

Convegno “1,2,3 Ciack si gira – Gli scenari del diabete”

Verona – 30-31 Ottobre 2015

Impatto clinico e sociale delle nuove terapie rispetto alle vecchie opzioni terapeutiche

Enzo Bonora

Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
Università e Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata di Verona



Prevalenza del diabete noto in Italia

Osservatorio ARNO Diabete CINECA-SID - 2012



Popolazione generale n = 11.130.806

Popolazione con diabete n = 688.136

Prevalenza = 6,2%

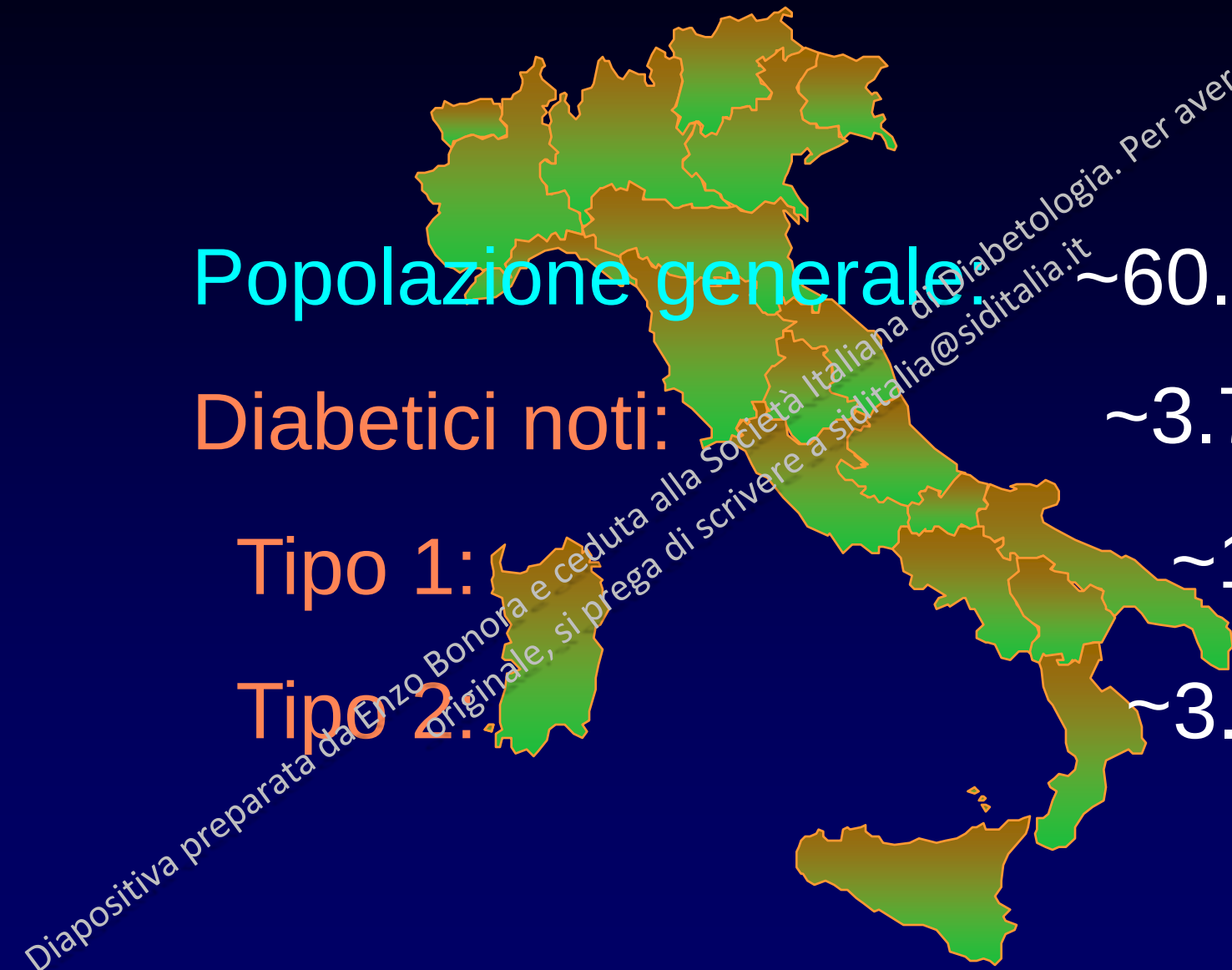
Il diabete noto in Italia (2012)

Popolazione generale: ~60.000.000

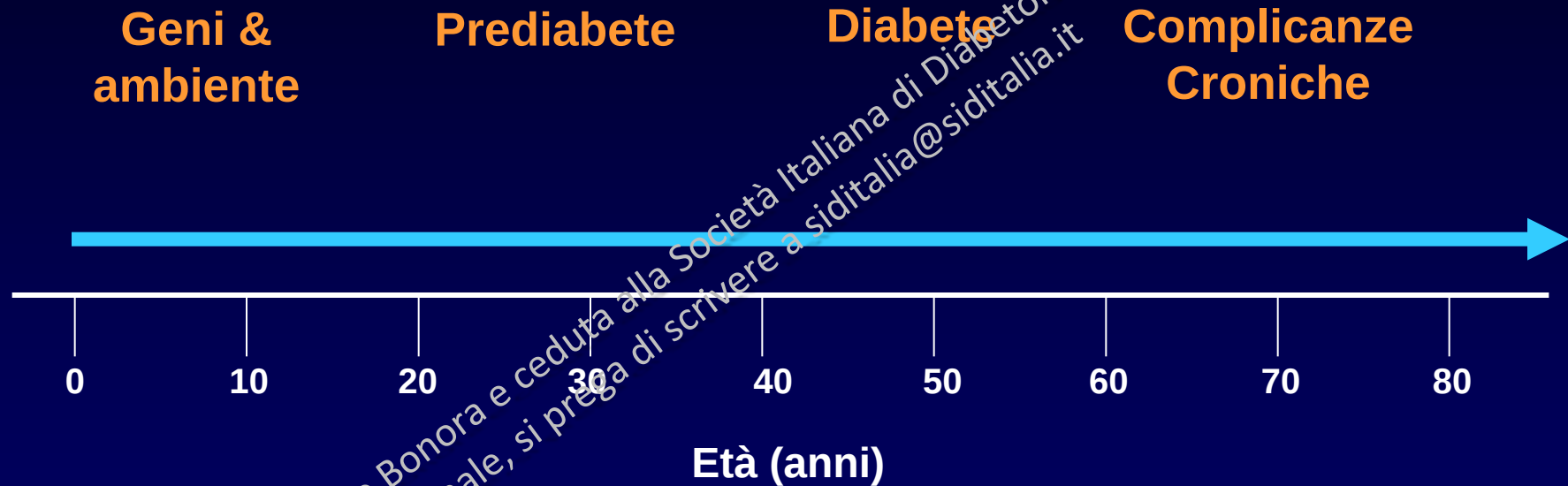
Diabetici noti: ~3.750.000

Tipo 1: ~150.000

Tipo 2: ~3.600.000



Diabete: una malattia che comincia sempre più precocemente e che dura il resto della vita



Una malattia cronica, molto complessa e molto costosa

Rappresentazione matematica della cura della polmonite



A chalkboard with a wooden frame, displaying the equation $1+1=2$ written in white chalk. The equation is centered on the board. A diagonal watermark is visible across the board, reading: "Diapositiva preparata da Enzo Bonora e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it".

1 germe, 1 malattia - 1 malattia, 1 medico - 1 medico, 1 farmaco

Rappresentazione matematica della cura del diabete



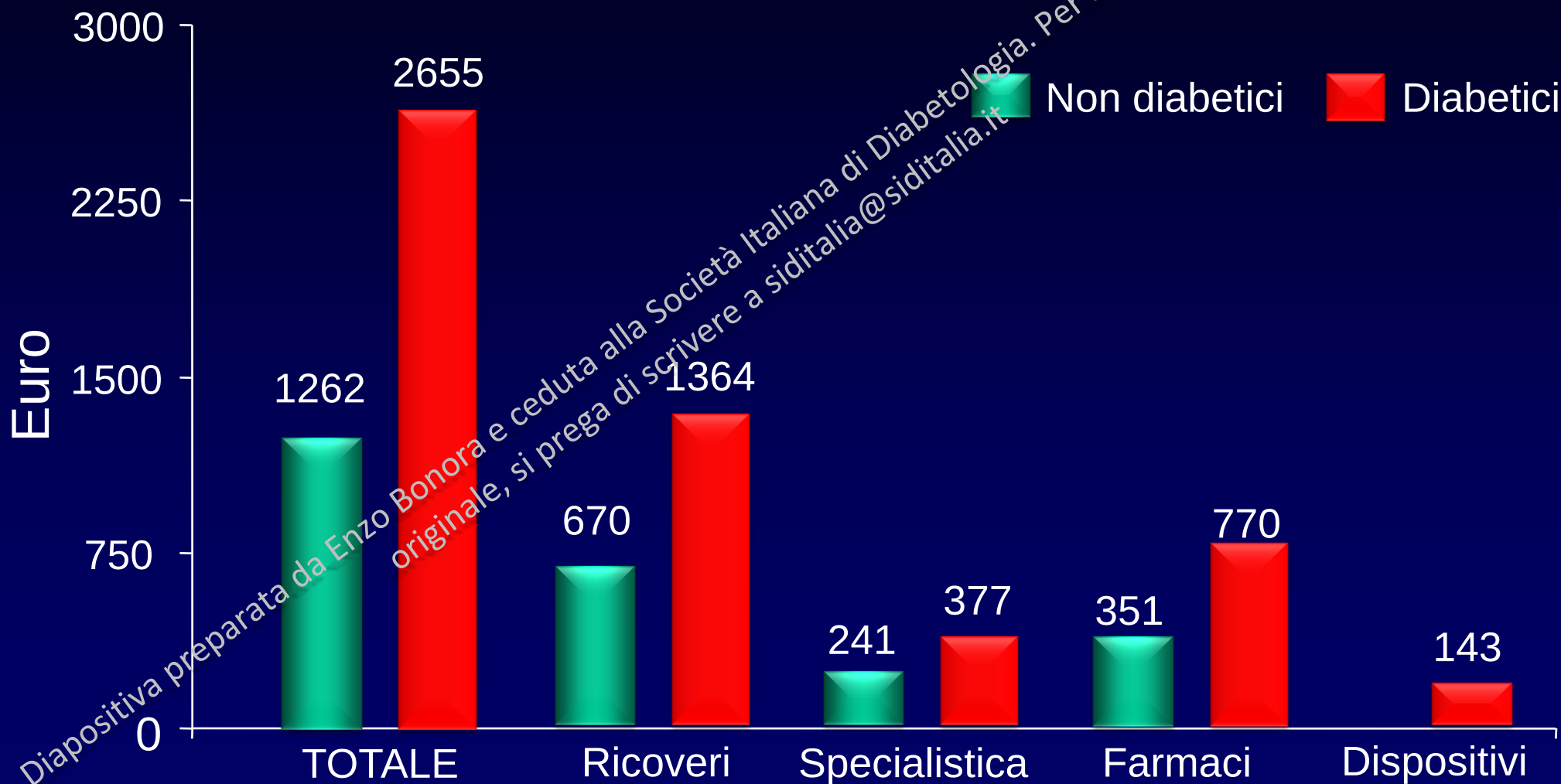
Molte malattie con lo stesso nome - 1 solo incubo per il medico

Diabete: una varietà molto speciale di malattia cronica

			N. Esami strumentali		N. Specialisti coinvolti	Prognosi
Osteoartrosi	Scheletro	0	1	3	2	Favorevole
Patologia peptica	Stomaco	0	1	2	1	Favorevole
BPCO	Polmone	0	2	4	1	Può essere sfavorevole
Scompenso cardiaco	Cuore	1	2	6	1	Sfavorevole
Diabete mellito	Tutti	22	13	32	12	Sfavorevole

Voci di spesa per la cura nei diabetici e nei non diabetici

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2012



Il costo delle ospedalizzazioni è maggiore di quanto calcolato con il sistema del rimborso in base alle tariffe DRG

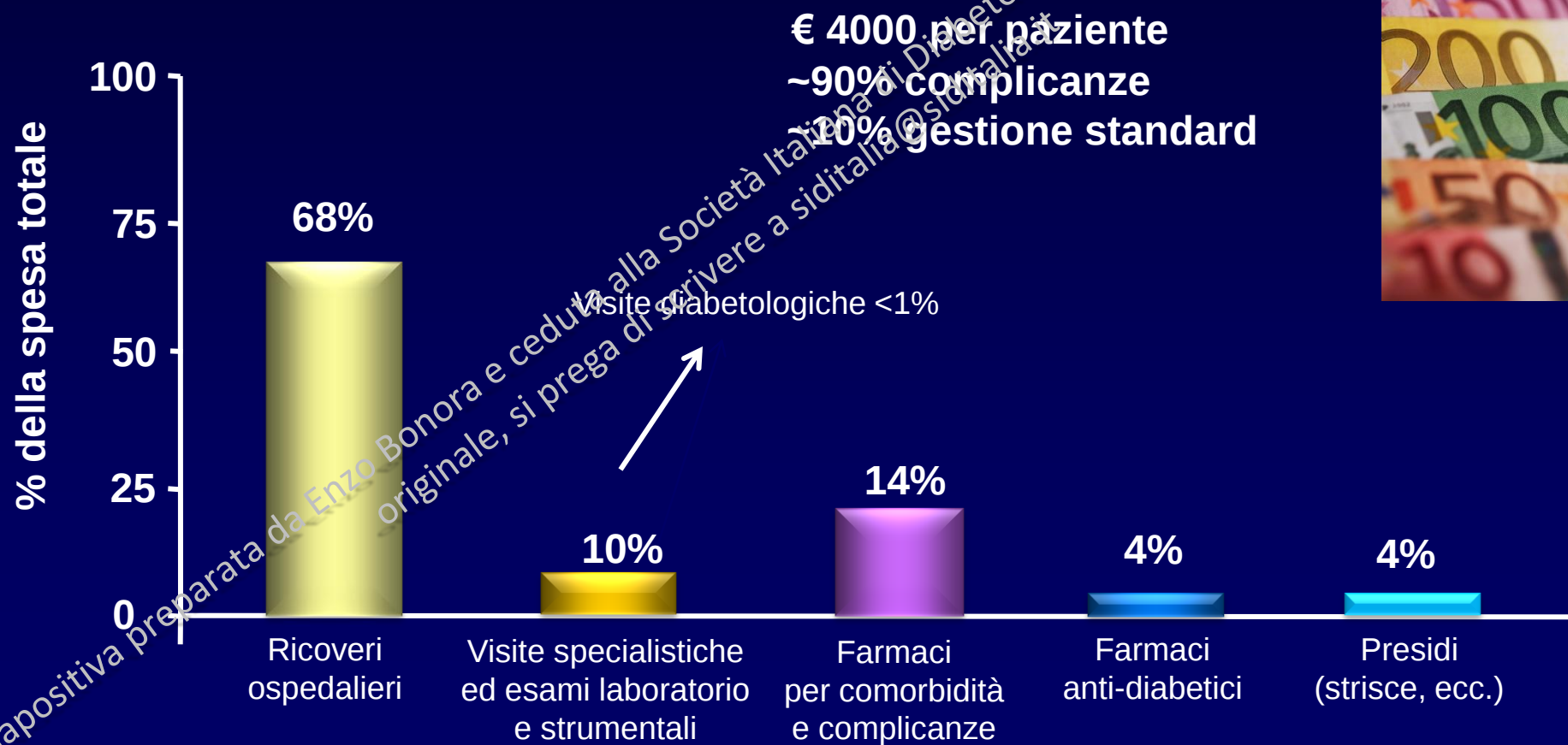
Un ricovero ordinario di un diabetico nel 2012 in Italia con il sistema DRG è stato valorizzato o rimborsato circa € 2.650

La durata della degenza di un diabetico in media è stata 10.7 giorni

E' consolidato (dati Ministero della Salute) che il costo reale di una giornata di degenza sia in Italia circa € 750

Il costo reale di una degenza di 10.7 giorni è stato quindi pari a circa € 8.000 che corrisponde al triplo di quanto è stato valorizzato con il sistema DRG

Costo annuale REALE della cura del diabete in Italia – Anno 2012



Diapositiva preparata da Enzo Bonora e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@sidiitalia.it

Costi del diabete in Italia

- ❖ **Costi diretti SSN** - 4000 euro x 3,75 milioni di diabetici = **15 miliardi per anno**
- ❖ **Costi diretti personali** (ticket per prestazioni non esenti, visite LP, partecipazione alla spesa per alcuni farmaci) = **3 miliardi per anno**
- ❖ **Costi indiretti personali, familiari, aziendali, sociali** (perdita di produttività del paziente e/o di chi lo assiste, spese per trasferte/spostamenti, ecc.) = **12 miliardi per anno**
- ❖ **Costi morali** (ridotta qualità della vita, disabilità, premorienza, ecc.) = **incommensurabili**

Un costo immane per individuo, famiglia e società

Come ridurre i costi del diabete?

- Prevenzione efficace delle complicanze (grande impatto)
- Ottimizzazione della durata delle degenze (grande impatto)
- Razionalizzazione delle prescrizioni ed esami diagnostici (laboratorio, radiologia, visite, ecc.) (medio impatto)
- Utilizzo ottimale dei farmaci per le complicanze e comorbidità (medio impatto)
- Prescrizione ideale dei farmaci per il diabete (piccolo impatto)
- Appropriatelyzza nell'autocontrollo glicemico (piccolo impatto)

Diapositiva preparata da Enzo Bonora e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prezzo del farmaco non rende ragione della spesa conseguente al suo uso

- Costo del principio attivo (“la scatoletta”)
- Costo dell’eventuale dispositivo per la somministrazione (es. ago o siringa)
- Costo dell’automonitoraggio glicemico conseguente (più o meno frequente)
- Costo dei possibili eventi avversi (es. ipoglicemia)
- Costo delle complicanze non prevenute (es. scompenso cardiaco o IMA)

Costo annuo degli aghi per iniettore a penna in funzione dello schema di trattamento

Prezzo ago 0.15 euro (Veneto 2015)

- 1 iniezione GLP-1 RA o insulina = 55 euro
- 2 iniezioni (GLP-1 RA + insulina oppure 2 insulina) = 110 euro
- 3 iniezioni = 165 euro
- 4 iniezioni = 220 euro

Risparmio sul costo degli aghi con insulina basale + GLP-1 RA vs. insulina basal-bolus = 110 euro/anno

Personalizzazione dell'autocontrollo e dotazione annua delle strisce per SMBG (Veneto 2015)

Modalità di terapia	Dotazione annua
Diabetici tipo 2 o di altro tipo in terapia dietetica o che assumono farmaci orali o iniettabili che non causano ipoglicemia (metformina, inibitori DPP-4, pioglitazone, acarbosio, GLP-1 RA, inibitori SGLT-2)	100
Diabetici tipo 2 o di altro tipo che assumono farmaci orali che possono causare ipoglicemia (sulfoniluree e glinidi)	200
Diabetici tipo 2 o di altro tipo che assumono insulina basale ma non altri tipi di insulina	400
Diabetici tipo 2 o di altro tipo che assumono insulina prandiale e/o premiscelata	1800
Diabetici tipo 1 adulti in terapia multi-iniettiva	1800 (con deroga)
Diabetici tipo 1 in età evolutiva	3000
Diabetici tipo 1 in terapia con microinfusore	3000
Diabete gestazionale	in funzione della terapia

Costo annuo dell'autocontrollo (strisce + lancette) in funzione della terapia (Veneto 2015)

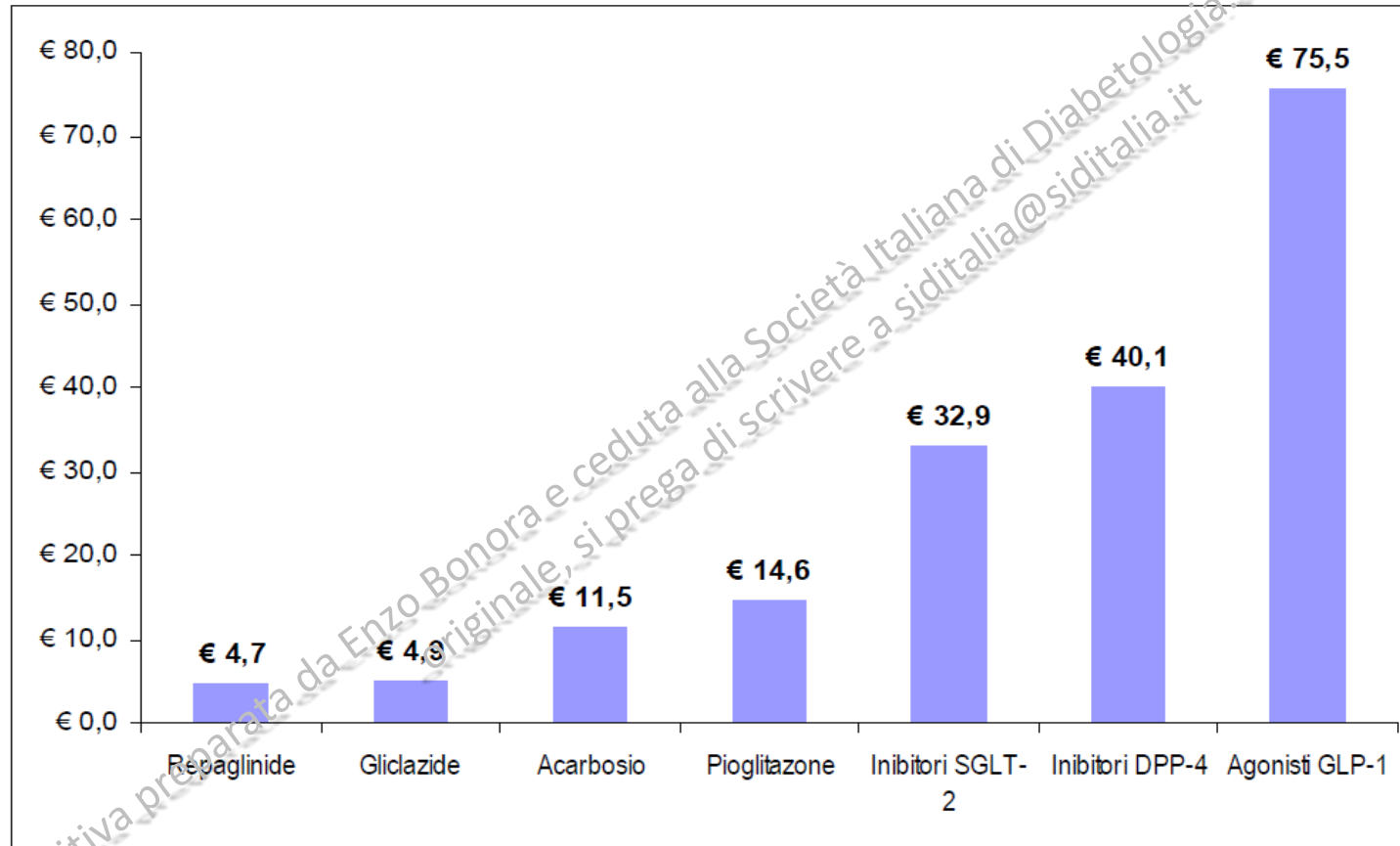
Modalità di terapia	Costo annuo (€)
Diabetici tipo 2 o di altro tipo in terapia dietetica o che assumono farmaci orali o iniettabili che non causano ipoglicemia (metformina, inibitori DPP-4, pioglitazone, acarbosio, GLP-1 RA, inibitori SGLT-2)	50
Diabetici tipo 2 o di altro tipo che assumono farmaci orali che possono causare ipoglicemia (sulfoniluree e glinidi)	100
Diabetici tipo 2 o di altro tipo che assumono insulina basale ma non altri tipi di insulina	200
Diabetici tipo 2 o di altro tipo che assumono insulina prandiale e/o premiscelata	790
Diabetici tipo 1 adulti in terapia multi-iniettiva	790 (con deroga)
Diabetici tipo 1 in età evolutiva	1270
Diabetici tipo 1 in terapia con microinfusore	1270
Diabete gestazionale	in funzione della terapia

Utilizzo e costo assoluto dei farmaci per il diabete in Italia (dati OSMED 2014)

Principio attivo	DDD totali (milioni)	Costo (milioni)
Metformina	451	82
Sulfoniluree da sole o in associazione e acarbosio	387	113
Insulina	328	426
Repaglinide	87	32
Inibitori DPP-4 e agonisti recettore GLP-1	76	116
Pioglitazone da solo o in associazione	49	43

Costo mensile dei farmaci antidiabetici nella Regione Veneto (marzo 2015)

Grafico 1: Confronto del costo di 28 giorni di terapia ad una dose pari alla DDD delle alternative terapeutiche utilizzabili in aggiunta a metformina*



* per i farmaci in classe A/PHT, sono stati considerati i prezzi SSN ivati forniti dal CRAS laddove disponibili, altrimenti i prezzi ex factory ivati al netto degli sconti; per i farmaci in classe A, sono stati considerati i prezzi SSN ivati al netto degli sconti obbligatori applicati in farmacia

(data di aggiornamento: 15 maggio 2015)

Confronto del costo annuo di Inibitore DPP-4 + Glargina vs. insulina Basal-Bolus nel T2DM con basso fabbisogno insulinico (20 U basale + 25 U prandiale)

Inibitore DPP-4 + Glargina

Glargina + Lispro (3/die)

Presidi/Farmaci	Fabbisogno annuo	Costo (euro) annuo	Fabbisogno annuo	Costo (euro) annuo
Strisce	400	198	1800	891
Lancette	400	40	700	69
Aghi per penna	365	53	1460	211
Inibitore DPP-4 (al netto del payback)	365 cp	240	-	-
Insulina basale (glargina)	7300 U	270	7300 U	270
Insulina prandiale (lispro)	-	-	9125 U	319
TOTALE		801		1760
DIFFERENZA COSTO				+959

Confronto del costo annuo di Inibitore SGLT-2 + Glargina vs. insulina Basal-Bolus nel T2DM con basso fabbisogno insulinico (20 U basale + 25 U prandiale)

Inibitore SGLT-2 + Glargina

Glargina + Lispro (3/die)

Presidi/Farmaci	Fabbisogno annuo	Costo (euro) annuo	Fabbisogno annuo	Costo (euro) annuo
Strisce	400	198	1800	891
Lancette	400	40	700	69
Aghi per penna	365	53	1460	211
Inibitore SGLT-2	365 cp	360	-	-
Insulina basale (glargina)	7300 U	270	7300 U	270
Insulina prandiale (lispro)	-	-	9125 U	319
TOTALE		921		1760
DIFFERENZA COSTO				+839

Confronto del costo annuo di GLP-1 RA + Glargina vs. insulina Basal-Bolus in soggetto con T2DM e basso fabbisogno insulinico (20 U basale + 25 U prandiale)

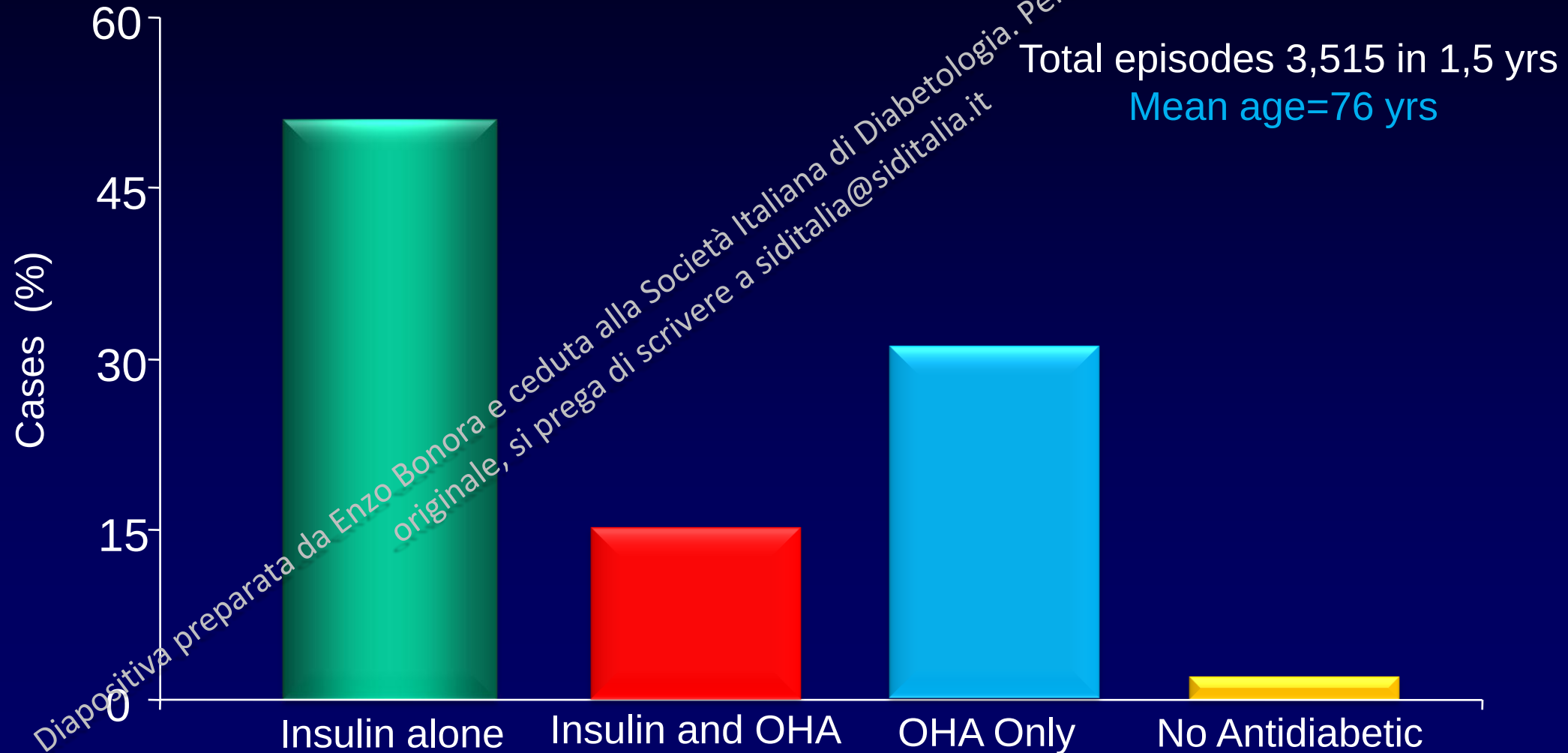
GLP-1 RA + Glargina			Glargina + Lispro (3/die)	
Presidi/Farmaci	Fabbisogno	Costo (euro)	Fabbisogno	Costo (euro)
Strisce	400	198	1800	891
Lancette	400	40	700	69
Aghi per penna	730	105	1460	211
GLP-1 RA	365 iniezioni	912	-	-
Insulina basale (glargina)	7300 U	270	7300 U	270
Insulina prandiale (lispro)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

GLP-1 RA contro terapia insulinica

	GLP-1 RA	Insulina
Iniezioni settimanali	1 (formulazione settimanale) 7 (formulazione giornaliera)	7 (solo basale) 28 (MDI)
Iniezioni per anno	Possono essere solo 52	Possono essere fino a 1460
Titolazione dose	No (nelle settimanali)	Sì
Flessibilità nel momento della iniezione	Sì (nelle long acting)	No
Relazione iniezione/pasto	No (nelle long acting)	Sì con MDI
Automonitoraggio glicemico	Sporadico	Quotidiano
Possibili lipodistrofie	No	Sì
Rischio ipoglicemia	No (tranne che quando associati a SU o insulina)	Elevato

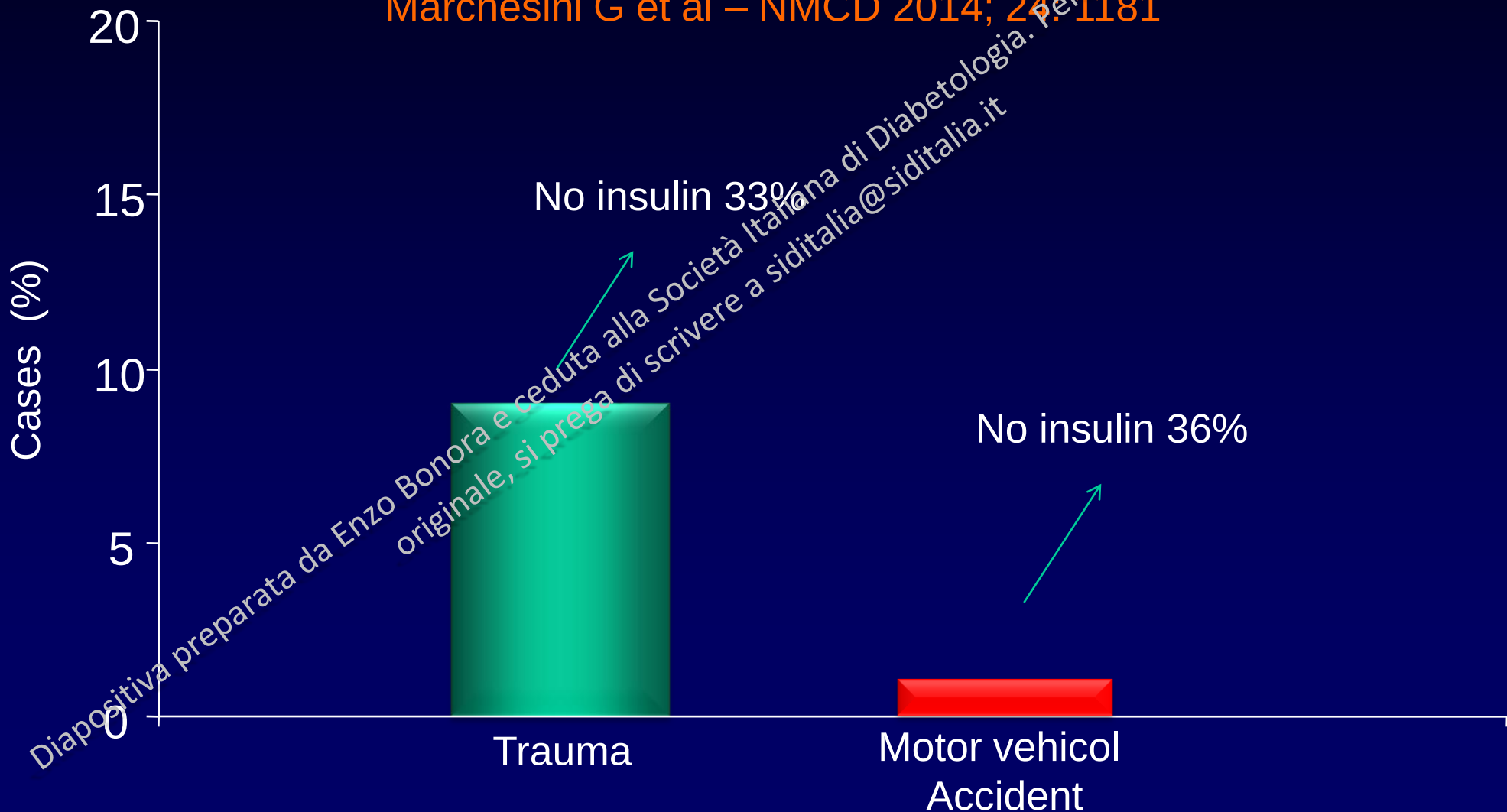
Anti-Diabetic Treatment in Patients Admitted to Emergency Room for Hypoglycemia in 46 Italian Hospitals

Marchesini G et al – NMCD 2014; 24: 1181



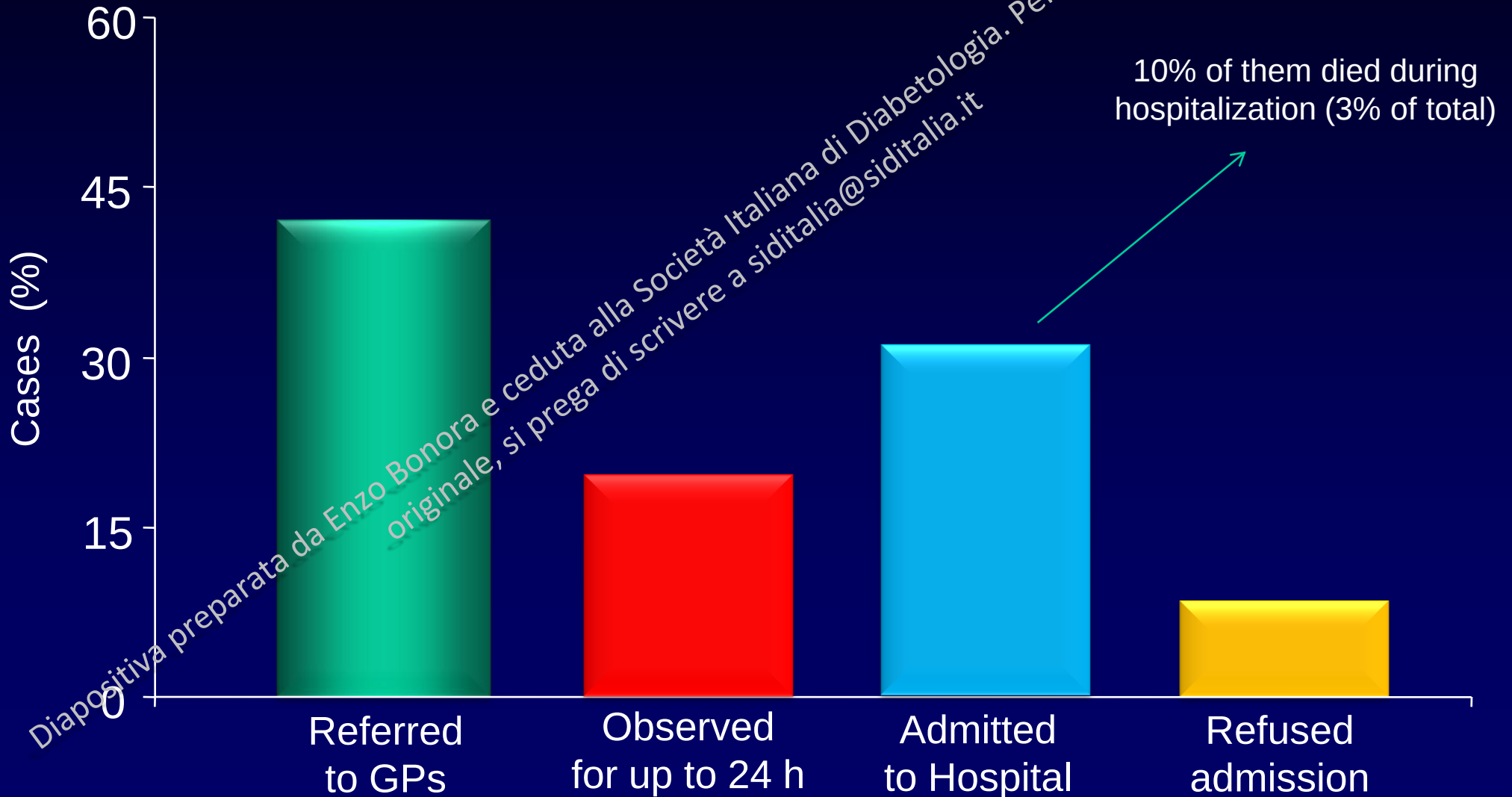
Events Associated with Hypoglycemia in Patients Admitted to Emergency Room for Hypoglycemia in 46 Italian Hospitals

Marchesini G et al – NMCD 2014; 24: 1181



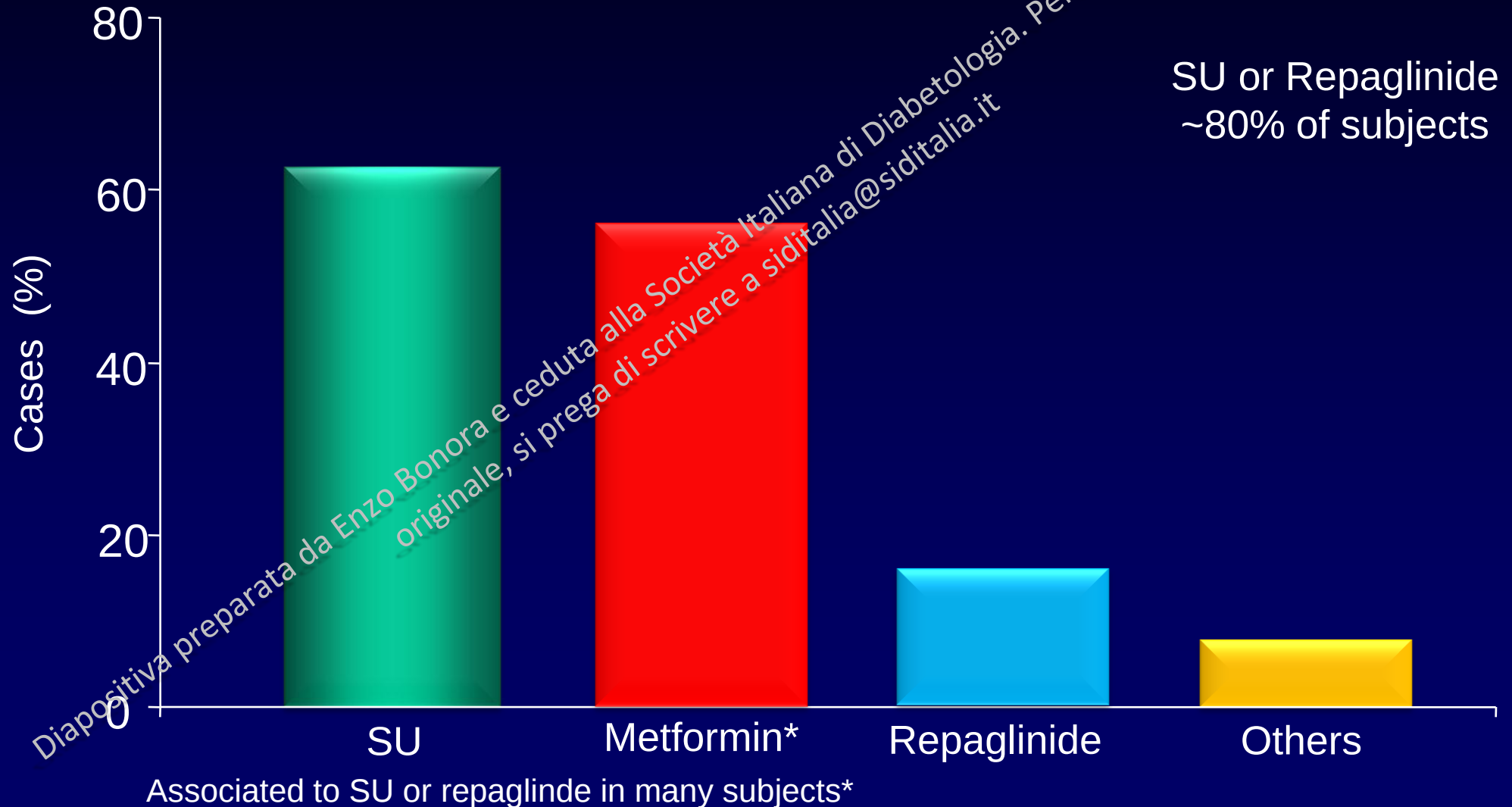
Outcome after Admission to Emergency Room for Hypoglycemia in 46 Italian Hospitals

Marchesini G et al – NMCD 2014; 24: 1181



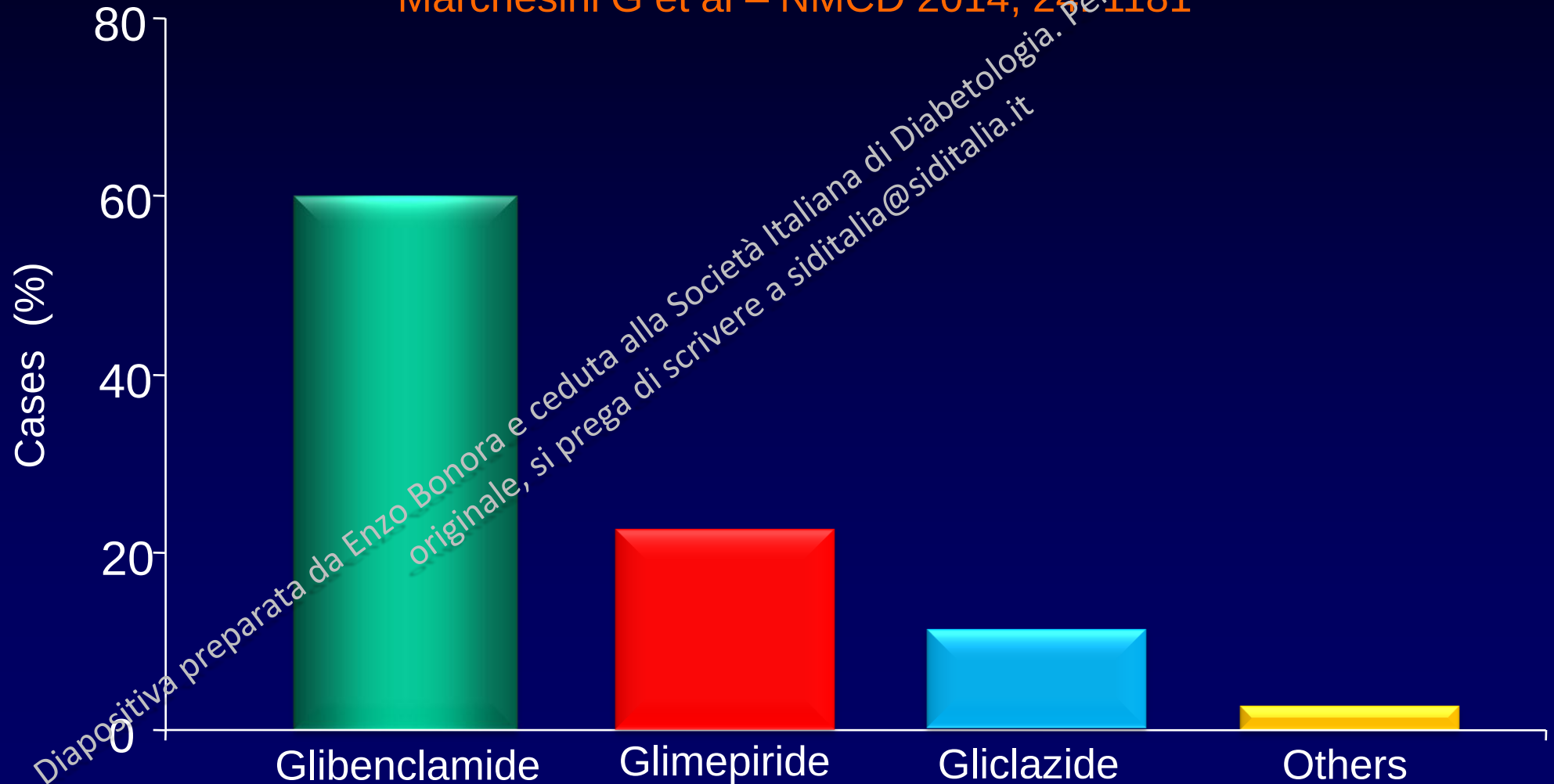
Treatment in Non-Insulin Taking Patients Admitted to Emergency Room for Hypoglycemia in 46 Italian Hospitals

Marchesini G et al – NMCD 2014; 24: 1181



Molecule Used in Sulphonylurea Treated Patients Admitted to Emergency Room for Hypoglycemia in 46 Italian Hospitals

Marchesini G et al – NMCD 2014; 24: 1181



Il peso delle ipoglicemie in Italia

- L'ipoglicemia è frequente e causa in Italia ogni anno circa 15 mila ricoveri su circa 45.000 accessi al PS (di cui circa 22.500 preceduti da una chiamata del 118)
- Una uscita del 118 costa circa € 500, un accesso al PS circa € 1.500, un ricovero non meno di € 3.000 (per 4 giorni di degenza)
- Solo insulina (con alcune differenze fra le molecole disponibili) e agonisti dei recettori β_{2A} (sulfoniluree e glinidi) causano ipoglicemia
- L'ipoglicemia può essere fatale (il 3% di quelli che arrivano al PS)
- L'ipoglicemia non è propria del diabete ma della terapia del diabete (è iatrogena!!!)

Ridurre i costi del diabete riducendo le ipoglicemie da sulfoniluree e glinidi

- Circa 5.000 ricoveri all'anno in Italia sono causati da sulfoniluree o glinidi su circa 15.000 accessi al PS (di cui circa 7.500 preceduti da una chiamata del 118)
- Eliminare 7.500 uscite del 118 per ipoglicemia da sulfonilurea o glinide farebbe risparmiare circa € 3,75 milioni
- Eliminare 15.000 accessi al PS per ipoglicemia da sulfonilurea o glinide farebbe risparmiare circa € 22,5 milioni
- Eliminare 5.000 ricoveri per ipoglicemia da sulfonilurea o glinide farebbe risparmiare circa € 15 milioni
- In totale il risparmio senza queste ipoglicemie sarebbe circa € 41 milioni per anno

Confronto fra trattamento con farmaci orali che inducono o non inducono ipoglicemia (es. #1)

- Metformina generico (€ 3,50) + gliclazide 60 mg generico (€ 7,50) + monitoraggio glicemico (strisce € 8 + lancette € 2; regole del Veneto) = € 21 al mese
- Metformina generico (€ 3,50) + inibitore DPP-4 (€ 20,00 al netto del pay back) + monitoraggio glicemico (strisce € 4 + lancette € 1; regole del Veneto) = € 28,50 al mese
- La terapia con inibitore DPP-4 costa di più rispetto a gliclazide ma...

L'inibitore DPP-4 costa di più?

- ❖ Il trattamento di un paziente con inibitore DPP-4 costa in un anno 90 euro più che il trattamento con gliclazide
- ❖ Un ricovero per ipoglicemia di soli 4 giorni costa circa € 3000 (ma in genere dura di più e quindi costa di più)
- ❖ E' stato stimato che in Italia ci siano circa 5.000 episodi di ipoglicemia ogni anno in soggetti trattati con sulfoniluree o glinidi che costano circa € 41 milioni
- ❖ Il costo di questi ricoveri equivale al trattamento con inibitore DPP-4 invece che gliclazide in **170 mila diabetici**

Confronto fra trattamento con farmaci orali che inducono o non inducono ipoglicemia (es. #2)

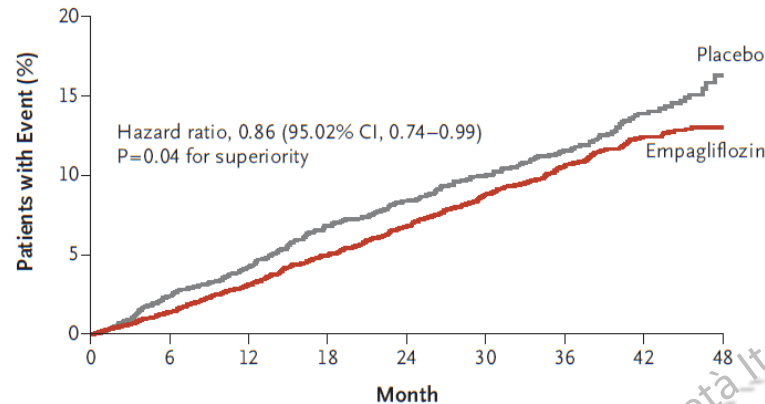
- Metformina + **glibenclamide** combinazione fissa (500+5 mg (€ 6) + monitoraggio glicemico (strisce € 8 + lancette € 2) = **€ 16 al mese**
- Metformina + **inibitore SGLT-2** combinazione fissa (€ 30,00) + monitoraggio glicemico (strisce € 4 + lancette € 1) = **€ 35 al mese**
- La terapia con **inibitore SGLT-2 + metformina** costa più del doppio rispetto alla terapia **metformina+glibenclamide** ma...

L'inibitore SGLT-2 costa di più?

- ❖ Il trattamento di un paziente con SGLT-2 (+metformina) costa in un anno € 228 in più rispetto al trattamento con glibenclamide (+metformina)
- ❖ Un ricovero per ipoglicemia di soli 4 giorni costa circa € 3000 (ma in genere dura di più e quindi costa di più)
- ❖ E' stato stimato che in Italia ci siano circa 5.000 episodi di ipoglicemia ogni anno in soggetti trattati con sulfonilure o glinidi che costano circa € 41 milioni
- ❖ Il costo di questi ricoveri equivale al trattamento con inibitore SGLT-2 invece che con glibenclamide in circa **120 mila diabetici**

EMPA-REG CVD Outcome Trial – NEJM 17 Oct 2015

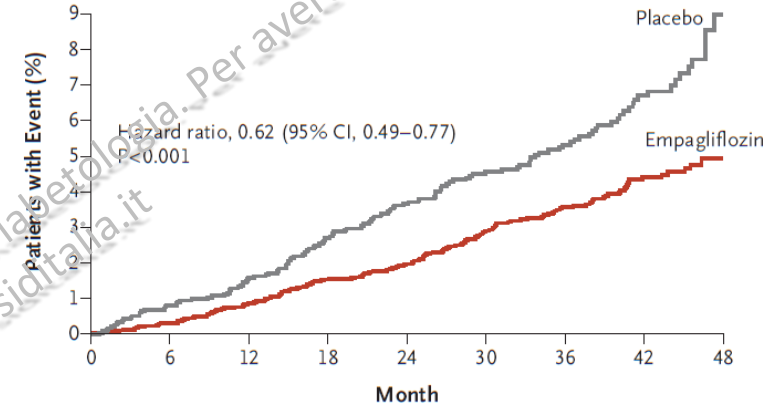
A Primary Outcome



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1334	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

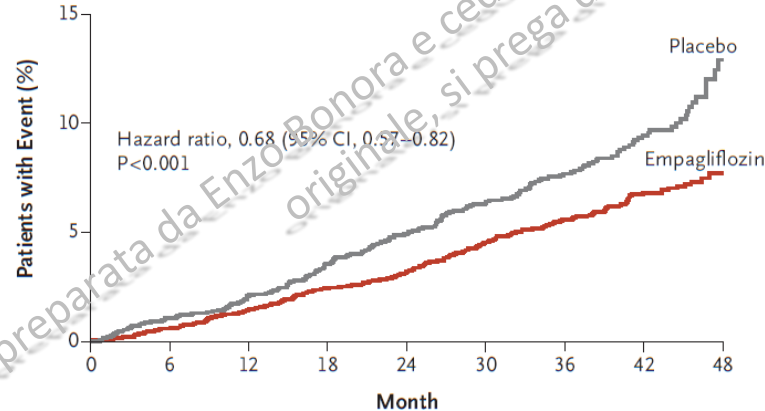
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

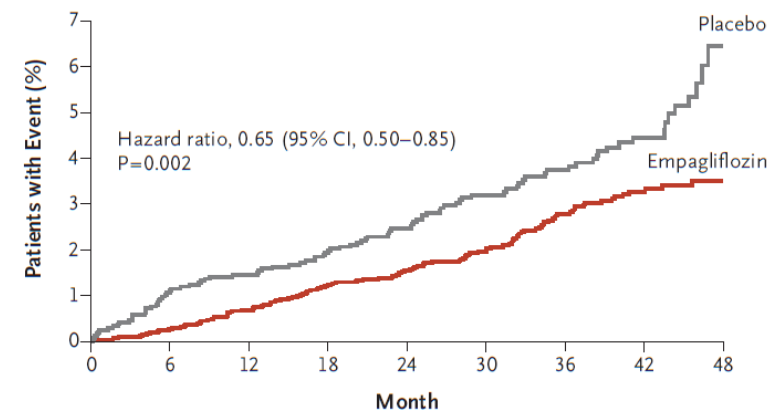
C Death from Any Cause



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

D Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Il costo della terapia insulinica in Italia

- Insulino-trattati = circa 750.000 (25% del totale)
- Dose media di insulina = 40 Unità/die (basale solo oppure basale + prandiale)
- Consumo annuale per paziente = 40 Unità x 365 giorni = 14.600 Unità
- Consumo annuale complessivo di circa 750.000 pazienti = circa 11 miliardi di Unità
- Costo medio per Unità = € 0.038
- Costo complessivo annuo = € 418 milioni (*Osmed 2014 = 426 milioni*)

Nel diabete tipo 2 ci sono valide alternative alla terapia insulinica

- In Italia ci sono circa 200 mila diabetici tipo 2 che fanno terapia insulinica basal-bolus
- Non meno di un quarto di questi (50 mila) potrebbe essere trattato con insulina basale + inibitore DPP-4 oppure inibitore SGLT-2 oppure GLP-1 RA
- Il risparmio medio per ogni soggetto sarebbe circa € 700 all'anno
- In totale con una terapia di pari efficacia si potrebbe realizzare un **risparmio di € 35 milioni per anno**

Potenziale risparmio con l'uso di un biosimilare di glargina

- Soggetti in trattamento con glargina in Italia nel 2012 ≈ 350.000 (oltre la metà con T2DM)
- Dose utilizzata in media = 30 U
- Costo per unità $\approx \text{€ } 0,04$ euro
- Costo complessivo per anno (tutti i pazienti) $\approx \text{€ } 150$ milioni
- Risparmio teorico trasferendo tutti i pazienti in glargina originator a glargina biosimilare, ipotizzando un costo per unità del 20% inferiore rispetto all'originator $\approx \text{€ } 30$ milioni

Cosa si potrebbe fare nell'area del diabete con un risparmio di € 30 milioni

- Trattare ≈ 80.000 pazienti con un inibitore SGLT-2
- Trattare ≈ 125.000 pazienti con un inibitore DPP-4
- Trattare ≈ 35.000 pazienti con un agonista del recettore di GLP-1
- Trattare ≈ 6.000 pazienti con microinfusore insulinico

Come innovare nel campo della terapia insulinica nell'appropriatezza senza spendere nulla in più -

50% Passano a biosimilare di glargina
Fabbisogno insulinico invariato
Prezzo ridotto del 20%
Costo = € 60 milioni

Diabetici trattati con
glargina = circa 350 mila
Costo del trattamento
circa € 150 milioni/anno

25% passano a Degludec
Fabbisogno insulinico ridotto del 20%
Prezzo superiore del 40%
Costo € 45 milioni

25% passano a Glargina U-300
Fabbisogno insulinico aumentato del 20%
Prezzo identico all'originator di glargina
Costo € 45 milioni

Stessa costo
complessivo ma
accesso all'innovazione
per i pazienti appropriati

Conclusioni

- I nuovi farmaci per la cura del diabete costano più delle vecchie opzioni terapeutiche ma la minore spesa sanitaria complessiva legata al loro uso controbilancia il maggiore costo del solo principio attivo
- La prevenzione di eventi clinici maggiori, potenzialmente fatali (es. ipoglicemie) rappresenta un aspetto rilevante per il paziente, la sua famiglia e la società
- Il mancato utilizzo dei nuovi farmaci per il diabete ha implicazioni cliniche e morali ineludibili per il diabetologo e il curante
- In considerazione dell'impatto sulla spesa complessiva, non prescrivere un nuovo farmaco solo apparentemente più costoso ma in realtà apportatore di un risparmio è sbagliato dal punto di vista economico ma potrebbe anche configurare un DANNO ERARIALE



**Fine
Grazie**

originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it
ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione

Diapositiva preparata da Enzo Bonora