

Dapagliflozin visade bibehållen glykemisk kontroll och viktreduktion i studie av typ 2-diabetes där metformin inte gett tillräcklig kontroll

2011-06-27

Bristol-Myers Squibb Company och AstraZeneca tillkännagav idag resultaten från en undersökande 78-veckors långtidsuppföljning av en fas 3-studie som visade att dapagliflozin som tillägg till metformin under 102 veckor bibehöll en större genomsnittlig minskning av blodsockernivån (glykosylerat hemoglobin eller HbA1c) från utgångsvärdet hos patienter med typ 2-diabetes, vilka var otillräckligt kontrollerade med enbart metformin, jämfört med de som fick placebo plus metformin. Minskningarna varierade från -0,48 procentenheter hos patienter som fick dapagliflozin 2,5 mg plus metformin till -0,78 procentenheter hos patienter som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin, jämfört med 0,02 procentenheter hos patienter som fick placebo plus metformin. Effekten utvärderades endast som ett undersökande effektmått; långtidsuppföljningen var främst utformad för att utvärdera säkerheten. Biverkningar, allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till behandlingsavbrott var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Händelser som tyder på genitala infektioner och urinvägsinfektioner var vanligare i dapagliflozingrupperna. Resultaten presenterades vid American Diabetes Associations Scientific Sessions.

Förutom bibehållna minskade blodsockernivåer, visade 102-veckorsstudien resultat från ytterligare undersökande effektvariabler, inklusive fasteblodsocker (FPG) och genomsnittlig förändring av kroppsvikt från utgångsvärdet. Båda dessa variabler var bibehållna vid 102 veckor hos patienter med typ 2 diabetes där metformin inte gett tillräcklig kontroll, jämfört med placebo plus metformin.

Tecken, symtom eller annat som tydde på genitala infektioner eller urinvägsinfektioner var vanligare hos patienter på dapagliflozin som tillägg till metformin. Dessa händelser var proaktivt övervakade, och de flesta patienter svarade på standardbehandling. En episod som tydde på urinvägsinfektion ledde till behandlingsavbrott. Andra vanligt förekommande biverkningar inkluderade ryggsmärtor, influensa, diarré, huvudvärk, nasofaryngit, infektion i de övre luftvägarna, nedsatt njurfunktion eller njursvikt och hypoglykemier. Dessutom diagnostiserades en patient som behandlades med dapagliflozin 5 mg med cancer i urinblåsan. En kvinna som behandlades med 10 mg dapagliflozin diagnosticerades med bröstcancer.

"Denna studie av dapagliflozin som tillägg till metformin under 102 veckor tyder på att läkemedlet har större och varaktiga förbättringar av den glykemiska kontrollen och

News Release

bibehållen minskning av kroppsvikten jämfört med placebo", säger Cliff Bailey, professor i klinisk forskning och chef för diabetesforskning vid Aston University, Birmingham, Storbritannien. "Information från denna studie bidrar med ytterligare kunskap om hur dapagliflozin och kan hjälpa sjukvården att bättre förstå verkningsmekanismen hos SGLT2-hämmare."

De inledande 24-veckorsresultaten från studien presenterades under årsmötet för EASD 2009. En ansökan om godkännande för dapagliflozin mottogs av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i mars 2011 och ett så kallat PDUFA-datum sattes till 28 oktober, 2011. Dessutom mottogs en ansökan av Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA i januari 2011. Vid ett godkännande skulle dapagliflozin - en SGLT2-hämmare som verkar i njurarna - kunna bli först i en ny klass av insulinoberoende, orala läkemedel för typ 2-diabetes.

BAKGRUND:

Om studien

Studien var 24-veckors, fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad med en 78-veckors förlängning. Det primära effektmåttet vid 24 veckor jämförde genomsnittlig förändring av HbA1c från utgångsvärdet för varje behandlingsarm med dapagliflozin jämfört med placebo. 78-veckorsförlängningen var utformad för att utvärdera säkerheten vid långtidsbehandling med dapagliflozin, liksom förändringar från utgångsvärdena av HbA1c, FPG och vikt över 102 veckors behandling.

I studien ingick 546 vuxna med typ 2-diabetes (ålder ≥ 18), vars HbA1c var mellan 7% (DCCT) och 10% (DCCT). Efter en två veckors initieringsfas, randomiserades patienterna till en av fyra behandlingsgrupper: dapagliflozin 2,5 mg (n = 137), dapagliflozin 5 mg (n = 137), dapagliflozin 10 mg (n = 135) eller placebo (n = 137). Patienter i alla armar fick också minst 1500 mg metformin per dag. 483 patienter slutförde den första 24-veckorsstudien. 476 patienter gick in i 78-veckorsförlängningen, och av dessa fullföljde 339 patienter. Antalet patienter som fullföljande studien var lägre i placebogrupperna (63,5%) än i dapagliflozingrupperna (68,3% -79,8%).

Fler patienter som fick placebo (23,5%) avbröt under förlängningsperioden på grund av bristande effekt jämfört med dapagliflozingrupperna (13,3%, 13,9% och 7,6% för dapagliflozin 2,5 mg, 5 mg och 10 mg). Andelen patienter som fick ytterligare en glukossänkande behandling ("rescued") eller som inte fortsatte sitt deltagande i studien då de inte nådde sina glykemiska mål var vid vecka 102 större för placebogrupperna (83/137 [60,6%]) än för dapagliflozin 2,5 mg (71 / 137 [51,8%]), dapagliflozin 5 mg (63 / 137 [46,0%]) och dapagliflozin 10 mg (57 / 135 [42,2%]) grupperna.

Studieresultat: Effektmått

Efter 102 veckor var förändringen från utgångsvärdet i HbA1c hos patienter som fick placebo plus metformin 0,02 procentenheter, jämfört med -0,48 procentenheter för patienter som fick dapagliflozin 2,5 mg plus metformin, -0,58 procentenheter för patienter som fick dapagliflozin 5 mg plus metformin och -0,78 procent för patienter som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin.

News Release

Den genomsnittliga förändringen från utgångsvärdet i FPG vid vecka 102 hos patienter som fick placebo plus metformin var -10,4 mg / dL, jämfört med -19,3 mg / dL för patienter som fick dapagliflozin 2,5 mg plus metformin, -24,5 mg / dL för patienter som fick dapagliflozin 5 mg plus metformin och -26,4 mg / dL för patienter som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin.

Den genomsnittliga förändringen av kroppsvikt från utgångsvärdet vid vecka 102 hos patienter som fick placebo plus metformin var + 1,36 kg, jämfört med -1,10 kg för patienter som fick dapagliflozin 2,5 mg plus metformin, -1,70 kg för patienter som fick dapagliflozin 5 mg plus metformin och -1,74 kg för patienter som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin.

Den justerade andelen av patienter som fick placebo plus metformin och uppnådde HbA1c på mindre än 7 procent (DCCT) vid 102 veckor var 15,4 procent, jämfört med 20,7 procent för patienter som fick dapagliflozin 2,5 mg plus metformin, 26,4 procent för patienter som fick dapagliflozin 5 mg plus metformin och 31,5 procent för patienter som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin.

Studieresultat: Säkerhetsresultat

111 patienter per grupp (81,0% - 82,2%) rapporterade minst en biverkan. Frekvensen av händelser som tyder på urinvägsinfektioner hos patienter som fick placebo plus metformin var 8,0%, jämfört med 8,0% för patienter som fick dapagliflozin 2,5 mg plus metformin, 8,8% för patienter som fick dapagliflozin 5 mg plus metformin och 13,3% för patienter som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin.

Frekvensen av händelser som tyder på genitala infektioner hos patienter som fick placebo plus metformin var 5,1%, jämfört med 11,7% för patienter som fick dapagliflozin 2,5 mg plus metformin, 14,6% för patienter som fick dapagliflozin 5 mg plus metformin och 12,6% för patienter som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin.

Av de patienter som behandlades med placebo plus metformin fick 5,8% minst en hypoglykemisk händelse, jämfört med 3,6% av patienterna som fick dapagliflozin 2,5 mg plus metformin, 5,1% av patienterna som fick dapagliflozin 5 mg plus metformin och 5,2% av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin. Det förekom inga allvarliga hypoglykemier.

Nedsatt njurfunktion eller njursvikt rapporterades hos 1,5% av patienterna som behandlades med placebo plus metformin, jämfört med 4,4% av patienterna som fick dapagliflozin 2,5 mg plus metformin, 2,9% av patienterna som fick dapagliflozin 5 mg plus metformin och 1,5% av patienterna som fick dapagliflozin 10 mg plus metformin.

Ett fall av cancer i urinblåsan rapporterades i gruppen som behandlades med dapagliflozin 5 mg, inget rapporterades i placebogruppen eller grupperna som behandlades med dapagliflozin 2,5 mg eller dapagliflozin 10 mg. Ett fall av bröstcancer rapporterades i gruppen som behandlades med dapagliflozin 10 mg, inget rapporterades i placebogruppen eller grupperna som behandlades med dapagliflozin 2,5 mg eller 5 mg.

Uppdatering av maligniteter i dapagliflozins övergripande säkerhetsprofil

I det kliniska programmet för dapagliflozin fanns ingen övergripande obalans vad gäller maligna tumörer. Dock var det obalans gällande två tumörtyper. Nio fall av cancer i urinblåsan observerades hos 5 478 patienter på dapagliflozin och ett fall av cancer i urinblåsan observerades hos 3 156 patienter i kontrollgrupperna. Sex av dessa 10 personer hade hematuri (blod i urinen) vid baslinjen och fem diagnostiserades inom ett år efter

News Release

studiens start. Nio fall av bröstcancer observerades hos 2 223 kvinnor på dapagliflozin och ett fall observerades hos 1 053 kvinnor i kontrollgrupperna. Alla diagnostiserades inom ett år efter studiens start.

I prekliniska studier visade sig inte dapagliflozin vara genotoxiskt eller cancerframkallande och substansen har ingen känd "off-target" farmakologi. SGLT2 uttrycks inte i bröstet eller i urinblåsan.

Dessa kliniska och prekliniska data har delats med FDA och andra läkemedelsmyndigheter och kommer att tas upp på den schemalagda Metabolic Drugs Advisory Committee (EMDAC) den 19 juli 2011.

Om typ 2-diabetes

Under 2010 beräknades diabetes påverka nästan 300 miljoner människor i åldrarna 20-79 i hela världen. På grund av åldrande befolkning och ökande övervikt, beräknas prevalensen av diabetes uppgå till nästan 440 miljoner år 2030. Typ 2-diabetes står för cirka 90 till 95% av alla fall av diagnostiserad diabetes hos vuxna. Typ 2-diabetes är en kronisk, progressiv sjukdom som karakteriseras av insulinresistens och / eller dysfunktion i betacellerna i bukspottkörteln, vilket minskar insulinkänslighet och -utsöndring, vilket leder till förhöjda glukosnivåer. Med tiden bidrar denna ihållande hyperglykemi till att förvärra insulinresistens och ytterligare minska betacellernas funktion. Hittills har behandlingar för typ 2-diabetes i huvudsak inriktad på insulinberoende mekanismer. Dapagliflozin agerar oberoende av insulin.

Det finns betydande behov av bättre behandling eftersom nästan hälften av patienterna fortfarande inte når mål på sina glukossänkande behandlingar. Många patienter med typ 2-diabetes har ytterligare co-morbiditet (exempelvis fetma), vilket kan komplicera den glykemiska kontrollen.

Om SGLT2-hämning

Njuren spelar en viktig roll i glukosbalans och filtrerar normalt ~ 180 g glukos varje dag, och nästan all glukos reabsorberas tillbaka i omlopp igen. SGLT2 är den huvudsakliga natrium-glukostransportören i njuren och är en insulin-oberoende väg för reabsorption av glukos tillbaka in i blodet.

Samarbetet mellan AstraZeneca och Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb och AstraZeneca inledde sitt samarbete i januari 2007, med målet att möjliggöra för företagen att genomföra forskning, utveckling och marknadsföring av utvalda läkemedel mot typ 2-diabetes. Samarbetet mellan Bristol-Myers Squibb och AstraZeneca syftar till att förbättra diabetesvården globalt, ge bättre behandlingsresultat och därmed en ny standard för behandling av typ 2-diabetes samt leverera innovativa mediciner som hjälper patienter övervinna svåra sjukdomar.

Om Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb är ett globalt bioteknologiskt läkemedelsföretag, ett så kallat biopharmaföretag, som verkar för att upptäcka, utveckla och leverera innovativa läkemedel som hjälper patienter övervinna allvarliga sjukdomar. För mer information besök www.bms.se eller www.bms.com.

News Release

Om AstraZeneca

AstraZeneca är ett globalt, innovativt bioläkemedelsföretag med fokus på forskning, utveckling och marknadsföring av receptbelagda läkemedel inom områdena mage/tarm, hjärta/kärl, neurovetenskap, andningsvägar och inflammation, cancer samt infektionssjukdomar. AstraZeneca är verksamt i över 100 länder och våra innovativa läkemedel används av miljontals patienter världen över.

För mer information, se www.astrazeneca.se och www.astrazeneca.com.

Kontaktpersoner:

Ann-Leena Mikiver, presschef, tel: 08-553 26020, mob: 070-742 88 36

Karl Hård, Investor Relations, tel: +44 207 604 8123, mob: +44 7789 654 364