

SEMAGLUTIDE: APPROVAZIONE FDA FORMULAZIONE ORALE e SUPERIORITÀ vs CANAGLIFLOZIN in SUSTAIN-8

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) rappresentano un'opzione terapeutica di comprovata efficacia nel paziente affetto da diabete mellito tipo 2 (DM2) non controllato dalla sola metformina (1). L'effetto di questi farmaci, in termini di riduzione di HbA1c e calo ponderale, si conferma ormai dal 2005 (epoca di introduzione di exenatide), eppure il loro ingresso nella pratica clinica è risultato lento, forse proprio a causa della necessità di somministrazione per via sottocutanea. Il riscontro di un vantaggio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare (CV) emerso per liraglutide (studio LEADER), dulaglutide (studio REWIND) e semaglutide (studio SUSTAIN-6) ha rinnovato l'interesse per questa classe farmaceutica. In questo contesto la presentazione della formulazione orale di semaglutide potrebbe rappresentare un punto di svolta nell'impiego dei GLP-1 RA.

Il 13 ottobre 2019 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato **semaglutide in compresse orali (Rybelsus)** per migliorare il controllo della glicemia nei pazienti adulti con DM2. Si tratta del primo trattamento con GLP-1 RA approvato negli Stati Uniti che non necessita di iniezione. L'efficacia e la sicurezza del medicinale sono state valutate in numerosi studi clinici, due dei quali controllati con *placebo*, in cui sono stati effettuati anche confronti con altri trattamenti GLP-1 iniettivi. Rybelsus è stato studiato nei pazienti con DM2 come monoterapia e in combinazione con altri trattamenti anti-diabetici (2). Gli effetti collaterali più comuni sono nausea, diarrea, vomito, inappetenza, indigestione e costipazione.

Semaglutide sc è in commercio in Italia da ormai circa 3 mesi (Ozempic). È indicato per il trattamento di adulti affetti da DM2 non adeguatamente controllato, come mono-terapia in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o contro-indicazioni, o in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete. Si impiega come mono-somministrazione sc settimanale, disponibile ai dosaggi di 0.25 mg (dosaggio iniziale pre-terapeutico), 0.5 mg o 1 mg.

SUSTAIN-8 è un recentissimo **studio controllato randomizzato** (3), che ha confrontato efficacia e sicurezza di **semaglutide sc vs canagliflozin** in pazienti con DM2. In dettaglio, 788 pazienti sono stati randomizzati (tra il 15 marzo 2017 e il 16 novembre 2018) a semaglutide 1 mg (n = 394) o canagliflozin 300 mg (n = 394). Dopo un anno di trattamento i pazienti trattati con semaglutide hanno avuto risultati significativamente migliori:

- HbA1c: differenza di trattamento stimata (ETD) -0.49 punti percentuali, IC 95% da -0.65 a -0.33 (-5.34 mmol/mol, IC 95% da -7.10 a -3.57), p < 0.0001;
- peso corporeo: ETD -1.06 kg, IC 95% da -1.76 a -0.36, p = 0.0029.

Eventi avversi:

- semaglutide: in 184/392 pazienti (47%), più frequenti disturbi gastro-intestinali, soprattutto nausea;
- canagliflozin: in 136/394 pazienti (35%), più frequenti le infezioni, soprattutto del tratto urinario.

L'interruzione precoce del trattamento a causa di eventi avversi si è verificata in 38/392 pazienti (10%) con semaglutide e in 20/394 pazienti (5%) con canagliflozin.

Commento

Come emerge anche dalle ultime linee guida congiunte ESC-EASD, la possibilità di aggiungere al controllo glicemico una protezione sul fronte CV è oggi concreta, possibile e necessaria. In tale prospettiva nascono quindi gli studi di confronto diretto tra gliflozine e GLP-1 RA, le due classi terapeutiche più promettenti in termini di efficacia e riduzione di rischio CV. Un esempio è il recente SUSTAIN-8, da cui è emersa la superiorità di semaglutide sc 1 mg/settimana rispetto a canagliflozin 300 mg/die nel ridurre HbA1c e peso corporeo nei pazienti con DM2 non controllato dalla terapia con metformina.

Rybelsus rappresenta il primo GLP-1 RA a somministrazione orale. La sicurezza CV, dimostrata nello studio PIONEER-6, rende semaglutide orale un farmaco dall'elevato potenziale terapeutico come seconda linea in aggiunta a metformina. Rimane da verificare se la protezione CV, documentata nello studio SUSTAIN-6, sia formulazione-dipendente, non essendosi confermata (almeno in termini statistici) per la sua formulazione orale.



Bibliografia

1. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018 a consensus report by American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* [2018, 41: 2669-701](#).
2. Disoteco O, Pirali B. Semaglutide: primo analogo orale GLP-1. *AME News Farmaci* [15/2019](#).
3. Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2019, 7: 834-44](#).