

Appropriatezza Prescrittiva

Palermo 27 settembre 2014

Appropriatezza Prescrittiva degli Antidiabetici



Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare - Università di Catania



Centro di Riferimento Regionale per il Diabete "S. Signorelli"
Ospedale Garibaldi-Nesima (Catania)



Appropriatezza Prescrittiva degli Antidiabetici

Il sottoscritto Prof. Sebastiano Squatrito

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009

dichiara

che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- *Novo-Nordisk*
- *Lilly*
- *Sanofi*
- *Takeda*
- *BMS*
- *Astra Zeneca*
- *Boeringher*
- *Novartis*

Appropriatezza

- L'idea di *appropriatezza in sanità* è nata da un editoriale del British Medical Journal (1994) dal titolo “Appropriateness: the next frontier” che la voleva proporre per orientare le scelte di amministratori e clinici. Da allora, in poco tempo, è divenuta un specie di parola d'ordine per gli amministratori che volevano *risolvere la crescente crisi finanziaria della sanità*.
- Nella maggior parte dei dizionari non si trova il termine “appropriatezza”, bisogna andare a cercare l'aggettivo “appropriato”, che è sinonimo di “adatto, conveniente, giusto, calzante, opportuno”: tutti aggettivi qualificativi che sottolineano il carattere relazionale del termine (appropriato rispetto a qualcos'altro) ma non lo definiscono in sé.

Appropriatezza: Definizioni

▪ **RAND Corporation**

Una procedura è appropriata se il beneficio atteso (ad es. un aumento della aspettativa di vita, il sollievo dal dolore, la riduzione dell'ansia, il miglioramento della capacità funzionale) supera le eventuali conseguenze negative (ad es. mortalità, morbosità, ansia, dolore, tempo lavorativo perso) con un margine sufficientemente ampio, tale da ritenere che valga la pena effettuarla

▪ **AIFA**

Adeguatezza delle misure messe in pratica per trattare una malattia.

È il risultato della convergenza di diversi aspetti:

- quelli relativi alla salute del malato
- quelli concernenti un corretto impiego delle risorse.

Appropriatezza Prescrittiva o Appropriatezza d'Uso

- Il concetto di **"appropriatezza prescrittiva"** viene enunciato in molti atti ufficiali e in molte disposizioni di tipo legislativo, senza però darne una precisa definizione né i parametri di riferimento
- Una cura può considerarsi appropriata quando sia associata a un beneficio netto o, più precisamente, quando è in grado di massimizzare il beneficio e minimizzare il rischio al quale un paziente va incontro quando accede a determinate prestazioni o servizi
- L'appropriatezza prescrittiva si traduce nella possibilità di confrontare le diverse opzioni terapeutiche per identificare quella che presenta il miglior rapporto beneficio/costo

Appropriatezza Prescrittiva o Appropriatezza d'Uso

- ***Elementi che influenzano l'appropriatezza d'uso di un farmaco:***
 - **la correttezza della diagnosi**
 - **la sua indicazione (quella per cui è stata dimostrata l'efficacia clinica)**
 - **la dose, la via di somministrazione**
 - **la durata della terapia**
 - **una revisione periodica del trattamento**
 - **le controindicazioni e le possibili interazioni**

Appropriatezza Prescrittiva

Concetti collegati alla *Appropriatezza Prescrittiva*:

- ***Efficacia*** (basata sull'Evidence Based Medicine)
Ogni decisione clinica deve essere basata sulle più solide evidenze scientifiche disponibili, in termini di benefici per la salute del paziente
- ***Efficienza***
La capacità di raggiungere un determinato obiettivo terapeutico in modo tale che è possibile ottenere il massimo beneficio con il minimo utilizzo possibile di risorse
- ***Equità-eguaglianza***
Intesa come erogazione dell'assistenza in maniera equa per tutti nell'ambito dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)
- ***Tollerabilità***
Dipende dalla presenza o meno di eventuali effetti collaterali
- ***Utilità***
Livello di gradimento soggettivo del trattamento, correlato alla qualità di vita

Appropriatezza Prescrittiva o Appropriatezza d'Uso degli Antidiabetici

Non sempre la terapia “corretta” è quella più “adeguata” per un determinato paziente. La sola efficacia non è un criterio sufficiente per la scelta di un trattamento

La terapia deve tener conto delle caratteristiche del paziente

- Il primo passo consiste nel ***tracciare il profilo della persona***, identificandone i bisogni reali e le fragilità
- Si passa quindi alla ***personalizzazione degli obiettivi di compenso*** in base all'età, presenza di complicanze, comorbidity, profilo metabolico, stile di vita, contesto assistenziale, sostenibilità del trattamento

La gestione appropriata va intesa come gestione personalizzata del diabete

Individualization

Approach to management
of hyperglycemia:

more
stringent

less
stringent

Patient attitude and
expected treatment efforts

highly motivated, adherent,
excellent self-care capacities

less motivated, non-adherent,
poor self-care capacities

- **Tighter targets: HbA1c 6.0 – 6.5%**
(younger, healthier)
- **Loser targets: HbA1c 7.5 – 8.0%**
(older, comorbidities, hypoglycemia prone, etc.)

Important comorbidities

absent

few / mild

severe

Avoid Hypoglycemia

Resources, support system

readily available

limited

Appropriatezza Terapeutica

Scelta del trattamento

- Impostare, rinforzare e mantenere sempre l'orientamento del paziente verso un ***corretto stile di vita***
- Iniziare una ***terapia farmacologica*** quando gli interventi sullo ***stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo*** della glicemia ai valori desiderati
- Impostare la ***terapia per step successivi*** e valutare l'aumento fino alla dose massima consentita di ogni farmaco o l'associazione con altri antidiabetici

Criteri di Scelta di un Farmaco per il Trattamento del Diabete

-  ➤ **Efficacia nel ridurre la glicemia**
 - HbA1c
 - Variabilità glicemica (glicemie post-prandiali)
 - “Durability” (maggiore protezione beta-cellulare)
- **Capacità di intervenire sui meccanismi patogenetici della malattia**
- **Sicurezza (ipoglicemie, aumento di peso, altro)**
- **Effetti extraglicemici sulle complicanze croniche**
- **Tollerabilità**
- **Costo ?**

Criteria di Scelta di un Farmaco per il Trattamento del Diabete

	Riduzione HbA1c
Classe	
Metformina	1.5%
Sulfoniluree	1.5%
Repaglinide	1.0-1.5%
Inibitori α-glucosidasi	0.5-0.8%
Agonisti GLP1	0.5-1.0%
Inibitori DPP-4	0.6-0.8%
Insulina rapida	1.5-2.5%
Insulina lenta	1.5-2.5%

Criteri di Scelta di un Farmaco per il Trattamento del Diabete

- **Efficacia nel ridurre la glicemia**

- **HbA1c**

- **Variabilità glicemica (glicemie post-prandiali)**

- **“Durability” (maggiore protezione beta-cellulare)**

-  ➤ **Capacità di intervenire sui meccanismi patogenetici della malattia**

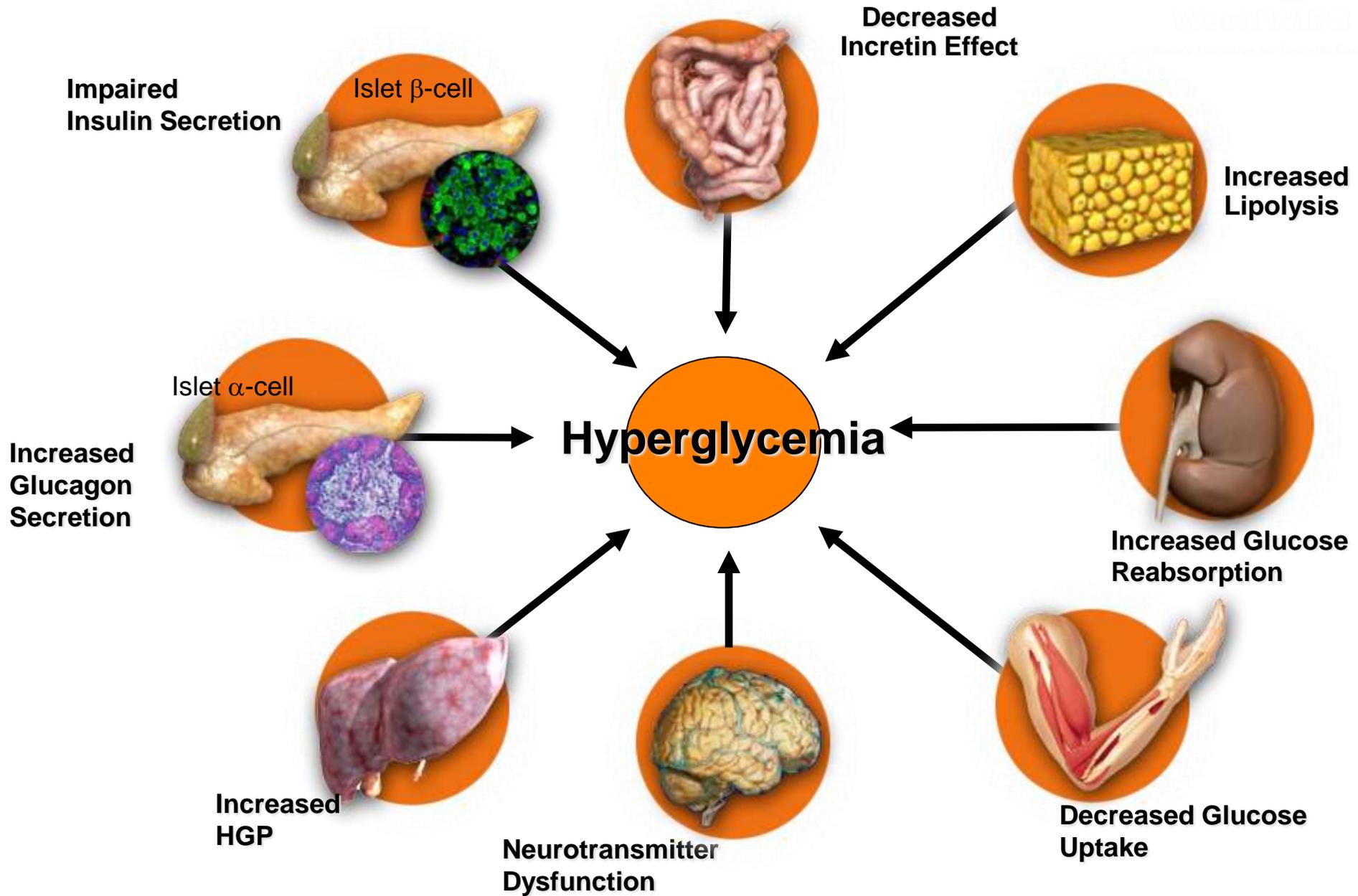
- **Sicurezza (ipoglicemie, aumento di peso, altro)**

- **Effetti extraglicemici sulle complicanze croniche**

- **Tollerabilità**

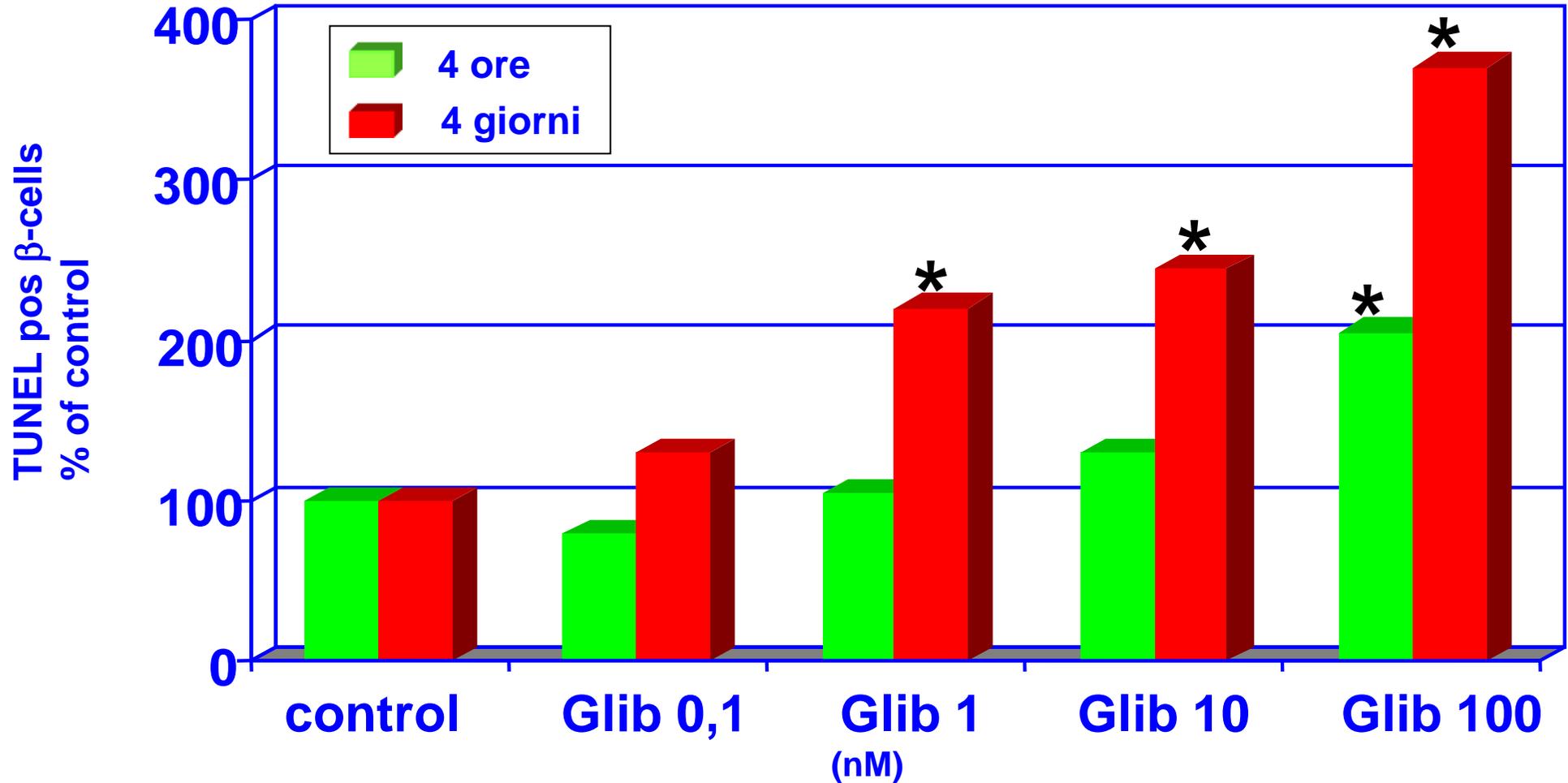
- **Costo ?**

Patogenesi del Diabete Tipo 2

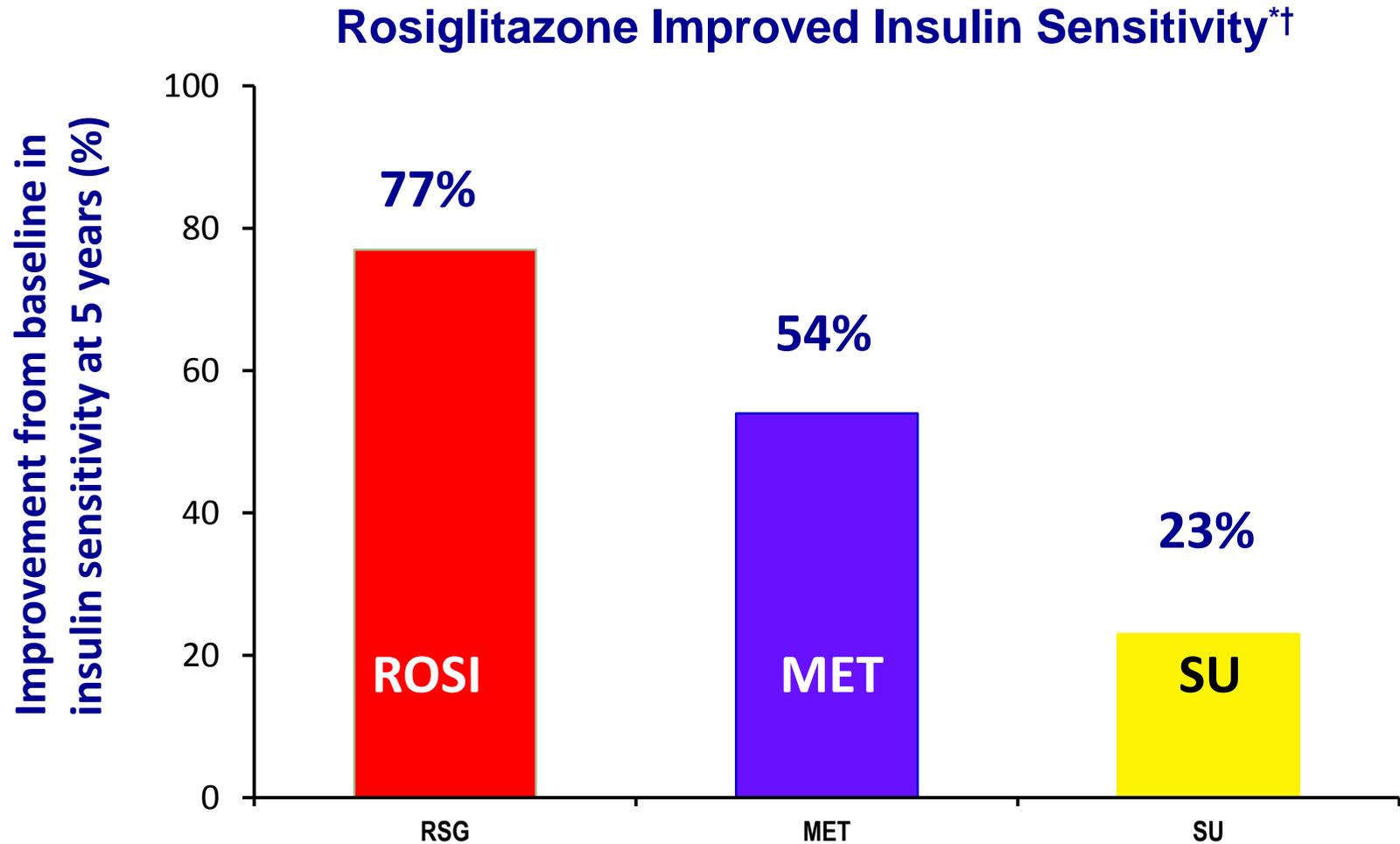


Secretagoghi e β -Cellule

Effetto pro-apoptotico



ADOPT: A Diabetes Outcome Progression Trial

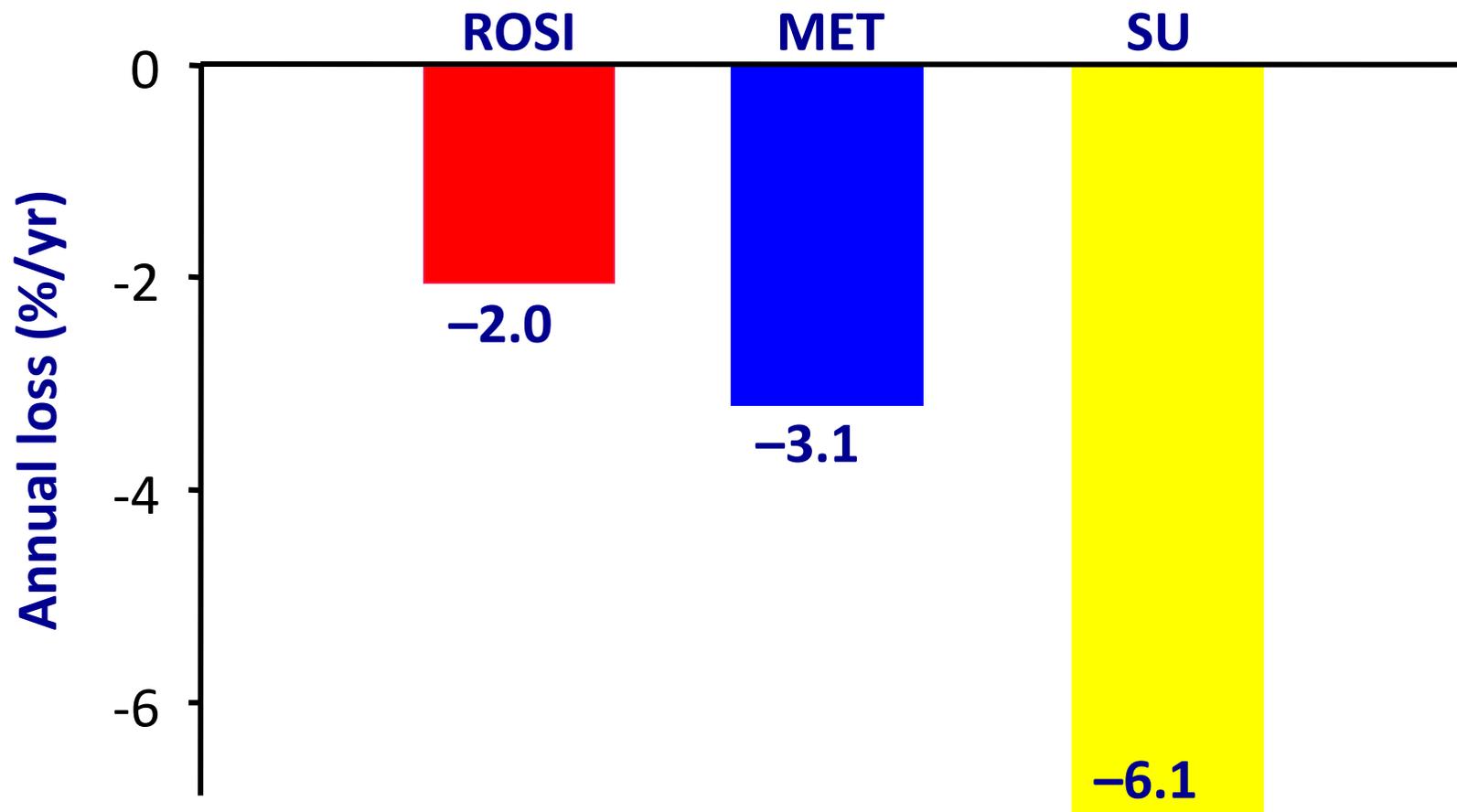


*As estimated by Homeostasis Model Assessment (HOMA-S).

†Based on mean values from a repeated measures model with log-transformed data beginning at 6 months.

ADOPT: A Diabetes Outcome Progression Trial

Rosiglitazone Slowed Loss of β -cell Function*†

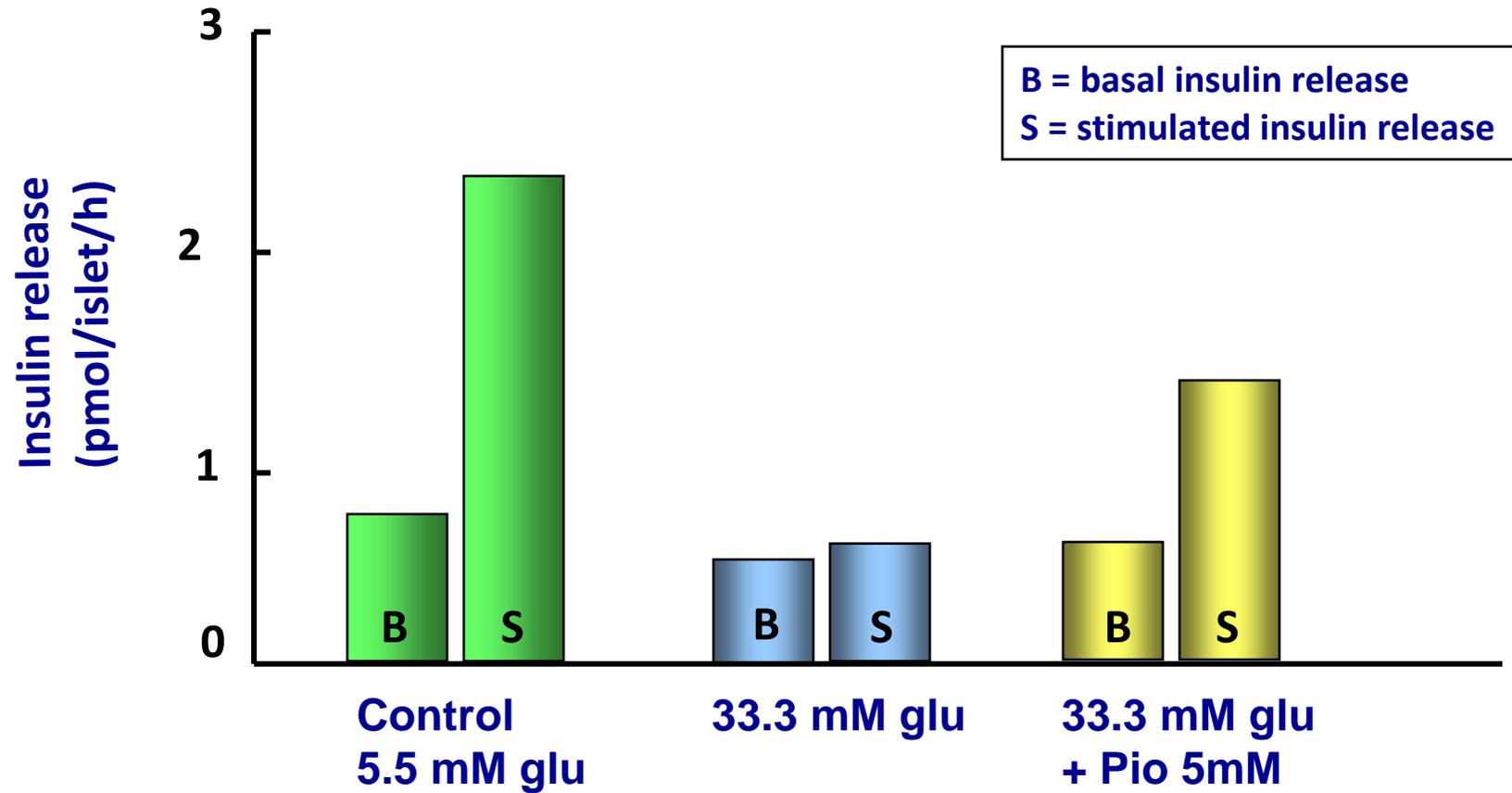


*As estimated by Homeostasis Model Assessment (HOMA-B).

†Based on mean values from a repeated measures model with log-transformed data beginning at 6 months.

$P < .05$ versus MET and SU.

Pioglitazone Protects Human Islets against Hyperglycemia-Induced Impaired Function



Protecting the Beta-Cell from Insults

E. Bonora, NMCD 2008; 18: 74-83

Islet Amyloid Polypeptide

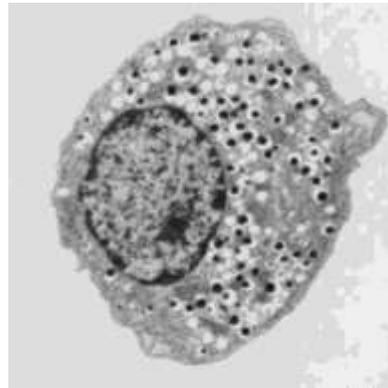
Glitazones

Glucotoxicity

Lipotoxicity

Lifestyle
Acarbose
Metformin
Glitazones
Incretin system drugs
Insulin

Lifestyle
Metformin
Orlistat
Glitazones



Inflammation

Lifestyle
Metformin
Glitazones
RAS inhibitors
Statins

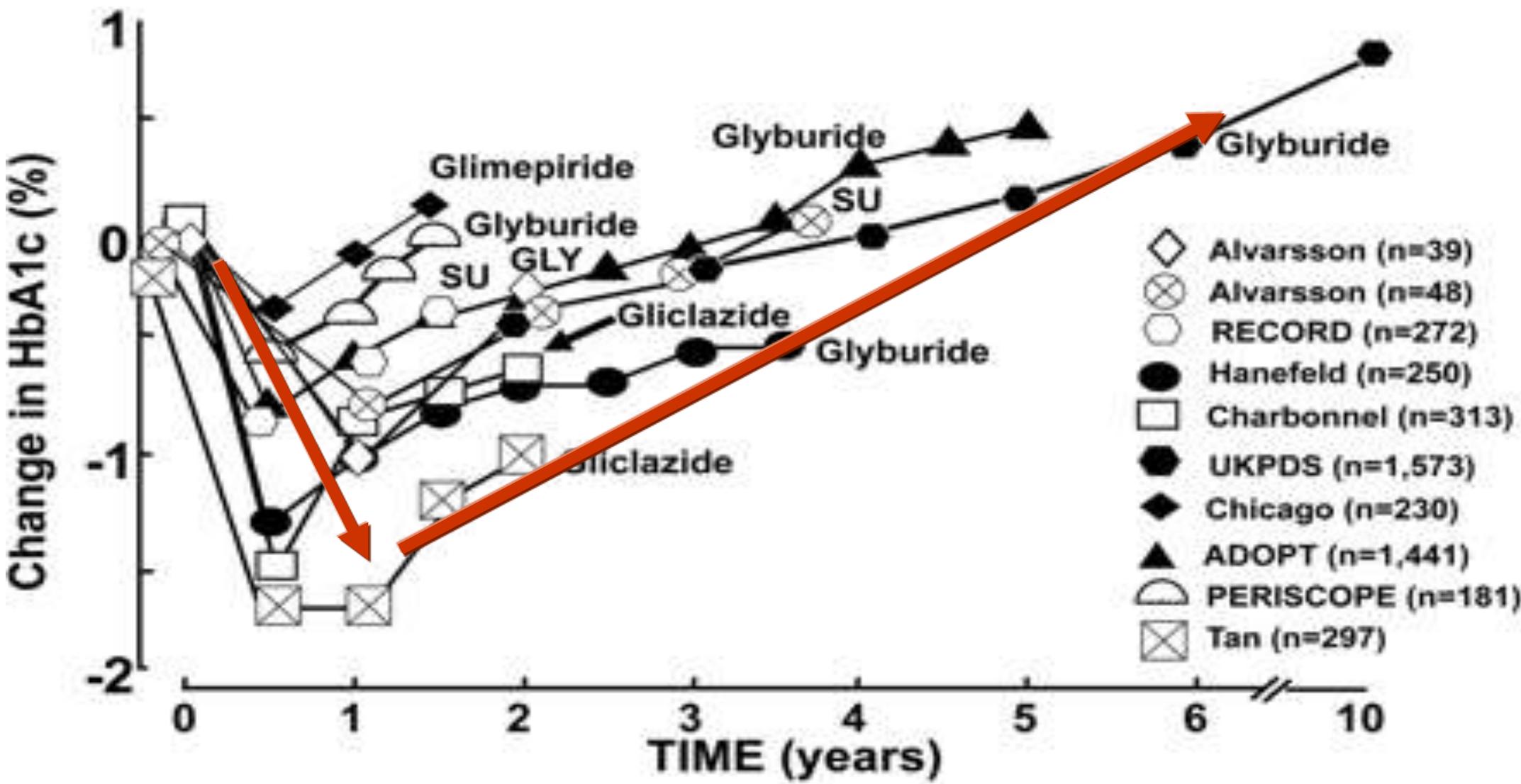
Oxidant stress

Lifestyle
Metformin
Glitazones
RAS inhibitors
Statins

Insulin Resistance

Lifestyle
Metformin
Glitazones

Progressiva perdita del controllo glicemico in corso di trattamento con sulfaniluree



Criteria di Scelta di un Farmaco per il Trattamento del Diabete

➤ **Efficacia nel ridurre la glicemia**

➤ **HbA1c**

➤ **Variabilità glicemica (glicemie post-prandiali)**

➤ **“Durability” (maggiore protezione beta-cellulare)**

➤ **Capacità di intervenire sui meccanismi patogenetici della malattia**

 ➤ **Sicurezza (ipoglicemie, aumento di peso, altro)**

➤ **Effetti extraglicemici sulle complicanze croniche**

➤ **Tollerabilità**

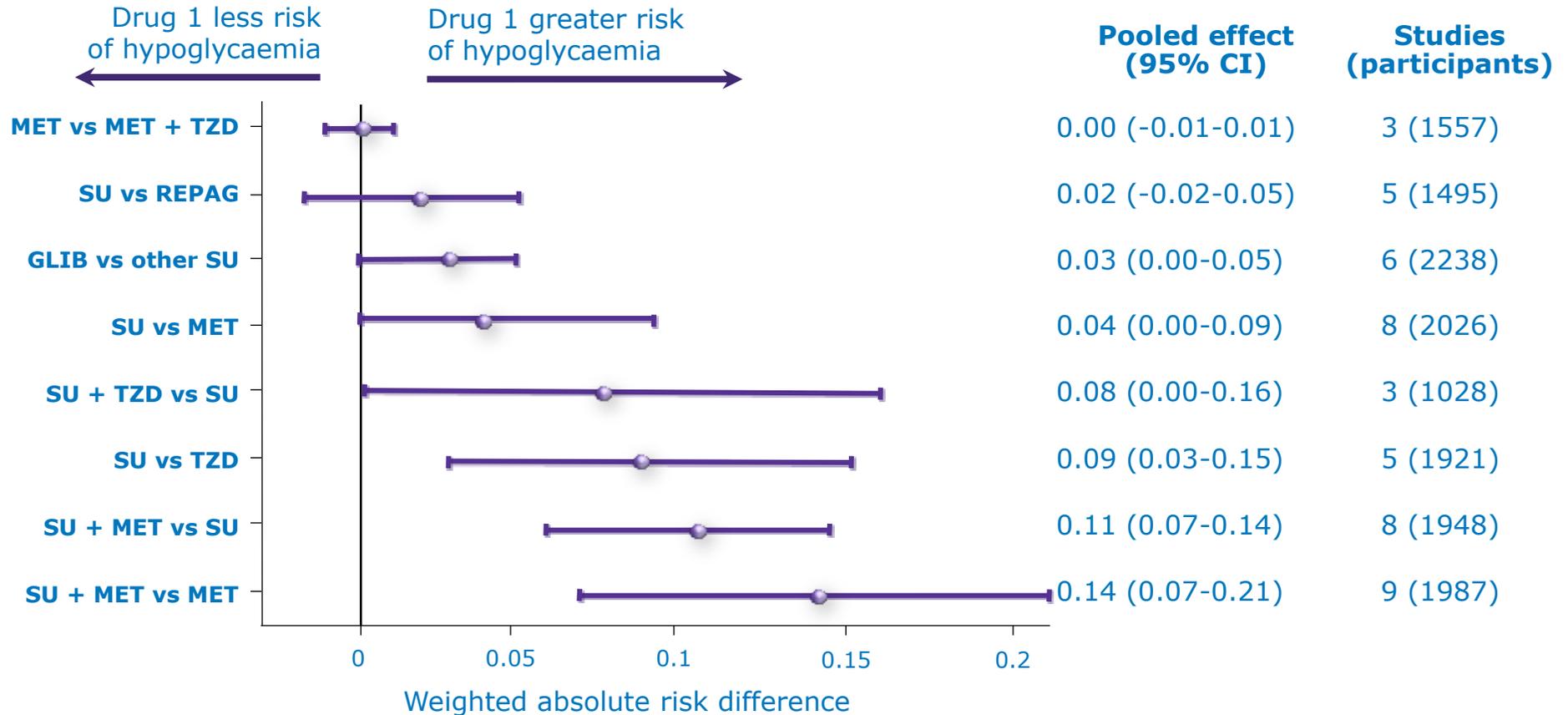
➤ **Costo ?**

Effetti dei Farmaci Antiiperglicemizzanti

	Riduzione HbA1c	Ipoglicemia	Peso
Classe			
Metformina	1.5%	No	neutro / ↓
Sulfoniluree	1.5%	Si	aumento
Repaglinide	1.0-1.5%	Si	aumento
Inibitori α-glucosidasi	0.5-0.8%	No	neutro
Agonisti GLP1	0.5-1.0%	No	riduzione
Inibitori DPP-4	0.6-0.8%	No	neutro
Glitazoni	0.5-1.4%	No	aumento
Insulina	1.5-2.5%	Si	aumento

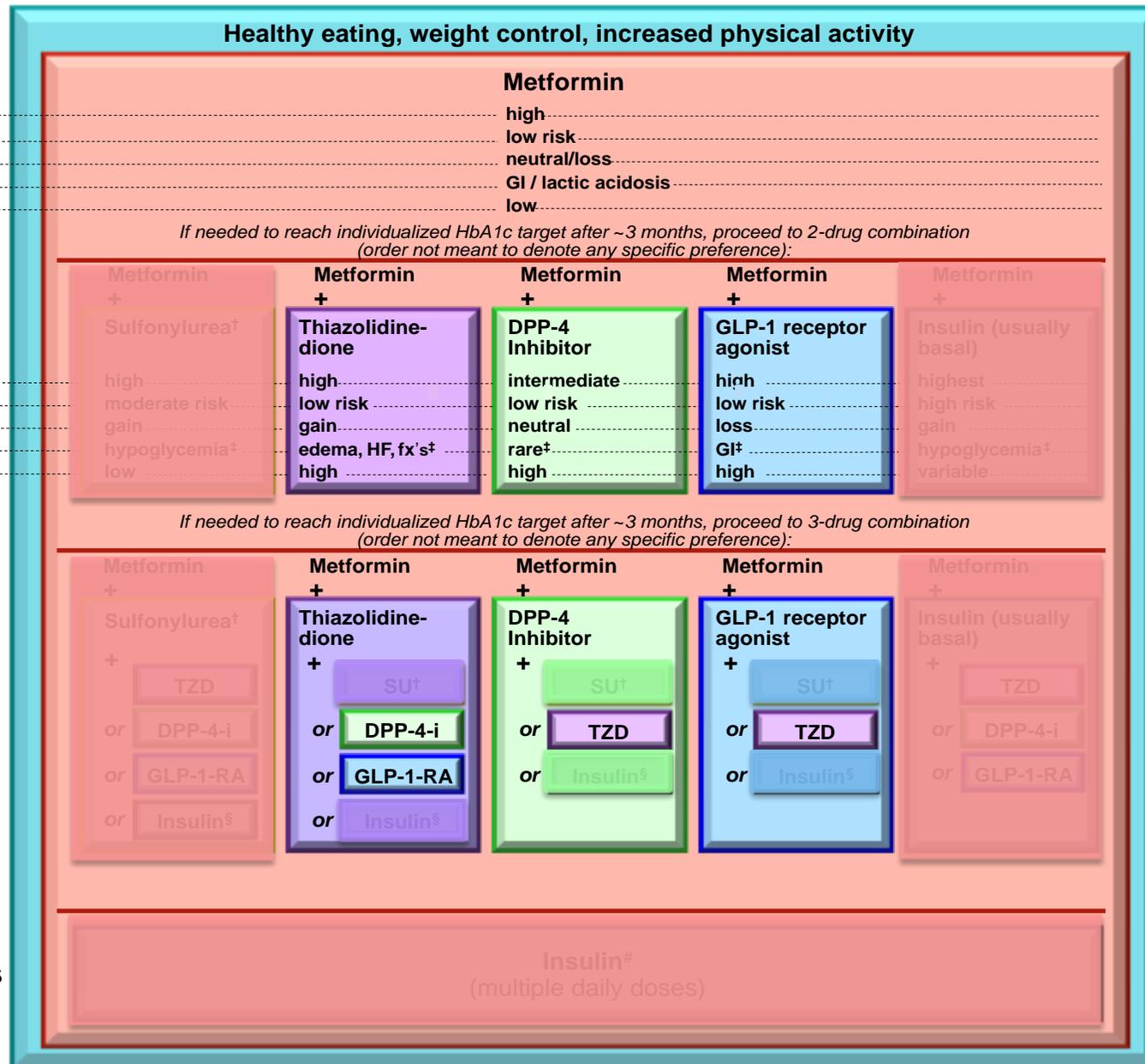
Comparative risk of hypoglycaemia with oral glucose-lowering agents

- Pooled hypoglycaemia results for randomised trials, by drug comparison**

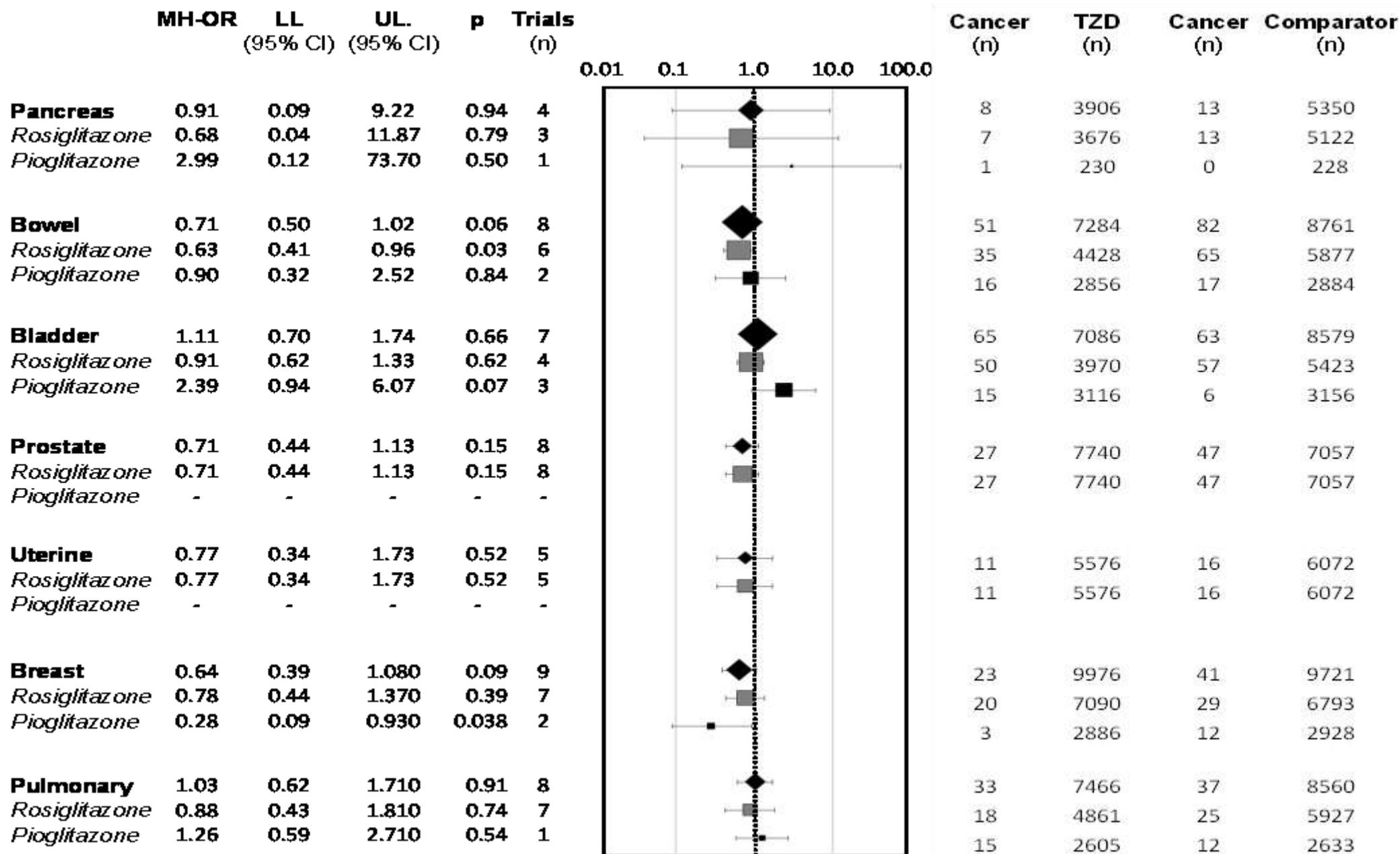


When Goal is to Avoid Hypoglycemia

- Initial drug monotherapy
- Two drug combinations*
- Three drug combinations
- More complex insulin strategies



TZD e Tumori

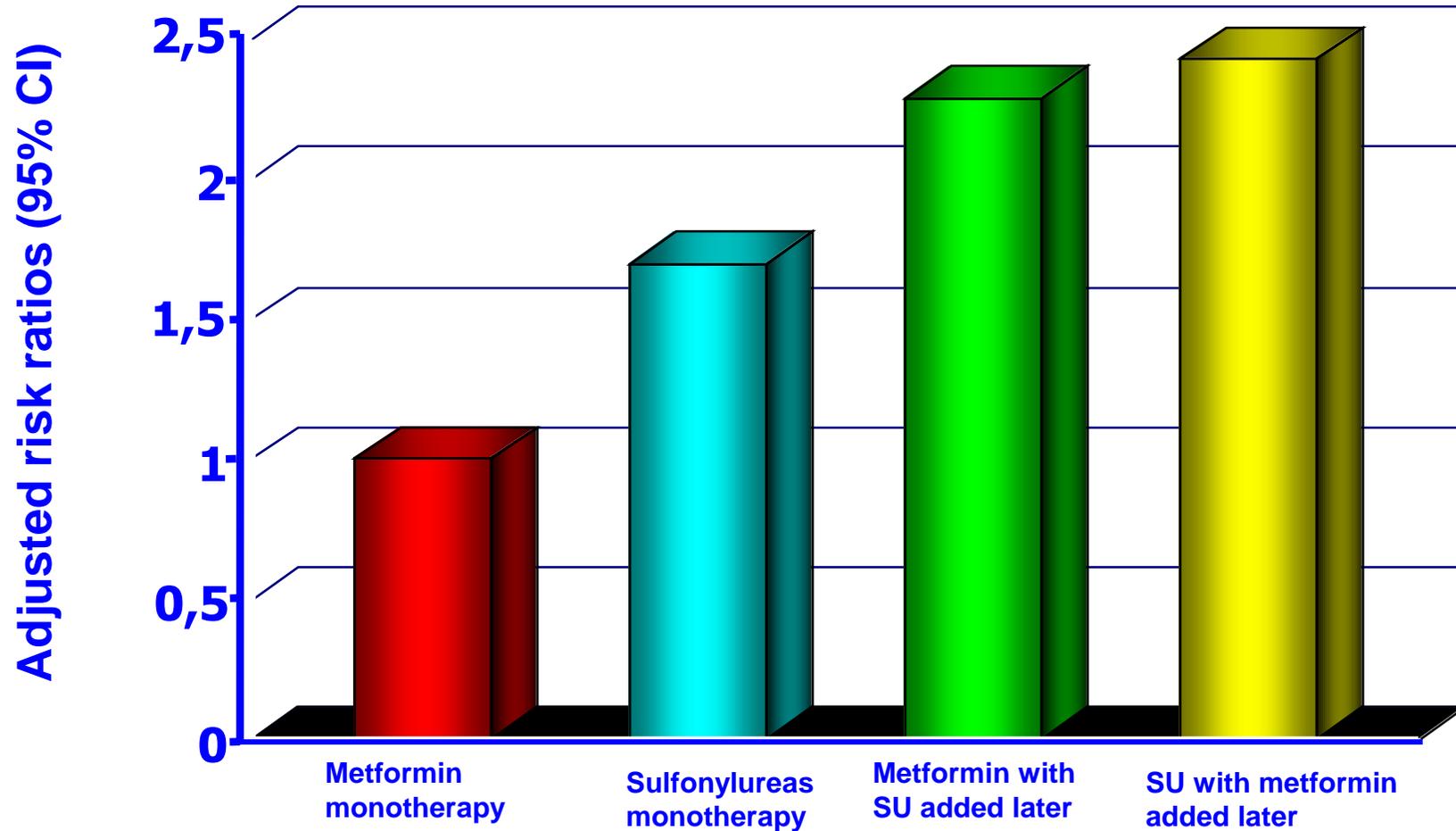


Criteria di Scelta di un Farmaco per il Trattamento del Diabete

- **Efficacia nel ridurre la glicemia**
 - HbA1c
 - Variabilità glicemica (glicemie post-prandiali)
 - “Durability” (maggiore protezione beta-cellulare)
- **Capacità di intervenire sui meccanismi patogenetici della malattia**
- **Sicurezza (ipoglicemie, aumento di peso, altro)**
-  ➤ **Effetti extraglicemici sulle complicanze croniche**
- **Tollerabilità**
- **Costo ?**

Rischio di *Mortalità Cardiovascolare* in Pazienti Diabetici Tipo 2 Confronto Tra Sulfoniluree e Metformina

Adjusted for age, sex, BMI, blood pressure, cholesterol, duration of diabetes, smoking, HbA1c and, previous cardiovascular admission



Meccanismo Protettivo Cardiovascolare della Metformina

Action	Proposed consequence
Improved insulin sensitivity (amelioration of insulin resistance)	↓ Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome ↓ Reduced hyperinsulinaemia and glucotoxicity
Improved lipid profiles	↓ Atherogenesis
Reduced body weight and central obesity	↓ Visceral fat associated with improved insulin sensitivity
Improved fibrinolysis	↓ Risk of intravascular thrombus
Antioxidant effects	↓ Apoptosis of endothelial cells ↓ Oxidative damage to cellular components
Neutralisation of advanced glycation end-products	↓ Potential for damage to key enzymes and tissues ↓ Oxidative stress/apoptosis
Reduced expression of endothelial adhesion molecules	↓ Adhesion of inflammatory cells to the endothelium ↓ Atherogenesis
Reduced differentiation of inflammatory cells into macrophages	↓ Atherogenesis
Reduced lipid uptake into macrophages	↓ Atherogenesis
Improved microcirculation	↑ Nutritive blood flow to tissues

Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study

- 5238 pazienti con DM2 con elevato rischio CV
- Pioglitazone 15-45 mg vs placebo con un follow-up medio di 34,5 mesi
- End point primario (Mortalità totale, IMA non fatale, ictus, sindromi coronariche acute, interventi di rivascularizzazione coronarici o agli arti inferiori, amputazioni arto inferiore)
- End point secondario (Mortalità totale, IMA non fatale, ictus)

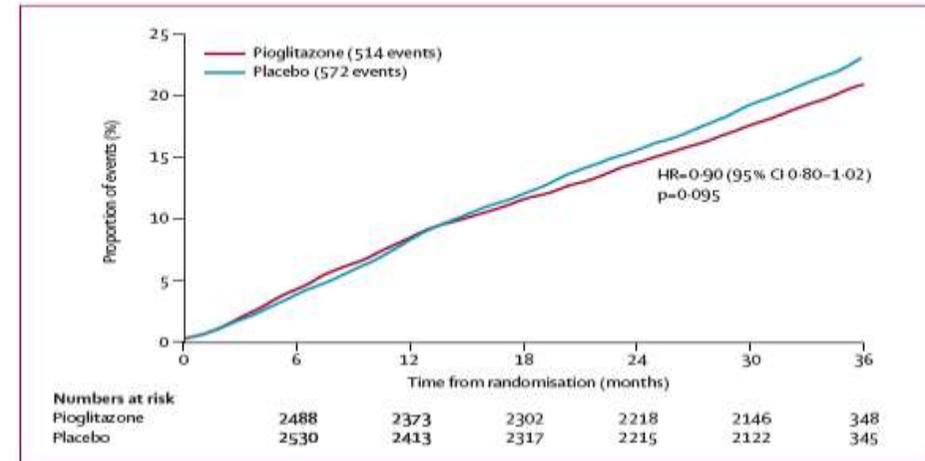


Figure 2: Kaplan-Meier curve of time to primary endpoint*

* Death from any cause, non-fatal myocardial infarction (including silent myocardial infarction), stroke, acute coronary syndrome, leg amputation, coronary revascularisation, or revascularisation of the leg.

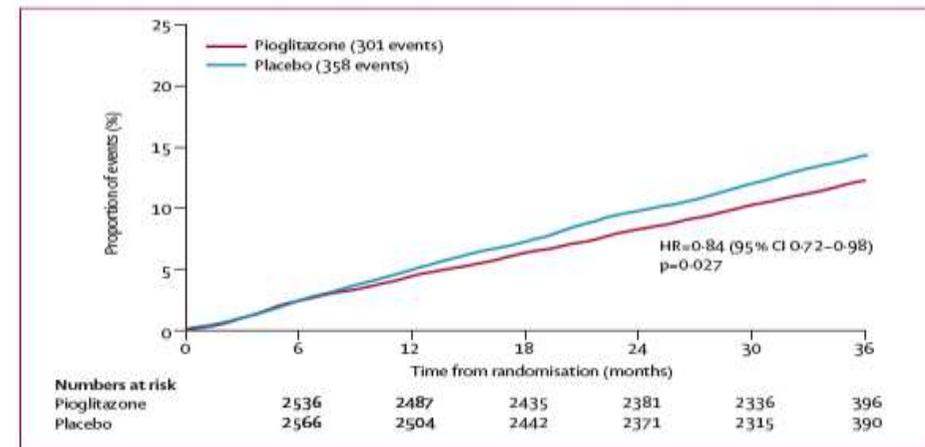


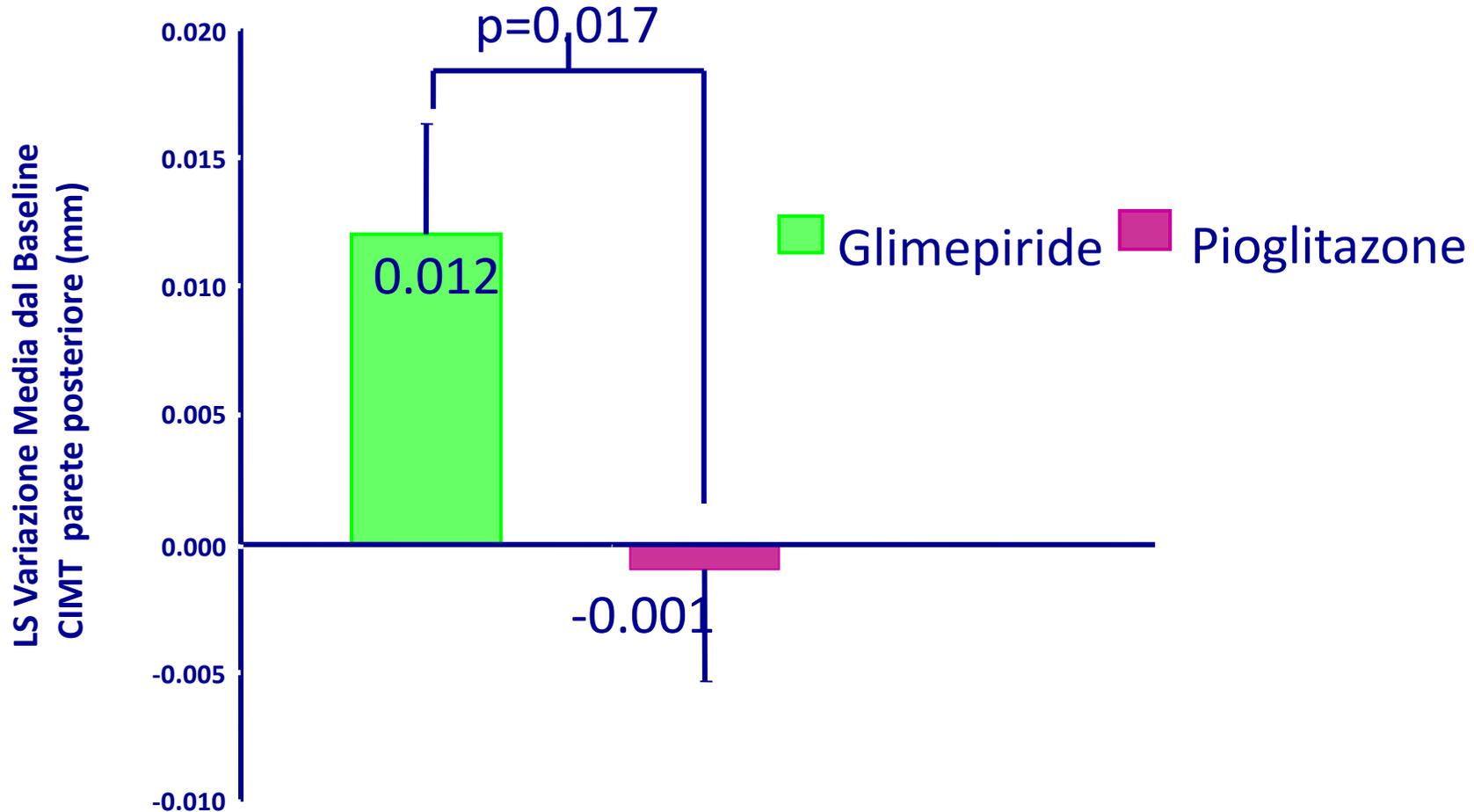
Figure 3: Kaplan-Meier curve of time to main secondary endpoint*

* Death from any cause, non-fatal myocardial infarction (excluding silent myocardial infarction), or stroke.

CHICAGO

Study Evaluating Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone

Variazione Media del CIMT



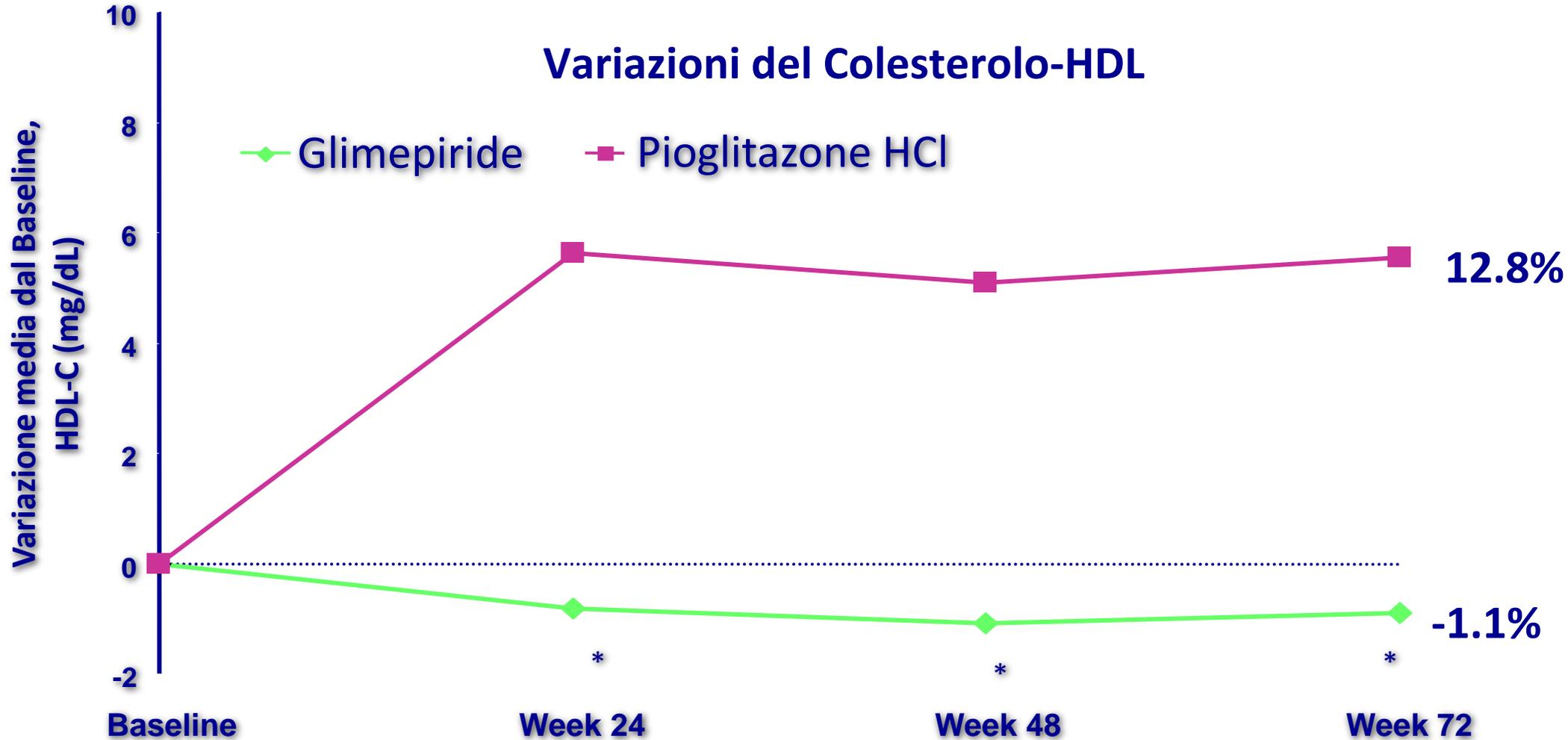
Baseline CIMT GLM (N=186)
LS Mean (SE) 0.779 (0.0085) mm

PIO (N=175)
0.771 (0.0085) mm

Differenza tra i gruppi, Final Visit
-0.013 (95% CI: -0.024,-0.002)

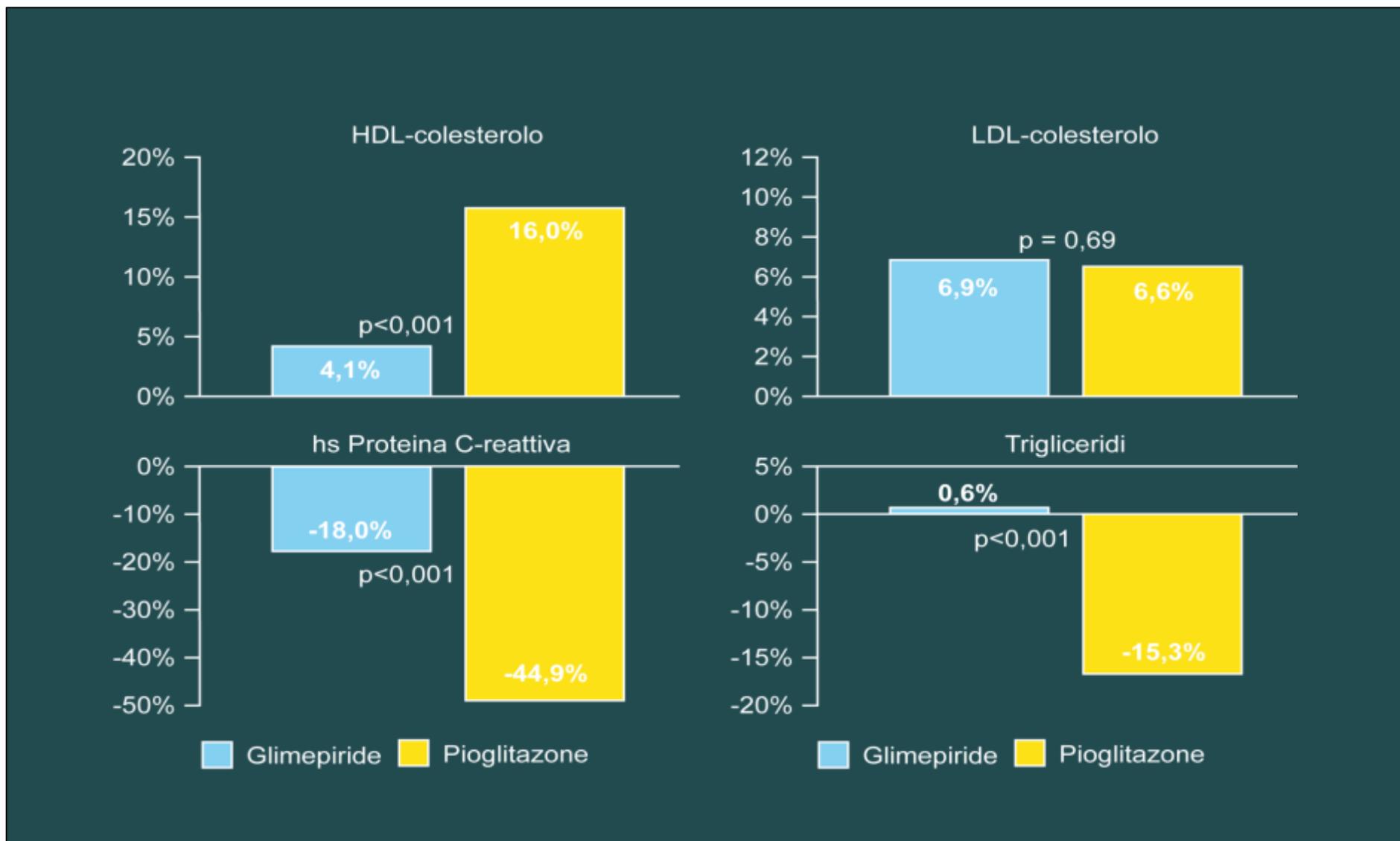
CHICAGO

Study Evaluating Carotid Intima-Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone

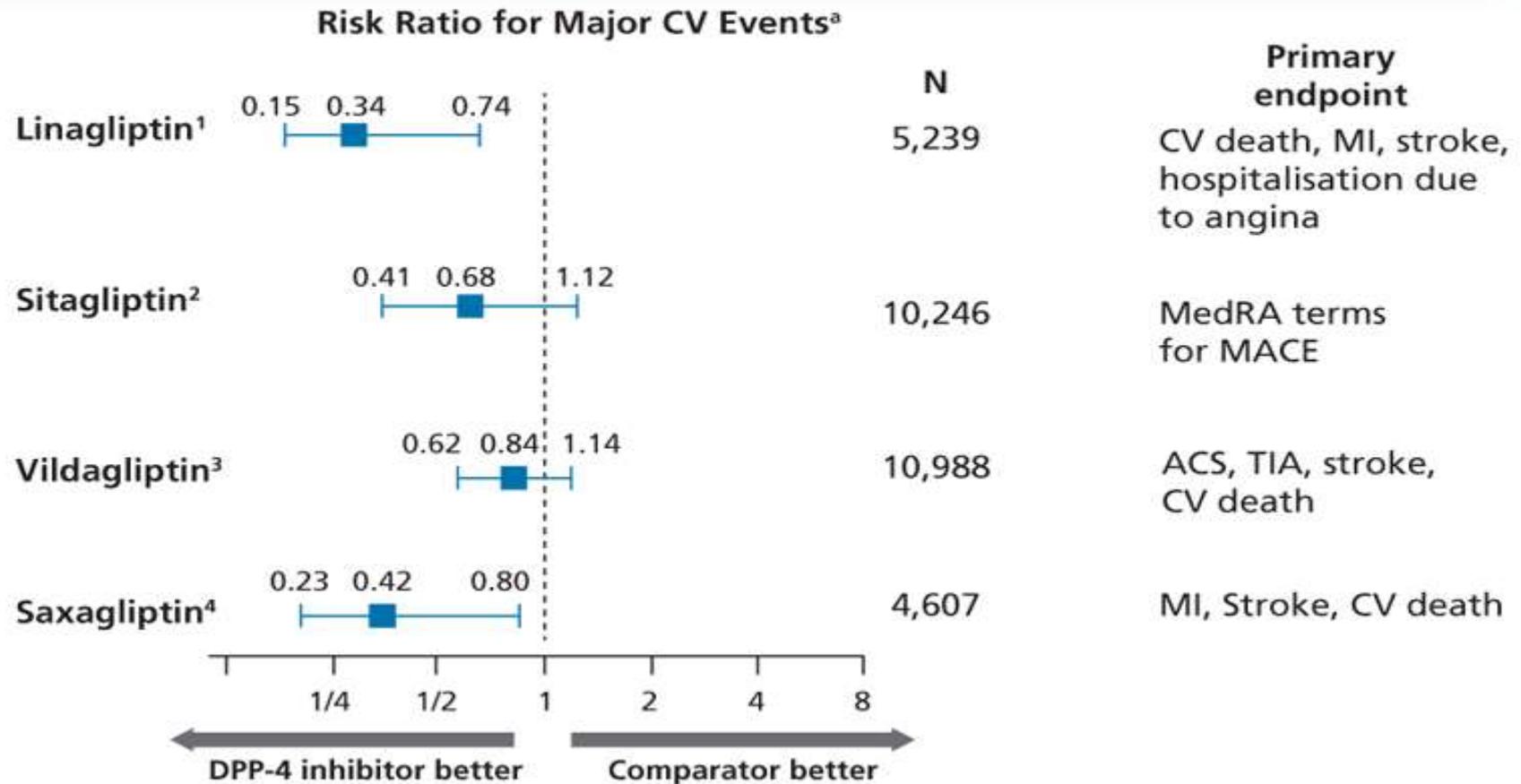


PERISCOPE

Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation

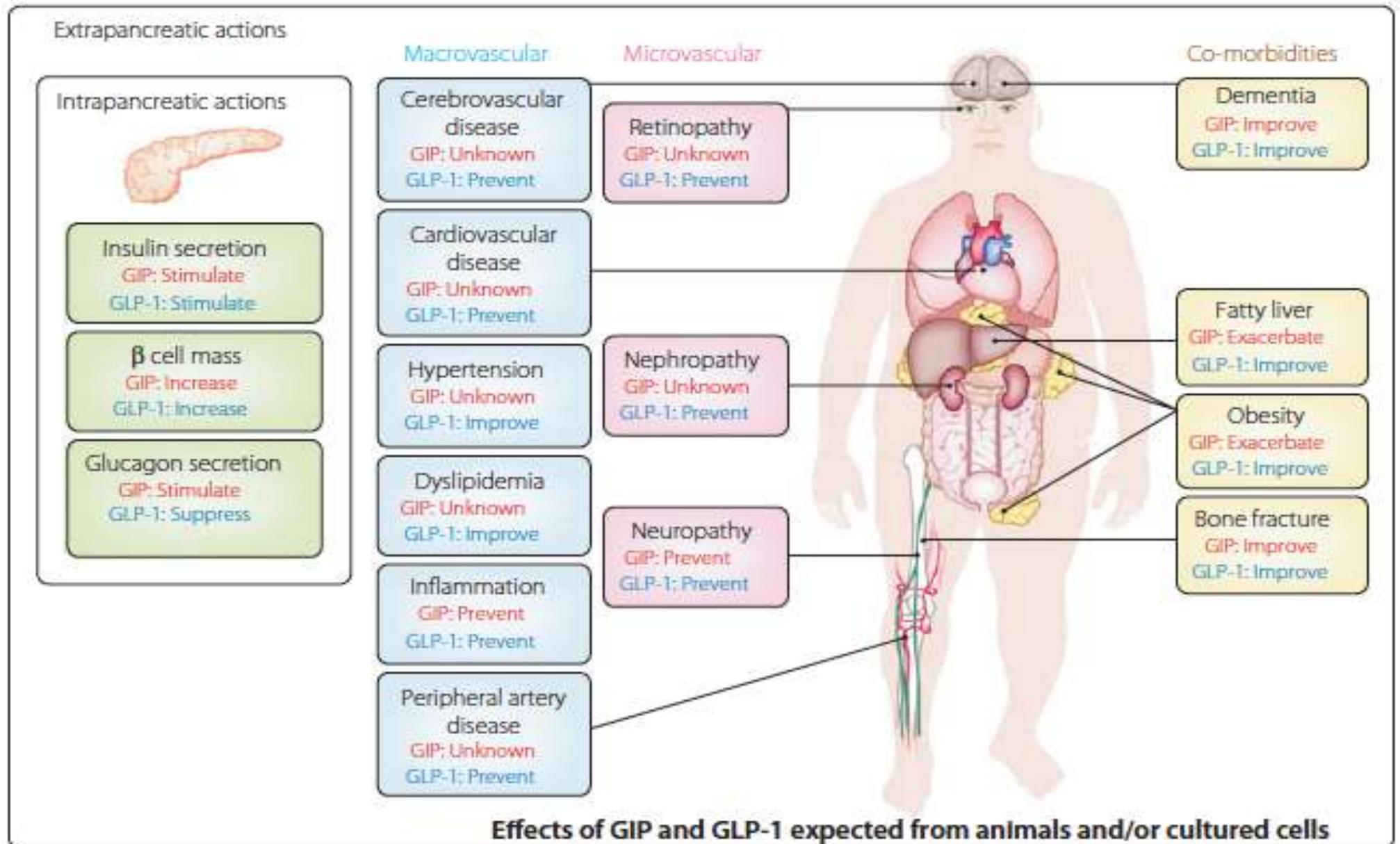


Meta-Analyses Examining CV Outcomes in Patients Treated With DPP-4 Inhibitors



^a Data shown are from multiple trials and cannot be compared.

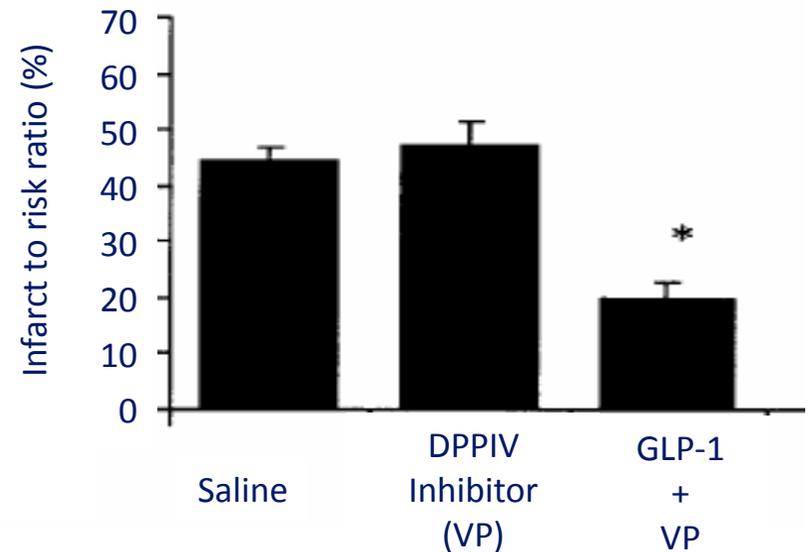
Effetti del GLP-1



GLP-1 protects against heart ischaemia/ reperfusion injury

- Rat model of ischaemia
- GLP-1 protection involved the induction of multiple pro-survival kinases
- Protection was abolished by GLP-1 receptor antagonist

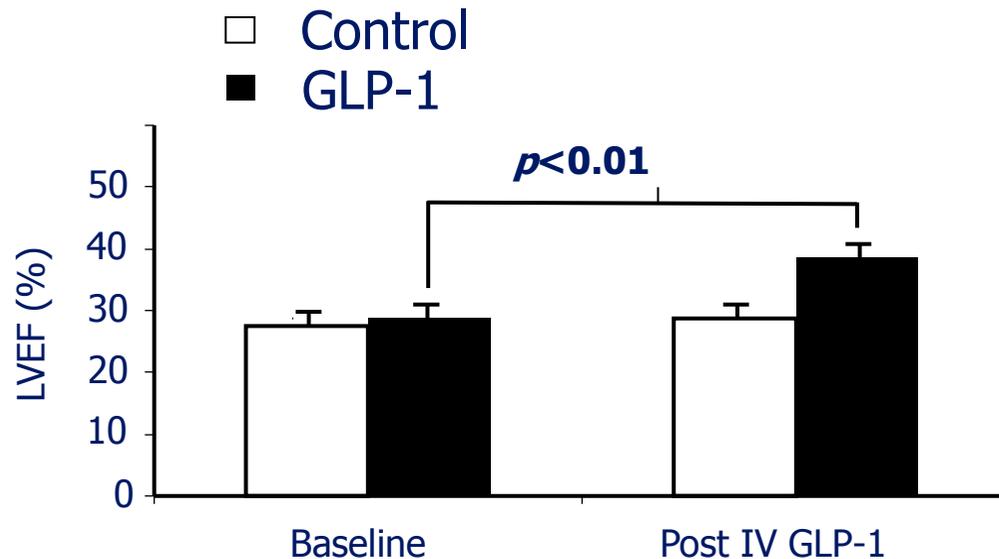
In vivo protection against MI



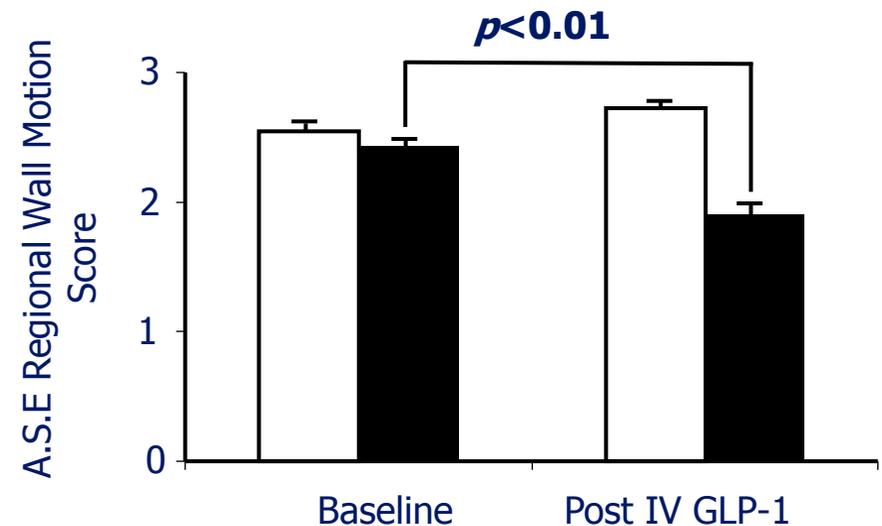
VP = valine pyrrolidide

Native GLP-1 improves left ventricular function in high-risk cardiac patients

Mean change (%) in Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)



Mean change in regional wall motion score



Mean \pm SEM.

Post IV GLP-1 = post 72-hour intravenous GLP-1 infusion

A.S.E. = American Society of Echocardiography

Sulfoniluree

Quali Problemi Nella Pratica Clinica?

- **Emivita lunga**
- **Effetto sulla secrezione indipendente dai valori glicemici**
- **Non riproducono la secrezione fisiologica**
- **Crisi ipoglicemiche**
- **Incremento ponderale**
- **Insuccesso secondario (secondary failure)**
- **Rischio cardiovascolare**

Controindicazioni all'uso dei TZD e rischi correlati

- **Insufficienza cardiaca**
- **Edema maculare ?**
- **Fratture ossee (in siti distali e nelle donne in post-menopausa)**
- **Lieve aumento del rischio di Ca vescicale**

Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment

N Engl J Med 370; 9 nejm.org february 27, 2014

The FDA and the EMA have explored multiple streams of data pertaining to a pancreatic safety signal associated with incretin-based drugs. Both agencies agree that assertions concerning a causal association between incretin-based drugs and pancreatitis or pancreatic cancer, as expressed recently in the scientific literature and in the media, are inconsistent with the current data. The FDA and the EMA have not reached a final conclusion at this time regarding such a causal relationship. Although *the totality of the data that have been reviewed provides reassurance*, pancreatitis will continue to be considered a risk associated with these drugs until more data are available; both agencies continue to investigate this safety signal.

Safety: MTC Risk

- Liraglutide and exenatide given once weekly are contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or MEN2 because of the occurrence of c-cell tumors in rodents. It is not known if these agents would cause c-cell tumors in humans, because human relevance could not be determined in clinical trials.
- The value of routine calcitonin and/or ultrasound monitoring is uncertain.

Safety: MTC Risk (cont)

- Patients with thyroid nodules or elevated serum calcitonin levels identified for other reasons should be sent to an endocrinologist.
- To monitor potential associations, report MTC to state cancer registry, regardless of treatment

Inibitori della DPP-IV:

Vantaggi clinici

- **Molto ben tollerati (effetti indesiderati simili al placebo) (vantaggio vs. metformina e acarbose)**
- **Bassa incidenza di ipoglicemie (vantaggio vs. secretagoghi e insulina)**
- **Non determinano incremento ponderale (vantaggio vs. secretagoghi, tiazolinedioni, insulina)**
- **Hanno effetti protettivi sulla beta cellula (vantaggio vs. secretagoghi)**
- **Hanno effetti neutri o favorevoli su fattori di RCV (vantaggio vs. secretagoghi)**

Inibitori DPP-IV

- **Migliorano il controllo glicemico**
- **Effetto neutro sul peso**
- **Bassa incidenza di ipoglicemie**
- **Riducono la pressione arteriosa**
- **Migliorano la lipemia postprandiale (in parte anche quella a digiuno)**
- **Riducono i markers di infiammazione**
- **Riducono lo stress ossidativo**
- **Migliorano la funzione endoteliale**
- **Riducono l'aggregazione piastrinica**
- **Sono riportati effetti positivi sul miocardio in pazienti con CVD**
- **Hanno effetti protettivi sulla beta-cellula**
- **Sono ben tollerati**

Inibitori della DPP-4: *Eventi Avversi*

	Inibitori DPP-4	Farmaco di confronto
Nasofaringiti	6.4%	6.1%
Cefalea	5.1%	3.9%
Infezioni tratto urinario	3.2%	2.4%
Nausea	2.6%	2.7%
Vomito	0.9%	1.5%
Diarrea	5.5%	5.0%
Pancreatiti	Casi isolati	
Carcinoma midollare	Non riportato	
Reazioni cutanee	Casi isolati	

Criteria di Scelta di un Farmaco per il Trattamento del Diabete

- **Efficacia nel ridurre la glicemia**
 - HbA1c
 - Variabilità glicemica (glicemie post-prandiali)
 - “Durability” (maggiore protezione beta-cellulare)
- **Capacità di intervenire sui meccanismi patogenetici della malattia**
- **Sicurezza (ipoglicemie, aumento di peso, altro)**
- **Effetti extraglicemici sulle complicanze croniche**
- **Tollerabilità**
- **Costo ?** ➤ **Costo/Efficacia**



Analisi economica applicata alle attività sanitarie

Costi diretti

Le risorse consumate nel fornire le prestazioni e quelle impiegate per contrastare gli eventuali effetti negativi da esse derivanti:

- **“sanitari” (diagnosi, terapia, riabilitazione)**
 - **“non sanitari” (risorse non sanitarie direttamente imputabili alla malattia)**
-
- **Incidono direttamente sulla spesa pubblica**
 - **Sono chiaramente identificabili da chi gestisce le risorse**
 - **Vengono percepiti, in misura variabile a seconda dei sistemi sanitari, anche dall’utente.**

Analisi economica applicata alle attività sanitarie

Costi indiretti

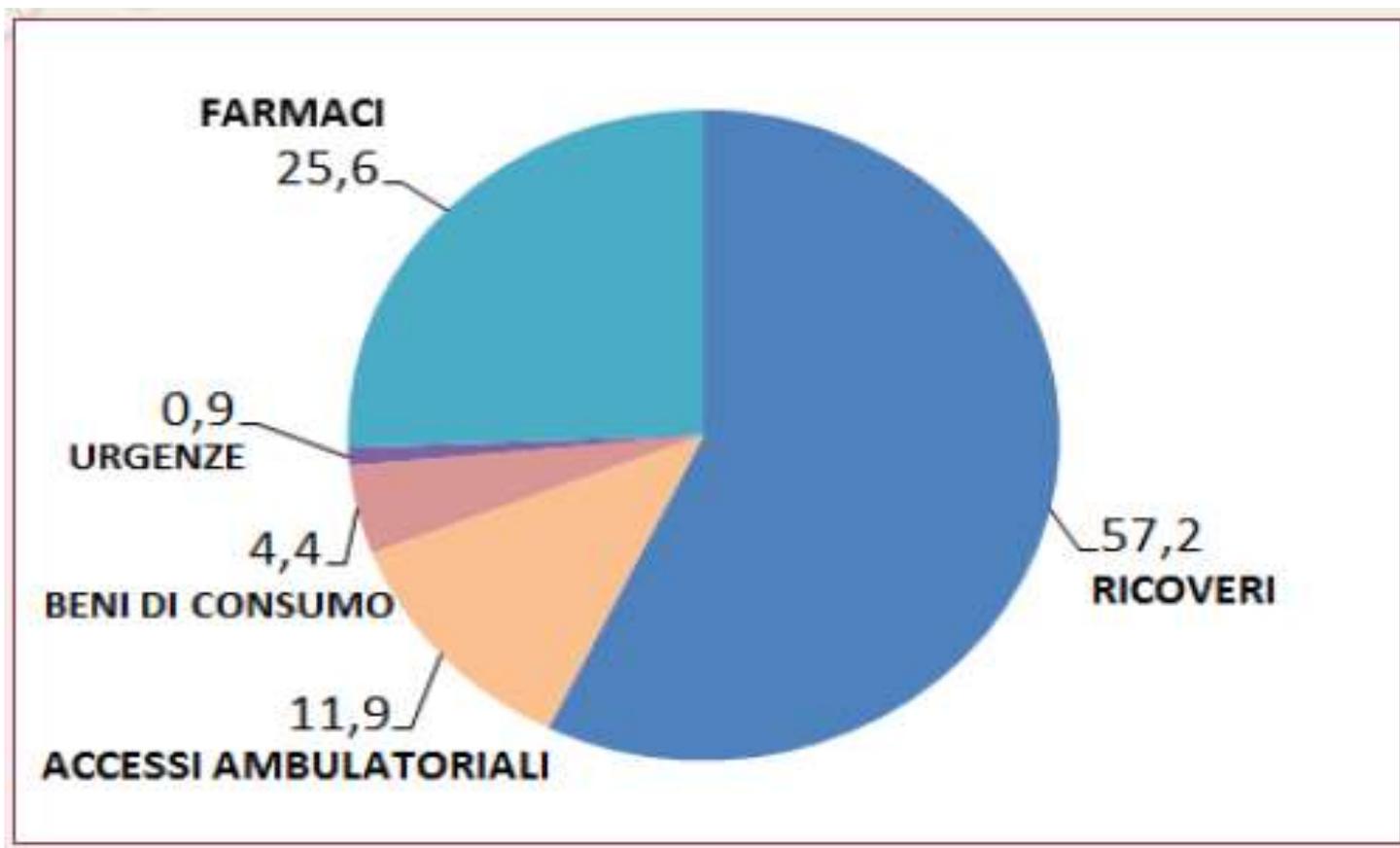
Mancati guadagni dei soggetti che usufruiscono degli interventi sanitari relativamente al tempo di inattività e/o

all'eventuale limitazione residua della capacità lavorativa, questi ultimi espressi come costi sostenuti dal paziente e dalla sua famiglia

Costi intangibili

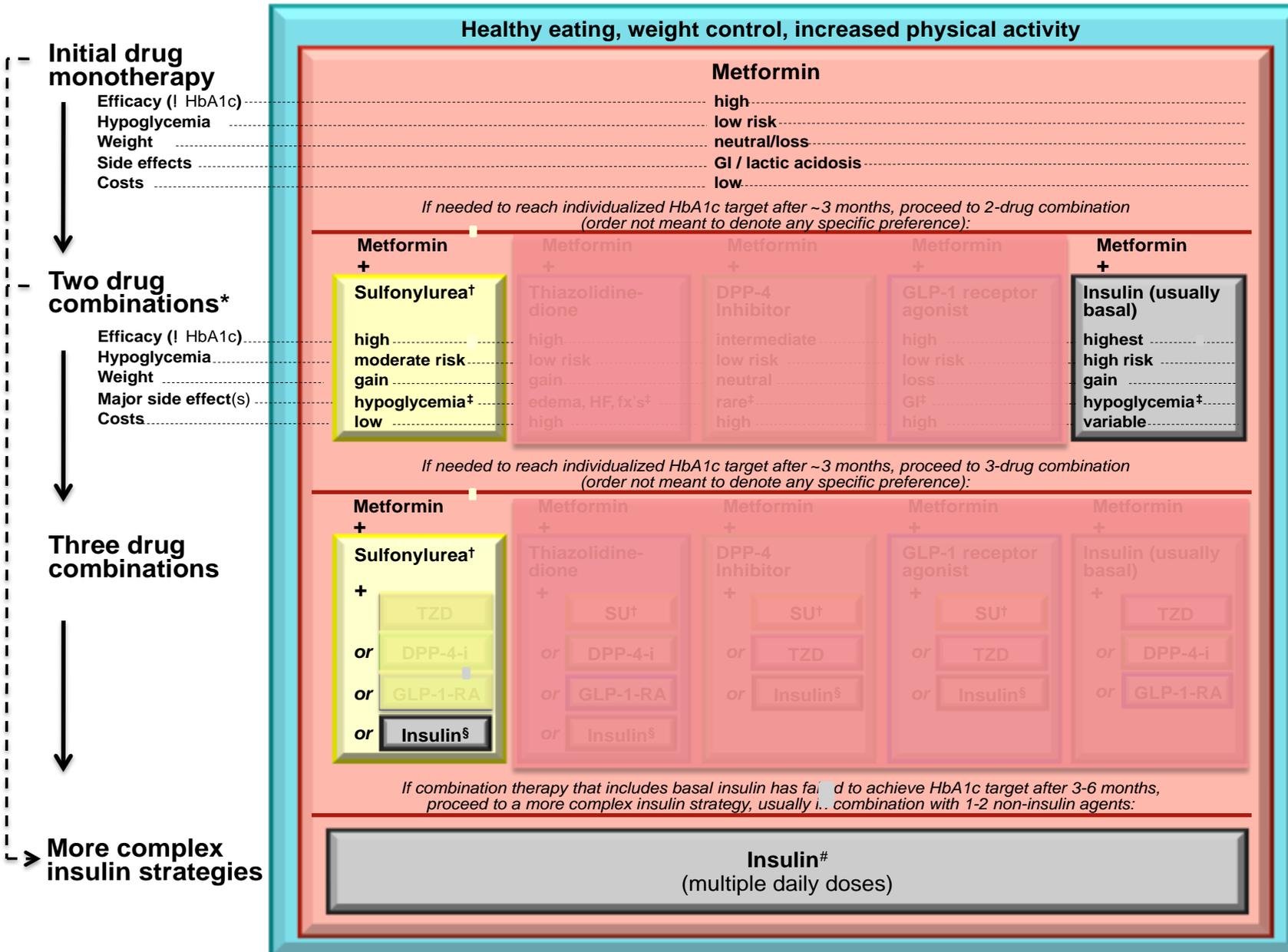
Sono riconducibili al peggioramento dello stato di salute, ma non misurabili direttamente (es. ansia, stress, dolore)

I costi del diabete in Italia



I ricoveri sono quasi il 60% della spesa per diabete e sono per la stragrande parte conseguenza delle sequele della malattia

Adapted Recommendations: When Goal is to Minimize Costs



I costi del diabete in Italia

Costi annui del solo farmaco a parità di efficacia

<i>Farmaco</i>	COSTO GLOBALE	posologia (cp /die)	n.ro Somn.	pr listino 1 cpr / 1 ui	sconto asl %	COSTO ANNUO
Metformina 1000	52,56	2		0,07	0	52,56
Competact	165,92	1		1	54,56	165,92
Glimepiride 2	25,81	1		0,07	0	25,81
Januvia	350,79	1		2,12	54,56	350,79
Repaglinide 0,5	69,57	2		0,1	0	69,57
Victoza	392,10	0,5	1	3,66	54,56	392,1
Humulin I	153,03	12	2	0,02	0	153,03
Lantus / Levemir	156,93	12	1	0,05	50	156,93
aghi BD 5mm	*****	*****	↑	0,23	66,31	*****

vs Glimepiride: **Pioglitazone** **+ 543 %**
 Sitagliptin **+ 1259 %**
 Liraglutide **+ 1419 %**

I costi del diabete in Italia

Costi annui con aggiunta accessi ambulatoriali

<i>Farmaco</i>	COSTO GLOBALE	costo medio per accesso	distanza in mesi tra due visite	acc/anno	COSTO ANNUO
		12,5			
Metformina 1000	86,90	12,5	12	1	12,50
Competact	200,26	12,5	12	1	12,50
Glimepiride 2	131,91	12,5	8	1,5	18,75
Januvia	397,62	12,5	6	2	25,00
Repaglinide 0,5	175,68	12,5	8	1,5	18,75
Victoza	451,44	12,5	4	3	37,50
Humulin I	363,67	12,5	6	2	25,00
Lantus / Levemir	367,56	12,5	6	2	25,00
Humalog	484,75	12,5	6	2	25,00

vs Glimepiride: Pioglitazone + 52 %

Sitagliptin + 202 %

Liraglutide + 242 %

I costi del diabete in Italia

Costi annui con aggiunta eventi ipoglicemici gravi

Farmaco	COSTO GLOBALE	Costo medio per giorno	Probab. evento	14% su 70000 ricoveri su 2 ric/paz	durata degenza	COSTI DIRETTI ANNO	COSTI INDIRETTI ANNO
							50% dei C. Diretti
				0,04			
Metformina 1000	86,90	603	0	0	0	0	0
Competact	200,26	603	0	0	0	0	0
Glimepiride 2	226,89	603	1	0,04	3	63,32	31,66
Januvia	397,62	603	0	0	3	0	0,00
Repaglinide 0,5	270,65	603	1	0,04	3	63,32	31,66
Victoza	451,44	603	0	0	3	0	0,00
Humulin I	553,61	603	2	0,07	3	126,63	63,32
Lantus / Levemir	557,51	603	2	0,07	3	126,63	63,32
Humalog	674,70	603	2	0,07	3	126,63	63,32

vs Glimepiride:

Pioglitazone

- 11.7 %

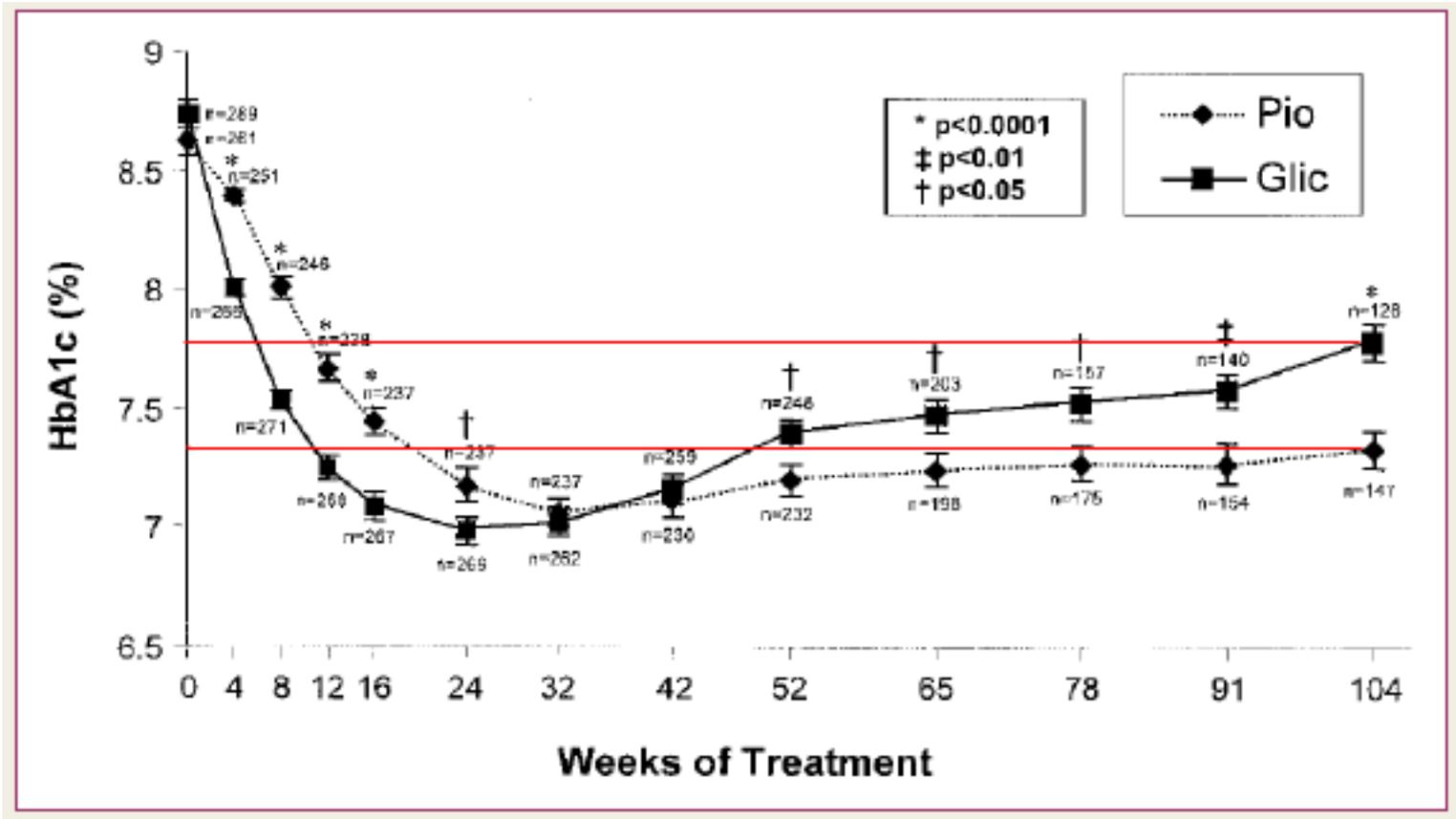
Sitagliptin

+ 75.2 %

Liraglutide

+ 99.0 %

Durability del trattamento con Pioglitazone versus Gliclazide



I costi del diabete in Italia

Costi annui con aggiunta durability

<i>Farmaco</i>	COSTO GLOBALE	COSTO MEDIO ANNO INSULINA	DIFFERENZA vs PIOGLITAZIONE	DURATA ANNI	% FAILURE	
Metformina 1000	86,90					0
Competact	200,26					0
Glimepiride 2	266,54	531,96	200,26	1,1	18	39,65
Januvia	397,62					0
Repaglinide 0,5	270,65					0
Victoza	451,44					0
Humulin I	553,61	*****				0
Lantus / Levemir	557,51	*****				0
Humalog	674,70	*****				0

vs Glimepiride:

- Pioglitazone** - **24.8 %**
- Sitagliptin** + **49.3 %**
- Liraglutide** + **69.5 %**

La durability maggiore consente di ritardare la cascata terapeutica che conduce all'insulinizzazione e quindi i costi ad essa correlati...

I costi del diabete in Italia

I costi di ospedalizzazione nel diabete aumentano di:

- **2,5 volte in presenza di sola microangiopatia**
- **2,7-3 volte in presenza di sola macroangiopatia**
- **5,5 volte in presenza di entrambe**

Il T²ARDIS ha anche evidenziato un aumento dei costi indiretti di 3,2 volte rispetto alla condizione di assenza di complicazione.

I costi del diabete in Italia

Modelli previsionali

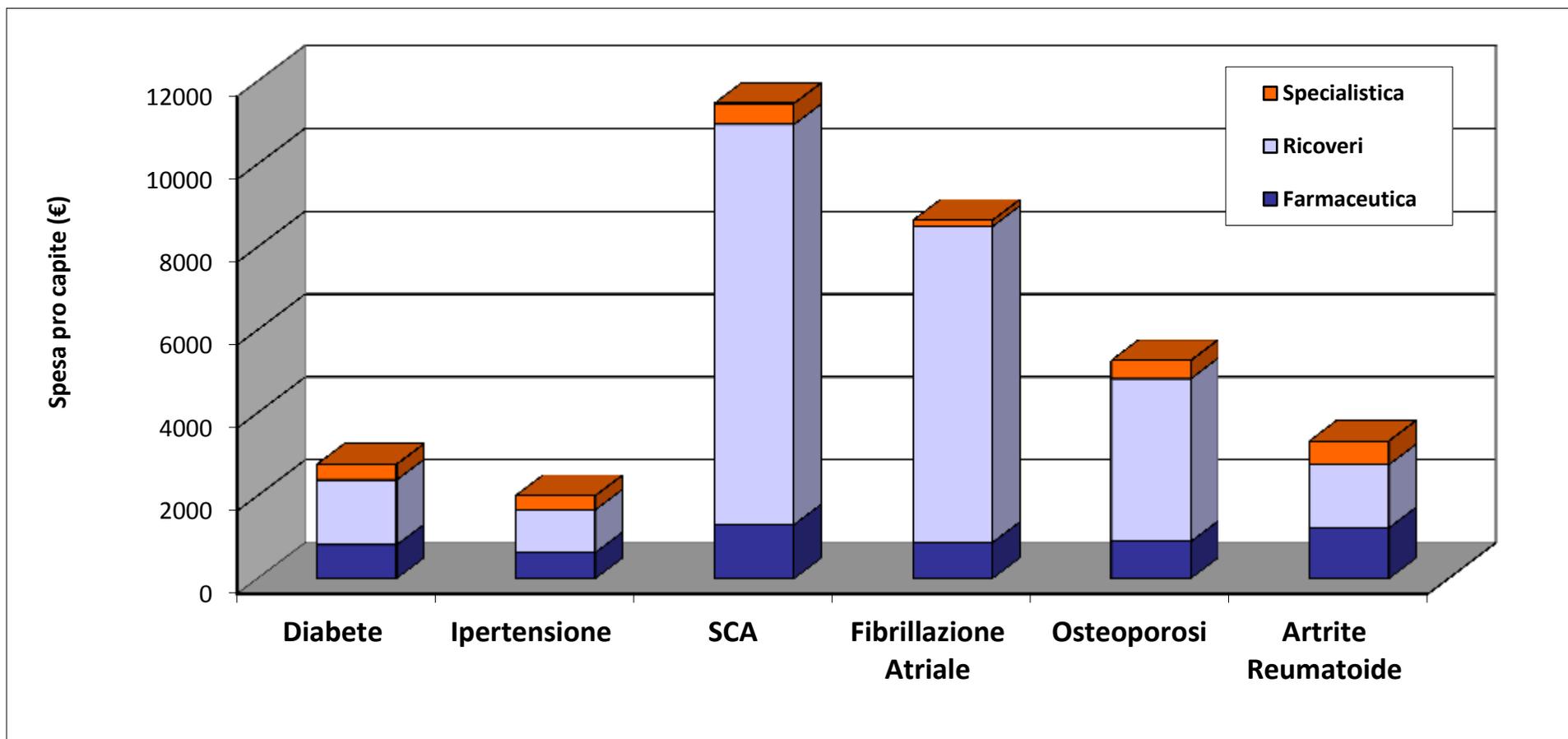
La riduzione dei costi per IMA su una popolazione di 10.000 soggetti in 20 anni:

- **9,5%** portando a target la sola glicata
- **20%** portando a target i soli lipidi
- **6%** portando a target la sola pressione
- **28%** perseguendo tutti e tre gli obiettivi clinici

Farmaci antidiabetici: spesa totale 2010 A-SSN e DDD (Fonte: OSMED, 2011)

Gruppo	Sottogruppo	Spesa totale (in milioni)	% su spesa classe A-SSN	DDD totali (in milioni)
Antidiabetici	Insuline e analoghi	306,5	2,4	230,2
	Altri ipoglicemizzanti orali	93,4	0,7	432,2
	Metformina	75,2	0,6	324,8
	Glitazoni da soli o in associazione	51,6	0,4	27,8
	Repaglinide	42,1	0,3	72,6
	Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	17,3	0,1	4,5

Costi assistenziali a confronto



I costi del diabete in Italia

- **I costi delle terapie farmacologiche non sempre corrispondono ai prezzi dei prodotti**
- **Considerando tutte le variabili, i farmaci innovativi, percepiti come più onerosi spesso non si rivelano tali**
- **Questi risultati sono evidenziabili su un arco temporale da zero a 24 mesi**

La terapia del Diabete di tipo 2: appropriatezza terapeutica e sostenibilità economica

Organizzazione di programmi educativi per medici sui trial

Istituzione di commissioni tecniche per la raccolta e revisione delle evidenze

Perseguire una politica di prevenzione delle complicanze del diabete per ridurre gli accessi al PS e i ricoveri evitabili

Politiche di controllo e razionalizzazione dei farmaci rispetto a determinate classi terapeutiche per ridurre l'ampia variabilità prescrittiva regionale e per singola ASL

Promozione e prescrizione di stili di vita a valenza preventivo-terapeutica (attività fisica abituale o l'osservanza di abitudini alimentari congruenti)

Sviluppo sperimentazioni gestionali di coordinamento tra la Medicina Generale e quella Specialistica per migliorare il monitoraggio e il controllo di questi pazienti

Attivazione studi osservazionali basati sui reali dati di utilizzo dei farmaci in pratica clinica tramite l'interrogazione e l'utilizzo di banca dati amministrative regionali/aziendali

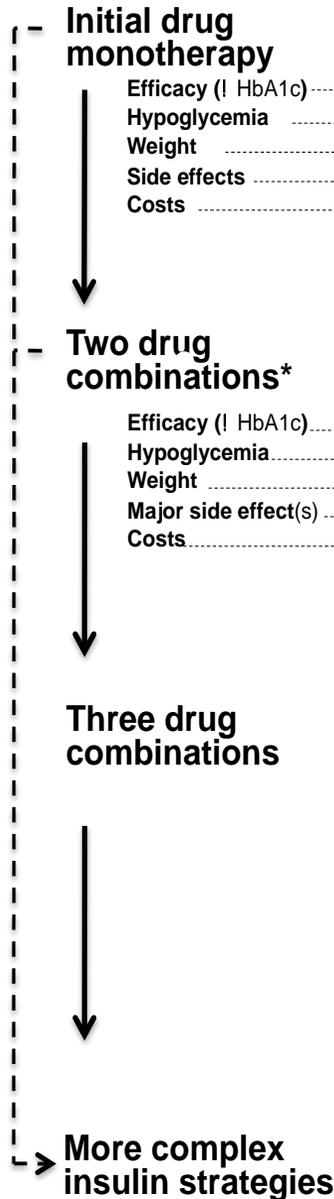
Incentivazioni legate al risultato oltre che al contenimento del costo immediato

Sostituzione dei piani terapeutici specialistici con un sistema di note che limitino la prescrivibilità dei farmaci più costosi

Appropriatezza Terapeutica

- Impostare la ***terapia per step successivi*** e valutare l'aumento fino alla dose massima consentita di ogni farmaco o l'associazione con altri antidiabetici

Antihyperglycemic Therapy: General Recommendations



Healthy eating, weight control, increased physical activity

	Metformin				
Efficacy (↓ HbA1c)	high				
Hypoglycemia	low risk				
Weight	neutral/loss				
Side effects	GI / lactic acidosis				
Costs	low				

If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

	Metformin + Sulfonylurea [†]	Metformin + Thiazolidinedione	Metformin + DPP-4 Inhibitor	Metformin + GLP-1 receptor agonist	Metformin + Insulin (usually basal)
Efficacy (↓ HbA1c)	high	high	intermediate	high	highest
Hypoglycemia	moderate risk	low risk	low risk	low risk	high risk
Weight	gain	gain	neutral	loss	gain
Major side effect(s)	hypoglycemia [‡]	edema, HF, f. a. s [‡]	rare	GI [‡]	hypoglycemia [‡]
Costs	low	high	high	high	variable

If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

	Metformin + Sulfonylurea [†]	Metformin + Thiazolidinedione	Metformin + DPP-4 Inhibitor	Metformin + GLP-1 receptor agonist	Metformin + Insulin (usually basal)
	+ TZD	+ SU [†]	+ SU [†]	+ SU [†]	+ TZD
or	DPP-4-i	DPP-4-i	TZD	TZD	DPP-4-i
or	GLP-1-RA	GLP-1-RA	Insulin [§]	Insulin [§]	GLP-1-RA
or	Insulin [§]	Insulin [§]			

If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA1c target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with 1-2 non-insulin agents:

	Insulin [#] (multiple daily doses)

Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico)

Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g/die

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti GI	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B (2)	1A	Elevato
A.R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	Elevato
Sulfonilurea o repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC (3)	3C (2)	1B	1B	1A	Basso
Pioglitazione	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	Medio
Acarbosio	1A	1D	Rari	2B	2B	3C	1C	Basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni GU	3C	2B	2B	1A	???
Insulina basale	1D	1A	Rari	1B	1A	1B	1A	Medio

Colori:

- effetto o parametro negativo o sconsigliato
- effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato
- effetto o parametro positivo o probabilmente positivo
- il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

Sigle: rappresentano il grado di evidenza (1-6) e di forza (A-E).

Appropriatezza

- L'appropriatezza va riferita alla *misura di quanto una scelta o un intervento diagnostico o terapeutico sia adeguato rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario*
- L'appropriatezza è una dimensione complessa, ridurla ai soli aspetti economici sembra troppo riduttivo e semplicistico, perché non si contempla la necessità di doverla valutare caso per caso, individualmente



GLYCEMIC CONTROL ALGORITHM

LIFESTYLE MODIFICATION (Including Medically Assisted Weight Loss)

ENTRY A1c < 7.5%

ENTRY A1c ≥ 7.5%

ENTRY A1c > 9.0%

MONOTHERAPY*

- ✓ Metformin
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ DPP4-I
- ✓ AG-I
- ⚠ SGLT-2 **
- ⚠ TZD
- ⚠ SU/GLN

If A1c > 6.5%
In 3 months add
second drug
(Dual Therapy)



DUAL THERAPY*

- GLP-1 RA ✓
 - DPP4-I ✓
 - TZD ⚠
 - ** SGLT-2 ⚠
 - Basal Insulin ⚠
 - Colesvelam ✓
 - Bromocriptine QR ✓
 - AG-I ✓
 - SU/GLN ⚠
- MET
or other
first-line
agent

If not at goal in 3
months proceed
to triple therapy



TRIPLE THERAPY*

- GLP-1 RA ✓
 - TZD ⚠
 - ** SGLT-2 ⚠
 - Basal Insulin ⚠
 - DPP4-I ✓
 - Colesvelam ✓
 - Bromocriptine QR ✓
 - AG-I ✓
 - SU/GLN ⚠
- 2ND LINE AGENT
+
MET
or other
first-line
agent

If not at goal in 3
months proceed
to or intensify
insulin therapy



NO SYMPTOMS

SYMPTOMS

DUAL
THERAPY
OR
TRIPLE
THERAPY

INSULIN
± OTHER
AGENTS

ADD OR INTENSIFY INSULIN

- * Order of medications listed are a suggested hierarchy of usage
- ** Based upon phase 3 clinical trials data

LEGEND

- ✓ = Few adverse events or possible benefits
- ⚠ = Use with caution

PROGRESSION OF DISEASE →



ALGORITHM FOR ADDING/INTENSIFYING INSULIN

START BASAL (long-acting insulin)

A1c < 8%

TDD
0.1–0.2 U/kg

A1c > 8%

TDD
0.2–0.3 U/kg

Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

- Fixed regimen: Increase TDD by 2 U
- Adjustable regimen:
 - FBG > 180 mg/dL: add 4 U
 - FBG 140–180 mg/dL: add 2 U
 - FBG 110–139 mg/dL: add 1 U
- If hypoglycemia, reduce TDD by:
 - BG < 70 mg/dL: 10% – 20%
 - BG < 40 mg/dL: 20% – 40%

Consider discontinuing or reducing sulfonylurea after basal insulin started (basal analogs preferred to NPH)

** Glycemic Goal:

- For most patients with T2D, an A1c < 7%, fasting and premeal BG < 110 mg/dL in the absence of hypoglycemia.
- A1c and FBG targets may be adjusted based on patient's age, duration of diabetes, presence of comorbidities, diabetic complications, and hypoglycemia risk.

Glycemic Control
Not at Goal**

INTENSIFY (prandial control)

Add GLP-1 RA
or DPP4-i

Add Prandial Insulin

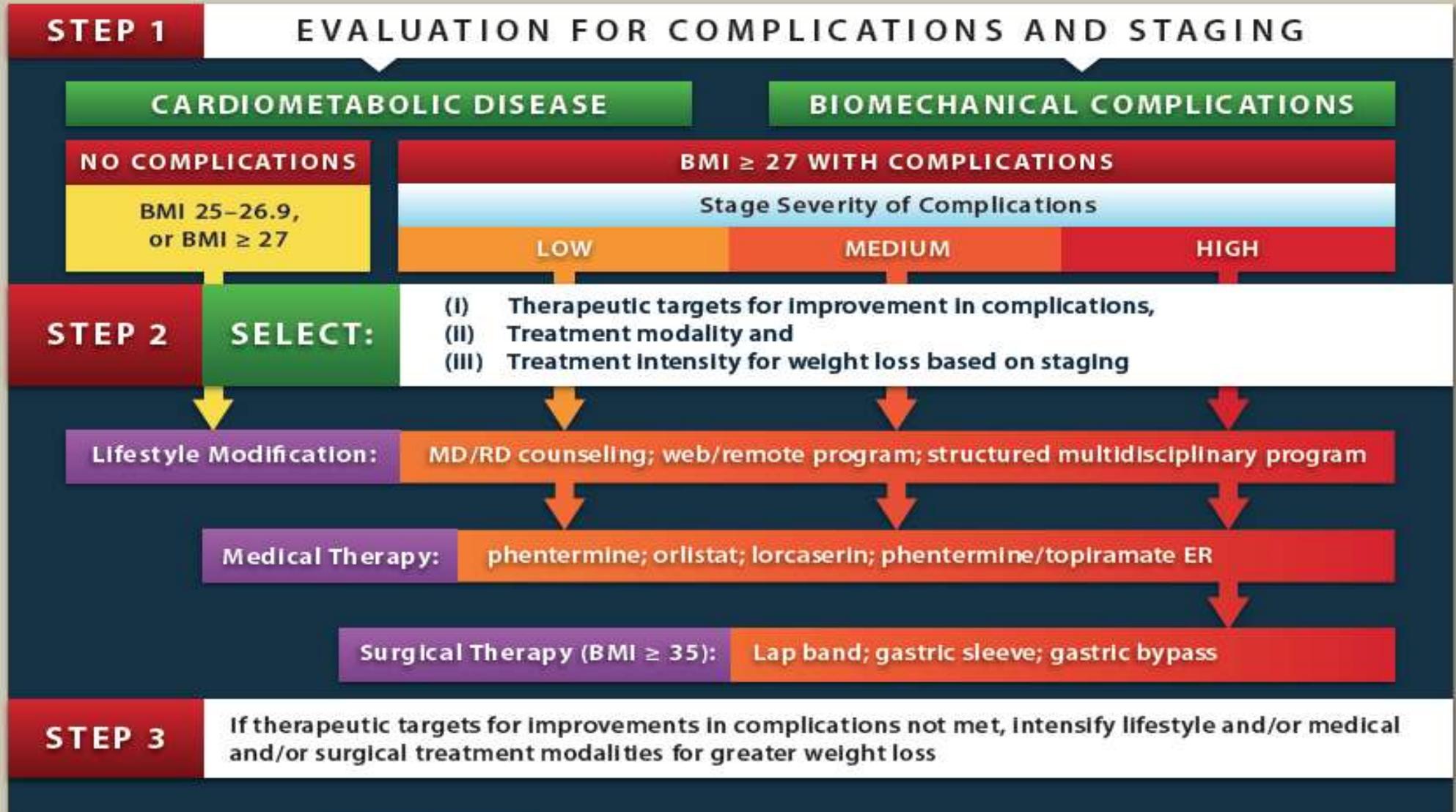
TDD: 0.3–0.5 U/kg
50% Basal Analog
50% Prandial Analog
Less desirable: NPH
and regular insulin or
premixed insulin

Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

- Increase basal TDD as follows:
 - Fixed regimen: Increase TDD by 2 U
 - Adjustable regimen:
 - FBG > 180 mg/dL: add 4 U
 - FBG 140–180 mg/dL: add 2 U
 - FBG 100–139 mg/dL: add 1 U
- Increase prandial dose by 10% for any meal if the 2-hr postprandial or next premeal glucose is > 180 mg/dL
- Premixed: Increase TDD by 10% if fasting/premeal BG > 180 mg/dL
- If fasting AM hypoglycemia, reduce basal insulin
- If nighttime hypoglycemia, reduce basal and/or pre-supper or pre-evening snack short/rapid-acting insulin
- If between meal daytime hypoglycemia, reduce previous premeal short/rapid-acting insulin



COMPLICATIONS-CENTRIC MODEL FOR CARE OF THE OVERWEIGHT/OBESSE PATIENT





CVD RISK FACTOR MODIFICATIONS ALGORITHM

DYSLIPIDEMIA

HYPERTENSION

THERAPEUTIC LIFESTYLE CHANGES (See Obesity Algorithm)

LIPID PANEL: Assess CVD Risk

Statin Therapy

IFTG > 500 mg/dL, fibrates, omega-3 ethyl esters, niacin

If statin-intolerant

Try alternate statin, lower statin dose or frequency, or add nonstatin LDL-C-lowering therapies

Repeat lipid panel; assess adequacy, tolerance of therapy

Intensify therapies to attain goals according to risk levels

RISK LEVELS	MODERATE	HIGH
	DM but no other major risk and/or age <40	DM + major CVD risks (HTN, Fam Hx, low HDL-C, smoking) or CVD*
	DESIRABLE LEVELS	DESIRABLE LEVELS
LDL-C (mg/dL)	<100	<70
Non-HDL-C (mg/dL)	<130	<100
TG (mg/dL)	<150	<150
TC/HDL-C	<3.5	<3.0
Apo B (mg/dL)	<90	<80
LDL-P (nmol/L)	<1200	<1000

If not at desirable levels:

Intensify TLC (weight loss, physical activity, dietary changes) and glycemic control; Consider additional therapy

To lower LDL-C:
To lower Non-HDL-C, TG:
To lower Apo B, LDL-P:

Intensify statin, add ezetimibe &/or colsevelam &/or niacin
Intensify statin &/or add OM3EE &/or fibrates &/or niacin
Intensify statin &/or ezetimibe &/or colsevelam &/or niacin

Assess adequacy & tolerance of therapy with focused laboratory evaluations and patient follow-up

* even more intensive therapy might be warranted

GOAL: SYSTOLIC ~130, DIASTOLIC ~80 mm Hg

ACEi or ARB

For initial blood pressure >150/100 mm Hg: Dual therapy

ACEi or ARB	+	Thiazide ✓
		Calcium Channel Blocker ✓
		β-blocker ✓

If not at goal (2-3 months)

Add β-blocker or calcium channel blocker or thiazide diuretic

If not at goal (2-3 months)

Add next agent from the above group, repeat

If not at goal (2-3 months)

Additional choices (α-blockers, central agents, vasodilators, spironolactone)

Achievement of target blood pressure is critical