

# Incretine: il sistema di monitoraggio dell'AIFA

## Riassunto

Sono attualmente disponibili in Italia un analogo del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *exenatide*, e due inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), *sitagliptin* e *vildagliptin*, farmaci sviluppati per il controllo della glicemia in pazienti con diabete mellito tipo 2. In pazienti non più suscettibili al trattamento ipoglicemizzante orale, *exenatide* e *sitagliptin* sono usati in associazione con *metformina* e/o una *sulfonilurea* e/o un *tiazolidinedione*, rispettivamente, mentre *vildagliptin* è somministrato con *metformina*, *sulfonilurea* o *glitazone*.

Dopo 4 mesi dall'implementazione di un sistema di monitoraggio dei tre farmaci, risulta che il sistema è stato ampiamente utilizzato da Centri diabetologici e da specialisti ambulatoriali esterni per la stesura di piani terapeutici. Visti il piccolo numero di casi che ha raggiunto i 4 mesi di terapia e l'incompletezza delle schede di follow-up, ogni valutazione di esito è ancora prematura; il numero di sospette reazioni avverse, generalmente di scarsa rilevanza clinica, è variabile per i tre farmaci sottoposti a monitoraggio.

## Abstract

An analogue of the *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *exenatide*, and two inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), *sitagliptin* and *vildagliptin*, are currently available in Italy. These drugs have been developed for the metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. In patients who cannot achieve a satisfactory metabolic control with oral agents, *exenatide* and *sitagliptin* are used in association with *metformin* and/or a *sulphonylurea* and/or a *thiazolidinedione*, respectively, while *vildagliptin* is used with *metformin*, *sulphonylurea* or *glitazone*. Four months after the implementation of a monitoring procedure of the three agents, the system has been largely used by diabetes Centers and by external specialists who compiled a pre-defined Therapeutic Format. Given the small number of cases that has so far reached the 4 months therapy and the incompleteness of the follow-up formats, outcome evaluation is premature; the number of suspected adverse reactions, generally of minor clinical importance, varies among the three monitored drugs.

## Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 è un disordine metabolico<sup>1</sup> caratterizzato principalmente da due condizioni fisiopatologiche:

1. una insulino-resistenza che si traduce in un'aumentata produzione di glucosio da parte del fegato e in una diminuzione della disponibilità periferica di glucosio;
2. una ridotta attività secretoria delle cellule beta delle isole di Langerhans pancreatiche, responsabili del rilascio di insulina.

È stato dimostrato che l'assunzione di glucosio per via orale, piuttosto che per via endovenosa, stimola una maggiore risposta insulinica. Tale aumento del rilascio di insulina viene definito "effetto incretina" ed è mediato dal *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e dal *gastric inhibitory polypeptide* (GIP), entrambi di origine intestinale. Questi ultimi agiscono come potenti ormoni insulino-tropi, essendo responsabili della secrezione di circa 2/3 dell'insulina prodotta in relazione ai pasti. GLP-1 si è dimostrato essenziale per regolare l'omeostasi del glucosio postprandiale nell'uomo e la sua secrezione è strettamente correlata al rilascio di insulina.

Il GLP-1 è metabolizzato molto rapidamente *in vivo*. Entro pochi minuti dal suo rilascio viene degradato dalle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), enzimi presenti in vari tessuti come rene, intestino e endotelio dei capillari<sup>2</sup>. Il GLP-1 inoltre inibisce la secrezione di glucagone, lo svuotamento gastrico e aumenta il senso di sazietà agendo sul sistema nervoso centrale<sup>3</sup>.

Farmaci analoghi del GLP-1 e inibitori delle DPP-4 sono stati sviluppati al fine di migliorare il controllo della glicemia in pazienti con diabete mellito tipo 2.

Attualmente sono disponibili in Italia un analogo del GLP-1, *exenatide*, e due inibitori delle DPP-4, *sitagliptin* e *vildagliptin* (tabella I).

Questi farmaci, pur essendo innovativi dal punto di vista del meccanismo d'azione, non hanno ancora dimostrato una superiorità di efficacia rispetto alle alternative già disponibili e consolidate nella terapia del diabete mellito tipo 2. In linea perciò con quanto affermato nel documento "Criteri per l'attribuzione del

grado di innovazione terapeutica dei nuovi farmaci" approvato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), i farmaci exenatide, sitagliptin e vildagliptin vengono definiti "innovazioni terapeutiche potenziali". Infatti, solo quando saranno dimostrate le prove di reali vantaggi terapeutici potranno essere considerati innovativi e importanti per la salute pubblica.

### Exenatide

L'exenatide è un analogo sintetico dell'exendin-4, un peptide presente nella saliva del rettile *Heloderma suspectum*, che condivide con GLP-1 gran parte della struttura amminoacidica risultando però resistente all'azione delle DPP-4<sup>4</sup>.

L'exenatide è il primo farmaco analogo del GLP-1 autorizzato in Europa e in Italia per il trattamento del diabete mellito tipo 2 in associazione a metformina e/o una sulfonilurea quando l'assunzione di questi ipoglicemizzanti orali non realizza un controllo sufficiente della glicemia.

Nell'ambito di queste indicazioni è quindi essenziale definire se exenatide comporti un effetto ipoglicemizzante maggiore, se aggiunta ad una terapia con ipoglicemizzanti orali, e se il suo profilo rischio/beneficio sia paragonabile a quello dell'insulina nel trattamento di pazienti che non raggiungono un adeguato controllo glicemico con la sola terapia orale.

L'efficacia clinica dell'exenatide è stata valutata<sup>5</sup> in tre studi di fase 2 a breve durata e tre studi di fase 3 a lunga durata, i primi volti a determinare il profilo di efficacia e sicurezza del farmaco e gli altri l'effetto additivo in pazienti in terapia con metformina e/o sulfonilurea; questi ultimi, al termine della fase di indagine, sono proseguiti in studi non controllati disegnati per dimostrare la durata di efficacia del trattamento con exenatide. Sono stati valutati inoltre due studi<sup>5</sup> di non inferiorità dell'exenatide nei confronti della terapia con insulina glargine (studio GWAA) o insulina aspartato (studio GWAD) con cui condivide la modalità di somministrazione per via sottocutanea (tabella II).

La riduzione di emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>), misura di efficacia primaria nel trattamento del diabete mellito tipo 2, è stata osservata nella misura di circa l'1% nei menzionati studi di fase 3, e leggermente superiore negli studi di non inferiorità; tale effetto diminuisce nel tempo, anche se l'estensione degli studi di fase 3 non sembra confermarlo.

L'exenatide si è anche dimostrata non inferiore all'insulina sia glargine che aspartato. A tale proposito è necessario sottolineare che nei due studi di confronto (GWAA e GWAD) non sono state utilizzate le dosi massime tollerate delle rispettive insuline e non è possibile perciò stabilire l'effettivo beneficio.

L'unico reale vantaggio rispetto al trattamento con insulina risulta essere una moderata perdita di peso che accompagna la durata della terapia.

**Tabella I.** Incretine: descrizione del regime di dispensazione e fornitura.

Farmaco	Dose di riferimento dell'ipoglicemizzante orale in associazione	Regime di dispensazione	Validità del Piano Terapeutico	Grado di scompenso metabolico
Exenatide	Metformina: 2g/die Sulfoniluree: dose terapeutica variabile	A/RR PT-PHT	- 1 mese - 3 mesi - 4 mesi per il primo anno di terapia, successivamente a carattere semestrale	HbA <sub>1c</sub> > 7,5% o valori > 25% del valore massimo della normalità
Sitagliptin	Metformina: 2g/die Rosiglitazone: 4 mg/die Pioglitazone: 30 mg/die	A/RR PT-PHT	4 mesi per il primo anno di terapia, in seguito a carattere semestrale	HbA <sub>1c</sub> > 7,5% o valori > 25% del valore massimo della normalità
Vildagliptin	Metformina: 2g/die Rosiglitazone: 4 mg/die Pioglitazone: 30 mg/die Sulfoniluree: dose terapeutica variabile	A/RR PT-PHT	- 3 mesi - 4 mesi per il primo anno di terapia, in seguito a carattere semestrale	HbA <sub>1c</sub> > 7,5% o valori > 25% del valore massimo della normalità

**Tabella II.** Evidenze exenatide<sup>5</sup>.

Studio	Popolazione target	Pazienti randomizzati	Durata	Dosaggio	Indicatore efficacia
Studio randomizzato multicentrico in associazione a metformina e sulfonilurea verso insulina aspartato GWAA	Pazienti con diabete mellito tipo 2 inadeguatamente controllati da metformina e sulfonilurea	456	26 settimane	10µg 2v/die insulina aspartato 4-95UI/die	Riduzione HbA <sub>1c</sub> . Percentuale di pazienti che raggiungono HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%. Riduzione di peso corporeo. Valori di glucosio postprandiale e a digiuno. Valori di lipidi serici a digiuno.
Studio randomizzato multicentrico in associazione a metformina e sulfonilurea verso insulina glargine GWAD	Pazienti con diabete mellito tipo 2 inadeguatamente controllati da metformina e sulfonilurea	483	52 settimane	10µg 2v/die insulina glargine 3-78UI/die	Riduzione HbA <sub>1c</sub> . Percentuale di pazienti che raggiungono HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%. Riduzione di peso corporeo. Valori di glucosio postprandiale e a digiuno. Valori di lipidi serici a digiuno.
Studio controllato randomizzato in associazione a metformina verso placebo	Pazienti con diabete mellito di tipo 2 con indice di massa corporea 27-45 kg/m <sup>2</sup> trattati con la massima dose di metformina	336	30 settimane	5µg 2v/die + metformina 10µg 2v/die + metformina	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio controllato randomizzato in associazione a sulfonilurea verso placebo	Pazienti con diabete mellito di tipo 2 con indice di massa corporea 27-45 kg/m <sup>2</sup> trattati con la massima dose di sulfonilurea	377	30 settimane	5µg 2v/die + sulfonilurea 10µg 2v/die + sulfonilurea	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio controllato randomizzato in associazione a sulfonilurea e metformina verso placebo	Pazienti con diabete mellito di tipo 2 con indice di massa corporea 27-45 kg/m <sup>2</sup> trattati con le massime dosi di metformina e sulfonilurea	733	30 settimane	5µg 2v/die + metformina e sulfonilurea 10µg 2v/die + metformina e sulfonilurea	Riduzione HbA <sub>1c</sub>

Gli eventi avversi principali associati alla terapia con exenatide sono ipoglicemia, particolarmente in associazione alle sulfoniluree, e una forte nausea, probabilmente per un effetto di rallentamento dello svuotamento gastrico. Tra gli eventi avversi gravi si segnalano rari casi di pancreatite.

È stato inoltre osservato lo sviluppo di anticorpi anti-exenatide, reazione non inaspettata in quanto si tratta della versione sintetica di un peptide di origine non mammifera che può essere riconosciuto come antigene dal sistema immunitario.

Recentemente la Food and Drug Administration (FDA) ha segnalato nuovi casi di pancreatite mortale in seguito ad assunzione del farmaco exenatide. La ditta produttrice ha affermato che altri quattro casi mortali sono stati riscontrati tra coloro che hanno assunto il farmaco. Due casi erano stati, invece, registrati di recente dall'agenzia federale americana. I pazienti trasferiti in ospedale avevano sviluppato emorragie o pancreatiti necrotizzanti.

### Sitagliptin

La sitagliptina è un rappresentante per via orale della classe degli inibitori delle DPP-4 ed è indicata per il trattamento del diabete mellito tipo 2 in associazione a metformina e/o un tiazolidindione in pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo metabolico. I principali studi analizzati nel dossier di valutazione dell'efficacia clinica dei medicinali a base di sitagliptin<sup>6,7</sup> sono stati due trial randomizzati in doppio cieco in monoterapia e due in associazione a pioglitazone e metformina. Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco ha inoltre confrontato l'efficacia del sitagliptin con quella della terapia con sulfonilurea in pazienti con inadeguato controllo glicemico in monoterapia con metformina (tabella III).

L'end point principale di tutti e cinque gli studi analizzati è la riduzione di HbA<sub>1c</sub>, condizione che si è verificata al dosaggio ottimale di 100 mg/die di sitagliptin in un periodo compreso tra le 18 e le 24 settimane di trattamento. L'entità della riduzione di HbA<sub>1c</sub> ottenuta con sitagliptin è superiore a quanto osservato con il placebo.

Quando confrontata con l'associazione gliptide-metformina, la combinazione sitagliptin-metformina risulta meno efficace nel ridurre i tassi di HbA<sub>1c</sub>. In tutti e due i gruppi dopo 24 settimane di trattamento è stata osservata una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> con un'efficacia maggiore per il gruppo trattato con sulfonilurea, mentre al termine dello studio non sono state osservate differenze tra i due gruppi.

È necessario soffermarsi su alcune considerazioni per poter comprendere le potenziali reazioni avverse associate alla terapia con sitagliptin. Studi pre-clinici hanno riscontrato lieve degenerazione muscolare e tossicità neurologica, mentre considerazioni sulla farmacodinamica portano a supporre un'eventuale insorgenza di disturbi gastrointestinali correlati ad un'aumentata attività del GLP-1, ipoglicemia, ipotensione, fenomeni allergici e infezioni, dovuti probabilmente ad un'alterata risposta immunitaria. Le DPP-4 sono infatti enzimi ubiquitari, presenti anche sulla superficie delle cellule immunitarie. Un migliore studio del meccanismo d'azione e delle possibili interazioni con altri organi è necessario per poter comprendere eventuali reazioni avverse associate all'assunzione di sitagliptin.

### Vildagliptin

Vildagliptin è il secondo inibitore orale delle DPP-4 autorizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 in duplice terapia, con metformina, sulfanilurea o glitazone, quando la sola terapia con questi farmaci, dieta ed esercizio fisico falliscono nel controllo della glicemia.

Gli effetti di vildagliptin sono stati analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati nell'uomo; inoltre, il farmaco è stato esaminato in sette studi principali che hanno interessato circa 4000 pazienti con diabete mellito tipo 2 e con un controllo insufficiente del tasso di glucosio nel sangue.

I risultati che stabiliscono l'efficacia clinica di vildagliptin sono basati su nove studi<sup>8</sup>: tre studi controllati in monoterapia su 2198 pazienti mai sottoposti a una cura per il diabete, confrontando il farmaco con placebo, metformina o rosiglitazone (un tiazolidinedione); quattro studi che hanno confrontato gli effetti di vildagliptin, alla dose di 50 o 100 mg al giorno per 24 settimane, con quelli del placebo, in combinazione con un precedente trattamento con metformina (544 pazienti), pioglitazone (un tiazolidinedione, 463 pazienti), glimepiride (una sulfanilurea, 515 pazienti) o insulina (296 pazienti); uno studio in monoterapia in pazienti precedentemente sottoposti ad una terapia con pioglitazone e un ulteriore studio in monoterapia in pazienti che non hanno mai assunto farmaci antidiabetici (tabella IV).

Obiettivo primario degli studi considerati è stata la valutazione del tasso di riduzione di HbA<sub>1c</sub>, in quanto indicatore di efficacia della terapia in studio. In tutti gli studi vildagliptin ha contribuito a ridurre il livello di HbA<sub>1c</sub>. In monoterapia ha determinato una riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> di circa l'1% da un livello di par-

**Tabella III.** Evidenze sitagliptin<sup>6,7</sup>.

Studio	Popolazione target	Pazienti randomizzati	Durata	Dosaggio	Indicatore efficacia
Studio clinico randomizzato multicentrico in monoterapia verso placebo	Pazienti con diabete mellito tipo 2 con inadeguato controllo glicemico	741	24 settimane placebo-controllato 80 settimane ipoglicemizzante-controllato	100 mg 200 mg placebo	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio clinico randomizzato multicentrico in monoterapia verso placebo	Pazienti con diabete mellito tipo 2 con inadeguato controllo glicemico	521	18 settimane placebo-controllato 36 settimane ipoglicemizzante-controllato	100 mg 200 mg placebo	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio clinico randomizzato multicentrico in associazione con pioglitazone verso placebo	Pazienti con diabete mellito tipo 2 con inadeguato controllo glicemico	353	24 settimane	100 mg placebo	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio clinico randomizzato multicentrico in associazione con metformina verso placebo	Pazienti con diabete mellito tipo 2 con inadeguato controllo glicemico	701	24 settimane placebo-controllato 80 settimane ipoglicemizzante-controllato	100 mg placebo	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio controllato randomizzato multicentrico: sitagliptin in associazione a metformina verso metformina in associazione a sulfonilurea	Pazienti con diabete mellito tipo 2 inadeguatamente controllati da metformina	1172	104 settimane	100 mg glipizide	Riduzione HbA <sub>1c</sub>

tenza dell'8% dopo 24 settimane, ma è risultato meno efficace di metformina o rosiglitazone. In terapia aggiuntiva a un precedente trattamento per il diabete tipo 2, vildagliptin è risultato più efficace del placebo nel ridurre i livelli di HbA<sub>1c</sub>. La dose giornaliera di 100 mg, in associazione con metformina e pioglitazone, si è rivelata più efficace della dose da 50 mg, determinando una riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> compresa tra lo 0,8% e l'1,0%. In associazione con glimepiride, entrambe le dosi giornaliere da 50 e 100 mg hanno indotto una riduzione dello 0,6% circa. Al contrario, nei pazienti che hanno aggiunto placebo al trattamento precedente si sono osservate variazioni più modeste del livello di HbA<sub>1c</sub>, comprese tra una diminuzione dello 0,3% e un aumento dello 0,2%.

Anche se l'aggiunta di vildagliptin alla terapia insulinica precedente ha determinato una riduzione mag-

giore dei livelli di HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo, la portata di questa riduzione è tale da non essere considerata significativa ai fini della salute del paziente.

Le principali reazioni avverse associate all'assunzione di vildagliptin includono vertigini, cefalea, edema periferico, stipsi, artralgia, nasofaringite e infezioni del tratto respiratorio superiore.

### Monitoraggio

In accordo con quanto previsto dal documento sull'innovatività della CTS dell'AIFA, i medicinali a base di exenatide, sitagliptin e vildagliptin sono 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 limitato alle strutture

**Tabella IV.** Evidenze vildagliptin<sup>8</sup>.

Studio	Popolazione target	Pazienti randomizzati	Durata	Dosaggio	Indicatore efficacia
<b>STUDIO CONTROLLATO IN MONOTERAPIA VERSO PLACEBO</b>					
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico	Studio multidoso di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM farmaco-naïve (HbA <sub>1c</sub> 7,5%-10%)	632	24 settimane	50 mg 4v/die, 50 mg 2v/die, 100 mg 4v/die placebo	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico	Studio multidoso di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM farmaco-naïve (HbA <sub>1c</sub> 7,5%-10%)	354	24 settimane	50 mg 4v/die, 50 mg 2v/die, 100 mg 4v/die placebo	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
<b>STUDIO CONTROLLATO IN MONOTERAPIA VERSO FARMACO IPOGLICEMIZZANTE</b>					
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM farmaco-naïve (HbA <sub>1c</sub> 7,5%-11%)	780	52 settimane	50 mg 2v/die metformina 1000 mg 2v/die	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM farmaco-naïve (HbA <sub>1c</sub> 7,5%-11%)	786	24 settimane	50 mg 2v/die rosiglitazone 8 mg 4v/die	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
<b>STUDIO CONTROLLATO IN TERAPIA AGGIUNTIVA VERSO PLACEBO</b>					
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (metformina)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM inadeguatamente controllati da metformina (HbA <sub>1c</sub> 7,5%-11%)	544	24 settimane	50 mg 4v/die + metformina, 50 mg 2v/die + metformina placebo + metformina	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (pioglitazone)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM inadeguatamente controllati da tiazolidinedione (HbA <sub>1c</sub> 7,5%-11%)	463	24 settimane	50 mg 4v/die + pioglitazone, 50 mg 2v/die + pioglitazone placebo + pioglitazone	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (glimeperide)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM inadeguatamente controllati da sulfonilurea (HbA <sub>1c</sub> 7,5%-11%)	515	24 settimane	50 mg 4v/die + glimeperide, 50 mg 2v/die + glimeperide placebo + glimeperide	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (insulina)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM trattati con insulina (HbA <sub>1c</sub> 7,5%-11%)	296	24 settimane	50 mg 2v/die + insulina placebo + insulina	Riduzione HbA <sub>1c</sub>
<b>INIZIALE STUDIO CONTROLLATO IN TERAPIA DI COMBINAZIONE VERSO FARMACO IPOGLICEMIZZANTE</b>					
Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo, multicentrico (insulina) (pioglitazone)	Studio di efficacia/sicurezza in pazienti T2DM trattamento naïve non controllati da dieta ed esercizio fisico (HbA <sub>1c</sub> 7,5%-11%)	607	24 settimane	50 mg 4v/die + pioglitazone 15 mg 4v/die, 100 mg 4v/die + pioglitazone 30 mg 4v/die, 100 mg 4v/die + placebo placebo + pioglitazone 30 mg 4v/die	Riduzione HbA <sub>1c</sub>

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 viene prescritto un farmaco della classe delle incretine viene compilata una scheda di raccolta dei dati anagrafici, clinici e di laboratorio, e al momento della registrazione del paziente nel sistema informatico si compilerà il Piano Terapeutico (PT) avente una validità stabilita a seconda del farmaco prescritto. Ad ogni rinnovo del PT il medico del centro specialistico provvederà alla compilazione di schede di follow-up nelle quali viene segnalato ogni dato clinico sull'efficacia della terapia, su eventuali reazioni avverse ed eventi di altra natura (figura 1).

Il PT viene accompagnato da una lettera informativa sulle caratteristiche del farmaco e del monitoraggio indirizzata al medico di medicina generale, il quale potrà prescrivere il farmaco, nell'ambito di validità del PT, e accedere in qualsiasi momento alla scheda di interruzione del trattamento dei suoi pazienti.

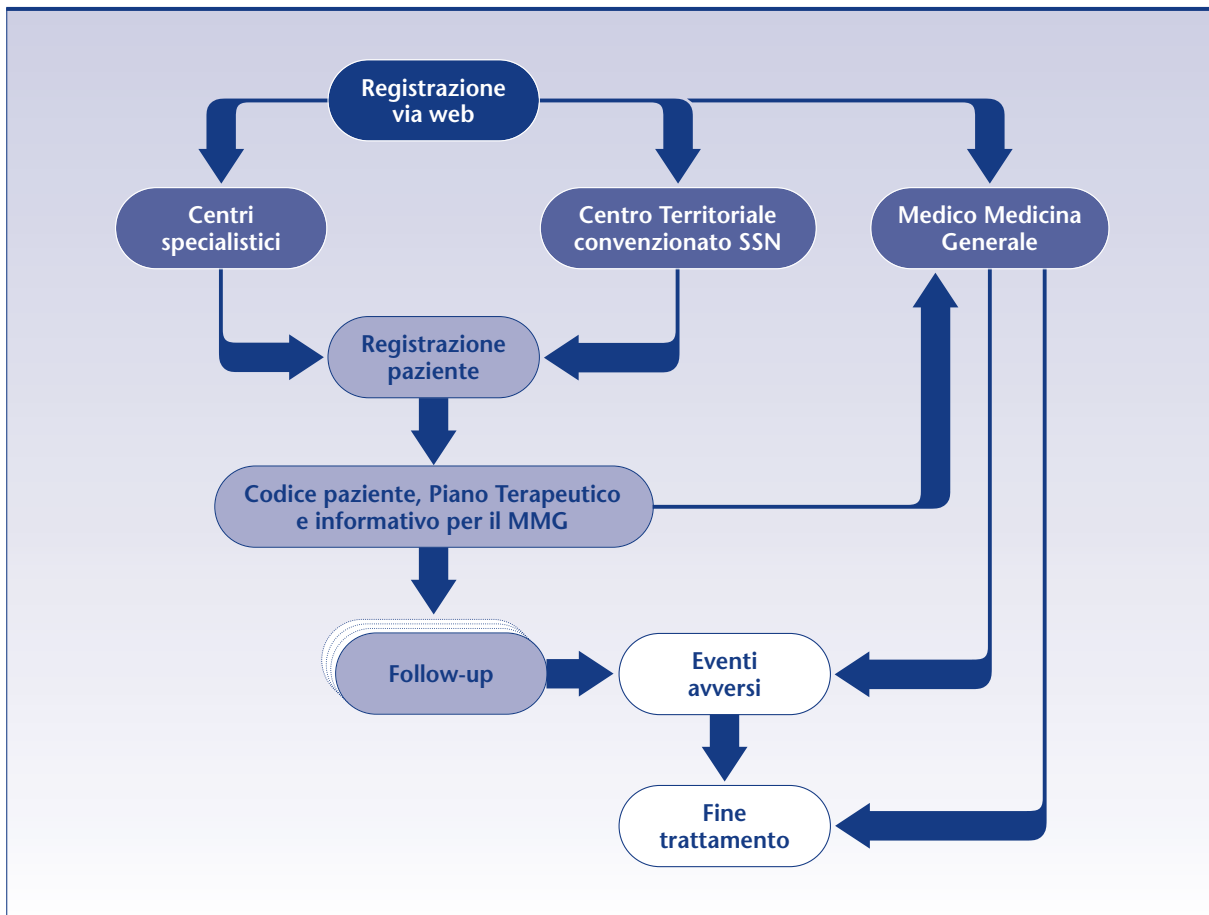
Il monitoraggio è a carico dell'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e viene

seguito da un Comitato Scientifico composto da rappresentanti dell'AIFA, di Società scientifiche diabetologiche, medici di medicina generale ed esperti del settore.

A distanza di 4 mesi dall'implementazione del sistema di monitoraggio, appare evidente come il sistema sia stato largamente utilizzato dai Centri diabetologici e dagli specialisti ambulatoriali esterni per la stesura di PT<sup>9</sup>. I dati di processo attualmente disponibili (aggiornati al 26 giugno 2008) evidenziano quanto segue<sup>9</sup>:

- i 1376 Centri registrati risultano largamente superiori in numero a quanto atteso dato l'alto numero di specialisti ambulatoriali esterni presenti ed operanti a pieno titolo in molte regioni italiane;
- molti Centri risultano registrati varie volte; vi è quindi la necessità di accorpate/eliminare le doppie registrazioni così come quella di attivare un censimento tra i numerosi centri registrati che non hanno immesso pazienti nel sistema;
- dal momento che il numero di pazienti che entra nel sistema è pari a circa 100/giorno (per un totale di 9444 pazienti risultanti in data 26 giugno 2008), sono state aumentate le tecnologie informatiche

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



per evitare ritardi nella gestione ambulatoriale (figure 2, 3);

- la gestione dei dati a tendina (Comuni italiani, ecc.) risulta rallentare l'input dei dati, ma al momento è la sola tecnologia certa per evitare errori di imputazione;
- l'estrema variabilità regionale è da analizzare sotto l'aspetto dell'appropriatezza, così come è da chiarire la differenza tra le schede attese e immesse di follow-up, per definire se si tratti di un ritardo di inserimento o di una reale uscita dal sistema.

Dai dati di esito finora raccolti risulta che<sup>9</sup>:

- ogni valutazione di esito appare decisamente prematura, sia per il piccolo numero di casi che ha raggiunto i 4 mesi di terapia, sia per l'incompletezza delle schede di follow-up;
- il numero delle sospette reazioni avverse registrate è superiore a quanto storicamente atteso a seguito dell'entrata in commercio di un nuovo prodotto farmaceutico, dato probabilmente imputabile ad un sistema di segnalazione che facilita il flusso informativo. Dal controllo incrociato delle informazioni è comunque possibile, ed in corso, l'individuazione e la correzione di difetti;
- il tipo di reazione avversa è generalmente di scarsa rilevanza clinica e segnalato come risolto alla sospensione del farmaco. I dati andranno comunque incrociati con i dati di farmacovigilanza AIFA;
- il numero di sospette reazioni avverse è variabile per i tre farmaci sottoposti a monitoraggio. **bif**

## Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 1: (suppl) 542-7.
2. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Ebrahim SH. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. (Protocol) *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
3. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
4. Dungan K, Nathan D, Mulder J. GLP-1 based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate* version 16.1.
5. European Medical Evaluation Agency. Byetta®. Scientific discussion. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-en6.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-en6.pdf) (accesso verificato il 14/10/08).
6. European Medical Evaluation Agency. Januvia®. Scientific discussion. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-en6.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-en6.pdf) (accesso verificato il 14/10/08).
7. European Medical Evaluation Agency. Xelevia®. Scientific discussion. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xelevia/H-762-en6.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xelevia/H-762-en6.pdf) (accesso verificato il 14/10/08).
8. European Medical Evaluation Agency. Galvus®. Scientific discussion. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf) (accesso verificato il 14/10/08).
9. Registro Farmaci Antidiabetici sottoposti a Monitoraggio - 1° Report quadrimestrale (dati aggiornati al 26/06/08).

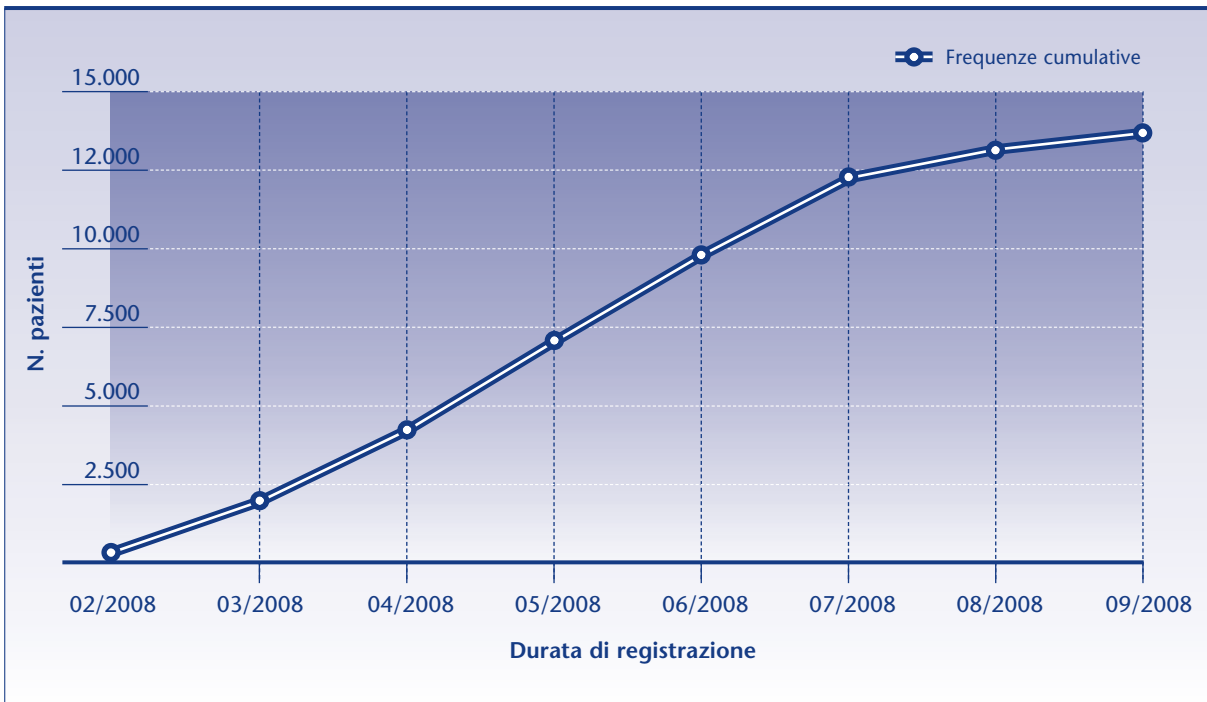
## A proposito di...

### Loperamide

**Le specialità medicinali** a base di loperamide sono controindicate nei bambini al di sotto dei 12 anni, in considerazione dei dati presenti nel manuale sul trattamento della diarrea in età pediatrica dell'Organizzazione Mondiale di Sanità, destinato agli operatori sanitari, e delle raccomandazioni del *British National Formulary for Children*. La loperamide è un farmaco antidiarroico indicato in età adulta per il trattamento della diarrea acuta e cronica.

**La controindicazione** riguarda sia i farmaci da banco (OTC e SOP) sia quelli dispensati dietro presentazione di ricetta medica ripetibile. Tale decisione è stata presa alla luce della situazione europea e dei rischi ai quali i bambini potrebbero essere esposti: ileo paralitico grave, prolungamento dell'infezione con ritardo dell'eliminazione dell'organismo infettante, sedazione e tossicità fatale a livello del sistema nervoso centrale. •

**Figura 2.** Numero di pazienti registrati per data di registrazione (dati all'11 settembre 2008).



**Figura 3.** Numero di pazienti registrati per regione (dati all'11 settembre 2008).

