

Är de nya antihyperglykemiska läkemedlen framtiden?

GLUKOKINASAKTIVATORER OCH IMEGLIMIN NYLIGEN GODKÄNDA I ASIEN

Prevalensen av typ 2-diabetes fortsätter att stiga [1], och en stor andel patienter uppnår inte optimal glukoskontroll, vilket gör att de löper ökad risk för allvarliga komplikationer [2]. Detta medför ett behov av nya behandlingsalternativ. Två helt nya klasser av antihyperglykemiska läkemedel, glukokinasaktivatorer (GKA) och imeglimin, har nyligen blivit godkända i Asien. En omarbetad och mer utförlig version av denna artikel har nyligen publicerats i en engelskspråkig tidskrift [3].



Sarah-Ålivia Mänd, AT-läkare, Gävle sjukhus



Åke Sjöholm, professor, överläkare, VO internmedicin, sektionen för diabetologi och endokrinologi, Gävle sjukhus; Högskolan i Gävle; Centrum för forskning och utveckling, Region Gävleborg/Uppsala universitet
 ● ake.sjoholm@regiongavleborg.se

dast 59 procent av diabetespatienter inom primärvården nådde ett HbA_{1c} under 52 mmol/mol. Inom slutenvården sågs ännu sämre resultat: endast 33 procent nådde samma mål [10]. Påtagliga biverkningar och höga läkemedelspriser medför dessutom bristande följsamhet till behandlingen hos många patienter [11-13].

Framtidens diabetesläkemedel

För närvarande finns 60 FDA-godkända diabetesläkemedel, och cirka 100 ytterligare är föremål för pågående studier globalt [4]. Framtida diabetesmediciner bör i idealfallet uppvisa en hållbar antihyperglykemisk effekt över lång tid, lindriga biverkningar, ingen hypoglykemi, viktminskning i stället för motsatsen samt skydd mot sena komplikationer [12, 14, 15]. Dessutom är sjukdomsmodifierande effekter med ökad betacellsöverlevnad önskvärda [16, 17]. Litteraturen pekar mot att betacellsdöd vid typ 2-diabetes orsakas av överdriven glukosmetabolism sekundärt till kronisk hyperglykemi [18-21].

Nyligen har två nya läkemedelsklasser blivit godkända i Asien för behandling av typ 2-diabetes: glukokinasaktivatorer och imeglimin.

GKA efter decennier av utveckling

Glukokinas är ett kritiskt enzym i betacellers och hepatocytters glukosmetabolism [22, 23]. Dess roll för insulinutsöndring belyses ytterligare i genetiken: aktiverande mutationer orsakar hyperinsulinism och hypoglykemi, medan däremot inaktiverande mutationer orsakar monogen diabetes [22, 24, 25].

GKA är lågmolekylära substanser som binder till och aktiverar glukokinas [23, 26]. Första generationens GKA kan spåras tillbaka till 2003 [27], men läkemedelsutvecklingen har fördröjts på grund av undermåliga resultat och begränsande biverkningar inkluderande hypoglykemi, leversteatos, hypertriglyceridemi och bristande glukoskontroll över tid [18, 23, 26, 28]. Nuvarande GKA har en förbättrad glukos-

reglerande effekt utan påtagliga korttidsbiverkningar. Strukturella modifikationer har bidragit till ökad specificitet och bättre farmakokinetiska egenskaper [23, 29].

År 2022 lanserades dorzagliatin i Kina mot typ 2-diabetes, en GKA som aktiverar både hepatiskt och pankreatiskt GK [30]. Det är det hittills enda GKA-preparatet som godkänts för klinisk användning. Två randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade fas 3-studier, SEED (Efficacy and safety evaluation of dorzagliatin) och DAWN (Diabetes attitudes, wishes and needs), utgjorde grunden för preparatets godkännande [31, 32].

SEED-studien undersökte effekten av dorzagliatin som monoterapi hos 463 behandlingsnaiva patienter med typ 2-diabetes och otillräcklig glykemisk kontroll (HbA_{1c} 80-107 mmol/mol) i en kinesisk

»En viktig begränsning i de nämnda studierna är de små urvalsstorlekarna och deras fokus på kinesiska populationer.«

population och påvisade en sänkning av HbA_{1c} med 11,4 mmol/mol (placebo -5,2 mmol/mol) över 24 veckor [31].

Som förlängning av SEED publicerades 2023 observationsstudien DREAM (Dorzagliatin remission in early diabetes), där 132 av SEED-deltagarna inkluderades. DREAM-studien visade att dorzagliatin som monoterapi bidrar till stabil glykemisk kontroll via förbättrad betacellsfunktion [33].

I DAWN-studien undersöktes effekten av dorzagliatin som tillägg till metformin hos 767 patienter med typ 2-diabetes och inadekvat glukoskontroll (HbA_{1c} 80-107 mmol/mol) i en kinesisk population. HbA_{1c} minskade 10,9 mmol/mol över 24 veckor (placebo -3,7 mmol/mol), liksom i SEED-studien en statistiskt signifikant men kliniskt modest skillnad. I ovan-

Klasser av antihyperglykemiska läkemedel

Dagens typ 2-diabetesläkemedel utgörs i Europa av sulfonyleureider, meglitiner, metformin, alfaglukosidashämmare, tiazolidinedioner, inkretinbaserade preparat (dipeptidylpeptidas-4 [DPP4]-hämmare), glukagonlik peptid-1 [GLP1]- och gastriskt hämmande hormon [GIP]-analoger, SGLT2-hämmare samt insulin [4, 5]. Flera av dessa preparat ger oönskade biverkningar, såsom gastrointestinala biverkningar, viktuppgång och hypoglykemi [5, 6]. SGLT2-hämmare och GLP1-analoger erbjuder även kardio- och renoprotektiva effekter samt viktnedgång [7].

Behov av nya diabetesläkemedel

Behovet av nya diabetesläkemedel på grund av behandlingsresistens och bristande glykemisk kontroll [8, 9] har länge varit uppenbart [8, 9]. I Nationella diabetesregistrets rapport 2023 belystes att en-

HUVUDBUDSKAP

- Ökningen av typ 2-diabetes, samt det faktum att många diabetespatienter inte lyckas nå glykemisk kontroll, tyder på ett behov av nya diabetesläkemedel.
- Två helt nya klasser, glukokinasaktivatorer och imeglimin, har nyligen godkänts i Asien.
- Deras hittills lovande studieresultat väcker förhoppning om sjukdomsmodifierande effekter vid typ 2-diabetes.

nämnda studier tolererades preparatet väl och visade varken viktökande effekt eller påtaglig hypoglykemi [32]. En studie av Miao et al (2022) tyder dessutom på att dorzagliatin är tolereras väl av patienter med nedsatt njurfunktion utan dosjustering [34].

Således kan dorzagliatin tänkas ha en plats i de tidiga stadierna av typ 2-diabetes genom förbättrad insulinfrisättning och bevarad betacellsfunktion. Dess mekanism riktar sig mot kärndefekter i glukosavkänning, vilket gör det mer effektivt när betacellsfunktionen är relativt intakt. Dorzagliatin kan därför vara lämpligt som monoterapi vid nydiagnostiserad eller lindrig typ 2-diabetes, men har även visat effekt i kombination med metformin.

En viktig begränsning i de nämnda studierna är de små urvalsstorlekarna och deras fokus på kinesiska populationer. Det krävs ytterligare forskning med större och mer heterogena urval för att validera resultaten i olika demografiska grupper. Dessutom bör framtida studier värdera dorzagliatins effekt som tillägg till övriga diabetesläkemedel.

Är kroniskt GKA-bruk bra för betacellen?

Trots hittills positiva studieresultat kvarstår frågetecken kring långtidseffekter av behandling med GKA. Det råder oenighet om huruvida GKA påverkar betaceller positivt eller negativt på lång sikt [18, 20, 35]. Som tidigare nämnts förefaller överdriven glukosmetabolism, så kallad glukostoxicitet, vara en central faktor för betacellsdöd och -dysfunktion vid typ 2-diabetes. Verkningsmekanismen för GKA omfattar en accelererad glukosmetabolism. Farhågor har därför uppkommit att långvarig medicinering med GKA skulle kunna leda till överstimulering med betacellsutmattning och diabetesprogress, liksom sulfonyleurea [35, 36]. Dessa farhågor stärks av fynd som tyder på avtagande glykemisk kontroll efter längre tids bruk av första generationens GKA [26, 37, 38]. Huruvida detta också gäller dorzagliatin får framtiden utvisa.

Imeglimin och mitokondriell dysfunktion

Imeglimin är det första preparatet inom klassen »gliminer«, och dess effekter baseras bland annat på att förbättra mitokondriedysfunktion [39, 40]. Mitokondrien är betacellens främsta regulator av glukosstimulerad insulinsekretion, och mitokondriell dysfunktion är kopplad till försämrad insulinsekretion och manifest diabetes [41]. Mitokondriens centrala roll i diabetespatogenesen understryks ytter-

»Trots hittills positiva studieresultat kvarstår frågetecken kring långtidseffekter av behandling med GKA.«

ligare av att mutationer i mitokondriellt DNA kan orsaka ovanliga monogena diabetes typer [42, 43].

Imeglimin, som har betydande strukturella och funktionella likheter med metformin, är ett preparat vars antihyperglykemiska effekter bland annat omfattar stimulerad insulinsekretion och förbättrad betacellsfunktion [42]. Detta kan delvis härledas till bevarad betacellsmassa och minskad hepatisk glukoneogenes, vilket visats i djurstudier. Via sina betacellsprotektiva effekter har preparatet potential att bromsa det progressiva naturalförloppet vid typ 2-diabetes. På molekylär nivå gynnas mitokondriefunktionen genom minskad oxidativ stress [42, 44].

Flera fas 2-studier har dokumenterat imeglimins effekt och biverkningsprofil, både som mono- och kombinationsterapi [45-48]. Godkännandet i Japan (2021), Kina (2021) och Indien (2022) baserades främst på Times-programmet (Trial for imeglimin efficacy and safety), som inkluderade tre fas 3-studier som utvärderade effekt och säkerhet hos imeglimin [49].

Times 1 och Times 3 var dubbelblindade, placebokontrollerade och randomiserade studier [40, 50]. Times 1 visade att imeglimin som monoterapi i 24 veckor minskade HbA_{1c} med 9,3 mmol/mol jämfört med placebo hos 213 japanska patienter [40]. I Times 2, en 52-veckors oblandad studie omfattande 714 japanska patienter, minskade imeglimin HbA_{1c} i förhållande till baslinjevärdet både som monoterapi (-4,8 mmol/mol) och i kombination med metformin (-7,1 mmol/mol), sulfonyleurea (-5,9 mmol/mol), meglitinider (-7,4 mmol/mol), alfa-glukosidashämmare (-9,1 mmol/mol), tiazolidindioner (-9,4 mmol/mol), SGLT2-hämmare (-6 mmol/mol), DPP4-hämmare (-9,8 mmol/mol) och GLP-1RA (-1,1 mmol/mol). Övåntat sågs minimal synergi mellan imeglimin och GLP-analoger. En möjlig förklaring är att deras verkningsmekanismer konvergerar för att driva insulinutsöndring, vilket kan begränsa förbättrad betacellsfunktion vid kombinationsbehandling [51].

I Times 2 rapporterades imeglimins biverkningsprofil vara jämförbar med placebo och väl tolererad hos patienter med lindrig kronisk njursvikt [51]. Andra studier belyser dock hur imeglimin utsöndras renalt och således kräver dosreduktion hos diabetespatienter med måttlig till grav kronisk njursvikt [52, 53].

I Times 3 studerades effekterna av imeglimin som tillägg till insulin hos 215 japanska patienter i en 16-veckors dubbelblindad och placebokontrollerad randomiserad klinisk prövning. Behandling med imeglimin var överlägsen placebo när det gällde att sänka HbA_{1c} från baslinjen, med en skillnad i HbA_{1c} på 6,3 mmol/mol mellan grupperna [50]. Det noterades ingen signifikant viktförändring av imeglimin i TIMES 1 eller TIMES 3 [40, 50].

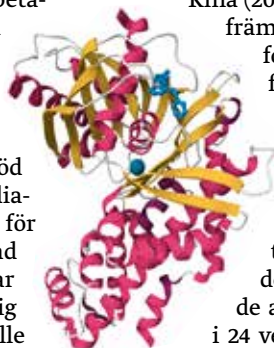
Således har imeglimin potential både som mono- och tilläggsterapi vid T2D. I lanserade länder är imeglimin positionerad som en andrahandsbehandling [54, 55].

Sammanfattning

Två nya klasser av glukossänkande läkemedel, glukokinasaktivatorer och imeglimin, har blivit godkända i Asien. Framtida studier får utvärdera om dessa preparat, liksom GLP1-analoger och SGLT2-hämmare, har organprotektiva effekter. Risken för utmattning av betacellen vid kronisk GKA-behandling kvarstår som ett observerandum. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Åke Sjöholm har uppburit föreläsning- och konsultarvoden från Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Novartis, Amarin, MSD, Lilly, Amgen, Abbott Diabetes Care, Grünenthal Nordic, Bayer, Astra Zeneca, Sanofi och Pfizer.

Citera som: *Läkartidningen*. 2025;122:24101



Glukokinas

SUMMARY

Glucokinase activators and imeglimin: New drugs against type 2 diabetes

Type 2 diabetes (T2D) is increasing relentlessly globally, affecting ever younger patients. Many T2D patients do not attain glycemic target levels, indicating a clear need for novel antihyperglycemic drugs. Ideally, these should not only control glycemia, but also halt or slow the progressive loss of beta cells. Two entirely novel classes of antihyperglycemic agents – glucokinase activators and imeglimin – were recently approved in Asian markets and will be discussed in this review.

These two novel drug classes will be a welcome addition and complement to existing treatments. Time will tell whether these new antihyperglycemic agents will add value to the current treatment paradigms against T2D and provide sustained antihyperglycemic effect, acceptable safety, usefulness in combination therapy, and effects on hard end-points such as cardiovascular disease.

REFERENSER

- GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203-34.
- Liu Z, Yang B. Drug development strategy for type 2 diabetes: targeting positive energy balances. *Curr Drug Targets*. 2022;12(8):879-90.
- Sjöholm Å. Glucokinase activators and imeglimin: new weaponry in the armamentarium against type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2024;12(4):e004291.
- Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, et al. Trends in antidiabetic drug discovery: FDA approved drugs, new drugs in clinical trials and global sales. *Front Pharmacol*. 2022;12:807548.
- Babiker A, Al Dubayee M. Anti-diabetic medications: how to make a choice? *Sudan J Paediatr*. 2017;17(2):11-20.
- Rizvi AA, Rizzo M. The emerging role of dual GLP-1 and GIP receptor agonists in glycemic management and cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:1023-30.
- Rolek B, Haber M, Gajewska M, et al. SGLT2 inhibitors vs GLP-1 agonists to treat the heart, the kidneys and the brain. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(8):322.
- Scheen AJ. Pharmacotherapy of «treatment resistant» type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(5):503-15.
- Kroopnick JM, Davis SN. The role of recent pharmacotherapeutic options on the management of treatment resistant type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(11):1259-71.
- Nationella diabetesregistret. Årsrapport 2023. <https://registercentrum.blob.core.windows.net/ndr/1r/rsrapport-Nationella-Diabetesregistret-2023-gCM79vAxQ.pdf>
- Siraj J, Abateka T, Kebede O. Patients' adherence to anti-diabetic medications and associated factors in Mizan-Tepi University Teaching Hospital: a cross-sectional study. *Inquiry*. 2021;58:469580211067477.
- Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1299-307.
- Taha MB, Valero-Elizondo J, Yahya T, et al. Cost-related medication nonadherence in adults with diabetes in the United States: the National health interview survey 2013-2018. *Diabetes Care*. 2022;45(3):594-603.
- Mingrone G, Castagneto-Gissey L, Bornstein SR. New horizons: emerging antidiabetic medications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(12):e4333-40.
- Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):546-51.
- Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S151-6.
- Kalra S, Kamaruddin NA, Viswanathan J, et al. Defining disease progression and drug durability in type 2 diabetes mellitus. *Eur Endocrinol*. 2019;15(2):67-9.
- Ashcroft FM, Lloyd M, Haythorne EA. Glucokinase activity in diabetes: too much of a good thing? *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(2):119-130.
- Galicía-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275.
- Roma LF, Duprez J, Jonas JC. Glucokinase activation is beneficial or toxic to cultured rat pancreatic islets depending on the prevailing glucose concentration. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309(7):E632-9.
- Grill V, Björklund A. Overstimulation and beta-cell function. *Diabetes*. 2001;50(Suppl 1):S122-4.
- Matschinsky FM, Wilson DF. The central role of glucokinase in glucose homeostasis: a perspective 50 years after demonstrating the presence of the enzyme in islets of Langerhans. *Front Physiol*. 2019;10:148.
- Haddad D, Souza VS, Al-Mulla F, et al. New-generation glucokinase activators: potential game-changers in type 2 diabetes treatment. *Int J Mol Sci*. 2024;25(1):571.
- Rudland VL. Diagnosis and management of glucokinase monogenic diabetes in pregnancy: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1081-9.
- Sternisha SM, Miller BG. Molecular and cellular regulation of human glucokinase. *Arch Biochem Biophys*. 2019;663:199-213.
- Ren Y, Li L, Wan L, et al. Glucokinase as an emerging anti-diabetes target and recent progress in the development of its agonists. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2022;37(1):606-15.
- Grimsby J, Sarabu R, Corbett WL, et al. Allosteric activators of glucokinase: potential role in diabetes therapy. *Science*. 2003;301(5631):370-3.
- O'Doherty RM, Lehman DL, Télémaque-Potts S, et al. Metabolic impact of glucokinase overexpression in liver: lowering of blood glucose in fed rats is accompanied by hyperlipidemia. *Diabetes*. 1999;48(10):2022-7.
- Yang W, Wu H, Cai X, et al. Evaluation of efficacy and safety of glucokinase activators - a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1175198.
- Syed YY. Dorzagliatin: first approval. *Drugs*. 2022;82(18):1745-50.
- Zhu D, Li X, Ma J, et al. Dorzagliatin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (SEED). *Nat Med*. 2022;28(5):965-73.
- Yang W, Zhu D, Gan S, et al. Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (DAWN). *Nat Med*. 2022;28(5):974-81.
- Zeng J, Gan S, Mi N, et al. Diabetes remission in drug-naïve patients with type 2 diabetes after dorzagliatin treatment: a prospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(10):2878-87.
- Miao J, Fu P, Ren S, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and safety of dorzagliatin, a novel dual-acting glucokinase activator. *Clin Transl Sci*. 2022;15(2):548-57.
- Remedi MS, Nichols CG. Glucokinase inhibition: a novel treatment for diabetes? *Diabetes*. 2023;72(2):170-4.
- Rees MG, Gloyn AL. Small molecular glucokinase activators: has another new anti-diabetic therapeutic lost favour? *Br J Pharmacol*. 2012;168(2):335-8.
- Tsumura Y, Tsumura Y, Tamura A, et al. Disruptions in hepatic glucose metabolism are involved in the diminished efficacy after chronic treatment with glucokinase activator. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265761.
- Wilding JP, Leonsson-Zachrisson M, Wessman C, et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):750-9.
- Lamb YN. Imeglimin hydrochloride: first approval. *Drugs*. 2021;81(14):1683-90.
- Dubourg J, Fouqueray P, Thang C, et al. Efficacy and safety of imeglimin monotherapy versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 1): a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2021;44(4):952-9.
- Kwak SH, Park KS, Lee KU, et al. Mitochondrial metabolism and diabetes. *J Diabetes Investig*. 2010;1(5):161-9.
- Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, et al. Mechanism of action of imeglimin: a novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):664-73.
- Maessen JA, 't Hart LM, van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 1):S103-9.
- Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Glucose-lowering effects of imeglimin and its possible beneficial effects on diabetic complications. *Biology (Basel)*. 2023;12(5):726.
- Fouqueray P, Pirags V, Inzucchi SE, et al. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care*. 2013;36(3):565-8.
- Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray P. Imeglimin, a novel glimim oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):852-8.
- Pacini G, Mari A, Fouqueray P, et al. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):541-5.
- Theurey P, Thang C, Pirags V, et al. Phase 2 trial with imeglimin in patients with type 2 diabetes indicates effects on insulin secretion and sensitivity. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(6):e371.
- Wilding JP, Leonsson-Zachrisson M, Wessman C, et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(8):750-9.
- Lamb YN. Imeglimin hydrochloride: first approval. *Drugs*. 2021;81(14):1683-90.
- Dubourg J, Fouqueray P, Thang C, et al. Efficacy and safety of imeglimin add-on to insulin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 3): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with a 36-week open-label extension period. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(5):838-48.
- Dubourg J, Fouqueray P, Quinslot D, et al. Long-term safety and efficacy of imeglimin as monotherapy or in combination with existing antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes (TIMES 2): a 52-week, open-label, multicentre phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(4):609-19.
- Kitamura A, Yumizaki T, Kondo T, et al. Pharmacokinetics and safety of imeglimin in Japanese patients with impaired renal function. *J Clin Pharmacol*. 2023;63(7):807-16.
- Tomita Y, Hansson E, Mazuir F, et al. Imeglimin population pharmacokinetics and dose adjustment predictions for renal impairment in Japanese and Western patients with type 2 diabetes. *Clin Transl Sci*. 2022;15(4):1014-26.
- Poxel. Poxel announces product launch in Japan for TWYMEEG as treatment for type 2 diabetes [pressmedelände]. 10 sep 2021. https://www.poxelpharma.com/en_us/news-media/press-releases/detail/194/poxel-announces-product-launch-in-japan-for-twymeeeg-as
- Sumitomo Pharma. Poxel and Sumitomo Dainippon Pharma announce the approval of TWYMEEG (imeglimin hydrochloride) for the treatment of type 2 diabetes in Japan [pressmedelände]. 23 jun 2021. <https://www.sumitomo-pharma.com/news/20210623.html>