



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

LIRAGLUTIDE

Settembre 2010

## Liraglutide

### Indicazioni registrate

La liraglutide è indicata per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico in combinazione con:

- metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia.

In combinazione con:

- metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidindione in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La liraglutide viene proposta come ultimo livello di trattamento del diabete tipo 2 non adeguatamente compensato prima di iniziare la terapia insulinica basale. La liraglutide appartiene alla classe degli incretinomimetici aggiungendosi al composto già in uso exenatide. Entrambi hanno studi di non inferiorità rispetto all'insulina. Altri recenti farmaci proposti per un ruolo terapeutico analogo sono gli inibitori della DPP-4 come sitagliptin, vildagliptin e loro associazioni.

### Meccanismo d'azione

La liraglutide è un analogo strutturale del substrato naturale glucagon-like peptide-1 [GLP-1(7-37)] con una omologia del 97% con il prodotto nativo, per la sostituzione di un solo aminoacido (arginina per lisina in posizione 34) e l'aggiunta di acido palmitico in posizione 26. L'azione prolungata è ottenuta sia per una autoaggregazione spontanea nel sito di iniezione sia per un legame con l'albumina circolante, rendendo il principio attivo idoneo ad una singola somministrazione giornaliera.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione EMA è stata concessa sulla base di 5 studi clinici: LEAD1/2/3/4/5<sup>1</sup>, a cui è seguito lo studio LEAD6, disegnato per valutare la tollerabilità a lungo termine rispetto ad exenatide (LEAD 6) (vedi tabella 1).

In tutti gli studi l'endpoint primario era rappresentato dalla variazione del controllo glicemico espresso come riduzione del valore di HbA1c. Il principale endpoint secondario è stata la variazione del peso corporeo. Altri endpoint secondari sono stati la variazione della glicemia sia a digiuno sia post-prandiale e della pressione arteriosa. Gli endpoint di sicurezza valutati sono stati l'incidenza di episodi ipoglicemici, la formazione di anticorpi circolanti anti-liraglutide e la tollerabilità di liraglutide in associazione con gli altri antidiabetici orali.

**Tabella 1**

Studio e popolazione	Trattamento in studio	Trattamento di confronto	Durata	Endpoint primario
1573 (LEAD3) n=745	Liraglutide 1,2 mg/die Liraglutide 1,8 mg/die	Glimepiride 8 mg	52 settimane + 4 anni estensione <i>open-label</i>	Variazione del valore di HbA1c a 52 settimane
1572 (LEAD2) n=1087	Liraglutide (0,6/1,2/1,8 mg) + metformina	Metformina Glimepiride + metformina	26 settimane + 1,5 anni <i>open-label</i>	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane
1436 (LEAD1) n=1040	Liraglutide (0,6/1,2/1,8 mg) + glimepiride	glimepiride rosiglitazone + glimepiride	26 settimane	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane

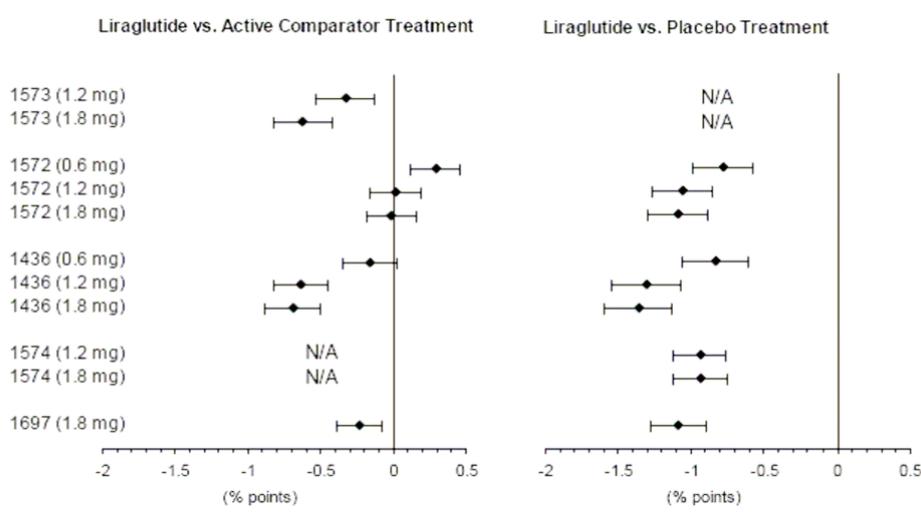
Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

1574 (LEAD4) n=530	Liraglutide (0,6/1,2/1,8 mg)+ metformina + rosiglitazone	metformina + rosiglitazone	26 settimane	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane
1697 (LEAD5) n=576	Liraglutide 1,8 mg + metformina + glimepiride	Metformina + glimepiride insulina glargine + metformina + glimepiride	26 settimane	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane
1797 (LEAD6) n=467	Liraglutide 1,8 mg + antidiabetici orali	Exenatide + antidiabetici orali	26 settimane	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane

La liraglutide ha dimostrato di determinare una riduzione statisticamente significativa dei valori di HbA1c quando associata agli altri antidiabetici orali in confronto all'associazione degli stessi antidiabetici orali con placebo (studi LEAD2 e LEAD4). L'efficacia della liraglutide sui livelli di HbA1c è risultata superiore:

- alle dosi di 1,2 e 1,8 mg/die in confronto a glimepiride 8mg (LEAD3);
- alle dosi di 1,2 e 1,8 mg/die associata a glimepiride vs glimepiride in monoterapia o glimepiride più rosiglitazone (LEAD1) o in triplice terapia (LEAD5) (vedi tabella 2).

Tabella 2



Osservazioni:

- il trattamento con liraglutide, sia in monoterapia sia in combinazione con uno o più farmaci antidiabetici orali, ha determinato una riduzione di peso nelle prime 8 settimane di trattamento che si è mantenuta costante per tutto il periodo di studio. L'effetto maggiore (fino a 2,5 kg) si è osservato nello studio in monoterapia e quando la liraglutide è stata associata alla metformina. Una analisi *ad hoc* che ha confrontato calo di peso ed insorgenza, entità e durata della nausea ha escluso che questa sia una concausa della perdita di peso.
- è stato osservato un ritardo nello svuotamento gastrico nei pazienti trattati con liraglutide per cui è stato inserito un *warning* riguardante il rischio di potenziali interazioni con sostanze attive dotate di scarsa solubilità e con indice terapeutico ristretto, come il warfarin.
- nei bracci in trattamento con liraglutide vi è stata una maggiore percentuale di interruzioni di trattamento, soprattutto nel primo trimestre, dovuta a reazioni avverse (ADR) come disturbi GI, neoplasie, gotta, eventi a carico della tiroide, pancreatiti, ADR di immunogenicità ecc.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Costo

Un mese di terapia (30 giorni) con la liraglutide (1 somministrazione/die) ha un prezzo *ex-factory* di 85,50 euro, con exenatide (2 somministrazioni/die) 101,76 euro.

### Sicurezza

Dagli studi registrativi e post-marketing emerge che la liraglutide determina un aumento del rischio di neoplasie o altre patologie tiroidee, di pancreatiti e un'umentata incidenza di eventi avversi cardiovascolari (aspetti, peraltro, emersi con altri farmaci che inducono un persistente aumento dei livelli circolanti di GLP-1 ed una continua iper-stimolazione dei recettori come exenatide e sitagliptin).

Patologie tiroidee: la continua stimolazione dei recettori per il GLP-1 indotta da liraglutide determina un'umentata produzione di calcitonina e conseguente iperplasia delle cellule C e talora formazione di adenomi o addirittura di tumori maligni di quasi tutte le specie esaminate (incluso l'uomo), specialmente a livello tiroideo. Nell'animale, l'iperplasia è visibile dopo 2-4 settimane dall'inizio del trattamento e la formazione di adenomi dopo 6-8 mesi, fenomeno che nei roditori non è genotossico poiché legato ad un meccanismo di iper-stimolazione dei recettori a cui questi animali sono molto sensibili. La rilevanza nell'uomo è bassa, ma non può essere esclusa. Il basso tasso di incidenza di questa patologia (circa 600 casi/anno negli Stati Uniti) e la durata relativamente breve degli studi registrativi rendono molto difficile la valutazione di una maggiore incidenza di tumori midollari della tiroide nei pazienti che hanno ricevuto liraglutide rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo o un altro antidiabetico orale. Per maggiore sicurezza l'agenzia americana per il farmaco (FDA) ha richiesto comunque che venga attivato un registro dei tumori tiroidei nei primi 15 anni di utilizzo del farmaco.

Pancreatiti: negli studi registrativi di fase 2 e 3 è stato segnalato un numero superiore di pancreatiti nei pazienti trattati con la liraglutide rispetto a quelli che hanno assunto altri antidiabetici orali (7/4257 pazienti trattati vs 1/2381 pazienti). Malgrado la possibile imprecisione nella segnalazione post-marketing, malgrado sia riconosciuto un rischio di sviluppare spontaneamente una pancreatite nei soggetti diabetici tre volte più elevato che nei non diabetici, la possibilità che la patologia pancreaticita si sviluppi va tenuta assolutamente in considerazione e ben descritta al paziente al momento della prescrizione del farmaco, anche per la sovrapponibilità dei sintomi iniziali della pancreatite con gli effetti collaterali più frequenti di questi farmaci (nausea, vomito, dolori addominali ecc). Non va dimenticato che il rischio globale di sviluppare un episodio di pancreatite, anche dopo correzione per la durata di esposizione a liraglutide, resta nei soggetti trattati di circa 4 volte superiore rispetto ai trattati con farmaco comparatore.

Rischio cardiovascolare (CV): la domanda che viene posta nell'articolo pubblicato sul NEJM<sup>2</sup> è se sia possibile escludere un aumentato rischio di eventi cardiovascolari legato all'uso di liraglutide. Viene ricordato che nel dicembre 2008 l'FDA, pubblicò le linee guida riguardanti la valutazione del rischio CV negli studi condotti su nuovi farmaci antidiabetici. In tale documento l'FDA suggeriva che le case farmaceutiche valutassero il rischio CV in tutti gli studi per lo sviluppo clinico di nuovi farmaci per il diabete e per l'approvazione all'immissione in commercio considerando come limite superiore dell'intervallo di confidenza del rischio relativo un valore inferiore a 1,8 che deve scendere, nel periodo successivo all'approvazione a 1,3. Poiché gli studi registrativi della liraglutide si sono conclusi prima del 2008, non è stato valutato il rischio CV e sono stati esclusi a priori i pazienti con comorbidità CV. Mediante una valutazione a posteriori di tali studi registrativi si è dimostrato il raggiungimento di un CI inferiore a 1,8 ma non quello più stringente di un limite superiore inferiore a 1,3. Sulla base di questi risultati è stato programmato un ulteriore studio clinico finalizzato a valutare il rischio CV che interesserà circa 10.000 pazienti, Italia inclusa.

### Conclusioni

Sulla base delle evidenze disponibili, la CRF esprime parere favorevole all'inserimento della liraglutide nel PTR, esclusivamente per l'uso nell'ambito del monitoraggio AIFA, al termine del quale verrà eseguita una rivalutazione delle evidenze a supporto della permanenza del farmaco nel PTR. Nelle frattempo, poiché mancano informazioni sulla sicurezza a lungo termine (vedi paragrafo "Sicurezza") si raccomanda una attenta sorveglianza dei pazienti da parte dei medici prescrittori.

**Bibliografia**

1. Victoza: EPAR ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001026/WC500050016.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001026/WC500050016.pdf))
2. Weighing Risks and Benefits of Liraglutide — The FDA's Review of a New Antidiabetic Therapy  
Mary Parks, M.D., and Curtis Rosebraugh, M.D., M.P.H. The New England Journal of Medicine  
2010 Mar 4;362(9):774-7.

Documento approvato nella seduta CRF del 23 settembre 2010