



Gli studi “Real Life” in Diabetologia

Enzo Bonora

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



Ringraziamento

Esprimo massima gratitudine alla **Società Italiana di Diabetologia** per avermi formato, guidato, stimolato, sostenuto e gratificato in oltre 35 anni di professione.

SID è la mia casa e SID è nel mio cuore.



Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Conflitti di interesse – Rivelazioni (2010-2017)

Advisory Boards

ABBOTT, ASTRAZENECA, BOEHRINGER-INGELHEIM,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, BRUNO FARMACEUTICI,
JANSSEN, JOHNSON&JOHNSON, LILLY, MSD,
NOVARTIS, NOVO NORDISK, ROCHE, SANOFI,
SERVIER, TAKEDA

Research Grants

ASTRAZENECA, GENZYME, MENARINI DIAGNOSTICS,
NOVO NORDISK, ROCHE, TAKEDA

Menu di oggi con studi “Real Life”

- Studio da dati amministrativi - ARNO Diabete
- Studio di coorte da dati osservazionali - Verona Diabetes Study
- Studio di intervento pragmatico - TOSCA
- Studio di outcome da dati su registro - CVD REAL e CVD REAL Nordic

Nonositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

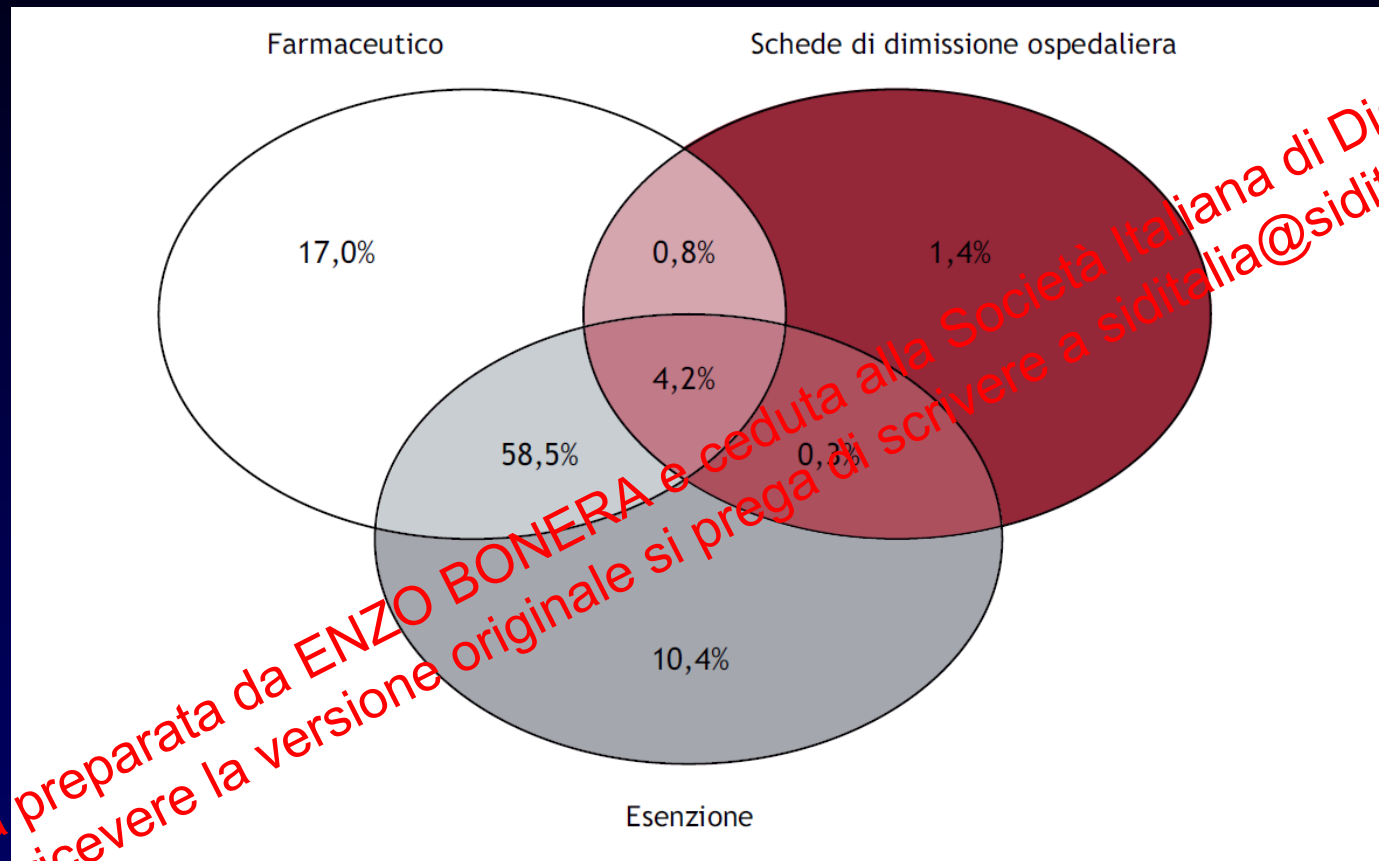
Menu di oggi con studi “Real Life”

- Studio da dati amministrativi - ARNO Diabete
- Studio di coorte da dati osservazionali - Verona Diabetes Study
- Studio di intervento pragmatico - TOSCA
- Studio di outcome da dati su registro - CVD REAL e CVD REAL Nordic

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Identificazione dei soggetti con diabete

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)



Popolazione totale: 10.142.311 soggetti età 0-120

Diabetici identificati: 640.846

Prevalenza: 6,34%

Virtù e limiti dell'Osservatorio ARNO Diabete e di tutti gli studi basati su flussi amministrativi

- Dati imponenti per numerosità (molti milioni di soggetti e non centinaia o migliaia di casi)
- Mondo “grande e reale” e non mondo “piccolo e artificiale” dei RCT o di certi studi osservazionali
- Tutti i soggetti e non solo quelli che frequentano le strutture specialistiche o quelli selezionati e/o registrati con specifiche modalità dai MMG
- Mancano le informazioni che non sono state registrate o rese disponibili da chi le registra e manca quanto avviene al di fuori del SSN
- Mancano importanti informazioni cliniche (es. valore di HbA1c)
- Le voci di spesa sono quelle standard (tariffe DRG o nomenclatore) ma fra prezzi e costi la differenza può essere notevole (es. costo reale di un ricovero può essere molto diverso dalla sua valorizzazione con DRG)

Studio caso-controllo diabetici vs. non diabetici

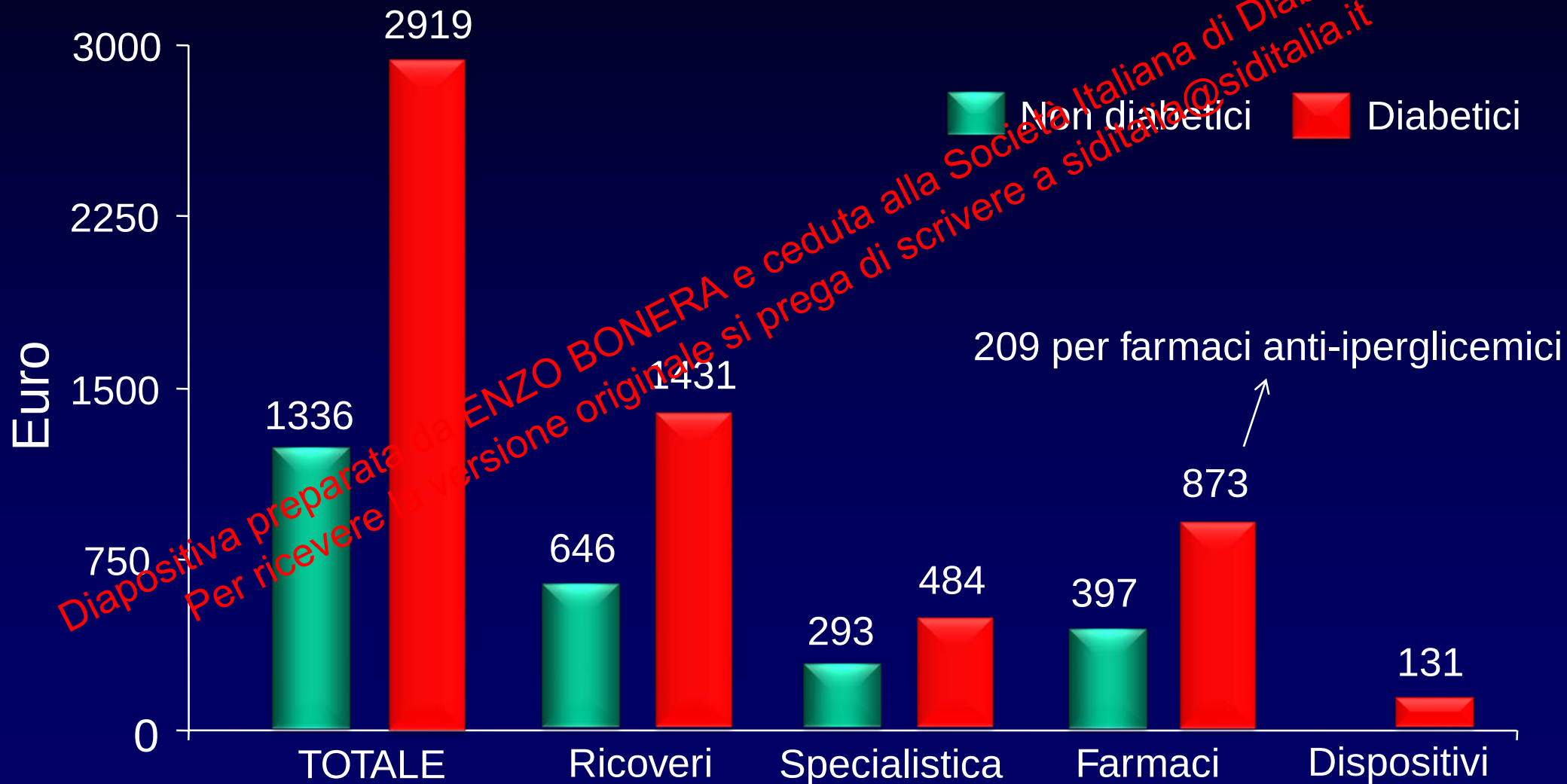
Osservatorio
ARNO Diabete
SID-CINECA -
2017 (anno
2016)

Caratteristiche descrittive	Con diabete Casi (N=640.846)	Senza diabete Controlli (N=640.846)	Δ % Casi vs Controlli
Età media	67	67	-
% femmine	49%	49%	-
Soggetti che hanno ricevuto almeno un farmaco	614.204	533.721	-
Confezioni farmaci pro capite/anno	74,4	35,8	108%
di cui per farmaci anti-iperglicemici	33,7	-	-
di cui per altri farmaci	38,7	35,8	70%
Soggetti che hanno avuto almeno un ricovero	105.592	66.161	-
Ricoverati almeno una volta nell'anno in regime ordinario o di Day Hospital (%)	16,5	10,3	60%
Tasso di ricovero (per mille soggetti)	343	163	110%
Tasso di ricovero ordinario (per mille soggetti)	282	122	132%
Tasso di ricovero in Day Hospital (per mille soggetti)	61	42	46%
Ricoveri ordinari (totale e media per persona)	180.671 (2,1)	77.973 (1,6)	34%
Ricoveri in Day Hospital (totale e media per persona)	32.371 (1,5)	22.239 (1,3)	11%
Ricoverati in regime ordinario zz(numero persone e % del campione)	86.697 (82%)	50.173 (76%)	8%
Ricoverati in Day Hospital (numero persone e % del campione)	26.591 (25%)	20.238 (31%)	-23%
Degenza media nel ricovero ordinario (numero giornate)	11,2	10,2	10%
DRG medio per i ricoveri ordinari (€)	4.600	4625	-1%
DRG medio per i ricoveri in Day Hospital (€)	2.211	1.986	11%
Soggetti che hanno avuto almeno una prescrizione specialistica	541.422	458.920	-
Utilizzatori di prestazioni specialistiche (% del campione)	84,5	71,6	18%
Prestazioni per utilizzatore nell'anno	41,3	26,5	56%

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

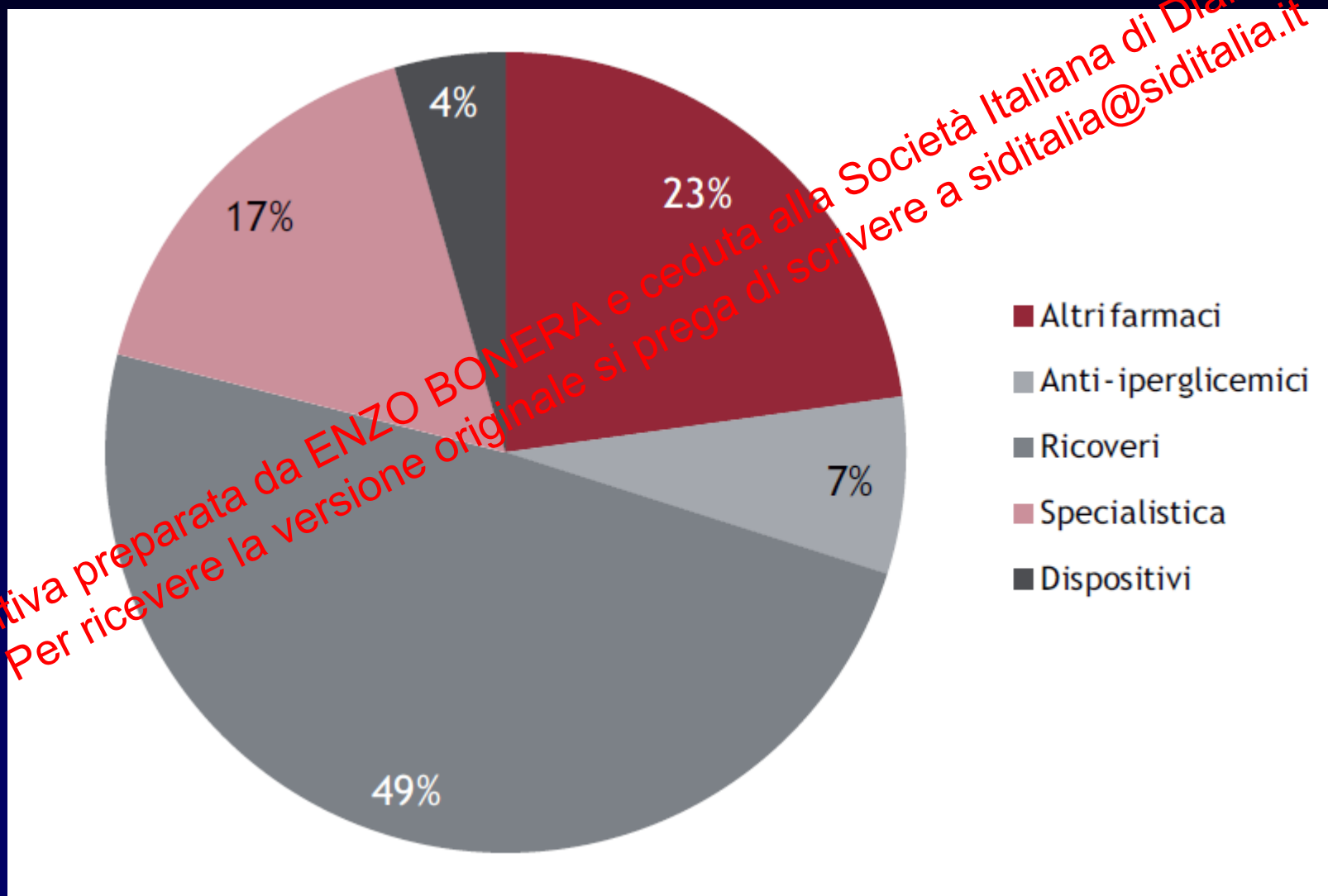
Voci di spesa del SSN per assistere le persone con e senza diabete

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)



Distribuzione della spesa del SSN per assistere le persone con diabete

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)



Il costo delle ospedalizzazioni è maggiore di quanto calcolato con il sistema delle tariffe DRG

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)

Un ricovero ordinario di un diabetico nel 2016 con il sistema DRG è stato valorizzato o rimborsato in media **€ 4.600**.

La durata della degenza di un diabetico in media è stata **11,2 giorni**.

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

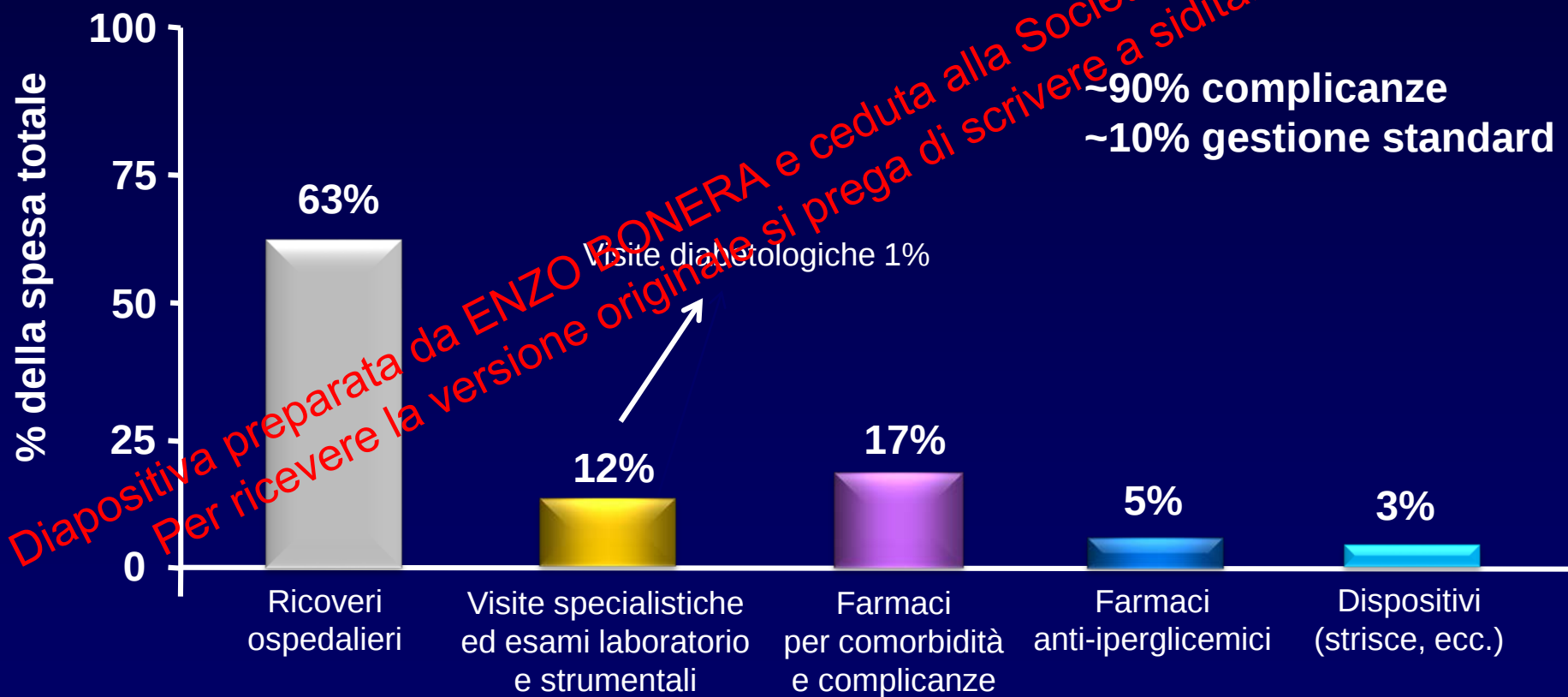
Il costo reale medio di una degenza di 11,2 giorni è stato quindi pari a **€ 8.400** che corrisponde quasi al doppio di quanto è stato valorizzato con il sistema DRG.

Ci sono stati circa 180 mila ricoveri ordinari nei 640 mila diabetici nel 2016, il cui costo reale complessivo è stato circa **€ 1,5 miliardi** (non € 828 milioni).

Costo annuale REALE della assistenza delle persone con diabete per voci di spesa

Elaborato da Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)

Circa € 4000 per paziente



Impatto dei differenti farmaci anti-iperglicemici sul consumo di risorse sanitarie

- Costo del farmaco
- Costo dell'eventuale dispositivo necessario al suo uso (es. ago per l'insulina)
- Costo del monitoraggio raccomandato imposto con quel farmaco (es. lancette e strisce per misurare la glicemia)
- Costo degli eventuali eventi avversi direttamente conseguenti all'uso del farmaco (es. ipoglicemia) in termini di chiamata del 118, accesso al PS, ricovero ospedaliero
- Costo dell'eventuale ricorso al SSN (es. ricovero ospedaliero)
- Costo, incommensurabile, dell'eventuale disabilità e/o mortalità attribuibili al farmaco

Impatto dei differenti farmaci anti-iperglicemici sul consumo di risorse sanitarie

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)

Valutazione molto difficile

E' possibile aggiustare per genere, età, comorbidità (valutata da farmaci concomitanti, cause di ricoveri pregressi)

Impossibile aggiustare per HbA1c o altri parametri clinici (es. BMI, lipidi, fumo, ecc.)

Impossibile distinguere diabete tipo 1 da diabete tipo 2

Fattore confondente molto importante: i nuovi farmaci possono essere prescritti solo dai diabetologi quindi chi li riceve è inserito in un contesto assistenziale differente da chi non li riceve

Impatto dei differenti farmaci anti-iperglicemici sul consumo di risorse sanitarie

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)

Triennio di terapia persistente (2012-2014) - 9 gruppi

Gruppo M = Metformina ma non altri farmaci

Gruppo SU/REP = Sulfonilurea/repaglinide da sole o associate ad altri farmaci (metformina, pioglitazone, acarbosio) ma non a incretine o insulina

Gruppo DPP4 = DPP4 da soli o associati ad altri farmaci ma non a sulfonilurea/repaglinide nè insulina

Gruppo GLP1 = GLP1 da soli o associati ad altri farmaci ma non a sulfonilurea/repaglinide nè insulina

Gruppo S-DPP4 = sulfonilurea/repaglinide associata a DPP4 ma non insulina

Gruppo S-GLP1 = sulfonilurea/repaglinide associata a GLP-1 ma non insulina

Gruppo INS-V = insulina associata a sulfonilurea/repaglinide ma non incretine

Gruppo INS-DPP4 = insulina associata a DPP4 ma non sulfonilurea/repaglinide

Gruppo INS-GLP1 = insulina associata a GLP1 ma non sulfonilurea/repaglinide

Valutazione di alcuni indicatori del consumo di risorse nell'anno 2015

Impatto dei differenti farmaci anti-iperglicemici sul consumo di risorse: numerosità dei 9 gruppi

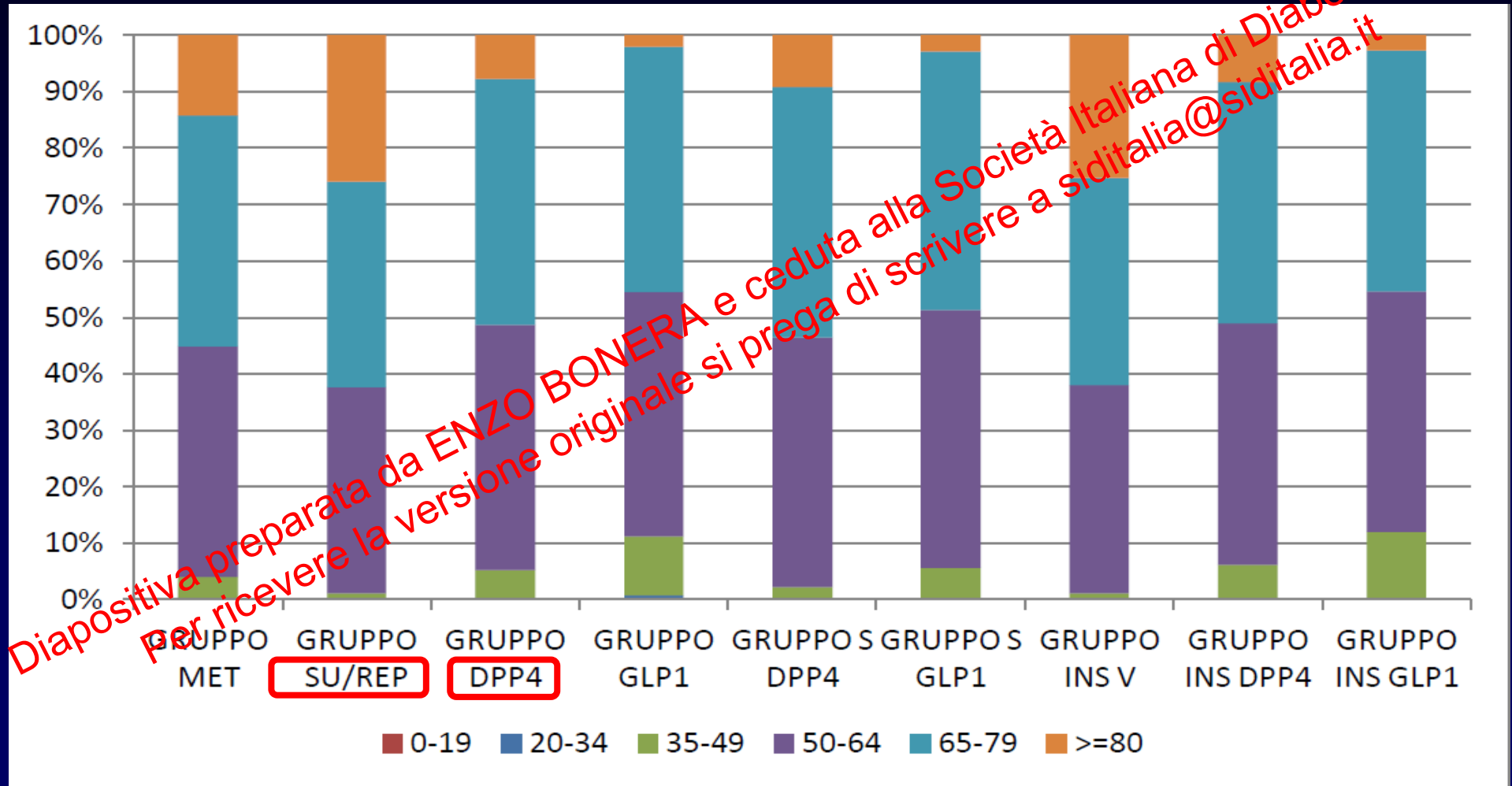
Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)

Gruppo	Anni 2012-13-14	
	N.	% sul totale dei diabetici (N=313.931)
GRUPPO MET	59.827	19,1
GRUPPO SU/REP	60.278	19,2
GRUPPO DPP4	5.568	1,8
GRUPPO GLP1	1.181	0,4
GRUPPO S DPP4	1.998	0,6
GRUPPO S GLP1	396	0,1
GRUPPO INS	3.694	1,2
GRUPPO INS DPP4	653	0,2
GRUPPO INS GLP1	109	0,0
Totale	133.704	42,6

Meno della metà dei pazienti ha persistenza di terapia per un triennio

Impatto dei differenti farmaci anti-iperglicemici sul consumo di risorse: età nei 6 gruppi

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)



I soggetti in terapia con incretine sono più giovani di quelli trattati con SU/REP

Charlson Index

- Cardiopatia ischemica e malattie cerebrovascolari
- Scompenso cardiaco
- Malattie polmonari croniche
- Demenza
- Malattie del connettivo e reumatiche
- Ulcera peptica
- Malattie croniche del fegato
- Malattie croniche del rene
- Diabete Mellito
- Cancro
- HIV
- Malattie neurologiche gravi

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Impatto dei differenti farmaci anti-iperglicemici sul consumo di risorse: ricoveri ospedalieri nell'anno successivo al triennio

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno di riferimento 2016)

Gruppo	N. ricoveri	N. ricoverati	N.medio ricoveri per ricoverato	Giorni medi di degenza	Regime di ricovero
GRUPPO MET	2.795	2.237	1,2	16,9	Day Hospital
GRUPPO MET	10.727	6.544	1,6	11,0	Regime ordinario
Totale	13.522	8.148	1,7	12,2	Tutti
GRUPPO SU/REP	2.648	2.063	1,3	15,1	Day Hospital
GRUPPO SU/REP	11.587	8.175	1,7	12,3	Regime ordinario
Totale	16.235	9.614	1,7	12,8	Tutti
GRUPPO DPP4	276	225	1,2	13,7	Day Hospital
GRUPPO DPP4	842	537	1,6	10,3	Regime ordinario
Totale	1.118	711	1,6	11,2	Tutti
GRUPPO GLP1	83	68	1,2	9,3	Day Hospital
GRUPPO GLP1	173	112	1,5	11,4	Regime ordinario
Totale	256	166	1,5	10,7	Tutti

I soggetti in terapia con DPP4 hanno ricoveri meno frequenti e più brevi

Impatto dei differenti farmaci anti-iperglicemici sul consumo di risorse: spesa complessiva e per singole voci

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)

Spesa media / anno	GRUPPO MET (N= 59.827)	GRUPPO SU/REP (N=60.278)	GRUPPO DPP4 (N=5.668)	GRUPPO GLP1 (N=1.181)	GRUPPO S DPP4 (N=1.998)	GRUPPO S GLP1 (N=396)	GRUPPO INS V (N=3.694)	GRUPPO INS DPP4 (N=653)	GRUPPO INS GLP1 (N=109)
Spesa media per capite									
TOTALE	€ 1.991	€ 2.331	€ 2.491	€ 3.277	€ 2.711	€ 3.452	€ 3.204	€ 3.843	€ 4.871
Farmaceutica	€ 607	€ 711	€ 1.152	€ 1.758	€ 1.250	€ 1.919	€ 1.203	€ 1.703	€ 2.269
di cui per antidiabetici	€ 56	€ 120	€ 558	€ 1.137	€ 638	€ 1.280	€ 436	€ 897	€ 1.413
Ricoveri	€ 1.011	€ 1.237	€ 883	€ 1.068	€ 989	€ 1.069	€ 1.550	€ 1.394	€ 2.069
Specialistica	€ 373	€ 383	€ 456	€ 451	€ 472	€ 464	€ 452	€ 746	€ 534

I soggetti in terapia con DPP4 costano di più in farmaci e specialistica (effetto CAD) e meno in ricoveri rispetto ai trattati con SU/REP. Nel complesso costano poco di più ma.....

Impatto dei differenti farmaci anti-iperglicemici sul consumo di risorse: spesa complessiva dopo aver aggiustato per alcuni fattori confondenti

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2017 (anno 2016)

Gruppi	N. con diabete	Spesa pro capite totale	Spesa pro capite aggiustata*	eta media
1: GRUPPO MET	59.827	€ 1.991	€ 2.224	69,2
2: GRUPPO SU/REP	60.278	€ 2.331	€ 2.331	74,9
3: GRUPPO DPP4	5.568	€ 2.491	€ 2.930	66,1
4: GRUPPO GLP1	1.181	€ 3.277	€ 4.119	61,6
5: GRUPPO S DPP4	1.998	€ 2.711	€ 3.103	68,8
6: GRUPPO S GLP1	1.196	€ 3.452	€ 4.522	64,4
7: GRUPPO INS V	3.694	€ 3.204	€ 3.284	74,5
8: GRUPPO INS DPP4	653	€ 3.843	€ 4.307	65,8
9: GRUPPO INS GLP1	109	€ 4.871	€ 5.685	62,0
Totale	181.226	€ 2.235		71,7

*aggiustata per età, sesso e Charlson index (modello GLM con distribuzione gamma della spesa - riferimento gruppo2)

I soggetti in terapia con DPP4 costano decisamente di più dopo aver aggiustato per sesso, età e Charlson Index ma.....

Ma....

La spesa per i ricoveri calcolata con il sistema dei DRG è largamente sottostimata.

Un approccio terapeutico che riduce il numero dei ricoveri e la loro durata (la voce di spesa prevalente nel costo del diabete) determina un risparmio non immediatamente percepibile ma certamente tangibile.

Se la spesa per ricoveri nel gruppo DPP-4 non è di € 883 (sistema DRG) ma di € 1168 (costo medio per giornata di degenza) e quella nel gruppo SU/REP non è di € 1237 ma di € 2079 (idem), la spesa complessiva determinata da ricoveri+farmaceutica+specialistica ammonta a € 2776 per i DPP-4 e a € 3173 per SU/REP, con un differenziale di circa **€ 400 a vantaggio dei DPP4.**

Ulteriori analisi potranno essere fatte in futuro con GLP-1 e SGLT-2 (al momento la numerosità è troppo scarsa).

Menu di oggi con studi “Real Life”

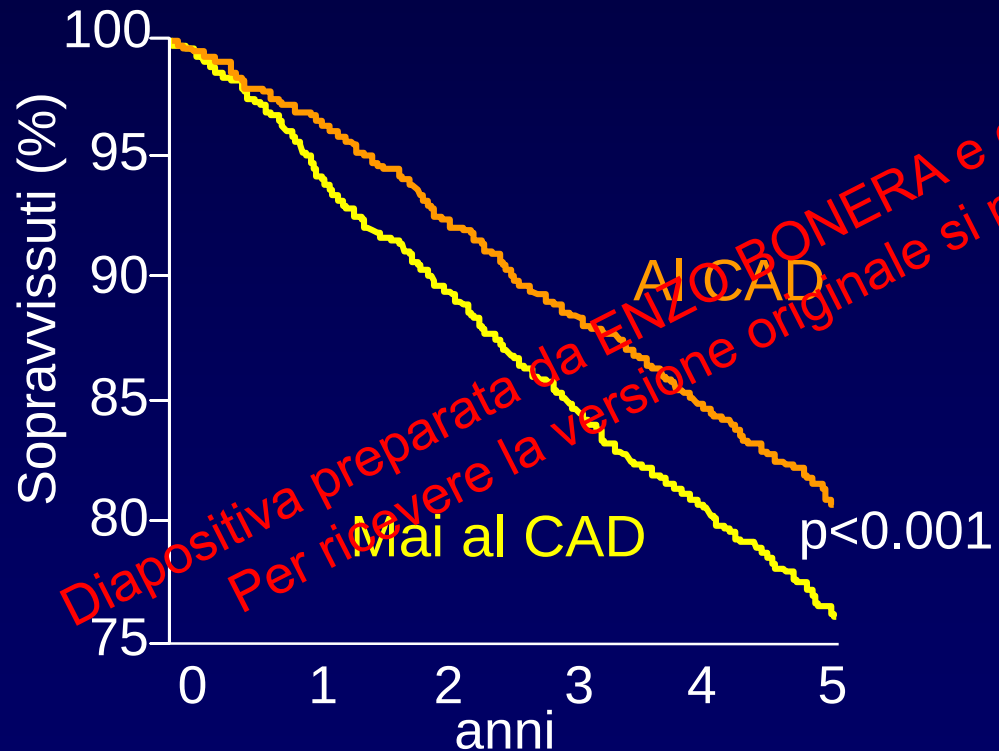
- Studio da dati amministrativi - ARNO Diabete
- Studio di coorte da dati osservazionali - Verona Diabetes Study
- Studio di intervento pragmatico - TOSCA
- Studio di outcome da dati su registro - CVD REAL e CVD REAL Nordic

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

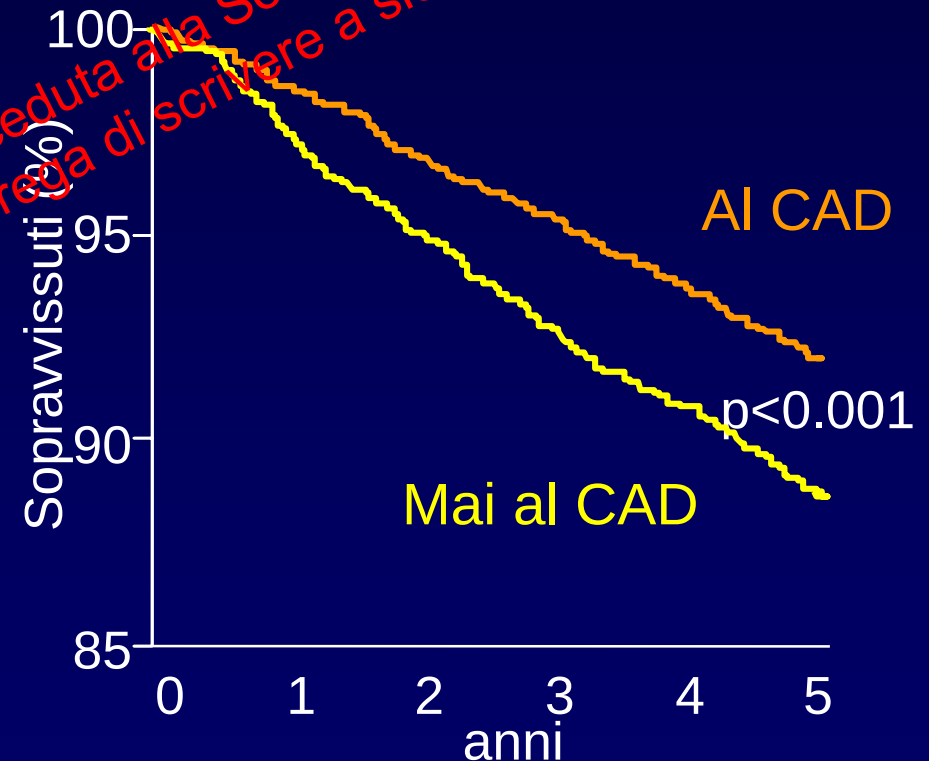
La mortalità a 5 anni dei diabetici assistiti presso il Centro Diabetologico è minore rispetto a quella osservata nei non assistiti al Centro

Verona Diabetes Study – Verlato G et al; Diabetes Care 19: 211-1996

Mortalità per tutte le cause



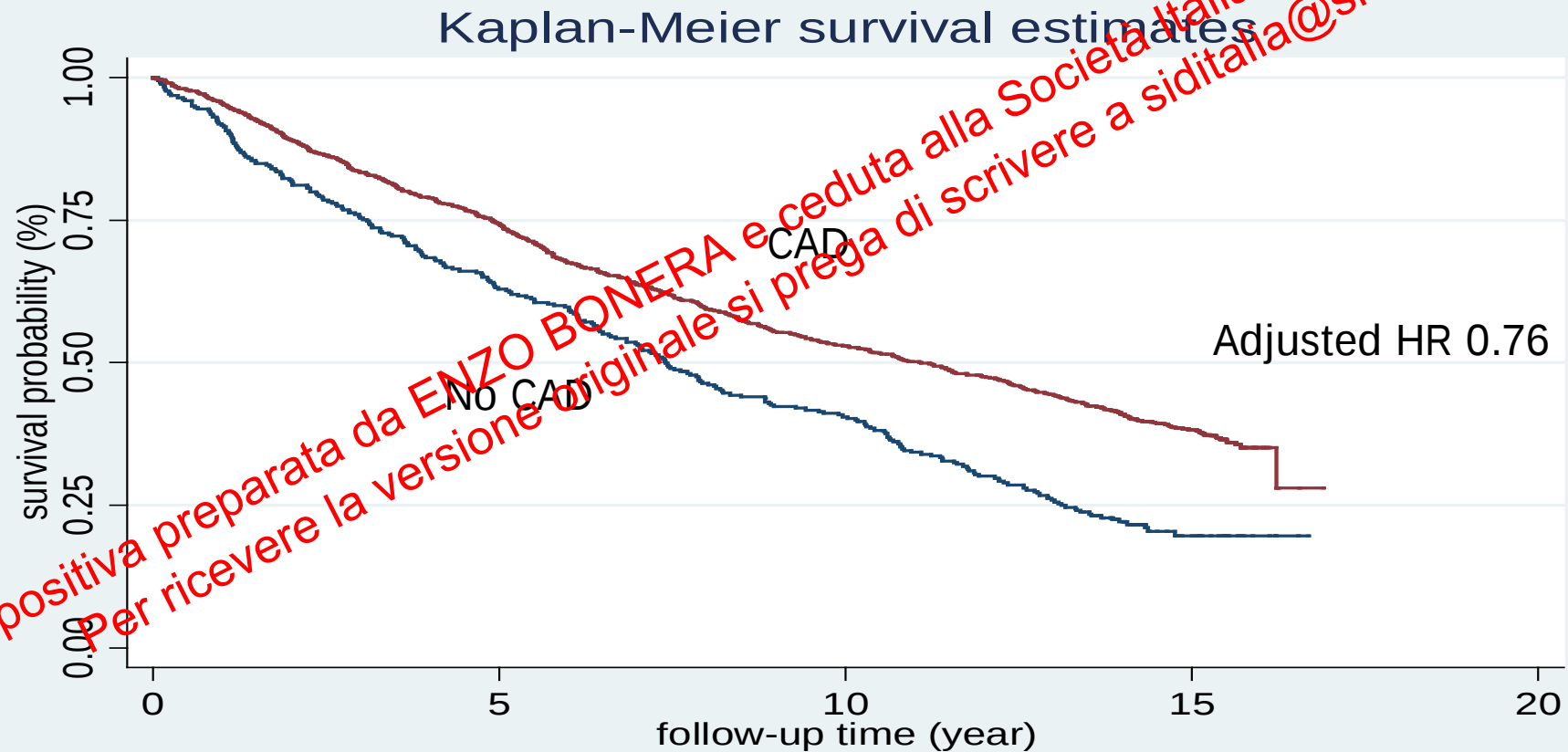
Mortalità cardiovascolare



n=7,488 (prescrizioni, esenzioni, liste dei MMG; dic 1986); follow-up= 5 anni

La mortalità cardiovascolare in 17 anni dei diabetici assistiti presso il Centro Diabetologico è minore rispetto a quella osservata nei non assistiti al Centro

Casale Monferrato Study – Bruno G et al – Diabetologia 2005;48:427



Adjusted for age, sex, smoking, hypertension, apoB/ApoA1, HbA1c, uric acid, fibrinogen, AER

La mortalità per tutte le cause è minore nei diabetici assistiti presso i Centri Diabetologici della Lombardia

Baviera et al – NMCD 27: 54-72, 2017

Popolazione esaminata 1.981.037 residenti in 7 ASL della Regione di cui 183.286 con diabete

Età compresa fra 45 e 84 anni

Diabetici identificati dal database regionale dei farmaci, delle esenzioni e delle schede di dimissione ospedaliera

Stato di vita/morte valutato con le schede ISTAT

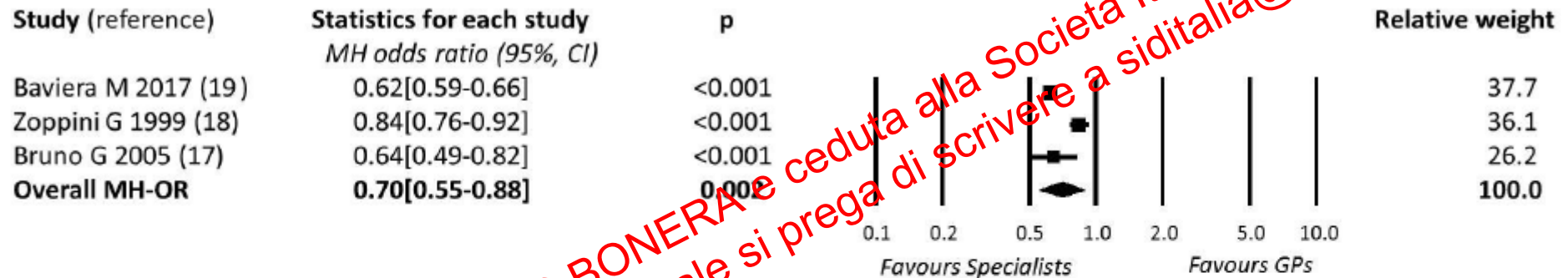
Pazienti afferenti ai CAD identificati dalla prescrizione di visite (44%)

Riduzione della mortalità nei soggetti che hanno avuto almeno una visita al CAD = **29%** (HR 0.71 aggiustato per sesso ed età)

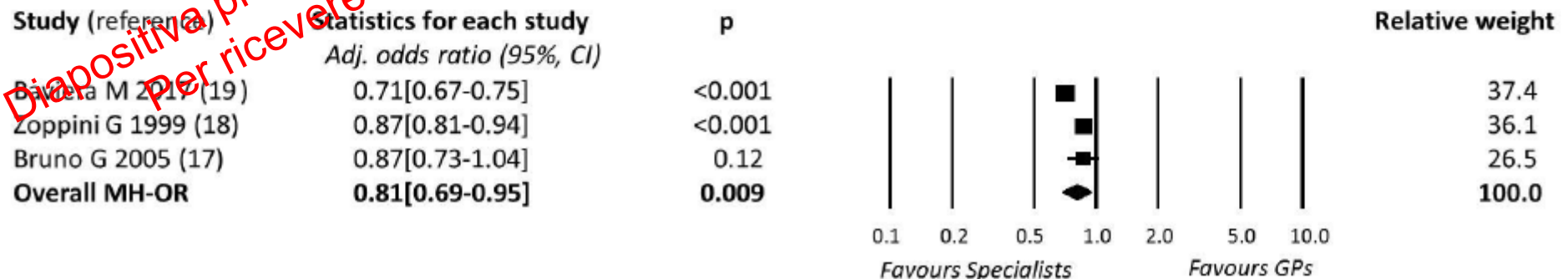
Attending Diabetes Clinics is associated to a reduced all-cause mortality - A meta-analysis

Bonora et al - submitted

Panel A



Panel B



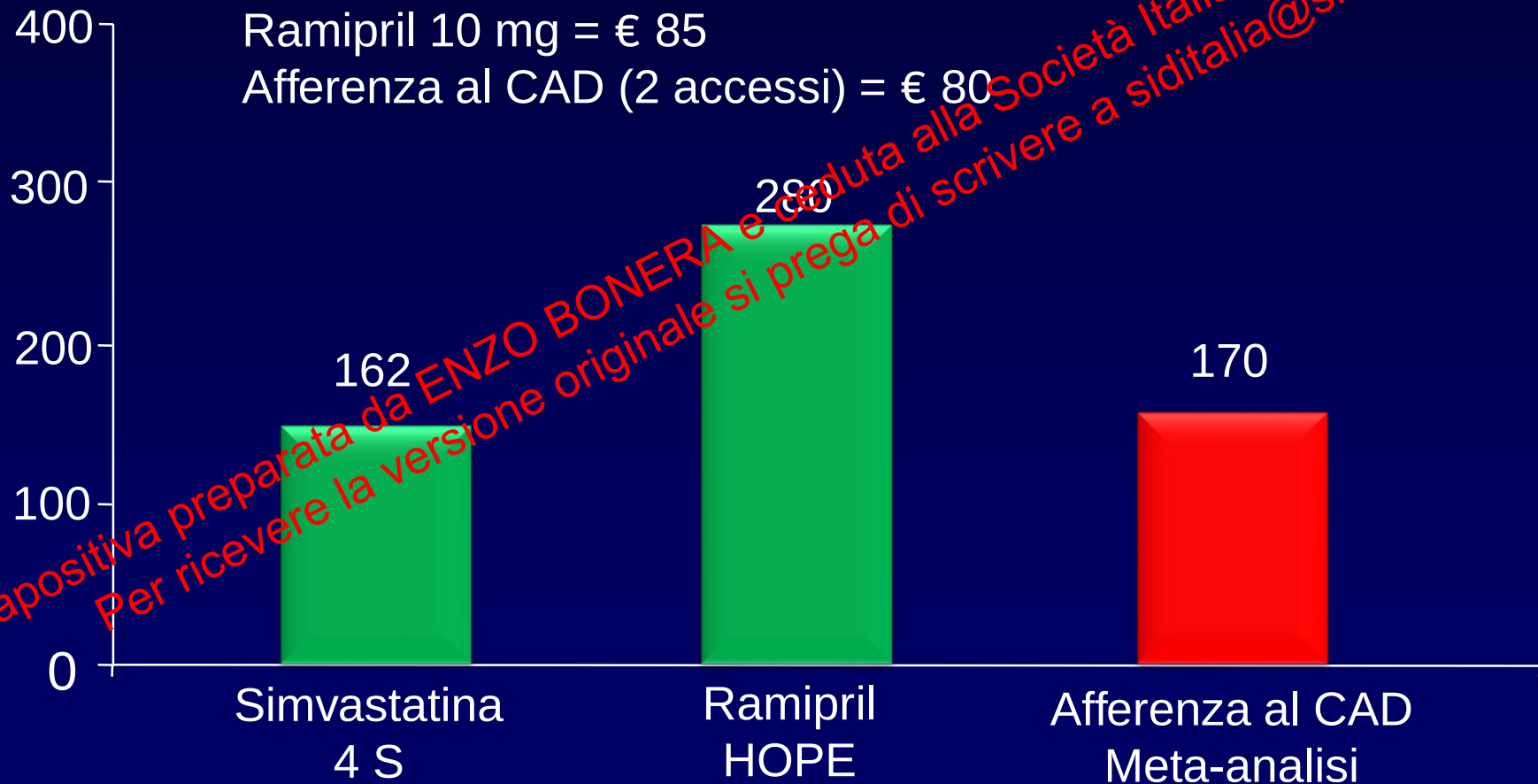
Numero di soggetti diabetici da trattare per un anno per avere un beneficio (ridotta mortalità)

Costi annui:

Simvastatina 40 mg = € 100

Ramipril 10 mg = € 85

Afferenza al CAD (2 accessi) = € 80



Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Menu di oggi con studi “Real Life”

- Studio da dati amministrativi - ARNO Diabete
- Studio di coorte da dati osservazionali - Verona Diabetes Study
- Studio di intervento pragmatico - TOSCA
- Studio di outcome da dati su registro - CVD REAL e CVD REAL Nordic

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Aims

To compare the long-term effects of pioglitazone or a sulfonylurea as add-on to metformin in T2DM with regard to:

- 1) Incidence of CV events and mortality
- 2) Glucose control and its durability
- 3) Safety



Study Design

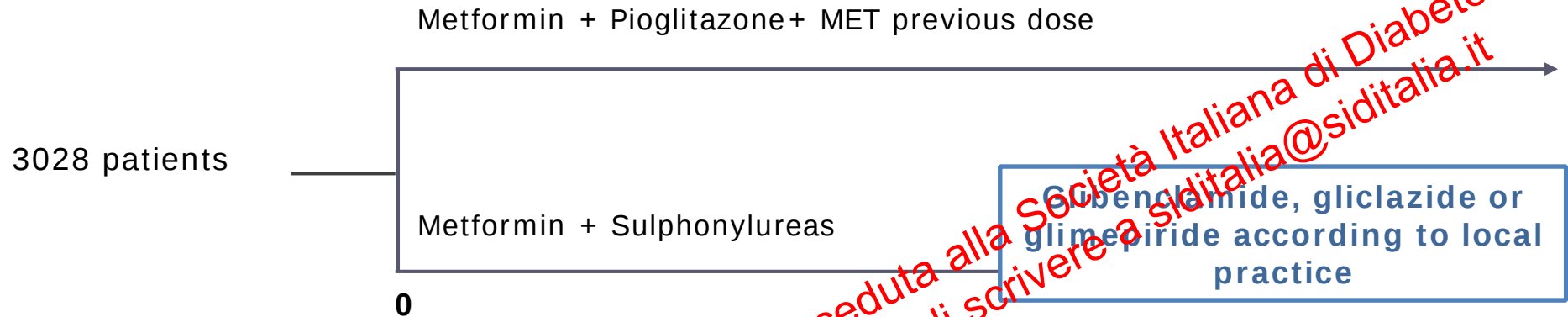
Prospective, randomized, open label, blinded end point trial

Participants and investigators were aware of treatment group assignment

An external **Adjudication Committee**, blind with regard to treatment, adjudicated.

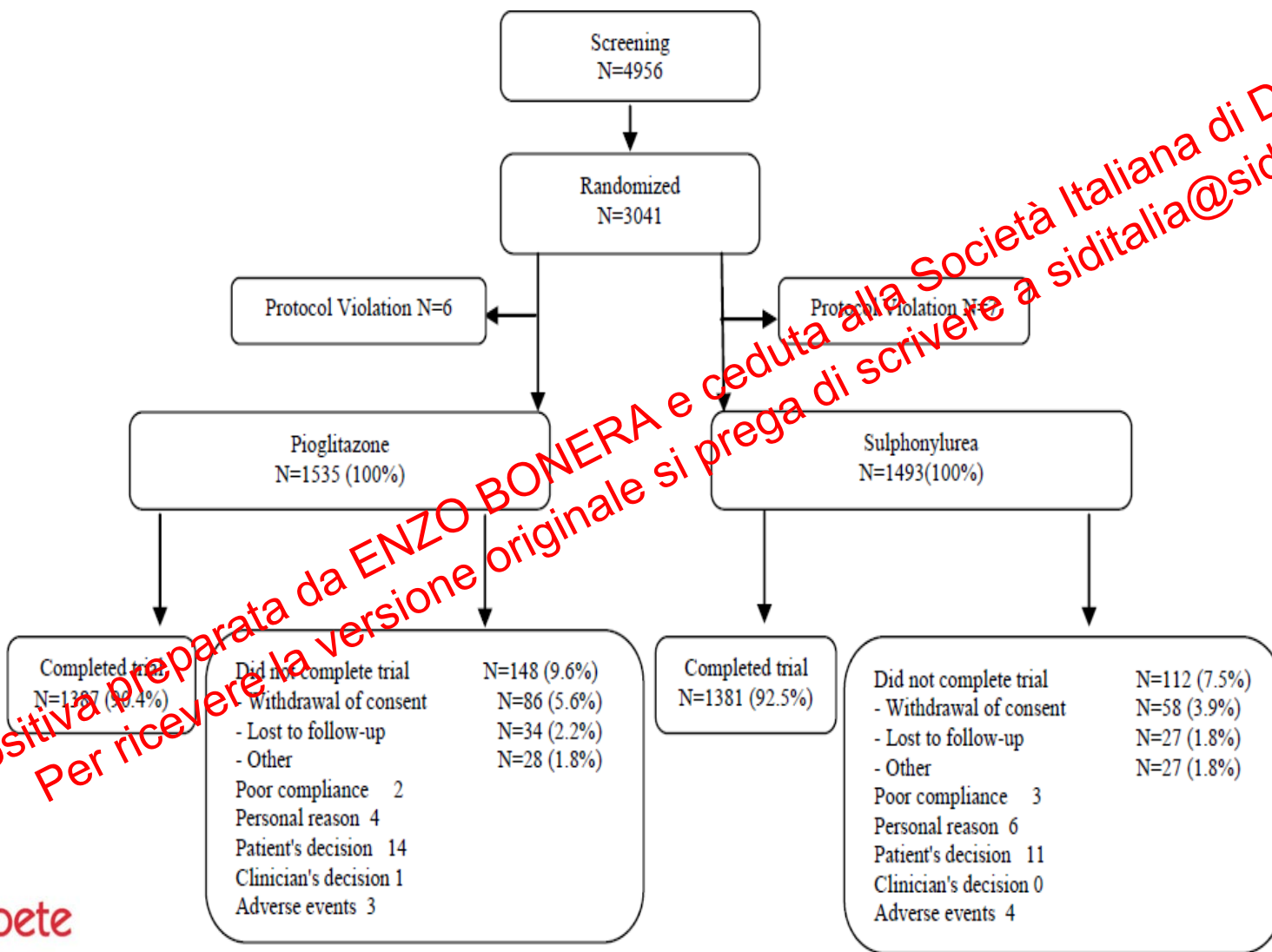
- Components of the primary end points
- Safety and points of interest in relation to the study drugs

Study Design



- Randomization stratified by centre and prior CVD
- Follow up visits at 1, 3, 6 months from randomization every 6 months thereafter
- Extra visit to be scheduled three months apart in case of HbA1c $\geq 8\%$

Study Participant Disposition





Baseline Characteristics

	Pioglitazone (n = 1535)	Sulfonylurea (n = 1493)
Age - years	62.3 (6.5)	62.2 (6.5)
Male sex - no. (%)	909 (59.2)	865 (57.9)
BMI - kg/m ²	30.2 (4.4)	30.4 (4.5)
Duration of diabetes - years	8.4 (5.6)	8.5 (5.8)
HbA _{1c} - %	7.7 (0.5)	7.7 (0.5)

Prevalent CV disease at baseline

	Pioglitazone (n=1535)	Sulphonylurea (n=1493)
Previous CVD≠	187 (12.2)	148 (9.9)
Previous MI	109 (7.1)	86 (5.8)
Previous stroke	28 (1.8)	13 (0.9)
Previous ACS	39 (2.5)	40 (2.7)
Coronary revascularization	105 (6.8)	101 (6.8)
Peripheral revascularization	14 (0.9)	12 (0.8)

Data are expressed as No (%); ≠ Some patients had more than one condition

Follow-up

	Pioglitazone N (%)	Sulphonylureas N (%)
Intention-to-treat population	1535	1493
Median follow-up-months (IQ range)	57.6 (42.0 - 60.2)	57.1 (42.4 - 60.2)
Discontinued study drug prematurely	432 (28.1)	238 (15.9)*

* $p < 0.001$



Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes

Primary outcome:

A composite of all-cause death, non-fatal myocardial infarction (MI) - including silent MI, non-fatal stroke, urgent coronary revascularization

Key secondary outcome:

A composite of sudden death, fatal and non-fatal MI (including silent MI), fatal and non-fatal stroke, ischemic leg amputation, all revascularizations

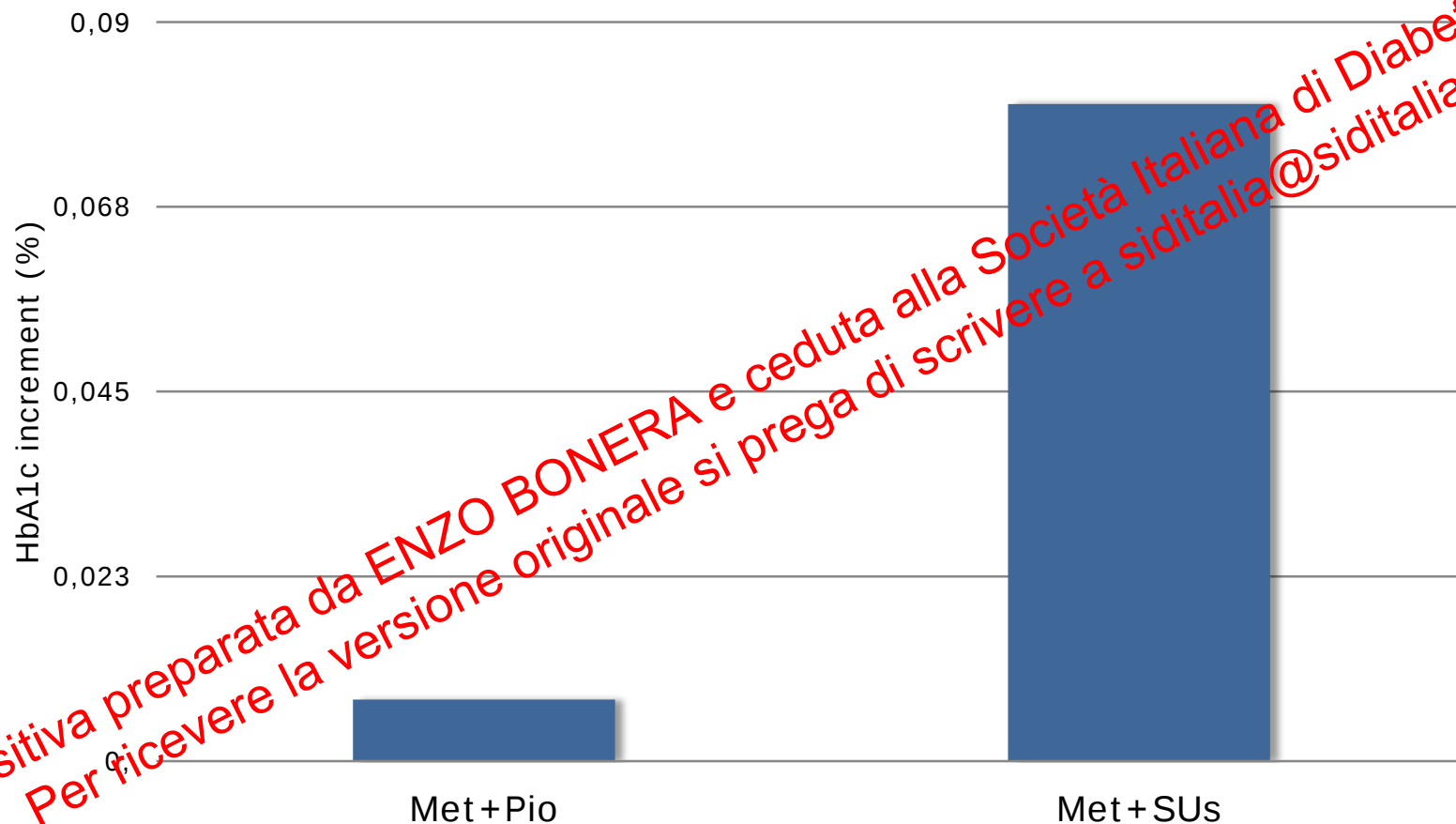
Expanded secondary outcome:

A composite of the primary outcome plus heart failure, any revascularization, angina confirmed by new ECG abnormalities, intermittent claudication with an ankle/brachial index ≤ 0.90 .

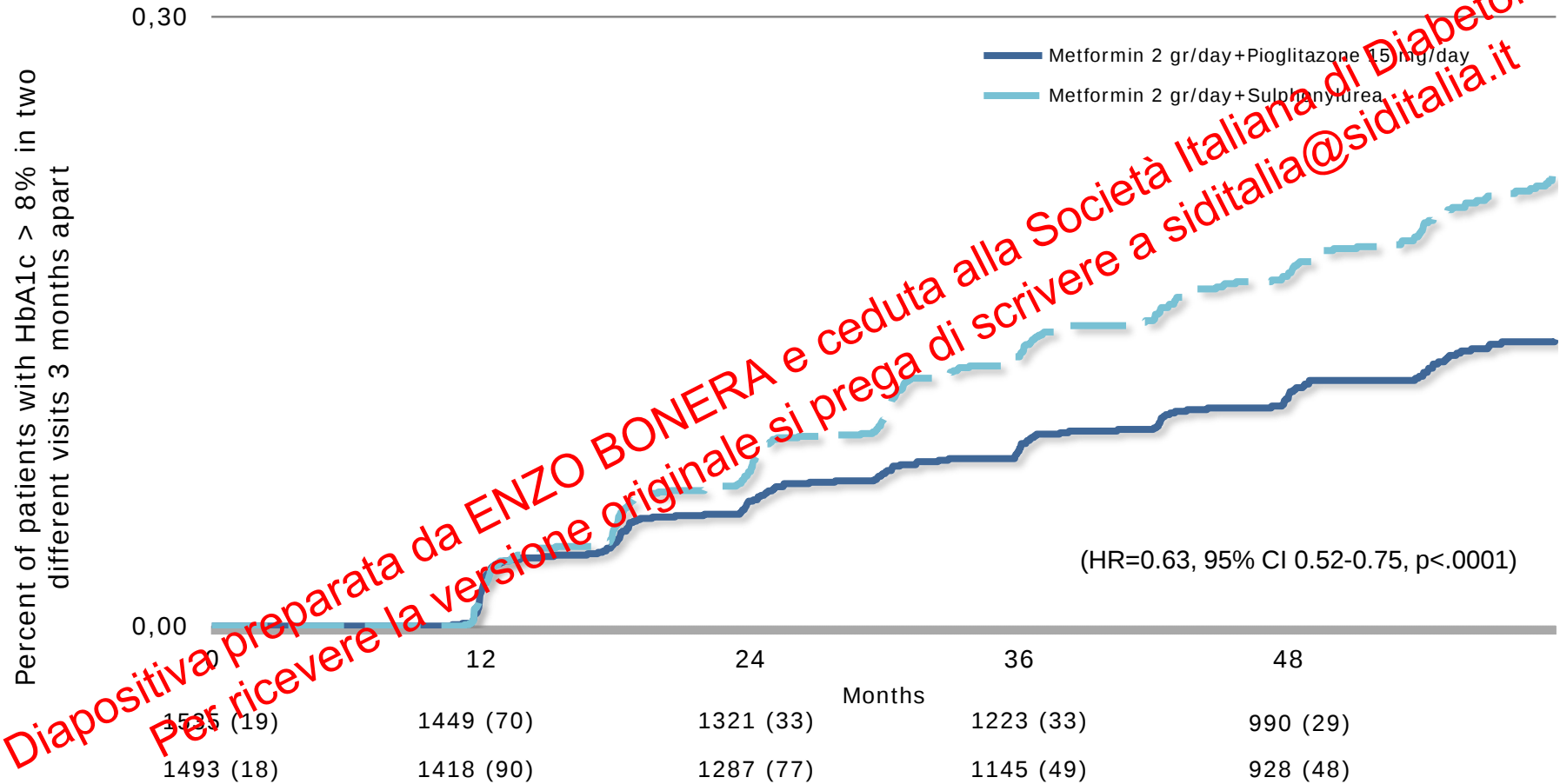
CVD results

	HR (95%CI) Pio vs. SU	
Intention to treat analysis		
Primary composite outcome	0.96 (0.74-1.26)	0.79
All-cause death	1.10 (0.75-1.61)	0.63
Non fatal MI -including silent MI	0.87 (0.48-1.55)	0.63
Non fatal stroke	0.79 (0.41-1.53)	0.49
Urgent coronary revascularization	0.91 (0.56-1.48)	0.70
Key secondary outcome	0.88 (0.65-1.21)	0.44
On treatment analysis		
Primary composite outcome	0.82 (0.60-1.10)	0.19
Key secondary outcome	0.67 (0.47-0.96)	0.03

Annual HbA1c Increment

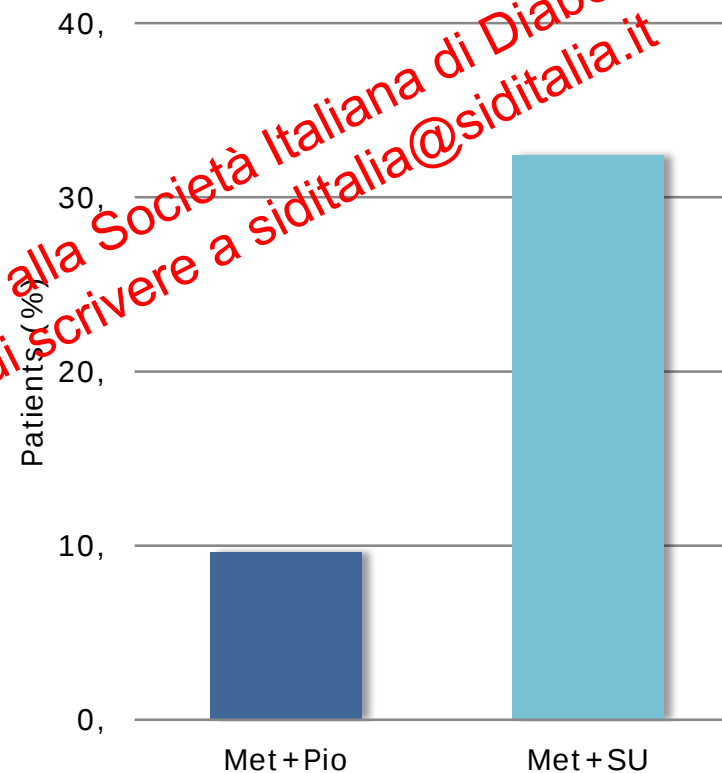


Time to Failure of Study Treatments



Patients at risk (events) (Events)

Hypoglycaemia *



*Plasma glucose <60mg/dl; moderate: not requiring assistance; severe: requiring assistance

Selected Serious Events

	Pioglitazone (n. 1535)	Sulfonylurea (n. 1493)	P value
	n.pts (%)	n.pts (%)	
Any serious adverse events	208 (13.6)	195 (13.1)	0.69
Heart Failure	19 (1.2)	12 (0.8)	0.11
Any fracture	27 (1.8)	36 (2.4)	0.24
Pathological fractures	6 (0.4)	4 (0.3)	0.75
- Male (1774)	3 (0.3)	1 (0.1)	0.61
- Female (1254)	3 (0.5)	3 (0.5)	1.00
Macular edema	7 (0.5)	3 (0.2)	0.34

New cancer diagnosis

	<i>Pioglitazone</i> (n. 1535)	<i>Sulfonylurea</i> (n.1493)	<i>P value</i>
	n.pts (%)	n.pts (%)	
Any cancer	78 (4.0)	71 (4.2)	0.68
Lung	9 (0.59)	3 (0.20)	0.15
Colo-rectal	13 (0.78)	9 (0.60)	0.66
Breast	3 (0.20)	4 (0.27)	0.72
Bladder	8 (0.52)	8 (0.54)	1.00
Pancreatic	2 (0.13)	6 (0.40)	0.17
Other	44 (3.00)	41 (3.10)	0.91

Conclusions

Type 2 diabetes is a heterogeneous and progressive disease and its care requires a patient-centered approach which generally includes changes of treatment and addition of drugs to drugs across the years.

Pioglitazone shows definite metabolic but uncertain CVD advantages when compared to sulphonylureas in the treatment of subjects with T2DM who fail to metformin monotherapy and have a quite low CVD risk (no prior CVD).

In the “real world” pioglitazone shows a safety profile (heart failure, fractures, cancer, etc.) not significantly different from sulphonylureas and is superior in terms of hypoglycemia risk.

Menu di oggi con studi “Real Life”

- Studio da dati amministrativi - ARNO Diabete
- Studio di coorte da dati osservazionali - Verona Diabetes Study
- Studio di intervento pragmatico - TOSCA
- Studio di outcome da dati su registro - CVD REAL e CVD REAL Nordic

Deposito preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs

The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)

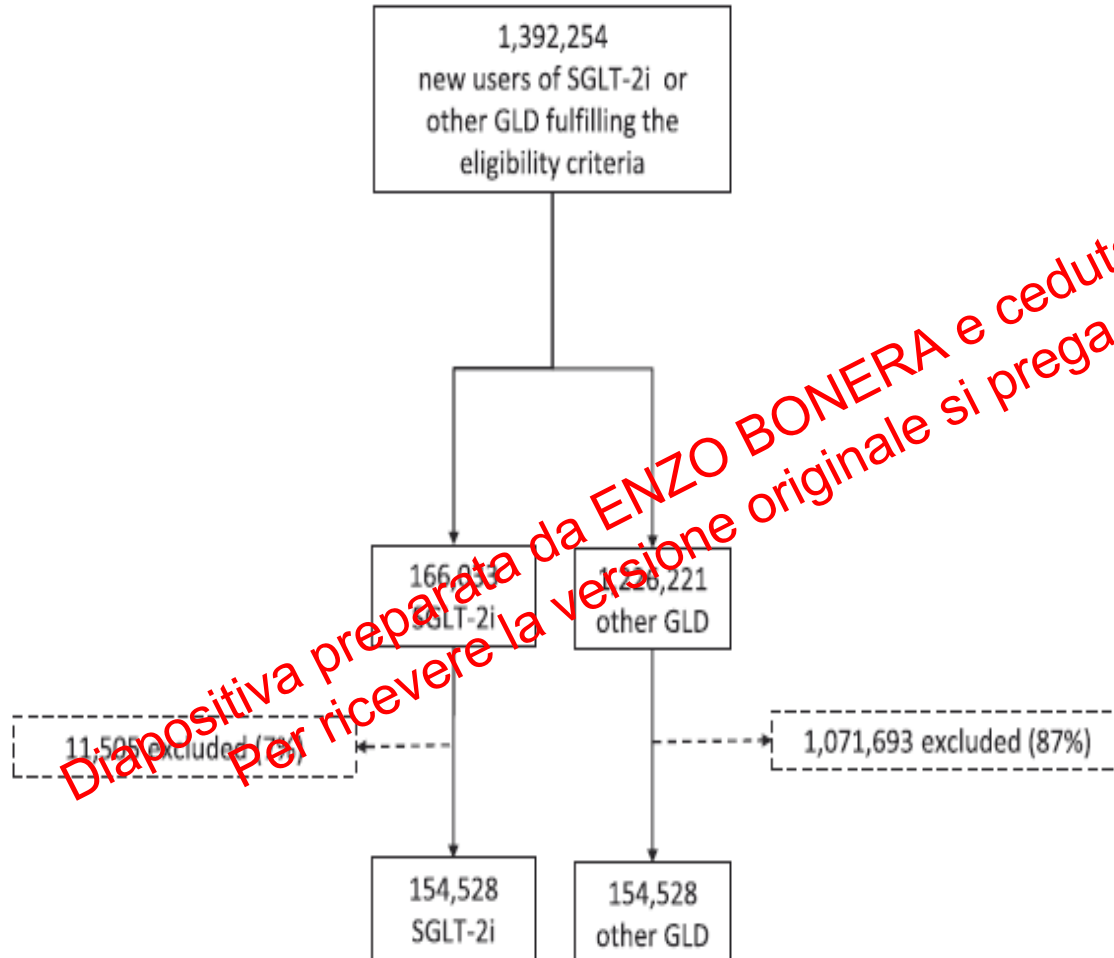
Mikhail Kosiborod, MD
Matthew A. Cavender,
MD, MPH
Alex Z. Fu, PhD
John P. Wilding, MD, PhD
Kamlesh Khunti, MD, PhD
Reinhard W. Holl, MD, PhD
Anna Norhammar, MD
Kåre I. Birkeland, MD, PhD
Marit Eika Jørgensen, MD,
PhD
Marcus Thuresson, PhD
Niki Arya, MSc
Johan Bodegård, MD, PhD
Niklas Hammar, PhD
Peter Fenici, MD, PhD
on behalf of the CVD-REAL
Investigators and Study
Group*

Circulation. 2017;136:249–259.

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lower risk of heart failure and death during treatment with SGLT-2 inhibitors vs. other drugs

CVD Real Study - Kosiborod et al - Circulation 2017; 136: 249



Prescription of
drugs in years
2012-2013

Follow-until end
of 2015-2016

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lower risk of heart failure and death during treatment with SGLT-2 inhibitors vs. other drugs

CVD Real Study - Kosiborod et al - Circulation 2017; 136: 249

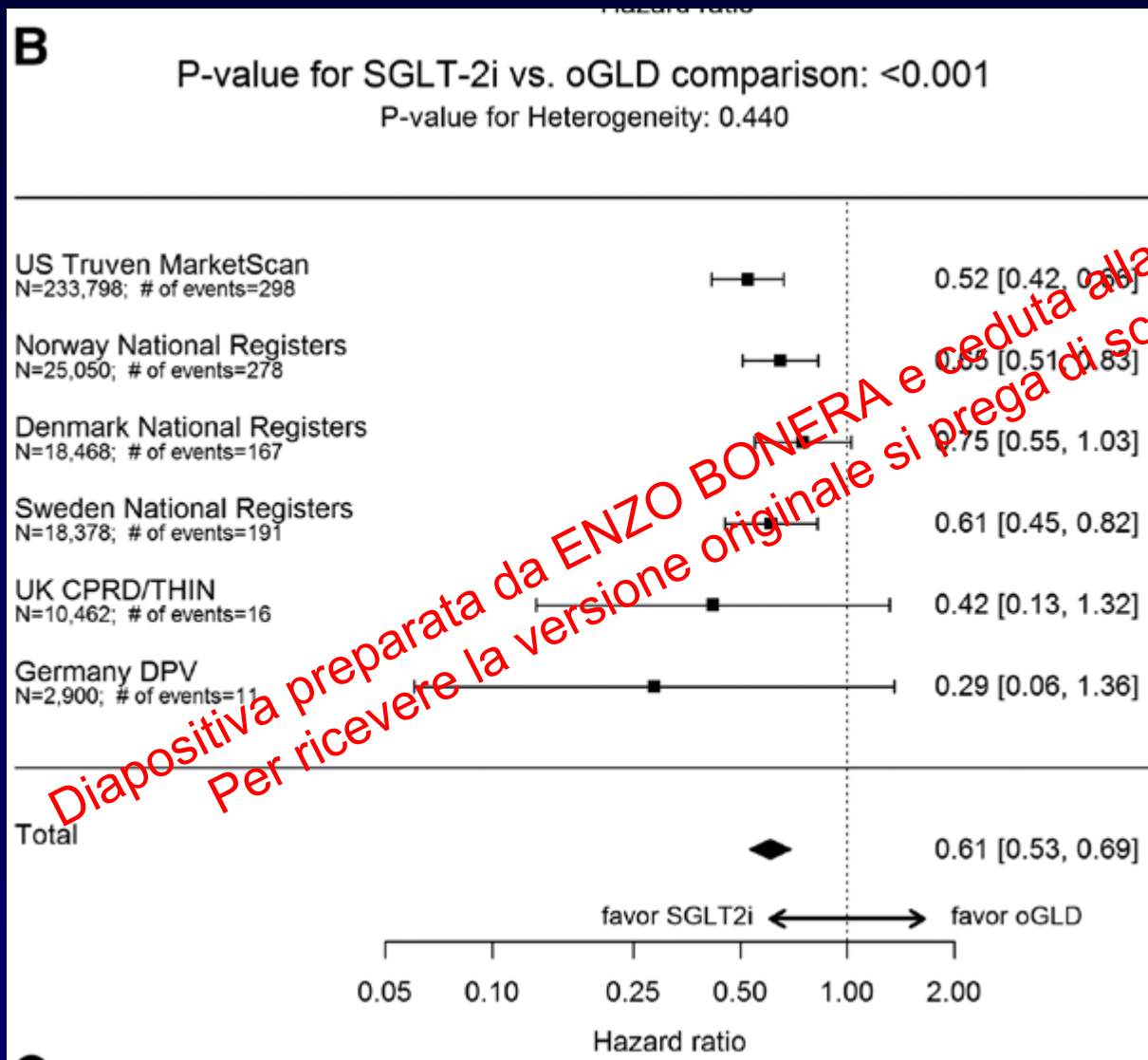
	SGLT-2 Inhibitor (N=154 528)	Other GLD (N=154 528)
Mean age (SD), y	56.9 (10.0)	57.0 (10.6)
Women	68 420 (44.3)	68 772 (44.5)
Established cardiovascular disease*	20 044 (13.0)	20 302 (13.1)
Acute myocardial infarction	3 793 (2.5)	3 882 (2.5)
Unstable angina	2 529 (1.6)	2 568 (1.7)
Heart failure	4 714 (3.1)	4 759 (3.1)
Atrial fibrillation	5 632 (3.6)	5 698 (3.7)
Stroke	6 337 (4.1)	6 394 (4.1)
Peripheral arterial disease	5 239 (3.4)	5 219 (3.4)
Microvascular disease	4 127 (2.7)	4 215 (2.7)
Chronic kidney disease	3 920 (2.5)	4 171 (2.7)
Frailty (yes)†	12 982 (7.8)	12 731 (8.2)
Baseline glucose-lowering therapies		
Metformin	121 500 (78.6)	123 432 (79.9)
Sulfonylurea	59 406 (38.4)	59 788 (38.7)
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	51 400 (33.3)	50 088 (32.4)
Thiazolidinedione	13 650 (8.8)	12 970 (8.4)
Glucagon-like peptide-1 receptor agonist	31 355 (20.3)	27 088 (17.5)
Insulin	45 573 (29.5)	45 097 (29.2)

	SGLT-2 Inhibitor (N=154 528)	Other GLD (N=154 528)
Cardiovascular therapies		
Antihypertensive therapy†	123 696 (80.0)	123 563 (80.0)
Loop diuretics	14 280 (9.2)	14 314 (9.3)
Thiazides	42 446 (27.5)	42 510 (27.5)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	66 812 (43.2)	67 067 (43.4)
Angiotensin receptor blockers	48 718 (31.5)	48 443 (31.4)
Statin therapy	103 968 (67.3)	104 128 (67.4)
Index year		
2012	21 (0.0)	270 (0.2)
2013	21 286 (13.8)	25 713 (16.6)
2014	71 070 (46.0)	58 793 (38.0)
2015	58 951 (38.1)	66 496 (43.0)

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lower risk of hospitalization for heart failure during treatment with SGLT-2 inhibitors vs. other drugs

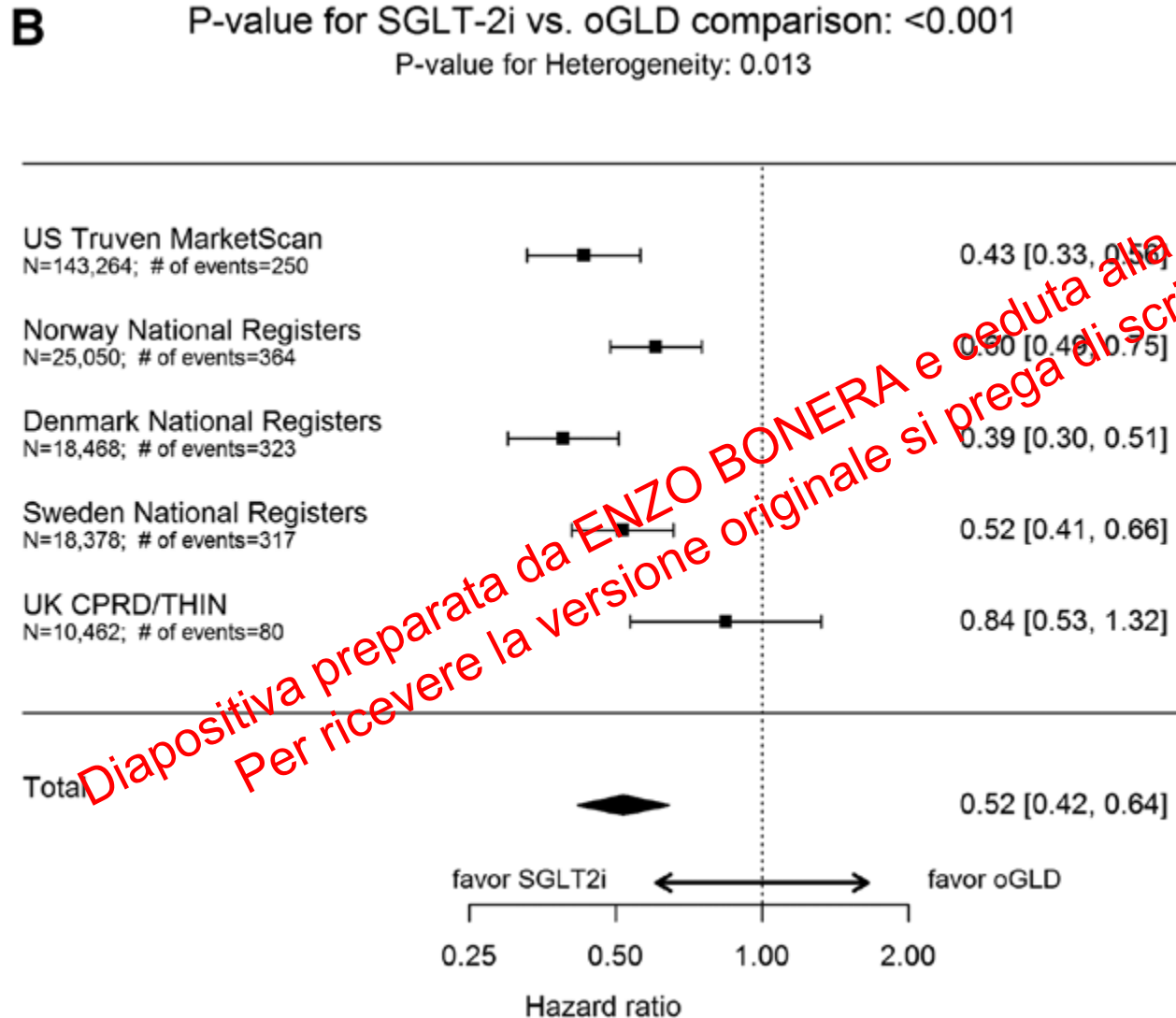
CVD Real Study - Kosiborod et al - Circulation 2017; 136: 249



On treatment analysis:
adjusted for sex, age, BMI,
duration, hypertension, MI,
FA, frailty, ARB-ACEI, CCB,
BB, diuretics.

Lower risk of all-cause death during treatment with SGLT-2 inhibitors vs. other drugs

CVD Real Study - Kosiborod et al - Circulation 2017; 136: 249



On treatment analysis:
adjusted for sex, age, BMI,
duration, hypertension, MI,
FA, frailty, ARB-ACEI, CCB,
BB, diuretics.

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis

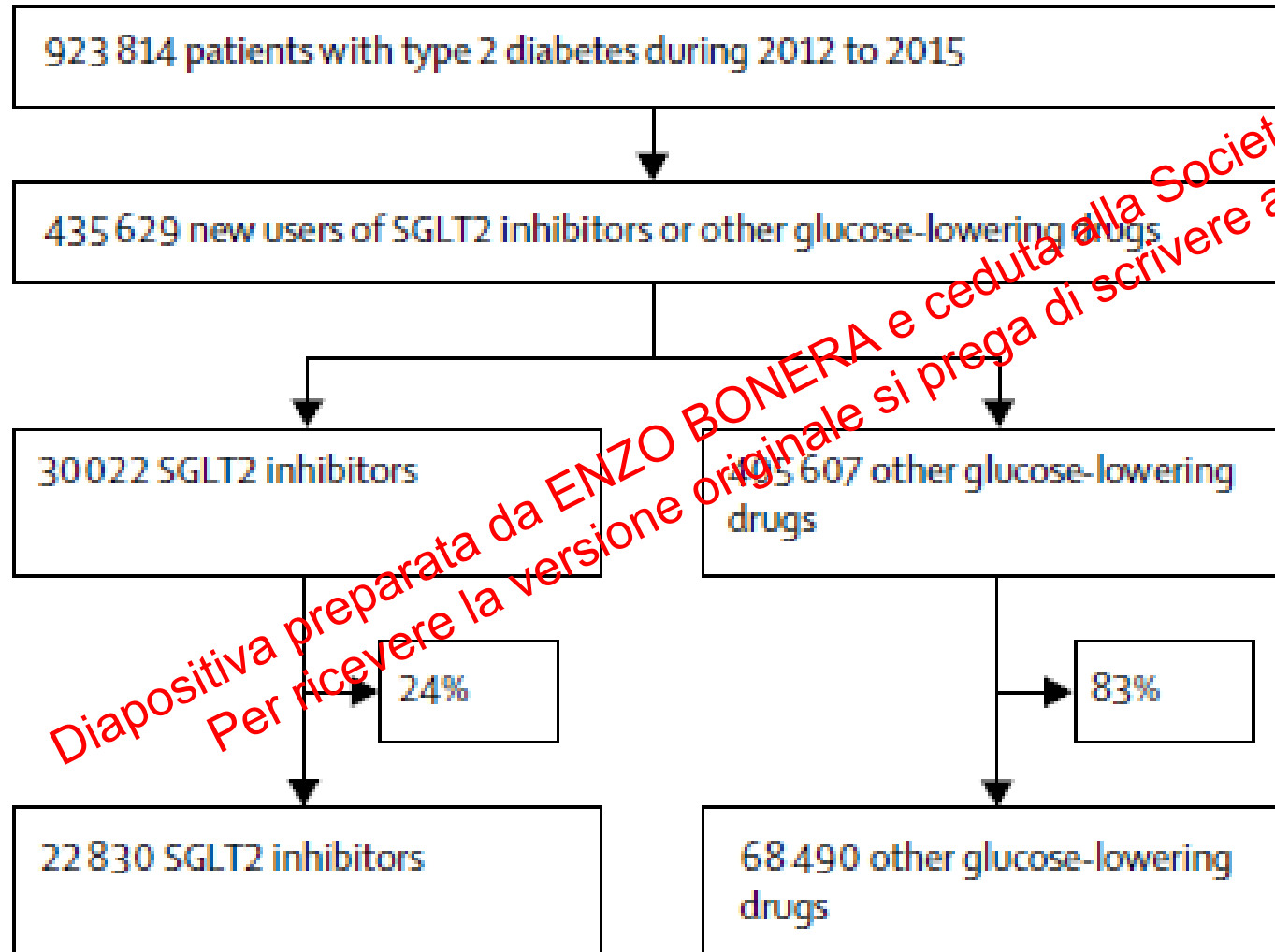
Kåre I Birkeland, Marit E Jørgensen, Bendix Carstensen, Frederik Persson, Hanne L Gøtzsche, Margot Thüresson, Peter Fenici, David Nathanson, Thomas Nyström, Jan W Eriksson, Johan Bodegård, Anna Norhammar

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lancet Diabetes Endocrinol 2017

Lower risk of cardiovascular mortality and morbidity during treatment with SGLT-2 inhibitors vs. other drugs

CVD Real Nordic - Birkeland et al - Lancet Diabetes Endocrinology 2017



Prescription of drugs in years 2012-2015

Follow-until end of 2015

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lower risk of cardiovascular mortality and morbidity during treatment with SGLT-2 inhibitors vs. other drugs

CVD Real Nordic - Birkeland et al - Lancet Diabetes Endocrinology 2017.

	SGLT2 inhibitors (n=22 830)	Other glucose- lowering drugs (n=68 490)	Standardised difference*
Age, years	61.2 (10.9)	61.2 (12.4)	0.001
Women	9278 (40.6%)	27 084 (39.5%)	0.018
Men	13 552 (59.4%)	41 406 (60.5%)	0.018
Time since first glucose-lowering drug, years	7.3 (4.1)	7.6 (4.1)	0.073
Cardiovascular disease	5681 (24.9%)	17 005 (24.8%)	0.001
Myocardial infarction	1725 (7.6%)	5299 (7.7%)	0.006
Stroke	1520 (6.7%)	4548 (6.6%)	0.001
Unstable angina	876 (3.8%)	2620 (3.8%)	0.000
Heart failure	1152 (5.0%)	3794 (5.0%)	0.003
Atrial fibrillation	1599 (7.0%)	4734 (6.9%)	0.003
Chronic kidney disease	266 (1.2%)	743 (1.1%)	0.007
Microvascular complications	5648 (24.7%)	16 722 (24.4%)	0.006
Cancer	1479 (6.5%)	4274 (6.2%)	0.008
Metformin	16 935 (74.2%)	53 006 (77.4%)	0.061
Sulfonylureas	6044 (26.5%)	18 623 (27.2%)	0.013
DPP4 inhibitors	4398 (19.3%)	12 566 (18.3%)	0.019
GLP-1 receptor agonists	3888 (17.0%)	10 105 (14.8%)	0.050
Thiazolidinediones	343 (1.5%)	948 (1.4%)	0.008

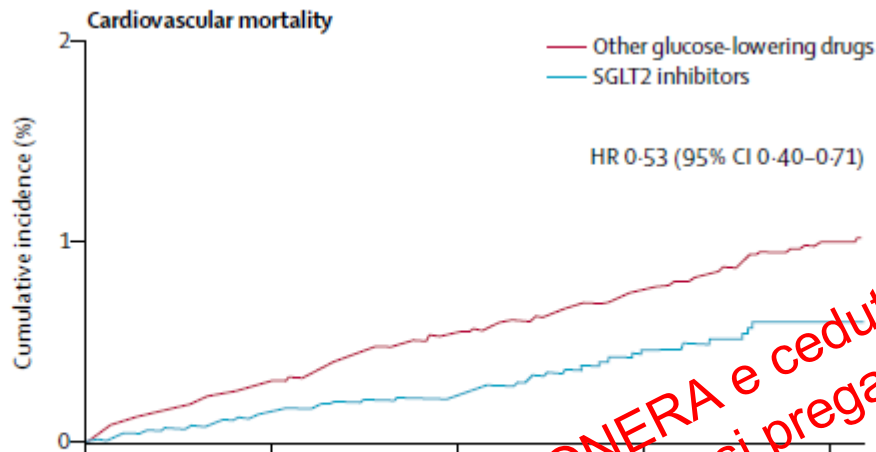
	SGLT2 inhibitors (n=22 830)	Other glucose- lowering drugs (n=68 490)	Standardised difference*
Insulin	6822 (29.9%)	20 634 (30.1%)	0.004
Short-acting	2452 (10.7%)	7257 (10.6%)	0.004
Intermediate-acting	3143 (13.8%)	9345 (13.6%)	0.003
Premixed	1630 (7.1%)	4809 (7.0%)	0.004
Long-acting	2585 (11.3%)	7650 (11.2%)	0.004
Low-dose aspirin	8244 (36.1%)	24 848 (36.3%)	0.003
Statins	15 384 (67.4%)	46 809 (68.3%)	0.017
Antihypertensive drugs	17 342 (76.0%)	51 847 (75.7%)	0.005
High-ceiling diuretics	3187 (14.0%)	9302 (13.6%)	0.009
Aldosterone antagonists	1087 (4.8%)	3203 (4.7%)	0.003
Warfarin	1172 (5.1%)	3474 (5.1%)	0.002
P2Y12 receptor antagonists	1139 (5.0%)	3402 (5.0%)	0.001

Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise stated. Patients were matched 1:3 by propensity scores. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2. DPP4=dipeptidyl peptidase-4. GLP-1=glucagon-like peptide-1. *Standardised difference of more than 0.1 (10%) is considered to represent a statistically significant difference.

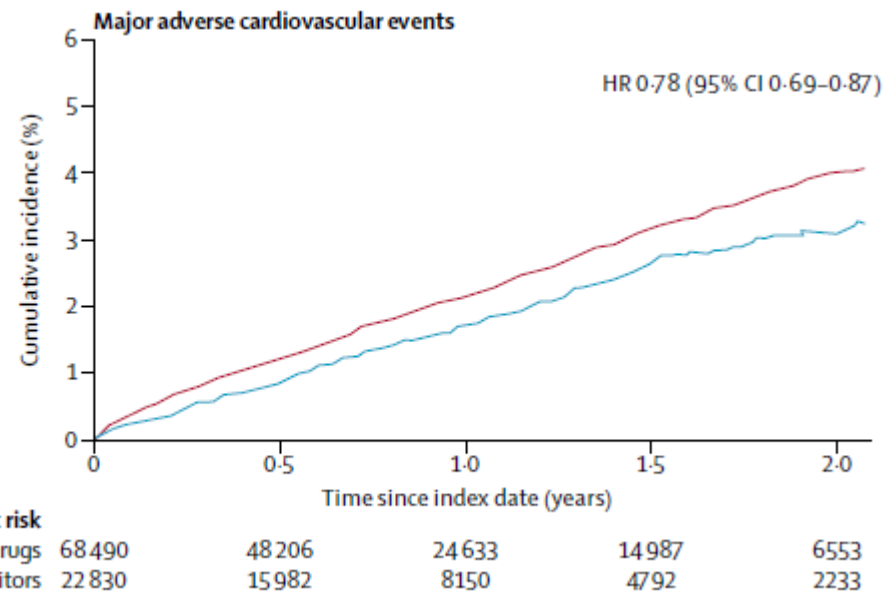
Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lower risk of cardiovascular mortality and MACE during treatment with SGLT-2 inhibitors vs. other drugs

CVD Real Nordic - Birkeland et al - Lancet Diabetes Endocrinology 2017



Number at risk						
Other glucose-lowering drugs	68 490	48 338	24 582	13 424	6 434	
SGLT2 inhibitors	22 830	16 051	7 760	4 687	1 610	



Number at risk						
Other glucose-lowering drugs	68 490	48 206	24 633	14 987	6 553	
SGLT2 inhibitors	22 830	15 982	8 150	4 792	2 233	

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lower risk of cardiovascular mortality and morbidity during treatment with SGLT-2 inhibitors vs. other drugs

CVD Real Nordic - Birkeland et al - Lancet Diabetes Endocrinology 2017.

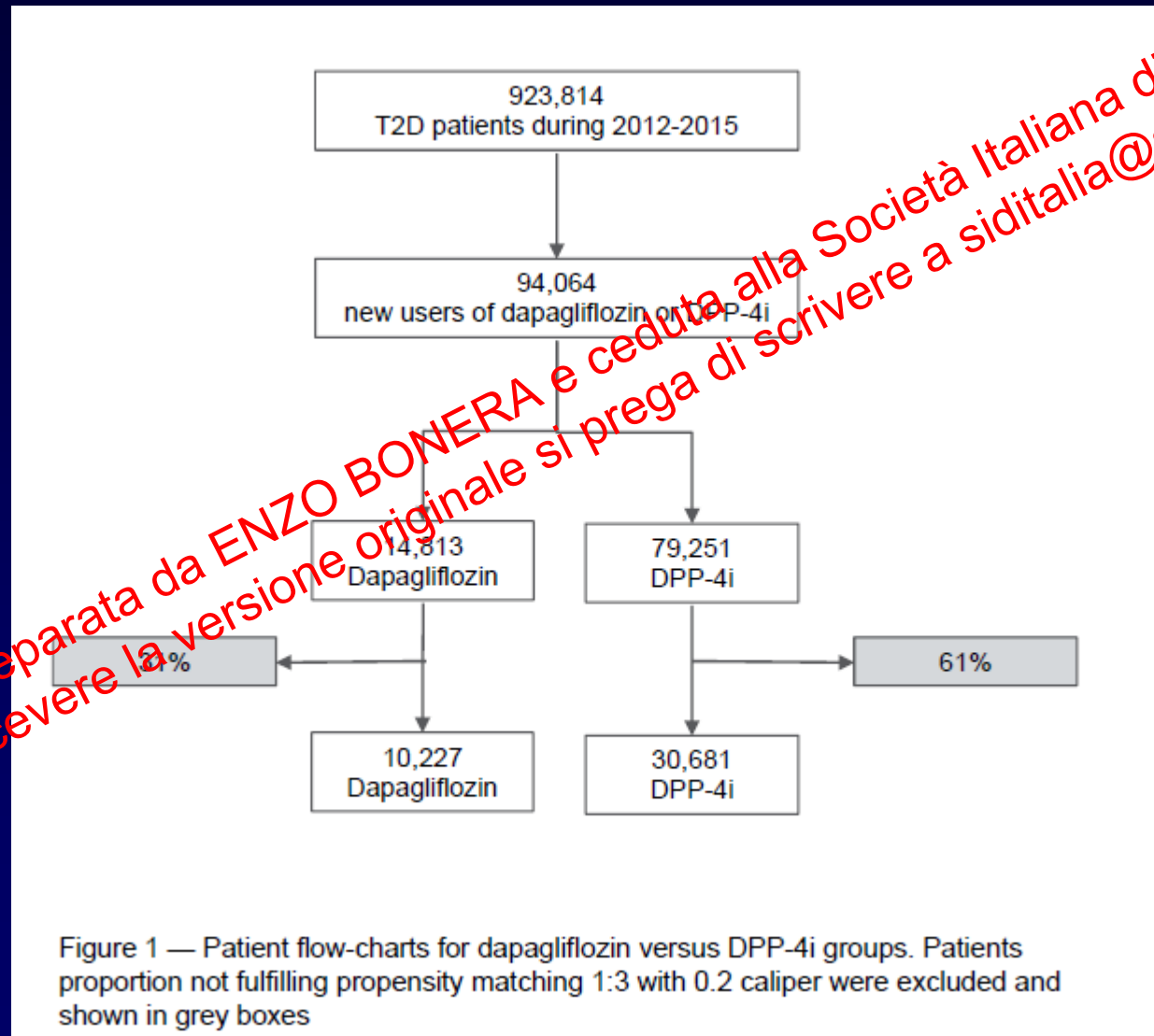
	SGLT2 inhibitors		Other glucose-lowering drugs		Weighted means of hazard ratios (HR [95% CI; p value])	p value for heterogeneity between countries
	Events (n)	Events per 100 patient-years	Events (n)	Events per 100 patient-years		
Cardiovascular mortality	56	0.27	340	0.53	0.53 (0.40-0.71; p<0.0001)	0.076
Major adverse cardiovascular event*	339	1.64	1349	2.11	0.78 (0.69-0.87; p<0.0001)	0.099
Non-fatal myocardial infarction	161	0.78	574	0.90	0.87 (0.73-1.03; p=0.112)	0.105
Non-fatal stroke (ischaemic or haemorrhagic)	144	0.70	514	0.80	0.86 (0.72-1.04; p=0.113)	0.965
Hospital event for heart failure†	224	0.98	984	1.40	0.70 (0.61-0.81; p<0.0001)	0.428
All-cause mortality	269	1.05	1768	2.09	0.51 (0.45-0.58; p<0.0001)	0.002
Atrial fibrillation	228	1.44	1063	1.51	0.95 (0.84-1.08; p=0.456)	0.274
Severe hypoglycaemia	181	0.79	736	1.05	0.76 (0.65-0.90; p=0.001)	0.056

Groups were matched 1:1 by use of propensity scores based on age, sex, frailty (3 or more days in hospital within 1 year before index date), comorbidity, and treatment. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2. * Defined as cardiovascular mortality, myocardial infarction, or stroke. † Defined as an inpatient or outpatient visit with a primary diagnosis of heart failure.

Table 2: Weighted means of hazard ratios for cardiovascular, mortality, and other outcomes in Denmark, Norway, and Sweden for new users of SGLT2 inhibitors versus new users of other glucose-lowering drugs

Lower risk of CVD and All-Cause Mortality during treatment with dapagliflozin vs. DPP-4 inhibitors

CVD Real Nordic - Persson F et al - DOM 2017



Lower risk of CVD and All-Cause Mortality during treatment with dapagliflozin vs. DPP-4 inhibitors

CVD Real Nordic - Persson F et al - DOM 2017

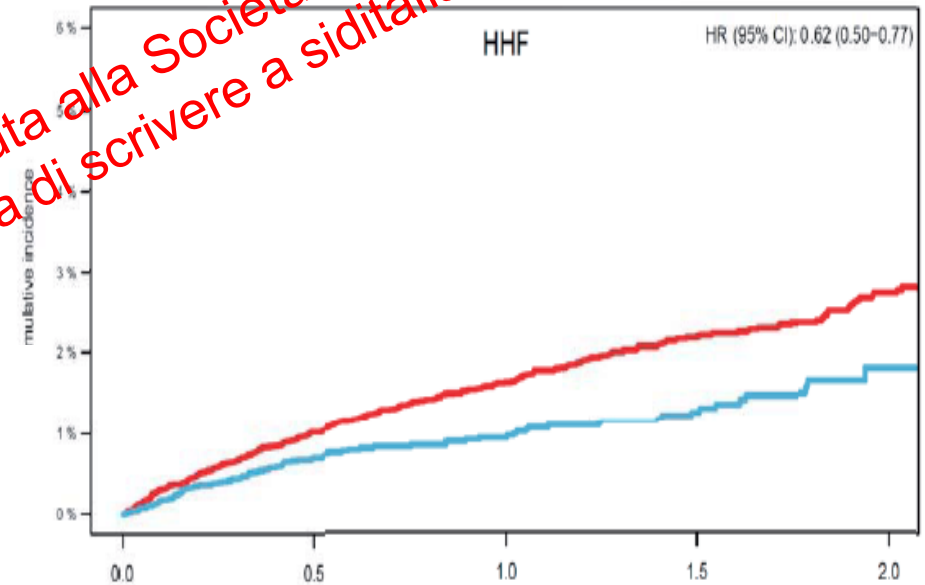
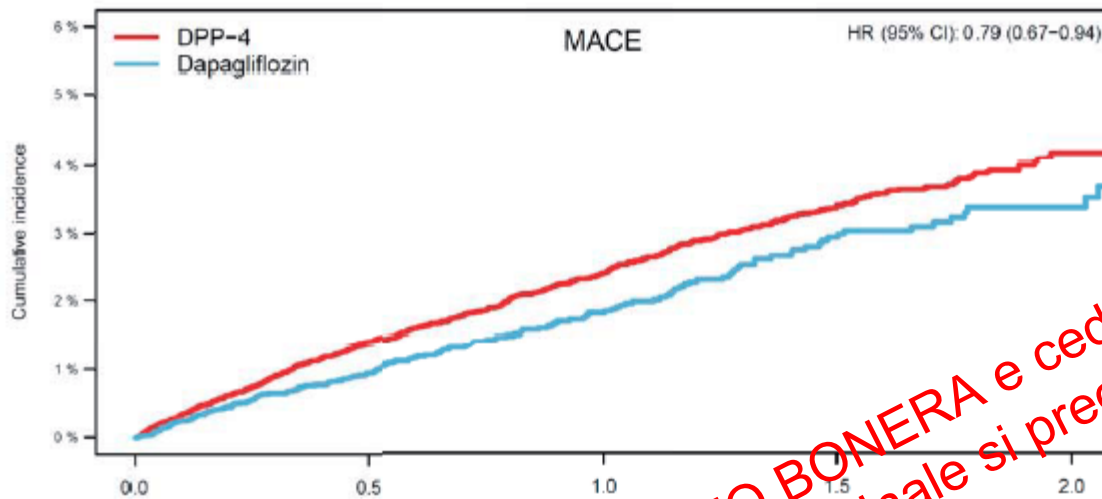
Table 1 — Baseline patient characteristics of propensity matched 1:3 type 2 diabetes patients being new users of dapagliflozin versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i).

	Dapagliflozin N=10,227	DPP-4i N=30,681	Standardized Difference*
Age, years (SD)	61 (11.1)	60.8 (12.4)	0.017
Sex (Female)	4,196 (41.0)	12,391 (40.4)	0.001
First GLD, Years (SD)	6.5 (4.1)	6.5 (4.1)	0.009
CV disease	2,356 (23.0)	6,970 (22.7)	0.006
Myocardial infarction	730 (7.1)	2,183 (7.1)	0.001
Stroke	566 (5.5)	1,699 (5.5)	0.000
Unstable angina	286 (2.8)	880 (2.9)	0.007
Heart failure	485 (4.7)	1,440 (4.7)	0.002
Atrial fibrillation	879 (8.6)	2,544 (8.3)	0.008
Chronic kidney disease	213 (2.1)	626 (2.0)	0.006
Microvascular complications	1,497 (14.6)	4,449 (14.5)	0.003
Cancer	850 (8.2)	2,624 (8.6)	0.007
Metformin	8,521 (83.3)	25,705 (83.8)	0.010
Sulphonylurea	2,668 (26.1)	7,920 (25.8)	0.005
GLP-1RA	798 (7.8)	2,309 (7.5)	0.008
Thiazolidinediones	148 (1.4)	416 (1.4)	0.006
Insulin	3,105 (30.4)	8,920 (29.1)	0.023
Short-acting	1,124 (11.0)	3,307 (10.8)	0.006
Intermediate-acting	1,504 (14.7)	4,358 (14.2)	0.012
Premixed insulin	813 (7.9)	2,350 (7.7)	0.009
Long-acting	1,044 (10.2)	3,062 (10.0)	0.006
CV preventive drugs	8,702 (85.1)	26,041 (84.9)	0.005
Low dose aspirin	3,497 (34.2)	10,434 (34.0)	0.003
Statins	6,457 (63.1)	19,405 (63.2)	0.002
Antihypertensives	7,483 (73.2)	22,255 (72.5)	0.012
Loop diuretics	1,364 (13.3)	4,036 (13.2)	0.004
Aldosterone antagonists	441 (4.3)	1,303 (4.2)	0.003
Warfarin	527 (5.2)	1,530 (5.0)	0.006
Receptor P2Y12 antagonists	471 (4.6)	1,351 (4.4)	0.008

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lower risk of CVD and All-Cause Mortality during treatment with dapagliflozin vs. DPP-4 inhibitors

CVD Real Nordic - Persson F et al - DOM 2017



Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Lower risk of CVD and All-Cause Mortality during treatment with dapagliflozin vs. DPP-4 inhibitors

CVD Real Nordic - Persson F et al - DOM 2017

	Dapagliflozin N=10,227		DPP-4i N=30,681		Weighted average estimates N=40,908		
	No. events	Events/100 PYR	No. events	Events/100 PYR	Hazard ratio	95% CI	p-value
MACE	177	1.86	692	2.34	0.79	(0.67-0.94)	0.006
Nonfatal myocardial infarction	87	0.91	304	1.02	0.91	(0.72-1.16)	0.445
Nonfatal stroke	69	0.72	270	0.90	0.79	(0.61-1.03)	0.086
Cardiovascular mortality	38	0.40	160	0.53	0.76	(0.53-1.08)	0.122
HHF	95	0.99	467	1.57	0.62	(0.50-0.77)	<0.001
MACE +	202	2.12	779	2.63	0.81	(0.69-0.94)	0.007
Unstable angina	37	0.39	107	0.36	1.09	(0.75-1.59)	0.655
MACE +	285	3.01	1164	3.96	0.75	(0.66-0.86)	<0.001
All-cause mortality	120	1.03	644	1.75	0.44	(0.33-0.60)	<0.001
Atrial fibrillation	140	1.47	469	1.58	0.92	(0.76-1.12)	0.414
Severe hypoglycemia	91	0.95	300	1.01	0.94	(0.74-1.19)	0.618

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Conclusioni

- Gli studi “real life” o “real world” vanno molto di moda oggi ma non devono essere considerati una novità. In realtà sono dei “grandi classici”, degli “evergreen”.
- L’area del diabete ha contribuito in maniera importante alla “moda” passata e presente degli studi “real life”.
- I ricercatori italiani hanno fatto la loro parte: con studi da database amministrativi, con studi da registri, con studi osservazionali trasversali e prospettici, con trial pragmatici.
- I risultati degli studi “real life” sono complementari a quelli dei RCT. Non sono migliori, non sono peggiori. Sono diversi.
- Se gli studi “real life” sono condotti con metodologia appropriata, possono fornire risultati importanti e un sostanziale avanzamento delle conoscenze.

Fine

Diapositiva preparata da ENZO BONERA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it