



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:*

**SAXAGLIPTIN**

Settembre 2010

## Saxagliptin

### Indicazioni registrate

Il saxagliptin è indicato in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico:

- in associazione con metformina, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia;
- in associazione con una sulfanilurea, quando la sulfanilurea da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia, nei pazienti per i quali non è appropriato l'uso di metformina;
- in associazione con un tiazolidinedione, quando il tiazolidinedione da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia nei pazienti per i quali è appropriato l'uso di tiazolidinedione.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il saxagliptin viene proposto come ultimo livello di trattamento del diabete tipo 2 non adeguatamente compensato prima di iniziare la terapia insulinica basale. Il saxagliptin appartiene alla classe degli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), aggiungendosi ai composti già in uso sitagliptin e vildagliptin.

### Meccanismo d'azione

Il saxagliptin è un inibitore selettivo, reversibile e competitivo della DPP-4. La affinità per altre DPP è bassa, con un rapporto di 1 a 75 per DPP-9 e 1 a 391 per DPP-8.

Il principale metabolita, BMS-510849, possiede anche esso una elevata affinità per la DPP-4 ed ha un'efficacia inferiore in termini di riduzione della glicemia, ma è stato considerato in caso di trattamento di alcune classi di pazienti (insufficienza renale o epatica).

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

A supporto della richiesta registrativa<sup>1</sup>, sono stati presentati 2 studi in monoterapia (CV181011 e CV181038), 3 studi *add-on* (CV181013, CV181014 e CV181040) rispettivamente a glitazoni, metformina e gliburide ed 1 studio di combinazione iniziale con metformina (CV181039).

Il *Randomised Subjects Data Set* ha preso in esame tutti i soggetti che al momento dell'arruolamento avevano assunto almeno una dose del farmaco in studio includendo un totale di 3382 soggetti (rispettivamente n=743 dal CV181014, n=565 dal CV181013, n=768 dal CV181040 e n=1306 dal CV181039).

Inoltre, è stato presentato uno studio di non inferiorità (D1680C0002) tra l'associazione saxagliptin + metformina (n=403) vs l'associazione sitagliptin + metformina (n=398).

In tutti gli studi l'endpoint primario era la riduzione della emoglobina glicosilata (HbA1c) vs placebo alla 24 settimana, tranne il D1680C0002 durato 18 settimane.

La suddivisione della casistica per sesso, razza ed età è stata considerata corretta dall'EMA, anche se la classe di pazienti con età >75 anni non era sufficientemente rappresentativa. I pazienti con problemi cardiaci sono stati esclusi, così come anche pazienti con sintomi di scompenso metabolico, anche se questo ultimo punto è questionabile, dato l'ampio spettro di valori di HbA1c all'arruolamento (fino a 10%).

In tutti gli studi *add-on*, che sono quelli ritenuti validi ai fini delle indicazioni autorizzate, il saxagliptin alle dosi di 2,5 e 5 mg è risultato significativamente superiore al placebo nel ridurre i livelli di HbA1c, tranne nel caso della associazione saxagliptin 2,5 mg + glitazone. In tale studio vi è stata una notevole risposta nel gruppo placebo, il che ha fatto pensare che non tutti i pazienti stessero assumendo la dose massimale di pio/rosiglitazone e che quindi, non essendo realmente in *failure* a questi farmaci, l'effetto positivo non possa ascrivere solamente alla aggiunta di saxagliptin ma anche al perdurare dell'effetto del glitazone anche nel gruppo placebo.

Nello studio CV181013 (*add-on* a glitazoni) la variazione della HbA1c a 24 settimane, aggiustata vs placebo è stata con saxagliptin 2,5 mg pari a -0,36 (CI: -0,15; -0,57) e di -0,63 (CI: -0,42; -0,84) con saxagliptin 5 mg.

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

Nello studio CV181040 (*add-on* a gliburide) la variazione della HbA1c a 24 settimane, aggiustata vs placebo è stata con saxagliptin 2,5 mg di -0,62 (CI: -0,45; -0,78) e con saxagliptin 5 mg pari a -0,72 (CI: -0,36; -0,83).

Nello studio CV181014 (*add-on* a metformina) la variazione della HbA1c a 24 settimane, aggiustata vs placebo è stata -0,73 (CI: -0,53; -0,92) con saxagliptin 2,5 mg -0,83 (CI: -0,63; -1,02) con saxagliptin 5 mg e -0,72 (CI: -0,52; -0,91) con saxagliptin 10 mg.

Lo studio di combinazione iniziale (D1680C0002) è stato ritenuto di scarsa rilevanza clinica e comunque non conforme alle linee guida<sup>2</sup> della Società europea di Diabetologia e della *American Diabetes Association* che prevedono di iniziare il trattamento del diabete di tipo 2 di nuova diagnosi con la monoterapia.

In tutti gli studi gli endpoint secondari di efficacia (glicemia a digiuno e post-prandiale, numero di pazienti che raggiungevano il compenso metabolico) si correlavano bene con il risultato della HbA1c. Il saxagliptin non ha prodotto variazioni significative del peso corporeo e della circonferenza addominale. Nei casi in cui è stato utilizzato il dosaggio di 10 mg non ha dato risultati superiori a quello di 5 mg, che è stato poi proposto ed accettato come dosaggio standard.

### Costo

Un mese di terapia (28 giorni) con il saxagliptin (1 cpr/die) ha un prezzo al pubblico di 65,16 euro (*ex-factory* 39,48 euro), con sitagliptin (1 cpr/die) e vildagliptin (2 cpr/die) il prezzo al pubblico è 65,62 euro (*ex-factory* 39,76 euro).

### Sicurezza

Negli studi presentati, tutti a breve termine (24 settimane), sono stati segnalate reazioni avverse già note per gli altri farmaci di questa classe (sitagliptin e vildagliptin) e cioè gastroenteriti, sinusiti, cefalea, vomito, dolore addominale, ipertensione, edema periferico. Nel caso di saxagliptin sono state riportate anche abbastanza frequentemente infezioni delle vie aeree superiori e infezioni urinarie. Trascurabile il numero dei pazienti che hanno interrotto il trattamento per queste reazioni avverse.

Anche la segnalazione di episodi ipoglicemici è modesta come nel caso degli altri inibitori del DPP-4 e diviene più evidente solo nel caso di associazione con una sulfanilurea. Tutti gli eventi avversi sono stati più evidenti con la dose di 10 mg rispetto a quella standard di 5 mg.

Mancano al momento dati di tollerabilità nel lungo periodo, che andranno attentamente valutati quando disponibili, alla luce anche da quanto ipotizzato recentemente<sup>3</sup> su un possibile ruolo degli inibitori del DPP-4 sul sistema immunologico. Al produttore sono stati richiesti 2 studi a lungo termine per meglio chiarire il problema, alla luce anche di alcuni rari eventi avversi segnalati che sembrano indicativi di compromissione del sistema immunocompetente (riattivazione di eventi legati a herpes simplex ed a mycobacterium tuberculosis, riduzione dei linfociti circolanti).

Non sono disponibili dati su soggetti in età pediatrica e su donne in gravidanza o in fase di allattamento. In queste categorie di soggetti il farmaco non deve essere utilizzato.

Non sono previste modifiche di dosaggio in soggetti anziani, anche se il numero molto basso di soggetti di età >75 anni negli studi di registrazione consiglia prudenza nell'uso di saxagliptin in questa classe di età.-

La scarsità dei dati in soggetti con insufficienza epatica moderata e la assenza di soggetti in studio con insufficienza epatica grave impongono cautela all'uso nel primo caso e lo sconsiglia nel secondo caso. Lo stesso dicasi per i soggetti con insufficienza renale, fino a che maggiori dati non saranno disponibili.

### Conclusioni

L'aggiunta di saxagliptin, in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con un ipoglicemizzante orale tradizionale (metformina, sulfanilurea o glitazoni), determina una modesta riduzione di HbA1c rispetto al placebo, analoga a quella osservata con gli inibitori delle DPP-4 già presenti sul mercato. Non sono disponibili dati su esiti clinicamente rilevanti (diminuzione delle complicanze diabetiche e della mortalità cardiovascolare) ma solo endpoint clinici surrogati come la riduzione di HbA1c. L'unico studio condotto verso controllo attivo ha mostrato una non inferiorità di saxagliptin vs sitagliptin.

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

Come per gli altri inibitori della DPP-4, mancano informazioni sulla sicurezza a lungo termine, in particolare per quanto riguarda l'effetto immunosoppressivo e la potenziale tossicità cardiaca (per la quale non vi sono dati anche a causa del mancato arruolamento di soggetti a rischio di complicanze cardiovascolari). Solo il monitoraggio d'uso *postmarketing* potrà mettere in luce aspetti critici di questa nuova molecola, analogamente a quanto accaduto in passato per sitagliptin e vildagliptin.

Alla luce delle evidenze disponibili, la CRF esprime parere favorevole all'inserimento del Saxagliptin 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. La CRF raccomanda una attenta sorveglianza dei pazienti da parte dei medici prescrittori, data l'assenza di informazioni relative alla sicurezza a lungo termine del Saxagliptin, in particolare per quanto riguarda l'effetto immunosoppressivo e la potenziale tossicità cardiaca (in riferimento a quest'ultima la carenza di dati è dovuta anche al mancato arruolamento di soggetti a rischio di complicanze cardiovascolari).

### **Bibliografia**

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001039/WC500044319.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf)
2. [www.easd.org](http://www.easd.org)
3. Richter B, et al. D peptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Databases of Systematic Reviews 2008; 2: CD006739.

Documento approvato nella seduta CRF del 23 settembre 2010