FARMACOTERAPIA PERSONALIZZATA

Uberto Pagotto

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

UOC Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete

Policlinico di S.Orsola IRCCS Alma Mater Università di Bologna

Congresso SID-AMD

Regione Emilia-Romagna

Parma 7 ottobre 2022

Ai sensi dell'art. 76 del Regolamento applicativo dell'Accordo Stato-Regioni 02.02.2017, dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- **Unrestricted Grant:**

Astra-Zeneca, Therascience, Mundipharma

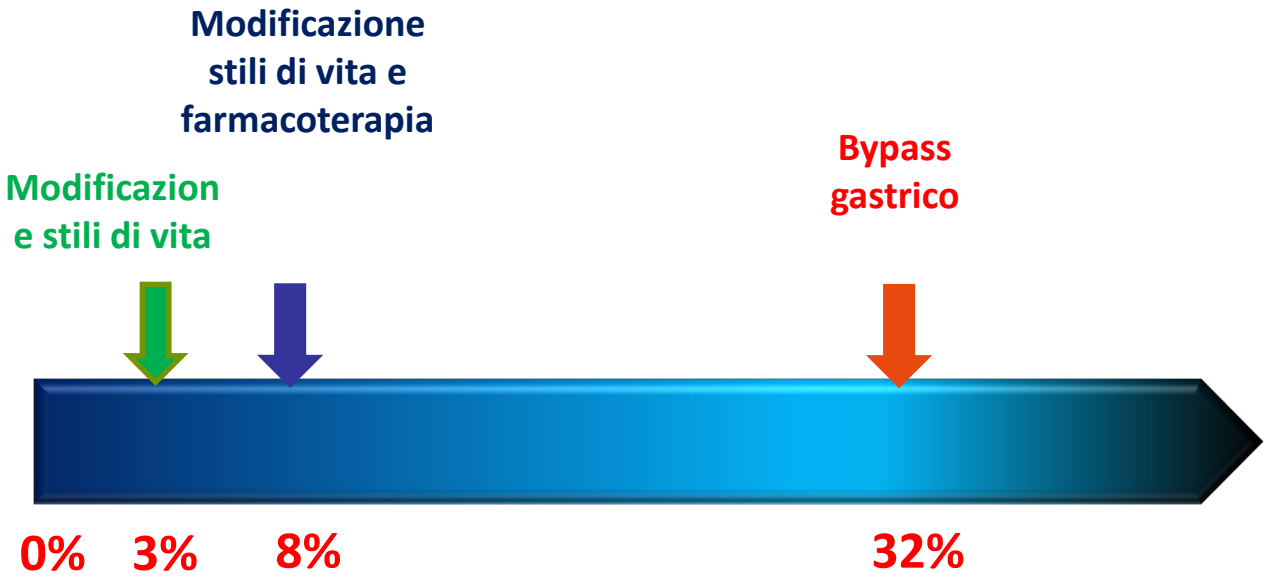
- **Membro di Advisory Board:**

Novo Nordisk, Havas Life Italy, UVET

- **Speaker fee:**

Novo Nordisk, Astra-Zeneca, Medinfar, Bruno Farmaceutici

ATTUALI OPZIONI TERAPEUTICHE PER IL PAZIENTE AFFETTO DA OBESITA'



Percentuale di perdita di peso

RATIONALE PER FARMACI ANTI-OBESITA'

1. I farmaci hanno un meccanismo d'azione che contrasta i fenomeni adattivi di recupero del peso, quindi maggiore è la possibilità di mantenere nel lungo termine la perdita di peso
2. I farmaci rinforzano l'aderenza alla dieta
   - I pazienti perdono più peso
   - Un maggiore numero di pazienti raggiunge perdite di peso significative
3. Maggiore è la perdita di peso e più significativa risulta la riduzione dei fattori di rischio con una minore possibilità di evoluzione verso comorbidità importanti (es: diabete)
4. Un migliore stato di benessere interiore si associa ad una maggiore perdita di peso

JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

J Clin Endocrinol Metab, February 2015, 100(2):342–362

Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Caroline M. Apovian, Louis J. Aronne, Daniel H. Bessesen, Marie E. McDonnell, M. Hassan Murad, Uberto Pagotto, Donna H. Ryan, and Christopher D. Still

Boston University School of Medicine and Boston Medical Center (C.M.A.), Boston, Massachusetts 02118; Weill-Cornell Medical College (L.J.A.), New York, New York 10065; Denver Health Medical Center (D.H.B.), Denver, Colorado 80204; Brigham and Women's Hospital (M.E.M.), Boston, Massachusetts 02115; Mayo Clinic, Division of Preventative Medicine (M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; Alma Mater University of Bologna (U.P.), S. Orsola-Malpighi Hospital Endocrinology Unit, 40138 Bologna, Italy; Pennington Biomedical Research Center (D.H.R.), Baton Rouge, Louisiana 70808; and Geisinger Health Care System (C.D.S.), Danville, Pennsylvania 17822

BMI ≥25 kg/m²
Diet, exercise, and behavioral modification

BMI ≥27 kg/m² with comorbidity or BMI ≥30 kg/m²
- Diet, exercise, and behavioral modification
- **Pharmacotherapy** prioritising approved weight loss medication to ameliorate comorbidities

BMI ≥35 kg/m² with comorbidity or BMI ≥40 kg/m²
- **Diet, exercise, and behavioral modification**
- **Pharmacotherapy**
- **Bariatric surgery**

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DELL'OBESITA' 2016-17

Adulti

Il trattamento farmacologico dovrebbe essere preso in considerazione solo dopo che è stata valutata l'efficacia della dieta, dell'esercizio fisico e, dove indicato, della terapia cognitivo-comportamentale e tali approcci terapeutici si siano dimostrati inefficaci o nell'indurre perdita di peso o nel mantenimento del peso perso.

(Livello di Prova II, Forza delle Raccomandazioni B).

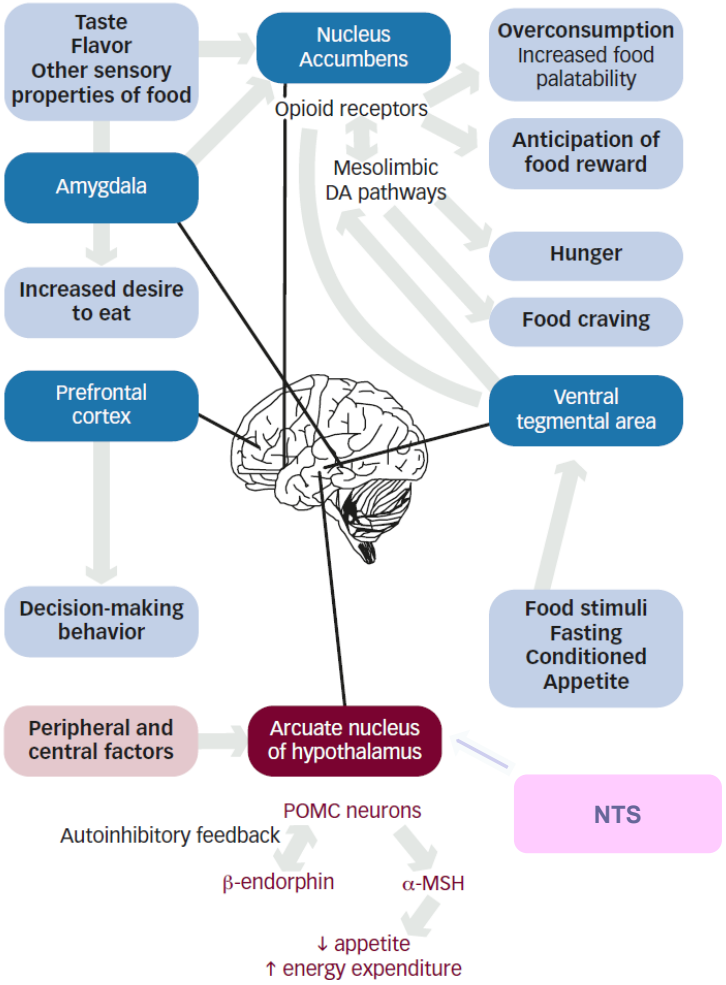
La decisione di iniziare il trattamento e la scelta del farmaco (quando fosse possibile) dovrebbero avvenire dopo discussione con il paziente sia dei potenziali benefici che dei limiti del farmaco, inclusi il suo meccanismo d'azione, gli effetti collaterali e il potenziale impatto sulla motivazione del paziente stesso. Quando si prescrive il trattamento farmacologico, il medico specialista dovrebbe fornire informazioni, supporto e counselling sulla dieta, l'attività fisica e le strategie comportamentali da adottare.

(Livello di Prova I, Forza delle Raccomandazioni A)

STATO DELL' ARTE DEI FARMACI ANTI-OBESITA'

	Orlistat (Xenical/Alli)	Fentermina	Fentermina/ Topiramato (Qsymia)	Lorcaserina (Belviq)	Naltrexone/ Bupropione	Liraglutide 3.0 mg	Semaglutide
	APPROVATO	NON APPROVATO	RESPINTO	RESPINTO	APPROVATO	APPROVATO	APPROVATO
	APPROVATO	APPROVATO SOLO PER USO BREVE	APPROVATO	APPROVATO POI RESPINTO	APPROVATO	APPROVATO	APPROVATO
MECCANISMO DI AZIONE	INIBITORE DI LIPASI	AMINA SIMPATICO-MIMETICA	AMINA SIMPATICO-MIMETICA /PRECISO MECCANISMO D'AZIONE SCONOSCIUTO	AGONISTA SELETTIVO DEL RECETTORE 5HT2C	INIBITORE DEL REUPTAKE DI NORADRENALINA E DOPAMINA /ANTAGONISTA DEL RECETTORE μ-OPIOIDE	AGONISTA DEL RECETTORE GLP-1	AGONISTA DI MC4R
INDICAZIONI		IN AGGIUNTA A DIETA ED ESERCIZIO FISICO PER IL TRATTAMENTO CRONICO DEL CONTROLLO DEL PESO IN: A) OBESITA' BMI≥30 e B) SOVRAPPESO BMI≥27 CON COMORBIDITA'					

TARGET PER UN FARMACO ANTI-OBESITA'

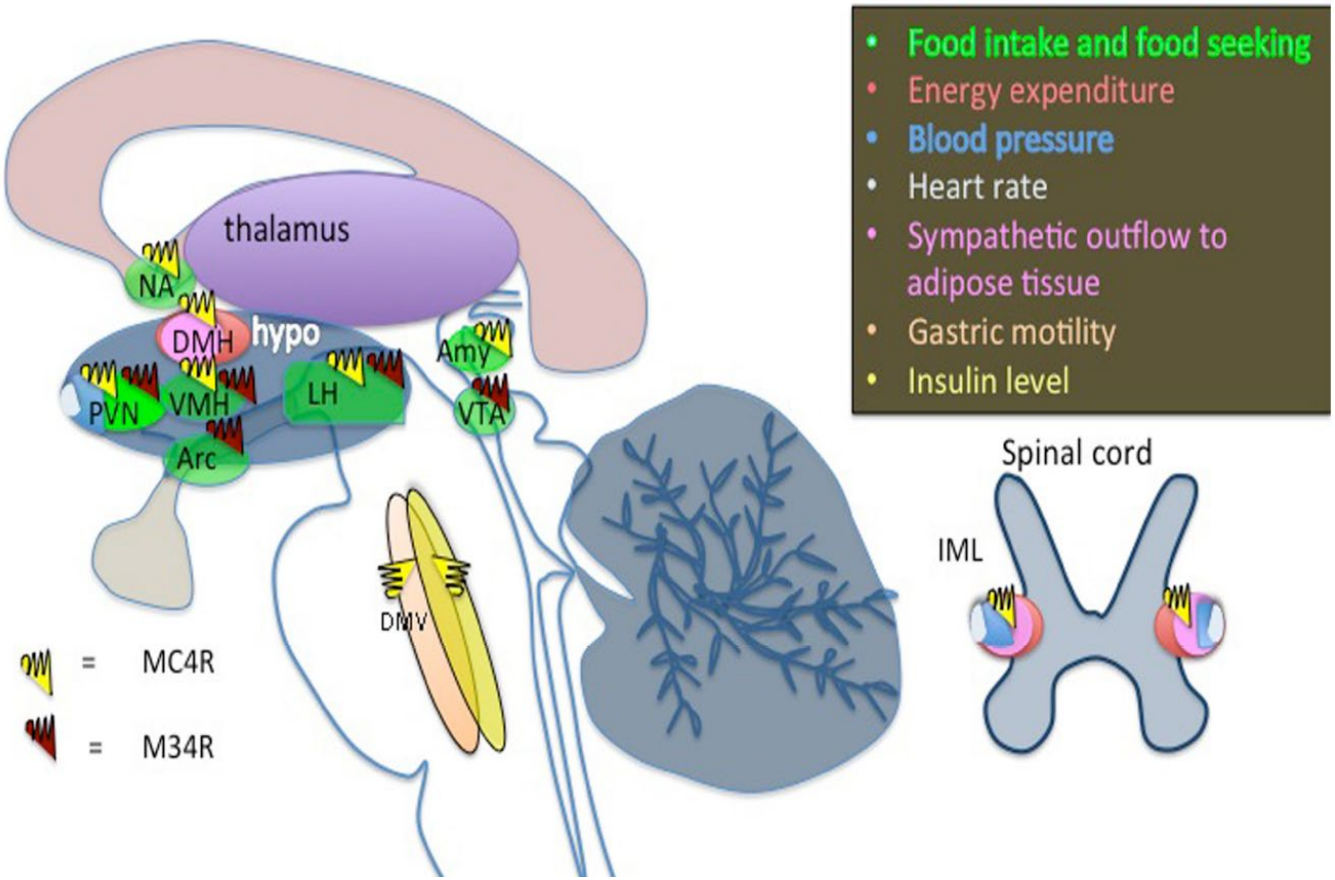


Controllo edonistico

Controllo omeostatico

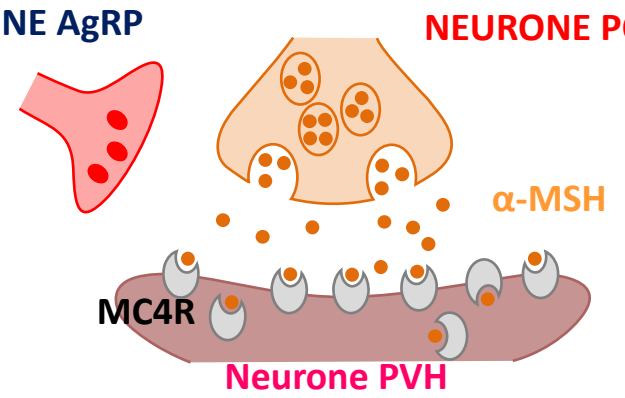
Fujioka K. US Endocrinology 2014

IL RECETTORE 4 DELLA MELANOCORTINA (MC4r)

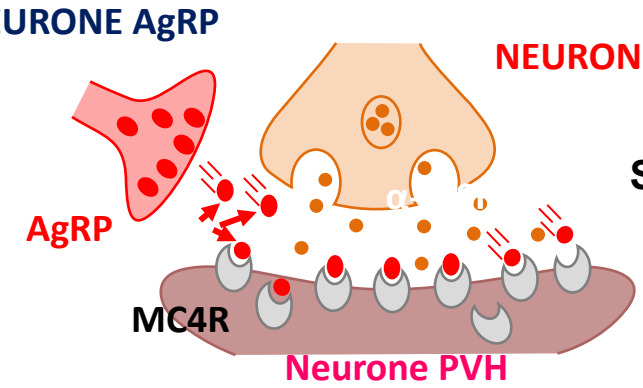


Baldini and Phelan J. Endocrinol 2019

LA COMPETIZIONE TRA AgRP e α-MSH SUI NEURONI CHE ESPRIMONO MC4r



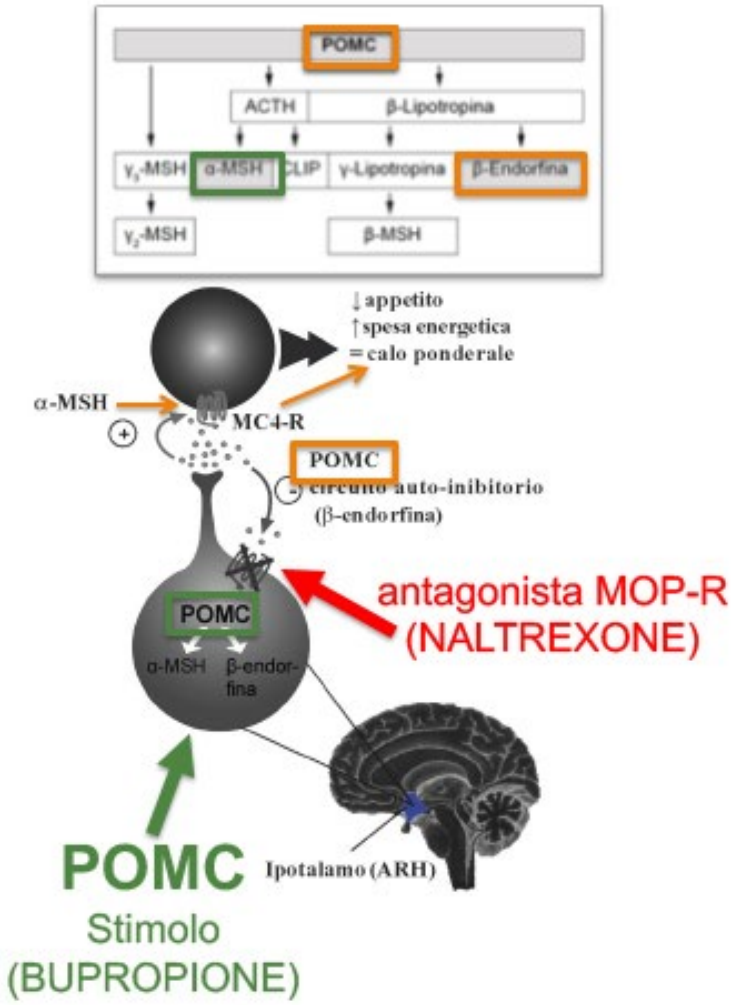
SOPPRESSIONE DELL'APPETITO



STIMOLAZIONE DELL'APPETITO

Reichenbach A et al 2012

MECCANISMO D'AZIONE DEL NALTREXONE/BUPROPIONE



Il bupropione stimola i neuroni POMC che rilasciano alfa MSH

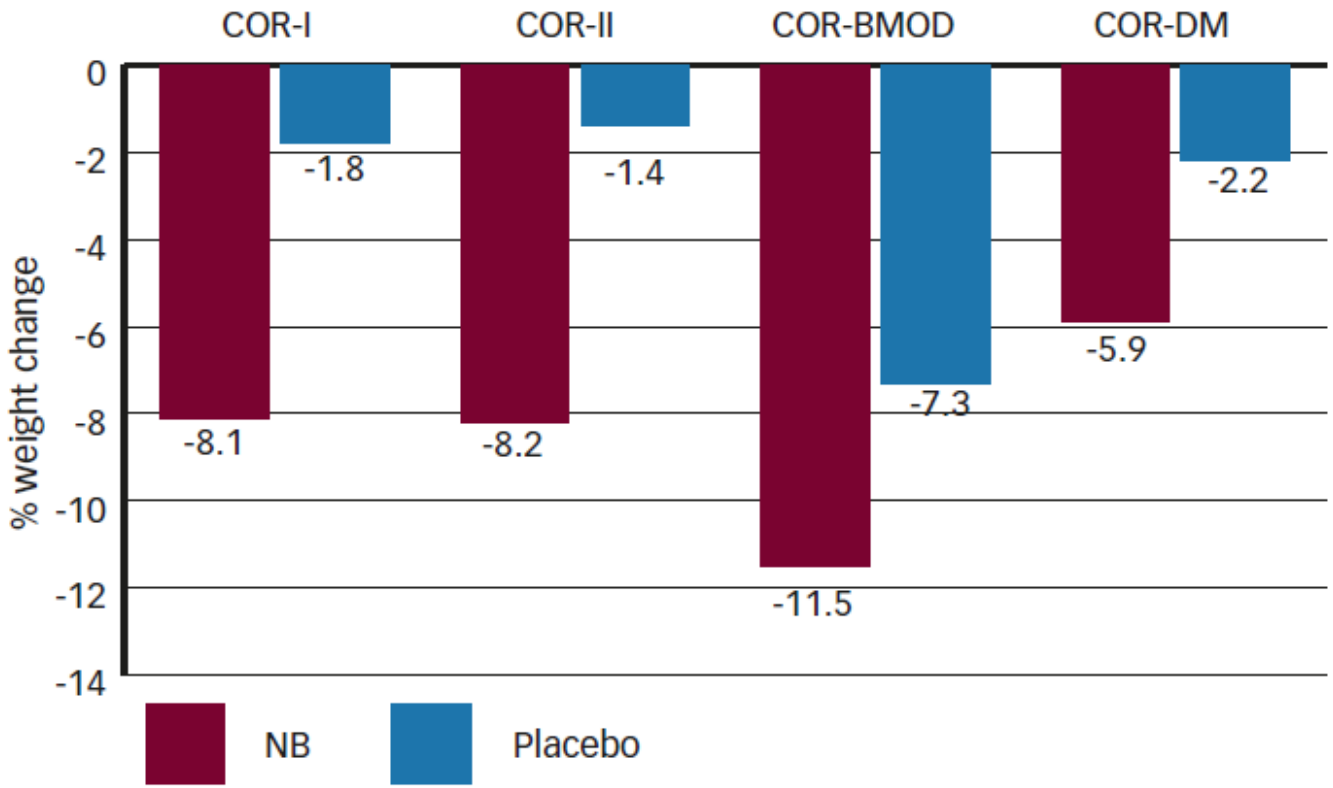
L' alfa-MSH, a sua volta, legandosi ai recettori MC4, induce a cascata un aumento della spesa energetica e una riduzione dell' introduzione di cibo

I neuroni POMC rilasciano simultaneamente beta-endorfina che svolge un feed-back negativo sui neuroni POMC stessi

Il naltrexone blocca questo feed-back negativo consentendo una più protratta stimolazione dei neuroni POMC

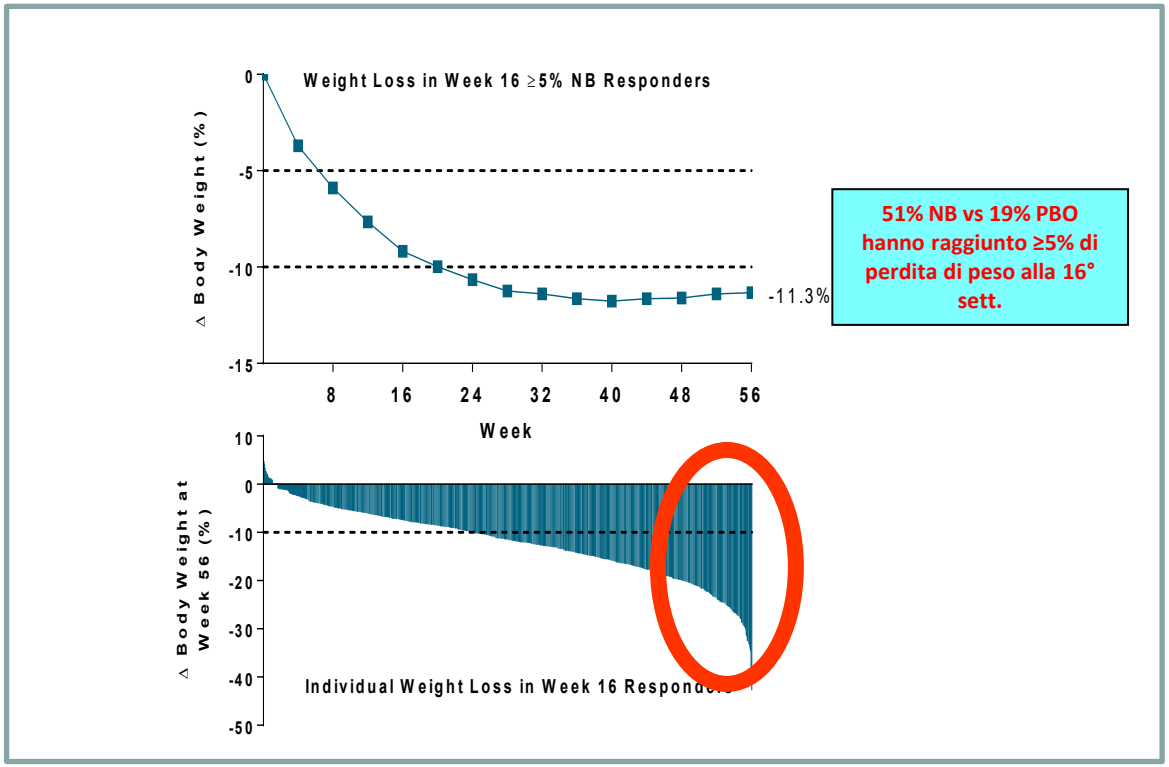
Di Sacco G. 2019

NALTREXONE/BUPROPIONE: effetti sul peso

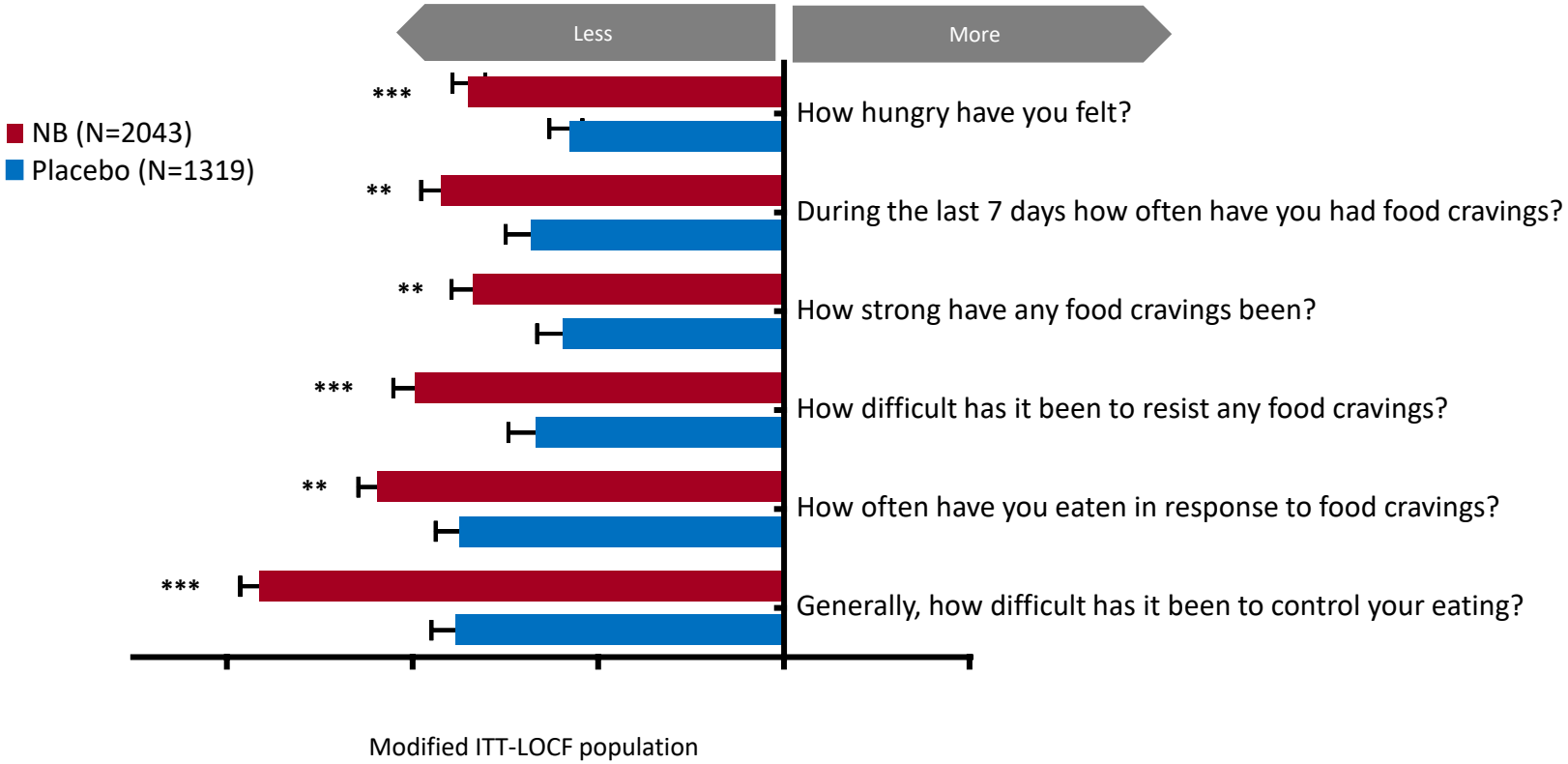


Greenway F.L. et al. Lancet 2010; Wadden T.A. et al. Obesity 2011; Apovian C. et al. Obesity 2013; Hollander F. et al. Diabetes Care 2013

NALTREXONE/BUPROPIONE: in cerca del fenotipo……



NALTREXONE/BUPROPIONE MIGLIORA SIGNIFICATIVAMENTE ALCUNI INDICI DI CONTROLLO DI COMPORTAMENTO ALIMENTARE



Modified ITT-LOCF population

McElroy SL et al. Prim Care Companion CNS Disord 2013

MIGLIORAMENTO SULLA DEPRESSIONE DOPO TERAPIA CON NALTREXONE/BUPROPIONE

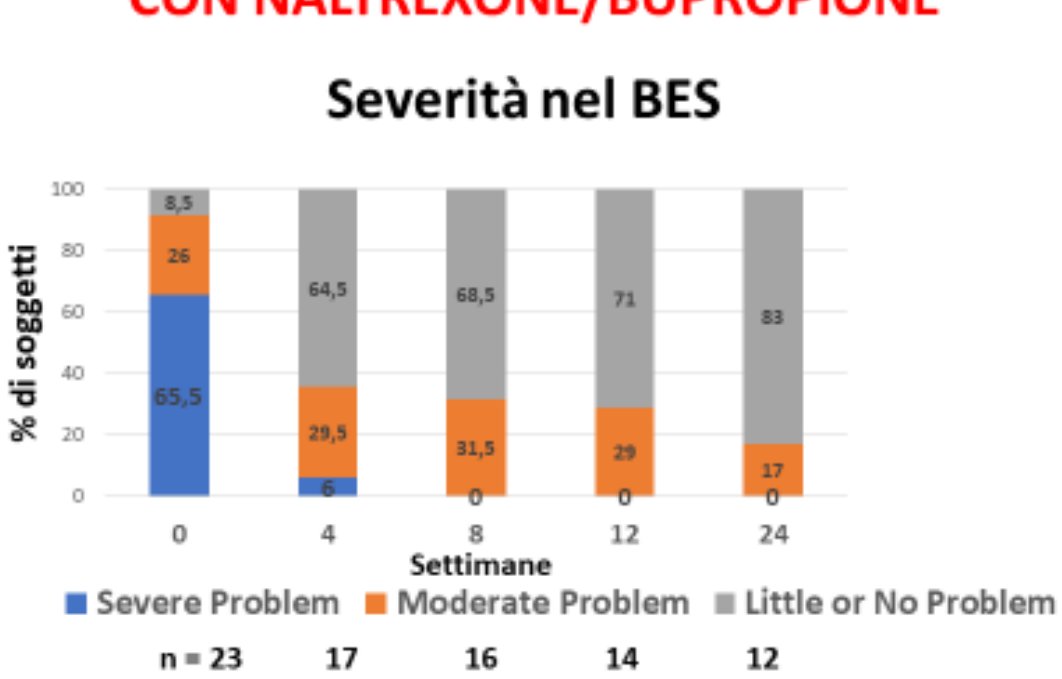
VARIAZIONI RISPETTO AL BASALE DI PESO E DI PARAMETRI DI DEPRESSIONE E DI DIFFICOLTA' NEL CONTROLLO ALIMENTARE

	PESO	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report	CoEQ 19 Control of Eating Questionnaire
basale (*n* 23)	96.7 kg (90.3, 103.1)	23.7	43.7	80.2
settimana 4 (*n* 20)	–2.3% (–3.3, –1.3)***	–12.0 ***	–15.8 ***	–40.2 ***
settimana 8 (*n* 17)	–3.6% (–5.4, –1.9)***	–13.7 ***	–19.6 ***	–41.5 ***
settimana 12 (*n* 14)	–6.1% (–8.8, –3.4)***	–14.6 ***	–20.1 ***	–44.4 ***
settimana 24 (*n* 13)	–9.2% (–12.9, –5.4)***	–19.1 ***	–26.9 ***	–41.8 ***

*** $p < 0.001$ vs basale

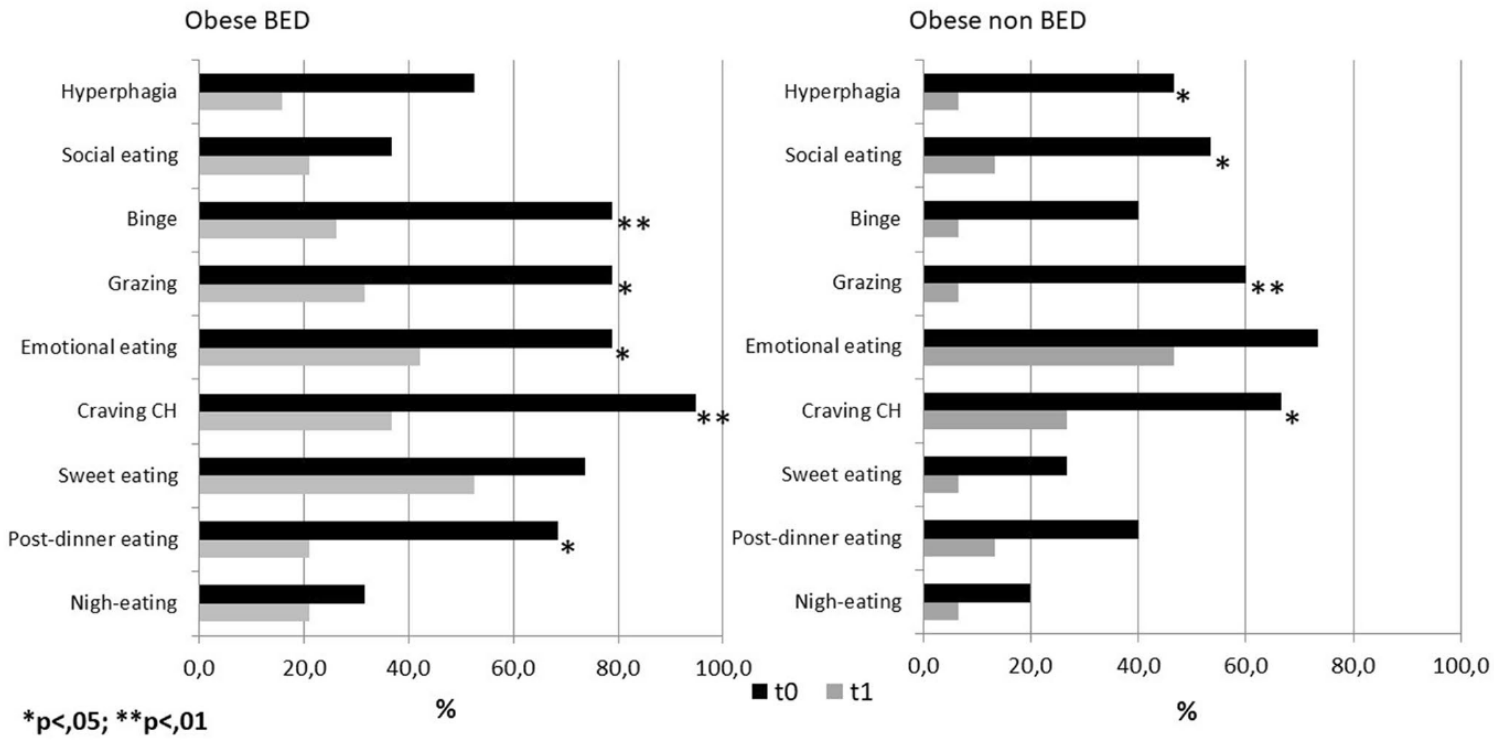
Guerdjikova AI et al. Adv Ther 2017

MIGLIORAMENTO SUI SINTOMI DI BINGE-EATING DOPO TERAPIA CON NALTREXONE/BUPROPIONE



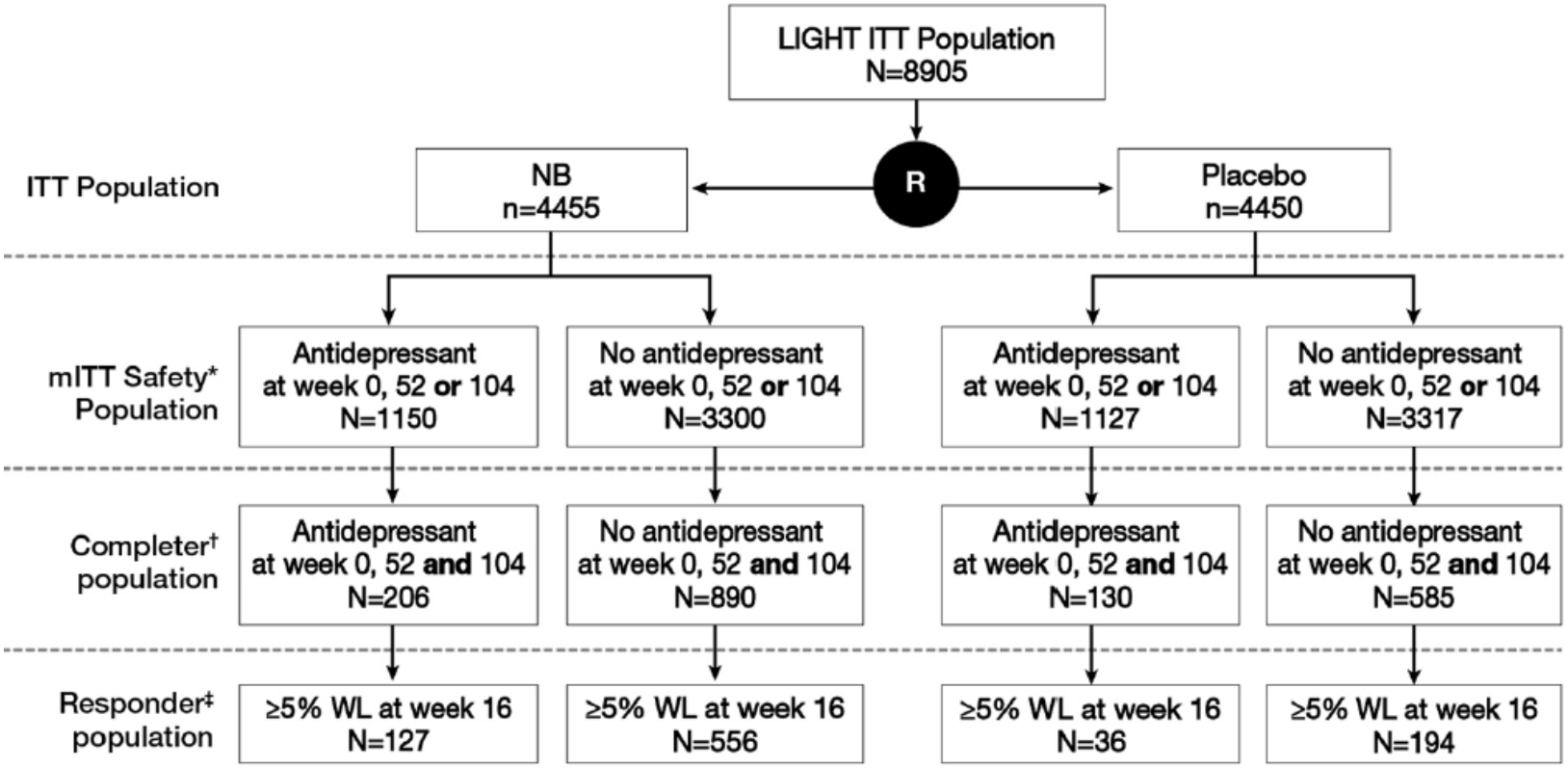
Guerdjikova AI et al. Adv Ther 2017

NALTREXONE/BUPROPIONE MIGLIORA SIGNIFICATIVAMENTE ALCUNI INDICI DI CONTROLLO DI COMPORTAMENTO ALIMENTARE SIA IN SOGGETTI AFFETTI DA BINGE EATING SIA IN SOGGETTI NON AFFETTI DA BED



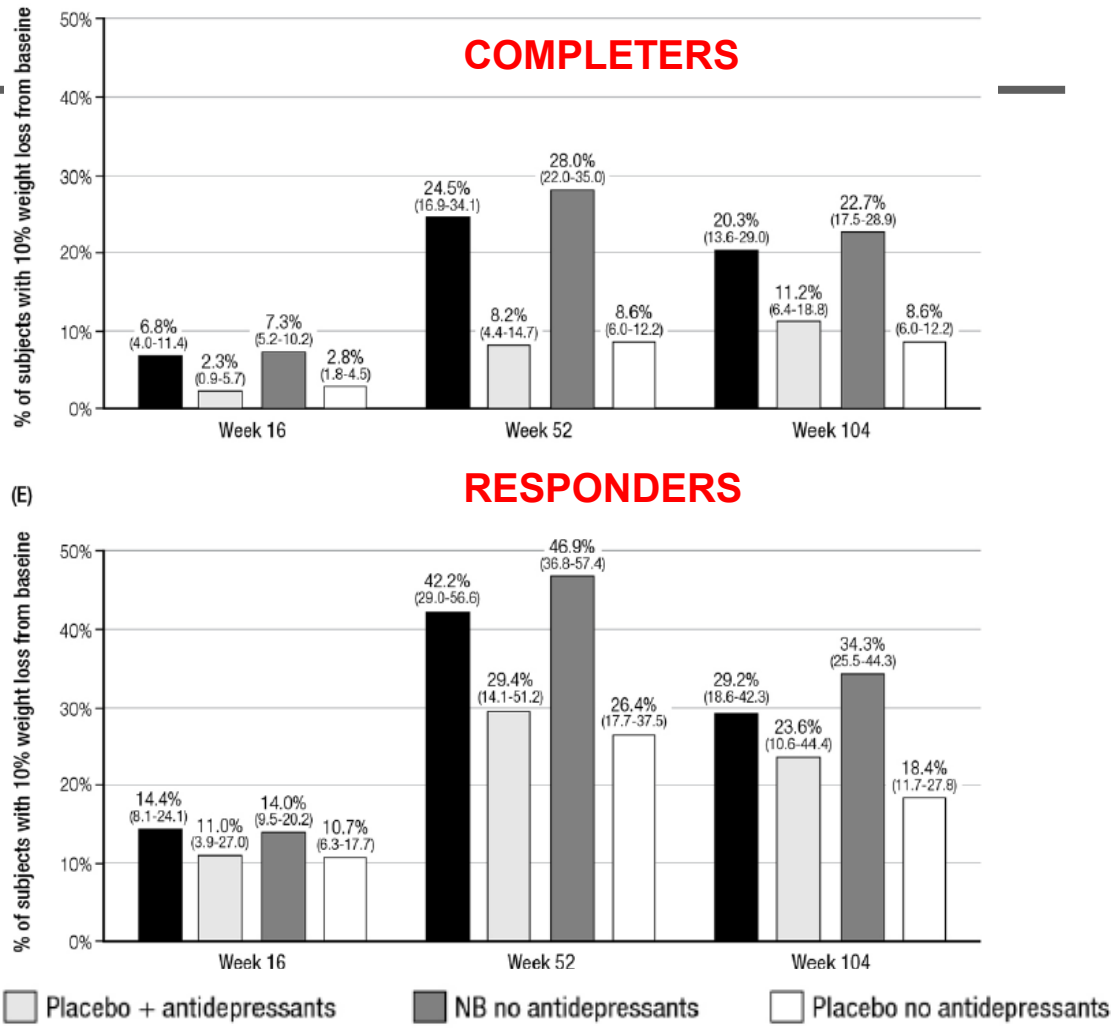
Carbone EA *et al.* Eating Weight Disorders 2020

LIGHT STUDY



McIntyre RS et al. J. Affect Dis 2021

NALTREXONE/ BUPROPIONE AIUTA A PERDERE PESO INDIPENDENTEMENTE DALL'IMPIEGO DI FARMACI ANTI-DEPRESSIVI



McIntyre RS et al. J. Affect Dis 2021

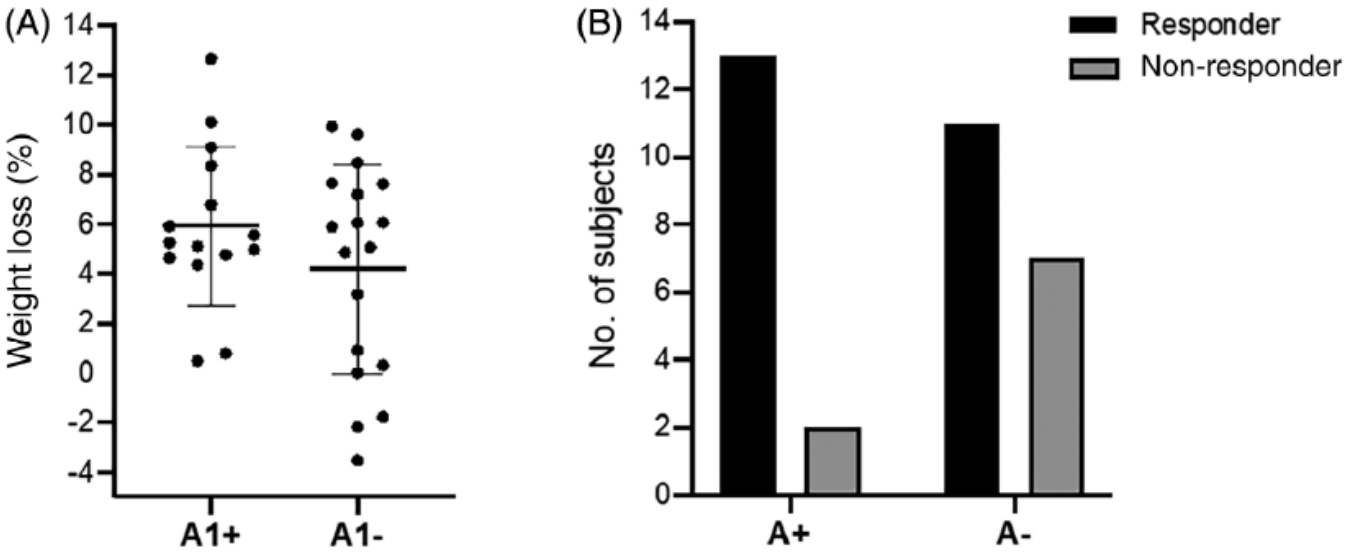
NALTREXONE/BUPROPIONE – EVENTI AVVERSI (Studio Light)

Table 5. Most Common Adverse Effects Leading to Discontinuation of Study Drug

Adverse Effects	Placebo, No. (%) (n = 4450)	Naltrexone-Bupropion, No. (%) (n = 4455)	*P* Value[a]
Any adverse effect	388 (8.7)	1253 (28.1)	<.001
Gastrointestinal	84 (1.9)	631 (14.2)	<.001
Nausea	21 (0.5)	333 (7.5)	<.001
Constipation	15 (0.3)	123 (2.8)	<.001
Vomiting	1 (<0.1)	87 (2.0)	<.001
Central nervous system	52 (1.2)	226 (5.1)	<.001
Tremor	0	77 (1.7)	<.001
Dizziness	7 (0.2)	62 (1.4)	<.001
Headache	14 (0.3)	51 (1.1)	<.001
Psychiatric disorders	39 (0.9)	136 (3.1)	<.001
Insomnia	16 (0.4)	35 (0.8)	.01
Anxiety	8 (0.2)	26 (0.6)	.002
Hallucinations	0	11 (0.2)	<.001
Depression	9 (0.2)	5 (0.1)	.28
Increased blood pressure	23 (0.5)	39 (0.9)	.04
Palpitations	5 (0.1)	19 (0.4)	.004
Feeling jittery	1 (<0.1)	15 (0.3)	<.001
Flushing or hot flashes	2 (<0.1)	13 (0.3)	.004
Fatigue	1 (<0.1)	12 (0.3)	.002

Nissen ES et al. JAMA 2016

LA RISPOSTA AL NALTREXONE/BUPROPIONE IN TERMINI DI PERDITA DI PESO E' MODULATA DALLA VARIANTE GENICA Taq1A (ankirin gene) VICINA AL RECETTORE 2 DELLA DOPAMINA



Mullally JA et al. Diabetes Obes Metab 2021

ORIGINE DEL GLP1

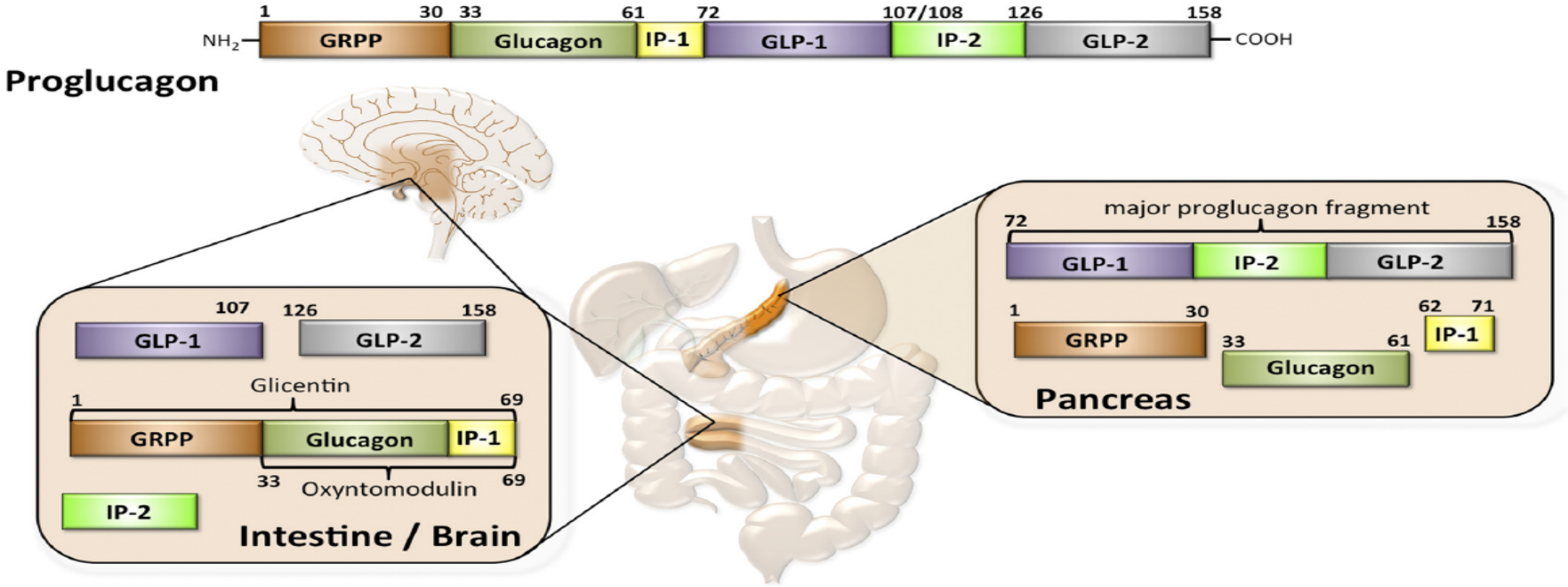
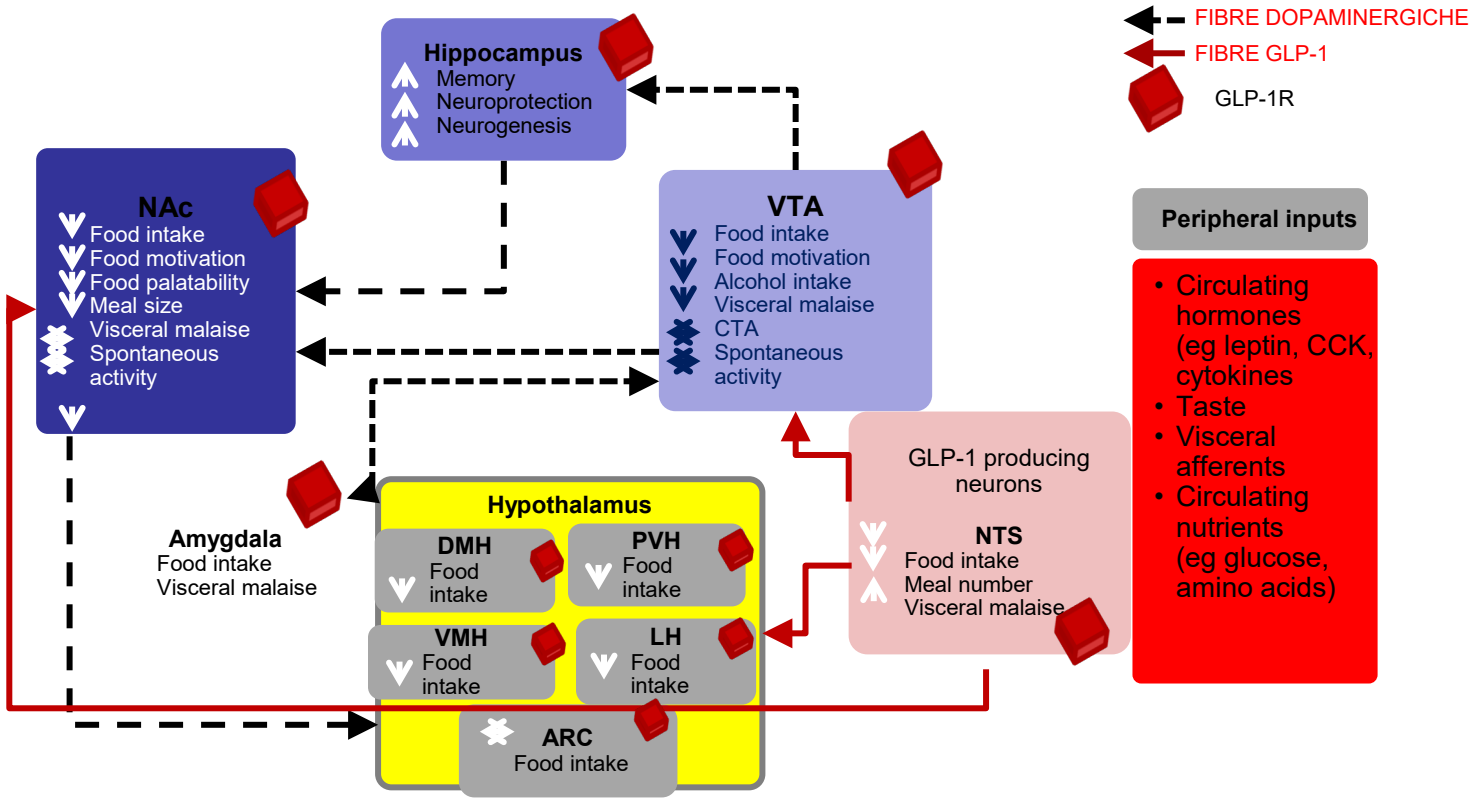


FIGURE 2. Schematic on the tissue-selective processing of proglucagon by the prohormone convertase enzymes. In the pancreas, proglucagon gets cleaved by the prohormone convertase 2 (PC2) into glucagon, glicentin-related pancreatic polypeptide (GRPP), the intervening peptide 1 (IP-1), and a major proglucagon fragment (MPGG). In the intestine and the brain, proglucagon gets cleaved by the prohormone convertase 1 (PC1) into glicentin, oxyntomodulin (OXM), the intervening peptide 2 (IP-2), or the glucagon-like peptides 1 and 2 (GLP-1 and GLP-2). For further explanations, please see text.

Mueller T et al Physiol Rev 2017

EFFETTI DI GLP-1 SUL COMPORTAMENTO ALIMENTARE IN ACCORDO ALLA DISTRIBUZIONE ANATOMICA DEL SUO RECETTORE

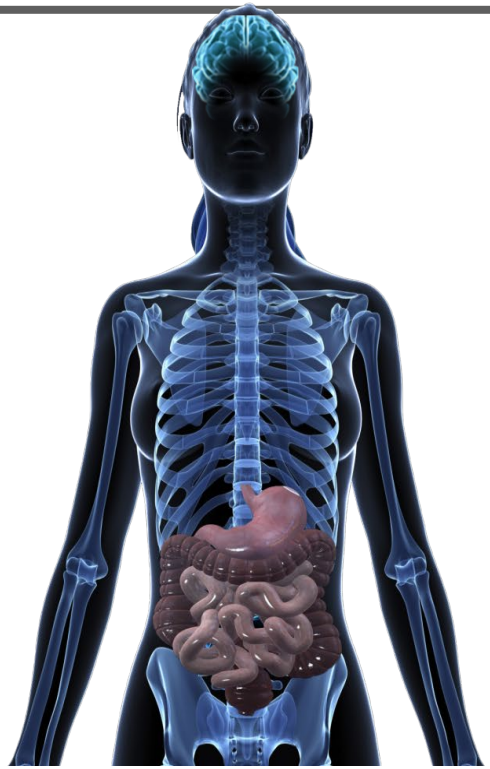


Adapted from Skibicka KP Front Neurosci 2013

EFFETTI METABOLICI del GLP-1

Appetito

- ↑ Sazietà
- ↑ Pienezza
- ↓ Fame
- ↓ Ideazione verso l'alimentazione
- ↓ Apporto calorico



Regolazione del glucosio

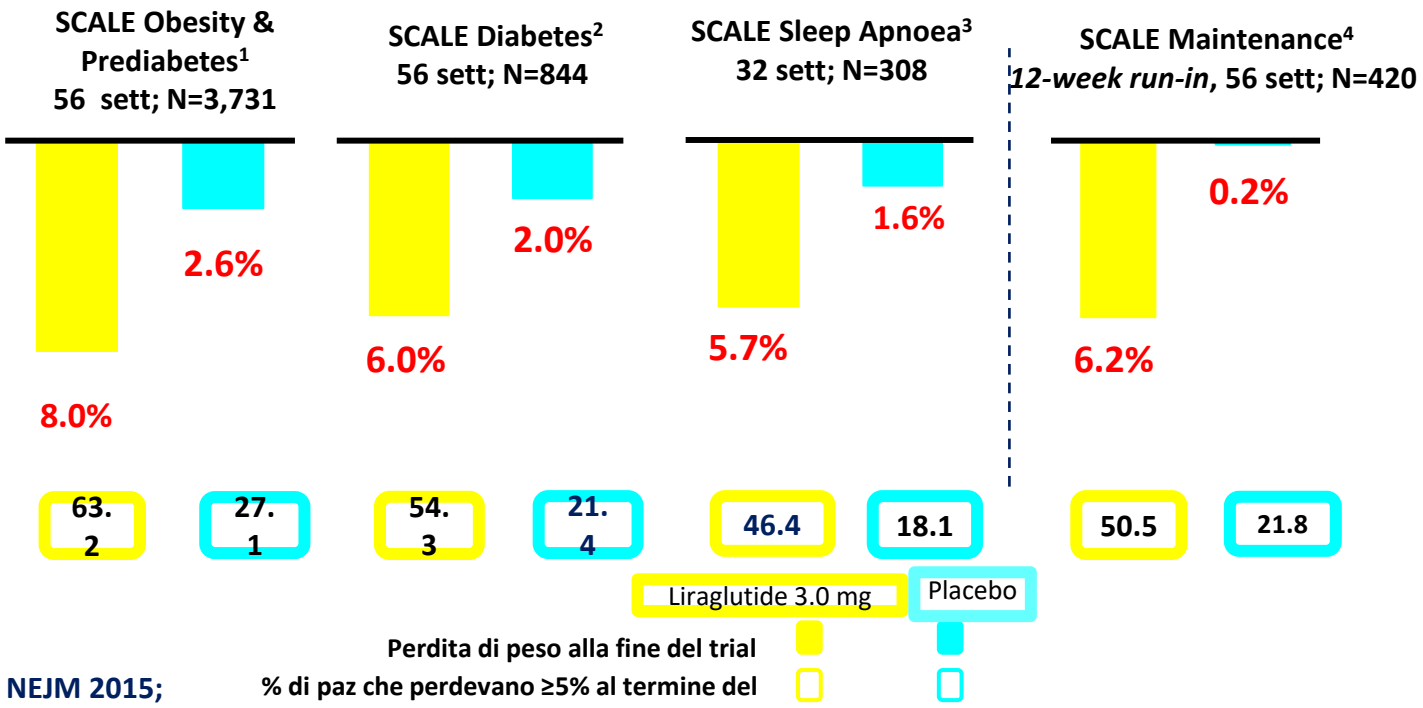
- ↑ Secrezione insulina (glucosio-dipendente)
- ↓ Secrezione glucagone

Effetti gastrici

- ↓ Secrezione acida
- ↓ Svuotamento gastrico

Flint *et al. J Clin Invest* 1998;
Nauck *et al. Diabetologia* 1993;
O'Halloran *et al. J Endocrinol* 1990;
Nauck *et al. Am J Physiol* 1997

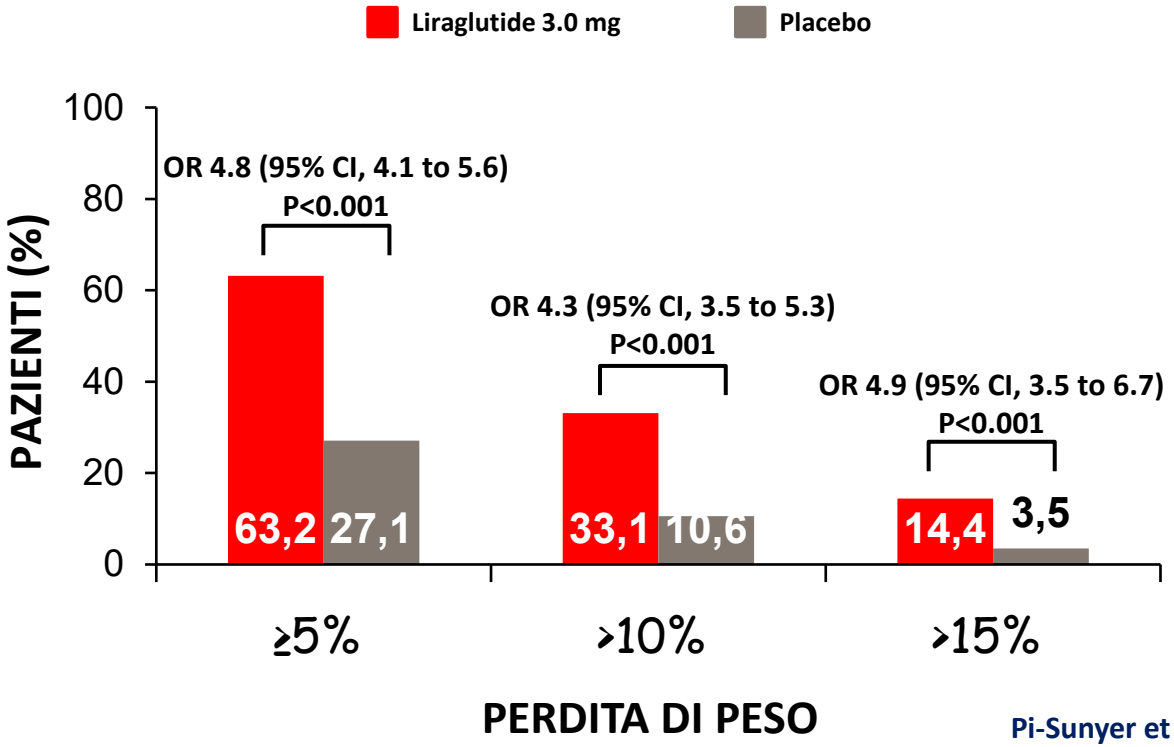
PERDITA DI PESO IN ACCORDO AGLI *SCALE* TRIALS



1. Pi-Sunyer et al. NEJM 2015;
2. Davies et al. JAMA 2015;
3. Blackman et al. Int J Obes 2016;
4. Wadden et al. Int J Obes 2013

SCALE *Obesity and Prediabetes* TRIAL: CATEGORIZZAZIONE IN BASE ALLA PERDITA DI PESO

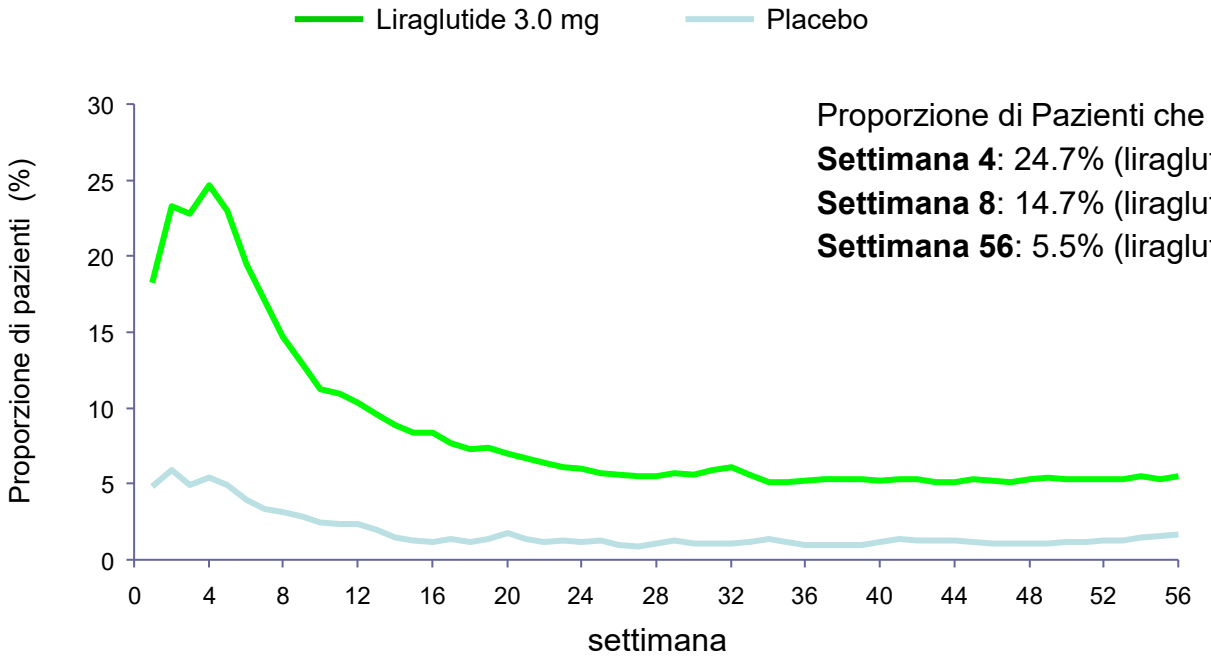
56 settimane di terapia



Pi-Sunyer et al. NEJM 2015

PERCENTUALE DI SOGGETTI CON NAUSEA

0-56 sett

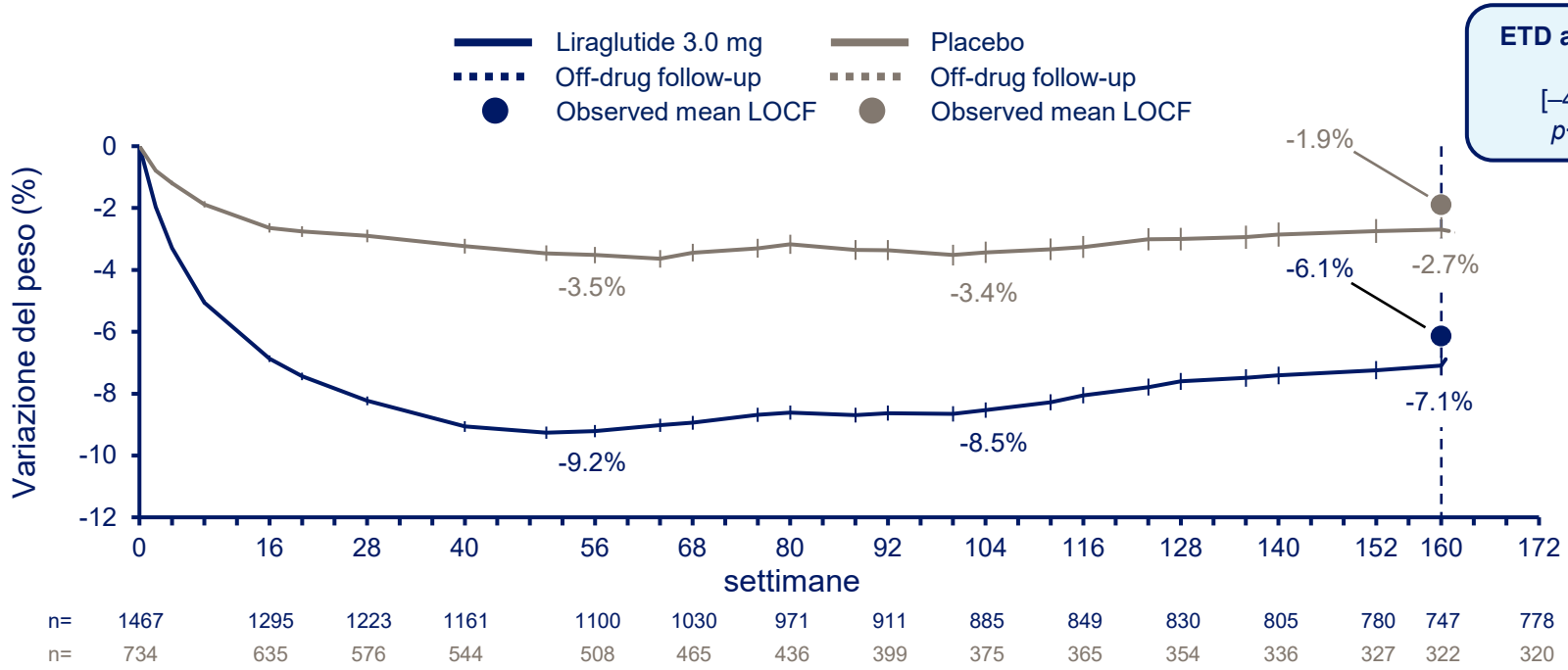


Proporzione di Pazienti che riportano nausea alla:
Settimana 4: 24.7% (liraglutide) vs. 5.4% (placebo)
Settimana 8: 14.7% (liraglutide) vs. 3.2% (placebo)
Settimana 56: 5.5% (liraglutide) vs. 1.7% (placebo)

Pi-Sunyer et al. NEJM 2015

EFFETTO DI LIRAGLUTIDE sul peso corporeo a tre anni

0–172 settimane



le Roux C et al. Lancet 2017

ESISTE UN FENOTIPO PER LIRAGLUTIDE ?

VAS rating (mm)	IBT-alone ($N = 36$)	IBT-liraglutide ($N = 37$)	P value: IBT-liraglutide vs. IBT-alone
Change in hunger			
Week 6	−0.3 ± 4.2	−16.8 ± 4.0	0.005
Week 24	+0.7 ± 3.8	−11.9 ± 3.7	0.018
Week 52	+2.4 ± 4.4	−4.2 ± 4.3	0.283
Change in fullness after meals			
Week 6	−5.1 ± 3.2	+9.8 ± 3.0	0.001
Week 24	−4.3 ± 3.1	+6.7 ± 2.9	0.010
Week 52	−3.1 ± 3.7	+1.8 ± 3.5	0.335
Change in food preoccupation			
Week 6	+0.2 ± 3.7	−16.3 ± 3.6	0.002
Week 24	−2.4 ± 3.5	−12.2 ± 3.4	0.045
Week 52	−6.3 ± 4.1	−6.0 ± 4.0	0.955
Change in craving frequency			
Week 6	−3.1 ± 4.1	−10.4 ± 3.8	0.196
Week 24	−5.5 ± 3.8	−7.8 ± 3.7	0.676
Week 52	−9.3 ± 4.6	−3.7 ± 4.4	0.379
Change in liking of meals*			
Week 6	+3.4 ± 3.5	+3.5 ± 3.3	0.994
Week 24	+3.9 ± 3.1	+5.3 ± 2.9	0.745
Week 52	+4.6 ± 3.6	+8.1 ± 3.5	0.490

FAME

PIENEZZA

ATTENZIONE AL CIBO

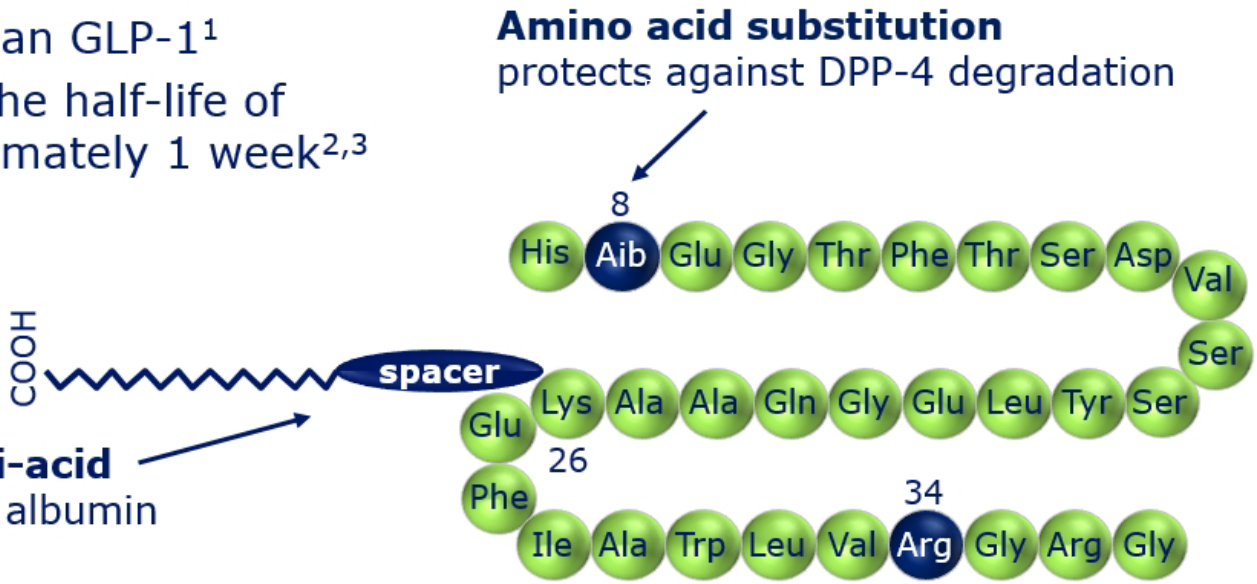
CRAVING

PIACERE

Tronieri JS et al Int J Obes 2020

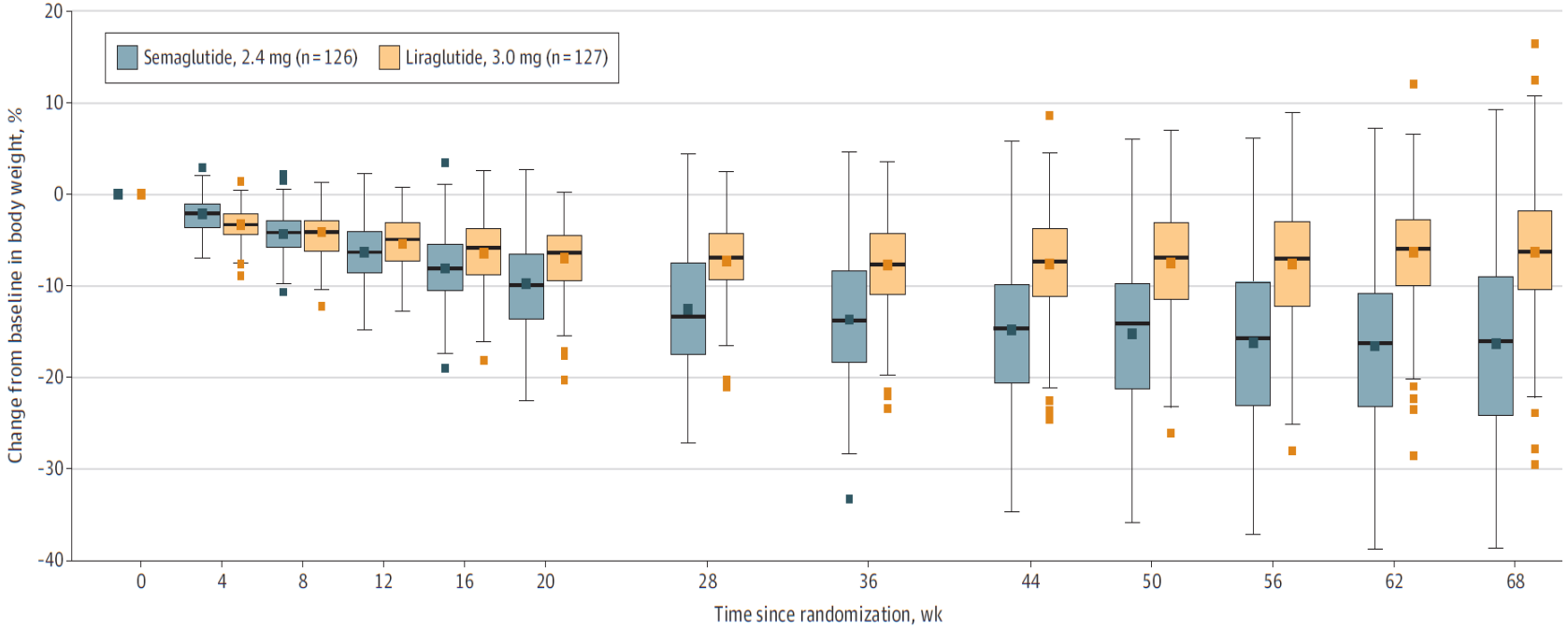
SEMAGLUTIDE

- 94% homology to human GLP-1[1]
- Modifications prolong the half-life of semaglutide to approximately 1 week[2,3]



DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1.
1. Lau J et al. J Med Chem 2015;58:7370–80; 2. Kapitza C et al. J Clin Pharmacol 2015;55:497–504; 3. Marbury TC et al. Clin Pharmacokinet 2017; DOI: 10.1007/s40262-017-0528-2.

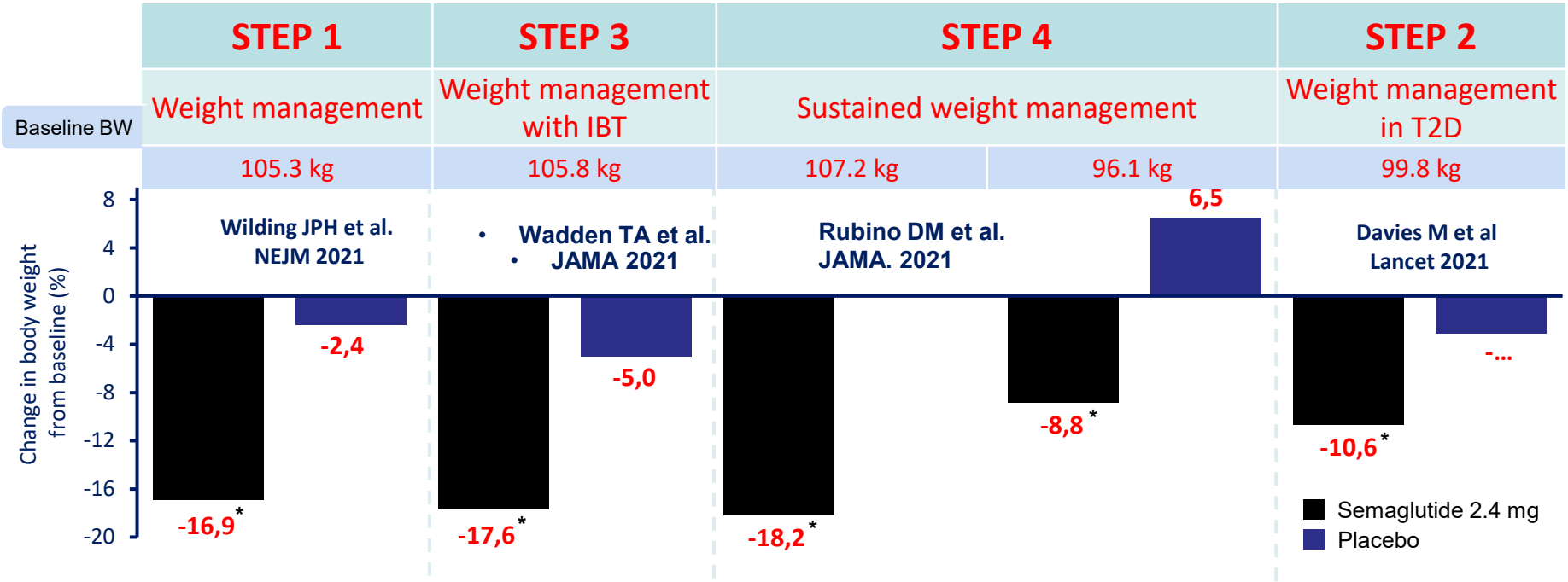
STEP 8: SEMAGLUTIDE vs LIRAGLUTIDE



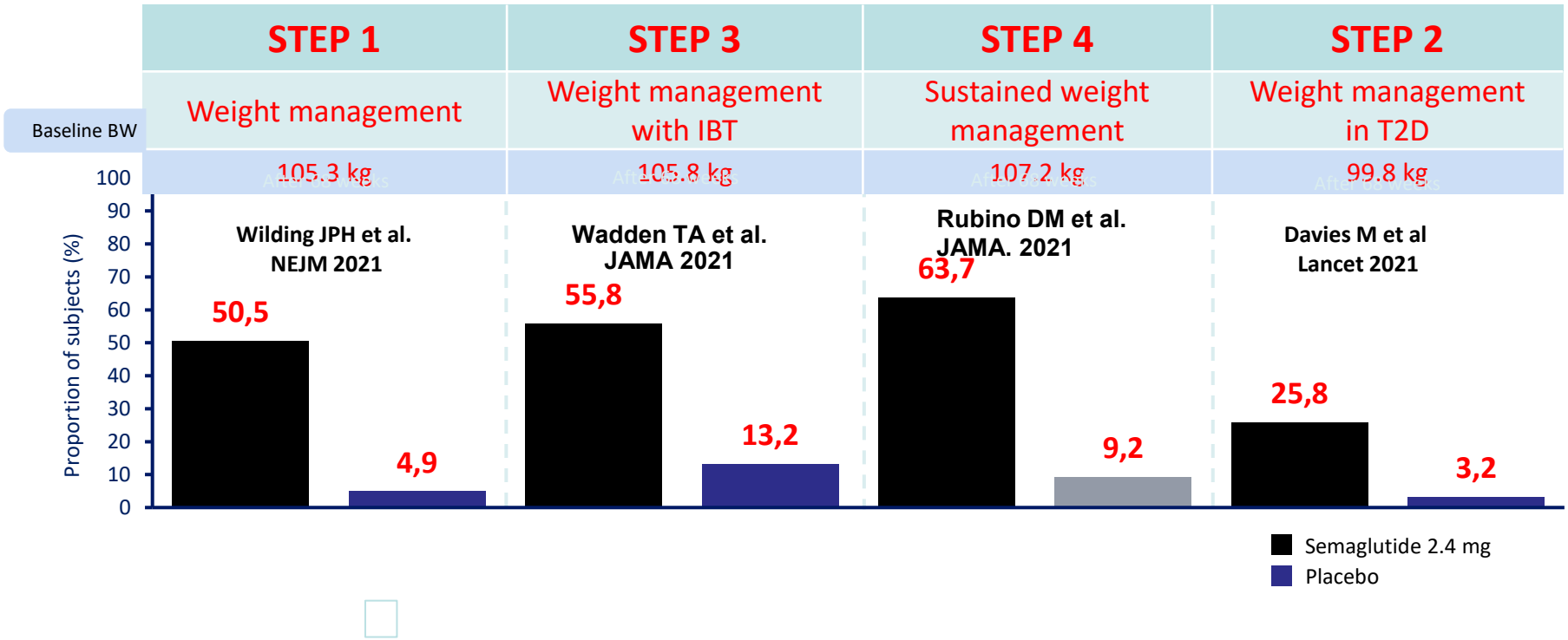
No. of participants													
Semaglutide, 2.4 mg	126	125	122	124	117	102	76	105	114	107	107	92	117
Liraglutide, 3.0 mg	127	124	124	125	118	101	66	102	99	98	110	88	117

Rubino DM et al. JAMA 2022

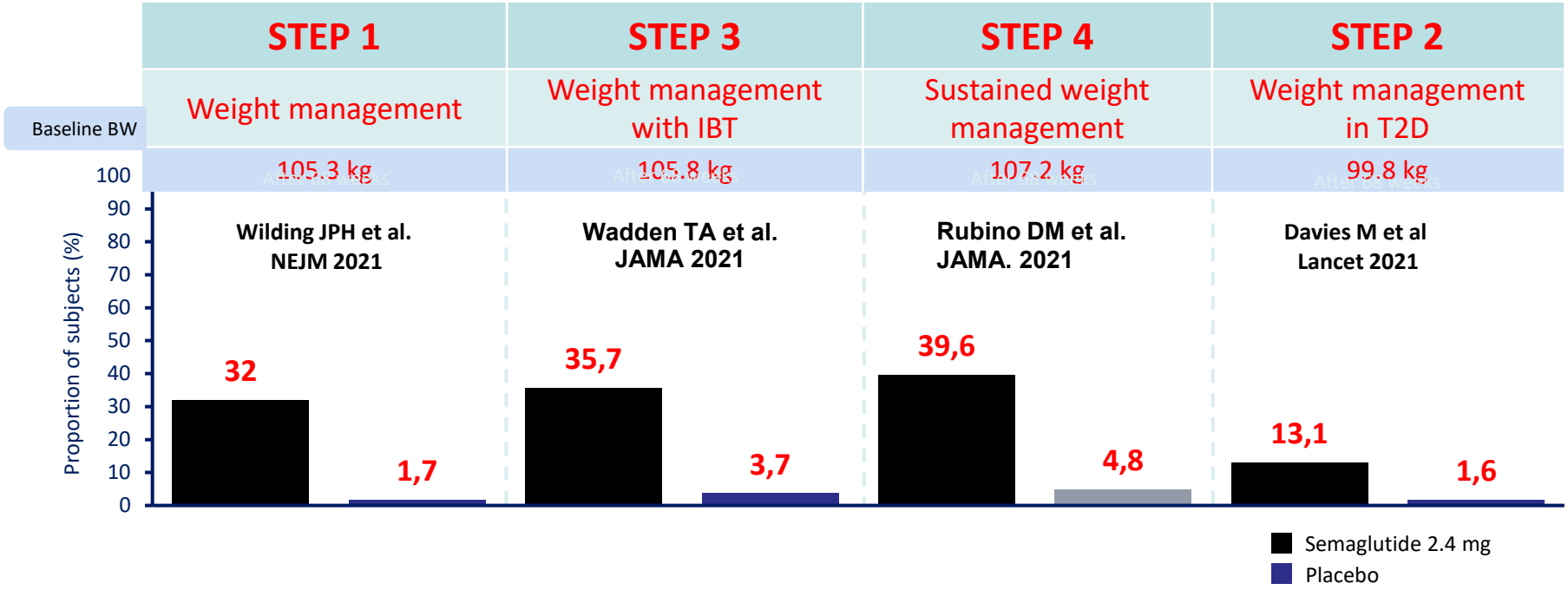
STUDI STEP (1 - 4)



STEP 1–4: SUBJECTS ACHIEVING ≥15% WEIGHT LOSS

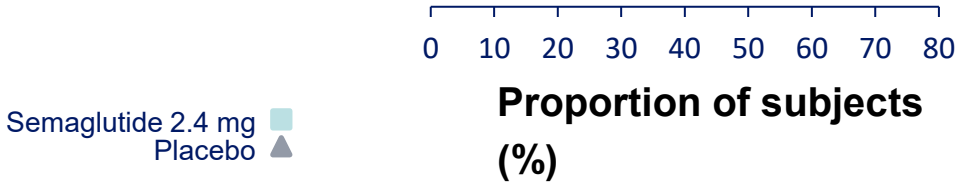


STEP 1–4: SUBJECTS ACHIEVING ≥20% WEIGHT LOSS



STEP 1: COMMON ADVERSE EVENTS (≥10%)

Preferred term	Semaglutide 2.4 mg (N=1306)				Placebo (N=655)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Nausea	577	44.2	1068	62.6	114	17.4	146	17.6
Diarrhoea	412	31.5	766	44.9	104	15.9	138	16.6
Vomiting	324	24.8	636	37.3	43	6.6	52	6.3
Constipation	306	23.4	390	22.9	62	9.5	73	8.8
Nasopharyngitis	281	21.5	480	28.1	133	20.3	216	26.0
Headache	198	15.2	387	22.7	80	12.2	104	12.5
Dyspepsia	135	10.3	179	10.5	23	3.5	30	3.6
Abdominal pain	130	10.0	175	10.3	36	5.5	41	4.9
Upper respiratory tract infection	114	8.7	158	9.3	80	12.2	116	14.0



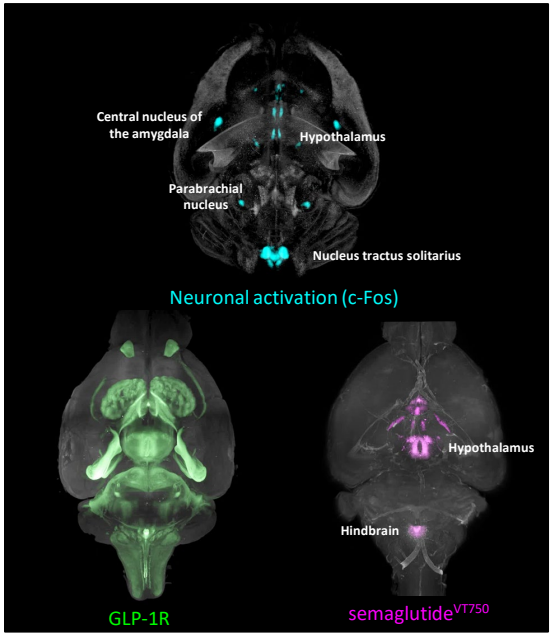
Wilding JPH et al.
NEJM 2021

SEMAGLUTIDE TARGETS AND ACTIVATES BRAIN REGIONS

Associated with hedonic and homeostatic control of energy intake

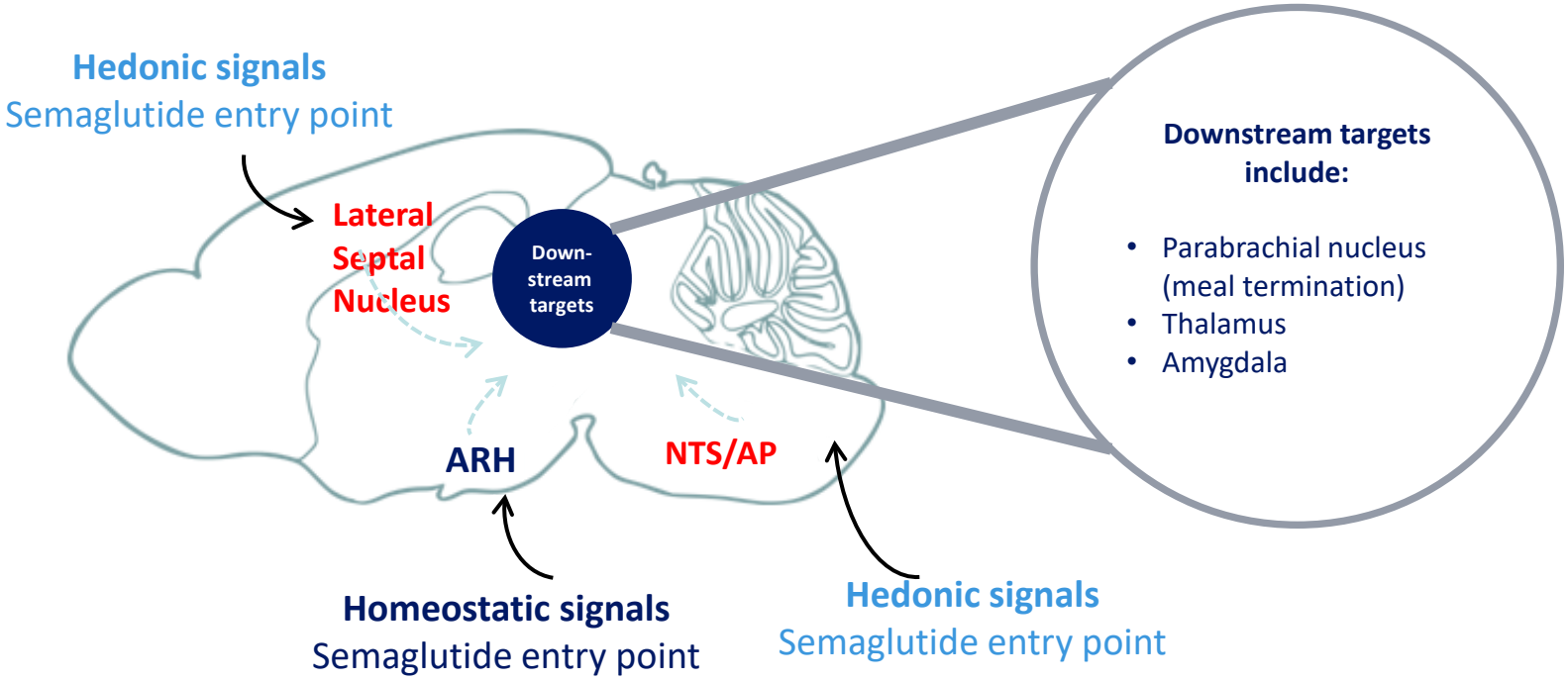
Gabery et al. JCI Insight 2020

- GLP-1R targeting in septum, hypothalamus, and hindbrain
- Many untargeted GLP-1R areas
- Potential direct activation in subset of circumventricular organ's and nucleus of the solitary tract
- Secondary activation in regions associated with control of food intake and reward



SEMAGLUTIDE ENTRY POINTS AND ACTIVATION CIRCUITS

Appetite regulation in rodents



Modified from Campos et al. *Cell Metab* 2016

TWINCRETINS: AGONISTI DEI RECETTORI PER GLP1 E GIP

agonista per il recettore GLP-1

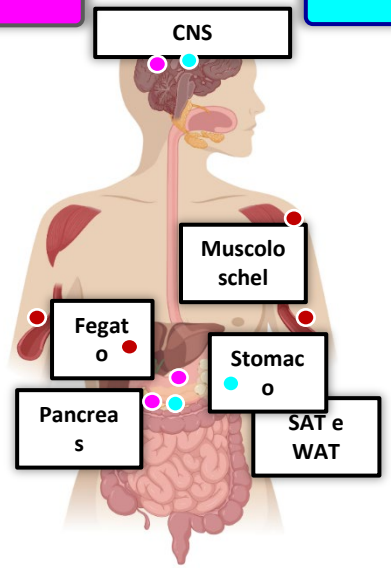
CNS
- ↑ sazietà
- ↓ apporto alimentare
- ↑ Nausea
- ↓ peso corporeo

Pancreas
- ↑ Insulina
- ↓ Glucagone

Stomaco
- ↓ svuotamento gastrico

Sistemico
- ↓ iperglicemia

Fegato
- ↑ sensibilità insulinica
- ↓ produzione epatica di glucosio
- ↓ accumulo lipidico ectopico



- Agonista per il recettore GLP-1
- Agonista per il recettore GIP
- Azione indiretta

Agonista per il recettore GIP

CNS
- ↓ apporto alimentare
- ↓ Nausea
- ↓ peso corporeo

Pancreas
- ↑ Insulina
- ↑ Glucagone

SAT
- ↑ sensibilità insulinica
- ↑ capacità di accumulo
- ↑ flusso sanguigno
- ↑ ↓ infiammazione

Sistemico
- ↓ iperglicemia

Muscolo scheletrico
- ↑ sensibilità insulinica
- ↓ accumilo lipidico ectoipico

Samms RJ, et al. Trends Endocrinol Metab. 2020

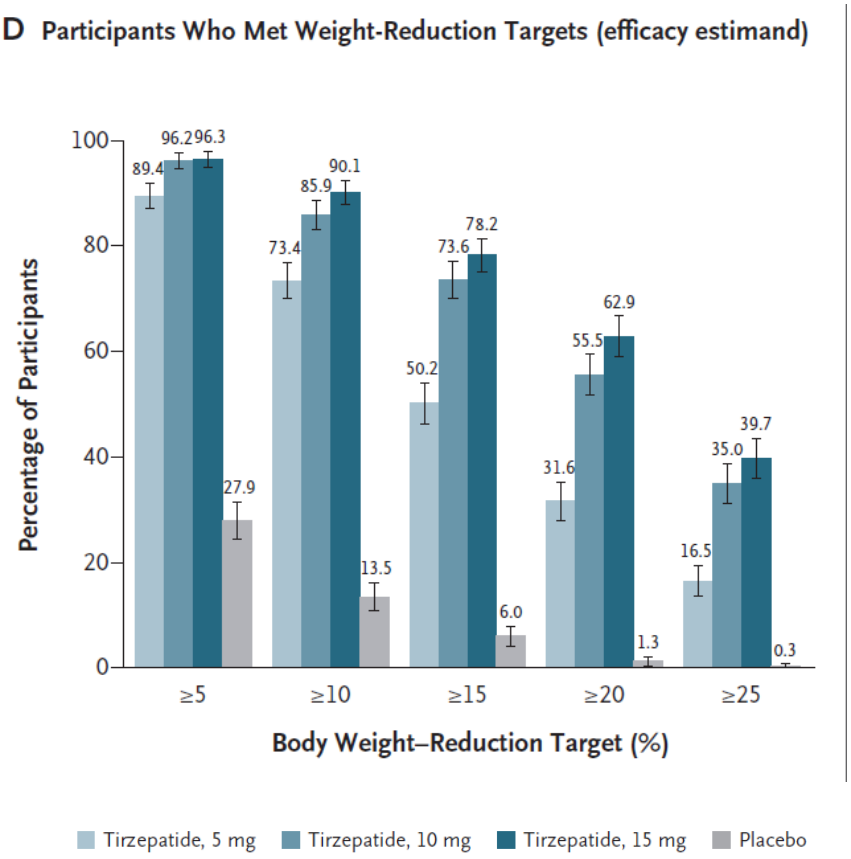
TIRZEPATIDE SURMOUNT -1

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

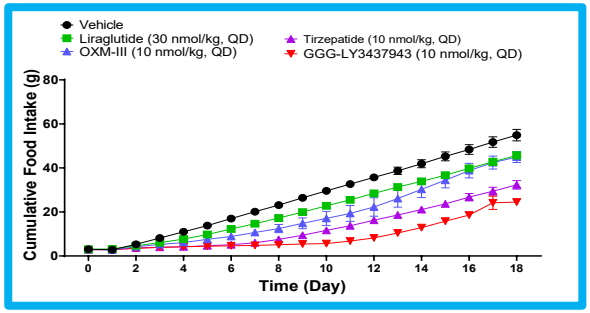
Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity

Ania M. Jastreboff, M.D., Ph.D., Louis J. Aronne, M.D., Nadia N. Ahmad, M.D., M.P.H., Sean Wharton, M.D., Pharm.D., Lisa Connery, M.D., Breno Alves, M.D., Arihiro Kiyosue, M.D., Ph.D., Shuyu Zhang, M.S., Bing Liu, Ph.D., Mathijs C. Bunck, M.D., Ph.D., and Adam Stefanski, M.D., Ph.D., for the SURMOUNT-1 Investigators*

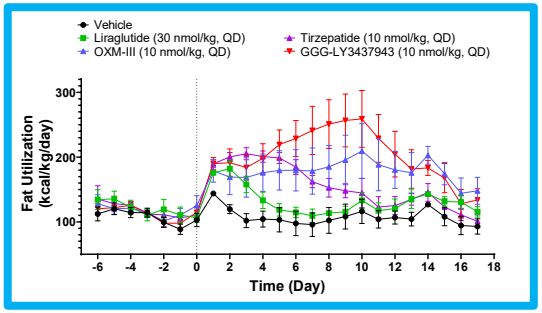


TRIAGONISTS

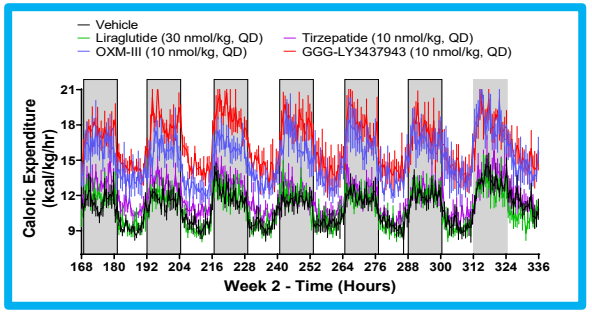
Food intake



Fat utilization



Energy Expenditure



- **GGG offers significantly more body weight loss results (45-50%) in DIO mouse model compared to TZP (30-35%), Sema (20-25%) and OXM-3 (30-35%) with the addition of glucagon to a GIP/GLP backbone.**
- **GGG has additional effect on food intake suppression compared to TZP**
- **GGG shows an increase in fat utilization and an increase in energy expenditure potentially resulting in a more prolonged and durable weight loss.**
- **GGG reduces lipogenesis and increases lipid oxidation and amino acid catabolism in the liver potentially resulting in a weight loss independent effect on liver fat.**

Grazie per l'attenzione