

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LINAGLIPTIN A10BH05 (TRAJENTA®)

Presentata da: Dr. Francesco Bandiera – U.O.C. Medicina Interna – P.O. Sassari ASL1

In data Gennaio 2014

Per le seguenti motivazioni:

“Linagliptin rappresenta una opzione terapeutica innovativa e maneggevole come ultimo livello di trattamento del diabete tipo 2”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il Diabete mellito di tipo 2 (DM2) è un disordine metabolico la cui incidenza e prevalenza è in aumento nei paesi più sviluppati, associato ad un parallelo incremento dell'obesità. Il diabete mellito di tipo 2 è gravato da molteplici complicanze croniche che hanno un impatto significativo sulla qualità della vita degli affetti quindi richiede una assistenza medica e una azione educativa e di supporto continuative per la prevenzione delle complicanze acute e croniche. Il management del DM2 è guidato da algoritmi clinici elaborati e validati dalle principali Società scientifiche (American Diabetes Association, European Association etc) che sottolineano l'importanza di un corretto stile di vita (regime dietetico e attività fisica).

Il DM2 è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica generalmente progressivo, senza carenza assoluta di ormone, e che si instaura spesso su una condizione, più o meno grave, di insulino-resistenza su base multifattoriale. I pazienti affetti da DM2 presentano una carenza dei peptidi GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) e GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1), appartenenti alla classe delle incretine, un gruppo di ormoni gastrointestinali prodotti dalle cellule endocrine dell'intestino tenue in risposta al pasto. Essi determinano un incremento del rilascio di insulina da parte delle beta cellule pancreatiche. La insulino-resistenza e la inappropriata secrezione insulinica portano ad una compromissione della omeostasi glucidica e a una progressiva riduzione della funzione beta-cellulare.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Quando il controllo metabolico non viene raggiunto correggendo lo stile di vita, si ricorre all'uso di farmaci ipoglicemizzanti orali (OHA), sia per ridurre la resistenza insulinica (con insulinosensibilizzanti), sia per migliorare la risposta insulinica allo stimolo alimentare (con farmaci secretagoghi). Le linee guida definiscono la biguanide metformina il farmaco di prima scelta ma non stabiliscono univocamente il ruolo delle altre classi di farmaci e la gerarchia della loro progressiva introduzione nella gestione del DM2. Considerata l'ampia variabilità nel livello di carenza insulinica, gli studi clinici stanno investigando più intensamente l'uso della combinazione di OHA e insulina. La metformina, in uso da circa 50 anni, agisce riducendo la produzione di glucosio epatico e stimolando il consumo dello stesso a livello periferico. Il suo profilo rischio/beneficio è positivo; l'uso in

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

monoterapia è efficace anche nel ridurre le complicanze microvascolari, espone i pazienti a basso rischio di ipoglicemia, non determina significativo incremento ponderale. I principali effetti collaterali della metformina sono i disturbi gastrointestinali. Un effetto avverso raro ma potenzialmente fatale associato all'uso del farmaco è l'acidosi lattica, per la quale sono da considerare pazienti a rischio i soggetti con insufficienza renale (IRC). La metformina può essere associata alle restanti classi di OHA. Quando la monoterapia non consente di raggiungere un adeguato controllo glicemico, le alternative terapeutiche disponibili sono costituite da sulfaniluree, glitazoni, glinidi, acarbose, farmaci incretino-mimetici o insulina.

Le sulfaniluree (SU) stimolano la secrezione di insulina in maniera rapida e diretta; questo determina la maggiore propensione rispetto agli altri OHA a determinare ipoglicemia. I tiazolidindioni (TZD) combattono l'insulino-resistenza migliorando la risposta all'ormone a livello post-recettoriale. La combinazione dei vari OHA trae significato dalla varietà e dall'effetto sinergico dei meccanismi d'azione.

La recente comprensione del ruolo delle incretine ha portato alla sintesi di molecole dette incretino-mimetiche che hanno una azione sensibilmente differente degli altri agenti OHA poiché lo stimolo alla secrezione insulinica è glucosio-dipendente (mimano i meccanismi fisiologici), determinando un rischio di ipoglicemia inferiore rispetto ad altri farmaci. I peptidi nativi GIP e GLP-1 vengono rapidamente inattivati dall'enzima Dipeptidil Peptidasi-4 (DPP-4) e questa categoria di molecole comprende sia inibitori del DPP-4 che analoghi del GLP-1 non degradabili da parte delle dipeptidasi.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni:

in monoterapia

- nei pazienti inadeguatamente controllati solo con la dieta e l'esercizio fisico e per i quali la metformina non è appropriata a causa di intolleranza o è controindicata a causa dell'insufficienza renale.

in terapia di associazione

- in associazione con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a metformina in monoterapia, non forniscono un adeguato controllo della glicemia.
- in associazione con una sulfanilurea e con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a una terapia di associazione di questi due medicinali, non forniscono un adeguato controllo della glicemia.
- in associazione con insulina, con o senza metformina, quando tale regime in monoterapia, insieme a dieta ed esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo della glicemia.

Somministrazione: compresse per somministrazione orale, 5mg/die

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'insulino deficienza dei soggetti affetti da DM2 deriva in parte da una diminuzione dell'effetto delle incretine. Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4 quindi incrementa i livelli circolanti sia del GIP che del GLP-1 in seguito all'assunzione di cibo.

Sono stati esaminati studi di fase III della durata di 24 settimane e loro estensioni a 52 settimane che hanno

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

confrontato diverse opzioni (non saranno qui considerati studi vs placebo): linagliptin+metformina vs metformina, linagliptin+metformina+SU vs metformina+SU, linagliptin vs glimepiride, linagliptin+metformina+SU con insulina basale o loro combinazione vs metformina+SU con insulina basale o loro combinazione. In tutti gli studi l'endpoint primario è costituito dalla riduzione percentuale rispetto al basale di HbA1c. Tutti pazienti che nel gruppo di confronto erano stati sottoposti precedentemente ad altra terapia hanno seguito un wash out di sei settimane e un periodo di run in di due settimane con placebo. La variazione rispetto al basale della HbA1c è sempre risultata significativa dal punto di vista statistico per il braccio trattato con linagliptin alla 24ma settimana (media aggiustata tra -0,51% e - 0,69%). Disponiamo inoltre di una estensione in aperto di due anni sul confronto in monoterapia tra linagliptin e glimepiride che ha dimostrato il consolidamento dell'efficacia. I dati di safety non hanno mostrato differenze rispetto ai trattamenti di confronto in termini di eventi avversi seppure sia stata confermata la minore tendenza a causare ipoglicemia rispetto alle SU. Le condizioni generali d'uso dei DPP-4i sono valide anche per il linagliptin, ovvero: □ quando non venga raggiunto un soddisfacente controllo glicemico con il corretto stile di vita e le altre terapie farmacologiche a disposizione; □ quando le sulfaniluree e/o la metformina non siano raccomandate o risultino non tollerate (es frequenti episodi di ipoglicemia); □ prima di ricorrere ad un trattamento iniettivo (insulina o GLP-1a) o ad altre opzioni terapeutiche (glinidi, acarbose, pioglitazone); □ nei casi in cui la terapia iniettiva, se pur indicata, non sia attuabile per ragioni cliniche/gestionali.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Tra gli inibitori del DPP-4i sono in commercio nella EU: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin. Sul piano clinico l'efficacia dei farmaci incretino-mimetici è determinata da un'azione favorevole sulla iperglicemia con riduzione dei valori di emoglobina glicata (HbA1c) di entità sostanzialmente analoga a quella di altri ipoglicemizzanti orali (fra 0,6 e 0,8% per i DPP-4i e fra 0,8-1,5% per i GLP-1a), associata a una minore incidenza di episodi ipoglicemici (soprattutto rispetto ai farmaci secretagoghi e all'insulina), e ad una azione sul peso corporeo neutra. L'efficacia ipoglicemizzante dei DPP-4i, in particolare, è sovrapponibile a quella delle SU. Quando la clearance della creatinina o la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è <30ml/min la metformina è controindicata; tra i DPP-4i il sitagliptin e il vildagliptin sono controindicati in caso di IRC da moderata a grave, il saxagliptin va usato con cautela nella IRC grave e viene raccomandato un controllo periodico della funzionalità renale mentre linagliptin viene escreto a livello renale per <7% quindi non presenta alcuna controindicazione e non necessita di aggiustamenti posologici in caso di IRC di qualsiasi livello.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Posto che nessuno studio o metanalisi di studi ha dimostrato differenze significative in termini di mortalità totale o CV tra le classi di farmaci antidiabete.

Considerate le premesse di cui sopra, il linagliptin è non inferiore in termini di efficacia ma può essere usata anche nei pazienti con IRC di qualsiasi grado.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Tutti i principi attivi e le associazioni (eccetto linagliptin) sono presenti nel Prontuario Terapeutico Regionale con prescrizione su piano terapeutico specialistico e regime di erogazione mediante DPC.

Principio attivo	Specialità	Dose/die	Costo/die
A10BH05: Linagliptin	Trajenta 28 cpr 5mg € 39,48	5 mg	€ 1,316
A10BH01: Saxagliptin	Onglyza 28 cpr 5mg € 39,48	5mg	€ 1,316
A10BH01: Sitagliptin	Januvia 28cpr 100mg € 39,76	100 mg	€ 1,325
A10BH02: Vildagliptin	Galvus 56 cpr 50mg € 39,76	100 mg	€ 1,325

* da det. AIFA rinegoziazione prezzi Novembre 2013, I prezzi non considerano gli accordi economici con le farmacie convenzionate

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Linagliptin viene escreto a livello renale per <7% quindi non presenta controindicazione nel caso di pazienti con IRC di qualsiasi livello.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Agenzia Regionale per la salute – Regione Emilia Romagna “Linee guida terapeutiche n°5 – Aprile 2013 Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del Diabete
2. Australian Government - Therapeutic Good Administration “AUSPAR for linagliptin” – Settembre 2013
3. Groop P.H et al. “Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction” Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3460-8. doi: 10.2337/dc13-0323. Epub 2013 Sep 11
4. Gomis et al. “Long-term safety and efficacy of linagliptin as monotherapy or in combination with other oral glucose-lowering agents in 2121 subjects with type 2 diabetes: up to 2 years exposure in 24-week phase III trial followed by a 78-week open-label extension” Int J Clin Pract. 2012 Aug;66(8):731-740. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02975.x. Epub 2012 Jun 12
5. Barnett A.H et al. “Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo controlled trial” Lancet. 2013 Oct 26;382(9902):1413-23. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61500-7. Epub 2013 Aug 13

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

6. Del Prato S. et al. "Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patient inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, controlled trial" *Diabetes Obes Metab.* 2011 Mar;13(3):258-67. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01350.x
7. Groefe-Moody U. et al. "Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin" *Diabetes Obes Metab.* 2011 Oct;13(10):939-46. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01458.x
8. Haise T. et al. "Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients" *Diabetes Obes Metab.* 2009 Aug;11(8):786-94. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01046.x. Epub 2009 May 19.
9. Inzucchi S.E. et al. "Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)" *Diabetologia.* 2012 Jun;55(6):1577-96. doi: 10.1007/s00125-012-2534-0. Epub 2012 Apr 20.
10. Johansen O.E. et al. "Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme" *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Jan 10;11:3. doi: 10.1186/1475-2840-11-3
11. Owens D.R. et al. "Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study" *Diabet Med.* 2011 Nov;28(11):1352-61. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03387.x
12. Taskinen M.R. et al. "Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized. Double-blind, placebo controlled trial" *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jan;13(1):65-74. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x