

RISK MANAGEMENT PLAN: FOCUS SUGLI INIBITORI DELLA DIPEPTIDIL-PEPTIDASI IV

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Le gliptine appartengono alla classe delle incretine orali e agiscono bloccando la dipeptidil-peptidasi-IV intestinale, un enzima deputato alla rapida *clearance* delle incretine rilasciate a livello intestinale. Le gliptine sono approvate per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2). Appartengono a questa classe alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin e vildagliptin. In Italia, le gliptine orali andrebbero prescritte in accordo alle disposizioni dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che, attraverso la nota 100, ne definisce i criteri di rimborsabilità (tabella 1).

Tabella 1	
Raccomandazioni prescrittive in accordo ai criteri di rimborsabilità stabiliti da AIFA (nota 100)	
Schema terapeutico	Spiegazione
Monoterapia	In aggiunta alle modifiche dello stile di vita quando dieta e attività fisica non sono sufficienti per raggiungere un controllo glicemico adeguato e la metformina è controindicata o non tollerata.
Duplice terapia orale	In aggiunta alle modifiche dello stile di vita e a metformina quando questi non sono sufficienti per raggiungere un controllo glicemico adeguato. In aggiunta alle modifiche dello stile di vita e a sulfanilurea quando questi non sono sufficienti per raggiungere un controllo glicemico adeguato e la metformina è controindicata o non tollerata. In aggiunta alle modifiche dello stile di vita e a pioglitazone quando questi non sono sufficienti per raggiungere un controllo glicemico adeguato e la metformina è controindicata o non tollerata.
Triplice terapia orale	In aggiunta alle modifiche dello stile di vita più metformina e sulfanilurea quando questi non sono sufficienti per raggiungere un controllo glicemico adeguato. In aggiunta alle modifiche dello stile di vita più metformina e pioglitazone quando questi non sono sufficienti per raggiungere un controllo glicemico adeguato.
Aggiunta ad insulina basale	In aggiunta alle modifiche dello stile di vita più insulina basale e metformina quando questi non sono sufficienti per raggiungere un controllo glicemico adeguato.

Le gliptine hanno un profilo di efficacia e sicurezza soddisfacente e discreta durabilità. Fatta eccezione per linagliptin, la cui prescrizione può avvenire a prescindere dal filtrato glomerulare, la **posologia** delle altre gliptine va **modulata in base al valore del filtrato glomerulare** registrato nel corso del *follow-up* (tabella 2).

Tabella 2					
Posologia delle gliptine (mg/die) in accordo ai livelli di filtrato glomerulare					
	Valori di filtrato glomerulare misurato o stimato (mL/min/1.73 m ² di superficie corporea)				
Gliptina	>90 (normale)	90–45 (lievemente ridotto)	45–30 (moderatamente ridotto)	30–15 (severamente ridotto)	< 15/dialisi
Alogliptin	25	25	12.5	6.5	6.5
Linagliptin	5	5	5	5	5
Saxagliptin	5	5	2.5	2.5	sospendere o non prescrivere
Sitagliptin	100	100	50	25	25
Vildagliptin	Fino a 50 x 2	Fino a 50 x 2	50	sospendere o non prescrivere	sospendere o non prescrivere



Le gliptine hanno un **effetto neutro sugli esiti cardio-vascolari (CV) e renali** e, pertanto, non andrebbero prescritti in prima battuta in pazienti con DM2 ed elevato profilo di rischio cardio-renale. Restano di particolare utilità nel trattamento del DM2 dei pazienti a basso rischio CV, preferibilmente in sostituzione delle sulfaniluree e delle glinidi, secondo le attuali raccomandazioni.

Ad oggi c'è sufficiente evidenza sul **profilo di sicurezza ed efficacia** di questa classe di farmaci e non sono in corso, né in fase di pianificazione, studi mirati a indagare ulteriormente questi aspetti. La continua sorveglianza spontanea resta, pertanto, l'unico strumento di monitoraggio della sicurezza di queste molecole. Il **risk management plan** sulle gliptine racchiude tutte quelle attività rivolte a identificare, analizzare, classificare e gestire il rischio legato all'uso di queste molecole sulla base di evidenze già disponibili, rischi possibili/potenziati e dati mancanti (tabella 3).

Tabella 3			
Sintesi dei rischi e delle informazioni mancanti riguardanti le gliptine (1-5)			
Gliptina	Rischi identificati importanti	Rischi potenziali importanti	Mancanza di informazioni disponibili
Alogliptin	Nessuno	Carcinoma pancreatico	Esposizione in gravidanza ed allattamento
Linagliptin	Pancreatite	Carcinoma pancreatico Reazioni cutanee severe	
Saxagliptin	Nessuno	Carcinoma pancreatico Reazioni cutanee severe Scompenso cardiaco	
Sitagliptin	Nessuno	Carcinoma pancreatico	
Vildagliptin	Epatite Pancreatite acuta	Reazioni cutanee severe Miopatia	

Raccolta delle evidenze

Per definire l'occorrenza di un qualsiasi evento avverso dovuta all'impiego di un determinato farmaco è necessario **stabilire il nesso di causalità** tra i due avvenimenti. In altre parole, oltre alla temporalità (la manifestazione clinica segue l'introduzione del farmaco in terapia e regredisce dopo la sua sospensione o riduzione posologica), deve sussistere un legame meccanicistico (es. secondario o collaterale) per poter confermare il nesso di causalità tra i due eventi. Inoltre, è necessario considerare l'esistenza di ulteriori fattori (patologie o condizioni concomitanti) che possono condizionare la probabilità che una certa patologia si manifesti indipendentemente dall'impiego di quella data molecola o di quella data classe di farmaci (concause o fattori confondenti).

Tuttavia, non sempre è possibile stabilire o conoscere a priori il meccanismo sottostante un particolare effetto avverso e, pertanto, la spiegazione del nesso di causalità tra effetto avverso ed esposizione a una data terapia diventa assai complessa da definire. Per questa ragione, negli studi registrativi, accanto all'efficacia clinica di un farmaco, vengono monitorati per l'intera durata dello studio gli eventi avversi che sono riportati in ordine di frequenza e severità, confrontando la frequenza con cui questi sono osservati nel braccio trattato verso il braccio di controllo (solitamente *placebo*). Questi dati sono necessari per definire il profilo di sicurezza del farmaco sperimentale e fornire agli Enti regolatori dati affidabili prima dell'eventuale autorizzazione all'immissione in commercio della data molecola.

Ciononostante, è possibile che alcuni effetti avversi possano richiedere molto tempo prima di palesarsi o che siano particolarmente poco frequenti da non rilevarsi nei tempi e nelle modalità di svolgimento degli studi clinici canonici. La **sorveglianza post-marketing** è fondamentale nel monitoraggio a lungo termine delle terapie approvate per uso clinico.

Tornando alle gliptine, i rischi importanti identificati includono pancreatiti in pazienti trattati con linagliptin e vildagliptin ed epatopatia per vildagliptin. È necessario comunque sottolineare l'esistenza di fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di pancreatite acuta e cronica e carcinoma pancreatico, incluso il DM2 stesso, lo scarso controllo glicemico, il consumo di alcool etilico, il fumo di sigaretta, la colelitiasi, l'ipertrigliceridemia (6).

In letteratura sono stati pubblicati diversi *case report* in cui viene segnalata una relazione tra l'uso di incretine e la comparsa di **pancreatite** acuta entro 6-12 mesi di trattamento.

Nello studio randomizzato controllato (RCT) di sicurezza CV CARMELINA in una popolazione di poco meno di 7000 pazienti con DM2 ad alto rischio CV e renale, sono stati registrati soltanto 9 episodi di pancreatite acuta (corrispondenti allo 0.3% della popolazione in studio) nel braccio trattato con linagliptin 5 mg/die e 5 episodi (0.1%) nel braccio *placebo*. Tale differenza è apparsa esigua e non statisticamente significativa, specialmente per via del numero di eventi molto basso in un periodo di *follow-up* mediano di circa 2.2 anni (7). Questi risultati sono in linea con i risultati di altri RCT in cui sono state impiegate altre incretine. Anche i risultati di una meta-analisi pubblicata nel 2020 hanno confermato che l'uso di gliptine non è associato ad aumentato rischio di pancreatiti (OR 1.13, IC 95% 0.86–1.47) o di carcinoma pancreatico (OR 0.86, IC 95% 0.6–1.24) (8).

Invece, in un più ampio studio di coorte a partire da dati estratti dal UK *Clinical Practice Research Datalink* nel periodo compreso tra il 2007 e il 2012, è stata esaminata la prevalenza di eventi di pancreatite (acuta e cronica) tra circa 28mila pazienti che stavano assumendo terapia incretinica (sia gliptine che agonisti del recettore del GLP-1), oltre 180mila pazienti che assumevano altri farmaci anti-iperglicemici non insulinici e circa 210mila controlli non diabetici. Il *follow-up* mediano è stato di 4 anni circa per i pazienti a cui era stata prescritta una incretina e di circa 3 anni e mezzo per gli altri due gruppi. Il rischio di qualsiasi pancreatite (cumulativo di acuta e cronica) è risultato raddoppiato nei pazienti trattati con incretine rispetto ai controlli non diabetici (HR 2.01, IC 95% 1.42–2.83); il rischio di pancreatite acuta è risultato 1.6 volte superiore, quello di pancreatite cronica circa 6 volte superiore. L'analisi di sottogruppo ha, inoltre, mostrato che, rispetto ai pazienti in trattamento con agonisti GLP-1, il rischio di qualsiasi pancreatite era 2.2 volte superiore negli utilizzatori di gliptine. In questa valutazione il principale motore di questi risultati è stato il DM2 che, di per sé, rientra tra i fattori di rischio di pancreatite. Ma il rischio di qualsiasi pancreatite (non singolarmente pancreatite acuta o cronica) è risultato circa 1.5 volte superiore nei pazienti in trattamento con incretine rispetto ai diabetici trattati con altri farmaci (HR 1.47, IC 95% 1.06–2.04). E anche l'uso incidente di incretine è risultato statisticamente associato all'aumento del rischio di tutte le forme di pancreatite (HR 2.12, IC 95% 1.31–3.43). È interessante osservare che tale rischio è risultato elevato tra i pazienti che hanno assunto la terapia incretinica da 5 ai 9 mesi, rispetto a coloro che l'avevano assunta per un periodo più breve (< 5 mesi) o più lungo (> 10 mesi). Inoltre, il rischio di ogni tipo di pancreatite è risultato significativamente più alto nei pazienti giovani e indipendente dal grado di compenso glicemico. Infine, escludendo i pazienti con precedenti di pancreatite acuta o cronica, il rischio di pancreatite cronica tra chi utilizzava incretine è stato 4.7 volte superiore rispetto ai pazienti non trattati con incretine (9).

I risultati di un'analisi cumulativa su RCT di fase II e III pubblicata nel 2010 non ha evidenziato un aumento significativo del rischio di eventi avversi epatici e pancreatici secondari a vildagliptin, sebbene il numero di eventi sia risultato particolarmente esiguo (10). Ciononostante, sono stati segnalati casi di danno epatico idiosincrasico indotto da vildagliptin con rapida reversibilità clinica dopo sostituzione del farmaco con altra molecola della stessa classe (11).

In uno studio *real-life* di 30 mesi su dati di farmaco-vigilanza AIFA relativi all'impiego di exenatide, sitagliptin e linagliptin, sono stati segnalati 1116 eventi avversi, con un tempo mediano di insorgenza dopo prescrizione del trattamento di 2.8 mesi per sitagliptin e 3.9 mesi per vildagliptin. Complessivamente sono stati segnalati 6 casi di pancreatite severa in pazienti trattati con gliptine (3 con sitagliptin e 3 con vildagliptin), con un tasso di incidenza superiore per vildagliptin rispetto a sitagliptin (0.22 vs 0.09 casi/1000 persone-anni), mentre sono state segnalate pancreatiti minori/elevazione degli enzimi pancreatici in 16 pazienti con sitagliptin e 13 con vildagliptin (12). Questi dati appaiono in contrasto con quanto segnalato in altre nazioni, in cui l'uso di gliptine nella pratica clinica si associa a significativo incremento del rischio di segnalazioni di pancreatiti, con tassi di incidenza fino a 12 volte superiori rispetto a quelli osservati negli studi registrativi (13).

Relativamente ai rischi potenziali, va annoverato il rischio specifico per saxagliptin (non di classe) di aumento della probabilità di ospedalizzazione per **scompenso cardiaco** (+27%), come documentato dai risultati dello studio SAVOR-TIMI53 (14) specialmente in pazienti con insufficienza renale (< 60 mL/min/1.73 m²) e con livelli di partenza più elevati di peptide natriuretico atriale (15).

In aggiunta, come potenziale effetto di classe con gliptine, va segnalato il rischio di **eventi avversi cutanei**. Per la maggior parte dei casi si tratta di reazioni avverse locali o diffuse, come prurito con o senza eruzioni cutanee, orticaria e nei casi più gravi angio-edema (evento raro). Il meccanismo d'azione consiste per lo più in una reazione di tipo immuno-allergica, legata a specifica suscettibilità individuale. Studi osservazionali hanno, inoltre, evidenziato un aumento del rischio di alterazioni dermatologiche, come lesioni bollose a tipo

pemfigoide, evidente principalmente per vildagliptin, linagliptin e saxagliptin (16-19).

Meccanismi patogenetici supposti

Il **danno pancreatico** indotto da gliptine potrebbe essere mediato dall'aumento dell'emivita circolante delle incretine, che, a loro volta, andrebbero a innescare l'iperplasia duttale, con conseguente effetto ostruttivo, accumulo e attivazione enzimatica intra-pancreatica e, infine, pancreatite (20). Tuttavia, queste alterazioni istologiche sono comuni ad altre forme di pancreatite e non costituiscono, pertanto, una caratteristica peculiare delle pancreatiti indotte da gliptine. La proliferazione continua delle cellule epiteliali duttali, d'altra parte, potrebbe essere alla base del processo di carcinogenesi pancreatica ipoteticamente indotto dalle gliptine. Le evidenze oggi disponibili non hanno dimostrato una chiara relazione tra esposizione a gliptine e sviluppo di carcinoma pancreatico. Tuttavia, il processo di carcinogenesi ha tempi lunghi e potrebbe palesarsi dopo oltre 10 anni dalle prime esposizioni, con tempistiche non apprezzabili con gli attuali disegni degli studi clinici di sicurezza. Pertanto, non è noto se questo effetto sia potenziale o reale e, in quest'ultimo caso, se possa seguire un modello di progressione di tipo dose-risposta (21,22).

Il meccanismo alla base delle **lesioni cutanee** bollose (es. pemfigoide bolloso) potrebbe essere mediato dalla presenza di anticorpi diretti contro alcune proteine giunzionali in corrispondenza della lamina basale, tra lo strato basale dell'epidermide e il derma superficiale (BP180, BP230), in cui si rinviene un infiltrato eosinofilo e la deposizione di C3 e immuno-complessi a livello della giunzione dermo-epidermica (23,24). A questa segnalazione si aggiunge la descrizione di alcuni casi di vasculite leucocitoclastica indotta da vildagliptin, che ha portato alla formulazione di una recente comunicazione da parte degli Enti regolatori (25). Il trattamento di queste alterazioni dermatologiche è basato sulla sospensione della gliptina e sulla somministrazione di immunosoppressori (<https://www.medsafe.govt.nz/safety/Alerts/VasculitisWithVildagliptin.asp>).

Infine, i dati di registri di farmaco-vigilanza hanno evidenziato un significativo aumento della segnalazione di casi di **miopatia** farmaco-indotta in pazienti che stavano assumendo gliptine in associazione a statine e fibrati. Questo eccesso di rischio non è stato registrato in pazienti che stavano assumendo statine e fibrati in associazione a farmaci anti-iperlicemici diversi dalle gliptine. La gliptina principalmente coinvolta sembra il vildagliptin, ma gli effetti potrebbero essere di classe. Il meccanismo è sconosciuto ma si ipotizza che possa essere legato al potenziamento dell'effetto miotossico delle statine (26).

Alla luce di questi dati e dei meccanismi supposti sono state proposte misure per limitare i rischi e aggiornamenti dei RCP dei farmaci (tabella 4).

Tabella 4 Misure proposte per minimizzare i rischi noti, potenziali e gli effetti dei dati mancanti		
Gliptina	Rischi noti o potenziali	Dati mancanti (es. gravidanza e allattamento)
Alogliptin	Segnalazione di eventi avversi e sorveglianza continua (registro carcinoma pancreatico)	Nessuna
Linagliptin	Farmaco disponibile solo su prescrizione medica; nessuna misura aggiuntiva	Farmaco disponibile solo su prescrizione medica; nessuna misura aggiuntiva
Saxagliptin	Studio aggiuntivo su rischio di scompenso cardiaco (MEASURE-HF)	Non indicazione in gravidanza
Sitagliptin	Nessuna	Nessuna
Vildagliptin	Utilizzo con cautela in pazienti con epatopatia o che assumano farmaci epato-tossici; cautela con concomitante uso di statine	Nessuna

Conclusioni

Nella pratica clinica esiste la possibilità di fronteggiare eventi avversi ad oggi poco conosciuti o ignoti legati all'assunzione delle gliptine. Questo accade perché probabilmente tali eventi richiedono tempi molto più lunghi per palesarsi, in genere superiori alla durata degli studi di efficacia e sicurezza. In alternativa, si tratta di eventi molto rari che, pertanto, richiedono un numero molto elevato di pazienti trattati (decine o centinaia di migliaia), di gran lunga superiore rispetto alla dimensione delle popolazioni normalmente studiate negli studi clinici. Tutto questo spiega la discrepanza tra il numero di eventi riportati negli studi registrativi e quelli segnalati nei registri

di farmaco-vigilanza. In alcuni casi è necessario adottare misure per contenere rischi reali o possibili: dalla semplice sorveglianza, all'utilizzo con cautela o alla non prescrizione in certe tipologie di pazienti.

Bibliografia

1. EMA. Summary of Risk Management Plan for [Incesync](#).
2. Summary of risk management plan for [Trajenta and Jentaduetto](#) (linagliptin and linagliptin/metformin).
3. EMA. Summary of the risk management plan for Onglyza ([saxagliptin](#)) and Komboglyza (saxagliptin + metformin FDC).
4. EMA. Summary of the Risk Management Plan for [Januvia](#).
5. EMA. Summary of the risk management plan for [Galvus/Eureas](#) (vildagliptin/vildagliptin-metformin).
6. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* [2013, 144: 1252-61](#).
7. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* [2019, 321: 69-79](#).
8. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* [2014, 16: 48-56](#).
9. Knapen LM, de Jong RG, Driessen JH, et al. Use of incretin agents and risk of acute and chronic pancreatitis: a population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab* [2017, 19: 401-11](#).
10. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, et al. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* [2010, 12: 495-509](#).
11. Kurita N, Ito T, Shimizu S, Hirata T, Uchihara H. Idiosyncratic liver injury induced by vildagliptin with successful switch to linagliptin in a hemodialyzed diabetic patient. *Diabetes Care* [2014, 37: e198-9](#).
12. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, et al; AIFA Anti-diabetics Monitoring Group. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2014, 24: 1346-53](#).
13. Faillie JL, Babai S, Crépin S, et al; French Pharmacovigilance Centers Network. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol* [2014, 51: 491-7](#).
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [2013, 369: 1317-26](#).
15. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* [2014, 130: 1579-88](#).
16. Phan K, Charlton O, Smith SD. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid: a systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol* [2020, 61: e15-e21](#).
17. Jedlowski PM, Jedlowski MF, Fazel MT. DPP-4 inhibitors and increased reporting odds of bullous pemphigoid: a pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system (FAERS) from 2006 to 2020. *Am J Clin Dermatol* [2021, 22: 891-900](#).
18. Silverii GA, Dicembrini I, Nreu B, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* [2020, 69: 504-7](#).
19. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol* [2018, 78: 1090-6](#).
20. Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes* [2012, 61: 1250-62](#).
21. Buse JB, Bethel MA, Green JB, et al; TECOS Study Group. Pancreatic safety of sitagliptin in the TECOS study. *Diabetes Care* [2017, 40: 164-70](#).
22. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin.

Diabetes [2009, 58: 1604-15](#).

23. Fania L, Salemme A, Provini A, et al. Detection and characterization of IgG, IgE, and IgA autoantibodies in patients with bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Am Acad Dermatol* [2018, 78: 592-5](#).
24. Mani H, Safo P, Onitilo AA. Linagliptin-associated bullous pemphigoid treated with rituximab. *BMJ Case Rep* [2019, 12: e229902](#).
25. Commissione Farmaci. Segnalazione di vasculite dopo assunzione di vildagliptin. *AME Farmaci* [19/22](#).
26. Labat V, Arnaud M, Miremont-Salamé G, et al. Risk of myopathy associated with DPP-4 inhibitors in combination with statins: a disproportionality analysis using data from the WHO and French spontaneous reporting databases. *Diabetes Care* [2017, 40: e27-9](#).