

Documento PTR n. 226 relativo a:

EXENATIDE

(a rilascio prolungato)

Luglio 2014

EXENATIDE A RILASCIO PROLUNGATO

Indicazioni registrate: trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a:

- Metformina
- Sulfonilurea
- Tiazolidindione
- Metformina e sulfonilurea
- Metformina e tiazolidindione

in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

ATC A10BX04

Regime di fornitura e condizioni e modalità di impiego: RRL, Piano Terapeutico cartaceo nelle more di attivazione del PT web based, PHT, Monitoraggio AIFA (nuova piattaforma web).

Classe di rimborsabilità: A

Procedura di registrazione: centralizzata EMA

Confezioni disponibili e Prezzo

4 kit monodose flaconcino + siringa (2 mg di exenatide) per uso sottocutaneo* € 89,97°

*Ogni Kit contiene: 1 flaconcino di polvere da 2 mg di exenatide + una siringa prer. con 0,65 ml di solvente + 1 connettore del flaconcino + due aghi per iniezione (di cui uno di riserva)

Trattamento di riferimento disponibile

La terapia del DM2 prevede in primo luogo modifiche mirate dello stile di vita con l'obiettivo di ridurre il peso corporeo – e quindi la insulino-resistenza – con lo scopo sul lungo termine di ridurre il rischio di complicanze micro e macrovascolari.¹

Quando la sola modifica dello stile di vita non è sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico, il ricorso ai farmaci ha lo scopo sia di ridurre la resistenza insulinica (mediante l'impiego di farmaci insulinosensibilizzanti), sia di migliorare la risposta insulinica allo stimolo alimentare (mediante l'impiego di farmaci secretagoghi).

Secondo le più recenti linee guida [ADA 2014,² NICE 2009³] il farmaco di prima scelta nel trattamento del DM2 neodiagnosticato è la metformina.

Quando la monoterapia con metformina, in aggiunta a modifiche degli stili di vita, non consente di raggiungere o mantenere un adeguato target di HbA1c, tutte le LG sono concordi nel raccomandare l'aggiunta di un secondo farmaco; di un terzo se neanche la duplice terapia si dimostra efficace nel raggiungere i target di HbA1c. Le opzioni

terapeutiche disponibili sono rappresentate da: sulfaniluree, glitazoni, glinidi, acarbosio, e dalle incretine (GLP-1 analoghi e DPP-4i) o insulina. Tra questi sia insulina che GLP-1 analoghi devono essere somministrati per via sottocutanea.

Meccanismo d'azione

Exenatide a rilascio prolungato è una formulazione a lento rilascio di exenatide (EXE) destinata alla somministrazione monosettimanale (EXE QW) in cui il principio attivo si trova in parte legato alla superficie ed in parte all'interno di microsfere di poly(D,L-lactide—co-glycolide) (PLG).⁴

Una dose singola di EXE QW presenta un rilascio multifasico nell'arco di circa 10 settimane:

Fase 1: consiste nel rilascio immediato iniziale dell'EXE legato alla superficie delle microsfere;

Fase 2 e 3: i successivi picchi di rilascio sono conseguenti alla idratazione ed erosione delle microsfere nelle settimane 2-6.

In seguito a somministrazioni ripetute c'è una sovrapposizione dei profili di rilascio delle singole dosi con un graduale incremento delle concentrazioni plasmatiche medie fino al raggiungimento dello steady state.

Il superamento delle concentrazioni minime efficaci (~50 pg/ml) avviene entro le prime 2 settimane. Il raggiungimento dello steady state

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

avviene a circa 7-8 settimane, con concentrazioni medie plasmatiche intorno a 300 pg/ml circa⁵ (vedi figura 1).

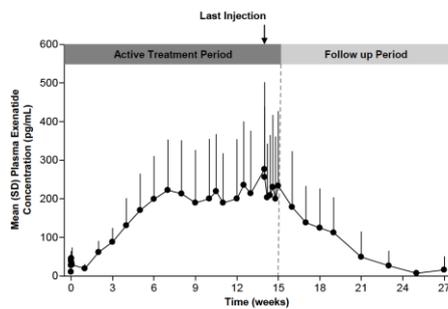


Figure 2. Mean (SD) plasma exenatide concentration over time for exenatide once weekly 2 mg (Study 2993LAR-104; evaluable subjects [N = 15]).
Abbreviations: LLOQ = lower limit of quantification; SD = standard deviation.
Notes: The dotted vertical line indicates the beginning of the follow-up period after last injection at Week 14.
- Plasma exenatide concentrations less than the LLOQ (10 pg/mL) were included using an imputed value of LLOQ divided by 2 (5 pg/mL) and missing values were not included.

Fig. 1 concentrazioni medie (SD) plasmatiche di exenatide in seguito a somministrazioni ripetute di EXE QW

La concentrazione media settimanale allo steady-state è circa 8,6 volte più alta di quella osservata dopo la 1° dose.

EXE QW è caratterizzato da una ampia variabilità interindividuale e dà luogo ad accumulo.

Poiché il farmaco si accumula, la ditta produttrice ha, in fase di registrazione, giustificato la scelta finale di registrare la posologia monosettimanale argomentandola sulla base dei risultati di simulazioni relative a schemi di somministrazione meno frequente (ogni 2 o 3 settimane).⁴ In base a queste simulazioni, il raddoppio del tempo tra una somministrazione e l'altra comporterebbe comunque il raggiungimento di livelli medi plasmatici di farmaco nel range terapeutico ma data l'ampia variabilità interindividuale, sussisterebbe il rischio che in una più alta percentuale di pazienti non vengano raggiunti livelli terapeutici.

Dopo l'interruzione del trattamento, le concentrazioni plasmatiche si riducono lentamente fino a non essere più rilevabili a 10 settimane.

Exenatide viene eliminato principalmente per via renale per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica.⁵

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il programma di sviluppo del farmaco comprende 6 RCT di fase III (DURATION Program).

La registrazione europea si è basata principalmente su quattro di essi. In particolare:

- gli studi DURATION 1⁶ e DURATION 5⁷ hanno confrontato EXE QW con EXE a rilascio immediato in add on alla sola dieta + esercizio fisico o alla terapia con ipoglicemizzanti orali;
- lo studio DURATION 2⁸ ha confrontato EXE QW con sitagliptin o pioglitazone in terapia add on a metformina (MTF);
- lo studio DURATION 3⁹ ha confrontato EXE QW con insulina glargine in terapia add on alla sola MTF (duplice terapia) o a MTF + una sulfonilurea (triplice terapia)

Per quanto riguarda gli altri studi che facevano parte del programma di sviluppo del farmaco:

- lo studio DURATION 4¹⁰ ha confrontato EXE QW in monoterapia con MTF, pioglitazone o sitagliptin in monoterapia in pazienti non adeguatamente controllati dalla sola dieta + esercizio fisico;
- lo studio DURATION 6¹¹ ha confrontato EXE QW con liraglutide in terapia add on a MTF, una sulfonilurea (SU) o un tiazolidindione (TZD) [duplice terapia] oppure a MTF + SU o MTF + TZD [triplice terapia]

In tutti gli studi l'**esito primario** valutato era rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline. Tra gli esiti secondari sono stati valutati gli effetti su: glicemia a digiuno, glicemia post prandiale e peso; la percentuale di pazienti che raggiungevano un target predeterminato di HbA1c ($\leq 7\%$ o $\leq 6,5\%$).

Gli studi DURATION 1, DURATION 2 prevedevano una fase di estensione,^{12,13} in cui i pazienti sono stati tutti trattati con EXE QW. Anche lo studio DURATION 3 ha previsto una fase di estensione in cui i pazienti hanno però continuato il trattamento con il farmaco a cui erano stati randomizzati.¹⁴

Nel 2013 è stato pubblicato, inoltre, un RCT di confronto con insulina detemir.¹⁵

Gli studi sono descritti in maggior dettaglio nelle tabelle delle evidenze in Allegato. Qui se ne riporta una sintesi con i principali risultati. Non viene descritto lo studio DURATION 4 in quanto la monoterapia non

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

rientra tra le indicazioni attualmente autorizzate per EXE QW.

a. EXE QW vs EXE BID (studi DURATION 1⁶ e DURATION 5⁷)

DURATION 1 (studio in aperto) e DURATION 5 (studio in doppio cieco) sono due RCT di non inferiorità condotti, rispettivamente, su 295 e 252 pazienti e durati, rispettivamente, 30 e 24 settimane. Il 15% dei pazienti nello studio DURATION 1 ed il 19% nello studio DURATION 5 era trattato con la sola dieta ed esercizio fisico, i restanti pazienti assumevano ipoglicemizzanti orali.

In entrambi gli studi il margine di non inferiorità era dello 0,4% sulla differenza assoluta tra le due formulazioni di EXE nella variazione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline. Lo studio DURATION 5 si proponeva, inoltre, una volta soddisfatta la non inferiorità di valutare anche se EXE QW fosse superiore a EXE BID.

Effetti sulla HbA1c (esito primario): in entrambi gli studi EXE QW ha dimostrato la non inferiorità e successivamente la superiorità rispetto a EXE BID nel ridurre i livelli di HbA1c rispetto al baseline. In DURATION1 la variazione è stata di -1,9% con EXE QW vs -1,5% con EXE BID, differenza: -0,33% [95% CI -0,54 a -0,12]; in DURATION5 la variazione è stata di -1,6% con EXE QW vs -0,9% con EXE BID, differenza: -0,77% [95% CI -0,9 a -0,4].

Tra gli esiti secondari solo la percentuale di pazienti che hanno raggiunto un target di HbA1c $\leq 7\%$ è risultata significativamente più alta con EXE QW vs EXE BID in entrambe gli studi (16% e 28% circa di pazienti in più, rispettivamente); mentre la differenza nella percentuale di pazienti che ha raggiunto un livello target $\leq 6,5\%$ è risultata statisticamente significativa solo in DURATION 5.

Effetti sul peso (esito secondario): non ci sono state differenze statisticamente significative tra EXE QW ed EXE BID. La riduzione media del peso è stata di circa 3,7 kg in DURATION1 mentre in DURATION5 è stata mediamente di 2,3 kg con la formulazione monosettimanale e di 1,4 kg con la formulazione BID.

DURATION 1 – fase di estensione (2° fase)¹²

I 258 pazienti entrati nella fase di estensione, durata 22 settimane, sono stati trattati esclusivamente con EXE QW. Gli obiettivi erano di valutare efficacia e sicurezza di:

a. switch da EXE BID a EXE QW

b. prosecuzione del trattamento con EXE QW

Ha completato la 2° fase l'82% dei pz inizialmente arruolati e trattati.

Effetti sulla HbA1c: al termine della fase di estensione, l'effetto sulla HbA1c è stato mantenuto (-2,0% vs baseline alla 52° settimana).

Nei pazienti "switch" la riduzione totale dei livelli di HbA1c a 52 settimane è stata comparabile ai pazienti già in trattamento con EXE QW.

Il 71% dei pazienti aveva livelli di HbA1c $< 7\%$ alla 52° settimana ed il 54% livelli $\leq 6,5\%$, indipendentemente dal trattamento di provenienza.

Effetti sul peso a 52 settimane: la riduzione di peso è stata pari a 4 kg circa, indipendentemente dalla formulazione di partenza.

b. EXE QW vs ipoglicemizzanti orali in terapia add on a metformina (studio DURATION 2)⁸

DURATION 2 è uno studio di superiorità che ha confrontato EXE QW con sitagliptin o pioglitazone in terapia add on in 514 pazienti con DM2 non adeguatamente controllati dalla sola MTF a dosi stabili (la dose media assunta era di circa 1.500 mg/die). Lo studio è durato 26 settimane.

Effetti sulla HbA1c (esito primario): EXE QW è risultato superiore sia a sitagliptin che a pioglitazone. La variazione media dei livelli di HbA1c a 26 settimane vs baseline è stata, rispettivamente, di -1,5% con EXE QW vs -0,9% con sitagliptin e -1,2% con pioglitazone [differenza EXE QW vs sitagliptin: -0,6% (95% CI da -0,9 a -0,4); differenza EXE QW vs pioglitazone: -0,3% (95% CI da -0,6 a -0,1)].

Percentuali significativamente maggiori di pazienti hanno raggiunto un target di HbA1c $\leq 7\%$ o $\leq 6,5\%$ (esiti secondari) con EXE QW vs sitagliptin o pioglitazone.

Effetti sul peso (esito secondario): il peso si è ridotto sia con EXE QW (riduzione media a 26

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

settimane: -2,3 kg) che con sitagliptin (-0,8 kg), mentre è aumentato con pioglitazone (+2,8 kg). La differenza rispetto ad EXE QW è risultata statisticamente significativa per entrambi gli ipoglicemizzanti orali.

DURATION 2 – fase di estensione (2° fase)¹³

I 364 pazienti (71% degli inizialmente arruolati) entrati nella fase di estensione, durata 26 settimane, sono stati trattati esclusivamente con EXE QW. Gli obiettivi erano di valutare efficacia e sicurezza di:

- a. switch da sitagliptin o pioglitazone a EXE QW
- b. prosecuzione del trattamento con EXE QW

Ha completato la 2° fase l'88% dei pazienti entrati nella estensione; il 62% di quelli inizialmente arruolati e trattati.

Effetti sulla HbA1c: sia i pazienti che hanno proseguito il trattamento con EXE QW che quelli switched da pioglitazone hanno mantenuto l'effetto sulla HbA1c (-1,6% vs baseline alla 52° settimana).

I pazienti switched da sitagliptin hanno ottenuto una ulteriore riduzione della HbA1c di -0,3% (riduzione complessiva alla 52° settimana vs baseline: -1,4%).

La percentuale di pazienti che a 52 settimane aveva livelli di HbA1c $\leq 7\%$ o $\leq 6,5\%$ è risultata pressochè sovrapponibile a quella osservata a 26 settimane nel gruppo che ha proseguito il trattamento con EXE QW e nel gruppo switched da pioglitazone; nel gruppo switched da sitagliptin la percentuale di pazienti che ha raggiunto il target di glicata è al termine della fase di estensione è stata pari al 53% per HbA1c $\leq 7\%$ e del 36% per HbA1c $\leq 6,5\%$.

Effetti sul peso al termine della fase di estensione: nei pazienti switched da sitagliptin o pioglitazone a EXE QW durante la fase di estensione il peso si è ridotto, rispettivamente di 1,1 kg e di 3 kg. Nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con EXE QW durante la fase di estensione si è verificato un aumento del peso in media di +0,7 kg.

c. EXE QW vs liraglutide in duplice o triplice terapia add on con ipoglicemizzanti orali (studio DURATION 6)¹¹

DURATION 6 è un RCT in aperto di non inferiorità condotto su 912 pazienti adulti con DM2 non adeguatamente controllati dalle modificazioni dello stile di vita + terapia con un solo ipoglicemizzante orale [principalmente MTF (32% circa dei pazienti) o una sulfanilurea (4%)] oppure due ipoglicemizzanti orali [principalmente MTF + sulfanilurea (60% circa dei pazienti) o MTF + pioglitazone (4%)]. Lo studio è durato 26 settimane. Il margine di non inferiorità era dello 0,25% sulla differenza assoluta tra i due trattamenti nella variazione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline. Se soddisfatta l'ipotesi di non inferiorità, lo studio si prefiggeva di verificare la superiorità di EXE QW rispetto al liraglutide.

Effetti sulla HbA1c (esito primario): la non inferiorità di EXE QW vs liraglutide non è stata dimostrata. La variazione dei livelli di HbA1c vs il baseline è stata di -1,28% con EXE QW e di -1,48% con liraglutide; differenza: +0,21% [95% CI da +0,08 a +0,33].

Effetti sul peso (esito secondario): sia i pazienti trattati con EXE QW che quelli trattati con liraglutide hanno perso peso rispetto al baseline (rispettivamente, -2,7 kg e -3,6 kg). La differenza è risultata statisticamente significativa (differenza EXE QW vs liraglutide: +0,90 kg, 95% CI 0,39-1,40).

d. EXE QW vs insulina glargine (10-31 UI) in duplice terapia o triplice terapia add on ad ipoglicemizzanti orali (DURATION 3)⁹

Duration 3 è un RCT in aperto di superiorità, durato 26 settimane e condotto su 456 pazienti adulti con DM2 con un controllo glicemico subottimale nonostante la terapia con la massima dose tollerata di MTF (70% dei pazienti; dose media assunta: 2 g/die) o con MTF + una sulfanilurea (30% dei pazienti).

Effetti sulla HbA1c (esito primario): la riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline è risultata significativamente maggiore con EXE QW vs insulina glargine (rispettivamente, -1,5% con EXE QW vs -1,3% con insulina glargine; differenza: -0,16%, 95% CI da -0,29 a -0,03).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo EXE QW ha raggiunto un target di HbA1c inferiore o uguale al 7% (60% vs 48% con insulina glargine) o al 6,5% (35% dei pazienti vs 23%).

Effetti sul peso (esito secondario): i pazienti trattati con EXE QW sono calati di peso (-2,3 kg) mentre in quelli trattati con l'insulina il peso è aumentato (+1,4 kg). La differenza era statisticamente significativa [Δ EXE QW vs insulina glargine: -4,0 kg, 95% CI da -4,6 a -3,5].

DURATION 3 – fase di estensione¹⁴

390 pazienti sono entrati nella fase di estensione dello studio DURATION 3. I pazienti hanno proseguito il trattamento a cui erano stati randomizzati. L'estensione è ancora in corso (durata prevista: 2,5 anni) ma sono stati pubblicati i risultati di una analisi ad interim preplanificata alla 84° settimana.

Dopo la settimana 48 gli sperimentatori erano autorizzati a modificare la terapia ipoglicemizzante se ritenuto necessario.

Tra le settimane 48 ed 84 sono state effettuate le seguenti modifiche della terapia:

- riduzione della dose dell'ipoglicemizzante (5% dei pz con EXE QW vs 2% dei pz con insulina glargine);
- aggiunta di un ulteriore ipoglicemizzante orale (2% dei pz con EXE QW vs 1% dei pz con insulina glargine);
- aggiunta di insulina (0,4% dei pz con EXE QW e 1% con insulina gliargine)

Centotrentuno pazienti hanno interrotto il trattamento prima della 84° settimana.

Le principali ragioni di interruzione di interruzione con EXE QW sono stati gli eventi avversi (16/60 pz, 27%), scelte soggettive non meglio definite (14/60 pz, 23%) e violazioni del protocollo (12/60 pz, 20%); con insulina glargine sono state scelte soggettive non meglio definite (30/61 pz, 49%), la decisione di non proseguire nell'estensione dopo il completamento delle 26 settimane iniziali dello studio (14/60 pz, 23%).

Effetti sulla HbA1c alla 84° settimana: nel sottogruppo di pazienti che ha completato l'84° settimana (89% dei pz entrati nell'estensione) i

valori medi di HbA1c erano $7,0 \pm 0,1\%$ con EXE QW e $7,2 \pm 0,1\%$ con insulina glargine.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto livelli di HbA1c < 7% non è risultata significativamente diversa tra i 2 gruppi (44,6% dei pz con EXE QW e 36,8% con insulina glargine); la percentuale di pazienti che ha raggiunto livelli $\leq 6,5\%$ è, invece, risultata significativamente più alta con EXE QW (31,3% vs 20,2% con insulina glargine).

Effetti sul peso alla 84° settimana: nei pazienti che hanno completato il periodo di trattamento, la riduzione del peso con EXE QW si è mantenuta sovrapponibile a quella osservata a 26 settimane (-2,3 kg in media), mentre con insulina glargine vi è stato un ulteriore aumento del peso (complessivamente, + 2,4 kg in media). La differenza tra i 2 gruppi era statisticamente significativa.

e. EXE QW vs insulina detemir in duplice terapia o triplice terapia add on ad ipoglicemizzanti orali¹⁵

Un RCT in aperto durato 26 settimane ha confrontato EXE QW con insulina detemir in 216 pazienti adulti con DM2 non adeguatamente controllato dal trattamento con MTF in monoterapia o in associazione con una sulfanilurea (70% dei pz randomizzati a EXE QW e 72% dei pazienti randomizzati all'insulina). Al termine dello studio i pazienti trattati con insulina detemir usavano una dose media di $50,5 \pm 28,1$ UI/die; la maggior parte (89,5%) in una unica somministrazione giornaliera.

L'esito primario dello studio era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano un target di HbA1c $\leq 7\%$ ed una perdita di peso $\geq 1,0$ kg. La variazione dei livelli di HbA1c e del peso sono stati valutati tra gli esiti secondari.

Il 44,1% dei pazienti con EXE QW e l'11,4% dei pazienti con insulina detemir ha raggiunto l'esito primario (OR 6,6, 95% CI 3,3-13,7).

Effetti sulla HbA1c (esito secondario): la riduzione vs il baseline è stata significativamente maggiore in termini assoluti con EXE QW vs insulina detemir: -1,30% vs -0,88% (differenza: -0,42%, 95% CI -0,63 a -0,21).

Effetti sul peso (esito secondario): con EXE QW si è ottenuta una riduzione del peso media di 2,7 kg

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

vs un aumento di 0,8 kg con insulina detemir. La differenza tra i 2 gruppi era statisticamente significativa (-3,5 kg, 95% CI da -4,4 a -2,6).

Revisioni sistematiche

Una revisione sistematica Cochrane ha valutato l'efficacia dei GLP-1 analoghi nel trattamento del diabete mellito di tipo 2.¹⁶

La RS ha incluso 17 RCT condotti su circa 6.900 pazienti. I confronti hanno riguardato:

- EXE QW vs EXE BID (2 RCT);
- EXE QW vs insulina glargine (1 RCT);
- EXE QW vs pioglitazone e sitagliptin (1 RCT);
- liraglutide vs placebo (5 RCT);
- liraglutide vs una sulfonilurea (2 RCT);
- EXE BID vs liraglutide (1 RCT);
- liraglutide vs sitagliptin (1 RCT);
- liraglutide vs rosiglitazone (1 RCT);
- liraglutide vs insulina glargine (1 RCT);
- lixisenatide vs placebo (1 RCT);
- GLP-1 analoghi non disponibili in Italia o sperimentali (albiglutide, taspoglutide, LY2189265) vs placebo (4 RCT complessivamente)

Gli esiti primari valutati erano rappresentati da:

- controllo glicemico (in termini di variazione dei livelli di HbA1c);
- Frequenza di ipoglicemie lievi (definite come ipoglicemie sintomatiche facilmente controllate dal pz), moderate (che hanno richiesto l'interruzione delle normali attività ma non l'assistenza di terzi), gravi [necessità di assistenza da parte di terzi e glicemia < 50 mg/dL (4 mmol/L) oppure con rapido recupero dopo l'assunzione orale di carboidrati o somministrazione di glucagone o di glucosio ev], molto gravi (che hanno messo a rischio la vita o hanno richiesto il ricovero);
- Effetti sul peso (in termini di aumento/riduzione di peso o variazione del BMI).

Tra gli esiti secondari sono state valutate la mortalità (per qualunque causa e diabete-correlata) e la morbilità (cardiovascolare e diabete specifica).

Di seguito si riportano in sintesi i risultati relativi ai confronti che hanno riguardato EXE QW, derivanti dagli studi sopra descritti più in dettaglio. Degli studi inclusi, nessuno aveva una durata temporale sufficiente per valutare esiti clinicamente rilevanti quali la morbi/mortalità.

Effetti sulla HbA1c: la HbA1c si è ridotta in misura significativamente maggiore con EXE QW rispetto ad EXE BID [differenza: -0,55% 95% CI da -0,84 a -0,26], sitagliptin [differenza: -0,60% 95% CI da -0,85 a -0,35] e pioglitazone [differenza: -0,30% 95% CI da -0,55 a -0,05] e insulina glargine [differenza: -0,20% 95% CI da -0,35 a -0,05].

Effetti sul peso: i pazienti trattati con EXE QW avevano un peso significativamente inferiore rispetto a: pioglitazone [differenza: -5,10 kg 95% CI da -5,95 a -4,25], sitagliptin [differenza: -1,50 kg 95%CI da -2,38 a -0,62] o insulina glargine [differenza: -4 kg 95% CI da -4,55 a -3,45].

Frequenza di ipoglicemie: non sono emerse differenze statisticamente significative tra EXE QW e pioglitazone o sitagliptin nella frequenza di ipoglicemie minori (pochi eventi, <1%, in tutti i bracci). La frequenza di ipoglicemie minori è, invece, risultata significativamente minore con EXE QW vs insulina glargine (RR 0,31 95% CI 0,19-0,51), così come la frequenza di ipoglicemie sintomatiche (RR 0,38 95% CI da 0,26 a 0,57).

Sicurezza

Anche con EXE QW, analogamente alla formulazione a rilascio immediato, gli eventi avversi a carico del tratto gastroenterico rappresentano quelli più frequentemente segnalati negli studi clinici. Secondo quanto riportato nel dossier registrativo EMA essi hanno avuto una frequenza complessiva del 41% con EXE QW, simile a quella osservata con EXE BID (52%).⁴

In base alle segnalazioni esclusivamente descrittive contenute nel database integrato degli studi, la frequenza di nausea è risultata maggiore con EXE BID (34% dei pz) vs EXE QW (20%) mentre la frequenza di diarrea è stata simile per le due formulazioni (13%). Il vomito è stato più frequente con EXE BID (19%) vs EXE QW (8%).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Ipoglicemie

In base alle segnalazioni contenute nel database integrato degli studi, il 18,9% dei pazienti trattati con EXE BID ha avuto una ipoglicemia minore vs il 15,9% con EXE QW. Sintomi di ipoglicemia sono stati riportati dal 26,8% dei pazienti trattati con EXE QW e dal 30,2% dei pazienti trattati con EXE BID. La frequenza di ipoglicemie era strettamente correlata all'assunzione concomitante di una sulfanilurea. Anche la presenza di insufficienza renale lieve si è associata ad una maggior frequenza di ipoglicemie minori e sintomatiche rispetto ai pazienti con funzione renale normale.

Pancreatiti

Nel database integrato degli studi registrativi, sono riportate 4 segnalazioni di pancreatite di cui 2 riscontrate in pazienti trattati con EXE QW e 2 in pazienti trattati con pioglitazone.

In entrambi i casi segnalati con EXE QW la reazione avversa è stata considerata grave ed ha portato all'interruzione del trattamento.

Tumori della tiroide

Nel database integrato degli studi registrativi, non sono riportati casi di tumori a cellule C o altre neoplasie maligne della tiroide nei pazienti trattati con EXE QW.

Dati preclinici nell'animale (ratto) hanno evidenziato la comparsa di neoplasie maligne a cellule C in seguito all'esposizione al farmaco. Poiché la trasferibilità di tale dato all'uomo non è ad oggi nota, ed in considerazione del fatto che le cellule C della tiroide umana esprimono il recettore per il GLP-1, la cui stimolazione per periodi prolungati, non fisiologica, ha effetti ancora da chiarire, in via cautelativa FDA ha chiesto che la scheda tecnica americana di EXE QW riportasse una controindicazione all'uso del farmaco in pazienti con storia familiare o personale di carcinoma midollare della tiroide e nei pazienti con sindrome MEN 2 (multiple endocrine neoplasia syndrome type 2).¹⁷

Va osservato che i dati di sicurezza derivano dagli studi clinici, che hanno valutato EXE QW su una popolazione con un'età media di 55 anni circa e si

riferiscono ad un periodo limitato di tempo rispetto alla possibile durata dei trattamenti del DM2; è quindi prematuro trarre conclusioni definitive sulla sicurezza del farmaco nel trattamento cronico.

Technology Assessment (TA)

Il NICE ha formulato le seguenti raccomandazioni relativamente all'uso di EXE QW in terapia di associazione nel trattamento del DM2:¹⁸

- **triplice terapia di associazione** (add on a MTF + SU o MTF + TZD): EXE QW è raccomandato come opzione terapeutica nei pz con DM2 in cui il controllo glicemico rimane o diventa inadeguato [HbA1c \geq 7,5% (59 mmol/mol) oppure un valore maggiore sulla base delle caratteristiche del singolo paziente] e:

- il BMI è \geq 35 kg/m² nei pazienti europei (o un valore aggiustato appropriatamente sulla base dell'etnia) ed il paziente presenta problemi psicologici o medici legati alla obesità O
- il BMI è $<$ 35 kg/m² e la terapia con insulina comporterebbe rilevanti implicazioni occupazionali oppure la perdita di peso comporterebbe benefici sulle comorbidità rilevanti clinicamente correlate all'obesità

La triplice terapia con EXE QW deve essere PROSEGUITA SOLO SE c'è una risposta metabolica favorevole [definita come una riduzione di almeno 1% della HbA1c (11 mmol/mol) ed una perdita di peso di almeno il 3% a 6 mesi]

- **duplica terapia di associazione** (add on a MTF o una SU): EXE QW è raccomandato come opzione terapeutica nei pazienti con DM2 SOLO se:

- il paziente è intollerante alla MTF o alla SU o è controindicata la terapia con MTF + SU E
- il paziente non tollera un TZD e un DPP-4 inibitore oppure il trattamento con un TZD + un DPP-4 inibitore è controindicato

La duplica terapia con EXE QW deve essere PROSEGUITA SOLO SE c'è una risposta metabolica

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

favorevole [definita come una riduzione di almeno l'1% della HbA1c (11 mmol/mol) a 6 mesi].

Costo della terapia (elaborato con riferimento al prezzo ex factory, IVA esclusa, al netto degli sconti obbligatori praticati alle strutture pubbliche)

Un anno di terapia con EXE QW ha un costo di 1.170 € circa, a cui va aggiunto il costo degli ipoglicemizzanti orali utilizzati in associazione.

CONCLUSIONI

Exenatide a rilascio prolungato (RP) è una formulazione nuova di exenatide in cui il complesso del farmaco in nanoparticelle di polilattato, un polimero biodegradabile, consente un rilascio graduale e la monosomministrazione settimanale. Le concentrazioni allo steady state vengono raggiunte nell'arco di alcune settimane e risultano superiori a quelle ottenibili con la somministrazione bigiornaliera della formulazione a rilascio immediato. Allo stesso modo, una volta sospesa la somministrazione del farmaco il principio attivo impiega altrettanto tempo per raggiungere livelli nel plasma non più rilevabili.

Tale cinetica peculiare, si traduce in una diversa persistenza in circolo rispetto alla formulazione bigiornaliera che oltre ad influenzare la frequenza delle somministrazioni comporta anche un effetto più pronunciato sui bersagli dell'azione di exenatide, come si può desumere dal fatto che la formulazione a rilascio prolungato abbassa stabilmente i livelli di glucagone basale in modo maggiore rispetto alla formulazione a rilascio immediato, con conseguenze a lungo termine non note.

Negli studi che ne hanno valutato l'efficacia in terapia add on ad ipoglicemizzanti orali (duplice o triplice terapia di associazione), exenatide a rilascio prolungato si è dimostrato significativamente più efficace della formulazione a rilascio immediato, di sitagliptin o pioglitazone e della insulina glargine nel determinare, in terapia di associazione, una riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline (esito primario valutato) ma la differenza rispetto al comparator è stata in tutti i casi inferiore all'1%. Nello studio di confronto con lixisenatide la non inferiorità rispetto al comparator in termini di riduzione dei livelli di HbA1c non è stata dimostrata.

Analogamente a quanto osservato con gli altri GLP-1 analoghi, anche il trattamento con exenatide RP ha comportato una riduzione di peso in media di 3-4 kg.

Entrambi gli effetti (sulla Hb glicata e sul peso) si sono mantenuti durante le fasi di estensione degli studi che hanno coperto un periodo massimo di 84 settimane.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, la tollerabilità gastrica di exenatide RP appare migliore di quella della formulazione a rilascio immediato (in particolare, sono risultati meno frequenti le segnalazioni di nausea e vomito). Non sono emerse negli studi particolari criticità per quanto riguarda gli eventi avversi più preoccupanti associati all'uso di incretine, ovvero le pancreatiti e le neoplasie della tiroide; va, tuttavia, tenuto presente che gli studi hanno avuto una durata relativamente breve e che il farmaco è destinato ad essere utilizzato in una popolazione giovane di pazienti, pertanto in mancanza di informazioni a lungo termine sulla safety il profilo di rischio appare incerto.

Per le considerazioni sopra riportate, la CRF nell'esprimere parere favorevole all'inserimento di exenatide RP in PTR, ritiene che stante l'attuale carenza di evidenze sulla sicurezza nel lungo termine dei GLP-1 analoghi più in generale e delle formulazioni a più lunga persistenza in circolo in particolare, e le limitate conoscenze degli effetti extra-metabolici derivanti dal loro meccanismo d'azione, la scelta della molecola da utilizzare deve seguire il principio di cautela. Pertanto, i GLP-1 analoghi a più lunga persistenza in circolo dovrebbero essere considerati nei casi di intolleranza per comparsa di eventi avversi (in particolar modo gastroenterici) o in cui fattori non clinici rendano difficoltosa l'aderenza alla terapia (scarsa compliance del paziente a multiple somministrazioni sottocute, difficoltà a preparare il farmaco e a eseguirne correttamente la somministrazione, etc.).

BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci per il Diabete Regione Emilia-Romagna. Nuovi Farmaci Incretino-mimetici per la cura del Diabete. Linee guida terapeutiche n. 5. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, aprile 2013. Documento PTR n. 173
http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/173_lg_diabete_incretino_mimetici.pdf/view
2. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. American Diabetes Association. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): S14-S80.
3. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87 (maggio 2009).
<http://guidance.nice.org.uk/CG87/NICEGuidance/pdf/English>
4. Assessment report for Bydureon. Procedure No. EMEA/H/C/002020.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002020/WC500108239.pdf
5. Bydureon®. Riassunto delle Caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: marzo 2014]
6. Drucker DJ et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008; 372: 1240–50.
7. Blevins T et al. DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater Improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1301–10.
8. Bergenstal RM et al. 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; 376: 431–9.
9. Diamant M et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. Lancet 2010; 375: 2234–43.
10. Russell-Jones D et al. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). A 26-week double-blind study. Diabetes Care 2012; 35:252–8.
11. Buse JB et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. Lancet 2013; 381: 117–24.
12. Buse JB et al. DURATION-1: Exenatide Once Weekly Produces Sustained Glycemic Control and Weight Loss Over 52 Weeks. Diabetes Care 2010; 33:1255–61.
13. Wysham C et al. DURATION-2: efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. Diabet Med 2011; 28:705–14.
14. Diamant M et al. Safety and Efficacy of Once-Weekly Exenatide Compared With Insulin Glargine Titrated to Target in Patients With Type 2 Diabetes Over 84 Weeks. Diabetes Care 2012; 35:683–9.
15. Davies M et al. Once-Weekly Exenatide Versus Once- or Twice-Daily Insulin Detemir. Randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. Diabetes Care 2013; 36:1368–76.
16. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD006423. DOI: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.
17. Bydureon®. Prescribing information. Label approved 02/28/2014.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022200s008lbl.pdf
18. Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes. NICE technology appraisal guidance 248. February 2012.
guidance.nice.org.uk/ta248

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Allegato 1. Evidenze disponibili per l'indicazione valutata

Nome	Exenatide a rilascio prolungato
Documenti registrativi	EPAR EMA. Il Programma di sviluppo del farmaco comprende 6 RCT di fase III: DURATION Program, di cui 4 [DURATION 1 (solo la 1° fase), DURATION 2, DURATION 3 e DURATION 5) utilizzati ai fini registrativi
Pubmed*	7 RCT + 3 studi di estensione
Cochrane Library	1 RS Cochrane
LG/TA	LG ADA 2014; LG NICE 2009; 1 TA NICE 2012

* Stringa utilizzata per la ricerca nella banca dati PubMed:

RCT: Keywords: exenatide once weekly Filters activated: Randomized Controlled Trial;

Stringa utilizzata per la ricerca nella Cochrane Library: Keyword: exenatide

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella delle evidenze

Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati negli RCT su EXE QW

Table 21. CR 2011: Demographic and baseline characteristics treatment by controlled study and treatment (ITT)

	Placebo-controlled		Comparator-controlled					
	Bydureon (n=51)	Placebo (n=23)	Bydureon (n=918)	Byetta (n=268)	Sitagliptin (n=329)	Pioglitazone (n=328)	Insulin (n=223)	Metformin (n=246)
Male	35 (68.6)	9 (39.1)	507 (55.2)	142 (53.0)	180 (54.7)	176 (53.7)	123 (55.2)	154 (62.6)
Mean age (y)	54.3	57.3	55.0	55.0	52.3	54.1	58.3	53.7
Age								
≥18-65	40 (78.4)	17 (73.9)	766 (83.4)	224 (83.6)	293 (89.1)	278 (84.8)	167 (74.9)	215 (87.4)
≥65	11 (21.6)	6 (26.1)	152 (16.6)	44 (16.4)	36 (10.9)	50 (15.2)	56 (25.1)	31 (12.6)
Race								
Caucasian	18 (35.3)	9 (39.1)	616 (67.1)	173 (64.6)	163 (49.5)	175 (53.4)	189 (84.8)	160 (65.0)
Black	5 (9.8)	1 (4.3)	43 (4.7)	28 (10.4)	23 (7.0)	17 (5.2)	1 (0.4)	11 (4.5)
Asian	21 (41.2)	10 (43.5)	110 (12.0)	6 (2.2)	75 (22.8)	74 (22.6)	14 (6.3)	51 (20.7)
Native Am	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)
Hispanic	6 (11.8)	3 (13.0)	147 (16.0)	61 (22.8)	62 (18.8)	59 (18.0)	19 (8.5)	21 (8.5)
Other	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
Mean BMI	31.95	31.89	32.58	34.12	31.78	31.80	32.27	30.69
Mean HbA1c (%)	8.0	8.1	8.4	8.3	8.5	8.5	8.3	8.6
Mean T2DM duration (y)	4.9	5.2	6.0	6.7	4.0	4.2	8.0	2.6
Background diet & exercise only	22 (43.1)	6 (26.1)	290 (31.6)	49 (18.3)	163 (49.5)	163 (49.7)	0 (0.0)	246 (100.0)
Renal function								
Normal	35 (68.6)	13 (56.5)	628 (68.4)	142 (53.0)	227 (69.0)	205 (62.5)	171 (76.7)	213 (86.6)
Mild	16 (31.4)	9 (39.1)	254 (27.7)	107 (39.9)	88 (26.7)	107 (32.6)	51 (22.9)	33 (31.7)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (3.7)	19 (7.1)	11 (3.3)	15 (4.6)	1 (0.4)	47 (4.9)
Severe	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

Source: CR safety update 2011 SDS 2.

Note: Includes subjects from GWDC and subjects who completed 105, BCB106, GWBR controlled periods and enrolled in the extension period.

Fonte: dossier registrativo FDA

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

a. EXE QW vs EXE BID

	DURATION 1 – 1° fase RCT in aperto, non inferiorità (margine: 0,4%)	DURATION 5 RCT non inferiorità (margine: 0,4%) Se non inferiorità dimostrata, valutata superiorità
P	295 pz	252 pz
I	EXE 2 mg QW*° n= 148	EXE QW n=129
C	EXE 10 mcg BID*° n=147	EXE 10 mcg BID° n=123
O	1°: Δ HbA1c vs baseline a 30 settimane 2°: FPG, PPG, peso, glucagone e lipidi a digiuno, PA, farmacocinetica di EXE, effetti sullo svuotamento gastrico [§]	1°: Δ HbA1c vs baseline a 24 settimane 2°: peso, FPG, PPG, % pz che raggiungono un target di HbA1c <7% o ≤6,5% a 24 sett., % pz che raggiungono un target di FPG ≤ 126 mg/dL (7 mmol/L) a 24 sett., PA, lipidi a digiuno
T	30 settimane	24 settimane

EXE = exenatide QW = una volta/settimana BID = 2 volte/die FPG = glicemia a digiuno

PPG = glicemia postprandiale PA = pressione arteriosa

[§] come assorbim. di paracetamolo

*DURATION 1: in aggiunta a: dieta + esercizio fisico (15% pz); un ipoglicemizzante orale [MTF (36%) o SU (4% EXE QW e 7% EXE BID) o TZD (1% EXE QW e 5% EXE BID)]; la combinazione di 2 ipoglicemizzanti orali [MTF + SU (28%); MTF + TZD (9,5%)]

°DURATION 1: **gruppo EXE QW**: 3 gg. di lead in con EXE 5 mcg BID; **gruppo EXE BID**: trattato con 5 mcg BID per i primi 28 gg.

°DURATION 5: **gruppo EXE QW**: nessun lead in; **gruppo EXE BID**: trattato con 5 mcg BID per le prime 4 settimane

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Principali risultati (esito primario ed esiti secondari)

	DURATION 1		DURATION 5	
	EXE QW	EXE BID	EXE QW	EXE BID
Esito 1°	Δ HbA1c vs baseline (a 30 sett. o a 24 sett.)			
PE	-1,9%±0,1%	-1,5%±0,1%	-1,6%±0,1%*	-0,9%±0,1%*
Δ EXE QW vs EXE BID [95% CI]	-0,33% [95% CI -0,54 a -0,12]		-0,77% [95% CI -0,9 a -0,4]	
Esiti 2°	a 30 sett. o 24 sett.			
FPG [mg/dl]			-35±5	-12±5
% pz che raggiungono un target di FPG ≤ 126 mg/dL			50,4%	30,9%
% pz che raggiungono un target di HbA1c <7%	77%	61%	58,1%	30,1%
% pz che raggiungono un target di HbA1c ≤6,5%	49%	42%	41,1%	16,3%
Δ medio peso (kg) vs baseline	-3,7	-3,6	-2,3	-1,4
Δ EXE QW vs EXE BID	-0,1 [-1,3 a +1,1]		-0,95 [-1,9 a +0,01]	

Popolazioni valutate:

DURATION 1:

PE (evaluable population) = 259 pz; pz ITT in studio per almeno 26 sett. nel rispetto del suo protocollo

ITT = tutti i pz randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di EXE

DURATION 5:

PE = 204 pz; pz ITT in studio per almeno 20 sett. Nel rispetto del suo protocollo e che sono stati esposti adeguatamente al farmaco in studio

ITT = 252 pz; tutti i pz randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose di EXE

*il risultato è sovrapponibile nella popolazione ITT

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

b. EXE QW vs sitagliptin o pioglitazone in terapia add on a MTF

	DURATION 2 – 1° fase RCT doppio cieco, di superiorità Add on a MTF
P	514 pz
I	EXE QW n= 160
C	Sitagliptin 100 mg/die n= 166 Pioglitazone 45 mg/die n= 165
O	1°: Δ HbA1c vs baseline a 26 settimane 2°: % pz che raggiungono un target di HbA1c $\leq 7\%$ o $\leq 6,5\%$ a 26 sett., FPG (target: ≤ 126 mg/dL), peso
T	26 settimane

Principali risultati

	DURATION 2		
	EXE QW	SITA	PIO
Esito 1°	Δ HbA1c vs baseline (a 26 sett.)		
ITT	-1,5%	-0,9%	-1,2%
$\Delta_{EXE QW vs SITA/PIO o vs INS GLA}$ [95% CI]	-0,6% [da -0,9 a -0,4]		-0,3% [da -0,6 a -0,1]
Esiti 2°			
FPG [mg/dl]	-32	-16	-27
$\Delta_{EXE QW vs SITA/PIO o vs INS GLA}$ [95% CI]		-16 [da -23 a -9]	-3,6 [da -14 a +5]
% pz che raggiungono un target di FPG ≤ 126 mg/dL	60%	35%	52%
% pz che raggiungono un target di HbA1c $\leq 7\%$	62%	36%	49%
% pz che raggiungono un target di HbA1c $\leq 6,5\%$?	?	?
Δ medio peso (kg) vs baseline	-2,3	-0,8	+2,8
Δ EXE QW vs EXE BID		-1,5 [-2,4 a -0,7]	-5,1 [-5,9 a -4,3]

In rosso sono riportate le differenze statisticamente significative.

? = dato disponibile unicamente sotto forma di grafico

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

c. EXE QW vs insulina glargine in terapia add on ad ipoglicemizzanti orali

	DURATION 3 RCT in aperto, di superiorità Add on a MTF (70% pz) o a MTF + SU (30% pz)
P	456 pz
I	EXE QW n = 233
C	Insulina glargine n = 223 [dose iniziale: 10 U/die; glicemia target (range): 4,0-5,5mmol/L (72-99 mg/dL)]
O	1°: Δ HbA1c vs baseline a 26 settimane 2° (principali): % pz che raggiungono un target di HbA1c <7% o <6,5% a 26 sett., FPG, glicemia (autonitoraggio), peso, lipemia a digiuno (FSL), Alb/Crea urinarie
T	26 settimane

Principali risultati

	DURATION 3	
	EXE QW	INS GLA
Esito 1°	Δ HbA1c vs baseline (a 26 sett.)	
ITT	-1,5%	-1,3%
Δ _{EXE QW vs SITA/PIO o vs INS GLA} [95% CI]	-0,16% [da -0,29 a -0,03]	
Esiti 2°		
FPG [mg/dl]	-38	-50
Δ _{EXE QW vs SITA/PIO o vs INS GLA} [95% CI]	+11 [+3,6 a +18]	
% pz che raggiungono un target di HbA1c ≤7%	60%	48%
% pz che raggiungono un target di HbA1c ≤6,5%	35%	23%
Δ medio peso (kg) vs baseline	-2,6	+1,4
Δ EXE QW vs EXE BID	-4,0 [-4,6 a -3,5]	

In **rosso** sono riportate le differenze statisticamente significative.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

d. EXE QW vs liraglutide in terapia add on ad ipoglicemizzanti orali

	DURATION 6 RCT in aperto, di non inferiorità [margine: 0,25%]; se non inferiorità dimostrata, valutata superiorità Add on a MTF, SU o TZD (<u>duplice terapia</u>) o a MTF + SU o MTF + TZD (<u>triplice terapia</u>)
P	911 pz
I	EXE QW n=461
C	Liraglutide (titolato settimanalmente da 0,6 mg QD a 1,2 mg QD e fino a max 1,8 mg QD) n=450
O	1°: Δ HbA1c vs baseline a 26 settimane 2° (principali): % pz che raggiungono un target di HbA1c <7%, FPG, frequenza ipoglicemie*, peso, lipemia a digiuno (FSL), PA, qualità di vita
T	26 settimane

* **Ipoglicemia maggiore** = episodio ipoglicemico che ha comportato perdita di coscienza o comparsa di convulsioni con rapido recupero in seguito a somministrazione di glucagone o glucosio o una ipoglicemia documentata (glicemia < 54 mg/dL) che ha richiesto assistenza da parte di terzi per grave compromissione dello stato di coscienza/comportamento.

Ipoglicemia minore = segni o sintomi di ipoglicemia + glicemia determinata mediante glucometro < 54 mg/dL

Principali risultati

	DURATION 6	
	EXE QW	LIRAGLUTIDE
Esito 1°	Δ HbA1c vs baseline (a 26 sett.)	
ITT	-1,28%	-1,48%
$\Delta_{\text{EXE QW vs LIRAGLUTIDE}}$ [95% CI]	+0,21% [da +0,08 a +0,33]	
Esiti 2°		
FPG [mg/dl]	-32	-38
$\Delta_{\text{EXE QW vs LIRAGLUTIDE}}$ [95% CI]	+6 [+0,9 a +11,9]	
Δ medio peso (kg) vs baseline	-2,68	-3,57
Δ EXE QW vs EXE BID	+0,90 [+0,39 a +1,40]	