

## **POSITION STATEMENT AMD – SID sulla terapia incretinica**

La terapia incretinica (con agonisti del recettore del GLP-1 o con gliptine) rappresenta una importante innovazione nel trattamento del diabete di tipo 2, portando vantaggi sia in termini di obiettivo glicemico (più facilmente raggiungibile) sia di riduzione degli effetti collaterali e, potenzialmente, di risparmio economico. Le linee guida nazionali e internazionali ne raccomandano un utilizzo più frequente e precoce, in considerazione del profilo favorevole in termini di sicurezza ed efficacia; ciononostante gli enti regolatori italiani hanno finora fortemente limitato il loro utilizzo. Le società scientifiche della Diabetologia italiana (AMD e SID) ritengono pertanto indispensabile un ampliamento delle possibilità di prescrivere tali farmaci, promuovendo l'appropriatezza prescrittiva mediante linee guida condivise che limitino il loro impiego ai casi in cui il rapporto costo benefici sia documentato.

### **Gestione del Diabete Mellito di tipo 2: l'esigenza di nuove opzioni terapeutiche**

Il Diabete Mellito di tipo 2 (DMt2) è una delle sfide più ardue per tutti i sistemi sanitari del pianeta, a causa della continua e inesorabile crescita della sua prevalenza, dipendente soprattutto dalla diffusione dell'obesità e dall'invecchiamento della popolazione. Si stima che entro il 2030, nei Paesi industrializzati, il DMt2 possa diventare la quarta causa di morte (1); Inoltre, tra le persone affette da diabete le patologie cardiovascolari sono da due a quattro volte più frequenti rispetto ai soggetti non diabetici di pari sesso ed età (2).

Alla base del DMt2, condizione multifattoriale complessa, vi sono principalmente una ridotta ed alterata produzione di insulina e la resistenza agli effetti biologici dell'insulina. Studi longitudinali hanno dimostrato l'esistenza di una stretta correlazione tra migliore controllo glicemico, ottenuto sin dalle prime fasi della malattia, e riduzione delle complicanze croniche del diabete (3, 4).

Una quota rilevante di pazienti con DMt2, peraltro, non raggiunge o non riesce a mantenere nel tempo il proprio obiettivo di compenso glicemico, a causa della perdita di efficacia dei trattamenti sin qui impiegati (5, 6). Obiettivo fondamentale della terapia del diabete è fornire un trattamento tempestivo, efficace e personalizzato in grado di garantire il raggiungimento di valori di emoglobina glicata (HbA1c) <7% (7). Un compenso glicemico insufficiente si associa, infatti, allo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari. Tale obiettivo deve essere conseguito con il minor tasso possibile di effetti collaterali.

Fino a pochi anni orsono la terapia farmacologica del diabete era basata pressoché esclusivamente sulla metformina, sui secretagoghi (sulfoniluree e glinidi), sui glitazoni (oggi solo pioglitazone) e sull'insulina, con l'inesorabile necessità di adeguamenti

posologici e potenziamenti nel tempo. Questi farmaci, tuttavia, inducono importanti e dimostrati effetti collaterali (tabella 1) che rendono spesso difficile il raggiungimento dell'obiettivo metabolico, limitandone l'efficacia o l'utilizzo (8). L'ipoglicemia, inoltre, si sta dimostrando come uno dei principali fattori di rischio per eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici (9, 10).

Tabella 1

### **Effetti collaterali dei farmaci per il Diabete Mellito di tipo 2 di seconda linea**

#### **secretagoghi (sulfoniluree, repaglinide) e insulina:**

- incremento ponderale
- ipoglicemie

#### **pioglitazone:**

- incremento ponderale
- ritenzione idrica e scompenso cardiaco
- fratture

Inoltre, i farmaci tradizionali non sempre sono in grado di correggere in modo razionale i multipli difetti che contribuiscono allo sviluppo e progressivo peggioramento della alterazione metabolica. In quest'ottica, trattamenti basati sul difetto fisiopatologico e con un migliore rapporto costo/beneficio sono auspicabili.

### **Agonisti del recettore del GLP-1 e gliptine: aspetti clinici**

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (ARGLP-1, exenatide e liraglutide) e le gliptine (inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 [DPP-4], enzima responsabile dell'inattivazione delle incretine: sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina), sono classi farmacologiche innovative. Questi farmaci assicurano una riduzione dell'HbA1c (0,8-1,5% per gli ARGLP-1; 0,6-0,8% per le gliptine, ref. 11) sovrapponibile a quella degli altri farmaci tradizionali, come dimostrato anche dal monitoraggio del registro AIFA. A fronte di una comprovata efficacia, queste molecole esercitano un effetto favorevole sul peso corporeo (riduzione con gli ARGLP-1; effetto neutro con le gliptine), un rischio praticamente assente di ipoglicemia, un effetto positivo sul profilo di rischio cardiovascolare (per gli ARGLP-1, ref. 12) ed una incidenza di effetti collaterali decisamente poco frequente (per le gliptine) o limitata a disturbi gastrointestinali, quali nausea, vomito e diarrea (per i soli ARGLP-1) come evidenziabile dal registro AIFA. Questo profilo favorevole è in larga parte spiegabile dal fatto che i farmaci incretinici stimolano la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente (tabella 2). Inoltre gli ARGLP-1, ripristinando la prima fase della secrezione insulinica, rallentando lo svuotamento gastrico ed inibendo la produzione di glucagone, esercitano un effetto favorevole sull'iperglicemia post-prandiale.

La combinazione di queste caratteristiche ha positive ripercussioni sulla qualità della vita e sull'autostima del paziente, sul compenso metabolico e sulla sua progressione

nel tempo, con la possibilità di garantire un controllo glicemico più persistente nel tempo e quindi posticipare l'introduzione della terapia insulinica (13). L'effetto sul profilo di rischio cardiovascolare è di particolare interesse ed attualmente oggetto di specifici studi controllati.

Tabella 2.

#### **Meccanismi d'azione dei farmaci incretinici**

- Stimolazione della secrezione insulinica glucosio-dipendente
- Soppressione della secrezione del glucagone in presenza di iperglicemia
- Rallentamento dello svuotamento gastrico (ARGLP-1), con riduzione del picco glicemico post-prandiale
- Riduzione dell'appetito e dell'apporto calorico (ARGLP-1)
- Ripristino della prima fase di secrezione insulinica (ARGLP-1)

Sulla scorta di queste caratteristiche i trattamenti basati sulle incretine sono stati a pieno titolo inseriti negli algoritmi terapeutici emanati da tutte le società scientifiche endocrino-diabetologiche internazionali. Gli enti regolatori hanno quindi il compito di trovare un'adeguata collocazione di queste molecole nei programmi sanitari, con l'obiettivo di massimizzare gli outcome clinici, pur nel rispetto del principio di razionalizzazione della spesa sanitaria. Questo obiettivo deve essere perseguito con l'appropriatezza prescrittiva.

#### **Le linee guida per il trattamento del diabete mellito di tipo 2**

Le linee guida e le raccomandazioni terapeutiche delle principali società scientifiche di tutto il mondo (14-17), AMD-SID comprese (7), hanno riconosciuto l'importanza degli ARGLP-1 e delle gliptine nel trattamento del DMt2. La maggioranza di queste raccomandazioni vedono l'introduzione degli ARGLP-1 come terapie di seconda o di terza linea (in generale, dopo fallimento della sola metformina o dell'associazione di metformina + sulfonilurea o pioglitazone), prima dell'avvio della terapia insulinica. Peraltro, l'Associazione Americana degli Endocrinologi Clinici (13) raccomanda il loro uso in monoterapia ed in prima linea in pazienti selezionati nei quali sia particolarmente importante limitare l'aumento del peso ed il rischio di ipoglicemie. I più moderni algoritmi terapeutici (18, 19), riconoscendo l'importanza fondamentale della precocità d'intervento e dell'individualizzazione del trattamento, propongono soluzioni calibrate sulle caratteristiche del paziente (età, comorbilità, peso, caratteristiche dell'iperglicemia, risposta ai vari farmaci, occupazione professionale) nell'ambito delle quali ARGLP-1 e gliptine possono trovare, grazie alle caratteristiche prima ricordate, specifiche indicazioni.

## **Agonisti del recettore del GLP-1 e gliptine: aspetti economici**

Come tutti i farmaci innovativi, i farmaci incretinici hanno un costo maggiore, esponendo il sistema sanitario al rischio di un aumento della spesa farmaceutica. A fronte di questo possibile incremento di spesa, è però opportuno considerare le possibili implicazioni cliniche ed economiche. Infatti lo studio ARNO (20), basato su un ampio numero di osservazioni, ha evidenziato come i costi assistenziali del diabete non consistano tanto nella spesa farmaceutica per il trattamento dell'iperglicemia, quanto in quella dei farmaci per il trattamento delle complicanze cardiovascolari e dei ricoveri per complicanze acute e croniche. Questi ultimi sono infatti responsabili, da soli, del 50% circa dei costi assistenziali del diabete, rispetto a meno del 10% della spesa legata ai farmaci. In questo contesto ci sembra utile sottolineare che le ipoglicemie da sulfoniluree o insulina rappresentano una frequente causa di ricovero per effetti collaterali da farmaci nelle persone con età superiore a 65 anni (21)

Una maggiore persistenza della efficacia terapeutica e la ritardata introduzione della terapia insulinica, per esempio, riduce i costi associati a quest'ultima, dovuti alla necessaria educazione da parte del personale sanitario, alla necessità di intensificare l'automonitoraggio glicemico e ad un numero ed una gravità maggiore degli episodi di ipoglicemia.

L'introduzione dei nuovi farmaci nella farmacopea italiana è avvenuta con l'obbligo del monitoraggio online da parte del prescrittore specialista. Questo processo si è associato ad un tetto di rimborsabilità (42 mln complessivi). Di fatto questa situazione ha limitato l'impiego di questa nuova categoria di farmaci, come appare ancor più evidente se si confrontano le percentuali di giorni di terapia nel 2010 nel nostro Paese (1,1%) con quelle registrate in Germania (8,6%), Francia (6,9%) e Spagna (10%) (22). Il recente aumento del 35% del tetto di rimborsabilità per i farmaci incretinici continuerà a rappresentare una forte limitazione alla possibilità di trattare tutti i pazienti che potrebbero beneficiare di questo approccio terapeutico, anche alla luce dell'introduzione prossimo-futura di nuove molecole. SID e AMD ritengono che si dovrebbero trovare soluzioni alternative al fine di non prevenire *a priori* l'impiego di farmaci innovativi. In quest'ottica sono disponibili esempi che potrebbero ispirare una soluzione ragionevole.

Una recente valutazione di *health technology*, richiesta dal Sistema Sanitario Nazionale britannico in previsione dell'aggiornamento delle linee guida per la gestione del DMt2 del *National Institute for Health and Clinical Excellence*, ha concluso dimostrando come la terapia con gli ARGLP-1 e quella con gliptine offrono un buon rapporto costo-efficacia, soprattutto se raffrontate con le alternative terapeutiche più comunemente utilizzate nella terapia di seconda o terza linea del DMt2 (rispettivamente: analoghi basali dell'insulina e pioglitazone) (23, 24). L'analisi ha anche dimostrato come l'aumento di 1 punto percentuale del peso comporti un aumento dei costi sanitari del 2-4%.

Sulla scorta della analisi costo/beneficio, il NICE ha emanato linee guida che contemplano l'utilizzo di gliptine e ARGLP-1 in alcune tipologie d'individui: le persone sovrappeso/obese (che si avvantaggerebbero di una riduzione dell'eccesso ponderale in ragione della presenza di comorbidità); pazienti diabetici con rischio elevato di ipoglicemie; pazienti fragili (anziani o persone che vivono sole; individui che svolgono occupazioni professionali a rischio); pazienti con intolleranza ai farmaci tradizionali; soggetti a rischio di discriminazioni lavorative in caso di terapia insulinica; pazienti con insufficienza renale cronica moderata.

Una possibile opzione, suggerita dalla NICE, è quella di vincolare la prosecuzione della terapia con ARGLP-1 ai soggetti che mostrino una risposta favorevole in termini di riduzione ponderale e/o di miglioramento del compenso glicemico; tale proposta è in linea con l'esigenza sempre più percepita di personalizzare gli obiettivi glicemici e il trattamento sulla base di un'accurata caratterizzazione del paziente ("fenotipizzazione").

### **Agonisti del recettore del GLP-1 e gliptine: una proposta**

La terapia incretinica può offrire un buon rapporto costo/efficacia se impiegata in categorie specifiche di pazienti con diabete mellito di tipo 2. In questi soggetti è possibile calcolare come l'aumento di spesa iniziale possa fornire un risparmio economico a lungo termine grazie alla riduzione dei costi assistenziali diretti e di ricovero. Per ottenere tali risparmi, tuttavia, è indispensabile garantire la prescrivibilità degli ARGLP-1 e delle gliptine ai pazienti nei quali i benefici terapeutici, inclusa la documentata riduzione delle complicanze acute e croniche, giustifichino l'incremento dei costi farmaceutici. L'attuale tetto di spesa non è in grado di garantire la prescrivibilità al paziente fragile, che svolge professioni a rischio, con fattori predittivi di rischio di grave ipoglicemia, in quello con intolleranza alla metformina.

La Società Italiana di Diabetologia e l'Associazione Medici Diabetologi si rendono immediatamente disponibili a collaborare all'elaborazione di linee guida condivise sull'uso di questi farmaci che prevedano indicazioni precise al loro uso (anche mediante un'apposita nota AIFA alla prescrivibilità di questi farmaci) costituire un osservatorio sull'appropriatezza prescrittiva, verificare gli outcomes della terapia. In questa prospettiva un valore aggiunto avrebbe la promozione delle cartelle cliniche informatizzate già in uso presso Medici di Medicina Generale e Diabetologia Specialistica, con la possibilità di scambio dati per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e degli outcomes della terapia.

### **Riferimenti bibliografici**

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4-14.
2. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332:73-78
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.

4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
6. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; AMD-Annals Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diabet Med.* 2010 Sep;27(9):1041-8.
7. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L; Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Apr;21(4):302-14.
8. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation.* 2008 Jan 22;117(3):440-9.
9. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010 Jan 8;340:b4909.
10. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Nov;19(9):604-12.
11. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):574-84.
12. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:215764.
13. Garber AJ. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am J Manag Care.* 2010 Aug;16(7 Suppl):S187-94.
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2009 Jan;52(1):17-30.
15. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct;15(6):540-59.
16. Adler AI, Shaw EJ, Stokes T, Ruiz F; Guideline Development Group. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2009 May 22;338:b1668.
17. Diabetes treatment algorithm from the Diabetes Current Care Guideline. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Accessed at [www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen\\_diabetes\\_en.html](http://www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_diabetes_en.html) on December 10th 2011
18. Del Prato S, LaSalle J, Matthaehi S, Bailey CJ. Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 295-304.
19. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A, on behalf of Associazione Medici Diabetologi (AMD). Personalizing treatment in type 2 diabetes: a smbg inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther* [in press]
20. Marchesini G, Forlani G, Rossi E, Berti A, De Rosa M; ARNO Working Group. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 May;21(5):339-46.
21. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011 Nov 24;365(21):2002-12.
22. <http://www.imshealth.com/portal/site/ims> accessed on December 10th, 2011
23. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(36):1-248.
24. Misurski D, Lage MJ, Fabunmi R, Boye KS. A comparison of costs among patients with type 2 diabetes mellitus who initiated therapy with exenatide or insulin glargine. *Appl Health Econ Health Policy.* 2009;7:245-254.