

## LIRAGLUTIDE NEL DM2 IN ETÀ PEDIATRICA

L'incidenza del diabete mellito di tipo 2 (DM2) nei bambini e negli adolescenti è in aumento (1) e la metformina rappresenta il trattamento di scelta nella fase iniziale di malattia per la maggior parte di loro (2). Mentre negli adulti affetti da DM2 sono attualmente disponibili e approvati numerosi ipoglicemizzanti di classi diverse, nei giovani l'insulina è l'unica classe di farmaci approvata nel caso di risposta non adeguata alla metformina in mono-terapia (2), a causa del deficit di studi completati con successo nei bambini (3). In passato è stato condotto uno studio di fase 2 sulla liraglutide, che ha evidenziato che gli intervalli di dosaggio approvati per gli adulti erano appropriati anche per i bambini (4). Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello **studio Ellipse** (*The Evaluation of Liraglutide in Pediatrics with Diabetes*) su efficacia e sicurezza della liraglutide in bambini e adolescenti (5).

**Obiettivo:** confermare la superiorità della liraglutide associata a metformina, con o senza insulina, rispetto al *placebo*, nel controllo glicemico in bambini e adolescenti.

**Disegno:** studio di fase 3 per gruppi paralleli, randomizzato controllato con *placebo*, in doppio cieco per 26 settimane, seguite da 26 settimane in aperto.

**Pazienti:** tra i 10 e i 17 anni di età al momento della randomizzazione, con DM2, BMI > 85° percentile e HbA1c 7-10% se in sola dieta-terapia, 6.5-11% se trattati con metformina (con o senza insulina). I pazienti idonei sono stati sottoposti a un periodo di *run-in*, in cui la posologia di metformina è stata incrementata alla dose massima tollerata (1000-2000 mg/die).

### End-point di efficacia

- primario: modifiche di HbA1c alla 26° settimana rispetto al basale;
- secondari (alla 26° e 52° settimana): variazione di glicemia a digiuno e BMI, raggiungimento di livelli di HbA1c < 7%.

### Risultati

Dei 134 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di liraglutide o *placebo*, **109 (80.7%) hanno completato le 52 settimane di trattamento.**

La posologia è stata incrementata fino al massimo di 1.8 mg/die, raggiunta nel 53.6% dei pazienti.

I livelli medi di **HbA1c** alla 26° settimana si sono ridotti di 0.64% nei trattati, mentre sono mediamente aumentati di 0.42% nel gruppo *placebo*. Il target di HbA1c < 7% è stato ottenuto nel 63.7% dei pazienti in liraglutide e nel 36.5% dei pazienti nel gruppo *placebo*.

Non è stata dimostrata una superiorità di liraglutide rispetto al *placebo* nel ridurre il **BMI** alla 26° settimana, sebbene poi il calo ponderale si sia mantenuto alla 52° settimana solo nel gruppo liraglutide.

Infine, la percentuale di pazienti con **eventi avversi** era simile nei due gruppi, ma il tasso di eventi avversi per paziente/anno (in particolare di tipo gastro-intestinale) è risultato maggiore nel gruppo trattato con liraglutide; non sono stati riportati eventi avversi maggiori. L'incidenza di ipoglicemia è stata maggiore nel gruppo trattato con liraglutide. È stato registrato solo un episodio di ipoglicemia grave in un paziente in terapia insulinica del gruppo *placebo*. Lipasi e amilasi sono risultate normali nella maggior parte dei pazienti; la calcitonina si è mantenuta nei limiti in tutti i pazienti.

### Commento

I risultati di questo studio dimostrano la **superiorità di liraglutide rispetto al placebo nel controllo glicemico nei giovani con DM2 con risposta inadeguata al trattamento con metformina, con o senza insulina.**

Un dato inaspettato, che differisce dai risultati sugli adulti, è la mancanza di differenza tra i due gruppi nel BMI o nel peso corporeo alla 26° settimana (6); questo potrebbe essere spiegato dal numero relativamente piccolo di pazienti; va inoltre evidenziato che solo circa il 50% dei pazienti appartenenti al gruppo liraglutide ha ricevuto la dose massima di 1.8 mg/die.



I limiti dello studio sono:

- lungo periodo di reclutamento (oltre 5 anni);
- solo circa il 50% dei pazienti ha ricevuto la dose massima di liraglutide, circostanza che può aver limitato la raccolta dei dati relativi al profilo di sicurezza del farmaco.

In seguito ai risultati di questo studio, l'FDA ha recentemente approvato negli USA l'utilizzo di liraglutide per il trattamento dei bambini di età  $\geq 10$  anni con DM2.

L'incidenza del DM2 negli adolescenti è in rapido incremento anche in Europa. È quindi auspicabile che presto possa essere possibile implementare le strategie terapeutiche nel trattamento del DM2 anche nel nostro contesto.

#### **Bibliografia**

1. Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities. *Diabetes Care* [2016, 39: 1635-42](#).
2. Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [2018, 41: 2648-68](#).
3. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for pediatrics. London, [9/10/2017](#).
4. Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ, et al. Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Diabetes Technol Ther* [2014, 16: 679-87](#).
5. Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in children and adolescent with type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2019, 381: 637-46](#).
6. Russel-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfanylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomized controlled trial. *Diabetologia* [2009, 52: 2046-55](#).