

## FDA APPROVA EMPAGLIFLOZIN PER RIDURRE LA MORTE CV NEGLI ADULTI CON MALATTIA CV

Responsabile Editoriale  
Renato Cozzi

Tra i fattori di rischio per malattia cardiovascolare (CV), la malattia diabetica occupa un posto di assoluto rilievo. Il rischio di mortalità CV di una persona diabetica è maggiore del doppio della persona non diabetica e anche il rischio di mortalità per tutte le cause è quasi il doppio della popolazione generale. Le persone con diabete mellito tipo 2 (DMT2) hanno un rischio di infarto paragonabile a quello di chi ha già avuto un infarto e anche un' aumentata incidenza di scompenso cardiaco: nelle donne il rischio aumenta di 5 volte, negli uomini di 2.4 volte. Il 70% circa degli ultra65enni con DMT2 muore per una malattia CV.

Se è vero che un buon compenso glicemico protegge nettamente dalle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia periferica e autonoma), è altrettanto vero che ciò si verifica in maniera di gran lunga minore per quanto riguarda le complicanze macrovascolari (dei grossi vasi arteriosi e quindi *ictus*, infarto - IMA), anche quando il compenso glicemico viene raggiunto in maniera "aggressiva", come dimostrato da una metanalisi degli studi ADVANCE, UKPDS, ACCORD, VADT (27.049 pazienti complessivamente).

Inoltre, poiché nel recente passato sono stati sollevati dubbi sulla sicurezza CV di alcuni farmaci utilizzati per il trattamento del DMT2, a partire dal dicembre 2008 le agenzie regolatorie internazionali FDA ed EMA richiedono alle aziende farmaceutiche di sottoporre i nuovi farmaci antidiabete, in fase di *post-marketing*, a una sorta di collaudo di sicurezza (studi di sicurezza CV). Negli ultimi anni sono arrivati i risultati degli studi di sicurezza CV relativi ad alcuni dei nuovi farmaci antidiabete. Gli studi EXAMINE, SAVOR, TECOS ed ELIXA hanno dimostrato una buona sicurezza di DPP-4 inibitori e GLP-1 agonisti: questi farmaci non aumentano il rischio di eventi e di mortalità CV rispetto al *placebo*; quindi, neutralità rispetto al *placebo* ma nessun vantaggio sul fronte CV.

La novità è stata la presentazione al congresso dell' *American Heart Association*, tenutosi a New Orleans dal 12 al 16 novembre 2016, dei risultati di un' analisi *post-hoc* dello studio **EMPA-REG OUTCOME**. Lo studio, multicentrico, **randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo**, è stato condotto su più di **7000 pazienti** seguiti per circa 3 anni in 590 centri in 42 Paesi. Lo studio ha valutato l' effetto di empagliflozin (10 o 25 mg una volta/die) rispetto al *placebo*, entrambi aggiunti a terapia *standard*, che comprende farmaci ipoglicemizzanti e di protezione CV (compresi anti-ipertensivi e ipolipemizzanti).

Empagliflozin è un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) orale, altamente selettivo, in monosomministrazione giornaliera, approvato in Europa, Stati Uniti e altri Paesi come terapia per adulti con DMT2. Il farmaco riduce la glicemia in soggetti con DMT2, inibendo il riassorbimento renale del glucosio, con conseguente eliminazione del glucosio stesso nelle urine. L' inibizione del SGLT2 è mirata, in maniera diretta, al glucosio e agisce indipendentemente dalla funzionalità delle cellule  $\beta$ -pancreatiche e dell' azione insulinica. Gli effetti indesiderati più comuni sono le infezioni del tratto urinario e le infezioni genitali femminili. Empagliflozin non va assunto da pazienti con diabete di tipo 1, né come terapia della chetoacidosi diabetica.

L' *endpoint* primario dello studio EMPA-REG OUTCOME è stato predefinito come tempo intercorso sino al verificarsi del primo fra i seguenti eventi: morte CV, IMA non fatale o *ictus* non fatale. Su un tempo mediano di 3.1 anni, empagliflozin ha ridotto significativamente (- 14%) il rischio di morte CV, IMA non fatale o *ictus* non fatale rispetto a *placebo*.

**In adulti con DMT2 e malattia CV accertata, empagliflozin**, quando aggiunto alle terapie *standard* per il diabete e la malattia CV aterosclerotica, **riduce consistentemente il rischio di mortalità CV** rispetto al *placebo* (- **38%**), **indipendentemente dal tipo di malattia CV basale**, senza alcuna differenza significativa nel rischio di IMA non fatale o *ictus* non fatale.

Sulla base dei risultati di questo studio, FDA ha approvato un ampliamento delle indicazioni terapeutiche di empagliflozin, per includere la riduzione del rischio di morte CV in pazienti adulti con DMT2 e pre-esistenti malattie CV.

### Bibliografia

Inzucchi SE, et al. Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients - EMPA-REG OUTCOME. *American College of Cardiology* [2016](#).



Vincenzo Novizio ([enzo.novizio@libero.it](mailto:enzo.novizio@libero.it)) & Commissione Farmaci AME

Agostino Paoletta (Coordinatore) ([scandiffio@libero.it](mailto:scandiffio@libero.it))

Enrica Ciccarelli, Davide De Brasi, Paolo Falasca, Giorgia Anna Garinis, Barbara Pirali, Agostino Specchio