

## Due nuovi farmaci per il trattamento del diabete approvati in Europa dall'EMA



A. De Micheli  
Direttore AMD-Comunicazione  
alberto\_demicheli@tin.it

**Parole chiave:** Co-trasportatore del sodio-glucosio, Inibitori del co-trasportatore del sodio-glucosio, Dapagliflozin, Lixisenatide, Incretine, Agonisti del recettore del GLP-1

**Key words:** Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2), SGLT-2-inhibitors, Dapagliflozin, Lixisenatide, Incretins, GLP-1 receptor agonists

Il Giornale di AMD, 2013;16:196-198

Il 12 novembre 2012 EMA ha approvato l'ammissione al commercio del Dapagliflozin, primo farmaco della nuova classe degli inibitori del SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter type 2), mentre il 27 marzo 2013 la Food and Drugs Administration ha approvato l'ammissione al commercio del Canagliflozin, farmaco della stessa classe. Il primo febbraio 2013 EMA ha approvato l'ammissione al commercio della Lixisenatide, un nuovo agonista del recettore del GLP-1.

### Dapagliflozin

Gli inibitori del SGLT-2 hanno un meccanismo d'azione nuovo e peculiare: agiscono bloccando il co-trasportatore di sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) nel tubulo renale prossimale, dove viene riassorbito il 90% del glucosio filtrato; inducono quindi l'eliminazione di glucosio attraverso l'urina e, di conseguenza, la riduzione della concentrazione di glucosio nel sangue; chimicamente sono glicosidi derivati dal prototipo florizina, noto da tempo<sup>(1)</sup>.

L'utilizzo di questa classe di farmaci trova il suo razionale in alcuni dati sperimentali: nei soggetti diabetici tipo 2 e 1 il trasporto massimo del glucosio è aumentato del 20- 40%; nelle cellule tubulari renali dei diabetici in cultura sono aumentate, rispetto ai non diabetici, l'espressione di SGLT- 2, la sua concentrazione e la sua capacità di trasporto di glucosio (non è chiaro se per difetto intrinseco o adattamento); nel ratto pancreatectomizzato al 90% la resistenza periferica ed epatica all'insulina ed il difetto beta cellulare acquisito sono totalmente ripristinati dalla florizina. Inoltre la glicosuria cronica non è dannosa: la glicosuria renale familiare è una malattia geneticamente determinata assolutamente benigna<sup>(2)</sup>. L'inibizione del riassorbimento del glucosio dai tubuli renali aumenta l'eliminazione del glucosio con l'urina, che a sua volta determina un bilancio calorico negativo, con riduzione del peso corporeo e conseguentemente dell'insulino-resistenza; riduce la glicemia a digiuno e postprandiale e conseguentemente la glucotossicità e la HbA1c,

con possibile preservazione della secrezione insulinica nel tempo<sup>(1)</sup>.

L'efficacia clinica di questa classe di farmaci, in particolare del dapagliflozin, sul compenso glicemico ed il peso corporeo e l'assenza di ipoglicemie sono state dimostrate sia nell'uso isolato sia in associazione a metformina. Dapagliflozin è efficace sia sulla glicemia a digiuno che postprandiale<sup>(3)</sup>.

Dapagliflozin è risultato più efficace del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c quando è stato utilizzato sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci antidiabetici: in monoterapia alla dose di 10 mg/die, dapagliflozin ha diminuito i livelli di HbA1c dello 0,66% in più rispetto al placebo dopo 24 settimane. In associazione ad altri farmaci antidiabetici, ha diminuito i livelli di HbA1c dello 0,54-0,68% in più rispetto al placebo dopo 24 settimane<sup>(4)</sup>.

Rispetto alla terapia con una sulfonilurea, dapagliflozin ha dimostrato pari efficacia: entrambi i medicinali hanno determinato una riduzione dei livelli di HbA1c dello 0,52% dopo 52 settimane.

Dapagliflozin è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2.

Come monoterapia Dapagliflozin è indicato quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia e nei pazienti nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza. È indicato inoltre in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti inclusa l'insulina: sono stati eseguiti studi dell'associazione con metformina e sulfoniluree, ma non sono al momento disponibili studi di associazione con inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) o analoghi del GLP-1. Anche se non è probabile una relazione di causalità tra Dapagliflozin e cancro alla vescica, in misura precauzionale, Dapagliflozin non è raccomandato per l'uso in pazienti trattati con pioglitazone.

La dose raccomandata è 10 mg di Dapagliflozin una volta al giorno sia come monoterapia sia come terapia di associazione aggiuntiva con altri medicinali ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina.

L'efficacia di Dapagliflozin dipende dalla funzione renale, e l'efficacia è ridotta in pazienti che hanno un'insufficienza renale moderata (VFG stimato <60 ml/min), e praticamente assente in pazienti con un'insufficienza renale grave (VFG stimato <30 ml/min). In soggetti con insufficienza renale moderata una maggiore proporzione di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse di aumento di creatinina, fosforo, PTH e ipotensione, rispetto al placebo. Dapagliflozin non è raccomandato per l'uso in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave e non è stato studiato nell'insufficienza renale grave o nella malattia renale allo stadio terminale (ESRD).

Nei soggetti di età ≥ 65 anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin in confronto al placebo ha manifestato reazioni avverse associate al danno o all'insufficienza renale. La reazione avversa correlata alla funzione renale più comunemente riportata è stata l'incremento della creatinina sierica, nella maggior parte dei casi transitorio e reversibile. Nei soggetti di età ≥ 65 anni, una percentuale più alta di soggetti trattati con dapagliflozin ha avuto reazioni avverse associate a deplezione di volume. I pazienti anziani possono essere a rischio più elevato di deplezione di volume e hanno più probabilità di essere trattati con diuretici. L'esperienza terapeutica in pazienti di 75 anni di età ed oltre è limitata. L'inizio della terapia con dapagliflozin in questa popolazione non è raccomandata.

Gli effetti indesiderati osservati di frequente, come un aumento delle infezioni dell'apparato genitale e, in misura minore, dell'apparato urinario sono legati alla modalità d'azione del medicinale e sono considerati gestibili. Mancano ancora ovviamente studi a lungo termine sul Dapagliflozin e sono ancora ignoti i rapporti fra costi e benefici.

## Lixisenatide

Lixisenatide è un agonista selettivo del recettore del GLP-1. Oltre 2.600 pazienti sono stati trattati con Lixisenatide da solo o in associazione con metformina, una sulfonilurea (con o senza metformina) o un'insulina basale (con o senza metformina o con o senza una sulfonilurea) in 8 ampi studi di fase III controllati con placebo o farmaco attivo. La riduzione di HbA1c è stata significativa con la monosomministrazione giornaliera, indipendentemente dalla somministrazione al mattino o alla sera<sup>(5)</sup>.

Lixisenatide è indicato per il trattamento di adulti (> 18 anni) con diabete mellito di tipo 2 in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale; è stato studiato in associazione con metformina, sulfonilurea, pioglitazone o una associazione di questi medicinali; non è stato studiato in associazione con gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4).

La somministrazione inizia con 10 µg di Lixisenatide una volta al giorno per 14 giorni, quindi si somministra una dose di mantenimento fissa di 20 µg di Lixisenatide

una volta al giorno, nell'ora che precede il primo pasto della giornata o il pasto serale. Lixisenatide non deve essere somministrato in associazione con un'insulina basale associata ad una sulfonilurea a causa dell'aumento del rischio di ipoglicemia.

Non è richiesta alcuna modifica della dose in base all'età. L'esperienza clinica in pazienti ≥ 75 anni, tuttavia, è limitata.

Nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina: 50-80 ml/min) non è richiesta alcuna modifica della dose. L'esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina: 30-50 ml/min) è limitata e Lixisenatide deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione. Non esiste esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) o malattia renale terminale, per cui l'uso di Lixisenatide in queste popolazioni non è raccomandato.

Nei pazienti con insufficienza epatica non è necessaria alcuna modifica della dose.

## Aspetti peculiari di Lixisenatide

Lixisenatide, come exenatide, è un agonista del recettore del GLP-1 basato sulla exendina-4, in cui sono stati sostituiti i 7 aminoacidi C terminali con due diversi aminoacidi. Come exendina-4 ed exenatide, è protetta dalla azione del DPP4 per una sostituzione di aminoacidi alla seconda posizione N-terminale. La sua emivita è 3-4 ore, pertanto, dopo una somministrazione al dì, vi sono ampie fluttuazioni della concentrazione. Gli studi clinici hanno tuttavia dimostrato efficacia simile per una o due somministrazioni al dì di 20 µg di lixisenatide.

Gli agonisti del recettore del GLP-1 a breve durata di azione determinano una attivazione transitoria dello stesso ed agiscono primariamente sulla glicemia postprandiale, attraverso il rallentamento dello svuotamento gastrico, piuttosto che sulla glicemia a digiuno, attraverso l'azione insulinotropica e glucagonostatica<sup>(6)</sup>.

Le riduzioni del glucosio plasmatico a digiuno ottenute con il trattamento con Lixisenatide sono state comprese tra 0,42 mmol/L e 1,19 mmol/L dal basale al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane negli studi controllati con placebo. Il trattamento con Lixisenatide produce invece riduzioni del glucosio post-prandiale 2 ore dopo un pasto test comprese tra 4,51 mmol/L e 7,96 mmol/L dal basale al termine del periodo di trattamento principale di 24 settimane in tutti gli studi in cui è stato misurato il glucosio post-prandiale; dal 26,2% al 46,8% dei pazienti avevano un valore del glucosio post-prandiale a 2 ore inferiore a 7,8 mmol/L.

Questo effetto sul glucosio post-prandiale è stato confermato in uno studio di 4 settimane di raffronto con liraglutide (agonista del recettore del GLP-1 a lunga emivita) 1,8 mg una volta al giorno. La riduzione dal basale della AUC 0:30-4:30 h del glucosio plasmatico

dopo un pasto test è stata:  $-227,25 \text{ h*mg/dL}$  ( $-12,61 \text{ h*mmol/L}$ ) nel gruppo lixisenatide e  $-72,83 \text{ h*mg/dL}$  ( $-4,04 \text{ h*mmol/L}$ ) nel gruppo liraglutide<sup>(7)</sup>.

Quando somministrato una volta al giorno, lixisenatide migliora il controllo glicemico prevalentemente attraverso gli effetti immediati e prolungati di riduzione delle concentrazioni di glucosio post-prandiale e, in minor grado, a digiuno. L'effetto sulla glicemia post prandiale, sempre presente, prevale sul pasto più vicino alla somministrazione<sup>(8)</sup>.

Le proprietà individuali dei diversi agonisti del recettore del GLP-1 possono pertanto permettere un trattamento incretinico "sartoriale" sui bisogni di ogni paziente ed anche sulla base delle terapie associate.

Lixisenatide può rappresentare un utile miglioramento terapeutico in particolare per i pazienti con veloce svuotamento gastrico ed iperglicemia postprandiale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug *Diabetes Obes Metab.* 11:79-88, 2009.
2. Ferrannini E. Learning from glycosuria. *Diabetes.* 60: 695- 6, 2011.
3. Chao EC. Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes. *Core Evid* 7: 21- 8; 2012.
4. Forxiga, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002322/WC500136026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf).
5. Lyxumia. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002322/WC500136026.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf).
6. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 8: 728-42, 2012.
7. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Jan 31. doi: 10.1111/dom.12076. [Epub ahead of print].
8. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2013; 30: 81-101. Epub 2013 Feb 1.

