶

Αρχική θεραπεία συνδυασμού⁷

Προσθήκη σε μετφορμίνη και πιογλιταζόνη 30mg⁸

Δύο ελεγχόμενες μελέτες αξιολόγησαν την αλογλιπτίνη έναντι της γλιπιζίδης

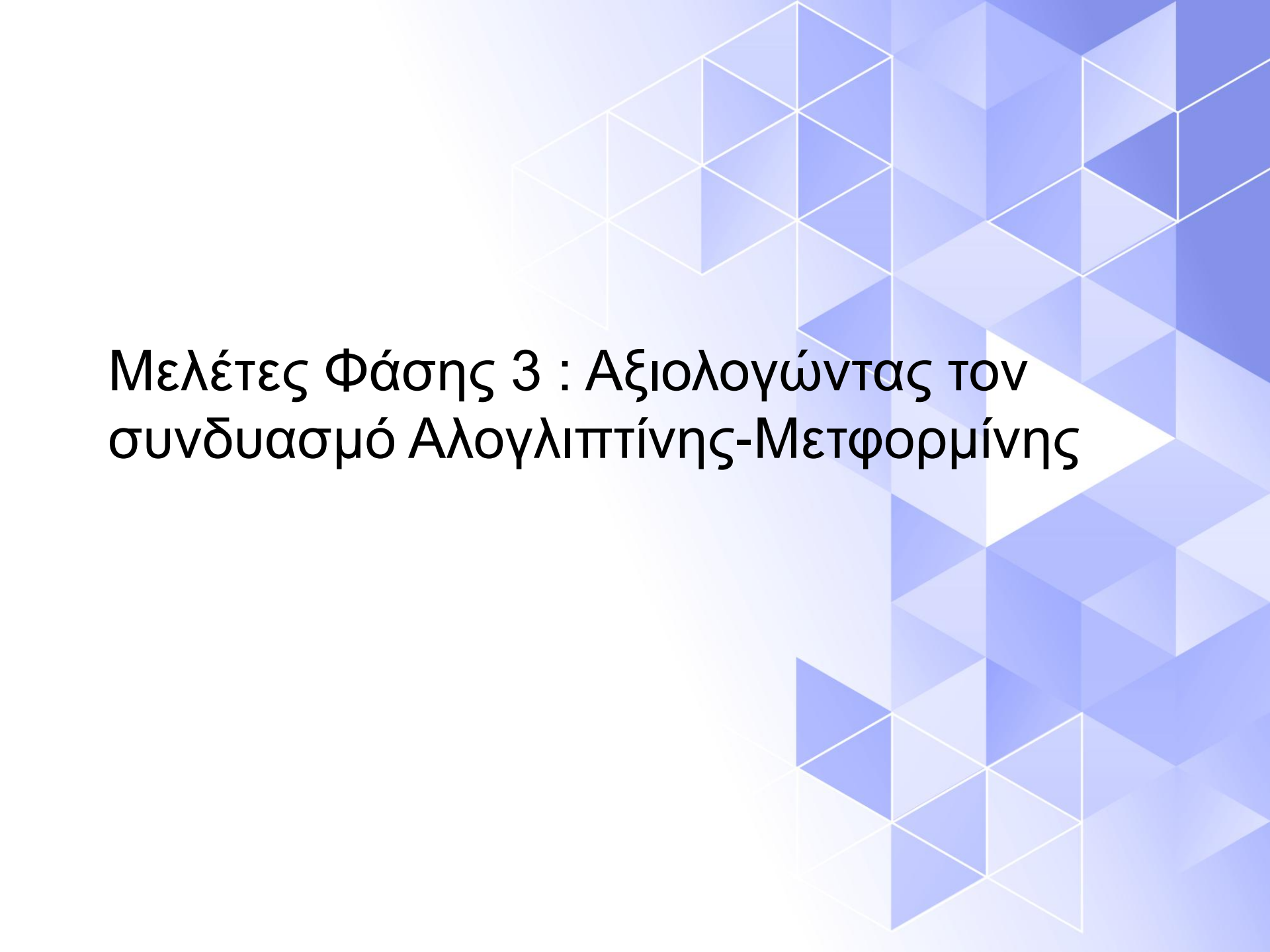
Μονοθεραπεία σε ηλικιωμένα άτομα⁹

Προσθήκη σε μετφορμίνη¹⁰

Alogliptin is not indicated for monotherapy

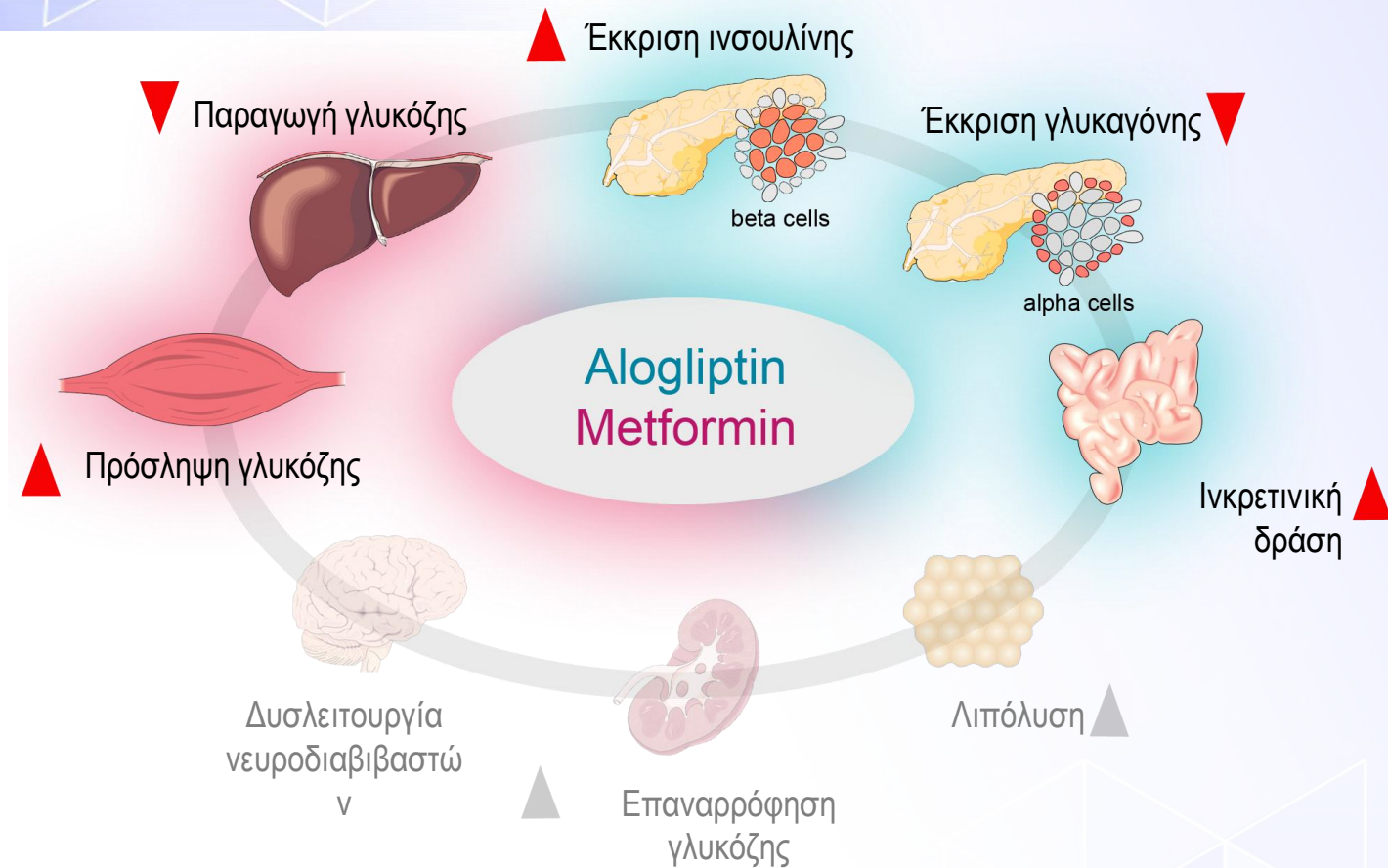
Αλογλιπτίνη: περίληψη ευρημάτων αποτελεσματικότητας από μελέτες προσθήκης

- Η αλογλιπτίνη προκάλεσε σημαντικές μειώσεις στην HbA1c σε διάστημα 26 εβδομάδων σε όλες τις μελέτες φάσης 3 (-0,5 έως -0,8%)¹⁻⁴
- Οι μειώσεις στην HbA1c ήταν γρήγορες και σταθερές¹⁻⁴
- Η αλογλιπτίνη αυξάνει την αναλογία των ασθενών που επιτυγχάνουν το στόχο της HbA1c ($\leq 7\%$) σε σύγκριση με μονοθεραπεία με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, SU ή ινσουλίνη¹⁻⁴
- Η αλογλιπτίνη προκαλεί ταχεία και σημαντική μείωση στη FPG έναντι της μονοθεραπείας με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, SU ή ινσουλίνη²⁻⁴
- Σε μακροπρόθεσμη θεραπεία διάρκειας 2 ετών, η αλογλιπτίνη επέδειξε σημαντικά και σταθερά πλεονεκτήματα για το γλυκαιμικό έλεγχο έναντι της SU σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2⁵



Μελέτες Φάσης 3 : Αξιολογώντας τον συνδυασμό Αλογλιπτίνης-Μετφορμίνης

Συμπληρωματικές δράσεις αλογλιπτίνης και μετφορμίνης στο Διαβήτη Τύπου 2

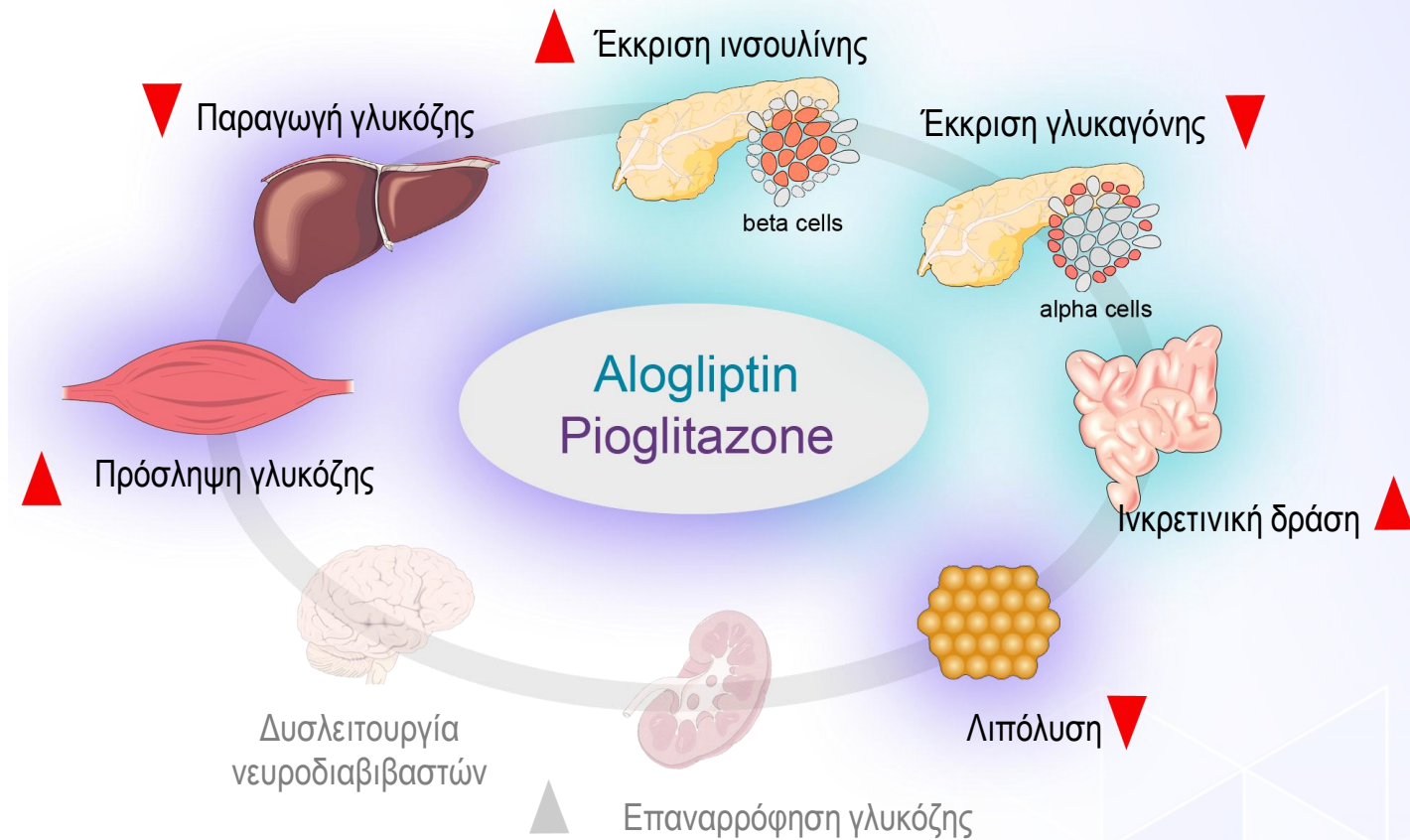


Η αλογλιπτίνη δρα με γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο

:

Μελέτες Φάσης 3 Αξιολογώντας τον συνδυασμό αλογλιπτίνης–πιογλιταζόνης (Incresync)

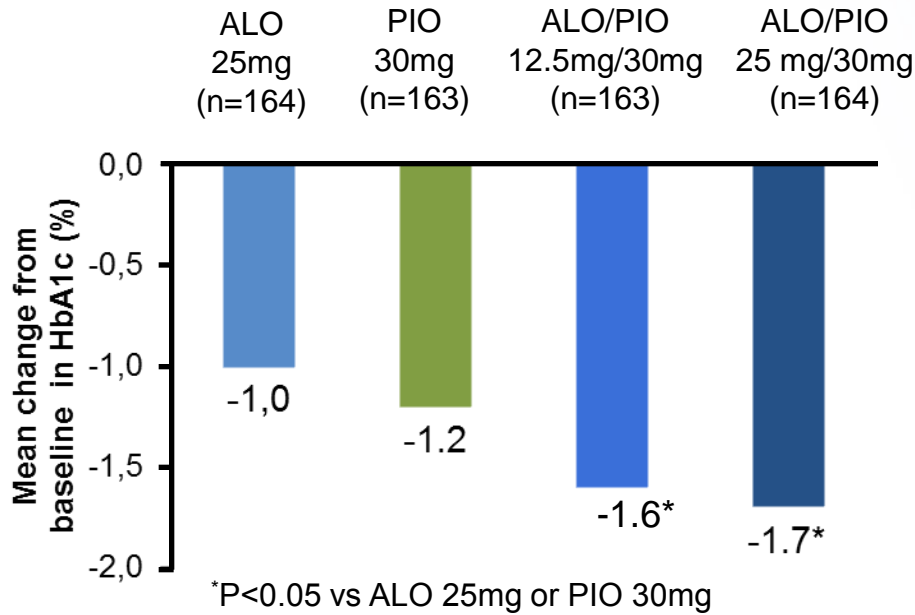
Συμπληρωματικές δράσεις αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης στο διαβήτη τύπου 2



Σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στην HbA1c και καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος με ALO/PIO έν. μονοθεραπείας με αλογλιπτίνη ή πιογλιταζόνη

26 εβδομάδων, διπλά-τυφλή, παράλληλης ομάδας μελέτη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μη ικανοποιητικά ελεγχόμενο με διατροφή και άσκηση, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με αλογλιπτίνη, μονοθεραπεία με πιογλιταζόνη ή θεραπεία συνδυασμού με αλογλιπτίνη + πιογλιταζόνη (χορηγούμενες σε ξεχωριστά δισκία)(N=655)

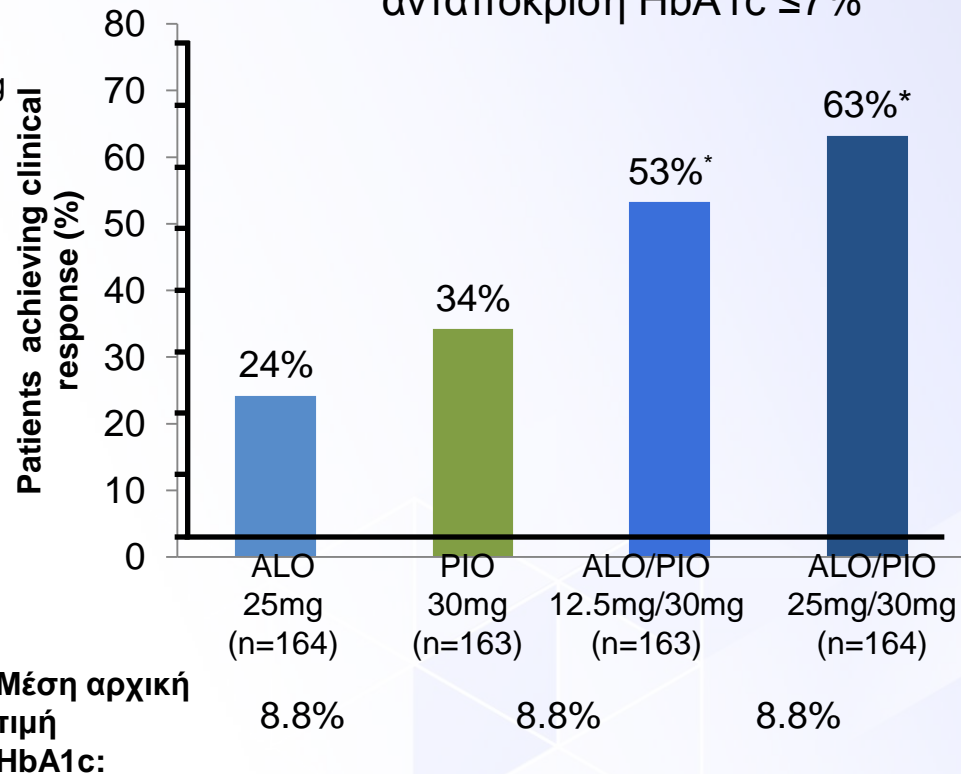
- Μεταβολή στην HbA1c την εβδομάδα 26



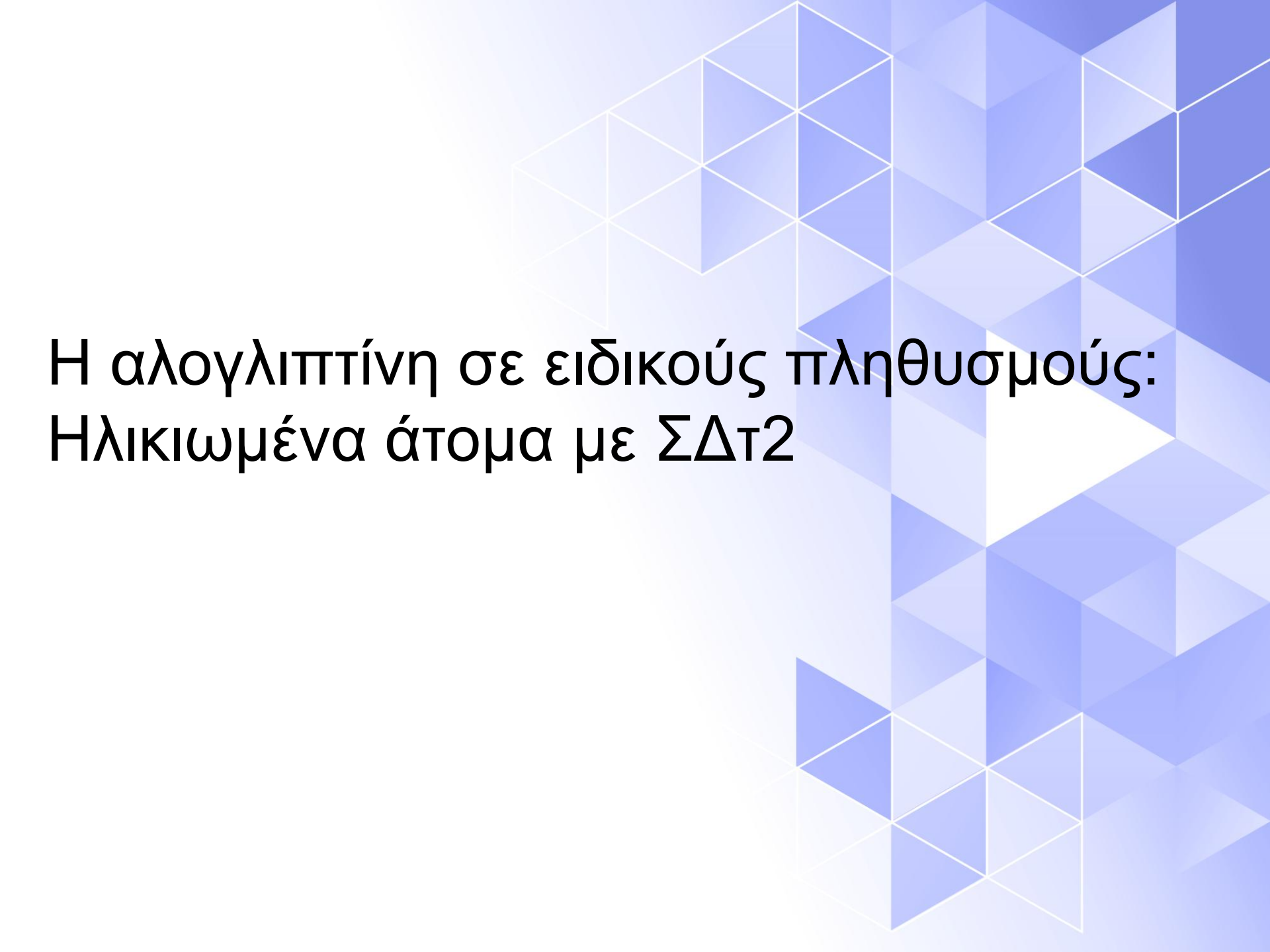
Μέση αρχική τιμή HbA1c: 8.8%

ALO=alogliptin; PIO=pioglitazone

- Ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση HbA1c ≤7%



Μέση αρχική τιμή HbA1c: 8.8%

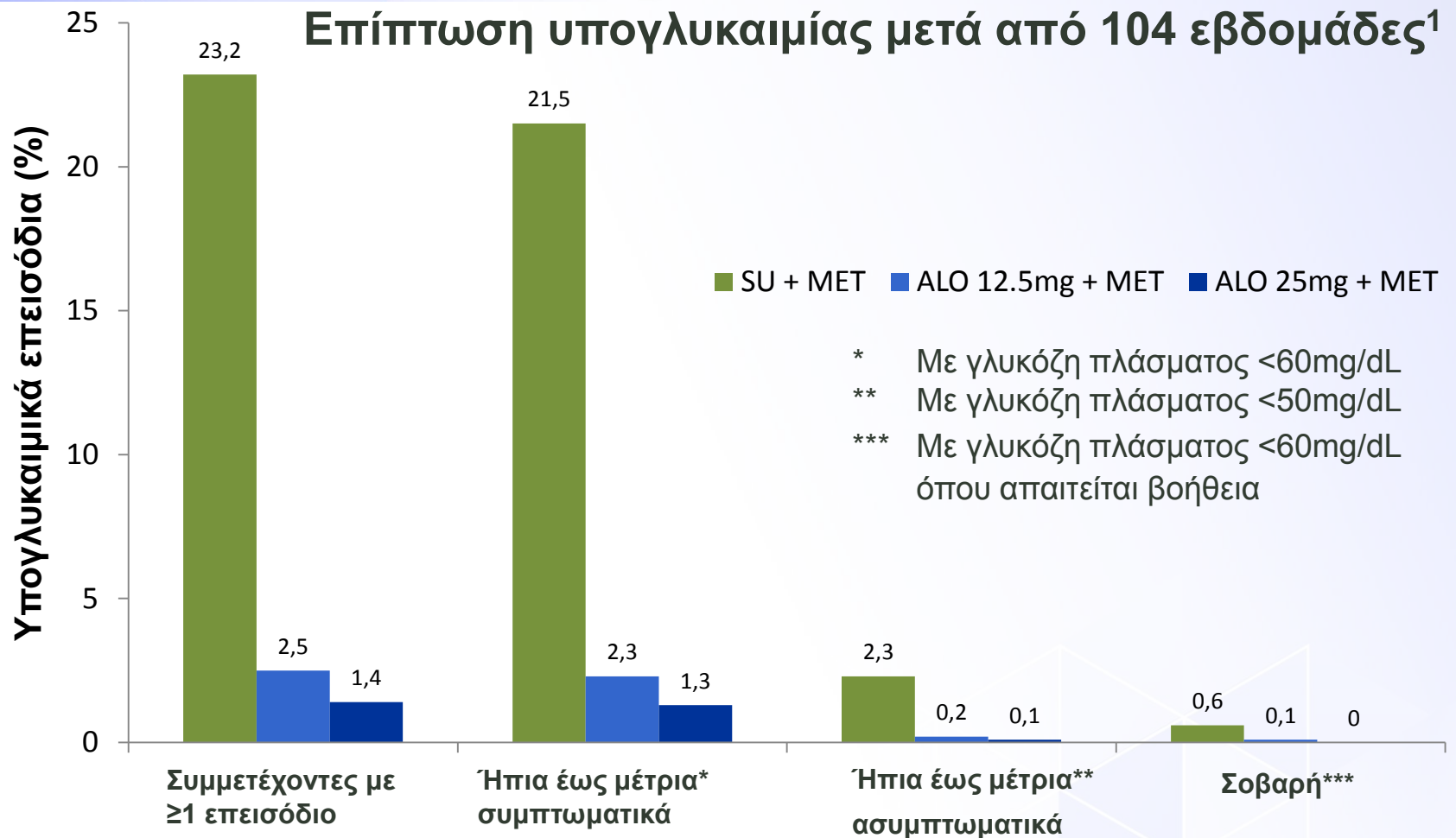


Η αλογλιπτίνη σε ειδικούς πληθυσμούς:
Ηλικιωμένα άτομα με ΣΔτ2

Υπογλυκαιμία



Έπειτα από 2 χρόνια θεραπείας, η αλολιπτίνη σχετίστηκε με σημαντικά λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας σε σχέση με τη θεραπεία με μια SU

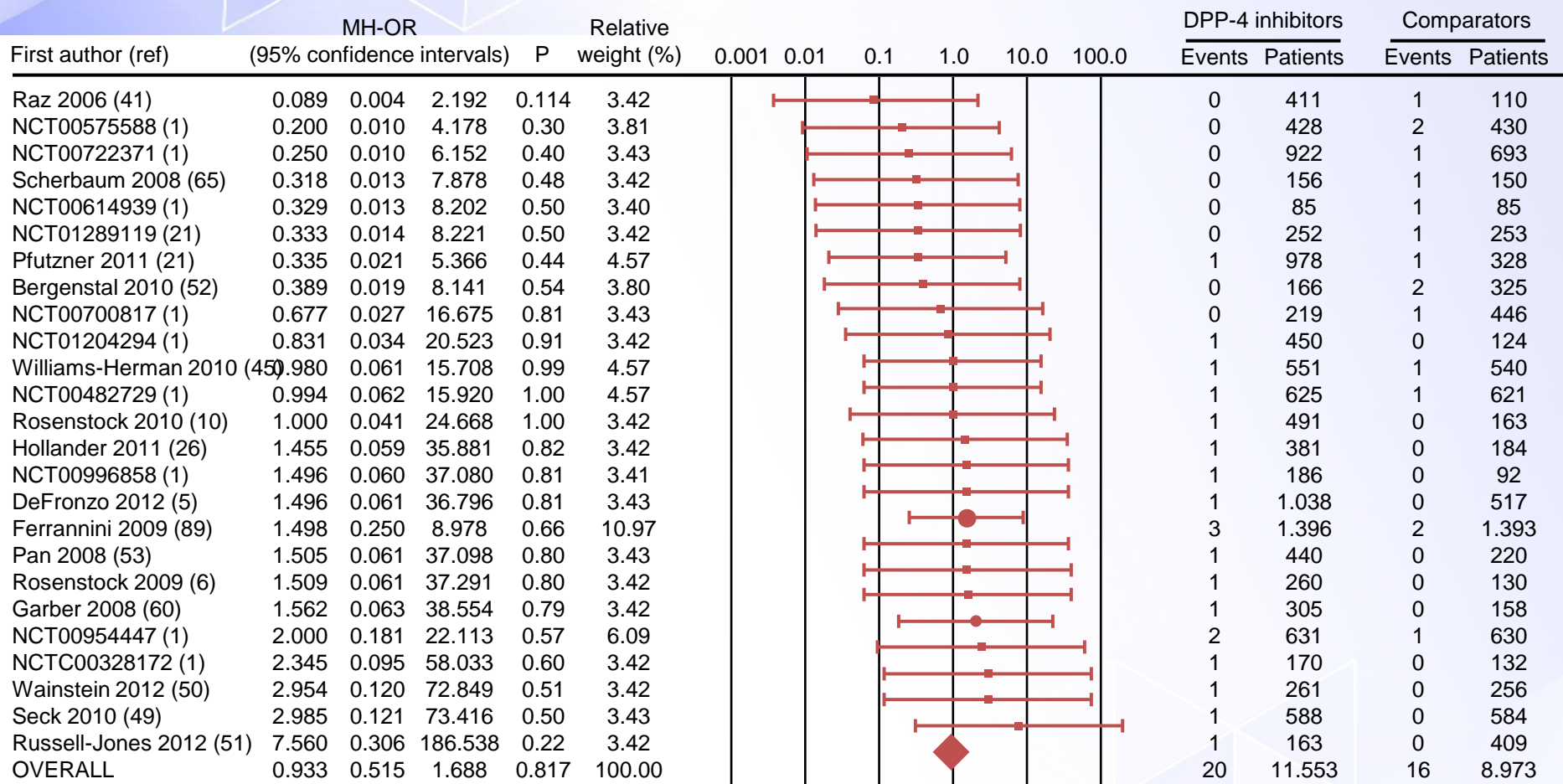


Αλογλιπτίνη και οξεία παγκρεατίτιδα

- Η χρήση αναστολέων DPP-4 έχει συσχετιστεί με δυνητικό κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας
 - Η αναθεώρηση από την CHMP θεραπειών βασισμένων σε GLP-1 οριστικοποιήθηκε στις 26 Ιουλίου 2013. Η επιτροπή κατέληξε στο ότι τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα **δεν επιβεβαιώνουν πρόσφατες ανησυχίες για αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων από το πάγκρεας¹**
- Αθροιστική ανάλυση 13 κλινικών δοκιμών έχει αποκαλύψει ένα χαμηλό ποσοστό παγκρεατίτιδας με την αλογλιπτίνη²

Θεραπεία	% αναφερόμενων επεισοδίων παγκρεατίτιδας ανά 1.000 ασθενο-έτη
Αλογλιπτίνη 25mg	3
Αλογλιπτίνη 12,5mg	1
Ενεργό συγκριτικό φάρμακο	1
Εικονικό φάρμακο	0

Μετα-ανάλυση: Η θεραπεία με DPP-4 αναστολείς δεν αυξάνει τον κίνδυνο παγκρεατίτιδας



Overall risk of pancreatitis and pancreatic cancer did not differ between DPP4 inhibitors and comparators (MH-OR [95% CI]: 0.93 [0.51–1.69]; p=0.82)

Αλογλιπτίνη-ενδείξεις χορήγησης

- Σε ενήλικα (>18 ετών) άτομα με ΣΔτ2 σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες περιλαμβανομένης της ινσουλίνης.
- Υπάρχουν έτοιμοι συνδυασμοί **αλογλιπτίνης-μετφορμίνης** και **αλογλιπτίνης-πιογλιταζόνης**

Συμπεράσματα

- Η αλογλιπτίνη είναι **αποτελεσματική** στη γλυκαιμική ρύθμιση σε άτομα με ΣΔτ2 και ανεπαρκή έλεγχο με μετφορμίνη.
- Εφάμιλλη αποτελεσματικότητα με τη γλιπιζίδη για 2 χρόνια
- Ο συνδυασμός αλογλιπτίνης-μετφορμίνης ήταν πιο αποτελεσματικός στη γλυκαιμική ρύθμιση σε σύγκριση με το συνδυασμό γλιπιζίδης-μετφορμίνης στα 2 χρόνια
- Ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος
- Λίγες υπογλυκαιμίες
- Καλή ανοχή με λίγες ΑΕ
- Ασφάλεια όσον αφορά την παγκρεατίτιδα



Ευχαριστώ για την προσοχή σας

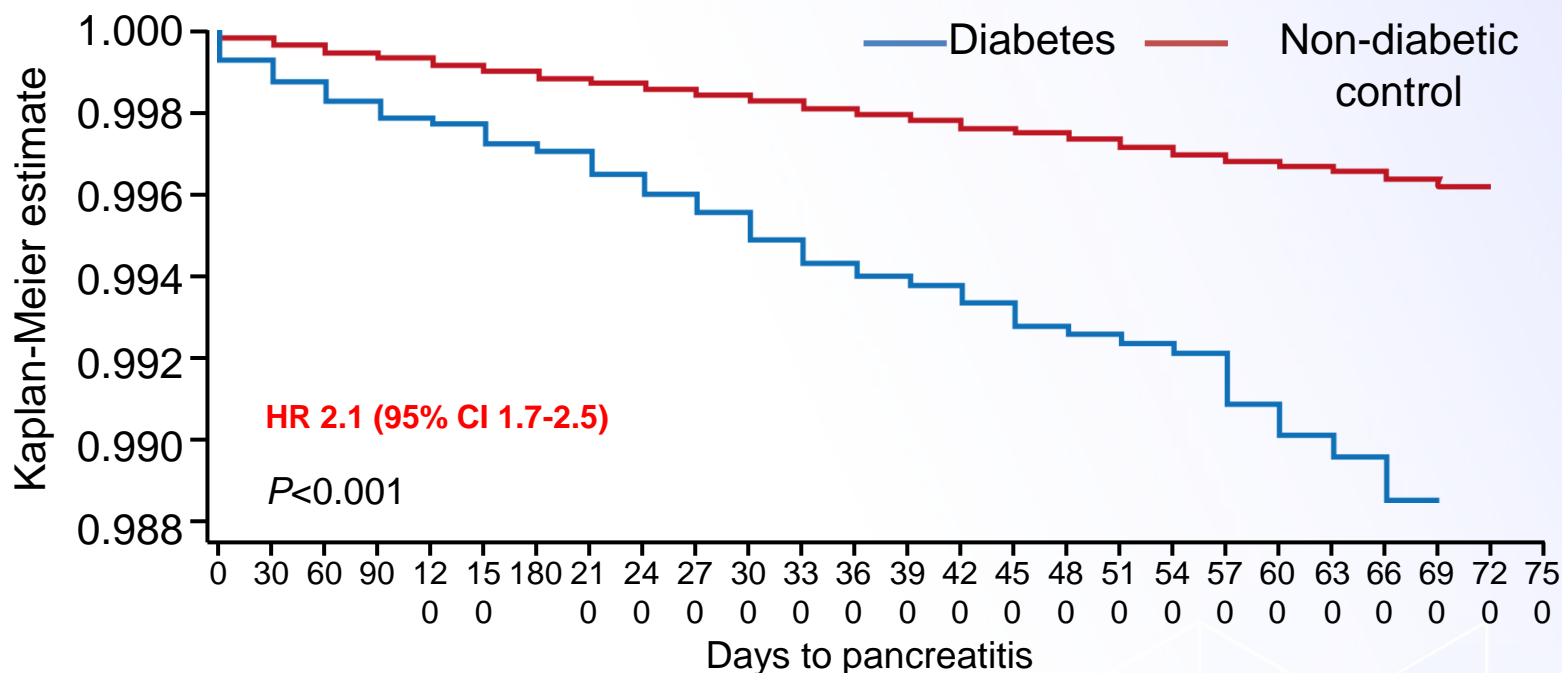


Παγκρεατίτιδα



Οι ασθενείς με ΣΔτ2 έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση παγκρεατίτιδας

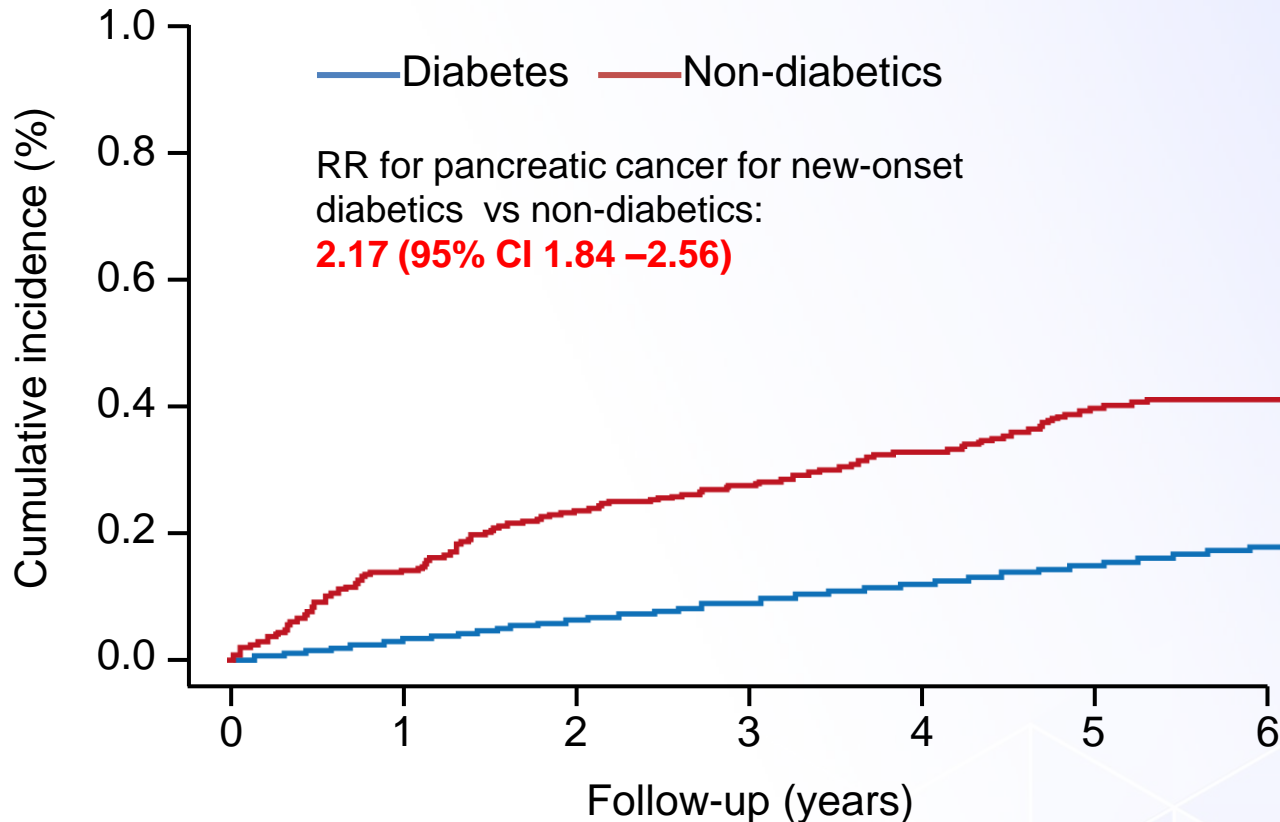
Retrospective cohort study of medical and pharmacy claims database
(786,656 patients aged 18-63 years)



Cox proportional hazard model controlling for diabetes, age, pre-existing pancreatic disease, alcohol intake, biliary stone disease and chronic disease score. The overall diabetic group combined exenatide, sitagliptin and diabetic control

Patients with diabetes are twice as likely to have acute pancreatitis than patients without diabetes

Αυξημένος κίνδυνος Ca παγκρέατος στα άτομα με ΣΔτ2



Cumulative incidence over 6 years in patients with new-onset diabetes: 0.5%
Average incidence: 83.8/100,000 patient-years

RR=rate ratio

Δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος παγκρεατίτιδας ή καρκίνου του παγκρέατος με την Αλογλιπτίνη: Μελέτη EXAMINE

Διεθνής τυχαιοποιημένη προοπτική διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολόγησε την Καρδιαγγειακή ασφάλεια της Αλογλιπτίνης έναντι του εικονικού επιπρόσθετα στην θεραπεία αγωγής για τον Σ.Δ.2 σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 με ACS σε διάστημα 15–90 ημερών πριν από την τυχαιοποίησή τους (N=5380)

Επίπτωση της παγκρεατίτιδας στο τέλος της μελέτης (μέσος χρόνος παρακολούθησης 18 μήνες)

Ασθενείς, Αρ. (%)	Αλογλιπτίνη (N=2701)	Εικονικό (N=2679)	P-value*
Οξεία παγκρεατίτιδα	12 (0.4)	8 (0.3)	0.50
Χρόνια Παγκρεατίτιδα	5 (0.2)	4 (0.1)	1.00
Κακοήθεια Καρκίνος παγκρέατος	55 (2.0) 0	51 (1.9) 0	0.77 -

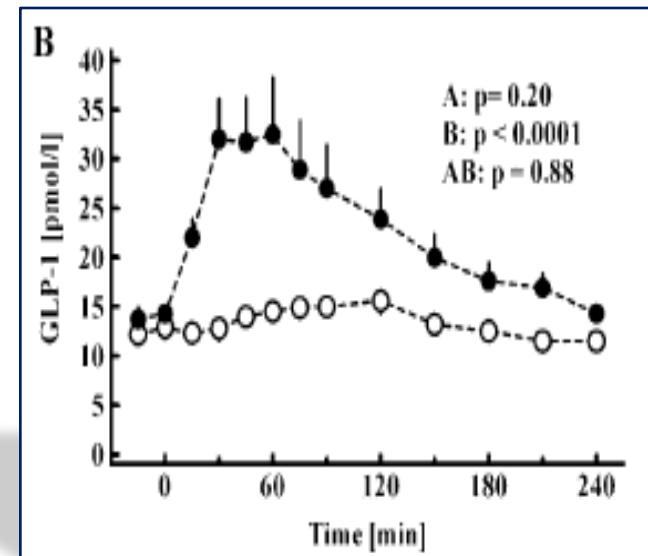
*P-values calculated using Fisher's exact test with no adjustment for multiple comparisons

Περίληψη των δεδομένων ασφάλειας της Αλογλιπτίνης

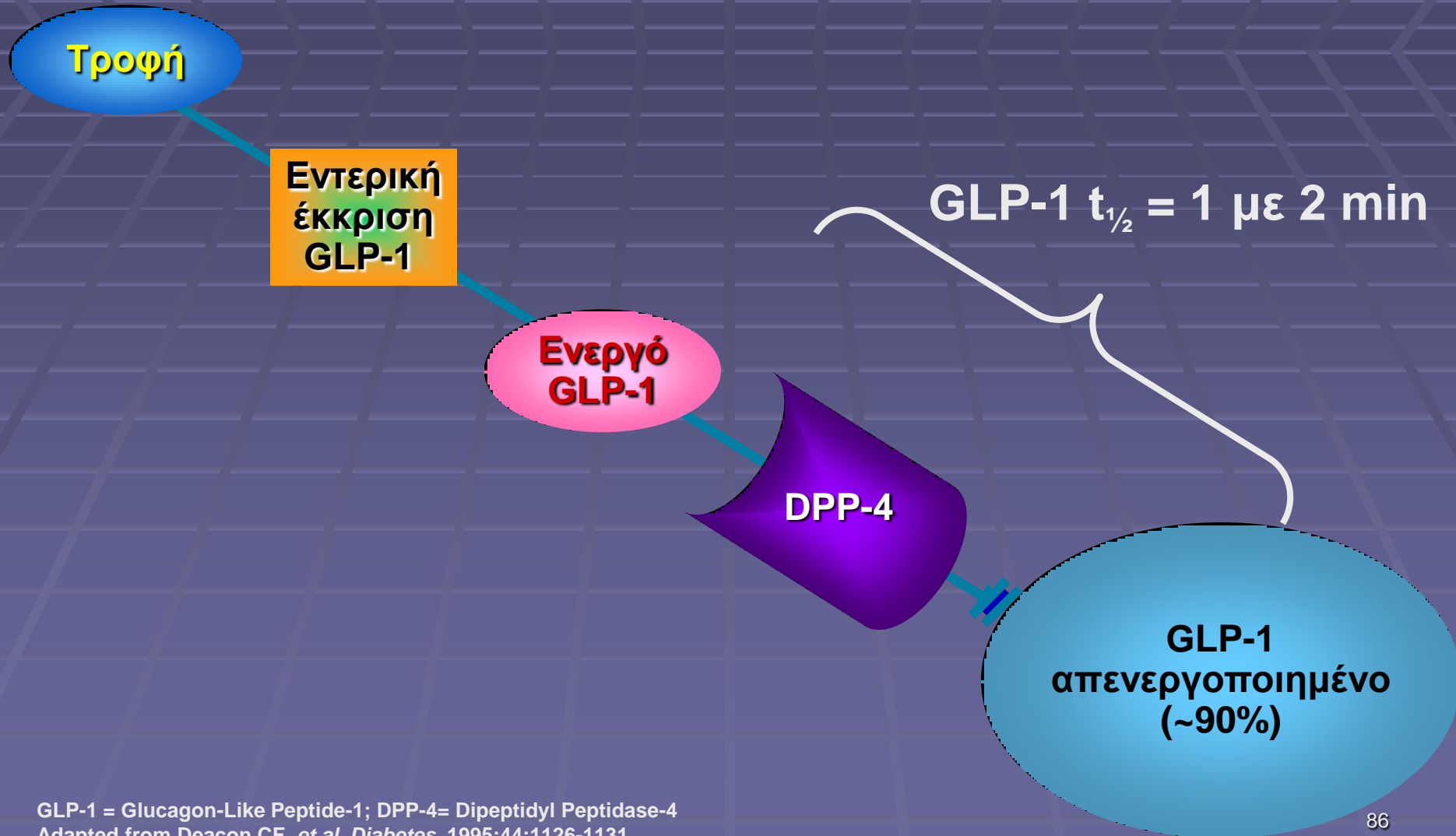
- Η αλογλιπτίνη, αλογλιπτίνη + μετφορμίνη και αλογλιπτίνη + πιογλιταζόνη ήταν πολύ καλά ανεκτές¹⁻⁶
- Οι ΑΕ ήταν ήπιες και με χαμηλή επίπτωση και παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου⁷
- Συχνότερες ΑΕ:
 - Κεφαλαλγία, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού και φαρυγγίτιδα ⁷
- Χαμηλή επίπτωση υπογλυκαιμίας και παγκρεατίτιδας^{6,8}

Ενδογενές GLP-1

- ❑ Πολυπεπτίδιο που εκκρίνεται από τα **L-κύτταρα** του λεπτού και παχέος εντέρου
- ❑ Μείζονα ερεθίσματα για την έκκριση GLP-1 : γεύματα πλούσια σε **λίπη & υδατάνθρακες**
- ❑ Η συγκέντρωση GLP-1 στο πλάσμα αρχίζει να ανέρχεται ήδη **5-10 λεπτά μετά το γεύμα**
- ❑ Η ενεργοποίηση των L-κυττάρων για την έκκριση ενδογενούς GLP-1 απαιτεί την **παρουσία τροφής στον εντερικό αυλό**, επειδή σε ασθενείς με γαστρεκτομή βρέθηκε ότι η έκκριση GLP-1 είχε ενισχυθεί ιδιαίτερα
- ❑ Άμεσα μετά την έκκρισή του, το μόριο του ενδογενούς GLP-1 υφίσταται πρωτεόλυση, με τη μεσολάβηση του ενζύμου DPP-4, και τελικά μετατρέπεται στο **μεταβολίτη** του
- ❑ Χρόνος $t_{1/2}$: GLP-1 = 2min, μεταβολίτης GLP-1 = 5min

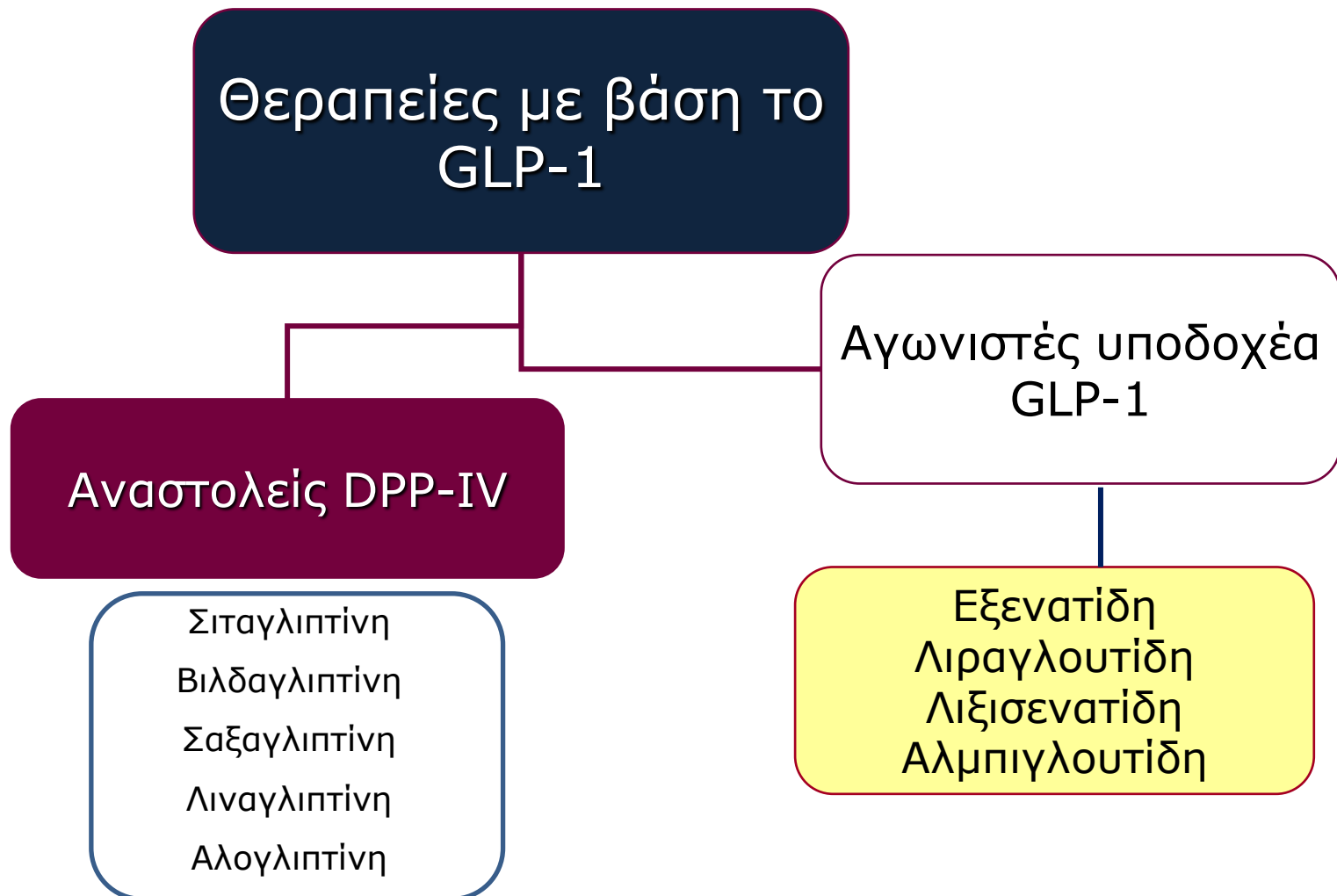


Η αναστολή του ενζύμου DPP-4 προκαλεί ↑ του ενεργού GLP-1

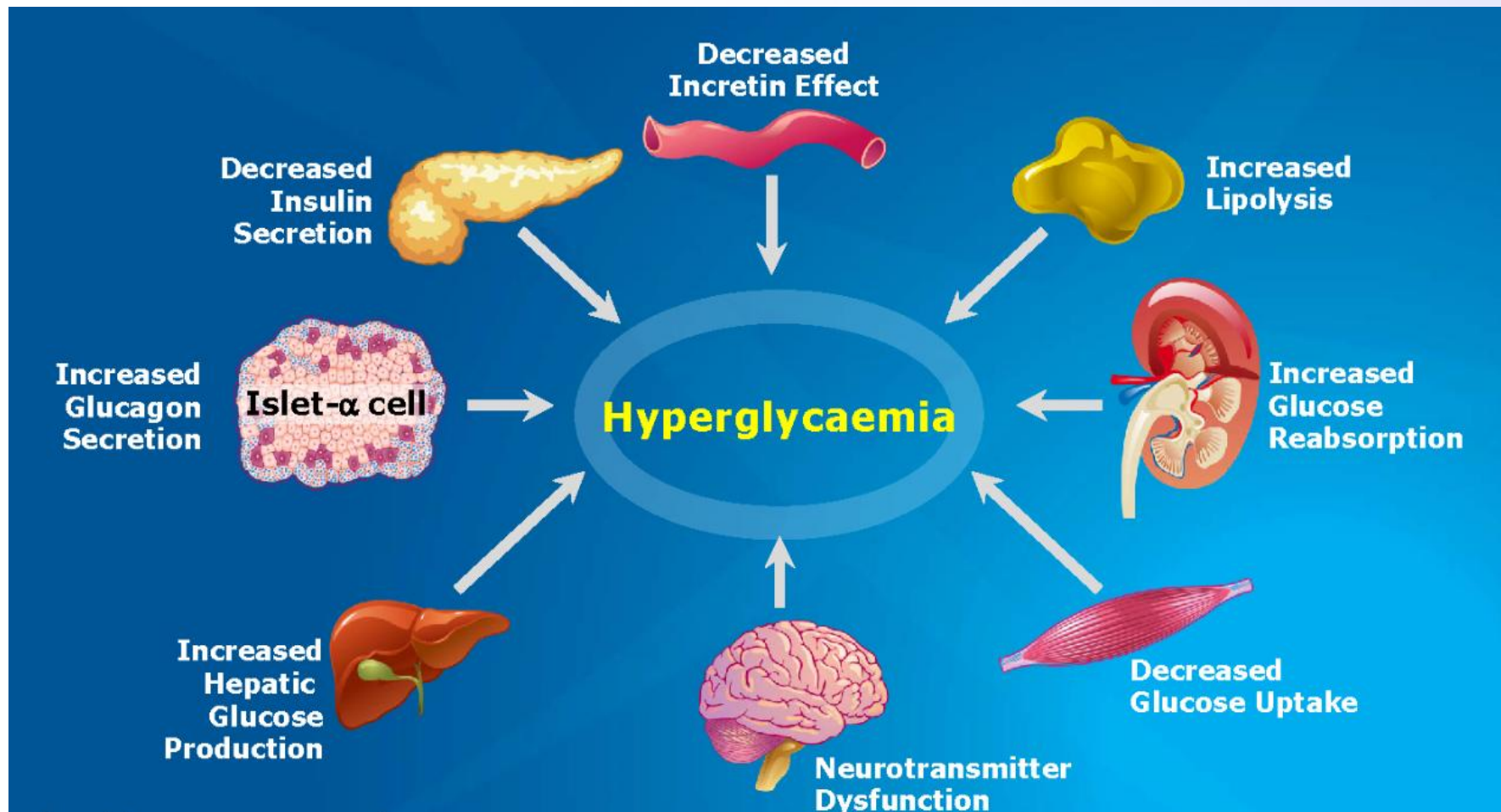


GLP-1 = Glucagon-Like Peptide-1; DPP-4= Dipeptidyl Peptidase-4
Adapted from Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995;44:1126-1131.
Adapted from Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000;49(suppl 1):A39.

Ταξινόμηση θεραπειών που βασίζονται στο GLP-1



Στο ΣΔΤ2 υπάρχουν πολλαπλές παθοφυσιολογικές διαταραχές



Οι θέσεις δράσης των αντιδιαβητικών παραγόντων

Σουλφονουριές, GLP-1 αγωνιστές, DPP-4 αναστολείς, γλινίδες, ινσουλίνη

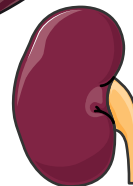
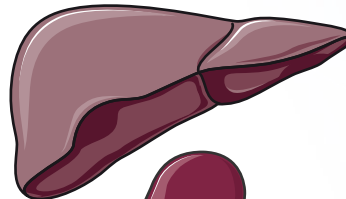
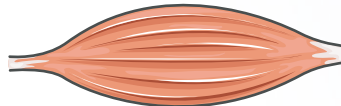
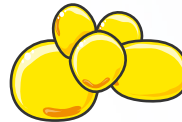
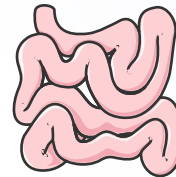
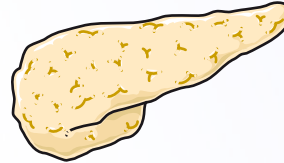
Ακαρβόζη
GLP-1 αγωνιστές

Γλιταζόνες (TZDs)

Μετφορμίνη (MET)

MET, TZDs, GLP-1 αγωνιστές, DPP-4 αναστολείς

SGLT-2 αναστολείς



Πάγκρεας

↑ της ινσουλινοέκκρισης

Στομάχι και ΓΕΣ

↓ της διάσπασης των CHO;

↓ της γαστρικής κένωσης

Λιπώδης ιστός

↑ πρόσληψη γλυκόζης;

↓ λιπόλυση

Μυς

↑ μεταβολισμό της γλυκόζης

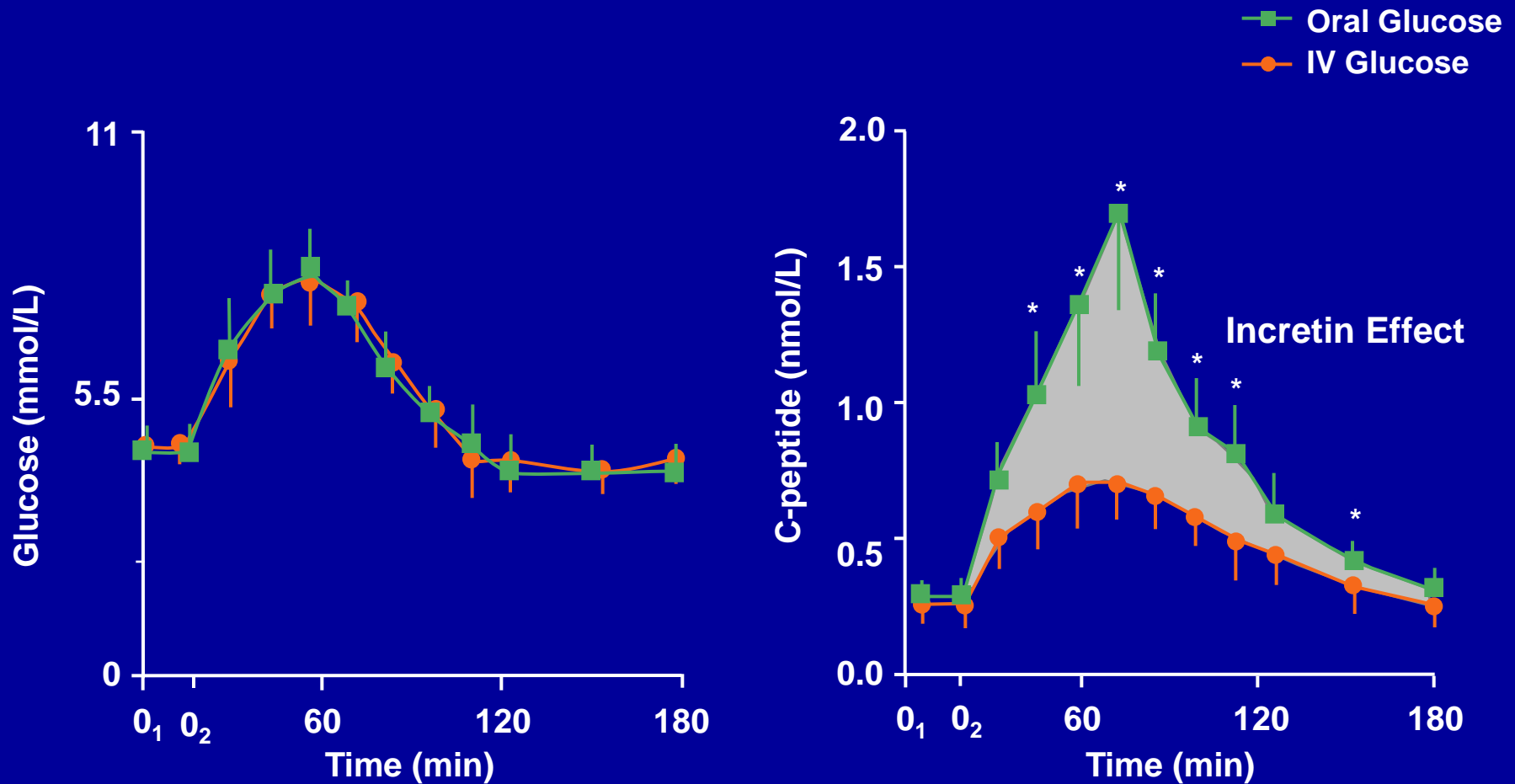
Ήπαρ

↓ Παραγωγή γλυκόζης

Νεφροί

↑ την απέκκριση της γλυκόζης

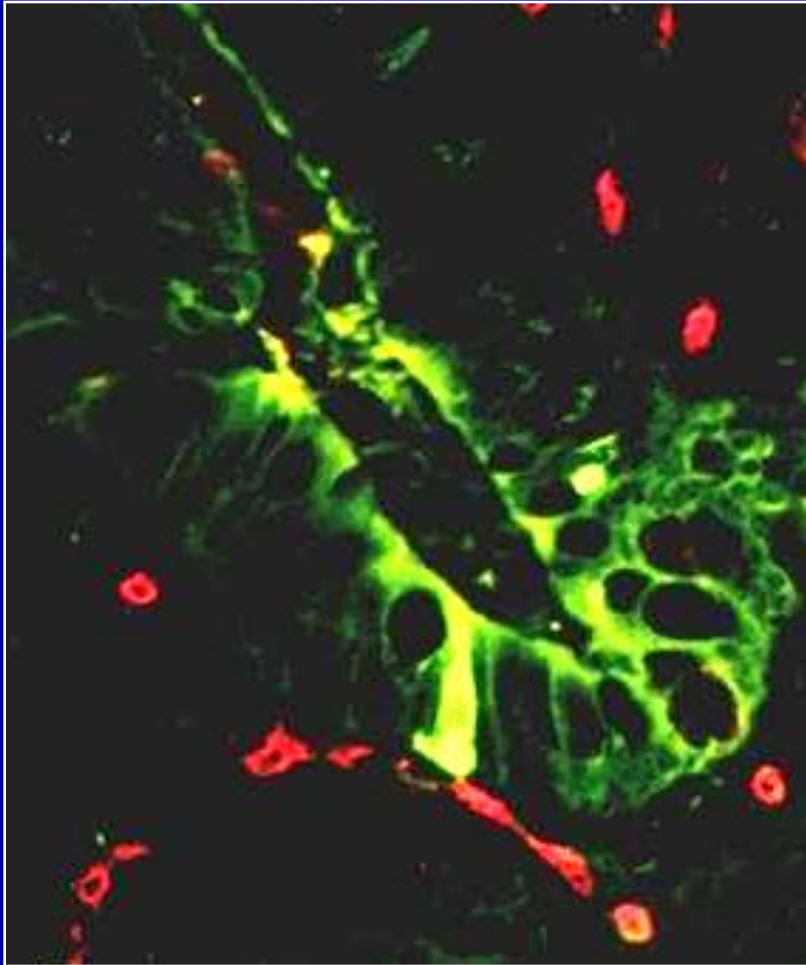
Το φαινόμενο των ΙΝΚΡΕΤΙΝΩΝ-φυσιολογικά άτομα



Mean \pm SE; N = 6; *P < 0.05; 0₁-0₂ = glucose infusion time.

Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498. Copyright 1986, [The Endocrine Society](#).

More than 50% of Secreted GLP-1 is Degraded Before Plasma Absorption



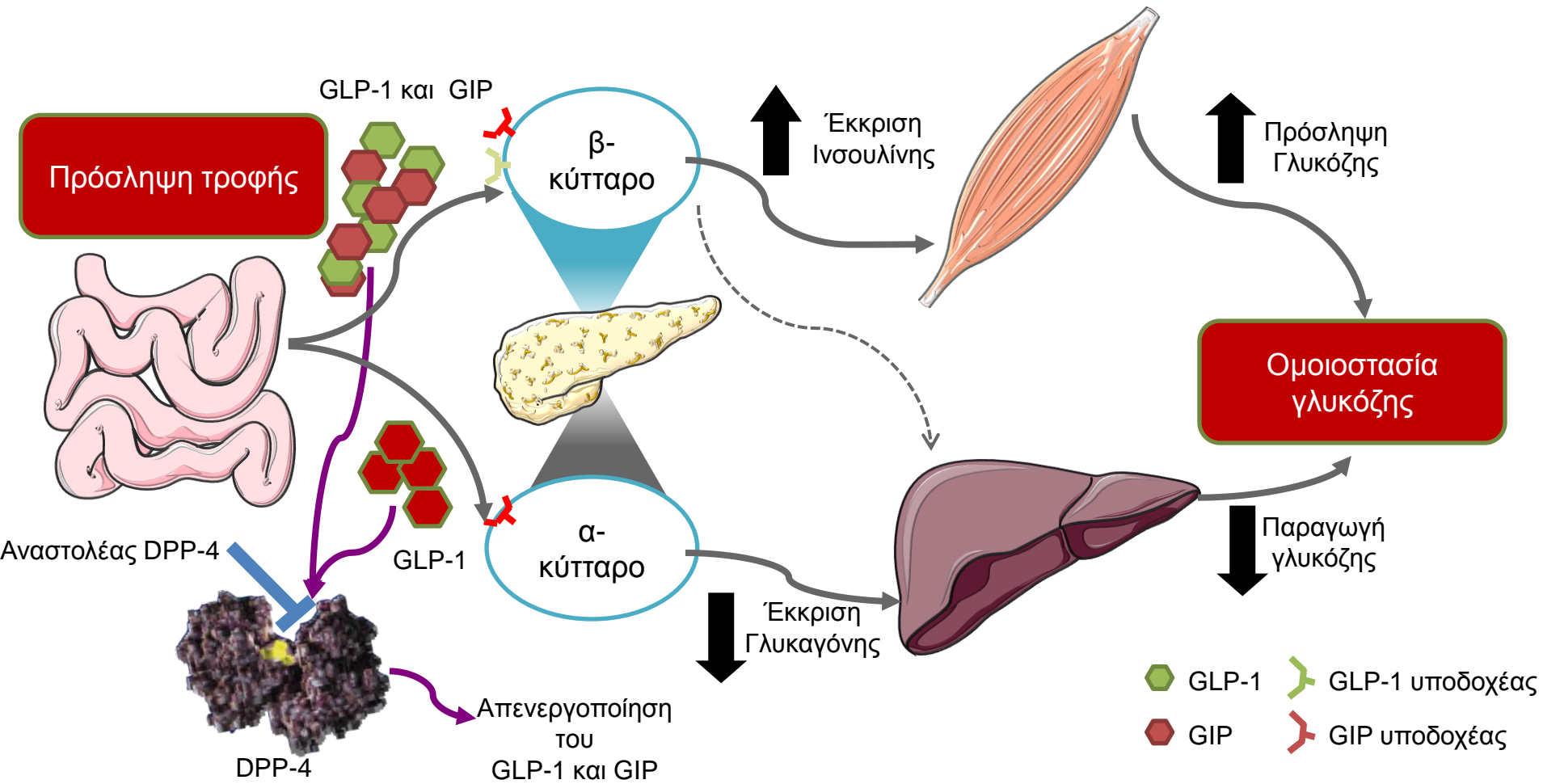
- GLP-1 (green) released into intestinal capillaries is immediately exposed to DPP-4 (red)¹
- > 50% of secreted GLP-1 is already degraded before it reaches the general circulation²
- > 40% of circulating GLP-1 is already degraded before it reaches β -cells²

¹. Hansen L, *et al. Endocrinology*. 1999;140:5356–5363;

². Deacon CF, *et al. Am J Physiol*. 1996;271(3 pt 1):E458–E464.

Histochemistry by C. Ørskov, Panum Institute, Copenhagen. Copyright © 1999, The Endocrine Society.

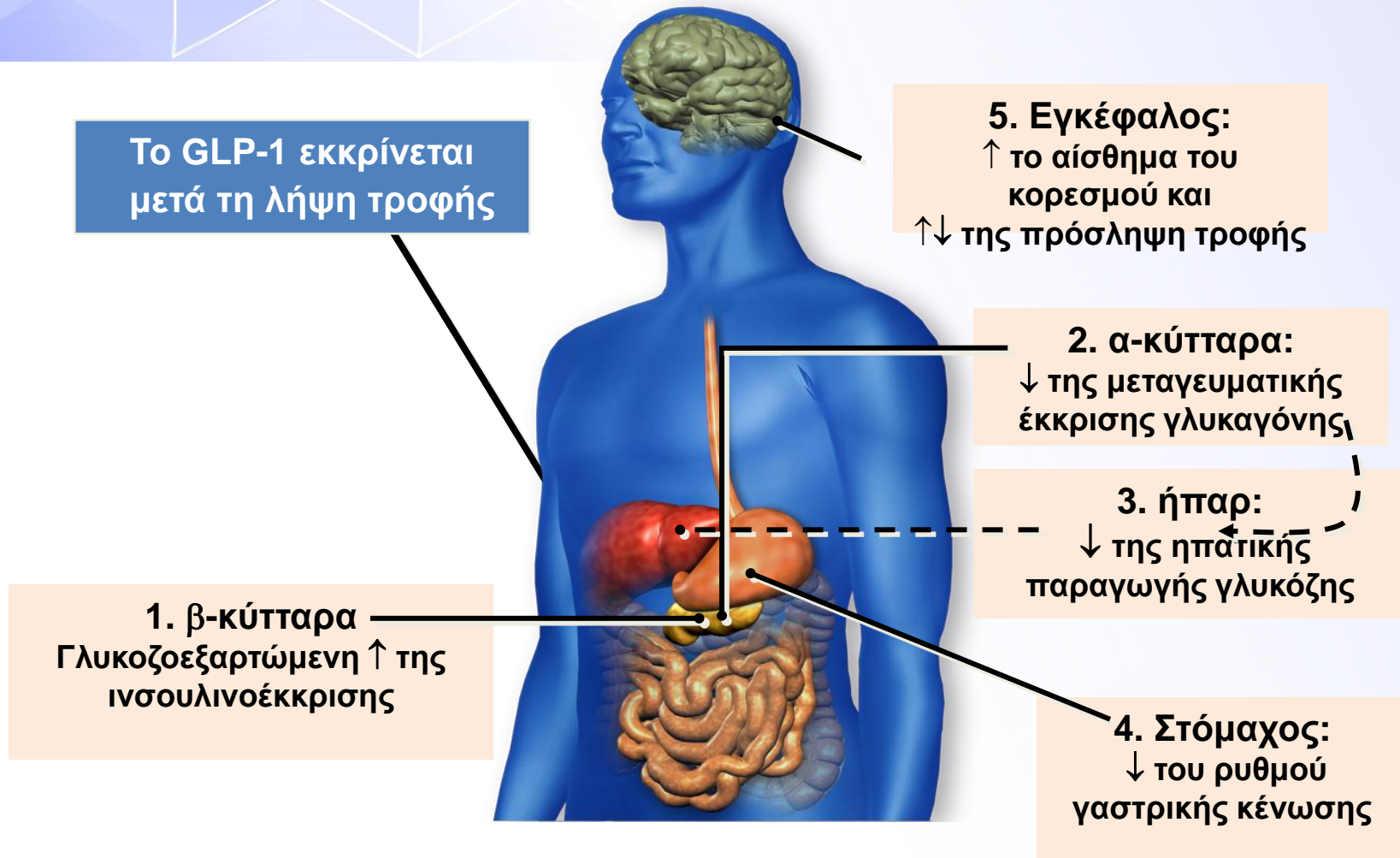
Ο ρόλος των ινκρετινών (GLP-1, GIP) και το ένζυμο DPP-4 στην ομοιοστασία της γλυκόζης



GLP-1 = glucagon-like peptide-1. GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide. DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4.

Adapted from Drucker DJ. *J Clin Invest.* 2007;117:24-32.

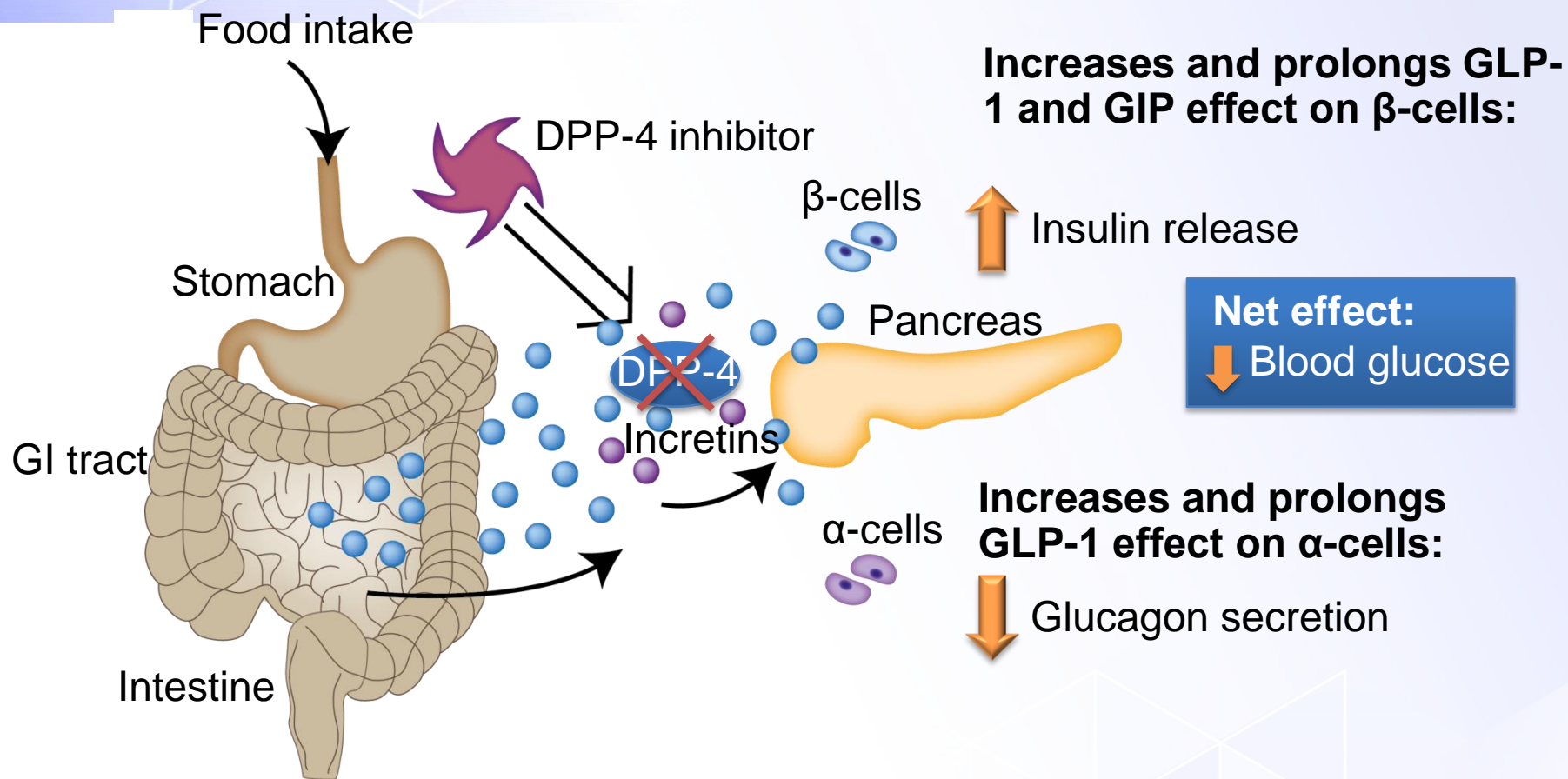
Οι δράσεις του GLP-1: Ο φυσιολογικός ρόλος των ινκρετινών



GLP-1=glucagon-like peptide-1

1997;160:413-422; Nauck

DPP-4 αναστολείς: μηχανισμός δράσης



DPP-4 = Dipeptidyl peptidase-4; GIP = Glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 = Glucagon-like peptide-1

Φαρμακοκινητική συμπεριφορά της αλογλιπτίνης σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών



Ηλικιωμένοι

Η μεγαλύτερη ηλικία (≥ 65 ετών), δεν έχει καμία κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της Αλογλιπτίνης¹



Ηπατική Δυσλειτουργία

Η συνολική έκθεση στην αλογλιπτίνη ήταν κατά προσέγγιση 10% χαμηλότερη και η κορυφαία έκθεση ήταν κατά προσέγγιση 8% χαμηλότερη σε ασθενείς με μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας σε σύγκριση με μάρτυρες.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας¹.

Η αλογλιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, οπότε και δεν συνιστάται σε αυτή την περίπτωση.

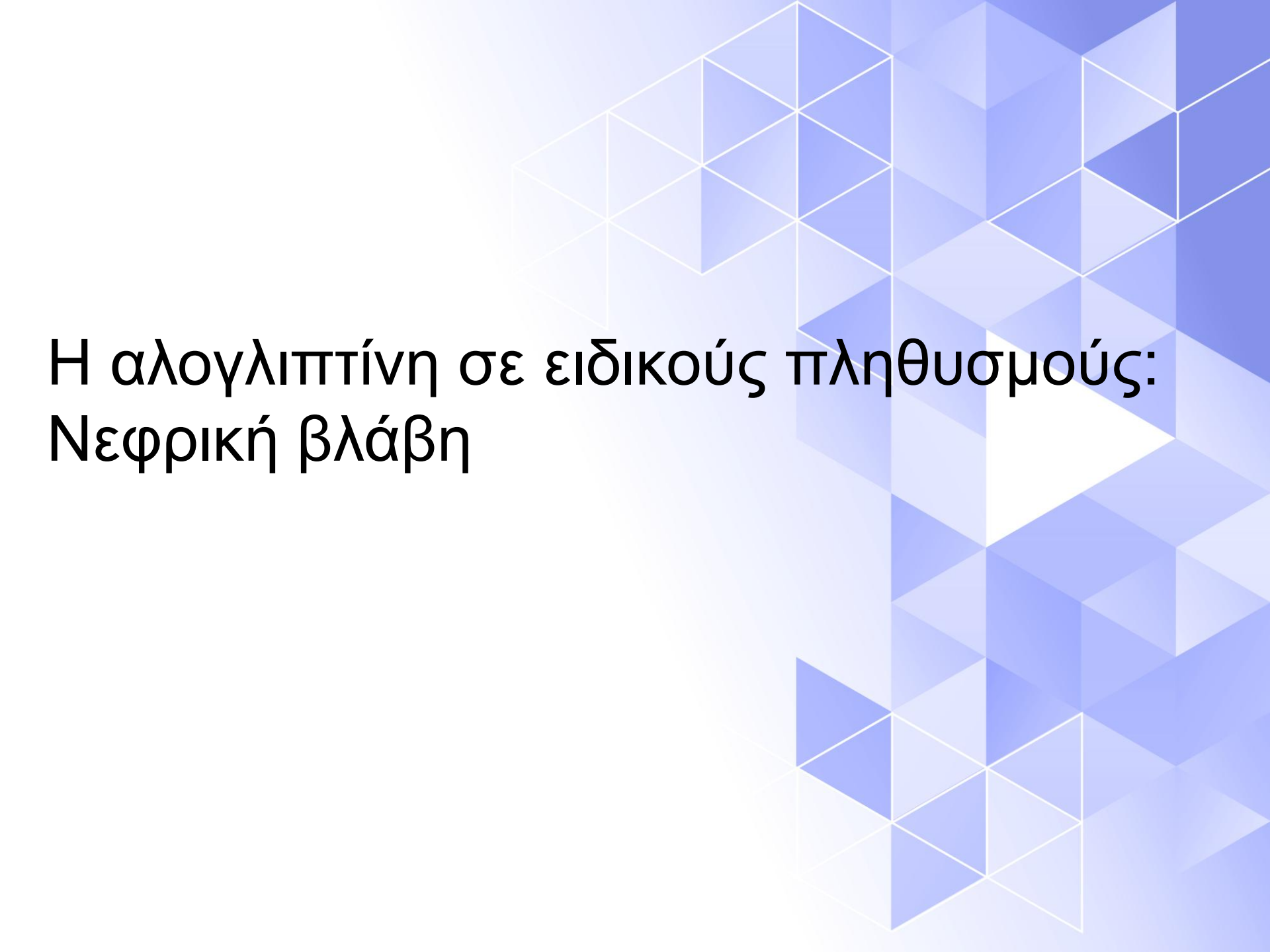


Νεφρική Δυσλειτουργία

- 25 mg για φυσιολογική και ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($\text{crcl} > 50$ to $\leq 80 \text{ ml/min}$)¹
- Προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία¹
 - 12,5 mg για μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($\text{crcl} \geq 30$ to $\leq 50 \text{ ml/min}$)
 - 6,25 mg για σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ESRD ($\text{crcl} > 30 \text{ ml/min}$)

1. Vipidia (alogliptin) SPC. Available from:

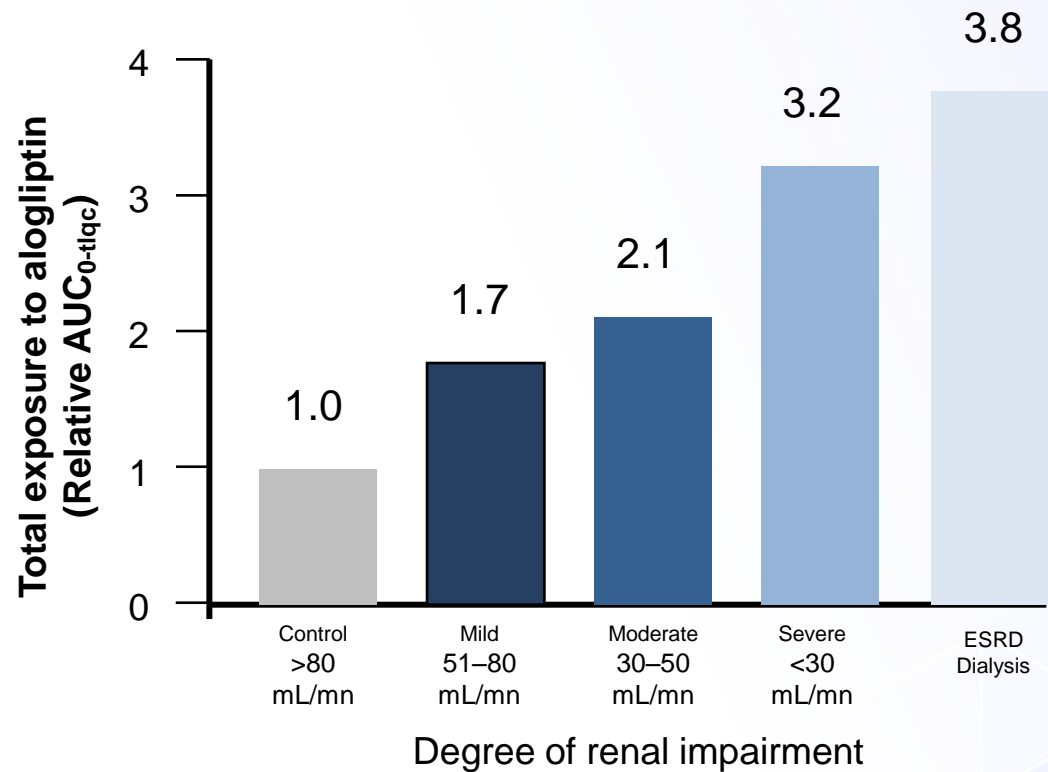
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002182/human_med_001696.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Accessed January 2014]



Η αλογολιπτίνη σε ειδικούς πληθυσμούς: Νεφρική βλάβη

Η αλογλιπτίνη σε άτομα με νεφρική βλάβη

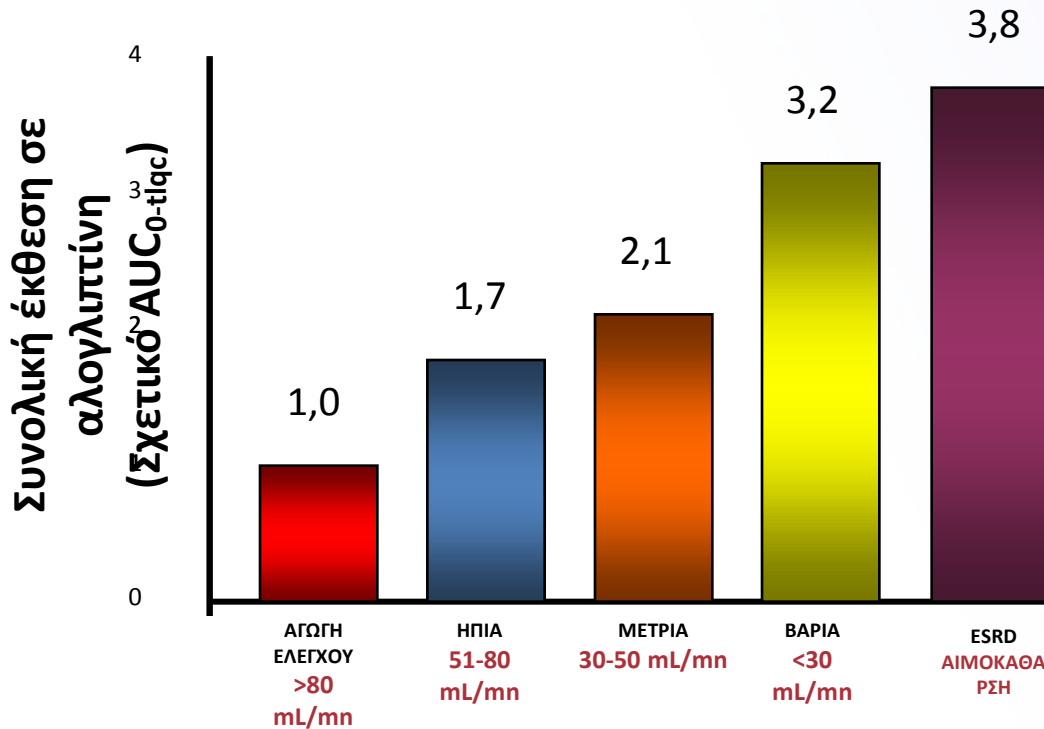
Open-label study to assess single-dose pharmacokinetics and tolerability of alogliptin in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects with end-stage renal disease (N=48)



Alogliptin was well tolerated in all stages of renal impairment and patients with ESRD

Ειδικοί πληθυσμοί: νεφρική δυσλειτουργία

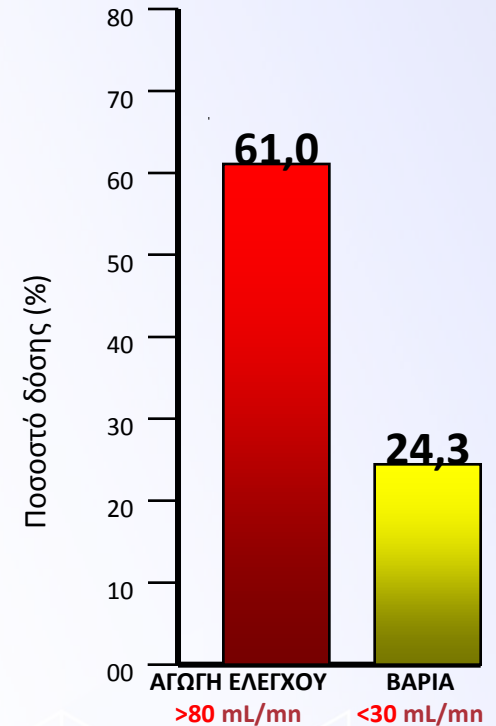
ΣΧΕΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ



Βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας

Οι αυξημένες εκθέσεις στην ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι 15% και 30%. Αυτό δείχνει ότι δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης.

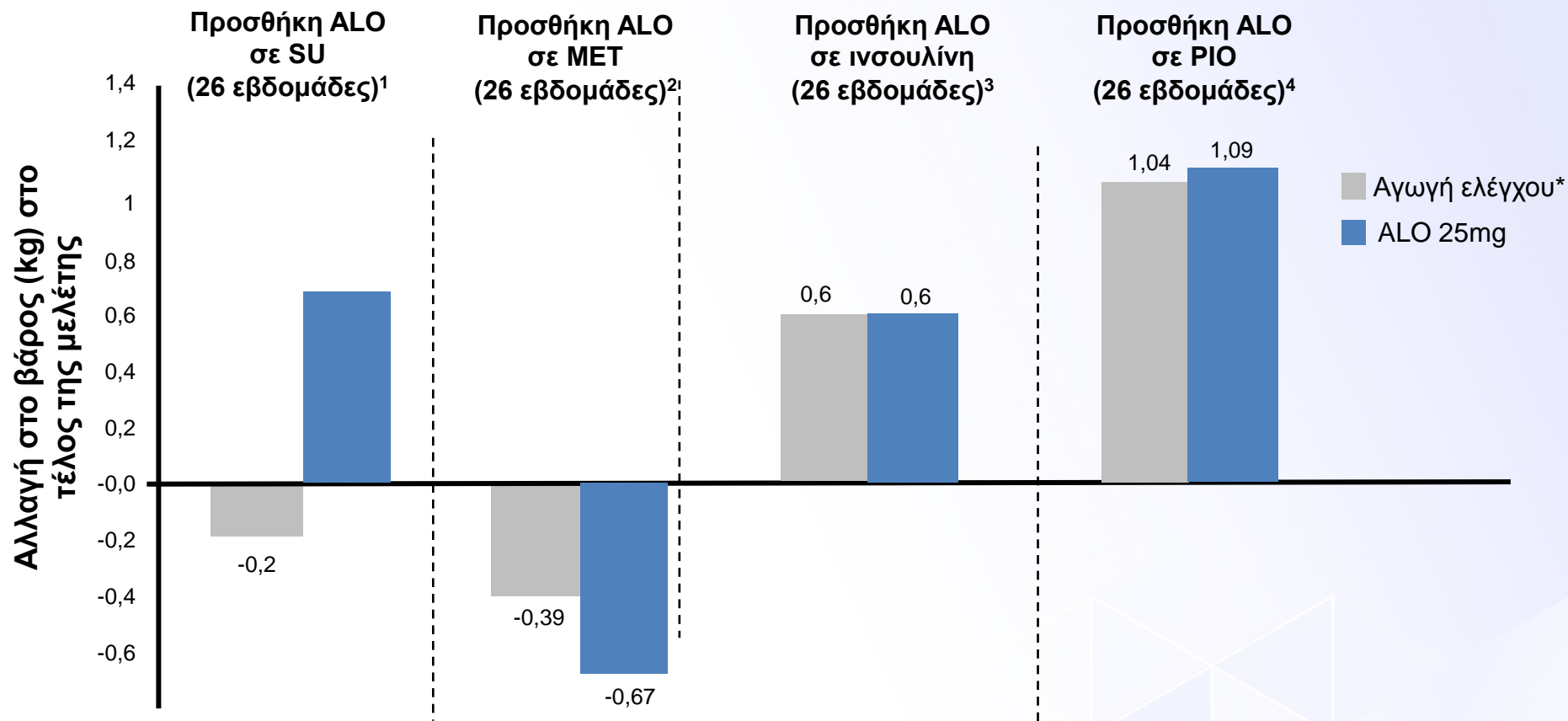
ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΟΥΡΑ



Karim A. et al. Presented at 68th Scientific Sessions of the American Diabetes Association San Francisco. CA. June 6-10. 2008. Abstract 53&-P

Christopher R. et al. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2009;2: 589-600.

Μικρές, μικτές επιδράσεις στο βάρος παρατηρήθηκαν με την αλογλιπτίνη ως θεραπεία προσθήκης



*Η αγωγή ελέγχου ήταν εικονικό φάρμακο + γλυβουρίδη στη μελέτη προσθήκης σε SU, εικονικό φάρμακο + μετφορμίνη στη μελέτη προσθήκης σε MET, εικονικό φάρμακο + ινσουλίνη ± MET στην ομάδα προσθήκης σε ινσουλίνη και εικονικό φάρμακο + πιογλιταζόνη ± SU ή MET στη μελέτη προσθήκης σε TZD