

Cosa ci aspetta...

Farmaci orali

Chiara Di Loreto

Diabetologia – Distretto del Perugino – USLUmbria1



CONGRESSO **SID-AMF** *Umbria*

UMBRIA DIABETE 2024

Ritorno al futuro

Disclosures

- Ai sensi dell'art. 4.5 su "Docenti e moderatori dell'evento", pag. 8 del Manuale Nazionale di Accreditazione per l'erogazione di eventi ECM del 06/12/2018, dichiaro che nell'ultimo biennio ho avuto fonti di finanziamento e rapporti con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario:

-Abbott
-Novo Nordisk
-Roche Diabetes Care
-Sanofi

CONGRESSO **SID-AME** *Umbria*

UMBRIA DIABETE 2024

Ritorno al futuro

Cosa ci aspetta nella terapia orale del DMT2

- Terapia del Diabete
- Terapia delle comorbidità o complicanze del Diabete

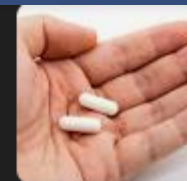


Portale Diabete -

<https://www.portalediabete.org> › diabete-insulina-orale-... ⋮

Diabete, insulina orale più vicina. Si pensa alla fase III

3 ott 2020 — La tecnologia di Oramed utilizza un rivestimento speciale che consente di proteggere il farmaco nel tratto gastrointestinale, mentre un ...



Farmacista33

<https://www.farmacista33.it> › diabete-insulina-senza-ag... ⋮

Diabete: insulina somministrata per via orale in nanovettori ...

22 gen 2024 — È un metodo, evidenza, più pratico e su misura per gestire il diabete, perché riduce notevolmente il rischio che si verifichi un'ipoglicemia e ...



Quotidiano Sanità

<https://www.quotidianosanita.it> › articolo ⋮

Diabete 2. Il futuro nell'insulina orale? Il nuovo farmaco ...

3 feb 2024 — L'insulina orale ORMD-0801 è una capsula di insulina che potrebbe in futuro essere ingeribile nelle prime fasi del diabete di tipo 2, come ...



Celsus - Centro Medico e Odontoiatrico

<https://www.celsus.it> › innovazione-nel-trattamento-del-... ⋮

Innovazione nel trattamento del diabete: Addio aghi, ...

C'è una grande novità per chi convive col diabete: l'insulina che si può assumere



Insulina orale. Sogno o realtà?

Insulina in SOMA (self-orienting millimeter scale applicator)

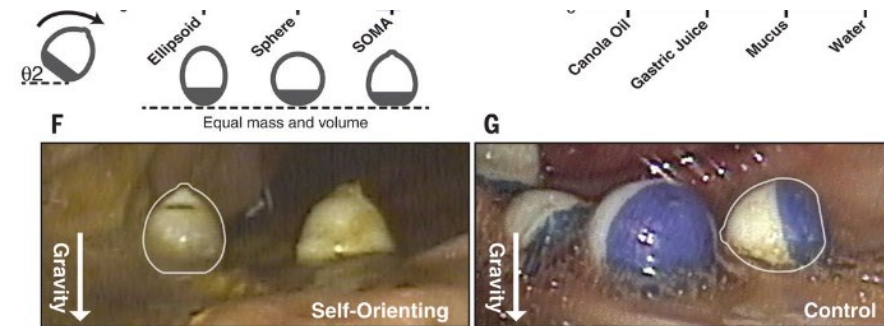
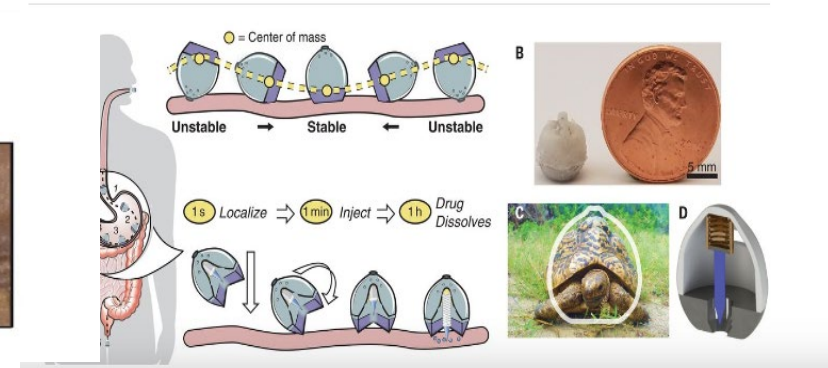


Fig. 2 The SOMA self-oriets quickly from any position and remains stable once oriented.



Insulina in SOMA (self-orienting millimeter scale applicator)

- La ricerca ha dovuto finora dimostrare la capacità della capsula di restare nella giusta posizione per andarsi a legare alla parete dello stomaco e qui sganciare microscopici aghi da cui liberare insulina nel microcircolo sottomucoso.**
- Altro obiettivo della sperimentazione, la composizione del guscio che deve essere degradato nell'ambiente gastrico. Ostacoli incontrati e superati dai ricercatori: temperatura, strati di mucosa che la pillola deve attraversare, orientamento del dispositivo, fondamentale per iniettare l'insulina in maniera corretta. Le capsule sono state sperimentate su cani, maiali e topi con ottimi esiti. Gli studi sull'uomo sono previsti entro tre anni, per capire eventuali effetti causati da iniezioni gastriche quotidiane.**
- Il SOMA rappresenta uno strumento futuro per la somministrazione di peptidi per os**



Oral nanotherapeutic formulation of insulin with reduced episodes of hypoglycaemia

Received: 3 January 2023

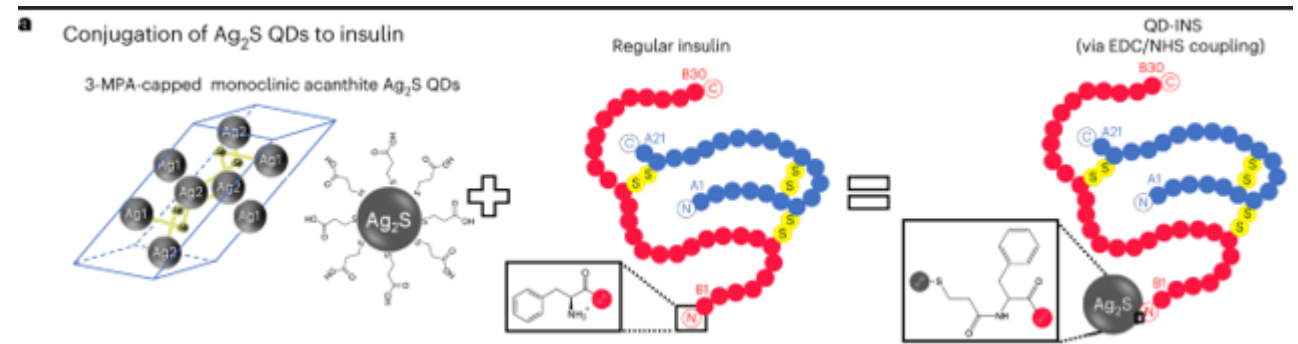
Accepted: 2 November 2023

Published online: 2 January 2024

 Check for updates

Nicholas J. Hunt ^{1,2,3,4}✉, Glen P. Lockwood ^{1,4}, Scott J. Heffernan⁵,
Jarryd Daymond ^{2,6}, Meng Ngu^{4,7}, Ramesh K. Narayanan^{1,4},
Lara J. Westwood^{1,2,4}, Biswaranjan Mohanty ⁸, Lars Esser⁹,
Charlotte C. Williams⁹, Zdenka Kuncic ^{2,10}, Peter A. G. McCourt ^{1,4,11},
David G. Le Couteur^{1,3,4} & Victoria C. Cogger ^{1,4}✉

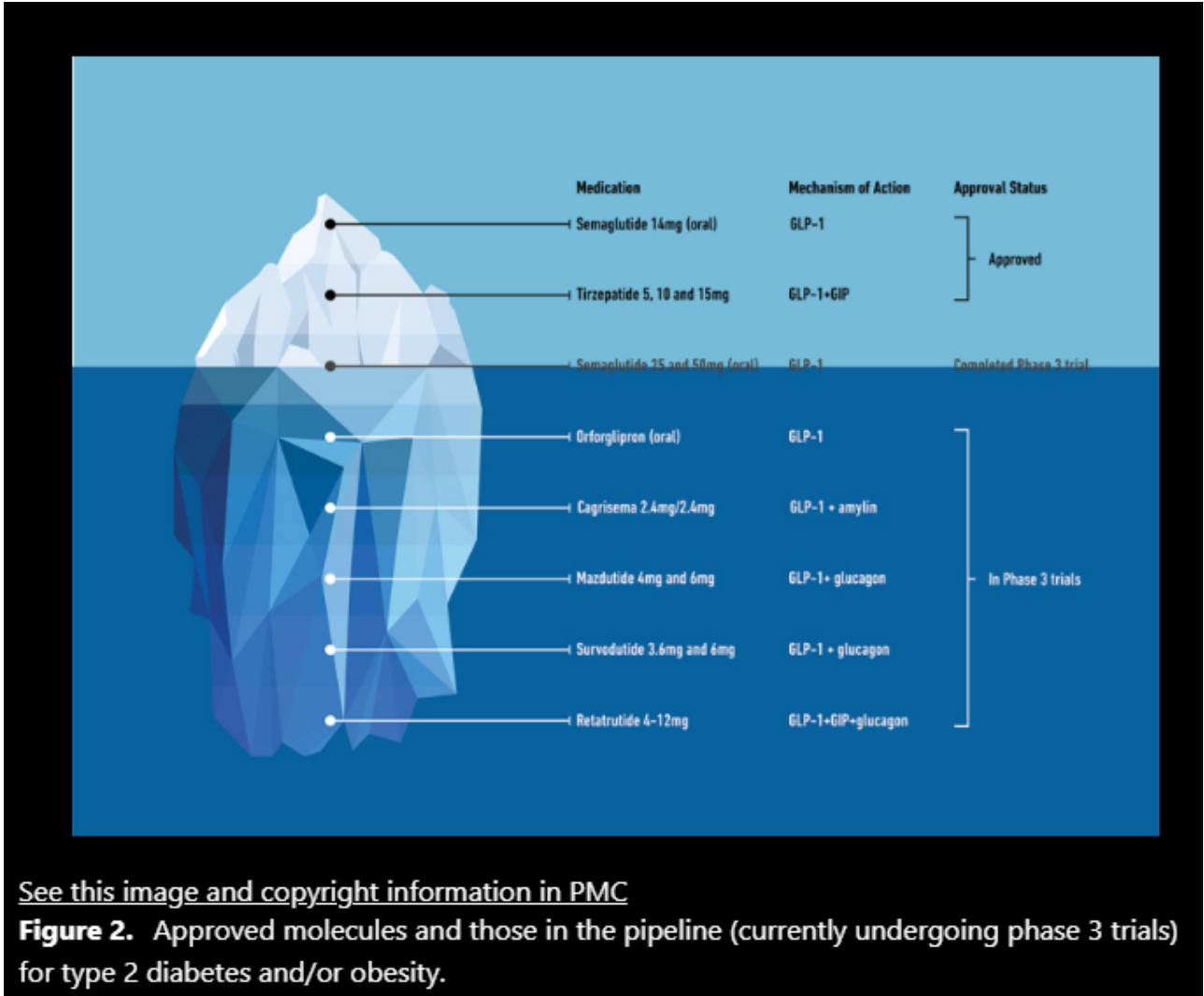
Insulina in nanocarriers



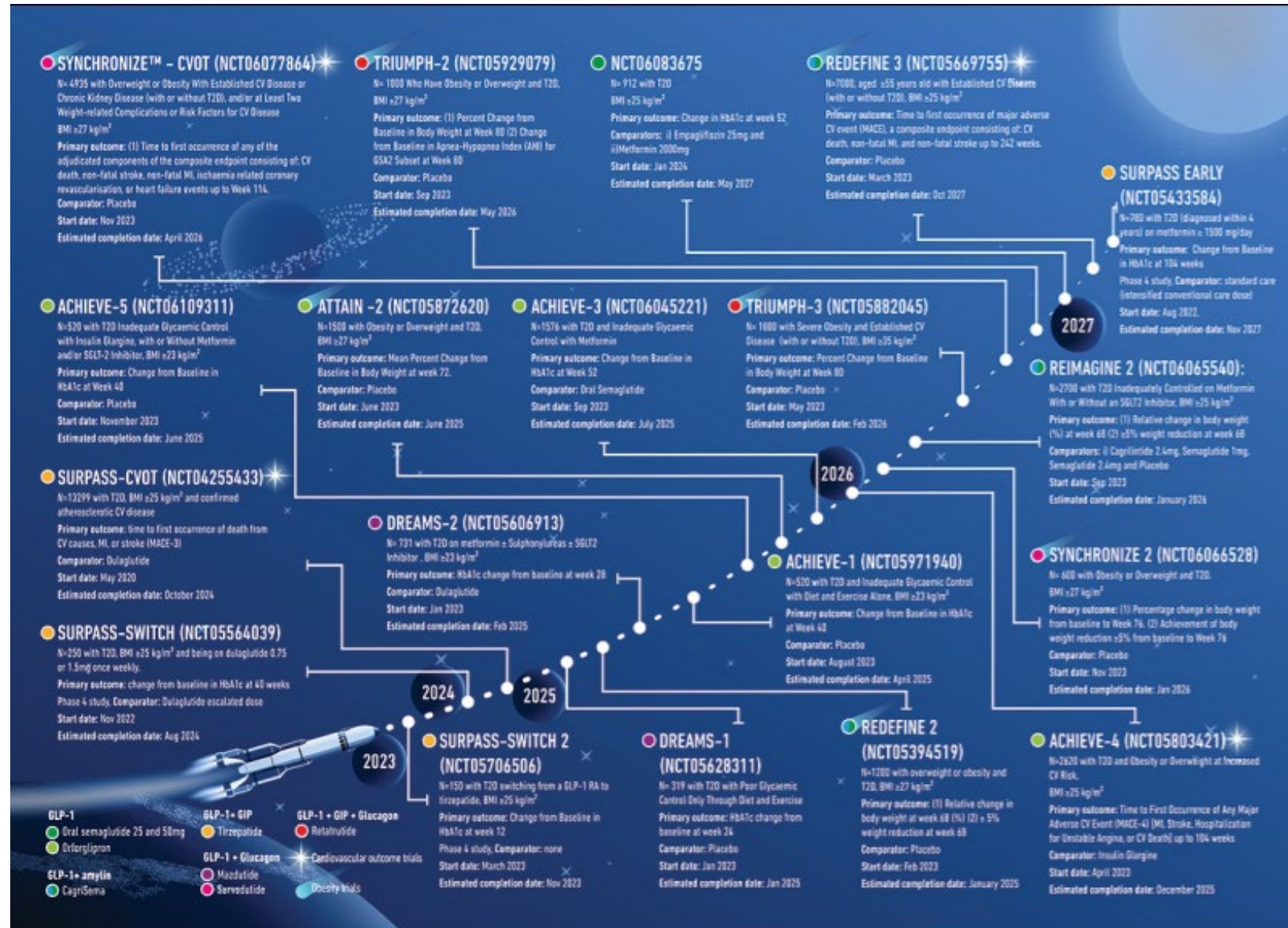
- L'insulina è coniugata a solfuro d'argento ed è rivestita da un polimero di chitosano/glucosio>>>> nanoformulazione orale di insulina reattiva al pH, insolubile in ambiente acido e assorbimento aumentato in espianto di duodeno umano. La formulazione è sensibile alla glucosidasi, innescando il rilascio di insulina. Nei ratti si distribuisce nel fegato dopo somministrazione per os e produce una riduzione dose-dipendente della glicemia, senza determinare ipoglicemia. I nanovettori sono larghi **1/10000 di capello umano**. Il nanocarrier protegge l'insulina dall'attacco proteolitico creato dai succhi gastrici e dagli enzimi digestivi durante il suo percorso attraverso l'apparato digerente, mantenendola al sicuro fino a quando non raggiunge la sua destinazione, cioè il **fegato**. Il rivestimento viene poi scomposto nel fegato da enzimi che sono attivi solo quando i livelli di zucchero nel sangue sono elevati, rilasciando l'insulina che può agire a livello epatico, muscolare e del tessuto adiposo.
- **L'insulina orale è già stata testata su nematodi, topi e ratti.** Infine, il farmaco è stato testato su **venti babbuini** della National Baboon Colony in Australia. Per aumentarne l'appetibilità, i nanovettori sono stati incorporati in cioccolato senza zucchero. I babbuini erano sani (studi di farmacocinetica), ma l'insulina orale è stata testata anche su topi e ratti diabetici (studi di farmacodinamica). Non si sono verificati episodi ipoglicemici, né incremento ponderale.
- **La sperimentazione sull'uomo è attesa per il 2025**
 - Fase I: efficacia e sicurezza dal rischio ipoglicemico in pazienti sani e diabetici di tipo 1
 - Successivi studi di fase II: di confronto con insulina iniettiva
 - L'auspicio dei ricercatori è che **il nuovo farmaco possa essere utilizzato nella pratica clinica entro 2-3 anni**.

Evoluzione della terapia incretinica orale

EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY 2024, VOL. 25, NO. 7,
801–818 <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2356254>



Il percorso delle evidenze della classe delle incretine



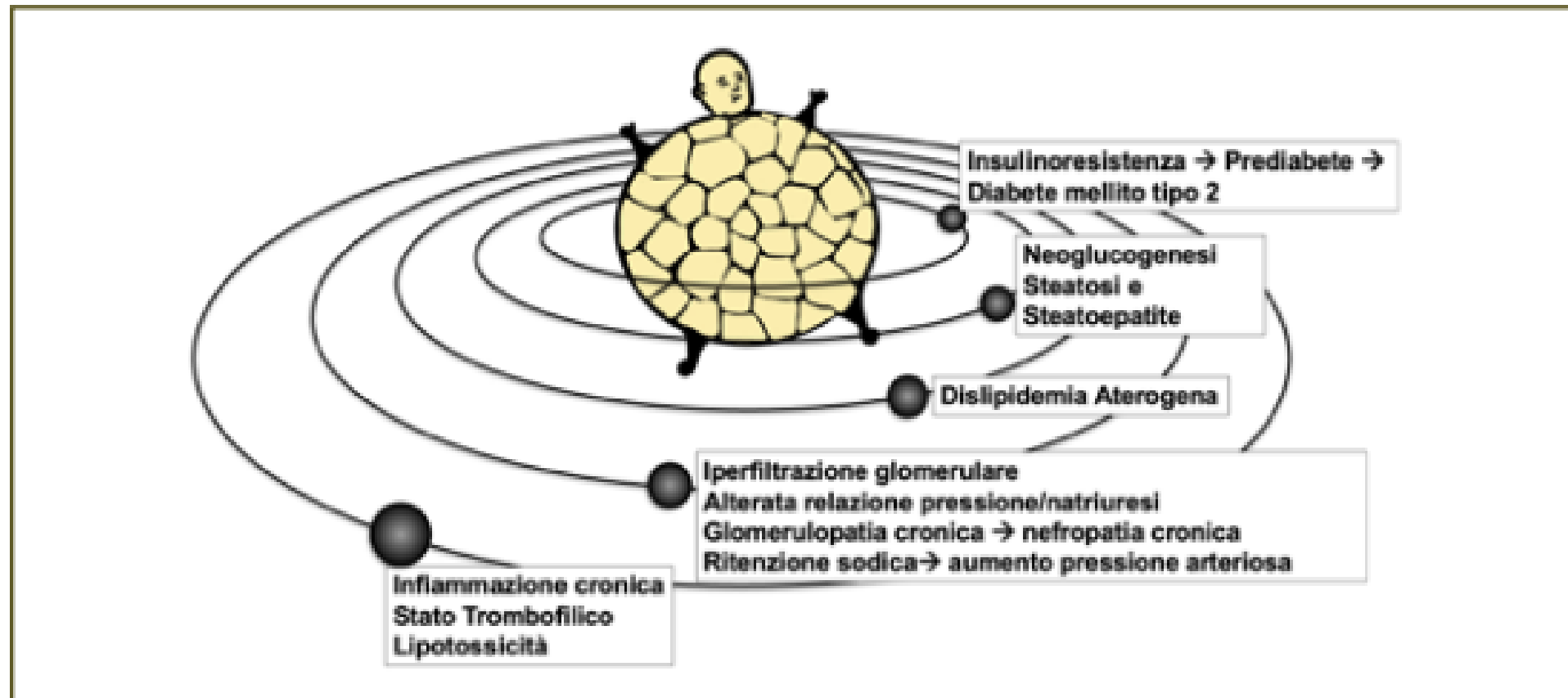


Figura 1 - Visione adipocentrica dei comuni problemi metabolici, cardiovascolari e renali nei pazienti obesi.

Innovazione in ciò che già utilizziamo

Oral sema: revisione della scheda tecnica 09/2024

Oral sema 2G: second generation

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Esistono due formulazioni delle compresse di semaglutide:

- 1,5 mg, 4 mg, 9 mg (compresse rotonde)
- 3 mg, 7 mg e 14 mg (compresse ovali)

Per entrambe le formulazioni ci si può aspettare un'efficacia e una sicurezza simili.

Le dosi bioequivalenti delle due formulazioni sono riportate nella tabella seguente.

Tabella 10 Uguale effetto delle due formulazioni orali

Dose	Una compressa rotonda		Una compressa ovale
Dose iniziale	1,5 mg	Uguale effetto a	3 mg
Dosi di mantenimento	4 mg	Uguale effetto a	7 mg
	9 mg	Uguale effetto a	14 mg

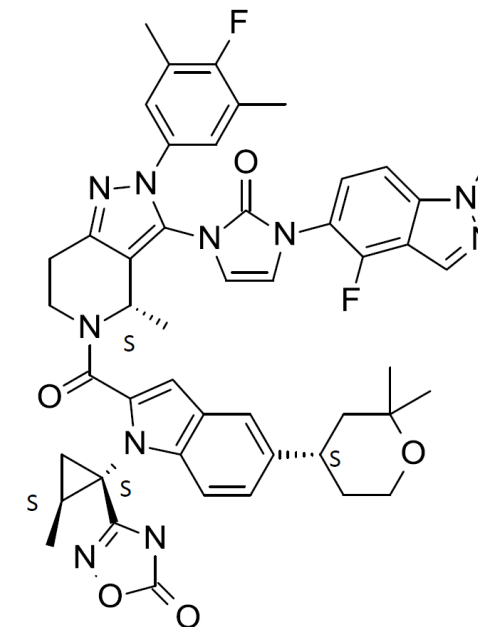
Ulteriore step innovativo della formulazione orale che garantisce la stessa biodisponibilità con dosi minori di principio attivo

Evoluzione della terapia incretinica orale: il GLP-1 Ras non peptidico

ORFORGLIPRON

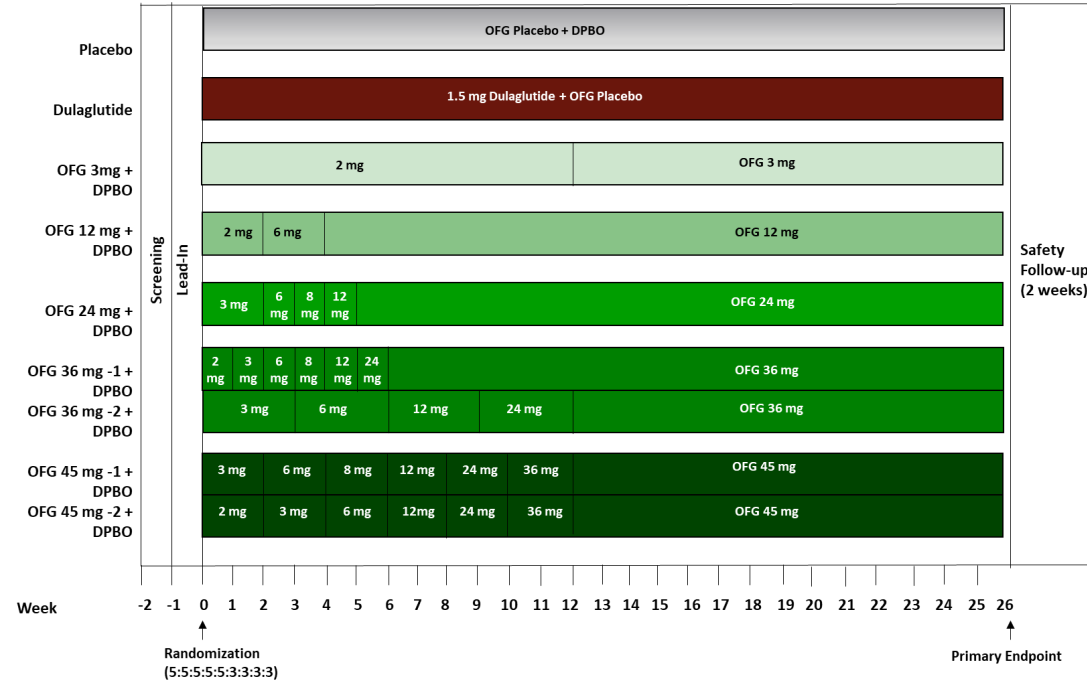
- Orforglipron is a novel, **once daily, oral, non-peptide** GLP-1 receptor agonist (RA) being developed for the treatment of adults with **T2D and obesity**.
- Orforglipron has an estimated oral bioavailability of 20-40% and half-life of 29-49 hours and **can be taken with or without food**.^{1,2}
- Current available GLP-1 RAs are daily or weekly injectables or oral peptides. **Oral peptides require fasting to improve bioavailability**.^{1,2}

Orforglipron
Chemical Structure



Methods and Study Design

- **26-week, Phase 2, double blind, randomized, placebo-and active comparator-controlled trial**



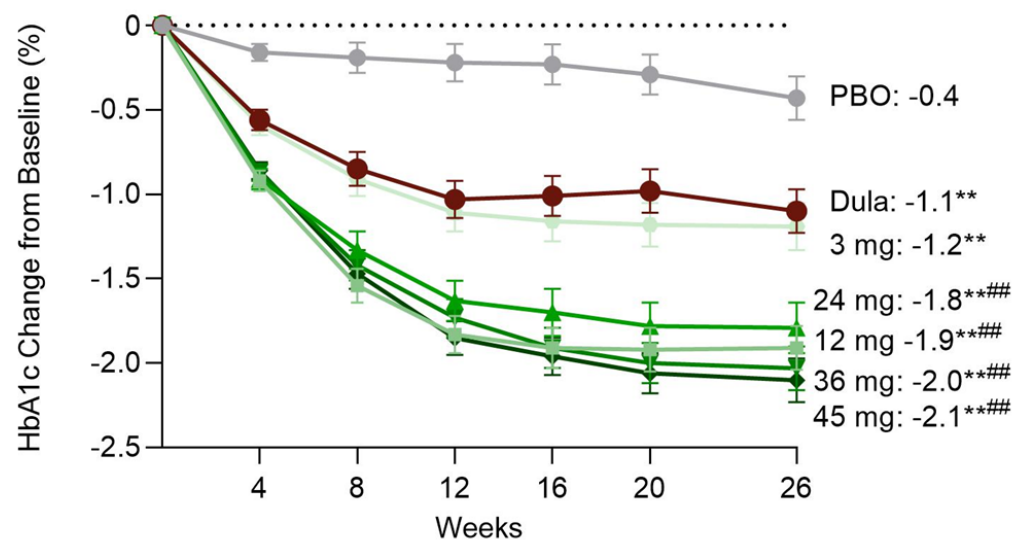
OFG – orforglipron, DPBO – dulaglutide placebo

- **Key Inclusion:**
 - Adults ≥ 18 years of age with T2D treated with diet and exercise, $\pm$ metformin
 - HbA1c 7.0% to 10.5%
 - BMI ≥ 23 kg/m²
- **Key Exclusion:**
 - eGFR < 30 mL/min/1.73 m²

Results of Phase 2, randomized, double blind, placebo- and active comparator-controlled trial

HbA1c reduction from baseline

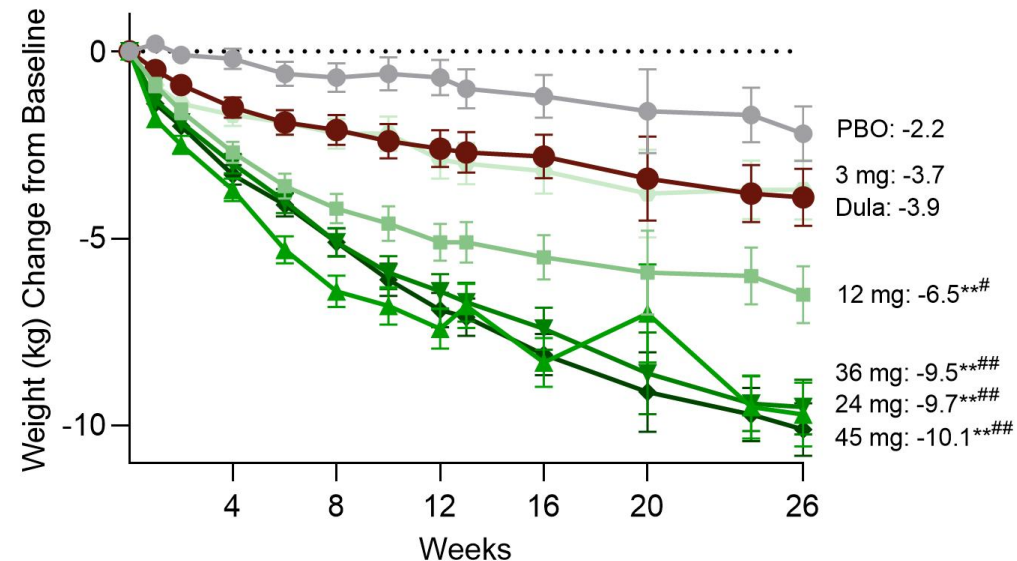
Baseline HbA1c: 8.1%



● Placebo (N=55) ● Dula 1.5 mg (N=49) ■ OFG 3 mg (N=46) ■ OFG 12 mg (N=49)
▲ OFG 24 mg (N=42) ▼ OFG 36 mg (N=57) ◆ OFG 45 mg (N=58)

Body Weight reduction from baseline

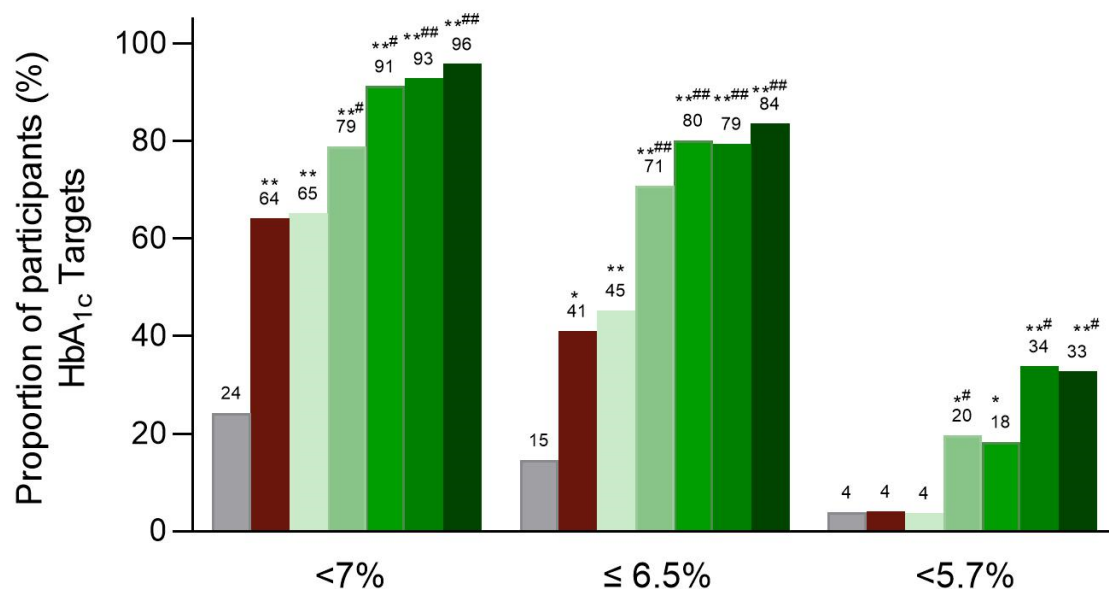
Baseline Weight: 100.3 kg



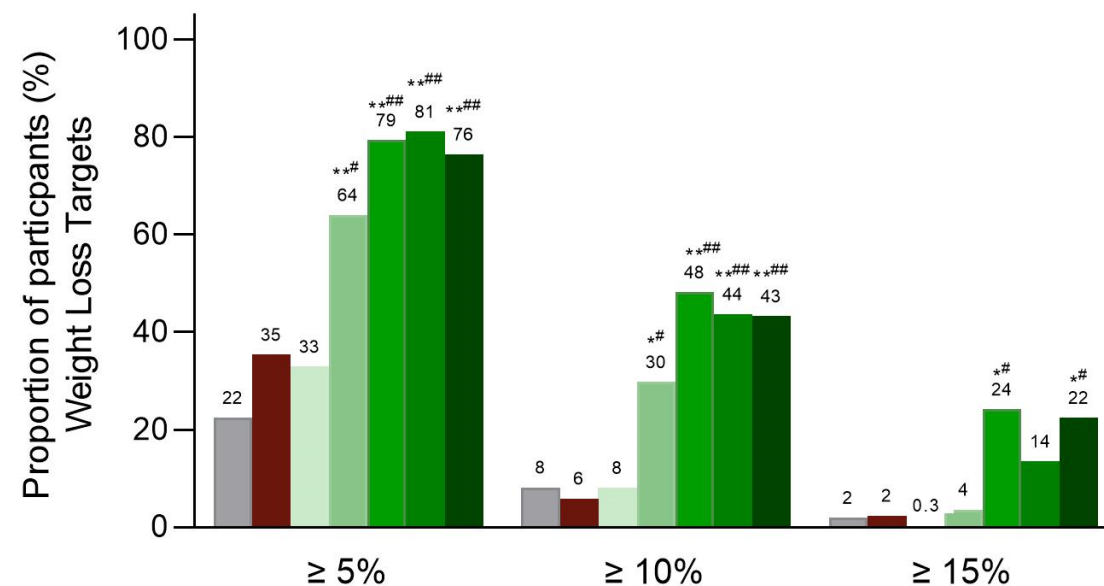
, *p<0.05 vs PBO, **p<0.001 vs PBO, #p<0.05 vs dula, ##p<0.001 vs dula;

Results of Phase 2, randomized, double blind, placebo- and active comparator-controlled trial

% of subjects achieving different HbA_{1c} targets



% of subjects achieving different weight loss targets



● Placebo (N=55) ● Dula 1.5 mg (N=49) ● OFG 3 mg (N=46) ● OFG 12 mg (N=49)
 ● OFG 24 mg (N=42) ● OFG 36 mg (N=57) ● OFG 45 mg (N=58)

, *p<0.05 vs PBO, **p<0.001 vs PBO, #p<0.05 vs dula, ##p<0.001 vs dula;

- Incidence of mild to moderate GI adverse events associated with rapid dose escalation and higher starting dose (2 mg vs 3 mg)
- Low incidence of clinically significant hypoglycemia (<3.0 mmol/L), 3 orforglipron and 1 dulaglutide participant), no severe hypoglycemia

	Placebo (n=55)	OFG 3 mg (n=51)	OFG 12 mg (n=56)	OFG 24 mg (n=47)	OFG 36 mg -1 (n=27)	OFG 36 mg -2 (n=34)	OFG 45 mg -1 (n=31)	OFG 45 mg - 2 (n=32)	Dula 1-5 mg (n=50)
Any TEAE	34 (61.8)	36 (70.6)	44 (78.6)	35 (74.5)	24 (88.9)	21 (61.8)	24 (77.4)	26 (81.3)	28 (56.0)
SAE	3 (5.5)	3 (5.9)	1 (1.8)	5 (10.6)	1 (3.7)	1 (3.2)	0	1 (1.6)	1 (2.0)
TEAEs Occurring in ≥ 5% of Participants									
Any GI event	10 (18.2)	27 (52.9)	33 (58.9)	27 (57.4)	19 (70.4)	15 (44.1)	19 (61.3)	19 (59.4)	17 (34.0)
Nausea	3 (5.5)	12 (23.5)	21 (37.5)	16 (34.0)	10 (37.0)	9 (26.5)	9 (29.0)	8 (25.0)	9 (18.0)
Diarrhea	4 (7.3)	11 (21.6)	9 (16.1)	7 (14.9)	7 (25.9)	2 (5.9)	9 (29.0)	9 (28.1)	6 (12.0)
Vomiting	1 (1.8)	3 (5.9)	12 (21.4)	13 (27.7)	9 (33.3)	7 (20.6)	11 (35.5)	7 (21.9)	4 (8.0)
Constipation	1 (1.8)	7 (13.7)	7 (12.5)	6 (12.8)	6 (22.2)	1 (2.9)	1 (3.2)	4 (12.5)	0
Dyspepsia	2 (3.6)	6 (11.8)	4 (7.1)	3 (6.4)	3 (11.1)	2 (5.9)	2 (6.5)	2 (6.3)	1 (2.0)
Eructation	0	4 (7.8)	2 (3.6)	3 (6.4)	5 (18.5)	3 (8.8)	2 (6.5)	1 (3.1)	1 (2.0)
COVID-19	3 (5.5)	2 (3.9)	6 (10.7)	2 (4.3)	0	2 (5.9)	1 (3.2)	2 (6.3)	2 (4.0)

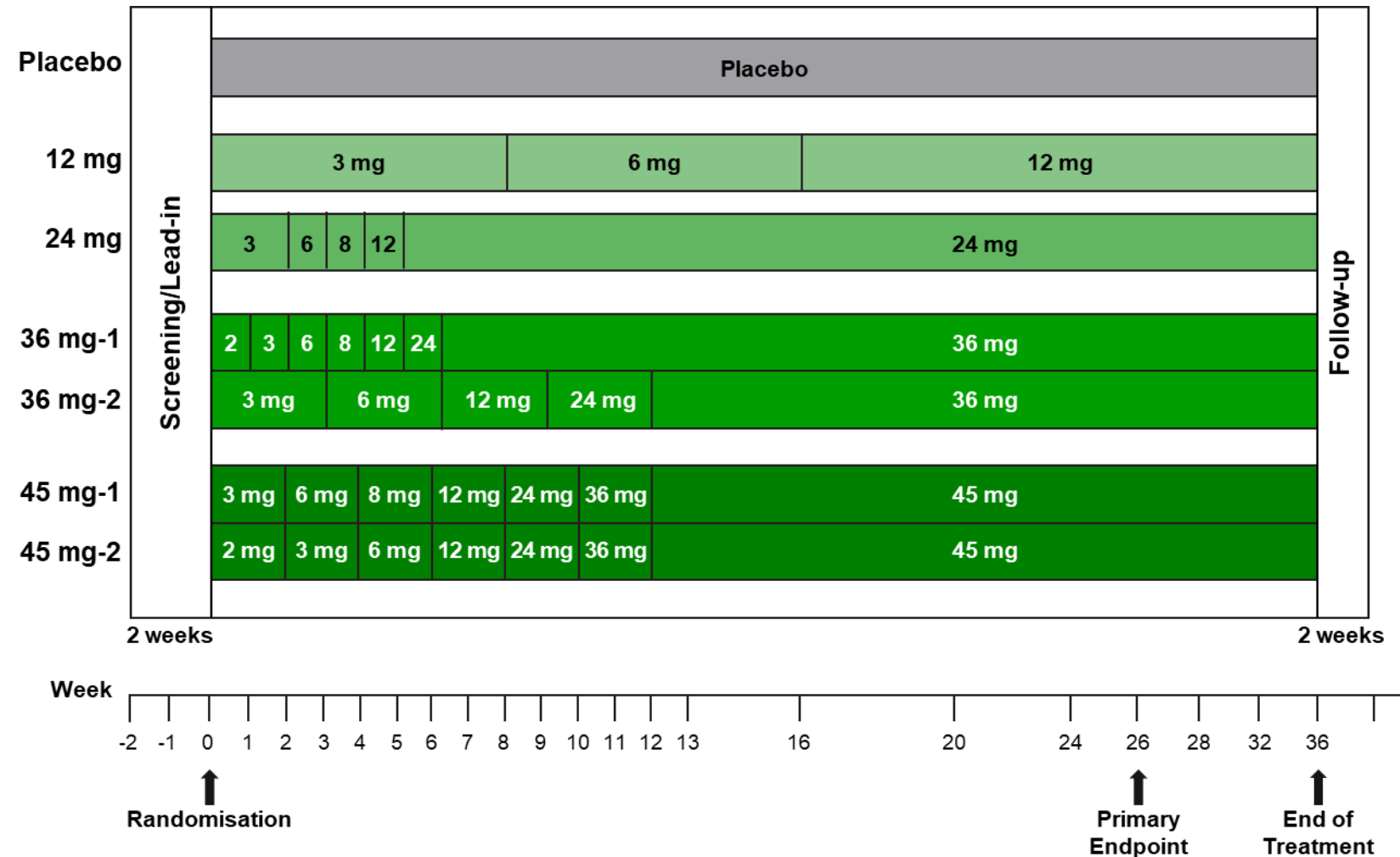
Data are n (%). Safety Analysis Set = all participants who received at least one dose of study treatment.
GI = Gastrointestinal; OFG = Orforglipron; SAE = Severe adverse event; TEAE = Treatment emergent adverse event.

36-Week, Phase 2, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial

- Key Inclusion Criteria¹:
 - Body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ or $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ with ≥ 1 comorbidities
 - Glycated haemoglobin (HbA1c) $< 47.5 \text{ mmol/mol}$ (6.5%)
 - Stable body weight for 3 months prior to randomisation

Key Exclusion Criterion¹:

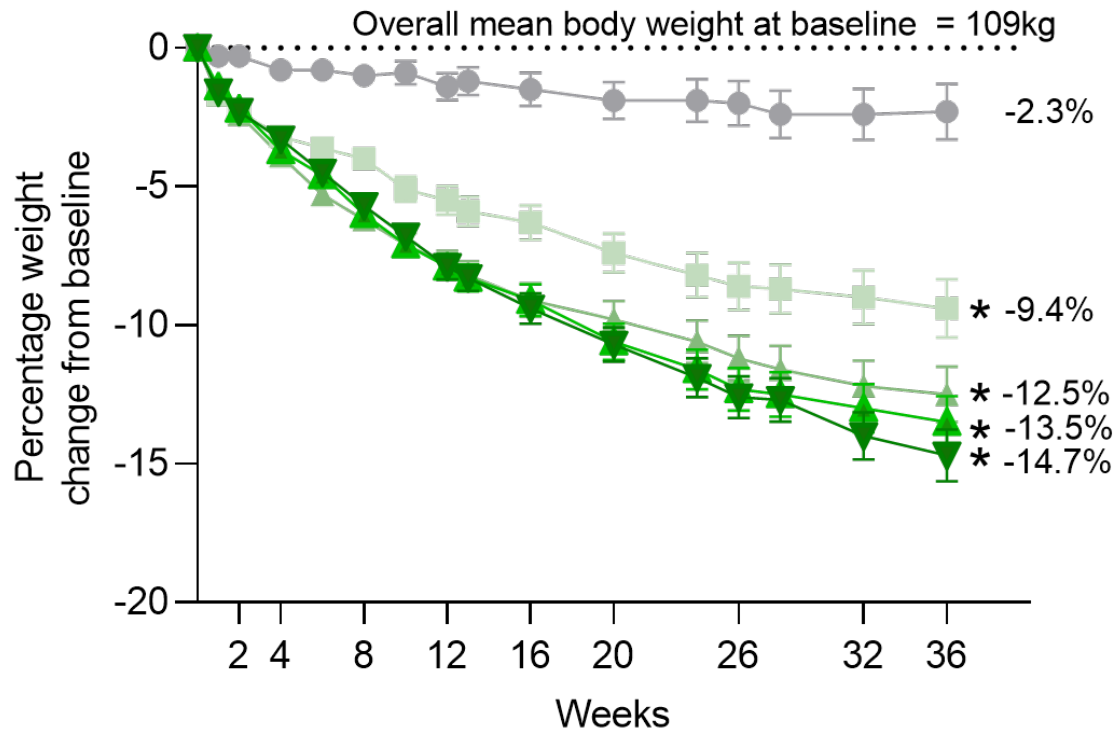
- Estimated glomerular filtration rate $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$



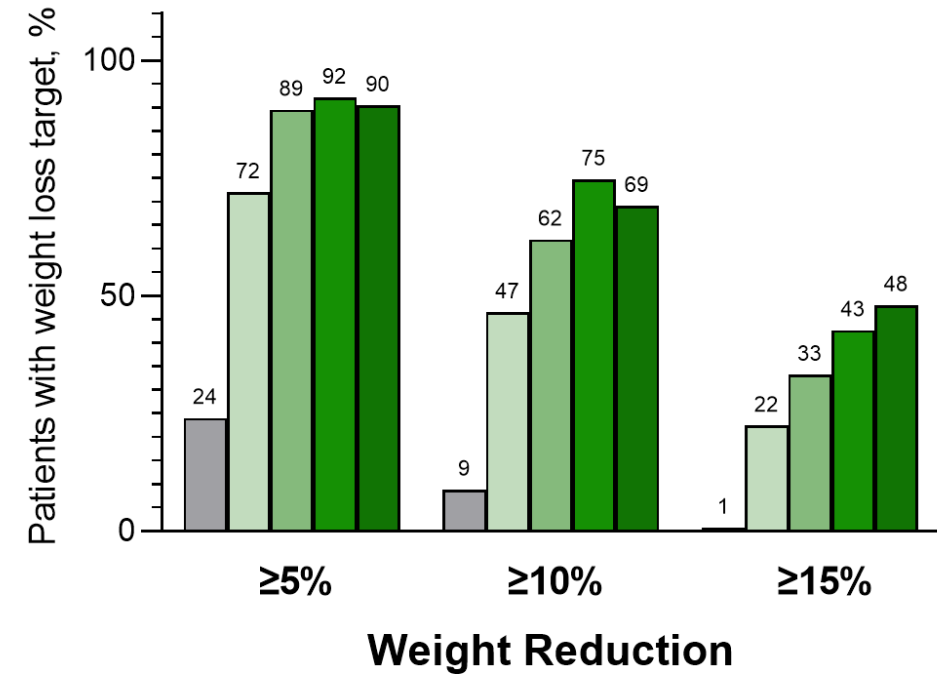
1. Wharton S, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:877-888.

Results of Phase 2, randomized, double blind, placebo- and active comparator-controlled trial

% of body weight reduction from baseline



% of subjects achieving different weight loss targets

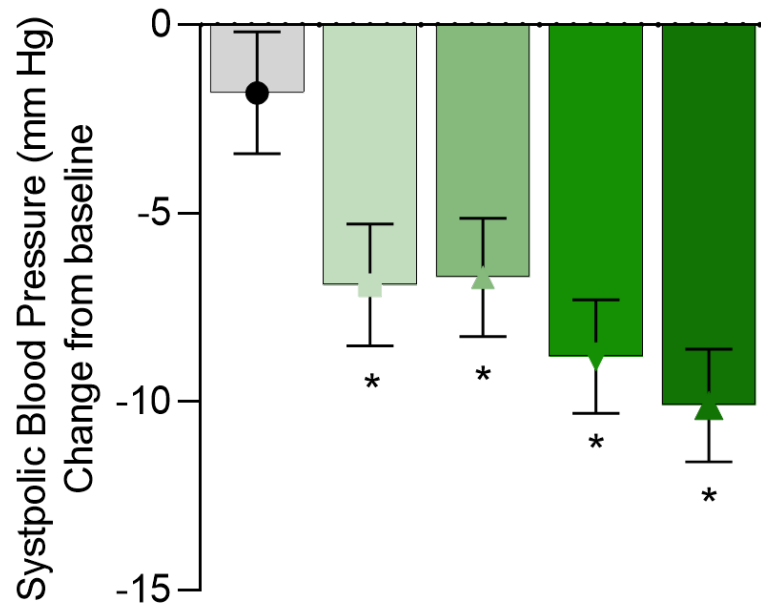


Placebo (N=48) OFG 12 mg (N=44) OFG 24 mg (N=51) OFG 36 mg (N=56) OFG 45 mg (N=57)

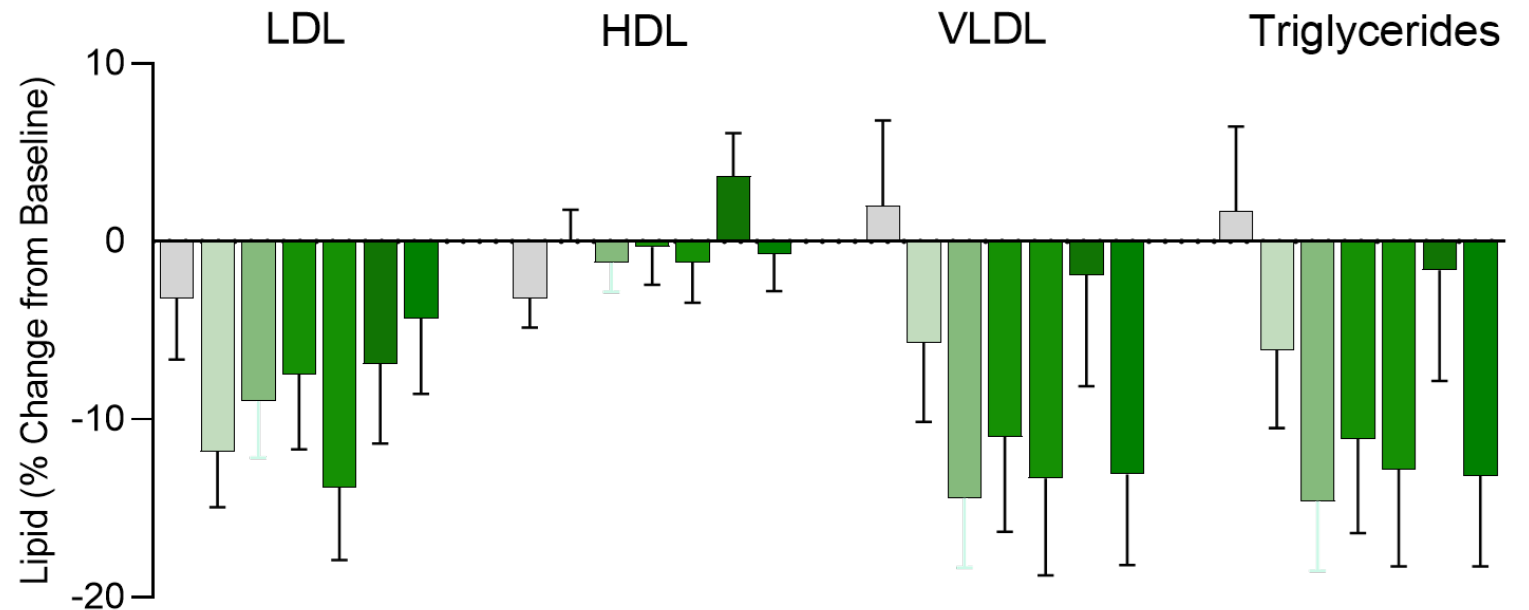
* = P-value ≤ 0.001 vs placebo

Results of Phase 2, randomized, double blind, placebo- and active comparator-controlled trial

SBP reduction from baseline



% change in lipid profile from baseline

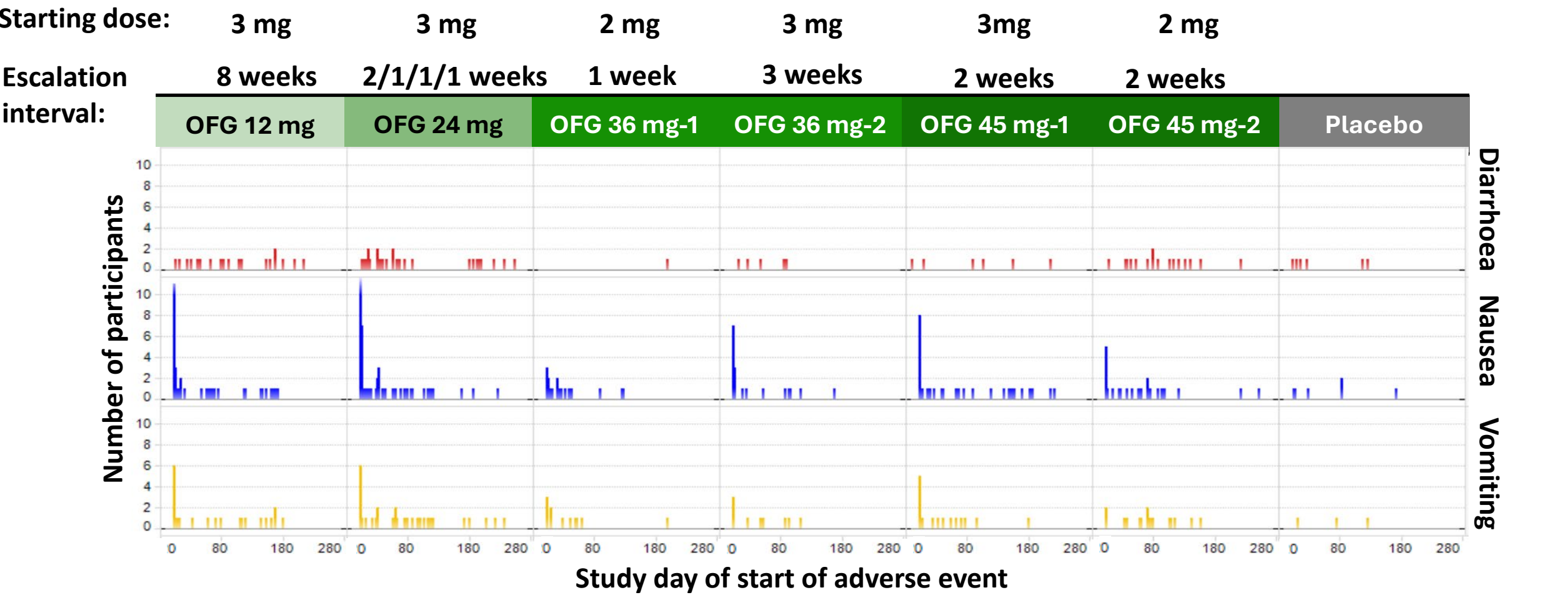


Placebo (N=48) OFG 12 mg (N=44) OFG 24 mg (N=51) OFG 36 mg (N=56) OFG 45 mg (N=57)

* = P-value ≤ 0.05 vs placebo.

Results of Phase 2, randomized, double blind, placebo- and active comparator-controlled trial

Event – no. (%)	Placebo (N=50)	OFG 12 mg (N=50)	OFG 24 mg (N=53)	OFG 36 mg-1 (N=29)	OFG 36 mg-2 (N=29)	OFG 45 mg-1 (N=31)	OFG 45 mg-2 (N=30)
Nausea	5 (10.0)	25 (50.0)	31 (58.5)	12 (41.4)	14 (48.3)	13 (41.9)	11 (36.7)
Vomiting	3 (6.0)	13 (26.0)	17 (32.1)	8 (27.6)	4 (13.8)	9 (29.0)	8 (26.7)
Constipation	3 (6.0)	12 (24.0)	17 (32.1)	8 (27.6)	7 (24.1)	6 (19.4)	4 (13.3)
Diarrhea	5 (10.0)	12 (24.0)	19 (35.8)	1 (3.4)	4 (13.8)	5 (16.1)	10 (33.3)
COVID-19	9 (18.0)	9 (18.0)	9 (17.0)	4 (13.8)	7 (24.1)	5 (16.1)	5 (16.7)
Eructation	0	9 (18.0)	11 (20.8)	5 (17.2)	2 (6.9)	2 (6.5)	6 (20.0)
Headache	5 (10.0)	4 (8.0)	8 (15.1)	3 (10.3)	2 (6.9)	4 (12.9)	2 (6.7)
Fatigue	1 (2.0)	2 (4.0)	7 (13.2)	4 (13.8)	2 (6.9)	4 (12.9)	4 (13.3)
Gastroesophageal reflux disease	1 (2.0)	4 (8.0)	5 (9.4)	3 (10.3)	4 (13.8)	4 (12.9)	2 (6.7)
Dyspepsia	3 (6.0)	8 (16.0)	4 (7.5)	1 (3.4)	1 (3.4)	3 (9.7)	2 (6.7)
Dizziness	1 (2.0)	5 (10.0)	2 (3.8)	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.5)	4 (13.3)
Abdominal pain	2 (4.0)	4 (8.0)	4 (7.5)	0	2 (6.9)	2 (6.5)	1 (3.3)
Decreased appetite	1 (2.0)	4 (8.0)	4 (7.5)	0	1 (3.4)	3 (9.7)	2 (6.7)
Urinary tract infection	3 (6.0)	2 (4.0)	3 (5.7)	0	3 (10.3)	1 (3.2)	2 (6.7)

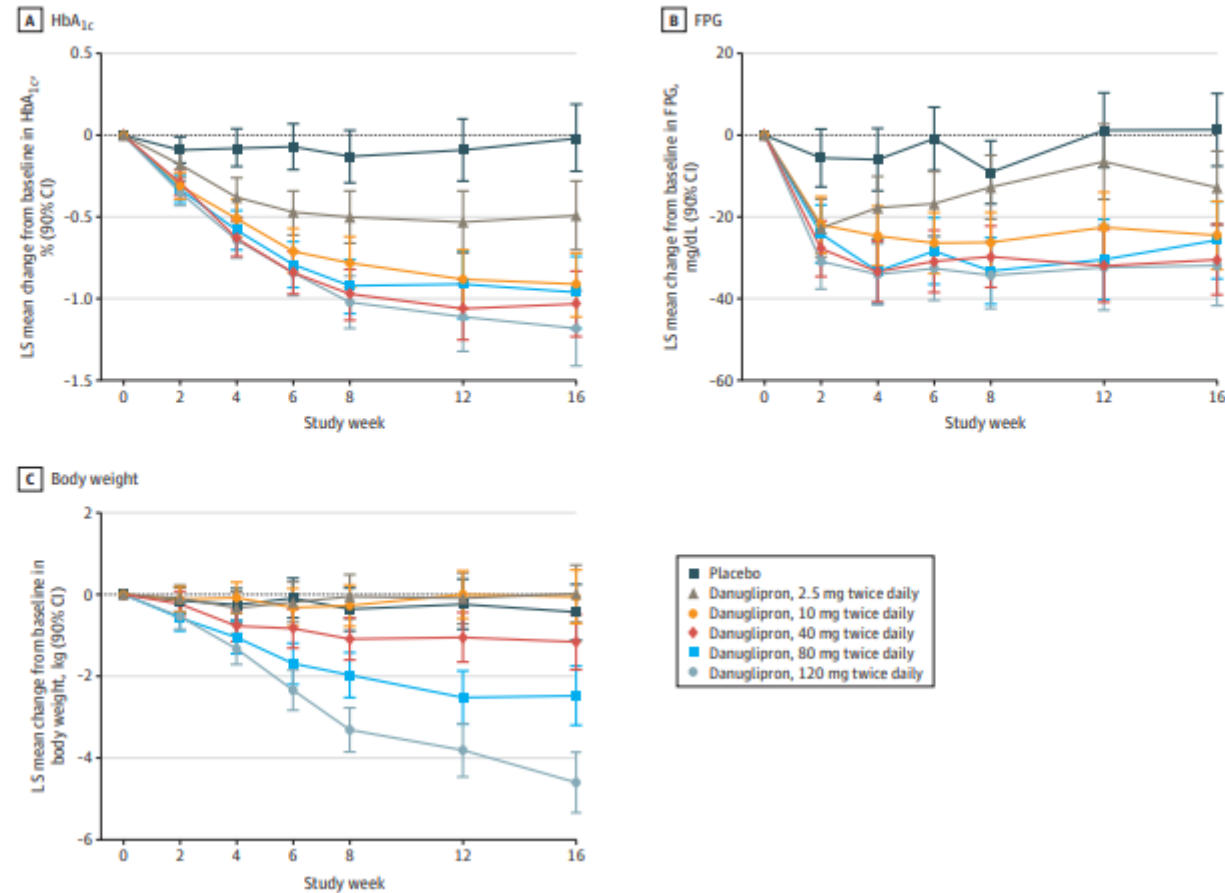


Increased incidence was observed with higher starting dose (3 mg vs 2 mg). GI adverse events occurred primarily during dose escalation and decreased once target dose was reached.

Danuglipron

JAMA Network Open. 2023;6(5):e2314493.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.14493

Figure 2. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline Through the 16-Week Double-Blind Treatment Period for Glycated Hemoglobin (HbA_{1c}), Fasting Plasma Glucose (FPG), and Body Weight



Cosa ci aspetta...terapia orale delle complicanze – la malattia epatica metabolica

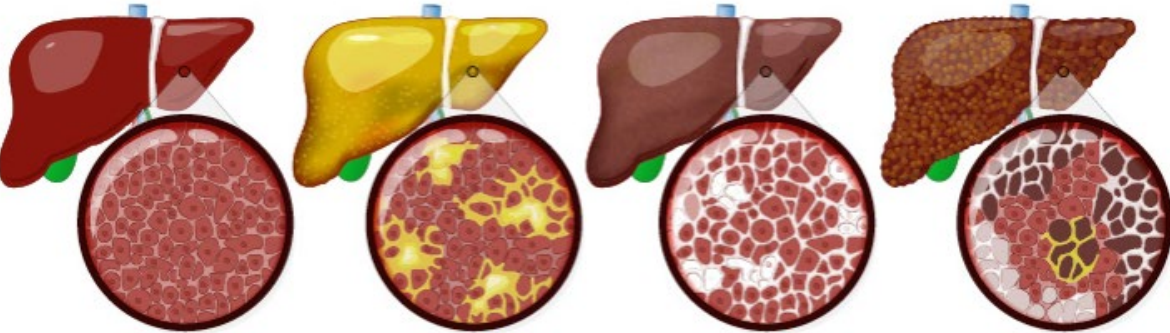
Malattia epatica

Fegato sano

Fegato grasso

Fibrosi

Cirrosi



Epatociti sani

Eccesso di grasso nel fegato

Tessuto connettivo (bianco) rimpiazza il tessuto normale

Formazione di una struttura nodulare circondata da fibrosi

Epatiti croniche: stadi della fibrosi sec. Metavir score

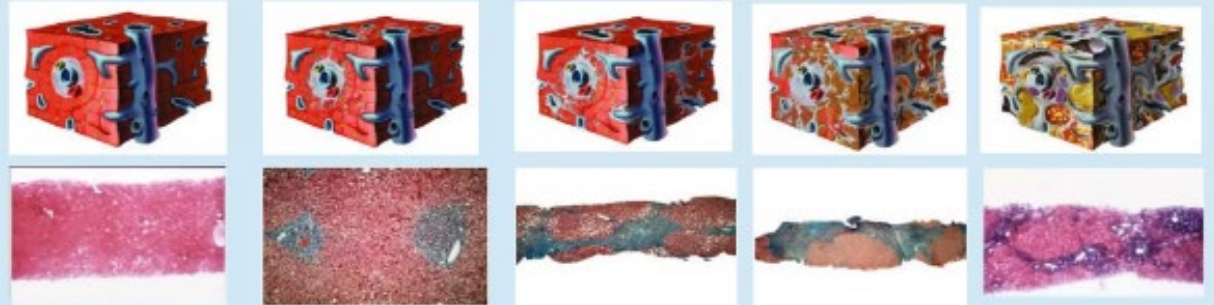
Fegato normale

F1: fibrosi portale

F2: fibrosi portale – rari setti

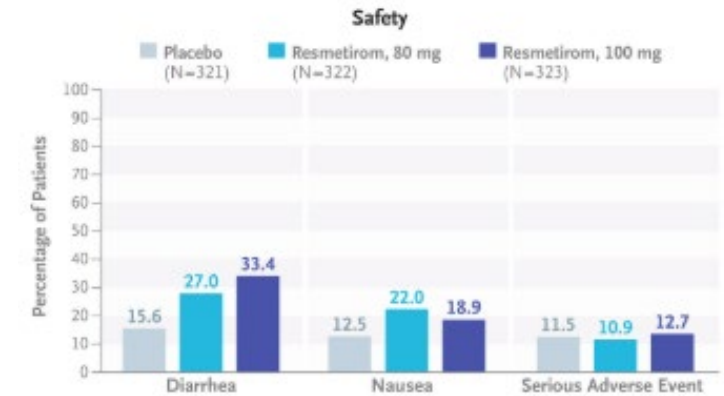
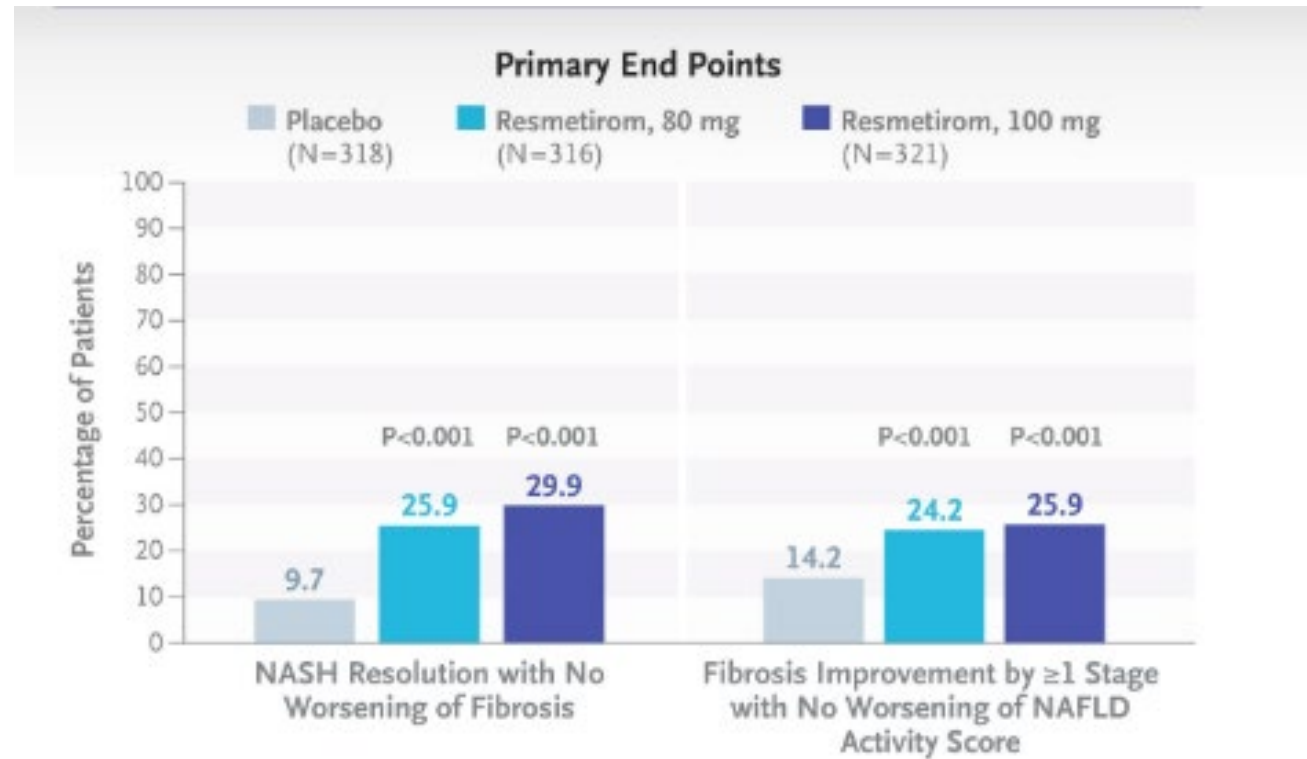
F3: fibrosi settale

F4: cirrosi



Resmetirom – approvazione FDA marzo 2024

- Indicazione: Resmetirom è prescritto insieme alla dieta e all'esercizio fisico per il **trattamento nell'adulto della steatoepatite non alcolica (NASH) associata a fibrosi da moderata ad avanzata (F2-F3)** ma non con cirrosi epatica (F4)
- Resmetirom è un agonista selettivo per il fegato e per l'isoforma β dei recettori degli ormoni tiroidei, prevalentemente espressi a livello degli epatociti.
- La sua struttura chimica rende resmetirom altamente selettivo rispetto ad altri ligandi del THR- β e consente la biodisponibilità orale.
- Resmetirom riduce il contenuto di grasso nel fegato misurato mediante MRI-PDFF o FibroScan CAP a 16 (prima valutazione) e 52 settimane di trattamento
- Somministrazione: 1 cp die
- Da scheda tecnica effetti collaterali diarrea e nausea
- N Engl J Med 2024;390:497-509



A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis

Authors: Stephen A. Harrison, M.D., Pierre Bedossa, M.D., Ph.D., Cynthia D. Guy, M.D., Jörn M. Schattenberg, M.D.

Rohit Loomba, M.D., M.H.Sc., Rebecca Taub, M.D. , Dominic Labriola, Ph.D., for the MAESTRO-NASH

Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published February 7, 2024 | *N Engl J Med* 2024;390:497-509 | DOI: 10.1056/NEJMoa2309000 | [VOL. 390 NO. 6](#)

Copyright © 2024

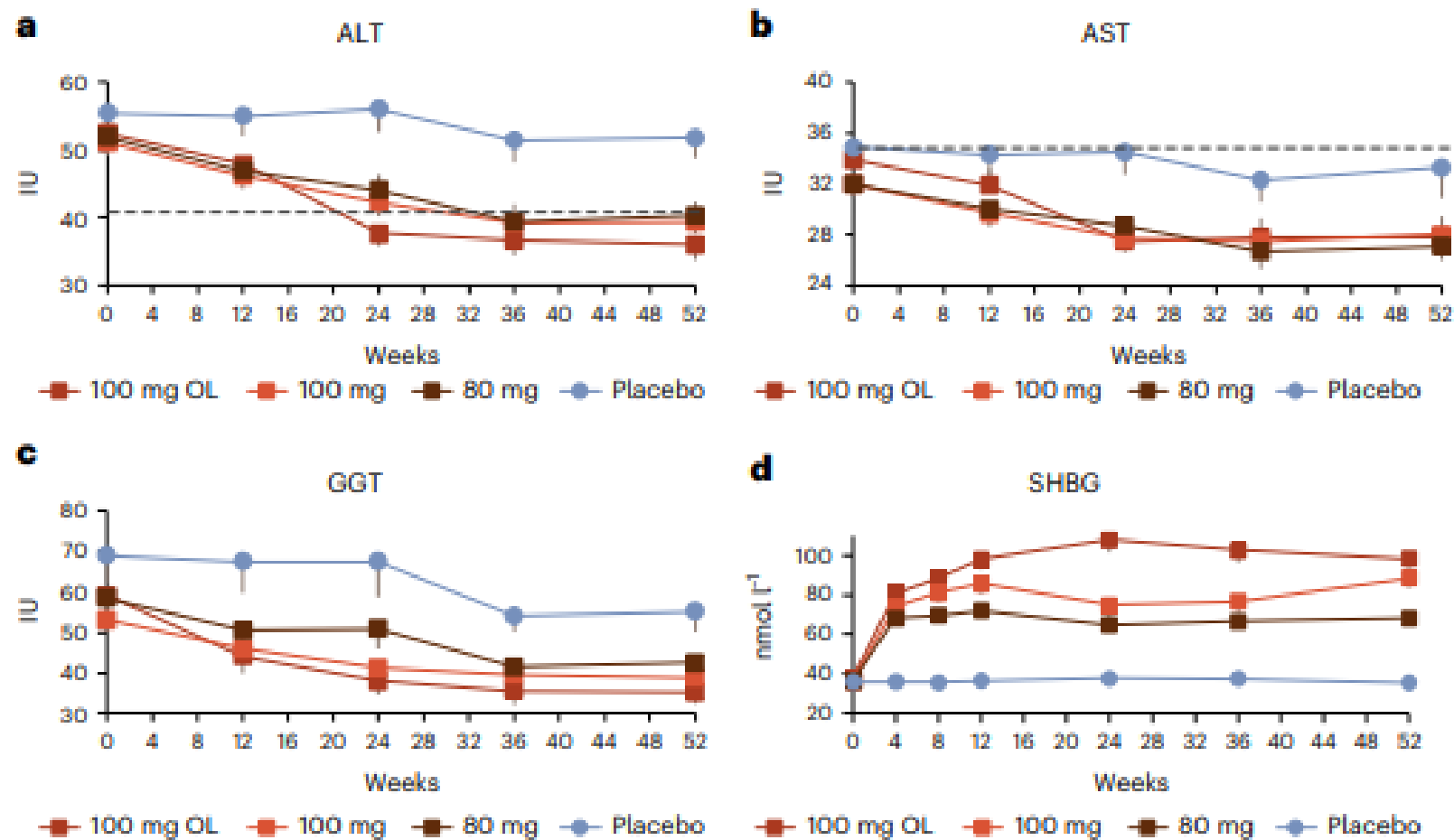


Fig. 3 | Resmetirom-mediated changes in markers of liver injury and sex-hormone bindingglobulin. a–d, Mean ALT (a), AST (b) and GGT (c) in the subgroup with baseline ALT levels ≥ 30 IU l⁻¹ and SHBG (nmol l⁻¹) (d) levels over time. Shown are observed data (100 mg OL $n = 83$; 100 mg DB $n = 157$; 80 mg DB $n = 169$; placebo $n = 156$). Data are presented as mean $\pm$ s.e.m.

Cosa ci aspetta...terapia orale delle complicanze – la Malattia Renale Cronica

Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial

Hiddo J L Heerspink, Arihiro Kiyosue, David C Wheeler, Min Lin, Emma Wijkmark, Glenn Carlson, Anne-Kristina Mercier, Magnus Åstrand, Sebastian Ueckert, Peter J Greasley, Phil Ambery

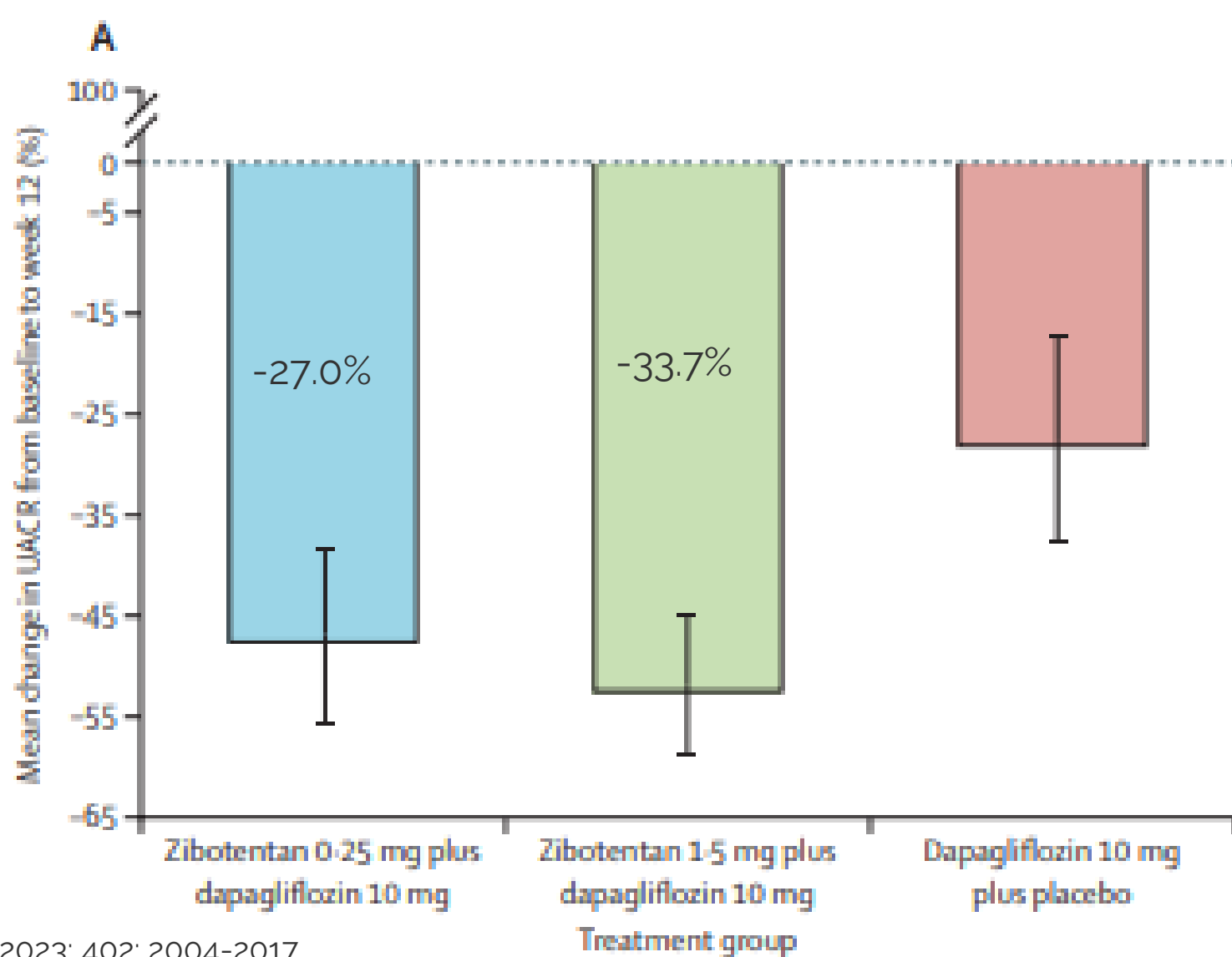
- Zibotentan, ZD4054, è un potente antagonista dell'endotelina A con potenziale effetto antineoplastico. Studi fase 3 Cr prostata con metastasi ossee.

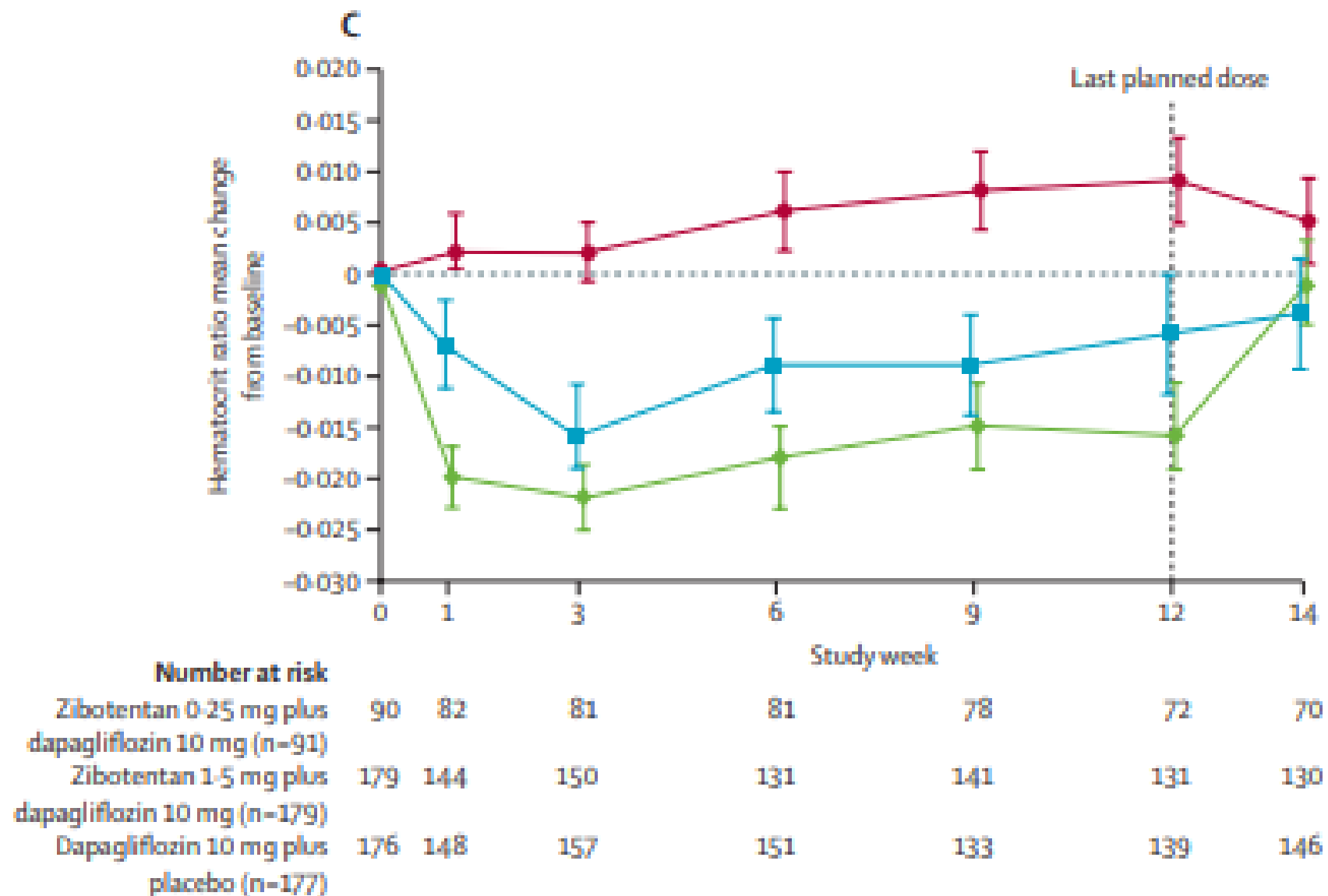
Zibotentan in combination with dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial

Hiddo J L Heerspink, Akihiro Kiyosue, David C Wheeler, Min Lin, Emma Wijkmark, Glenn Carlson, Anne-Kristina Mercier, Magnus Åstrand, Sebastian Ueckert, Peter I Geraselov, Phil Ambrose

- Uno studio di fase 2b multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di zibotentan e dapagliflozin in pazienti con malattia renale cronica con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 20 mL /Min/1,73 m²
- Lo scopo dello studio è valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con zibotentan e dapagliflozin in combinazione e dapagliflozin 10 mg in monoterapia nei partecipanti con malattia renale cronica (CKD) con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 20 mL/min/ 1.73 m² e rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR) ≥ 150 mg/g e ≤ 5000 mg/g
- Percentuale di pz arruolati affetti da DMt2 50-60%

Alla settimana 12, la differenza nell'UACR rispetto a Dapagliflozin più placebo è stata -33.7% (P minore di 0.0001) per Zibotentan 1.5 mg più Dapagliflozin e -27.0% (P=0.0022) per Zibotentan 0.25 mg più Dapagliflozin





Cosa ci aspetta...terapia orale delle comorbidità – la dislipidemia

- MK-0616 è il primo inibitore orale della PCSK9

- In uno studio di fase 2 ha ridotto significativamente i livelli di colesterolo LDL rispetto al placebo, in soggetti adulti affetti da ipercolesterolemia.

- L'obiettivo principale dello studio è stato valutare la variazione percentuale del colesterolo LDL dal basale alla settimana 8. Sono state testate 4 dosi di MK-0616 (6, 12, 18 e 30 mg) rispetto al placebo. Alla settimana 8, tutte le dosi di MK-0616 hanno ridotto significativamente il colesterolo LDL rispetto al placebo, e la riduzione aggiustata per il placebo rispetto al basale **variava dal 41.2% con la dose da 6 mg al giorno, al 60.9 % con la dose da 30 mg**

Cosa ci aspetta.....

Intanto usiamo al meglio ciò che abbiamo!!!!

Grazie!