**Μελέτη Αξιολόγησης των Καρδιαγγειακών Εκβάσεων Με τη Σιταγλιπτίνη (TECOS)**

**Υπόβαθρο και Χρονοδιάγραμμα μελέτης**

H TECOS ήταν μια μελέτη καθοδηγούμενη από συμβάντα για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας καρδιαγγειακής ασφάλειας της προσθήκης σιταγλιπτίνης στη συνήθη θεραπεία, σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία χωρίς σιταγλιπτίνη, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο. Η πρωτεύουσα υπόθεσητης μελέτης ΚΑ ασφάλειας TECOS ήταν να επιβεβαιώσει ότι η σιταγλιπτίνη μαζί με τη συνήθη θεραπεία δεν παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο (μη κατωτερότητα) για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (το οποίο ορίζεται ως ο χρόνος έως το πρώτο επιβεβαιωμένο επεισόδιο: καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού, ή νοσηλείας λόγω ασταθούς στηθάγχης), σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία χωρίς τη λήψη σιταγλιπτίνης.

Για τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας TECOS, παρακαλώ αναφερθείτε στο σύνδεσμο [www.TECOSCVSafetyTrial.com](http://www.TECOSCVSafetyTrial.com)

* Η επίτευξη παρεμφερούς γλυκαιμικού ελέγχου (γλυκαιμικών ισορροπιών) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας είναι ένα στοιχείο σχεδιασμού της μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας TECOS, που στόχο έχει να ελαχιστοποιήσει οποιαδήποτε επίδραση μπορεί να έχει ο έλεγχος της γλυκόζης στις καρδιαγγειακές εκβάσεις.
* Στη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας TECOS συμμετείχαν 14.724 ασθενείς από 38 χώρες, μεταξύ Δεκεμβρίου 2008 και Ιουλίου 2012. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών στην TECOS υπολογίζεται σε περίπου 3 χρόνια. ii

Η TECOS είχε επικεφαλής μια ανεξάρτητη ακαδημαϊκή ερευνητική συνεργασία μεταξύ της Ομάδας Δοκιμών Διαβήτη (DTU) του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης και του Ινστιτούτου Κλινικών Δοκιμών του Πανεπιστημίου Ντιούκ (DCRI) και χορηγήθηκε από την MSD. i Οι ακαδημαϊκοί επικεφαλής ήταν οι: iii

* Ρούρι Χόλμαν, FmedSci FRCP, Καθηγητής και Διευθυντής, Μονάδα Κλινικών Δοκιμών Διαβήτη, Πανεπιστήμιο Οξφόρδης (συν-διευθύνων)
* Έρικ Πέτερσον, M.D., MPH, Εκτελεστικός Διευθυντής του Ινστιτούτου Κλινικών Δοκιμών Ντιούκ, Καθηγητής Φαρμακολογίας, Τμήμα Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Ντιούκ (συν-διευθύνων μελέτης από την 25η Μαρτίου, αντικαθιστώντας τον Ρόμπερτ Κάλιφ, M.D., αντι-καγκελάριο Κλινικής και Μεταφραστικής Έρευνας, Καθηγητή Φαρμακολογίας, Τμήμα Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Ντιούκ,
* Πωλ Άρμστρονγκ, M.D., Καθηγητής Ιατρικής, Τμήμα Καρδιολογίας, Πανεπιστήμιο Αλμπέρτα
* Τζον Μπιούζ, M.D., Ph.D., Καθηγητής Ιατρικής, Επικεφαλής Τμήματος Ενδοκρινολογίας, Εκτελεστικός Συνεργαζόμενος Πρύτανης Κλινικών Ερευνών, Πανεπιστήμιο Βόρειας Καρολίνας Τσάπελ Χιλ
* Ρόμπερτ Τζός, M.D., Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Τορόντο
* Τζον Λάχιν, Sc.D., Ερευνητικός Καθηγητής Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, Βιοστατιστικό Κέντρο, Πανεπιστήμιο Τζορτζ Ουάσιγκτον
* Ντάρεν ΜακΓκουάιρ, M.D., Καθηγητής Παθολογίας Διευθυντής, Μονάδα Καρδιολογικών Κλινικών Δοκιμών, Πανεπιστήμιο Τέξας Νοτιοδυτικό Ιατρικό Κέντρο
* Έμπερχαρντ Στάντλ, M.D., Καθηγητής Ιατρικής, Ομάδα Έρευνας Διαβήτη του Μονάχου/Ινστιτούτο Έρευνας Διαβήτη
* Φρανς Βαν δε Βέρφ, M.D., PhD., Καθηγητής Καρδιολογίας, Πρόεδρος του Τμήματος Καρδιολογίας, Καθολικό Πανεπιστήμιο Λέβεν

**Σχετικά με τη σιταγλιπτίνη**

Η σιταγλιπτίνη ενδείκνυται ως επιπρόσθετη στη δίαιτα και την άσκηση σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου: ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με δίαιτα και άσκηση μόνον και για της οποίους η μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή μη ανεκτικότητας ή ως διπλός ή τριπλός συνδυασμός με άλλα φάρμακα και ινσουλίνη όταν αυτά δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Η σιταγλιπτίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του προϊόντος και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή για την αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ).

Της κλινικές μελέτες μονοθεραπείας και συνδυασμού με της παράγοντες, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της σιταγλιπτίνης περιελάμβαναν υπογλυκαιμία, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πονοκέφαλο και περιφερικό οίδημα, ενώ η υπογλυκαιμία έχει αναφερθεί και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι ασθενείς που λαμβάνουν σιταγλιπτίνη θα πρέπει να ενημερώνουν άμεσα το θεράποντα ιατρό της και, ενδεχομένως, να διακόπτουν το φάρμακο σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρού, επίμονου πόνου στην κοιλιά ή αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων, καθώς, μετά την κυκλοφορία της σιταγλιπτίνης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας και σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς που ελάμβαναν το φάρμακο.

|  |  |
| --- | --- |
| **Σχεδιασμός μελέτης καρδιαγγειακής ασφάλειας TECOS*** **Πρωτεύουσα υπόθεση**: Επιβεβαίωση μη αυξημένου κινδύνου (μη-κατωτερότητα) για το πρωτεύον τελικό σημείο που ορίζεται ως ο χρόνος μέχρι το πρώτο σημαντικό επιβεβαιωμένο καρδιαγγειακό σύμβαμα ή MACE+.
* **Πληθυσμός μελέτης**: Ασθενείς ηλικίας ≥50 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2; Επιβεβαιωμένη αγγειακή νόσο στις στεφανιαίες, εγκεφαλικές και περιφερειακές αρτηρίες και αρχικό σημείο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνηςb μεταξύ 6,5 και 8 και σταθερή δόση για 3 μήνες σε:
	+ Μονοθεραπεία ή διπλό συνδυασμό θεραπείας με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη ή / και σουλφονυλουρία ή
	+ Ινσουλίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σταθερή δόση μετφορμίνης
* **Σχήματα θεραπείας**: σιταγλιπτίνη και συνήθης θεραπεία a έναντι εικονικού φαρμάκου και συνήθους θεραπείας
* **Μελέτη καθοδηγούμενη από τα συμβάματα**: Ολοκλήρωση μελέτης με βάση την επίτευξη αριθμού 1.300 ασθενών με επιβεβαιωμένες πρωτεύουσες εκβάσεις καρδιαγγειακών επεισοδίων c,ii
* **Πρωτεύον τελικό σημείο**: Χρόνος μεταξύ τυχαιοποίησης και πρώτου επιβεβαιωμένου επεισοδίου MACE+
* **Κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία:** Σύνθετο τελικό σημείο οριζόμενο ως ο χρόνος έως τον πρώτο επιβεβαιωμένο θάνατο ΚΑ αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, και μη θανατηφόρο ΑΕΕ (MACE); Ο χρόνος έως την εμφάνιση των επιμέρους συνιστωσών του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου; Χρόνος έως την επέλευση θανάτου από οποιαδήποτε αιτία; Χρόνος έως την εισαγωγή σε νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
 | **Χρονολόγιο TECOS****2006*** Η σιταγλιπτίνη εγκρίθηκε της ΗΠΑ και το Μεξικό

**2007*** Επιπρόσθετες κανονιστικές εγκρίσεις για τη σιταγλιπτίνη αρχίζουν παγκοσμίως

**2008*** Το πρωτόκολλο της καρδιαγγειακής μελέτης ασφαλείας TECOS συντάχθηκε από την MSD, σε συνεργασία με μία ακαδημαϊκή ερευνητική σύμπραξη της Μονάδας Δοκιμών για τον Διαβήτη του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης και του Ιδρύματος Κλινικών Ερευνών του Πανεπιστημίου Ντιούκ vii
* *Νοέμβριος*: Η MSD ανακοινώνει την δοκιμή καρδιαγγειακής ασφάλειας TECOS για την αξιολόγηση της καρδιαγγειακής ασφάλειας της σιταγλιπτίνης
* *Δεκέμβριος*: Εγγράφεται ο πρώτος ασθενής i

**2010*** *Σεπτέμβριος*: Το Πρωτόκολλο τροποποιήθηκε για να επιτραπεί η χρήση της ινσουλίνης κατά την έναρξη της διαδικασίας.

**2012*** Ι*ούλιος*: Η TECOS πέτυχε την εγγραφή του πλήρους αριθμού ασθενών ix

**2013*** *Οκτώβριος*: «Σκεπτικό, σχεδιασμός και οργάνωση τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης Δοκιμής Αξιολόγησης καρδιαγγειακών Συμβαμάτων με Σιταγλιπτίνη (TECOS) σε ασθενείς με Διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο», το οποίο δημοσιεύθηκε διαδικτυακά από την επιστημονική επιθεώρηση American Heart Journal (δημοσιεύθηκε σε έντυπο τον Δεκέμβριο του 2013)

**2015*** *Ιανουάριος*: «Διαφορές αναφορικά με τον τόπο, την ηλικία και το φύλο στα βασικά χαρακτηριστικά ασθενών, οι οποίοι εντάχθησαν στη Μελέτη η οποία Αξιολογεί τα Καρδιαγγειακά Συμβάματα με Σιταγλιπίνη (TECOS)» και η οποία δημοσιεύθηκε διαδικτυακά στην επιθεώρηση Diabetes, Obesity and Metabolism τον Ιανουάριο του 2015 ii
* *31η Μαρτίου*: Ολοκλήρωση Μελέτης (ClinicalTrials.gov Διακριτικός αριθμός: NCT00790205)
* *Ιούνιος*: Τα αρχικά αποτελέσματα της TECOS θα παρουσιασθούν στο 75ο Επιστημονικό Συνέδριο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας στην Βοστώνη στις 8 Ιουνίου του 2015 viii
 |
| a. Επιπρόσθετα αντιυπεργλυκαιμικά σκευάσματα από το στόμα ή ινσουλίνη επρόκειτο να προστεθούν στο στόχο A1C, με βάση της τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.b. Η A1C είναι μία εκτίμηση για την μέση τιμή γλυκόζης πλάσματος ενός ατόμου για χρονική περίοδο 2 με 3 μήνεςc. Τα καρδιαγγειακά συμβάματα θα εξετάζονται από ανεξάρτητη επιτροπή, χωρίς καμία σχέση με την θεραπευτική μελέτη. |

**Αναφορές**

ii Bethel MA et al. Διαφορές αναφορικά με τον τόπο, την ηλικία και το φύλο στα βασικά χαρακτηριστικά ασθενών, οι οποίοι εγγράφηκαν στην Δοκιμή η οποία Αξιολογεί τα Καρδιοαγγειακά Συμβάματα με Σιταγλιπίνη (TECOS). Διαβήτης. Παχυσαρκία και Μεταβολισμός 2015 Apr;17(4):395-402.

iii Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης. Δοκιμή Αξιολόγησης Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων Με Σιταγλιπτίνη – Οργάνωση – Εκτελεστική Επιτροπή. <https://www.dtu.ox.ac.uk/tecos/organisation.php>. Κυκλοφόρησε στις 17 Μαρτίου του 2015..

iv Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων των Η.Π.Α. Ο Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων εγκρίνει νέο φάρμακο για τον Διαβήτη - Πρώτο σε μία νέα κατηγορία φαρμάκων για τον Διαβήτη <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108770.htm>. Κυκλοφόρησε στις 24 Φεβρουαρίου του 2015.

v Merck. Η σιταγλιπτίνη λαμβάνει έγκριση στο Μεξικό [http://www.businesswire.com/news/home/20060808005090/en/JANUVIA-TM-Sitagliptin-Phosphate-Receives-Approval-Mexico#.VO5YjfnF-So](http://www.businesswire.com/news/home/20060808005090/en/JANUVIA-TM-Sitagliptin-Phosphate-Receives-Approval-Mexico%23.VO5YjfnF-So). Κυκλοφόρησε στις 25 Φεβρουαρίου του 2015.

vi Merck. Η σιταγλιπτίνη εγκρίνεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση για την αντιμετώπιση του Διαβήτη Τύπου 2. <http://www.natap.org/2007/HIV/032707_07.htm>. Κυκλοφόρησε στις 25 Φεβρουαρίου του 2015.

vii Merck. Κλινικές Δοκιμές: Ενημέρωση για τα Καρδιαγγειακά αποτελέσματα μελέτης για τη σιταγλιπτίνη [http://www.merck.com/mrl/clinical\_trials outcomes\_study.html](http://www.merck.com/mrl/clinical_trials%C2%A0outcomes_study.html). Κυκλοφόρησε στις 13 Φεβρουαρίου του 2015.

viii Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης: Δοκιμή Αξιολόγησης Καρδιαγγειακών Αποτελεσμάτων με Σιταγλιπτίνη – Ειδήσεις <http://www.dtu.ox.ac.uk/tecos/>. Κυκλοφόρησε στις 12 Ιανουαρίου του 2015.

ix Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης: Δοκιμή Αξιολόγησης Καρδιαγγειακών Αποτελεσμάτων με Σιταγλιπτίνη – Πρωτόκολλα <http://www.dtu.ox.ac.uk/tecos/protocol>. Κυκλοφόρησε στις 25 Φεβρουαρίου του 2015.

x Ινστιτούτο Κλινικών Ερευνών Ντιούκ. Μονάδα Κλινικών Δοκιμών για το Διαβήτη: Μελέτη Καρδιαγγειακών Αποτελεσμάτων με Σιταγλιπτίνη (TECOS). Στο: ClinicalTrials.gov [Internet], Bethesda (MD): Εθνική Βιβλιοθήκη Ιατρικής (Η.Π.Α.). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790205>. Εκδόθηκε στις 25 Φεβρουαρίου του 2015.

**Χρονολόγιο TECOS**

**2006** \* Το JANUVIA εγκρίθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες και το Μεξικό.

**2007** \* Επιπρόσθετες κανονιστικές εγκρίσεις για το JANUVIA αρχίζουν παγκοσμίως.

**2008** \* Το πρωτόκολλο της μελέτης καρδιαγγειακής ασφαλείας TECOS συντάχθηκε από την MSD, σε συνεργασία με μία ακαδημαϊκή ερευνητική σύμπραξη μεταξύ της Μονάδας Δοκιμών για το Διαβήτη του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης και του Ιδρύματος Κλινικών Ερευνών του Πανεπιστημίου Ντιούκ. vii

Νοέμβριος: Η MSD ανακοινώνει την δοκιμή καρδιαγγειακής ασφάλειας TECOS για την αξιολόγηση της καρδιαγγειακής ασφάλειας της σιταγλιπτίνης

Δεκέμβριος: Εγγράφεται ο πρώτος ασθενής. i

**2010** \* Σεπτέμβριος: Το Πρωτόκολλο τροποποιήθηκε για να επιτραπεί η χρήση της ινσουλίνης κατά την έναρξη της διαδικασίας.

**2012** \* Ιούλιος: Η TECOS πέτυχε την εγγραφή του πλήρους αριθμού ασθενών. ix

**2013** \* Οκτώβριος: «Σκεπτικό, σχεδιασμός και οργάνωση τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης Δοκιμής Αξιολόγησης καρδιαγγειακών Συμβαμάτων με Σιταγλιπτίνη (TECOS) σε ασθενείς με Σακχαρώση Διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο», το οποίο δημοσιεύθηκε online από την American Heart Journal (δημοσιεύθηκε σε έντυπο τον Δεκέμβριο του 2013).

**2015**

\*Ιανουάριος: «Διαφορές αναφορικά με τον τόπο, την ηλικία και το φύλο στα βασικά χαρακτηριστικά ασθενών, οι οποίοι μελέτη Αξιολόγησης των Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων με Σιταγλιπίνη (TECOS)» και η οποία δημοσιεύθηκε online στο Diabetes, Obesity and Metabolism τον Ιανουάριο του 2015ii

\*Μάρτιος 31: Ολοκλήρωση Μελέτης (ClinicalTrials.gov Identifier (διακριτικός αριθμός): NCT00790205).

\*Ιούνιος: Τα αρχικά αποτελέσματα της TECOS θα παρουσιασθούν το 75ο Επιστημονικό Συνέδριο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας στη Βοστώνη στις 8 Ιουνίου του 2015.viii