

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LINAGLIPTIN/METFORMINA A10BD11 (JENTADUETO®)

Presentata da: Dr F. Bandiera – Direttore U.O.C. Medicina interna – P.O. SS. Annunziata ASL Sassari

In data Aprile 2014

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“L'associazione di linagliptin e metformina rappresenta un'opzione terapeutica efficace, che agevola la compliance nei pazienti con diabete tipo 2 che debbano assumere entrambi i principi attivi”.

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 quindi richiede una assistenza medica e un'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 insulino sensibilizzanti), 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 monoterapia è efficace anche nel ridurre le complicanze microvascolari, espone i pazienti a basso rischio di

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

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

L'associazione linagliptin+metformina è indicata nel trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti inadeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina come monoterapia, o già trattati con l'associazione di linagliptin e metformina; in associazione con una sulfanilurea (cioè terapia di associazione tripla) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti adulti inadeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina.

Somministrazione: compresse per somministrazione orale, due volte al dì.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'associazione linagliptin+metformina ha un meccanismo di azione complementare nel controllo glicemico. Linagliptin si lega all'enzima DPP-4 in maniera reversibile e porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva aumentando in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuendo la secrezione di glucagone. La metformina agisce diminuendo la gluconeogenesi e aumentando l'utilizzo periferico di glucosio e agisce solo in presenza di insulina endogena. Le principali evidenze riguardo efficacia e sicurezza dell'associazione provengono da quattro studi di fase III. In particolare riportiamo li esiti dello studio 1218.46 (Haak et al) che è un RCT multicentrico in doppio cieco vs placebo a gruppi paralleli, che confronta l'efficacia e la sicurezza di linagliptin (Lina) 2.5 mg + metformina (Met) 500 mg o Lina 2.5 mg + Met 1000 mg BID, con i componenti singoli metformina (500 mg or 1000 mg BID), e linagliptin (5 mg QD) per 24 settimane sia in pz naïve che già in trattamento ma con controllo inadeguato della glicemia. E' stato disegnato

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

come studio di superiorità. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da una estensione open-label per altre 24 settimane. I pz pretrattati con terapia ipoglicemizzante orale (OAD) sono stati sottoposti a 6 settimane di washout con 2 settimane di run-in con placebo. L'endpoint primario, come in tutti gli altri studi citati, è la variazione percentuale di HbA1c dal basale, endpoint secondari sono il FPG e il raggiungimento di HbA1c <7.0%. La randomizzazione è stata condotta stratificando i pazienti per HbA1c, inferiore o superiore a 8.5%, e per la terapia ipoglicemizzante orale (OAD) in uso al momento dell'arruolamento. In questo studio pivotale tutte e due le combinazioni di linagliptin 2.5 mg e metformina 500 mg e 1000 mg sono state superiori alle terapie con le single molecole. La differenza nella variazione di HbA1c dal basale alla settimana 24 è stata di -0.51% (95% CI -0.73, -0.30, $p<0.0001$) per Lina 2.5 + Met 1000 vs Met 1000, e -1.14% (95% CI -1.36, -0.92, $p<0.0001$) per Lina 2.5 + Met 1000 vs Lina 5 mg. La combinazione Lina 2.5 + Met 500 è stata superiore ad entrambe le componenti ($p<0.0001$ per tutti e due i confronti). L'inclusione di pazienti naïve non è congruente con l'indicazione dell'associazione (pazienti adulti inadeguatamente controllati alla dose massima di metformina). L'incidenza di eventi avversi gravi è stata più elevata nel gruppo trattato con metformina 1000 mg bid (4,1%) e del 2,1% per le dose di metformina 500 mg bid e linagliptin 5mg qb. Nell'estensione a 54 settimane si osserva una maggior percentuale di eventi avversi con l'associazione Lina 2,5+ Met1000 bid (8,2% vs 4,1% Met1000). E' in corso lo studio post-marketing CAROLINA che confronterà la sicurezza CV di linagliptin e glimepiride su 6000 pazienti ca. I risultati sono attesi nel 2018.

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 il 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. Non sono disponibili studi di confronto diretti tra i vari incretino mimetici per i quali è possibile inferire una non superiorità tra le diverse molecole. Relativamente alla metformina, considerata la controindicazione nei pazienti con IRC, l'associazione con una molecola adeguata a questa sottopopolazione come il linagliptin ne vanifica i vantaggi riportando le controindicazioni e limitazioni alla terapia con la sola biguanide.

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

L'associazione linagliptin/metformina non presenta particolare valore aggiunto se non in termini di una

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

potenziale migliore aderenza alla terapia, supponibile ma non comprovata, e di relativa utilità in ambiente ospedaliero. La singola molecola linagliptin inoltre è disponibile in mono somministrazione giornaliera. Il vantaggio delle nuove classi di analoghi del GLP-1 ed inibitori del DPP-4, rispetto ai classici ipoglicemizzanti sembra soprattutto legato alla riduzione o al non aumento ponderale e ad un minor rischio d'ipoglicemia rispetto alle sulfoniluree o all'insulina. Nei pazienti diabetici che non raggiungono il controllo glicemico con metformina, l'aggiunta di linagliptin ha una modesta efficacia nel ridurre l'emoglobina glicata senza aumento ponderale. Le incertezze sulla sicurezza a lungo termine della classe degli inibitori del DPP-4, l'assenza di evidenze sulla riduzione delle complicanze diabetiche, in particolare a livello cardiovascolare, e il suo elevato costo rispetto ad altri agenti ipoglicemizzanti quali sulfoniluree ne sconsigliano l'uso come prima scelta nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Specialità	Dose/die	*Costo/die
A10BH05: Metformina	Metformina 60 cpr 1000mg	2000mg	€ 0,08
A10BH05: Linagliptin	Trajenta 28 cpr 5mg	5mg	€ 1,27
A10BD11: Linagliptin/metformina	Komboglyze 56 cpr 2,5+1000mg	5mg+2000	€ 2,54

* prezzo massimo di cessione al SSN

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

L'associazione linagliptin/metformina non presenta particolare valore aggiunto, se non in termini di una potenziale migliore aderenza alla terapia, supponibile ma non comprovata, la limitata utilità in ambiente ospedaliero e il costo superiore rispetto ai singoli principi attivi.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1 Assessment Report redatto dall'European Medicines Agency, EPAR 2012.
- 2 Benford M, Milligan G, Pike J, Anderson P, Piercy J, Farmer FEND & IDF, 2005 Diabetes - EU Policy Recommendations. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with

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

- prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther.* 2012 Jan;29(1):26-40. doi: 10.1007/s12325-011-0096-z. Epub 2012 Jan 12.
- 3 Cantrell C, Eaddy MT, Shah MB, Regan TS, Sokol MC. Methods for evaluating patient adherence to antidepressant therapy: a real-world comparison of adherence and economic outcomes. *Med Care.* 2006;44 (4):300-3.
 - 4 Consoli A., Nicolucci A., Caputo S.. L'impatto del diabete in Europa e in Italia. Italian Barometer Diabetes Report 2012, EUPHA.
 - 5 Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of Linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 Aug 4;380(9840):475-83.
 - 6 Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jun;14(6):565-74. Studio 1218.46.
 - 7 Il diabete in Italia, ISTAT 24 settembre 2012.
 - 8 Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2011 May;2(2):101-21. doi: 10.1007/s13300-011-0002-3.
 - 9 Leichter SB, Thomas S. Combination medications in diabetes care: an opportunity that merits more attention. *Clin Diabetes.* 2003;21(4):175 - 8
 - 10 Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. 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. Studio 1218.18
 - 11 Imran SA, et al. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes* 2013; 37 (Suppl 1) : S31-S34.
 - 12 Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia 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). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-79.
 - 13 Harper W, et al. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37(Suppl 1): S61- S68.
 - 14 Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete. Gruppo multidisciplinare sui farmaci per il diabete Regione Emilia-Romagna. Linee guida terapeutiche n.5. Aprile 2013.
 - 15 Diabetes Management in General Practice. Guidelines for type 2 diabetes. Eighteenth edition 2012/13. Diabetes Australia. www.diabetesaustralia.com.au (accesso del 14.08.2013).
 - 16 Karagiannis T et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e1369 doi: 10.1136/bmj.e1369.

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

- 17 Butler PC et al: A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe?. Diabetes Care 2013; 36: 2118-25.
- 18 Johansen OE 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, 11: 3-10
- 19 Rosenstock R et al: Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. Diab Vasc Dis Res 2013; 10: 289-301.
- 20 Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2012 Sep;28(9):1465-74. PMID 22812186.
- 21 Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA 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 study. Diabetes Obes Metab 2011; 13(1):65-74.
- 22 Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. J Clin Pharm Ther. 2001;26(5):331-42.
- 23 Wertheimer AI, Morrison A. Combination drugs: innovation in pharmacotherapy. P&T. 2002;27(1):44-9.
- 24 Yurgin NR, Boye KS, Dilla T, et al. Physician and patients management of type 2 diabetes and factors related to glycemic control in Spain. Patient Prefer Adherence. 2008;2:87-95.