

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI SAXAGLIPTIN/METFORMINA A10BD10 (KOMBOGLYZE®)**

**Presentata da:** Dr. Luciano Carboni – U.O.C. Diabetologia – P.O. S.S. Trinità ASL8 Cagliari

**In data** Febbraio 2014

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*“L'associazione di saxagliptin 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

**Indicazioni:** saxagliptin/metformina, è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti adulti a partire di 18 anni di età con DM2 non adeguatamente controllato con

- a) il dosaggio massimo tollerato di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione saxagliptin e metformina in compresse separate
- b) in combinazione con insulina, quando l'insulina e la metformina da sole non forniscano un controllo glicemico adeguato
- c) in combinazione con una sulfonilurea quando la dose massima tollerata di metformina e della sulfonilurea non forniscano un controllo glicemico adeguato.

**Somministrazione:** compresse per somministrazione orale, due volte al dì saxagliptin di 2,5mg + metformina (1000 o 850mg).

**Effetti avversi e controindicazioni:** l'associazione saxagliptin/metformina è controindicata nei pazienti con IRC moderata o grave (clearance della creatinina <60 ml/min) e nei pazienti con insufficienza epatica

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'insulino deficienza dei soggetti affetti da DM2 deriva in parte da una diminuzione dell'effetto delle incretine. Saxagliptin 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. L'associazione saxagliptin/metformina è stata studiata per quanto riguarda efficacia e sicurezza solo nei suoi principi attivi, singolarmente, in sette studi randomizzati, controllati, in doppio cieco vs controllo (metformina e placebo) ottenendo la significatività statistica relativamente alla non inferiorità

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

riferita all'endpoint primario composito di rischio cardiovascolare nello studio multicentrico di Scirica et al. e con miglioramento statisticamente significativo nei vari lavori sulla add-on therapy con metformina (range di HbA1c e FGA). Non sono emerse differenze significative riguardo l'incidenza di eventi avversi tra i gruppi trattati con saxagliptin e i controlli. Pertanto queste risultanze possono essere estese alla combinazione saxagliptin/metformina.

### 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.

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

L'associazione saxagliptin/metformina non presenta alcun particolare valore aggiunto se non in termini di una potenziale migliore aderenza alla terapia, supponibile ma non comprovata, in un setting assistenziale comunque non critico. Vi è da rilevare inoltre che i singoli componenti sono disponibili in forme che consentono mono somministrazione giornaliera e che differiscono per le raccomandazioni relative al momento ideale per l'assunzione (saxagliptin la mattina e metformina la sera).

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Specialità	Dose/die	*Costo/die
A10BH05: Metformina	Metformina cpr da1000mg	2000mg	€ 0,08
A10BH01: Saxagliptin	Onglyza cpr da 5mg	5mg	€ 1,27
A10BD10: Saxagliptin/metformina	Komboglyze cpr da 2,5+1000mg	5mg	€ 2,54

\* prezzi ex factory comprensivi di sconto di legge

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

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

### MOTIVAZIONI

La Commissione ha provveduto a riesaminare la valutazione economica e esaminato il documento EMA/68074/2013 EMEA/H/C/002059 (Komboglyze - saxagliptin/metformina), che prevede la somministrazione del medicinale due volte al giorno, e pertanto conferma la valutazione economica e il non inserimento dell'associazione in PTR in quanto più costosa dei singoli principi attivi e perché le associazioni fisse sono di uso residuale in ospedale. Le uniche associazioni della stessa categoria inserite in PTR sono state inserite in ottemperanza all'Accordo Stato-regioni sui farmaci innovativi 28.10.2012.

### 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 saxagliptin/metformin” – Ottobre 2013
3. Scirica M. et al. “Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus” N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2.
4. De Fronzo R. 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 Sep;32(9):1649-55. doi: 10.2337/dc08-1984. Epub 2009 May 28.