

Roma, 22 Luglio 2014

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)  
Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS)  
Via del Tritone 181  
00187 Roma

p.c. Prof. Luca Pani  
Direttore Generale  
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)  
Via del Tritone 181  
00187 Roma

**Oggetto:** *Riflessioni in merito alla risposta della CTS del 24/06/2014 alla nota SID/AMD del 19/02/2014*

Gentili Membri della CTS,

Vi ringraziamo per la cortese risposta alla nostra nota di qualche mese fa. Ci permettiamo di farvi pervenire alcune nostre ulteriori riflessioni, nella speranza di poter eventualmente avere anche la possibilità di presentarle, con maggiori dettagli, anche di persona in una nuova audizione presso di voi.

Abbiamo molto apprezzato l'apertura della CTS di AIFA su almeno uno dei punti che avevamo sollevato: l'opportunità di reintrodurre la rimborsabilità dell'associazione fra incretine e insulina basale. Al di là della letteratura, ulteriormente arricchitasi negli ultimi mesi come voi stessi avete sottolineato (vedi anche una recente metanalisi di *Goldenberg – Curr Med Res Opin 2013*), crediamo che una forte motivazione a sostegno di questo regime terapeutico sia di natura economica. Nella maggior parte dei casi l'alternativa all'associazione incretina+insulina basale è la terapia insulinica basal-bolus che, sommando il prezzo di rimborso del farmaco al prezzo di rimborso dei dispositivi (strisce per il monitoraggio glicemico, lancette e aghi), costa non meno di 600 euro in più all'anno per paziente rispetto all'associazione insulina basale+inibitore DPP-4 e non meno di 200 euro in più all'anno se confrontata con l'associazione insulina basale+agonista recettoriale GLP-1 (vedi tabella allegata riferita ai costi di rimborso attuali nella regione Veneto, una delle più virtuose). Di fatto ogni 1000 pazienti trattati con inibitore DPP-4+insulina basale invece che insulina basal-bolus si risparmiano 600 mila euro. E ogni 1000 pazienti trattati con agonista recettoriale GLP-1+insulina basale invece che insulina basal-bolus si risparmiano 200 mila euro. Somme non indifferenti in un contesto economico

critico come l'attuale. Rimaniamo quindi in attesa dell'atto deliberativo che permetta ai pazienti di poter ottenere quanto prima questo tipo di regime terapeutico a carico del SSN.

Auspichiamo che una pari apertura possa condurre ad una revisione della non rimborsabilità per la monoterapia con inibitore DPP-4 nei casi di intolleranza a metformina (circa il 5% dei pazienti), in cui sia assolutamente necessario evitare il rischio di ipoglicemie legato all'uso di sulfoniluree e glinidi (*Bolen et al – Ann Intern Med 2007; 147: 386-399*) e in cui l'uso di altri antidiabetici (es. pioglitazone) sia controindicato. Si tratta di un numero limitato di pazienti (1-2 mila su base nazionale) che, a nostro avviso, non dovrebbero essere privati di un farmaco maneggevole e sicuro come l'inibitore DPP-4.

Saremmo anche lieti se la CTS di AIFA volesse rivalutare le motivazioni che abbiamo a suo tempo addotto per sostenere l'argomentazione che il criterio HbA1c >7.5% per giustificare la prescrizione di un'incetina dovrebbe essere rimosso. In Italia metà dei pazienti ha una HbA1c <7.5% (c'è ampia letteratura su questo, come lo *Studio RIACE*, più pubblicazioni reperibili in PubMed, e gli *Annali AMD*) e una non piccola percentuale di questi sta assumendo farmaci che dovrebbero essere sospesi per controindicazione (es. insufficienza renale) o per il rischio che comportano (ipoglicemia in caso di sulfoniluree o glinidi, osteoporosi e scompenso cardiaco in caso di pioglitazone, ecc.). Anche su questo esiste un'ampia letteratura (*Studio RIACE*, *Annali AMD*). Senza dimenticare l'abbondante letteratura che, in questo momento, pone seri dubbi sulla sicurezza cardiovascolare di alcune sulfoniluree ancora largamente utilizzate (es. glibenclamide e glimepiride). Si veda a tale proposito un recente studio danese su oltre 100 mila soggetti (*Schramm et al - European Heart Journal 2011; 32, 1900-1908*) o meta-analisi su campioni ancor più ampi (*Pungh et al – Diabetic Med 2013; 30: 1160-1171; Forst et al – Diab Vasc Dis Res 2013; 10: 302-314*). In questi pazienti il farmaco più sicuro è proprio l'incetina, sia orale che iniettabile, non essendoci al momento valide o percorribili alternative. Vorremmo anche ricordare che in molti pazienti l'obiettivo della terapia rimane una HbA1c <6.5% (vedi *Standard cura SID-AMD 2014*), perché il beneficio dello stretto controllo glicemico sulla microangiopatia (tutti i pazienti) e sulla macroangiopatia (in sottogruppi di pazienti) è stato evidenziato anche in grandi trial come *ACCORD*, *ADVANCE* e *VADT*.

Quanto al limite massimo di HbA1c di 9% per la rimborsabilità delle incetine, ci permettiamo di segnalare alcuni lavori che hanno riportato come soggetti con valori al di sopra di quel limite hanno ottenuto una riduzione del parametro ben maggiore di 1% con gli inibitori DPP-4 (*Hanefeld et al – Curr Med Res Opin 2007; Haschner et al – Diabetes Care 2006; 29: 2362-2367; Del Prato et al – Diab Obes Metab 2011; 13: 258-267; Jadinsky et al – Diab Obes Metab 2009; 11: 611-622*) e che il calo medio di HbA1c ottenibile con gli agonisti recettoriali GLP-1 a lunga durata di azione si attesta intorno a 1.5% (*Buse JB et al - Diabetes Care 2010; 33:1255; Blevins T et al - J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1301; Wysham C et al - Diabet Med 2011; 28:705; Aroda et al – Clin Ther 2012; 34: 1247-1256*). In uno scenario come quello attuale, in cui l'obiettivo personalizzato può essere in molti pazienti una HbA1c di 8.0-8.5%, continuiamo a non ritenere clinicamente appropriato rinunciare ad uno strumento che potrebbe conseguire l'obiettivo senza ricorrere ad una terapia più complessa, impegnativa e costosa come quella insulinica. Auspichiamo quindi che anche questa restrizione possa essere presto rimossa.

In occasione del nostro incontro di un anno fa, la CTS ci invitò a considerare l'impatto sulla spesa del SSN di una eccessiva liberalizzazione dell'uso delle incetine. Ci permettiamo di far notare

che, in considerazione dei tetti di spesa concordati con le aziende farmaceutiche e del numero di soggetti trattati (attualmente circa 300 mila in Italia), già oggi il costo reale di questi farmaci (circa 100 milioni di euro/anno in virtù del tetto e del meccanismo di payback) è pari a circa la metà di quello teorico (circa 200 milioni di euro/anno). Questo riduce fortemente il gap con il costo dei farmaci antidiabetici orali alternativi. L'insulina costa invece di più per quello che la terapia insulinica comporta in termini di automonitoraggio glicemico (vedi sopra). Per effetto del raggiungimento del tetto con circa la metà degli attuali trattati (150 mila), aggiungere ulteriori pazienti agli attuali 300 mila non costerebbe nulla al SSN. Il problema di natura economica, quindi, appare controllabile e controllato dalle misure introdotte dalla contrattazione: se anche tutti i diabetici italiani fossero trattati con questi farmaci la spesa complessiva sarebbe la stessa (circa 100 milioni di euro/anno).

In sintesi, confidando in un continuo e costruttivo dialogo, speriamo che la CTS ed AIFA rimangano aperte alle ragioni che abbiamo espresso per richiedere una maggiore ma giustificata rimborsabilità delle incretine da parte del SSN. Ci sono ragioni cliniche forti, soprattutto riguardanti la sicurezza, oltre che l'efficacia, e considerazioni di natura economica (risparmio o, comunque, non aggravio di spesa).

Restando in attesa degli auspicati sviluppi, inviamo i più cordiali saluti.

Prof. Enzo Bonora  
Presidente  
Società Italiana di Diabetologia



Prof. Stefano Del Prato  
Past-President  
Società Italiana di Diabetologia



Prof. Antonio Ceriello  
Presidente  
Associazione Medici Diabetologi



Dott. Carlo Giorda  
Past-President  
Associazione Medici Diabetologi



## Confronto del costo annuo con il trattamento DPP-4 + insulina basale rispetto al trattamento insulinico basal-bolus

### Costi unitari (in euro):

Striscia glicemica = 0,495

Lancetta pungidito = 0,099

Ago per insulina = 0,144

Insulina basale glargina = 0,037 per unità

Insulina prandiale lispro = 0,035 per unità

Inibitore DPP-4 = 1,620 per cp

Per l'automonitoraggio glicemico viene considerato quanto previsto (rimborsato) dal Veneto

### 1. Soggetto con T2DM e basso fabbisogno insulinico (20 U basale + 25 U prandiale)

| Presidi/Farmaci             | DPP-4 + Glargine    |                       | Glargine + Lispro (3/die) |                       |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
|                             | Fabbisogno<br>annuo | Costo (euro)<br>annuo | Fabbisogno<br>annuo       | Costo (euro)<br>annuo |
| Strisce                     | 400                 | 198                   | 1800                      | 891                   |
| Lancette                    | 400                 | 40                    | 700                       | 69                    |
| Aghi per penna              | 365                 | 53                    | 1460                      | 211                   |
| DPP-4                       | 365 cp              | 591                   | -                         | -                     |
| Insulina basale (glargina)  | 7300 U              | 270                   | 7300 U                    | 270                   |
| Insulina prandiale (lispro) | -                   | -                     | 9125 U                    | 319                   |
|                             |                     |                       |                           |                       |
| <b>TOTALE</b>               |                     | <b>1152</b>           |                           | <b>1760</b>           |
|                             |                     |                       |                           |                       |
| <b>DIFFERENZA COSTO</b>     |                     |                       |                           | <b>+608</b>           |

### 1. Soggetto con T2DM e medio fabbisogno insulinico (40 U basale + 60 U prandiale)

| Presidi/Farmaci             | DPP-4 + Glargine |              | Glargine + Lispro (3/die) |              |
|-----------------------------|------------------|--------------|---------------------------|--------------|
|                             | Fabbisogno       | Costo (euro) | Fabbisogno                | Costo (euro) |
| Strisce                     | 400              | 198          | 1800                      | 891          |
| Lancette                    | 400              | 40           | 700                       | 69           |
| Aghi per penna              | 365              | 53           | 1460                      | 211          |
| DPP-4                       | 365 cp           | 591          | -                         | -            |
| Insulina basale (glargina)  | 14600 U          | 540          | 14600 U                   | 540          |
| Insulina prandiale (lispro) | -                | -            | 21900 U                   | 766          |
|                             |                  |              |                           |              |
| <b>TOTALE</b>               |                  | <b>1422</b>  |                           | <b>2477</b>  |
|                             |                  |              |                           |              |
| <b>DIFFERENZA COSTO</b>     |                  |              |                           | <b>+1055</b> |

## Confronto del costo annuo con il trattamento analogo GLP-1 + insulina basale rispetto al trattamento insulinico basal-bolus

### Costi unitari (in euro):

Striscia glicemica = 0,495

Lancetta pungidito = 0,099

Ago per insulina = 0,144

Insulina basale glargina = 0,037 per unità

Insulina prandiale lispro = 0,035 per unità

Analogo GLP-1 = 2,5 per iniezione

Per l'automonitoraggio glicemico viene considerato quanto previsto (rimborsato) dal Veneto

### 1. Soggetto con T2DM e basso fabbisogno insulinico (20 U basale + 25 U prandiale)

| Presidi/Farmaci             | GLP-1 + Glargine |              | Glargine + Lispro (3/die) |              |
|-----------------------------|------------------|--------------|---------------------------|--------------|
|                             | Fabbisogno       | Costo (euro) | Fabbisogno                | Costo (euro) |
| Strisce                     | 400              | 198          | 1800                      | 891          |
| Lancette                    | 400              | 40           | 700                       | 69           |
| Aghi per penna              | 730              | 105          | 1460                      | 211          |
| Lixisenatide                | 365 iniezioni    | 912          | -                         | -            |
| Insulina basale (glargina)  | 7300 U           | 270          | 7300 U                    | 270          |
| Insulina prandiale (lispro) | -                | -            | 9125 U                    | 319          |
|                             |                  |              |                           |              |
| <b>TOTALE</b>               |                  | <b>1525</b>  |                           | <b>1760</b>  |
|                             |                  |              |                           |              |
| <b>DIFFERENZA COSTO</b>     |                  |              |                           | <b>+235</b>  |

### 1. Soggetto con T2DM e medio fabbisogno insulinico (40 U basale + 60 U prandiale)

| Presidi/Farmaci             | GLP-1 + Glargine |              | Glargine + Lispro (3/die) |              |
|-----------------------------|------------------|--------------|---------------------------|--------------|
|                             | Fabbisogno       | Costo (euro) | Fabbisogno                | Costo (euro) |
| Strisce                     | 400              | 198          | 1800                      | 891          |
| Lancette                    | 400              | 40           | 700                       | 69           |
| Aghi per penna              | 730              | 105          | 1460                      | 211          |
| Lixisenatide                | 365 iniezioni    | 912          | -                         | -            |
| Insulina basale (glargina)  | 14600            | 540          | 14600                     | 540          |
| Insulina prandiale (lispro) | -                | -            | 21900                     | 766          |
|                             |                  |              |                           |              |
| <b>TOTALE</b>               |                  | <b>1795</b>  |                           | <b>2477</b>  |
|                             |                  |              |                           |              |
| <b>DIFFERENZA COSTO</b>     |                  |              |                           | <b>+682</b>  |