

Terapia con analoghi del

GLP-1:

quando e perché



Dati ARNO Diabete sull'uso degli analoghi GLP-1

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



Enzo Bonora

Endocrinologia, Diabete e Malattie del 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 40 anni di professione (1979-2019).

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



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

Disclosures (2009-2019)

Advisory Boards

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

Research Grants

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

Agenda

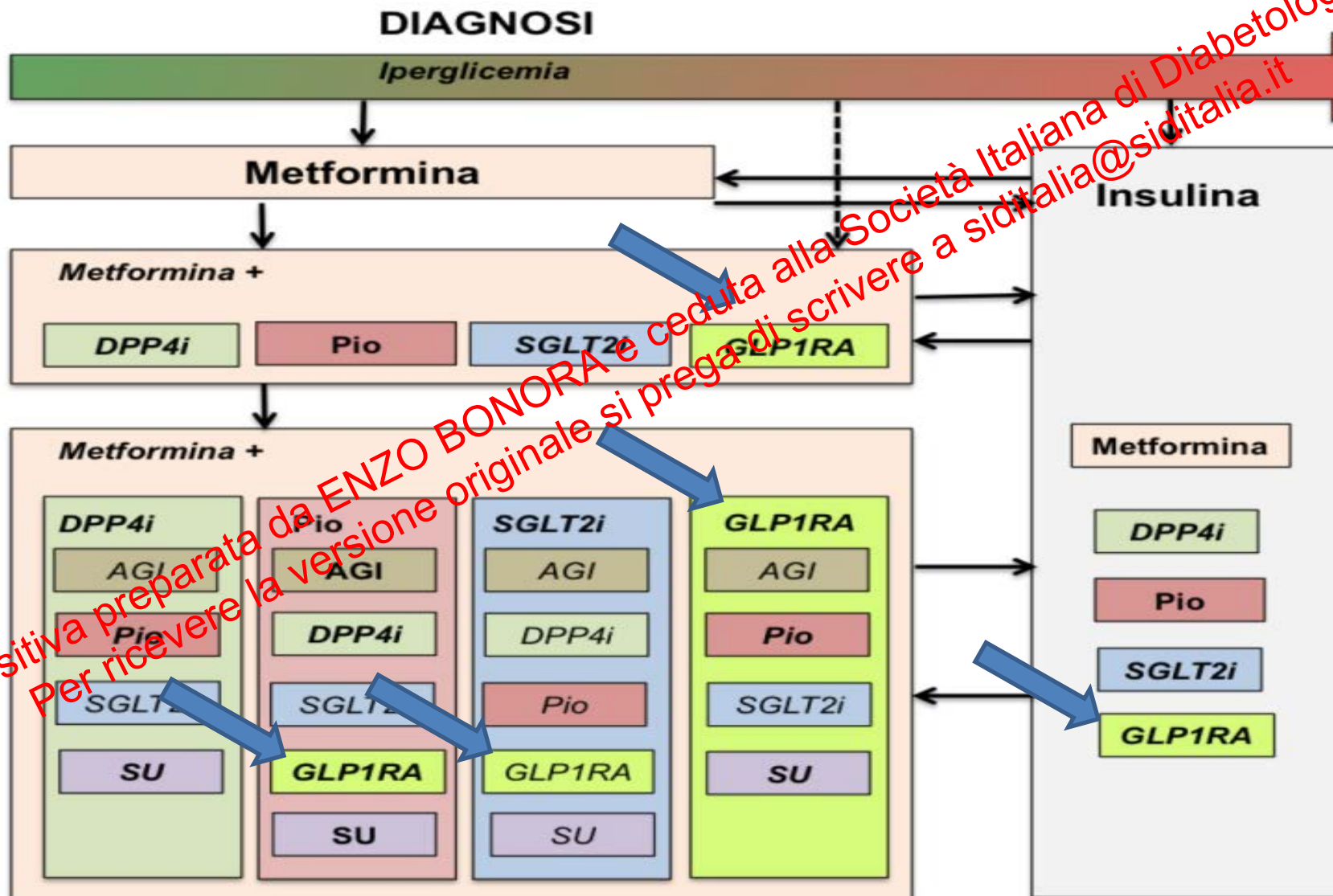
- Virtù e posizionamento clinico degli analoghi GLP-1
- Malattia cardiovascolare (CVD) e renale (CKD) in Italia
- Impatto degli analoghi GLP-1 su CVD e CKD
- Prescrizioni di analoghi GLP-1 in Italia (Osservatorio ARNO Diabete e un paio di altre fonti)
- Considerazioni finali

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

Virtù degli analoghi GLP-1 in diabetologia

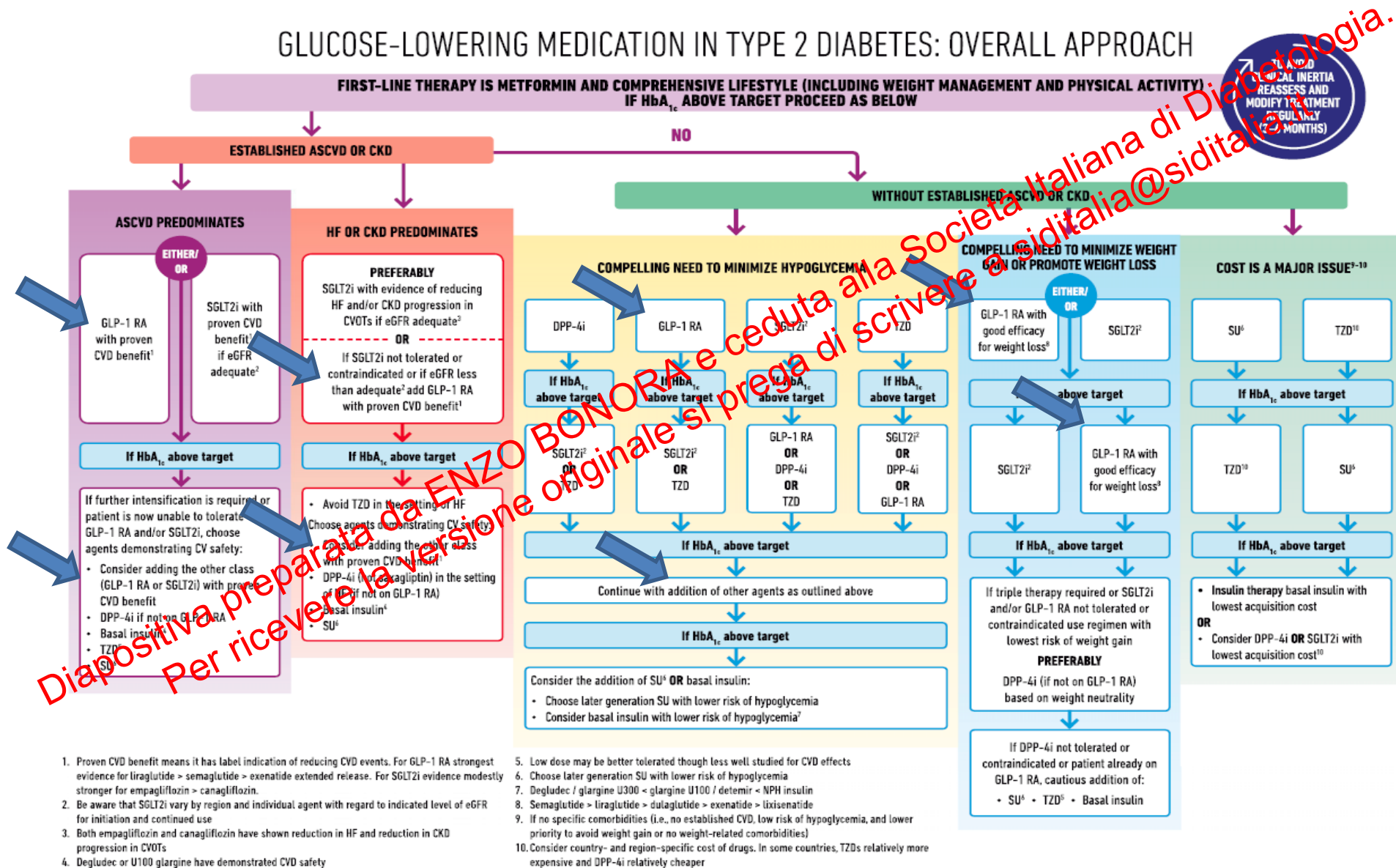
- **Efficacia** nel ridurre la glicemia **superiore** a tutti i farmaci orali
- **Efficacia confermata** più a lungo rispetto ad altri farmaci antidiabete
- **Efficacia** nel ridurre la glicemia almeno **pari, se non superiore all'insulina** (alternativa alla basale, alternativa alla prandiale)
- Indicati in **combinazione** con MET, SU, PIO, SGLT-2, INS
- Disponibilità di **combinazioni fisse con insulina**
- Nessun rischio diretto di **ipoglicemia**
- Efficacia nel ridurre il **peso corporeo**
- Altri benefici **extra-glicemici** (pressione, lipidi, infiammazione, ecc.)
- Prevenzione degli **eventi cardiovascolari** maggiori
- Miglioramento di numerosi **endpoint renali** (eGFR, albuminuria, ecc.)
- Possibilità di utilizzo anche con **GFR nettamente ridotto** (>15 ml/min)
- Buona **tollerabilità** (in genere maggiore nei settimanali)
- **Gradimento** per il paziente (soprattutto coi settimanali)

Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito - 2018



Consensus ADA-EASD 2018

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY). IF HbA_{1c} ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW

ESTABLISHED ASCVD OR CKD

ASCVD PREDOMINATES

EITHER/ OR

- GLP-1 RA with proven CVD benefit¹
- SGLT2i with proven CVD benefit¹ if eGFR adequate²

If HbA_{1c} above target

If further intensification is required or patient is now unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV safety:

- Consider adding the other class (GLP-1 RA or SGLT2i) with proven CVD benefit
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin⁴
- TZD¹⁰
- SU⁴

HF OR CKD PREDOMINATES

PREFERABLY

SGLT2i with evidence of reducing HF and/or CKD progression in CVOTs if eGFR adequate²

OR

If SGLT2i not tolerated or contraindicated or if eGFR less than adequate² add GLP-1 RA with proven CVD benefit¹

If HbA_{1c} above target

- Avoid TZD in the setting of HF
- Choose agents demonstrating CV safety:
- Consider adding the other class with proven CVD benefit
- DPP-4i (not saxagliptin) in the setting of HF (if not on GLP-1 RA)
- Basal insulin⁴
- SU⁴

NO

WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA

DPP-4i

If HbA_{1c} above target

SGLT2i² OR TZD

If HbA_{1c} above target

GLP-1 RA

If HbA_{1c} above target

SGLT2i²

If HbA_{1c} above target

GLP-1 RA OR DPP-4i OR TZD

If HbA_{1c} above target

Continue with addition of other agents as outlined above

If HbA_{1c} above target

Consider the addition of SU⁴ OR basal insulin:

- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia

COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

EITHER/ OR

- GLP-1 RA with good efficacy for weight loss⁹
- SGLT2i²

above target

If HbA_{1c} above target

If triple therapy required or SGLT2i and/or GLP-1 RA not tolerated or contraindicated use regimen with lowest risk of weight gain

PREFERABLY

DPP-4i (if not on GLP-1 RA) based on weight neutrality

COST IS A MAJOR ISSUE⁹⁻¹⁰

SU⁴

If HbA_{1c} above target

TZD¹⁰

If HbA_{1c} above target

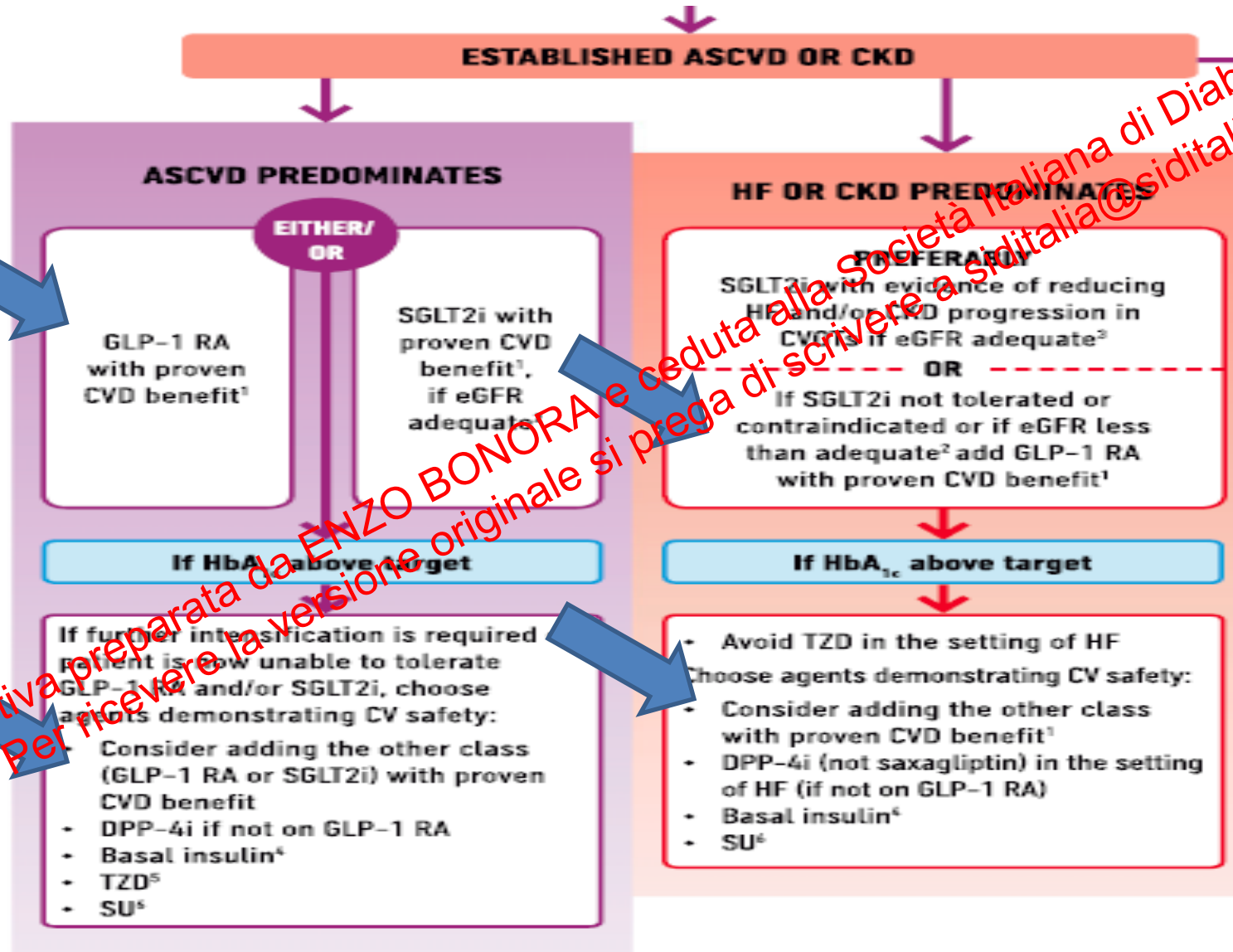
- Insulin therapy basal insulin with lowest acquisition cost
- OR
- Consider DPP-4i OR SGLT2i with lowest acquisition cost¹⁰

Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.

Algoritmo terapeutico nel diabete tipo 2: CVD/CKD

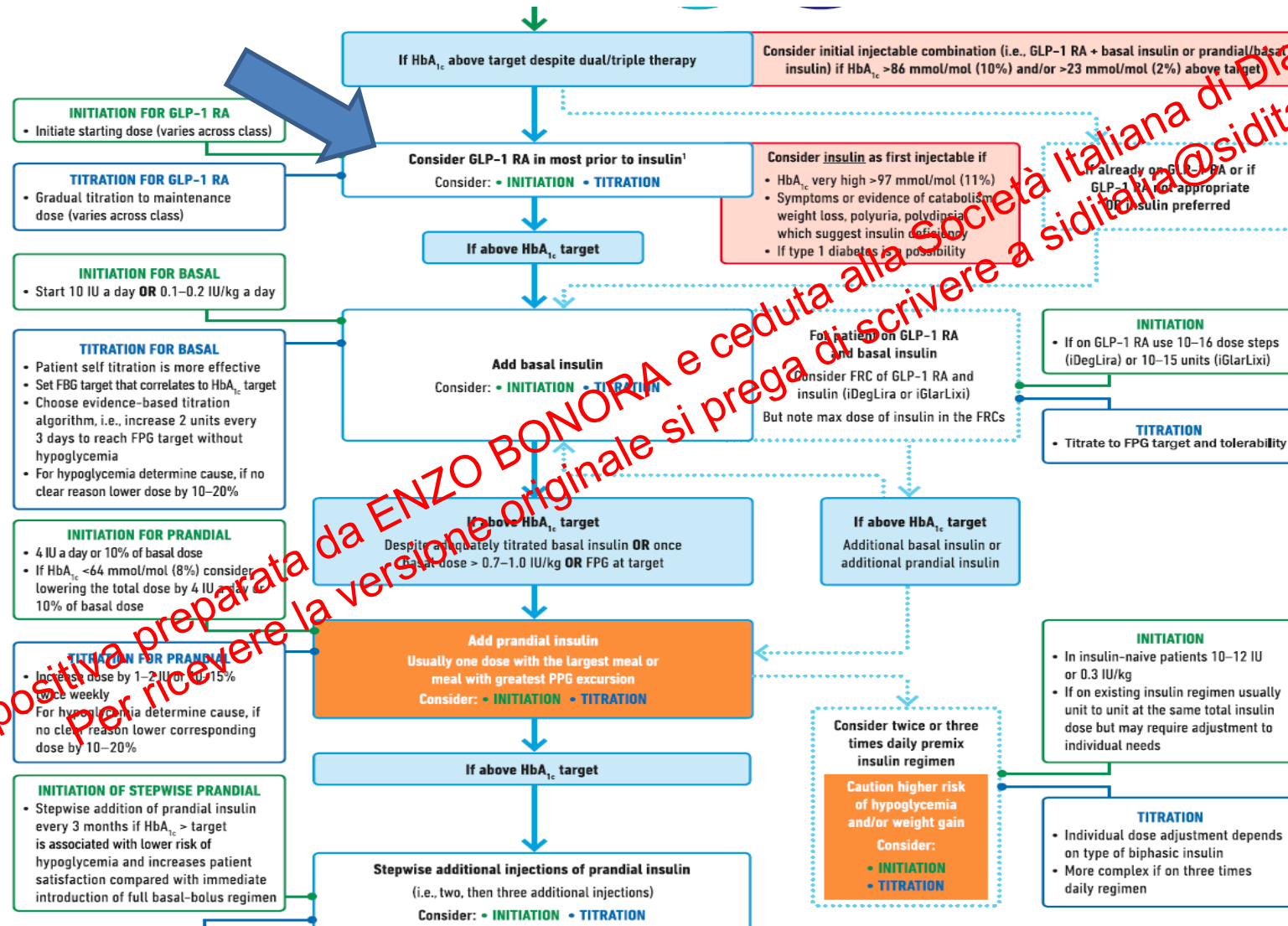
Consensus ADA-EASD 2018



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

Algoritmo terapeutico nel diabete tipo 2: se si deve usare un farmaco iniettabile

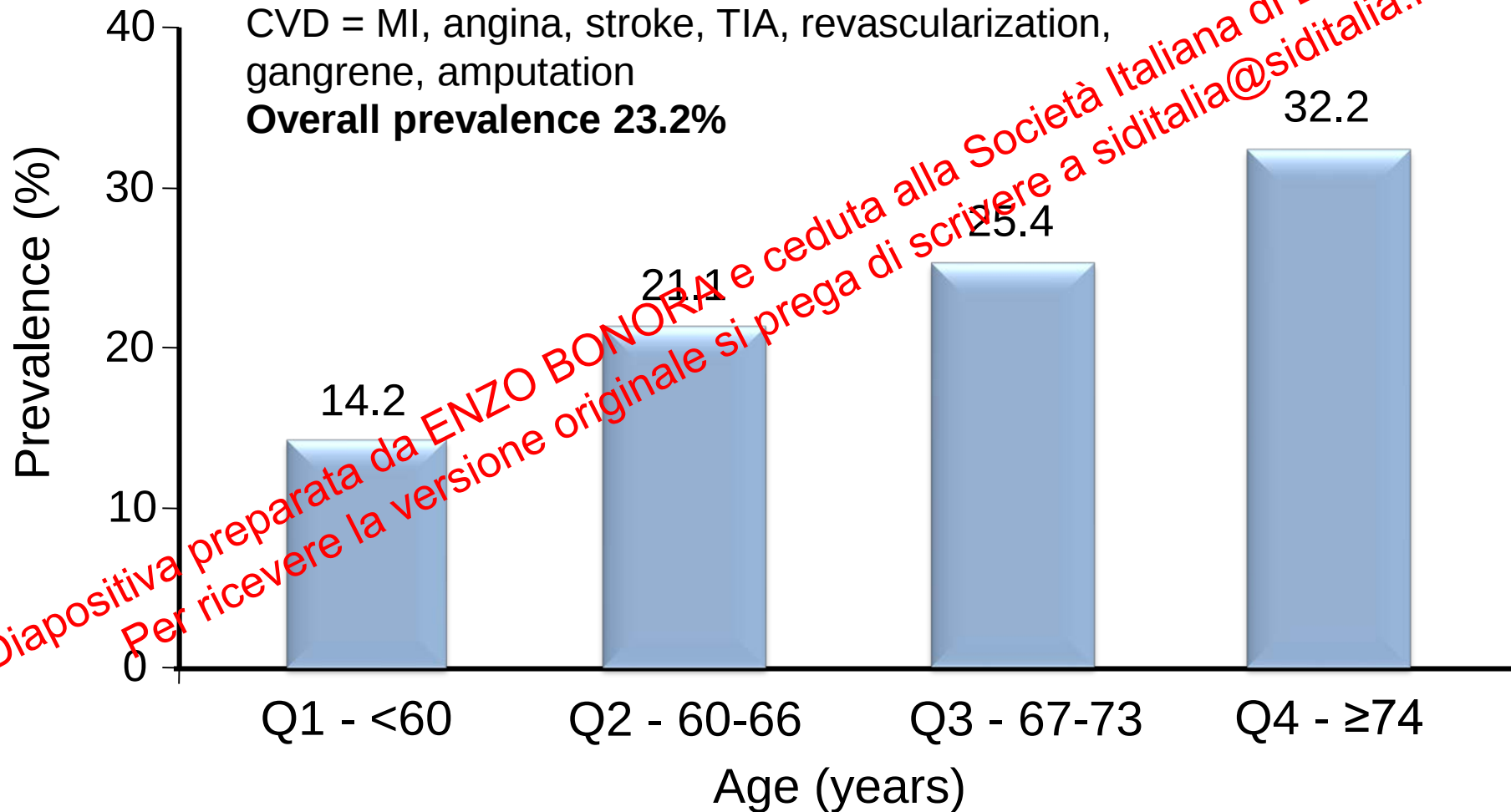
Consensus ADA-EASD 2018



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

Prevalence of CVD in subjects with T2DM attending Diabetes Clinics in Italy in 2007-2008

RIACE Study – Solini A et al, JAGS 2013: 61-1253



19 Diabetes Centers; n=15,773; age 67 yr; duration 11 yr

Incidence of CVD in Italian diabetic subjects in 2012

Baviera M et al – NMCD 2017; 27: 54

	Rate per 1000 patient-year (% of subjects with DM)	OR DM vs No DM (95% CI)
Myocardial infarction*	8.72 (0.9)	2.49 (2.35-2.65)
Stroke*	7.67 (0.7)	2.09 (1.96-2.22)
Major amputation	0,92 (0.1)	7.30 (5.72-9.31)
All-cause death	33.76 (3.3)	2.22 (2.16-2.29)

*Hospital admissions

No diabetes 1,981,037 - Diabetes n=183,286 - Age 45-84 yr (average 65)

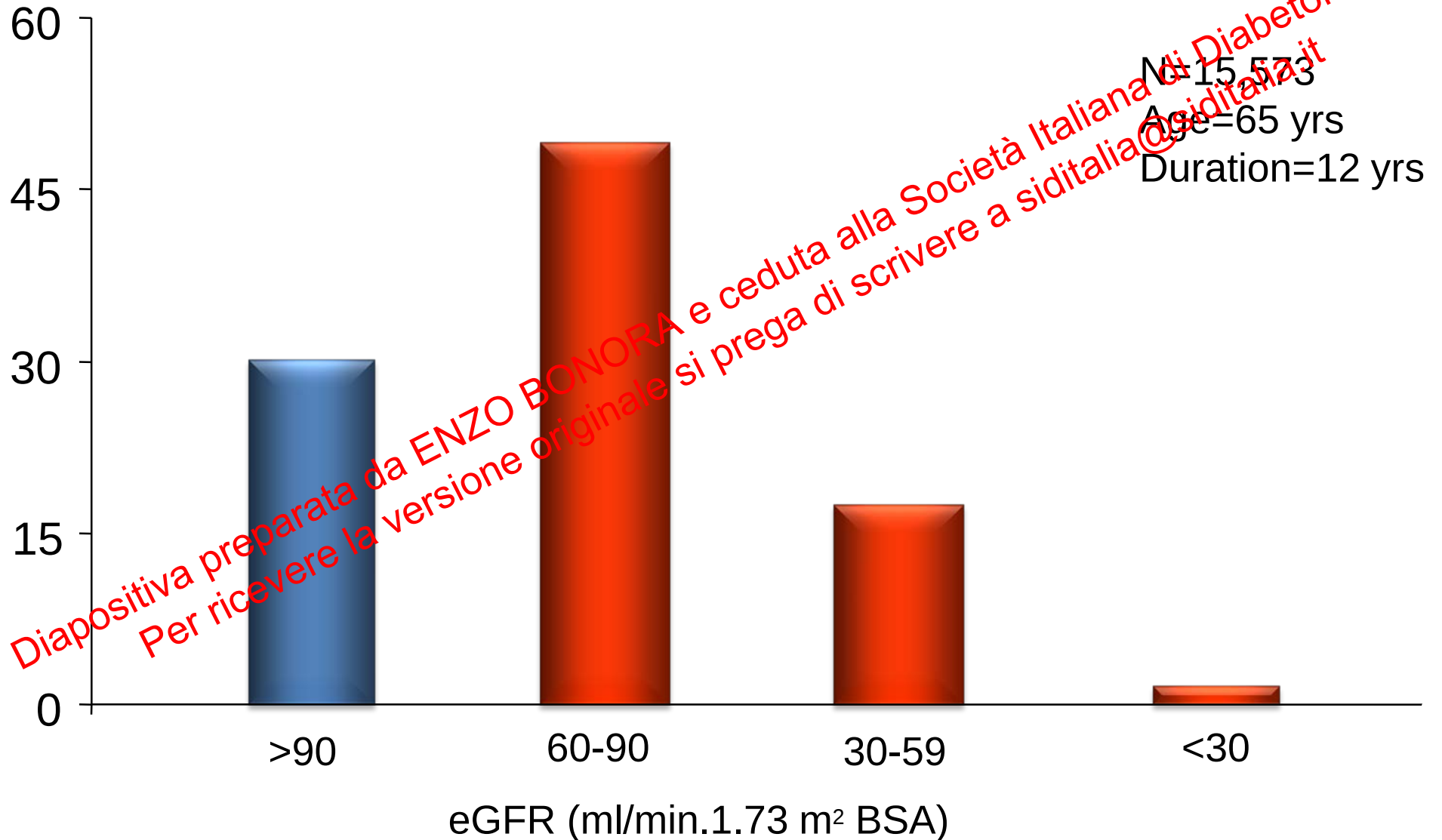
CVD (MACE) reduction in RCTs exploring GLP-1 RA safety or benefit in T2DM

ELIXA, NEJM 2015 - LEADER, NEJM 2016 - SUSTAIN-6, NEJM 2016 - EXSCEL, NEJM 2017 - HARMONY, Lancet 2018 – REWIND, Lancet 2019 - PIONEER 6, NEJM 2019

	Mean HbA1c difference (%)	HR	95% CI	P values
ELIXA (Lixisenatide vs. Placebo)	0.2	1.02	0.89-1.17	NS
LEADER (Liraglutide vs. Placebo)	0.3	0.87	0.78-0.97	0.01
SUSTAIN 6 (Semaglutide injectable vs. Placebo)	0.5	0.74	0.58-0.95	0.001
EXSCEL (Exenatide LAR vs. Placebo)	0.4	0.91	0.83-1.00	0.06
HARMONY (Albiglutide vs. Placebo)	0.5	0.78	0.68-0.90	0.006
REWIND (Dulaglutide vs. Placebo)	0.6	0.88	0.79-0.99	0.026
PIONEER 6 (semaglutide oral Vs. Placebo)	0.7	0.79	0.57-1.11	NS

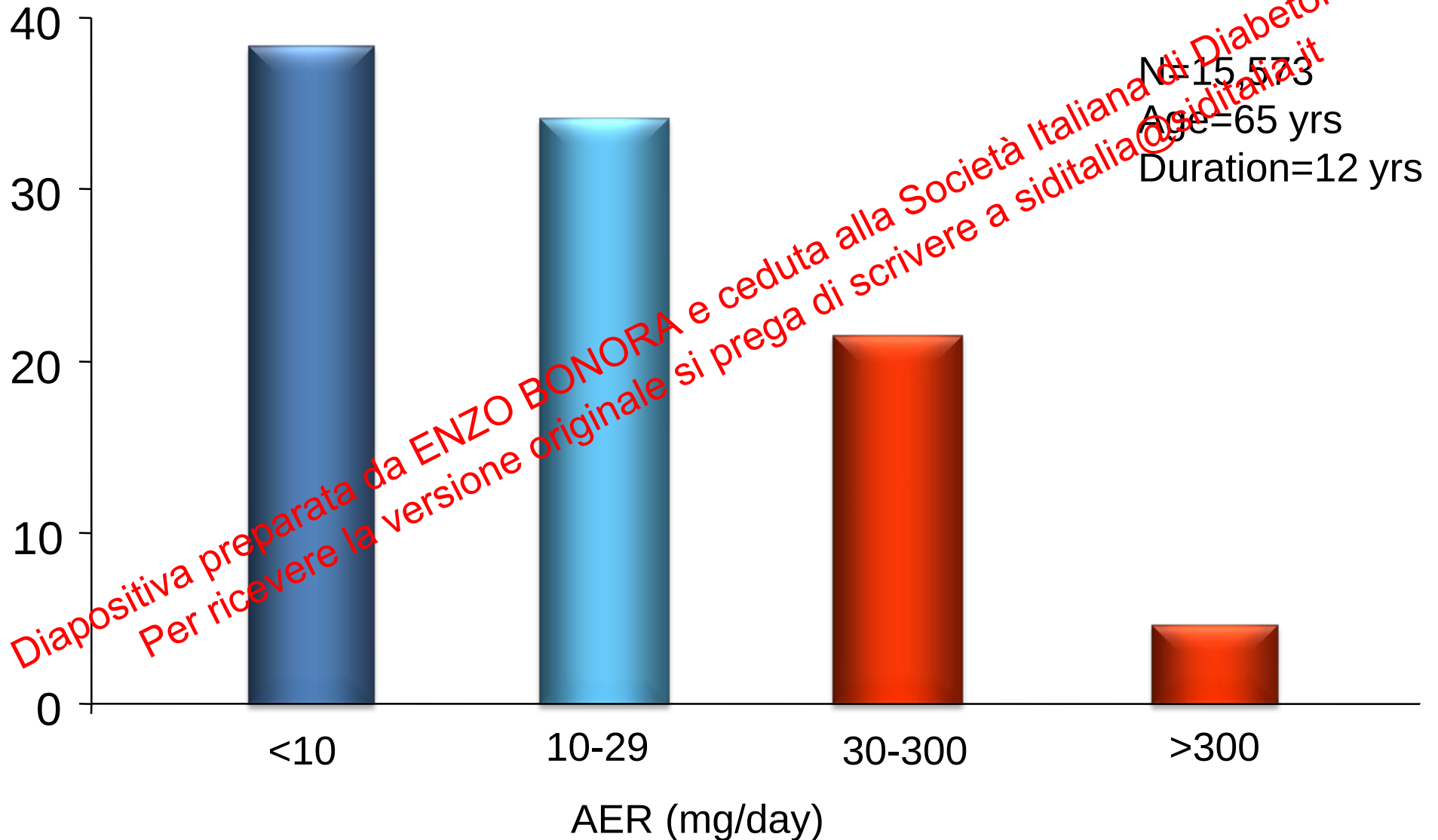
Renal Function in Italian subjects with T2DM

RIACE Study - Pugliese G et al - Atherosclerosis 2011; 218:194



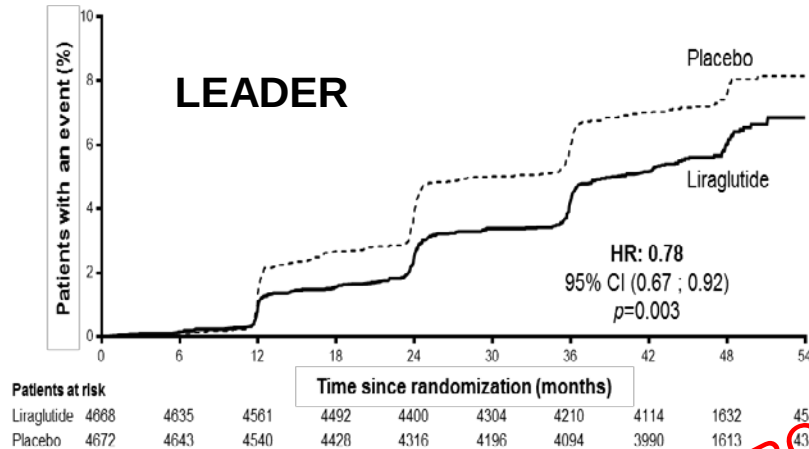
Albuminuria in Italian subjects with T2DM

RIACE Study - Pugliese G et al - Atherosclerosis 2011; 218:194

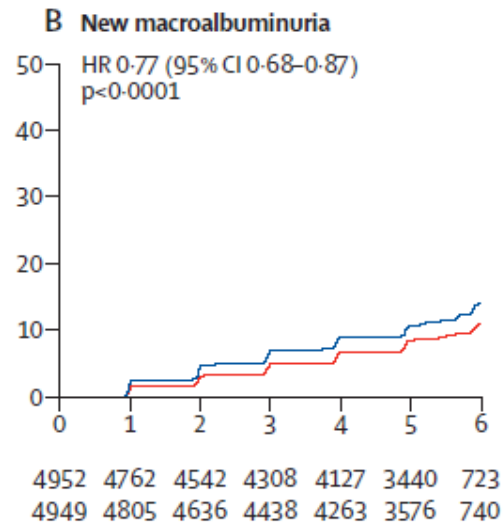
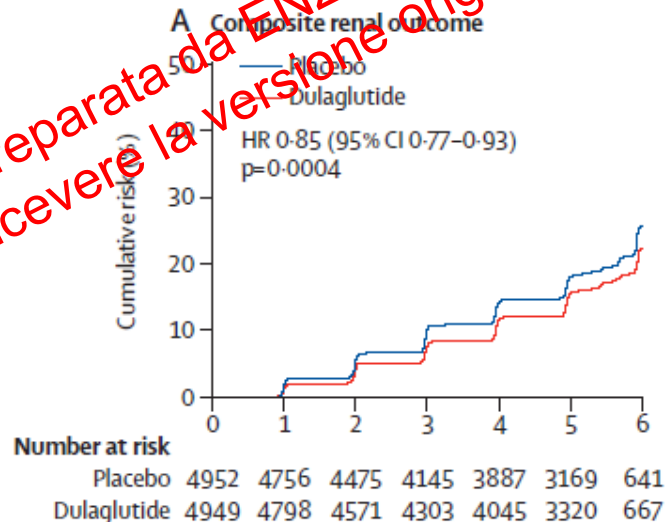


Not only benefits for the heart but also for the kidney with GLP-1 RA

Incidence of macroalbuminuria, doubling of serum creatinine*, ESRD, renal death



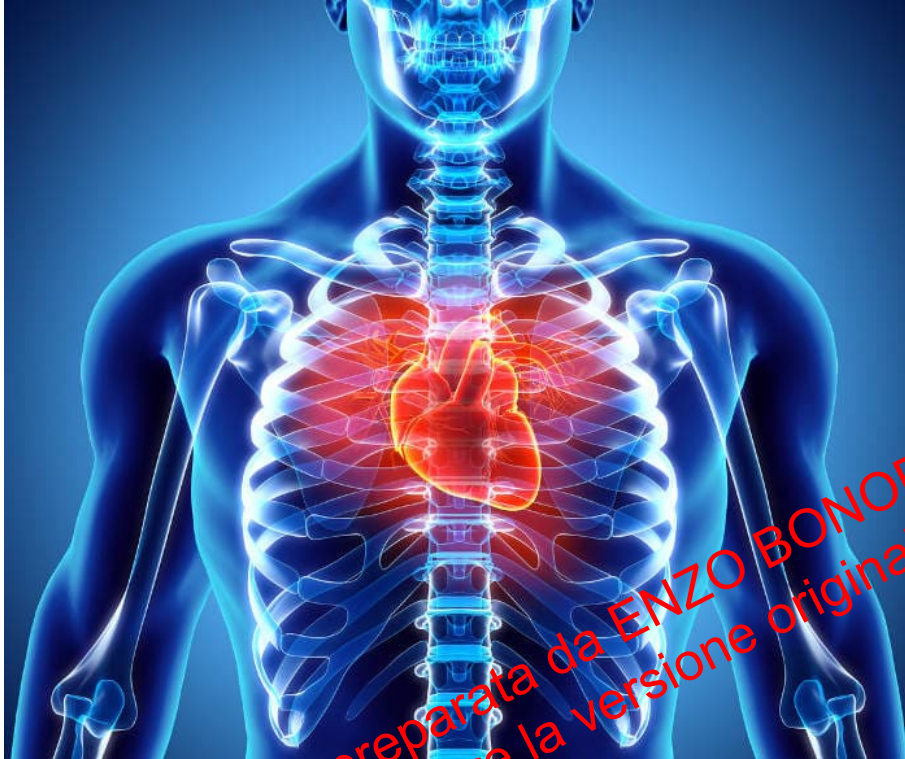
B. New or worsening nephropathy



REWIND

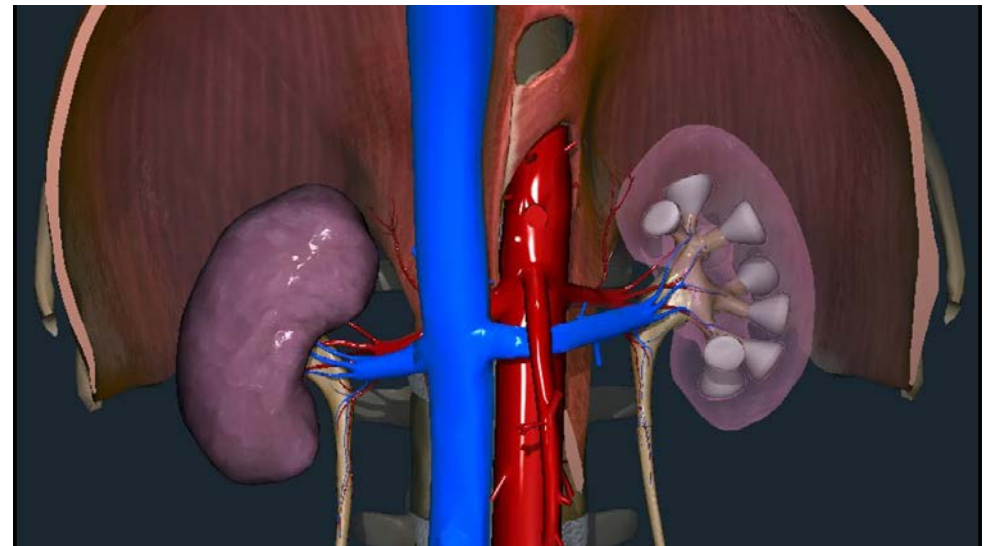
Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Virtù principali degli analoghi GLP-1



Cardioprotezione

Nefroprotezione



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

Quesito

L'intento di esercitare una cardioprotezione ed una nefroprotezione si coglie nei dati di prescrizione dell'Osservatorio ARNO Diabete?

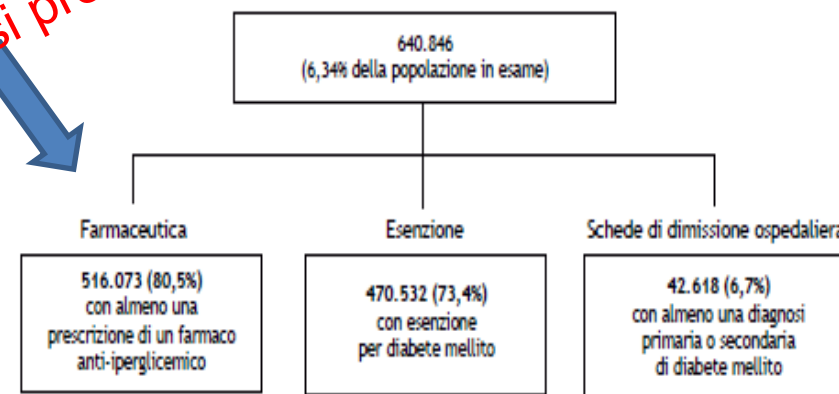
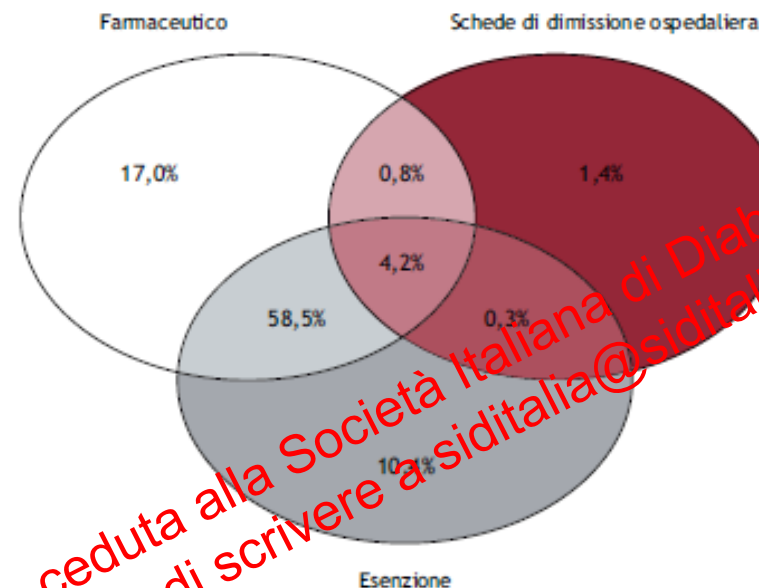
Teniamo conto che i CVOT con inibitori DPP-4 sono del periodo 2013-2015 (SAVOR, EXAMINE, TECOS), alcuni CVOT con inibitori SGLT-2 inibitori sono del 2015 (EMPA-REG e CANVAS) e alcuni CVOT con analoghi GLP-1 sono del 2016 (LEADER e SUSTAIN-6).

I dati dei report ARNO Diabete che mostro fanno riferimento al 2016 ma con un occhio al periodo precedente e con un paio di flash sul 2018.

Mostro dati di prescrizione di inibitori DPP-4 e inibitori SGLT-2 e non solo di analoghi GLP-1 per alcune riflessioni integrate.



Classi di età	Maschi		Femmine		Totale	
	N	%	N	%	N	%
0-19	978.083	19,9	922.053	17,6	1.900.136	18,7
20-34	801.549	16,3	770.379	15,1	1.591.928	15,7
35-49	1.115.111	22,5	1.136.789	21,8	2.251.926	22,3
50-64	1.043.999	21,3	1.098.731	21,0	2.142.730	21,1
65-79	724.109	14,7	838.156	16,0	1.562.265	15,4
>=80	249.404	5,1	443.922	8,5	693.326	6,8
Totale	4.912.281	100,0	5.230.030	100,0	10.142.311	100,0



Farmaci prescritti per la cura del diabete

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

Principio attivo	Trattati	
	N	% (n=516.073)
Metformina	321.009	62,2
Insulina glargine	80.003	15,5
Gliclazide	64.731	12,5
Insulina lispro	49.037	9,5
Repaglinide	45.942	8,9
Metformina e sulfonilurea	42.527	8,2
Insulina aspart	36.386	7,1
Glimepiride	33.829	6,6
Acarbosio	19.210	3,7
Insulina degludec	11.566	3,4
Insulina glulisina	17.264	3,3
Metformina e sitagliptin	18.710	3,2
Metformina e pioglitazone	14.245	2,8
Insulina detemir	13.655	2,6
Sitagliptin	10.967	2,1
Metformina e vildagliptin	10.700	2,1
Pioglitazone	9.582	1,9
Linagliptin	8.538	1,7
Insulina aspart miscelata	6.787	1,3
Insulina lispro basale	6.656	1,3
Liraglutide	6.529	1,3
Insulina lispro miscelata	5.891	1,1
Metformina e linagliptin	5.250	1

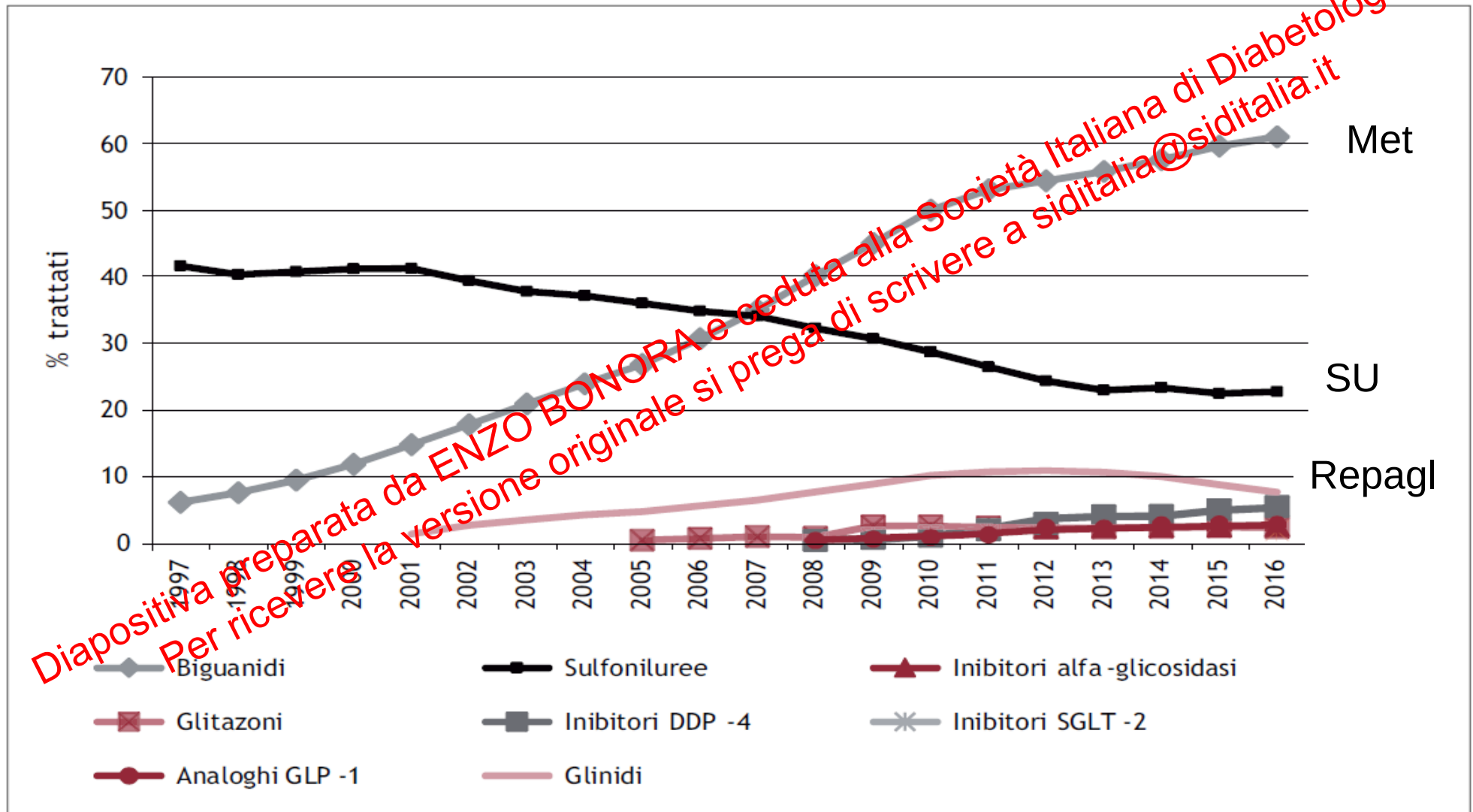
Principio attivo	Trattati	
	N	% (n=516.073)
Insulina umana rapida	4.174	0,8
Empagliflozin	4.100	0,8
Vildagliptin	3.959	0,8
Dulaglutide	3.133	0,6
Metformina e alogliptin	3.073	0,6
Exenatide	2.933	0,6
Dapagliflozin	2.681	0,5
Glibenclamide	2.513	0,5
Metformina e dapagliflozin	2.265	0,4
Alogliptin	1.743	0,3
Saxagliptin	1.395	0,3
Glimepiride e pioglitazone	1.361	0,3
Insulina umana intermedia (NPH)	1.314	0,3
Metformina e empagliflozin	1.280	0,2
Pioglitazone e alogliptin	1.009	0,2
Metformina e canagliflozin	908	0,2
Metformina e saxagliptin	796	0,2
Insulina umana miscelata	736	0,1
Lixisenatide	629	0,1
Canagliflozin	518	0,1
Gliquidone	407	0,1
Glipizide	212	<0,1



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

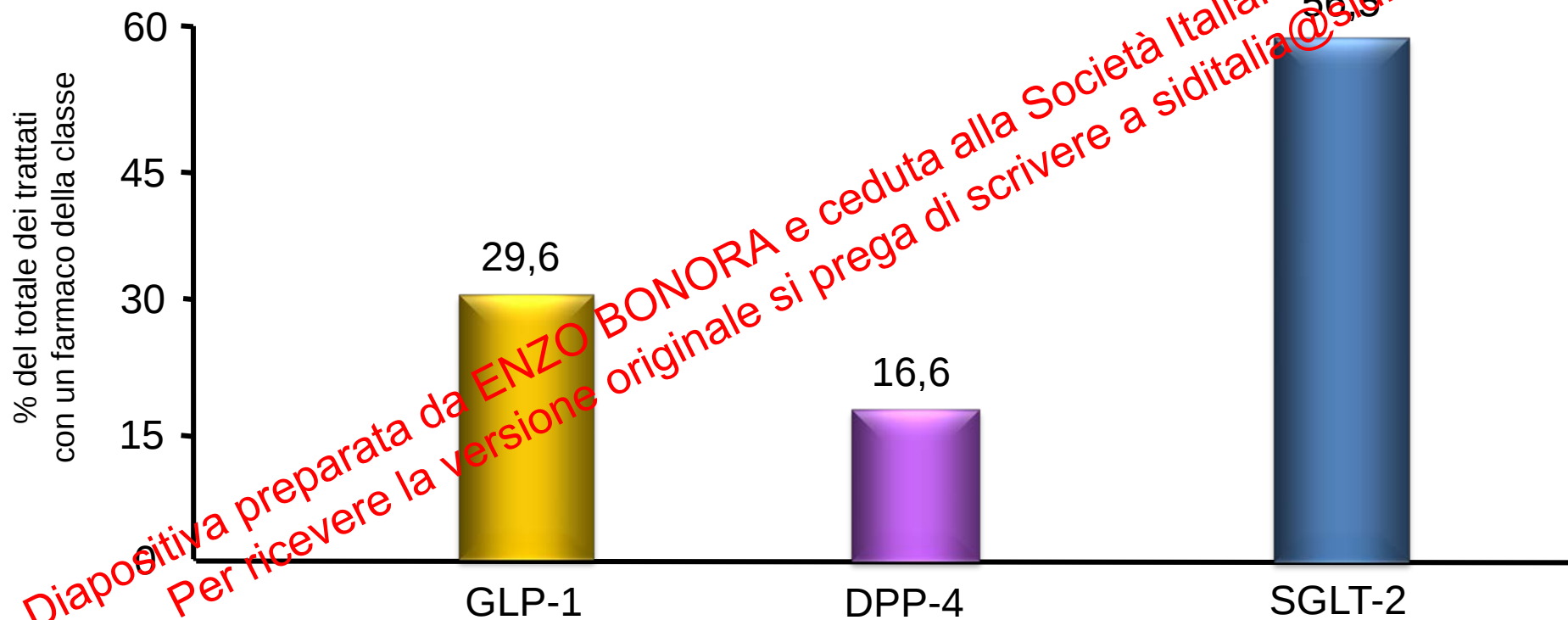
Andamento delle prescrizioni dei farmaci non insulinici NON in combinazione fissa

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



Percentuale di soggetti trattati con i “nuovi antidiabete” che li associano ad insulina basale

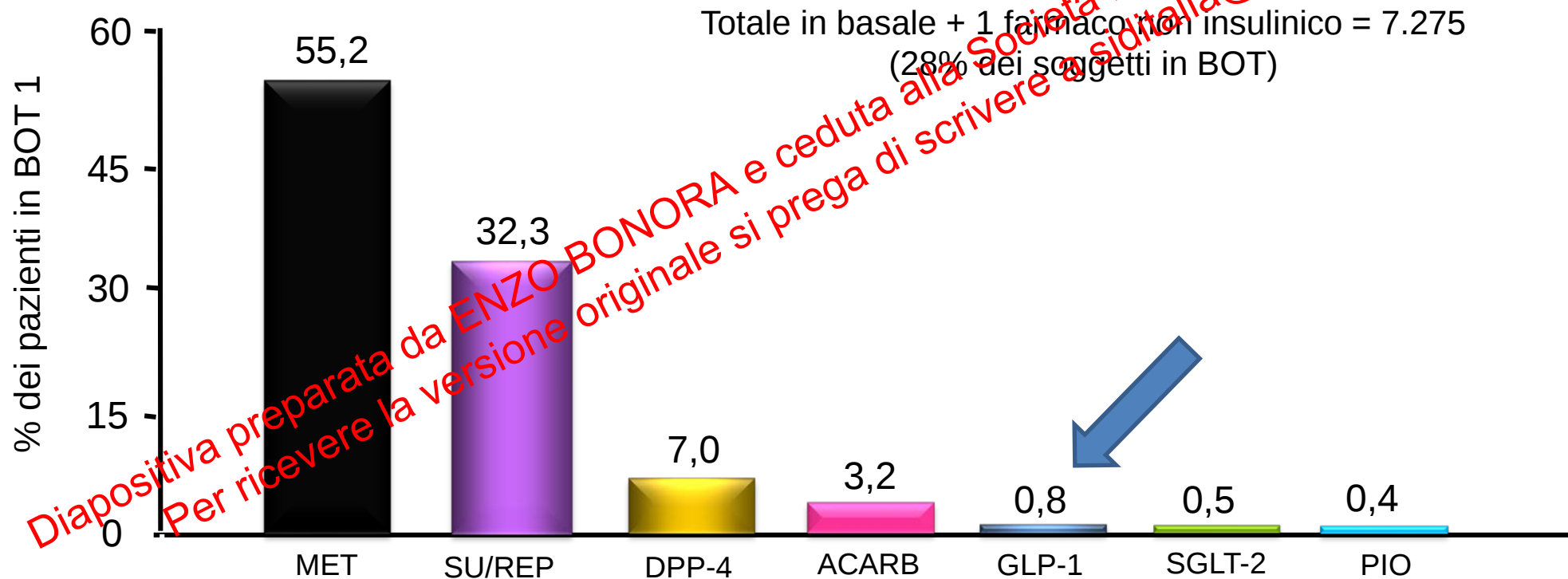
Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (anno 2016)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Diabetici in trattamento con insulina basale e 1 farmaco non insulinico (BOT 1)

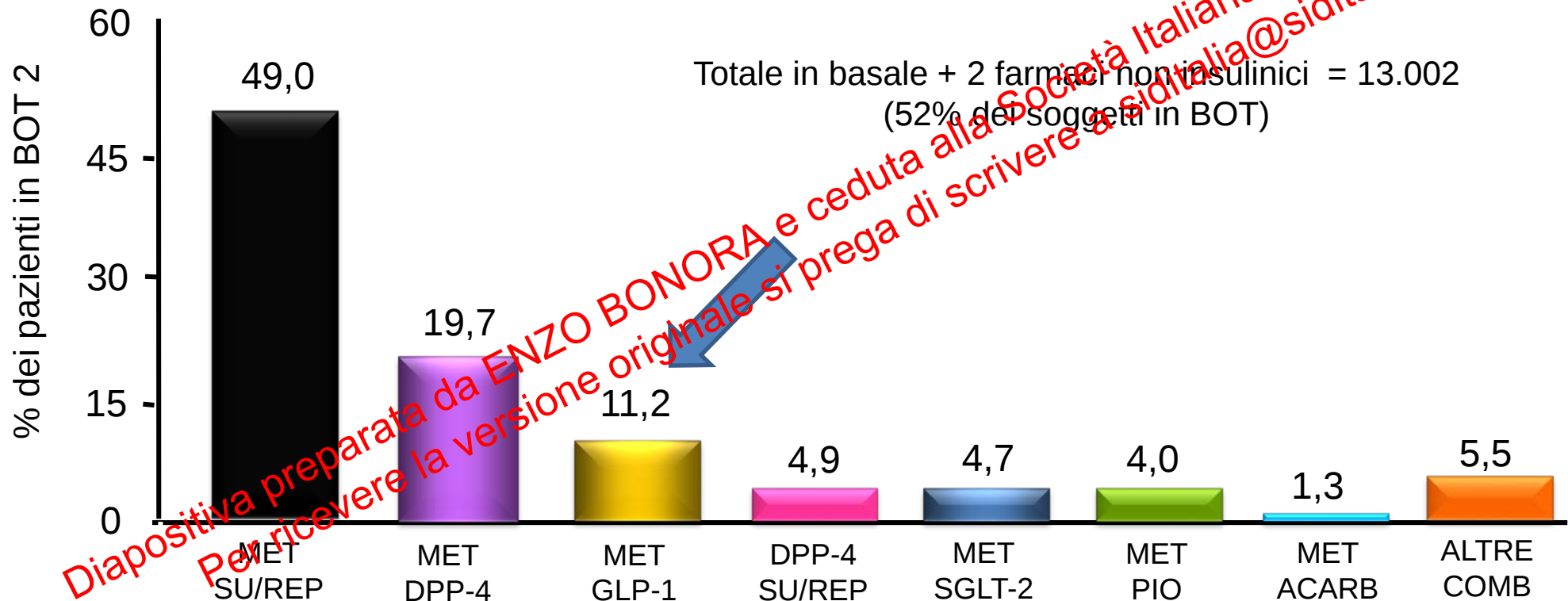
Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (anno 2016)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Diabetici in trattamento con insulina basale e 2 farmaci non insulinici (BOT 2)

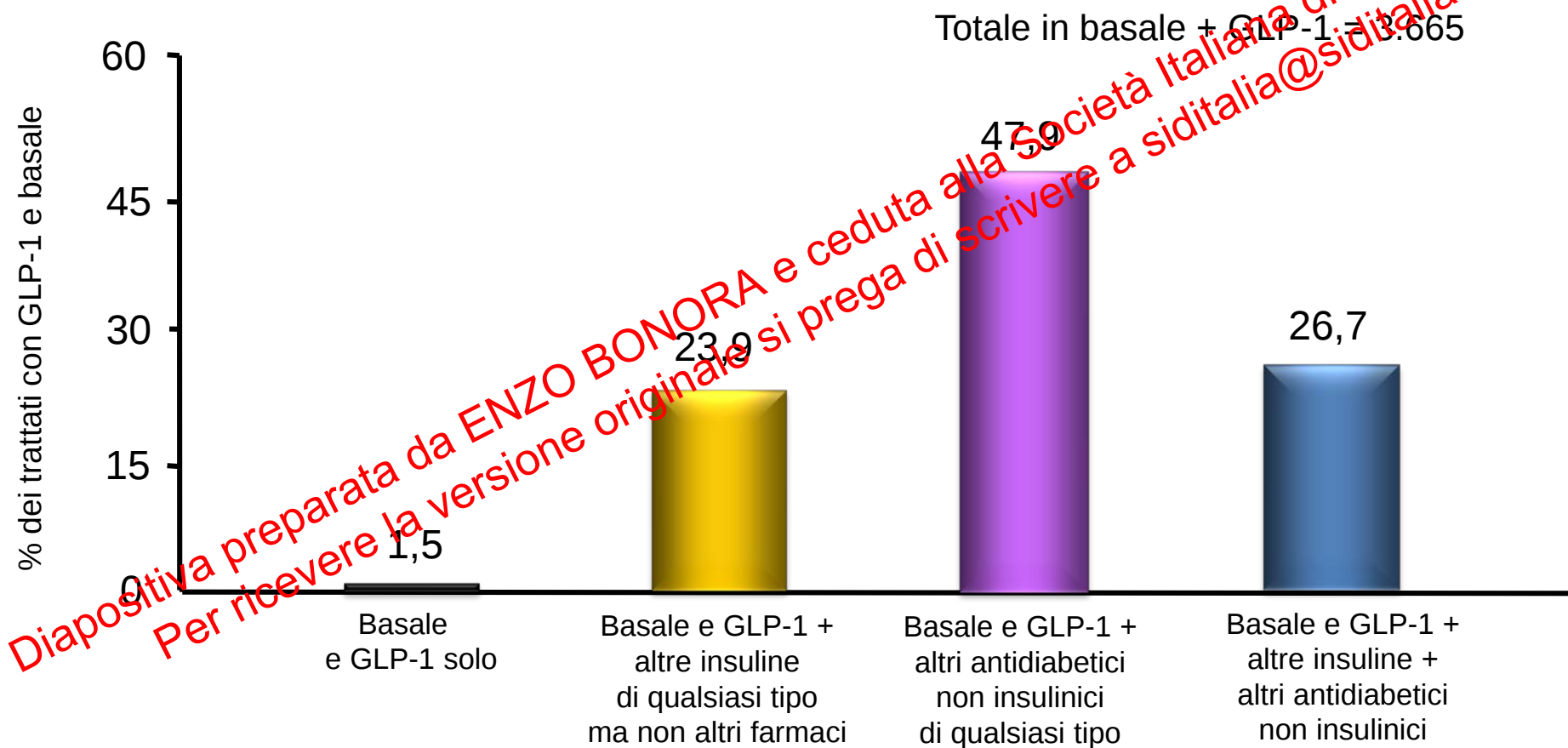
Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - Rapporto 2017 (anno 2016)



Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Distribuzione dei trattati con insulina basale e GLP-1 nelle varie modalità terapeutiche

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

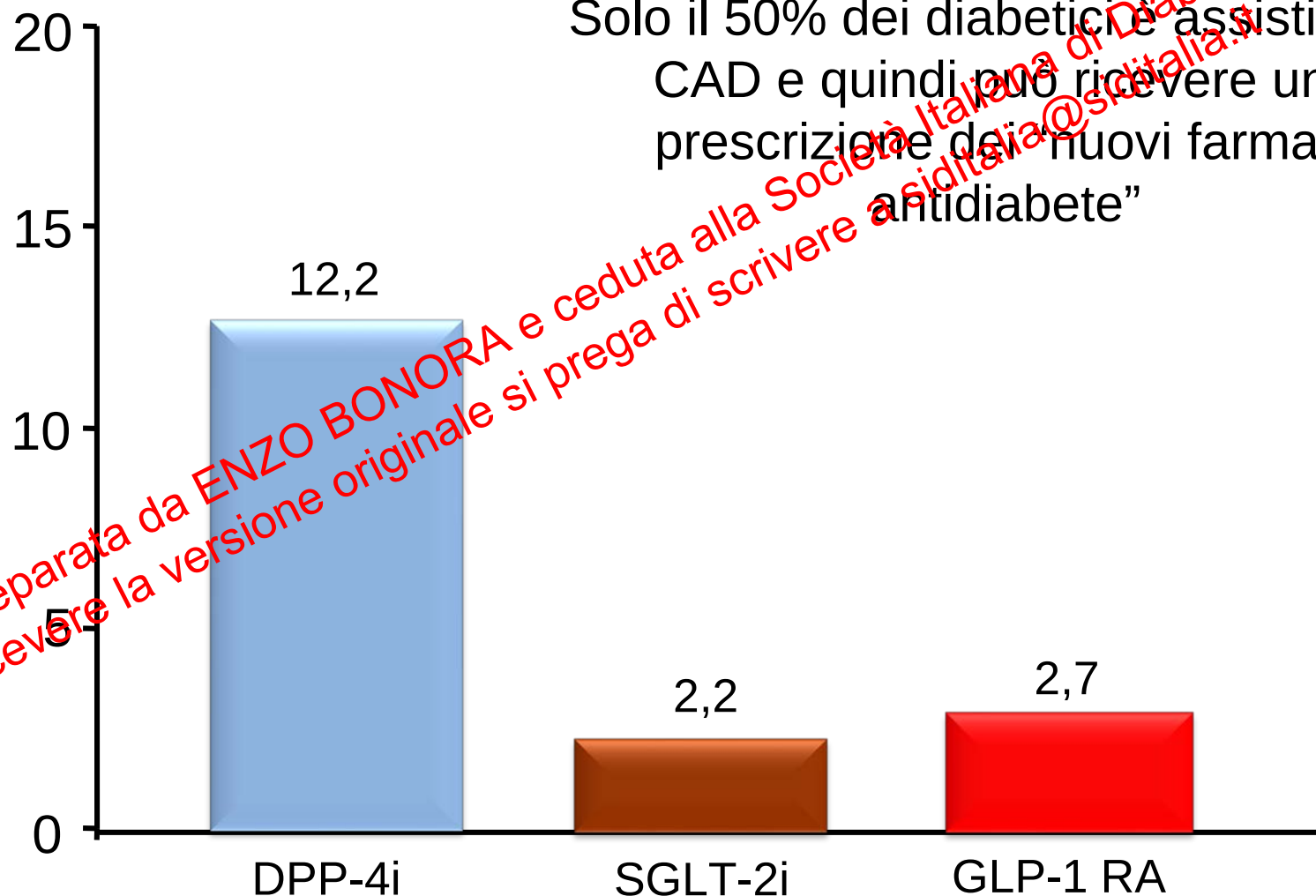


Basale = Degludec, Detemir, Glargina

Trattati con “nuovi” farmaci antidiabete

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

Percentuale dei trattati con
farmaci antidiabete (%)

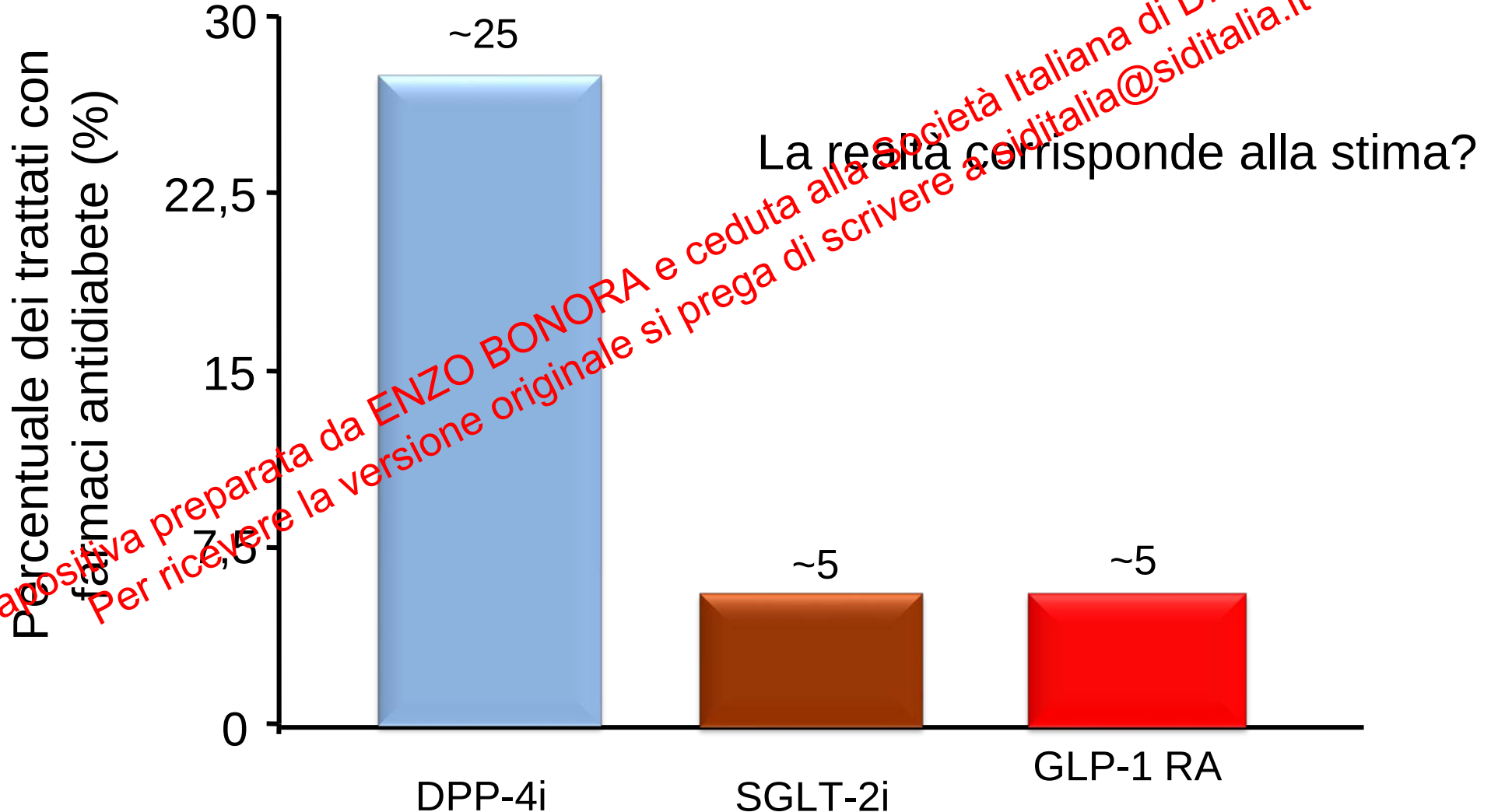


Solo il 50% dei diabetici è assistito nei CAD e quindi può ricevere una prescrizione dei “nuovi” farmaci antidiabete”

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

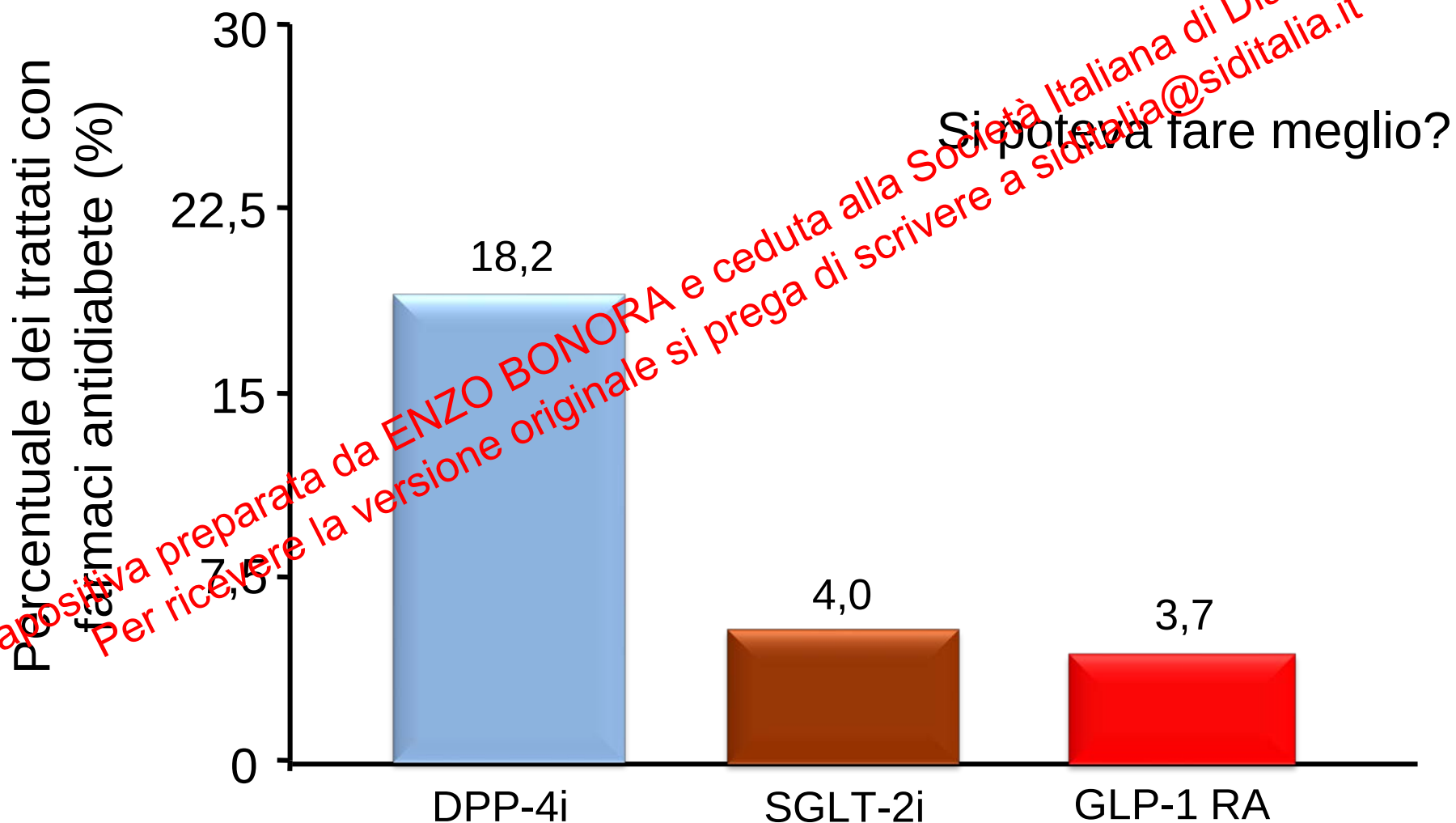
Stima dei trattati con “nuovi” farmaci antidiabete rispetto al totale in terapia farmacologica presso i CAD

Elaborazione da ARNO Diabete CINECA-SID 2017 (anno 2016)
tenendo conto che circa il 50% dei pazienti non afferisce mai ai CAD



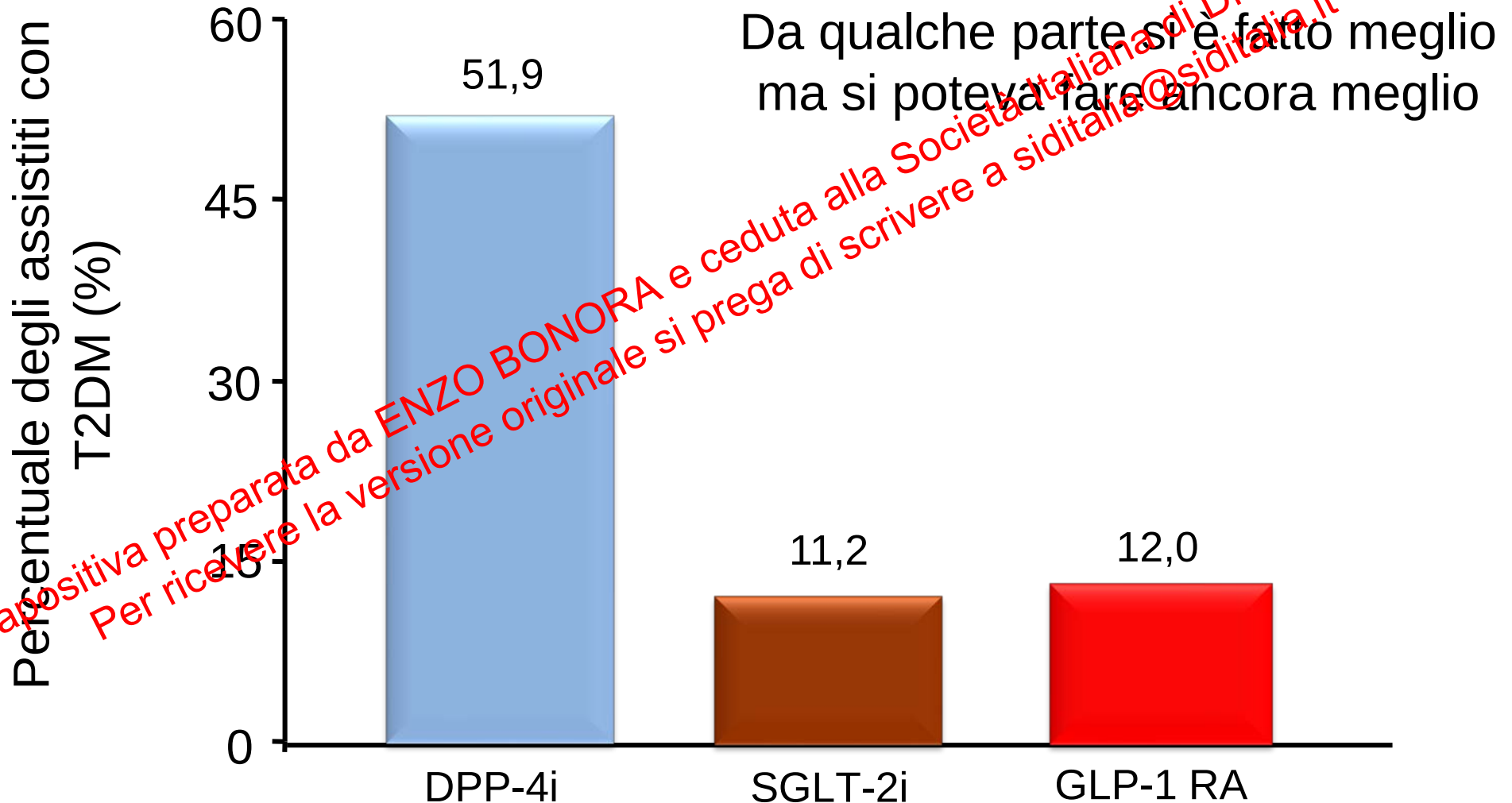
Trattati con “nuovi” farmaci antidiabete rispetto al totale in terapia farmacologica presso i CAD

Annali AMD 2018 (dati dell'anno 2016 provenienti da 222 CAD)



Trattati con “nuovi” farmaci antidiabete al CAD di Verona su un totale di 5584 soggetti con T2DM

Bonora E et al - dati non pubblicati (anno 2016)



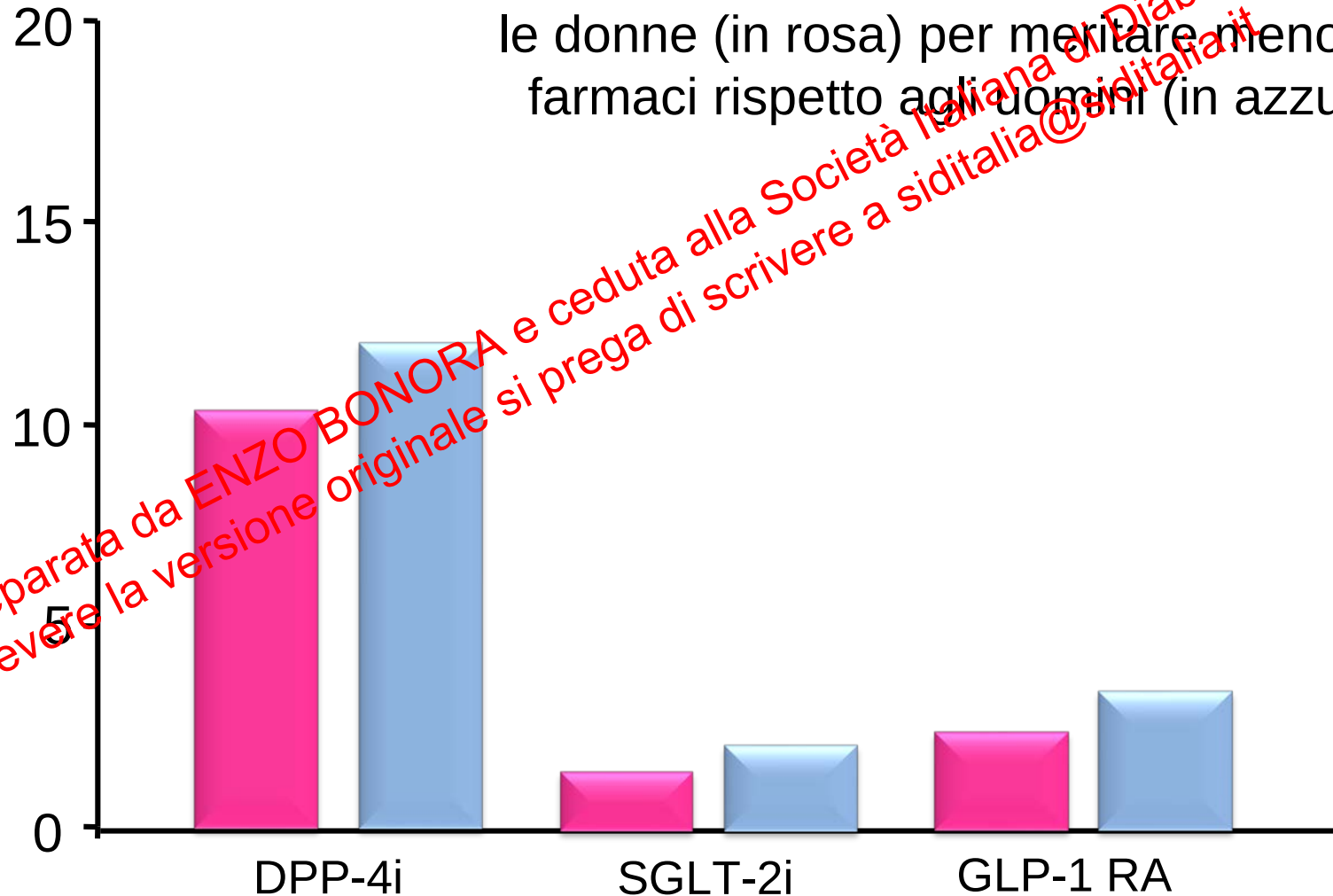
Trattati con “nuovi” farmaci antidiabete per sesso

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

Cosa hanno fatto di male

le donne (in rosa) per meritare meno nuovi farmaci rispetto agli uomini (in azzurro)?

Percentuale dei trattati con
nuovi farmaci antidiabete (%)

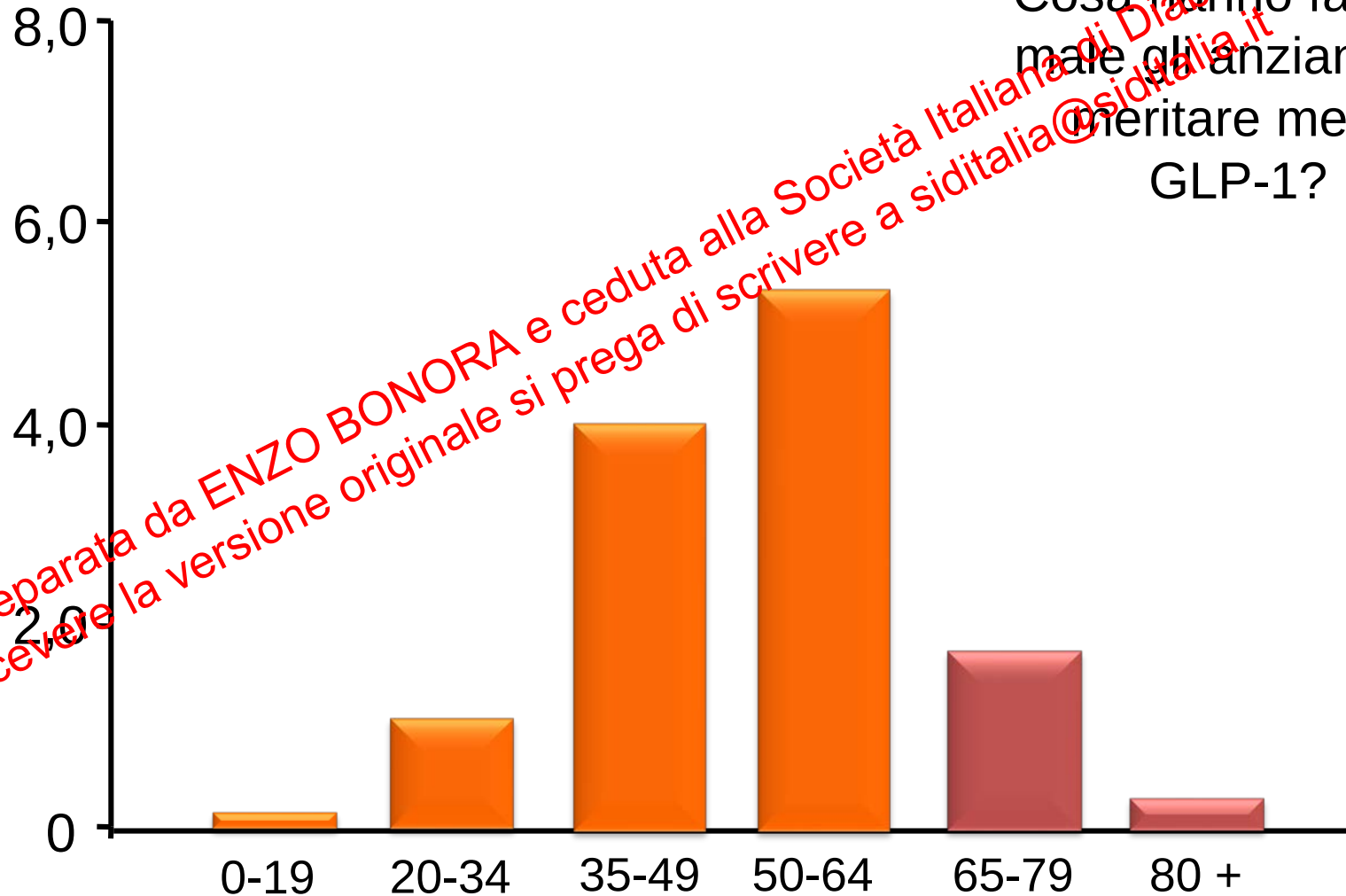


Diapositiva preparata da ENZO BONORA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Trattati con GLP-1 per età

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

Percentuale dei trattati con
farmaci antidiabete (%)



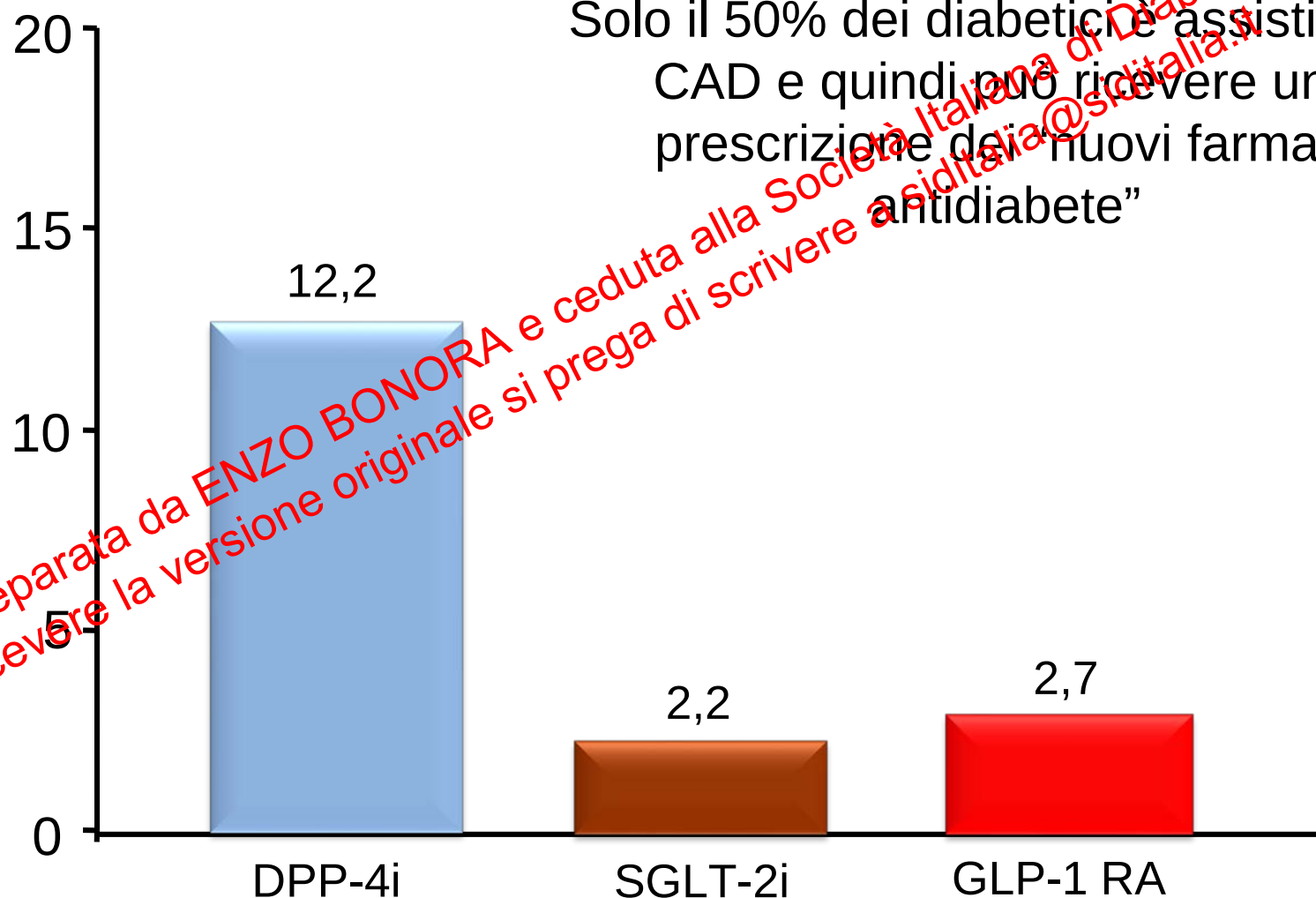
Cosa hanno fatto di
male gli anziani per
meritare meno
GLP-1?

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

Trattati con “nuovi” farmaci antidiabete

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

Percentuale dei trattati con
farmaci antidiabete (%)



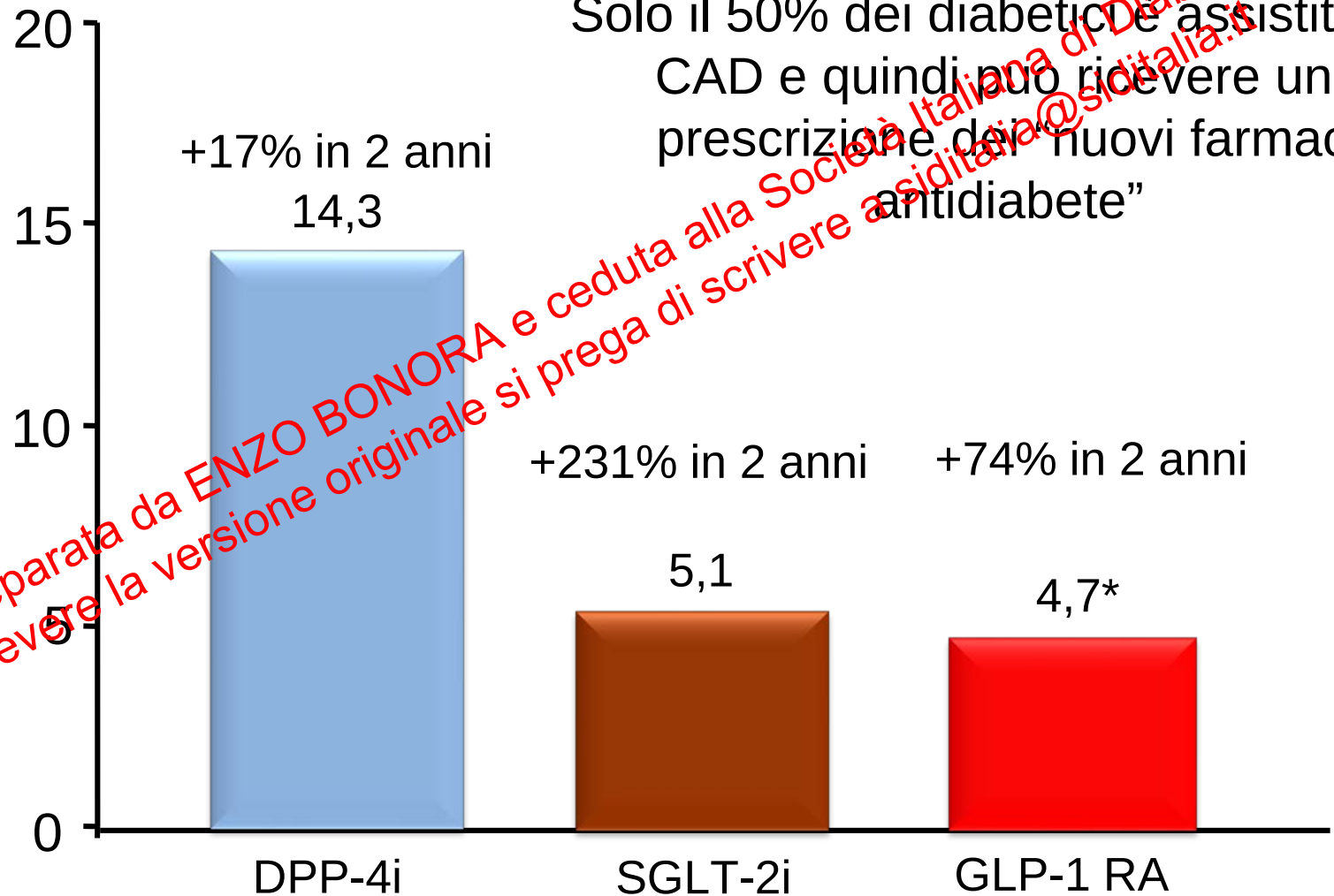
Solo il 50% dei diabetici è assistito nei CAD e quindi può ricevere una prescrizione dei “nuovi farmaci antidiabete”

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

Trattati con “nuovi” farmaci antidiabete

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA - 2019 (anno 2018)

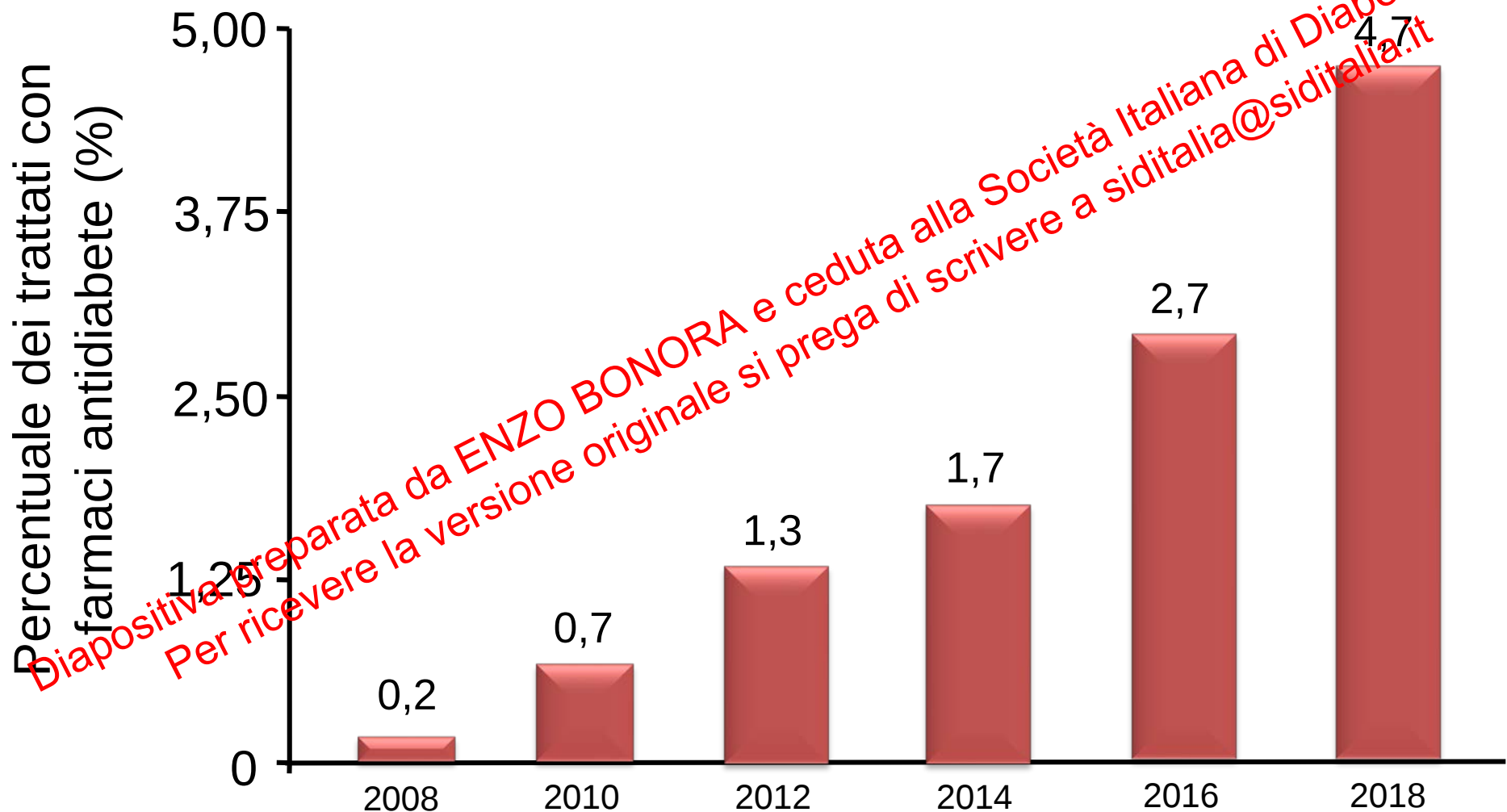
Percentuale dei trattati con
farmaci antidiabete (%)



*include combo insulina-GLP-1

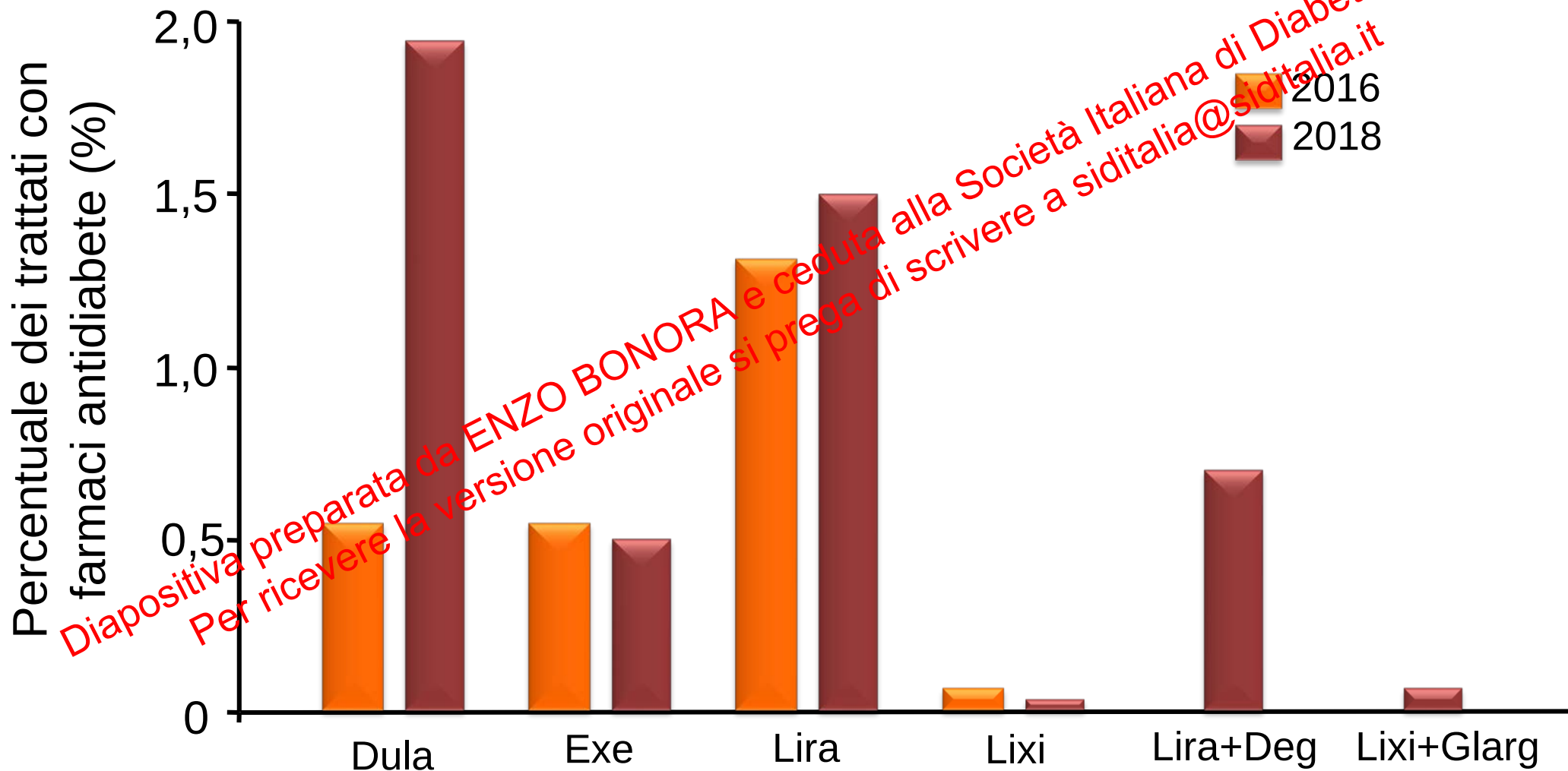
Trattati con analoghi GLP-1 nel periodo 2008-2018

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA-Res 2019 (anno 2018)

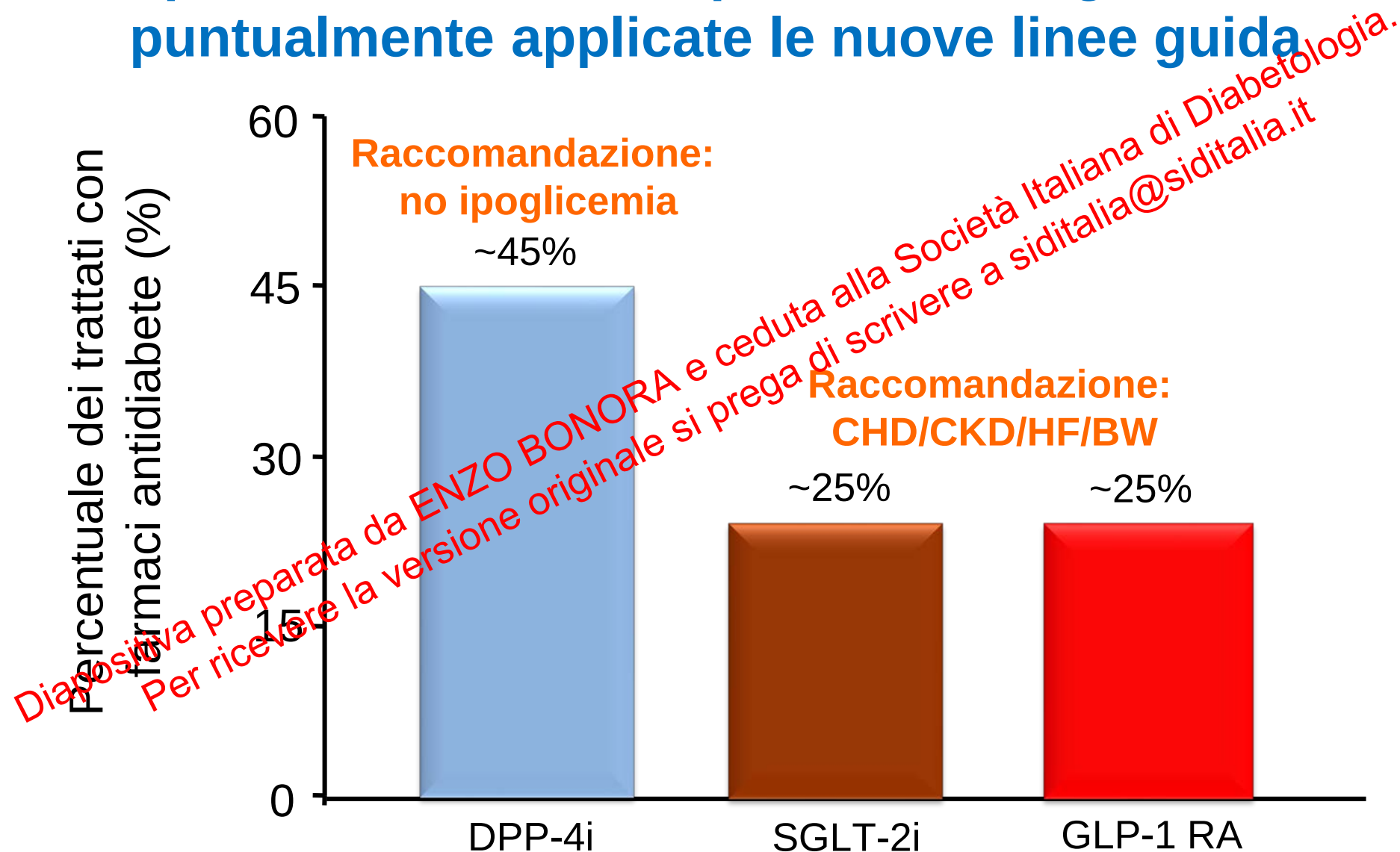


Trattati con i vari analoghi GLP-1

Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA



Scenario dei trattati con “nuovi” farmaci antidiabete in Italia rispetto al totale in terapia farmacologica se fossero puntualmente applicate le nuove linee guida



Barriere alla prescrizione appropriata dei GLP-1

Barriera	Commento
Timore dei disturbi gastrointestinali?	La maggior parte dei trattati non li ha oppure ne ha pochi e transitori
Convinzione che l'iniezione non sia accettata dal paziente?	E perché prescriviamo insulina al 20% dei soggetti con T2DM?
Preoccupazione che il costo porti ad un richiamo sulla spesa?	Abbiamo il dovere di prevenire eventi, ai costi penseranno altri
Mancanza di tempo per spiegare come fare l'iniezione?	Ci vogliono pochissimi minuti e per la mamma certo si troverebbero
Mancanza di tempo per redigere il piano terapeutico?	Ci vogliono pochissimi minuti e per la mamma certo si troverebbero

Conclusioni

- Se la persona con diabete non segue un'alimentazione corretta quasi tutti i giorni dell'anno e non pratica almeno un po' di attività fisica qualche giorno alla settimana...
- se non prende con regolarità i farmaci anti-iperglicemici e gli altri eventuali farmaci necessari o non si inietta correttamente l'insulina...
- se non misura le glicemie come raccomandato...
- se non fa gli esami e le visite prescritte...
- se non partecipa attivamente alla cura della malattia...
- se non condivide la cura con un diabetologo che si impegna al massimo delle sue possibilità, senza porsi limiti di spazio e di tempo...
- ...quel bastardo del diabete farà danni seri e gli accorcerà la vita
- ... **quel GRAN BASTARDO DEL DIABETE**

SI FA CHIAMARE INFARTO,
ICTUS, PERDITA DELLA VISTA,
INSUFFICIENZA RENALE,
CANCRENA DEGLI ARTI
INFERIORI

160

150

140

130

QUEL BASTARDO
DEL DIABETE

SFIDIAMO IL
DIABETE

Il diabete è causa diretta e indiretta della metà degli infarti e degli ictus, la seconda causa di dialisi per insufficienza renale, la prima causa di cecità in età lavorativa, di amputazione non traumatica degli arti inferiori. È un fattore di rischio per tutte le malattie, compresi i tumori. La prima azione da intraprendere per sconfiggere il diabete è non considerarlo solo un nemico potenzialmente mortale.

IL DIABETE È SEMPRE IN AGGUATO.
LA RICERCA È L'UNICA ARMA
PER SCONFIGGERLO.

Sfida anche tu il diabete. Aiuta la ricerca.
IBAN: IT43T01030032570000000114281

www.diabetericerca.org



Korina - ComunicareSocial



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

Fine



«Enzo Bonora contro il diabete»

enzo.bonora@univr.it