



Il Diabete

Stato dell'arte della cura farmacologica in Italia

Focus specifico sulle Incretine

Documentazione presentata in relazione all'audizione in XII Commissione Igiene e Sanità del Senato della Repubblica.

**Prof. Luca Pani (Direttore Generale dell'AIFA)
Dott. Paolo Daniele Siviero (Direttore Ufficio Centro Studi, AIFA)**

8 maggio 2012

1.0 INTRODUZIONE	3
1.1 Definizione di diabete mellito.....	3
1.2 Diabete mellito di tipo 2	3
1.3 Terapie per il diabete di tipo 2.....	7
1.4 Risorse coinvolte nel trattamento	8
1.5 Dati epidemiologici	8
1.6 Dati di spesa e consumi.....	9
2.0 FOCUS INCRETINE	13
2.1.0 Analoghi GLP-1	14
2.1.1 Exenatide.....	14
2.1.2 Liraglutide	15
2.2 Inibitori DPP-4	16
2.2.1 Vildagliptin	18
2.2.2 Sitagliptin	19
2.2.3 Saxagliptin	19
2.3 Evoluzione futura dell'offerta.....	21
3. 0 LE INCRETINE IN ITALIA E I DATI DEL REGISTRO DI MONITORAGGIO	22
3.1 Il registro italiano dei farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio.....	22
4.0 SINTESI	31
BIBLIOGRAFIA	33
SITI WEB CONSULTATI	37

1.0 Introduzione

1.1 Definizione di diabete mellito

Il Diabete Mellito (DM) comprende un gruppo di disturbi metabolici accomunati dal fatto che presentano una persistente instabilità del livello glicemico nel sangue, passando da condizioni di iperglicemia, più frequente, a condizioni di ipoglicemia. Esistono due forme di diabete, di tipo 1 e di tipo 2.

1.2 Diabete mellito di tipo 2

Il Diabete di tipo 2 ha una patogenesi non immunitaria. Comprende quasi la totalità dei casi, il 90-95% di tutte le forme. Ha una eziologia multifattoriale, in quanto è causato dal concorso di più fattori, sia genetici che ambientali. Il riscontro di DM di tipo 2 è molto spesso casuale nel corso di esami di laboratorio a cui il paziente si sottopone per altri motivi, questo perché la patologia si instaura molto lentamente e occorre molto tempo prima che la sintomatologia possa divenire clinicamente manifesta; d'altro canto in molti pazienti sintomi di iperglicemia e glicosuria non compaiono mai.

Il diabete mellito di tipo 2, come riportato nelle linee guida italiane, “...è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale...” [AMD 2010].

I fattori causali responsabili (eziologici) provocano la malattia attraverso il concorso di due meccanismi principali (patogenesi): l'alterazione della secrezione di insulina e la ridotta sensibilità dei tessuti bersaglio (muscolo, fegato e tessuto adiposo) alla sua azione (insulino-resistenza).

Difetti della secrezione di insulina sono presenti non solo nei pazienti diabetici di Tipo 2, ma molto spesso anche nei gemelli sani e nei familiari di primo grado; in questi ultimi è stata rilevata frequentemente anche resistenza all'insulina. Si pensa pertanto che il diabete Tipo 2 sia preceduto da una fase prediabetica, in cui la resistenza dei tessuti periferici all'azione dell'insulina sia compensata da un aumento della secrezione pancreatica di insulina (iperinsulinemia). Soltanto quando si aggravano sia i difetti di secrezione insulinica sia l'insulino-resistenza (in seguito all'invecchiamento, alla obesità, all'inattività fisica o alla

gravidanza), si renderebbe manifesta prima l'iperglicemia post-prandiale e poi l'iperglicemia a digiuno.

L'obesità viscerale (o centrale) riveste un ruolo di primo piano nello sviluppo della resistenza all'insulina. Il tessuto adiposo è, infatti, in grado di produrre una serie di sostanze (leptina, TNF- α , acidi grassi liberi, resistina, adiponectina), che concorrono allo sviluppo della insulino-resistenza. Inoltre nell'obesità, il tessuto adiposo è sede di uno stato di infiammazione cronica a bassa intensità, che rappresenta una fonte di mediatori chimici, che aggravano la resistenza all'insulina. Di conseguenza, i markers di infiammazione, come interleuchina 6 e proteina C-reattiva, sono spesso elevati in questo tipo di diabete.

L'esistenza di una predisposizione genetica è suggerita dal fatto che, nel caso di gemelli, il diabete Tipo 2 è presente in entrambi in una elevatissima percentuale, molto superiore rispetto a quanto accade per il diabete di Tipo 1. Probabilmente intervengono difetti a carico di più geni (malattia poligenica) coinvolti nella produzione di insulina e nel metabolismo del glucosio; il tipo di deficit varierebbe da un paziente all'altro, dal momento che fino ad oggi non è stato possibile identificare anomalie genetiche comuni a tutti i pazienti di Tipo 2.

Tra i fattori di rischio si riscontrano:

- Obesità
- Inattività fisica
- Ipertensione
- Colesterolo HDL
- Trigliceridi

Anche l'età favorisce la comparsa del diabete, poiché essa si accompagna ad una riduzione fisiologica della sensibilità dei tessuti periferici all'insulina.

Vista la lenta progressione della malattia, i sintomi e segni clinici si mostrano dopo molto tempo dall'insorgenza, fra l'altro i sintomi di iperglicemia e glicosuria possono anche non manifestarsi.

Per la diagnosi, che spesso avviene casualmente, occorrono esami di laboratorio: esame ematico della glicemia, OGTT.

Segni e sintomi

Fra i sintomi e i segni si riscontrano:

- Iperglicemia
- Dispepsia
- Poliuria
- Polidipsia (secondaria alla poliuria),
- Polifagia paradossa (il paziente mangia molto ma dimagrisce), spesso il sintomo di esordio è costituito dalla chetoacidosi diabetica, presente soprattutto nella forma di tipo1;
- Perdita di peso
- Nausea
- Vomito
- Senso di fatica, irritabilità.
- Astenia
- Cefalea
- Parestesie
- Ulcere cutanee
- Acanthosi nigricans
- Xerodermia
- Prurito
- Xantelasma e Xantomi

La forma 2 sovente è asintomatica.

Complicanze

Stato iperosmolare iperglicemico

Lo stato iperosmolare iperglicemico è caratteristico del DM di tipo 2. Si osserva per lo più in pazienti anziani, nei quali la condizione diabetica è aggravata da eventi ricorrenti (per es. infezioni o ictus cerebrale) e la capacità di bere è menomata così da rendere impossibile il compenso della diuresi osmotica.

La sintomatologia è caratterizzata da uno stato confusionale che può portare fino al coma e, se non trattato, alla morte (che comunque sopraggiunge anche nella metà dei pazienti tempestivamente trattati). Sempre presente glicosuria abnorme (sopra i 1000 mg/dl).

La chetoacidosi è assente, perché forse la concentrazione di insulina nella vena porta è sufficientemente alta da prevenire la piena attivazione della chetogenesi epatica. I livelli sierici degli acidi grassi liberi sono generalmente più bassi che nella chetosi del DM I. Nella terapia di tale forma di coma occorrono parecchi litri di soluzioni saline isotoniche, seguiti da ipotoniche e poi da soluzioni glucosate al 5%, quando la glicemia raggiunge livelli normali. Anche l'insulina è necessaria.

Complicanze a lungo termine

- Macroangiopatia diabetica: tendenza a sviluppare più precocemente e più intensamente di fenomeni di aterosclerosi, l'eccesso di glucosio nel sangue favorisce la glicazione (che, a differenza della glicosilazione, è un processo non enzimatico) delle lipoproteine a bassa densità (LDL) che è alla base dell'aterosclerosi;
- Ulcera diabetica: frequente lo sviluppo di piaghe in prossimità degli arti inferiori dovuto a sfregamenti (es. scarpe troppo strette), per questo il diabetico deve curare moltissimo la propria igiene.
- Malattia di Dupuytren
- Sindrome del tunnel carpale
- Glaucoma

Complicanze cardiache

I pazienti diabetici possono per via dell'elevata glicemia e insulinemia nel sangue mostrare l'aterosclerosi, con manifestazioni molto pericolose che vanno dall'angina pectoris, ad ictus a infarto del miocardio, per ridurre il rischio non è sufficiente controllare i gliceridi.

Microangiopatia

Sono 3 le forme più famose e importanti di complicanza del diabete mellito:

- nefropatia diabetica, affligge il rene. Causa sovente l'insufficienza renale, la malattia di base non si mostra fino a quando si riscontra o l'insufficienza o la sindrome nefrosica.
- retinopatia diabetica, affligge la retina. Complicanza visiva molto pericolosa, comporta negli adulti la perdita totale della vista, l'esame del fondo oculare è l'unico esame per comprendere il suo manifestarsi che può essere lento o rapido.
- neuropatia diabetica, affligge il sistema nervoso periferico in diverse forme.

1.3 Terapie per il diabete di tipo 2

La terapia del diabete di tipo 2 ambisce a tenere sotto controllo la glicemia per ridurre il rischio di insorgenza o peggioramento delle complicanze micro vascolari e l'insorgenza di complicanze cardiovascolari di lungo termine.

Qualora il livello glicemico rilevato tramite gli esami del HbA1c superiori l'obiettivo del 7% si rende necessario intervenire sulla terapia.

Le terapie attualmente disponibili per il diabete di tipo 2 sono:

1. la dieta
2. la metformina in presenza di sovrappeso o peso normale e quale terapia di prima scelta. Si inizia con dosi basse e si controllano periodicamente eventuali intolleranze gastrointestinali e le funzioni renali
3. la metformina in combinazione con altri farmaci come, in alternativa:
 - Sulfanilurea
 - Repaglinide
 - Glitazone
 - Gliptina
 - Analogo GLP1
 - Inibitori DPP-4
 - Insulina

Qualora la metformina da sola presenti problemi di tollerabilità o non garantisca un buon controllo glicemico o, ancora, il valore di emoglobina glicosilata prima di iniziare il farmaco sia troppo elevato per raggiungere, con la sola metformina, il target terapeutico.

Ad oggi, e secondo le linee guida rinvenute, non esistono studi di confronto che mostrino la superiorità di uno schema rispetto a un altro.

Negli ultimi anni le principali linee-guida nazionali ed internazionali così come le raccomandazioni terapeutiche delle maggiori società scientifiche internazionali hanno introdotto, seppur con differente livello di evidenza, le incretine (Analoghi GLP1 e Inibitori DPP-4) come terapie di seconda o terza linea, prima dell'avvio alla terapia insulinica. Tuttavia il ruolo di questi farmaci non è ancora univocamente definito e le diverse linee-guida si differenziano in base al posizionamento ottimale di questi farmaci nel management del diabete di tipo 2. In particolare, l'American Diabetes Association (ADA) posiziona all'interno dell'algoritmo terapeutico le incretine ad un secondo livello di preferenza collocandole nell'ambito delle terapie "meno-validate" in relazione alla relativa

poca disponibilità di dati e agli elevati costi del trattamento, in assenza di studi specifici di costo-efficacia nel lungo periodo. D'altro canto l'American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AAACE/ACE) riconosce i potenziali vantaggi di una terapia di prima linea basata sull'utilizzo di incretine nei soggetti con elevato rischio cardio-metabolico, per i vantaggi in termini di riduzione della glicemia e di effetti positivi sull'obesità. A livello europeo le raccomandazioni del NICE vincolano la prescrizione e la prosecuzione della terapia di gliptine solo dopo un'accurata caratterizzazione delle possibilità di risposta in termini di compenso metabolico. Queste posizioni confermano l'esigenza di individuare delle terapie personalizzate che consentano di identificare popolazioni specifiche con maggiori possibilità di risposta ai singoli farmaci specifici.

1.4 Risorse coinvolte nel trattamento

Il trattamento del diabete richiede, quindi,:

- Terapia farmacologica
- Assistenza ambulatoriale per l'effettuazione degli esami periodici di controllo
- Assistenza ospedaliera nel caso di complicanze

Quindi l'impatto economico del diabete si articola su almeno quattro livelli:

1. Costi diretti per il SSN
2. Costi diretti per il paziente
3. Costi indiretti per l'economia legati anche alla mortalità e alla perdita di produttività associate al diabete
4. Costi indiretti per il paziente ed i suoi famigliari.

1.5 Dati epidemiologici

Il diabete mellito è la più diffusa malattia metabolica in Italia e nei Paesi sviluppati.

Dall'Annuario Statistico 2010 risulta che il diabete è la sesta malattia cronica per diffusione con un tasso grezzo di prevalenza del 4.9% (5,2% delle donne e 4,5% degli uomini). Quindi si stima che circa 2.960.000 italiani soffrano di diabete mellito.

Il diabete di tipo 2 rappresenta oltre il 90% dei casi, la sua prevalenza cresce con il crescere dell'età fino al 18,9% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni. Mentre, la distribuzione geografica penalizza il Sud. Infatti, la prevalenza è più alta nel Sud e nelle Isole, con un valore del 5,5% [fonte Epicentro].

Il sistema di sorveglianza PASSI [fonte Epicentro], con riferimento al pool di Asl partecipanti nel periodo 2007-2008, riporta che il 17% delle persone con diabete ha avuto anche un infarto del miocardio o un'altra malattia cardiaca, contro il 4% nella popolazione non diabetica. La differenza è più marcata per l'insufficienza renale (8% vs. 1%). Altre comorbidità diffuse tra i diabetici risultano essere l'ipertensione (53% vs. 19%) e il colesterolo (45% vs. 24%). I fattori di rischio più diffusi per tali patologie sono l'eccesso di peso e la sedentarietà.

Le complicazioni da diabete nel 2006 hanno dato luogo a 49.122 ricoveri, con degenza media di 8.3 giorni [ISTAT 2009]. Da studi italiani [Leggieri et al. 2008] risulta che le principali cause di ricovero dei pazienti diabetici sono l'insufficienza cardiaca o shock, le malattie cerebrovascolari e l'insufficienza renale. Mentre le prestazioni specialistiche più comuni sono legate al controllo della glicemia.

Preoccupante è la stima dell'ISTAT da cui risulta che il 25% dei pazienti con diabete non rispetta il proprio piano terapeutico. Il sistema PASSI conferma tale dato, riportando che il 13% dei diabetici seguiti non ha misurato la colesterolemia nell'ultimo anno e il 4% non ha misurato la pressione arteriosa. Inoltre, un diabetico iperteso su dieci non assume antipertensivi.

Le cause principali di morte nei pazienti diabetici sono le complicanze rappresentate da malattie cerebrovascolari. La mortalità da eventi cardiovascolari è del 67% nei maschi e del 92% nelle donne [Portale Diabete].

La prevalenza di coronaropatia in casistiche di diabetici seguiti dai servizi italiani varia tra il 13% e il 19%. Inoltre, risulta che il 38% dei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva coronarica italiane è diabetico. Dati osservazionali stimano che nel diabete di tipo 2 l'incidenza annuale di cardiopatia ischemica sia di 2,4 - 2,8 casi anno quella di ictus è di 0,5-0,7 casi anno, con un tasso di recidiva dell'1,1 %. [Portale Diabete].

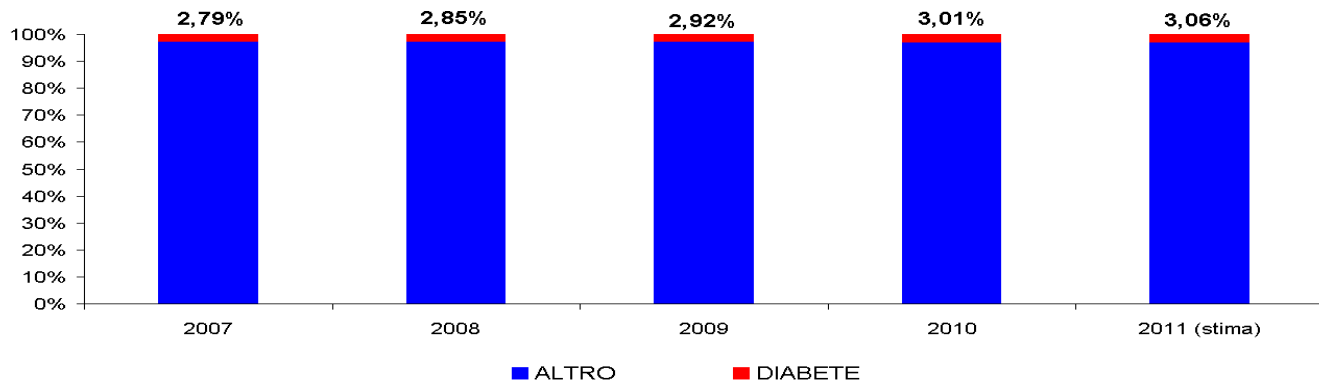
1.6 Dati di spesa e consumi

Italia - Spesa e consumi nel periodo 2007-2011 per la classe A10 (valori in milioni)

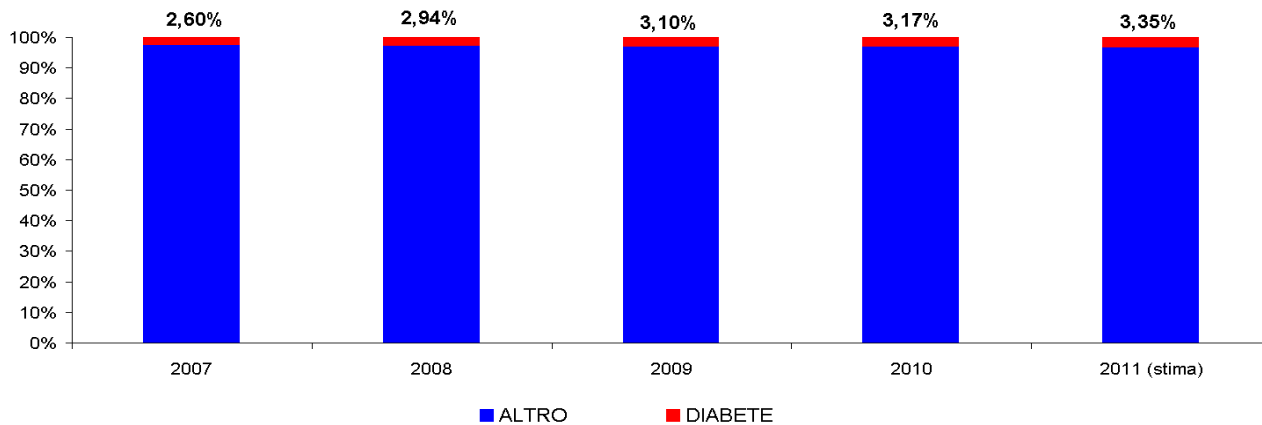
Misura	2007	2008	D Vs '07	2009	D Vs '08	2010	D Vs '09	2011	D Vs '10	D 2011 Vs 2007
CONFEZIONI	48,0	50,3	4,8%	52	3,6%	54,1	3,8%	55,9	3,4%	16,5%
SPESA SSN	487,8	553,0	13,4%	592	7,1%	604,9	2,1%	657,3	8,7%	34,8%

Fonte: Elaborazione Centro Studi Aifa

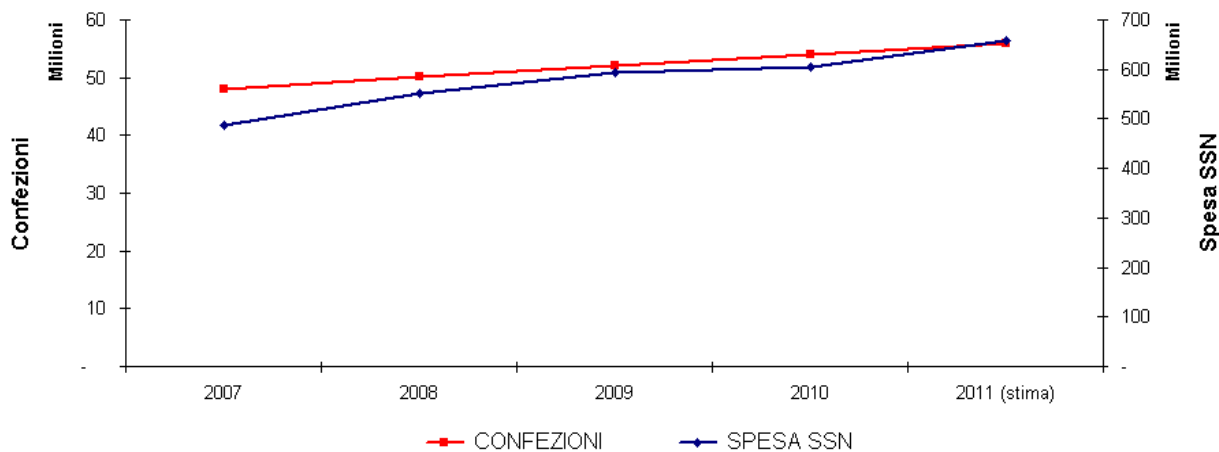
Italia: peso secondo i consumi (confezioni) della classe A10 rispetto al mercato totale



Italia: peso secondo la spesa SSN della classe A10 rispetto al mercato totale



ITALIA - Trend spesa SSN e consumi nel periodo 2007-2011 per farmaci usati nel diabete (territoriale e diretta)

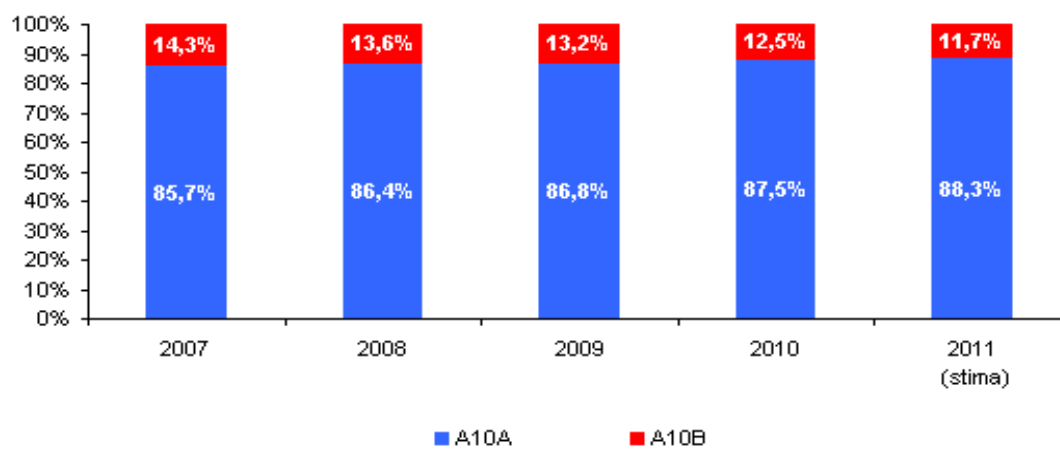


Analisi consumi e spesa differenziate per insuline (e analoghi) e farmaci ipoglicemizzanti

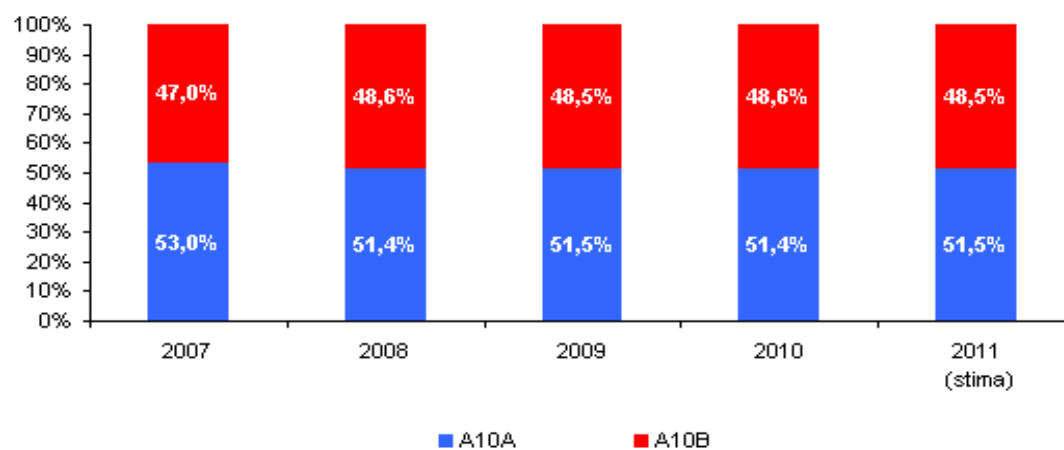
ATC3/Confezioni	2007	2008	2009	2010	2011 (stima)
A10A - INSULINE ED ANALOGHI	6.880.069	6.851.546	6.902.168	6.739.757	6.524.849
<i>D vs Anno precedente</i>		-0,4%	0,7%	-2,4%	-3,2%
<i>Peso classe A10A vs A10</i>	14,3%	13,6%	13,2%	12,5%	11,7%
A10B - IPOGLICEMIZZANTI, ESCLUSE LE INSULINE	41.096.215	43.417.570	45.191.645	47.338.150	49.379.526
<i>D vs Anno precedente</i>		5,6%	4,1%	4,7%	4,3%
<i>Peso classe A10B vs A10</i>	85,7%	86,4%	86,8%	87,5%	88,3%
Totale A10	47.976.284	50.269.116	52.093.813	54.077.907	55.904.375
<i>D vs Anno precedente</i>		4,8%	3,6%	3,8%	3,4%

ATC3/Spesa	2007	2008	2009	2010	2011 (stima)
A10A - INSULINE ED ANALOGHI	258.468.247	284.336.467	305.255.696	311.205.403	338.730.147
<i>D vs Anno precedente</i>		10,0%	7,4%	1,9%	8,8%
<i>Peso classe A10A vs A10</i>	53,0%	51,4%	51,5%	51,4%	51,5%
A10B - IPOGLICEMIZZANTI, ESCLUSE LE INSULINE	229.341.216	268.650.522	287.116.265	293.677.141	318.597.207
<i>D vs Anno precedente</i>		17,1%	6,9%	2,3%	8,5%
<i>Peso classe A10B vs A10</i>	47,0%	48,6%	48,5%	48,6%	48,5%
Totale A10	487.809.463	552.986.989	592.371.961	604.882.544	657.327.355
<i>D vs Anno precedente</i>		13,4%	7,1%	2,1%	8,7%

Italia - Analisi del mix dei consumo nella classe A10 nel periodo 2007-2011



Italia - Analisi del mix della spesa nella classe A10 nel periodo 2007-2011



2.0 Focus Incretine

Le incretine sono peptidi di origine intestinale che vengono secreti in risposta all'ingestione di un pasto e che, a concentrazioni fisiologiche, sono in grado di indurre il rilascio di insulina. Dal punto di vista fisiologico e fisiopatologico, le incretine più importanti sono rappresentate dal Glucagon-like peptide 1 (GLP- 1) e dal Glucose-mediated insulinotropic polypeptide (GIP). Esse fanno parte di un sistema endogeno coinvolto nella regolamentazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Quando la glicemia è normale o elevata, GLP-1 e GIP aumentano la sintesi e il rilascio di insulina da parte delle cellule pancreatiche beta. Entrambi gli ormoni stimolano la secrezione di insulina in risposta al glucosio. Il GLP-1 presenta inoltre alcune caratteristiche aggiuntive come l'azione di rallentamento dello svuotamento gastrico, l'inibizione della secrezione di glucagone e un effetto di riduzione dell'assunzione di cibo. (Drucker et al., 2006) Tuttavia, l'ormone è metabolizzato molto rapidamente dall'enzima dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV), ed è per questo motivo che non può trovare impiego terapeutico diretto. I peptidi GLP-1 e GIP hanno una breve emivita, di circa 2 e 7 minuti rispettivamente, a causa della loro degradazione da parte dell'enzima Dipeptidil peptidasi- 4 (DPP-4) che è presente sia in circolo che nei tessuti. In considerazione della brevissima durata d'azione, non potrebbero pertanto essere utilizzati anche se ottenuti sinteticamente, in quanto ne sarebbe necessaria una infusione continua. L'industria farmaceutica ha perciò seguito due strade per poter utilizzare in clinica le incretine, attraverso la sintesi di analoghi del GLP-1, resistenti alla degradazione (Exenatide e Liraglutide), da somministrare per via sottocutanea, e di inibitori dell'enzima DPP-4 (vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin). (Duse J.B.et al., 2009)

Nel 2005, la US Food and Drug Administration ha approvato il primo farmaco incretinomimetico, exenatide, un recettore GLP-1 analogo resistente alla degradazione della DPP4, come terapia aggiuntiva per i pazienti con diabete di tipo 2. L'effetto di inibizione dell'enzima DPP-4 consente un'estensione del tempo di dimezzamento delle incretine native, in modo da prolungarne gli effetti. Poiché i GLP-1 analoghi sono somministrati con iniezione sottocutanea, uno sforzo considerevole è stato dedicato dall'industria alla creazione di un agente da assumere per via orale.

Nell'ottobre 2006, la Food and Drug Administration ha approvato il primo farmaco orale, sitagliptin, un inibitore dell'enzima DPP-4 selezionato, per l'utilizzo in monoterapia o in

combinazione con metformina o tiazolidinedione. Ulteriori agenti incretine-based sono attualmente in fase avanzata di sviluppo. (Amori R.E, et al., 2010)

2.1.0 Analoghi GLP-1

Gli agonisti del recettore GLP-1 comprendono sia gli analoghi umani di GLP-1 legati all'albumina, che gli analoghi alla exedin-4 salivare della lucertola Gila Monster (exenatide), entrambi con azione di agonisti sul recettore pancreatico.

Liraglutide e exenatide sono gli agonisti dei recettori del GLP-1 di prima generazione e richiedono una somministrazione, rispettivamente una o due volte al giorno, per via parenterale.

2.1.1 Exenatide

L'exenatide è un farmaco che agisce legandosi al recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), ed attraverso questa via aumenta la secrezione di insulina da parte delle β -cellule pancreatiche in risposta al glucosio, non in presenza di bassi livelli glicemici. Exenatide inoltre sopprime la secrezione di glucagone, inappropriatamente elevata nel diabete tipo 2, che contribuisce al mantenimento dell'iperglicemia. Peraltro, exenatide non sopprime la risposta del glucagone all'ipoglicemia, fattore protettivo in condizioni di bassi livelli glicemici. Infine, exenatide rallenta lo svuotamento gastrico, riducendo la velocità con la quale il glucosio entra in circolo, al tempo stesso favorendo il senso di sazietà. Attraverso tutti questi meccanismi, il farmaco si è dimostrato efficace nel favorire il compenso metabolico in soggetti con diabete tipo 2 in fallimento secondario, con risultati non inferiori a quelli ottenibili con insulina sull'end-point surrogato dell'Hb glicata.

L'exenatide si deve considerare un agonista recettoriale, piuttosto che un analogo del GLP-1. Infatti l'exendin-4 naturale è stato isolato originalmente dalle secrezioni salivari della lucertola *Heloderma Suspectum* (Gila Monster). In questo animale, l'exendin-4 entra in circolazione dopo l'assunzione dei pasti e sembra avere funzioni endocrine associate al controllo metabolico. L'exendin-4 presenta una sovrapposizione di sequenze di amminoacidi del 50% circa rispetto al GLP-1 dei mammiferi, ed è derivato da un gene diverso rispetto al GLP-1 dell'*Heloderma Suspectum*. L'exendin-4 quindi è un peptide diverso dal GLP-1 dei mammiferi e da quello secreto dal Gila Monster. Questa diversità strutturale conferisce resistenza al DDP-IV e una eliminazione renale più lenta, pur conservando la capacità di legarsi in vitro al recettore pancreatico del GLP-1.

Exenatide (BYETTA[®], Amylin Pharmaceuticals Inc. e Ely Lilly) è commercializzato come soluzione iniettabile in penna preriempita e ogni dose contiene 5 o 10 microgrammi (μg) di exenatide di sintesi in 40 microlitri (μl), (0,25 mg di exenatide per ml). L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio è stata concessa dalla FDA nell'aprile del 2005 e successivamente dall'EMA a novembre del 2006.

La terapia con BYETTA[®] deve essere iniziata con una dose di 5 μg di exenatide due volte al giorno (BID) per almeno un mese, al fine di migliorare la tollerabilità. La dose di exenatide può, poi, essere aumentata a 10 μg BID per migliorare ulteriormente il controllo glicemico. Ad oggi non sono raccomandate dosi superiori a 10 μg BID. Il farmaco può essere somministrato in qualsiasi momento nei 60 minuti precedenti il pasto della mattina e della sera (o i due principali pasti del giorno, distanti l'uno dall'altro circa 6 ore o più).

L'utilizzo di Exenatide è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfanilurea in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali. (<http://antidiabetici.agenziafarmaco.it>)

2.1.2 Liraglutide

La liraglutide (NN2211) è un vero analogo del GLP-1 umano a lunga durata di azione con caratteristiche strutturali e farmacologiche particolari, realizzato nei laboratori danesi della Novo Nordisk e commercializzato con il nome Victoza. Il prodotto è stato approvato dall'EMA il 3 luglio 2009 e dall'FDA il 25 gennaio 2010. La liraglutide, ottenuta come molecola ricombinante acilata, rispetto alla sequenza originale del GLP-1 umano, presenta solo due modificazioni, che ne permettono l'uso clinico:

- l'aggiunta di un acido grasso a 16 atomi di carbonio (acido palmitico) legato a mezzo di un residuo di glutammato alla lisina in posizione 26;
- la sostituzione di una lisina con un'arginina in posizione 34.

Pertanto la molecola ha una omologia con il GLP-1 umano nativo del 97%, in confronto con il 50% circa dell'exenatide. Queste modificazioni consentono di prolungarne in vivo l'azione, rispetto al GLP-1 nativo e di aumentare la resistenza alla degradazione da parte dei DPP-4.

A differenza di exenatide, liraglutide è legata per il 99% all'albumina e non viene eliminata per via renale. L'emivita di liraglutide è di circa 13 ore, notevolmente superiore a quella dell'exenatide (2,4 ore), mentre la massima concentrazione è osservata dopo 10-14 ore dalla somministrazione, con mantenimento di concentrazioni plasmatiche sufficientemente elevate

per 24 ore. E' stato sviluppato come trattamento in mono somministrazione giornaliera, in associazione con dieta, esercizio fisico e con farmaci antidiabetici orali. (Buse et al., 2009) In Italia la liraglutide (Victoza, Novo Nordisk) è stato ammessa alla rimborsabilità nel 2010 ed è stata indicata per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico: (i) in combinazione con Metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia; (ii) in combinazione con Metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidinedione, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci.

Il farmaco è stato autorizzato alla vendita in confezioni di 6 mg/ml come soluzione iniettabile in penna preriempita per uso sottocutaneo.

(<http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/victoza.pdf>).

Per migliorare la tollerabilità gastrointestinale, la dose iniziale è di 0,6 mg di liraglutide al giorno. Dopo almeno una settimana, la dose deve essere aumentata a 1,2 mg. Ci si attende che alcuni pazienti traggano beneficio aumentando la dose da 1,2 mg a 1,8 mg e, in base alla risposta clinica, dopo almeno una ulteriore settimana, la dose può essere aumentata a 1,8 mg per migliorare ulteriormente il controllo glicemico. Non sono raccomandate dosi superiori a 1,8 mg al giorno. Victoza si somministra una volta al giorno in qualsiasi momento, indipendentemente dai pasti, e può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nell'avambraccio. Una volta scelto l'orario del giorno più conveniente, è preferibile iniettare Victoza all'incirca alla stessa ora.

(http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/victoza_st.pdf)

2.2 Inibitori DPP-4

Gli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) sono una nuova classe di farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2. Essi migliorano la capacità dell'organismo di controllare la glicemia, aumentando i livelli di concentrazione delle incretine attive (GLP-1 e GIP), sia dopo l'ingestione dei pasti, sia durante l'intero pattern delle 24 h.

Il loro meccanismo d'azione è radicalmente diverso da quelli di altri farmaci anti-diabetici attualmente disponibili. Gli inibitori dell'enzima DPP-4 utilizzano un meccanismo fisiologico per controllare l'iperglicemia, stimolando la secrezione di insulina dalle cellule beta, diminuendo la

secrezione di glucagone dalle cellule pancreatiche alfa, e allo stesso tempo riducendo la produzione di glucosio da parte del fegato. (Crepaldi G et al, 2007)

Il loro uso è raccomandato negli stadi precoci del diabete di tipo 2, in combinazione con metformina e in pazienti con un inadeguato controllo della glicemia. Possono essere utilizzati anche in combinazione con sulfanilurea e tiazolidinedioni. La sicurezza a lungo termine rimane, invece, ancora da stabilire. (Ahrèn, 2009)

L'inibizione della DPP-4 ha il potenziale di migliorare il controllo glicemico attraverso una serie di diverse azioni, tra cui la più importante è il miglioramento della funzione delle isole di Langerhans.

In sintesi, l'inibizione dell'enzima DPP-4: (1) aumenta i livelli di GLP-1 a digiuno e post-prandiale, (2) riduce il glucosio a digiuno e post-prandiale, (3) migliora la funzione delle cellule beta e alfa nel diabete di tipo 2, (4) aumenta la massa beta-cellulare, come dimostrato nei roditori, e (5) aumenta la sensibilità all'insulina. (Ahrèn B., 2009)

Esistono diversi tipi di inibitori dell'enzima DPP-4. Ad oggi quelli in commercio sono: vildagliptin, sitagliptin e saxagliptin.

Tabella 2. Gli inibitori della DPP-4 in commercio (Adattamento da Ahrèn, 2009)

Inibitori DPP-4	Casa farmaceutica produttrice
Vildagliptin	LAF237; Galvus, Novartis, Basel, Switzerland
Sitagliptin	MK-0431; Januvia®, Xelvia® e Tesavel® Merck Sharp & Dohme SpA, Whitehouse Station, N.J., USA
Saxagliptin	BMS-477118, Onglyza Bristol-Myers Squibb, New York, N.Y., USA/Astra Zeneca, London, UK

Vildagliptin è, in larga misura, metabolizzato dal processo di idrolisi di un composto inattivo che viene escreto con le urine, ma solo circa il 20% di vildagliptin è escreto immodificato. Al contrario, sitagliptin viene eliminato principalmente come farmaco immodificato dai reni e, pertanto, l'insufficienza renale aumenta i livelli circolanti di sitagliptin. Saxagliptin è metabolizzata nel fegato di un composto attivo e sia saxagliptin che il metabolita sono escreti per via renale.

2.2.1 Vildagliptin

Vildagliptin (precedentemente identificato come LAF237, nome commerciale Galvus®) è un agente orale anti-iperglicemico, appartiene alla classe di farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche ed è un inibitore potente e selettivo della DPP-4. La somministrazione di vildagliptin determina una inibizione rapida e completa dell'attività della DPP-4, che provoca un aumento dei livelli endogeni a digiuno e postprandiali delle incretine GLP-1 (peptide-1 glucagone-simile) e GIP (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). Aumentando i livelli endogeni delle incretine, vildagliptin aumenta la sensibilità delle cellule beta al glucosio, con un miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente, e anche la sensibilità delle cellule alfa al glucosio, determinando una secrezione di glucagone adeguata ai quantitativi di glucosio.

L'aumento del rapporto insulina/glucagone nell'iperglicemia causata da un aumento dei livelli dell'incrètina provoca una riduzione della produzione di glucosio epatico a digiuno e postprandiale, con conseguente riduzione della glicemia.

Vildagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in duplice terapia orale: (i) in associazione a metformina, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia; (ii) in associazione a una sulfanilurea, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di una sulfanilurea e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza; (iii) in associazione con un tiazolidinedione, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidinedione. Se usato in duplice terapia in associazione a metformina o un tiazolidinedione, la dose giornaliera raccomandata di vildagliptin è 100 mg, somministrata in una dose da 50 mg al mattino e una dose da 50 mg alla sera. Se usato, invece, in duplice terapia in associazione con una sulfanilurea, la dose raccomandata di vildagliptin è 50 mg una volta al giorno, somministrata al mattino. Galvus® è commercializzato da Novartis e si presenta nella forma farmaceutica di compresse, ciascuna contenente 50 mg di vildagliptin. (<http://antidiabetici.agenziafarmaco.it>)

La Food and Drug Administration ha chiesto ulteriori dati clinici prima di poter approvare vildagliptin, mentre l'Agenzia Europea dei Medicinali ha approvato il farmaco nel 2008. (www.ema.europa.eu)

2.2.2 Sitagliptin

Sitagliptin, a differenza degli altri inibitori dell'enzima DPP-4, non inibisce l'attività degli enzimi strettamente correlati DPP-8 o DPP-9. L'inibizione del DPP-8 o del DPP-9, ma non del DPP-4, è associata a tossicità in modelli animali preclinici ed alterazione della funzione immune in vitro. Sitagliptin è commercializzato da Merck Sharp & Dohme SpA con i nomi commerciali Januvia[®], Xelevia[®] e Tesavel[®].

Essi sono indicati nel trattamento del diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con metformina quando dieta ed esercizio fisico più metformina non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

Per i pazienti con diabete mellito tipo 2 in cui è appropriato l'uso di un agonista PPAR- γ (cioè un tiazolidinedione), Januvia[®], Xelevia[®] e Tesavel[®] sono indicati in associazione con l'agonista PPAR- γ (quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR- γ non forniscono un controllo adeguato della glicemia).

Sono disponibili sotto forma di compresse e il dosaggio è di 100 mg in monosomministrazione giornaliera, assunti con o indipendentemente dai pasti, senza dover cambiare il dosaggio degli altri farmaci, salvo quando sitagliptin viene assunto in associazione con una sulfanilurea, poichè aumenterebbe il rischio di ipoglicemie.

Nell'ottobre del 2006 Januvia[®] è stato approvato negli USA per il trattamento del diabete di tipo 2, sia in monoterapia che in aggiunta a metformina o tiazolidinedioni. Nel marzo 2007 Januvia[®], Xelevia[®] e Tesavel[®] sono stati approvati in Europa in associazione a metformina o a un glitazone. Non è al momento approvato l'uso in associazione con le sulfaniluree. La dose raccomandata è di 100 mg in mono somministrazione giornaliera. (www.ema.europa.eu)

AIFA ha approvato l'uso di sitagliptin (Januvia[®] -Xelevia[®]) in regime di dispensazione A/RR-PT-PHT, a condizione di realizzare un monitoraggio intensivo sull'uso del farmaco, in grado di verificarne l'appropriatezza prescrittiva, e descriverne il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza nella normale pratica clinica.

2.2.3 Saxagliptin

Saxagliptin è un inibitore molto potente (K_i :1,3 nM), selettivo, reversibile e competitivo della DPP-4. Nei pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di saxagliptin porta ad una inibizione dell'attività dell'enzima DPP-4 per un periodo di 24 ore. In seguito ad un carico orale

di glucosio, questo inibitore della DPP-4 promuove un incremento di 2-3 volte nei livelli di ormoni incretine attive circolanti, incluso il peptide-1 simil-glucagone (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosiodipendente (GIP), diminuendo le concentrazioni di glucagone e aumentando la responsività delle cellule beta glucosio-dipendenti, portando ad un innalzamento delle concentrazioni di insulina. L'aumento dell'insulina dalle cellule beta pancreatiche e la diminuzione del glucagone dalle cellule alfa pancreatiche sono state associate ad un abbassamento delle concentrazioni di glucosio a digiuno e ad una riduzione delle oscillazioni di glucosio successive ad un carico orale di glucosio o ad un pasto. Saxagliptin aumenta il controllo glicemico attraverso una riduzione delle concentrazioni di glucosio a digiuno e postprandiale nei pazienti con diabete di tipo 2. (http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/onglyza_st.pdf)

Saxagliptin (Onygliza) è stato approvato nel luglio 2009 sia in Europa che negli Stati Uniti ed è commercializzato da Bristol-Myers Squibb Company. E' caratterizzato da un'alta specificità di legame con l'enzima DDP-4 e da una lunga durata di azione che garantisce la mono somministrazione giornaliera.

L'approvazione si riferisce alla dose giornaliera da 5 mg nei pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia: (i) in associazione con metformina, se la sola metformina associata alla dieta e all'esercizio fisico non garantisce un adeguato controllo glicemico; (ii) in associazione con una sulfanilurea, se la sola sulfanilurea associata alla dieta e all'esercizio fisico non garantisce un adeguato controllo glicemico nei pazienti per i quali l'uso della metformina non è appropriato; (iii) in associazione con un tiazolidinedione, se il solo tiazolidinedione associato alla dieta e all'esercizio fisico non garantisce un adeguato controllo glicemico nei pazienti per i quali l'uso di un tiazolidinedione è indicato.

Onglyza è da considerarsi, dunque, come terapia di associazione con metformina, con un tiazolidinedione o con una sulfanilurea.

2.3 Evoluzione futura dell'offerta

Le incretine in corso di studio e sviluppo sono:

Tabella 3. Incretine in corso di sviluppo

Classe	Principio attivo	Fase di studio	Dosaggio	In combinazione	Riferimento
DPP-4	Dutogliptin	Trial Fase 3	400 mg 1 volta al giorno	Metformina	Li 2010
	Alogliptin	Trial Fase 2-3	1 volta al giorno	Monoterapia	Pratley 2009
	PHX 1149	Trial Fase 2-3	1 volta al giorno	Metformina o Metformina+Glizazone	Garcia-Soria 2008
	BI 1356	Trial Fase 1-2	1 volta al giorno		Hüttner 2008
	LC15-0444	Trial Fase 1	1 volta al giorno		Lim 2009
	Carmegliptin (8p)	Studi su animali			Mattei 2010
	KGLP-1	Studi su animali			Gao 2009
GLP-1	Albiglutide	Trial Fase 2-3	1-2 volte alla settimana		Seino 2009
	Taspoglutide	Trial Fase 2-3	1 volta alla settimana	Metformina	Kapitza 2009
	CJC 1131	Trial Fase 1			Tiessen 2008

3.0 Le incretine in Italia e i dati del Registro di monitoraggio

In Italia, le specialità exenatide, sitagliptin, e vildagliptin sono state ammesse alla rimborsabilità a febbraio 2008 attraverso l'inclusione nel Registro dei Farmaci Antidiabetici sottoposti a Monitoraggio AIFA fino ad agosto 2010.

3.1 Il registro italiano dei farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio

I farmaci incretino-mimetici, pur essendo innovativi dal punto di vista del meccanismo d'azione, non hanno dimostrato una chiara superiorità di efficacia rispetto alle alternative già disponibili e consolidate nella terapia del diabete mellito tipo 2. In linea perciò con i "Criteri per l'attribuzione del *grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci*" approvati dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), i farmaci exenatide, sitagliptin e vildagliptin sono stati definiti "innovazioni terapeutiche potenziali". Secondo quanto previsto nei casi di tale tipo di innovatività, i medicinali a base di exenatide, sitagliptin e vildagliptin sono stati sottoposti ad un monitoraggio volto a determinare l'appropriatezza d'uso, il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza nella normale pratica clinica.

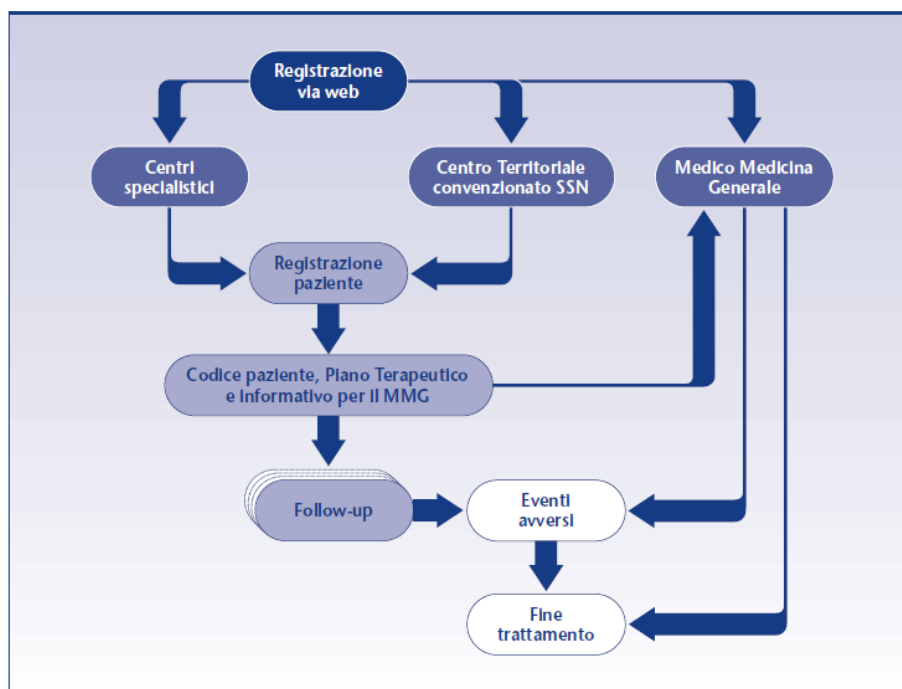
L'utilizzo di questi farmaci è stato limitato alle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del Servizio Sanitario Nazionale o con esso convenzionate, che hanno proceduto alla propria registrazione via internet, sul sito: <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it>. Per ogni paziente cui è stato prescritto un farmaco della classe delle incretine è stata compilata una scheda di raccolta dei dati anagrafici, clinici e di laboratorio, e al momento della registrazione del paziente nel sistema informatico è stato compilato un Piano Terapeutico (PT) avente una validità stabilita a seconda del farmaco prescritto. Ad ogni rinnovo del PT il medico del centro specialistico ha provveduto alla compilazione di schede di *follow up* nelle quali è stato segnalato ogni dato clinico sull'efficacia della terapia, su eventuali reazioni avverse ed eventi di altra natura.

Tabella 10. Data attivazione sistema monitoraggio e regime di dispensazione.

farmaco	attivazione monitoraggio AIFA	regime di dispensazione
exenatide	12/02/2008 (77)	Ap(h-t)
sitagliptin	12/02/2008 (Januvia/Xelevia) 22/08/2008 (Tesavel)	Ap(h-t)
vildagliptin	21/04/2008 (Galvus)	Ap(h-t)
vildagliptin/metformina cloridrato	12/01/2009 (Eucreas)	Ap(h-t)
sitagliptin/metformina cloridrato	27/02/2009 (Janumet/Velmetia/Efficib)	Ap(h-t)

Figura 1. Flusso del sistema registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio.

Figura 1. Flusso del sistema registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio.



Nel mese di luglio 2009, la CTS dell’AIFA ha aperto la discussione sulla verifica dei dati raccolti dal Registro Antidiabetici, e ha ipotizzato la chiusura delle schede farmaco del Registro impostando nuove negoziazioni con le Aziende produttrici.

Come conseguenza, nel mese di luglio 2010, la prescrivibilità dei farmaci coinvolti è stata svincolata dal Registro, pur rimanendo in regime A/RR-PT-PHT, e condizionata alla compilazione

del solo piano terapeutico tradizionale cartaceo, ovvero telematico in caso di eventuale esplicita richiesta o disposizioni regionale.

Successivamente, ai fini della comunicazione pubblica dei dati del Registro è stato realizzato dall'AIFA il previsto Report Finale sui farmaci inseriti in tale cosiddetto 'primo ciclo' degli antidiabetici.

Il documento è stato presentato pubblicamente nel mese di gennaio 2011 a coronamento dell'attività di analisi e reportistica già prodotta durante la fase di monitoraggio.

Per comodità, si riporta una sintesi delle Conclusioni di tale report, già pubblicato online sul sito del Registro Antidiabetici:

- ✓ Per la prima volta un monitoraggio è stato applicato a farmaci di largo impiego.
- ✓ Le indicazioni terapeutiche sono state globalmente rispettate.
- ✓ Il grado di scompenso metabolico ed i dati antropometrici, estremamente variabili, hanno indicato una difficoltà nel definire il fenotipo cui maggiormente indirizzare l'uso di questi nuovi farmaci.
- ✓ Il tipo e l'entità delle ADR, diverso per i vari principi attivi, è risultato in linea con gli studi registrativi e ha suggerito ai medici di focalizzare la sorveglianza su alcune problematiche specifiche.
- ✓ L'analisi condotta nella sottopopolazione dei Centri con follow-up maggiore dell'80% ha offerto dati su peso ed emoglobina glicata, in linea con gli studi registrativi.
- ✓ L'analisi delle cause d'interruzione ha offerto spunti interessanti circa l'uso nella popolazione in rapporto alle caratteristiche fenotipiche ed in fasce d'età generalmente non raggiunte dagli studi clinici.

A partire dall'anno 2011 il monitoraggio su base nazionale è stato interrotto e mantenuto solo su richiesta regionale per scopi di controllo territoriale. Tenendo presente tale limitazione, si forniscono alcuni elementi aggiuntivi di sintesi dei dati principali con aggiornamento alla data del 13/03/2012.

Completezza delle schede di Follow up (fonte Registri AIFA), update 13 marzo 2012

BYETTA							
n° pazienti registrati : 21,377 di cui 17,138 (80.2%) con almeno un Follow up inserito							
N. paz. eleggibili	N. paz. con trattamento interrotto	FUP a 1 mese inseriti/attesi	FUP a 4 mesi inseriti/attesi	FUP a 8 mesi inseriti/attesi	FUP a 12 mesi inseriti/attesi	FUP a 18 mesi inseriti/attesi	FUP a 24 mesi inseriti/attesi
21,374	7,697 (36.0)	15,837/ 20,473 (77.4%)	11,322/ 19,148 (59.1%)	8,293/ 17,987 (46.1%)	6,044/ 17,109 (35.3%)	3,536/ 16,094 (22.0%)	1,600/ 12,186 (13.1%)

JANUVIA/ XELEVIA

n° pazienti registrati : 22,265 di cui 15,001 (67.4%) con almeno un Follow up inserito

N. pazienti eleggibili	N. paz. con trattamento interrotto	FUP a 4 mesi inseriti/attesi	FUP a 8 mesi inseriti/attesi	FUP a 12 mesi inseriti/attesi	FUP a 18 mesi inseriti/attesi	FUP a 24 mesi inseriti/attesi
22,253	6,146 (27.6)	12,676/ 20,869 (60.7%)	9,181/19,726 (46.5%)	7,019/ 18,744 (37.4%)	3,994/17,706 (22.6%)	1,732/13,973 (12.4%)

TESAVEL

Pazienti registrati : 4041 di cui 2366 (58.5%) con almeno un Follow up inserito

N. pazienti eleggibili	N. paz. con trattamento interrotto	FUP a 4 mesi inseriti/attesi	FUP a 8 mesi inseriti/attesi	FUP a 12 mesi inseriti/attesi	FUP a 18 mesi inseriti/attesi	FUP a 24 mesi inseriti/attesi
4,041	820 (20.3)	1,970/ 3,829 (51.4%)	11,60/ 3,660 (31.7%)	670/ 3,495 (19.2%)	198/ 3,355 (5.9%)	18/ 2,091 (0.9%)

GALVUS

pazienti registrati : 8359 di cui 5690 (68.1 %) con almeno un Follow up inserito

N. pazienti eleggibili	N. pazienti con trattamento interrotto	FUP a 3 mesi inseriti/attesi	FUP a 6 mesi inseriti/attesi	FUP a 9 mesi inseriti/attesi	FUP a 12 mesi inseriti/attesi	FUP a 18 mesi inseriti/attesi	FUP a 24 mesi inseriti/attesi
8,359	2,860 (34.2 %)	47,18/ 7,813 (60.4 %)	3,570/ 7,305 (48.9 %)	2,795/ 6,924 (40.4 %)	2,325/ 6,558 (35.5 %)	14,33/ 6,140 (23.3 %)	543/ 4,983 (10.9 %)

EUCREAS

pazienti registrati : 10,909 di cui 7,161 (65.6 %) con almeno un Follow up inserito

N. pazienti eleggibili	N. pazienti con trattamento interrotto	FUP a 3 mesi inseriti/attesi	FUP a 6 mesi inseriti/attesi	FUP a 9 mesi inseriti/attesi	FUP a 12 mesi inseriti/attesi	FUP a 18 mesi inseriti/attesi	FUP a 24 mesi inseriti/attesi
10,906	1,904 (17.5 %)	5,805/ 10,454 (55.5 %)	3,881/ 10,141 (38.3 %)	2,540/ 9,932 (25.6 %)	1,423/ 9,743 (14.6 %)	370/ 9,402 (3.9 %)	51/ 5,907 (0.9 %)

JANUMET/ VELMETIA

pazienti registrati : 10,768 di cui 6,453 (59.9 %) con almeno un Follow up inserito

N. pazienti eleggibili	N. pazienti con trattamento interrotto	FUP a 4 mesi inseriti/attesi	FUP a 8 mesi inseriti/attesi	FUP a 12 mesi inseriti/attesi	FUP a 18 mesi inseriti/attesi	FUP a 24 mesi inseriti/attesi
10,766	1,755 (16.3 %)	5,335/ 10,316 (51.7 %)	3,159/ 9,983 (31.6 %)	1,653/ 9,349 (17.1 %)	168/ 9,349 (1.8%)	27/ 5,623 (0.5 %)

EFFICIB

pazienti registrati : 325 di cui 2,280 (52.7 %) con almeno un Follow up inserito

N. pazienti eleggibili	N. pazienti con trattamento interrotto	FUP a 4 mesi inseriti/attesi	FUP a 8 mesi inseriti/attesi	FUP a 12 mesi inseriti/attesi	FUP a 18 mesi inseriti/attesi	FUP a 24 mesi inseriti/attesi
4,325	571 (13.2)	1,818/ 4,163 (43.7 %)	869/ 4,034 (21.5 %)	355/ 3,957 (9.0 %)	18/ 3,839 (0.5 %)	1/ 1,828 (0.1 %)

A seguito di un monitoraggio di 2 anni i dati riportano, su un totale di 1.682 centri registrati, 81.475 Piani Terapeutici (21.273 per Exenatide; 41.105 per Sitagliptin; 19.097 per Vildagliptin) per un totale di 75.349 pazienti analizzati. I dati nel dettaglio sono disponibili sul sito <http://antidiabetici.agenziadelfaramco.it>.

I dati sull'uso delle incretine sono desunti dai registri AIFA pubblicati nel 2011 (Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio: rapporto farmaci incretinomimetici e DPP-4 inibitori)

Il monitoraggio dei farmaci è stato attivato il 12 febbraio 2008 per i principi attivi Exenatide e Sitagliptin (Byetta, Januvia, Xeluvia); successivamente è stato inserito anche il Vildagliptin (Galvus) e da gennaio 2009 sono stati monitorati anche i farmaci in associazione con metformina (Eucreas, Janumet, Efficib, Velmetia). Il monitoraggio si è concluso il 10 agosto 2010. I dati dei pazienti nella prima colonna si riferiscono al totale dei PT rilasciati per principio attivo (indipendentemente dalla specialità) mentre l'analisi riportata nelle colonne successive è stata condotta sui PT riferiti ai centri che hanno avuto un follow-up ≥80%. I valori al basale fanno riferimento alla prima valutazione del paziente al momento della compilazione del PT (la media è stata calcolata in base ai pazienti per i quali erano disponibili i dati), gli effetti sui parametri clinici e metabolici si riferiscono all'ultimo follow-up disponibile per paziente, per lo stesso principio attivo. Le ADR fanno riferimento alla totalità delle segnalazioni registrate in Banca Dati.

Dati da TAB. 7 (Pazienti per sesso ed età: dato complessivo per principio attivo)		Dati da TAB.25-26-27 (Dati clinici per principio attivo: dati al basale per Exenatide, Sitagliptin e Vildagliptin)		Dati da TAB. 29-30-31 (Variazioni di HbA1c, per principio attivo) [§]		Dati da TAB. 19-20-21 (Registrazione delle sospette reazioni avverse per principio attivo)				
Principio Attivo	Pazienti con almeno 80% di follow-up	Dati al basale	Variazione HbA1c	Δ HbA1c	ADR °		Esito		Provvedimento	
EXENATIDE Pazienti 21273 (27,06 %) Femmine 11065 Maschi 10208	Tot. 10388 (48,83%) Femmine → 5267 (50,70%) Maschi → 5121 (49,30%)	► BMI 37	Media al → basale [§] 8,86 (su 8005 paz) ↓ Ultimo follow-up → 7,93	10,5%	Totali 633	2,97%	Decesso	2	Non sospensione	39
		► Glicemia 185					Non grave → 590	93,20%	Miglioramento	108
	► HbA1c 8,8	Grave → 43	6,80%	Reazione invariata o peggiorata	67	senza ripresa	45			
SITAGLIPTIN Pazienti 41105 (49,84 %) Femmine 19451 Maschi 21654	Tot. 18278 (44,46%) Femmine → 8652 (47,33%) Maschi → 9626 (52,67%)	► BMI 35,4	Media al → basale [§] 8,23 (su 11680 paz) ↓ Ultimo follow-up → 7,39	10,2%	Totali 307	0,75%	Decesso	0	Non sospensione	35
		► Glicemia 166					Non grave → 287	93,50%	Miglioramento	44
	► HbA1c 8,2	Grave → 20	6,50%	Reazione invariata o peggiorata	21	senza ripresa	32			
VILDAGLIPTIN Pazienti 19097 (23,10 %) Femmine 8756 Maschi 10341	Tot. 7068 (37,01%) Femmine → 3276 (46,35%) Maschi → 3792 (53,65%)	► BMI 30,2	Media al → basale [§] 8,2 (su 4911 paz) ↓ Ultimo follow-up → 7,35	10,4%	Totali 176	0,92%	Decesso	0	Non sospensione	16
		► Glicemia 167					Non grave → 162	92,05%	Miglioramento	27
	► HbA1c 8,2	Grave → 14	7,95%	Reazione invariata o peggiorata	15	senza ripresa	23			
							Risoluzione completa	106	Sospensione con ripresa	23
							Risoluzione con postumi	4	Non disponibile	21
							Non disponibile	24		
TOT.	81475	Tot. 35734 (43,85%)								

* Riferito al totale dei pazienti registrati.

° Le ADR fanno riferimento alla totalità delle segnalazioni registrate in Banca Dati. Le percentuali sono da riferirsi al totale dei pazienti registrati.

§ Calcolata in base ai pazienti per i quali erano disponibili i dati, seguiti nei centri con almeno l'80% di follow-up.

Per quanto riguarda i dati di efficacia, la riduzione media di HbA_{1c} tra i valori di baseline e quelli disponibili all'ultimo follow-up a 24 mesi è risultata pari a -0.87 (rispettivamente -0.93 per exanotide, -0.84 per sitagliptin, e -0.85 per vildagliptin), mentre la variazione percentuale media di peso è stata pari a -2.03 (rispettivamente -4.05 per exanotide, -1.18 per sitagliptin, e -0.76 per vildagliptin). Questi risultati sono sovrapponibili ai dati riportati in letteratura per l'utilizzo dei farmaci incretinici in monoterapia ed evidenziano come le incretine non abbiano ancora dimostrato nella totalità della popolazione una chiara superiorità di efficacia rispetto alle alternative già disponibili e consolidate nella terapia del diabete mellito tipo 2, a fronte di una spesa maggiore per il SSN.

Il secondo ciclo di monitoraggio: specialità VICTOZA® e ONGLYZA®

In parallelo con la chiusura del monitoraggio delle specialità inserite nel cosiddetto 'primo ciclo' degli antidiabetici, in occasione della pubblicazione delle Determinazioni di Autorizzazione all'Immissione in Commercio delle specialità VICTOZA® (liraglutide) e ONGLYZA® (saxagliptin), nel mese di luglio 2010 sono stati attivati i due nuovi Registri rispettivi, con le medesime modalità applicate ai farmaci del primo ciclo.

L'analisi finale dei dati relativi a tali specialità è prevista a due anni dalla pubblicazione delle determinazioni relative, ovvero approssimativamente per il mese di luglio 2012 e condurrà a un Report analogo al precedente.

In considerazione della richiesta specifica riguardo ai dati dei due Registri, tuttavia, si forniscono gli elementi di sintesi, per quanto ancora preliminari, utili ai fini di una valutazione anche anticipata rispetto al previsto.

Fonte dati: Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio AIFA, update 13 marzo 2012

Completezza delle schede di Follow up

VICTOZA				
pazienti registrati : 34,309 di cui 19,240 (56.1%) con almeno un Follow up inserito				
N. pazienti eleggibili	N. pazienti con trattamento interrotto	FUP a 4 mesi inseriti/attesi	FUP a 8 mesi inseriti/attesi	FUP a 12 mesi inseriti/attesi
34,309	1,998 (5.8 %)	17,615/ 26,874 (65.5 %)	12,285/ 21,089 (58.3 %)	7,060/ 13,551 (52.1 %)

ONGLYZA					
pazienti registrati : 21,794 di cui 10,944 (50.2 %) con almeno un Follow up inserito					
N. pazienti eleggibili	N. pazienti con trattamento interrotto	FUP a 4 mesi inseriti/attesi	FUP a 8 mesi inseriti/attesi	FUP a 12 mesi inseriti/attesi	FUP a 16 mesi inseriti/attesi
21,794	1,093 (5.0 %)	10,045/ 16,672 (60.3 %)	6,182/ 12,203 (50.7 %)	2,926/ 6,561 (44.6 %)	624/ 1,874 (33.3 %)

Dati relativi al Fine trattamento VICTOZA

VICTOZA		
N. pazienti eleggibili: 34,227 di cui 1,984 (5.8 %) con causa di fine trattamento specificata		
Causa fine trattamento	N.	%
Passaggio a nuova terapia	602	30.3
Fallimento terapeutico	528	26.6
Non compliance alla terapia	323	16.3
Reazioni avverse	215	10.8
Paziente perso al Follow Up	165	8.3
Decesso	6	0.3
Altro	145	7.3
Totale	1,984	100.0

Dati relativi al Fine trattamento ONGLYZA

ONGLYZA		
N. pazienti eleggibili: 21,668 di cui 1,087 (5.0 %) con causa di fine trattamento specificata		
Causa fine trattamento	N.	%
Passaggio a nuova terapia	558	51.3
Fallimento terapeutico	232	21.3
Non compliance alla terapia	85	7.8
Reazioni avverse	63	5.8
Paziente perso al Follow Up	38	3.5
Decesso	1	0.1
Altro	110	10.1
Totale	1,087	100.0

Durata media del trattamento VICTOZA

VICTOZA				
N. pazienti eleggibili: 34,227 di cui 1,984 (5.8 %) con causa di FT specificata				
Causa di fine trattamento	Pazienti	Media (gg)	Mediana (gg)	Range 25p-75p (gg)
Passaggio a nuova terapia	602	164.0	126.0	(64.0- 251.0)
Fallimento terapeutico	528	179.0	137.0	(108.0- 251.0)
Non compliance alla terapia	323	93.0	68.0	(22.0- 128.0)
Reazioni avverse	215	67.0	35.0	(15.0- 101.0)
Paziente perso al Follow Up	165	224.0	211.0	(135.0- 319.0)
Altro	145	112.0	120.0	(6.0- 214.0)
Paziente Deceduto	6	198.0	126.0	(86.0- 252.0)
Totale	1,984	147.0	120.0	(43.0- 236.0)

Durata media del trattamento ONGLYZA

Saxagliptin (ONGLYZA)				
N. pazienti eleggibili: 21,688 di cui 1,087 (5.0 %) con causa di FT specificata				
Causa di fine trattamento	Pazienti	Media (gg)	Mediana (gg)	Range 25p-75p (gg)
Passaggio a nuova terapia	558	187.0	147.0	(105.0- 273.0)
Fallimento terapeutico	232	159.0	132.0	(112.0- 238.0)
Altro	110	125.0	124.0	(16.0- 177.0)
Non compliance alla terapia	85	23.0	118.0	(35.0- 146.0)
Reazioni avverse	63	79.0	42.0	(15.0- 126.0)
Paziente perso al Follow Up	38	217.0	238.0	(156.0- 270.0)
Paziente Deceduto	1	231.0	231.0	(231.0- 231.0)
Totale	1,087	157.0	135.0	(96.0- 245.0)

L'analisi fin qui condotta porta a concludere che, in un momento in cui sono forti le preoccupazioni sulla sostenibilità economica della spesa farmaceutica a carico del SSN, la prescrizione di farmaci ad alto costo il cui rapporto rischio/beneficio è ancora incerto, va attentamente valutata.

Situazione attuale

A conclusione della prima fase di rivalutazione dei farmaci, nel 2010 sulla base dei dati del Registro di monitoraggio sono state definiti dei tetti di spesa per i singoli prodotti e rispettivamente:

Prodotto	Tetto di spesa assegnato
EXENATIDE	16.318.835
SITAGLIPTIN e SITAGLIPTIN/METFORMINA	18.092.267
VILDAGLIPTIN e VILDAGLIPTIN/METFORMINA	7.595.929

In sintesi

- Alla data della fine dell'anno prestabilito, i tetti di spesa relativi alle singole incretine sono stati rispettati ad eccezione del *sitagliptin*. Tale aspetto giustifica, quindi, da un lato la congruità del tetto di spesa complessivo individuato per le incretine e dall'altro un'analisi più dettagliata del prezzo del *sitagliptin* a seguito del maggiore utilizzo registrato.
- Il valore di spesa delle incretine ha registrato nel 2011 un aumento del 32% rispetto al 2010; tale incremento è giustificato dall'introduzione di nuove molecole all'interno della categoria (*liraglutide* e *saxagliptin*).
-

È opportuno evidenziare che a seguito della revisione dei prodotti nel 2011, il Comitato Prezzi e Rimborso dell'AIFA ha attuato una revisione complessiva della spesa prevista per le incretine, proponendo un ulteriore incremento della stessa anche in considerazione del tasso di crescita dell'incidenza della patologia. Le Aziende Farmaceutiche titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei farmaci non hanno accettato l'applicazione di un tetto complessivo di classe. Si è quindi giunti a proporre l'individuazione dei tetti di spesa per incretine distinti per molecola (monocomponente ed in associazione). Al momento tale proposta è ancora in fase di negoziazione.

La proposta avanzata dalla Commissione prevede il mantenimento di un PT con *follow up* inizialmente trimestrale e successivamente semestrale. Nello stesso PT dovranno

specificatamente essere indicati i cambiamenti dello stile di vita raccomandati dalle principali linee guida internazionali in riferimento al peso corporeo e all'esercizio fisico, oltre al raggiungimento dell'endpoint $\leq 7.0\%$ dell'emoglobina glicata entro sei mesi dall'inizio del trattamento.

4.0 Sintesi

Incretina	Punti di forza	Punti di debolezza	Dati di costo	Prezzo al pubblico
Analoghi GLP-1				
Exenatide	Recentemente è stata introdotta una versione con singola somministrazione a settimana.	Somministrazione per via sottocutanea due volte al giorno nei 60 minuti antecedenti al pasto. Secreta per via renale. Frequenti eventi avversi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea)	Mancano studi che confrontano costi reali e dati di efficacia reale. Gli studi di costo-efficacia rinvenuti nella comparazione con insulina glargine non giungono a conclusioni comuni.	141,11 €
Liraglutide	Lunga durata di azione Minore frequenza di eventi ipoglicemici rispetto ad exenatide	Dati discordanti su frequenza di eventi avversi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea)	Mancano studi che confrontano costi reali e dati di efficacia reale.	146,06 €
Inibitori DPP-4				
Vildagliptin	<ul style="list-style-type: none"> Stimola la secrezione di glucagone in modo adeguato ai quantitativi di glucosio Può essere somministrata in associazione a metformina, sulfaniluree, tiazolidinedione 	Dati discordanti sul rischio di infezioni del tratto urinario, del tratto respiratorio superiore e di nasofaringiti	Mancano studi che confrontano costi reali e dati di efficacia reale.	65,62 €

	<ul style="list-style-type: none"> • Bassa frequenza di eventi avversi gastrointestinali • Basso rischio di ipoglicemia 			
Sitagliptin	<ul style="list-style-type: none"> • Non inibisce l'attività degli enzimi DPP-8 o DPP-9. (L'inibizione è associata a tossicità in modelli animali preclinici e ad alterazione della funzione immune in vitro) • Mono somministrazione giornaliera, indipendentemente dai pasti • Bassa frequenza di eventi avversi gastrointestinali • Basso rischio di ipoglicemia 	Rischio di infezioni del tratto urinario, di mal di testa e di nasofaringiti		65,62 €
Saxagliptin	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia di associazione con metformina, con un tiazolidinedione o con una sulfanilurea. • Monosomministrazione giornaliera, indipendentemente dai pasti • Bassa frequenza di eventi avversi gastrointestinali 	Il profilo di sicurezza di saxagliptin rimane ancora poco esplorato		65,16 €

Bibliografia

1. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin--diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;23(4):487-98.
2. Amori R E, Lau J, Pittas A G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298(2): 194-206.
3. Arnolds S, Dellweg S, Clair J, Dain MP, Nauck MA, Rave K, Kapitza A. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1509-1515.
4. Associazione Medici Diabetologi (AMD)- Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. 2010.
5. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, Wilhelm K, Malone J, Porter LE; DURATION-2 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet.* 2010 Aug 7;376(9739):431-9.
6. Brändle M, Erny-Albrecht KM, Goodall G, Spinass GA, Streit P, Valentine WJ. Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009 Aug;47(8):501-15.
7. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; 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 Jul 4;374(9683):39-47.
8. Buse JB, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Chang CT, Xu Y, Blonde L, Rosenstock J; Liraglutide Effect Action in Diabetes-6 Study Group. Switching to once-daily liraglutide from twice-daily exenatide further improves glycemic control in patients with type 2 diabetes using oral agents. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1300-3.
9. CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. Volume 4, Issue 2, Agosto 2010.
10. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3703-16.

11. diabetes. *Diabet Med.* 2009 Nov;26(11):1156-64.
12. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Volume 368, Issue 9548, 11 November 2006-17 November 2006, Pages 1696-1705.
13. Edwards K L, Irons B K, Xu T. Cost-effectiveness of intermediate or long-acting insulin versus exenatide in type 2 diabetes mellitus patients not optimally controlled on dual oral diabetes medications. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 129-133.
14. Gao Z, Tang Y, Chen J, Bai R, Zhang Q, Hou Y, Lu Y, Bai G. A novel DPP-IV-resistant analog of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): KGLP-1 alone or in combination with long-acting PLGA microspheres. *Peptides.* 2009 Oct;30(10):1874-81.
15. Garcia-Soria G, Gonzalez-Galvez G, Argoud GM, Gerstman M, Littlejohn TW 3rd, Schwartz SL, O'Farrell AM, Li X, Cherrington JM, Bennett C, Guler HP. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PHX1149 improves blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Apr;10(4):293-300.
16. Hüttner S, Graefe-Mody EU, Withopf B, Ring A, Dugi KA. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single oral doses of BI 1356, an inhibitor of dipeptidyl peptidase 4, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2008 Oct;48(10):1171-8.
17. ISTAT. *Annuario Statistico* 2009.
18. Kapitza C, Heise T, Birman P, Jallet K, Ramis J, Balena R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of taspoglutide, a once-weekly, human GLP-1 analogue, after single-dose administration in patients with Type 2
19. Leggieri A, Cavassa S, De Magistris P, Martina S, Ozzello A, Rabino G. Dalla lettura dei database amministrativi all'epidemiologia assistenziale: il diabete quale modello di analisi. *G It Diabetol Metab* 2008;28:205-212.
20. Li J, Klemm K, O'Farrell AM, Guler HP, Cherrington JM, Schwartz S, Boyea T. Evaluation of the potential for pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between dutogliptin, a novel DPP4 inhibitor, and metformin, in type 2 diabetic patients. *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug;26(8):2003-10.
21. Lim KS, Cho JY, Kim BH, Kim JR, Kim HS, Kim DK, Kim SH, Yim HJ, Lee SH, Shin SG, Jang IJ, Yu KS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LC15-0444, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, after multiple dosing in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Dec;68(6):883-90.

22. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications*. 2010 Mar-Apr;24(2):79-83.
23. Mattei P, Boehringer M, Di Giorgio P, Fischer H, Hennig M, Huwylar J, Koçer B, Kuhn B, Loeffler BM, Macdonald A, Narquizian R, Rauber E, Sebkova E, Sprecher U. Discovery of carmegliptin: a potent and long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010 Feb 1;20(3):1109-13.
24. mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2009 Dec;25(12):3049-57.
25. Minshall M E, Oglesby A K, Wintle M E, Valentine W J, Roze S, Palmer A J. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. *Value in Health* 2008; 11(1): 22-33.
26. Misurski D, Lage MJ, Fabunmi R, Boye KS. A comparison of costs among patients with type 2 diabetes mellitus who initiated therapy with exenatide or insulin glargine. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7(4):245-54.
27. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 May;20(4):224-35.
28. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*. 2009 Jun;160(6):909-17.
29. Nathan D.M et al.. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* August 2006 vol. 29 no. 8 1963-1972.
30. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2010 May;30(5):463-84.
31. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren G. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(5): 834-838.
32. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010 Apr 14;303(14):1410-8.

33. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M; 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 Apr 24;375(9724):1447-56.
34. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Oct;25(10):2361-71.
35. Ray J A, Boye K S, Yurgin N, Valentine W J, Roze S, McKendrick J, Tucker D M, Foos V, Palmer A J. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(3): 609-622.
36. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(4):753-68.
37. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Alemao E, Yin D, Sintonen H. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2008; 10(Supplement 1): 43-55.
38. Seino Y, Nakajima H, Miyahara H, Kurita T, Bush MA, Yang F, Stewart MW. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide, a long-acting GLP-1-receptor agonist, in Japanese subjects with type 2 diabetes
39. Tiessen RG, Castaigne JP, Dreyfus JF, Nemansky M, Kruizinga HH, van Vliet AA. Pharmacokinetics and tolerability of a novel long-acting glucagon-like peptide-1 analog, CJC-1131, in healthy and diabetic subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Sep;46(9):443-52.
40. U.S. Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research. “Application number: 21 – 995 – Approved labelling” undated: 13 pages.
41. Woehl A, Evans M, Tetlow A P, McEwan P. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom. *Cardiovascular Diabetology* 2008; 7: 24.

Siti web consultati

Agenzia Italiana del Farmaco – Registro Globale dei Farmaci Antidiabetici:

<http://antidiabetici.agenziafarmaco.it>

Diabete.net: <http://www.diabete.net/index.php>

Epicentro – Diabete: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/diabete/epid.asp>

International Diabetes Federation: <http://www.idf.org/>

Portale Diabete: <http://www.portalediabete.org>

US National Library of Medicine- Drug Information Portal [http://:druginfo.nlm.nih.gov](http://druginfo.nlm.nih.gov)