

*Agenzia Italiana del Farmaco***AIFA**

Unità Coordinamento Segreterie Organismi Collegiali

Roma, 24 giugno 2014

Alla c.a.

Dr. Carlo Giorda

Presidente Associazione Medici Diabetologi

giordaca@tin.it

Prof. Stefano Del Prato

Presidente Società Italiana di Diabetologia

stefano.delprato@med.unipi.it

OGGETTO: RISPOSTA ALLA NOTA DI COMMENTO SID/AMD SUI NUOVI PIANI TERAPEUTICI PER LE INCRETINE.

Spettabili Presidenti,

su mandato della Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA, si trasmette qui di seguito la risposta alla Vostra Nota di commento sul nuovo piano terapeutico relativo alla rimborsabilità dei farmaci Incretinici (inibitori della DPP4 e agonisti recettoriali del GLP-1), oggetto di approfondimento nel corso della seduta del 9 e 10 giugno u.s.

In merito alle critiche sollevate dalle Società scientifiche SID e AMD nella recente nota di commento al nuovo piano terapeutico per le cosiddette "incretine", la CTS ha ritenuto necessario esprimere alcune considerazioni preliminari:

- La decisione di fissare una soglia minima del 7.5% (58 mmol/mol) di emoglobina glicosilata (Hb_{A1c}) per potere aggiungere un'incertina alla terapia in corso non è affatto arbitraria, bensì deriva dall'esigenza di accertarsi del fallimento del primo *step* di terapia (la cosiddetta *secondary failure*), ovvero la maggiore evidenza possibile di un controllo glicemico non più adeguato nonostante l'aderenza al trattamento e l'intervento sullo stile di vita (*Diabetes Care* 2010;33:501-6; *N Engl J Med* 2006;355:2427-43), e di tenere conto dei risultati dei grandi *trials* (ACCORD, ADVANCE, VADT) che riportavano l'assenza di beneficio complessivo dal controllo glicemico <7% (53 mmol/mol) in soggetti con

malattia avanzata e alto rischio cardiovascolare. A tal proposito, il suggerimento di un *target* <6.5% (48 mmol/mol) nei pazienti giovani a basso rischio, basato su alcune sub-analisi dei suddetti studi, è tuttora dibattuto (*Diabet Med* 2013;30:e170-7; *Lancet* 2010;375:481–489) e non risulta supportato da evidenze di pari livello.

- L'affermazione secondo cui una riduzione del rischio di complicanze si abbia per ogni punto percentuale di Hb_{A1c} in meno (a prescindere dalla terapia utilizzata) e che non risponda a un criterio di "tutto o nulla" in base a una determinata soglia, è senza dubbio supportata e condivisa. E' tuttavia altrettanto condivisibile che la mera riduzione di Hb_{A1c} rispetto al valore basale non corrisponda all'obiettivo terapeutico ottimale, essendo chiaramente indicato dalla maggior parte delle linee guida di raggiungere e mantenere un livello intorno al 7% nella maggioranza dei pazienti, al fine di ottenere la maggiore riduzione possibile del rischio di insorgenza e progressione delle complicanze (soprattutto microvascolari). Inoltre, in pazienti con diabete di recente insorgenza e senza malattia cardiovascolare, il trattamento precoce e intensivo con *target* <7% sembra massimizzare anche la riduzione del rischio di *outcomes* cardiovascolari (*Lancet* 2009;373:1765-72), anche in questo caso a prescindere dalla terapia. La decisione di accordare la rimborsabilità a una terapia assai più costosa delle alternative non può pertanto prescindere da valutazioni il più possibile aderenti ai dati disponibili circa la possibilità dei pazienti di raggiungere l'obiettivo terapeutico ottimale. In considerazione della riduzione media di Hb_{A1c} dimostrata dalle incretine nei numerosi *trials* clinici controllati, e anche considerando i risultati più evidenti ottenuti con alcuni analoghi del GLP-1, la soglia massima di 8.5% (69 mmol/mol) appare coerente con il principio sopra enunciato, oltretutto con la possibilità di estendere tale soglia al 9% (75 mmol/mol) nei pazienti "fragili" (anche semplicemente per età >75 anni) per una migliore personalizzazione dell'obiettivo glicemico. Al contrario, l'affermazione secondo cui "*con i farmaci incretinici maggiore è il valore di HbA1c di partenza maggiore è la riduzione*", e quindi la maggior probabilità rispetto ad altre terapie di raggiungere il *target* ottimale anche partendo da valori più elevati, al momento non trova riscontro in letteratura.
- Come ricordato nel documento SID AMD, i vari ipoglicemizzanti diversi dall'insulina non differiscono di molto nella capacità di ridurre l'Hb_{A1c}, a prescindere dal livello di partenza (*Ann Intern Med* 2011;154:602-13); tale evidenza risulta confermata da alcuni dati -

relativi a exenatide, liraglutide, sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin - del precedente registro di monitoraggio AIFA. Giova ricordare a tal proposito come il *Position Statement* ADA/EASD 2012 (*Diabetes Care* 2012;35:1364-79) annoveri anche i costi e la disponibilità di risorse tra gli elementi decisionali per l'approccio alla terapia delle persone con diabete. La decisione di non accordare la rimborsabilità alle incretine oltre un determinato valore di Hb_{A1c} è pertanto finalizzata ad evitare il ripetersi di prescrizioni inappropriatamente costose in pazienti che potrebbero raggiungere il medesimo compenso glicemico con altre terapie orali (almeno in una prima fase) o addirittura un migliore controllo dell'iperglicemia qualora l'introduzione dell'insulina basale (anche solo temporaneamente) sia giudicata dal medico e dal paziente un'alternativa terapeutica adeguata e praticabile (*Diabetes Care*. 2012;35:1364-79; *Diabetes Management*. 2011;1:175-189).

- Riguardo l'estensione della possibilità di rimborso ai pazienti con *clearence* della creatinina <30 ml/min, unitamente ad altri elementi di "fragilità" del paziente (l'affermazione è presente nel paragrafo *Limitazioni generali alla rimborsabilità* delle incretine), essa è ovviamente limitata ai soli farmaci che ne hanno indicazione nelle rispettive schede tecniche approvate da EMA. L'uso di exenatide, liraglutide (e anche lixisenatide) **non è raccomandato e tanto meno rimborsato** in questo caso e il richiamo esplicito al rispetto "*delle avvertenze e dei Riassunti delle Caratteristiche dei singoli prodotti*" è presente nella prima pagina del medesimo piano terapeutico.
- La decisione di basarsi sull'Hb_{A1c} per definire alcuni criteri *generali di rimborsabilità* di una classe di farmaci è sostenuta dai seguenti punti: a) la concentrazione di Hb_{A1c} è considerata dalle principali linee guida il primo outcome surrogato per valutare l'efficacia della terapia ipoglicemizante nella maggior parte dei pazienti e, in accordo, tutti i *trials* clinici sulla terapia del diabete prevedono l'effetto sull'Hb_{A1c} come **endpoint** primario di efficacia; b) essa presenta una forte correlazione con i valori di glicemia degli ultimi mesi (*Diabetes Care* 2008;31:1473-1478) nella maggioranza dei pazienti e un elevato valore predittivo verso le complicanze micro e macrovascolari della malattia (*BMJ* 2000;321:405-12). Ciò premesso, è condivisibile che la concentrazione di Hb_{A1c} possa, in alcune circostanze, non rispecchiare fedelmente i valori di glicemia, ad esempio in condizioni in cui sia alterato il turn-over degli eritrociti (emolisi, emorragie,

dialisi) o in cui siano presenti emoglobine anomale (*Diabetes Care* 2011;34:1419-23). L'eventuale scarsa correlazione con i valori all'automonitoraggio e il quadro clinico non deve però in nessun caso essere pregiudizialmente assunta, bensì verificata dal medico caso per caso. Risulta oggettivamente difficile prevedere - e circoscrivere all'interno di un piano terapeutico - simili situazioni in cui il valore di Hb_{A1c} risulti (erroneamente) al di fuori del *range* di prescrivibilità indicato per le incretine e in cui contemporaneamente un inibitore di DPP-4 o un analogo/agonista del GLP-1 rappresentino l'unica opzione terapeutica praticabile.

- E' necessario precisare, per completezza di informazione, che il **piano terapeutico attuale non limita la disponibilità a due sole classi di farmaci** (sulfoniluree e insulina), come è stato genericamente affermato, ma semplicemente esclude dalla rimborsabilità alcune indicazioni delle incretine, in determinate situazioni in cui le alternative e le conseguenti possibilità di personalizzazione sono comunque diverse, per principi attivi e disponibilità di dosaggi. Le incretine rappresentano sicuramente dei farmaci molto utili nell'armamentario terapeutico a disposizione del diabetologo: la loro efficacia sul controllo glicemico è ben dimostrata, così come il basso rischio di ipoglicemie, gli effetti di alcune molecole sul peso corporeo, la possibilità di ricorrere a un'unica somministrazione e di non titolare la dose (non in tutti i casi). Tuttavia i risultati dai *trials* clinici controllati non hanno mostrato maggiore efficacia sul controllo glicemico rispetto ad altri principi attivi (*Ann Intern Med* 2011;154:602-13); non sono disponibili dati di *durability*, ovvero il mantenimento dell'efficacia nel tempo, né confronti con altre molecole su endpoints maggiori di lungo termine (mortalità totale, malattia cardiovascolare, nefropatia ecc.), ovvero i cosiddetti "costi indiretti" della malattia dovuti prevalentemente ai ricoveri ospedalieri. E' ugualmente difficile – o quanto meno non sono disponibili dati in merito – circoscrivere il possibile impatto delle incretine sui costi dei ricoveri totali per ipoglicemia rispetto ad altri agenti a basso rischio di ipoglicemie (diversi cioè dall'insulina o dalle sulfoniluree); è altresì ragionevolmente prevedibile che il richiamo alla personalizzazione dell'obiettivo glicemico da parte delle Società Scientifiche, evitando cioè di perseguire valori di emoglobina glicata (Hb_{A1c}) troppo bassi in soggetti "fragili", anche semplicemente modulando la posologia della terapia in corso ed evitando schemi terapeutici troppo "aggressivi", possa ridurre il rischio di ipoglicemia e i conseguenti costi indiretti degli eventuali ricoveri.

- Riguardo l'impossibilità di prescrivere un'incertina in sostituzione della terapia in corso anche in pazienti già in buon controllo glico-metabolico (ad esempio per un'ipoglicemia), occorre ricordare che la soluzione a suo tempo proposta da SID-AMD (certificazione da parte del diabetologo di impossibilità a prescrivere altri anti-diabetici) era apparsa molto generica e non avrebbe consentito alcuna misura o controllo dell'appropriatezza prescrittiva; in pratica si sarebbe replicata la situazione in atto prima dell'introduzione del piano terapeutico. Appare in proposito oggettivamente improbabile che un paziente, la cui terapia sia da modificare per qualche motivo non legato al compenso glicemico, presenti anche "intolleranza o sopraggiunta controindicazione e/o comorbidità o avvertenze d'uso nella RCP o impraticabilità della terapia insulinica" in misura tale da sconsigliare l'utilizzo di tutti gli anti-diabetici orali diversi dalle incretine. Al contrario, il piano terapeutico attuale tiene conto di vari elementi di fragilità che può presentare la persona con diabete e che ne restringono le opzioni terapeutiche, prevedendo ad esempio la rimborsabilità anche soltanto in monoterapia di alcuni principi attivi (inibitori di DPP-4) in pazienti con insufficienza renale a partire dal grado moderato, ed estendendo il limite di rimborsabilità al 9% di Hb_{A1c} in pazienti di "età >75 anni, insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita".
- Infine, Il richiamo contenuto nel piano terapeutico ad una modifica dello stile di vita, qualora possibile attraverso un adeguato programma di educazione, e la verifica della sua inefficacia da parte del medico prima di intensificare la terapia ipoglicemizzante, senza per questo cadere nell'inerzia terapeutica, non sembra affatto in disaccordo nè con le indicazioni delle Società scientifiche nè con il semplice buon senso.

In merito alla disponibilità a suo tempo manifestata ad esplorare possibili integrazioni al suddetto piano terapeutico, in modo da poter coniugare le osservazioni delle Società scientifiche con l'interesse dei pazienti, la CTS ha espresso le seguenti considerazioni:

si conviene che l'associazione insulina/incertina nella terapia del diabete sia sostenuta da presupposti fisiopatologici concreti e che siano disponibili promettenti evidenze di efficacia e tollerabilità dai RCTs, in particolare in merito alla possibilità di ridurre significativamente la

dose di insulina da somministrare a parità di compenso glicemico, con effetti positivi sul peso e sul rischio di ipoglicemie. La decisione di non inserire nel piano terapeutico la rimborsabilità per queste associazioni era tuttavia dettata da incertezze sulla costo/efficacia a lungo termine in pazienti in stadio di progressione della malattia verosimilmente più avanzato. In particolare si evidenziava: i. la mancanza di dati di efficacia da RCTs oltre le 24-26 settimane di trattamento in cieco; ii. la conseguente mancanza di dati di *durability* in pazienti in cui il declino della funzione β -cellulare è certamente più avanzato (quali sono i pazienti in terapia insulinica); iii. l'eccessiva eterogeneità delle popolazioni inserite nei RCTs, che comprendevano pazienti in terapia con insulina basale, insuline pre-miscelate, insulina ad azione rapida, associate o meno ad ipoglicemizzanti orali, che corrispondono indubbiamente a stadi diversi di malattia.

Ciò premesso, in seguito alla pubblicazione in G.U. dei piani terapeutici, è stato pubblicato uno studio (*Diabetes Care* 2013;36:3875-81) nel quale l'associazione di un inibitore DPP4 con insulina basale è risultata effettivamente vantaggiosa per un periodo di trattamento in cieco più lungo (almeno 52 settimane) e, pertanto, si ritiene possibile prevedere un'estensione del PT che tenga conto di questa nuova evidenza.

Rimanendo a disposizione per ogni ulteriore informazione, si porgono cordiali saluti.


Il Segretario
Paolo Daniele Siviero