

Linee guida terapeutiche /5

***Nuovi farmaci
per la cura del diabete,
con particolare riferimento a
incretino-mimetici (DPP-4 i e GLP-1 a.)
e gliflozine (SGLT-2 i)***

aggiornamento di Maggio 2016

A cura del Gruppo multidisciplinare sui farmaci per il diabete
Regione Emilia-Romagna

Gruppo di lavoro sui farmaci per il diabete

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)
Marchesini Reggiani G. (AOSP-Universitaria di Bologna)
Manicardi E. (AOSP di Reggio Emilia)
Manicardi V. (AUSL di Reggio Emilia)
Masina M. (AUSL di Bologna)
Menozi 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)
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)
Sapigni E. (Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali e per l'Integrazione — Regione Emilia Romagna. Servizio Assistenza Territoriale—Area Farmaco e Dispositivi Medici)
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., Marata A.M., Giroladini R., Pasi E., Magnano L., Biagi C. (Servizio Assistenza Territoriale - Area Farmaco e Dispositivi Medici)

Linee guida terapeutiche n.5 - maggio 2016

© Regione Emilia-Romagna 2016. 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 Cura della Persona e Welfare 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 Farmaco e Dispositivi Medici del Servizio Assistenza Territoriale.

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. Aggiornamento *maggio 2016*. Direzione Generale Cura della Persona e Welfare - Regione Emilia Romagna.

Prossimo aggiornamento previsto: **entro la fine del 2016** (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 e SGLT2-i) 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). Le raccomandazioni che seguono riguardano quindi **solamente le persone con DM2 che passano da una monoterapia con metformina a una bi-terapia**, e non tutte le persone con DM2 in trattamento farmacologico.

Più specificamente, il documento si propone di produrre raccomandazioni terapeutiche regionali che definiscano:

- il ruolo in terapia degli incretino-mimetici e SGLT2-i 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 e SGLT2-i 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.

Il documento è stato aggiornato a novembre 2015. L'aggiornamento del documento ha portato a modifiche delle raccomandazioni rispetto alla versione precedente (eliminazione delle raccomandazioni 3A e 3B) e all'aggiunta di una raccomandazione relativa all'uso dei farmaci SGLT2-i. Una revisione del documento è prevista entro **dicembre 2016**.

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 50%** 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.

Nella scelta del principio attivo, a parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere privilegiata la molecola con il miglior rapporto costo/beneficio.

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

NOTA: la raccomandazione 3 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.

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.

Nella scelta del principio attivo, a parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere privilegiata la molecola con il miglior rapporto costo/beneficio.

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.

Raccomandazione 4 - SGLT2i (gliflozine)

Positiva debole

Quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT-2) possono essere utilizzati in alcuni sottogruppi di persone adulte con diabete mellito tipo 2.

Nella scelta del principio attivo va considerato che attualmente solo empagliflozin ha mostrato una efficacia significativamente maggiore del placebo nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici in prevenzione secondaria.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★★★ **evidenze considerate di qualità alta**



bilancio benefici/rischi favorevole

Indicatori di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso per gli SGLT-2i **per l'anno 2016 è fino al 15%** 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).

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di empagliflozin è **di almeno 33 %** delle persone con DM2 che a un trattamento in monoterapia con metformina aggiungono un farmaco SGLT-2i.

Indice

| | |
|---|----|
| Introduzione | 6 |
| Metodologia | 9 |
| Quesito 1 Quali sono le opzioni terapeutiche nelle persone con DM2 in cui non si ottiene un adeguato controllo metabolico mediante la metformina? | 11 |
| Quesito 2 Quale è il ruolo in terapia dei farmaci incretino-mimetici rispetto ai trattamenti già esistenti (sulfaniluree, glitazoni, insuline)? | 13 |
| Quesito 3 Quali sono i possibili criteri di scelta tra i vari farmaci incretino-mimetici disponibili? | 14 |
| Quesito 4 Nei pazienti con DM 2, nei quali la monoterapia con metformina non è più sufficiente a mantenere un adeguato compenso glicemico, è raccomandabile l'impiego di SGLT2i ? | 16 |
| Quesito 5 Ci sono i presupposti per l'uso dei farmaci incretino-mimetici in monoterapia? | 18 |
| Analisi delle evidenze scientifiche disponibili sui principali outcome Farmaci incretino-mimetici per il trattamento del diabete mellito tipo 2 | 19 |
| Bibliografia | 26 |
| Allegato 1. Farmaci incretino-mimetici registrati in Italia per il trattamento del diabete mellito tipo 2: indicazioni registrate EMA | 30 |
| Allegato 2. GLP-1 analoghi per il trattamento del diabete mellito tipo 2: emivita e persistenza in circolo. Sulfaniluree per il trattamento del diabete mellito tipo 2: frequenza delle somministrazioni giornaliere ed emivita | 35 |
| Allegato 3. Farmaci incretino-mimetici e insufficienza renale | 36 |
| Allegato 4. Costo mensile della terapia con incretinomimetici | 37 |
| Allegato 5. Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT-2): indicazioni registrate EMA | 38 |
| Allegato 6. Farmaci SGLT-2 i e insufficienza renale | 39 |
| Allegato 7. Costo mensile della terapia con gliflozine | 40 |
| Allegato 8. Metodologia e strategie di ricerca | 41 |

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 2015, 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 ridur-

re 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.

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, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin. Del secondo gruppo di analoghi o mimetici del GLP-1 (GLP-1a) fanno parte exenatide (disponibile anche in formulazione a rilascio prolungato), dulaglutide, liraglutide e lixisenatide.

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.

Farmaci inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT-2i)

Si tratta di una nuova classe di ipoglicemizzanti orali con un meccanismo d'azione insulino-indipendente. I co-trasportatori sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2) sono espressi principalmente a livello dei tubuli prossimali del rene e contribuiscono, in questa sede, al riassorbimento del glucosio per circa il 90% del filtrato renale. La inibizione degli SGLT-2 riduce questo riassorbimento e promuove l'escrezione del glucosio nelle urine, con una conseguente riduzione dei valori di glucosio nel sangue. Questo meccanismo d'azione, non condizionato dalla produzione di insulina, fa sì che l'uso degli inibitori del SGLT-2 (SGLT-2i) si associ a un basso rischio di ipoglicemia.

Oltre a una riduzione dei valori glicemici plasmatici, i farmaci SGLT-2i determinano una riduzione della pressione arteriosa (PA), probabilmente determinata da un effetto diuretico.

Un ulteriore effetto della inibizione dei SGLT-2 è la riduzione del peso corporeo, conseguenza sia della perdita calorica associata alla escrezione urinaria del glucosio, sia a una azione diretta sul metabolismo lipidico.

Il contesto prescrittivo

Negli ultimi anni sono stati introdotti in commercio:

- 8 incretino-mimetici (5 DPP-4i: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin e 3 GLP-1a. a somministrazione giornaliera: exenatide, liraglutide, lixisenatide),
- 2 GLP-1a. a somministrazione monosettimanale, di cui:
 - exenatide in microsfere di polilattato a rilascio prolungato;
 - dulaglutide, una proteina di fusione, a due catene, di una sequenza di GLP-1 analogo con un frammento Fc modificato di una IgG4 umana con peso molecolare aumentato che ne rallenta la clearance renale;
- 5 associazioni contenenti un DPP-4i (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) e metformina;
- 3 inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT-2i.): dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin;
- 3 associazioni contenenti un SGLT-2i. (dapagliflozin, canagliflozin ed empagliflozin)

Tutti i principi attivi e le associazioni sono presenti nel Prontuario Terapeutico Regionale con prescrizione su piano terapeutico specialistico e obbligo di erogazione mediante distribuzione diretta.

La prescrizione di questi farmaci è soggetta alla compilazione di piano terapeutico AIFA al momento cartaceo ma che dovrebbe diventare *web-based*.

La Commissione del Farmaco della Regione Emilia Romagna ha recepito il piano terapeutico AIFA chiedendo in aggiunta che all'atto della prescrizione venga riportato il valore del filtrato glomerulare del paziente in modo da facilitare al momento dell'erogazione del farmaco la verifica della sussistenza dei requisiti per il trattamento in regime SSN con un DPP-4 inibitore in monoterapia.

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 nella tabella 1 alla pagina successiva.

Rispetto alla versione precedente, in questo documento sono stati inseriti alcuni nuovi *outcome* specificamente legati ai farmaci SGLT-2i: PA tra gli *outcome* di beneficio, e infezioni genitali, infezioni urinarie, eventi avversi renali, deplezione volemica, chetoacidosi diabetica, neoplasie maligne, eventi avversi epatici e dislipidemie tra gli *outcome* di danno.

Per maggiori dettagli sulla metodologia seguita vedi Allegato 8.

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.

| Beneficio | Voto medio complessivo per outcome |
|--|------------------------------------|
| Riduzione delle complicanze CV (IMA, ictus, scompenso cardiaco) | 8 |
| Riduzione di tutte le complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia) | 8 |
| Riduzione della mortalità da cause CV | 8 |
| Riduzione nella frequenza di amputazioni | 8 |
| Controllo della HbA1c | 8 |
| Riduzione della mortalità totale | 7 |
| Peso corporeo * | 7 |
| Pressione arteriosa | 7 |
| Danno | |
| Aumento della mortalità totale | 9 |
| Aumento della mortalità da cause CV | 9 |
| Aumento delle complicanze CV (IMA, ictus, scompenso cardiaco) | 9 |
| Frequenza di ipoglicemie gravi (che richiedono un intervento di terzi) | 8 |
| Aumento della incidenza di tumori (tiroide e pancreas) | 8 |
| Aumento della incidenza di pancreatite acuta | 8 |
| Frequenza di ipoglicemie sintomatiche | 7 |
| Infezioni genitali (SGLT-2i) | 7 |
| Infezioni urinarie (SGLT-2i) | 7 |
| Eventi avversi renali | 7 |
| Deplezione volemica (es. ipovolemia, ipotensione, ...) | 8 |
| Chetoacidosi diabetica | 8 |
| Neoplasie maligne | 8 |
| Eventi avversi epatici | 8 |
| Dislipidemie | 7 |

* *NOTA: 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 necessita 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;
- in base ai risultati di una recente revisione sistematica della letteratura (RS) condotta dall'OMS ai fini dell'aggiornamento della Lista dei Farmaci Essenziali, l'uso di glibenclamide sembra essere associato ad un aumentato rischio di ipoglicemie nei pazienti con più di 60 anni [WHO 2013]; **la glibenclamide non è quindi raccomandata nei pazienti con età >60 anni.**

Indicatore di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso per le sulfaniluree è **almeno il 50%** 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).

NOTA SULLA PRESCRIZIONE DI SULFANILUREE

Nel calcolo di questo indicatore il GdL ha preso atto di un fattore importante che condiziona i dati prescrittivi delle sulfaniluree osservati nei monitoraggi degli anni precedenti.

I farmaci di questa classe sono infatti gli unici tra quelli considerati in questo documento che possono essere prescritti sia da parte degli Specialisti dei Centri Diabetologici, sia dai Me-

dici di Medicina Generale (MMG).

Determinare quantitativamente su scala regionale in quale rapporto stanno le prescrizioni di sulfaniluree da parte di MMG e Specialisti è difficile, in quanto i flussi dati amministrativi attualmente disponibili non consentono di distinguere quale professionista ha effettuato la prescrizione.

Inoltre, a causa di modalità organizzative diverse tra le singole realtà provinciali della Regione, il rapporto tra persone con DM in carico ai MMG e agli Specialisti varia da una Azienda Sanitaria all'altra. Ciò potrebbe in parte spiegare le differenze osservate nelle percentuali prescrittive di sulfaniluree tra diverse Aziende durante gli anni precedenti.

Dopo confronto e discussione informale, alla luce di dati storici, il GdL ha approssimativamente stimato che circa il 30% delle persone con DM2 che passano da monoterapia con metformina a bi-terapia ricevano sulfaniluree su indicazione del proprio MMG, e che quindi la quota di sulfaniluree effettivamente prescritta da parte degli specialisti sia circa del 20%.

L'indicatore di uso atteso riportato di seguito fa riferimento alla somma di queste due percentuali, che dà il 50%.

Sarà necessario tenere conto di queste considerazioni anche nella interpretazione dei dati prescrittivi osservati nel corso di futuri monitoraggi.

Incidenza MET+SULF

anno in corso

————— $\geq 50\%$

Incidenza MET+2° farmaco

anno in corso

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 ?

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.

Nella scelta del principio attivo, a parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere privilegiata la molecola con il miglior rapporto costo/beneficio.

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

[Viene accommunata a questo gruppo anche la repaglinide]*

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.

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 ade-

guatamente 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

*NOTA. La raccomandazione 3 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.*

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.

Nella scelta del principio attivo, a parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere privilegiata la molecola con il miglior rapporto costo/beneficio.

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

Nella versione precedente del presente documento il GdL, partendo dalla considerazione che la maggior parte delle persone con DM2 arruolate negli studi sui farmaci incretino-mimetici aveva meno di 65 anni, aveva formulato due raccomandazioni (denominate 3A e 3B) che orientavano a un uso prudente di DPP-4i e GLP-1a nelle persone con DM2 di età > 65 anni in quanto questa popolazione era fortemente sottorappresentata negli studi clinici.

Le due raccomandazioni per età erano state mantenute distinte in quanto la qualità delle evidenze disponibili—secondo il metodo GRADE—era diversa: "bassa" quando ci si riferiva 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 GdL aveva individuato tassi di uso atteso diversi a seconda dell'età (più alto tra le persone <= 65 anni). Durante l'aggiornamento del presente documento sono stati reperiti studi pubblicati successivamente alla sua prima stesura che hanno valutato specificamente benefici e rischi dei DPP-4 inibitori nei pazienti con età > 65 anni mostrando una sostanziale sovrapposibilità sia in termini di efficacia sul controllo dei livelli di HbA1c che di sicurezza rispetto ai pazienti più giovani [Scherthaner 2015, Strain 2013, Barnett

2013]. Il GdL ha pertanto deciso di eliminare tali raccomandazioni.

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

Nella scelta del principio attivo, a parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere privilegiata la molecola con il miglior rapporto costo/beneficio.

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

Stante l'attuale carenza di evidenze sulla sicurezza dei GLP-1 analoghi nel lungo termine e le limitate conoscenze degli effetti extrameta-

bolici derivanti dal loro meccanismo d'azione, la scelta della molecola da utilizzare dovrebbe seguire un principio di cautela.

I GLP-1 analoghi a più lunga persistenza in circolo dovrebbero essere considerati nei casi di intolleranza a quelli con minore persistenza in circolo quando causa di eventi avversi (in particolare gastroenterici) o quando fattori non clinici (scarsa compliance del paziente a multiple somministrazioni sottocute, difficoltà a preparare il farmaco e ad eseguirne correttamente la somministrazione, ecc.) rendano difficoltosa l'aderenza alla terapia.

Indicatori di uso atteso

Raccomandazione 3 — 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 (inclusa repaglinide). (vedi nota qui sotto)

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

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

| 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.

Quesito 4

Nei pazienti con DM 2, nei quali la monoterapia con metformina non è più sufficiente a mantenere un adeguato compenso glicemico, è raccomandabile l'impiego di SGLT-2i ?

RACCOMANDAZIONE 4 - Farmaci SGLT-2i (gliflozine)

Quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT-2i) possono essere utilizzati in alcuni sottogruppi di persone adulte con diabete mellito tipo 2.

Nella scelta del principio attivo va considerato che attualmente solo empagliflozin ha mostrato una efficacia significativamente maggiore del placebo nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici in prevenzione secondaria.

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

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Prima di procedere all'esame delle prove scientifiche sui farmaci SGLT-2i il GdL ha riconsiderato gli outcome di beneficio e di rischio relativi ai farmaci ipoglicemizzanti considerati nel presente documento, procedendo alla votazione di:

- Pressione arteriosa, outcome di **beneficio** giudicato come "critico" in quanto tra i principali fattori di rischio cardiovascolare modificabili nelle persone con DM
- Infezioni genitali e urinarie; eventi avversi renali; deplezione volêmica (es. ipovolemia, ipotensione, ...); chetoacidosi diabetica; neoplasie maligne; eventi avversi epatici e dislipidemie, outcome di **rischio** la cui importanza per la persone con DM è stata giudicata "critica".

La ricerca delle prove scientifiche ha portato a reperire 8 RS (3 delle quali sono state analizzate e discusse dal GdL) che hanno cumulato i risultati di diversi studi sugli SGLT-2i, e 3 RCT (tabella 4 e 5, allegato 8). La discussione approfondita di questi studi viene descritta a pag. 19 e seguenti.

L'analisi delle prove scientifiche evidenzia che al momento in cui questo documento è stato aggiornato empagliflozin è l'unico dei 3 SGLT-2i ad avere dimostrato nell'ambito di un RCT benefici su outcome rilevanti come il rischio di eventi CV e la mortalità da cause CV in persone con DM.

Il GdL ha preso atto che secondo il Piano terapeutico AIFA questa classe di farmaci non è raccomandata in pazienti con più di 75 anni o con insufficienza renale a partire dal grado moderato.

Alla luce delle prove scientifiche disponibili e

delle indicazioni prescrittive prodotte da AIFA, i farmaci SGLT-2i possono offrire il migliore bilancio beneficio/rischio in persone con DM con le seguenti caratteristiche:

- Età inferiore a 75 anni
- Alto rischio CV (persone in prevenzione CV secondaria) e funzionalità cardiaca conservata
- Funzionalità renale indenne o lievemente compromessa (eGFR ≥ 60 ml/min)

Il GdL suggerisce i seguenti altri aspetti da considerare nella scelta di questa classe di farmaci in add-on quando la monoterapia con metformina non consente più il mantenimento di un adeguato compenso glicemico:

- l'uso di SGLT-2i si associa a una riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica potenzialmente rilevante sul piano clinico; le prove scientifiche disponibili mostrano che tali riduzioni sono ottenibili anche in pazienti già in terapia con farmaci antiipertensivi
- l'utilizzo di farmaci SGLT-2i produce un aumento di incidenza delle infezioni genitali (elevato di per sé nelle persone con DM rispetto alla popolazione generale), in particolar modo nelle persone di sesso femminile con storia di infezioni genitali ricorrenti.
- il rischio di deplezione volêmica e di chetoacidosi diabetica euglicemica è aumentato tra i pazienti in terapia con SGLT-2i, in relazione alle caratteristiche del loro meccanismo d'azione. Pur trattandosi di un rischio molto basso, riguarda effetti avversi potenzialmente gravi.

Indicatori di uso atteso

Indicatore generale

Raccomandazione 4—Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso per gli SGLT-2i per l'anno 2016 è fino al 15% (incrementale) 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).

Tale percentuale d'uso atteso—relativamente bassa in rapporto alla forza e alla direzione della raccomandazione—è stata calcolata considerando che l'estensione di utilizzo dei farmaci SGLT-2i in tutti i pazienti candidati a questa opzione terapeutica richiederà una tempistica superiore a quella prevista per l'aggiornamento del presente documento (dicembre 2016).

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

Incidenza MET+SGLT-2i

anno in corso

$$\frac{\text{Incidenza MET+SGLT-2i}}{\text{Incidenza MET+2° farmaco}} \leq 15\%$$

Incidenza MET+2° farmaco

mevano monoterapia con metformina, e che nell'anno in corso hanno ricevuto per la prima volta almeno 2 prescrizioni di metformina + farmaci SGLT-2i.

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; **SGLT-2i** = farmaci inibitori del co-transportatore sodio-glucosio

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

Indicatore specifico

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di empagliflozin è di almeno 33% delle persone con DM2 che a un trattamento in monoterapia con metformina aggiungono un farmaco SGLT-2i.

Incidenza EMPA

anno in corso

$$\frac{\text{Incidenza EMPA}}{\text{Incidenza SGLT-2i}} \geq 33\%$$

Incidenza SGLT-2i

anno in corso

Numeratore: numero di persone con DM2 che nell'anno in corso hanno ricevuto per la prima volta almeno 2 prescrizioni di empagliflozin.

Denominatore: numero di persone con DM2 che nell'anno in corso hanno ricevuto per la prima volta almeno 2 prescrizioni di farmaci SGLT-2i.

EMPA = empagliflozin; **MET** = metformina; **SGLT-2i** = farmaci inibitori del co-transportatore sodio-glucosio

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

Quesito 5

Ci sono i presupposti per l'uso dei farmaci 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. 13) e all'Allegato 3.

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, gliflozine 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.

Prove scientifiche considerate

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 8 (Tab. 3). 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.

Nel 2013 sono stati pubblicati gli aggiornamenti di entrambe le RS (del CADTH e della AHRQ) riportando conclusioni sostanzialmente sovrapponibili a quelle considerate nella precedente versione di questo documento. Le RS non includono gli SGLT-2i tra i farmaci valutati.

Nel corso dell'aggiornamento del presente documento il GdL ha esaminato 3 RS e 3 RCT (non inclusi nelle RS).

Delle 3 RS, una era focalizzata su empagliflozin (vs. placebo o un altro trattamento, sia in associazione con metformina, sia in monoterapia) [Liakos 2014], mentre le altre due includevano studi su canagliflozin, dapagli-

flozin, empagliflozin e ipragliflozin. I farmaci SGLT-2i sono stati confrontati vs. placebo esclusivamente in associazione con metformina [Zhang 2014], oppure vs placebo o confronto attivo, sia in associazione con metformina, sia in monoterapia [Monami 2014].

Dei 3 RCT considerati, due hanno valutato l'effetto dei SGLT-2i sulla PA (come esito primario nello studio di Tikkanen e secondario nello studio di Riddenstråle) [Tikkanen 2015, Riddenstråle 2014], mentre il terzo ha valutato l'effetto di empagliflozin su un esito composito di mortalità cardiovascolare o IMA non fatale o ictus non fatale a 3 anni [Zinman 2015].

Maggiori dettagli sugli esiti clinici considerati nelle RS e negli studi sono riportati nell'Allegato 8, tabelle 4 e 5.

Da un punto di vista della **qualità metodologica** il GdL ha osservato che due delle RS [Liakos 2014, Monami 2014] presentano limitazioni, in particolare a causa di errori nelle referenze bibliografiche, incongruenze tra le tabelle e il testo, scarsa chiarezza nel riportare da quali studi sono ricavate le stime per alcuni outcome. Inoltre, l'inclusione nelle RS di studi non peer-reviewed o non pubblicati in extenso (abstract congressuali) indebolisce la validità delle stime osservate.

Secondo il metodo GRADE la qualità complessiva delle RS in rapporto agli outcome considerati come "critici" da parte del GdL è classificabile come bassa per la RS di Zhang e molto bassa per le RS di Liakos e di Monami.

Dei tre RCT analizzati dal GdL, uno [Zinman 2015] è stato valutato di qualità complessivamente alta secondo i criteri GRADE.

Lo studio di Riddenstråle è stato valutato di qualità complessivamente moderata in quanto l'analisi degli outcome è stata effettuata imputando i dati mancanti mediante la strategia "Last Observation Carried Forward" (LOCF) che espone a un rischio di bias perché tende a produrre una sovrastima dell'effetto del trattamento.

Lo studio di Tikkanen è stato valutato di qualità complessivamente bassa sia perché i dati mancanti sono stati imputati mediante LOCF (vedi sopra), sia perché la durata dello studio (12 settimane) è relativamente troppo breve per la valutazione dell'impatto clinico degli effetti del farmaco sperimentato sulla PA.

Benefici

Mortalità totale e cardiovascolare, complicanze microvascolari, amputazioni

Lo RCT che ha documentato i benefici del trattamento con SGLT-2i su importanti indicatori di esito clinici, oggetto di approfondita discussione da parte del GdL, è lo studio EMPA-REG OUTCOME (non incluso in alcuna delle RS considerate dal GdL). Esso rappresenta il primo RCT in cui un farmaco orale per il diabete mellito ha dimostrato una efficacia significativamente maggiore del placebo nel migliorare la prognosi dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (pregresso ictus o IMA, cardiopatia ischemica, pregresso bypass aorto-coronarico, arteriopatia obliterante cronica periferica - AOC) relativamente all'outcome cumulativo "decesso da cause cardiovascolari, IMA o ictus non fatale".

Lo studio ha reclutato 7.034 pazienti con DM2 ad alto rischio CV e nell'arco di 3,1 anni di follow up medio ha confrontato l'incidenza di eventi CV rispetto a un gruppo di controllo comprendente 2.333 pazienti allocati a placebo. Sull'outcome primario empagliflozin ha dimostrato una superiorità rispetto a placebo con hazard ratio (HR) di 0,86 [IC 95% 0,74-0,99]. Anche su altri esiti secondari clinicamente rilevanti valutati nello studio (mortalità globale, mortalità da cause CV, ospedalizzazioni da cause CV) l'efficacia di empagliflozin è stata significativamente superiore a placebo (HR: 0,68 [IC 95% 0,57-0,82], 0,62 [IC 95% 0,49-0,77] e 0,65 [IC 95% 0,50-0,85] rispettivamente) [EMPA-REG OUTCOME 2015].

Nella terapia del diabete mellito tali risultati non sono finora stati raggiunti (in singoli studi o in metanalisi) per le sulfaniluree o per le incretine, anche perchè la quasi totalità degli studi clinici disponibili hanno valutato come outcome primario l'effetto sulla emoglobina glicata (HbA1c), espressione del potere ipoglicemizzante e non della possibilità di ridurre la frequenza di eventi clinici importanti [Monami 2011 B, Karagiannis 2012].

La metformina ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi macro e microvascolari in pazienti in sovrappeso (BMI >30 kg/mq) senza pregressi eventi cardiovascolari [UKPDS 33 1998].

Riduzione della pressione arteriosa

Gli SGLT-2i sono i primi farmaci per il trattamento del DM che hanno dimostrato di produrre una riduzione delle PA sistolica e diastolica. Le riduzioni medie osservate nelle RS che han-

no cumulato risultati da studi su tutti gli SGLT-2i disponibili sono di 2-4 mmHg circa per la PA sistolica, e di circa 2 mmHg per la PA diastolica. Esse sono clinicamente rilevanti, considerando che la relazione tra PA e il rischio CV è approssimativamente lineare tra valori di 115/70 e 170/100, e che all'interno di questi valori i benefici del trattamento volto a ridurre la PA sono simili indipendentemente dai valori pressori di partenza [Lewington 2002].

Due RCT tra quelli considerati dal GdL (non inclusi nelle RS analizzate) hanno studiato l'effetto di empagliflozin sui valori di PA rispetto a placebo [Tikkanen 2015] e a glimepiride [Ridderstrale 2014] mostrando riduzioni da 3,4 a 5,8 mmHg della PA sistolica e di 1,36-2,8 mmHg della diastolica.

Amputazioni

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, Zhang 2014, Monami 2014, Liakos 2014].

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 metana-

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 |

lisi 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 presone 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.

Il rischio di ipoglicemia associato ai farmaci SGLT-2i è stato considerato tra gli outcome secondari nella RS di Monami [Monami 2014]. Rispetto agli altri farmaci usati in add-on alla metformina non si sono osservate differenze nella frequenza di eventi ipoglicemici, salvo uno studio testa-a-testa che mostrava una frequenza maggiore associata a glipizide.

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 intrinseche legate al disegno degli studi osservazionali, e legate alle analisi retrospettive su segnalazioni spontanee (gravate dal rischio di fattori di confondimento, come ad esempio l'obesità che di per sé è un fattore di rischio per pancreatite), 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 (anaflassi e angioedema) nelle persone con DM2 in tratta-

mento 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**.

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 sul database degli eventi avversi FDA tra exenatide (non sitagliptin) e tumori tiroidei (di natura non specificata) non è stata osservata in alcuno studio clinico osservazionale [Elashoff 2011].

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 registrativi (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 arrivati 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.

Analogamente a quanto osservato negli studi clinici, 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-1 a va da circa 2,5 Kg (confronti diretti) a - 3.8 Kg [CADTH 2010].

Gli studi che confrontano direttamente un incretino-mimetico 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.

Tra gli outcome clinicamente rilevanti considerati nelle RS sugli SGLT-2i compare anche il peso corporeo, nei confronti del quale questi farmaci producono una riduzione media simile a quella osservata tra le persone con DM trattate con i GLP-1a (circa 2,5 Kg) [Zhang 2014, Liakos 2014].

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 incretinomimetici tra le possibili cause. [Restrepo 2011]. Nella metanalisi di Karagiannis nessuna differenza nell'incidenza degli eventi gastrointestinali è emersa nel confronto tra DPP-4i e sulfanilurea 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 [Karagiannis 2012].

Infezioni genitali e urinarie

Il meccanismo d'azione degli SGLT-2i determina una glicosuria che si associa ad un aumento della frequenza delle infezioni urinarie (ad eziologia prevalentemente batterica) e soprattutto genitali (ad eziologia prevalentemente micotica).

Nelle RS analizzate tale frequenza è costantemente più alta tra le persone trattate con SGLT-2i, sia rispetto al placebo sia rispetto ad

altri farmaci, se pur con ampia variabilità tra gli studi considerati (l'OR rispetto a placebo va da 3,31 a 4,39, mentre rispetto a confronto attivo da 3,34 a 6,04) [Zhang 2014, Monami 2013, Liakos 2014].

Eventi avversi renali, deplezione volemica (es. ipovolemia, ipotensione)

Tali effetti avversi sono stati valutati in una RS che non mostra differenze di incidenza tra i pazienti trattati con empagliflozin rispetto al placebo [Liakos 2014].

Poiché questi eventi sono rari, è difficile che nei trial registrativi vengano dimostrate differenze significative. Va comunque tenuto conto che il meccanismo d'azione di questi farmaci potrebbe avere ripercussione sulla funzionalità renale, che va pertanto monitorata anche nelle persone con un eGFR normale.

Chetoacidosi diabetica

Le RS e gli RCT considerati dal GdL non valutano la frequenza di questo evento avverso, molto raro ma dalle conseguenze potenzialmente gravi (vedi nota informativa AIFA del 09/07/2015) [AIFA SGLT-2i]. Esso va quindi tenuto presente durante il monitoraggio delle persone in terapia con SGLT-2i.

Sintesi della valutazione del gruppo di lavoro

Le prove scientifiche rese disponibili dopo la stesura della versione precedente di questo documento hanno consentito di considerare tra gli outcome di beneficio anche la riduzione di mortalità da cause CV e la riduzione del rischio di IMA o di ictus non fatale, dimostrate per la prima volta da un RCT che ha confrontato empagliflozin con placebo durante un follow up di oltre 3 anni [EMPAREG OUTCOME 2015].

Tali benefici sono trasferibili solo a una popolazione con un alto rischio CV; inoltre, in Italia l'AIFA ne limita l'uso ai pazienti con meno di 75 anni di età.

Al momento dell'aggiornamento di questo documento solo empagliflozin ha dimostrato i benefici sopra descritti tra i farmaci SGLT-2i.

I risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME sono stati giudicati da parte del GdL più rilevanti sul piano clinico rispetto all'azione sulla concentrazione plasmatica di HbA1c.

Il GdL ha inoltre preso atto dei risultati di una RS della letteratura condotta dall'OMS ai fini dell'aggiornamento della Lista dei Farmaci Essenziali. Essi mostrano una associazione tra uso

di glibenclamide e un aumentato rischio di ipoglicemie nei pazienti con più di 60 anni [WHO 2013].

Sulla base di questi risultati e delle indicazioni espresse dalle linee guida nazionali della AMD -SID, il GdL sottolinea che **la glibenclamide non è raccomandata nei pazienti con età >60 anni.**

L'esame della letteratura scientifica disponibile mostra che sia i farmaci SGLT-2i che i farmaci incretino-mimetici producono una riduzione della concentrazione di HbA1c sovrapponibile a quella di altri farmaci orali utilizzati nella cura del DM, che il rischio di ipoglicemie associato al loro utilizzo è inferiore a quella di altre classi di farmaci, tra cui le sulfaniluree, 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 DM 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

- [ADA 2016] Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. American Diabetes Association. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl 1): S1-S112.
- 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 incretinomimetici 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)
- AIFA SGLT-2i - AIFA: Nota Informativa Importante sul rischio di chetoacidosi diabetica durante il trattamento con inibitori SGLT2. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aifa-nota-informativa-importante-sul-rischio-di-chetoacidosi-diabetica-durante-il-trattamento>
- 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)
- [article/10.1007%2Fs00592-011-0340-7](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf) (accesso 11 giugno 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
- Barnett 2013—Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013;382 (9902):1413-23
- 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 glycaemic 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 glycaemic 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 exenatide use. *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)
 - EMPA-REG OUTCOME 2015—Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28
 - FDA 2008 - Byetta (exenatide). [updated 08/18/2008] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm079781.htm> (accesso 11 giugno 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)
 - Frier 2011 - Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S132-7
 - 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)
 - 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
 - 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
 - Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13
 - Liakos 2014— Liakos A(1), Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, Bekiari E, Tsapas A. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-

- analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16 (10):984-93.
- 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 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
 - Monami 2011 A - Monami M, Cremasco F, Lamanna 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 2014—Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16 (5):457-66
 - 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/>)
 - 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
 - Ridderstråle 2014—Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*

- 2014;2(9):691-700
- Schernthaner 2015—Schernthaner G, Durán-García S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, Östgren CJ, Malvoldi E, Hardy E. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes Obes Metab* 2015;17(7):630-8
 - 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
 - Strain 2013—Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, Hoellinger MJ, Paldánus PM. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013;382 (9890):409-16
 - 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
 - Tikkanen 2015—Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38(3):420-8
 - UKPDS 33 1998- 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
 - WHO 2013— World Health Organisation, 19th Expert Committee meeting on the Selection and Use of Essential Medicines, Geneva, 2013. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Sulfonylurea_18_5_A_R.pdf?ua=1
 - Zhang 2014—Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105(3):313-21
 - 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 2:¹ indicazioni registrate EMA²

¹di seguito sono riportati solo i farmaci presenti in PTR al momento dell'aggiornamento di questo documento.

²Fonte: EMA — www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid= [ultimo accesso: novembre 2015]

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> |

*NB: l'indicazione in **monoterapia** è rimborsata SSN limitata-mente al trattamento di pazienti con insufficienza renale cronica moderata-grave.*

(segue)

Inibitori del DPP-4. Indicazioni registrate EMA

| | |
|--|--|
| Molecola | Saxagliptin |
| Formulazioni | 28 compresse rivestite da 2,5 mg e 5 mg (1 cpr contiene 99 mg di lattosio) |
| <p>Indicazioni registrate (riportate testualmente)</p> <p><i>NB: l'indicazione in monoterapia è rimborsata SSN limitatamente al trattamento di pazienti con insufficienza renale cronica moderata-grave.</i></p> | <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> <p>a. in monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ in pazienti inadeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico solamente e per i quali la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza. <p>b. in duplice terapia orale in associazione con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ metformina, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia; ▪ una sulfanilurea, quando la sulfanilurea 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; ▪ 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. <p>c. in triplice terapia orale in associazione con</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ metformina più una sulfanilurea quando questo regime da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia. <p>d. in terapia di 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</p> |

| | |
|--|--|
| Molecola | Vildagliptin |
| Formulazioni | 56 compresse da 50 mg (1 cpr contiene 47,82 mg di lattosio) |
| <p>Indicazioni registrate (riportate testualmente)</p> <p><i>NB: l'indicazione in monoterapia è rimborsata SSN limitatamente al trattamento di pazienti con insufficienza renale cronica moderata-grave.</i></p> | <p>Vildagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2:</p> <p>a) 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.</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) in triplice terapia orale in associazione a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ una sulfonilurea e metformina quando la dieta e l'esercizio fisico associati alla duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo glicemico adeguato. <p>d) 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.</p> |

(segue)

Inibitori del DPP-4. Indicazioni registrate EMA

| | |
|--|---|
| Molecola | Linagliptin |
| Formulazioni | 28 compresse da 5 mg |
| <p>Indicazioni registrate (riportate testualmente)</p> <p><i>NB: l'indicazione in monoterapia è rimborsata SSN limitatamente al trattamento di pazienti con insufficienza renale cronica moderata-grave.</i></p> | <p>Linagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia negli adulti:</p> <p>come monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>come terapia di associazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • in associazione con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a metformina in monoterapia, non forniscono un adeguato controllo della glicemia. • in associazione con una sulfanilurea e con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a una terapia di associazione di questi due medicinali, non forniscono un adeguato controllo della glicemia. • in associazione con insulina, con o senza metformina, quando tale regime in monoterapia, insieme a dieta ed esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo della glicemia. |

| | |
|---|--|
| Molecola | Alogliptin |
| Formulazioni | 28 compresse da 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg |
| <p>Indicazioni registrate (riportate testualmente)</p> | <p>Alogliptin è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina, quando questi, unitamente a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.</p> |

Analoghi del GLP-1. Indicazioni registrate EMA

| | |
|--|---|
| 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 |
| Indicazioni registrate (riportate testualmente) <i>In corsivo sono riportate le indicazioni non rimborsate SSN.</i> | Exenatide è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a: <ul style="list-style-type: none"> ▪ metformina ▪ sulfaniluree ▪ tiazolidindioni ▪ metformina e una sulfanilurea ▪ metformina e un tiazolidinedione in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali. <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> |

| | |
|---|---|
| Molecola | Exenatide RP |
| Formulazioni | 4 kit monodose contenenti: 1 flacone di polv. da 2 mg per sosp. iniett. per uso s.c. + 1 siringa da 1,5 ml con 0,65 ml di solvente + 1 connettore + 2 aghi |
| Indicazioni registrate (riportate testualmente) | trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformina ▪ Sulfonilurea ▪ Tiazolidindione ▪ Metformina e sulfonilurea ▪ Metformina e tiazolidindione in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali. |

| | |
|---|---|
| Molecola | Liraglutide |
| Formulazioni | 2 penne per iniezione s.c. 3 ml 6 mg/ml |
| Indicazioni registrate (riportate testualmente) | trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico in combinazione con farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina basale se questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico. |

| | |
|--|---|
| Molecola | Lixisenatide |
| Formulazioni | 1 penna per iniez. s.c. 3 ml 10 mcg/0,2 ml 2 penne per iniez. s.c. 3 ml 20 mcg/0,2 ml 1 penna per iniez. s.c. 3 ml 10 mcg/0,2 ml + 1 penna per iniez. s.c. 3 ml 20 mcg/0,2 ml |
| Indicazioni registrate (riportate testualmente) <i>In corsivo sono riportate le indicazioni non rimborsate SSN.</i> | Lixisenatide è indicato per il trattamento di adulti con diabete mellito di tipo 2 per ottenere il controllo glicemico in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico. |

Analoghi del GLP-1. Indicazioni registrate EMA (segue)

| | |
|--|--|
| Molecola | Dulaglutide |
| Formulazioni | 1 penna pre-riempita per iniezione s.c. 0,75 mg 0,5 ml 1 penna pre-riempita per iniezione s.c. 1,5 mg 0,5 ml |
| Indicazioni registrate (riportate testualmente) <i>In corsivo sono riportate le indicazioni non rimborsate SSN.</i> | Trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in: <i>Monoterapia</i> <i>Quando dieta ed esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni.</i> Terapia di associazione In combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti <i>compresa l'insulina</i> , quando questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico |

ALLEGATO 2.

GLP-1 analoghi per il trattamento del diabete mellito tipo 2: emivita e persistenza in circolo¹

¹Fonte: dossier registrati EMA. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

| Molecola | Exenatide IR | Exenatide RP | Liraglutide | Lixisenatide | Dulaglutide |
|----------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| Frequenza di somministraz. | BID | QW | QD | QD | QW |
| T _{1/2} elim | 2,4 h | 2,4* h | 13 h | 3 h | 4,7 giorni |
| Persistenza in circolo | breve | molto lunga | media | breve | molto lunga |

* il dato si riferisce ad exenatide libero. La formulazione in microsfele di polilattato determina una lenta liberazione del principio attivo fino alla completa degradazione del polimero, mantenendo concentrazioni ematiche costanti

Sulfaniluree per il trattamento del diabete mellito tipo 2: frequenza delle somministrazioni giornaliere ed emivita²

²Fonte: riassunto delle caratteristiche dei singoli prodotti

| Molecola | Glibenclamide | Glimepiride | Gliclazide | Gliquidone | Glipizide |
|----------------------------|---------------|-------------|---------------------|------------|-----------|
| Frequenza di somministraz. | QD | QD | QD/BID ^o | BID | BID |
| T _{1/2} elim | 8-10 hs | 5-8 hs | 12-20 hs | 3-4 hs | 2-4 hs |

^o la formulazione RM prevede la monosomministrazione giornaliera; mentre la formulazione a rilascio immediato prevede la mono/bisomministrazione.

Legenda

QD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; QW = una volta alla settimana; IR = a rilascio immediato; RP = a rilascio prolungato

ALLEGATO 3

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 IRC | Grado di insufficienza renale cronica | | | |
|------------------|---|---------------|------------------------|---------------------------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| | | | | 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 |
| Alogliptin | 25 mg QD | SI | SI | 25 mg QD | 12,5 mg QD | 6,25 mg QD | 6,25 mg QD |
| Linagliptin | 5 mg QD | NO | NO | 5 mg QD | | | |
| Sottocute | | | | | | | |
| Liraglutide | 0,6-1,8 mg QD | NO | NO | 0,6-1,8 mg QD | NO | NO | NO |
| Exenatide IR | 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 |
| Exenatide RP | 2 mg QW | NO | NO | 2 mg QW | NO | NO | NO |
| Lixisenatide | 20 mcg QD | NO | NO | 20 mcg QD | Utilizzare con cautela | NO | NO |
| Dulaglutide | 0,75 -1,5 mg QW | NO | NO | 1,5 mg QW | 1,5 mg QW | NO | NO |

Legenda

QD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; QW = una volta alla settimana; SU = sulfanilurea; VFG = velocità di filtrazione glomerulare; IRC = insuff. renale cronica; IR = rilascio immediato; RP = rilascio prolungato; ESRD = insufficienza renale terminale

Allegato 4

Costo mensile della terapia con incretinomimetici

(calcolato sul prezzo di acquisizione da parte delle Aziende Sanitarie della RER in seguito alla aggiudicazione della gara farmaci Intercent-ER)

| | Posologia abituale giornaliera | Costo/mese alla posologia abituale (al netto di IVA) |
|------------------|---|---|
| Orali | | |
| Sitagliptin | 100 mg (1 cpr) QD | 40,33 € |
| Sitagliptin/MTF | 50/850 mg (1 cpr) BID o 50/1.000 mg (1 cpr) BID | 40,31 (0,67 x 2 cpr) € |
| Vildagliptin | 50 mg BID | 40,47 € |
| | 50 mg QD se assunto con una SU | 20,23 € |
| Vildagliptin/MTF | 50/850 mg BID o 50/1.000 mg BID | 40,47 € |
| Saxagliptin | 5 mg QD | 38,18 € |
| Saxagliptin/MTF | 2,5/850 mg BID o 2,5/1.000 mg BID | 40,18 € |
| Linagliptin | 5 mg QD | 40,19 € |
| Linagliptin/MTF | 2,5/850 mg BID o 2,5/1.000 mg BID | 38,16 € |
| Alogliptin | 25 mg QD | 28,47 € |
| Alogliptin/MTF | 12,5/850 mg BID o 12,5/1.000 mg BID | 28,47 € |
| Alogliptin/PIO | 25/30 mg QD | 28,47 € |
| Sottocute | | |
| Liraglutide | 0,6; 1,2 mg o 1,8 mg QD | 37,86 € (0,6 mg QD), 75,72 € (1,2 mg QD), 113,58 € (1,8 mg QD) |
| Exenatide IR | 5 mcg BID | 69,45 € |
| | 10 mcg BID | 69,45 € |
| Exenatide RP | 2 mg QW | 80,96 € |
| Lixisenatide | 20 mcg QD | 68 €* |
| Dulaglutide | 0,75-1,5 mg QW | 93 €** |

* alla dose di 10 mcg/die il costo è analogo.

** calcolato sulla base dell' offerta economica inviata dalla ditta.

**Allegato 5 - Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT-2).
Indicazioni registrate EMA**

| | |
|--|---|
| Molecola | Dapagliflozin |
| Formulazioni | 28 compresse rivestite da 10 mg (1 cpr contiene 50 mg di lattosio) |
| Indicazioni registrate* (riportate testualmente) | <p>In pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 per:</p> <p>Monoterapia Quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia nei pazienti nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza.</p> <p>Terapia di associazione aggiuntiva In associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, quando questi insieme a dieta e esercizio fisico, non forniscono un controllo adeguato della glicemia.</p> |
| Molecola | Canagliflozin |
| Formulazioni | 30 compresse rivestite da 100 mg (1 cpr contiene 39,2 mg di lattosio) 30 compresse rivestite da 300 mg (1 cpr contiene 117,78 mg di lattosio) |
| Indicazioni registrate* (riportate testualmente) | <p>In pazienti adulti a partire da 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 come:</p> <p>Monoterapia Quando la sola dieta e l'esercizio fisico non forniscono un adeguato controllo glicemico nei pazienti per i quali la terapia con metformina sia considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni.</p> <p>Terapia di associazione aggiuntiva In associazione con altri ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, quando questi, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico</p> |
| Molecola | Empagliflozin |
| Formulazioni | 28 compresse rivestite da 10 mg (1 cpr contiene 154,3 mg di lattosio) 28 compresse rivestite da 25 mg (1 cpr contiene 107,4 mg di lattosio) |
| Indicazioni registrate* (riportate testualmente) | <p>E' indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti, come:</p> <p>Monoterapia Quando la dieta e l'esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo della glicemia nei pazienti per i quali l'uso della metformina non è appropriato a causa di intolleranza.</p> <p>Terapia di associazione aggiuntiva In associazione con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina, quando questi uniti alla dieta e all'esercizio fisico non forniscono un controllo adeguato della glicemia.</p> |

* gli SGLT2 inibitori sono rimborsati SSN alle seguenti condizioni:

- in **monoterapia**, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato;
- in **associazione a metformina (duplice terapia)**, nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato;
- in **associazione a insulina, con o senza metformina**

ALLEGATO 6

Farmaci SGLT-2 i e insufficienza renale

Aggiustamenti posologici in corso di terapia con farmaci SGLT-2 i sulla base del grado di insufficienza renale (fonte: schede tecniche dei farmaci)

| | Posologia abituale | Grado di insufficienza renale cronica | | | |
|------------------|--------------------|--|--|-------------------------------|------------------|
| | | eGFR da 60 a 90ml/min | eGFR costantemente < 60ml/min | eGFR costantemente < 45ml/min | eGFR < 60 ml/min |
| Orali | | | | | |
| Dapagliflozin * | 10 mg QD | 10 mg QD | -- | -- | non iniziare |
| Canagliflozin ** | 100 o 300 mg QD | 100 o 300 mg (aggiustamento non necessario) | aggiustare o mantenere la dose a 100 mg QD | interrompere | non iniziare |
| Empagliflozin ** | 10 o 25 mg QD | 10 o 25 mg QD (aggiustamento non necessario) | aggiustare o mantenere la dose a 10 mg QD | interrompere | non iniziare |

* Dapagliflozin non è stato studiato nella compromissione renale grave ($CrCl < 30$ ml/min o $eGRF < 30$ ml/min) o nella malattia renale allo stadio terminale.

** Canagliflozin ed empagliflozin non devono essere usati nei pz con IRC allo stadio terminale o in pazienti in dialisi poiché non si ritiene siano efficaci in queste popolazioni

ALLEGATO 7

Costo mensile della terapia con gliflozine

(calcolato sul prezzo di acquisizione da parte delle Aziende Sanitarie della RER in seguito alla aggiudicazione della gara farmaci Intercent-ER)

| | Posologia abituale giornaliera | Costo/mese alla posologia abituale (al netto di IVA) |
|---------------|---------------------------------------|---|
| Orali | | |
| Dapagliflozin | 10 mg (1 cpr) QD | 34,50 € |
| Canagliflozin | 100 mg (1 cpr) QD | 30,90 € |
| | 300 mg (1 cpr) QD | 36 € |
| Empagliflozin | 10 mg (1 cpr) QD 25 mg (1 cpr) QD | 30,75 €, indipendentemente dalla posologia |

ALLEGATO 8

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?"*
- *Nei pazienti con DM 2, nei quali la monoterapia con metformina non è più sufficiente a mantenere un adeguato compenso glicemico, è raccomandabile l'impiego di SGLT2i ?*
- *"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 (GRADE Evidence Profiles, 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

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) |
| 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 | + 1 Evidenza di gradiente dose-risposta |
| 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 | + 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) |

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.

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 giugno 2016.

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 da gennaio 2008 a giugno 2015;
- 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 far-

maci incretino-mimetici o SGLT-2i 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 incretino-mimetici 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. 34).

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 settembre 2015.

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 genglybe 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.

SGLT-2i (ricerca bibliografica dal 27 ottobre 2010 al 18 settembre 2015)

"dapagliflozin OR canagliflozin OR empagliflozin 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

Risultati della ricerca bibliografica

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)

SGLT-2i

RS reperite = 8 (DARE = 7, MEDLINE = 1).

Dopo eliminazione delle pubblicazioni doppie e una selezione secondo i criteri sopra descritti, sono state considerate 3 revisioni sistematiche (tabella 4);

Una RS era focalizzata su empagliflozin vs. placebo o un altro trattamento, sia in associazione con metformina, sia in monoterapia [Liakos 2014].

Una RS ha incluso studi su canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin e ipragliflozin confrontati vs. placebo o confronto attivo, sia in associazione con metformina, sia in monoterapia [Monami 2014].

Una RS ha incluso studi su canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin e ipragliflozin vs.

placebo esclusivamente in associazione con metformina [Zhang 2014].

- 3 RCT non inclusi nelle RS (tabella 5)

1 RCT ha valutato l'abbassamento della pressione arteriosa (esito primario) dopo 12 settimane di terapia con empagliflozin rispetto a placebo in pazienti con DM2 (naïve o pretrattati) ipertesi [Tikkanen 2015];

1 RCT ha confrontato direttamente empagliflozin + metformina vs glimepiride + metformina sulla riduzione della PA (esito secondario) della durata di 52-104 settimane [Riddenstrale 2014];

1 RCT ha valutato empagliflozin su un esito composito di mortalità cardiovascolare o IMA non fatale o ictus non fatale a 3 anni [Zinman 2015]

I motivi che hanno portato alla esclusione di alcune delle RS reperite sono disponibili a richiesta.

Tabella 3. Revisioni sistematiche sui farmaci incretino-mimetici 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 morbilità 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 corporeo, ipoglicemie totali, gravi e notturne, BMI, eventi avversi gravi, SCC, cardiopatia ischemica, mortalità totale, edema maculare neuropatia, AOCP, 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 corporeo, lipidemia, PA, 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), morbilità (retinopatia, nefropatia, CV), PA, 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 sui farmaci SGLT-2i selezionate e considerate in questo documento

| Referenza | Aggiorn. bibliografico | Farmaci considerati | Outcome | N studi inclusi (tipo di studi) | Linea di terapia* |
|---------------|------------------------|---|---|--|-------------------|
| Liakos A 2014 | 03/2014 | EMPA | HbA1C a 12-90 settimane (primario) Peso; PA; pz. a target (HbA1c <7%); eGFR; infezioni genito-urinarie; eventi avversi da deplezione di volume; mortalità globale; eventi CV | 10 (RCT, durata >=12 settimane, vs. placebo o testa-a-testa) | 1° e 2° |
| Monami M 2014 | 05/2013 | DAPA CANa EMPA IPRA | HbA1C a 12-24-52 settimane (primario) PA; BMI; FPG; LDL; HDL; ipoglicemie; infezioni genito-urinarie; MACE; tumori; IR; fratture; mortalità globale | 25 (solo RCT, durata > 12 settimane vs. placebo o confronto attivo) | 2° |
| Zhang Q 2014 | 01/2014 | DAPA+MET CANa+ MET EMPA+MET IPRA+MET | HbA1C a 12-24 settimane, 1anno, 2 anni; peso corporeo; PA; FPG; infezioni genito-urinarie | 7 (RCT, fase II e III durata ≥ 12 settimane vs. placebo) | 2° |

Tabella 5. Studi clinici randomizzati controllati sui farmaci SGLT-2i, non inclusi nelle RS, selezionati e considerati in questo documento

| Referenza | SGLT-2i studiato | Controllo | Outcome Primario | Caratteristiche dei pazienti inclusi (N) | Follow up |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------|--|--|---------------|
| Ridderstråle 2014 | EMPA (25mg/die) | Glimepiride (1-4mg/die) | HbA1c (variazione rispetto alla baseline) alla 52° e 104° settimana. | Pz in terapia con MET e HbA1c 7-10% (1.549) | 104 settimane |
| Tikkanen 2015 | EMPA (10 o 25mg/die) | placebo | HbA1c e PAS media nelle 24 ore (variazione rispetto alla baseline) alla 12° settimana. (coprimari) | Pz con ipertensione: PAS media 130–159 mmHg e PAD media 80–99 mmHg. In trattamento con ≤ 2 farmaci antipertensivi (825) | 12 settimane |
| Zinman 2015 (EMPAREG OUTCOME) | EMPA (10 o 25mg/die) | placebo | Mortalità da cause CV, IMA non fatale, stroke non fatale (composito) | Pz. ad alto rischio CV; non in terapia con ipoglicemizzanti (HbA1c 7-9%) o già in terapia con ipoglicemizzanti (HbA1c 7-10%) (7.020) | 3,1 anni |

Legenda

AOCP=arteriopatia obliterante cronica periferica; BMI=indice di massa corporea; CANA=canagliflozin; CV=cardiovascolare; DAPA=dapagliflozin; eGFR=velocità di filtrazione glomerulare stimata; EMPA=empagliflozin; FPG=glicemia a digiuno; HbA1c=emoglobina glicata; HDL=high density lipoproteins; IMA=infarto miocardico acuto; INS=insulina; IPRA=ipragliflozin; IR=insufficienza renale; LDL=low density lipoproteins; MACE=eventi cardiovascolari maggiori; MET=metformina; PA=pressione arteriosa; PAD=pressione arteriosa diastolica; PAS=pressione arteriosa sistolica; PPG=glicemia post-prandiale; QoL=qualità della vita; RCT=studio randomizzato controllato; SCC=scompenso cardiaco cronico; SULF=sulfanilurea; TIA=attacco ischemico transitorio; TZD=tiazolidinedioni.

