

## 3.2 Farmacoutilizzazione dei farmaci incretinici

### *Premessa*

Il diabete tipo 2 (T2DM) è una malattia metabolica cronica alla quale si associano gravi complicanze micro- e macrovascolari dovute a una condizione d'iperglicemia sostenuta nel tempo (AMD, 2014). Quando le modificazioni della dieta e dello stile di vita non sono sufficienti per il controllo glicemico, il trattamento farmacologico è raccomandato (ADA, 2015). Tuttavia, a causa della natura progressiva della malattia, si rende spesso necessaria una graduale intensificazione della terapia.

A partire dal febbraio 2008 sono stati ammessi alla rimborsabilità da parte dell'SSN i primi farmaci incretinici, una nuova classe di agenti ipoglicemizzanti per il trattamento del T2DM (Montilla et al, 2014). Sulla base del loro meccanismo d'azione, le molecole appartenenti a questa classe farmacologica vengono distinte in analoghi del glucagon like peptide-1 (GLP-1 – peptide-1 glucagone-simile) e inibitori dell'enzima dipeptidyl peptidase-4 (DDP-4 – dipeptidil peptidasi-4). Numerosi studi clinici randomizzati hanno dimostrato come l'utilizzo di questi farmaci nel trattamento del T2DM si associ ad un rapporto beneficio/rischio favorevole (White, 2009).

Ad oggi sono diverse le molecole appartenenti a questa classe farmacologica disponibili in Italia. Tuttavia, data la recente introduzione sul mercato, le evidenze

circa il pattern di utilizzo dei farmaci incretinici nella popolazione generale sono ancora estremamente carenti (Montilla et al, 2014; Rafaniello et al, 2015; Pottergard et al, 2014; Baviera et al, 2014). In particolare, considerando il profilo di sicurezza ancora non del tutto stabilito (Drucker, Nauck, 2006; Azoulay, 2015), l'assenza d'informazioni specifiche circa i soggetti rispettivamente esposti agli analoghi del GLP-1 ed inibitori del DDP-4, come anche alle specifiche molecole appartenenti a questi due gruppi, diviene ancor più rilevante.

Lo scopo di questo approfondimento è stato quello di descrivere in maniera dettagliata il pattern di utilizzo dei farmaci incretinici in Toscana.

### *Metodi*

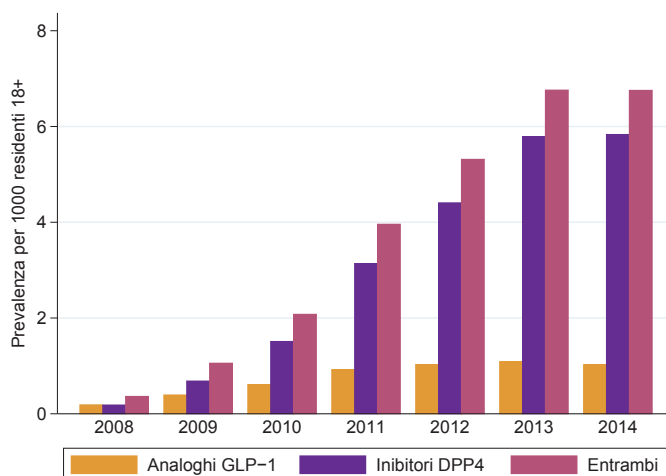
Al fine di osservare le variazioni annuali del pattern di utilizzo dei farmaci incretinici in Toscana dal 2008 (ammissione alla rimborsabilità) al 2014, per ciascun anno del periodo di osservazione sono stati selezionati tutti i pazienti assistibili che al 1 gennaio di ciascun anno risultavano avere 18 anni o più, e almeno 365 giorni di osservazione. Sono state quindi descritte la prevalenza e l'incidenza d'uso annuale degli analoghi del GLP-1 e gli inibitori del DDP-4 tra il 2008 e il 2014. Gli utilizzatori prevalenti erano i pazienti con almeno una prescrizione d'interesse nell'anno di riferimento. Gli utilizzatori incidenti erano i pazienti con almeno una prescrizione d'interesse nell'anno di riferimento e nessuna nei 365 giorni precedenti. La prevalenza d'uso annuale di analoghi del GLP-1 e di inibitori del DDP-4 è stata calcolata anche sul totale degli utilizzatori prevalenti di qualsiasi antidiabetico (A10\*) di 18 anni o più. Per ciascun anno del periodo di osservazione sono state osservate le percentuali di utilizzatori di analoghi del GLP-1 e di inibitori del DDP-4, come anche delle singole molecole appartenenti alle due classi, sul totale di utilizzatori incidenti di farmaci incretinici. Infine, i nuovi utilizzatori di farmaci incretinici sono stati caratterizzati sulla base di genere, età e altri farmaci antidiabetici prescritti nell'anno precedente all'inizio della terapia incretinica.

### *Risultati*

Su una popolazione totale di circa 3,3 milioni di adulti, sono stati individuati 31.750 pazienti con almeno una prescrizione di un farmaco incretinico tra il 2008 e il 2014. La prevalenza d'uso (**Figura 3.5**) annuale nella popolazione generale Toscana di 18 anni o più ha avuto un trend di costante aumento tra il 2008 (0,5 ‰) e il 2013 (7,0‰), per poi stabilizzarsi nel 2014 sul valore registrato nell'anno precedente. Un andamento simile si è osservato tra i soli utilizzatori rispettivamente per gli analoghi del GLP-1 e gli inibitori del DPP-4, sebbene i primi siano passati da una prevalenza d'uso dello 0,2‰ circa nel 2008 all'1,0‰ nel 2014, mentre i secondi dallo 0,2‰ nel 2008 al 5,8‰ nel 2014.

**Figura 3.5**

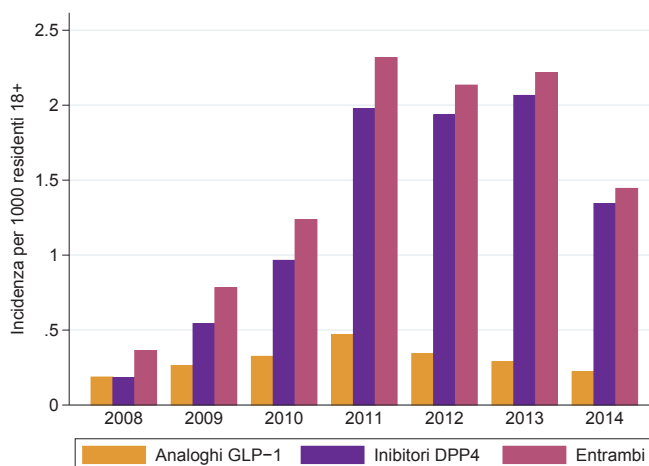
**Trend della prevalenza d'uso annuale di farmaci incretinici nella popolazione generale adulta - Periodo 2008-2014**



L'incidenza d'uso dei farmaci incretinici (**Figura 3.6**) è passata dallo 0,4‰ circa del 2008 al 2,3‰ nel 2011, per poi calare all'1,5‰ nel 2014. Il picco dell'incidenza d'utilizzo si è osservato nel 2013 (2,1‰) per gli inibitori del DDP-4 e nel 2011 per gli analoghi del GLP-1 (0,5‰).

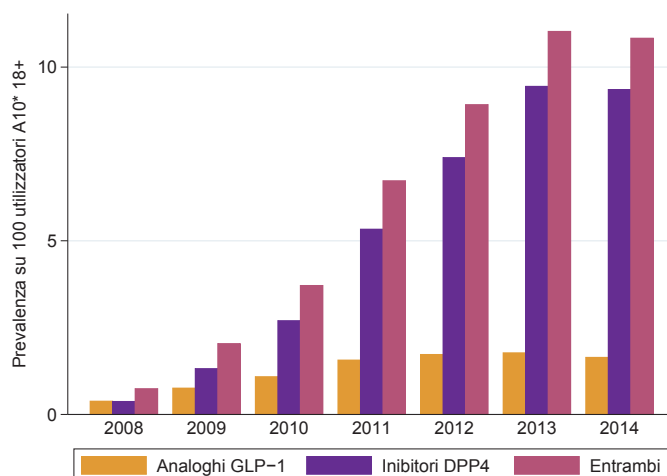
**Figura 3.6**

**Trend dell'incidenza d'uso annuale di farmaci incretinici nella popolazione generale adulta - Periodo 2008-2014**



**Figura 3.7**

**Trend della prevalenza d'uso annuale di farmaci incretinici sul totale dei pazienti in trattamento antidiabetico – Periodo 2008-2014**

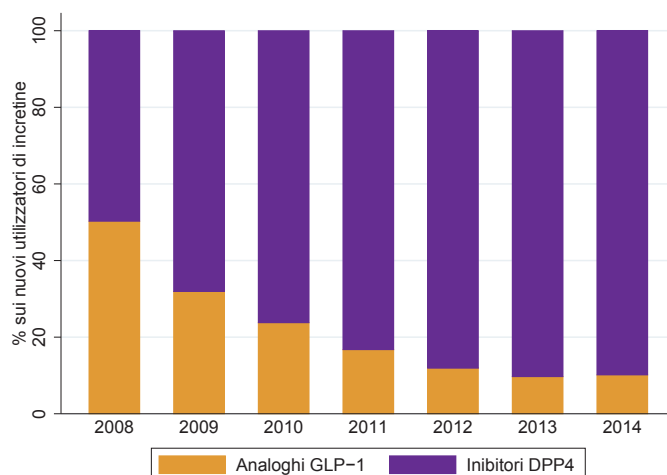


Durante il periodo di osservazione la prevalenza d'uso osservata tra i pazienti in trattamento antidiabetico è passata dallo 0,4 all'1,6% per gli analoghi del GLP-1 e dallo 0,4 al 9,3% per gli inibitori del DPP4 (**Figura 3.7**).

La **Figura 3.8** mostra come corso del periodo di osservazione la percentuale di nuovi utilizzatori di farmaci incretinici che iniziavano con un inibitore del DPP-4 è andata costantemente aumentando fino al 2013 per poi stabilizzarsi nel 2014 su un valore di 90%.

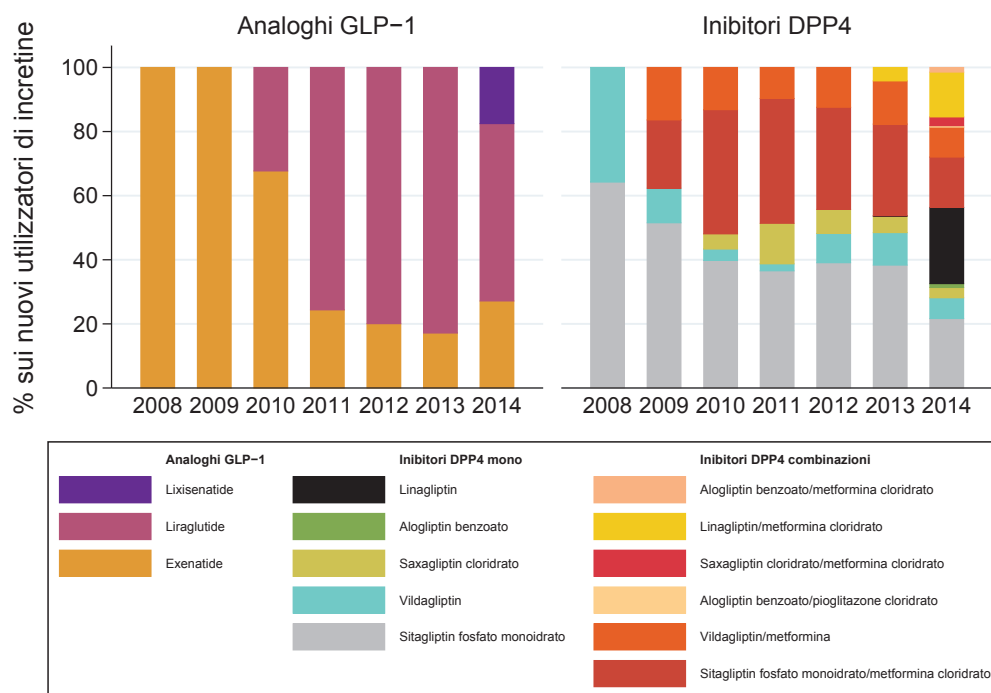
**Figura 3.8**

**Trend delle percentuali annuali di utilizzatori di analoghi del GLP-1 e di inibitori del DPP-4 sul totale di nuovi utilizzatori di farmaci incretinici – Periodo 2008 - 2014**



Tra i singoli principi attivi, l'exenatide, fino al 2010, e la liraglutide, dal 2011 in poi, sono stati quelli maggiormente utilizzati come primo farmaco tra i nuovi utilizzatori di analoghi del GLP-1. Il sitagliptin, da solo o in combinazione con metformina, è stato il principio attivo più frequentemente prescritto tra i nuovi utilizzatori di inibitori del DPP-4 (**Figura 3.9**), sebbene nel solo 2014 il linagliptin, da solo o in combinazione abbia fatto registrare la percentuale più elevata.

**Figura 3.9**  
**Percentuali di nuovi utilizzatori per singola molecola sul totale di nuovi utilizzatori di analoghi del GLP-1 e di inibitori del DPP-4 – Periodo 2008-2014**



Circa le caratteristiche dei nuovi pazienti trattati con farmaci incretinici (**Tabella 3.1**), quelli di genere femminile sono passati dal 50,9% nel 2008 al 43,5% nel 2014, mentre la percentuale di pazienti con oltre 65 anni di età è andata costantemente crescendo per tutto il periodo di osservazione passando dal 30 al 61,1%. La percentuale di nuovi utilizzatori che erano già in trattamento con soltanto un agente ipoglicemizzante è passata dal 24,4% nel 2008 al 32,9% nel 2014, mentre è diminuita sensibilmente (-20% circa) la percentuale degli utilizzatori incidenti già in politerapia ipoglicemizzante.

**Tabella 3.1**  
**Caratterizzazione dei nuovi utilizzatori di incretine - Periodo 2008-2014**

|                                              | 2008 | 2009  | 2010  | 2011  | 2012  | 2013  | 2014  |
|----------------------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>N</b>                                     | 961  | 2.152 | 3.542 | 7.037 | 6.706 | 7.107 | 4.719 |
| <b>% donne</b>                               | 50,9 | 46,8  | 47,6  | 47,9  | 45,4  | 46,4  | 43,5  |
| <b>Classi d'età</b>                          |      |       |       |       |       |       |       |
| <b>18-44</b>                                 | 8,4  | 6,2   | 6,5   | 7,0   | 4,5   | 5,9   | 4,0   |
| <b>45-64</b>                                 | 62,5 | 56,3  | 52,1  | 48,6  | 42,8  | 35,0  | 34,9  |
| <b>65-84</b>                                 | 28,8 | 36,9  | 40,5  | 42,9  | 50,1  | 54,2  | 55,6  |
| <b>85+</b>                                   | 0,2  | 0,5   | 0,9   | 1,5   | 2,5   | 4,9   | 5,5   |
| <b>Trattamenti antidiabetici precedenti*</b> |      |       |       |       |       |       |       |
| <b>Nessun trattamento</b>                    | 3,7  | 3,9   | 9,8   | 9,9   | 7,1   | 16,2  | 11,1  |
| <b>Insulina con o senza ipoglicemizzanti</b> | 15,8 | 13,4  | 16,2  | 21,7  | 25,5  | 26,1  | 19,2  |
| <b>Ipoglicemizzanti in monoterapia</b>       | 23,4 | 25,8  | 24,4  | 26,4  | 28,6  | 25,7  | 32,9  |
| <b>Politerapia ipoglicemizzante</b>          | 57,0 | 56,9  | 49,6  | 42,0  | 38,8  | 31,9  | 36,8  |

\*Farmaci antidiabetici dispensati nei 365 giorni precedenti alla prima dispensazione di un farmaco incretinico.

### *Commento*

I risultati di questo approfondimento hanno mostrato come l'utilizzo dei farmaci incretinici nella popolazione generale toscana sia andato stabilizzandosi negli ultimi due anni del periodo di osservazione. Il trend osservato per quanto riguarda la prevalenza d'uso dei farmaci incretinici nella popolazione generale si è confermato anche all'interno dei soli utilizzatori di farmaci antidiabetici.

Uno studio danese che ha analizzato l'utilizzo di liraglutide ed exenatide tra il 2008 e il 2012 ha mostrato un picco della prevalenza d'uso nel 2012 corrispondente a 2,5 utilizzatori per 1.000 abitanti (Pottergard et al, 2014), un valore di oltre 2 volte superiore a quello osservato in Toscana nello steso anno. Tuttavia, oltre che a differenze di tipo metodologico o riguardanti l'approccio terapeutico dei medici prescrittori toscani e danesi, tale differenza potrebbe essere spiegata anche da un concomitante minor utilizzo degli inibitori del DPP-4 in Danimarca, su cui, però lo studio non riporta alcun dato di utilizzo.

Il trend di costante aumento osservato negli anni immediatamente successivi all'ammissione alla rimborsabilità da parte dell'SSN è stato nettamente più marcato per gli inibitori del DPP-4. Certamente, rispetto agli analoghi del GLP-1, questi farmaci hanno il grande vantaggio di poter essere somministrati per via orale (Drucker, Nauck, 2006), oltre ad essere disponibili anche in combinazioni fisse con metformina. Ciò spiegherebbe anche la tendenza dei medici prescrittori ad iniziare la terapia incretinica con inibitori del DPP-4 piuttosto che analoghi del GLP-1. Tale tendenza si è fatta

nel tempo sempre più marcata, tant'è che nel 2014 circa il 90% dei nuovi trattati con farmaci incretinici in Toscana riceveva un inibitore del DPP-4.

La caratterizzazione dei nuovi trattati ha mostrato come nel corso degli anni si sia iniziato a somministrare sempre più frequentemente i farmaci incretinici in pazienti anziani o in coloro già in monoterapia ipoglicemizzante piuttosto che in pazienti che già assumevano più di un farmaco ipoglicemizzante. In generale, questi dati appaiono in linea sia con le modifiche delle raccomandazioni circa la prescrizione di farmaci incretinici sia con le nuove informazioni sul loro utilizzo raccolte durante l'esperienza post-marketing (AMD, 2007; AMD, 2010; AMD, 2014; ADA, 2015).

Le evidenze prodotte da questo approfondimento risultano essere estremamente informative e di elevato interesse scientifico. Infatti, rispetto agli studi a oggi pubblicati la presente analisi risulta essere molto dettagliata e fornisce informazioni sull'uso dei farmaci incretinici nella popolazione generale attraverso l'analisi di dati particolarmente recenti (Montilla et al, 2014; Rafaniello et al, 2015; Pottergard et al, 2014; Baviera et al, 2014).