

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

TERAPIE PER IL DIABETE A CONFRONTO: EVIDENZE INTERNAZIONALI

AUTORE

Antonio Nicolucci

Direttore Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Il diabete di tipo 2 è considerato come la pandemia del XXI secolo. Si stima che nel mondo ne siano affetti oltre 380 milioni di persone, ma le proiezioni dell'International Diabetes Federation indicano che nel 2035 la patologia colpirà 592 milioni di persone [1]. Nel nostro Paese, sono oltre 4 milioni le persone affette, con una crescita di oltre un milione negli ultimi 10 anni [2]. Il diabete è responsabile di enormi costi clinici, sociali ed economici, principalmente legati alle complicanze della malattia (cardiovascolari, renali, oculari, agli arti inferiori). Si stima che in Italia il costo del diabete (sommando i costi assistenziali e quelli legati all'assenteismo, ridotta produttività, pensionamento precoce) ammonti a oltre 20 miliardi di euro l'anno [3]. È chiaramente documentato come un trattamento efficace e tempestivo possa ridurre in modo sostanziale le conseguenze negative del diabete. Esistono oggi numerose opzioni terapeutiche, grazie alla recente introduzione di nuove classi di farmaci (inibitori del DPP-4, analoghi del GLP-1, inibitori del SGLT-2, nuovi tipi di insulina) che si sono aggiunte a quelle già disponibili da lungo tempo. Queste classi di farmaci differiscono per meccani-

simo di azione, tollerabilità e costi, mentre presentano un'efficacia analoga. Tutte le linee guida nazionali ed internazionali sono concordi nel raccomandare la metformina come farmaco iniziale (in quanto efficace, sicuro e poco costoso), nella maggior parte dei pazienti, riservando altri farmaci orali in monoterapia nei casi in cui la metformina fosse controindicata o scarsamente tollerata [4,5]. Qualora un singolo farmaco non fosse sufficiente a mantenere il diabete in buon controllo, si consiglia l'aggiunta di un secondo farmaco e, quando diventasse necessario, di ulteriori farmaci. La terapia con insulina viene di solito riservata ai casi di malattia di più lunga durata o con valori di Emoglobina glicosilata particolarmente elevati, non più controllabili con farmaci per via orale (o per via iniettiva, come gli analoghi del GLP-1). Nonostante l'ampia disponibilità di molecole, la scelta del farmaco o della combinazione di farmaci più idonei da utilizzare nel singolo paziente è spesso resa difficoltosa dalla mancanza di studi clinici che abbiano messo direttamente a confronto i singoli farmaci o le loro combinazioni in termini di efficacia e di sicurezza. Lo sviluppo di tecniche statistiche innovative e molto sofisticate ha permesso negli ultimi anni di supportare le scelte cliniche grazie alla possibilità di utilizzare confronti indiretti fra farmaci testati in studi diversi. Tali tecniche, che prendono il nome di "network meta-analysis" (NMA), consentono di combinare i risultati provenienti da più

studi, e di confrontare fra di loro tre o più trattamenti, sfruttando tutte le informazioni derivanti sia da studi che abbiano messo direttamente a confronto tali trattamenti, sia da studi nei quali ciascuno dei farmaci in esame sia stato confrontato con un analogo gruppo di controllo (ad esempio, con placebo).

Se ipoteticamente in una sperimentazione clinica controllata il farmaco A viene confrontato al placebo e in un'altra sperimentazione il farmaco B viene confrontato al placebo, la NMA permetterà il confronto indiretto fra farmaco A e farmaco B. Inoltre, per ciascuna misura di efficacia o di sicurezza valutati (outcome), la NMA permetterà di stilare una graduatoria fra tutti i farmaci presi in esame, in base alla probabilità di ciascuno di raggiungere l'outcome.

La network meta analysis sulle terapie per il diabete

Date le premesse, l'applicazione di una NMA per il confronto di efficacia e sicurezza delle diverse opzioni terapeutiche disponibili per la terapia del diabete appariva particolarmente utile ed è stata resa possibile da un grande sforzo collaborativo internazionale [6]. Lo studio, pubblicato lo scorso mese di luglio su una delle riviste scientifiche più prestigiose, il *Journal of American Medical Association* (JAMA), ha affrontato i quesiti che il clinico si pone e che le linee guida affrontano: qual è la migliore monoterapia? Quando la monoterapia non è più sufficiente, qual è la migliore combinazione di

due farmaci? E quale combinazione di tre farmaci è da preferire quando due non bastano più? In questo studio, utilizzando i dati derivanti da 301 sperimentazioni cliniche randomizzate che hanno coinvolto 118.094 pazienti, è stata fatta una graduatoria di tutti i farmaci per quanto riguarda una serie di effetti, quali la riduzione degli eventi cardiovascolari o della mortalità, il miglioramento del controllo metabolico (riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata o HbA1c), la durata dell'efficacia della terapia, gli effetti indesiderati come aumento di peso o ipoglicemie, altri eventi avversi. Lo studio ha evidenziato numerosi aspetti degni di interesse. Innanzitutto, nonostante siano stati condotti così tanti studi per testare l'efficacia dei farmaci disponibili in commercio, ad oggi non c'è alcuna evidenza che uno specifico schema terapeutico sia superiore agli altri nel ridurre il rischio di morte o di eventi cardiovascolari. Questa mancanza di evidenze conclusive è principalmente legata alla breve durata di molti studi, in media soli sei mesi. Ad onor del vero, tre studi di grandi dimensioni recentemente portati a termine suggeriscono che l'uso in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare di farmaci appartenenti alle nuove classi (analoghi del GLP-1 e inibitori dell'SGLT-2) si associa ad una riduzione della mortalità e/o degli eventi cardiovascolari maggiori [7-9]. Tuttavia, in questi studi i nuovi farmaci erano confrontati con un placebo (come imposto dalla Food and Drug Administration per documentare la sicurezza

cardiovascolare dei nuovi farmaci), ed erano somministrati in aggiunta alla terapia già in corso, non meglio specificata. Non si capiva cioè se e in quanti casi il farmaco sperimentale fosse stato somministrato in aggiunta alla sola metformina, o nell'ambito di schemi terapeutici contenenti due o più farmaci. Pertanto, i dati di questi studi non potevano essere utilizzati ai fini della meta-analisi condotta. Riassumiamo, quindi, quali sono stati i risultati principali emersi dalla NMA, rimandando alla lettura dell'articolo per tutti gli approfondimenti. Dai confronti fra farmaci utilizzati come monoterapia, si conferma che la metformina resta il farmaco di prima scelta, con un elevato profilo di efficacia e sicurezza. Nei pazienti per i quali la metformina fosse non tollerata o controindicata, gli inibitori dell'SGLT-2 potrebbero rappresentare una valida alternativa, in virtù di una maggiore durata della loro efficacia (si prolunga il tempo richiesto per l'aggiunta di un secondo farmaco) e di un buon profilo di tollerabilità e sicurezza, con assenza di effetti negativi quali l'aumento di peso o il rischio di ipoglicemie. Sulfaniluree ed insulina basale si associano al più elevato rischio di ipoglicemie, mentre i DPP-IV inibitori determinano un rischio più basso di ipoglicemie rispetto alla metformina, ma hanno un rischio più elevato di fallimento della terapia. A titolo esemplificativo, in tabella 1 viene riportata la graduatoria dei farmaci presi in esame riguardo il rischio di ipoglicemie. Per quanto riguarda l'associazione fra due farmaci,

INTERVENTO	TERAPIA DI CONFRONTO	ODDS RATIO (OR) PER IPOGLICEMIA (IC 95%) METF. VS. CONTROLLO	RANGO MEDIO (DAL MIGLIORE AL PEGGIORE)
METFORMINA	Placebo	1.69 (1.19-2.41)	3.3
	DPP-IV-i	1.54 (1.12-2.11)	4.2
	SGLT2-i	1.59 (0.76-3.33)	4.2
	Sperimentazioni	1.52 (1.15-2.01)	4.3
	Acarbose	1.44 (0.84-2.49)	4.9
	GLP-1 RA	1.00 (0.70-1.42)	7.7
	Glinidi	0.43 (0.30-0.63)	12.0
	Gliclazide	0.39 (0.13-0.21)	12.5
	Glipizide	0.38 (0.25-0.77)	12.8
	Glimepiride	0.37 (0.25-0.56)	12.9
	Glibenclamide	0.34 (0.21-0.55)	13.7
	Gliburide	0.26 (0.19-0.36)	15.5
	Insulina basale	0.06 (0.006-0.53)	16.6

Tabella 1: Graduatoria dei farmaci utilizzati in monoterapia in relazione al rischio di ipoglicemie. Il rischio, espresso come Odds Ratio (OR), è calcolato rispetto alla metformina, considerata farmaco di riferimento. Un OR superiore a 1 indica un eccesso di rischio per la metformina rispetto al farmaco di confronto, mentre un OR inferiore a 1 indica un rischio più basso.

nessuna combinazione è risultata superiore alle altre per quanto riguarda l'effetto sulla glicemia.

In termini di sicurezza, rispetto all'associazione più frequentemente utilizzata, costituita da metformina+sulfanilurea, la combinazione della metformina con un inibitore dell'SGLT-2 si associa al più basso rischio di ipoglicemie e ad un effetto di riduzione del peso, mentre la combinazione della metformina con un analogo del GLP-1 determina l'effetto migliore in termini di riduzione del peso corporeo. Anche l'associazione metformina+DPP-IV inibitori

ha effetti positivi sul peso e si associa a minor rischio di ipoglicemie, ma il tasso di fallimento risulta più elevato. Per quanto riguarda, infine, l'aggiunta di un terzo farmaco all'associazione metformina+sulfanilurea, sebbene l'aggiunta di insulina abbia un effetto più marcato e duraturo nella riduzione della glicemia, essa si associa ad un rischio più elevato di ipoglicemie e ad aumento di peso. L'associazione di metformina con sulfaniluree e agonisti del GLP1 è risultata la migliore per l'effetto sul peso corporeo, mentre l'associazione metformina+sulfaniluree+ini

bitori dell'SGLT-2 è risultata la migliore in termini di rischio di ipoglicemie.

Implicazioni

Lo studio fornisce un importante punto di riferimento per indirizzare le decisioni terapeutiche, rappresentando una guida nella scelta ragionata dello schema terapeutico in base alle caratteristiche/esigenze del singolo paziente. Un uso razionale dei farmaci disponibili ha importanti ricadute per diversi motivi:

1. Scegliere per il singolo paziente il regime terapeutico con migliore profilo efficacia/sicurezza aiuta nel raggiungere gli obiettivi di cura e nel minimizzare il rischio di complicanze a lungo termine.
2. Minimizzare il rischio di ipoglicemie o l'aumento di peso ha un effetto importante sull'accettazione della terapia e sulla qualità di vita delle persone con diabete e, quindi, sull'aderenza alle cure sul lungo periodo.
3. Tutto questo può avere importanti ricadute anche dal punto di vista economico, se si considera che oltre il 50% dei costi diretti per il diabete sono legati alle ospedalizzazioni per le complicanze.

Lo studio è inoltre importante perché sottolinea la necessità di condurre sperimentazioni di grandi dimensioni e di durata adeguata, per confrontare direttamente le diverse strategie terapeutiche e per valutarne l'impatto sulle complicanze a lungo termine. A questo riguardo, emerge chiaramente il divario fra le esigenze regolatorie e

quelle cliniche. È ormai ampiamente accettato che la pratica clinica debba essere basata sulle migliori evidenze scientifiche disponibili, secondo i principi della *evidence based medicine*. Tuttavia, spesso le evidenze sono prodotte su indicazione delle autorità regolatorie per rispondere a quesiti sulla sicurezza, piuttosto che sulla efficacia. Al fine di escludere qualsiasi eccesso di rischio cardiovascolare, la Food and Drug Administration (FDA) richiede che ogni nuovo farmaco per il diabete venga testato in studi di non inferiorità verso placebo, entrambi aggiunti alle terapie già in corso, e che l'endpoint primario dello studio sia rappresentato dalla combinazione di eventi maggiori comprendenti morte per cause cardiovascolari, infarto non fatale e ictus non fatale. Le popolazioni considerate includono una elevatissima percentuale di soggetti con pregresso evento cardiovascolare e percentuali notevoli di soggetti con ridotta funzionalità renale. L'assenza di un eccesso di rischio cardiovascolare associato al nuovo trattamento in queste popolazioni fornisce pertanto ampie garanzie riguardo la sicurezza del farmaco. Tuttavia, le caratteristiche inerenti questa tipologia di studi creano problemi per la trasferibilità dei risultati nella pratica clinica. Innanzitutto, come già discusso, questi studi non aiutano a capire in quale fase della malattia il farmaco vada introdotto (in monoterapia, dopo il fallimento della sola metformina o in associazione con due o più farmaci). Inoltre, l'assenza di confronto con altri farmaci attivi non consente al clinico

di stabilire una gerarchia riguardo l'efficacia e la tollerabilità delle diverse opzioni terapeutiche. Infine, la selezione di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare pone problemi di generalizzabilità dei risultati a popolazioni più vicine alla normale pratica clinica. Paradossalmente, gli studi di sicurezza cardiovascolare potrebbero indurre a ritenere che i farmaci innovativi vadano somministrati solo a pazienti ad elevato rischio, con pregressi eventi cardiovascolari, per ridurre la mortalità. Di converso, un uso precoce di questi farmaci, grazie al generale effetto positivo sul controllo metabolico e sul peso corporeo, con una riduzione sostanziale del rischio di ipoglicemie, potrebbe essere di grande utilità nelle fasi iniziali della malattia, per migliorare l'adesione alla terapia, ritardare la progressione del danno delle cellule beta pancreatiche e determinare, sul lungo periodo, una riduzione delle complicanze micro e macrovascolari. Purtroppo, le aziende del farmaco, "ingabbiate" dalle richieste delle agenzie regolatorie, difficilmente potranno essere nelle condizioni di condurre ulteriori studi, che aiutino a rispondere alle esigenze del clinico. Da questo punto di vista, un importante ausilio a migliorare la comprensione può derivare dall'osservazione dei "real world data", vale a dire dai dati derivanti dalla normale pratica clinica. La stessa Agenzia Italiana del Farmaco sottolinea l'importanza degli studi osservazionali sui farmaci [10], per la valutazione del profilo di sicurezza nelle normali condizioni di uso e su

grandi numeri di pazienti, per approfondimenti sull'efficacia nella pratica clinica, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e per valutazioni di tipo farmacoeconomico. L'analisi di grandi database, come, ad esempio, i dati derivanti dalle cartelle cliniche informatizzate delle strutture specialistiche di diabetologia [11] permetteranno di valutare il profilo di efficacia e di sicurezza dei nuovi farmaci quando prescritti in condizioni di normale pratica clinica, in popolazioni meno selezionate e più rappresentative della realtà assistenziale. Inoltre, grazie ai numeri elevati di soggetti trattati, sarà possibile identificare in modo più attendibile i sottogruppi di pazienti nei quali il farmaco ha una più elevata efficacia ed una migliore tollerabilità, o di converso i soggetti nei quali è più elevata la probabilità di una interruzione precoce del trattamento. Queste informazioni rappresentano un importantissimo complemento alle sperimentazioni cliniche controllate, al fine di promuovere un uso razionale dei nuovi farmaci, indirizzandone l'impiego in quei soggetti che hanno la maggiore probabilità di beneficiarne. In conclusione, l'armamentario terapeutico a disposizione dello specialista diabetologo è oggi ricco di nuove opzioni terapeutiche che promettono sostanziali benefici e miglioramenti dei risultati a lungo termine. L'uso di tecniche statistiche innovative, quali la NMA, e l'analisi di grandi database rappresenteranno sempre più importanti ausili per fornire al clinico gli strumenti per orientarsi fra le diverse

scelte, in base alle caratteristiche degli assistiti, al fine di un uso appropriato di farmaci che presentano un costo più elevato di quelli tradizionali. Non va dimenticato, tuttavia, che la quota più ingente dei costi associati al diabete deriva dai ricoveri in ospedale per le complicanze, e che i costi della terapia, che oggi ammontano a meno del 7% dei costi diretti totali [12], possono essere di gran lunga controbilanciati dagli effetti positivi sul controllo metabolico e sulla sicurezza.

Questi effetti positivi a loro volta potranno determinare una riduzione non solo dei costi a lungo termine legati alle complicanze croniche, ma anche di quelli a breve termine per le complicanze acute, prima fra tutte le ipoglicemie.

BIBLIOGRAFIA

- [1] IDF Atlas 7th Edition. <http://www.diabetesatlas.org/>
- [2] Nicolucci A. L'impatto del diabete di tipo 2 e dell'obesità in Italia. *Italian Diabetes Monitor* 2016;2:28-37.
- [3] Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini FS. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ.* 2016;17:139-47
- [4] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140-9.
- [5] Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
- [6] Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:313-24.
- [7] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
- [8] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
- [9] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
- [10] Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 20 marzo 2008. Linea Guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.76 del 31-3-2008.*
- [11] Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, et al; Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008;31:2166-8.
- [12] Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. http://www.siditalia.it/images/Documenti/NEWS/Rapporto_Arno_Diabete_2015.pdf

Italian Health Policy Brief

Anno VI
Speciale 2016

Direttore Responsabile
Stefano Del Missier

Direttore Editoriale
Marcello Portesi

Editore



Altis Omnia Pharma Service S.r.l.
Viale Sarca, 223
20126 Milano

Contatti redazione
Tel. +39 02 49538300
info@altis-ops.it

www.altis-ops.it

Comitato degli esperti:

Achille Caputi
Claudio Cricelli
Roberto Labianca
Nello Martini
Antonio Nicolucci
Annarosa Racca
Francesco Ripa Di Meana
Ketty Vaccaro
Antonello Zangrandi

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.