

Conferme dalla Real Life dell'efficacia e Sicurezza della classe delle Glifozine note come Inibitori dell'SGLT2

Un punto a favore di dapaglifozin

Introduzione

La fisiopatologia del diabete mellito tipo 2 negli ultimi anni è passata dal comprendere il cosiddetto "triumvirato", e cioè fegato, tessuto muscolare e tessuto epatico, all'*ominous octet* di De Fronzo. Nell'ambito di questi otto difetti, il rene come regolatore dell'omeostasi glucidica ha raccolto sempre più l'interesse dei ricercatori, anche sulla base di acquisizioni derivanti dallo studio di malattie ereditarie benigne.

Come noto il rene contribuisce al mantenimento del glucosio entro il range di normalità producendo, filtrando e riassorbendo il glucosio, entro il limite di 180 g/die tramite il tubulo contorto prossimale, grazie a due proteine di trasporto, una facilitatoria di tipo passivo, i Gluts, l'altra attiva come cotrasportatore di sodio e glucosio, SGLTs; di queste proteine ne esistono una a bassa capacità, presente anche a livello dell'intestino tenue, SGLT1, l'altra ad alta capacità, SGLT2, in grado di riassorbire circa il 90% del glucosio filtrato. Nel diabetico, questa capacità di riassorbimento aumenta, contribuendo al mantenimento dell'iperglicemia.

Lo studio di malattie ereditarie benigne come la glicosuria renale, che non comportano particolari problematiche cliniche, ha ribaltato il concetto di glicosuria, segno di scompenso metabolico, come ritenuto fino a qualche anno, portando a considerare la glicosuria come fenomeno di salvaguardia dell'organismo verso la glucotossicità cellulare, per cui farmaci che accentuavano questo fenomeno sono entrati nella sperimentazione clinica.

Il capostipite degli SGLT2i è la florizina, nota dall'800, estratta dalla corteccia dell'albero di melo e in grado di provocare glicosuria. La scarsa biodisponibilità e gli effetti avversi gastrointestinali hanno portato allo sviluppo di derivati molto più selettivi, che hanno superato tutte le fasi di sperimentazione fino a ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione, nel novembre 2012 con dapaglifozin dall'*European Medicines Agency* (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel gennaio 2014, seguito da canaglifozin nel 2013 e da empaglifozin nell'agosto 2014. Altri inibitori dell'SGLT2 sono in fase di sperimentazione.

Farmacocinetica farmacodinamica e indicazioni cliniche

I SGLT2 inibitori sono farmaci assunti per via orale con buona biodisponibilità, compresa fra il 65-75%, agiscono a pieno regime entro 2 ore e

Fabrizio Querci

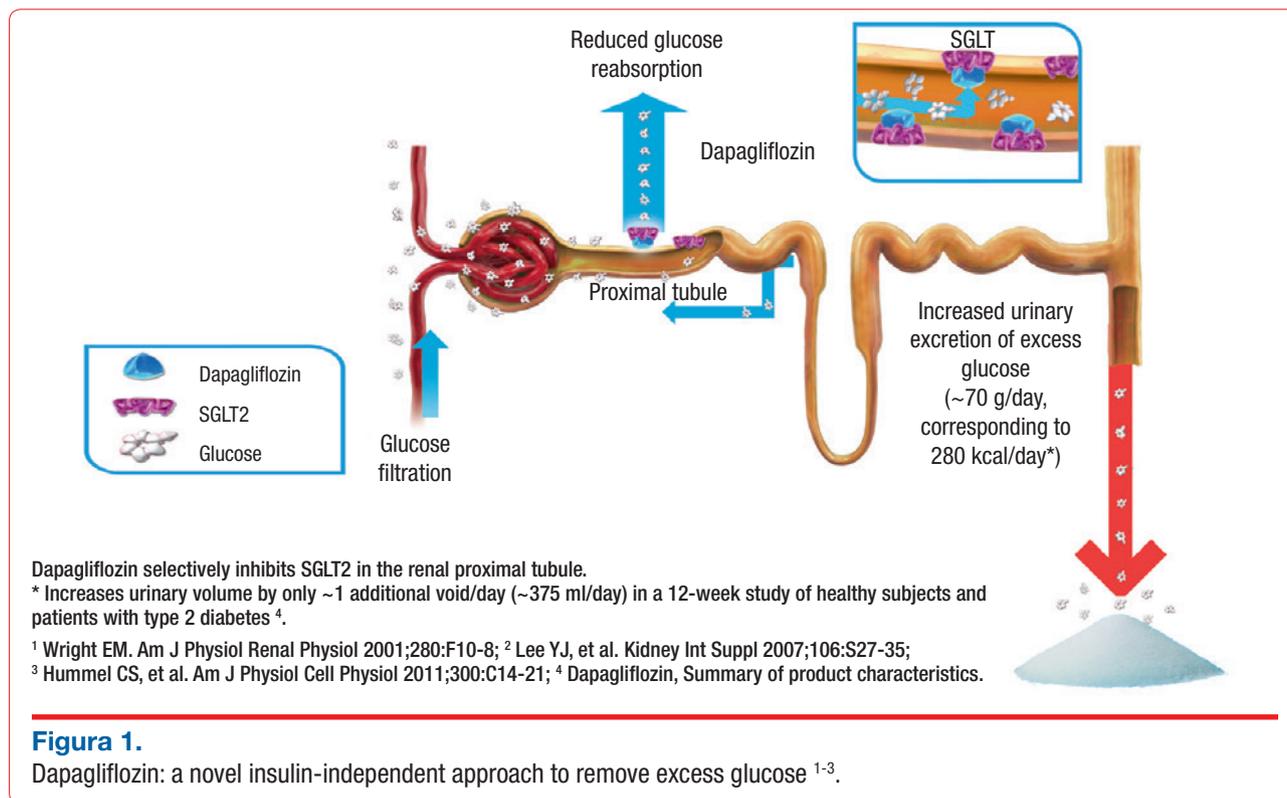
*UOS Diabetologia, ASST Bergamo Est,
P.O. Alzano Lombardo*

Parole chiave

SGLT2 e 1
Dapaglifozin
Glifozine

Indirizzo per la corrispondenza

FABRIZIO QUERCI
fabrizio.querci@tiscali.it



hanno un'emivita di circa 10-12 ore, sono metabolizzati prevalentemente per glucuronidazione e solo in minima parte dal citocromo P450, non hanno quindi interazioni farmacologiche significative. Il canagliflozin a dosi massimali, 300 mg, ha un ef-

fetto sui SGLT1 intestinali, potendo inibire anche in quella sede il riassorbimento del glucosio, ma nello stesso tempo può provocare effetti collaterali intestinali.

Gli SGLT2 sono stati studiati sia in monoterapia, con una capacità

Tabella I. Similarities and differences between SGLT2 inhibitor CVOTs (1). In addition to the EMPA-REG OUTCOME trial, two other SGLT2 inhibitors, canagliflozin and dapagliflozin, are investigating the same endpoints but in different (CANVAS in 2017) and also broader populations (DECLARE in 2019).

	EMPA-REG ¹	(CANVAS + CANVAS-R) ²	DECLARE ^{3*}
N	7020 (EMPA, 4687; PBO, 2333)	10,143 (CANA, 5794; PBO, 4349)	17,276
Interventions	EMPA/PBO (1:1:1) (10 mg, 25 mg, PBO)	CANA/PBO (1:1:1) (100 mg, 300 mg, PBO)	DAPA/PBO (1:1) (10 mg, PBO)
Key inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c} ≥ 7% and < 10% eGFR > 30 mL/min Age ≥ 18 years Secondary prevention (99%) <ul style="list-style-type: none"> Previous CV event 	<ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c} ≥ 7% and ≤ 10.5% eGFR > 30 ml/min Primary prevention: ~35% <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 CV risk factors Secondary prevention: ~65% <ul style="list-style-type: none"> Established vascular complications 	<ul style="list-style-type: none"> T2DM uncontrolled Primary prevention <ul style="list-style-type: none"> Multiple risk factors Secondary prevention <ul style="list-style-type: none"> Established vascular complications
Primary endpoint	MACE (CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke)	Pooled MACE (CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke) from CANVAS & CANVAS-R	MACE (CV death, non-fatal MI, non-fatal ischemic stroke) Co-primary: HHF + CV mortality

CANA: canagliflozin; CV: cardiovascular; DAPA, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EMPA, empagliflozin; HHF, hospitalization for heart failure; MACE: major adverse cardiovascular events; PBO: placebo; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

¹ Zinman B, et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28; ² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629>; ³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>; ⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.

di riduzione della HbA_{1c} tra lo 0,6 e 1,2%, che in associazione a metformina, pioglitazone, sulfaniluree, DPP-IV inibitori e insulina, mantenendo efficacia clinica in studi condotti fino a 104 settimane. La capacità di ridurre la glicemia non si accompagna a episodi di ipoglicemia, salvo non vengano associati farmaci ipoglicemizanti a rischio ipoglicemia come le sulfaniluree e l'insulina.

Ma la vera innovazione clinica che questi farmaci hanno introdotto, con un meccanismo di azione insulinoindependente, non è solo la capacità di ridurre la glicemia, bensì quella di provocare perdita di peso e calo pressorio. La diuresi osmotica provocata dalla perdita di glucosio e sodio è verosimilmente responsabile della rapida perdita di peso iniziale, ma è la perdita calorica con il glucosio escreto nelle urine, calcolata tra le 200-300 kcal die, a provocare il calo di peso a lungo termine. La perdita di peso media varia tra 1,6, 3, 3,7 kg, con effetto mantenuto a lungo termine, in studi controllati fino a 208 settimane.

La diuresi osmotica è senz'altro maggiormente responsabile del calo pressorio sia sistolico che diastolico, con effetti altamente positivi nel controllo dell'ipertensione arteriosa, frequentemente associata al diabete, con effetti positivi sul compenso di circolo, tanto da far proporre alla società scientifica cardiologica ESC l'utilizzo nel trattamento dello SC dei pazienti diabetici, sulla base dei risultati dello studio di sicurezza cardiovascolare (CV) EMPAREG-OUTCOME, in cui è stato studiato l'empaglifozin.

Il principale effetto collaterale dell'uso dei SGLT2 è il possibile aumento del rischio di infezione delle vie urinarie, ma soprattutto delle micosi genitali, presenti nella mia casistica personale in % superiori al 10%, mentre gli studi clinici parlano del 5%; peraltro tali effetti in genere sono responsivi alla terapia specifica e raramente comportano la sospensione del farmaco. Da monitorare nel tempo i possibili effetti secondari alla perdita

di volume, per il possibile rischio tromboembolico secondario all'aumento dell'ematocrito, che può raggiungere il valore di 55 con HB di 18, mentre rarissimi sono i casi di ematocrito superiore a 60. Tuttavia gli studi clinici con tutti i SGLT2 disponibili non hanno evidenziato un aumento degli eventi tromboembolici. Episodi ipotensivi sono stati segnalati in pazienti anziani con lieve insufficienza renale in terapia con diuretici dell'ansa, per cui specie in questi soggetti va mantenuta un'adeguata idratazione e monitorata la volemia in caso di malattie intercorrenti con effetti sull'emodinamica. Dagli studi di registrazione, non sono segnalate interferenze sul metabolismo osseo, né in particolare un aumento di fratture anomale. L'insufficienza epatica lieve e moderata non sembra essere una controindicazione all'uso di SGLT2 I, mentre l'insufficienza renale cronica con eGFR < 60 ml/min, sconsiglia l'uso degli SGLT2i non per il temporaneo calo del valore di creatinina, ma per una progressiva riduzione dell'effetto farmacologico con il calo del eGFR, anche se la sottoanalisi dello studio EMPAREG-OUTCOME sembra dimostrare addirittura un effetto protettivo sulla perdita della funzionalità renale, per cui la questione rimane aperta. L'uso delle glifozine nei pazienti anziani dagli studi clinici e dalla attuale pratica clinica, non presenta particolari precauzioni, diverse da quelle adottate normalmente nei confronti di pazienti con pluripatologie e fisiologica riduzione della funzionalità epatorenale.

In definitiva le glifozine o SGLT2 sono farmaci efficaci ben tollerati, che possono essere considerati una svolta epocale nella terapia del diabete mellito tipo 2, dal punto di vista fisiopatologico associabili a tutti gli altri ipoglicemizanti orali disponibili. In Italia l'agenzia regolatoria del farmaco AIFA attualmente ne prevede la rimborsabilità solo in associazione con metformina e/o insulina.

Tabella II. Similarities and differences between SGLT2 inhibitor CVOTs (2). To complement current and future CVOTs, CVD-REAL results suggest a class effect of SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin, on associated reductions in risk of HHF and ACD applicable to a broad population of T2DM patients in the real clinical setting.

	EMPA-REG ¹	(CANVAS + CANVAS-R) ²	DECLARE ^{3*}
Primary endpoint power	Powered 80% (2-sided 95,02%) for 21.5% relative risk reduction	CANVAS: Powered 80% for 25% risk reduction CANVAS-R: Powered > 90% (2-sided p = 0.05) for 22% risk reduction	Powered for non-inferiority Powered 5% for 15% risk reduction
Important secondary endpoints	4P-MACE (3P-MACE with hospitalization for unstable angina), HHF, microvascular composite, micro- and macroalbuminuria	Fasting insulin secretion (HOMA-B, pro-insulin:insulin ratio), regression of albuminuria, urinary albumin/creatinine ratio	Renal composite endpoint (sustained ≥ 40% decrease in eGFR to eGFR < 50 mL/min/1.73 m ² and/or ESKD and/or renal or CV death), all cause mortality
Estimated median follow-up	~3.1 years	CANVAS: 6-7 years CANVAS-R: 3 years	~4.5 years

¹ Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28; ² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629>; ³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>; ⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.

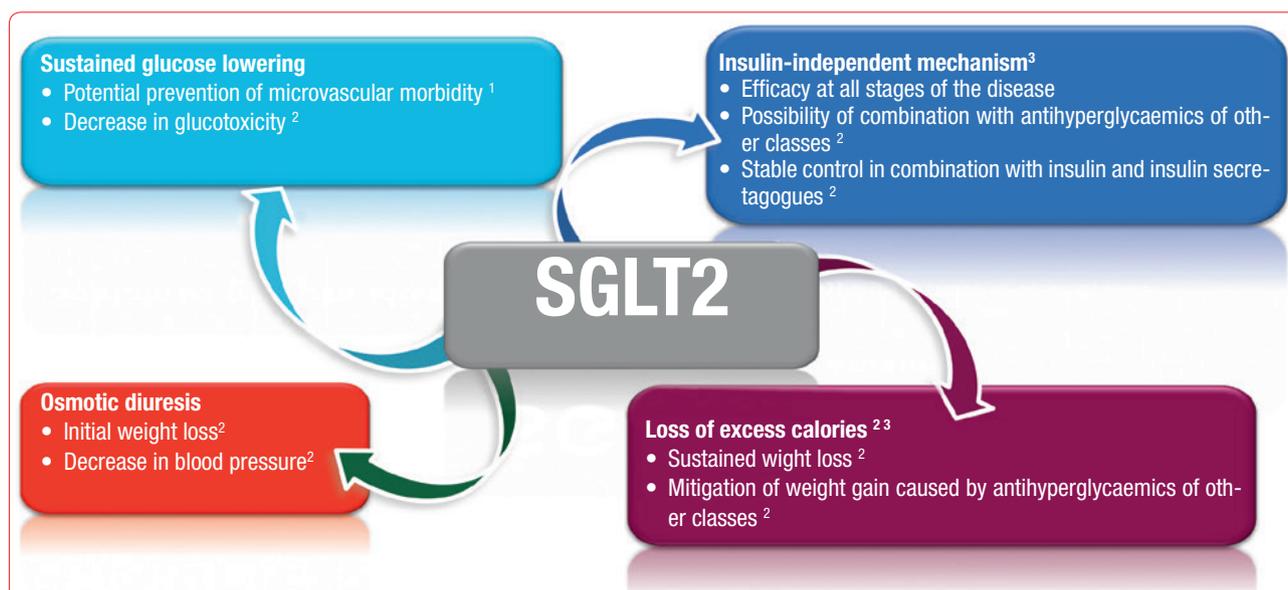
3P: 3-point; 4P: 4-point; ACD: all-cause death; CV: cardiovascular; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESKD: end stage kidney disease; HHF: hospitalization for heart failure; HOMA-B: homeostasis model assessment for β-cell function; MACE: major adverse cardiovascular events.

Sicurezza CV

Dal 2008 le agenzie regolatorie del farmaco internazionali FDA ed EMA richiedono, per mantenere la commercializzazione di nuovi farmaci per la cura del diabete, oltre agli studi di efficacia e sicurezza sul farmaco, derivanti dagli RCT, anche degli studi osservazionali sulla sicurezza CV. Gli studi SAVOR-TIMI, EXAMINE, ELIXA, TECOS, EXSCEL in ordine di apparizione hanno dimostrato una buona sicurezza nell'uso prolungato degli DPP-IV e dei GLP1 agonisti (saxagliptin, alogliptin, lixisenatide, sitagliptin ed exenatide, LAR). Questi farmaci non aumentano il rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità CV rispetto al placebo, sono cioè neutri. Gli unici GLP1 RA che hanno dimostrato effetti protettivi a livello CV sono la liraglutide con lo studio LEADER e la semaglutide con lo studio SUSTAIN. Ma tornando alle nostre glifozine, già dall'EA-SD del 2015 la presentazione dello studio EMPA-REG OUTCOME, pubblicato in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*, sull'uso di un inibitore dell'SGLT2, l'empaglifozin, su circa 7000 pazienti in tre anni, ha permesso di dimostrare non solo la sicurezza CV ma addirittura la capacità di questo farmaco di ridurre del 14% i principali eventi avversi (MACE) e soprattutto del 38% la mortalità CV in soggetti diabetici ad alto rischio di eventi cardiovascolari, riducendo in modo efficace anche i ricoveri per scompenso cardiaco (SC) (35%) e la mortalità per tutte le cause (30%) e una riduzione del 39% della pregressione della nefropatia cronica. Dato impressionante, in quanto il rilievo statistico ha permesso di evidenziare che il NTT, cioè il numero di pazienti da trattare per risparmiare una morte CV era di 30 per 5 anni dallo

studio 4S per la statina simvastatina, di 56 per 5 anni per l'aceinibitore ramipril dallo studio HOPE, mentre era di 39 in tre anni per l'empaglifozin, nello studio EMPAREG_OUTCOME.

Ovviamente anche le altre aziende produttrici di inibitori dell'SGLT2 non sono state a guardare, cercando di confermare questo dato come effetto di classe, allestendo quindi studi di sicurezza CV. In particolare il CANVAS, (*Canaglifozin Cardiovascular Assessment Study*), recentemente presentato al 77th ADA 2017 di San Diego, ha confermato questa capacità preventiva di eventi cardiovascolari utilizzando canaglifozin in un grande studio clinico randomizzato. In particolare confrontando i risultati CANVAS con quelli dell'EMPA-REG, si può confermare un effetto di classe, anche se alcuni dei componenti dell'endpoint composito primario erano risultati diversi tra i gruppi. Il CANVAS ha reclutato pazienti con e senza MCV presentando dati che sostengono un effetto del farmaco a livello nella prevenzione primaria. Quindi i risultati dello studio CANVAS, in generale, supportano quelli di EMPA-REG, confermando i benefici cardiovascolari e renali di tale classe di farmaci. Ci sono alcune differenze in termini di componenti di MACE tra i farmaci, ma ciò può essere il risultato di variabili, di metodologia di studio, di variazioni di caratteristiche dei pazienti o di alcune differenze intrinseche tra i due farmaci. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, i risultati CANVAS indicano un beneficio su MCV in quei partecipanti con solo fattori di rischio, ma non con MCV nota. Infine, i dati nuovi fatti emergere dal CANVAS sono quelli di un aumento delle amputazioni e delle fratture, che non sono state



¹ Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577-89; ² Neumiller JJ. Drugs 2010;70:377-85; ³ Lo MC, et al. Am J Ther 2010 [Epub ahead of print]

Figura 2.

Treatment with an SGLT2 inhibitor: clinical benefits in type 2 diabetes mellitus.

osservate nell'EMPA-REG e restano preoccupanti. Come tali risultati impatteranno sull'utilizzo futuro del canaglifozin, rimane una questione aperta.

Riguardo al dapaglifozin la sicurezza CV è ancora sotto indagine con lo studio di outcome DECLARE-TIMI 58, che si propone l'ambizioso progetto di valutare oltre 17.000 pazienti diabetici tipo 2 con età superiore a 40 anni, ad alto rischio CV o con pregressi eventi cardiovascolari, valutando dopo un periodo di osservazione di circa 4,5 anni, con un braccio di pazienti senza eventi precedenti e quindi in prevenzione primaria, l'endpoint primario riguardante gli eventi cardiovascolari maggiori, infarto, ictus non fatali e mortalità CV e come endpoint secondario la mortalità per tutte le cause, l'ospedalizzazione per scompenso, e la variazione di peso.

Ma andando oltre gli studi clinici controllati l'efficacia e sicurezza di un farmaco si può valutare nella pratica clinica quotidiana, nella real life su grandi numeri, e questo che emerge dallo studio CVD-REAL, presentato all'*American college of Cardiology* nel marzo 2017. È il primo grande studio multinazionale retrospettivo osservazionale che ha interessato 6 nazioni per un totale di 300.000 pazienti con follow-up di circa 200.000 per anno, in cui si sono valutati gli outcome cardiovascolari e in particolare lo SC e la morte per tutte le cause in pazienti diabetici che iniziavano una terapia con inibitori dell'SGLT2 confrontati con altri diabetici tipo 2 che iniziavano altre terapie ipoglicemicizzanti. La maggior parte dei pazienti all'inizio dello studio non avevano una storia clinica di eventi cardiovascolari, i risultati ottenuti erano significativi anche dopo rivalutazione statistica di variabili concomitanti, e i risultati erano sovrapponibili in tutte le nazioni interessate dallo studio, pur diverse per localizzazione geografica, per tipo di assistenza sanitaria, e per differente SGLT2 inibitore prescritto. Il CVD-REAL study ha dimostrato nella pratica clinica quotidiana che i pazienti che assumevano un SGLT2i andavano incontro a una riduzione del 39% del rischio di SC e a una riduzione del 51% della morte per tutte le cause, rispetto ai pazienti diabetici che assumevano nello stesso periodo altri ipoglicemicizzanti orali. Specialmente l'utilizzo di dapaglifozin ha rafforzato queste evidenze rispetto agli altri SGLT2, suggerendone l'uso precoce nel trattamento del diabete mellito tipo 2. La valutazione del sottogruppo CVD-REAL Nordic, presentata recentemente all'EASD 2017 di Lisbona, ha permesso infine di affermare che l'uso di dapaglifozin confrontato con i DPP-IVi è in grado di ridurre il rischio di peggioramento della funzionalità renale, di SC e di morte per tutte le cause, proponendo quindi i SGLT2 e in particolare il dapaglifozin, come terapia del diabete tipo 2 di seconda linea subito dopo lo metformina.

Bibliografia di riferimento

Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet 2010;375:2223-33.

Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. *Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis.* Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:709-17.

Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. *Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin.* Diabetes Obes Metab 2014;16:159-69.

Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, et al. *Dapagliflozin's effects on glycaemia and cardiovascular risk factors in highrisk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension.* Diabetes Care 2015;38:1218-27.

Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, 2008.* www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf (accessed 10 Oct 2017).

Clinicaltrials.gov. *Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI 58).* https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534 (accessed 08 oct 2019).

European Medicines Agency. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2012.* www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf (accessed 10 Oct 2017).

Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Diabetes Care 2010;33:2217-24.

D Fitchett Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. *Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial.* Int J Clin Pract 2012;66:446-56.

Holman RR, Sourij H, Califf RM. *Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes.* Lancet 2014;383:2008-17.

Kosiborod M, Cavender M, Norhammar A, et al.; on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. *Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs.* The CVD-REAL Study 0.1161/CIRCULATION-HA.117.029190.

Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. *SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials.* Diab Vasc Dis Res 2015;12:90-100.

Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. *Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Diabetes Care 2014;37:740-50.

Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. *Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycaemic control.* Kidney Int 2014;85:962-71.

List JF, Woo V, Morales E, et al. *Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2009;32:650-7.

- Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial.* Diabetes Care 2011;34:2015-22.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al. *Dapagliflozin compared to DPP-4 inhibitors is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes patients (CVD-REAL Nordic): a multinational observational study.* Diabetes Obes Metab 2017 Aug 3. Doi: 10.1111/dom.13077 [Epub ahead of print].
- Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy.* Diabetes Care 2012;35:1473-8.
- Strojek K, Yoon KH, Hruby V, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebocontrolled trial.* Diabetes Obes Metab 2011;13:928-38.
- Wilding JP, Norwood P, T'Joens C, et al. *A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment.* Diabetes Care 2009;32:1656-62.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2015;373:2117-28.