

■ DIABETOLOGIA

La sicurezza cardiovascolare dei nuovi farmaci antidiabete

L'evidenza epidemiologica mostra chiaramente che le persone con diabete tipo 2 hanno un'incidenza di malattia cardiovascolare 2-3 volte più alta rispetto ai soggetti non diabetici. Sulla scorta di tale premessa, il controllo della glicemia potrebbe pertanto essere un modo per contribuire alla riduzione del rischio di malattia cardiovascolare nel diabetico.

Il miglioramento del controllo glicemico può essere ottenuto con vari provvedimenti farmacologici. Ogni farmaco ha però caratteristiche che potrebbero impattare in modo diverso sul rischio cardiovascolare. Ad esempio, le sulfaniluree migliorano il controllo glicemico ma espongono al rischio di ipoglicemia che, nel soggetto cardiopatico, potrebbe scatenare una crisi anginoso. Inoltre il "caso rosiglitazone" esploso nel 2006 aveva fatto sorgere il sospetto che anche questo farmaco potesse aumentare il rischio di infarto miocardico e di scompenso cardiaco e per tale motivo, a partire dal 2008, le autorità regolatorie americana (FDA) ed europea (EMA) hanno imposto di effettuare dei trial sulla sicurezza cardiovascolare di tutti i nuovi farmaci

antidiabete, emanando al riguardo una speciale 'guidance' per le industrie produttrici.

I trial di sicurezza cardiovascolare su trattamenti per il diabete di tipo 2 hanno l'obiettivo di dimostrare la 'non-inferiorità' dei nuovi trattamenti, cioè l'assenza di un rischio cardiovascolare aumentato nei soggetti trattati con un nuovo farmaco, rispetto a quelli del gruppo di controllo.

Al 75° congresso dell'American Diabetes Association svoltosi a Boston (5-9 giugno 2015) sono stati presentati i risultati di due ampi studi di sicurezza cardiovascolare: lo studio TECOS con sitagliptin e lo studio ELIXA con lixisenatide.

► Lo studio TECOS

TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) è uno studio di non inferiorità controllato con placebo sulla sicurezza cardiovascolare di sitagliptin, utilizzato in aggiunta alla terapia tradizionale in oltre 14.000 pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario composito cardiovascolare di non-inferiorità (definito come il tempo alla prima occorren-

za di uno dei seguenti eventi: morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatali o ospedalizzazioni per angina instabile) comparato alla terapia tradizionale senza sitagliptin. Complessivamente, l'endpoint primario è stato raggiunto nell'11.4% (n=839) dei pazienti trattati con sitagliptin comparato all'11.6% (n=851) dei pazienti trattati con placebo nella analisi intention-to-treat (HR= 0.98; 95% CI 0.89-1.08), e nel 9.6% (n=695) dei pazienti di entrambi i gruppi nella analisi per protocol (PP) (HR=0.98; 95% CI 0.88-1.09; p<0.001 per non inferiorità). Inoltre, tra gli endpoint secondari non si è riscontrato nessun aumento dei ricoveri per insufficienza cardiaca e i tassi di mortalità per tutte le cause sono stati sovrapponibili nei due gruppi di studio.

I risultati dello studio, pubblicati in contemporanea su *New England Journal of Medicine*, sono stati accolti con molto favore da parte della comunità scientifica. Il Prof. **Giuseppe Ambrosio**, Ordinario di Cardiologia dell'Università di Perugia, spiega l'importanza di questi dati, frutto di uno studio iniziato nel 2008. "I risultati ci dicono in maniera inequivocabile che il trattamento con sitagliptin non presenta alcun incremento di rischio cardiovascolare.

I pazienti trattati non hanno riportato variazioni per eventi cardiovascolari, ictus, infarto miocardico e neppure per scompenso cardiaco, che invece in studi precedenti su farmaci di questa stessa classe

aveva causato qualche perplessità. Le due curve sono assolutamente sovrapponibili. Non solo, considerati i pazienti arruolati nello studio, l'uso di sitagliptin ha ridotto del 30% circa sia il ricorso ad altre terapie per la riduzione della glicemia sia il trattamento insulinico".

Sitagliptin è il primo farmaco approvato della classe degli inibitori della dipeptidil-dipeptidasi 4 (DPP-4), indicato per i pazienti con diabete di tipo 2 in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per aumentare il controllo della glicemia, impiegato in monoterapia, quando la metformina è inadeguata, controindicata o presenta intolleranza, oppure in combinazione con metformina, sulfoniluree o pioglitazone. Sitagliptin può essere utilizzato anche in combinazione con insulina con o senza metformina, se la dieta, l'esercizio fisico e la terapia insulinica non garantiscono un adeguato controllo glicemico.

(Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide), disegnato per valutare la sicurezza cardiovascolare di lixisenatide in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare.

Lo studio ha randomizzato oltre 6mila soggetti adulti con diabete di tipo 2 ad alto rischio CV, ovvero pazienti che avevano recentemente avuto un evento spontaneo di sindrome coronarica acuta.

L'endpoint primario composito, che è stato valutato per la non-inferiorità e la superiorità, comprendeva morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale od ospedalizzazione a seguito di angina instabile. Il trial è iniziato nel 2010 ed è stato completato nel 2015.

Lixisenatide ha centrato il criterio prespecificato di non inferiorità versus placebo relativamente all'end-point primario di sicurezza cardiovascolare, ma senza evidenza di superiorità.

Anche per quanto riguarda la sicurezza non-cardiovascolare non sono emerse particolari differenze tra lixisenatide e placebo: ipoglicemie gravi sintomatiche sono state rilevate nella misura di 0.3 eventi per 100 anni-paziente con lixisenatide e 0.6 eventi per 100 anni-paziente nel gruppo placebo; pancreatiti nello 0.2% del gruppo lixisenatide e nello 0.3% del gruppo di controllo; tumori del pancreas <0.1% nel gruppo lixisenatide e

0.3% nel gruppo placebo; patologie neoplastiche in generale nel 2.9% dei pazienti trattati con lixisenatide e nel 2.6% dei soggetti del gruppo di controllo.

"Lo studio ELIXA - commenta il Prof. **Stefano Del Prato**, Ordinario di Endocrinologia dell'Università di Pisa - è il primo studio di safety cardiovascolare per quanto riguarda gli agonisti del recettore del GLP-1 e conferma la sicurezza dell'impiego di lixisenatide anche nei soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari. Studi di questa portata rappresentano la base per un impiego dei farmaci per il controllo della glicemia sempre più basato sull'evidenza".

Lixisenatide è un agonista del recettore del GLP-1 ad azione prandiale in mono-somministrazione giornaliera indicato per il trattamento di adulti con diabete di tipo 2 per ottenere il controllo glicemico in combinazione con farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina basale, quando queste, unite a dieta ed esercizio fisico, non consentano un adeguato controllo glicemico. Lixisenatide è attualmente approvato in oltre 50 Paesi; in Italia è commercializzato da febbraio 2014.



Attraverso il QR-Code si può visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Giuseppe Ambrosio

► Lo studio ELIXA

Un altro trial di sicurezza cardiovascolare presentato al Congresso ADA di Boston è lo studio ELIXA



Attraverso il QR-Code si può ascoltare con tablet/smartphone l'intervista a Stefano Del Prato