

***Nieuwe geneesmiddelen in de
behandeling van diabetes***

Dr. J. Tits

ZOL

endocrino@zol 2016

Overzicht

- ◆ Update metformin en sulfonurea
- ◆ Update SGLT2-inhibitoren
- ◆ Update DPP4-inhibitoren
- ◆ Update GLP-1-receptoragonisten
- ◆ Combinatie van deze middelen met insuline
- ◆ Nieuwe vermageringsmiddelen
- ◆ Nieuwe insulines
- ◆ Nieuwigheden lipidenverlagende middelen

Metformin

- ◆ Nog steeds eerstelijnsbehandeling van type 2-diabetes, zo getolereerd en niet tegengeïndiceerd
- ◆ Nierfunctie:
 - eGFR/creatinineclearance >50 ml/min: 2 of 3 x 850 mg
 - eGFR/creatinineclearance 50 à 30 ml/min: 2 x 500 mg
 - eGFR/creatinineclearance <30 ml/min: STOP
- ◆ Invloed op prognose:
 - Overlevingstijd (Britse retrospectieve studie eind 2014): diabetes gestart met metformin als eerste therapie
 - 15 % langer dan niet-diabetici
 - 38 % langer dan diabeten gestart met sulfonureum
 - Dikkedarmkanker: minder voorkomen (-10%), minder sterfte (-32%)

Sulfonurea

- ◆ Niet meer noodzakelijk tweedelijsbehandeling: twijfels bij de (cardiovasculaire) veiligheid
- ◆ Meeste internationaal gebruikte en bestudeerde sulfonurea zijn glibenclamide, glipizide en tolbutamide. Het meest in België gebruikte sulfonureum is gliclazide (UniDiamicron): dit zou samen met repaglinide (Novonorm) veiliger zijn.
- ◆ Sneller uitputting insulinesecretie betacellen dan met andere producten
- ◆ Enige onder niet-insuline antidiabetesmiddelen dat (ernstige) hypoglycemie veroorzaakt. Ook hier is gliclazide (UniDiamicron) de veiligste keuze

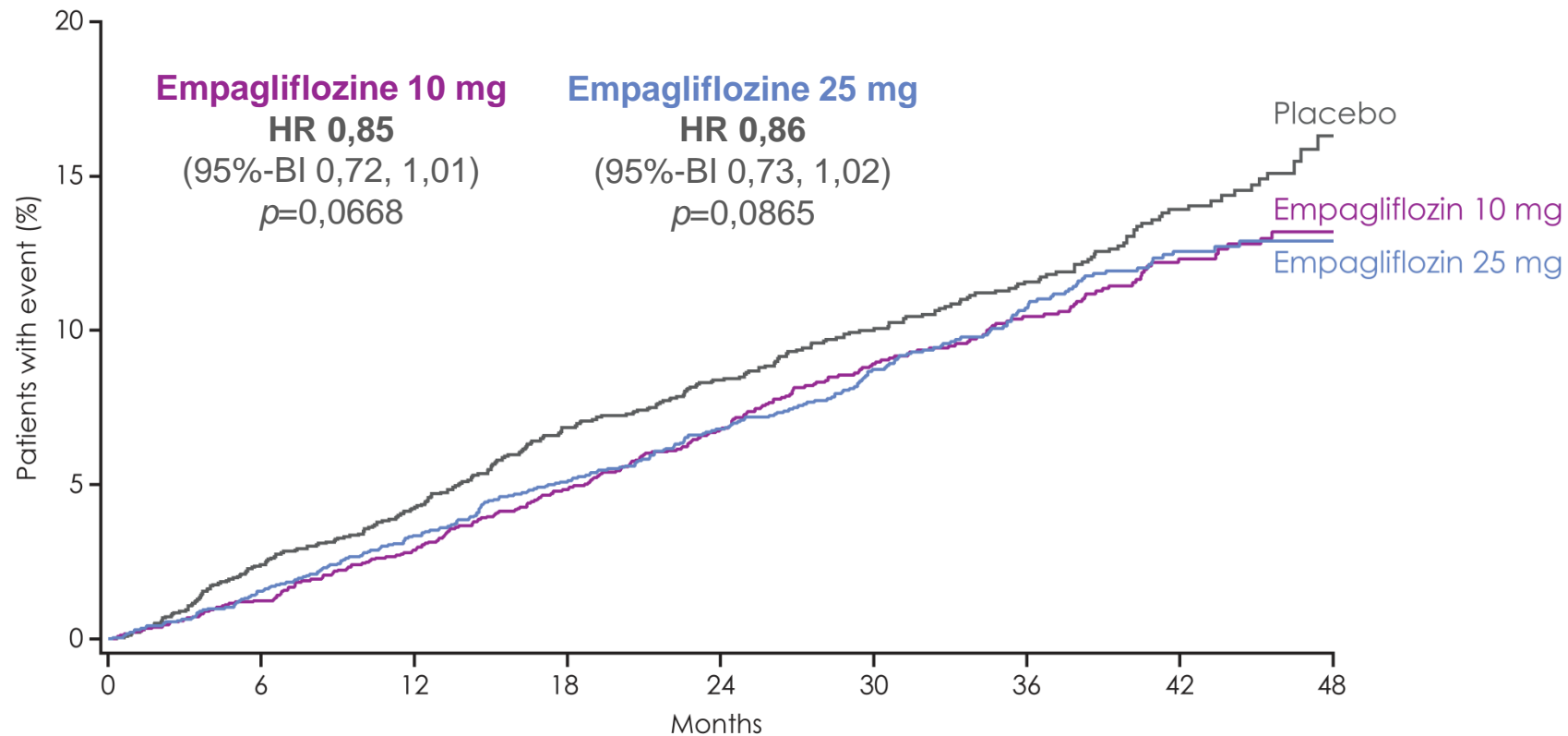
SGLT2-inhibitoren

- ◆ Werkingsmechanisme: inhibitie glucosereabsorptie in de nier
- ◆ Pas in de laatste twee jaar beschikbaar gekomen:
 - Invokana (canagliflozine) 100 mg en 300 mg
 - (Vokanamet met metformin 850 of 1000 mg)
 - Jardiance (empagliflozine) 10 en 25 mg
 - Forxiga (dapagliflozine): niet in België

SGLT2-inhibitoren

- ♦ Terugbetalingscriteria (geen aanvraag nodig bij DZT)
 - Type 2-diabetes
 - >18 jaar
 - eGFR >60 ml/min (mag wel verdergezet zolan eGFR >30)
 - HgbA1c tussen 7 en 9%
 - Bitherapie met metformin, of zo tegenindicatie of intolerantie, sulfonureum of repaglinide, na 3 maanden
 - Tritherapie van deze twee middelen of metformin/pioglitazone (Actos) in maximumdosis, na 3 maanden
 - Niet samen met DPP-4 of GLP-1-agonist (geen medische tegenindicatie)
 - Insuline (zie later)
 - Beginnen met lagere dosering
 - Dosisverhoging mogelijk na 6 maanden zo HgbA1 tussen 7,5 en 9%
 - Verlenging: HgbA1c-daling tot <7,5% of >0,5% en gewichtsvermindering t.o.v. het begin van de therapie

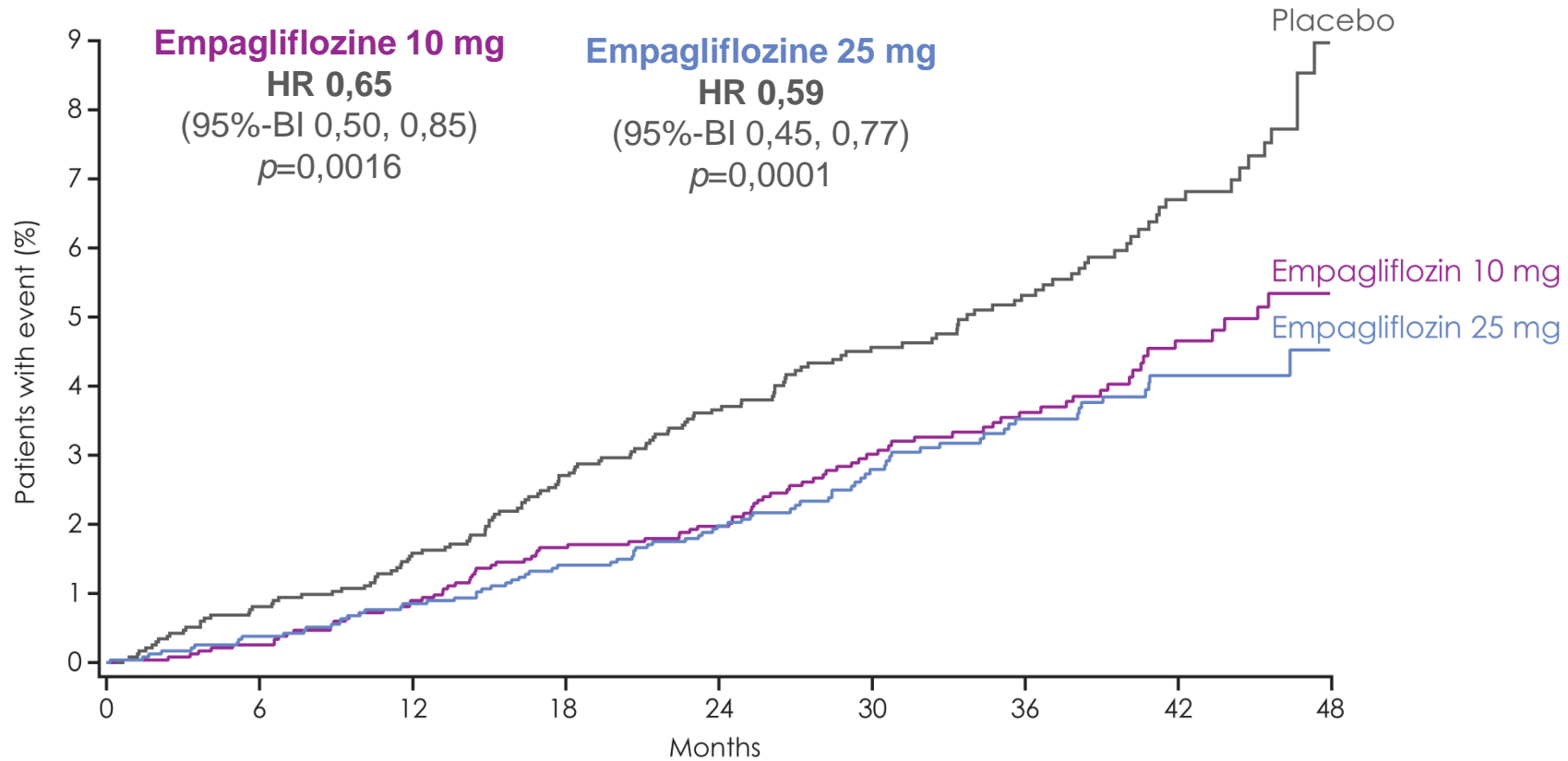
3-punts-MACE



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin 10 mg	2345	2292	2233	2167	1918	1415	1177	753	178
Empagliflozin 25 mg	2342	2288	2222	2161	1933	1406	1182	781	192
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

Cumulative-incidentiefunctie. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event (ernstige cardiovasculaire ongewenste gebeurtenis); HR, hazard ratio.

CV sterfte

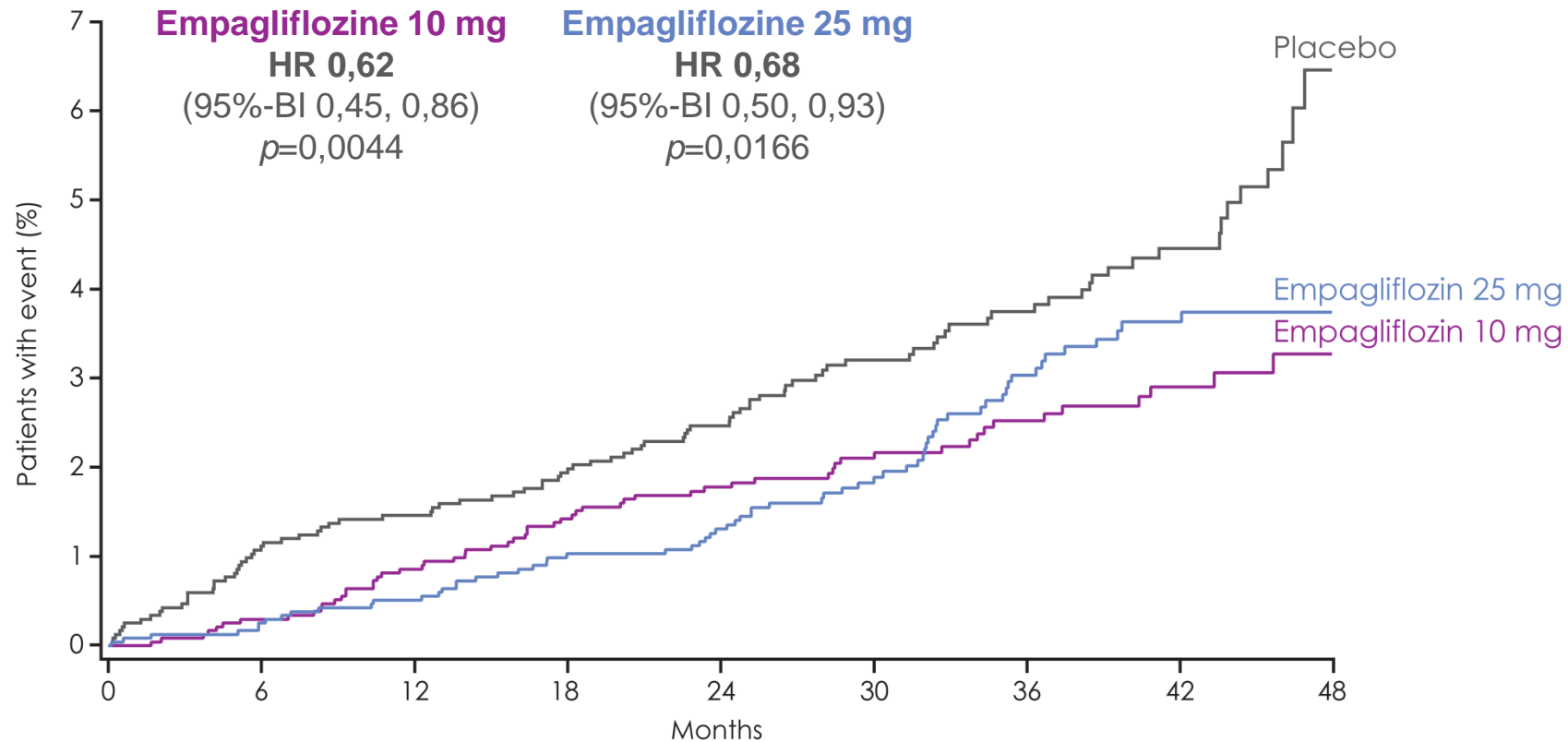


No. of patients

Empagliflozin 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
Empagliflozin 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Cumulatieve-incidentiefunctie. HR, hazard ratio

Ziekenhuisopname voor hartfalen



No. of patients

Empagliflozin 10 mg	2345	2306	2256	2204	1981	1473	1240	804	188
Empagliflozin 25 mg	2342	2308	2267	2223	2007	1477	1247	830	207
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Cumulatieve-incidentiefunctie. HR, hazard ratio

SGLT-2-inhibitoren nevenwerkingen

- ◆ Genitale infecties (vaginitis, balanitis) >5 %
- ◆ Niet: urinaire infecties
- ◆ Nierfunctieachteruitgang
 - Bij lager eGFR <60
 - Bij simultaan gebruik van diuretica
 - Bij onvoldoende drankinname
- ◆ Ketoacidose: enkele gevallen bij type 2 beschreven, nog meer bij type 1 (nog geen officiële indicatie, reduceert glycemie-excursies)
 - Zonder sterke stijging glucose: let op symptomen van ziek voelen, anorexie, braken

DPP4-inhibitoren

- ◆ Terugbetalingscriteria (geen aanvraag nodig bij ZTD)
 - Type 2-diabetes
 - >18 jaar
 - HgbA1c tussen 7 en 9%
 - Bitherapie met metformin, of zo tegenindicatie of intolerantie, sulfonureum of repaglinide
 - Tritherapie van deze twee middelen (**niet pioglitazone**)
 - Niet samen met SGLT-2-inhibitor of GLP-1-agonist (geen medische tegenindicatie)
 - Insuline (zie later)
 - Verlenging: **HgbA1c lager dan 9% en gedaald t.o.v. het begin van de therapie**
 - Monotherapie voor aantal middelen bij nierfunctievermindering

DPP-4-inhibitoren

Product

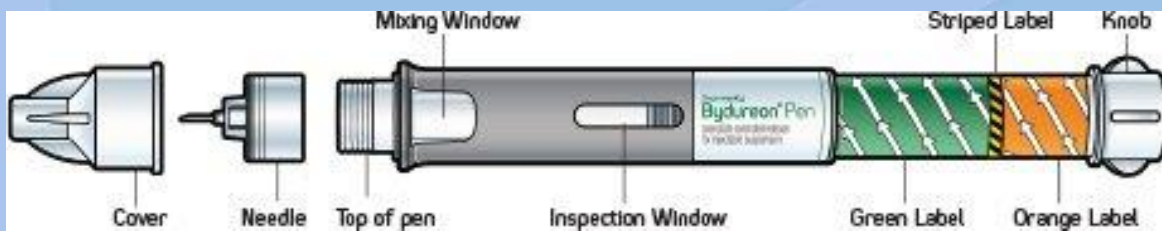
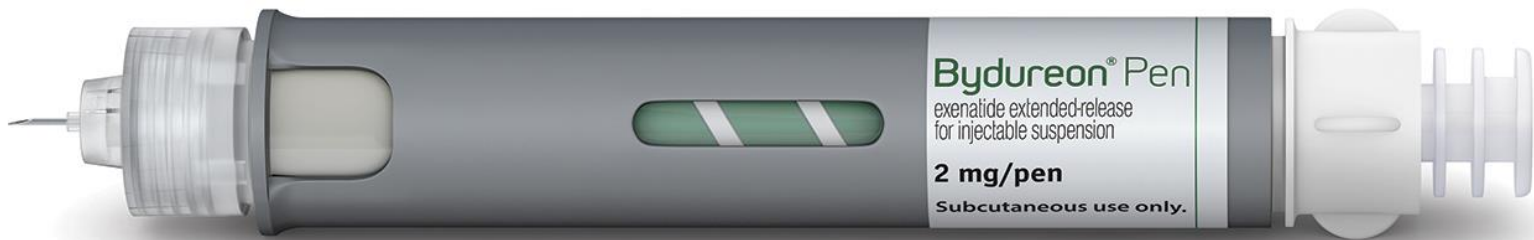
- ◆ Januvia
- ◆ Galvus
- ◆ Onglyza
- ◆ Trajenta
- ◆ Vipidia

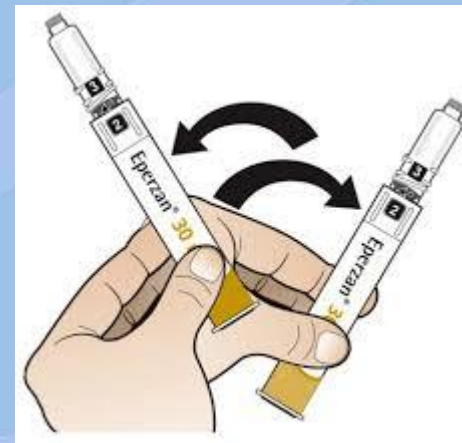
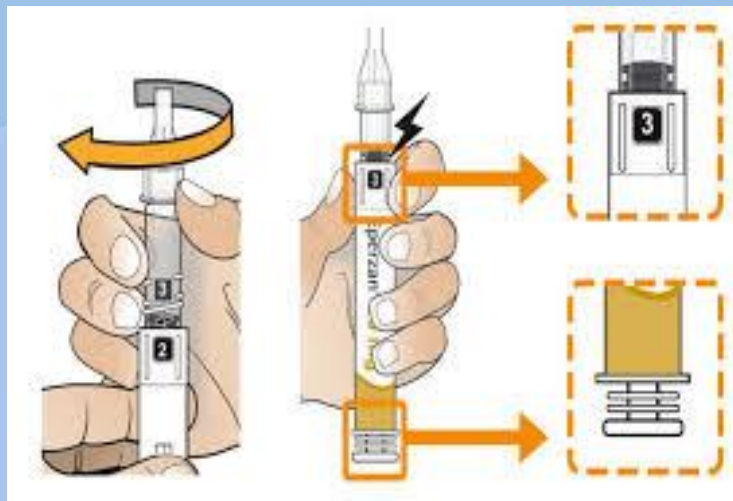
Met metformin 2*850/1000

- ◆ Janumet
- ◆ Eurcreas
- ◆ Komboglyze
- ◆ Jentadueto
- ◆ Vipdomet

GLP-1-agonisten

- ◆ Byetta (exenatide): 2 maal per dag
- ◆ Victoza (liraglutide): 1 maal per dag
- ◆ Lyxumia (lixisenatide): 1 maal per dag
- ◆ Bydurion (exenatide-microsferen): 1 maal per week
- ◆ Eperzan (albiglutide): 1 maal per week
- ◆ Trulicity (dulaglutide): 1 maal per week



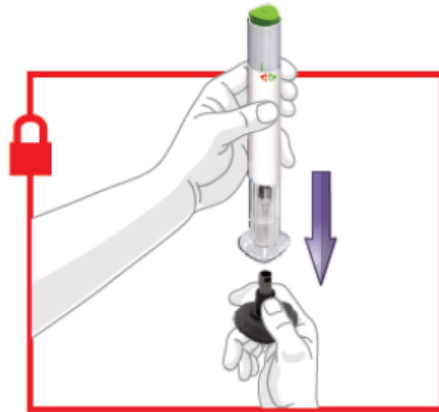


How To Inject Trulicity®

1 VERWIJDEREN VAN DE DOP

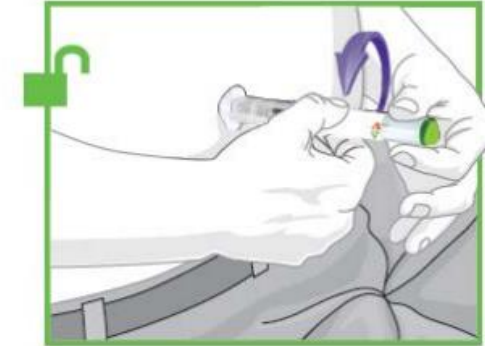
- Controleer dat de pen **vergrendeld** is.
- Trek de grijze bodemdop eraf en gooi deze weg.

Plaats de bodemdop niet weer terug - daardoor kan de naald worden beschadigd. Raak de naald niet aan.




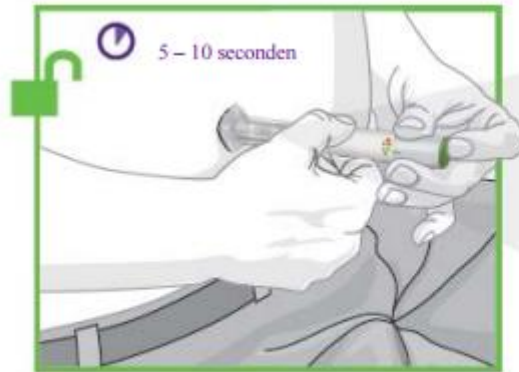
2 HET PLAATSEN EN ONTGRENDELEN

- Plaats de doorzichtige onderkant plat en stevig tegen uw huid op de injectieplaats.
- Ontgrendel door de blokkeerring te draaien.



3 INDRUKKEN EN INGEDRUKT HOUDEN

- Druk de groene injectieknop in en houd deze ingedrukt; u hoort een luide klik.
-  Blijf de doorzichtige onderkant stevig tegen uw huid drukken tot u een tweede klik hoort. Dit gebeurt na ongeveer 5-10 seconden als de naald zich gaat terugtrekken.
- Haal de pen van uw huid af.



- U weet dat uw injectie klaar is als het grijze deel zichtbaar is.

DPP4-inhibitoren/GLP-1-agonisten: lange termijn

- ◆ Drie studies met DPP-4-inhibitoren: SAVOR-TIMI 53, TECOS, EXAMINE en één met GLP-1-agonist: ELIXA
- ◆ Andere meta-analyses
 - Cardiovasculair en qua overleving gelijk
 - Enige uitzondering: saxagliptine (Galvus) 27% meer hospitalisaties omwille van hartdecompensatie (toeval?)
 - Maximum enige jaren en nog lang niet alle studies van GLP-1 Geen manifest hoger risico pancreatitis, pancreaskanker, schildklierkanker <-> bijsluiter vermeldt meestal nog steeds dit risico en ziet voorgeschiedenis van pancreatitis als (relatieve) tegenindicatie
 - Wat op langere termijn? (cfr STENO-2)

Combinatie perorale middelen en GLP-1-receptoragonisten

- ◆ Volgens Amerikaanse en Europese richtlijnen:
 - Metformin, zo geen tegenindicatie, eerste therapie
 - Hieraan kan in eender welke volgorde een tweede en derde middel toegevoegd worden
 - Tweede middel, zo geen tegenindicatie, SGLT-2-inhibitor?

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

Monotherapy

Efficacy*	High
Hypoglycemia risk	Low risk
Weight	Neutral/loss
Side effects	GI/lactic acidosis
Costs*	Low

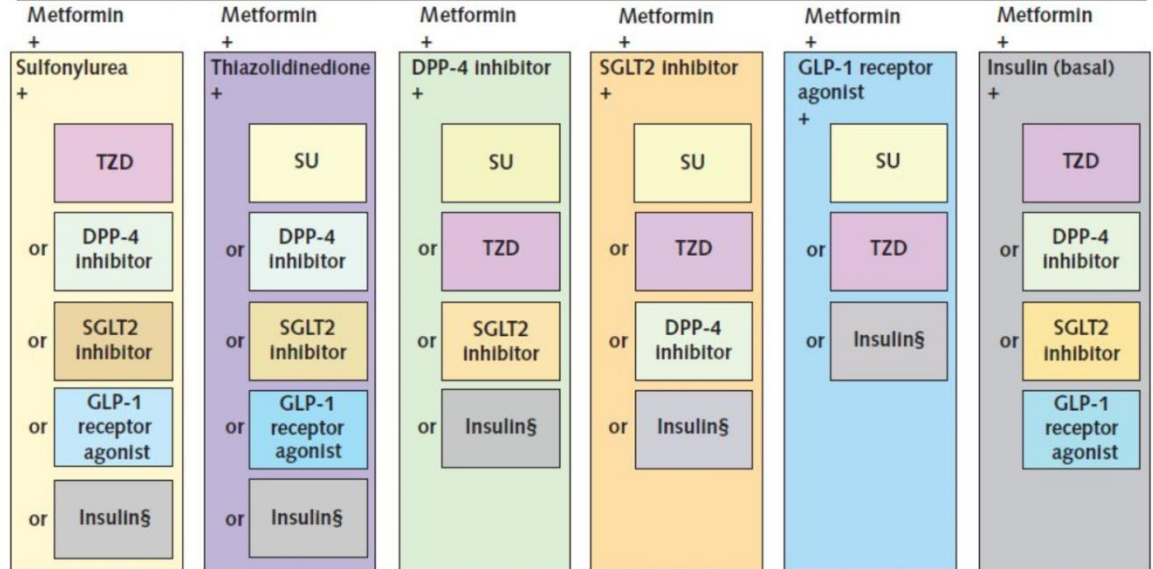
If HbA_{1c} target not achieved after about 3 mo of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference; choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Dual therapy

	Metformin + Sulfonylurea	Metformin + Thiazolidinedione	Metformin + DPP-4 inhibitor	Metformin + SGLT2 inhibitor	Metformin + GLP-1 receptor agonist	Metformin + Insulin (basal)
Efficacy*	High	High	Intermediate	Intermediate	High	Highest
Hypoglycemia risk	Moderate	Low	Low	Low	Low	High
Weight	Gain	Gain	Neutral	Loss	Loss	Gain
Side effects	Hypoglycemia	Edema, HF, and fractures	Rare	GU and dehydration	GI	Hypoglycemia
Costs*	Low	Low	High	High	High	Variable

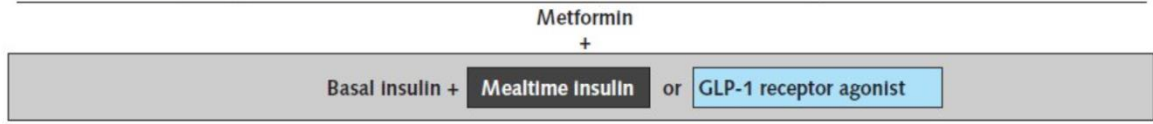
If HbA_{1c} target not achieved after about 3 mo of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference; choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Triple therapy



If HbA_{1c} target not achieved after about 3 mo of triple therapy and patient on oral combination therapy, move to injectables; if patient receiving GLP-1 receptor agonist, add basal insulin; if patient receiving optimally titrated basal insulin, add GLP-1 receptor agonist or mealtime insulin. In refractory patients, consider adding TZD or SGLT2 inhibitor:

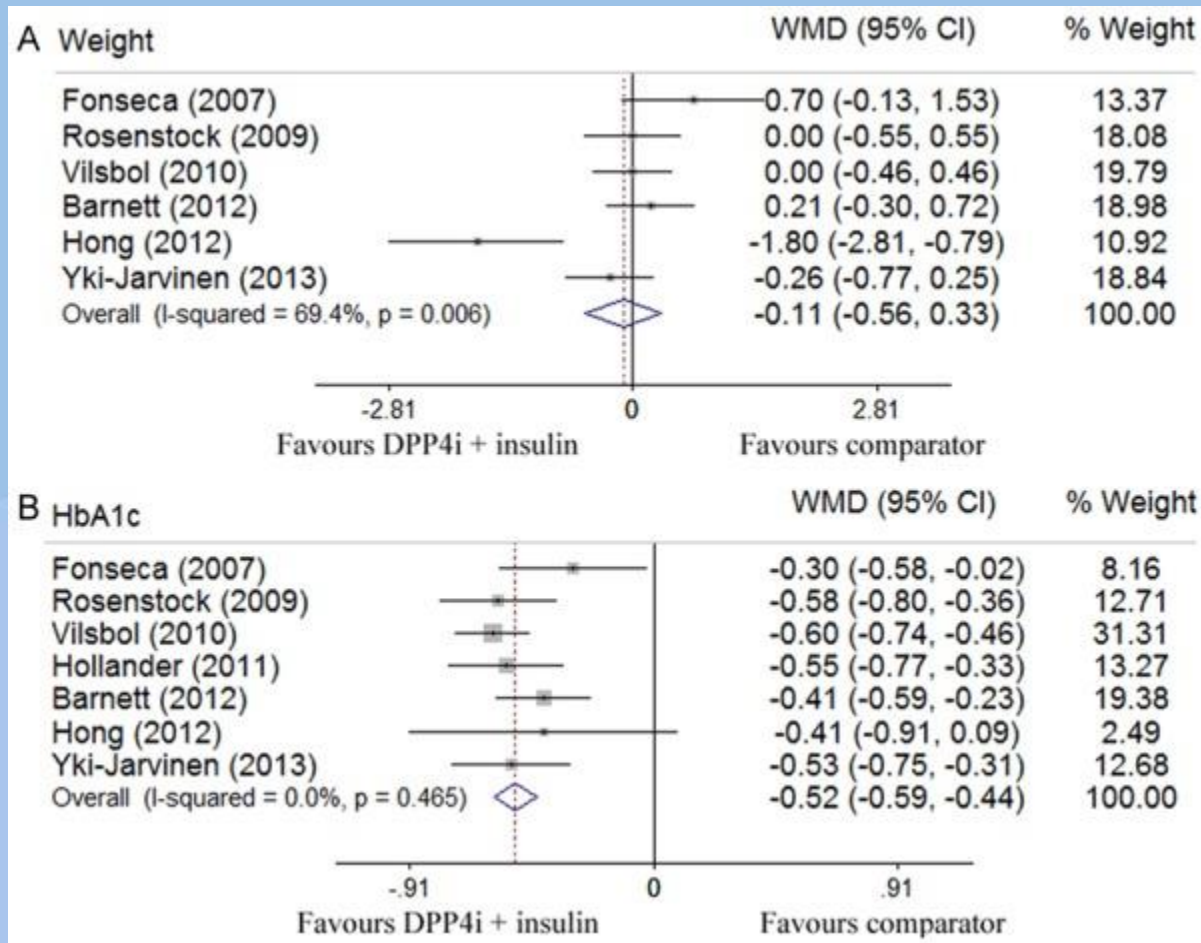
Combination Injectable therapy‡



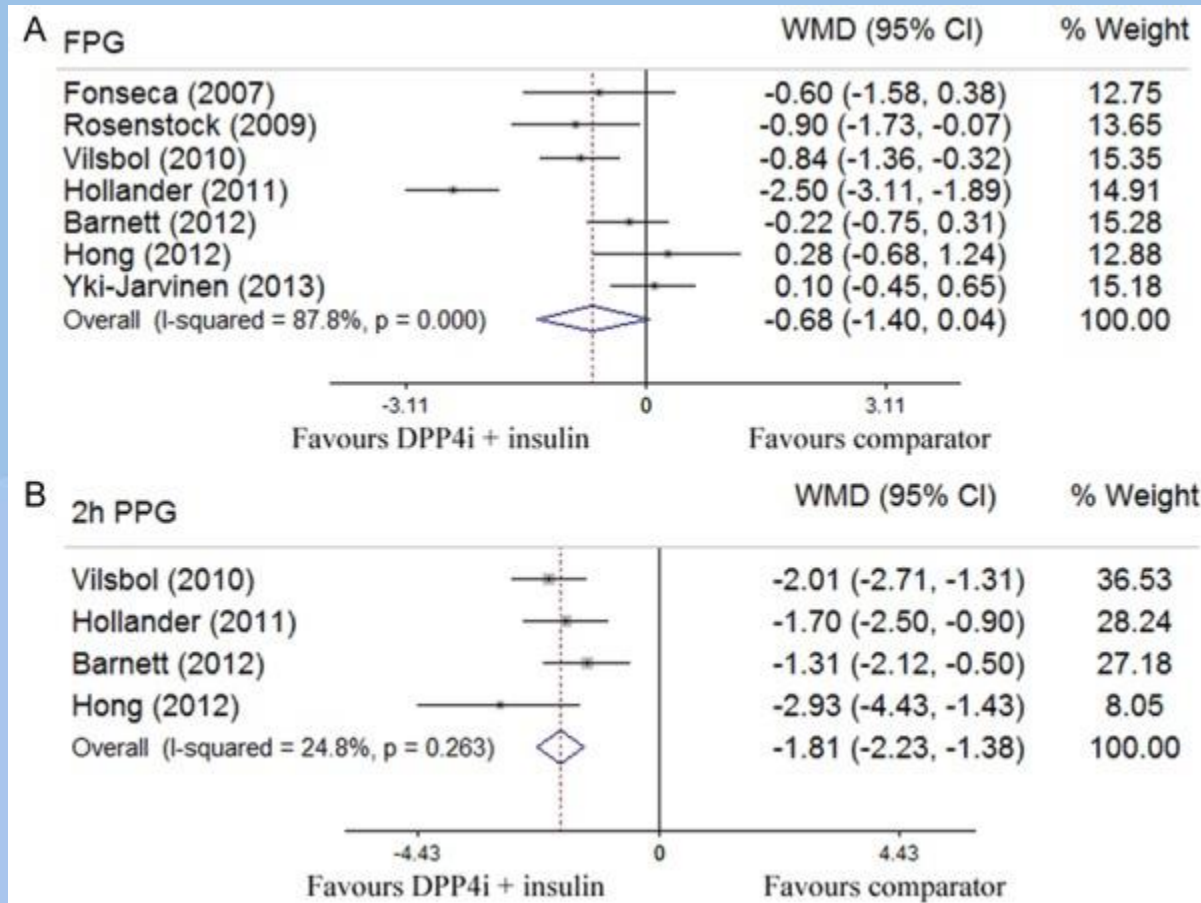
Toevoegen DPP-4-inhibitoren, SGLT-2-inhibitoren, GLP-1-inhibitoren aan insuline

- ◆ Nieuwe indicatiestelling
- ◆ DPP-4, SGLT-2: alleen terugbetaling met basale insuline (NPH-insuline, glargine), met expliciete uitsluiting van andere insulines, als add-on zo HbA1c gedurende meer dan 3 maanden meer dan 7%
- ◆ Lyxumia en Eperzan terugbetaald in combinatie met een basale insuline (NPH-insuline, glargine), als add-on zo HbA1c gedurende meer dan 3 maanden meer dan 7,5%

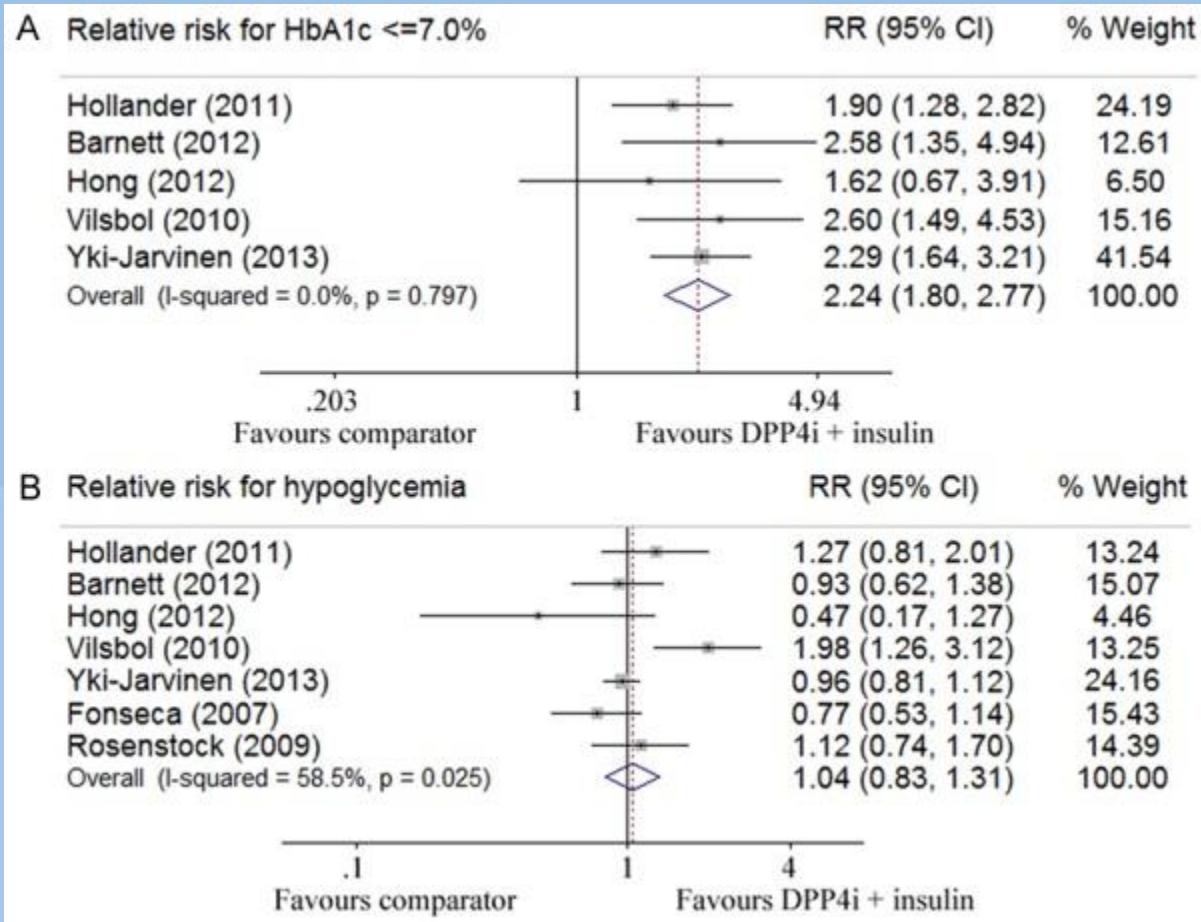
DPP-4 toegevoegd aan insuline



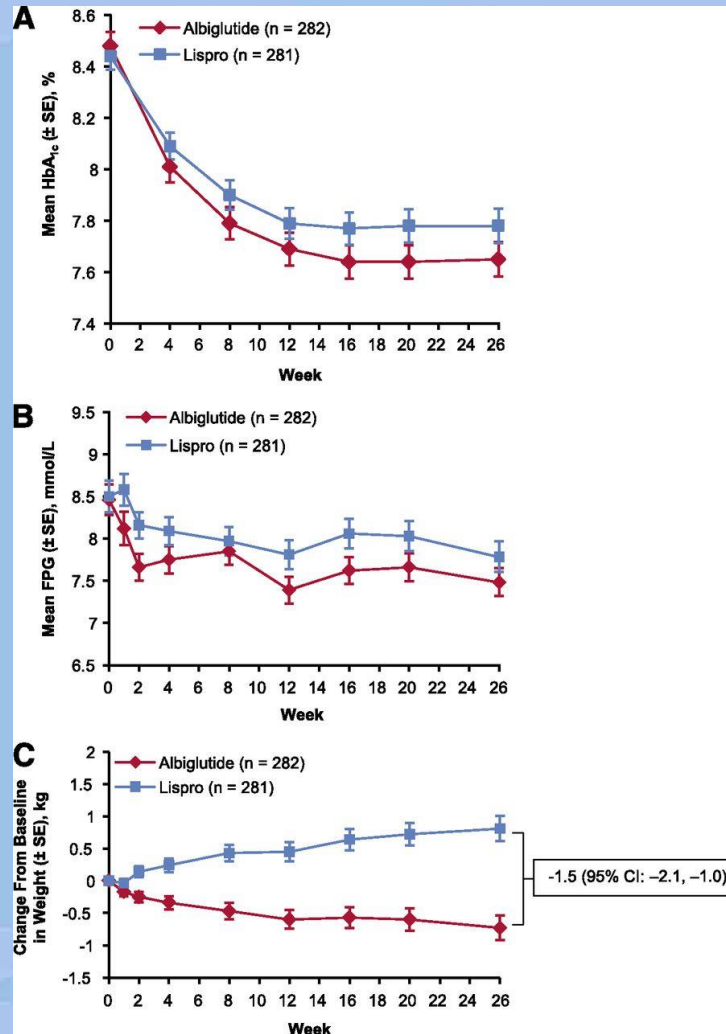
DPP-4 toegevoegd aan insuline



DPP-4 toegevoegd aan insuline



Change over time in mean HbA1c (A), mean FPG (B), and weight (C).



Julio Rosenstock et al. *Dia Care* 2014;37:2317-2325

Lyxumia add on bij basale insuline

- ◆ GetGoal Duo2
 - Vergelijking met toevoeging Apidra 1 of 3 mpd
 - Daling HgbA1c: 7.8 tot 7.2%
 - Daling gewicht: 0,6 kg
 - Met insuline jost iets minder HgbA1c-daling en toename in gewicht

Relatieve sterkte GLP-1-RA als add on bij perorale middelen

- ♦ Veel gegevens beschikbaar, duiden niet altijd grote verschillen aan
- ♦ Meer HgbA1c en gewichtsdaling met Victoza (1,8 mg), Bydurion en Trulicity dan met Eperzan en Lyxumia

Toujeo®: de opvolger van Lantus®



Doeltreffende HbA1c verlaging, non-inferior versus Lantus®¹⁻⁴



Een vlakker PK/PD profiel, gedurende meer dan 24 uur versus Lantus®¹⁻³



Significant verminderd risico op nachtelijke hypoglycemie* versus Lantus®¹⁻⁴



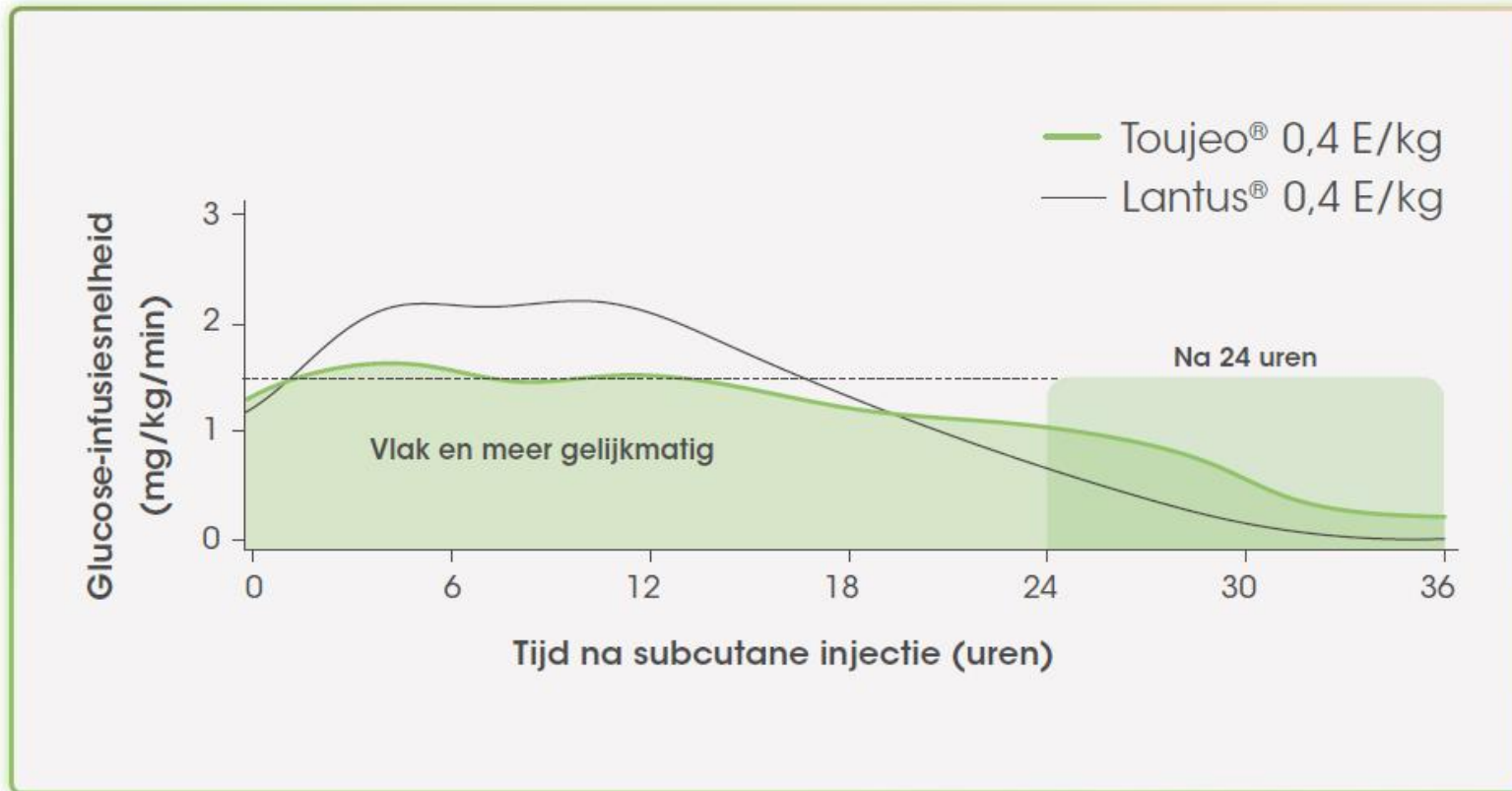
Een gelijkmatig werkingsprofiel met een grotere voorspelbaarheid versus Lantus®⁶⁻⁷



Meer flexibiliteit in tijdstip van toediening (+/- 3 uur)¹

* t.o.v. Lantus® bij patiënten met type 2 diabetes gedurende de periode van week 9 tot het eind van de studie.

Toujeo®: een vlakker en stabielere PK/PD profiel, gedurende meer dan 24 uur versus Lantus®^{1,5}



Werkingsprofiel onderzocht in een euglycemische clampstudie bij patiënten met type 1 diabetes (observatieperiode 36 uur)

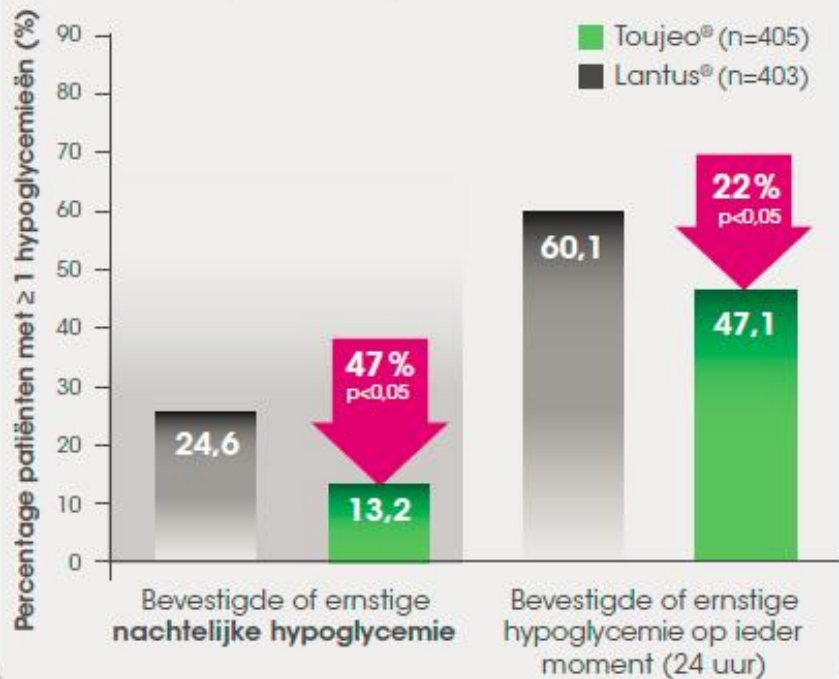


- Toujeo® biedt **meer flexibiliteit** voor uw patiënt: Tijdstip van toediening -/+3 uur¹

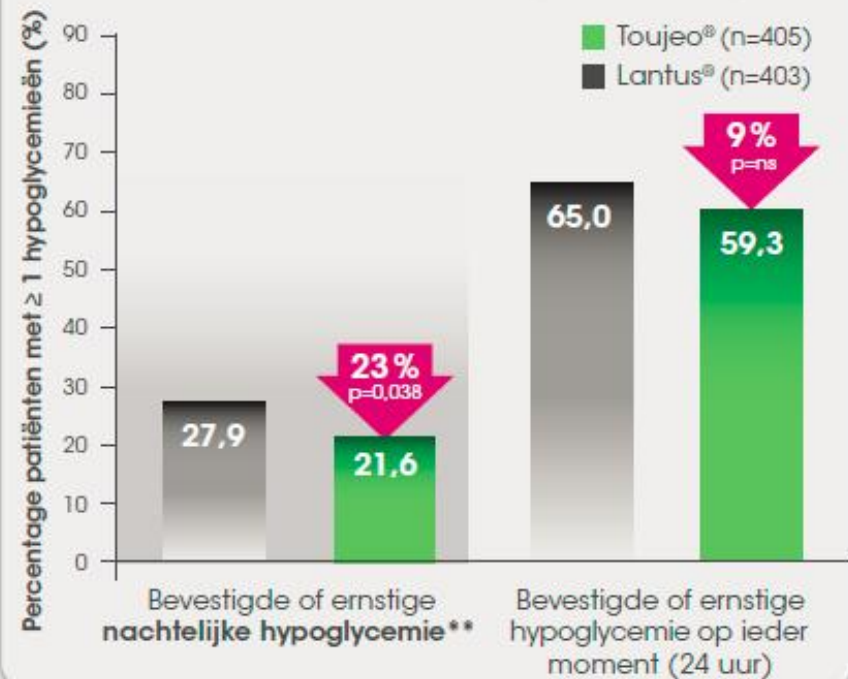
Toujeo[®] : significant minder nachtelijke hypoglycemieën dan Lantus[®] bij patiënten met T2DM^{1,3}



Toujeo[®] geeft minder hypoglycemieën in de titratiefase (week 1-8)^{*3}



... én in de onderhoudsfase (week 9-24)^{*3}



ns = niet significant

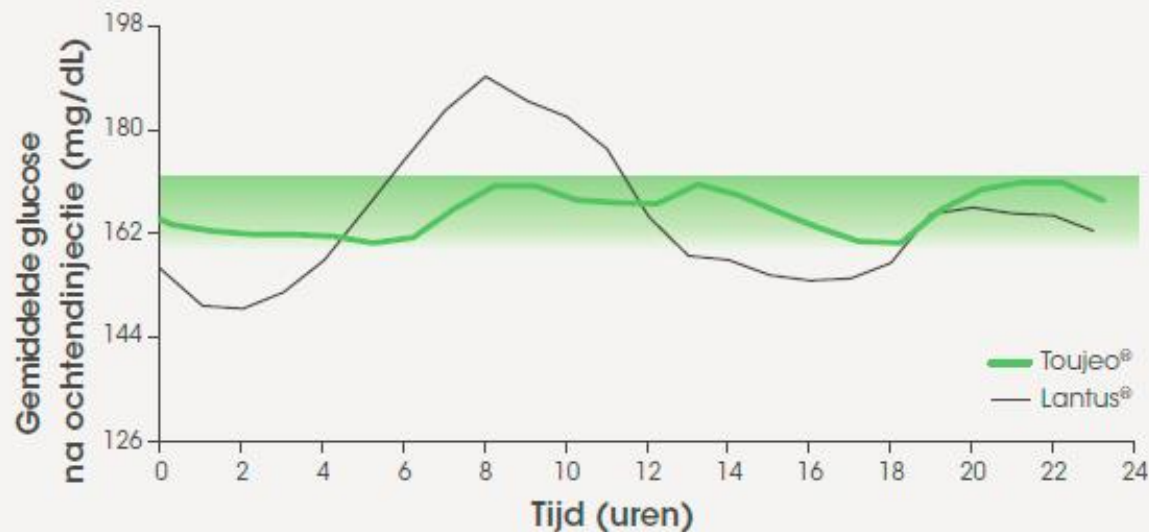


- * In EDITION 2 studie bij patiënten op basale insuline en orale bloedglucoseverlagende medicatie
- ** belangrijkste vooraf gespecificeerde secundaire eindpunt

Toujeo® : een gelijkmatig profiel met een grotere voorspelbaarheid versus Lantus®⁷



Gemiddeld glucoseprofiel bij patiënten met type 1 diabetes na CGM evaluatie



- Toujeo® heeft een **lagere intra-individuele glucosevariabiliteit** dan Lantus® bij patiënten met T1DM. Dit kan een invloed hebben op de insulinetitratie en het beheersen van de insulinebehandeling⁷

Toujeo[®]: opstarten bij patiënten met T2DM



0,2
E/kg

Insuline-naïeve patiënten met T2DM

Start met Toujeo[®]

Voorbeeld		
Lichaamsgewicht		Startdosis
75 kg		15 E/dag
100 kg		20 E/dag

1:1

T2DM patiënten op 1x/dag basale insuline

Upgrade naar Toujeo[®]

Starten met hetzelfde aantal eenheden van de voorheen gebruikte dosis basale insuline.
Geen herberekening nodig.*

80%

T2DM patiënten op 2x/dag basale insuline

80% van de voorheen gebruikte totale dagelijkse dosis basale insuline.

* Indien wordt overgegaan van een schema met Lantus[®] (insuline glargine 100 E/mL) naar Toujeo[®] (insuline glargine 300 E/mL) kan uiteindelijk een hogere dosis (ongeveer 10-17%) nodig zijn.

Toujeo®: opstarten bij patiënten met T1DM



Bij patiënten met T1DM wordt Toujeo® 1x/dag toegediend in combinatie met maaltijdinsuline en wordt de dosis individueel gedoseerd.

1:1 T1DM patiënten op 1x/dag basale insuline

Upgrade naar Toujeo®

Starten met hetzelfde aantal eenheden van de voorheen gebruikte dosis basale insuline.
Geen herberekening nodig.*

80% T1DM patiënten op 2x/dag basale insuline

80% van de voorheen gebruikte totale dagelijkse dosis basale insuline.

* Indien wordt overgegaan van een schema met Lantus® (insuline glargine 100 E/mL) naar Toujeo® (insuline glargine 300 E/mL) kan uiteindelijk een hogere dosis (ongeveer 10-17%) nodig zijn.

Humalog® 200 units/ml KwikPen™

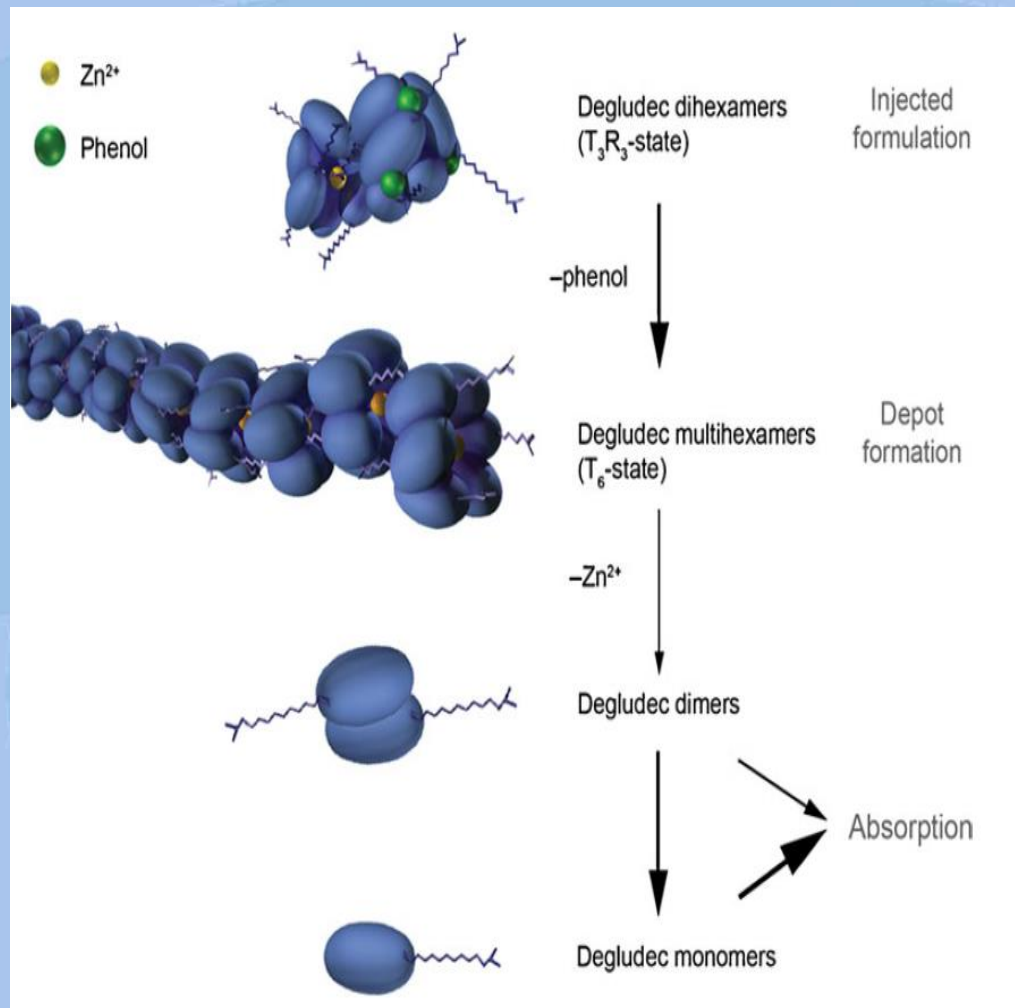


- ◆ “Optimized” KwikPen™
- ◆ Pen designed to differentiate from basal insulin and other prefilled insulin pens
- ◆ Contains 600 units versus 300 units in the same size 3-ml pen
 - Increments per unit
- ◆ User interface (dialing by single units up to 60) remains unchanged
- ◆ no dose conversion needed from the current 100 U/ml KwikPen™
 - 1U = 1U when dialing the dose
 - Delivers the same unit dose but in ½ the volume
- ◆ Improved glide force compared to Humalog® 100 U/ml KwikPen™

Important Safety Information for Humalog[®] 200 U/ml KwikPen[™]

- No dose adjustment should be made when changing from Humalog[®] 100 units/ml to insulin lispro 200 U/ml
- Humalog[®] 200 U/ml solution should not be withdrawn from the KwikPen[™] and transferred to any other insulin delivery device
 - Other devices are not calibrated for a 200 U/ml formulation and severe overdose could occur
 - Dose subcutaneously only using the Humalog[®] 200 U/ml prefilled pen
 - Do not transfer insulin Humalog[®] 200 U/ml solution to a pump or syringe
- Should be reserved for adults requiring daily doses of more than 20 units of rapid-acting insulin
 - This will ensure, when used as directed, the insulin is not wasted or used past the 28-day in-use period

Insulin degludec: Proposed steps from injection to absorption

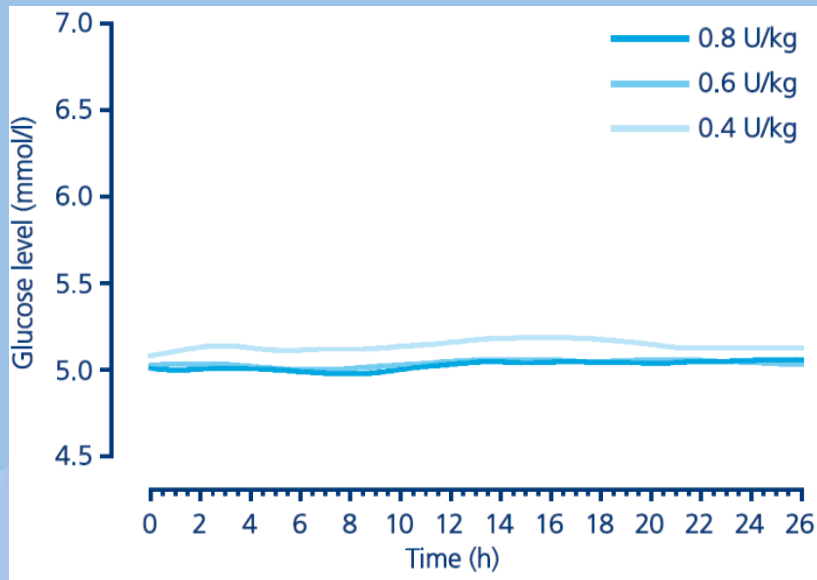


Insulin degludec Profile: Ultralong acting, flat and stable

- **Ultralong acting:** Euglycemic clamp at steady state

T2DM

N=48, clamp at day 6 OD IDeg

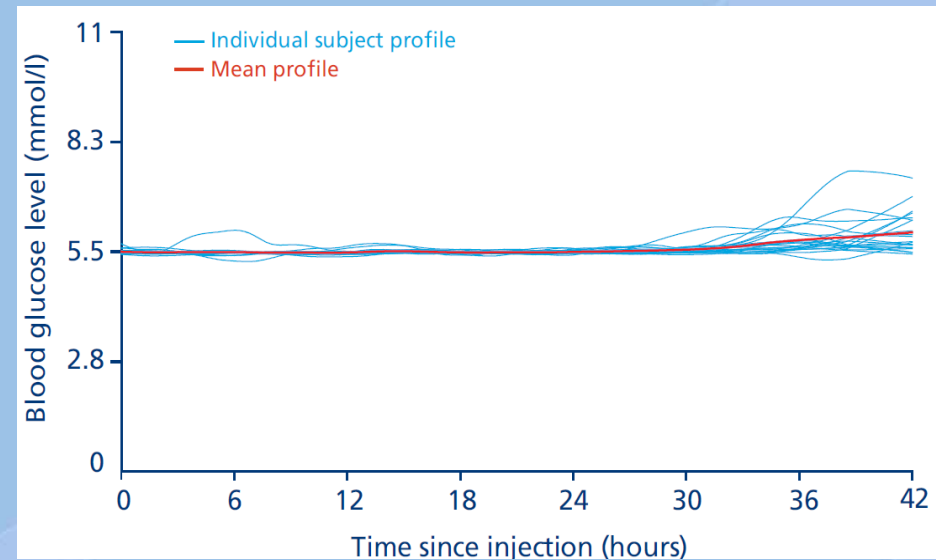


Blood glucose remained at the clamp target level until end of the clamp (26h)

End-of-action (defined as 8,3 mmol/l) was not reached in any subject

T1DM

N=66, clamp at day 8 OD IDeg



Blood glucose remained stable until 42h

End-of-action was not reached with the exception of 3 subjects

Kurtzhals *et al. Diabetologia* (2011) 54:[Suppl1] S426

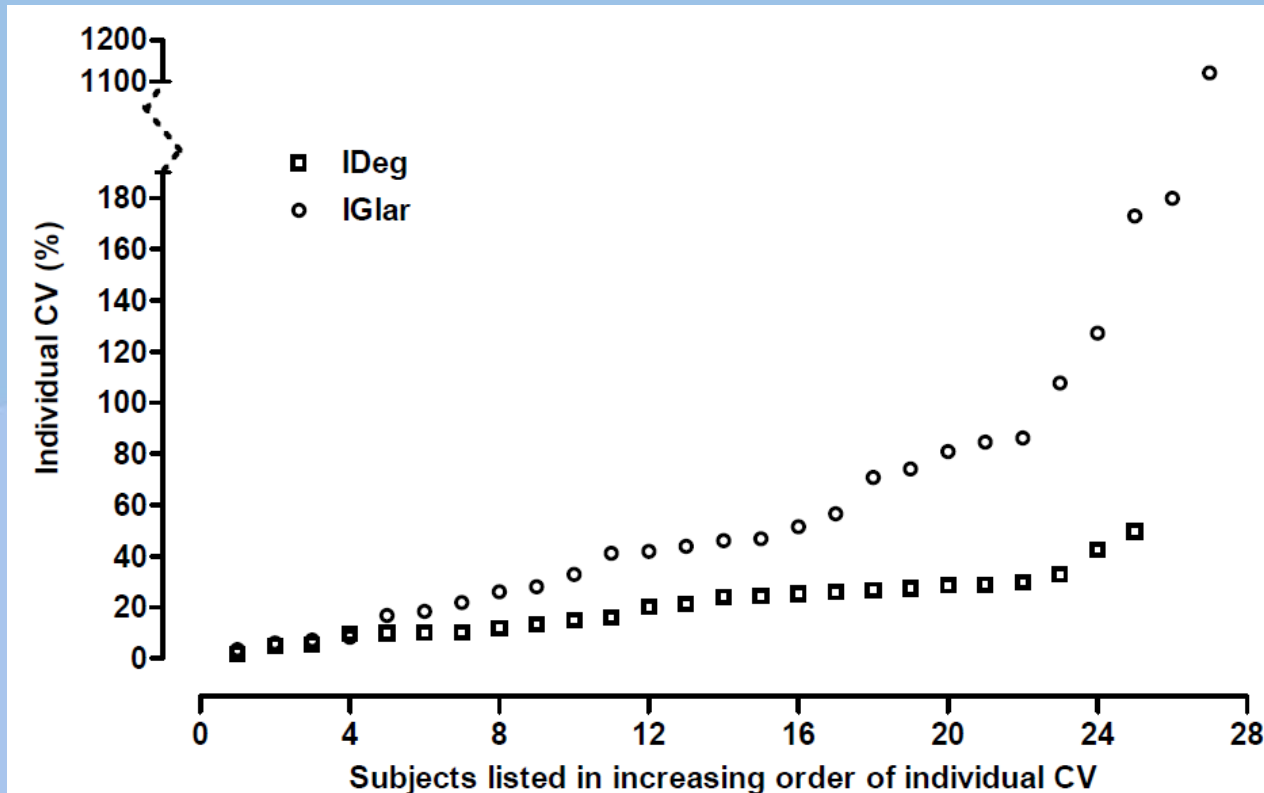
Heise *et al. Diabetes, Obes Metab* (2012) 14:944-950

Insulin degludec Profile: Ultralong acting, flat and stable

- **Stable:** Euglycemic clamp at steady state

steady state after 2-3 days

T1DM



Phase 3a clinical trial programme: Summary of key clinical outcomes vs. IGlAr

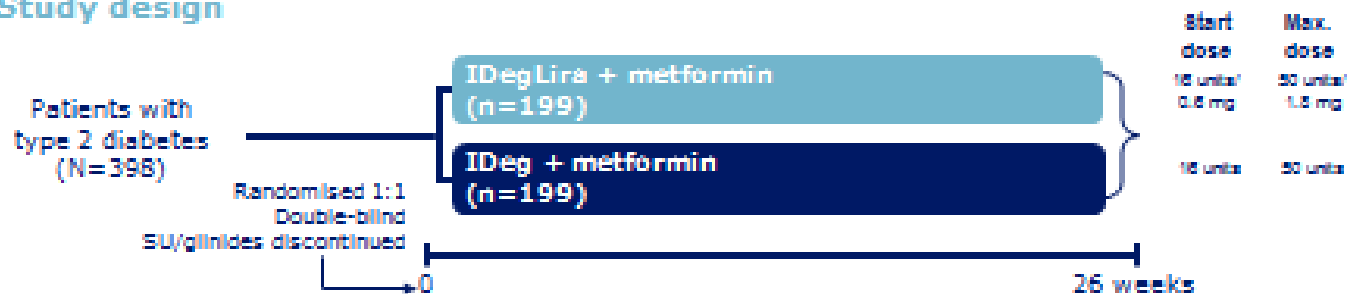
Trial	Population	Duration (wks)	Efficacy		Hypoglycaemia	
			Non-inf. HbA _{1c}	FPG (mmol/L [mg/dL])	Total	Nocturnal
ONCE LONG	Insulin naïve, T2	52	✓	-0.43 [-7.74]	↓18%	↓36%
LOW VOLUME	Insulin naïve, T2	26	✓	-0.42 [-7.56]	↓14%	↓36%
BB	Previously treated with insulin, T2	52	✓	-0.29 [-5.23]	↓18%	↓25%
T1 BB LONG	Type 1	52	✓	-0.29 [-5.95]	↑7%	↓25%
FLEX	Type 2, insulin naïve and insulin treated	26	✓	-0.42	↑3%	↓23%
FLEX T1	Type 1, basal bolus treatment	26	✓	-0.05	↑3%	↓40%
FLEX T1 EXTN	Type 1, basal bolus treatment	53	(NS)	-1.07	↑9%	↓25%

Degludec significantly better

Non-significant difference

Xultophy

DUAL II Study design



Inclusion criteria

- Type 2 diabetes
- HbA_{1c} 7.5-10%
- BMI ≥ 27 kg/m²
- Age ≥ 18 years
- Basal insulin (20-40 U) + metformin +/- SU or glinides

Titration algorithm: IDegLira and IDeg

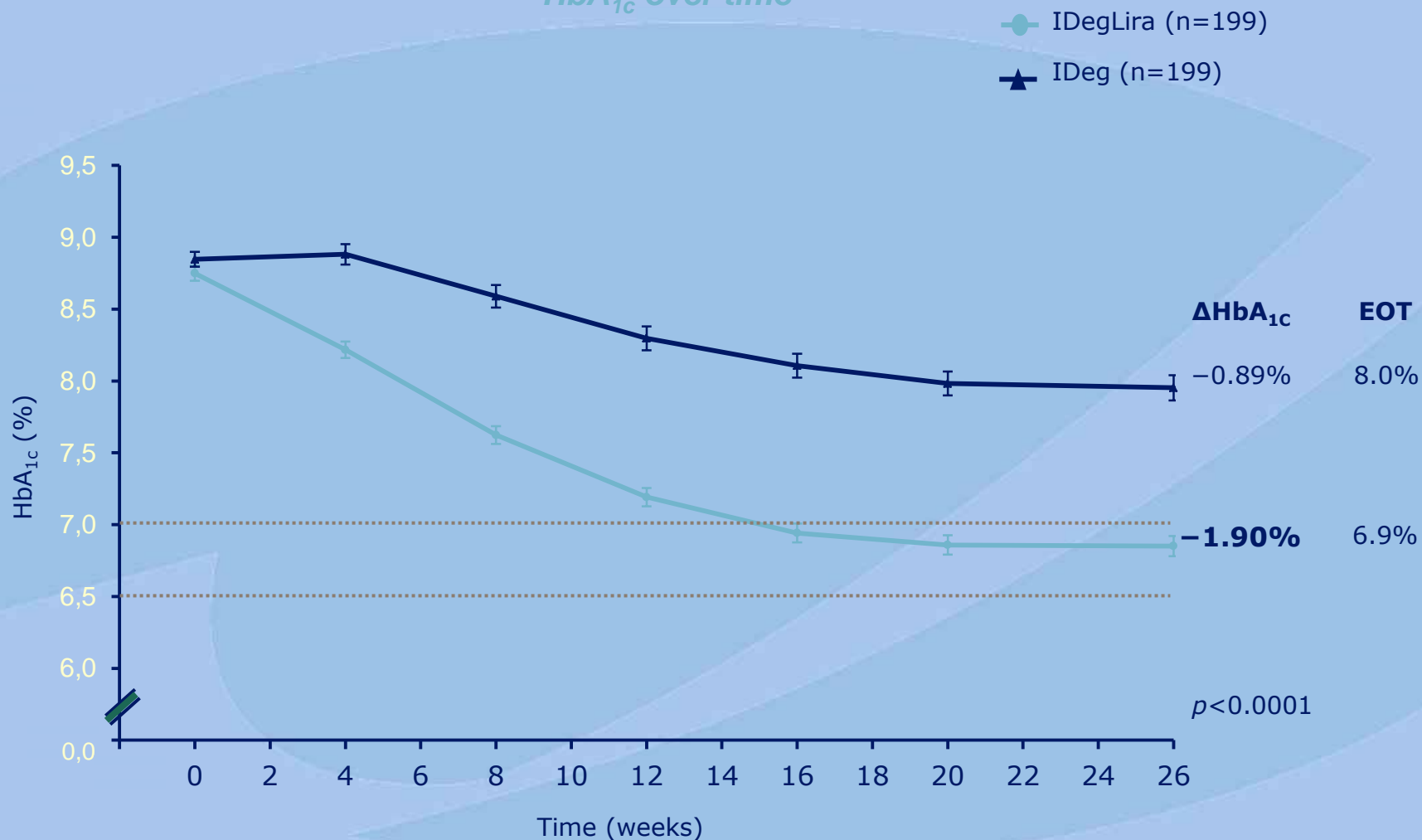
Mean FPG*		Dose change
mmol/L	mg/dL	dose steps/units
<4.0	<72	-2
4.0-5.0	72-90	0
>5.0	>90	+2

*Adjustments performed twice weekly based on mean of three preceding fasting self-measured blood glucose values obtained prior to dosing adjustment days
 Suss et al. Diabetes Care 2014;37:2928-33



DUAL II

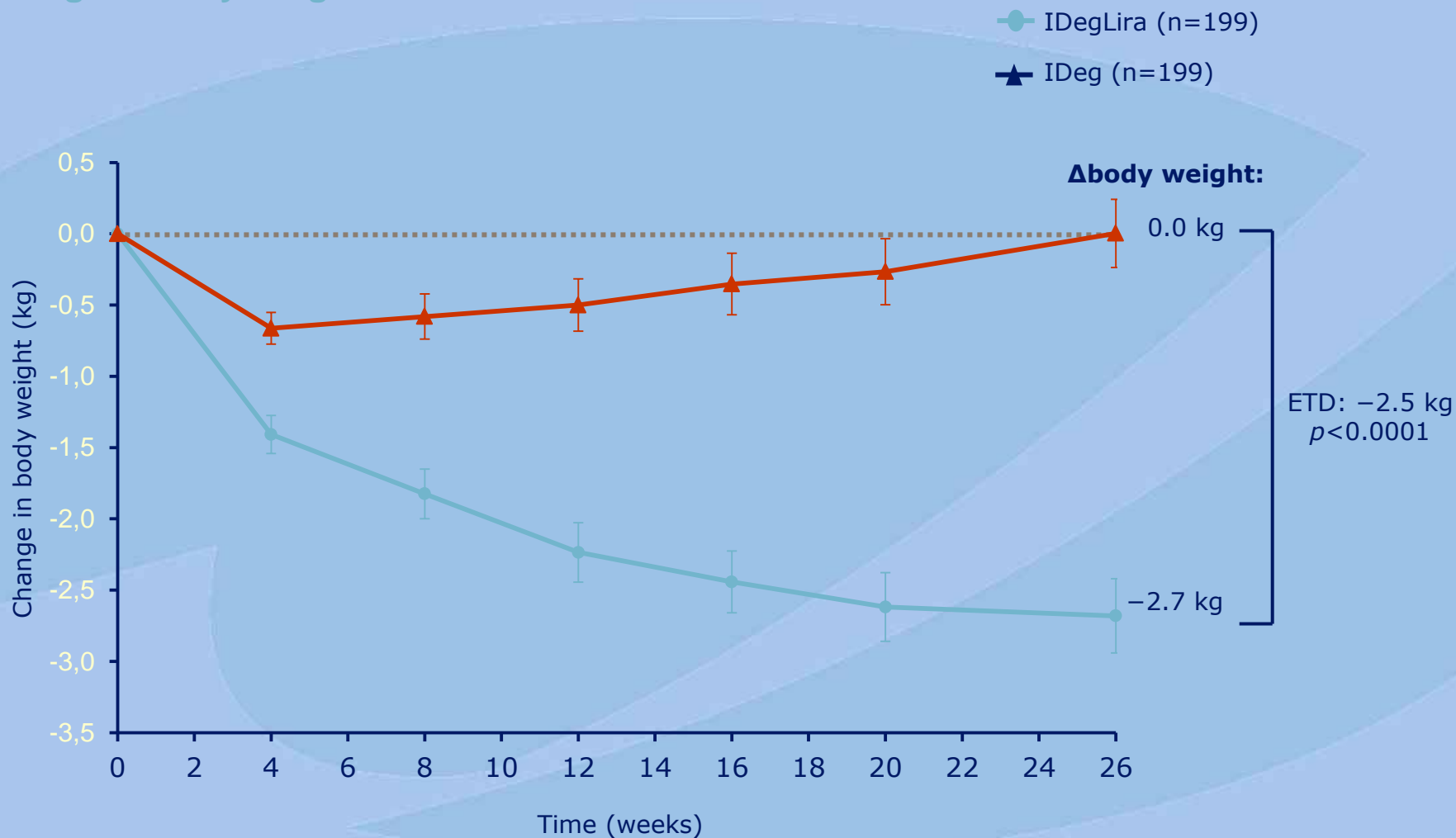
HbA_{1c} over time



IDeg maximum dose was 50 units per day
 Data are mean \pm SE
 EOT, end-of-trial

DUAL II

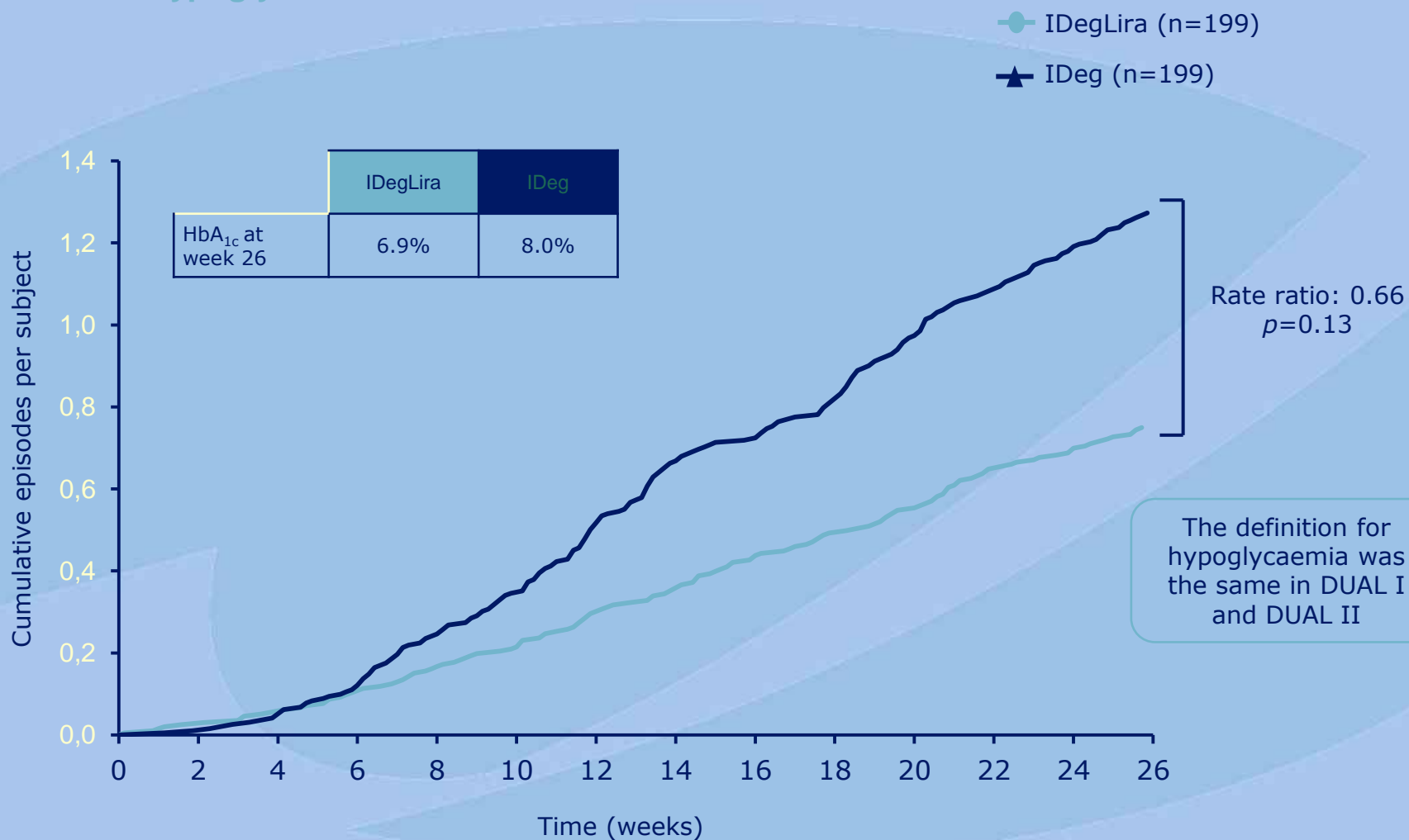
Change in body weight over time



IDeg maximum dose was 50 units per day
Data are mean \pm SE

DUAL II

Confirmed hypoglycaemia



IDeg maximum dose was 50 units per day
Data are mean

DUAL V

Confirmed hypoglycaemia

	IDegLira (n=278)		IGlar (n=279)	
	% subjects (# subjects with at least one episode)	Rate (episodes/ PYE)	% subjects (# subjects with at least one episode)	Rate (episodes/ PYE)
Severe	0% (0/278)	–	0.4 % (1/279)	0.007
Confirmed	28.4% (79/278)	2.23	49.1% (137/279)	5.05
Nocturnal	6.1% (17/278)	0.22	24.4% (68/279)	1.23

Data are based on SAS

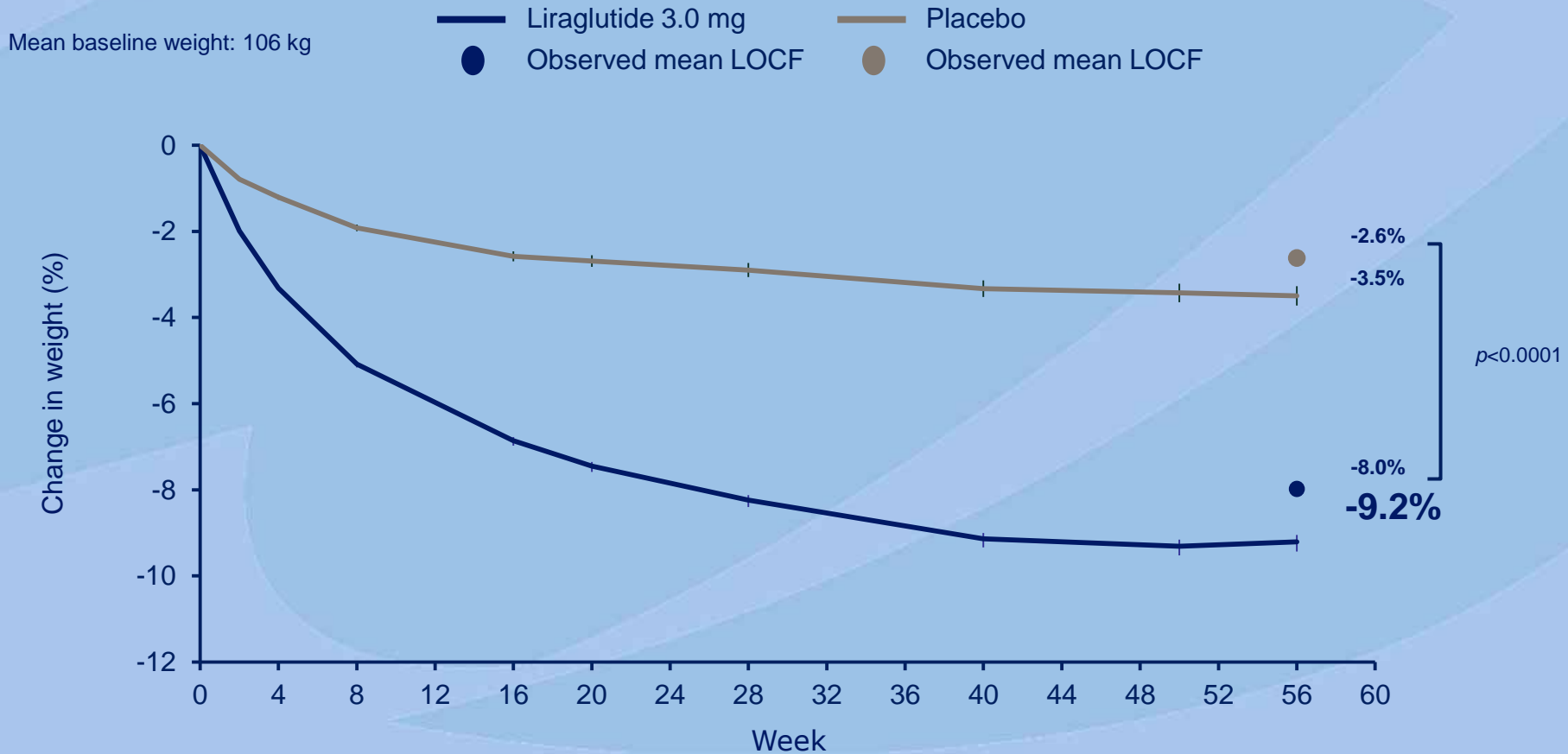
Nocturnal hypoglycaemia was defined as between 00:01–05:59 (inclusive)

PYE, patient-year of exposure

Buse *et al. Diabetes* 2015;64(Suppl. 1):A43–A44 (Abstract 166-OR)

Saxenda® delivers significant and sustained weight loss in SCALE Obesity and Prediabetes

Mean weight loss over time



FAS, fasting visit data only. Line graphs are observed means (\pm SE). Statistical analysis is ANCOVA.
FAS, full analysis set; LOCF, last observation carried forward; SE, standard error

Saxenda[®] delivered results beyond weight loss

- ◆ Patients also experienced significant improvements in multiple cardiometabolic risk factors



Weight



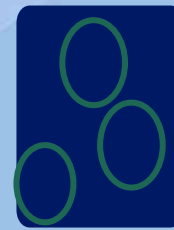
Waist
circumference



Blood glucose



Blood pressure



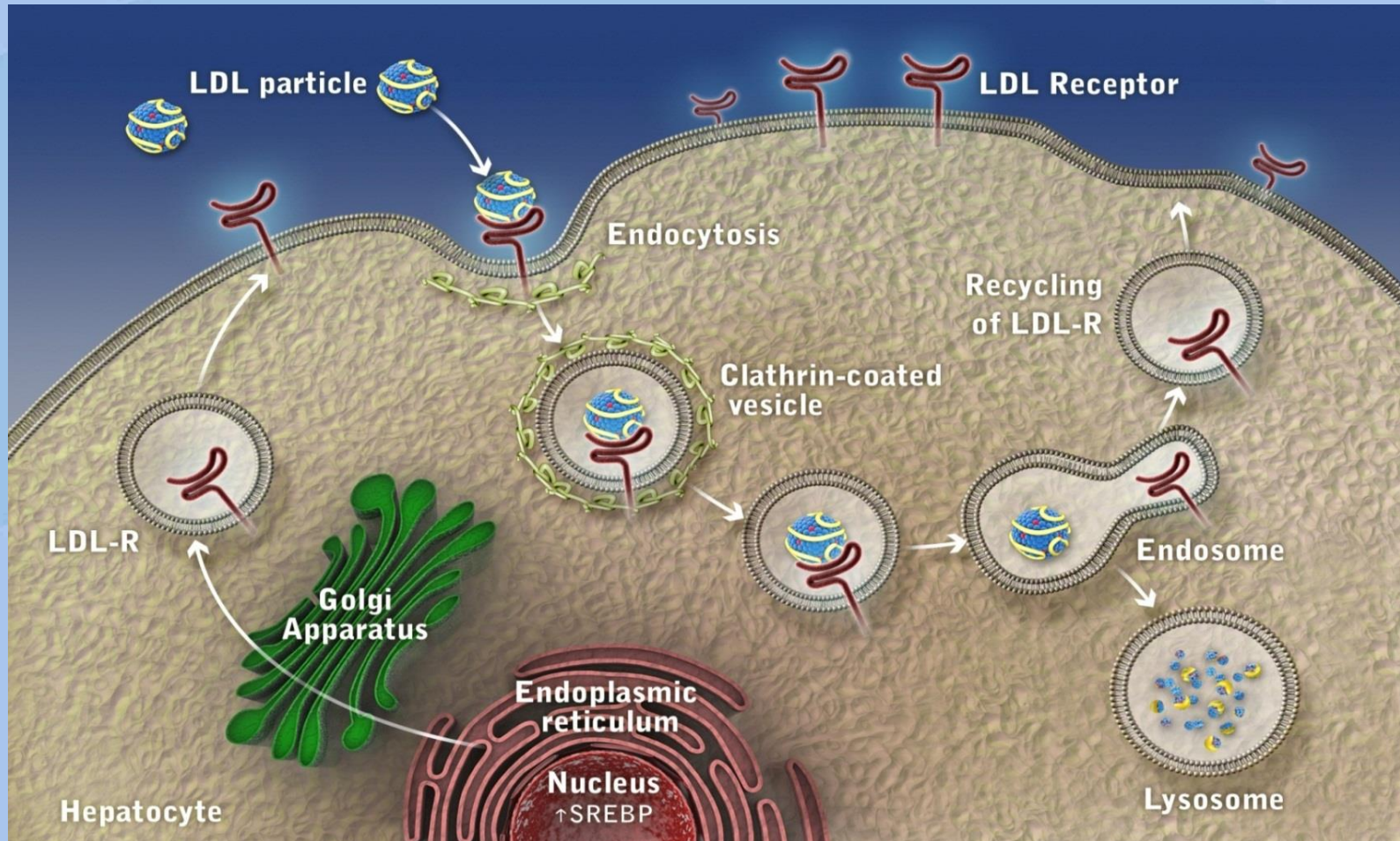
Lipids

Lipiden

◆ Atozet

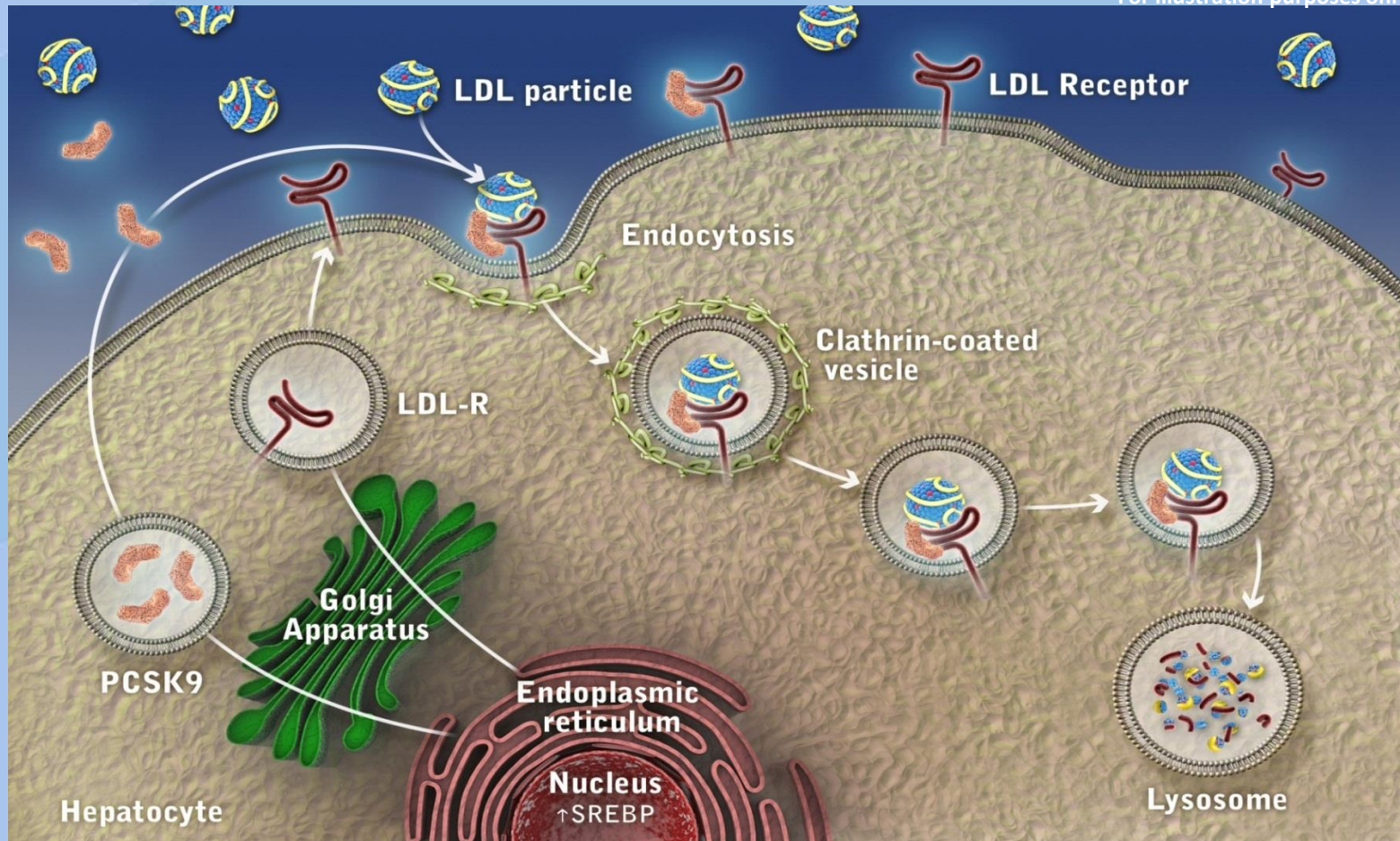
- Atorvastatine 10/20/40/80 mg + ezetimibe 10 mg
- Terugbetaling voor diabetes zo men het objectief van 70 mg/dl LDL-cholesterol niet haalt
- Inegy (simvastatine 20/40 mg + ezetimine 10 mg):
 - >100 mg/dl
 - DM1 met microalbuminurie
 - DM2 ouder dan 40 jaar
 - iets duurder, voor iets minder efficiëntie

Rol en Functie van de LDL-Receptor



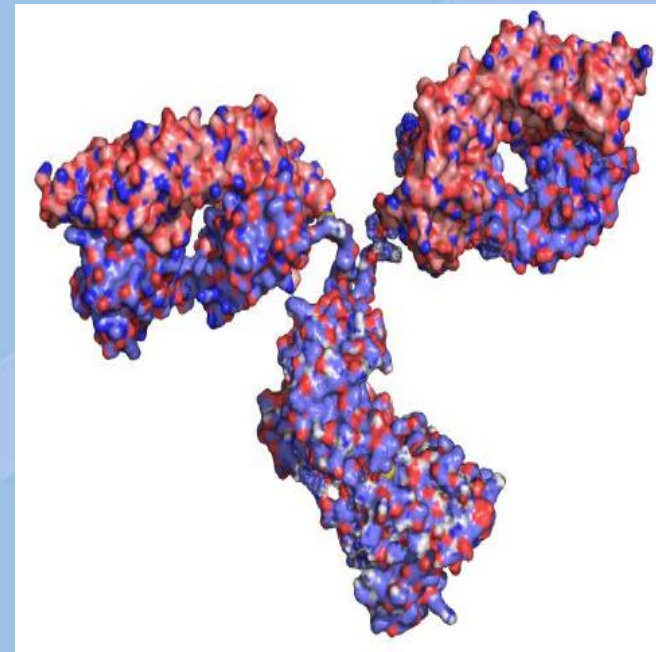
Role van PCSK9 in the regulatie van LDL Receptor Expressie

For illustration purposes only

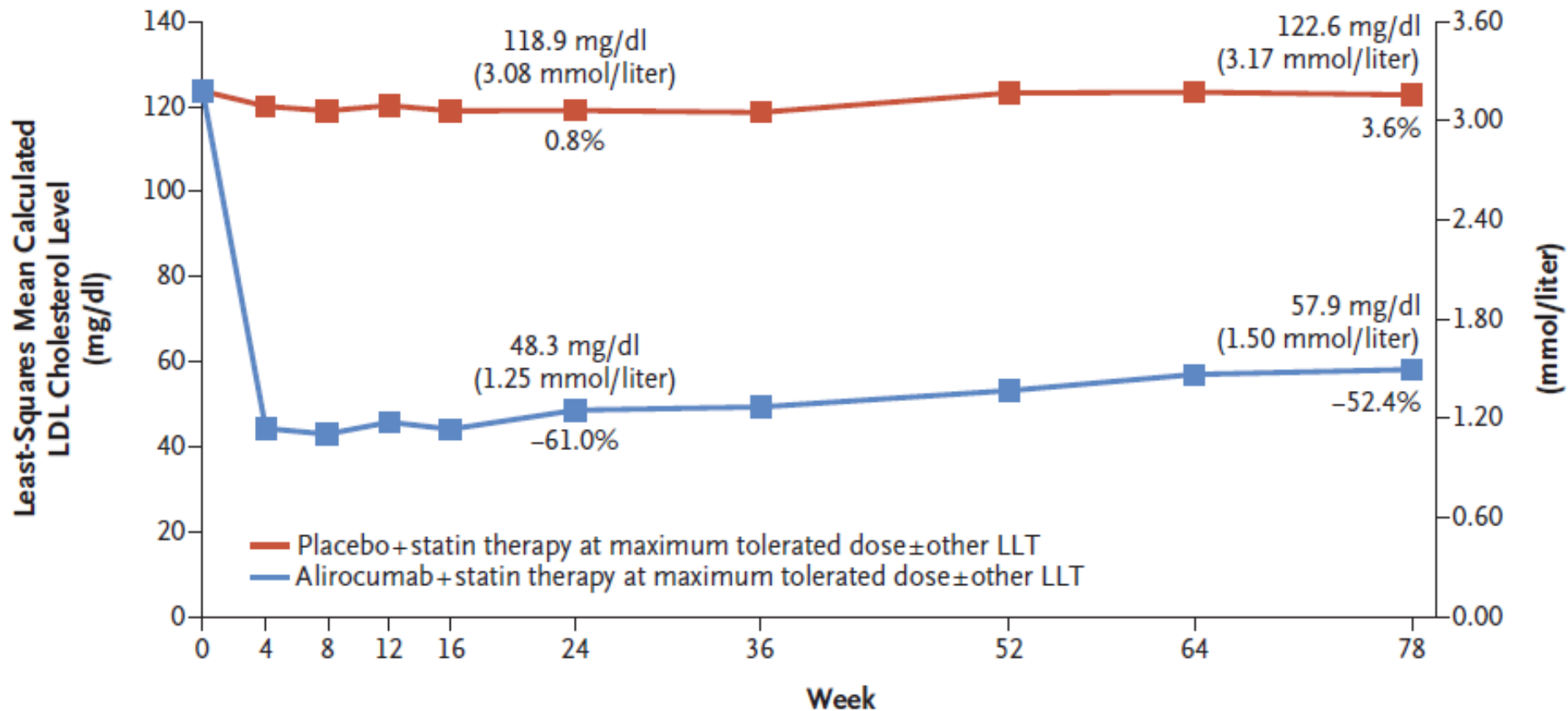


Praluent[®] (Alirocumab)

- ♦ Volledig human mAb
- ♦ Bind met hoge affiniteit aan PCSK9 en blokkeerd de interactie met LDL-R
- ♦ EMA 28/9/2015: Geïndiceerd voor behandeling van primaire hypercholesterolemie (famiale en niet-familiale hypercholesterolemie) en voor gemengde dyslipidemie.
 - In combinatie met een statine en/of een ander lipide verlagend geneesmiddel aan de maximaal tolereerbare dosis OF
 - In monotherapie of in associatie met andere lipide verlagende geneesmiddelen bij patiënten die statine-intolerant zijn
- ♦ Subcutane injectie van 1ml, dt 1x/2 weken



Long TERM studie: Alirocumab behoudt een Consistente LDL-C Reductie gedurende 52 Weken



¹ Robinson JG et al. *NEJM* 2015; 372:1489-99.

Andere middelen

- ◆ Evolocumab (Repatha): in VS goedgekeurd