

La scelta del farmaco: valutazione costo beneficio

Prof. G. Marchesini

Discussant

F. Pellicano

Diabetologia Ravenna

Healthy eating, weight control, increased physical activity

Initial drug monotherapy

- Efficacy (\downarrow HbA_{1c})
- Hypoglycemia
- Weight
- Side effects
- Costs

Metformin

- high
- low risk
- neutral/loss
- GI / lactic acidosis
- low

If needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~3 months, proceed to two-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Two-drug combinations^a

- Efficacy (\downarrow HbA_{1c})
- Hypoglycemia
- Weight
- Major side effect(s)
- Costs

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea ^b	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
high efficacy moderate risk hypoglycemia ^c weight gain hypoglycemia ^c low costs	high efficacy low risk hypoglycemia ^c weight gain edema, HF, Fx's ^c high costs	intermediate efficacy low risk hypoglycemia ^c neutral weight rare ^c high costs	high efficacy low risk hypoglycemia ^c weight loss GI ^c high costs	highest efficacy high risk hypoglycemia ^c weight gain hypoglycemia ^c variable costs

If needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~3 months, proceed to three-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Three-drug combinations

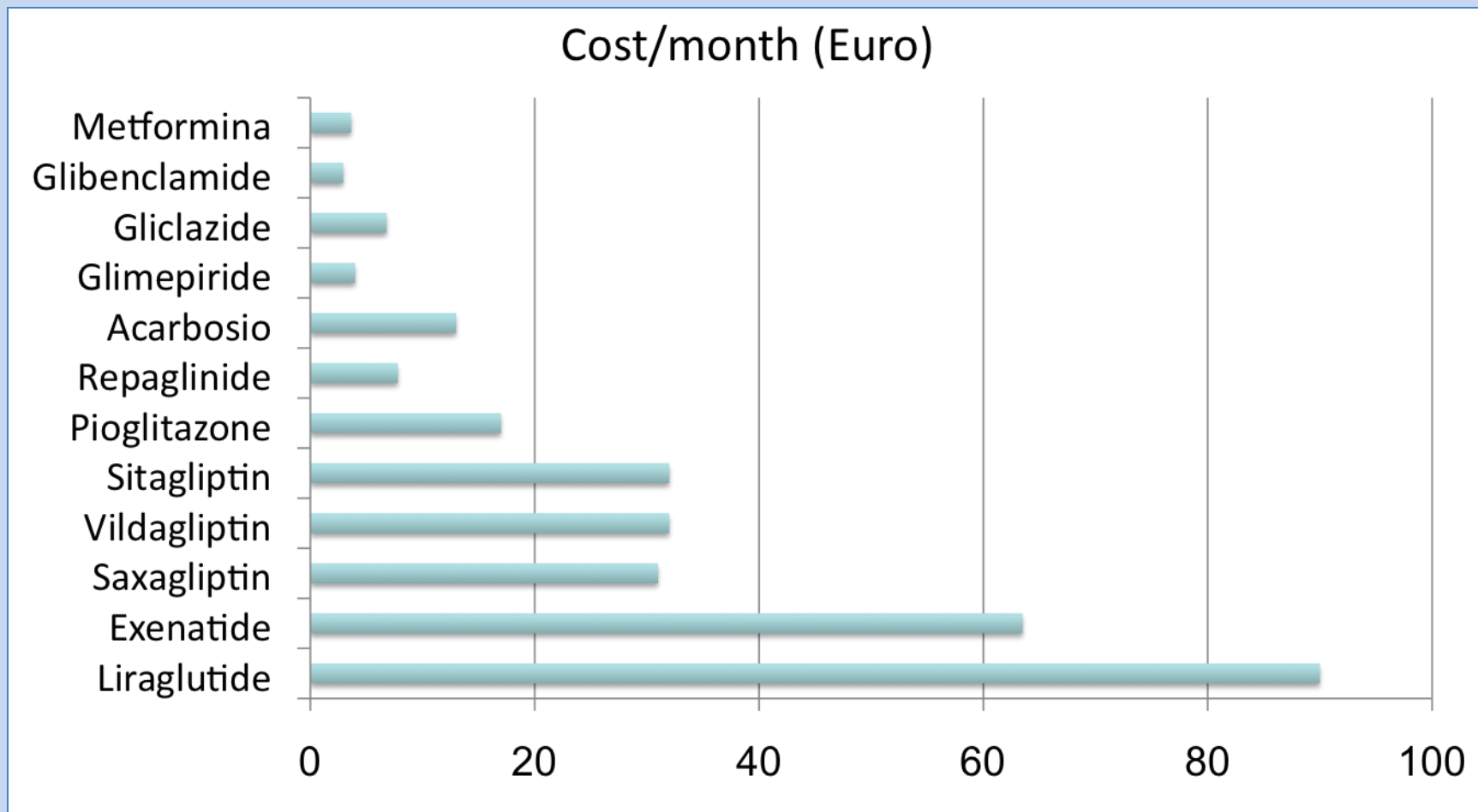
Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea ^b	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
+ TZD or DPP-4-i or GLP-1-RA or Insulin ^d	+ SU ^b or DPP-4-i or GLP-1-RA or Insulin ^d	+ SU ^b or TZD or Insulin ^d	+ SU ^b or TZD or Insulin ^d	+ TZD or DPP-4-i or GLP-1-RA

If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA_{1c} target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with one or two non-insulin agents:

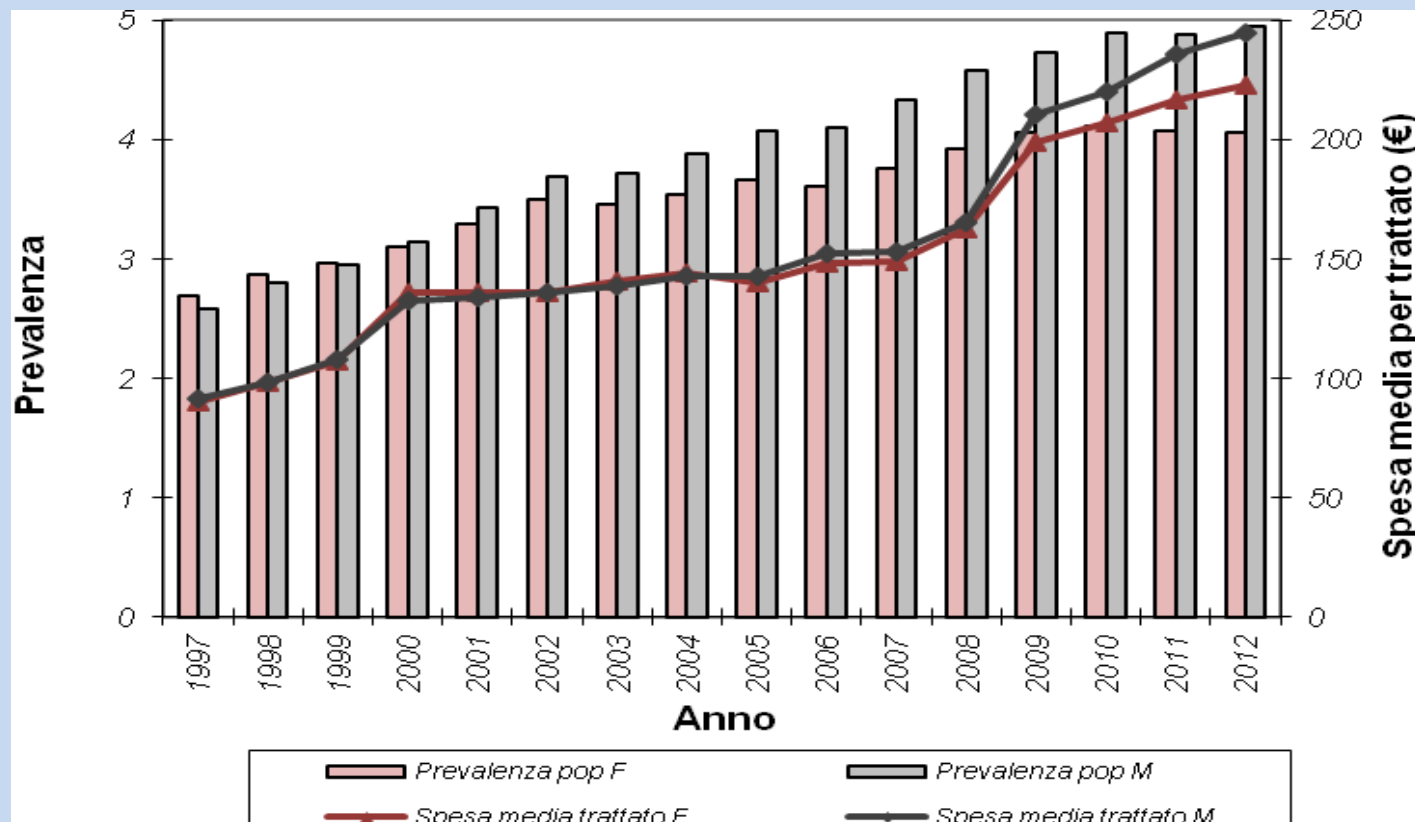
More complex insulin strategies

Insulin ^e (multiple daily doses)
--

Costo dei farmaci per DM2



Prevalenza del diabete farmaco-trattato: incremento nel periodo 1997-2012



Dati riferiti alle prescrizioni di circa 11 milioni di italiani

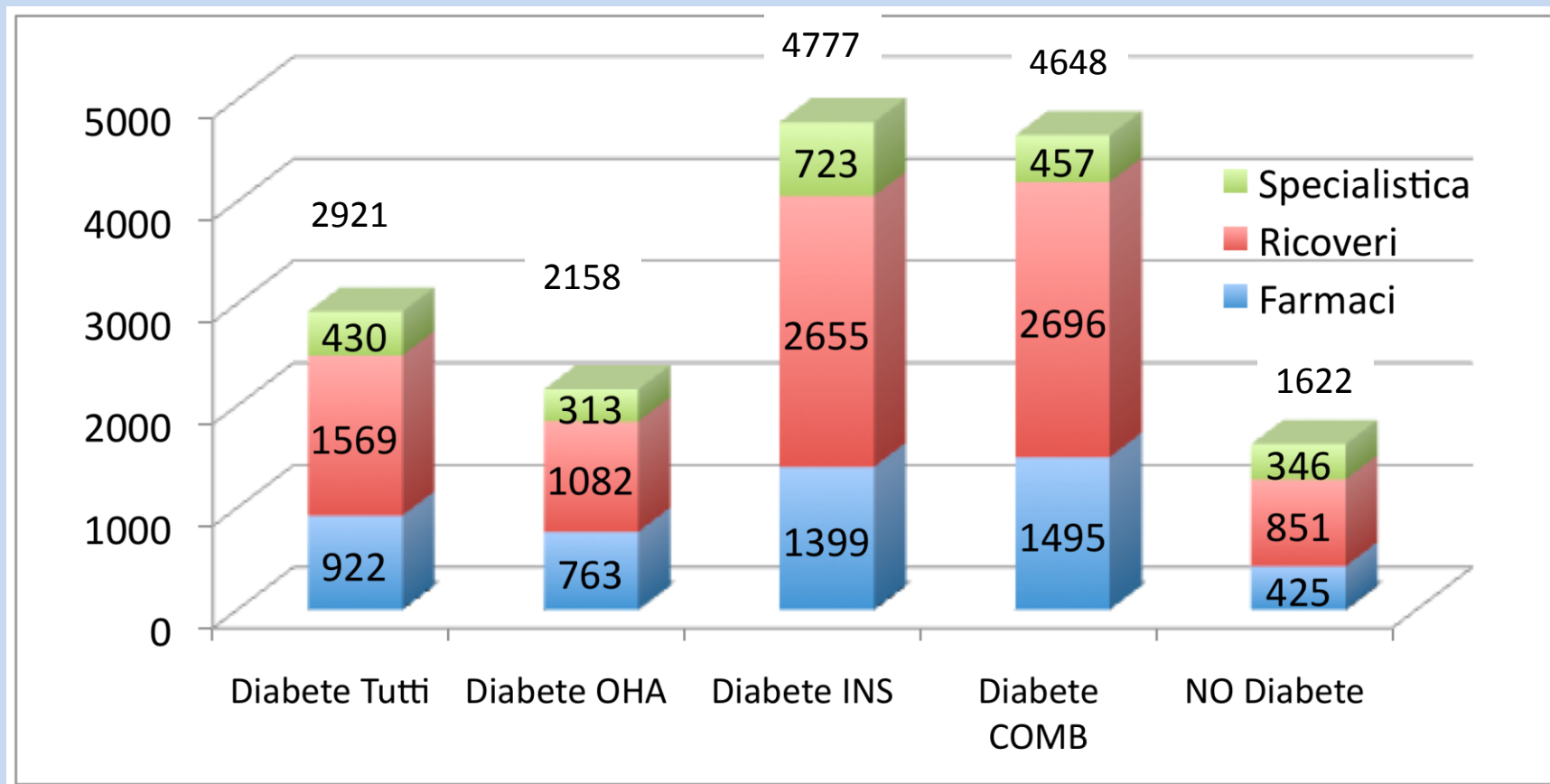
Prevalenza 1997-2012 (15 anni): +70%

Trattamento del DM2

MIGLIORE APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

% pazienti con:	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Variazione assoluta 2004-2011
HbA1c <=7.0%	39.0	39.9	40.9	44.6	44.2	43.6	43.6	43.8	+4.8
HbA1c >8.0%	34.9	33.3	32.2	28.9	28.7	28.2	27.6	27.2	-7.7

Costi diretti del DM - 2010



Linee guida terapeutiche / 5

Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete

Raccomandazione 1

Raccomandazione 1 - Sulfaniluree (compresa la repaglinide)

**Positiva
debole**

Nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 in terapia con metformina che necessitano di un secondo ipoglicemizzante, le sulfaniluree dovrebbero essere utilizzate nella maggior parte dei casi.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★☆☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



bilancio benefici/rischi favorevole

Indicatore di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso per le sulfaniluree è **almeno il 60%** delle persone con DM2 che a un trattamento in monoterapia con metformina aggiungono un secondo farmaco orale (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia).

Incidenza MET+SULF

anno in corso

≥ 60%

Incidenza MET+2° farmaco

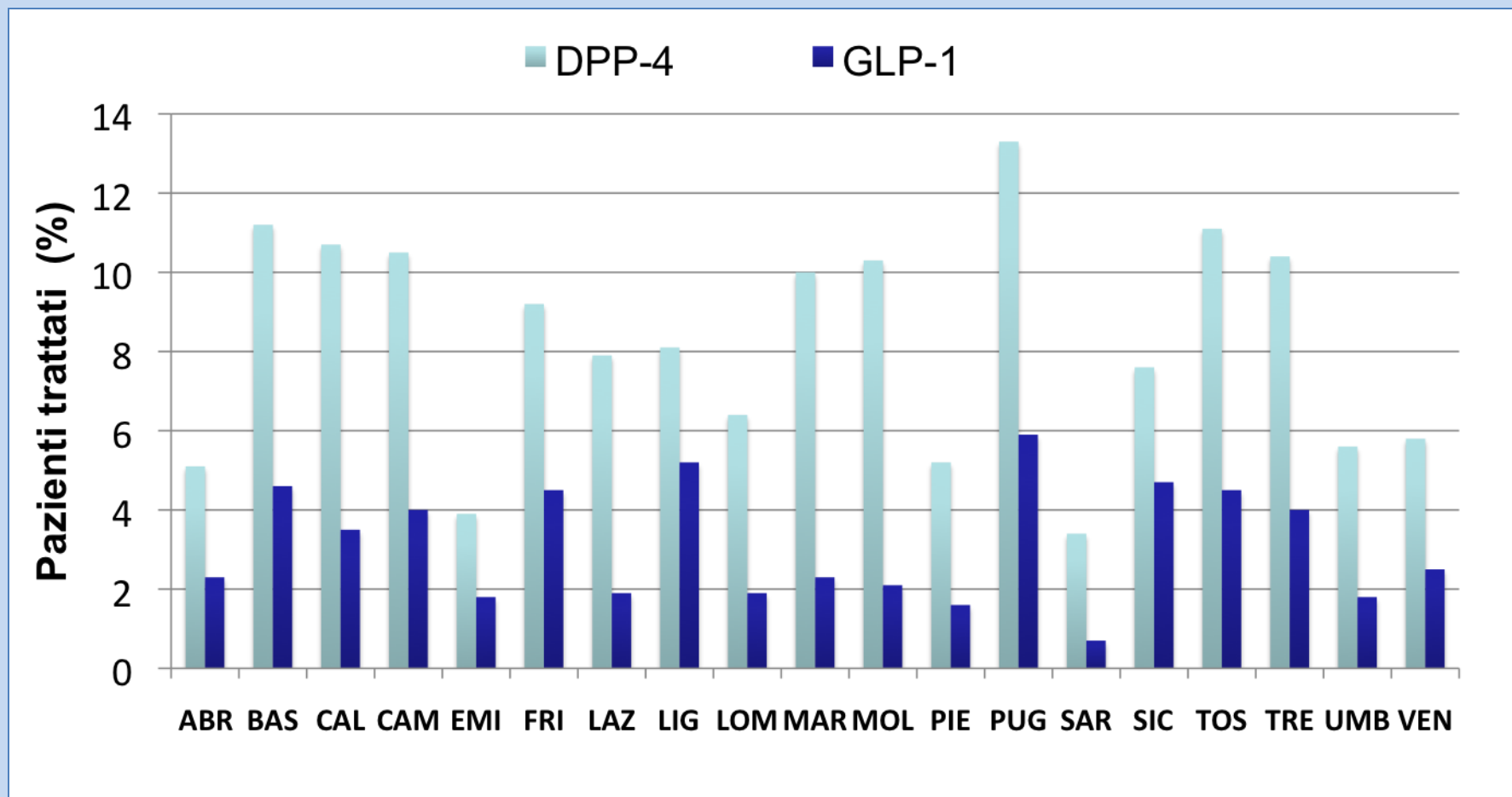
Raccomandazione 2

RAPPORTO RISCHIO- BENEFICIO FAVOREVOLE

Minor rischio ipoglicemico
IRC con clearance creatinina ridotta (VFG<30)
IRC grave

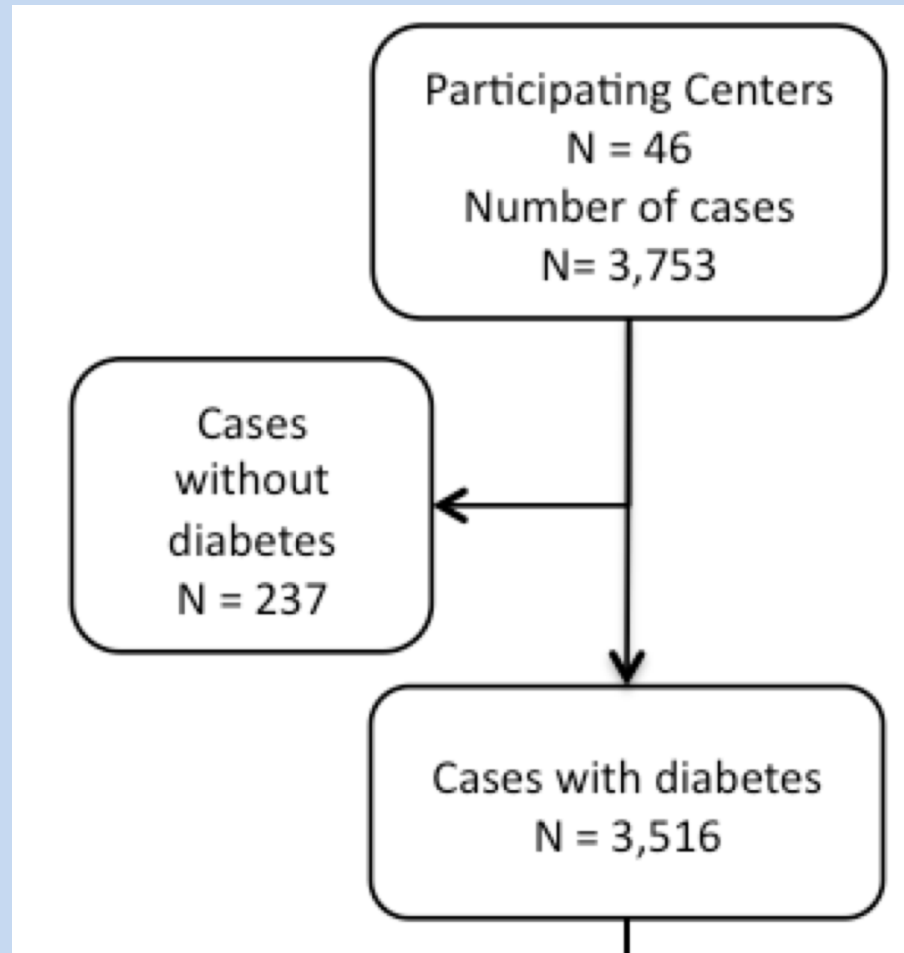
Incidenza MET+2° farmaco

Incretine – Dati regionali 2011



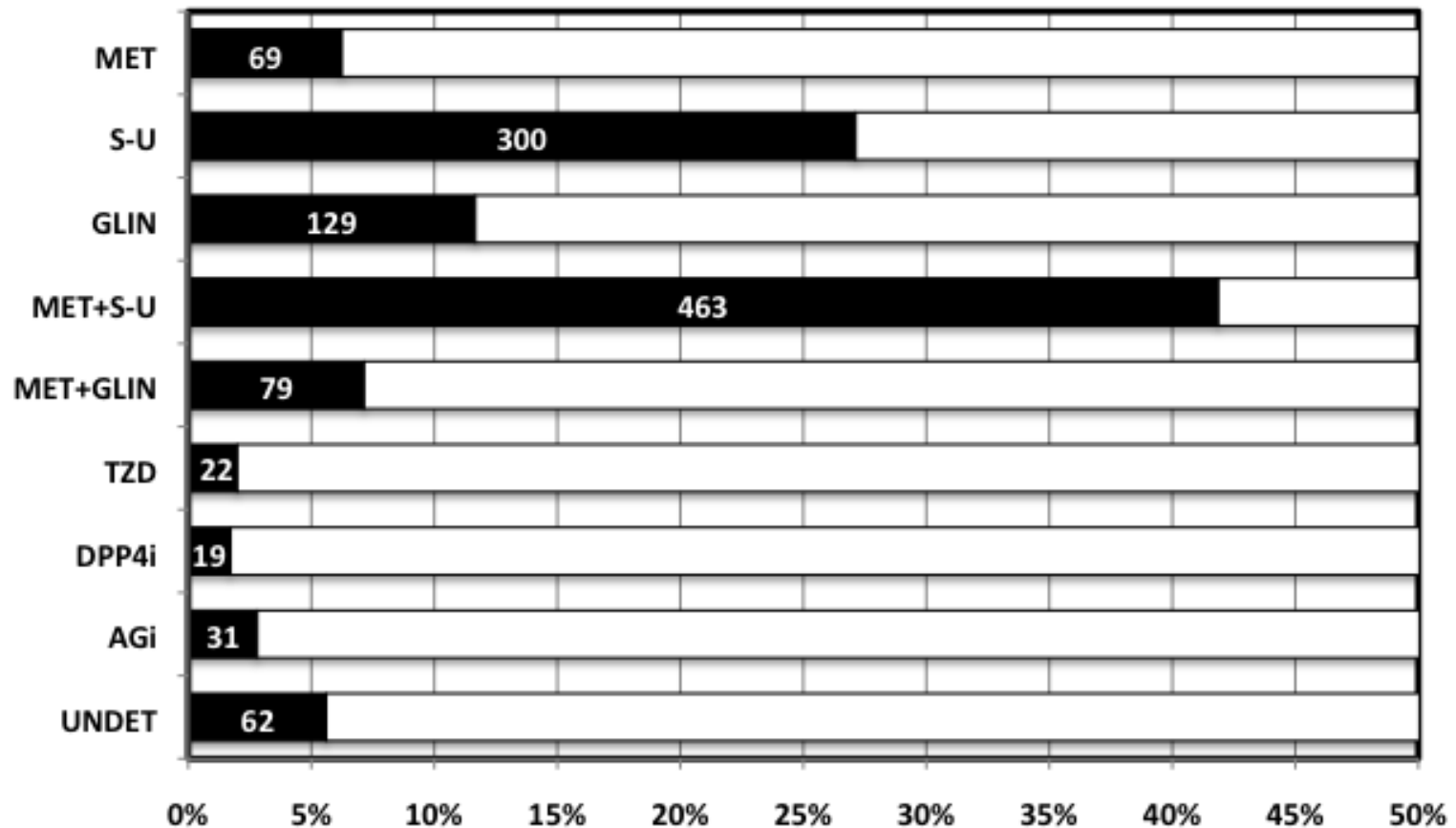
HYPOTHESYS - Flow chart

- Study coordinated by the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU)
- 46 EDs of general hospitals, an area of \approx 12 million inhabitants
- All cases attending the EDs for a hypoglycemic event from Jan 2011 to Jun 2012.
- ED databases were searched according to a pre-defined case report form (CRF), including age, gender, diagnosis of DM and comorbidities



HYPOTHESIS study

T2DM drugs in hypoglycemic events



Of note, among the 19 cases where DPP4i were recorded, 4 MET was present in 18, S-U in 11, repaglinide in 4, TZDs in 2, variably combined

Costi Ipoglicemia (gravi)

- **Costi diretti**

- Accessi in PS o ricoveri (1400-3200 euro/episodio)
 - Italia 15.000 accessi per coma ipoglicemico 2001-10
 - USA 380.00 visite in emergenza per anno
 - Durata dei ricoveri in MED > se ipoglicemie severa < 50 md/dl

- **Costi indiretti**

- Perdita di produttività
- Aumento consumo di risorse

- **Costi intangibili**

- Modifica del benessere psicosociale

Raccomandazione 3A

Commenti del gruppo di lavoro sull' utilizzo sulfaniluree

Atteggiamento prudente in soggetti con attività lavorativa
che può creare danno per se e per altri in caso di
ipoglicemia

Soggetti > 75 aa target di HbA_{1c} 7,5-8,5 %

Cautela in persone con ripetuti episodi di ipoglicemie o
episodio di ipoglicemia grave

3A

Sia
lito
ces
bila

Rac
rap

Ind
Rac
mar
no
gon
qua
più
mal
re il
cato
com

mel-
a ne-
ta un

su un

50%

c = 65
anno

Raccomandazione 3B

3B - Incretino-mimetici (in aggiunta alla monoterapia con metformina)

Sia i DPP4i sia i GLP-1a possono essere utilizzati nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 di **età superiore a 65 anni** solo quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante e l'associazione con una sulfanilurea presenta un bilancio benefici/rischi dubbio (*vedi commenti alla raccomandazione 1*).

Raccomandazione “positiva debole” formulata sulla base di evidenze di qualità molto bassa, e su un rapporto benefici/rischi definito favorevole dal GdL.

Raccomandazione 3B — Sulla base della raccomandazione formulata, ci si attende che **non oltre il 40%** delle persone con DM2 che aggiungono alla metformina DPP4i o GLP-1a (in quanto la monoterapia con metformina non è più sufficiente a controllare adeguatamente la malattia) abbia una età > 65 anni.

Prevalenza MET+INCR > 65 anni
anno in corso **≤ 40%**

Prevalenza MET+INCR

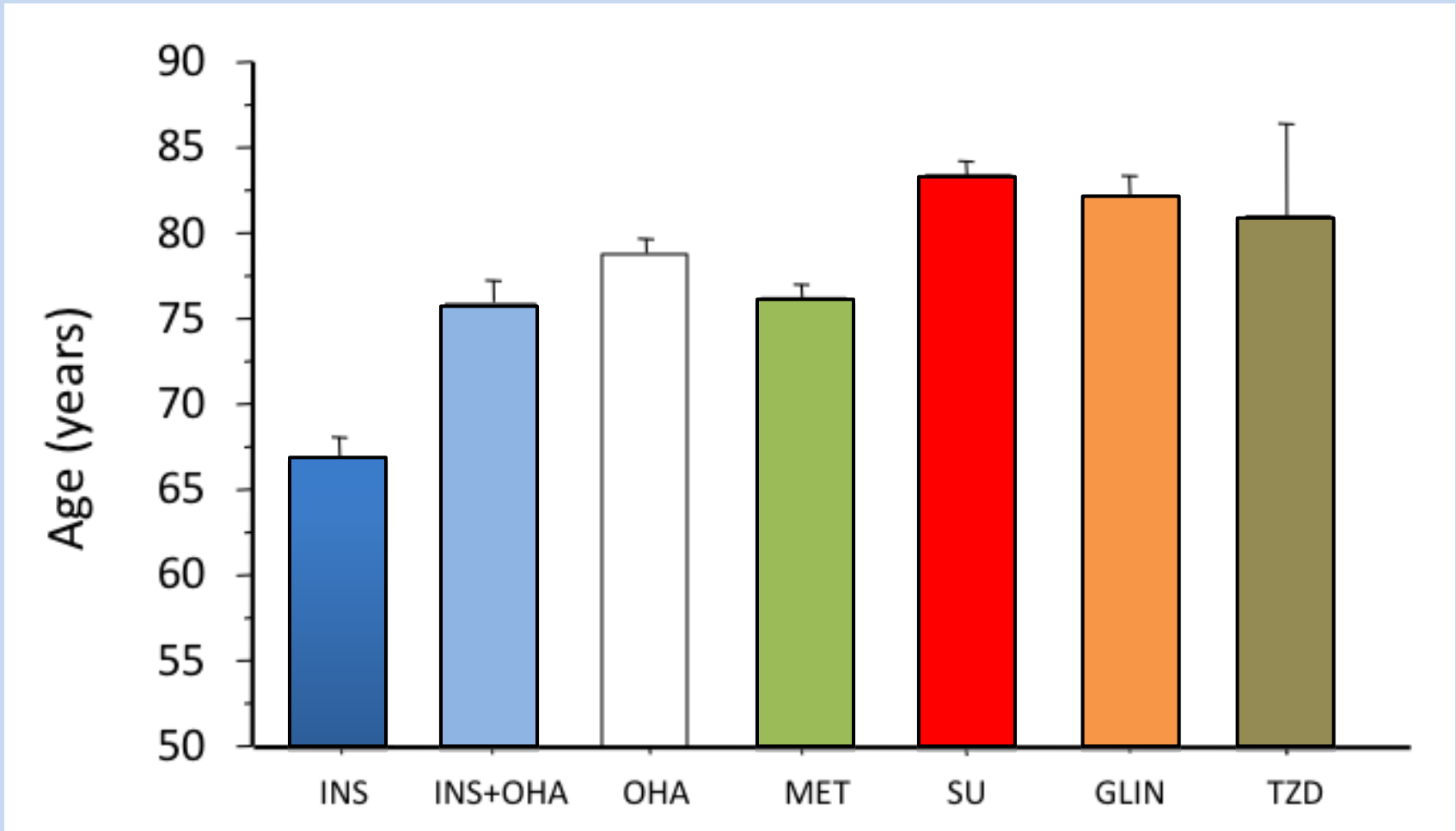
Trattamento del DM2

Tabella 4.3.7. Utilizzo delle diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti nel diabete di tipo 2 (anno 2011).

% pazienti trattati con:	Popolazione totale	Sesso		Durata del diabete				Classi di età			
		Femmine	Maschi	<=2 anni	2-5 anni	5-10 anni	>10 anni	<55 anni	55.0-64.9 anni	65.0-74.9 anni	>=75 anni
N	468.269	211.369	256.881	90.187	70.954	100.195	198.225	62.952	119.625	157.699	127.429
metformina	65.5	65.4	65.7	67.0	69.2	69.9	61.5	76.4	74.9	66.9	49.9
sulfaniluree	40.3	40.1	40.6	29.8	38.4	45.1	43.6	37.3	41.6	41.9	38.7
glinidi	9.3	9.2	9.3	5.4	8.1	10.0	11.0	4.7	6.7	9.2	13.9
acarbose	2.7	2.9	2.6	1.8	2.2	2.7	3.4	2.0	2.5	2.9	3.1
glitazonici	2.4	2.2	2.5	1.4	2.4	2.9	2.6	2.9	3.0	2.6	1.4
inibitori del DPP-IV	7.1	6.7	7.4	5.4	8.0	9.2	6.4	10.9	10.0	6.7	2.9
agonisti del GLP-1	2.6	2.7	2.5	1.9	2.7	3.3	2.5	5.0	3.5	1.9	1.4
insulina rapida	24.2	26.2	22.6	10.6	12.1	16.3	38.6	19.9	20.1	24.0	30.4
insulina basale	22.3	23.5	21.2	9.3	11.0	15.9	35.3	20.1	20.8	22.6	24.3
insulina intermedia	0.6	0.6	0.5	0.2	0.2	0.4	0.9	0.2	0.3	0.6	1.0
insulina premiscelata	0.7	0.8	0.6	0.2	0.3	0.4	1.2	0.3	0.4	0.6	1.2
Schema:											
dieta	6.2	5.7	6.6	14.2	8.7	5.5	1.9	6.9	6.3	6.2	5.8
monoterapia orale	27.5	26.7	28.1	43.3	38.8	30.4	14.8	30.4	28.3	26.6	26.3
dual oral	25.8	25.3	26.3	22.4	26.8	29.9	25.1	23.6	26.4	27.5	24.3
>=triple oral	6.8	6.4	7.2	4.1	6.8	8.7	7.0	8.7	9.0	6.8	3.8
GLP1+altro	2.6	2.7	2.5	1.9	2.7	3.3	2.5	5.0	3.5	1.9	1.4
ipo+ins	15.6	17.1	14.3	5.7	7.6	11.7	24.8	15.0	15.7	16.1	15.1
solo ins	15.6	16.2	15.2	8.4	8.5	10.5	23.9	10.5	10.9	14.9	23.4

HYPOTHESIS study

Age of subjects attending EDs for a hypo event



- elevato rischio ipoglicemico
- ripetuti episodi ipoglicemici
- pregresso episodio di ipoglicemia grave

Considerazioni sulla scelta del farmaco

I DPP-4i andrebbero preferenzialmente considerati:

- quando le sulfaniluree non sono raccomandate (vedi "*Raccomandazione 1*") o risultano non tollerate (ipoglicemia)
- prima di ricorrere ad un trattamento iniettivo (insulina o GLP-1a) o ad altre opzioni terapeutiche (glinidi, acarbose, pioglitazone)
- nei casi in cui la terapia iniettiva, se pur indicata, non è attuabile per ragioni cliniche/gestionali

I GLP-1a andrebbero preferenzialmente considerati:

- quando le sulfaniluree non sono raccomandate (vedi "*Raccomandazione 1*") o risultano non tollerate (ipoglicemia)
- in persone affette da DM2 con BMI ≥ 35 , per sfruttarne gli effetti favorevoli sul peso
- quando, per ragioni cliniche, non si ritiene di ricorrere alla insulina

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Approach to management of hyperglycemia:

