

Gestione del rischio globale del
**diabetico
di tipo 2:**

un ruolo per i DPP4?

9 novembre 2019
Milano



Prescrivibilità Rimborsabilità'..... e uno sguardo al futuro



Olga Vaccaro

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

Università Federico II, Napoli

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

Dichiarazione Conflitto d'Interessi

La sottoscritta Dott.ssa Olga Vaccaro

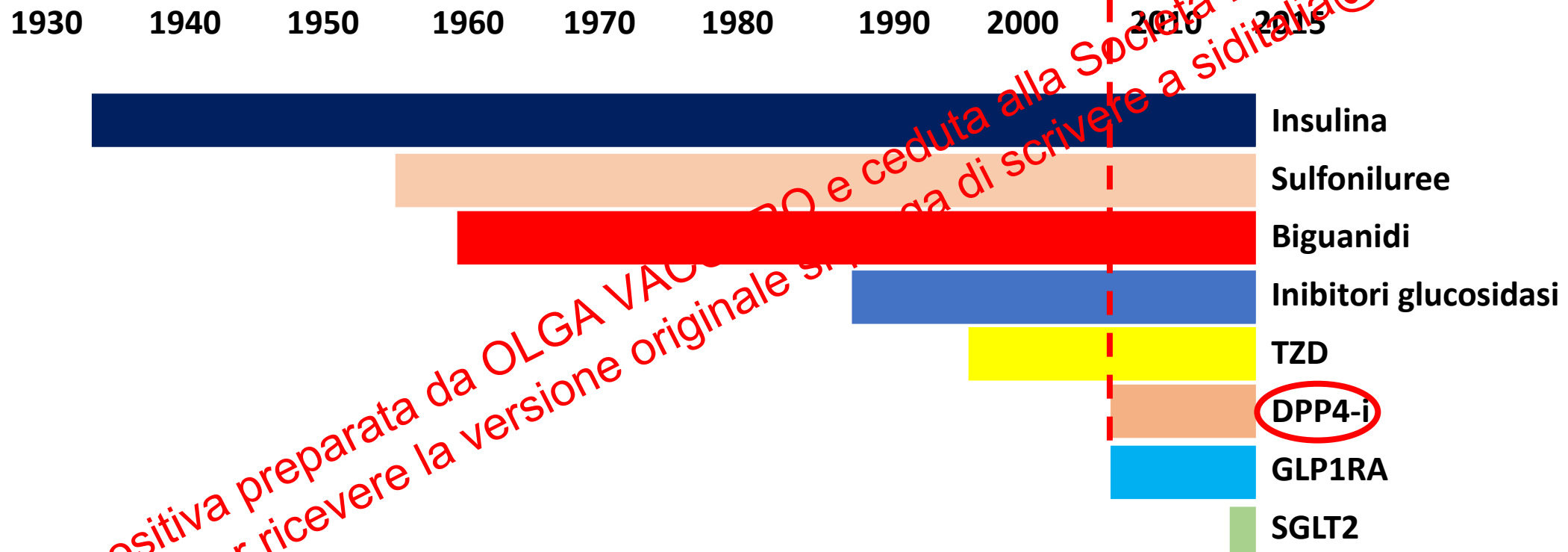
DICHIARA

di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da
Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Olga Vaccaro

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

Introduzione in commercio dei farmaci per la cura del diabete nel corso degli anni



Alcune Caratteristiche rilevanti dei farmaci ipoglicemizzanti (ADA Recommendations 2019)

Farmaco	Efficacia	Ipoglicemia	Peso	Eventi CV	Insuff. Cardaca	Progr. Nefropatia
Metformina	Alta	no	↓	↓	-	-
Inibitori SGLT-2	Media	no	↓	↓↓	↓↓	↓
GLP-1 Ras	Alta	no	↓	(alcuni) ↓	-	↓(alcuni)
Inibitori DPP-4	Media	no	-	-	(alcuni) ↑	-
Tiazolidinedioni	Alta	no	↑	↓	↑↑	-
Sulfoniluree	Alta	si	↑	-	-	-
Insulina	Alta	si	↑	-	-	-

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

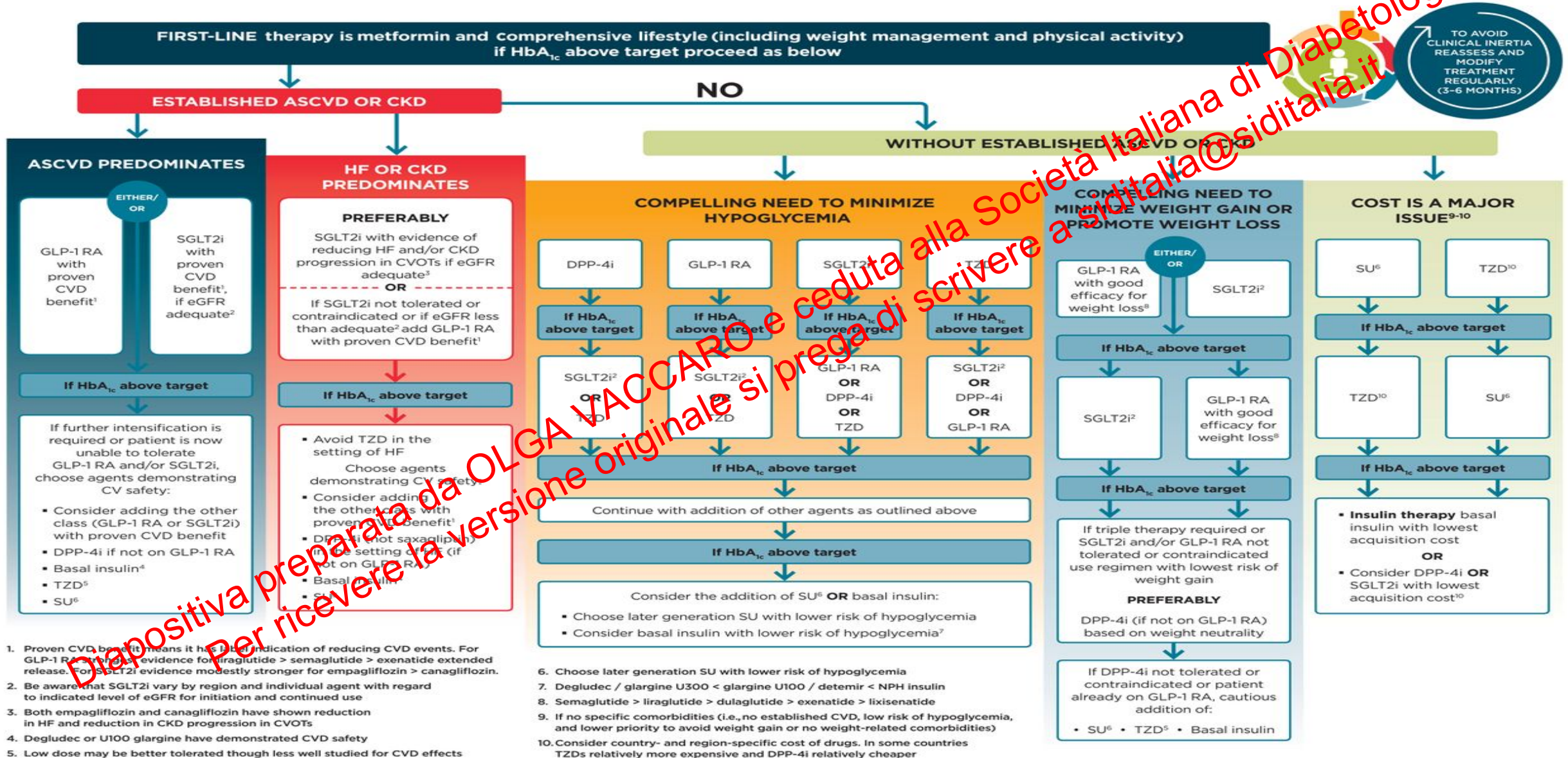
Altri effetti dei farmaci ipoglicemizzanti (ADA Recommendations 2019)

Farmaco	Effetti Collaterali
Metformina	Gastro-intestinali, potenziale deficit B12
Inibitori SGLT-2	FDA black box amputazione (Cana), Infezioni genito-urinarie, Fratture (Cana), rischio, DKA,
GLP-1 Ras	FDA black box (c- cell cancro tiroide), Gastro- intestinali, Pancreatite,
Inibitori DPP-4	Potenziale rischio di pancreatite, artralgie
Tiazolidinedioni	FDA black box Insuff Cardiacca, ritenzione idrica, aumento di peso, cancro vescica (PIO)
Sulfaniluree	Aumentato rischio CV (?)
Insulina	Reazioni nel sito di iniezione

Tabella 4.H1. Terapia non insulinica nel diabete di tipo 2 con insufficienza renale cronica.

eGFR fino a (ml/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Gliptine										
Sitagliptin										
Vildagliptin										
Saxagliptin ^b										
Linagliptin										
Alaglipatin										

Posizione dei DDP4i nell'algoritmo del trattamento farmacologico del diabete tipo 2 -American Diabetes Association, Diab Care 2019



Posizione dei DDP4i nell'algoritmo del trattamento farmacologico del diabete tipo 2 -American Diabetes Association, Diab Care 2019

Metformin as first line therapy

No ASCVD or CKD

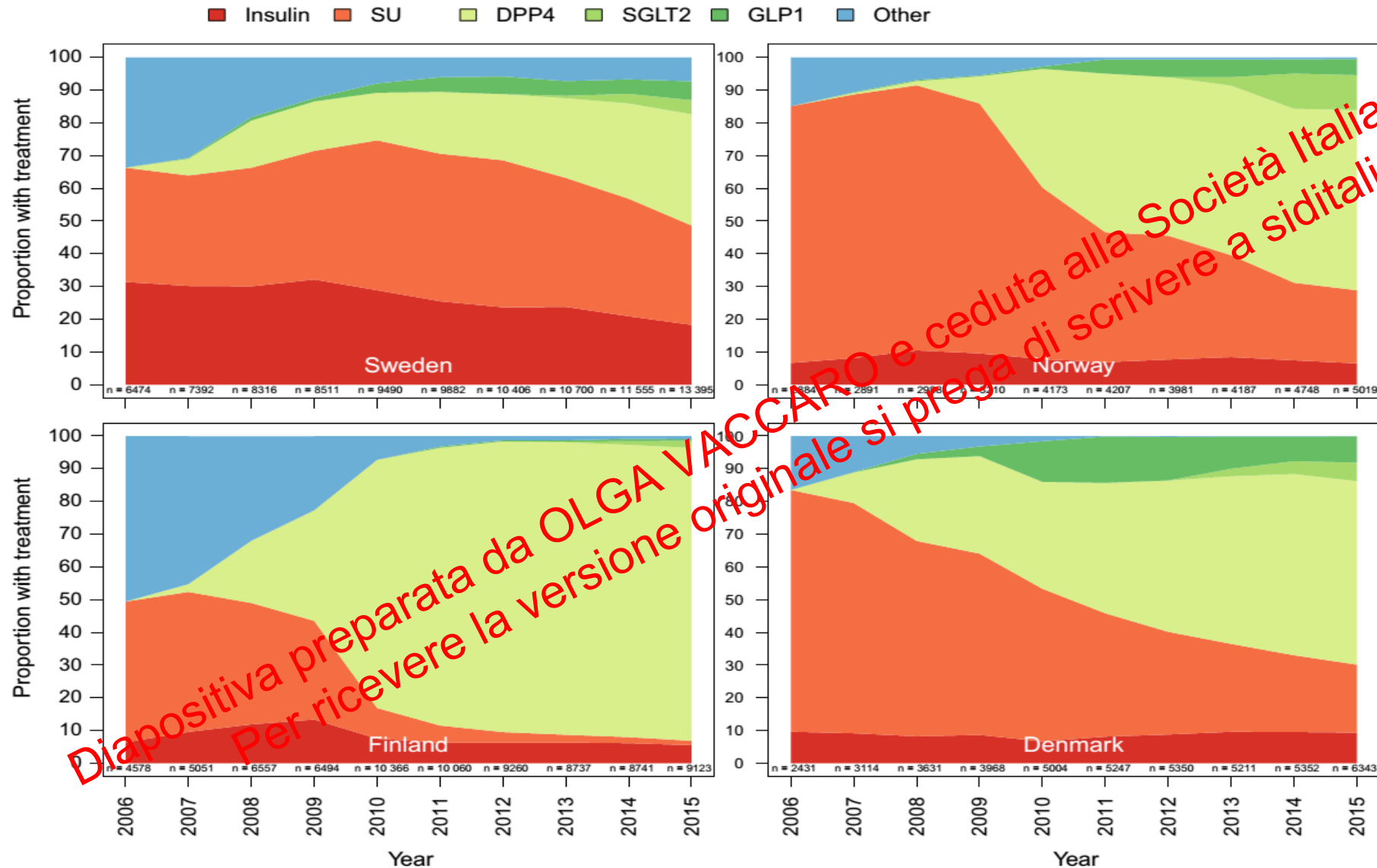
if minimizing risk hypoglycaemia is compelling:
DPP-4 inhibitor
2nd-line therapy (or later)
(other 2nd-line agents:
SGLT-2i, GLP-1RA, TZD)
Combination DPP-4 inhibitor with GLP-1RA not recommended

If weight loss or minimizing weight gain are important:
DPP-4 inhibitor as 3rd-line therapy in combination with SGLT-2i, when GLP-1RA is not tolerated
Combination DPP-4 inhibitor with GLP-1RA not recommended

If costs are important:
DPP-4 inhibitor as 4th-line therapy after SU and TZD

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

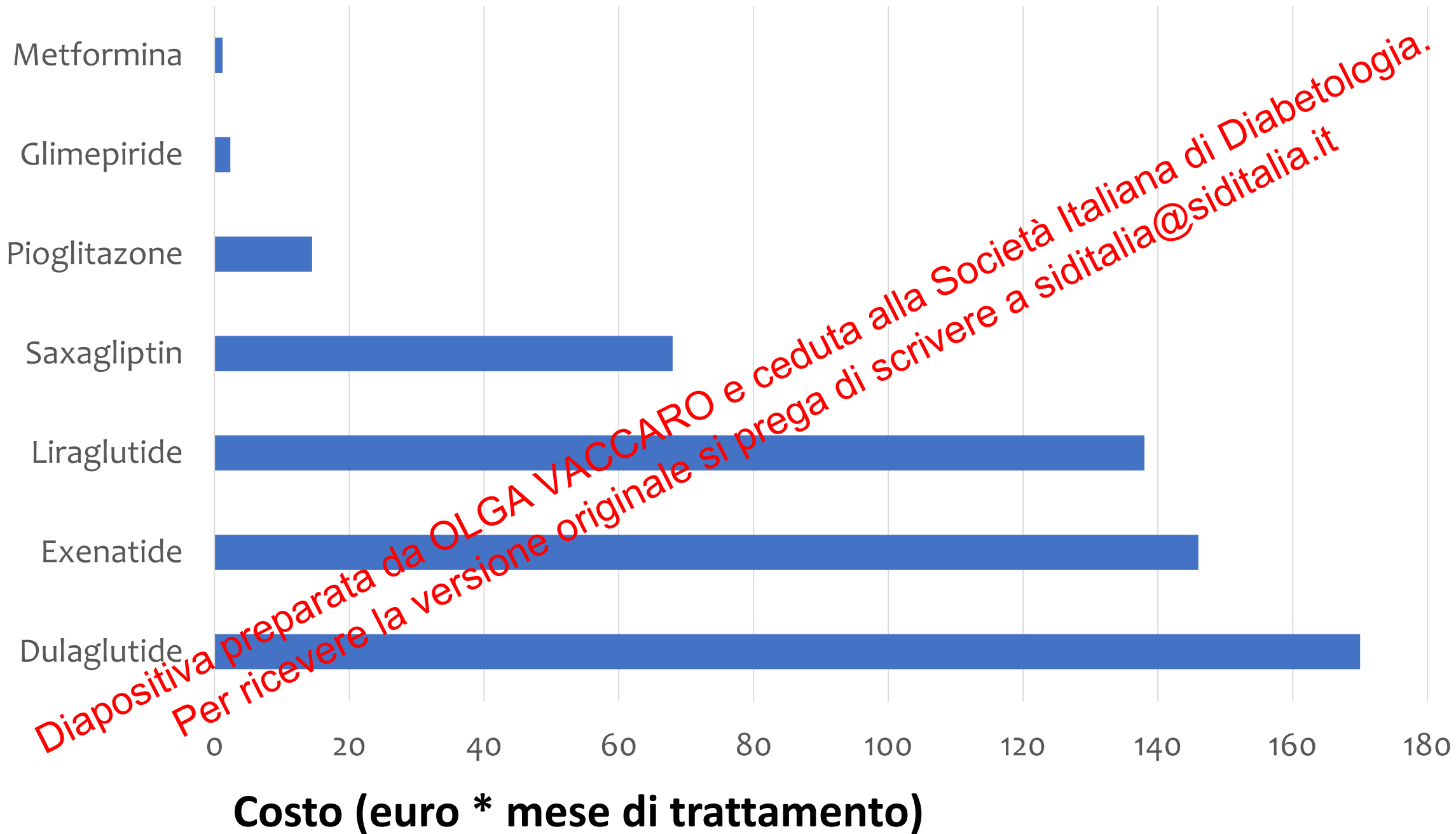
Second-line initiation after metformin in four Nordic countries (Denmark, Finland, Norway and Sweden) during years 2006- 2015



Initial recommended therapy for newly diagnosed patients with type 2 diabetes.

	DENMARK	FINLAND	NORWAY	SWEDEN
First line therapy	Lifestyle + metformin	Lifestyle + metformin	Lifestyle + metformin	Lifestyle + metformin
Second line therapy	DPP-4 inhibitor GLP-1 analog Insulin SGLT-2 inhibitor SU/repaglinide	DPP-4 inhibitor GLP-1 analog Pioglitazone SU/glinide (Insulin*)	NPH-insulin SU	Insulin Repaglinide SU

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



Piano Terapeutico per la prescrizione di inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2

(Da compilarsi a cura dei Centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalla Regione)

La rimborsabilità a carico del SSN, in regime di dispensazione RRL-PT/PHT, è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

1. Fallimento terapeutico, definito da livelli di HbA1c $\geq 7.5\%$ (58 mmol/mol), alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica);
2. HbA1c $\leq 8,5\%$ (69 mmol/mol), cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il target desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di HbA1c con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$
3. Rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti. Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

In caso di prosecuzione della terapia, ovvero rinnovo del PT, si deve considerare solamente la condizione riportata al punto (2).

Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un target glicemico meno stringente, il livello di HbA1c di cui al punto (2) può estendersi al 9% (75 mmol/mol) nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'aspettativa di vita. La raccomandazione relativa all'insufficienza renale dovrà ovviamente riguardare solo i farmaci che prevedono questa possibilità in scheda tecnica.

Limitazioni alle indicazioni terapeutiche.

- (i) la prescrizione in monoterapia di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin è rimborsata limitatamente ai pazienti con insufficienza renale cronica a partire dal grado moderato-severo (in questo caso il limite inferiore per la rimborsabilità è fissato a HbA1c $\geq 7\%$ - 53 mmol/mol);
- (ii) la rimborsabilità in associazione ad insulina è limitata ai casi indicati nel piano terapeutico e alla sola insulina basale

Andamento della terapia con anti-iperglicemici non insulinici

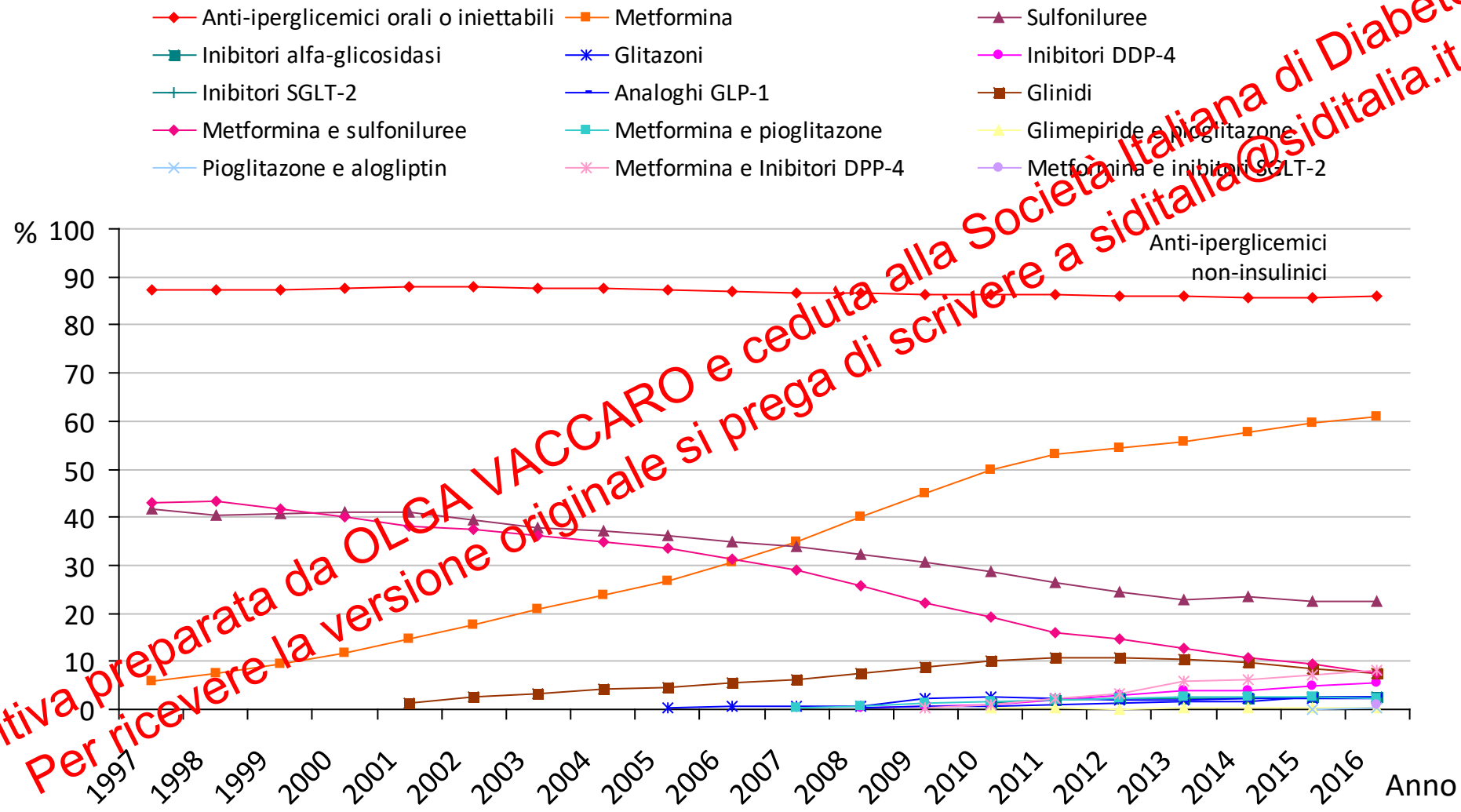


Tabella 5

Soggetti (numeri assoluti e percentuali) di trattati coi vari farmaci anti-iperglicemici, raggruppati per ATC, e relativa spesa

Descrizione	Trattati (n=516.073)	% Trattati	% spesa sul totale	Spesa media per trattato €	Spesa media pro capite € (n=640.846)
Iperglicemici orali o iniettabili	446.320	86,5	50	150	104,5
Metformina	321.009	62,2	2,4	39,3	19,7
Sulfoniluree	99.121	19,2	3,8	51,8	8
Glinidi (Repaglinide)	45.942	8,9	2,8	80,6	5,8
Metformina e sulfoniluree	42.527	8,2	1,9	59,2	3,9
Metformina e Inibitori DPP-4	35.942	7	10	371,5	20,8
Inibitori DPP-4	25.991	5	7	358,2	14,5
Inibitori alfa-glicosidasi (Acarbosio)	19.210	3,7	1,2	84,6	2,5
Metformina e pioglitazone	14.245	2,8	3	285,6	6,3
Analoghi GLP-1	12.447	2,4	7,2	778,5	15,1
Glitazoni (pioglitazone)	9.582	1,9	1	141,9	2,1
Inibitori SGLT-2	7.236	1,4	1,4	257,1	2,9
Metformina e inibitori SGLT-2	4.425	0,9	0,8	230,8	1,6
Glimepiride e pioglitazone	1.361	0,3	0,3	310,2	0,7
Pioglitazone e alogliptin	1.009	0,2	0,2	270,9	0,4

36%

12%

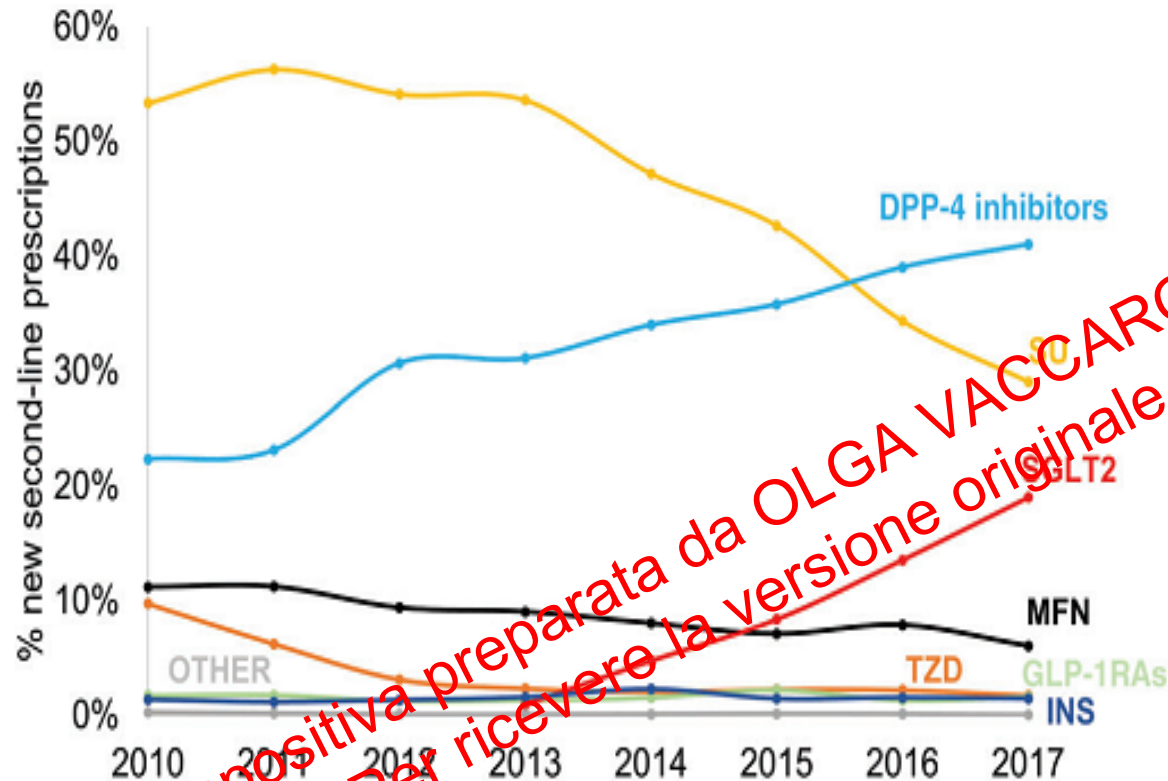
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La limitazione dell'uso dei DPP4i è costo efficace?

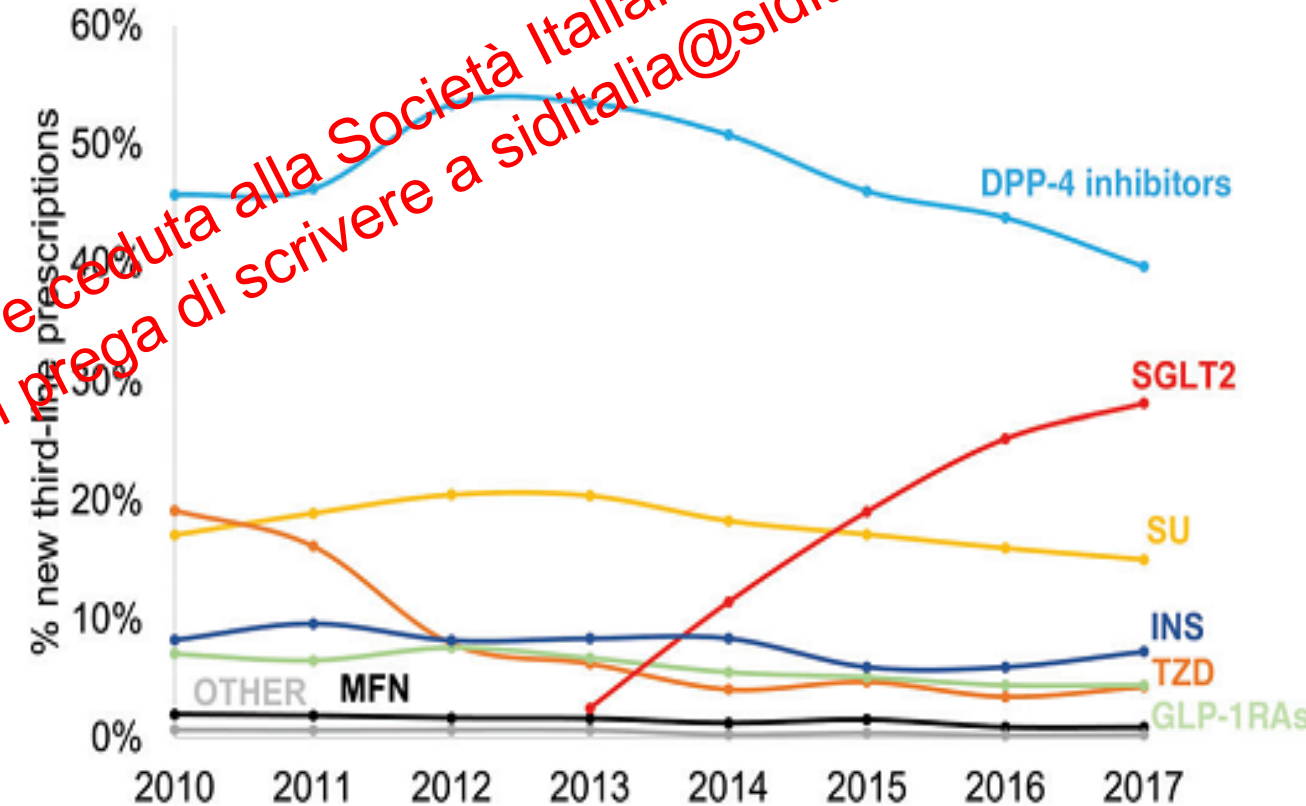
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Andamento temporale della prescrizione di farmaci antidiabetici di seconda o terza linea in UK

(B)



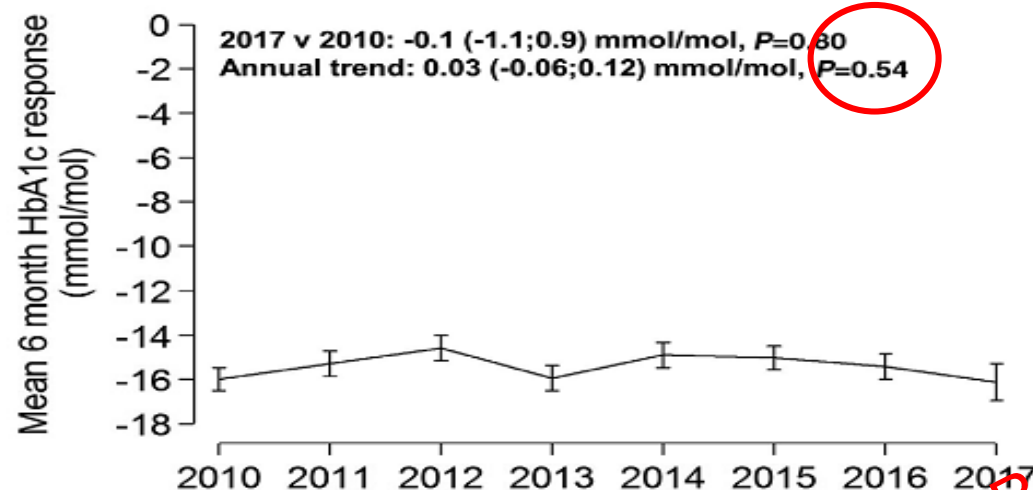
(C)



Dennis JM, DOM 2019

Andamento temporale della risposta glicemica e delle ipoglicemie

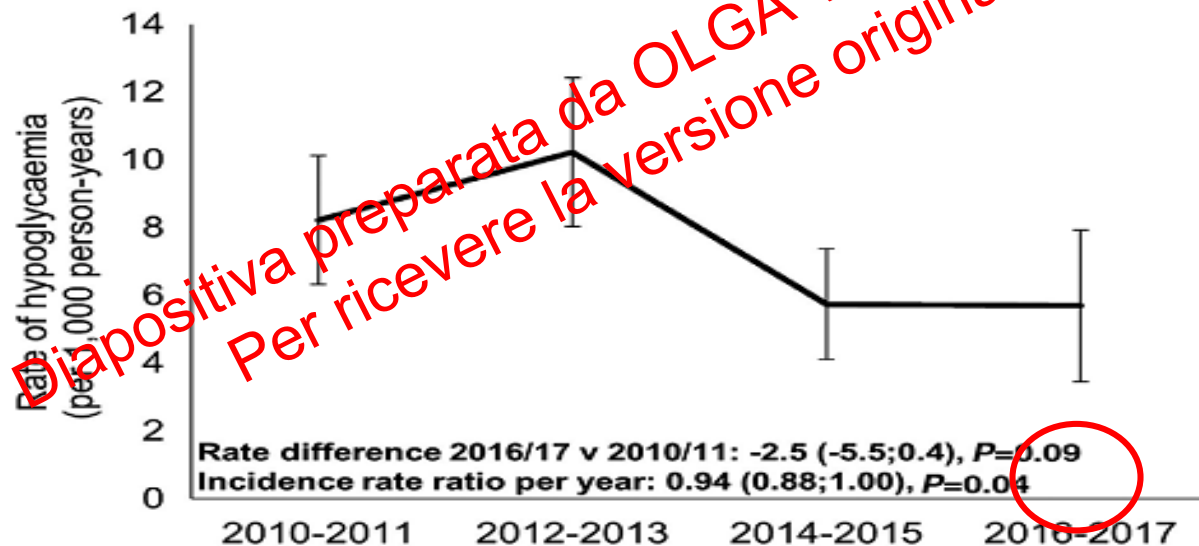
(B) second-line (n=17 124)



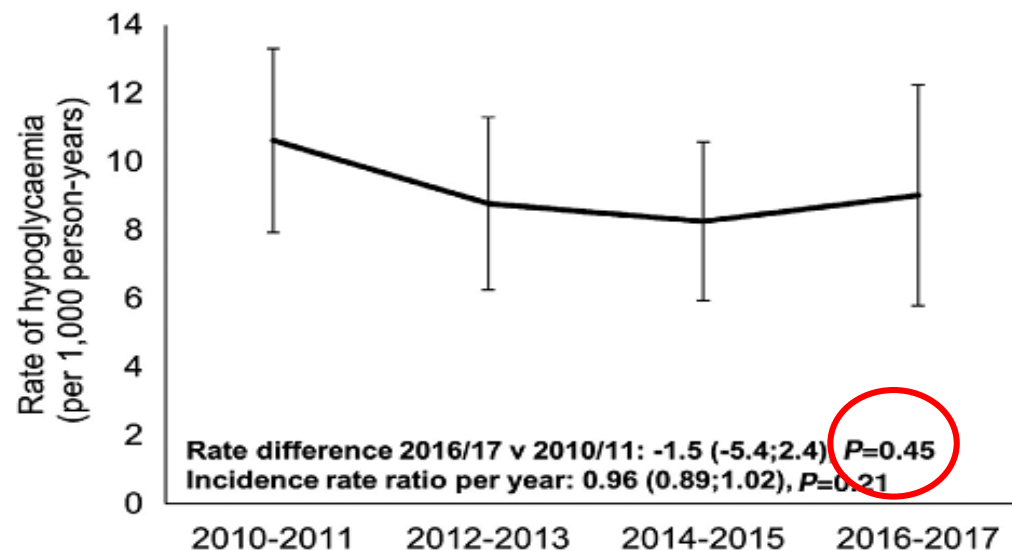
(C) third-line (n=13,428)



(B) second line



(C) third line



Gli inibitori DPP4 sono farmaci con caratteristiche di buona efficacia, tollerabilità e sicurezza

Sono particolarmente utili in popolazioni con comorbidità e fragilità (i.e insufficienza renale, anziani, patologie croniche)

Queste caratteristiche li rendono adatti alla prescrivibilità in un largo gruppo di pazienti che non vengono visti nei centri specialistici

L'uso in Italia è limitato dai criteri di rimborsabilità. Il rapporto costo/efficacia di queste limitazioni non è facilmente stimabile

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

.....Uno sguardo al futuro

- Riduzione dei costi
- Terapia combinata
- Personalizzazione della terapia

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

Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial

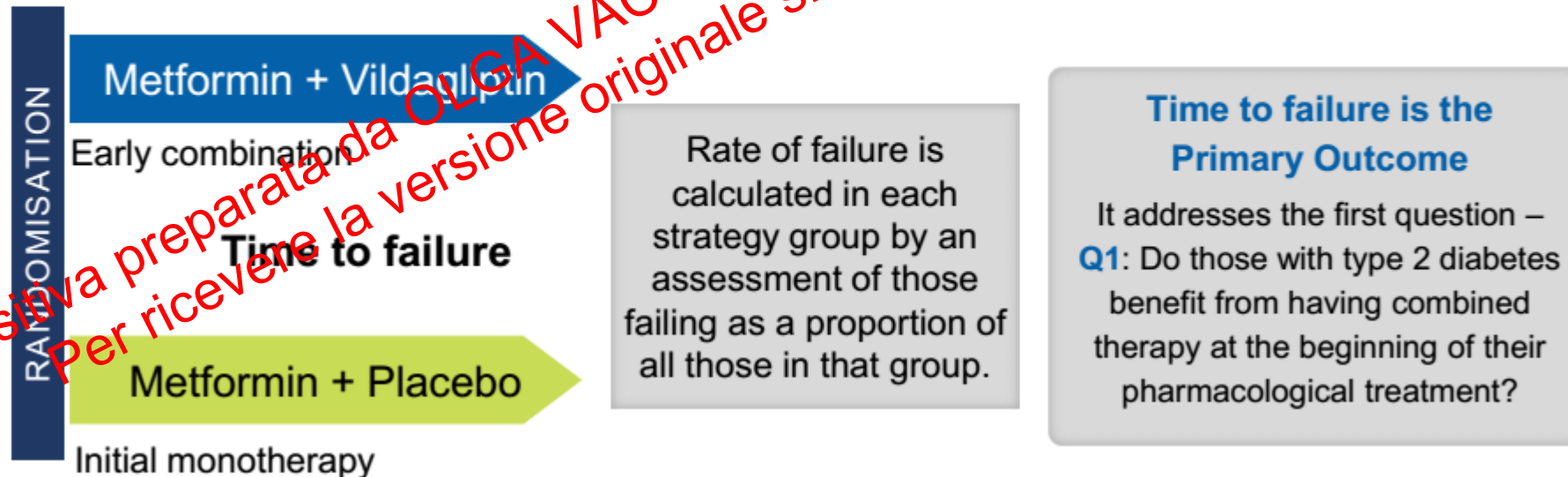


Lancet DE 2019

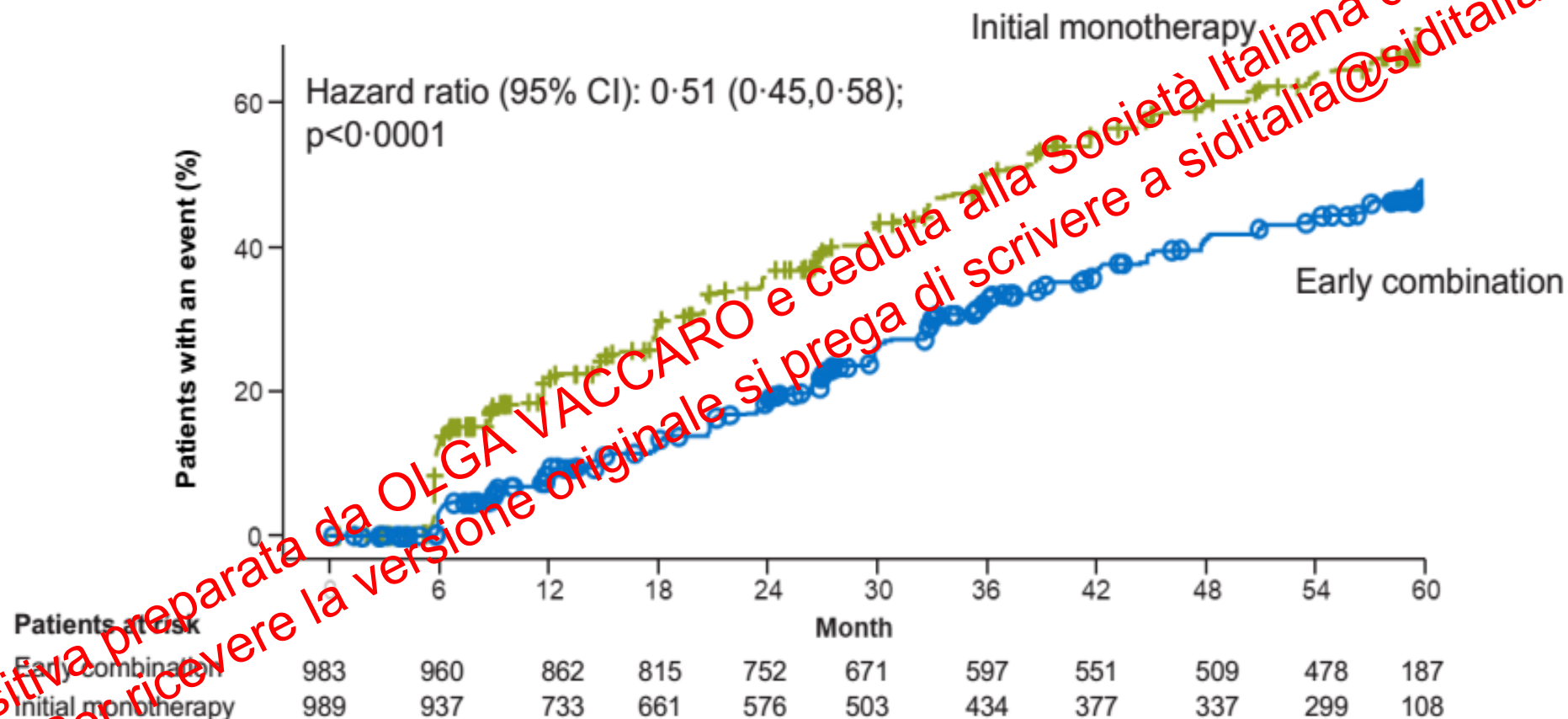
David R Matthews, Päivi M Paldanius, Pieter Proot, YannTong Chiang, Michael Stumvoll, Stefano Del Prato, for the VERIFY study group

Summary

VERIFY study design

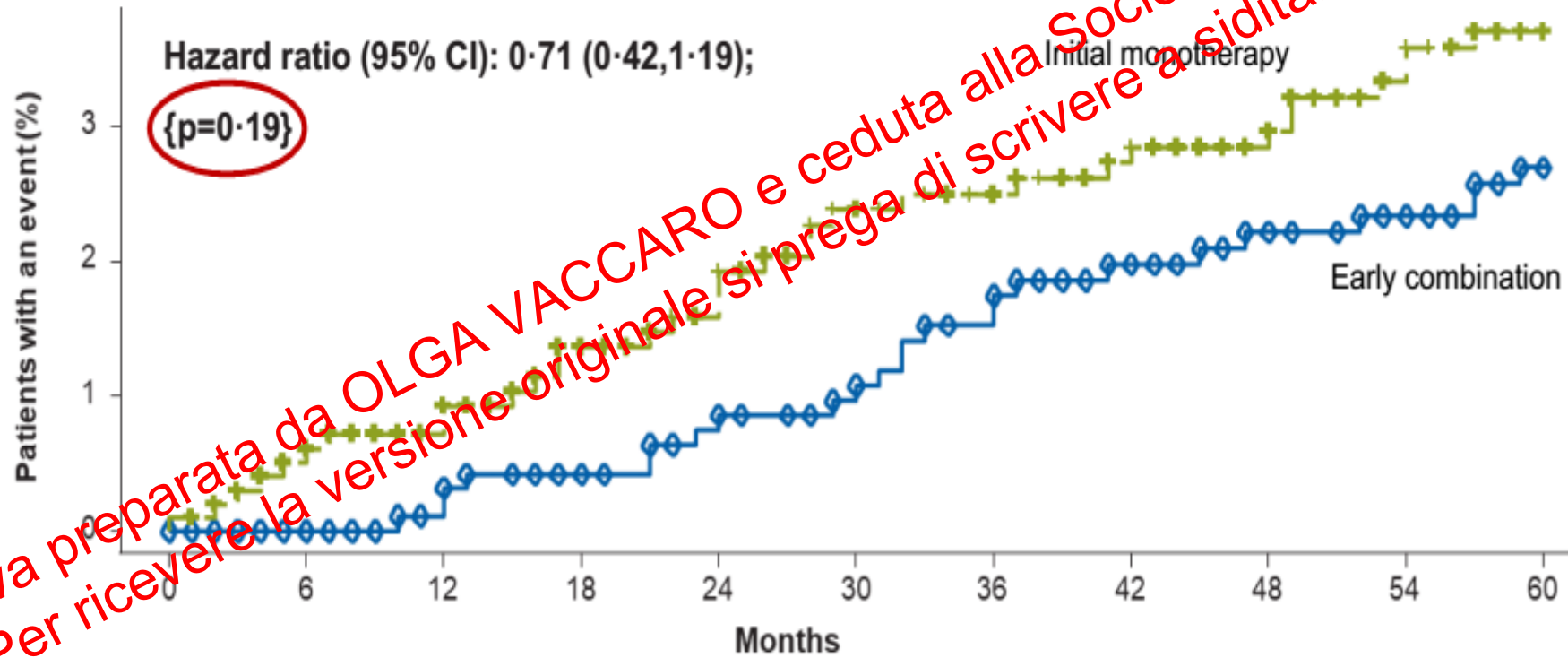


Time to initial treatment failure



Time to failure : Failure defined as HbA1c $\geq 7.0\%$ (53 mmol/mol)

Time to first adjudicated macro-vascular event



SGLT2i

DPP-4i

KIDNEY



PANCREAS



GLUT



Indirect
pancreatic
effects

↑ β -cell
sensitivity

↑ Glucagon

Dual
pancreatic
effects

↑ Insulin
secretion

↓ Glucagon

↑ GLUCOSURIA

INCRETIN EFFE

Weight
loss
↓ SBP

↓ Gluco-
toxicity

↑ Insulin
sensitivity

↓ HYPERGLYCAEMIA
(+ PLEIOTROPIC EFFECTS)

↑ GLP-1 ↑ G

Weight
neutrality

**PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEI FARMACI
INIBITORI DEL CO-TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO 2 (SGLT-2)
E LORO ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE
NEL DIABETE TIPO 2**



IT000610 - depositato presso AIFA in data 10/10/2019

Analogamente, pur riconoscendo che la combinazione di due principi attivi con meccanismi d'azione differenti e complementari sia potenzialmente vantaggiosa in termini di semplificazione del trattamento e di minor rischio di ipoglicemie rispetto ad altri schemi terapeutici, si ritiene opportuno limitare la rimborsabilità alle associazioni di SGLT2/DPPIV supportate da dati consistenti di letteratura.

Per le associazioni precostituite con DPPIV, la rimborsabilità a carico del S.S.N. in regime di dispensazione RRL-PT/PHT, nel rispetto delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci, è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 nelle seguenti condizioni:

1. In associazione a metformina, nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato.
2. In associazione a sulfanilurea, con o senza metformina.

➡ In entrambi i casi, il paziente deve aver fallito un precedente trattamento con uno dei due singoli principi attivi contenuti nell'associazione precostituita, con o senza metformina

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

Piano Terapeutico

per la prescrizione degli inibitori di SGLT-2 e loro associazioni precostituite nel trattamento del diabete tipo 2

Prima prescrizione ☐		Prosecuzione terapia: con modifiche ☐ senza modifiche ☐
<i>Saxagliptin/ Dapagliflozin</i>	5/10 mg/die ☐	- In associazione a metformina ☐ - In associazione a sulfanilurea (con o senza metformina) ☐
<i>Empagliflozin/ Linagliptin</i>	10/5 mg/die ☐ 25/5 mg/die ☐	- In associazione a metformina ☐ - In associazione a sulfanilurea (con o senza metformina) ☐

Data valutazione: _____

Timbro e firma del medico prescrittore

Personalizzazione della terapia

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

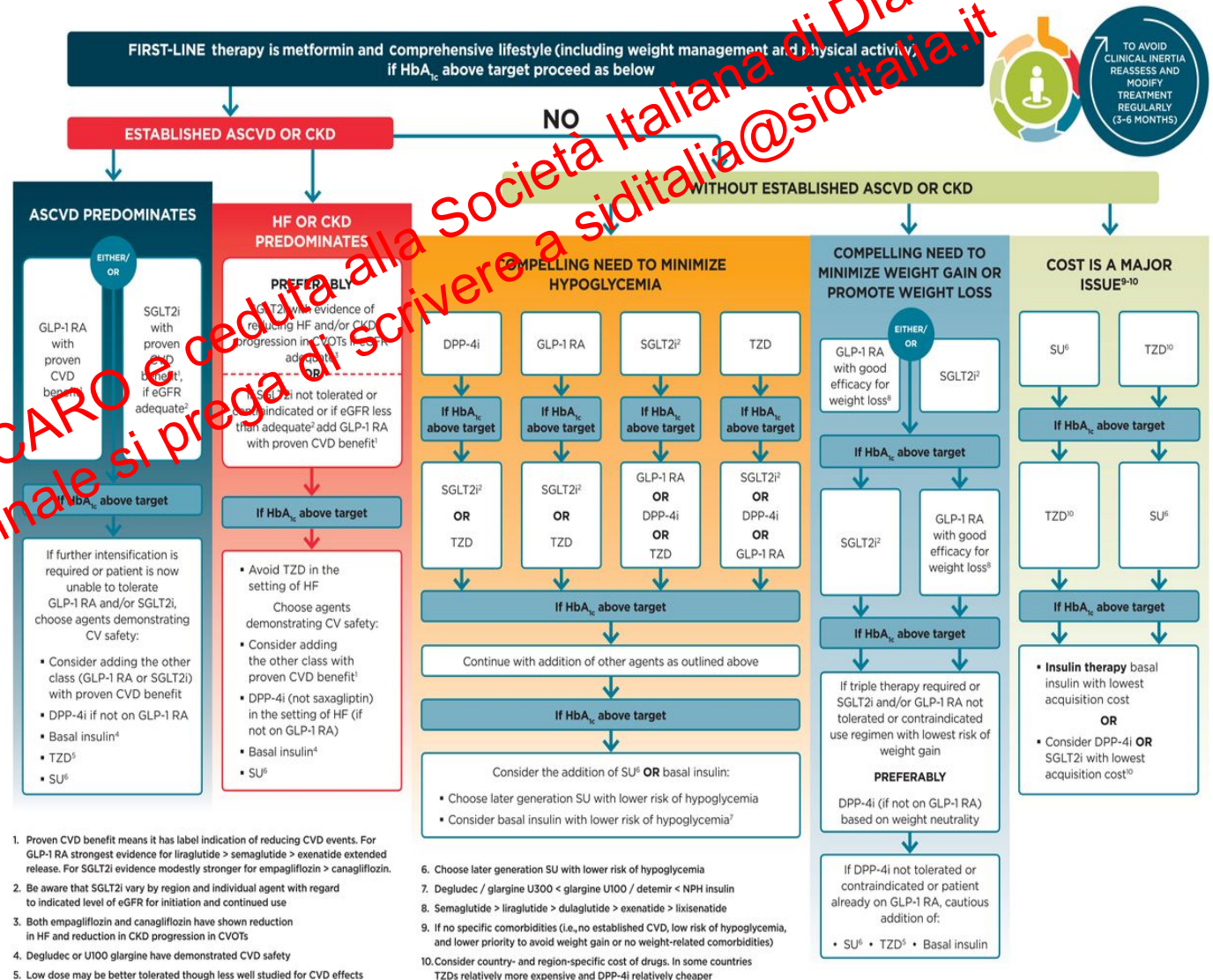
Algoritmo Terapeutico nel 2019

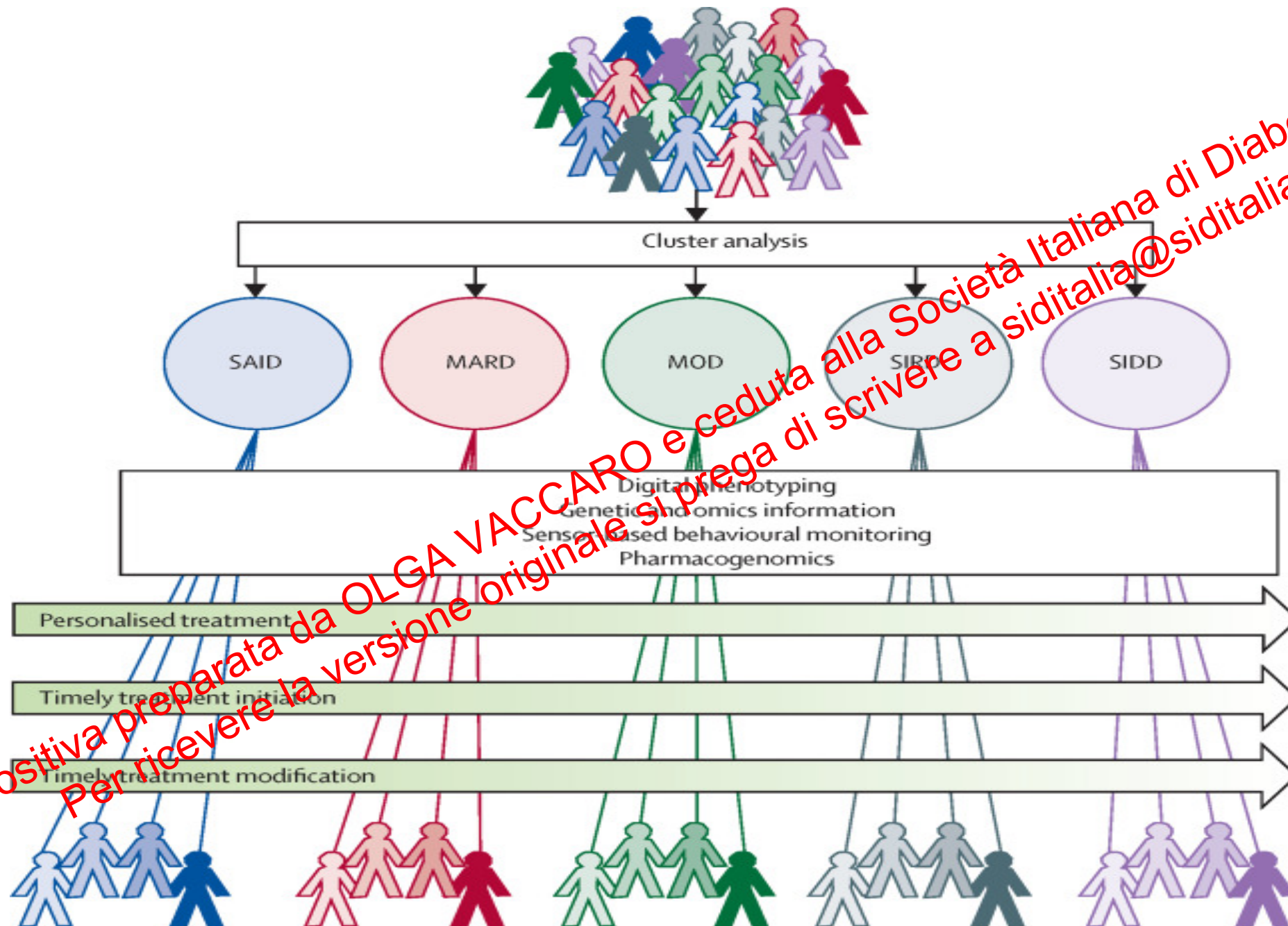
- Efficacia
- Sicurezza
- Tollerabilità
- Sicurezza CV



Terapia "personalizzata":

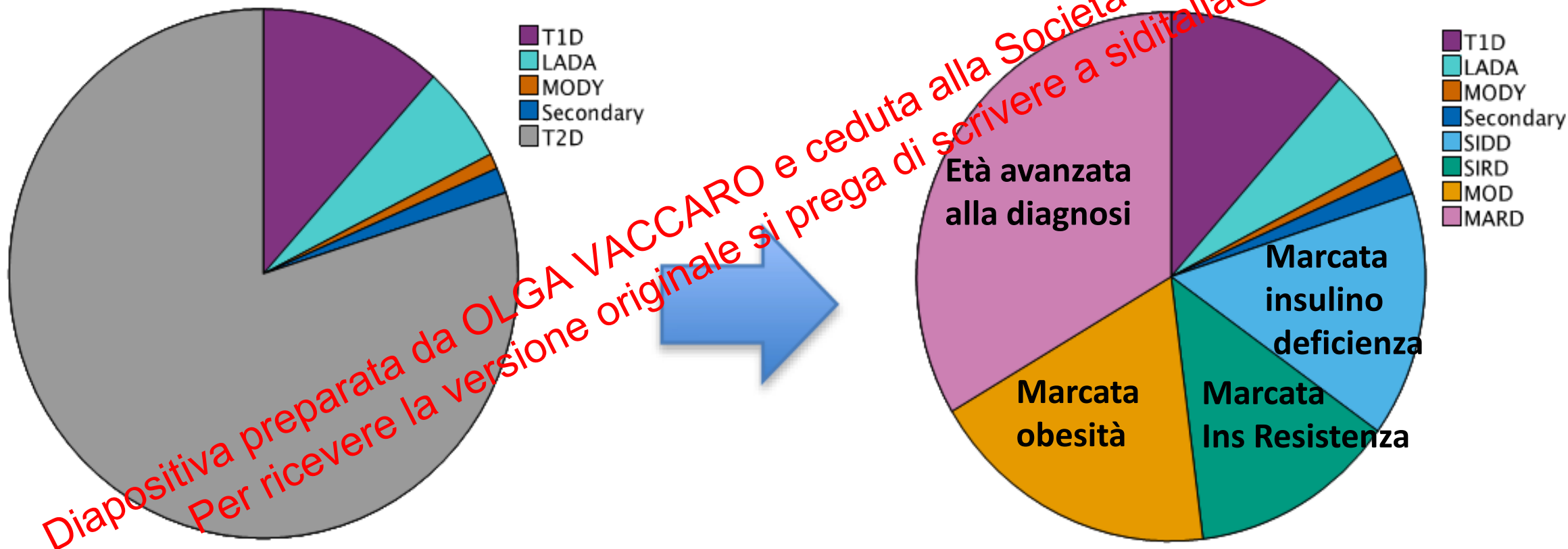
- Età
- Rischio di ipoglicemia
- Sovrappeso/obesità
- Malattia cardiovascolare aterosclerotica
- Accesso a terapie costose



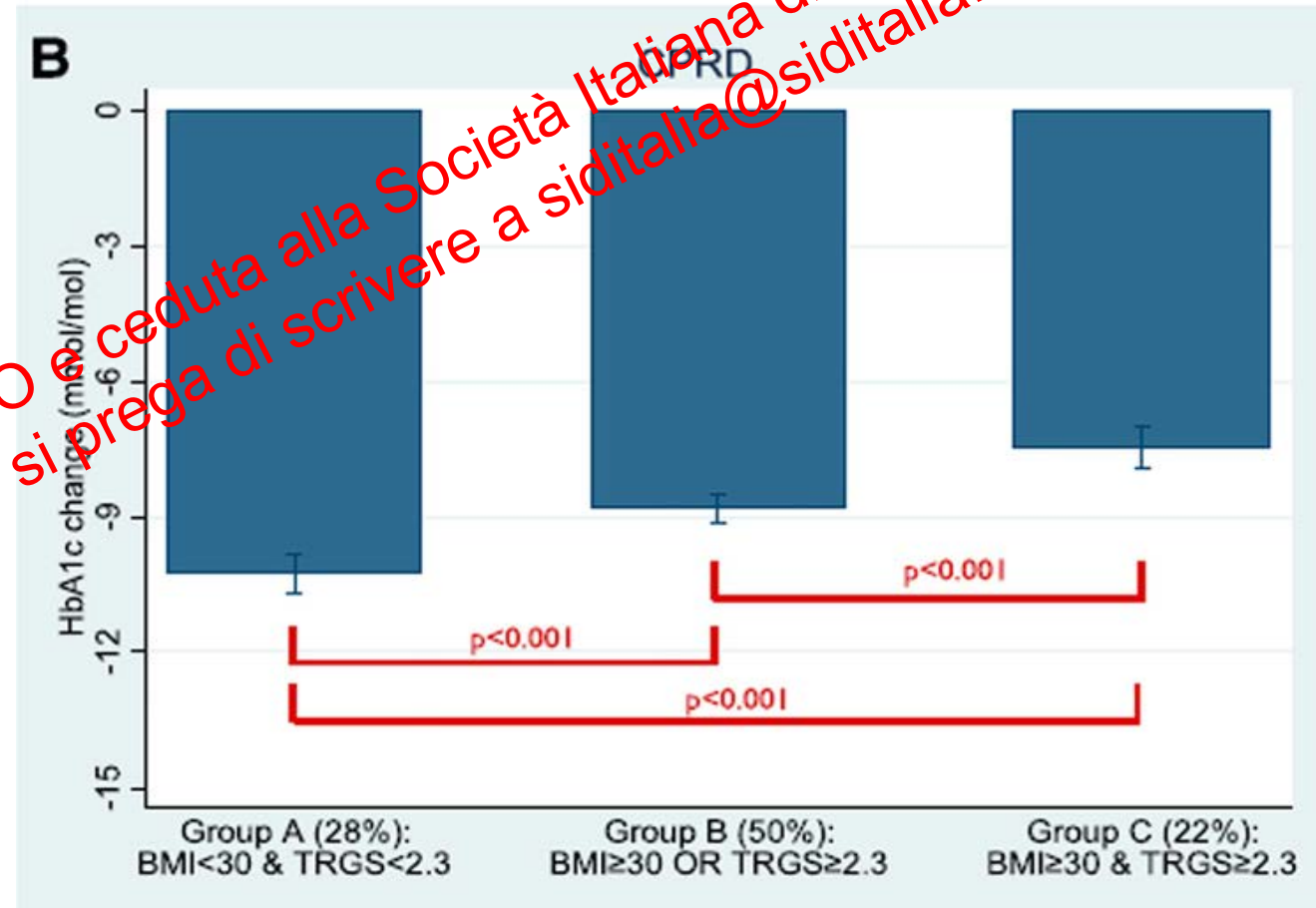
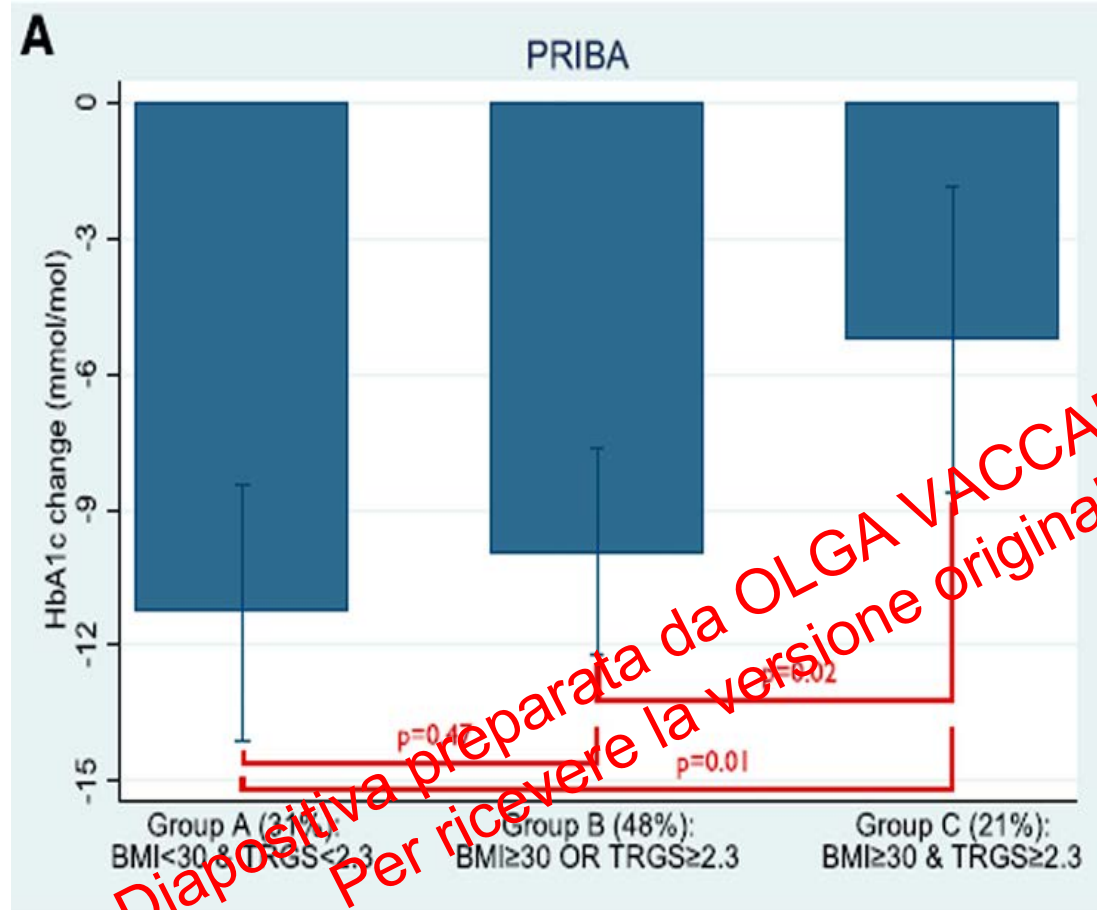


Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

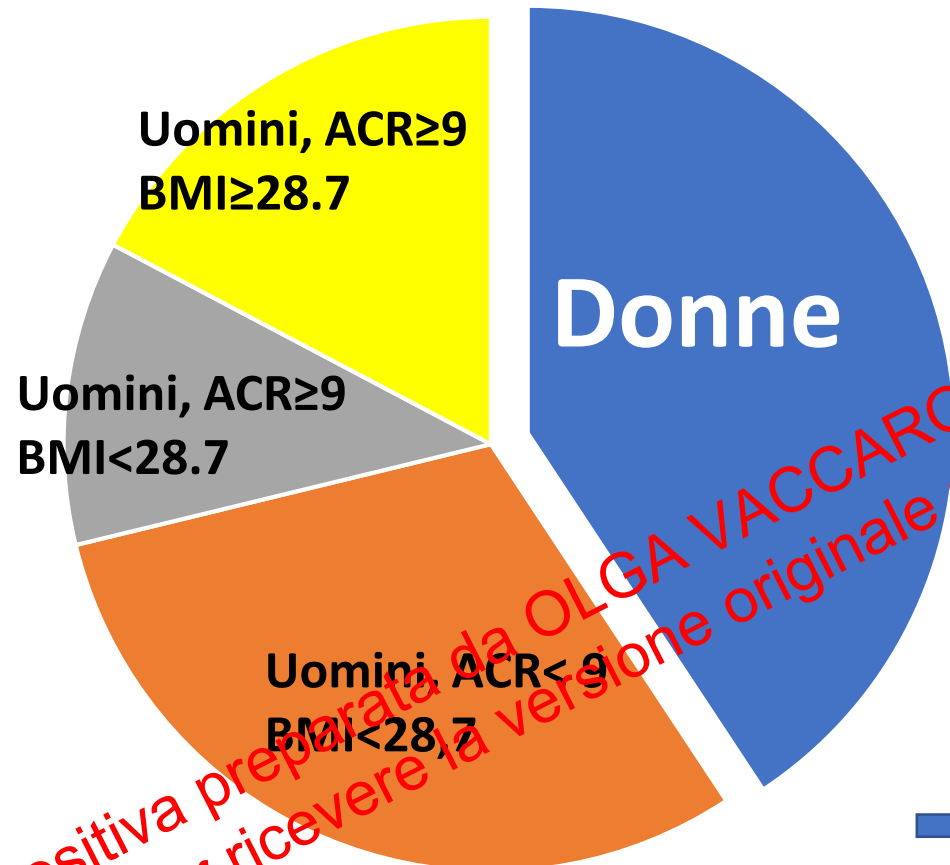
Lo spettro dei sottogruppi di diabete – Un passo avanti verso la terapia personalizzata del diabete



Precision medicine in Type 2 diabetes: Clinical markers of insulin resistance are associated with altered short and long-term glycemic response to DPP4-inhibitor therapy



Cardiovascular Effects of Pioglitazone or Sulfonylureas According to Pretreatment Risk: Moving Toward Personalized Care – TOSCA .IT Study



■ Cluster 1
 ■ Cluster 2
■ Cluster 3
 ■ Cluster 4

Hazard Ratio (95% IC) Primary composite outcome

CLUSTER 4 vs 1 **5.63 (3.42-9.27)**

CLUSTER 3 vs 1 **2.35 (1.39-3.96)**

CLUSTER 2 vs 1 **1.80 (1.13-2.88)**

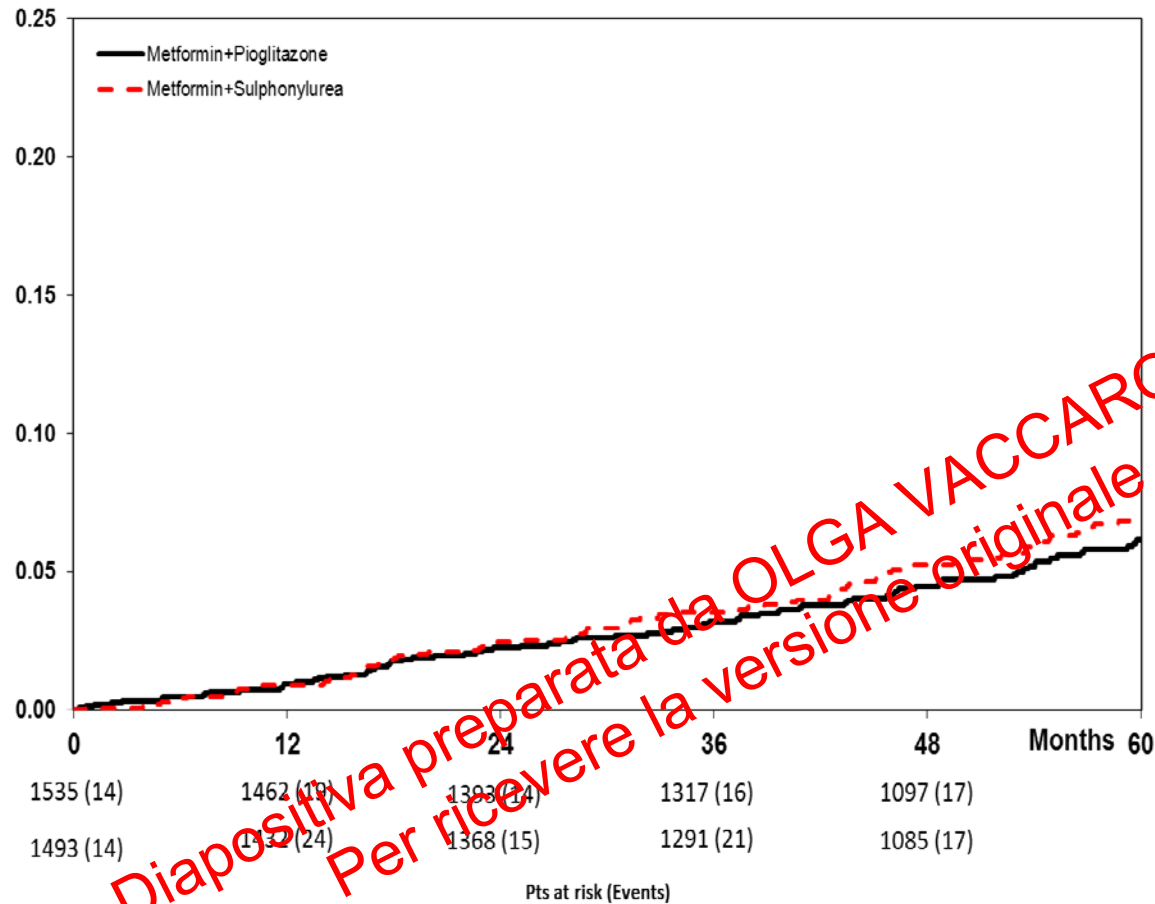
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
 Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Caratteristiche di sottogruppi (Cluster) a diverso rischio cardiovascolare

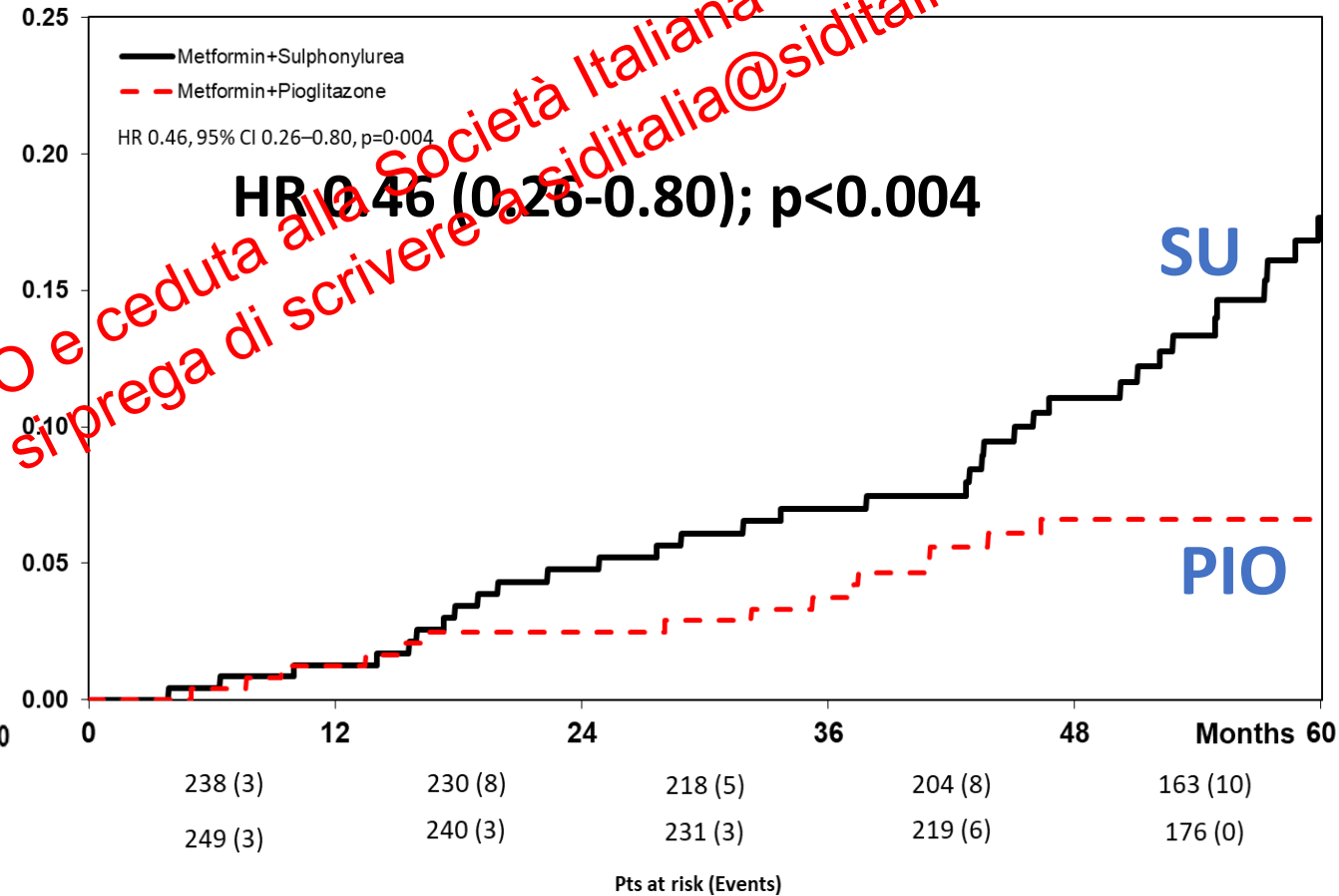
	Cluster 4 (N=487)	Cluster 2 (N=1148)
Età (anni)	62.0 ± 6.6	61.8±6.5
Durata diabete (Anni)	7.7 ± 5.2	8.7 ± 5.8
IMC (Kg/m ²)	32.6 ± 3.9	31.1 ± 5.0
Circonferenza vita (cm)	111.9 ± 9.0	103.1 ± 11.7
HbA1c (%)	7.8 ± 0.5	7.6 ± 0.5
LDL-Cholesterolo (mg/dl)	101.8 ± 32.3	101.4 ± 30.6
HDL-Cholesterolo (mg/dl)	41.4 ± 9.5	44.3 ± 11.4
Trigliceridi (mg/dl)	167.6 ± 73.3	140.9 ± 64.6
Pressione arteriosa sistolica (mm/Hg)	137.1 ± 15.1	132.5 ± 14.0
Microalbuminuria (%)	236 (54.0)	0 (0.0)

Incidenza dell'outcome primario (eventi CV +morte per tutte le cause) secondo il braccio di trattamento nel gruppo ad alto rischio

Popolazione totale



Cluster 4



Vaccaro O, Lancet DE 2017

Vaccaro O, JCEM 2019

Conclusioni

- IDPP4i sono farmaci con caratteristiche di efficacia, tollerabilità e sicurezza che li rendono particolarmente utili in popolazioni speciali (anziani, pazienti con insufficienza renale, pazienti con comorbidità).
- In molti paesi i DPP4i sono diventati i primi farmaci di seconda scelta dopo la metformina. Al momento è difficile stimare il rapporto costo efficacia di questo cambiamento nella pratica clinica.
- In Italia l'uso è limitato dalle pratiche di rimborsabilità.
- L'utilizzo dei diversi farmaci ipoglicemizzanti a nostra disposizione può essere ulteriormente ottimizzato rispetto alle indicazioni delle linee guida, ma abbiamo bisogno di più informazioni.

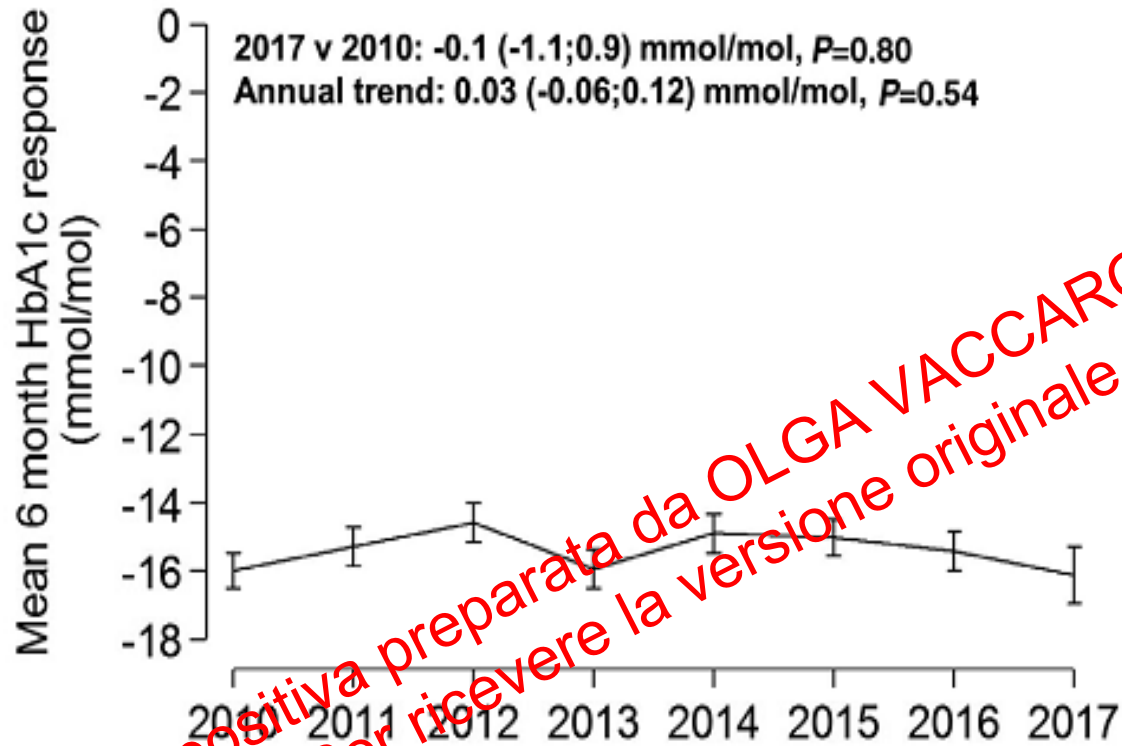
Grazie per l'attenzione

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

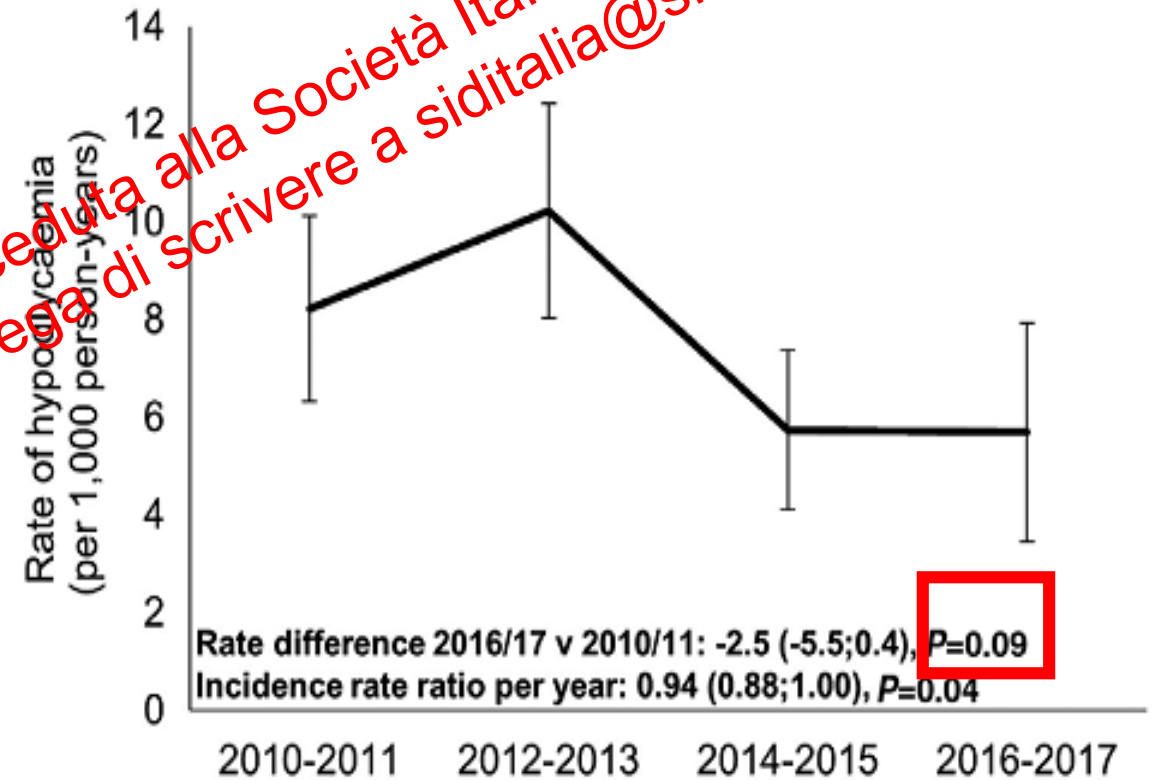
Diapositiva preparata da OLGA VACCARO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Andamento temporale della risposta glicemica e della incidenza di ipoglicemie in risposta a farmaci di seconda linea in UK

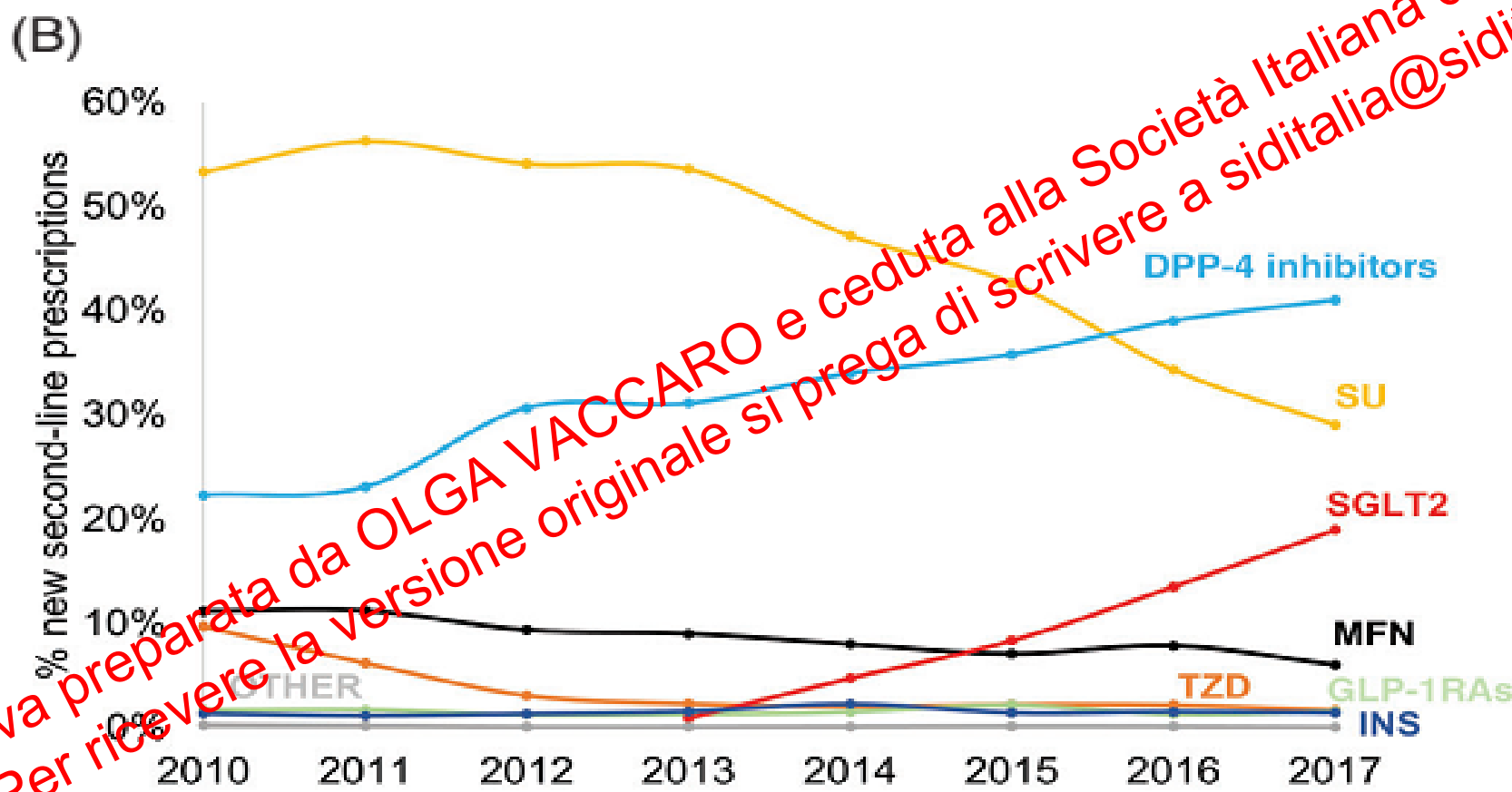
(B) second-line (n=17 124)



(B) second line



Andamento temporale della prescrizione di farmaci antidiabetici di seconda linea in UK



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