

Linee guida terapeutiche /5

Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete

**A cura del Gruppo Multidisciplinare
sui Farmaci per il Diabete
Regione Emilia-Romagna**

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci per il diabete mellito Tipo 2

Medici

Babini A.C. (AUSL di Rimini)
Cavani R. (AUSL di Modena)
Ciardullo A.V. (AUSL di Modena)
Ciavarella A. (AOSP-Universitaria di Bologna)
Cimicchi M.C. (AUSL di Parma)
Cioni G. (AUSL di Modena)
Coscelli C. (AOSP-Universitaria di Parma)
Di Bartolo P. (AUSL di Ravenna)
Di Pasquale A. (AUSL di Rimini)
Gavioli B. (AUSL di Rimini)
Giroladini R. (AUSL di Modena / Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER)
Marchesini Reggiani G. (AOSP-Universitaria di Bologna)
Manicardi E. (AOSP di Reggio Emilia)
Manicardi V. (AUSL di Reggio Emilia)
Masina M. (AUSL di Bologna)
Menozzi R. (AOSP-Universitaria di Modena)
Miselli M. (AUSL di Reggio Emilia)
Miselli V. (AUSL di Reggio Emilia)
Navazio A. (AUSL di Reggio Emilia)
Nizzoli M. (AUSL di Forlì)
Pasi E. (AUSL di Bologna / Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER)
Pelizzola D. (AUSL di Ferrara)
Piovaccari G. (AUSL di Rimini)
Portioli I. (AOSP di Reggio Emilia)
Ricco D. (AUSL di Reggio Emilia)
Salsi A. (AOSP-Universitaria di Bologna)
Santini C. (AUSL di Cesena)
Sforza A. (AUSL di Bologna)
Tomasi F. (AOSP-Universitaria di Ferrara)
Zavaroni D. (AUSL di Piacenza)
Zavaroni I. (AOSP-Universitaria di Parma)
Zocchi D. (AUSL di Bologna)

Metodologia e coordinamento

Nonino F. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER)
Magrini N. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER)
Marata A.M. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER)
Magnano L. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale RER)

Supporto bibliografico

Bassi C. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali – Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)
Sapigni E. (Servizio Politica del Farmaco)

.....
Il presente documento va citato come: Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci per il Diabete Regione Emilia-Romagna. **Nuovi Farmaci Incretino-mimetici per la cura del Diabete.** Linee guida terapeutiche n. 5. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, aprile 2013. <http://www.saluter.it>

Linee guida terapeutiche n.5 - aprile 2013

© Regione Emilia-Romagna 2013

Tutti i diritti riservati. La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Impaginazione: Barbara Paltrinieri, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale

I contenuti del documento sono aggiornati a: marzo 2013

Prossimo aggiornamento previsto: marzo 2015 (o prima di tale data qualora importanti evidenze disponibili, anche relative a molecole di nuova introduzione sul mercato, lo rendessero necessario)

Sintesi operativa

Scopo del presente documento è di individuare una strategia per un uso condiviso dei nuovi farmaci (incretino-mimetici) per la cura di persone adulte affette da diabete mellito tipo 2 (DM2), quando una monoterapia con metformina non è più sufficiente per raggiungere o mantenere un adeguato target di emoglobina glicosilata (HbA1c). Più specificamente, il documento si propone di produrre raccomandazioni terapeutiche regionali che definiscano:

- il ruolo in terapia degli incretino-mimetici in rapporto agli altri farmaci già disponibili (metformina, sulfaniluree, glitazoni, glinidi, insuline, acarbose);
- possibili criteri di scelta tra le 2 diverse classi di farmaci incretino-mimetici: inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4i) e analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 a).

Il documento non considera il ruolo dei farmaci incretino-mimetici in aggiunta a terapie di associazione con due o più farmaci. Non sono inoltre considerate le popolazioni pediatriche, le donne con diabete gestazionale e le persone con diabete mellito di tipo 1.

Le raccomandazioni sono rivolte a tutti i professionisti sanitari della Regione Emilia Romagna che prescrivono farmaci per il DM2 e sono state prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare (GdL), composto da rappresentanti delle figure cliniche coinvolte nel percorso di cura del DM2.

Il GdL ha seguito il metodo GRADE, definendo a priori (attraverso discussione informale) una serie di quesiti le cui risposte sono costituite dalle raccomandazioni, in relazione a un elenco di esiti (outcome) giudicati di importanza critica attraverso votazione.

Sintesi delle raccomandazioni

Raccomandazione 1 - Sulfaniluree (compresa la repaglinide)

**Positiva
debole**

Nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 in terapia con metformina che necessitano di un secondo ipoglicemizzante, le sulfaniluree dovrebbero essere utilizzate nella maggior parte dei casi.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★☆☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



bilancio benefico/rischi favorevole

Indicatore di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso per le sulfaniluree è **almeno il 60%** delle persone con DM2 che a un trattamento in monoterapia con metformina aggiungono un secondo farmaco orale (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia).

Raccomandazione 2 - Incretino-mimetici

**Positiva
debole**

Quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante, sia gli inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4i) sia gli analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 a) possono essere utilizzati in alcuni sottogruppi di persone adulte con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★☆☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



bilancio benefico/rischi favorevole

Indicatore di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso per gli incretino-mimetici è **fino al 30%** delle persone con DM2 che a un trattamento in monoterapia con metformina aggiungono un secondo farmaco orale (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia).

Raccomandazione 3 - DPP-4i e GLP-1a in specifici sottogruppi

NOTA. Le raccomandazioni 3A e 3B si riferiscono a situazioni in cui una persona con DM2, già in monoterapia con metformina, necessita dell'aggiunta di un secondo farmaco in quanto i valori glicemici non sono più controllabili con la sola metformina, tuttavia il medico ritiene che l'aggiunta di una sulfanilurea potrebbe comportare più rischi che benefici.

La raccomandazione 3C si riferisce alla situazione in cui una persona con DM2, già in bi-terapia con metformina + sulfanilurea, necessita della sostituzione della sulfanilurea con un farmaco diverso, in quanto continuare a somministrare sulfanilurea potrebbe comportare più rischi che benefici.

3A - Incretino-mimetici (in aggiunta alla monoterapia con metformina)

Positiva
debole

Sia DPP-4i, sia GLP-1a possono essere utilizzati nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 di **età inferiore o uguale a 65 anni** quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante e l'associazione con una sulfanilurea presenta un bilancio benefici/rischi dubbio (vedi commenti alla raccomandazione 1).

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



bilancio benefici/rischi favorevole

Indicatore di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata, ci si attende che **almeno il 60%** delle persone con DM2 che aggiungono alla metformina DPP4i o GLP-1a (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia) abbia una **età < =65 anni**.

3B - Incretino-mimetici (in aggiunta alla monoterapia con metformina)

Positiva
debole

Sia DPP4i, sia GLP-1a possono essere utilizzati nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 di **età superiore a 65 anni** quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante e l'associazione con una sulfanilurea presenta un bilancio benefici/rischi dubbio (vedi commenti alla raccomandazione 1).

Raccomandazione formulata sulla base di:

★☆☆☆ **evidenze considerate di qualità molto bassa**



bilancio benefici/rischi favorevole

Indicatore di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata, ci si attende che **non oltre il 40%** delle persone con DM2 che aggiungono alla metformina un DPP4i o GLP-1a (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia) abbia una **età >65 anni**.

3C - Incretino-mimetici (in sostituzione della sulfanilurea in duplice terapia con metformina)

Positiva
debole

Nei pazienti in trattamento con associazione di metformina e sulfaniluree che presentano un bilancio benefici/rischi dubbio o che hanno presentato eventi avversi alle sulfaniluree (vedi commenti alla raccomandazione 1) sia DPP-4i, sia GLP-1a possono essere utilizzati in sostituzione alle sulfaniluree.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★☆☆ **evidenze considerate di qualità molto bassa**



bilancio benefici/rischi favorevole

Indicatore di uso atteso

sulla base della raccomandazione formulata, ci si attende un tasso di utilizzo di DPP4i e GLP-1a in associazione a metformina **e/o** a sulfaniluree **non superiore al 5%** delle persone con DM2 che nell'anno precedente erano in trattamento in bi-terapia con metformina + sulfaniluree.

Indice

Introduzione	6
Metodologia	8
Quesito 1 Quali sono le opzioni terapeutiche nelle persone con DM2 in cui non si ottiene un adeguato controllo metabolico mediante la metformina?	9
Quesito 2 Quale è il ruolo in terapia dei farmaci incretino-mimetici rispetto ai trattamenti già esistenti (sulfaniluree, glitazoni, insuline)?	10
Quesito 3 Quali sono i possibili criteri di scelta tra i vari farmaci incretino-mimetici disponibili?	11
Quesito 4 Ci sono i presupposti per l'uso degli incretino-mimetici in monoterapia?	14
Analisi delle evidenze scientifiche disponibili sui principali outcome Farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete mellito tipo 2	15
Bibliografia	20
Allegato 1. Farmaci incretino-mimetici registrati in Italia per il trattamento del diabete mellito tipo 2: indicazioni registrate	24
Allegato 2. Farmaci incretino-mimetici e insufficienza renale	27
Allegato 3. Metodologia e strategie di ricerca	28

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle malattie cronic-degenerative più diffuse nella popolazione ed è gravato da molteplici complicanze croniche che hanno un impatto significativo sia sull'attesa che sulla qualità della vita delle persone affette. Il DM2 richiede una assistenza medica continuativa e una azione educativa e di supporto per la persone affette con lo scopo di prevenire le complicanze acute e di ridurre il rischio di complicanze croniche. La cura del DM2 è complessa e comprende la gestione di molte altre problematiche oltre al controllo glicemico.

Da un punto di vista fisiopatologico il DM2 è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica che in genere progredisce nel tempo senza portare a una carenza assoluta di ormoni, e che si instaura spesso su una condizione, più o meno grave, di insulino-resistenza su base multifattoriale. [AMD-SID 2011]

La insulino-resistenza e la inappropriata secrezione insulinica portano ad una compromissione della omeostasi glucidica e a una progressiva riduzione della funzione beta-cellulare del pancreas.

Trattamento del diabete mellito tipo 2

La terapia del DM2 inizia dalle modifiche degli stili di vita mirate a ridurre il peso corporeo - e quindi la insulino-resistenza - e a migliorare di conseguenza la performance cardiovascolare (CV). Quando la sola modifica degli stili di vita non è più sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico, il ricorso ai farmaci ha lo scopo sia di ridurre la resistenza insulinica (mediante l'impiego di farmaci insulinosensibilizzanti), sia di migliorare la risposta insulinica allo stimolo alimentare (mediante l'impiego di farmaci *secretagoghi*).

Secondo le più recenti linee guida [ADA 2013, NICE 2009] nella persona con DM2 neodiagnosticato il farmaco di prima scelta è la metformina.

La **metformina** è una biguanide, la cui azione ipoglicemizzante è legata prevalentemente alla riduzione della produzione epatica di glucosio e alla stimolazione della utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti periferici.

La metformina è stata studiata per molti anni su migliaia di persone con DM2 incluse in numerosi studi clinici i cui risultati hanno mostrato un rapporto beneficio/rischio nettamente positivo. In monoterapia ha mostrato di ridurre il rischio di complicanze microvascolari, è associata a un basso rischio di ipoglicemie, e non provoca incrementi del peso corporeo [UKPDS 33].

Gli effetti positivi sono mantenuti anche in

combinazione con farmaci secretagoghi, con glitazoni e con DPP-4i.

I principali effetti collaterali associati al trattamento con metformina sono i disturbi gastrointestinali (diarrea e meteorismo) che possono essere minimizzati iniziando la somministrazione del farmaco a basso dosaggio. Un effetto avverso raro ma potenzialmente fatale associato all'uso del farmaco è l'acidosi lattica, che può essere evitata non utilizzando la metformina nelle persone a rischio, in particolare se affette da compromissione della funzionalità renale.

Quando la monoterapia con metformina, in aggiunta a modifiche degli stili di vita, non consenta di raggiungere o mantenere un adeguato target di HbA1c, le alternative terapeutiche disponibili sono costituite da sulfaniluree, glitazoni, glinidi, acarbose, GLP-1 a, DPP-4i o insulina.

Nuovi farmaci incretino-mimetici

Le persone con DM2 presentano una carenza dei due peptidi GIP (*Gastric Inhibitory Polypeptide*) e GLP-1 (*Glucagon-like Peptide-1*), appartenenti alla classe degli incretino-mimetici, 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 indotto dal pasto, provocando anche un rallentamento dello svuotamento gastrico, e quindi della velocità di assorbimento delle sostanze contenute nei cibi. Questi due peptidi concorrono anche alla soppressione post-prandiale del rilascio di glucagone e al controllo della glicemia post-prandiale [Nauck 1996].

La migliore comprensione di queste caratteristiche di GIP e GLP-1 ha portato negli ultimi anni a ipotizzare un possibile ruolo delle sostanze di tipo incretinico nella terapia del DM2.

Un aspetto molto interessante di queste molecole è che, a differenza degli altri agenti ipoglicemizzanti orali disponibili, esse possiedono una azione non "ipoglicemizzante", bensì "antiiperglicemizzante". Poiché l'azione di stimolo alla secrezione insulinica degli incretino-mimetici è glucosio-dipendente, esse determinano un rischio di ipoglicemia inferiore rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti [Nauck 1996] (in particolare secretagoghi: sulfoniluree e glinidi) e alla insulina.

Un'altra caratteristica degli incretino-mimetici importante nel trattamento del DM2 è l'induzione di un senso di sazietà determinato dal

rallentamento dello svuotamento gastrico [Wettergren 1993]. Tale meccanismo sottende anche ad alcuni degli effetti collaterali più frequentemente associati all'uso degli incretino-mimetici: nausea e vomito.

I peptidi nativi GIP e GLP-1 vengono rapidamente inattivati dall'enzima Dipeptidil Peptidasi-4 (DPP-4), e quindi – essendo dotati di una emivita di pochi minuti - non sono utilizzabili in terapia [Gallwitz 2000, Deacon 2000]. Da qui è nata la necessità di sviluppare inibitori dell'enzima DPP-4 che consentano un prolungamento della emivita del GLP-1 nativo, oppure analoghi (o "mimetici") del GLP-1 non degradabili da parte delle dipeptidasi.

Del gruppo degli inibitori del DPP-4 (DPP-4i) fanno parte e sono attualmente disponibili sitagliptin [Charbonnel 2006], vildagliptin [Bosi 2007], saxagliptin [DeFronzo 2009]. Linagliptin [Taskinen 2011] è di imminente immissione in commercio e, alla chiusura del presente documento, in fase di valutazione da parte dell'AIFA. Del secondo gruppo di analoghi o mimetici del GLP-1 (GLP-1a) fanno parte exenatide (*incretino-mimetico*) [DeFronzo 2005] e liraglutide (*incretino-analogo*) [Zinman 2009]. Altri incretino-mimetici sono in via di sviluppo (lixisenatide) [Ratner 2010] o in fase di registrazione (alogliptin) [DeFronzo 2008, Neumiller 2011].

Sul piano clinico l'efficacia dei farmaci incretino-mimetici è rappresentata da una azione favorevole sulla iperglicemia, con riduzione dei valori di 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 (DPP-4i) o favorevole (GLP-1a), con calo ponderale.

Il contesto prescrittivo

Negli ultimi anni sono state introdotte in com-

mercio:

- 6 incretino-mimetici (4 DPP-4i: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin; e 2 GLP-1a: exenatide e liraglutide)
- 2 associazioni contenenti un DPP-4i (sitagliptin o vildagliptin) e metformina

Tutti i principi attivi e le associazioni (eccetto, al momento della chiusura del presente documento, linagliptin) sono presenti nel Prontuario Terapeutico Regionale con prescrizione su piano terapeutico specialistico e obbligo di erogazione mediante distribuzione diretta. Nei prontuari terapeutici delle Aree Vaste della Regione Emilia-Romagna figurano i singoli principi attivi e le associazioni precostituite, fatta eccezione per queste ultime nel prontuario della Area Vasta Emilia Nord.

Liraglutide e saxagliptin sono attualmente sottoposti a monitoraggio mediante registro AIFA.

Per exenatide, sitagliptin e vildagliptin, e per le associazioni con metformina non è più richiesto il monitoraggio mediante registro AIFA e sono disponibili i risultati di tale monitoraggio. La prescrizione di questi farmaci è soggetta alla compilazione di piano terapeutico AIFA *web-based*.

Il contesto normativo: farmaci per il diabete e patente di guida

Con DM 59 del 18 aprile 2011 [GU 2011] sono stati introdotti:

- l'obbligo di verificare, ai fini del rilascio/rinnovo della patente, la terapia assunta dalle persone con diabete e se include farmaci che possono causare ipoglicemie gravi
- limitazione alla durata della validità della patente più restrittivi per le persone con diabete che assumono tali farmaci.

Decreto Ministeriale 59 del 18 aprile 2011

"...per i candidati o conducenti affetti da diabete mellito in trattamento solo dietetico, o con farmaci che non inducono ipoglicemie gravi, come metformina, inibitori dell'alfa-glicosidasi, glitazoni, analoghi o mimetici del GLP-1, inibitori del DPP-IV in monoterapia o in associazione tra loro, il limite massimo di durata di validità della patente di guida, in assenza di complicanze che interferiscano con la sicurezza alla guida, può essere fissato secondo i normali limiti di legge previsti in relazione all'età."

"In caso di modifiche della terapia farmacologica durante il periodo di validità della patente di guida di veicoli sia di Gruppo 1 che di Gruppo 2, con aggiunta di farmaci che possono indurre ipoglicemia grave (insulina o farmaci orali "insulino-stimolanti" come sulfaniluree o glinidi); ricorre l'obbligo di segnalazione all'Ufficio Motorizzazione civile per l'adozione del provvedimento di cui all'articolo 128 del Codice della strada..."

Metodologia

Le raccomandazioni sono state prodotte, secondo il metodo GRADE, a partire dalla condivisione in seno al GdL di alcune problematiche rilevanti, espresse in forma di quesiti, riguardo alle scelte terapeutiche nei pazienti in cui la mono-terapia con metformina non sia più sufficiente a garantire adeguati valori glicemici.

Nel formulare le raccomandazioni il GdL ha tenuto in considerazione una serie di esiti clinici (*outcome*) rilevanti per le persone affette da DM2. Da un elenco di *outcome* potenzialmente rilevanti, il GdL ha formalmente selezionato, attraverso votazione, quelli definiti come "critici" (cioè indispensabili per giudicare la rilevanza di un intervento sanitario), rispetto ai quali valutare efficacia e sicurezza dei farmaci considerati. Gli *outcome* devono considerare sia il potenziale beneficio sia il potenziale rischio dell'intervento di interesse.

Gli *outcome* con punteggio medio complessivo compreso tra 7 e 9 sono stati definiti "critici"; quelli con punteggio medio tra 4 e 6 "importanti ma non critici"; quelli con punteggio medio minore di 4 "non importanti".

Per ciascuna raccomandazione sono stati messi a punto indicatori che consentiranno di monitorare nel tempo la prescrizione dei farmaci oggetto delle raccomandazioni nella Regione Emilia Romagna. La rilevazione degli indicatori verrà effettuata con cadenza annuale a partire dal 2013.

Le raccomandazioni contenute in questo documento sono state formulate a partire dai quesiti elencati precedentemente, analizzando le prove scientifiche disponibili relativamente a ciascuno degli *outcome* di beneficio e di danno riportati in *tabella 1*.

Per maggiori dettagli sulla metodologia seguita, vedi Allegato 3 (pag.28).

Tabella 1. *Outcome giudicati di importanza critica attraverso votazione da parte del gruppo di lavoro, relativamente a efficacia e sicurezza dei farmaci per il DM2.*

Voto medio complessivo per outcome

Beneficio	
Riduzione delle complicanze CV (IMA, ictus, scompenso cardiaco)	8,3
Riduzione di tutte le complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia)	8,3
Riduzione della mortalità da cause CV	8,1
Riduzione nella frequenza di amputazioni	7,8
Controllo della HbA1c	7,7
Riduzione della mortalità totale	7,4
Peso corporeo *	6,5
Danno	
Aumento della mortalità totale	8,8
Aumento della mortalità da cause CV	8,7
Aumento delle complicanze CV (IMA, ictus, scompenso cardiaco)	8,7
Frequenza di ipoglicemie gravi (che richiedono un intervento di terzi)	8,4
Aumento della incidenza di tumori (tiroide e pancreas)	7,8
Aumento della incidenza di pancreatite acuta	7,6
Frequenza di ipoglicemie sintomatiche	7,3

*L'*outcome* "peso corporeo" aveva ottenuto una votazione media complessiva insufficiente per l'inclusione tra gli *outcome* critici; tuttavia il GdL ha ritenuto di considerarlo ugualmente, vista la sua importanza nella pratica clinica per il management del DM2.

Quesito 1

Quali sono le opzioni terapeutiche nelle persone con DM2 in cui non si ottiene un adeguato controllo metabolico mediante la metformina?

RACCOMANDAZIONE 1 - Sulfaniluree*

Nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 in terapia con metformina che necessitano di un secondo ipoglicemizzante, le sulfaniluree dovrebbero essere utilizzate nella maggior parte dei casi.

Raccomandazione “**positiva debole**” formulata sulla base di evidenze di qualità **bassa**, e su un rapporto benefici/rischi definito **favorevole** dal GdL

[* Viene accomunata a questo gruppo anche la repaglinide]

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha considerato favorevolmente la lunga esperienza nell'uso delle sulfaniluree, la loro buona efficacia ipoglicemizzante e un rapporto benefici/rischi complessivamente favorevole pur considerando la maggior frequenza di ipoglicemie per questa classe di farmaci in particolare quando ci si propone un target di HbA1c basso prossimo alla normalità.

Per tali ragioni ha ritenuto che il suo utilizzo possa essere raccomandabile nella maggior parte delle persone con DM2. Considerata la maggiore frequenza di ipoglicemia associata a questi farmaci, il GdL suggerisce:

- un atteggiamento prudente in particolari categorie di persone con DM2 che per l'attività lavorativa che svolgono possono avere danni gravi per sé e per gli altri in seguito all'insorgenza di un episodio ipoglicemico;
- di scegliere – nelle persone con DM2 di età >75 anni, in particolare se con patologie croniche clinicamente rilevanti - un target di HbA1c meno stringente rispetto a quello di 53 mmol/mol (7%) raccomandato nelle popolazioni più giovani; in questi casi nella scelta di un target glicemico meno stringente vanno considerati: età, stato cognitivo, funzione renale, e aspettativa di vita [Kirkman 2012; Pogach 2004; Sinclair 2011; Whitmer 2009]. Poiché per la fascia di età > 75 anni non esistono evidenze che mostrano correlazioni tra specifici valori target di HbA1c ed esiti clinici (mortalità, eventi CV maggiori), al fine di ridurre il rischio di complicanze acute (ipoglicemie o iperglicemie sintomatiche) e di rapido declino dell'autonomia funzionale (capacità di svolgere autonomamente le attività della vita quotidiana, legata alla integrità dello stato fisico, cognitivo e affettivo), il GdL suggerisce in tutte le persone con DM2 di età >75 anni un target, da decidere caso per caso, compreso tra 58,5 mmol/mol (7,5%) e 70 mmol/mol (8,5%).

- cautela nell'utilizzo di sulfaniluree in persone affette da DM2 con ripetuti episodi di ipoglicemia o con un episodio di ipoglicemia grave nel corso di un trattamento stabilizzato. Nella maggior parte degli studi viene definito “grave” un episodio ipoglicemico che non può essere gestito autonomamente dalla persona con DM2.

Indicatore di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso per le sulfaniluree è **almeno il 60%** delle persone con DM2 che a un trattamento in monoterapia con metformina aggiungono un secondo farmaco orale (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia).

Incidenza MET+SULF

anno in corso

≥ 60%

Incidenza MET+2° farmaco

Numeratore: numero di persone con DM2 che nell'anno precedente a quello in cui viene fatta la rilevazione assumevano monoterapia con metformina, e che nell'anno in corso hanno ricevuto per la prima volta almeno 2 prescrizioni di metformina + sulfanilurea

Denominatore: numero di persone con DM2 che nell'anno precedente a quello in cui viene fatta la rilevazione assumevano monoterapia con metformina, e che nell'anno in corso hanno ricevuto per la prima volta almeno 2 prescrizioni di metformina + un secondo farmaco.

La tracciatura rispetto all'anno precedente si rende necessaria in quanto la popolazione di interesse è solamente quella che è passata da una mono- a una biterapia.

MET = metformina; **SULF** = sulfaniluree

La popolazione di riferimento è costituita dagli assistiti in carico alle ASL, e non dai residenti.

Quesito 2

Quale è il ruolo in terapia dei farmaci incretino-mimetici rispetto ai trattamenti già esistenti (sulfaniluree, glitazoni, insuline)?

RACCOMANDAZIONE 2 - Incretino-mimetici

Quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante, sia gli inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4i) sia gli analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 a) possono essere utilizzati in alcuni sottogruppi di persone adulte con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione “**positiva debole**” formulata sulla base di evidenze di qualità **bassa**, e su un rapporto benefici/rischi definito **favorevole** dal GdL

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

L'efficacia ipoglicemizzante di DPP-4i e GLP-1a è sostanzialmente sovrapponibile a quella delle sulfaniluree.

Rispetto ai DPP-4i, i GLP-1a producono una riduzione della HbA1c di poco superiore.

Il rapporto benefici/rischi di DPP-4i e GLP-1a è stato giudicato favorevole, soprattutto per quanto riguarda un minore rischio di ipoglicemie rispetto alle sulfaniluree.

Quando la clearance della creatinina o la velocità di filtrazione glomerulare stimata (VFG) è <30ml/min la metformina è controindicata e quindi l'associazione fra metformina e DPP-4i o GLP-1a non può essere effettuata.

I DPP-4i invece possono essere somministrati anche in caso di insufficienza renale, riducendone opportunamente la dose quando la compromissione della funzione renale è grave. Fa eccezione il linagliptin che può essere utilizzato senza modifica della dose.

L'unica situazione clinica in cui i DPP-4i possono essere utilizzati in monoterapia è l'insufficienza renale con VFG <30ml/min. Il sitagliptin, attualmente possiede indicazione registrata e rimborsabilità SSN sia in monoterapia, sia in associazione con insulina, in persone con DM2 dializzate. Il vildagliptin può essere usato con cautela in monoterapia in pazienti con insufficienza renale grave o con malattia renale in stadio terminale ma, al momento della chiusura del presente documento, non possiede la rimborsabilità SSN.

Il GdL ha ritenuto ancora limitate le conoscenze sulla tollerabilità di DPP-4i e GLP-1a nel lungo termine e sulla loro efficacia in alcune categorie di persone con DM2, in particolare gli anziani (età >75 anni), in quanto fortemente sottorappresentati negli studi.

Per tali ragioni ha ritenuto di raccomandarne un utilizzo orientato ai sottogruppi di persone con DM2 maggiormente rappresentate negli studi clinici.

Indicatore di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso per gli incretino-mimetici è **fino al 30%** delle persone con DM2 che aggiungono un secondo farmaco orale a un trattamento in monoterapia con metformina (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia).

Incidenza MET+INCR

anno in corso

≤ 30%

Incidenza MET+2° farmaco

Numeratore: numero di persone con DM2 che nell'anno precedente a quello in cui viene fatta la rilevazione assumevano monoterapia con metformina, e che nell'anno in corso hanno ricevuto per la prima volta almeno 2 prescrizioni di metformina + farmaci incretino-mimetici.

Denominatore: numero di persone con DM2 che nell'anno precedente a quello in cui viene fatta la rilevazione assumevano monoterapia con metformina, e che nell'anno in corso hanno ricevuto per la prima volta almeno 2 prescrizioni di metformina + un secondo farmaco.

La tracciatura rispetto all'anno precedente si rende necessaria in quanto la popolazione di interesse è solamente quella che è passata da una mono- a una biterapia.

INCR = farmaci incretino-mimetici; **MET** = metformina

La popolazione di riferimento è costituita dagli assistiti in carico alle ASL, e non dai residenti.

Quesito 3

Quali sono i possibili criteri di scelta tra i vari farmaci incretino-mimetici disponibili?

RACCOMANDAZIONE 3 - DPP-4i e GLP-1a in specifici sottogruppi

NOTA. Le tre raccomandazioni che seguono si riferiscono a diverse situazioni cliniche che potrebbero presentarsi nel corso di un trattamento con farmaci per il DM2.

Le prime due raccomandazioni (3A e 3B) sono riferite a situazioni in cui una persona con DM2, già in monoterapia con metformina, necessita dell'**aggiunta** di un secondo farmaco in quanto i valori glicemici non sono più controllabili con la sola metformina, tuttavia il medico ritiene che l'aggiunta di una sulfanilurea potrebbe comportare più rischi che benefici.

La terza raccomandazione (3C) è riferita alla situazione in cui una persona con DM2, già in bi-terapia con metformina + sulfanilurea, necessita della **sostituzione** della sulfanilurea con un farmaco diverso, in quanto continuare a somministrare sulfanilurea potrebbe comportare più rischi che benefici.

3A - Incretino-mimetici (in aggiunta alla monoterapia con metformina)

Sia i DPP-4i sia i GLP-1a possono essere utilizzati nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 di **età inferiore o uguale a 65 anni** quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante e l'associazione con una sulfanilurea presenta un bilancio benefici/rischi dubbio (vedi commenti alla raccomandazione 1).

Raccomandazione "**positiva debole**" formulata sulla base di evidenze di qualità **bassa**, e su un rapporto benefici/rischi definito **favorevole** dal GdL.

3B - Incretino-mimetici (in aggiunta alla monoterapia con metformina)

Sia i DPP4i sia i GLP-1a possono essere utilizzati nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 di **età superiore a 65 anni** solo quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante e l'associazione con una sulfanilurea presenta un bilancio benefici/rischi dubbio (vedi commenti alla raccomandazione 1).

Raccomandazione "**positiva debole**" formulata sulla base di evidenze di qualità **molto bassa**, e su un rapporto benefici/rischi definito **favorevole** dal GdL.

3C - Incretino-mimetici (in sostituzione della sulfanilurea in duplice terapia con metformina)

Nei pazienti in trattamento con metformina + sulfaniluree che presentano un bilancio benefici/rischi dubbio o che hanno presentato eventi avversi alle sulfaniluree (vedi commenti alla raccomandazione 1), sia i DPP-4i sia i GLP-1a possono essere utilizzati in sostituzione alle sulfaniluree.

Raccomandazione "**positiva debole**" formulata sulla base di evidenze di qualità **bassa**, e su un rapporto benefici/rischi definito **favorevole** dal GdL.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

I DPP-4i/GLP-1a rappresentano una alternativa terapeutica alle sulfaniluree in persone con DM2 a rischio di episodi ipoglicemici, o che hanno presentato ripetuti episodi ipoglicemici lievi o un episodio ipoglicemico grave (vedi punti 1 e 3 - Raccomandazione 1).

Considerazioni sull'età

Il Gruppo di Lavoro ha considerato che negli studi sui farmaci incretino-mimetici la maggior parte delle persone con DM2 arruolate aveva meno di 65 anni.

I DPP-4i/GLP-1a vanno pertanto utilizzati con cautela nelle persone con DM2 di età > 65 anni in quanto questa popolazione è fortemente sottorappresentata negli studi clinici.

Le due raccomandazioni 3 A e 3 B, pur esprimendo lo stesso concetto, sono mantenute distinte in quanto la qualità delle evidenze disponibili (secondo il metodo GRADE) è diversa: "bassa" quando ci si riferisce a persone con età < = 65 anni e "molto bassa" riferendosi a persone con età > 65 anni.

Nel produrre gli indicatori di monitoraggio delle due raccomandazioni il Gruppo di Lavoro ha inoltre individuato tassi di uso atteso diversi a seconda dell'età (più alto tra le persone < = 65 anni)

Considerazioni sulla scelta del farmaco

I DPP-4i andrebbero preferenzialmente considerati:

- quando le sulfaniluree non sono raccomandate (vedi "Raccomandazione 1") o risultano non tollerate (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 è attuabile per ragioni cliniche/gestionali

I GLP-1a andrebbero preferenzialmente considerati:

- quando le sulfaniluree non sono raccomandate (vedi "Raccomandazione 1") o risultano non tollerate (ipoglicemia)
- in persone affette da DM2 con BMI >=35, per sfruttarne gli effetti favorevoli sul peso
- quando, per ragioni cliniche, non si ritiene di ricorrere alla insulina

Indicatori di uso atteso

Raccomandazione 3A — Sulla base della raccomandazione formulata, ci si attende che **almeno il 60%** delle persone con DM2 che aggiungono alla metformina DPP4i o GLP-1a (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia) abbia una età < = 65 anni (*per ridurre il "rumore di fondo" dei dati, in questo indicatore verranno considerati i pazienti con età compresa tra 45 e 65 anni*).

$$\frac{\text{Prevalenza MET+INCR} \leq 65 \text{ anni}}{\text{anno in corso}} \geq 60\%$$

Prevalenza MET+INCR

Numeratore: numero di persone con DM2 di età < = 65 anni che nell'anno in cui viene fatta la rilevazione hanno

ricevuto almeno 2 prescrizioni di metformina + farmaci incretino-mimetici.

Denominatore: numero di persone con DM2 che nell'anno in cui viene fatta la rilevazione hanno ricevuto almeno 2 prescrizioni di metformina + farmaci incretino-mimetici.

INCR = farmaci incretino-mimetici; **MET** = metformina.

La popolazione di riferimento è costituita dagli assistiti in carico alle ASL, e non dai residenti.

Raccomandazione 3B — Sulla base della raccomandazione formulata, ci si attende che **non oltre il 40%** delle persone con DM2 che aggiungono alla metformina DPP4i o GLP-1a (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia) abbia una età > 65 anni.

$$\frac{\text{Prevalenza MET+INCR} > 65 \text{ anni}}{\text{anno in corso}} \leq 40\%$$

Prevalenza MET+INCR

Numeratore: numero di persone con DM2 di età > 65 anni che nell'anno in cui viene fatta la rilevazione hanno ricevuto almeno 2 prescrizioni di metformina + farmaci incretino-mimetici.

Denominatore: numero di persone con DM2 che nell'anno in cui viene fatta la rilevazione hanno ricevuto almeno 2 prescrizioni di metformina + farmaci incretino-mimetici.

INCR = farmaci incretino-mimetici; **MET** = metformina

La popolazione di riferimento è costituita dagli assistiti in carico alle ASL, e non dai residenti.

Raccomandazione 3C — Sulla base della raccomandazione formulata, ci si attende un tasso di utilizzo di DPP4i e GLP-1a in associazione a metformina **e/o*** a sulfaniluree **non superiore al 5%** delle persone con DM2 che nell'anno precedente erano in trattamento in bi-terapia con metformina + sulfaniluree. (*vedi nota pag.13*)

$$\frac{\text{Incidenza MET+SULF+INCR}}{\text{anno in corso}} \leq 5\%$$

Prevalenza MET+SULF

Numeratore: numero di persone con DM2 che nell'anno precedente a quello in cui viene fatta la rilevazione assumevano biterapia con metformina + sulfaniluree, e che nell'anno in corso hanno ricevuto per la prima volta almeno 2 prescrizioni di metformina + sulfaniluree + farmaci incretino-mimetici.

Denominatore: numero di persone con DM2 che nell'anno precedente a quello in cui viene fatta la rilevazione

zione avevano ricevuto almeno 2 prescrizioni di metformina + sulfaniluree

INCR = farmaci incretino-mimetici; **MET** = metformina;

SULF = sulfaniluree

La popolazione di riferimento è costituita dagli assistiti in carico alle ASL, e non dai residenti.

NOTA RELATIVA ALL'INDICATORE D'USO ATTESO

Tra i pazienti che da un anno all'altro passano da un regime con metformina + sulfanilurea a un regime con metformina + sulfanilurea e/o + farmaci incretino-mimetici non è possibile distinguere chi **aggiunge** un incretino-mimetico come 3° farmaco da chi invece **sostituisce** la sulfanilurea con un incretino-mimetico rimanendo in un regime di biterapia.

Tale limitazione dipende dalla strutturazione dei flussi di dati prescrittivi regionali.

Poiché in questo documento non vengono formulate raccomandazioni relative alla scelta di un 3° farmaco orale in aggiunta a metformina e sulfaniluree, la prescrizione di farmaci in triplice associazione non verrà sottoposta a monitoraggio.

L'indicatore di uso atteso sopra descritto, relativo alla raccomandazione 3C, verrà comunque integrato da un calcolo degli andamenti prescrittivi di metformina, sulfaniluree e altri farmaci per l'anno in corso, rispetto all'andamento prescrittivo generale delle sulfaniluree dell'anno precedente. (vedi figura 1)

Specificamente verranno calcolate:

- prevalenza nell'anno in corso di prescrizioni contenenti sulfanilurea e metformina in associazione con incretino-mimetici, insulina o altro, e
- prevalenza prescrittiva di sulfaniluree (in monoterapia o in qualsiasi combinazione con altri farmaci) nell'anno precedente.

Tali tassi consentiranno di monitorare nel tempo l'andamento di ciascun farmaco usato in associazione con sulfaniluree e di individuare marcate variazioni da un anno all'altro.

Prevalenza MET+SULF+INS (anno in corso)	Prevalenza MET+SULF+INCR (anno in corso)	Prevalenza MET+SULF+altro (anno in corso)
Prevalenza SULF in qualsiasi associazione o in monoterapia (anno precedente)	Prevalenza SULF in qualsiasi associazione o in monoterapia (anno precedente)	Prevalenza SULF in qualsiasi associazione o in monoterapia (anno precedente)

Figura 1. Schema per il calcolo degli andamenti prescrittivi di metformina, sulfaniluree e altri farmaci per l'anno in corso, rispetto all'andamento prescrittivo generale delle sulfaniluree dell'anno precedente.

Poiché questi indicatori avranno semplicemente lo scopo di monitorare eventuali macro-tendenze, non verrà stabilito un valore atteso di riferimento.

Quesito 4 Ci sono i presupposti per l'uso degli incretino-mimetici in monoterapia?

In risposta a questo quesito il Gruppo di Lavoro non ha formulato raccomandazioni poiché, al momento della chiusura di questo documento, l'unico ambito di utilizzo dei farmaci incretino-mimetici in monoterapia riguarda i pazienti affetti da DM2 con intolleranza alla metformina o con insufficienza renale.

Per una trattazione più specifica di questo aspetto si rimanda alle motivazioni e commenti della raccomandazione 2 (pag.10) e all'Allegato 2 (pag.27)

Analisi delle evidenze scientifiche disponibili sui principali outcome

Farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete mellito tipo 2

Quando la monoterapia con metformina non consenta di raggiungere o mantenere un adeguato target di HbA1c, le alternative terapeutiche disponibili sono costituite da sulfaniluree, glitazoni, glinidi, incretino-mimetici o insulina.

Il gruppo di lavoro ha esaminato le prove di efficacia e sicurezza sui vari farmaci disponibili per la terapia del DM2, in relazione a ciascuno degli outcome votati: mortalità totale; mortalità da cause CV; complicanze CV (IMA, ictus, scompenso cardiaco); complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia); amputazioni; riduzione della HbA1c.

Strategia terapeutica da attuare quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante o quando l'associazione con una sulfanilurea non è tollerata.

Sono state considerate due RS: una della Agenzia Canadese per il Farmaco (CADTH) del 2010 [CADTH 2010], e una della Agenzia Statunitense AHRQ del 2011 [AHRQ 2011]. Per le caratteristiche specifiche di ciascuna RS si rimanda all'allegato 2 (pag. 26) Entrambe le revisioni giungono a conclusioni simili per quanto concerne la valutazione della qualità metodologica degli studi, definita come "bassa" o "molto bassa", soprattutto perché la durata degli studi e la loro numerosità campionaria non sono adeguate a dimostrare differenze statisticamente significative rispetto alle complicanze a lungo termine del DM2. La RS che ha considerato esclusivamente studi testa-a-testa [AHRQ 2011] segnala inoltre una scarsa precisione dei risultati dei singoli trials in quanto spesso capita che, almeno in uno dei bracci non si sono registrati eventi.

Benefici

Mortalità totale e cardiovascolare, complicanze microvascolari, amputazioni

Nessun singolo studio o metanalisi di studi ha dimostrato differenze significative in termini di mortalità totale o CV per alcuna classe di farmaci antidiabete.

Una meta-analisi che ha cumulato i risultati di 53 RCT sui DPP-4i (oltre 13.000 trattati), suggerisce che l'uso di questi farmaci è associato a un rischio significativamente minore di eventi avversi CV maggiori rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti (MH-OR: 0,689; 95%CI 0.528 -0.899). Gli autori tuttavia invitano a interpretare con cautela questi risultati, in quanto nessuno degli studi inclusi nella metanalisi

possedeva gli eventi CV come outcome primario, e la loro durata media era troppo breve per consentire di trarre conclusioni sulla reale sicurezza CV dei DPP-4i [Monami 2011 B].

Una recente metanalisi pubblicata sul BMJ [Karagiannis 2012] ha mostrato che tra DPP-4i e metformina, sulfaniluree, liraglutide e pioglitazone non vi sono differenze riguardo alla mortalità globale, mentre l'incidenza di eventi avversi gravi è significativamente inferiore tra i persone affette da DM2 trattate con DPP-4i rispetto a chi assume pioglitazone e paragonabile a quella associata all'uso di altri farmaci per il diabete.

I dati disponibili non consentono inoltre di trarre alcuna conclusione sulla efficacia dei farmaci ipoglicemizzanti nel ridurre la frequenza delle amputazioni, in quanto non vi sono studi clinici potenziati per rilevare differenze su questo outcome. Dalle RS disponibili non è possibile trarre conclusioni nemmeno sull'impatto a lungo termine delle terapie con diverse classi di ipoglicemizzanti sulla frequenza di complicanze microvascolari.

HbA1c

Le RS esaminate mostrano che tutti i farmaci ipoglicemizzanti producono una riduzione di circa 11 mmol/mol (un punto percentuale) della concentrazione di HbA1c, senza differenze tra le varie classi [AHRQ 2011, CADTH 2010].

Una metanalisi focalizzata solo sui confronti tra farmaci non-insulinici [Phung 2010] mostra riduzioni di simile entità.

Lo studio UKPDS 80 (estensione prospettica dello RCT UKPDS) ha mostrato come in persone con DM2 neo-diagnosticato, rispetto alla sola dieta, una strategia terapeutica intensiva mediante sulfaniluree e insulina produce un beneficio su outcomes clinici (eventi microvascolari, IMA e mortalità globale) a 10 anni, anche dopo la scomparsa delle differenze in termini di HbA1C tra i due gruppi [Holman 2008]. Risultati analoghi si sono notati anche nella coorte di altri RCT, come ad esempio lo studio STENO-2 [Gaede 2008].

Essi hanno dimostrato di possedere un effetto positivo sul compenso metabolico (valutato ovviamente, anche per la durata contenuta degli studi, come variazione dei livelli di HbA1c) sovrapponibile a quello delle altre classi di farmaci (sulfaniluree, glinidi, glitazoni) e che si aggira su 8,8-13,2 mmol/mol (0.8 -1.2 punti percentuali) con un effetto lievemente superiore per gli analoghi del GLP-1a. [Neumiller 2011; Pratley 2010]. Una metanalisi

si focalizzata sui DPP-4i fornisce stime di analoga entità [Monami 2010].

Nella RS della AHRQ una analisi cumulativa tra gruppi di trattamento da studi diversi suggerisce che – in aggiunta alla metformina - la riduzione della HbA1c ottenibile con un GLP-1a è statisticamente superiore a quella ottenibile utilizzando DPP-4i, con una differenza cumulativa tra gruppi di -6,6 mmol/mol (-0.6%) [IC 95% da -0.8% a -0.4%]. [AHRQ 2011]

Rischi

Ipoglicemia

Il rischio più comunemente associato alla terapia con farmaci ipoglicemizzanti è la ipoglicemia. Negli studi clinici gli episodi ipoglicemici vengono in linea di massima distinti in "gravi" e "lievi", a seconda che le manifestazioni associate al calo della glicemia richiedano o meno l'intervento di terzi per assistere la persona con diabete. La definizione di ipoglicemia è tuttavia molto variabile tra studi diversi, e complessivamente la qualità metodologica degli studi da cui è possibile estrapolare i dati relativi alle ipoglicemie è bassa, sia a causa di difetti nel disegno e nella conduzione degli studi, sia a cause della eterogeneità nella classificazione degli episodi ipoglicemici tra i vari studi. Considerando le ipoglicemie totali, indipendentemente dalla gravità, la distribuzione della frequenza di episodi ipoglicemici non è omogenea tra le diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti; esse sono infatti più frequenti tra i persone affette da DM2 trattate con insulina, glinidi e sulfaniluree, e meno frequenti tra i persone con DM2 trattate con inibitori della alfa-glucosidasi, glitazoni, DPP-4i e GLP-1a. Considerando invece solo le ipoglicemie gravi, si vede che sono molto rare (circa il 2% di tutti gli episodi ipoglicemici), e in molti studi (44 bracci di trattamento su 50 considerati in una RS [CADTH 2010]) il numero degli eventi è zero in almeno uno dei bracci di trattamento. Ciò impedisce di ottenere stime precise e attendibili e la qualità dei dati in nostro possesso si abbassa ulteriormente, soprattutto se consideriamo solo gli studi testa-a-testa, cioè con un trattamento attivo in entrambi i bracci in add-on alla metformina [AHRQ 2011]. La rarità degli eventi gravi potrebbe anche dipendere dalle limitazioni degli studi (troppo brevi, troppo poco numerosi). Ciò impedisce di stimare se la differenza osservata tra diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti relativamente alle ipoglicemie totali si mantenga anche relativamente alle ipoglicemie gravi.

Vista l'importanza degli episodi ipoglicemici tra i rischi da considerare e un possibile legame tra episodi ipoglicemici ed eventi CV, il gruppo di lavoro ha ritenuto opportuno prendere in esame alcuni altri studi (ri-analisi dei dati di grandi trial già inclusi nelle RS che abbiamo

sopra descritto) focalizzati sulla relazione tra episodi ipoglicemici e rischio CV.

Essi mostrano che vi è un legame diretto tra frequenza delle ipoglicemie e la frequenza dei decessi da causa CV, ma non è chiaro se la ipoglicemia rappresenta un fattore causale di eventi CV o semplicemente un indicatore di vulnerabilità per eventi avversi di vario tipo, tra cui quelli CV [Zoungas 2010; Frier 2011]. Va ricordato che la maggior parte delle informazioni a nostra disposizione riguardo a questo aspetto derivano da studi che hanno reclutato persone con DM2 di lunga durata e con elevato rischio CV.

La nuova unità di misura della HbA1c

Finora i valori di laboratorio relativi alla emoglobina glicosilata (HbA1c) sono stati espressi come dato percentuale, in accordo con i test per la determinazione utilizzati nei principali studi che hanno valutato la correlazione dei livelli di glicata con il rischio di complicanze micro e macrovascolari nel DM1 e nel DM2.

Recentemente l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) ha predisposto un nuovo standard per la determinazione dei valori di HbA1c, sulla base del quale i risultati di laboratorio sono espressi in mmol/mol e tutti i Paesi vi si stanno lentamente adeguando: pertanto a breve anche in Italia i risultati di laboratorio saranno espressi con questa unità di misura.

Una formula permette di convertire i valori di glicata espressi in percentuale nel valore corrispondente in mmol/mol:

$$\text{HbA1c(mmol/mol)} = [\text{HbA1c}(\%) - 2,15] \times 10,929$$

La tabella seguente riporta i risultati in mmol/mol corrispondenti all'intervallo 6,0% - 10%:

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)
6,0	42
6,5	48
7,0	53
7,5	59
8,0	64
9,0	75
10,0	86

Pancreatite e tumori pancreatici

Il rischio di pancreatite acuta associato all'uso di DPP-4i è stato ripetutamente suggerito da diversi studi osservazionali, anche se revisioni retrospettive di ampie casistiche non hanno confermato con certezza questo sospetto.

Va innanzitutto ricordato che nelle persone con DM2 – indipendentemente dal tipo di trattamento – il rischio di sviluppare una pancreatite è valutato fino a tre volte superiore che nel non diabetico [Noel 2009]. Negli 88 casi di pancreatite acuta (2 dei quali emorragici o necrotizzanti) associata a uso di sitagliptin, e nei 6 casi di pancreatite acuta emorragica o necrotizzante associata all'uso di exenatide segnalati negli USA in fase post-marketing e rivisti dalla FDA, sono stati rilevati quasi sempre altri fattori di rischio associati come calcolosi colecistica ed etilismo, tuttavia l'ente regolatorio statunitense ha rafforzato i foglietti informativi di exenatide e sitagliptin enfatizzando il rischio di pancreatiti potenzialmente gravi, anche emorragiche (segnalate dopo l'introduzione sul mercato della exenatide) [FDA 2009, FDA 2008]. Nel monitoraggio AIFA i casi di pancreatite acuta segnalati sono stati complessivamente 10 su oltre 80.000 piani terapeutici, sei dei quali in corso di trattamento con exenatide (su oltre 21.000 piani terapeutici). [AIFA 2010] E' possibile che la sintomatologia gastrointestinale frequentemente osservata in corso di trattamento con exenatide possa condurre ad un aumento del numero delle diagnosi di casi che sarebbero rimasti subclinici (bias di identificazione).

Uno studio osservazionale di coorte con oltre 25 mila americani che avevano ricevuto exenatide nel periodo 2005-2007, confrontata con oltre 230.000 diabetici in trattamento con altri ipoglicemizzanti orali, ha escluso una associazione tra uso di exenatide e insorgenza di pancreatite acuta, malgrado le persone con DM2 della coorte exenatide fossero prevalentemente obesi ed assumessero più farmaci per il trattamento del diabete. [Dore 2011]

Una analisi del database FDA sugli eventi avversi segnalati post-marketing tra il 2004 e il 2009, limitato ad alcune specifiche condizioni morbose, ha mostrato che la terapia con exenatide (OR = 10.68, 95% CI 7.75-15.1) e con sitagliptin (OR = 6.74; 4.61-10.0) si associava ad un rischio di pancreatite acuta molte volte superiore rispetto ad altre terapie [Elashoff 2011]. La stessa analisi suggeriva una associazione statisticamente significativa tra uso di exenatide (OR = 2.7) e sitagliptin (OR = 2.7) e cancro del pancreas e tra exenatide e cancro della tiroide (OR = 4.73). Una nuova analisi dello stesso database condotta su tutti gli eventi e tutti i farmaci prescritti

alle persone con diabete ha messo in luce che l'aumento delle segnalazioni di pancreatite e tumori del pancreas con exenatide e sitagliptin era largamente effetto di un notoriety bias generato dagli alert del FDA, pur concludendo che il problema merita ancora attenzione [Raschi, 2011].

Una meta-analisi basata su 38 studi clinici (oltre 14.000 persone con DM2) focalizzata sulla sicurezza del DPP-4i vildagliptin rispetto ad altri farmaci per il DM2 ha mostrato che la terapia con vildagliptin non è associata ad aumentato rischio di pancreatite rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti orali [Ligueros-Saylan 2010]. Va tuttavia ricordato che tutti gli autori dello studio sono dipendenti della ditta che produce vildagliptin, e che non vengono spiegati i criteri di reperimento e selezione degli studi inclusi nella metanalisi.

Nel caso di liraglutide, il rischio di pancreatite, negli studi registrativi, anche se scarso in termini assoluti, è risultato superiore rispetto ai farmaci di confronto. [Parks 2010]

Pur con le limitazioni di analisi retrospettive su segnalazioni spontanee, gravate dal rischio di fattori di confondimento (ad esempio l'obesità che di per sé è un fattore di rischio per pancreatite), e degli studi osservazionali, la forte associazione tra pancreatite e uso di GLP-1a mostrata in alcuni studi non va sottovalutata ed è stata oggetto di attenzione anche da parte degli Enti regolatori che – pur non avendo imposto alcuna restrizione d'uso dei GLP-1a e dei DPP-4i – hanno preso provvedimenti specifici. Nel marzo 2012 l'AIFA, di concerto con l'EMA, ha infatti emanato una comunicazione a tutti gli operatori sanitari riguardo al rischio di pancreatite acuta e di ipersensibilità (anafilassi e angioedema) nelle persone con DM2 in trattamento con saxagliptin, aggiornando il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del farmaco Onglyza® [AIFA 2012].

Non vi sono dati da studi clinici che confermino il sospetto di un aumento di tumori pancreatici o tumori tiroidei.

Tumori della tiroide

Di scarsa rilevanza – vista la rarità nelle casistiche disponibili – ma da considerare al momento della prescrizione, il rischio di patologie tiroidee a carico delle cellule C con liraglutide, in parte derivato da studi nell'animale da esperimento. Nessun monitoraggio della calcitonina, marker di possibile sviluppo di neoplasie midollari della tiroide [Costante 2007], è stato richiesto dagli enti regolatori. L'associazione riscontrata da nello studio di Elashoff [Elashoff 2011] sul database degli eventi avversi FDA tra exenatide (non sitagliptin) e tumori tiroidei (di natura non specificata) non ha trovato seguito in alcuno studio clinico osservazionale.

Peso corporeo

Un altro aspetto che diversifica nettamente gli incretino-mimetici dagli altri ipoglicemizzanti orali (tranne la metformina) è l'effetto sul peso che è neutro o lievemente favorevole nel caso degli inibitori del DPP-4 e favorevole nel caso degli analoghi.

Poiché l'obesità è un fattore di rischio CV indipendente, gli effetti positivi sul peso corporeo degli incretino-mimetici sono oggetto di attenta considerazione.

Il rapporto AIFA mostra una riduzione media di peso del 2% in persone affette da DM2 con peso medio di circa 90 Kg (range 85,5-91,4). [AIFA 2010] Tutti gli altri farmaci che secondo le principali LG possono essere aggiunti alla metformina (tranne l'acarbiosio), provocano un aumento del peso corporeo di vario grado e con differenti meccanismi, peggiorando così l'insulino-resistenza ed il rischio CV delle persone con DM2.

Il meccanismo con cui queste molecole riducono il peso corporeo è complesso, [Waugh 2010] ma numerosi studi hanno evidenziato un rapporto non significativo tra durata ed intensità della nausea e calo ponderale solo nel caso di soggetti che presentano una nausea severa (circa il 4-5% dei trattati) [Jendle 2009, Heine 2005].

Un ruolo importante viene svolto sicuramente dal rallentamento dello svuotamento gastrico, particolarmente evidente con gli analoghi e dal conseguente senso di sazietà. Meno dimostrato un possibile ruolo diretto sui centri della sazietà a livello centrale, caratteristica peraltro posseduta dal GLP-1 nativo [Drucker 2006]

Nel caso dei GLP-1a, il trattamento sia con exenatide che con liraglutide ha determinato una riduzione di peso già nelle prime settimane di trattamento che si è poi mantenuto per tutta la durata degli studi. Nel caso di exenatide la riduzione assoluta è risultata compresa tra un minimo di -1,6 kg e un massimo di -4.2 kg [Neumiller 2011, Davis 2007]. Nel caso di liraglutide il calo di peso nei vari studi registrati (LEAD, Liraglutide Effect and Action in Diabetes) ha raggiunto il valore massimo entro le 16 settimane e si è mantenuto fino a 52 settimane. Il calo è stato compreso tra -1,8 e -2,8 Kg quando il farmaco è stato aggiunto alla metformina (studio LEAD 2) [Jendle 2009].

Lo studio registrativo LEAD 6 [Buse 2009] è l'unico studio di confronto tra i due GLP-1a attualmente disponibili e ha dimostrato che, in persone affette da DM2 trattate con exenatide che erano arrivate allo steady-state del loro calo ponderale dopo 26 settimane, il passaggio a liraglutide permetteva un ulteriore calo sia dell'HbA1c che del peso (studio esteso a 52 settimane), suggerendo probabilmente un effetto più duraturo di questa ultima vs. exenatide sul calo ponderale.

Esaminando le RS che hanno cumulato i dati dei singoli studi si nota che alcune classi di farmaci antidiabete producono un maggiore aumento del peso, in particolare insulina, sulfaniluree e glitazoni. Gli intervalli di confidenza delle stime di confronto diretto sono tuttavia ampi e non consentono di stabilire con precisione se tra questi farmaci vi siano differenze in termini di incremento ponderale. Anche nelle RS gli incretino-mimetici mostrano di avere un effetto neutro (DPP-4i) o positivo (GLP-1a) sul peso corporeo [CADTH 2010]. Nelle RS che cumulano i risultati di più trial, la riduzione media del peso ottenuta con i GLP-1a va da circa 2,5 Kg (confronti diretti) a - 3.8 Kg [CADTH 2010]. Gli studi che confrontano direttamente una incretina vs. una sulfanilurea sono pochi e mostrano eterogeneità statistica, non consentendo una analisi cumulativa [AHRQ 2011]. Le differenze tra gruppi non si discostano molto da quelle descritte precedentemente. Resta da valutare la rilevanza clinica di queste differenze.

Altri effetti avversi

Globalmente gli eventi avversi segnalati con i DPP-4 inibitori sono di breve durata e non significativamente superiori a quelli dei rispettivi bracci di controllo [Richter 2008], e quasi mai hanno richiesto la interruzione del trattamento. Gli eventi riportati più frequentemente sono stati rinofaringite, cefalea (prevalentemente con vildagliptin) e, nel caso del saxagliptin, infezioni delle vie urinarie.

Nei portatori di rinosinusiti croniche sono stati rilevati ridotti livelli di DPP-4 nei tessuti nasali e la ulteriore riduzione dell'enzima causato dai DPP-4 inibitori potrebbe giustificare la grande frequenza di questo sintomo [Richter 2008].

Gli effetti avversi gastrointestinali, poco frequenti con i DPP-4i, sono invece più comuni e di intensità maggiore con i GLP-1a. Il più frequentemente riportato è la nausea, di varia intensità e durata (fino a due mesi) che talora ha determinato la interruzione della terapia [Zinman 2007, Jendle 2009, Heine 2005].

Altri eventi avversi (riduzione del numero dei linfociti, comparsa di lesioni cutanee, effetto negativo sul sistema immunitario), sono stati descritti prevalentemente con l'uso di DPP-4i e sono verosimilmente la conseguenza della riduzione dei livelli circolanti di DPP-4i che prolunga la durata di azione di altre sostanze (neuropeptidi, GH-RH, chemokine ecc) e riduce l'effetto di co-stimolazione delle cellule T.

Per quanto riguarda la possibilità di riduzione della immunità e riattivazione di infezioni pregresse, una recente revisione da parte dell'OMS mostra come il diabete comporta di per sé un rischio 3 volte superiore di sviluppare una TBC ma non ha individuato gli incretino-mimetici tra le possibili cause. [Restrepo 2011].

Nella recente metanalisi di Karagiannis [Karagiannis 2012] nessuna differenza nell'incidenza degli eventi gastrointestinali è emersa nel confronto tra DPP-4i e sulfonilurea o pioglitazone. I DPP-4i non sono stati associati ad aumentato rischio di rinofaringite (1.06, 0.95 to 1.19; I2=0%), infezioni delle alte vie respiratorie (1.0, 0.83 to 1.22; I2=20%), o infezioni delle vie urinarie (0.86, 0.51 to 1.45; I2=64%) rispetto agli altri farmaci antidiabete utilizzati come confronto.

Sintesi della valutazione del gruppo di lavoro

In considerazione della assenza di prove relative agli outcome clinici, il panel ha considerato come unico outcome di beneficio l'azione dei farmaci ipoglicemizzanti sulla concentrazione plasmatica di HbA1c, la cui correlazione con outcome clinici rilevanti per la persona con DM2 (in particolare la sopravvivenza) sembra avere un andamento a "U": la correlazione tra aumento della mortalità CV esiste sia per elevati livelli di HbA1c, sia per valori < a 7% (< 53 mmol/mol, soprattutto in persone fragili, con lunga durata di malattia e ad elevato rischio CV [Currie 2010, Gerstein 2008].

La formulazione delle raccomandazioni è partita dal presupposto – ampiamente condiviso dal gruppo di lavoro - che nelle persone con DM2 in cui la sola modifica degli stili di vita non sia più sufficiente a ottenere un adeguato controllo dei valori glicemici, il farmaco di prima scelta è la metformina.

Nel momento in cui la metformina non sia più sufficiente in monoterapia per garantire un adeguato controllo dei valori glicemici – una sulfonilurea dovrebbe essere considerata come farmaco di seconda linea, in quanto questa classe di farmaci è stata oggetto per decenni di numerosi studi che ne hanno dimostrato un profilo beneficio-rischio positivo nella maggior parte delle persone con DM2. La possibilità di episodi ipoglicemici associati alle sulfoniluree deve indurre un uso prudente di questa classe di farmaci nelle persone con DM2 che abbiano presentato in passato un episodio ipoglicemico grave o ripetuti episodi ipoglicemici lievi, oppure in persone con DM2 la cui attività professionale potrebbe esporre a rischi per sé o per gli altri in caso di ipoglicemia. In casi come questi può essere considerato in alternativa un farmaco incretino-mimetico. La maggioranza degli studi disponibili sui farmaci incretino-mimetici hanno reclutato persone con DM2 di età media inferiore ai 60 anni, con un basso rischio CV di base e senza copatologie importanti. Per questi motivi, il Gruppo ha ritenuto di raccomandare il ricorso ai farmaci incretino mimetici in associazione alla metformina in

persone con età inferiore o uguale a 65 anni, che - non rappresentando la maggioranza delle persone con DM2 della nostra Regione – viene considerato come un sottogruppo.

L'esame della letteratura scientifica disponibile mostra che i farmaci incretino-mimetici producono una riduzione della concentrazione di HbA1c sovrapponibile a quella di altri farmaci orali utilizzati nella cura del DM2, che il rischio di ipoglicemie associato al loro utilizzo è inferiore a quella di altre classi di farmaci, tra cui le sulfoniluree, i glitazoni e l'insulina, e che sul peso corporeo essi hanno un'azione neutra o positiva (i GLP-1a ne producono una riduzione). I farmaci incretino-mimetici sono globalmente ben tollerati, tuttavia non va dimenticata la possibilità (per ora non confermata da studi adeguatamente potenziati) di eventi avversi potenzialmente fatali, come la pancreatite acuta.

Le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei farmaci incretino-mimetici ne consentono l'utilizzo anche in persone con DM2 e compromissione della funzionalità renale di entità tale da rendere controindicata la metformina. Il loro utilizzo in monoterapia è quindi limitato a questi casi.

Le prove scientifiche su cui si è basata la valutazione del Gruppo di Lavoro sono state sintetizzate in tabelle sinottiche che riassumono le caratteristiche della qualità metodologica e i risultati degli studi.

Tali tabelle sono oggetto di un documento pubblicato separatamente.

BIBLIOGRAFIA

- AHRQ 2011 - Agency for Healthcare Research and Quality. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27. AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/155/644/CER27_OralDiabetesMeds_20110623.pdf (accesso 3 giugno 2013)
- AIFA 2010 - Agenzia Italiana del Farmaco. Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori. <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/incretine.pdf> (accesso 10 giugno 2013)
- AIFA 2012 - Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicazione agli operatori sanitari su gravi reazioni di ipersensibilità e di pancreatite acuta associate all'uso di saxagliptin (Onglyza) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dhpc_onglyza.pdf (accesso 11 giugno 2013)
- ADA 2013 - American Diabetes Association. Standards for Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2013;36(Suppl 1):S11-S66 http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full.pdf+html ADA 2013
- AMD-SID 2011 - Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf (accesso 13 febbraio 2013)
- Atkins 2004 - Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490
- Bosi 2007 - Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care 2007;30(4):890-5
- Buse 2009 - Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. LEAD-6 Study Group. 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(9683):39-47
- CADTH 2010 - CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. CADTH Optimal Therapy Report. Second Line Therapy for Patients with Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. Volume 4. Issue 2. August 2010. http://www.cadth.ca/media/pdf/C1110_SR_Report_final_e.pdf (accesso 3 giugno 2013)
- Charbonnel 2006 - Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2638-43
- Costante 2007 - Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(2):450-5
- Currie 2010 - Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010;375(9713):481-9
- Davis 2007 - Davis S, Johns D, Maggs D, et al. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. Diabetes Care 2007;30(11):2767-72
- Deacon 2011 - Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab 2011;13(1):7-18
- DeFronzo 2005 - DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(5):1092-100
- DeFronzo 2008 - DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care 2008;31(12):2315-7
- DeFronzo 2009 - DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. 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(9):1649-55
- Dore 2011 - Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, et al. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatideuse. Diabetes Obes Metab 2011;13(6):559-66
- Drucker 2006 - Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368(9548):1696-705
- Elashoff 2011 - Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011;141(1):150-6
- EMA 2013 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid= (accesso 15 marzo 2013)
- FDA 2009 - Information for Healthcare Professionals - Acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) [09-25-2009]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm> (accesso 11 giugno 2013)
- FDA 2008 - Byetta (exenatide). [updated

- 08/18/2008] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079781.htm> (accesso 11 giugno 2013)
- Frier 2011 - Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S132-7
 - Gaede 2008 - Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91
 - Gallwitz 2000 - Gallwitz B, Ropeter T, Morys-Wortmann C, Mentlein R, Siegel EG, Schmidt WE. GLP-1-analogues resistant to degradation by dipeptidyl-peptidase IV in vitro. *Regul Pept* 2000;86(1-3):103-11
 - Gerstein 2008 - Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (ACCORD). *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59
 - G.U. 2011 - DM 59 del 18 aprile 2011 - http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2011-04-30&atto.codiceRedazionale=011G0104&elenco30Giorni=false (accesso 21 maggio 2013)
 - Heine 2005 - Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al.; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(8):559-69
 - Holman 2008 - Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89
 - Jendle 2009 - Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, et al.; LEAD-2 and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(12):1163-72
 - Karagiannis 2012 - Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369
 - Kirkman 2012 - Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35(12):2650-64
 - Ligueros-Saylan 2010 - Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(6):495-509
 - Moher 2009 - Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264-9, W64
 - Monami 2011 A - Monami M, Cremasco F, Lamma C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:215764
 - Monami 2011 B - Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2011;27 Suppl 3:57-64
 - Monami 2010 - Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(4):224-35
 - Nauck 1996 - Nauck M. Therapeutic potential of glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1996;13(9 Suppl 5):S39-43
 - Neumiller 2011 - Neumiller JJ. Clinical pharmacology of incretin therapies for type 2 diabetes mellitus: implications for treatment. *Clin Ther* 2011;33(5):528-76
 - NICE 2009 - The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87. May 2009. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf> (accesso marzo 2013)
 - Noel 2009 - Noel RA, Braun DK, Patterson RE, et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32(5):834-8
 - Parks 2010 - Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide--the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 2010;362(9):774-7
 - Phung 2010 - Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-8
 - Pinelli 2011 - Pinelli N, Hurren K. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide twice daily and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45(7-8):850-60
 - Pogach 2004 - Pogach LM, Brietzke SA, Cowan CL Jr, et al; VA/DoD Diabetes Guideline Development Group. Development of evidence-based clinical practice guidelines for diabetes: the Department of Veterans Affairs/Department of Defense guidelines initiative. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 2:B82-9
 - Pratley 2010 - Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al.; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. 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(9724):1447-56
 - Raschi 2011 - Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, et al. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol.* (Oct 19, 2011 - <http://rd.springer.com/>)

article/10.1007%2Fs00592-011-0340-7
(accesso 11 giugno 2013)

- Ratner 2010 - Ratner RE, Rosenstock J, Boka G; DRI6012 Study Investigators. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2010;27(9):1024-32
- Restrepo 2011 - Restrepo BI, Camerlin AJ, Rahbar MH, et al. Cross-sectional assessment reveals high diabetes prevalence among newly-diagnosed tuberculosis cases. *Bull World Health Organ* 2011;89(5):352-9
- Richter 2008 - Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006739
- Shyangdan 2011 - Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD006423
- Sinclair 2011 - Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2011;37 Suppl 3:S27-38
- Taskinen 2011 - Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, 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
- UKPDS 33 - 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;352:837-53
- Wang 2011 - Wang Y, Li L, Yang M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(11):972-81
- Waugh 2010 - Waugh N, Cummins E, Royle P et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(36)
- Wettergren 1993 - Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993;38(4):665-73
- Whitmer 2009 - Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-1572
- Zinman 2007 - Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(7):477-85
- Zinman 2009 - Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1224-30
- Zoungas 2010 - Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363(15):1410-8

ALLEGATO 1

Farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete mellito tipo 2: indicazioni registrate EMA¹

Inibitori del DPP-4

Molecola	Sitagliptin
Formulazioni	28 compresse rivestite da 25 mg, 50 mg, 100 mg
Indicazioni registrate (riportate testualmente)	<p>Sitagliptin è indicato per pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, per migliorare il controllo glicemico:</p> <p>a) 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.</p> <p>b) in duplice terapia orale in associazione con:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 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.▪ un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR-gamma) (es., un tiazolidinedione) quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR-gamma e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR-gamma da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia. <p>c) in triplice terapia orale in associazione con:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ una sulfonilurea e metformina quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia.▪ un agonista PPAR-gamma e metformina quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR-gamma e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia. <p>d) 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.</p>

Molecola	Saxagliptin
Formulazioni	28 compresse rivestite da 5 mg
Indicazioni registrate (riportate testualmente)	<p>Saxagliptin è indicato in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ in associazione con metformina, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia;▪ in associazione con 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;▪ in associazione con 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▪ <i>in associazione con insulina (con o senza metformina), quando questo regime da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia</i>

In corsivo sono riportate le indicazioni non rimborsate SSN al momento della stesura del documento.

¹Fonte: EMA — www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid= [ultimo accesso: marzo 2013]

Molecola	Vildagliptin
Formulazioni	56 compresse da 50 mg
<p>Indicazioni registrate (riportate testualmente)</p> <p><i>In corsivo sono riportate le indicazioni non rimborsate SSN al momento della stesura del documento.</i></p>	<p>Vildagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:</p> <p>a) <i>in monoterapia, in pazienti non adeguatamente controllati solo dalla dieta e dall'esercizio fisico e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.</i></p> <p>b) in duplice terapia orale in associazione a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 tiazolidinedione, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidinedione <p>c) <i>in triplice terapia orale in associazione a:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>una sulfonilurea e metformina quando la dieta e l'esercizio fisico associati alla duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo glicemico adeguato.</i> <p>d) <i>Vildagliptin è indicato anche per l'uso in associazione con insulina (con o senza metformina) quando la dieta e l'esercizio fisico associati ad una dose stabile di insulina non forniscono un controllo glicemico adeguato.</i></p>

Molecola	Linagliptin ²
Formulazioni	28 compresse da 5 mg
<p>Indicazioni registrate (riportate testualmente)</p> <p><i>In corsivo sono riportate le indicazioni non rimborsate SSN al momento della stesura del documento.</i></p>	<p><i>Linagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia negli adulti:</i></p> <p>come monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>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.</i> <p>come terapia di associazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>in associazione con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a metformina in monoterapia, non forniscono un adeguato controllo della glicemia.</i> • <i>in associazione con una sulfonilurea 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.</i> • <i>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.</i>

² Al momento della chiusura del presente documento (marzo 2013) il farmaco non è ancora rimborsabile in Italia.

Analoghi del GLP-1

Molecola	Exenatide
Formulazioni	1 penna per iniezione s.c. 5 mcg 1,2 ml 1 penna per iniezione s.c. 10 mcg 2,4 ml
<p>Indicazioni registrate (riportate testualmente)</p> <p><i>In corsivo sono riportate le indicazioni non rimborsate SSN al momento della stesura del documento.</i></p>	<p>Exenatide è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ metformina ▪ sulfaniluree ▪ tiazolidindioni ▪ metformina e una sulfanilurea ▪ metformina e un tiazolidinedione <p>in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.</p> <p><i>Exenatide è indicato anche come terapia aggiuntiva a insulina basale con o senza metformina e/o pioglitazone in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi agenti.</i></p>

Molecola	Liraglutide
Formulazioni	2 penne per iniezione s.c. 3 ml 6 mg/ml
<p>Indicazioni registrate (riportate testualmente)</p>	<p>Liraglutide è indicato nel trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico, in combinazione con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia. ▪ metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidinedione in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci.

ALLEGATO 2

Farmaci incretino-mimetici e insufficienza renale

Aggiustamenti posologici in corso di terapia con farmaci incretino-mimetici sulla base del grado di insufficienza renale (*fonte: schede tecniche dei farmaci*)

	Posologia abituale	Metab. attivi	Riduzione dose per IR	Grado di insufficienza renale			
				Lieve VFG 80-50 ml/min	Moderata VFG 50-30 ml/min	Severa VGF <30 ml/min	ESRD dialisi
Orali							
Sitagliptin	100 mg QD	NO	SI	100 mg QD	50 mg QD	25 mg QD	25 mg QD
Vildagliptin	50 mg BID 50 mg QD se assunto con una SU	NO	SI	50 mg BID	50 mg QD	50 mg QD	50 mg QD va usato con cautela
Saxagliptin	5 mg QD	SI	SI	5 mg QD	2,5 mg QD	2,5 mg QD va usato con cautela	NO
Linagliptin	5 mg QD	NO	NO	5 mg QD			
Sottocute							
Liraglutide	0,6-1,8 mg	NO	NO	0,6-1,8 mg	NO	NO	NO
Exenatide	5 mcg BID 10 mcg BID	NO	NO	5 mcg BID 10 mcg BID	L'incremento della dose a 10 mcg BID va effettuato con cautela	NO	NO

ALLEGATO 3

Metodologia

Le raccomandazioni contenute nel presente documento sono state prodotte seguendo il metodo GRADE [Atkins 2004] le cui fasi metodologiche essenziali sono qui di seguito sintetizzate.

Definizione del problema, ricerca e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo delle raccomandazioni (metodo GRADE)

Il metodo GRADE [Atkins 2004] ha lo scopo di rendere esplicito il processo di formulazione di raccomandazioni per l'attuazione di interventi sanitari attraverso una valutazione sistematica della qualità metodologica delle prove di efficacia, e un bilancio benefici/rischi di tali interventi. Il metodo prevede le seguenti fasi operative:

- definizione del problema
- definizione della importanza relativa degli *outcome*
- ricerca sistematica delle prove
- sintesi delle prove di efficacia e danno degli interventi per ciascun *outcome*
- valutazione della qualità delle prove per ciascun *outcome*
- bilancio dei benefici e rischi associati a ciascun intervento
- definizione della forza delle raccomandazioni.

La definizione del problema si è realizzata attraverso una libera discussione nel corso della quale il gruppo di lavoro multidisciplinare ha innanzitutto individuato, nell'ambito dei nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto, alcuni aspetti particolarmente rilevanti, formulando specifici **quesiti**:

- *"Quali sono le opzioni terapeutiche nelle persone con DM2 in cui non si ottiene un adeguato controllo metabolico mediante la metformina?"*
- *"Quale è il ruolo in terapia dei farmaci incretino-mimetici rispetto ai trattamenti già esistenti (sulfaniluree, glitazoni, insuline)?"*
- *"Quali sono i possibili criteri di scelta tra i vari incretino-mimetici disponibili?"*
- *"Ci sono i presupposti per l'uso degli incretino-mimetici in monoterapia?"*

Valutazione degli outcome più rilevanti

Da un elenco di *outcome* potenzialmente rilevanti, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha formalmente selezionato, attraverso votazione, quelli definiti come "critici" (cioè indispensabili per giudicare la rilevanza di un intervento sanitario) rispetto ai quali valutare efficacia e sicurezza dei farmaci considerati. Gli *outcome* devono considerare sia il potenziale beneficio sia il potenziale rischio dell'intervento di

interesse. In dettaglio, il GdL ha stilato un elenco preliminare degli *outcome* ritenuti potenzialmente rilevanti per ciascuno dei quesiti. Ogni membro del gruppo ha poi assegnato - attraverso votazione - un punteggio da 1 a 9 a ciascun *outcome*. Gli *outcome* con punteggio medio compreso tra 7 e 9 sono stati definiti "critici"; quelli con punteggio medio tra 4 e 6 "importanti ma non critici"; quelli con punteggio medio minore di 4 "non importanti". Sono state ottenute risposte dalla totalità dei partecipanti. La tabella 1 a pag.8 mostra i punteggi medi relativi agli *outcome* votati come "critici", che sono stati utilizzati nel processo di valutazione di efficacia degli interventi previsti dai quesiti. Tra gli *outcome* di rischio, quello relativo al peso corporeo ha ricevuto un punteggio medio complessivo di 6,5, insufficiente per l'inclusione tra gli *outcome* critici; tuttavia il GdL ha ritenuto di considerarlo ugualmente, vista la sua importanza nella pratica clinica per il management del DM2.

Prove di efficacia

Le prove di efficacia sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura. Tra tutti i lavori reperiti, sono stati selezionati quelli di argomento pertinente ai quesiti, in relazione agli *outcome* definiti come "critici" dal gruppo. Le prove sono quindi state sintetizzate in tabelle sinottiche (pubblicate in un documento a parte) che riassumono le caratteristiche della qualità metodologica e i risultati degli studi.

La valutazione qualitativa delle evidenze disponibili prevede l'attribuzione ad ogni studio di un livello di qualità "alto", "moderato", "basso" o "molto basso", esplicitamente definito considerando diversi aspetti metodologici (disegno dello studio, presenza/ assenza di difetti di conduzione, eterogeneità, trasferibilità e precisione dei risultati, ecc.) (tabella 2).

Il livello di qualità complessivo delle prove relative a ognuno dei quesiti viene assegnato considerando lo studio con livello qualitativo più basso.

Forza delle raccomandazioni

La forza delle raccomandazioni è stata espressa dal gruppo di lavoro multidisciplinare in sessione plenaria dopo valutazione delle prove di efficacia. Secondo il metodo GRADE, la forza con cui raccomandare o non raccomandare un intervento deve tener conto di:

1. qualità complessiva delle prove di efficacia così come emerse dalle sintesi
2. bilancio tra il beneficio prodotto dall'intervento ed il danno, in termini di effetti negativi.

Tabella 2. Metodo GRADE: tabella di valutazione della qualità degli studi

Qualità delle prove	Disegno di studio	↓ Diminuire la categoria di attribuzione se:	↑ Aumentare la categoria di attribuzione se:
ALTA	Studio randomizzato (RCT)	Validità dello studio (rischio di bias): - 1 Limitazioni gravi - 2 Limitazioni molto gravi	Associazione intervento-outcome: + 1 Associazione forte (se RR* >2 o RRR* 50% sulla base di prove concordanti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile) + 2 Associazione molto forte (RRR* 80% o RR* 5-10) + 1 Evidenza di gradiente dose-risposta + 1 Tutti i possibili fattori di confondimento e bias avrebbero ridotto l'effetto osservato (o avrebbero suggerito un effetto spurio se non si fosse osservato alcun effetto)
MODERATA		Incoerenza (Inconsistency): - 1 Grave incoerenza dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito - 2 Incoerenza molto grave dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito	
BASSA	Studio osservazionale	Trasferibilità dei risultati (Directness): - 1 Alcune incertezze - 2 Importanti incertezze	
MOLTO BASSA		Imprecisione o dati insufficienti (Sparse data) - 1 Imprecisione grave - 2 Imprecisione molto grave Pubblicazione selettiva dei dati (Publication and reporting bias): - 1 Fortemente sospettabile - 2 Molto fortemente sospettabile	

Le raccomandazioni possono essere formulate come segue:

- Raccomandazione forte (fortemente positiva o fortemente negativa):
– l'intervento "è raccomandato" / "è fortemente raccomandato"
– l'intervento "non è raccomandato" oppure "non deve essere utilizzato".
- Raccomandazione debole (debolmente positiva o debolmente negativa):
– l'intervento "dovrebbe essere considerato" oppure "potrebbe essere utilizzato"
– il trattamento "non dovrebbe essere considerato" oppure "non dovrebbe essere utilizzato".

Il metodo GRADE prevede che durante la formulazione della raccomandazione si tenga anche conto di eventuali barriere e fattori facilitanti, nonché delle implicazioni economiche che l'applicazione degli interventi potrebbe comportare. Poiché, tuttavia, il presente documento è finalizzato a orientare scelte organizzative in contesti locali dotati di specifiche peculiarità, che saranno oggetto di valutazione durante altre fasi del progetto IGEA, il gruppo di lavoro ha concordato di non considerare questi aspetti durante la formulazione delle raccomandazioni.

Indicatori

Per ciascuna raccomandazione sono stati definiti, partendo da dati di prescrizione storici, specifici indicatori che consentiranno di monitorare la appropriatezza prescrittiva e il grado di applicazione delle raccomandazioni formulate.

La revisione di questo documento è prevista per marzo 2015 (o prima di tale data, qualora importanti evidenze disponibili, anche relative a molecole di nuova introduzione sul mercato, lo rendessero necessario).

REVISIONE DELLA LETTERATURA Pubblicazioni scientifiche selezionate

La letteratura è stata analizzata mediante una ricerca sistematica su database bibliografici (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library) e su siti di agenzie produttrici di revisioni sistematiche e di rapporti di *technology assessment* (NICE, HTA, AHRQ, CADTH, DARE)

La letteratura reperita è stata valutata e selezionata considerando la seguente gerarchia:

- 1) revisioni sistematiche (RS)/metanalisi pubblicate dal gennaio 2008 all'ottobre 2011;
- 2) eventuali studi randomizzati controllati (RCT) pubblicati successivamente alla data di aggiornamento bibliografico della revisione sistematica più recente.

La letteratura reperita è stata integrata con lavori scientifici proposti da parte di membri del gruppo di lavoro.

Tra le prove scientifiche reperite sono state considerate solo quelle che soddisfacevano i seguenti criteri pre-definiti:

- pertinenza con l'argomento di interesse (confronti diretti tra diverse molecole di farmaci incretino-mimetici in "seconda linea", cioè in aggiunta a un primo farmaco utilizzato in monoterapia qualora non fosse più possibile ottenere un adeguato controllo dei valori glicemici)

- lingua italiana o inglese
- presenza di almeno uno degli *outcome* votati dal GdL
- sistematicità delle revisioni della letteratura definita da: descrizione dei criteri di reperimento e selezione della letteratura; utilizzo di database biomedici (almeno MEDLINE)
- presenza, nelle revisioni della letteratura, di una stima quantitativa (metanalisi) che esprima una misura di associazione.

Dalla ricerca sono stati esclusi i documenti che si focalizzano sul ruolo dei farmaci incretinomimetici in aggiunta a un regime terapeutico già comprendente due o più farmaci in associazione.

Le **RS** sono state selezionate sulla base di:

- anno di pubblicazione
- data dell'aggiornamento bibliografico
- presenza tra gli *outcome* considerati nella revisione di almeno uno di quelli votati dal panel come critici

In caso di più RS sullo stesso argomento la selezione è stata fatta sulla base dell'aggiornamento bibliografico più recente e del migliore livello qualitativo (maggior numero di items della checklist PRISMA [Moher 2009]), verificando l'eventuale sovrapposibilità degli studi inclusi in bibliografia e la coerenza tra le revisioni riguardo alla direzione dei risultati e delle conclusioni. Un elenco delle RS escluse dalla valutazione con le motivazioni di esclusione è riportata nella tabella 4 (pag. 32).

La ricerca bibliografica incentrata sulle revisioni sistematiche poteva essere integrata da RCT eventualmente pubblicati dopo l'aggiornamento bibliografico della revisione sistematica più recente. Gli RCT sarebbero stati inclusi se con confronto attivo, di durata non inferiore alle 8 settimane, e se i loro risultati (per direzione e magnitudine) potevano condizionare le conclusioni delle RS già reperite.

Come integrazione bibliografica, i membri del GdL avevano la facoltà di segnalare eventuali ulteriori pubblicazioni scientifiche, oltre a quelle già reperite mediante la revisione sopra descritta, che sono state considerate previa approvazione da parte del GdL.

Le ricerche bibliografiche sono state aggiornate al 18 novembre 2011.

Strategie di ricerca

Sulfaniluree (Ricerca bibliografica dal 1 novembre 2009 al 18 novembre 2011, dopo l'aggiornamento bibliografico della revisione sistematica CADTH). [CADTH 2010]

Sulfonylurea Compounds/ OR (sulfonylurea* or tolbutamide or Orinase or glyconon or tolazamide or Tolinase or chlorpropamide or Diabinese or glymese or glipizide or Glucotrol or glyburide or glibenclamide or glybenclamide or Diabeta or Micronase or Glynase or gen-glybe or euglucon or glimepiride or Amaryl or gliclazide or Diamicron or diaglyk or glibenese or minodiab or gen-gliclazide) AND ((adult or ketosis-resistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or slow or stable or type 2 or type II or lipoatrophic) AND diabet*) OR Diabetes Mellitus, Type 2/ OR (Mody or niddm or t2dm) OR diabetes mellitus/
Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Systematic Reviews, English, Italian, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, Publication Date from 2009

Analoghi GLP-1 (ricerca bibliografica dal 1 marzo al 18 novembre 2011, dopo l'aggiornamento bibliografico della revisione sistematica Cochrane di Shyangdan D et al.) [Shyangdan 2011]

1. exp Glucagon-Like Peptides/
2. (glucagon like peptide* or GLP-1).tw.
3. (exenatide or liraglutide or albiglutide or taspoglutide or lixisenatide).tw.
4. randomized controlled trial.pt.
5. random*.tw.
6. 1 or 3 or 2
7. 4 or 5
8. 6 and 7

Inibitori DPP-4 (ricerca bibliografica dal 1 gennaio 2008 al 18 novembre 2011, dopo l'aggiornamento bibliografico della revisione sistematica Cochrane di Richter et al.) [Richter 2008]

Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/ OR (Sitagliptin or januvia or Vildagliptin or galvus or gliptin or incretin agent* or Exenatide or byetta or Liraglutide or victoza) OR (dpp IV inhibitor*) OR (Dipeptidyl-Peptidase IV inhibitor*) OR DPP-4 inhibitors OR dipeptidyl peptidase-4 inhibitors AND ((adult or ketosis-resistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or slow or stable or type 2 or type II or lipoatrophic) AND diabet*) OR Diabetes Mellitus, Type 2/ OR (Mody or niddm or t2dm) OR diabetes mellitus/
Limits: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Systematic Reviews, English, Italian, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, Publication Date from 2008.

Risultati

Sulfaniluree

RS reperite = 28 (MEDLINE = 14, CLIB = 5, HTA = 1, DARE = 6, ricerca manuale = 2)

Analoghi GLP-1

RS reperite = 14 (MEDLINE = 11, CLIB = 1, HTA = 1, CADTH = 1, ricerca manuale = 2)

DPP-4i

RS reperite = 31 (MEDLINE = 17, CLIB = 2, HTA = 6, DARE = 6, ricerca manuale = 2)

Dopo eliminazione delle pubblicazioni doppie e una selezione secondo i criteri sopra descritti, sono state considerate 7 RS (tabella 3)

I motivi che hanno portato a non considerare le restanti RS reperite, sono elencati nella tabella 4.

Tabella 3. Revisioni sistematiche selezionate e considerate in questo documento

Referenza	Aggiorn. bibliografico	Farmaci considerati	Outcome	N studi inclusi (tipo di studi)	Linea di terapia*
AHRQ 2011	12/2010	SULF GLP-1a DPP-4 i INS	mortalità totale, mortalità e morbidità CV, nefro- e neuropatia HbA1c, peso, lipidemia, epatopatie, pancreatite, SCC, acidosi lattica grave, ipoglicemia, cancro, gravi reazioni allergiche, fratture, colecistite	49 (RCT, osservazionali, cieco e aperto, solo testa-a-testa)	1° - 2°
CADTH 2010	10/2009	SULF GLP-1a DPP-4 i INS TZD	HbA1c, peso, ipoglicemie totali, gravi e notturne, BMI, eventi avversi gravi, SCC, cardiopatia ischemica, mortalità totale, edema maculare neuropatia, AOCF, stroke/TIA, QoL, soddisfazione paziente	166 (solo RCT, cieco e aperto, vs. placebo e testa-a-testa)	2°
Monami 2011 A	10/2010	GLP-1a 1	eventi CV maggiori	20 (RCT, durata >=12 settimane, vs. placebo o testa-a-testa)	1°-2°-3°
Monami 2011 B	3/2011	DPP-4 i	Incidenza di cancro, pancreatite, mortalità totale, eventi CV maggiori	53 (RCT, durata >=24 settimane, vs. placebo o testa-a-testa)	1°-2°-3°
Pinelli 2011	12/2010	GLP-1 a DPP-4 i	HbA1C, % di pazienti con HbA1C <7%, FPG, PPG, peso, lipidemia, valori pressori, ipoglicemia	5 (RCT, solo testa-a-testa, HbA1C tra gli outcome)	2°-3°
Syangdan 2011	2/2011	GLP-1a	HbA1C, ipoglicemia, QoL, effetti avversi (SCC, pancreatite, edemi, disturbi gastroenterici), mortalità (totale, DM2-correlata, da cause CV, da cause renali, da iper- o ipoglicemia), morbidità (retinopatia, nefropatia, CV), pressione arteriosa, FPG, PPG, lipidemia, funzione beta-cellulare	17 (RCT, durata >=8 settimane, solo testa-a-testa)	2° - 3°
Wang 2011	12/2011	GLP-1a INS	HbA1C, peso, FPG, PPG, ipoglicemia, altri eventi avversi	8 (RCT, HbA1C 7-11%, preparati s.c., durata >=16 settimane, HbA1C outcome primario)	2° - 3°

Tabella 4. Revisioni sistematiche escluse (N=46)

Autore, anno	Argomento	Motivo di esclusione
Beaudet 2011	<i>Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK.</i>	Argomento non pertinente
Brophy 2011	<i>Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults</i>	Argomento non pertinente
Campbell 2009	<i>Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies</i>	Revisione non sistematica
Cummins 2010	<i>Evidence review: liraglutide for the treatment of type 2 diabetes</i>	Revisione non sistematica (analisi cumulativa degli studi LEAD; inclusi nella RS AHRQ 2011)
Davidson 2011	<i>Effect of mild renal impairment on the efficacy and safety of liraglutide.</i>	Revisione non sistematica (analisi cumulativa degli studi LEAD; inclusi nella RS AHRQ 2011)
Doucet 2011	<i>Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus</i>	Revisione non sistematica
Esposito <i>Diab Obes Metab</i> 2011	<i>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials</i>	RS sostituita da AHRQ 2011
Esposito <i>CurrMed Res</i> 2011	<i>GLP-1 receptor agonists and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials</i>	RS sostituita da AHRQ 2011
Esposito <i>Diab Obes Metab</i> 2011	<i>Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients</i>	Non contiene metanalisi
Fakhoury 2010	<i>A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with DM2</i>	Revisione non sistematica
Fasano 2010	<i>Quantitative insulin and C-peptide levels among ED patients with sulfonylurea-induced hypoglycemia-a prospective case series.</i>	Argomento non pertinente
Fonseca <i>Diabetes Obes Metab</i> 2011	<i>An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia</i>	Revisione non sistematica (solo studi sponsorizzati dalla Sanofi-Aventis). Gli autori sono consulenti o dipendenti della Sanofi-Aventis
Frederich R 2010	<i>A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for DM2 relative risk (RR) for CV events across all 8 randomized phase 2/3 trials</i>	Revisione non sistematica. Sei autori, tra cui il primo, sono dipendenti della Bristol
Huizinga 2010	<i>Glycemic and weight changes after persistent use of incident oral diabetes therapy: a veterans administration retrospective cohort study</i>	Non è una RS.
Johnson 2009	<i>An update of recent trials with vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes</i>	Non è una RS
Kanazu 2009		Non è una RS
Liu 2009	<i>Glimepiride therapy for type 2 diabetes mellitus: a systematic review</i>	Articolo in cinese
McIntosh 2011	<i>Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis</i>	Uguale alla RS CADTH 2010
Monami <i>Nutr Metab cardiovasc Dis</i> 2010	<i>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials</i>	Sostituita da CADTH 2010 e AHRQ 2011
Monami <i>Diab Metab Res Rev</i> 2011	<i>Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials</i>	Sostituita da CADTH 2010 e AHRQ 2011
Monami <i>Eur J Endocrinol</i> 2009	<i>GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials</i>	Sostituita da CADTH 2010 e AHRQ 2011
Monte 2010	<i>Characterization of cardiovascular outcomes in a type 2 diabetes glucose supply and insulin demand model.</i>	Argomento non pertinente

Tabella 4 (continua). Revisioni sistematiche escluse

Autore, anno	Argomento	Motivo di esclusione
Monte 2010	<i>Characterization of cardiovascular outcomes in a type 2 diabetes glucose supply and insulin demand model.</i>	Argomento non pertinente
-National-Horizon-Scanning-Centre.	<i>Saxagliptin (BMS 477118) for type 2 diabetes April 2008</i>	Non è una RS
-National-Horizon-Scanning-Centre.	<i>Linagliptin (Ondero) for type 2 diabetes mellitus. May 2010</i>	Non è una RS
-National-Horizon-Scanning-Centre.	<i>Liraglutide (Victoza) in combination with basal insulin for type 2 diabetes May 2011</i>	Non è una RS
-National-Horizon-Scanning-Centre.	<i>Exenatide once-weekly for type 2 diabetes mellitus – second or third line December 2008 This</i>	Non è una RS
Ooi CLIB 2010	<i>Momordica charantia for type 2 diabetes mellitus</i>	Argomento non pertinente
Pinelli Ann Pharmacother 2008	<i>Addition of Thiazolidinedione or Exenatide to Oral Agents in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis</i>	Sostituita da CADTH 2010 e AHRQ 2011
Phung 2010	<i>Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes</i>	Sostituita da CADTH 2010 (biblio sovrapponibile, conclusioni analoghe)
Pratley 2008	<i>Effects of 24-week treatment with vildagliptin on measures of b-cell function in a broad spectrum of drug-naive patients with DM2</i>	Non presenta alcuno tra gli outcomes votati dal GdL
Ratner 2011	<i>Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes</i>	Revisione non sistematica
Riche 2009	<i>Impact of sitagliptin on markers of beta-cell function: a meta-analysis.</i>	Non presenta alcuno tra gli outcomes votati dal GdL
Richter 2008	<i>Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes</i>	Non è una RS
Richter CLIB 2009	<i>Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus</i>	Sostituita da CADTH 2010 e AHRQ 2011
Rodbard 2009	<i>Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control.</i>	Argomento non pertinente Non è una RS
Schwartz 2010	<i>Treatment of Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review of the Benefits and Risks of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors</i>	RS che include pubblicazioni di dati parziali e non-peer reviewed (abstracts e meeting presentations)
Scweizer <i>Diab Obes Metab</i> 2010	<i>Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population</i>	Revisione non sistematica. Tutti gli autori sono dipendenti della Novartis
Shyangdan 2011	<i>Insulin sensitisers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease</i>	Argomento non pertinente
Singh <i>Thorax</i> 2011	<i>Thiazolidinediones and the associated risk of pneumonia or lower respiratory tract infection</i>	Argomento non pertinente
St John 2010	<i>The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence</i>	Argomento non pertinente
Viljoen 2009	<i>Safety and efficacy of rosiglitazone in the elderly diabetic patient.</i>	Argomento non pertinente
Waugh HTA 2010	<i>Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation 2° e 3° linea (anche vs. placebo) e con comparators abitualmente usati nella clinica agg.to biblio 4/2008</i>	Sostituita dalle 2 CADTH 2010, AHRQ 2011.
Yoon 2009	<i>Exenatide added to insulin therapy: a retrospective review of clinical practice over two years in an academic endocrinology outpatient setting</i>	Non è una RS
Xu 2008	<i>Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach</i>	Non è una RS

