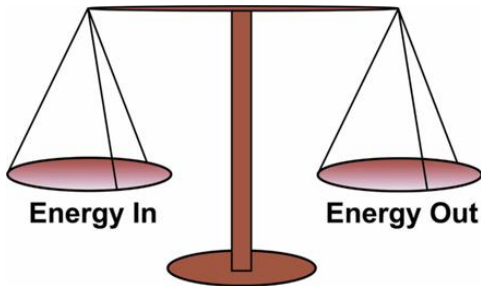


TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DELL'OBESITA'

L'obesità è una patologia che sta aumentando esponenzialmente (1.5 bilioni di persone sovrappeso e 500 milioni di persone obese nel mondo)

L'obesità è associata a patologie quali ipertensione, patologie cardiovascolari, diabete di tipo 2

L'obesità è dovuta ad uno sbilanciamento della «bilancia energetica»....sbilanciamento tra l'energia assunta con il cibo e quella spesa con l'esercizio fisico...sbilanciamento dei meccanismi complessi che regolano l'omeostasi energetica



L'intervento principale per la riduzione del peso corporeo è il CAMBIO DELLO STILE DI VITA, tuttavia la terapia farmacologica può essere un utile coadiuvante per la perdita di peso e il mantenimento del peso raggiunto

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DELL'OBESITA'

Meccanismo d'azione:

- Riduzione assunzione cibo
- Riduzione assorbimento nutrienti

Table 1

Mechanism of action of currently available^a pharmacotherapy.

Pharmacotherapy	Mechanism
Phentermine	Noradrenergic sympathomimetic amine
Orlistat	Triacylglycerol lipase inhibitor
Lorcaserin	Selective serotonergic 2C receptor agonist
Phentermine/ Topiramate	Noradrenergic sympathomimetic amine/ Attenuates GABA receptors for anorexigenic signalling; voltage-gated (sodium and calcium) channels and AMPA receptor inhibitor in orexigenic neurons (postulated)
Naltrexone/ Bupropion SR	Noradrenaline and dopamine reuptake inhibitor/Opioid receptor antagonist
Liraglutide	GLP-1 receptor agonist

^a FDA approved.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DELL'OBESITA'

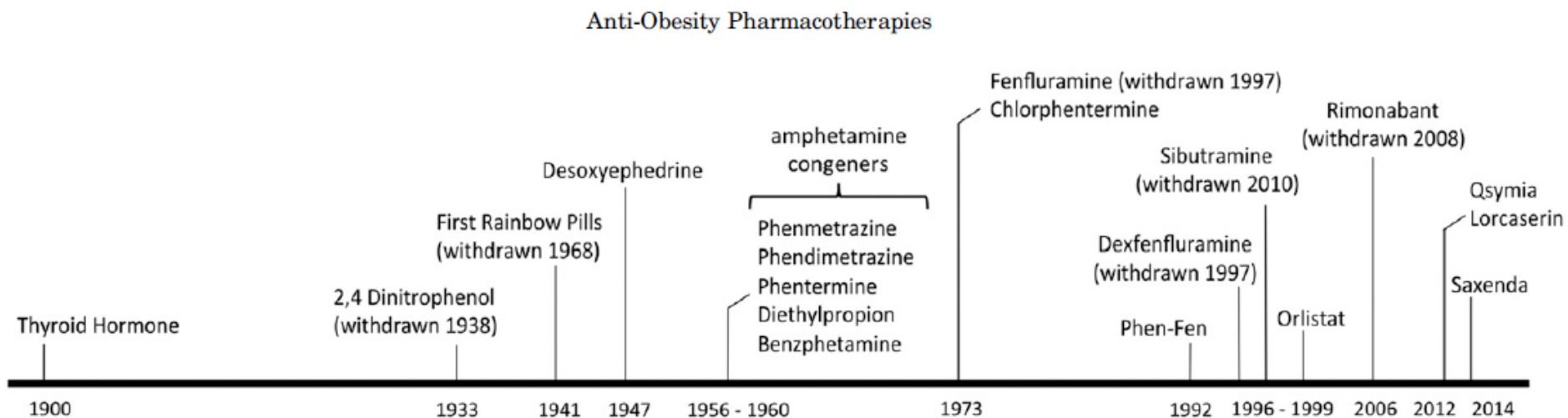


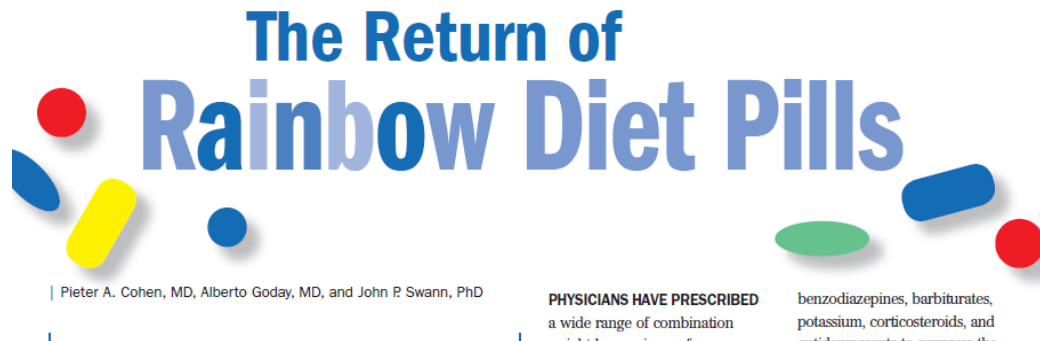
Fig. 1. Time line of pharmacotherapies used to treat obesity from 1900 until today.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI DELL'OBESITA'

RAINBOW PILLS

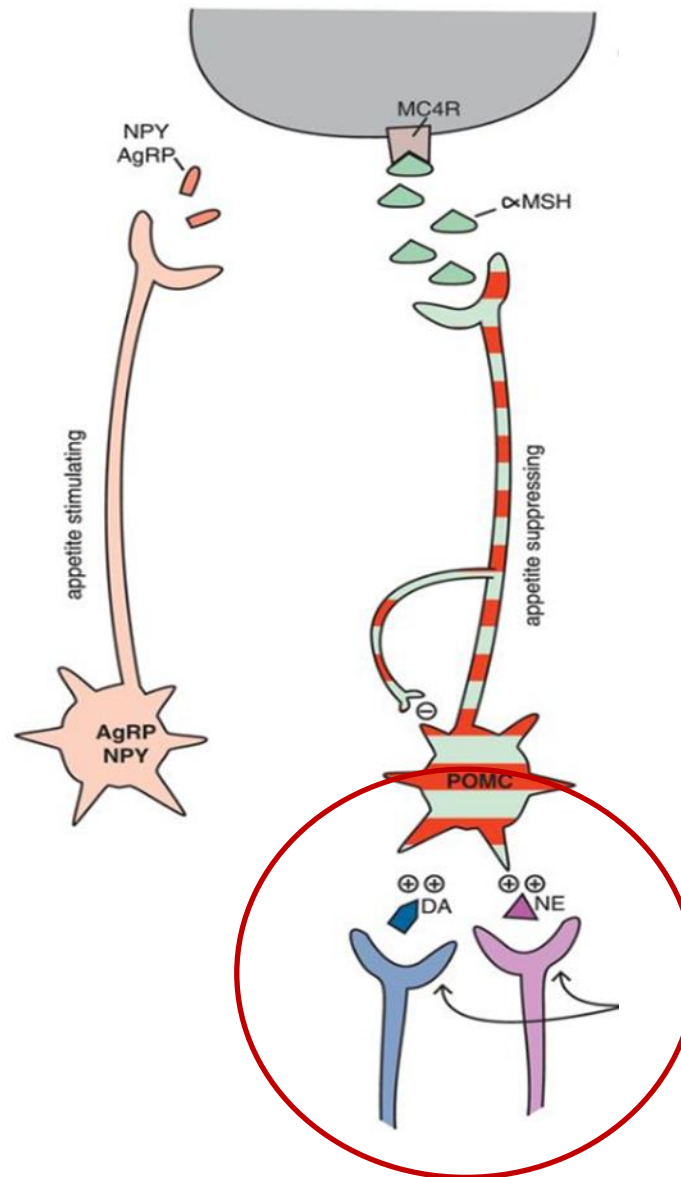


Cocktails di ormoni tiroidei,
anfetamine, lassativi, diuretici +
benzodiazepine, barbiturici, beta
boccantini,
atropina, digitalici per mascherare gli
effetti collaterali



The US Food and Drug Administration (FDA) has recently warned consumers about the risks of weight loss supplements adulterated with multiple pharmaceutical agents. Some of these supplements combine potent anorectics, such as amphetamines derivatives, with benzodiazepines, beta-blockers, and other medications to suppress the anorectics' adverse effects. These weight loss supplements represent the most recent generation of rainbow diet pills, named for their bright and varied colors, which date back more than 70 years. Beginning in the 1940s, several US pharmaceutical firms aggressively promoted rainbow pills to physicians and patients. By the 1960s the pills had caused dozens of deaths before the FDA began removing them from the US market. We used a variety of original resources to trace these deadly pills from their origins in the United States to their popularity in Spain and Brazil to their reintroduction to the United States as weight loss dietary supplements. (*Am J Public Health*. 2012;102:1676-1686. doi:10.2105/AJPH.2012.300655)

SIMPATICOMIMETICI



SIMPATICOMIMETICI

Il primo simpaticomimetico ad essere utilizzato come anoressizzante è stato l'ANFETAMINA (prima metà del '900). E' una sostanza stimolante (veniva utilizzata nei pazienti narcolettici) con potente attività anoressizzante. Ritirata per elevato potenziale d'abuso (consentono un rendimento più elevato e allontanano la soglia della stanchezza, danno euforia, aumentano la concentrazione e l'attenzione) e effetti tossici per sistema cardiovascolare (aumento pressione, aumento battito cardiaco).

Gli effetti dell'anfetamina sono dovuti all'aumentato rilascio nello spazio sinaptico di noradrenalina e dopamina

- Inibizione trasportatore dopamina DAT
- Stimolazione della liberazione di NA dalle vescicole pre-sinaptiche

SIMPATICOMIMETICI - fentermina

Approvata dall'FDA nel 1959 per il trattamento dell'obesità

E' l'unico simpaticomimetico attualmente approvato per il trattamento dell'obesità

Stimola il rilascio di NA

Inibitore MAO

Azione stimolante – insonnia

Secchezza fauci

Attenzione a effetti cardiovascolari – aumento pressione e frequenza cardiaca

Potenziale d'abuso???

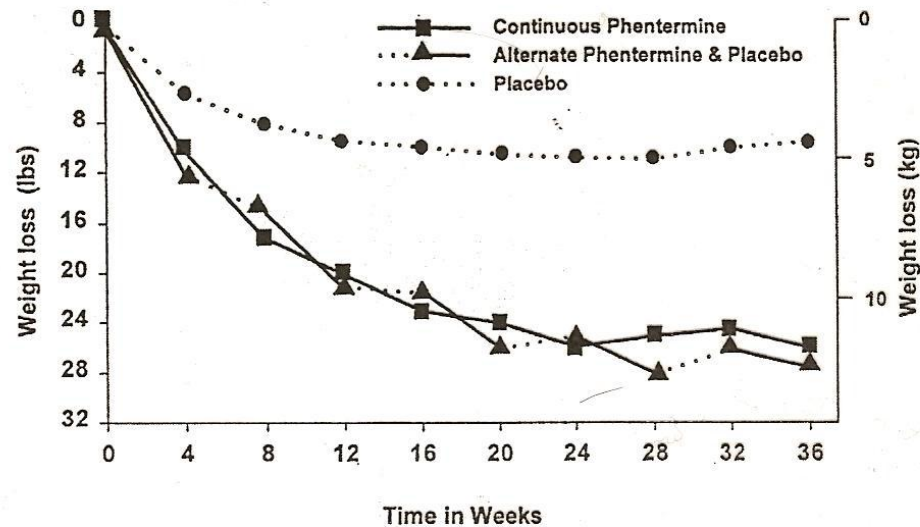


FIG. 1. Comparison of weight loss with continuous and intermittent therapy with phentermine.⁶

FENTERMINA / TOPIRAMATO

Topiramato è un farmaco approvato come anti-convulsivante e per la prevenzione degli attacchi di emicrania (in Australia è approvato anche per il trattamento del dolore neuropatico). Il suo utilizzo è associato a perdita di appetito e sensazione di sazietà. Non è approvato in monoterapia per il trattamento dell'obesità per gli effetti collaterali (vertigini, deficit cognitivi e di memoria, stati simil-depressivi, parestesia delle estremità, visione offuscata)

E' stato approvato il suo utilizzo combinato con fentermina (2012). Effetto sinergico – permette di diminuire i dosaggi per avere lo stesso effetto – riduzione effetti collaterali

Des Devel Ther

Identified and putative modes of action of topiramate peripherally and centrally^{65,66}

Receptor/substrate	Activity	Distribution of activity
1. Gamma aminobutyric acid receptor (α -1 subunit)	Agonist	Central
2. Sodium ion channel (α -1 subunit)	Antagonist	Central and peripheral
3. Carbonic anhydrase 2 and 4	Inhibitor	Systemic
4. Glutamate ionotropic kainate type 1	Antagonist	Central
5. Cytochrome P450 2C19	Inhibitor	Systemic
6. Cytochrome P450 3A4	Inducer	Systemic
7. Calcium α -1 subtype cellularion channel	Antagonist	Central and peripheral
8. ATP activated anion channel (CFTR)	Antagonist	? systemic

Abbreviations: ATP, adenosine triphosphate; CFTR, cystic fibrosis transmembrane condulence regulator.

Dr

FENTERMINA / TOPIRAMATO

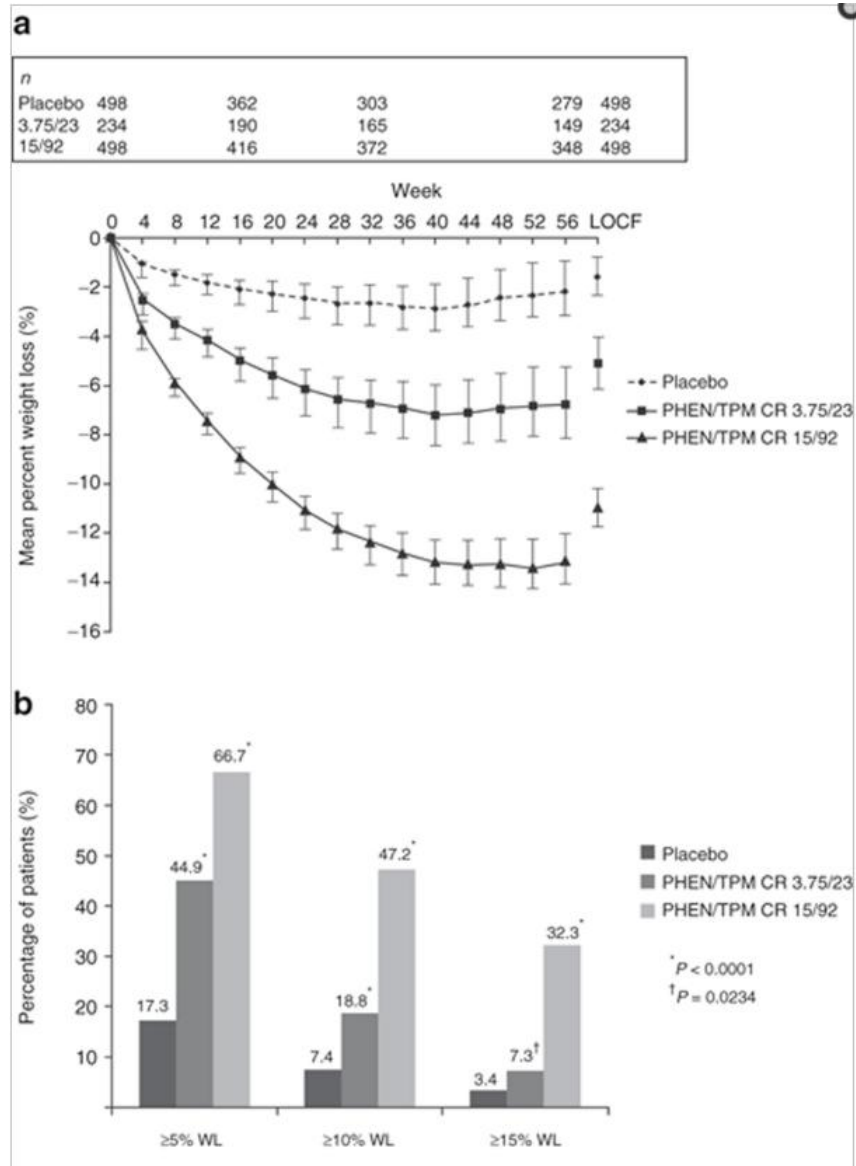
Clinical approval trials for Qsymia

Trial name	Number of patients	Study population	Medication treatment arms	Study duration	Mean % weight loss from baseline (in maximum dose group)	% of subjects with at least 5% weight loss (in maximum dose group)	% of subjects with at least 10% weight loss (in maximum dose group)
EQUIP ⁴⁷	1267	BMI ≥ 35	3.75/23 mg and 15/92 mg	56 weeks	14.4	67	47
EQUATE ^{81,82}	756	Non diabetic, BMI ≥ 35	7.5/46 mg 15/96 mg and 7.5 and 15 mg alone of phentermine as well as 46 and 92 mg alone of topiramate	28 weeks	9.2		40.8
CONQUER ⁴⁵	2487	BMI ≥ 27 and ≤45 ± clinical comorbidities	7.5/46 mg and 15/92 mg	56 weeks	12.4	70	48
SEQUEL ⁴⁶	676	Same as CONQUER	Same as CONQUER	2 yrs	10.5	79.3	53.9
FORTRESS ^{83,*}	-	-	-	-	-	-	-

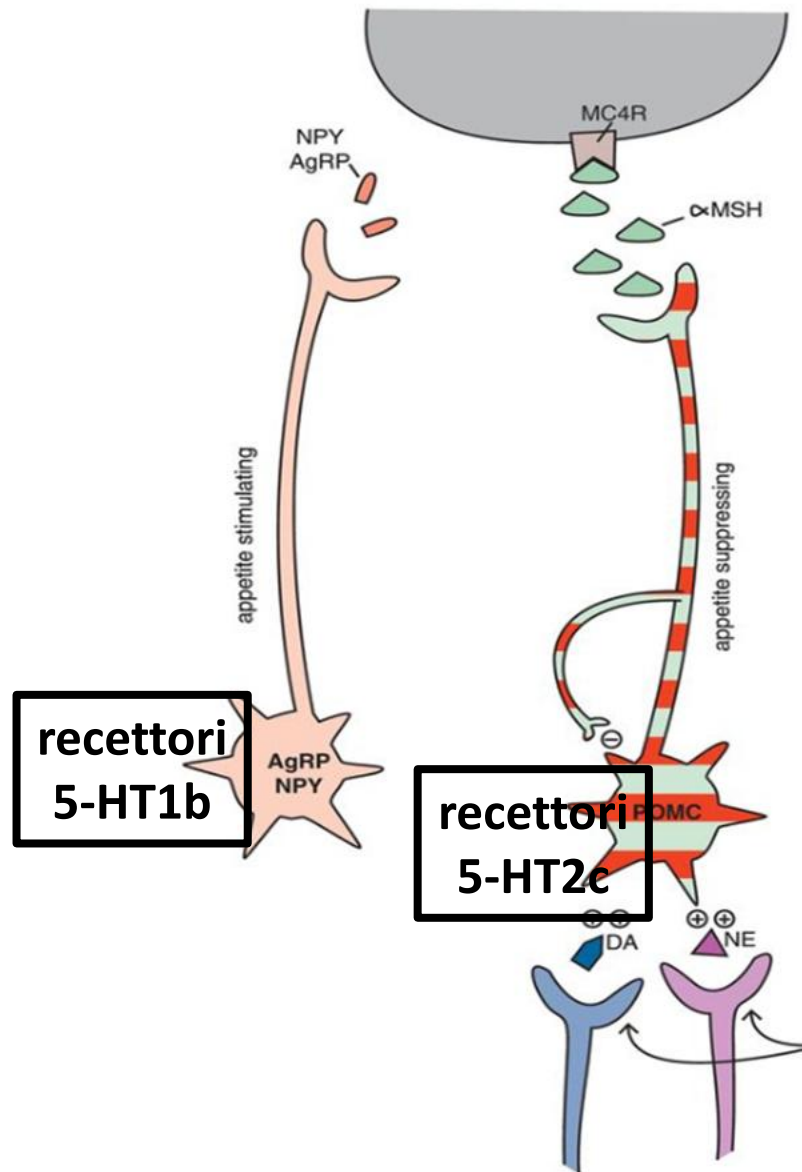
Note:

*Retrospective case control comparison study of pregnancy related teratogenic risk potential.

FENTERMINA / TOPIRAMATO

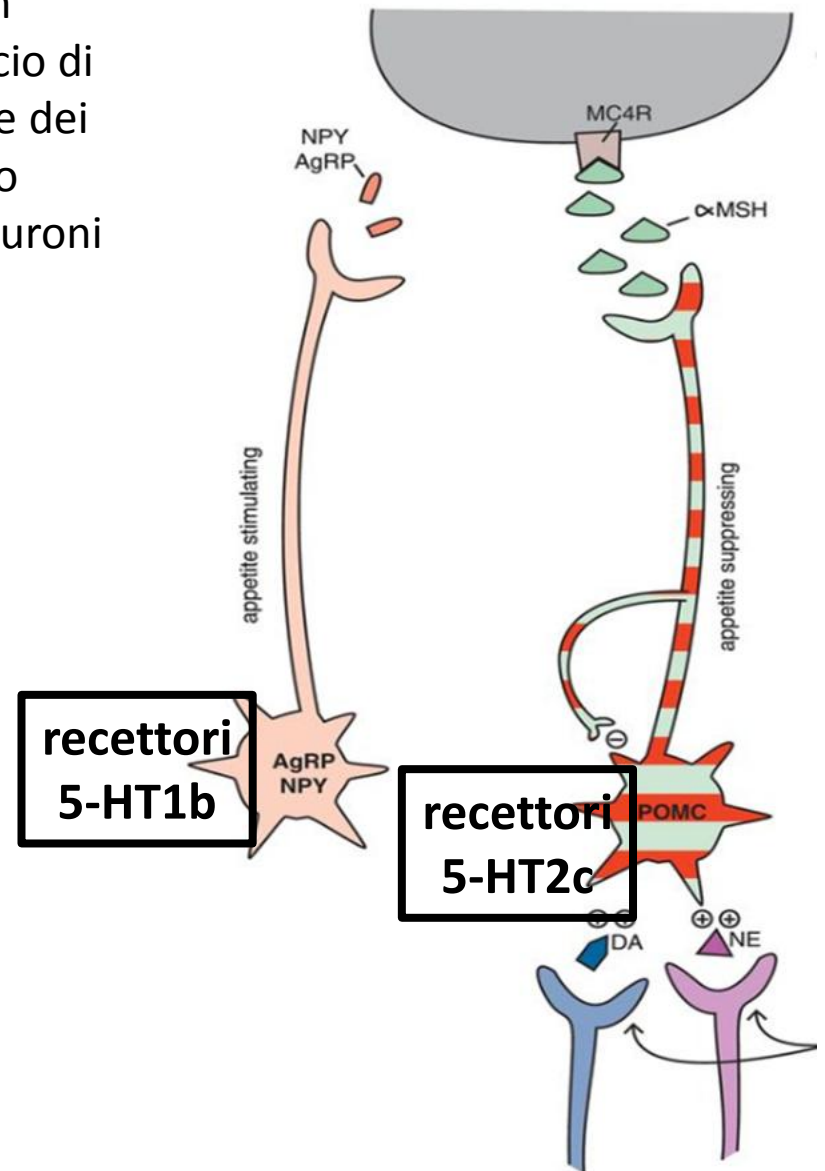


SEROTONINERGICI



FENTERMINA / FENFLURAMINA

Fenfluramina è un derivato dell'anfetamina. E' un agonista **serotoninergico**: stimola nel SNC il rilascio di serotonina e inibisce il reuptake. La stimolazione dei recettori 5-HT1b inibisce i neuroni che esprimono AgRP/NPY. La stimolazione di 5-HT2c stimola i neuroni POMC.



LORCASERINA

Lorcaserina è un AGONISTA SELETTIVO dei recettori per la SEROTONINA 2C

La stimolazione di questi recettori nell'ipotalamo stimola il senso di sazietà – recettori 5HT-2C sono sui neuroni «della sazietà» POMC

Approvata da FDA nel 2012

Effetti collaterali blandi e transitori – vertigini, affaticamento, nausea

The Phase III double-blind placebo controlled BLOOM trial included 3182 adults who were overweight or obese that received lorcaserin 10 mg BID or placebo for 52 weeks, in conjunction with diet and exercise. At week 52, all subjects were re-randomized to either placebo or lorcaserin for an additional year. At 1 year, the average placebo subtracted weight loss was 3.6%, and 47% of the subjects taking lorcaserin lost >5% as compared to 20.5% in the control group. Subjects who showed a weight loss of >5% in year 1 and were maintained on lorcaserin treatment in year 2 were able to maintain their weight loss better than those who had been switched to placebo (24).

The BLOOM study results also showed significant changes in HbA1c, total cholesterol, blood pressure, triglycerides, and heart rate in the lorcaserin vs. placebo group. The BLOOM-DM study was conducted in obese subjects with type 2 diabetes. This trial showed that at 52 weeks, 37.5% of patients treated with lorcaserin 10 mg twice daily showed a weight loss of >5%, which was more than twice the percentage in the placebo group. There was a reduction of HbA1c of 0.9% in those on lorcaserin as compared to 0.4% reduction in the placebo group (25).

NALTREXONE / BUPROPIONE

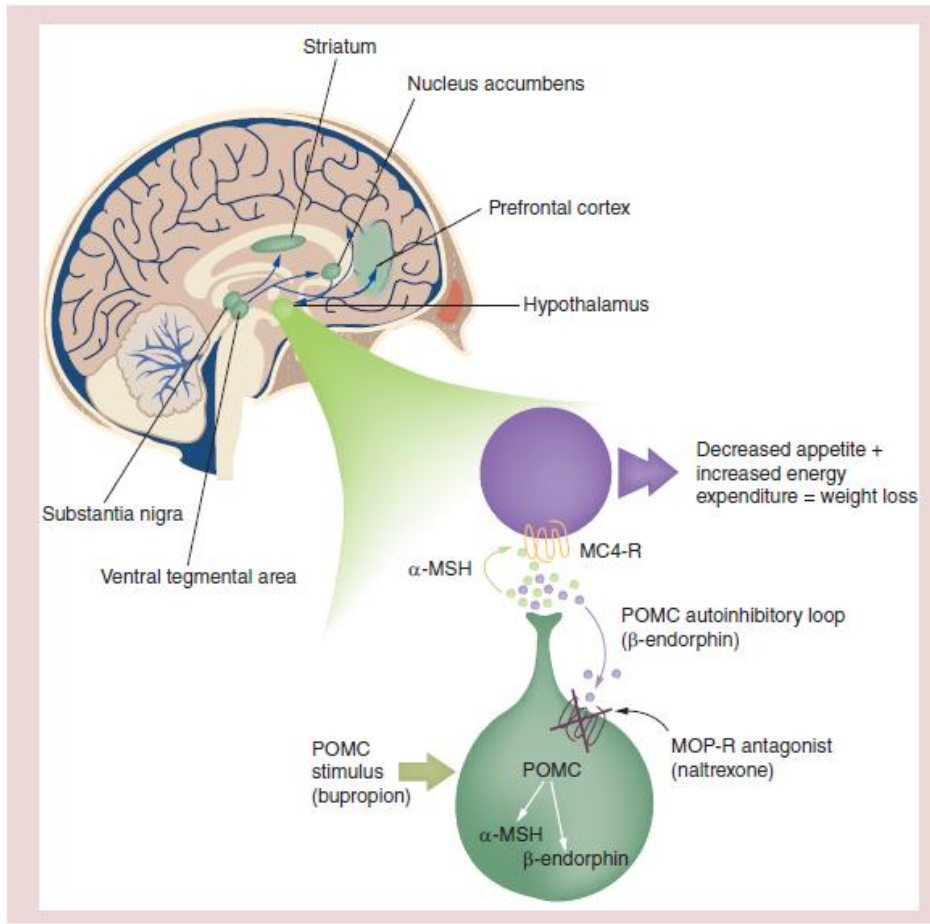


Figure 1. Mechanism for naltrexone/bupropion action in the hypothalamic melanocortin system. Hypothalamic cells produce POMC. In these cells, POMC is cleaved into peptides including α MSH and β -endorphin, which are co-released from POMC cells. α MSH stimulates MC4R leading to reduced food intake, increased energy expenditure and weight loss. β -endorphin binds to MOP-R on POMC cells and acts like a brake to reduce activity of POMC cells. Bupropion stimulates activity of POMC cells, increasing POMC production and release of α -MSH and β -endorphin. Naltrexone blocks the MOP receptor and prevents the β -endorphin-mediated feedback autoinhibition of POMC cells. Naltrexone and bupropion work synergistically to produce a greater increase in POMC activity than either drug alone. This increased POMC activity is thought to contribute to weight loss in humans. Adapted with permission from [28].

Bupropione è un inibitore della ricaptazione di noradrenalina e dopamina (utilizzato per il trattamento della depressione e per smettere di fumare)
Naltrexone è un antagonista dei recettori oppioidi

POMC, proopiomelanocortina; MSH, ormone melanotropo

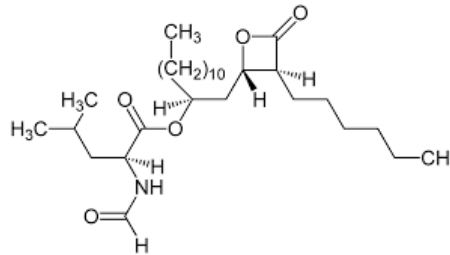
NALTREXONE / BUPROPIONE

Table 2. Major clinical trials assessing naltrexone/bupropion as obesity treatment.		
Trial	Subjects	Placebo-subtracted or mean weight loss
COR-I	n = 1742, 1:1:1 randomization Uncomplicated BMI 30–45 kg/m ² plus dyslipidemia or hypertension	Duration 56 weeks; 50% completion rate Primary analysis: -4.8% (naltrexone 32 mg/bupropion 360 mg)
COR-II	n = 1496, 2:1 randomization Uncomplicated BMI 30–45 kg/m ²	Week 28 (ITT analysis): -4.46% (naltrexone 32 mg/bupropion 360 mg)
COR-BMOD	n = 793, 1:3 randomization Uncomplicated BMI 27–25 kg/m ²	Week 56 (ITT analysis): -4.2% (BMOD + naltrexone 32 mg/bupropion 360 mg)
COR-DM	n = 505; 2:1 randomization 7-10% HbA1c, FBG <270 mg/dl (any combination or oral diabetes drugs)	Week 56 (mITT analysis): -0.5% HbA1c mean weight loss: -5.0 vs -1.8
BMOD: Behavior modification program; COR-I: Contrave Obesity Research I; COR-II: Contrave Obesity Research II; COR-BMOD: Contrave Obesity Research and Behavior Modification; COR-DM: Contrave Obesity Research Diabetes; ITT: Intent to treat; mITT: Modified Intent to treat.		

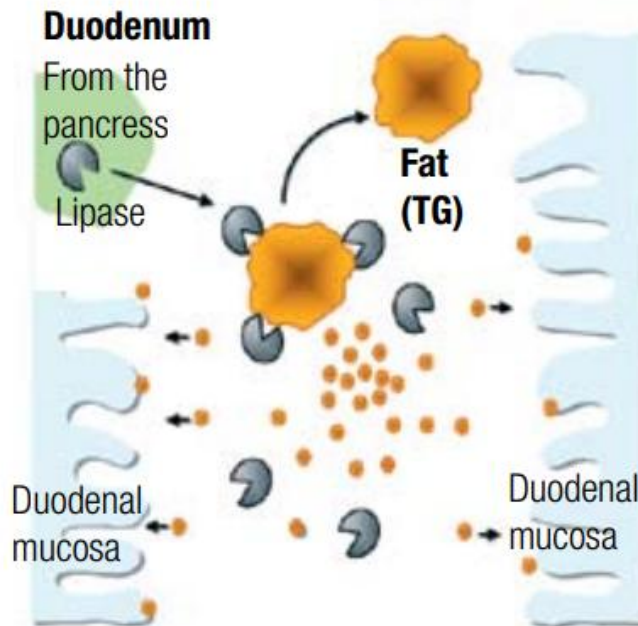
All four studies demonstrated statistically significant and clinically meaningful weight loss following up to 52 weeks of treatment with naltrexone/bupropion compared with placebo. The average weight loss from baseline across the four studies was approximately 11-22 lbs (5-9 kg). Results show the efficacy of Contrave for weight loss, as well as significant improvements in cardiometabolic markers.

ORLISTAT

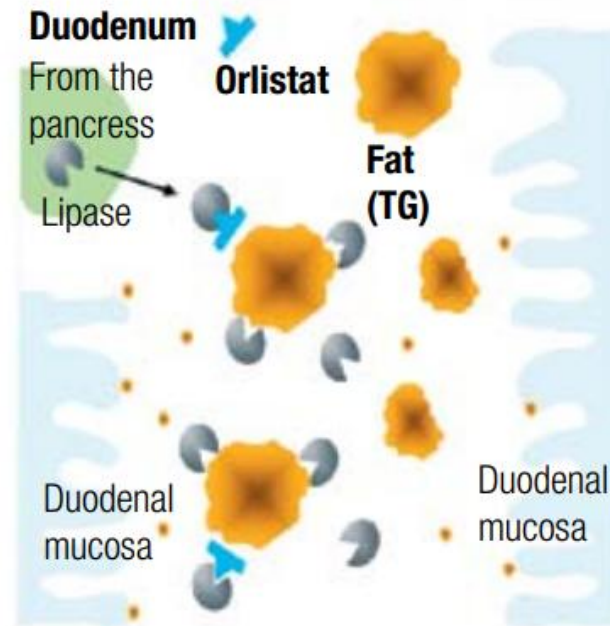
Meccanismo d'azione: agisce nel lume intestinale dove inibisce l'azione delle lipasi pancreatiche, inibendo il metabolismo ad acidi grassi e monogliceridi dei grassi assunti con la dieta. I grassi non possono pertanto essere assorbiti e vengono eliminati con le feci



Fat digestion



Orlistat – Mechanism of action



ORLISTAT

Approvato nel 1999 per il trattamento dell'obesità

Orlistat non viene assorbito

Non funziona in diete fortemente low-fat

Riduzione colesterolo

Integrare vitamine liposolubili

Effetti collaterali a livello dell'apparato gastrointestinale dovuti alla presenza di elevate quantità di lipidi nelle feci – flatulenza, deiezioni oleose, urgenza fecale, incontinenza

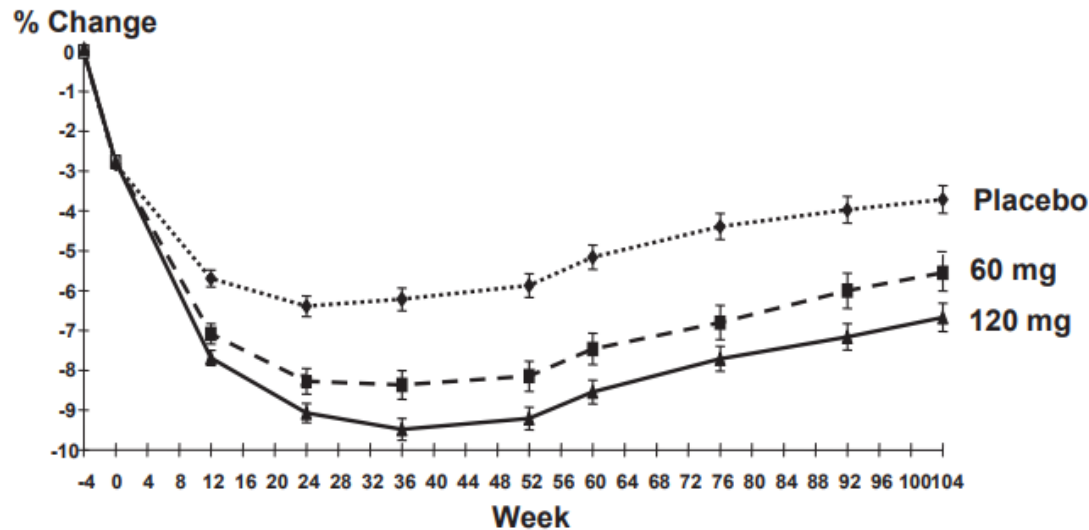


Fig. 1. Two year pooled data comparing Orlistat and 120 and 60 mg three times a day and placebo.

Tabella 1.1 Caratteristiche tipiche delle varie fasi degli studi clinici richiesti per la commercializzazione di nuovi farmaci

Fase I La prima dose nell'uomo	Fase II La prima dose nei pazienti	Fase III Studi multicentrici	Fase IV Farmacovigilanza post-marketing
10-100 partecipanti	50-500 partecipanti	Da alcune centinaia a diverse migliaia di partecipanti	Molte migliaia di partecipanti
Solitamente volontari sani; occasionalmente pazienti con patologie in stato avanzato o rare	Pazienti-soggetti che ricevono una terapia sperimentale	Pazienti-soggetti che ricevono una terapia sperimentale	Pazienti in trattamento con un farmaco approvato dagli enti regolatori
Studio in aperto	Studio randomizzato e controllato (in alcuni casi vs. placebo); può essere condotto in cieco	Studio randomizzato e controllato (in alcuni casi vs. placebo) o non controllato; può essere condotto in cieco	Studio in aperto
Sicurezza e tollerabilità	Efficacia e identificazione del dosaggio	Conferma dell'efficacia in una popolazione più ampia	Effetti indesiderati, compliance, interazioni tra farmaci
Da mesi a 1 anno	1-2 anni	3-5 anni	Non ha durata fissa
10 milioni di U.S. \$	20 milioni di U.S. \$	50-100 milioni di U.S. \$	—
Percentuale di successi: 50%	Percentuale di successi: 30%	Percentuale di successi: 25-50%	—