
2. FARMACI INCRETINICI

Giuseppe Roberto, Claudia Bartolini e Rosa Gini - ARS Toscana, a nome di:

Francesco Barone-Adesi (Università del Piemonte Orientale), Francesco Giorgianni, Valeria Pizzimenti (Università di Messina), Carmen Ferrajolo (Seconda Università di Napoli) Michele Tari (ASL Caserta). Roberto Da Cas, Marina Maggini, Stefania Spila-Alegiani (Istituto Superiore di Sanità), Paolo Francesconi (ARS Toscana), Gianluca Trifirò (Università di Messina), Elisabetta Poluzzi (Università di Bologna), Fabio Baccetti (Unità di diabetologia, ASL Toscana Nord-Ovest)

DOMANDA

Chi sono stati, nei primi anni dall'ingresso nel mercato, gli utilizzatori dei farmaci incretinici per il diabete di tipo 2?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci incretinici sono degli agenti ipoglicemizzanti indicate per il trattamento del diabete tipo 2 (T2DM) (Drucker, 2006). L'efficacia clinica si basa sul potenziamento dell'attività del Glucagon-like peptide 1 (GLP1), un ormone endogeno appartenente alla famiglia degli ormoni incretinici che esercita un importante ruolo nel mantenimento dell'omeostasi glicemica. I risultati degli studi clinici preregistrativi hanno dimostrato un rapporto beneficio/rischio favorevole associato all'utilizzo di questi farmaci, con un effetto ipoglicemizzante sovrapponibile agli altri farmaci antidiabetici non-insulinici già disponibili (AD) e senza effetti negativi sia sul peso corporeo sia sul rischio di ipoglicemie.

In Italia, i primi farmaci incretinici (i.e. exenatide, vildagliptin e sitagliptin) sono stati autorizzati e ammessi alla rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) nel febbraio del 2008 (Montilla, 2014). Da allora tutti i farmaci appartenenti a questa classe sono stati rimborsati dal SSN per il trattamento di seconda/terza linea del diabete tipo 2 (Piano terapeutico, 2010).

I farmaci incretinici attualmente sul mercato sono distinti in analoghi, o agonisti, del GLP1 (aGLP1) e inibitori dell'enzima dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4) sulla base del loro meccanismo d'azione. Tuttavia, questa non è l'unica differenza i due gruppi di farmaci. In particolare, gli aGLP1 e i iDPP4 rispettivamente possiedono delle caratteristiche in grado di influenzare in maniera differenziale il loro utilizzo nella pratica clinica. Ad esempio, gli aGLP1 sono somministrati per via sottocutanea mentre gli iDPP4 per via orale. Gli aGLP1 possono indurre perdita di peso mentre gli iDPP4i hanno un effetto neutro sul peso corporeo. Inoltre, gli aGLP1 sono generalmente meno tollerati a livello gastrointestinale degli iDPP4, potendo causare vomito, nausea e diarrea (Drucker, 2006).

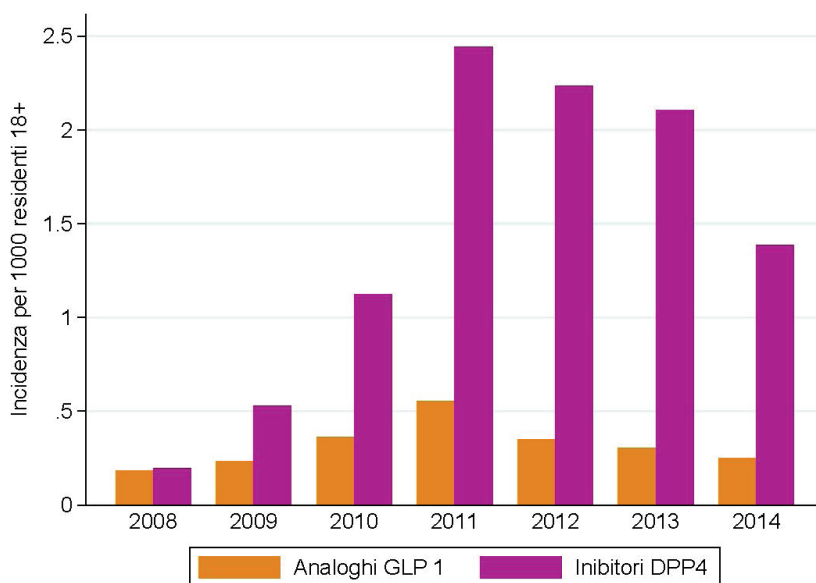
Ciononostante, le informazioni relative all'utilizzo di questi farmaci nella pratica clinica italiana sono tuttora limitate. Pertanto, in un ottica di monitoraggio delle modalità prescrittive e di appropriatezza d'uso di questi farmaci, l'analisi dei flussi di dati amministrativi rappresenta un grande opportunità per descrivere l'utilizzo dei farmaci incretinici in ampi popolazioni dalla pratica clinica italiana e generare evidenze utili sia ai medici prescrittori sia ai decisori nell'ambito delle politiche del farmaco.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono state utilizzate le informazioni registrate nei flussi di dati amministrativi riguardanti i farmaci ad erogazione diretta e la farmaceutica convenzionata di Toscana, Umbria e dell'Azienda Sanitaria Locale di Caserta. Sono stati identificati i nuovi utilizzatori di aGLP1 e iDPP4 con più di 18 anni d'età che avevano iniziato la terapia con questi farmaci tra il 2008 e il 2014.

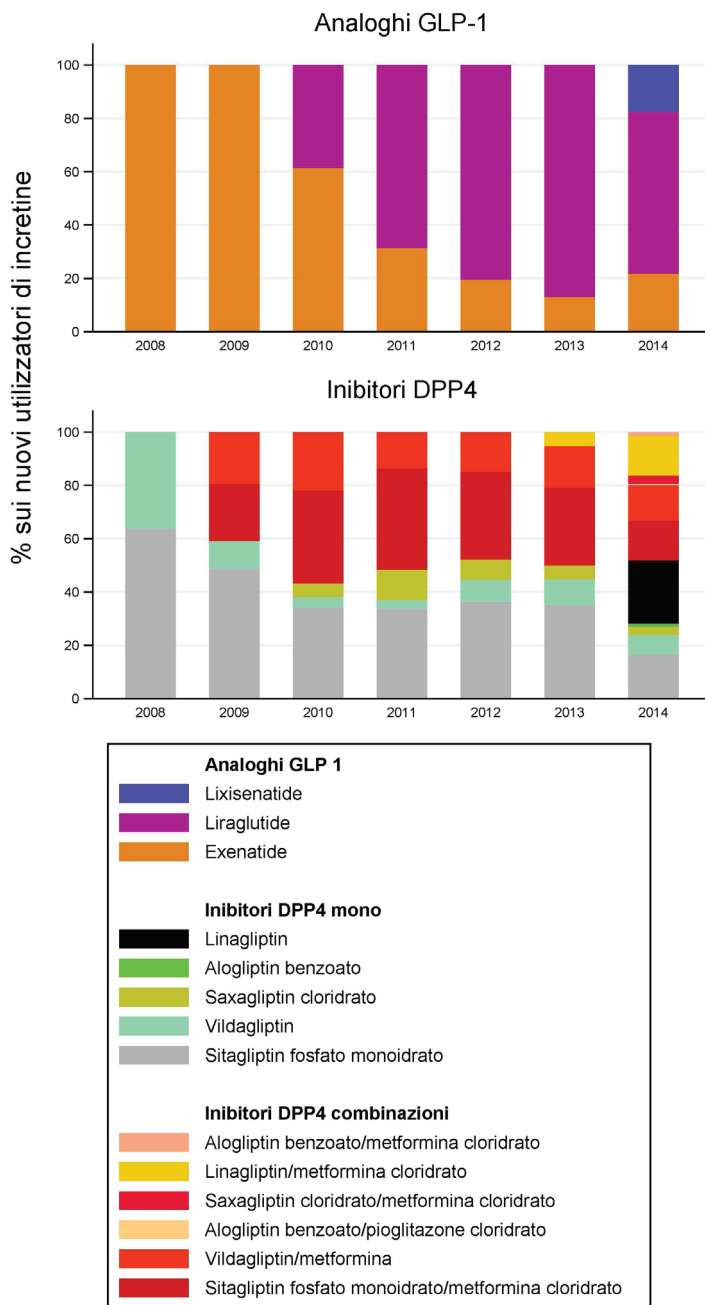
La popolazione di studio cumulativa dalle tre banche dati corrispondeva a 4.943.952 soggetti adulti. Tra questi sono stati identificati 7.357 nuovi utilizzatori di aGLP1 e 41.907 di iDPP4.

L'andamento dell'incidenza d'uso annuale nella popolazione generale (numero di nuovi utilizzatori nell'anno d'interesse sul totale della popolazione assistibile adulta nello stesso anno) ha mostrato un rapido incremento dei nuovi utilizzatori nei primi quattro anni del periodo di osservazione (0.2‰ per aGLP1 e iDPP4 rispettivamente nel 2008; 0.6‰ e 2.5‰ nel 2011 rispettivamente per aGLP1 e iDPP4i) ed una riduzione nei successivi tre ([Figura 1](#)). Tale andamento è probabilmente riconducibile ad una saturazione della popolazione target accompagnata da una crescente attenzione riguardo il contenimento della spesa farmaceutica. Inoltre, questi risultati mostrano come gli iDPP4 siano rapidamente divenuti i farmaci maggiormente prescritti nei pazienti che iniziavano una terapia incretinica.

Figura 1 - Incidenza d'uso

I nuovi utilizzatori di aGLP1 e iDPP4 sono stati anche descritti sulla base del primo principio attivo prescritto in ciascun anno del periodo di studio ([Figura 2](#)). Dal 2010 in poi le combinazioni fisse contenenti DPP4i e metformina sono state prescritte nel 50% circa dei nuovi utilizzatori di iDPP4. Tra i pazienti che iniziavano la terapia con un aGLP1, dal 2010, l'introduzione della liraglutide ha quasi del tutto sostituito l'uso della più vecchia exenatide.

Figura 2 - Primo principio attivo prescritto nei nuovi utilizzatori



Osservando nel complesso questi risultati, appare evidente come la maggiore praticità di utilizzo sia stato un fattore determinante nella scelta dello primo farmaco incretinico. Infatti, gli iDPP4, di gran lunga i più utilizzati, sono somministrati per via orale. Ciò consente una gestione della patologia decisamente meno gravosa rispetto all'utilizzo degli aGLP1 i quali, invece, vengono assunti per via sottocutanea. In maniera analoga, all'interno delle rispettive sottocategorie di farmaci incretinici, la liraglutide, somministrata una volta al giorno, è apparsa essere preferita rispetto all'exenatide, che invece richiede due somministrazioni giornaliere. Stesso discorso anche per gli iDPP4, tra cui l'utilizzo delle combinazioni fisse nei nuovi utilizzatori è incrementato rapidamente sin dalla prima introduzione in terapia.

I nuovi utilizzatori di aGLP1 e iDPP4 sono stati inoltre descritti in termini di sesso ed età e farmaci diabetici utilizzati sia durante l'anno precedente sia durante l'anno successivo alla prima dispensazione di una terapia incretinica (Tabelle 1 e 2). Attraverso questa analisi è stato possibile osservare come gli utilizzatori di iDPP4 sono andati raddoppiando nel corso del periodo di studio, passando da 30.9 nel 2008 a 62.6% nel 2015. In accordo con quanto riportato in letteratura (Wilke 2016; Gregoire, 2010), il 60% circa dei pazienti in entrambi i gruppi è risultato persistente alla terapia durante i primi 365 giorni (i.e. nessuna interruzione del trattamento superiore a 90 giorni), mentre la percentuale di coloro che passavano da un aGLP1 ad un iDPP4, o viceversa (i.e. *switchers*), è risultata essere trascurabile (GLP1a=5.6%; DPP4i=1.9%). In particolare, è stato osservato come il 12% circa dei nuovi utilizzatori di entrambi i gruppi non aveva ricevuto alcun farmaco antidiabetico nei 365 giorni precedenti. Essendo questo dato in apparente contrasto con i criteri di ammissione alla rimborsabilità (Piano terapeutico, 2010), sono state effettuate ulteriori analisi all'interno di questo sottogruppo di nuovi utilizzatori le quali hanno rilevato come circa la metà dei pazienti non riceveva alcuna dispensazione né di un farmaco incretinico né di qualsiasi altro farmaco antidiabetico durante i 365 giorni successivi l'inizio della terapia incretinica, e che soltanto un terzo di essi risultava persistente alla terapia incretinica. Questa modalità d'utilizzo potrebbe evidenziare un utilizzo inappropriato dei farmaci incretinici come trattamento farmacologico di prima linea del diabete tipo 2 o del prediabete. Limitatamente agli aGLP1, l'utilizzo *off-label* per la riduzione del peso non può essere escluso.

In generale, anche se Caserta mostrava un'incidenza d'uso standardizzata lievemente superiore ai valori di Toscana e Umbria, i trend e le modalità di utilizzo dei farmaci incretinici in ciascuna delle tre aree geografiche potevano essere considerati fondamentalmente sovrapponibili.

Tabella 1 - Caratterizzazione dei nuovi utilizzatori di un analogo del GLP1

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Totale
N	587	753	1 158	2 035	1 160	950	714	7 357
Donne, %	55,2	52,7	51,5	49,3	50,3	46,5	46,2	50,0
Età media	57,9	58,2	58,7	58,0	57,6	58,6	57,2	58,1
	8,5	9,2	8,4	10,9	10,9	11,7	12,9	10,4
18-44	65,6	63,7	63,5	62,4	63,9	57,2	61,1	62,4
45-64	25,9	26,8	28,0	26,1	24,8	29,3	25,9	26,7
65-84								
85+	0,3	0,2	0,6	0,6	0,3	1,9	0,1	0,5
Nessun farmaco antidiabetico, %	3,7	4,8	6,6	16,5	11,6	18,6	16,9	12,3
Farmacoterapia antidiabetica precedente ¹ , %	23,0	25,4	22,3	20,6	25,7	23,5	19,0	22,6
Insulina con/senza altri antidiabetici, %	14,3	16,3	19,9	28,2	30,0	32,4	37,3	26,3
Monoterapia antidiabetica non-insulinica, %	58,9	53,5	51,2	34,7	32,7	25,5	26,8	38,9
≥2 antidiabetici non-insulinici differenti, %	99,8	99,7	99,9	99,7	99,3	98,9	0,0	89,9
Pazienti con un anno di follow-up, %	586	751	1 157	2 029	1 152	939	-	6 614
Pazienti con un anno di follow-up, N	84,0	84,0	82,2	82,7	82,1	74,8	-	81,6
≥1 dispensazioni di aGLP1, %	54,3	60,6	60,1	65,1	62,2	53,3	-	60,6
Persistenti alla terapia incretinica, %	3,4	3,7	6,2	5,7	8,1	4,7	-	5,6
Switch verso un iDPP4, %	91,6	91,1	86,3	86,1	84,7	79,9	-	86,1
≥1 dispensazione di un antidiabetico non-incretinico	97,1	96,7	94,5	93,2	93,1	88,2	-	93,5
≥1 dispensazione di un qualsiasi antidiabetico								

¹Almeno 1 dispensazione durante i 365 giorni precedenti l'inizio di un aGLP1a.

²Farmaci dispensati durante i 365 giorni successive l'inizio di un aGLP1a.

Persistenza: nessuna interruzione superiore a ≥90 giorni tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva. La durata corrispondeva al numero di dosi giornaliere (Defined Daily Doses) dispensate.

Switch: ≥1 dispensazione di un DPP4i.

Tabella 2 - Caratterizzazione dei nuovi utilizzatori di un inibitore DPP4

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Totale
N	627	1 732	3 838	10 546	9 800	9 231	6 133	41 907
Donne, %	46.1	45.6	46.8	46.6	45.4	47.0	44.1	46.0
Età media	59.2	61.5	62.0	62.6	64.5	65.9	67.4	64.3
	8.3	5.6	6.3	5.7	4.5	5.1	3.3	5.0
18-44								
45-64	60.8	53.8	51.2	50.2	43.6	36.8	34.2	43.8
65-84	30.6	39.8	41.7	42.8	49.6	53.8	57.5	48.5
85+	0.3	0.8	0.9	1.3	2.4	4.2	5.1	2.7
No antidiabetics	4.6	4.8	10.3	15.7	9.9	16.0	9.6	12.4
Farmacoterapia antidiabetica precedente ¹ , %	4.9	6.9	11.5	16.7	22.0	22.2	16.1	18.0
Insulin with/without non-insulin antidiabetics	34.9	30.9	26.1	27.4	29.9	28.6	36.1	29.7
Non-insulin antidiabetic monotherapy	55.5	57.3	52.2	40.2	38.2	33.1	38.2	39.9
≥1 non-insulin antidiabetic	99.5	99.7	99.4	99.6	99.3	98.2	0.0	84.6
Pazienti con un anno di follow-up, %	624	1 727	3 815	10 504	9 731	9 067	-	35 468
Pazienti con un anno di follow-up, N	87.3	89.8	84.8	86.6	88.4	80.6	-	85.5
≥1 dispensazioni di aGLP1, %	57.2	65.5	59.1	66.7	65.3	55.4	-	62.4
Farmacoterapia antidiabetica precedente ² , %	2.9	2.5	3.5	2.3	1.6	0.8	-	1.9
Switch verso un iDPP4, %	92.5	81.5	74.8	76.7	76.0	72.6	-	75.8
≥1 dispensazione di un antidiabetico non-cretinico	97.0	97.3	93.0	93.4	95.3	89.9	-	93.2
≥1 dispensazione di un qualsiasi antidiabetico								

¹Almeno 1 dispensazione durante i 365 giorni precedenti l'inizio di un iDPP4.²Farmaci dispensati durante i 365 giorni successive l'inizio di un iDPP4.

Persistenza: nessuna interruzione superiore a ≥90 giorni tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva. La durata corrispondeva al numero di dosi giornaliere (Defined Daily Doses) dispensate.

Switch: ≥1 dispensazione di un aGLP1.

RISPOSTA

Questo studio ha fornito delle importanti evidenze sui nuovi trattati con farmaci incretinici durante i primi sette anni dalla loro introduzione nella pratica della Toscana, Umbria e dell'ASL di Caserta. Nel periodo di studio, gli iDPP4 sono rapidamente divenuti i farmaci di gran lunga più prescritti tra i nuovi utilizzatori di farmaci incretinici, soprattutto nei nuovi utilizzatori anziani. Le preferenze riguardo lo specifico farmaco incretinico alla prima prescrizione sono apparse fondamentalmente dirette verso le formulazioni con una maggiore praticità di utilizzo (e.g. iDPP4 orali piuttosto che aGLP1 sottocutanei, liraglutide una volta al giorno piuttosto che exenatide due volte al giorno). In particolare, in contrasto con i criteri di accesso alla rimborsabilità, oltre un nuovo utilizzatore su dieci riceveva un farmaco incretinico come prima linea di trattamento per diabete tipo 2. Sulla base di queste ultime evidenze, ulteriori approfondimenti saranno necessari al fine di valutare la possibilità di pianificare interventi finalizzati al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva di questi farmaci.

Referenze

(Drucker, 2006) Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.

(Montilla, 2014) Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1346-53.

(Piano terapeutico, 2010) Piano terapeutico per la prescrizione delle incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del DM2. Supplemento ordinario n. 164 alla GAZZETTA UFFICIALE. 26-7-2010 <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2010/07/26/172/so/164/sg/pdf>

(Wilke 2016) Wilke T, Mueller S, Groth A, Berg B, Fuchs A, Sikirica M, et al. Non-Persistence and Non-Adherence of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Therapy with GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Analysis. *Diabetes Ther* 2016;7:105-24.

(Gregoire, 2010) Gregoire JP, Sirois C, Blanc G, Poirier P, Moisan J. Persistence patterns with oral antidiabetes drug treatment in newly treated patients--a population-based study. *Value Health* 2010;13:820-8.