

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena 18 marzo 2011

Alla c.a. Componenti della Commissione del farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord
Loro Sedi

OGGETTO: Verbale riunione 22/02/2011 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Lina Bianconi, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centenaro, Giorgio Cioni, Carlo Coscelli, Anna Maria Gazzola, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Nilla Poncemmi, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Angelo Benedetti, Silvia Chiesa, Mauro De Rosa, Roberto Esposito, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Enrico Montanari, Giovanni Pinelli.

Sono presenti Silvia Borghesi, Silvia Bessi, Anna Zuccheri, Antonia Delbue, Enrico Damonti, Federica Gradellini, Enrica Lavezzini e Roberta Giroidini, in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 22 Febbraio alle ore 14.30 presso la Sala della Quercia del Padiglione Ziccardi dell'Azienda USL di Reggio Emilia con il seguente ordine del giorno:

I. Approvazione del verbale delle riunioni del 25 gennaio 2011

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- incretine, da sole o associate a metformina
- ranolazina

III. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci

IV. Varie ed eventuali

Inizia la discussione relativa agli argomenti all'ordine del giorno.

I. Approvazione del verbale delle riunioni del 25 gennaio 2011

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

1. INCRETINE

Alcune molecole appartenenti al gruppo delle incretine (exenatide, sitagliptin e vildagliptin) erano presenti in alcuni PT locali delle Aziende AVEN. Al momento della stesura del PT unico AVEN si era pertanto deciso, di non inserirle direttamente in Prontuario, ma di demandarne la valutazione al Gruppo di lavoro AVEN per i farmaci diabetologici. Tuttavia, poiché nel frattempo:

- nuove molecole appartenenti alla classe (saxagliptin, liraglutide) e le associazioni precostituite tra incretine orali e metformina sono state inserite in PTR,
- sono pervenute alla CF AVEN richieste di inserimento in PT AVEN di tali nuove incretine e dell'associazione tra sitagliptin e metformina recentemente commercializzate e inserite in PTR

si è ritenuto che fosse opportuno che la CF AVEN le prendesse in considerazione, valutando eventualmente la possibilità di investire il Gruppo di lavoro Farmaci diabetologici di specifici quesiti una volta che la CF AVEN ne avesse definito la introduzione nel PT AVEN.

1.a Incretine appartenenti alla classe degli analoghi del GLP-1:

- **exenatide** **APPROVATO**
Byetta[®], 5 mcg e 10 mcg soluzione iniettabile sc 1 penna preriempita, Classe A RRL, PT, PHT, A10BX04
- **liraglutide** **APPROVATO**
Victoza[®], 6 mg/ml soluzione iniettabile 2 penne preriempite 3 ml, Classe A RRL, PT, PHT, Monitoraggio AIFA, A10BX07

1.b Incretine appartenenti alla classe degli inibitori della DPP-4:

- **sitagliptin** **APPROVATO**
Januvia[®], Tesavel[®], Xelevia[®], 28 compresse rivestite 100 mg, Classe A RRL, PT, PHT, A10BH01
- **vildagliptin** **APPROVATO**
Galvus[®], 56 compresse 50 mg, Classe A RRL, PT, PHT, A10BH02
- **saxagliptin** **APPROVATO**
Onglyza[®], 28 compresse rivestite 5 mg, Classe A RRL, PT, PHT, Monitoraggio AIFA, A10BH03

Relativamente a **liraglutide** e **saxagliptin** sono pervenute richieste di inserimento in PT AVEN, più precisamente:

per **liraglutide** è pervenuta una richiesta di inserimento da:

- Dr.ssa Rita Cavani – U.O. Diabetologia del NOCSAE Azienda USL di Modena (ottobre 2010)

L'indicazione per cui ne viene proposto l'inserimento in PT AVEN è:

- trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e sovrappeso. La posologia proposta coincide con quella registrata, ovvero 1 dose per via sottocutanea al giorno.

Le motivazioni addotte dal richiedente sono le seguenti:

- una minor frequenza di somministrazioni rispetto ad exenatide, l'altro GLP-1 analogo con indicazione nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2): liraglutide viene, infatti, somministrato una sola volta al giorno vs le 2 somministrazioni/die previste per exenatide. Questo si tradurrebbe in un vantaggio sia per il paziente che per le Aziende sanitarie (minori costi associati alla somministrazione)
- una maggior efficacia rispetto ad exenatide

Il richiedente stima che tratterà con liraglutide 20-50 pazienti all'anno.

Per **saxagliptin** sono pervenute 3 richieste di inserimento da:

- Dr.ssa Rita Cavani – U.O. Diabetologia NOCSAE Azienda USL di Modena (ottobre 2010)
- Dr.ssa Anna Vittoria Ciardullo - U.O. Diabetologia Area Nord AUSL di Modena (novembre 2010)
- Dr.ssa Valeria Manicardi – U.O. Medicina acuti del Dipartimento di Medicina AUSL di Reggio Emilia

In tutte e tre le richieste, le indicazioni proposte coincidono con quelle registrate, ovvero utilizzo "come terapia di associazione in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico:

- in associazione con metformina, quando metformina (MTF) da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia;
- in associazione con una sulfanilurea, quando la sulfanilurea da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia, nei pazienti per i quali non è appropriato l'uso di metformina;
- in associazione con un tiazolidindione (TZD), quando il tiazolidindione da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia nei pazienti per i quali è appropriato l'uso di tiazolidinedione".

La posologia proposta coincide con quella registrata: 5 mg/die in monosomministrazione.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Le motivazioni addotte per le richieste, possono essere così sintetizzate:

- il farmaco è stato inserito in PTR (a novembre 2010) ed approvato per l'uso nell'ambito del monitoraggio AIFA
- la classe dei DPP-4 inibitori rappresenta una alternativa in terapia di associazione nei casi in cui MTF e/o TZD e sulfaniluree non consentono di ottenere i target glicemici fissati
- il NICE raccomanda l'uso dei DPP-4 inibitori in associazione a MTF dove non è stato raggiunto il target glicemico, in alternativa alle sulfoniluree nei pz in cui il rischio di ipoglicemia potrebbe essere particolarmente dannoso
- il farmaco si associa ad una riduzione/assenza di ipoglicemie e comporta la preservazione nel tempo del patrimonio di cellule β
- il farmaco non si associa ad aumenti di peso nei pazienti trattati
- il rischio di fallimento secondario all'uso a lungo termine è inferiore rispetto agli ipoglicemizzanti orali

Due richieste riportano una stima dei pazienti da trattare all'anno, che varia da 50 a 80.

Note della Segreteria Scientifica:

Attualmente sono disponibili in commercio 5 principi attivi appartenenti alla famiglia delle incretine: exenatide, liraglutide, sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin. Queste molecole influenzano il metabolismo del glucosio mimando gli effetti del glucagon like peptide-1 (GLP-1) endogeno (i GLP-1 analoghi: exenatide e liraglutide) o inibendone la degradazione da parte dell'enzima dipeptidildipeptidasi-4 (DPP-4) (gli inibitori della DPP-4: sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin).

Questi principi attivi e le associazioni tra DPP-4 inibitori e metformina sono inseriti come farmaci ad innovatività potenziale nell'elenco dei "farmaci innovativi" allegato all'Accordo Stato-Regioni del 18 novembre 2010 sull'accesso ai farmaci innovativi (GU n. 6 del 10 gennaio 2011),

Attualmente tutte le incretine da sole o in associazione a metformina sono presenti in PTR, sono prescrivibili su Piano Terapeutico rilasciato dai centri diabetologici individuati dalla RER e sono erogabili unicamente in distribuzione diretta. L'inserimento è stato deciso in tutti i casi per ottemperare al monitoraggio AIFA relativo all'efficacia e sicurezza di questi farmaci; tale monitoraggio è attualmente attivo solo per liraglutide e saxagliptin.

Per quanto riguarda, invece, AVEN, come già anticipato, sitagliptin, vildagliptin ed exenatide sono ricompresi nell'Allegato al PT AVEN, che include i farmaci non presenti in modo omogeneo nei Prontuari provinciali delle Aziende AVEN e la cui valutazione per l'inserimento nel PT Unico AVEN è stata demandata dalla CF AVEN a gruppi di lavoro specifici, in questo caso quello dei diabetologi mentre per liraglutide, saxagliptin, sitagliptin + metformina e vildagliptin + metformina né è stata richiesta l'introduzione.

1.a GLP-1 analoghi

Exenatide è disponibile in commercio con il nome di Byetta[®]. E' stato approvato con procedura centralizzata EMA del 20 novembre 2006 ed è in commercio in Italia da metà febbraio del 2008.

E' autorizzato per il "trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a:

- metformina
- sulfoniluree
- tiazolidindioni
- metformina e una sulfonilurea
- metformina e un tiazolidindione

in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali (in monosomministrazione o in associazione con la metformina).¹

La posologia autorizzata è di una dose iniziale di 5 mcg x2/die per via sottocutanea per almeno un mese, dopo di che è possibile aumentare il dosaggio a 10 mcg x 2/die se la risposta al trattamento non è adeguata. La posologia massima giornaliera autorizzata è di 20 mcg. Il farmaco va somministrato nei 60 minuti che precedono i pasti della mattina e della sera oppure i due pasti principali, distanti l'uno dall'altro di almeno 6 ore. Non deve essere somministrato dopo i pasti.¹

Liraglutide è disponibile in commercio con il nome di Victoza[®]. E' stato approvato con procedura centralizzata EMA del 30 giugno 2009 ed è in commercio in Italia da fine agosto 2010.

E' autorizzato per:

- il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico in combinazione con metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- in combinazione con metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidindione in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci.²

La posologia autorizzata è di una dose iniziale di 0,6 mg/die per via sottocutanea in unica somministrazione per una settimana, dopo di che la posologia deve essere aumentata a 1,2 mg/die. E' possibile aumentare ulteriormente il dosaggio a 1,8 mg/die dopo almeno una settimana di trattamento alla posologia di 1,2 mg/die. Il dosaggio massimo giornaliero autorizzato è di 1,8 mg/die. Il farmaco può essere somministrato in qualunque momento della giornata, indipendentemente dai pasti.²

Exenatide e liraglutide presentano alcune differenze strutturali e farmacocinetiche che rendono conto sia della diversa potenza che delle differenze nella frequenza delle somministrazioni. La tabella seguente riassume le proprietà farmacocinetiche dei 2 farmaci:

	Exenatide	Liraglutide
Cmax	211 pg/mL	9,4 nmol/L (Dose singola 0,6 mg)
Tmax	2 h	8-10 h
T_{1/2} elim	2,4 h	13 h
Legame proteico	n.d.	>98%
Biodisponibilità	n.d.	55%
Vd	28 L	11-17 L
Metab/eliminaz.	Filtrazione glomerulare e degradazione proteolitica	Degradazione proteolitica
Clearance	9 l/h	1,2 l/h

Per nessuno dei 2 farmaci è previsto un aggiustamento della posologia legato alla somministrazione con gli altri ipoglicemizzanti, ad eccezione delle sulfaniluree, il dosaggio di queste ultime deve, infatti, essere ridotto, per ridurre il rischio di ipoglicemia.^{1,2}

Le tabelle seguenti riportano un confronto delle indicazioni registrate e dei costi per i 2 GLP-1 analoghi:

Indicazioni	Exenatide	Liraglutide
Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a metformina (MTF) in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico in monoterapia	✓	✓
Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a sulfoniluree in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico in monoterapia	✓	✓
Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a tiazolidindioni (TZD) in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico in monoterapia	✓	
Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a MTF e una sulfonilurea in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico	✓	✓
Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a MTF e un TZD in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico	✓	✓

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Principio attivo	Exenatide	Liraglutide
Costo al pubblico	Costo/confezione: 141,11€ costo/die: 4,70€ (calcolato su BID)	costo/confezione: 146,06€ costo/die: 2,43€ (0,6mg/die); 4,87€ (1,2 mg/die) 7,30€ (1,8 mg/die)
Costo da gara	costo/confezione: 88,49€ costo/die: 2,96€	-----

Analisi delle evidenze disponibili per i GLP-1 analoghi

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 6 articoli nei principali bollettini indipendenti sui farmaci.³⁻⁸ Per quanto riguarda la ricerca sulle banche dati PubMed e Cochrane Library, sono stati individuati 67 RCT per exenatide, 29 per liraglutide e un'unica revisione sistematica non Cochrane del 2007 che ha valutato tutte le incretine ma che ha analizzato separatamente i GLP-1 analoghi e i DPP-4 inibitori.^a

Analisi di GLP-1 analoghi.

La revisione sistematica ha valutato efficacia e tollerabilità delle incretine (GLP-1 analoghi e DPP-4 inibitori) nel trattamento del diabete di tipo 2 dell'adulto.⁹ Sono stati inclusi gli RCT con una durata di almeno 12 settimane che hanno confrontato le incretine con placebo o altri ipoglicemizzanti. La ricerca bibliografica ha coperto fino ad agosto 2007.

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dagli effetti sul controllo metabolico, espressi in termini di variazione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c).

Gli **esiti secondari** erano rappresentati dagli effetti sulla glicemia a digiuno e dalla percentuale di pazienti che raggiungevano livelli di HbA1c inferiori al 7%.

Sono stati, inoltre, valutati gli effetti sul peso e gli eventi avversi.

I risultati sono stati presentati separatamente per GLP-1 analoghi e DPP-4 inibitori.

Di seguito verranno presentati solo i risultati della revisione che riguardano i GLP-1 analoghi

La revisione ha incluso 9 studi che hanno valutato i GLP-1 analoghi, condotti su un totale di 3.139 pazienti. Di questi:

- **6** RCT, condotti su un totale di 2.691 pazienti, hanno valutato la formulazione di **exenatide (E)** attualmente disponibile in Italia, in associazione a una precedente terapia (stile di vita; antidiabetico orale; antidiabetico orale + insulina)
- **1** RCT, condotto su 45 pazienti, ha valutato E in formulazione long-acting, non disponibile in Italia
- **2** RCT, condotti su 403 pazienti, hanno valutato **liraglutide (L)** in monoterapia, una indicazione non registrata in Italia

Dei 6 RCT che hanno valutato E nella formulazione attualmente disponibile nel nostro paese, **3** ne hanno valutato l'impiego in **duplice terapia**, in associazione con metformina (MTF) o una sulfanilurea (SU) vs altre associazioni di ipoglicemizzanti e **4** in **triplice terapia**, in associazione con MTF e una SU, con MTF e un TZD o con MTF e la sola dieta) vs altre associazioni di ipoglicemizzanti.

^a Stringhe utilizzate per la ricerca su PubMed: nome del principio attivo[MeSh] AND diabetes, limiti: Humans, All adults: 19+ years, RCT, review.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La tabella seguente riassume le caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi inclusi nella revisione:

Caratteristiche	Exenatide	Liraglutide
Pazienti	2.691	403
Età media (anni)	57	56
HbA _{1c} medio al baseline	8,3%	7,4%
BMI medio (Kg/m ²)	32	31
Peso medio (Kg)	93	nd

Effetti sul controllo glicemico: nel complesso gli analoghi del GLP-1 sono risultati più efficaci del placebo sul controllo glicemico (**esito primario**), con una differenza media nella variazione dei livelli di HbA_{1c} di -0,97% (95% CI da -1,13% a -0,81%). Non vi sono state differenze statisticamente significative in termini di controllo glicemico tra exenatide e le insuline con cui è stata confrontata (aspart/glargine).

Un numero significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto livelli di HbA_{1c} inferiori al 7% con exenatide vs placebo (45% vs 10%, rispettivamente; RR 4,2, 95% CI da 3,2 a 5,5), mentre non vi sono state differenze statisticamente significative vs le insuline di confronto (39% vs 35%, rispettivamente; 95% CI da +0,8 a +1,5).

Effetti sul peso: complessivamente, negli studi inclusi nella revisione dove sono stati valutati gli effetti sul peso il trattamento con GLP-1 analoghi si è associato ad una riduzione significativa del peso rispetto al controllo, pari in media a 2,4 kg circa (95% CI da -3,95 a -0,78). In particolare la riduzione media del peso è stata di -1,4 kg vs placebo e -4,8 kg vs insulina (aspart/glargine).

Eventi avversi: gli **episodi ipoglicemici** sono risultati significativamente più frequenti con E vs placebo (16% vs 7% dei pazienti, rispettivamente; RR 2,3, 95% CI da 1,1 a 4,9); il rischio di ipoglicemia è risultato simile alle insuline di confronto (2% circa con entrambi i trattamenti; RR 1,0, 95% CI da 0,5 a 2,3).

Nausea, vomito e diarrea sono risultati significativamente più frequenti con E vs i trattamenti di confronto (RR per la nausea 2,9 95% CI da 2 a 4,2; RR per il vomito 3,3 95% CI da 2,5 a 4,4; RR per la diarrea 2,2 95% CI da 1,7 a 2,9).

Successivamente alla revisione sono stati pubblicati **6 RCT che hanno valutato efficacia e tollerabilità di liraglutide**, utilizzata secondo le indicazioni autorizzate, nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 dell'adulto.¹⁰⁻¹⁵

La tabella seguente riassume le caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi che hanno valutato liraglutide:

Caratteristiche	
Pazienti (totale)	4.376
Età media (anni)	56
HbA _{1c} medio al baseline	8,3%
BMI medio (Kg/m ²)	32
Peso medio (Kg)	85*

* Dato non disponibile in tutti gli RCT

Studi in duplice terapia di associazione

Due RCT^{10,11} della durata di 26 settimane, di non inferiorità (vs il trattamento attivo di confronto)/superiorità (vs placebo), condotti su un totale di 2.132 pazienti, hanno valutato l'efficacia e tollerabilità di liraglutide (0,6 1,2 e 1,8 mg/die) in **duplice terapia di associazione** con:

- una sulfanilurea, la glimepiride (G, 2-4 mg/die), vs rosiglitazone (R, 4 mg/die) e placebo (P)
- metformina (MTF, 1 g x 2/die), vs glimepiride (G, 4 mg/die) e placebo (P)

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

In entrambi gli studi, l'**esito primario** era rappresentato dagli effetti, a 26 settimane, sul controllo glicemico, misurati in termini di variazione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c).

Gli effetti sul peso rappresentavano un **esito secondario**.

Effetti sul controllo glicemico a 26 settimane:

liraglutide vs placebo (+glimepiride o MTF): in entrambi gli studi liraglutide è risultata significativamente più efficace del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c, con una differenza di -0,8% (95% CI da -1,1 a -0,6) per il dosaggio di L di 0,6 mg; di -1,3% (95% CI da -12,5 a -1,1) con il dosaggio di 1,2 mg e di -1,4% (95% CI da -1,6 a -1,1) per il dosaggio di 1,8 mg nello studio che l'ha valutata in associazione con glimepiride e di -0,8% (95% CI da -1,0 a -0,6) per il dosaggio di 0,6 mg, di -1,1% (95% CI da -1,3 a -0,9) per 1,2 mg e 1,8 mg nello studio che l'ha valutata in associazione con MTF.

liraglutide vs rosiglitazone: tutti e tre i dosaggi di liraglutide sono risultati non inferiori a rosiglitazone.

liraglutide vs glimepiride: i dosaggi di liraglutide di 1,2 mg e 1,8 mg sono risultati non inferiori a glimepiride.

Effetti sul peso a 26 settimane:

liraglutide vs placebo, in associazione a glimepiride: il peso è aumentato rispetto al baseline in media di 0,3 e 0,7 kg, rispettivamente con liraglutide 1,2 e 0,6 mg/die e di 0,2 kg con placebo, mentre si è ridotto di 0,2 kg con liraglutide 1,8 mg; la differenza non è risultata statisticamente significativa.

liraglutide vs placebo, in associazione con MTF: Per tutti e 3 i dosaggi di liraglutide (L) si è osservata una riduzione del peso rispetto al baseline. La differenza rispetto al placebo è, tuttavia, risultata significativa solo per i dosaggi di 1,2 e 1,8 mg (rispettivamente, -1,1 kg e -1,3 kg).

liraglutide vs rosiglitazone: nei pazienti trattati con rosiglitazone si è osservato un incremento ponderale medio di 2,1 kg. La differenza rispetto alla variazione di peso con i dosaggi di liraglutide di 1,2 e 1,8 mg è risultata statisticamente significativa e pari, rispettivamente, a -1,4 kg e -2,3 kg.

liraglutide vs glimepiride: nel gruppo trattato con glimepiride si è osservato un aumento medio del peso di 1 kg; la differenza è risultata statisticamente significativa per tutti e 3 i dosaggi di L e pari, rispettivamente a -2,8 kg per il dosaggio di 0,6 mg, -3,6 kg per il dosaggio di 1,2 mg e di -3,8 kg per il dosaggio di 1,8 mg.

Eventi avversi: in entrambi gli studi, gli eventi avversi più frequentemente segnalati con liraglutide hanno riguardato il tratto gastroenterico (nausea, vomito e diarrea) e hanno avuto una frequenza complessiva superiore al 10%.

Gli **episodi ipoglicemici** sono stati poco frequenti in entrambi gli studi. In uno dei 2 studi¹⁰, si è verificato un episodio ipoglicemico maggiore in un paziente trattato con l'associazione L + glimepiride. Nell'altro studio¹¹ non si sono verificati episodi ipoglicemici maggiori mentre le ipoglicemie minori hanno avuto una frequenza < 3% con L e placebo e pari al 17% con glimepiride.

Studi in triplice terapia di associazione

Due RCT^{12,13} della durata di 26 settimane, di non inferiorità (vs il trattamento attivo di confronto)/superiorità (vs placebo), condotti su un totale di 1.114 pazienti, hanno valutato l'efficacia e tollerabilità di liraglutide (1,2 e 1,8 mg/die) in **triplice terapia di associazione** con:

- MTF (1 g x 2/die) + rosiglitazone (R, 4 mg x 2/die) vs placebo (P)
- MTF (1 g x 2/die) + glimepiride (G, 4 mg/die) vs placebo e vs insulina glargine

Anche in questi studi, l'**esito primario** era rappresentato dagli effetti, a 26 settimane, sul controllo glicemico, misurati in termini di variazione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c).

Gli effetti sul peso rappresentavano un **esito secondario**.

Effetti sul controllo glicemico a 26 settimane:

liraglutide vs placebo: in entrambi gli studi liraglutide si è dimostrata superiore a placebo, con una riduzione dell'HbA1c rispetto al placebo tra -0,8% e -1,9%.

liraglutide vs insulina glargine: nell'RCT¹³ dove liraglutide 1,8 mg/die è stata confrontata con insulina glargine, entrambe associate a MTF + glimepiride, liraglutide (L) è risultata significativamente più efficace a 26 settimane rispetto all'insulina per quanto riguarda il controllo glicemico, con una differenza nei livelli medi di HbA1c di -0,24% (95% CI da -0,39 a -0,08).

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Effetti sul peso a 26 settimane:

liraglutide vs placebo: in entrambi gli studi, nei pazienti trattati con L il peso medio al termine dello studio risultava significativamente inferiore rispetto a placebo, rispettivamente di -1,6 e - 2,6 kg per i dosaggi di 1,2 mg e 1,8 mg nel primo RCT¹² e di - 2,4 kg con L 1,8 mg nel secondo RCT¹³. La riduzione del peso rispetto al baseline è stata di 1 e 2 kg con L 1,2 mg e 1,8 mg, nel primo RCT e di 1,8 kg con L 1,8 mg nel secondo RCT, mentre la variazione media del peso rispetto al baseline nei pazienti che hanno assunto il placebo è risultata, in entrambi gli studi di alcuni ettogrammi (+0,6 kg e -0,42 kg, rispettivamente).

liraglutide vs insulina glargine: nell'RCT che ha confrontato L 1,8 mg con insulina glargine, entrambe associate a MTF + glimepiride, nei pazienti trattati con l'insulina il peso medio al termine dello studio era aumentato rispetto al baseline di +1,6 kg, a fronte di una riduzione di -1,8 kg nei pazienti trattati con L. La differenza a favore di L, pari a -3,4 kg (95% CI da -4,00 a -2,86) è risultata statisticamente significativa.

Eventi avversi: In entrambi gli studi gli eventi avversi più frequentemente segnalati con liraglutide hanno riguardato il tratto gastroenterico (principalmente, nausea con una frequenza > 40% e vomito con una frequenza del 56% in uno studio¹² e del 18% nell'altro¹³).

Gli **episodi ipoglicemici minori** hanno avuto una frequenza del 9% con L 1,2 mg/die, del 7,9% con L 1,8 mg/die e del 5,1% con P, nello studio in cui L è stata valutata in associazione con MTF ed R. La differenza è risultata significativa solo per L 1,8 mg. Non sono state segnalate ipoglicemie maggiori.

Nello studio di confronto con insulina glargine la frequenza di ipoglicemie minori è risultata simile tra i due trattamenti (27,4% dei pazienti trattati con L 1,8 mg e 28,9% dei pazienti trattati con l'insulina) e più alta rispetto al placebo (16,7% dei pazienti); non era riportata la significatività statistica. Nel gruppo che ha assunto L sono stati segnalati 5 casi di ipoglicemia maggiore.

Studi di confronto vs altre incretine

Liraglutide vs exenatide, in terapia di associazione con MTF e/o una sulfanilurea (SU)

Un RCT multicentrico, in aperto, di non inferiorità, durato 26 settimane, ha confrontato efficacia e tollerabilità di liraglutide 1,8 mg/die ed exenatide 10 mcg x 2/die in 464 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati dal trattamento con la massima dose tollerata di MTF, di una sulfanilurea o dall'associazione di MTF e SU.¹⁴

L'**esito primario** era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c a 26 settimane, rispetto al baseline.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati la percentuale di pazienti che raggiungeva i livelli target di HbA1c, inferiori al 7% e pari o inferiori al 6,5%, e la variazione del peso rispetto al baseline.

Il margine di non inferiorità per la differenza tra i 2 gruppi nei livelli di HbA1c a 26 settimane è stato fissato a -0,4%. L'analisi dei risultati è stata condotta secondo ITT; relativamente all'esito primario è stata, inoltre, eseguita un'analisi per protocol.

Effetti sul controllo glicemico a 26 settimane:

Liraglutide (L) è risultata non inferiore a exenatide (E) relativamente all'esito primario di efficacia: la riduzione media dei livelli di HbA1c è stata dell'1,12% con liraglutide vs -0,79% con exenatide, con una differenza di -0,33% (95% CI da -0,47 a -0,18).

La percentuale di pazienti che ha raggiunto i valori target di HbA1c è stata significativamente maggiore nel gruppo trattato con liraglutide: nel gruppo trattato con L infatti, il 54% dei pazienti ha raggiunto valori di HbA1c inferiori al 7% vs il 43% dei pazienti trattati con E (OR 2,02, 95% CI da 1,31 a 3,11) e il 35% ha raggiunto valori pari o inferiori al 6,5% vs il 21% con E (OR 2,73, 95% CI da 1,68 a 4,43).

Effetti sul peso:

Non vi sono state differenze significative tra i 2 farmaci per quanto riguarda la variazione del peso rispetto al baseline: con entrambi i trattamenti il peso medio si è ridotto, rispettivamente, di - 3,24 kg con liraglutide vs - 2,87 kg con exenatide, con una differenza di 0,38 kg (95% CI da -0,99 a +0,23).

Eventi avversi:

La frequenza complessiva di eventi avversi è stata inferiore con liraglutide rispetto ad exenatide (74,9% vs 78,9% di segnalazioni con E), tuttavia sono stati più frequenti gli eventi avversi giudicati gravi (7,2% vs 4,7%, rispettivamente con L e con E). L'evento avverso grave segnalato con maggior frequenza con liraglutide è stata la dispepsia; con exenatide è stata, invece, la nausea.

Non sono stati segnalati episodi ipoglicemici maggiori con liraglutide, mentre ne sono stati segnalati 2 con exenatide in associazione con SU. La frequenza di ipoglicemie minori è stata del 26% con liraglutide e del 34% con exenatide.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Liraglutide vs sitagliptin, in terapia di associazione con MTF

Un RCT, multicentrico, in aperto, durato 26 settimane, di non inferiorità, ha confrontato efficacia e tollerabilità di liraglutide 1,2 mg e 1,8 mg/die per via sottocutanea e sitagliptin 100 mg/die per via orale in 665 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati dal trattamento con MTF, somministrata ad un dosaggio di almeno 1,5 g/die per almeno 3 mesi.¹⁵

L'**esito primario** era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c a 26 settimane, rispetto al baseline.

Tra gli esiti secondari sono stati valutati la percentuale di pazienti che raggiungeva i livelli target di HbA1c, inferiori al 7% e pari o inferiori al 6,5% e la variazione del peso rispetto al baseline.

Il margine di non inferiorità per la differenza tra i 2 gruppi nei livelli di HbA1c a 26 settimane è stato fissato a -0,4%. Nel protocollo dello studio era specificato che se la non inferiorità di liraglutide vs sitagliptin fosse stata confermata sarebbe stata valutata la superiorità. L'analisi dei risultati è stata condotta secondo ITT; relativamente all'esito primario è stata, inoltre, eseguita un'analisi per protocollo.

Effetti sul controllo glicemico a 26 settimane:

Entrambi i dosaggi di liraglutide sono risultati più efficaci di sitagliptin nel ridurre i livelli di HbA1c (**esito primario di efficacia**): la variazione media rispetto al baseline è stata di -1,50% con 1,8 mg di liraglutide e di -1,24% con 1,2 mg di L vs -0,90% con sitagliptin, con una differenza, rispettivamente, di -0,60% (95% CI da - 0,77 a -0,43) e di -0,34% (95% CI da - 0,51 a -0,16).

Un numero significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto i valori target di HbA1c nei gruppi trattati con i 2 dosaggi di liraglutide vs sitagliptin:

- per la riduzione dei livelli di HbA1c a valori inferiori al 7% l'OR vs sitagliptin era di 4,50 (95% CI da 2,90 a 6,97) per L 1,8 mg e di 2,75 (95% CI da 1,78 a 4,25) per L 1,2 mg
- per la riduzione dei livelli di HbA1c a valori uguali o inferiori al 6,5% l'OR vs sitagliptin era di 4,25 (95% CI da 2,55 a 7,08) per L 1,8 mg e di 2,11 (95% CI da 1,24 a 3,59) per L 1,2 mg

Effetti sul peso:

La riduzione del peso a 26 settimane è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati con liraglutide rispetto a sitagliptin: il peso medio si è ridotto di 2,86 kg con L 1,2 mg, di 3,38 kg con L 1,8 mg e di 0,96 kg con sitagliptin, con una differenza, rispettivamente, di - 1,90 kg (95% CI da - 2,61 a -1,18) per L 1,2 mg e di - 2,42 kg (95% CI da - 3,14 a -1,70) per L 1,8 mg.

Eventi avversi:

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati:

- disturbi gastrointestinali (33% e 40% dei pazienti, rispettivamente con L 1,2 mg e 1,8 mg, e 21% dei pazienti con sitagliptin)
- infezioni (28% e 27% dei pazienti, rispettivamente con L 1,2 mg e 1,8 mg, e 29% dei pazienti con sitagliptin)
- disturbi del SN (16% e 18% dei pazienti, rispettivamente con L 1,2 mg e 1,8 mg, e 17% dei pazienti con sitagliptin)
- disturbi al sito di somministrazione (12% con entrambi i dosaggi di L e 4% dei pazienti con sitagliptin)

Gli **episodi di ipoglicemia minori** hanno avuto una frequenza del 5% in tutti i gruppi.

Ad un paziente trattato con L 1,2 mg è stata diagnosticata una neoformazione benigna della tiroide.

1.b DPP-4 inibitori

Sitagliptin è disponibile in commercio con il nome di Januvia[®], Xelvia[®] e Tesavel[®]. E' stato approvato con procedura centralizzata EMA (21/03/2007 per Januvia[®] e Xelvia[®]; 10/01/2008 per Tesavel[®]). E' in commercio in Italia dal 2008 (fine gennaio Januvia[®] e Xelvia[®]; ottobre Tesavel[®]).

E' autorizzato per il trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, per migliorare il controllo glicemico:

- in **monoterapia**, in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la **metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza**
- in **duplice terapia orale in associazione con**:
 - **metformina** quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia.
 - una **sulfonilurea** quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia e quando la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- un **agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ)** (es., un tiazolidinedione) quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR γ da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia.
- in **triplice terapia orale in associazione con:**
 - una **sulfonilurea e metformina** quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi farmaci non forniscono un controllo adeguato della glicemia.
 - un **agonista PPAR γ e metformina** quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi farmaci non forniscono un controllo adeguato della glicemia.
- come **terapia aggiuntiva all'insulina (con o senza metformina)** quando dieta ed esercizio più un dosaggio stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia.¹⁶⁻¹⁸

La posologia autorizzata è di 100 mg in monosomministrazione giornaliera, indipendentemente dai pasti. Quando sitagliptin è usato in associazione con metformina (MTF) e/o un tiazolidindione (TZD), non è previsto in scheda tecnica alcun aggiustamento del dosaggio di MTF e/o del TZD, mentre se viene somministrato in concomitanza con una sulfonilurea o con insulina, la scheda tecnica riporta che può essere preso in considerazione un dosaggio più basso della sulfonilurea o dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia.¹⁶⁻¹⁸

Vildagliptin è disponibile in commercio con il nome di Galvus®. E' stato approvato con procedura centralizzata EMA del 26 settembre 2007 ed è in commercio in Italia dalla fine di aprile 2008. E' autorizzato per il trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, in **duplice terapia orale** in associazione a:

- **metformina**, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia,
- una **sulfonilurea**, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di una sulfonilurea e per i quali la **terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza**,
- un **tiazolidindione**, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidindione.¹⁹

La posologia autorizzata è di 100 mg/die, suddivisi in 2 somministrazioni al mattino e alla sera, se il farmaco viene associato in duplice terapia con MTF o un TZD; se utilizzato in duplice terapia con una sulfonilurea, la posologia è di 50 mg una volta al giorno, al mattino. La posologia massima giornaliera raccomandata in scheda tecnica è di 100 mg. Il farmaco può essere assunto indipendentemente dai pasti.¹⁹

Saxagliptin è disponibile in commercio con il nome di Onglyza®. E' stato approvato con procedura centralizzata EMA del 1 ottobre 2009 ed è in commercio in Italia da agosto 2010. E' autorizzato per il trattamento di pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico, in associazione con:

- **metformina**, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia;
- una **sulfonilurea**, quando la sulfonilurea da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia, nei pazienti per i quali non è appropriato l'uso di metformina;
- un **tiazolidinedione**, quando il tiazolidinedione da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia nei pazienti per i quali è appropriato l'uso di tiazolidinedione.²⁰

La posologia autorizzata è di 5 mg una volta al giorno. Il farmaco può essere assunto indipendentemente dai pasti.²⁰

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La tabella seguente riassume le proprietà farmacocinetiche dei 3 farmaci:

P. attivo	Sitagliptin	Saxagliptin	Vildagliptin
Assorbimento	Rapido, non influenzato dal cibo Tmax: 1-4 ore	Rapido, non significativamente influenzato dal cibo Tmax: 2-4 ore	Rapido, non significativamente influenzato dal cibo Tmax: 1,7 ore (2,5 dopo il pasto)
Legame proteico	~ 38%	trascurabile	~ 9,3%
Biodisponibilità	~ 87%	nd	~ 85%
Metabolismo ed eliminazione	79% eliminato immodificato; 16% come metaboliti inattivi metab epatico: (CYP3A4) Principale via eliminazione: urine (87%)	metaboliti attivi metab. epatico: (CYP3A4) Escreto per via renale e fecale.	Idrolizzato a metaboliti inattivi dalla DPP-4 e dal rene

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Le tabelle seguenti riportano un confronto delle indicazioni registrate e dei costi per i 3 DPP-4 inibitori disponibili:

P. attivo	Sitagliptin	Saxagliptin	Vildagliptin
Per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete mellito di tipo 2, in monoterapia in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.	SI	NO	NO
in associazione con metformina (MTF) quando dieta ed esercizio fisico + MTF da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia	SI	SI	SI
in associazione con una sulfonilurea quando dieta ed esercizio fisico + la dose massima tollerata di una sulfonilurea da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia e quando la MTF non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.	SI	SI	SI
in associazione con un tiazolidinedione (TZD) quando è appropriato l'uso di un TZD e quando dieta ed esercizio fisico + un TZD da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia	SI	SI	SI
in associazione con una sulfonilurea e MTF quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi farmaci non forniscono un controllo adeguato della glicemia.	SI	NO	NO
in associazione con un TZD e MTF quando è appropriato l'uso di un TZD e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi farmaci non forniscono un controllo adeguato della glicemia.	SI	NO	NO
come terapia aggiuntiva all'insulina (con o senza metformina) quando dieta ed esercizio più un dosaggio stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia.	SI	NO	NO

Principio attivo	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin
Costo al pubblico	Costo/confezione: 65,62€ costo/die: 2,34€	Costo/confezione: 65,16€ costo/die: 2,33€	costo confezione: 65,62€ costo/die: 1,17-2,34€
Costo da gara	costo/die: 1,53€	costo/die: ----	costo/die: 0,83-1,66€

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Analisi delle evidenze disponibili per i DPP-4 inibitori

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 8 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci.^{5,21-27} Per quanto riguarda la ricerca sulle banche dati PubMed e Cochrane Library, sono stati identificati 49 RCT per sitagliptin, 58 per vildagliptin e 10 per saxagliptin e 2 revisioni sistematiche.^b Delle 2 revisioni sistematiche^{9,28} reperite, la più recente²⁸ è una revisione Cochrane del 2009 specifica per i DPP-4. Si decide di descrivere la più recente, cioè la revisione Cochrane.

Revisione sistematica Cochrane sui DPP-4 inibitori.

Una revisione Cochrane ha valutato l'efficacia dei DPP-4 inibitori sitagliptin e vildagliptin nel trattamento del diabete di tipo 2 dell'adulto.²⁸ La revisione ha incluso gli RCT con una durata di almeno 12 settimane che hanno valutato i 2 farmaci da soli o in associazione ad altri ipoglicemizzanti vs placebo, vs altri ipoglicemizzanti e vs interventi sullo stile di vita. Come **esito primario** sono stati valutati gli effetti sul controllo metabolico (espressi in termini di variazione dei livelli di HbA1c). Gli esiti secondari comprendevano gli effetti sul peso e la tollerabilità. La ricerca bibliografica effettuata ai fini della revisione ha coperto fino a gennaio 2008.

Sono stati inclusi in totale 25 studi di cui:

- **11 RCT**, condotti su un totale di 6.743 pazienti, hanno valutato **sitagliptin** (di questi, 6 RCT o bracci hanno confrontato il farmaco in monoterapia vs placebo; 2 RCT o bracci, il farmaco in monoterapia vs un altro ipoglicemizzante in monoterapia; 6 RCT o bracci, il farmaco in terapia di associazione vs altre associazioni di ipoglicemizzanti)
- **14 RCT**, condotti su un totale di 6.121 pazienti, hanno valutato **vildagliptin** (di questi, 6 RCT o bracci, hanno confrontato il farmaco in monoterapia vs placebo; 3 RCT o bracci, il farmaco in monoterapia vs un altro ipoglicemizzante in monoterapia; 6 RCT o bracci il farmaco in terapia di associazione vs altre associazioni di ipoglicemizzanti)

Effetti sul controllo metabolico:

- 1. sitagliptin in monoterapia vs placebo:** nei 6 RCT (condotti su un totale di 1.714 pazienti) in cui sitagliptin in monoterapia è stato confrontato con placebo, il farmaco è risultato più efficace nel ridurre i livelli di HbA1c, con una differenza di -0,77% (95% CI da - 0,85 a - 0,68).

Vildagliptin in monoterapia vs placebo: nei 6 RCT (condotti su un totale di 1.139 pazienti) in cui vildagliptin in monoterapia è stato confrontato con placebo, il farmaco è risultato più efficace nel ridurre i livelli di HbA1c, con una differenza di -0,32% (95% CI da - 0,34 a - 0,30)

- 2. sitagliptin in monoterapia vs un altro ipoglicemizzante:** nei 2 RCT (condotti su un totale di 592 pazienti) in cui sitagliptin in monoterapia è stato confrontato con un altro ipoglicemizzante (MTF 1-2 g/die; glipizide fino a 20 mg/die) , il farmaco è risultato meno efficace nel ridurre i livelli di HbA1c, con una differenza di +0,33% (95% CI da + 0,18 a + 0,48).

Vildagliptin in monoterapia vs un altro ipoglicemizzante: nei 3 RCT (condotti su un totale di 1.764 pazienti) in cui vildagliptin in monoterapia è stato confrontato con un altro ipoglicemizzante (MTF o un TZD), il farmaco è risultato meno efficace nel ridurre i livelli di HbA1c, con una differenza di +0,30% (95% CI da + 0,14 a + 0,46).

- 3. sitagliptin in associazione vs altri ipoglicemizzanti in associazione:** nei 6 RCT (condotti su un totale di 2.890 pazienti) in cui sitagliptin in associazione con MTF/un TZD/una SU è stato confrontato con altre associazioni di ipoglicemizzanti, il farmaco è risultato complessivamente più efficace nel ridurre i livelli di HbA1c, con una differenza di -0,40% (95% CI da - 0,47 a - 0,33).

vildagliptin in associazione vs altri ipoglicemizzanti in associazione: nei 6 RCT (condotti su un totale di 1.756 pazienti) in cui vildagliptin in associazione con MTF / un TZD / insulina è stato confrontato con MTF da sola, un TZD + MTF, insulina da sola, un TZD da solo, non è risultato più efficace rispetto al trattamento di confronto (differenza: - 0,05%, 95% CI da - 0,10 a 0,01).

^b Stringhe utilizzate per la ricerca su PubMed: nome del principio attivo[MeSh] AND diabetes, limiti: Humans, All adults: 19+ years, RCT, review.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Effetti sul peso:

- 1. sitagliptin in monoterapia vs placebo:** nei 3 RCT (condotti su un totale di 1.109 pazienti) in cui sitagliptin in monoterapia è stato confrontato con placebo, la riduzione del peso con sitagliptin è risultata complessivamente inferiore a quella con il placebo, con una differenza di + 0,69 kg (95% CI da + 0,32 a + 1,06).

Vildagliptin in monoterapia vs placebo: nei 3 RCT (condotti su un totale di 484 pazienti) in cui vildagliptin in monoterapia è stato confrontato con placebo, la riduzione del peso con vildagliptin è risultata complessivamente inferiore a quella con il placebo, con una differenza di + 0,76 kg (95% CI da + 0,19 a + 1,32)

- 2. sitagliptin in monoterapia vs un altro ipoglicemizzante:** nell'unico RCT (condotto su 150 pazienti) in cui sitagliptin in monoterapia è stato confrontato con un altro ipoglicemizzante, la riduzione del peso con sitagliptin è risultata complessivamente inferiore a quella con il trattamento di confronto, con una differenza di + 0,60 kg (95% CI da + 0,13 a + 1,07).

Vildagliptin in monoterapia vs un altro ipoglicemizzante: nei 2 RCT (condotti su un totale di 865 pazienti) in cui vildagliptin in monoterapia è stato confrontato con un altro ipoglicemizzante, la riduzione del peso con vildagliptin è risultata complessivamente inferiore a quella con il trattamento di confronto, con una differenza di + 1,55 kg (95% CI da + 1,19 a + 1,91).

Eventi avversi:

Sitagliptin, da solo e in associazione: la frequenza di eventi avversi gravi negli studi che hanno valutato sitagliptin inclusi nella revisione è stata complessivamente simile al trattamento di confronto (RR 0,97, 95% CI da 0,75 a 1,27), come simile è risultata la frequenza di interruzione del trattamento a causa degli eventi avversi (RR 1,05, 95% CI da 0,77 a 1,43). Le infezioni sono, invece, risultate complessivamente più frequenti con sitagliptin vs il trattamento di confronto (RR 1,29, 95% CI da 1,09 a 1,52).

Vildagliptin, da solo e in associazione: nel complesso non sono risultate differenze significative tra vildagliptin e il trattamento di confronto per quanto riguarda la frequenza di eventi avversi gravi (RR 0,87, 95% CI da 0,64 a 1,17) o la frequenza di interruzioni del trattamento a causa degli eventi avversi (RR 1,02, 95% CI da 0,75 a 1,38). Non è risultato significativamente diverso il rischio di infezioni (RR 1,04, 95% CI da 0,87 a 1,24).

Studi che hanno valutato sitagliptin pubblicati successivamente alla revisione sistematica Cochrane.

- 1.** Un RCT multicentrico, in doppio cieco, della durata di 12 mesi ha valutato efficacia e tollerabilità di sitagliptin 100 mg/die vs metformina (MTF 850 mg x 2/die, come terapia aggiuntiva in 151 pazienti adulti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con pioglitazone 30 mg/die).²⁹ Sono stati valutati gli effetti sul controllo glicemico (in termini di variazione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline) e sul peso.

Effetti sul controllo glicemico: in entrambi i gruppi si è osservata una riduzione dei livelli medi di HbA1c rispetto al baseline, che a 12 mesi è risultata pari a -1,1% con sitagliptin e -1,0% con MTF. La differenza tra i 2 trattamenti non era statisticamente significativa.

Effetti sul peso: non vi sono state variazioni significative del peso rispetto al baseline nei pazienti trattati con sitagliptin, mentre il peso si è ridotto significativamente nel braccio trattato con MTF, con una differenza a 12 mesi di - 0,8 kg.

- 2.** Un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, durato 24 settimane, ha valutato l'efficacia di sitagliptin 100 mg/die come terapia aggiuntiva ad insulina (a lunga ed intermedia durata d'azione, o premiscelata) da sola o associata a MTF, in 641 pazienti adulti con diabete di tipo 2, non adeguatamente controllato dalla terapia in corso.³⁰ Il 72% dei pazienti arruolati era in trattamento sia con insulina che con MTF.³⁰

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dalla variazione a 24 settimane dei livelli di HbA1c rispetto al baseline. E', inoltre stata valutata la percentuale di pazienti che a 24 settimane aveva raggiunto i livelli target di emoglobina glicosilata (inferiori al 7% o inferiori al 6,5%).

Effetti sul controllo glicemico:

Sitagliptin è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c a 24 settimane, con una riduzione rispetto al baseline di -0,6% nessuna variazione con placebo, indipendentemente dal fatto che i pazienti assumessero o meno MTF.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto i valori target di HbA1c è risultata significativamente maggiore con sitagliptin rispetto a placebo (13% vs 5%, rispettivamente).

Eventi avversi:

Gli eventi avversi sono stati più frequenti con sitagliptin rispetto a placebo (15,5% vs 8,5%, rispettivamente). In particolare, per quanto riguarda gli **episodi ipoglicemici sintomatici** la frequenza è risultata significativamente più elevata (16% con sitagliptin vs 8% con placebo).

Studi che hanno valutato vildagliptin pubblicati successivamente alla revisione sistematica Cochrane.

1. Un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, durato 24 settimane, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di vildagliptin (50 mg o 50 mg x 2/die) in 515 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con glimepiride (4 mg/die).³¹ Sono stati valutati gli effetti sul controllo glicemico (in termini di variazione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline), gli effetti sul peso e gli eventi avversi.

Effetti sul controllo glicemico:

Entrambi i dosaggi di vildagliptin sono risultati significativamente più efficaci del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c a 24 settimane. La variazione rispetto al baseline è stata di -0,58% ± 0,10% con vildagliptin 50 mg, di -0,63% ± 0,09% con vildagliptin 50 mg x 2/die e di +0,07% ± 0,09% con placebo, con una differenza vs placebo, rispettivamente, di -0,64% ± 0,13% per il dosaggio più basso di vildagliptin e di -0,70% ± 0,13% per il dosaggio più alto.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto i livelli target di HbA1c (inferiori al 7%) nei gruppi trattati con vildagliptin (21,2% con 50 mg e 24,8% con 50 mg x 2/die vs 12% con placebo).

Effetti sul peso:

Il peso si è ridotto di 0,4 ± 0,3 kg e di 0,1 ± 0,3 kg nei pazienti che hanno ricevuto placebo e vildagliptin 50 mg/die mentre è aumentato di 1,3 ± 0,3 kg nei pazienti trattati con vildagliptin 50 mg x 2/die (la differenza vs placebo era statisticamente significativa).

Eventi avversi:

La frequenza complessiva di eventi avversi è stata simile con vildagliptin e placebo. Le ipoglicemie sono state più frequenti con il dosaggio più elevato di vildagliptin, sia rispetto al dosaggio più basso che al placebo (rispettivamente 3,6% con vildagliptin 100mg/die, 1,2% con vildagliptin 50mg/die e 0,6% con placebo).

2. Un RCT multicentrico, durato 24 settimane, ha valutato l'efficacia della terapia di associazione con vildagliptin (50 mg x 2/die) e MTF (500 mg o 1 g x 2/die) vs vildagliptin e MTF (1 g x 2/die) somministrati singolarmente, in 1.179 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 e livelli di HbA1c tra 7,5% e 11% non trattati in precedenza con ipoglicemizzanti.³² L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione a 24 settimane dei livelli di HbA1c. Gli effetti sul peso sono stati valutati come **esito secondario**.

Effetti sul controllo glicemico:

Entrambe le associazioni si sono dimostrate significativamente più efficaci dei principi attivi singoli in monoterapia: la riduzione dei livelli di HbA1c a 24 settimane è stata di -1,8% con vildagliptin + 2 g/die di MTF, di -1,6% con vildagliptin + 1 g/die di MTF vs -1,1% con vildagliptin da solo e -1,4% con 2 g/die di MTF da sola.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Effetti sul peso:

A 24 settimane il peso si era ridotto sia nei pazienti trattati con vildagliptin + MTF (in media di 1,18 kg) sia con la sola MTF (-1,62 kg), La differenza non era statisticamente significativa. Nei pazienti trattati con vildagliptin da solo la riduzione del peso è stata di 0,59 kg.

Eventi avversi:

La frequenza di eventi avversi è stata simile in tutti i bracci di trattamento, in particolare gli eventi avversi gravi sono stati segnalati nel 3,8% dei pazienti trattati con vildagliptin + 2 g/die di MTF, nel 2,4% dei pazienti trattati con vildagliptin + 1 g/die di MTF, nell'1,3% dei pazienti trattati con solo vildagliptin e nel 4,1% dei pazienti trattati con la sola MTF.

Sono stati segnalati 2 casi di **ipoglicemia** in ciascuno dei 2 bracci che ha assunto i singoli principi attivi in monoterapia.

3. Un RCT multicentrico in aperto, di non inferiorità, durato 12 settimane, ha confrontato efficacia e tollerabilità di vildagliptin 100 mg/die vs un tiazolidinone (TZD) come terapia aggiuntiva, in 2.664 pazienti non adeguatamente controllati dalla terapia con sola metformina (MTF, almeno 1 g/die).³³

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dalla variazione a 12 settimane dei livelli di HbA1c rispetto al baseline. Gli effetti sul peso rappresentavano un **esito secondario**. Il margine di non inferiorità per la differenza nei livelli di HbA1c tra i 2 trattamenti è stato deciso sia di -0,4%. Nel protocollo dello studio era specificato che se la non inferiorità di vildagliptin vs TZD fosse stata dimostrata, sarebbe stata valutata la superiorità.

Effetti sul controllo glicemico a 12 settimane:

Vildagliptin è risultato più efficace dei TZD per quanto riguarda l'esito primario: la riduzione media dei livelli di HbA1c è stata di -0,68% ± 0,02% con vildagliptin vs -0,57% ± 0,03% con TZD, con una differenza di -0,11% (95% CI da -0,17% a -0,04%).

Effetti sul peso:

Nei pazienti trattati con vildagliptin il peso a 24 settimane si era ridotto rispetto al baseline di -0,58 kg mentre era aumentato di +0,33 kg nei pazienti trattati con TZD, con una differenza di -0,91 kg statisticamente significativa a favore di vildagliptin.

Eventi avversi:

Gli eventi avversi hanno avuto una frequenza simile con vildagliptin e i TZD con cui è stato confrontato (39,5% vs 36,3%, rispettivamente). I più frequenti sono stati: mal di testa (4% dei pazienti trattati con vildagliptin vs 2,2% dei pazienti trattati con TZD), nausea (2,8% vs 2,4%, rispettivamente), diarrea (2,3% vs 2,4%, rispettivamente) e vertigini (2,2% vs 2,4%). Le **ipoglicemie** sono state rare con entrambi i trattamenti (0,8% dei pazienti trattati con vildagliptin vs 0,3% dei pazienti trattati con TZD).

4. Un RCT multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità, durato 52 settimane, ha confrontato efficacia e tollerabilità di vildagliptin 50 mg x 2/die vs gliclazide (titolata da una dose iniziale di 80 mg/die fino a una dose massima di 320 mg/die) come terapia aggiuntiva, in 1.007 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con metformina (MTF, 1,5 g/die).³⁴

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dalla variazione a 52 settimane dei livelli di HbA1c rispetto al baseline. Sono stati valutati come **esiti secondari** la variazione del peso a 52 settimane e la percentuale di pazienti che aveva raggiunto i valori target di HbA1c (inferiori al 7% o inferiori o uguali al 6,5%). Il margine di non inferiorità per la differenza tra i 2 trattamenti relativamente all'esito primario di efficacia era fissato a -0,4%. L'analisi è stata condotta per protocollo, è stata inoltre effettuata un'analisi ITT.

Effetti sul controllo glicemico a 52 settimane:

Vildagliptin è risultato non inferiore a gliclazide: la variazione dei livelli di HbA1c a 52 settimane rispetto al baseline è stata di -0,81% ± 0,06% con vildagliptin vs -0,85% ± 0,06% con gliclazide, con una differenza di +0,04% (95% CI da -0,11% a +0,20%).

La percentuale di pazienti che ha raggiunto i livelli target di HbA1c (inferiori al 7,0%) è stata simile con gliclazide e vildagliptin (31,9% dei pazienti vs 29,6%, rispettivamente). La percentuale di pazienti che ha raggiunto livelli di HbA1c uguali o inferiori al 6,5% è risultata significativamente più alta con gliclazide vs vildagliptin (21,1% vs 15,4%).

Effetti sul peso a 52 settimane:

Il peso è risultato sostanzialmente invariato nei pazienti trattati con vildagliptin vs un incremento medio di 1,36 kg con gliclazide, con una differenza di -1,28 kg, statisticamente significativa.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Eventi avversi:

Gli eventi avversi hanno avuto una frequenza simile con vildagliptin e gliclazide (61,8% e 61,3%, rispettivamente). Sono stati segnalati 6 casi di ipoglicemia con vildagliptin e 11 con gliclazide.

Studi che hanno valutato saxagliptin:

5 RCT, condotti su un totale di 4.183 pazienti, hanno valutato l'efficacia di saxagliptin in associazione con MTF, una sulfonilurea o un tiazolidindione, rispetto a placebo / altri ipoglicemizzanti.

Saxagliptin in duplice terapia verso altri ipoglicemizzanti orali

1. Un RCT in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, ha valutato efficacia e tollerabilità di saxagliptin (2,5 mg, 5 mg e 10 mg), come terapia aggiuntiva in 743 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con sola metformina (MTF).³⁵ All'ingresso nello studio, i pazienti assumevano un dosaggio di MTF compreso tra 1,5 g e 2,5 g/die e sono stati randomizzati a ricevere:
 - saxagliptin 2,5 mg/die + MTF al dosaggio abituale
 - saxagliptin 5 mg/die + MTF al dosaggio abituale
 - saxagliptin 10 mg/die + MTF al dosaggio abituale
 - placebo + MTF al dosaggio abituale

I pazienti che hanno completato lo studio o che rispondevano a criteri "rescue" prespecificati sono stati arruolati in un'estensione dello studio della durata di 42 settimane, i cui risultati non sono attualmente disponibili.

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c a 24 settimane, rispetto al baseline. La percentuale di pazienti che raggiungeva i livelli target di HbA1c (inferiore al 7%) rappresentava un esito secondario. E' stata, inoltre, valutata la frequenza degli episodi ipoglicemici (presenza di sintomi riferibili a ipoglicemia, associati ad una glicemia uguale o inferiore a 50 mg/dl, misurata con le strisce).

Effetti sul controllo glicemico a 24 settimane:

Tutti i dosaggi di saxagliptin (2,5 mg, 5 mg, o 10 mg), sono risultati significativamente più efficaci del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c (**esito primario di efficacia**) a 24 settimane: la differenza nei valori medi di HbA1c rispetto al placebo era pari a -0,73% con il dosaggio di 2,5 mg/die, a -0,83% con 5 mg/die e a -0,72 con 10 mg/die.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto i valori target di HbA1c con saxagliptin (tutti i dosaggi); la differenza rispetto al placebo è stata, rispettivamente, del 20,5% con Sa 2,5 mg/die, del 27% con Sa 5 mg/die e del 27,9% con Sa 10 mg/die.

Eventi avversi:

La frequenza complessiva di eventi avversi gravi è stata simile con saxagliptin e placebo (3,2% dei pazienti vs 2,8%, rispettivamente).

Gli **episodi di ipoglicemia** confermati hanno avuto una frequenza dello 0,5% nei pazienti trattati con saxagliptin vs lo 0,6% con placebo.

2. Un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, ha valutato efficacia e tollerabilità di saxagliptin (2,5 mg/die o 5 mg/die) come terapia aggiuntiva a glibenclamide rispetto ad un aumento del dosaggio, in 768 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati dal trattamento con glibenclamide in monoterapia ad un dosaggio (7,5 mg/die) inferiore a quello massimo autorizzato.³⁶

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- saxagliptin 2,5 mg/die + glibenclamide 7,5 mg/die
- saxagliptin 5 mg/die + glibenclamide 7,5 mg/die
- placebo + glibenclamide, titolata ad intervalli di 2 settimane fino ad un dosaggio massimo di 15 mg/die

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c a 24 settimane, rispetto al baseline. La percentuale di pazienti che raggiungeva livelli di HbA1c inferiori a 7% rappresentava un **esito secondario**. Sono state, inoltre, valutate la variazione del peso a 24 settimane rispetto al baseline e la percentuale di pazienti che raggiungeva livelli di HbA1c uguali o inferiori al 6,5%.

Effetti sul controllo glicemico a 24 settimane:

Entrambi i dosaggi di saxagliptin sono risultati significativamente più efficaci della sola glibenclamide titolata fino a 15 mg/die nel ridurre i livelli di HbA1c (**esito primario di efficacia**): la variazione media rispetto al baseline è stata di -0,6% con saxagliptin 2,5 mg/die e di -0,7% con saxagliptin 5 mg/die vs +0,1% con placebo + glibenclamide titolata, con una differenza, rispettivamente di -0,7% e -0,8% per i due dosaggi di saxagliptin vs glibenclamide.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto valori di HbA1c inferiori al 7% con saxagliptin (entrambi i dosaggi) vs placebo + glibenclamide titolata: rispettivamente, 22,4% con saxagliptin 2,5 mg, 22,8% con saxagliptin 5 mg vs 9,1% con placebo + glibenclamide titolata.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto valori di HbA1c uguali o inferiori al 6,5% con saxagliptin 5 mg/die vs placebo + glibenclamide titolata: 10,4% vs 4,5%, rispettivamente.

Effetti sul peso:

L'aumento di peso a 52 settimane rispetto al baseline è stato significativamente maggiore nei pazienti trattati con saxagliptin (entrambi i dosaggi) vs placebo + glibenclamide titolata: rispettivamente +0,7 kg con saxagliptin 2,5 mg/die, +0,8 kg con saxagliptin 5 mg/die e + 0,3 kg con placebo + glibenclamide titolata.

Eventi avversi:

La frequenza degli eventi avversi è stata simile con saxagliptin e placebo + glibenclamide titolata.

Non vi sono state differenze statisticamente significative tra i trattamenti nella frequenza degli **episodi di ipoglicemia**: rispettivamente 2,4% dei pazienti trattati con saxagliptin 2,5 mg/die, 0,8% con saxagliptin 5 mg/die e 0,7% con placebo + glibenclamide titolata.

- 3.** Un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, ha valutato efficacia e tollerabilità di saxagliptin (2,5 mg/die o 5 mg/die) come terapia di associazione in 565 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati dal trattamento con un tiazolidindione (pioglitazone 30 mg/die o 45 mg/die o rosiglitazone 4 mg/die o 8 mg/die) in monoterapia.³⁷

L'**esito primario** era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c a 24 settimane, rispetto al baseline.

La percentuale di pazienti che raggiungeva livelli di HbA1c inferiori al 7% rappresentava un esito secondario. E' stata, inoltre, valutata la percentuale di pazienti che aveva raggiunto livelli di HbA1c uguali o inferiori al 6,5%.

Effetti sul controllo glicemico a 24 settimane:

Entrambi i dosaggi di saxagliptin sono risultati più efficaci del placebo nel ridurre i livelli di HbA1c (**esito primario di efficacia**): la variazione media rispetto al baseline è stata di -0,66% con saxagliptin 2,5 mg/die e di -0,94% con Sa 5 mg/die vs -0,30% con placebo, con una differenza, rispettivamente, di -0,36% e di -0,64% rispetto al placebo.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto valori di HbA1c inferiori al 7% con saxagliptin (entrambi i dosaggi) rispetto al placebo: rispettivamente, 42,2% dei pazienti trattati con saxagliptin 2,5 mg/die, 41,8% con saxagliptin 5 mg/die vs 25,6% con placebo.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto valori di HbA1c uguali o inferiori al 6,5% è stata pari al 19,3% con saxagliptin 2,5 mg/die e al 20,7% con saxagliptin 5 mg/die vs il 9,4% con placebo.

Eventi avversi:

Gli eventi avversi hanno avuto una frequenza simile nei pazienti trattati con saxagliptin rispetto al placebo. E' stato riportato un unico caso confermato di **ipoglicemia** con saxagliptin 2,5 mg/die.

- 4.** Un RCT multicentrico, in doppio cieco, della durata di 24 settimane, di superiorità, ha valutato l'efficacia e tollerabilità di saxagliptin (5 mg/die e 10 mg/die) come terapia di associazione con metformina (MTF) (fino a 2 gr/die), rispetto a saxagliptin 10 mg/die in monoterapia e alla sola metformina (fino a 2 gr/die), in 1.306 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non trattati in precedenza con ipoglicemizzanti orali.³⁸

L'**esito primario** era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c a 24 settimane, rispetto al baseline.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Tra gli **esiti secondari** sono state valutate le percentuali di pazienti che a 24 settimane avevano raggiunto livelli di HbA1c inferiori al 7% e uguali o inferiori al 6,5%. E' stata, inoltre, valutata la variazione del peso a 24 settimane.

Effetti sul controllo glicemico a 24 settimane:

La terapia di associazione è risultata significativamente più efficace dei singoli principi attivi in monoterapia nel ridurre i livelli di HbA1c a 24 settimane (**esito primario di efficacia**). La variazione media rispetto al baseline è stata di -2,5% per entrambi i dosaggi di saxagliptin + MTF vs -1,7% con saxagliptin 10 mg/die e -2,0% con metformina.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto valori di HbA1c inferiori al 7% con saxagliptin (entrambi i dosaggi) + MTF vs i singoli principi attivi in monoterapia: rispettivamente, 60,3% dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg + MTF e 59,7% con saxagliptin 10 mg + MTF vs. 32,2% con saxagliptin 10 mg e 41,1% con MTF da sola. La percentuale di pazienti con livelli di HbA1c a 24 settimane uguali o inferiori al 6,5% è stata significativamente maggiore con saxagliptin (entrambi i dosaggi) + MTF vs i singoli principi attivi in monoterapia: rispettivamente, 45,3% dei pazienti trattati con saxagliptin 5 mg + MTF, il 40,6% con saxagliptin 10 mg + MTF vs il 20,3% con saxagliptin 10 mg e il 29,0% con MTF.

Eventi avversi:

Gli eventi avversi hanno avuto una frequenza simile con l'associazione saxagliptin + MTF rispetto ai singoli principi attivi in monoterapia.

Gli **episodi di ipoglicemia** hanno avuto una frequenza dello 0,6% nei pazienti trattati con saxagliptin 10 mg+ MTF e dello 0,3% con MTF in monoterapia. Non sono stati segnalati episodi ipoglicemici con saxagliptin 5 mg + MTF né con saxagliptin 10 mg da solo.

Saxagliptin verso altre incretine

Un RCT multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, durato 18 settimane, di non inferiorità, ha confrontato efficacia e tollerabilità di saxagliptin 5 mg/die e sitagliptin 100 mg/die come terapia di associazione in 801 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati dal trattamento con metformina (MTF, 1,5-3 g/die) in monoterapia.³⁹

L'**esito primario** era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c a 18 settimane, rispetto al baseline.

Tra gli **esiti secondari** è stata valutata la percentuale di pazienti che raggiungeva una riduzione dell'emoglobina glicosilata clinicamente significativa (definita come livelli target di HbA1c uguali o inferiori al 6,5%, inferiori al 7% se l'HbA1c al baseline era maggiore o uguale al 7%). Il margine di non inferiorità per la differenza nella variazione dei livelli di HbA1c con i 2 trattamenti è stato fissato a -0,3%. L'analisi è stata condotta per protocol.

Effetti sul controllo glicemico a 18 settimane:

Saxagliptin è risultato non inferiore a sitagliptin nel ridurre i livelli di HbA1c a 18 settimane (**esito primario di efficacia**): la variazione media rispetto al baseline è stata di -0,52% con saxagliptin e di -0,62% con sitagliptin con una differenza pari a +0,09% (95% CI da -0,01% a +0,20%).

Non vi sono state differenze statisticamente significative nella percentuale di pazienti che ha raggiunto livelli di HbA1c uguali o inferiori al 6,5% o inferiori al 7% con i 2 trattamenti.

Eventi avversi:

La frequenza degli eventi avversi è stata nel complesso simile con saxagliptin e sitagliptin 47,1% dei pazienti vs 47,2% dei pazienti, rispettivamente.

Gli **episodi di ipoglicemia** hanno avuto una frequenza del 3,2% nei pazienti trattati con saxagliptin e del 2,8% nei pazienti trattati con sitagliptin.

1.c incretine in associazione con metformina

- sitagliptin + metformina **NON APPROVATO**

Efficib[®], Janumet[®], Velmetia[®], 56 compresse rivestite 50 mg + 850 mg e 50 mg + 1.000 mg, Classe A RRL, PT, PHT, A10BD07

- vildagliptin + metformina **NON APPROVATO**

Eucreas[®], 60 compresse rivestite 50 mg + 850 mg e 50 mg + 1.000 mg, Classe A RRL, PT, PHT, A10BD08

Relativamente all'associazione sitagliptin + metformina è pervenuta una richiesta di valutazione da:

- Dr.ssa Rita Cavani – U.O. Diabetologia NOCSAE Azienda USL di Modena (giugno 2009)

Le indicazioni proposte coincidono con quelle registrate, ovvero utilizzo:

- "in associazione con una sulfanilurea (es. triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea.
- in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina."

Per quanto riguarda la posologia proposta, la richiesta riporta che "la dose deve essere personalizzata sulla base del regime di trattamento corrente del paziente, dell'efficacia e tollerabilità non superando il dosaggio massimo giornaliero raccomandato di sitagliptin (100 mg).

Le motivazioni addotte per la richiesta, possono essere così sintetizzate:

- il farmaco è efficace nel ridurre la glicemia a digiuno e post-prandiale;
- presenta un basso rischio di ipoglicemia
- non causa incremento ponderale
- permette un significativo miglioramento dei marker di funzionalità delle cellule β e dell'insulino-resistenza
- il mantenimento della risposta al trattamento è prolungata
- viene garantita una miglior compliance nel paziente diabetico, che è politrattato

Il richiedente stima di trattare 50 pazienti all'anno, ovvero i pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla terapia con sola metformina o in cui non è stato raggiunto il valore target di HbA1c (inferiore al 7%).

Per quanto riguarda, invece, l'associazione vildagliptin + metformina non è pervenuta alcuna richiesta di valutazione.

Note della Segreteria Scientifica:

L'associazione **sitagliptin + metformina** è disponibile in commercio con il nome di Efficib[®], Janumet[®], Velmetia[®]. E' stata autorizzata con procedura centralizzata EMA del 16/07/2008.

E' in commercio in Italia da marzo 2009.

E' autorizzata per il trattamento di "pazienti con diabete mellito di tipo 2:

- in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione di sitagliptin e metformina.
- in associazione con una sulfonilurea (es., triplice terapia di associazione) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di metformina ed una sulfonilurea.

La posologia autorizzata è di un dosaggio iniziale di sitagliptin di 50 mg due volte al giorno (dosaggio giornaliero totale di 100 mg). Secondo la scheda tecnica, quando il farmaco viene utilizzato in associazione con una sulfonilurea, si può rendere necessario un dosaggio più basso della sulfonilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia.⁴⁰⁻⁴²

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

L'associazione **vildagliptin + metformina** è disponibile in commercio con il nome di Eucreas®. E' stata autorizzata con procedura centralizzata EMA del 14/11/2007. E' in commercio in Italia da gennaio 2009.

E' autorizzata per il "trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con la somministrazione delle dosi massime tollerate della sola metformina orale o che sono già in terapia con una associazione di vildagliptin e metformina somministrate in compresse separate".⁴³

La posologia giornaliera raccomandata in scheda tecnica è di 100 mg di vildagliptin più 2000 mg di metformina cloridrato, suddivisi in 2 somministrazioni. 100 mg/die rappresenta la posologia massima raccomandata in scheda tecnica per vildagliptin.

La tabella seguente riporta un confronto delle indicazioni registrate delle 2 associazioni:

P. attivo	Sitagliptin + MTF	Vildagliptin + MTF
in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, per migliorare il controllo glicemico in paz. che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di MTF da sola o che sono già in trattamento con l'associazione	SI	SI
in associazione con una sulfonilurea (triplice terapia) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti che non hanno un adeguato controllo della glicemia con il loro dosaggio massimo tollerato di MTF + una sulfonilurea.	SI	NO

Analisi delle evidenze disponibili per le associazioni

Non sono disponibili RCT che abbiano valutato specificamente le associazioni precostituite di sitagliptin o vildagliptin con MTF per cui si fa riferimento agli studi che hanno valutato le 2 incretine come terapia di associazione con MTF, precedentemente descritti.

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti considerazioni:

- le incretine sono una classe di farmaci con un meccanismo d'azione innovativo, rispetto alle molecole da più tempo presenti in commercio, in quanto basato sul prolungamento dell'azione sul metabolismo del glucosio di peptidi endogeni (GLP-1 e glucagone)
- l'efficacia sul controllo metabolico (in termini di riduzione dei livelli di HbA1c) è sostanzialmente simile a quella degli ipoglicemizzanti orali "tradizionali"
- per quanto riguarda gli effetti sul peso, sitagliptin ed exenatide si associano a una riduzione del peso maggiore rispetto agli ipoglicemizzanti tradizionali, in particolare all'insulina
- è difficilmente dimostrabile nell'uomo, per la brevità degli studi e per la scarsa attendibilità dei markers utilizzabili, un possibile effetto delle incretine su protezione e rigenerazione delle beta-cellule pancreatiche

Per quanto riguarda la sicurezza dell'impiego a lungo termine di questi farmaci viene osservato che:

- negli studi che hanno valutato exenatide e, successivamente, durante la fase di sorveglianza post-marketing, sono stati riportati diversi casi di pancreatite acuta. Anche con liraglutide vi sono state alcune segnalazioni nel corso degli studi clinici che l'hanno valutata.
- anche sitagliptin, tra i DPP-4 inibitori, si è associato a casi di pancreatite acuta⁴³
- per exenatide sono stati segnalati durante la sorveglianza postmarketing casi di alterazione della funzionalità renale (blocco acuto / insufficienza renale)⁴⁴
- liraglutide presenta una emivita plasmatica molto più lunga rispetto ad exenatide, dovuta principalmente al forte legame con le proteine plasmatiche. Entrambi i farmaci, presentano comunque una emivita plasmatica notevolmente più prolungata rispetto al GLP-1 endogeno che viene inattivato molto rapidamente. Non sono attualmente noti i rischi potenziali a lungo termine nell'uomo della persistenza del GLP-1 in circolo. Nei roditori si è evidenziato un rischio aumentato di neoplasie della

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

tiroide in seguito alla somministrazione a lungo termine di liraglutide. Il meccanismo ipotizzato è un'iperstimolazione delle cellule C da parte del farmaco

- le incretine della classe DPP-4 inibitori inibiscono, con diversa affinità, oltre alla DPP-4, che è ubiquitaria e presente oltre che nel tratto gastroenterico anche nei linfociti, altre proteine della famiglia delle dipeptidilpeptidasi, che sono coinvolte, ad esempio, nei meccanismi della cicatrizzazione (DPP presenti nei fibroblasti) con rischi a lungo termine non noti. Attualmente, si è osservato un aumento del rischio di infezioni con sitagliptin e un ritardo della cicatrizzazione delle ferite nei pazienti trattati con DPP-4 inibitori. Inoltre, sono stati segnalati casi di riattivazione di infezioni da herpes virus e tubercolari.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, ha legato la prescrizione delle incretine ad un progetto di monitoraggio della durata di 2 anni a partire dall'inserimento in PTN di ciascuna molecola, volto a valutarne efficacia e sicurezza d'impiego. Attualmente il monitoraggio si è concluso per:

- exenatide
- sitagliptin
- vildagliptin

ed è da poco stato attivato per:

- liraglutide
- saxagliptin

Sono, pertanto, disponibili i dati a giugno 2010 relativi alle prime 3 molecole, su un totale di circa 73.000 pazienti.

Dai dati si evince che:

- vi è stata grande disomogeneità tra le regioni italiane relativamente all'impiego delle varie molecole
- le reazioni avverse osservate durante il monitoraggio non sono state sostanzialmente diverse da quanto atteso sulla base dei risultati degli studi clinici
- nei pazienti diabetici grandi obesi in una elevata percentuale di casi in cui exenatide è stato somministrato in alternativa al trattamento con insulina, si è reso necessario lo spostamento ad insulina in quanto il GLP-1 analogo non si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli di HbA1c

Sulla base delle considerazioni sopra esposte, la CF AVEN ritiene che rimangano attualmente molti quesiti aperti riguardo al ruolo in terapia delle incretine e al loro rapporto rischio/beneficio. Si ritiene, pertanto, opportuno delegare ad un Gruppo di lavoro multidisciplinare la definizione dell'esatto ruolo in terapia di tali farmaci. Si decide quindi di formalizzare a breve la convocazione del Gruppo.

Per quanto riguarda le associazioni di sitagliptin e vildagliptin con metformina, viene osservato che l'associazione non sembra offrire vantaggi rispetto alle singole molecole somministrate separatamente in quanto:

- la compliance dei pazienti non risulta migliorata da una associazione a dosi fisse dei due principi attivi che può richiedere dove il paziente assume dosi di metformina (MTF) superiori a 2 g/die, l'aggiunta di dosi supplementari di MTF
- l'associazione di sitagliptin + metformina rende indispensabile la somministrazione ogni 12 ore del sitagliptin che in monoterapia viene somministrato ogni 24 ore

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione, è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN dei GLP-1 analoghi exenatide e liraglutide e dei DPP-4 inibitori: sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin e demanda al Gruppo di lavoro AVEN farmaci diabetologici, la definizione del ruolo in terapia di queste molecole. Nel decidere a favore dell'inserimento in PT AVEN, la CF AVEN sottolinea l'importanza di un attento monitoraggio degli eventi avversi, con particolare riferimento ai casi di pancreatite acuta per sitagliptin, exenatide e liraglutide; al rischio di infezioni per sitagliptin, di neoplasie della tiroide per liraglutide e di insufficienza renale per exenatide.

la CF AVEN esprime **PARERE NON FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN delle associazioni precostituite di sitagliptin e metformina e vildagliptin e metformina, in considerazione del fatto che:

- sono già disponibili in PT AVEN i singoli principi attivi, eventualmente associabili per via orale,
- la compliance dei pazienti non risulta migliorata da una associazione a dosi fisse dei due principi attivi che può richiedere l'aggiunta di dosi aggiuntive di MTF

- l'associazione di sitagliptin e metformina rende indispensabile la somministrazione ogni 12 ore del sitagliptin che in monoterapia viene somministrato ogni 24 ore

Bibliografia

1. Byetta®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011).
2. Victoza®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011).
3. Exenatide (Byetta) for Type 2 Diabetes. Med Lett 2005; 47:45-6.
4. Liraglutide (Victoza) for Type 2 Diabetes. Med Lett 2010; 52: 25-7.
5. Three new drugs for type 2 diabetes. DTB 2008; 46:49-52.
6. Liraglutide for type 2 diabetes? DTB 2010; 48:51-3.
7. Exenatide. IsF febbraio 2008.
8. Liraglutide. IsF ottobre 2010.
9. Amori RE et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 298:194-206.
10. Marre M et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet Med 2009; 26:268-78.
11. Nauck M et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. Diabetes Care 2009; 32:84-90.
12. Zinman B et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care 2009; 32:1224-30.
13. Russel-Jones D et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia 2009; 52:2046-55.
14. Buse JB et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009; 374:39-47.
15. Pratley RE et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet 2010; 375:1447-56.
16. Januvia®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011).
17. Xelvia®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011).
18. Tesavel®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011).
19. Galvus®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011).
20. Onglyza®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011).
21. Sitagliptin. IsF aprile 2008.
22. Vildagliptin. IsF 2008.
23. Saxagliptin. IsF ottobre 2010.
24. Sitagliptin. Aust Prescr 2008; 31:54-5.
25. Vildagliptin. Aust Prescr 2010; 33:94-5.
26. Sitagliptin (Januvia) for Type 2 Diabetes. Med Lett 2007; 49:1-3.
27. Saxagliptin (Onglyza) for Type 2 Diabetes. Med Lett 2009; 51:85-7.
28. Richter B et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.
29. Derosa G et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. Metabolism Clinical and Experimental 2010; 59:887-95.
30. Vilsbøll T et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2010; 12:167-77.
31. Garber AJ et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 2008; 10:1047-56.
32. Bosi E et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2009; 11:506-15.
33. Blonde L et al. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial – a primary care, type 2 diabetes study. Diabetes Obes Metab 2009; 11:978-86.
34. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. Diabetic Medicine 2010;27:318-26.
35. DeFronzo RA et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. Diabetes Care 2009;32:1649-55.
36. Chacra AR et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Int J Clin Pract 2009; 63:1395-406.
37. Hollander P et al. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:4810-19.
38. Jadzinsky M et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2009; 11:611-22.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

38. Scheen AJ et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26:540-49.
39. Efficib[®]. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011)
40. Janumet[®]. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011)
41. Velmetia[®]. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011)
42. Eucreas[®]. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso febbraio 2011)
43. Sitagliptin. Alert FDA ottobre 2009.
44. Exenatide. Alert FDA febbraio 2009.

2. ranolazina **APPROVATO**

Ranexa[®] 60 compresse a rilascio prolungato da 375, 500 e 750 mg; Classe A, RR, PHT, PT AIFA, C01EB18

Non è pervenuta alcuna richiesta formale di inserimento in PT AVEN; tuttavia nella riunione del 30 novembre us (vedi verbale relativo) si era deciso di valutare nella prima riunione utile della CF AVEN i farmaci inseriti in PTR erogabili esclusivamente attraverso la distribuzione diretta, in modo da permettere l'adozione da parte di tutte le aziende AVEN di un comportamento comune relativamente alla loro erogazione.

Note della Segreteria Scientifica:

Ranexa[®] è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA del 09/07/2008 ed è in commercio in Italia da maggio 2010.

Il farmaco è autorizzato come "terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i betabloccanti e/o i calcioantagonisti, o che non le tollerano".¹

Secondo quanto riportato in scheda tecnica, il meccanismo attraverso il quale ranolazina esercita l'effetto antianginoso non è completamente noto ma sarebbe almeno in parte spiegabile dal fatto che inibisce la corrente tardiva del sodio, con un conseguente minor accumulo intracellulare di sodio e una diminuzione del sovraccarico intracellulare di calcio: il sovraccarico intracellulare di calcio che si verifica durante l'ischemia miocardica sarebbe responsabile della compromissione del rilasciamento della muscolatura del cuore durante la diastole. Pertanto, una riduzione del sovraccarico di calcio intracellulare, comporterebbe un miglioramento del rilassamento miocardico e una minore "rigidità" del ventricolo sinistro durante la fase diastolica.¹

La posologia è di una dose iniziale di 375 mg x 2/die. Dopo 2-4 settimane la dose deve essere aumentata a 500 mg x 2/die. In base alla risposta del paziente, è possibile aumentare ulteriormente la dose a quella massima di 750 mg x 2/die.¹

Ranolazina è stata inserita in PTR da gennaio 2011 ed è erogabile esclusivamente in distribuzione diretta su Piano Terapeutico rilasciato dai Centri Cardiologici individuati dalla RER, limitatamente all'impiego come terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris cronica stabile inadeguatamente controllati o intolleranti alla terapia antianginosa massimale con almeno 2 farmaci.²

Tutte le confezioni di Ranexa[®] autorizzate contengono 60 compresse, ovvero il numero di dosi necessarie a coprire un mese di terapia. Il costo al pubblico (IVA inclusa) è di 75,96 €; il prezzo ex factory (IVA esclusa) è di 46,03 €.

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 2 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci^{3,4}. Per quanto riguarda la ricerca effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane library, sono stati reperiti 28 RCT mentre non è stata reperita alcuna revisione sistematica^c

Studi che hanno valutato ranolazina nel trattamento dell'angina cronica stabile:

Tre RCT, condotti su un totale di 1.837 pazienti, hanno valutato l'efficacia della ranolazina a rilascio prolungato in pazienti con angina cronica stabile.⁵⁻⁷

1. (Studio MARISA) Un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, cross-over, durato 4 settimane, ha valutato tollerabilità ed efficacia di ranolazina a rilascio prolungato in monoterapia, in 191 pazienti adulti con coronaropatia e una storia di angina da sforzo da almeno 3 mesi, responsiva al trattamento con beta-bloccanti, calcio antagonisti e/o nitrati a lunga durata d'azione.⁵

^c Stringhe utilizzate per la ricerca bibliografica: ranolazina [MeSh], limiti: Humans, RCT, All Adult.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La presenza di fattori che potevano influenzare la lettura dell'ECG a riposo e da sforzo, un'anamnesi di insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV, angina instabile, infarto del miocardio, l'esecuzione di un intervento di rivascolarizzazione entro 2 mesi dall'arruolamento rappresentavano criteri di esclusione. I pazienti, a cui era stata sospesa la profilassi antianginosa, sono stati randomizzati a ricevere: 500, 1.000, 1.500 mg x 2/die di ranolazina a rilascio prolungato (RP) o placebo per una settimana, per poi essere spostati a ciascuno degli altri trattamenti fino al completamento delle 4 settimane di durata dello studio.

Alla fine di ciascuno dei trattamenti è stato effettuato un test da sforzo a 4 e 12 ore dalla somministrazione di ranolazina (concentrazione di picco e valle).

L'**esito primario** era rappresentato dalla durata complessiva dell'esercizio fisico alla concentrazione plasmatica di valle (misurata a 12 ore dalla somministrazione). Sono stati, inoltre, valutati il tempo all'insorgenza della sintomatologia anginosa, il tempo al sottoslivellamento dell'ST di 1 mm alla concentrazione valle. Tutti questi esiti sono inoltre stati valutati alla concentrazione di picco (ovvero, a 4 ore dalla somministrazione del farmaco).

Tutti i dosaggi di ranolazina si sono dimostrati più efficaci del placebo nel prolungare la **durata complessiva dell'esercizio**, il tempo alla comparsa della sintomatologia anginosa e il tempo al sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm. La durata media dell'esercizio fisico (**esito primario**), misurata a 12 ore dalla somministrazione, è risultata significativamente maggiore rispetto a placebo, rispettivamente di: 24 secondi con 500 mg x2/die, 34 secondi con 1000 mg x2/die e 46 secondi con 1500 mg x2/die di ranolazina.

Il **tempo medio all'insorgenza dell'angina** è risultato significativamente prolungato rispetto al placebo, con una differenza di 27 e 35 secondi (a 12 e 4 ore) con ranolazina 500 mg x2/die; 46 e 56 secondi con 1.000 mg x2/die e 60 e 68 secondi con ranolazina 1.500 mg x2/die.

Il **tempo all'insorgenza del sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST** è risultato significativamente maggiore con tutti i dosaggi di ranolazina rispetto al placebo, con una differenza di 28 e 39 secondi (a 12 e 4 ore) con ranolazina 500 mg x2/die, di 44 e 56 secondi con 1.000 mg x2/die e di 65 e 69 secondi con 1.500 mg x2/die.

Al termine del follow-up il 91,6% dei pazienti aveva completato almeno 3 delle 4 fasi dello studio ed è stato incluso nella analisi di efficacia, il 96% dei pazienti è risultato compliant al trattamento (erano definiti complianti, i pazienti che avevano assunto almeno il 67% delle dosi previste del farmaco).

Il 12% dei pazienti ha interrotto il trattamento prima del termine dello studio, il 7,9% a causa degli eventi avversi. Di questi pazienti la maggior parte (11/15) stava assumendo il dosaggio più elevato di ranolazina.

In corso di trattamento si sono osservate alterazioni minori all'ECG dose-dipendenti, e si sono registrati allungamenti medi del QT compresi fra 6 e 14 ms rispetto a placebo. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa del prolungamento patologico del QTc.

Dei 191 pazienti arruolati, 143 hanno partecipato alla fase di estensione in aperto dello studio, in cui ranolazina in monoterapia è stata titolata ad un dosaggio di 750 mg x2/die, eventualmente aumentabile fino a 1.000 mg x2/die, con l'aggiunta se necessaria di altri antianginosi, sulla base della sintomatologia. L'80,4% e il 69,9% dei pazienti era ancora in trattamento con ranolazina, rispettivamente a 1 e 2 anni. Oltre il 70% dei pazienti assumeva il dosaggio più elevato (1.000 mg x2/die). La sopravvivenza ad 1 e 2 anni era, rispettivamente, del 96,3% (95%CI da 93,0% a 99,5%) e del 93,6% (95%CI da 89,3% a 98,0%).

- 2. (Studio CARISA)** Un secondo RCT, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, durato 12 settimane, ha valutato l'efficacia di ranolazina (750 mg o 1.000 mg x2/die) in 823 pazienti con angina cronica sintomatica, nonostante il trattamento con dosi standard di amlodipina, atenololo o diltiazem.⁶ Era permessa l'assunzione di nitrati sublinguali al bisogno.

La presenza di fattori che possono interferire con la lettura dell'ECG, un'anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia di grado NYHA III-IV, di sindrome coronarica acuta, o l'esecuzione di un intervento di rivascolarizzazione nei 2 mesi precedenti rappresentavano criteri di esclusione.

L'**esito primario** era rappresentato dalla durata dell'esercizio fisico al treadmill alla concentrazione valle di ranolazina (a 12 ore dalla somministrazione del farmaco).

Esiti secondari erano rappresentati dal tempo medio all'insorgenza dell'angina (valle e picco), dal tempo di comparsa di un sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST, dalla frequenza degli episodi anginosi e dal consumo di nitroglicerina sublinguale.

A 12 settimane, ranolazina si è dimostrata significativamente più efficace del placebo nel migliorare la durata dell'esercizio fisico misurata al tempo di valle (**esito primario**) e di picco (**un esito**

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

secondario), con una differenza rispetto al placebo di 24 secondi circa al tempo di valle per entrambi i dosaggi e di 34 e 26,1 secondi, rispettivamente per il dosaggio da 750 mg x2/die e 1.000 mg x2/die al tempo di picco.

Il tempo all'insorgenza di un attacco anginoso è risultato significativamente più lungo nei pazienti trattati con ranolazina (entrambi i dosaggi) rispetto a placebo (con una differenza da 26 a 29,7 secondi al tempo di valle e di 38 secondi al tempo di picco) e si è ridotto significativamente il numero di attacchi di angina (un attacco in meno/settimana sia con il dosaggio da 750 mg che da 1.000 mg) e il consumo di nitrati vs placebo.

Sono stati evidenziati modesti incrementi del QTc dose-dipendenti (6,1 ms per ranolazina 750 mg vs placebo e 9,2 ms per ranolazina 1000 mg vs placebo); non sono stati segnalati casi di torsione di punta. Non vi sono state differenze significative tra ranolazina e placebo per quanto riguarda pressione arteriosa e frequenza cardiaca.

La frequenza degli eventi avversi è stata del 26,4% con placebo vs 31,2% con ranolazina da 750 mg e 32,7% con ranolazina da 1000 mg. Gli eventi avversi più frequentemente segnalati (complessivamente fino al 7,3% dei pazienti trattati con ranolazina vs almeno lo 0,7% con placebo) sono stati stipsi, vertigini, nausea e astenia.

- 3. (Studio ERICA)** Un terzo RCT in doppio cieco, controllato con placebo, durato 6 settimane, ha valutato l'efficacia antianginosa di ranolazina (1.000 mg x 2/die) come terapia aggiuntiva in 565 pazienti con angina cronica e almeno 3 attacchi di angina alla settimana nonostante il trattamento con amlodipina alla dose massima raccomandata (10 mg/die).⁷ Il 45% dei pazienti utilizzava nitrati a lunga durata d'azione. Era permessa l'assunzione di nitrati sublinguali in caso di necessità.

La presenza di un'insufficienza cardiaca di classe NYHA IV, una storia di infarto del miocardio o angina instabile nei 2 mesi precedenti, la presenza di una miocardite acuta attiva, di una pericardite, di cardiomiopatia ipertrofica o di ipertensione non controllata rappresentavano criteri di esclusione. Sono stati, inoltre, esclusi i pazienti con una storia di torsione di punta e quelli che stavano assumendo farmaci che prolungano il QTc o che all'arruolamento presentavano un QTc > 500 ms.

L'**esito primario** era rappresentato dalla frequenza settimanale degli episodi di angina.

Gli **esiti secondari** erano rappresentati dal consumo settimanale di nitrati e dalla variazione rispetto al baseline del punteggio SAQ (Seattle Angina Questionnaire, questionario che valuta i 5 parametri: frequenza degli episodi anginosi, limitazione fisica, stabilità dell'angina, percezione della patologia e soddisfazione del paziente relativa al trattamento attribuendo un punteggio da 0 a 100).

Ranolazina è risultata significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza settimanale degli episodi anginosi (**esito primario**), che sono stati in media 2,9 con ranolazina vs 3,3 con placebo.

Il consumo medio settimanale di nitrati è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con ranolazina rispetto al placebo (2,03 vs 2,68 dosi/settimana) (**esito secondario**).

Per quanto riguarda i parametri emodinamici, la ranolazina non ha indotto variazioni clinicamente significative della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca rispetto a placebo.

Gli eventi avversi (AE) hanno avuto una frequenza del 39,9% con ranolazina vs 35,3% con placebo. Gli AE più comuni con ranolazina sono stati stipsi (8,9% dei pazienti trattati con ranolazina vs 1,8% con placebo), edemi periferici (5,7% con ranolazina vs 2,8 % con placebo), vertigini (3,9% con ranolazina vs 2,5% con placebo), nausea (2,8% con ranolazina vs 0,7% con placebo) e cefalea (2,8% con ranolazina vs 2,5% con placebo).

Studi in pazienti con sindromi coronariche acute senza soprallivellamento del tratto ST:

(Studio MERLIN TIMI36) Un RCT, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, durato una media di 348 giorni, ha valutato l'efficacia e la sicurezza della ranolazina in 6.560 pazienti con SCA senza soprallivellamento del tratto ST, in aggiunta a terapia standard.⁸

I pazienti con shock cardiogeno, innalzamento persistente del tratto ST, sottoposti con successo a rivascolarizzazione prima della randomizzazione, con epatopatia clinicamente significativa, in dialisi, in trattamento con farmaci che prolungano il QT, con anomalie dell'ECG che possono interferire con la lettura dell'Holter o con un'aspettativa di vita inferiore a 12 mesi sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere:

- ranolazina 200 mg ev in 1 ora seguiti da un'infusione alla velocità di 80 mg/h (40 mg/h se la clearance della creatinina era inferiore a 30 ml/min) per 12-96 ore. Al termine dell'infusione la terapia è stata continuata con la formulazione orale a rilascio prolungato (RP) al dosaggio di 1.000 mg x 2/die (nei pazienti in cui durante l'infusione si è reso necessario un aggiustamento della velocità, il dosaggio

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

della formulazione orale è stato ridotto a 750 mg, 500 mg o 375 mg x 2/die, sulla base della velocità finale di infusione)

- placebo

L'esito primario di efficacia era un esito composito, rappresentato da morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ischemia ricorrente.

Il principale **esito secondario** era rappresentato dalla comparsa di uno qualunque degli eventi che formavano l'esito composito primario. Altri esiti secondari valutati erano rappresentati dal fallimento del trattamento (definito come verificarsi dell'esito composito primario, infarto del miocardio, ischemia ricorrente, un Holter positivo per ischemia, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, un test da sforzo positivo) e dalla qualità della vita.

Non vi sono state differenze significative tra ranolazina e placebo né per quanto riguarda l'**esito primario** (21,8% dei pazienti trattati con ranolazina vs 23,5% con placebo; HR 0,92, 95% CI da 0,83 a 1,02) né per quanto riguarda il **principale esito secondario** (18,7% dei pazienti con ranolazina vs 19,2% dei pazienti con placebo; HR 0,96, 95% CI da 0,86 a 1,08) o la **percentuale di fallimenti del trattamento** (36,8% dei pazienti trattati con ranolazina vs 38,3% con placebo; HR 0,94, 95% CI da 0,87 a 1,02).

Nei pazienti trattati con ranolazina è risultato significativamente inferiore il rischio di ischemia ricorrente (RR 0,87, 95% CI da 0,76 a 0,99). Il rischio di peggioramento dell'angina è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con ranolazina (HR 0,77; 95% CI da 0,62 a 0,97), così come la necessità di ricorrere ad un incremento della terapia antianginosa (HR 0,80, 95% CI da 0,69 a 0,93).

L'8,8% dei pazienti trattati con ranolazina ha interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi vs il 4,7% con placebo. Gli eventi avversi più frequenti sono stati vertigini (13% dei pazienti con ranolazina vs 7% con placebo), nausea (9% vs 6%, rispettivamente), stitichezza (9% vs 3%, rispettivamente), sincope (3,3% vs 2,3%, rispettivamente).

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti considerazioni:

- viene puntualizzato che ranolazina è stata inserita in PTR come farmaco di terza linea nel trattamento di pazienti con angina cronica stabile, in associazione a un betabloccante / calcio antagonista / nitroderivato, dove la terapia antianginosa massimale con almeno 2 farmaci non ha controllato adeguatamente i sintomi. Si tratta di una condizione più restrittiva rispetto alle indicazioni attualmente autorizzate per questo farmaco secondo le quali ranolazina si colloca in seconda / terza linea nei pazienti non adeguatamente controllati dal trattamento con betabloccanti e/o calcio antagonisti o che non li tollerano.
- è presente in PTR anche ivabradina, autorizzata per il trattamento di pazienti con angina pectoris stabile che presentano intolleranza o controindicazione all'uso dei betabloccanti e/o dei calcio antagonisti, e considerata dalla CRF di 4° linea
- viene osservato che negli RCT che hanno valutato ranolazina, la posologia massima impiegata è stata di 1.000 mg x 2/die, mentre in scheda tecnica viene riportata una dose massima consigliata di 750 mg x 2/die; inoltre, negli studi che hanno valutato il farmaco nell'angina cronica stabile sono stati valutati esclusivamente esiti clinici surrogati, mentre nell'unico studio (nella sindrome coronarica acuta senza sovra livellamento del tratto ST) che ha valutato esiti clinicamente rilevanti il farmaco non è risultato più efficace del placebo
- inoltre, viene osservato che i pazienti arruolati negli studi dove ranolazina è stata valutata come terapia aggiuntiva erano in trattamento con un solo farmaco antianginoso e questo pone un problema di trasferibilità rispetto alle indicazioni per cui è stata inserita in PTR
- i pazienti che potrebbero giovare del trattamento con il farmaco sono un piccolo numero (approssimativamente 2-3 per singola Azienda) politrattati, sintomatici nonostante il trattamento antianginoso massimale e che non sono rivascolarizzabili oppure che sono rimasti sintomatici nonostante la rivascolarizzazione

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento di ranolazina in PT AVEN **limitatamente all'impiego come terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris**

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

cronica stabile, inadeguatamente controllati o intolleranti alla terapia antianginosa massimale con almeno due farmaci. Nel decidere a favore dell'inserimento in PT AVEN di ranolazina, la CF AVEN ne propone un monitoraggio attivo della prescrizione da parte dei Servizi Farmaceutici al fine di verificarne l'appropriatezza d'impiego e programma una prima valutazione dei risultati del monitoraggio da eseguire nella seduta della CF AVEN di giugno 2011. La CF AVEN si riserva di rivalutarne la permanenza in PT sulla base dei risultati del monitoraggio.

Bibliografia

1. Ranexa® Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati accesso: febbraio 2011.
2. Ranolazina. Documento CRF n. 123. Dicembre 2010.
3. Ranolazina. IsF giugno 2010.
4. Ranolazina. Dialogo sui Farmaci 2010; 4:176-7.
5. Chaitman BR et al. Anti-ischemic effects and long term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina: a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2004; 43::1375- 1382.
6. Chaitman BR et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipina, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic stable angina: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:309-16.
7. Stone PH et al.. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipina: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48:566-75.
8. Morrow DA et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA 2007; 297:1775-83.

III. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci

Data l'ora tarda, si decide di presentare nella prossima riunione i documenti prodotti dalla CRF.

La riunione si è conclusa alle ore 17:40.