

# Raccomandazioni regionali sul trattamento integrato del diabete

Nicola Magrini

Direttore, Governo Clinico ASL Romagna

Direttore, Programma Innovazione, HTA e Sostenibilità SSN, ASL Romagna e S.Orsola Bologna

*Co-director, WHO Collaborating Centre for evidence synthesis and guideline development*

**Congresso interassociativo SID-AMD Emilia Romagna**

**Bologna - 12 Ottobre 2024**

# Dichiarazioni

- **Conflitti di interesse – nessuno**
- **Reflectivity statement:** *i farmaci (essenziali) hanno portato grandi progressi e cambiato il mondo anche se vengono usati spesso, vedi antibiotici, in modo non ottimale o francamente inappropriato.*
- *Mi occupo di (valuto e promuovo) studi clinici randomizzati abbinati all'etica della partecipazione attiva alla ricerca,*
- *Mi sono occupato e mi occupo di priorità della ricerca (per i pazienti e il SSN) e in generale di buon uso dei farmaci.*

# RER – CRF

## Luglio 2024



Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare  
Commissione Regionale del Farmaco  
(D.G.R. 1540/2006, 392/2015 e 1421/2024, Det. 14846/2024)



*Farmaci per il trattamento del  
diabete mellito di tipo 2:  
considerazioni e  
raccomandazioni del Gruppo  
di Lavoro regionale*

*A cura del Gruppo di Lavoro  
regionale sui farmaci e dispositivi  
medici per il diabete mellito della  
Regione Emilia Romagna*

*Documento PTR n.....  
Luglio 2024*

# Indice – raccomandazioni diabete RER

## Sommario

|                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduzione e scopo del documento .....                                                                                                                                                                                           | 4  |
| Incidenza e prevalenza del diabete, caratteristiche dei pazienti e uso dei farmaci in Emilia-Romagna.....                                                                                                                          | 5  |
| Principali scenari di interesse clinico nell'ambito della terapia del diabete mellito di tipo 2.....                                                                                                                               | 10 |
| Paziente con diabete mellito ad esordio acuto .....                                                                                                                                                                                | 10 |
| Paziente con diabete mellito di nuova insorgenza identificato nell'ambito del periodico o occasionale follow-up clinico.....                                                                                                       | 12 |
| Paziente con DM2 che non raggiunge/mantiene il target terapeutico o che presenta comorbidità associate al DM2, Paziente con DM2 che presenta comorbidità associate al DM2, Paziente con iniziali complicanze associate al DM2..... | 13 |
| Paziente con DM2 anziano/grande anziano (over 80) .....                                                                                                                                                                            | 14 |
| Pazienti obesi/grandi obesi: impatto di SGLT2 inibitori e GLP1 RA.....                                                                                                                                                             | 17 |
| Deprescrizione nel paziente diabetico .....                                                                                                                                                                                        | 18 |

## Paziente con diabete mellito di nuova insorgenza identificato nell'ambito del periodico o occasionale follow-up clinico

### **Considerazioni del GdL rispetto alle raccomandazioni contenute nella Nota 100**

La Nota 100 riprende e contestualizza le raccomandazioni delle principali Linee Guida di riferimento rispetto al trattamento del DM. In particolare, sono raccomandati:

- la modifica dello stile di vita (attraverso dieta, attività fisica, astensione dal fumo);
- l'obiettivo della terapia è sia quello di ridurre i livelli di emoglobina glicata (HbA1c), riportandola entro i valori target, che quello di ridurre il rischio di complicanze micro e macroangiopatiche;
- per quanto riguarda i target di HbA1c la Nota 100 indica valori  $<53$  mmol/mol ( $<7,0\%$ ) [ $<48$  mmol/mol ( $<6,5\%$ ) in casi selezionati sulla base del giudizio clinico,  $<58$  mmol/mol ( $<7,5\%$ ) in caso di utilizzo di farmaci che possono associarsi a ipoglicemia];
- la metformina è considerata il farmaco di scelta per l'inizio del trattamento nei pazienti in cui la modifica dello stile di vita non è sufficiente ad ottenere l'obiettivo terapeutico. La metformina è stato il primo farmaco ipoglicemizzante a dimostrare efficacia nel ridurre la mortalità per cause cardiovascolari (e per tutte le cause) in pazienti in sovrappeso o obesi e ciò ha portato a raccomandarne l'impiego come farmaco di prima linea nei pazienti con DM di tipo 2.

Paziente con DM2 che non raggiunge/mantiene il target terapeutico o che presenta comorbidità associate al DM2, Paziente con DM2 che presenta comorbidità associate al DM2, Paziente con iniziali complicanze associate al DM2

**Raccomandazioni del GdL:**

Le raccomandazioni sopra riportate derivano dalle evidenze disponibili, in particolare, ampie revisioni sistematiche di RCT con metanalisi (anche considerando confronti indiretti), in cui si evidenzia:

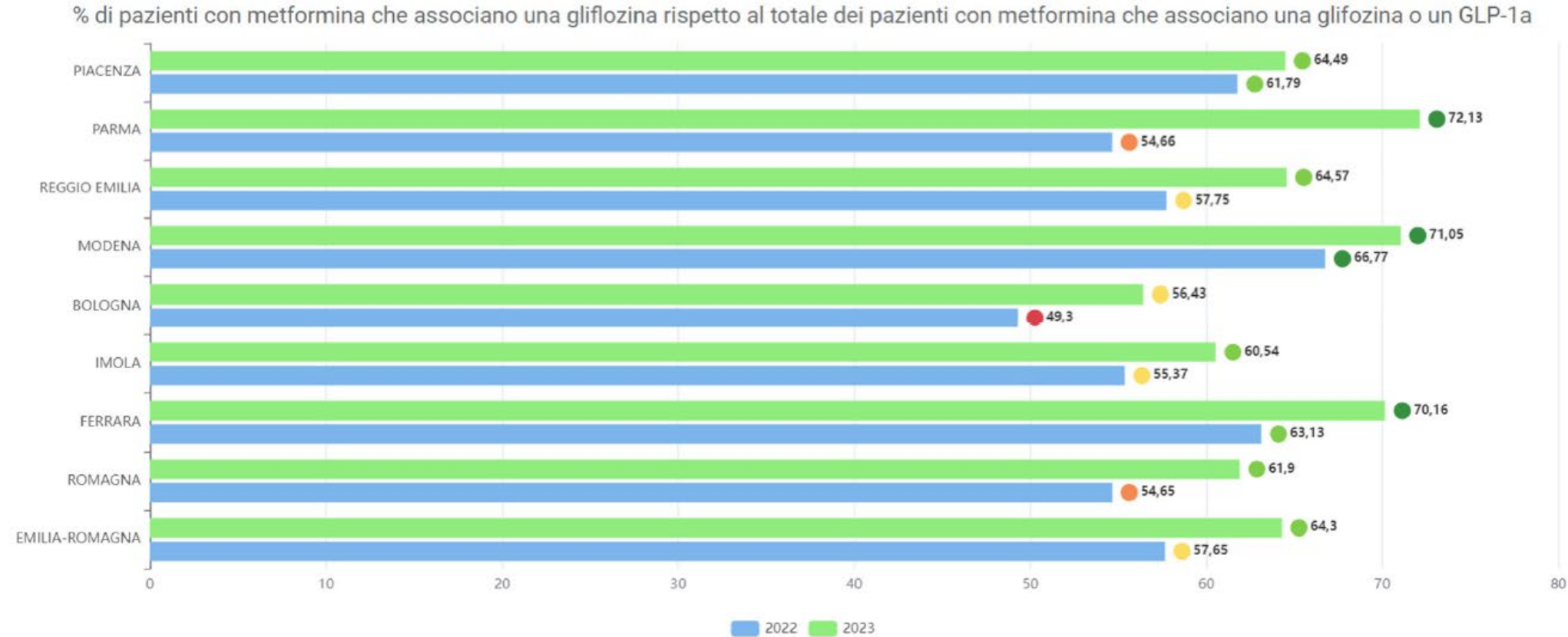
- un'efficacia simile di inibitori del SGLT2 e agonisti recettoriali del GLP1 nella prevenzione di eventi cardiovascolari e mortalità cardiovascolare;<sup>1</sup>
- un'efficacia maggiore degli SGLT2 i. nella prevenzione dello scompenso cardiaco (riduzione del rischio relativo, RRR: -32%), rispetto ai GLP-1 RA (RRR: -10%);<sup>1</sup>
- nonostante una non completa confrontabilità degli indicatori, un'efficacia maggiore degli SGLT2 i. su indicatori della funzione renale (RRR: -42% per un indicatore composito di perdita sostanziale di funzione renale, malattia renale allo stadio terminale e morte per malattia renale)<sup>2</sup> rispetto ai GLP-1 (RRR: -17% per un indicatore composito che comprende macroalbuminuria di nuova insorgenza, riduzione della velocità di filtrazione glomerulare o aumento della creatinina, progressione a malattia renale allo stadio terminale o morte per malattia renale)<sup>3</sup>;

Per le considerazioni sopra riportate il GdL ritiene che, nei pazienti in terapia con metformina (somministrata a dosi e tempi adeguati) che necessitano di un secondo ipoglicemizzante, in presenza di pazienti con rischio cardiovascolare elevato, scompenso cardiaco o malattia renale cronica, sia preferibile associare un SGLT2 i.

Per tutte le considerazioni sopra esposte il GdL suggerisce/raccomanda un SGLT2 i. per almeno il 70% dei nuovi pazienti che associano a metformina un secondo ipoglicemizzante.



**Figura 1.** Percentuale di pazienti incidenti alla bi-terapia con metformina in associazione a gliflozine o GLP-1, anni 2022-2023



## Considerazioni del GdL sui sistemi di monitoraggio della glicemia

L'uso di strumenti per il monitoraggio glicemico continuo dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti in trattamento con insulina, in particolare se i valori glicemici sono instabili, specie con episodi di ipoglicemia.

E' necessario che il paziente stesso o il caregiver siano in grado di garantirne l'uso corretto e/o la condivisione dei dati da remoto con il centro di riferimento.

Usi transitori possono essere presi in considerazione in caso di necessità di terapia steroidea a dosi non costanti.

Tali considerazioni saranno aggiornate recependo le raccomandazioni che sono in corso di elaborazione da parte del Gruppo di lavoro sui DM per il diabete.



## Paziente obeso/grande obeso: impatto di SGLT2 inibitori e GLP1 RA

Questi dati suggeriscono che, in pazienti diabetici non selezionati in base al peso, SGLT2 inibitori e i GLP-1 RA, alle dosi approvate per il trattamento del DM di tipo 2 (per dulaglutide la posologia di mantenimento è di 1,5-3 mg una volta alla settimana; per semaglutide, la posologia di mantenimento è di 0,5-1 mg una volta alla settimana), hanno un effetto simile sulla riduzione di peso. In pazienti diabetici sovrappeso o obesi, i GLP-1 RA alle dosi approvate nel diabete, sembrano mostrare un vantaggio modesto, pari a una differenza assoluta di 2 kg.

Gli SGLT2 inibitori sono invece associati a una maggiore riduzione della mortalità rispetto ai GLP-1 RA, sia in pazienti obesi che non obesi.

**Considerazioni del GdL:** in attesa di superare le attuali carenze e l'eventuale immissione in commercio ed eventuale rimborsabilità di semaglutide per il trattamento dell'obesità il GdL suggerisce di privilegiare i GLP-1 RA nei pazienti con un BMI >35 kg/mq.

Anche alla luce delle considerazioni sopra riportate si ritiene bilanciato e coerente con le evidenze disponibili l'indicatore definito di un rapporto 70:30 tra SGLT2:GLP-1 nei nuovi pazienti che associano a metformina un secondo ipoglicemizzante.

# GLP-1 e GIP agonists nella obesità

- Un problema di salute globale di cui occuparsi
  - Sia per gli usi che saranno rimborsati SSN
  - Sia per gli usi a carico dei cittadini

## Fair Allocation of GLP-1 and Dual GLP-1–GIP Receptor Agonists

Ezekiel J. Emanuel, Ph.D., Johan L. Dellgren, B.A., Matthew S. McCoy, Ph.D., and Govind Persad, J.D., Ph.D.

**T**he percentage of U.S. adults with overweight or obesity now exceeds 70%, and more than 10% of adults have type 2 diabetes. These people are at increased risk

for heart disease, stroke, cancer, and premature death. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, such as semaglutide, and dual GLP-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor agonists, such as tirzepatide, have been found to be effective for treating obesity and diabetes, significantly reducing weight and the risk or predicted risk of adverse cardiovascular events. There is a global shortage of these medications that could last several years and raises questions about how limited supplies should be allocated.

Belgium, Britain, and other countries have banned or discouraged use of GLP-1 receptor agonists for weight loss to prioritize use for diabetes. No U.S. state or

plans have restricted use for obesity, and Medicare doesn't cover these or other drugs for weight loss. Consequently, in the United States, allocation of these drugs has been largely on a first-come, first-served basis and has often depended on people's ability to pay, which has produced racial, ethnic, and socioeconomic inequities.<sup>1</sup>

We propose a fair-allocation framework that enables evaluation of the ethics of current practices and could guide governments, professional societies, and physicians in allocation decisions. This framework focuses on allocation within countries, although fair allocation among countries also requires ethical analysis.<sup>2</sup>

Fair allocation of scarce medical resources rests on four values:

equal moral concern, prioritizing disadvantaged people, and rewarding social contribution (see Table 1).<sup>2</sup> Benefiting people and limiting harm, including keeping more people alive and averting years of life lost, are essential objectives of any allocation framework.<sup>2</sup> Fair allocation also requires equal moral concern for all people, regardless of race, sex, or religion. To prioritize disadvantaged people, special consideration should be given to those who would be worst off without the intervention, particularly young people at risk for premature death.<sup>2</sup> Prioritizing people at risk for premature death aligns with the value of equal moral concern because time alive isn't an immutable or identity-defining characteristic. Time alive is a good to which all people have equal claim, and young patients have had less time alive than older people.<sup>2</sup> Because health and social disparities can lead to earlier onset of severe

**Table 2. Fair-Allocation Framework for GLP-1 and Dual GLP-1–GIP Receptor Agonists.\***

| Tier | Objective                                                                      | Distribution Criteria                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Minimize potential years of life lost by preventing excess and premature death | People with class III obesity (BMI, $\geq 40$ ) and people with severe type 2 diabetes (glycated hemoglobin level, $>8\%$ ) whose disease hasn't responded to alternative treatment<br>Phase 1: younger patients (e.g., $<50$ yr of age)<br>Phase 2: older patients |
| 2    | Prevent imminent medical complications, such as cardiovascular events          | People with class II obesity (BMI, 35.0–39.9), followed by people with severe type 2 diabetes (glycated hemoglobin level, $>8\%$ )<br>Phase 1: younger patients<br>Phase 2: older patients                                                                          |
| 3    | Prevent future medical complications, such as cardiovascular events            | People with class I obesity (BMI, 30.0–34.9), followed by people with type 2 diabetes (glycated hemoglobin level, $>7\%$ ) whose disease hasn't responded to alternative treatment<br>Phase 1: younger patients<br>Phase 2: older patients                          |
| 4    | Improve quality of life and social and emotional health                        | People with overweight (BMI, 25.0–29.9) or type 2 diabetes (glycated hemoglobin level, $>7\%$ ) who aren't eligible under another tier<br>Phase 1: younger patients<br>Phase 2: older patients                                                                      |

\* The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. GIP denotes glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and GLP-1 glucagon-like peptide 1.

# GLP-1 e GIP agonists nella obesità

- Un problema di salute globale di cui occuparsi presto
  - Sia per gli usi che saranno rimborsati SSN
  - Sia per gli usi a carico dei cittadini
- Ci può/deve interessare il prossimo utilizzo/prescrizione
- Dovremo monitorare anche possibili carenze e usi impropri
- Vivremo tempi interessanti presto

# Spesa farmaceutica: quanto deve essere?

- I Paesi più ricchi sono, più spendono in salute in % PIL/GDP:
  - USA, Svizzera e Norvegia ... spendono oltre il 12%
- Nei Paesi più ricchi, la spesa farmaceutica è attorno al 10% della spesa sanitaria -
- In Italia FSN 6.3% del PIL (135 miliardi), farmaceutica è il 19% del FSN (2023) – mancano al SSN 1-2 punti di PIL (quindi 20-40 miliardi)
- Nel 2024 la farmaceutica sarà circa 26 miliardi, pari al 20% del FSN un livello decisamente poco sostenibile
- I due tetti della farmaceutica sono al 15% del FSN (Media OECD)



# Spesa farmaceutica SSN: 18% spesa sanitaria (nel 2022)

## SEZIONE 1 - Caratteristiche generali dell'uso dei farmaci in Italia

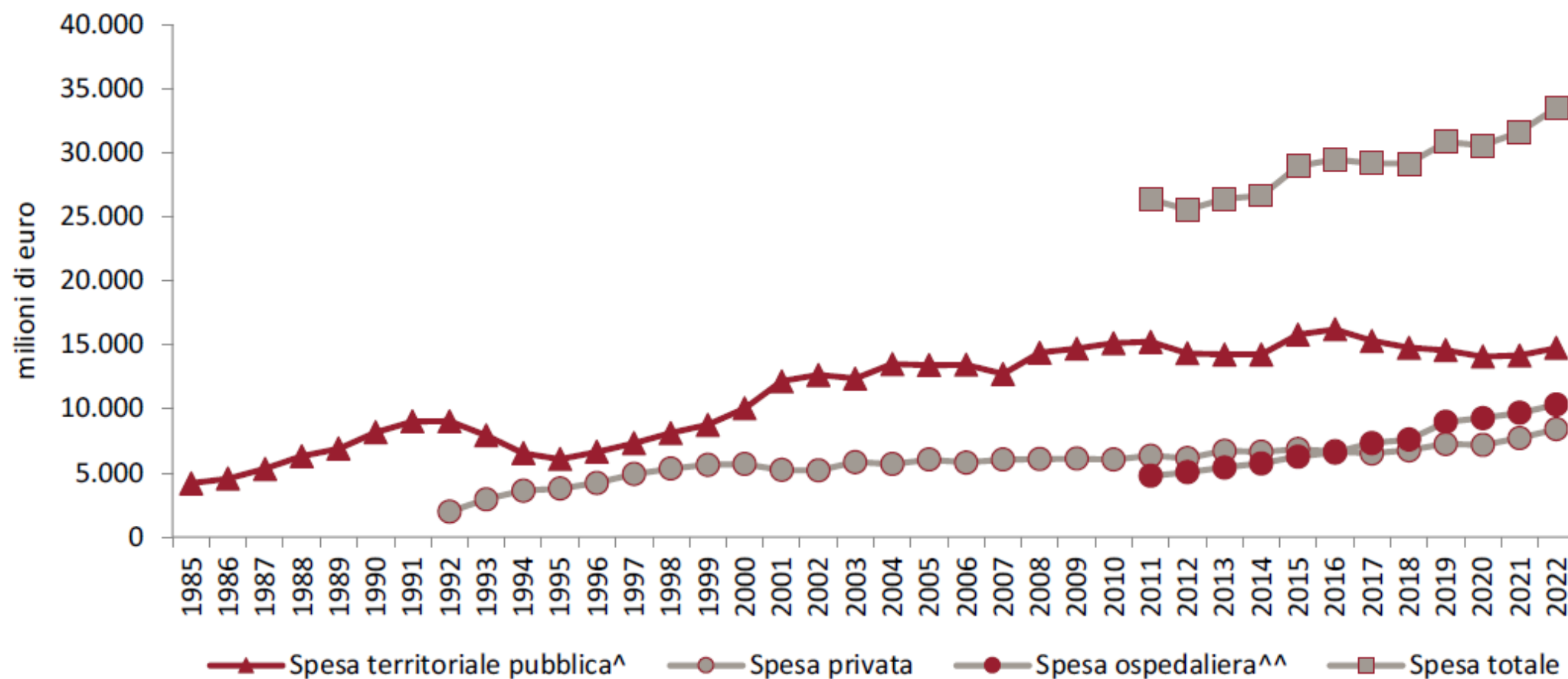
La **spesa farmaceutica nazionale** totale (pubblica e privata) è stata nel 2022 pari a 34,1 miliardi di euro, in aumento del 6,0% rispetto al 2021, rappresentando un'importante componente della spesa sanitaria nazionale che incide per l'1,8% sul Prodotto Interno Lordo (PIL). La **spesa farmaceutica pubblica**, con un valore di 23,5 miliardi, tiene conto del 68,9% della spesa farmaceutica complessiva e del 17,9% della spesa sanitaria pubblica, in aumento rispetto al 2021 (+5,5%) (**Tabella 1.1.1**).

Nel 2022 la **spesa farmaceutica territoriale complessiva**, pubblica e privata, è stata pari a 22,5 miliardi di euro con un aumento del 6,5% rispetto all'anno precedente.

# Composizione della spesa farmaceutica

Rapporto Nazionale. Anno 2022

**Figura 1.1.5** Spesa farmaceutica nel periodo 1985-2022 (Figura e Tabella)



OMS stima che più della metà dei farmaci sono prescritti in modo inappropriato e la metà dei pazienti li prende in modo non corretto

<https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines>

... si può fare molto per usarli in modo ottimale