

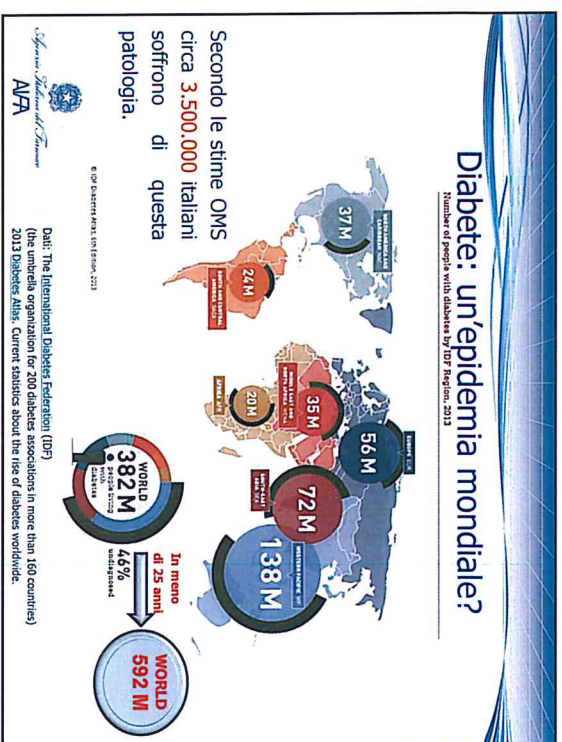
Algoritmo per la terapia del diabete

Enzo Bonora, Antonio Ceriello, Luca Pani
 Roma, 22 gennaio 2015

Terapia antidiabetica

COMPLESSITA'
 Approccio multifattoriale: farmaco/stile di vita
 Numerosi P.A. a disposizione
 P.A. usati soli/in associazione

PERSONALIZZAZIONE
 Ogni paziente reagisce in modo diverso alla terapia
 «Tailoring» farmaceutico su singolo paziente



Obiettivi dell'Algoritmo

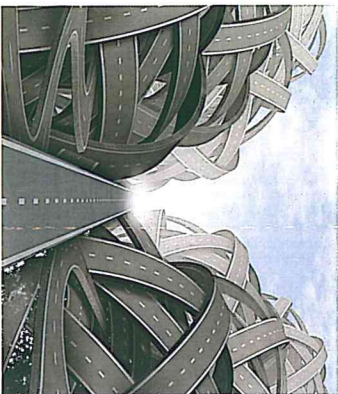
Presentare le diverse opzioni terapeutiche nell'ambito di quanto rimborsato dal SSN

Sebbene lasci la decisione finale al giudizio clinico secondo quanto indicato da:
 •Principali GLS
 •Società Scientifiche

Algoritmo come strumento di appropriatezza prescrittiva

Note:
 ✓I P.A. non rimborsati o in corso di negoziazione non sono inseriti nell'algoritmo.
 ✓Alcune classi di farmaci sebbene inserite nell'algoritmo prevedono limiti alla rimborsabilità in alcune circostanze.
 ✓La decisione terapeutica va condivisa con il paziente per migliorare l'aderenza alla terapia.

Criteri per la costruzione dell'Algoritmo



- ✓ Linee guida internazionali
- ✓ (ADA, EASD, IDF)
- ✓ Linee guida nazionali (standard di cura SID-AMD)
- ✓ Solo pubblicazioni su riviste "peer review"
- ✓ RCTs su riviste "peer review" e con I.F.
- ✓ Durata di almeno 24-26 settimane
- ✓ Metanalisi se citate nelle GLS



Gestire la complessità...in modo personalizzato

L'Algoritmo può anche essere percorso al contrario nel caso in cui le mutate condizioni cliniche suggeriscano una riduzione/semplicificazione della terapia ipoglicemizzante in corso.

Nei vari «nodi» molte considerazioni sono ripetute, ma applicate a contesti diversi, le ripetizioni servono a rinforzare il messaggio della necessità di personalizzare la terapia in base al giudizio clinico.

L'utilizzo dei singoli farmaci e delle loro diverse combinazioni deve sempre avvenire in accordo alle indicazioni e alle avvertenze contenute nell'RCP e nei FI reperibili nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA.

COMPLESSITÀ

PERSONALIZZAZIONE



Gestire la complessità...in modo personalizzato

Algoritmo sviluppato per pazienti con diabete di tipo 2 di neo diagnosi e/o non ancora in terapia

Pazienti in terapia ipoglicemizzante entrano nell'Algoritmo in corrispondenza del punto più vicino alla terapia in corso.

Se non si raggiunge il target desiderato di HbA1c alla dose max tollerata della terapia in corso si passa allo step successivo dell'Algoritmo

Controlli clinici (compresa valutazione HbA1c):

- 6 mesi : stabilità e conferma della terapia in corso
- 3 mesi: in caso di modifica della terapia o della posologia

COMPLESSITÀ

PERSONALIZZAZIONE



Implementazione dei commenti SID e AMD

A luglio 2014 è stata effettuata la revisione della prima versione dell'Algoritmo sulla base dei 44 commenti ricevuti da SID e AMD. La maggior parte dei commenti suggeriti sono stati implementati sino alla versione finale dell'Algoritmo, con relativo *endorsement* conclusivo delle Società.



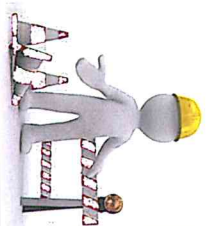
Guida per l'uso
 Associazione Italiana di Diabetologia (AIFA)
 Via...
 00187 Roma



La costante attività di manutenzione

Negli ultimi 6 mesi, con il procedere dell'attività regolatoria di AIFA, si è provveduto ad effettuare i seguenti aggiornamenti:

- Inserimento di Alogliptin.
- Inserimento dell'estensione alla rimborsabilità di anti DPP-4 e Insulina basale.
- Inserimento dell'insulina basale Degludec.



Aggiornamento con i primi dati sui Registri AIFA

Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: Data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry

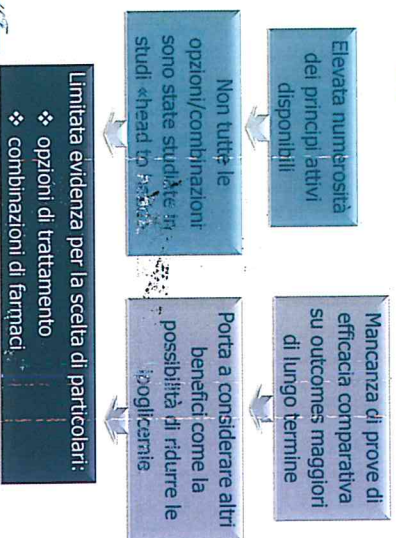
S. Moritola ^{1*}, G. Marchesini ¹, A. Sammarco ², M.P. Trota ³, P.D. Svelto ⁴, C. Tommino ⁵, D. Melchiorri ⁵, L. Pani ² for the AIFA Anti-diabetics Monitoring Group¹

Conclusions: In the real world of Italian diabetes centers, prescriptions of incretins have been made in many cases outside the regulatory limits. Nevertheless, when appropriately utilized, incretins may grant results at least in line with pivotal trials.



Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2014) xx, 1-8

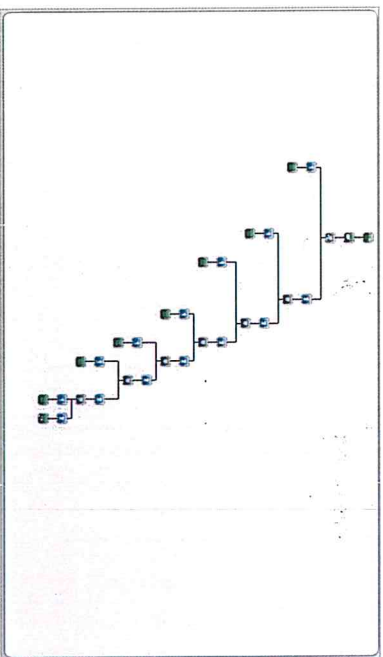
Maggiori limitazioni dell'Algoritmo



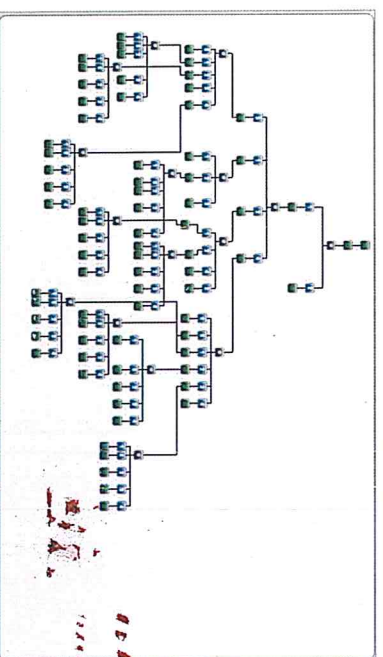
Algoritmo: Tot 384 Nodi



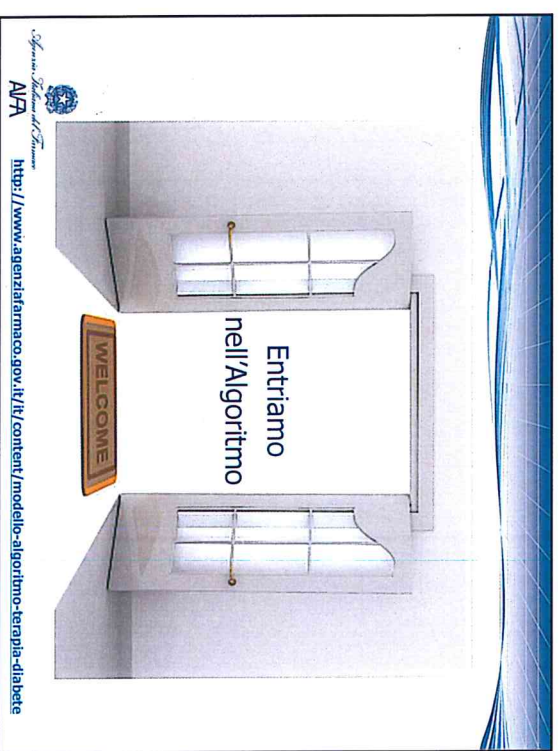
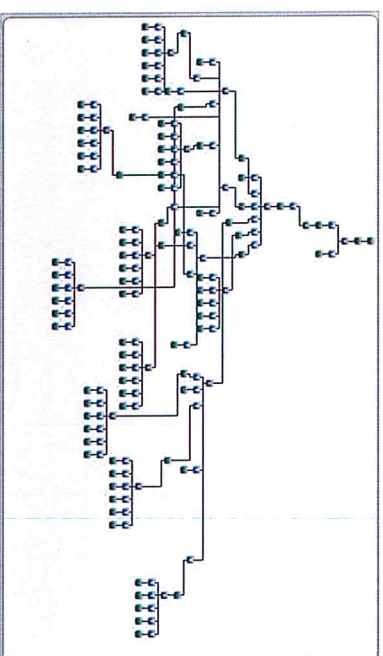
Algoritmo Target Glicemico: 31 Nodi



Algoritmo Terapia senza Metformina 166 nodi



Algoritmo Terapia con Metformina: 187 Nodi



Cosa ci aspettiamo per il futuro?

PhRMA: 180 diabetes medicines in development

FEBRUARY 12, 2014 | BY MICHAEL JONHSEN

WASHINGTON — America's biopharmaceutical research companies currently are developing 180 new medicines to help the nearly 400 million people who have diabetes worldwide, the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America announced Tuesday. These medicines in development — all either in clinical trials or under review by the Food and Drug Administration — include 30 for type 1 diabetes, 100 for type 2 and 52 for diabetes-related conditions.

- A medicine that improves glucose-dependent insulin secretion for type 2 diabetes;
- A medicine designed to inhibit an enzyme linked to diabetic neuropathy; and
- A treatment designed to stimulate and enhance the regeneration of insulin-producing cells for type 1 diabetes.

<http://www.drugstorenews.com/article/pharma-180-diabetes-medicines-development>

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
AIFA

Conclusioni

- L'Algoritmo è uno strumento di trasparenza e supporto all'utente per la gestione della terapia del diabete in base a quanto attualmente rimborsato.
- L'Algoritmo e i Registri di monitoraggio AIFA avranno il ruolo di fornire alla Comunità Scientifica gli elementi richiesti per fare scelte finalizzate ai bisogni reali di salute pubblica.
- Il coinvolgimento attivo delle Società di Diabetologia nell'individuazione *in progress* di criteri di appropriatezza sempre più orientati verso trattamenti di miglior *effectiveness*, consentirà di rendere la raccolta dei dati *real life* da parte dei Centri prescrittori, più fruibile e di qualità.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
AIFA

Quali sono le priorità di AIFA?

Promuovere l'appropriatezza prescrittiva e la sostenibilità del SSN considerando le evidenze cliniche riportate nelle GIS nazionali ed internazionali e i dati "Real Life".

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
AIFA

Cosa ci aspettiamo per il futuro?

dsn_{AD} DRUG STORE NEWS

PhRMA: 180 diabetes medicines in development

FEBRUARY 12, 2014 | BY MICHAEL JOHNSON

WASHINGTON — America's biopharmaceutical research companies currently are developing 180 new medicines to help the nearly 400 million people who have diabetes worldwide, the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America announced Tuesday. These medicines in development — all either in clinical trials or under review by the Food and Drug Administration — include 30 for type 1 diabetes, 100 for type 2 and 52 for diabetes-related conditions.

- A medicine that improves glucose-dependent insulin secretion for type 2 diabetes;
- A medicine designed to inhibit an enzyme linked to diabetic neuropathy; and
- A treatment designed to stimulate and enhance the regeneration of insulin-producing cells for type 1 diabetes.

<http://www.drugstorenews.com/article/phrma-180-diabetes-medicines-development>

Spina *Storioni di Torino*
AIFA

Conclusioni

- L'Algoritmo è uno strumento di trasparenza e supporto all'utente per la gestione della terapia del diabete in base a quanto attualmente rimborsato.
- L'Algoritmo e i Registri di monitoraggio AIFA avranno il ruolo di fornire alla Comunità Scientifica gli elementi richiesti per fare scelte finalizzate ai bisogni reali di salute pubblica.
- Il coinvolgimento attivo delle Società di Diabetologia nell'individuazione *in progress* di criteri di appropriatezza sempre più orientati verso trattamenti di miglior *effectiveness*, consentirà di rendere la raccolta dei dati *real life* da parte dei Centri prescrittori, più fruibile e di qualità.

Spina *Storioni di Torino*
AIFA

Quali sono le priorità di AIFA?

Promuovere l'appropriatezza prescrittiva e la sostenibilità del SSN considerando le evidenze cliniche riportate nelle GS nazionali ed internazionali e i dati "Real Life".


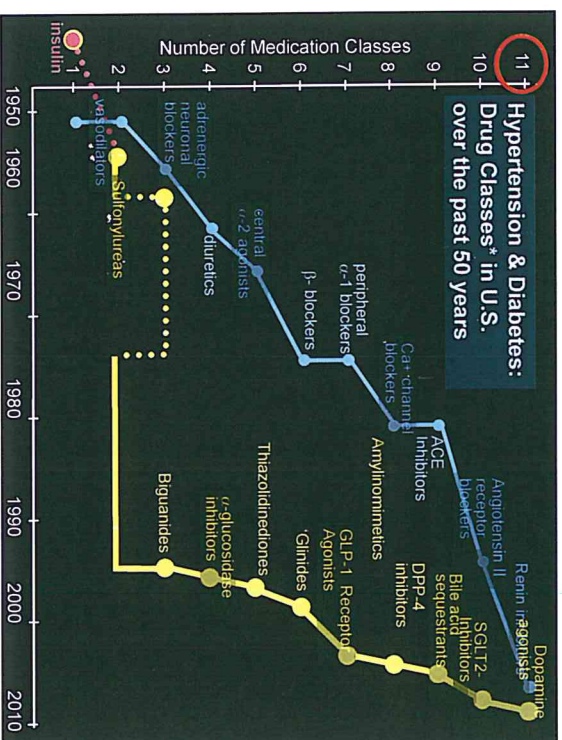
```

    graph TD
        Refusal[Refusal] --> Remuneration[Remuneration (without conditions)]
        Remuneration --> ManagingBudget[Managing budget impact]
        ManagingBudget --> Monitoring[Monitoring relating to clinical benefit and cost effectiveness]
        Monitoring --> OutcomeBased[Outcome based]
        OutcomeBased --> ManagingUncertainty[Managing uncertainty relating to clinical benefit and cost effectiveness]
        ManagingUncertainty --> ManagingAdherence[Managing adherence to optimize performance]
        
        Non-QuinineBased[Non-Quinine based risks] --> ManagingBudget
        Volume[Volume] --> ManagingBudget
        Argonics[Argonics] --> ManagingBudget
        CostSharing[Cost sharing] --> ManagingBudget
        BudgetCap[Budget cap] --> ManagingBudget
        
        Monitoring --> Oncologics[Oncologics]
        Monitoring --> Orphan[Orphan]
        Monitoring --> Precursors[Precursors]
        Monitoring --> Antidiabetic[Antidiabetic]
        Monitoring --> Antiretroviral[Antiretroviral]
        
        OutcomeBased --> Payment[Payment]
        OutcomeBased --> RiskSharing[Risk sharing]
        
        ManagingAdherence --> TherapeuticPlans[Therapeutic Plans]
        ManagingAdherence --> AIFAnotes[AIFA notes]
    
```

Spina *Storioni di Torino*
AIFA

La Terapia del Diabete Mellito Tipo 2: Perché' un Algoritmo Terapeutico?

Antonio Ceriello

Options for Antidiabetic Treatment

Insulin Resistance

Metformin
TZD

Insulin Secretion

Glucose independent
Sulfonylureas

Glucose dependent
DPP-4 Inhibitors

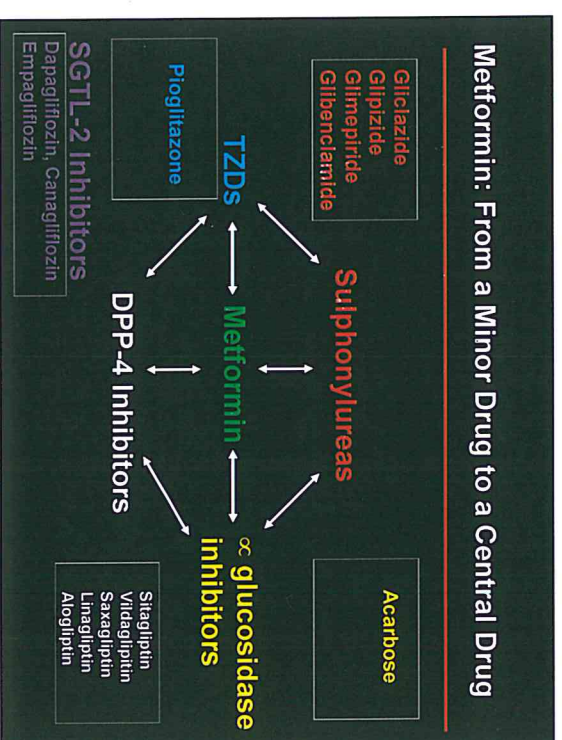
Exogenous Insulin

GLP-1RA

Inhibition of Glucose Reabsorption

α -Glucosidase Inhibitor

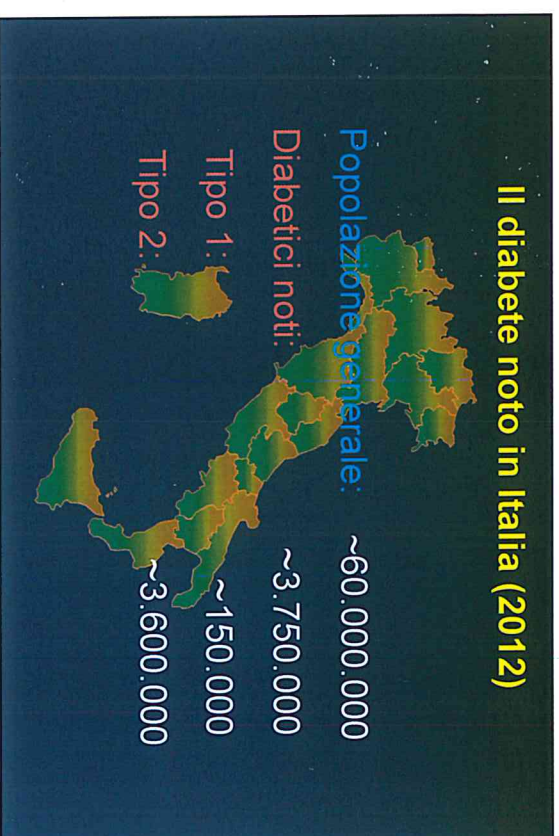


Inhibition of Renal Glucose Reabsorption
SGLT2-inhibitors




Conferenza stampa di presentazione dell'algoritmo AIFA
per la terapia del diabete tipo 2
Roma, 22 Gennaio 2014

Un algoritmo nella complessità

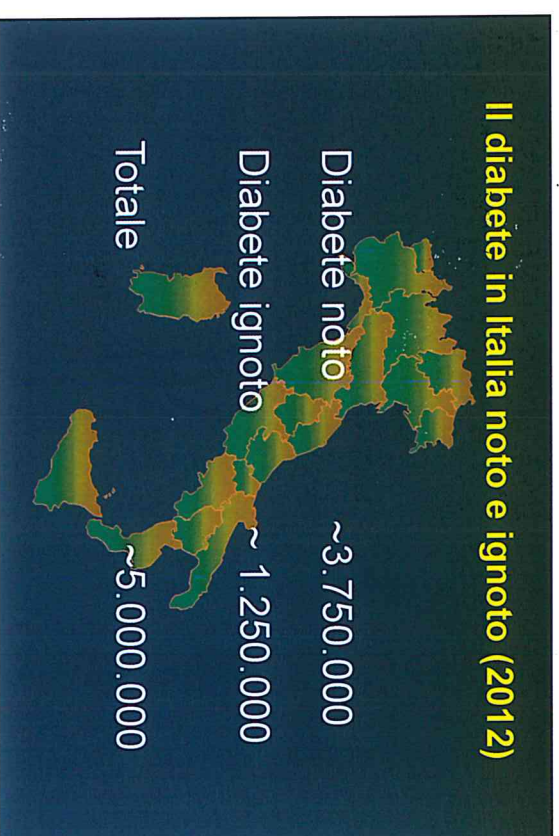
Enzo Bonora
Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
Università e Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata di Verona
Società Italiana di Diabetologia (SID)



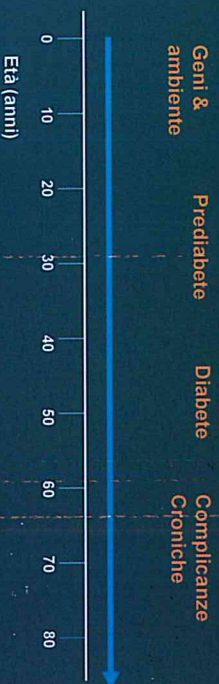
Il diabete noto in Italia (2012)



Una persona su 16 ha il diabete e sa di averlo



Diabete: una malattia cronica di lunga durata



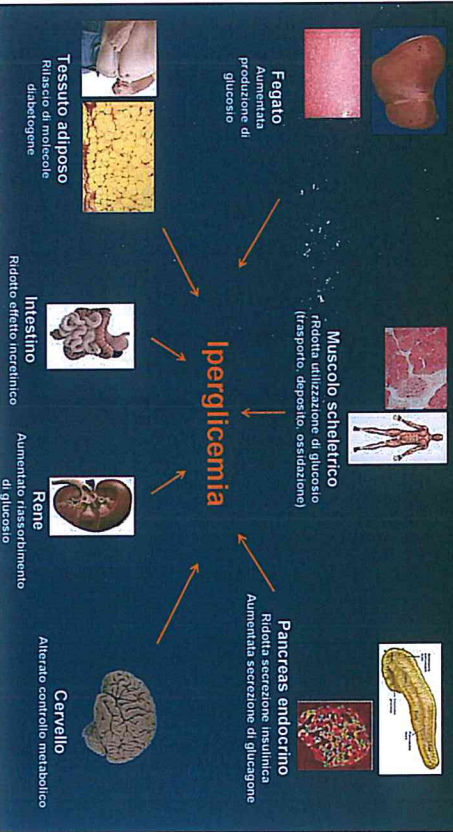
Rappresentazione matematica della cura della polmonite

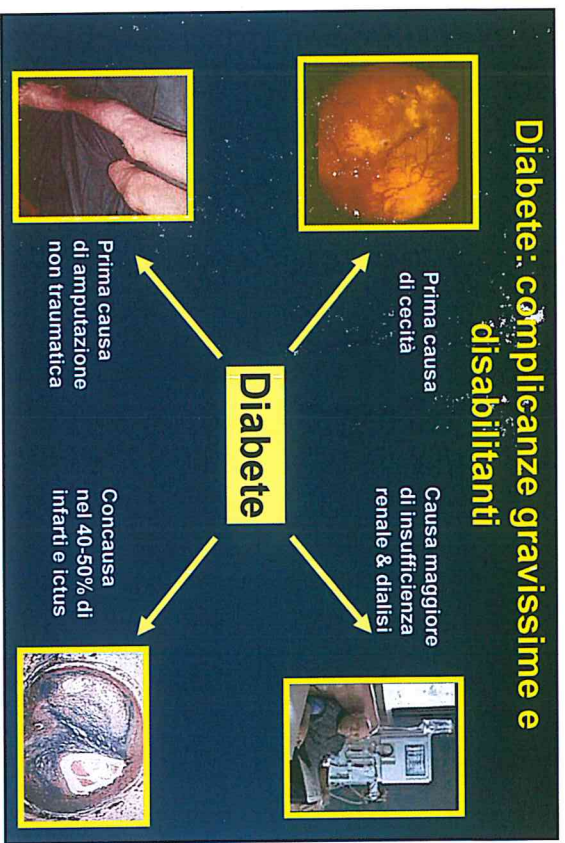
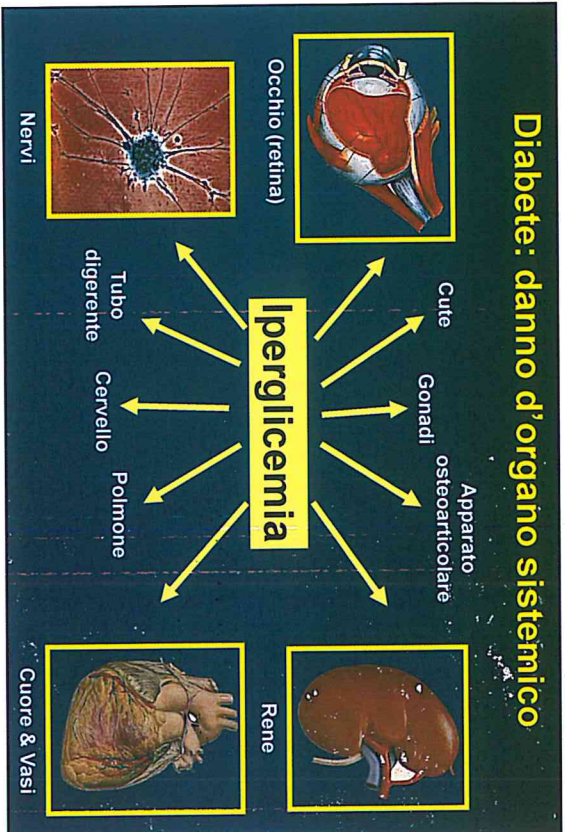
$$1 + 1 = 2$$

Rappresentazione matematica della cura del diabete

A hand is shown writing mathematical formulas on a chalkboard. The formulas include: $3a(y+z)^2 + (3y+g+4A)(x+z)$, $2c^3$, $\frac{a^2c^3}{39}$, $(y+A)^3 + \frac{2}{3}A^2(x+z)$, and $(x+z)$.

Diabete tipo 2: patogenesi sistemica





Diabete: una varietà molto speciale di malattia cronica

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



Diabete: i numeri che non vorremmo conoscere ma che non possiamo ignorare

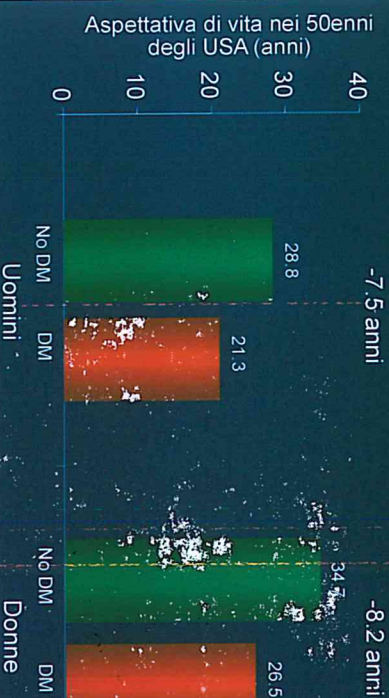
In Italia:

- Ogni 2 minuti una persona riceve la diagnosi di diabete
- Ogni 7 minuti una persona con diabete ha un attacco cardiaco
- Ogni 26 minuti una persona con diabete sviluppa un'insufficienza renale
- Ogni 30 minuti una persona con diabete ha un ictus
- Ogni 90 minuti una persona subisce un'amputazione a causa del diabete
- Ogni 180 minuti una persona con diabete è in coma
- Ogni 20 minuti una persona muore a causa del diabete

Il diabete uccide

Diabete: ridotta quantità di vita

Franco et al. Arch Intern Med. 2007; 167: 145-2007

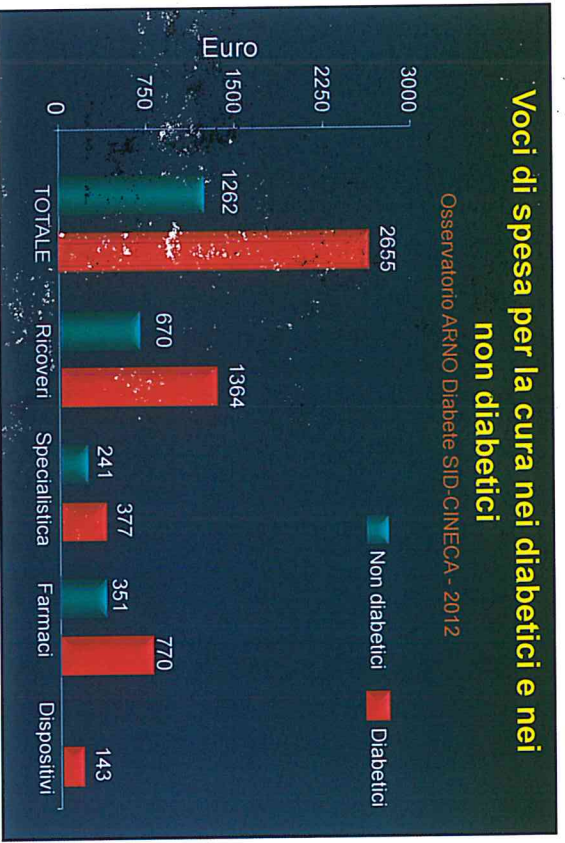
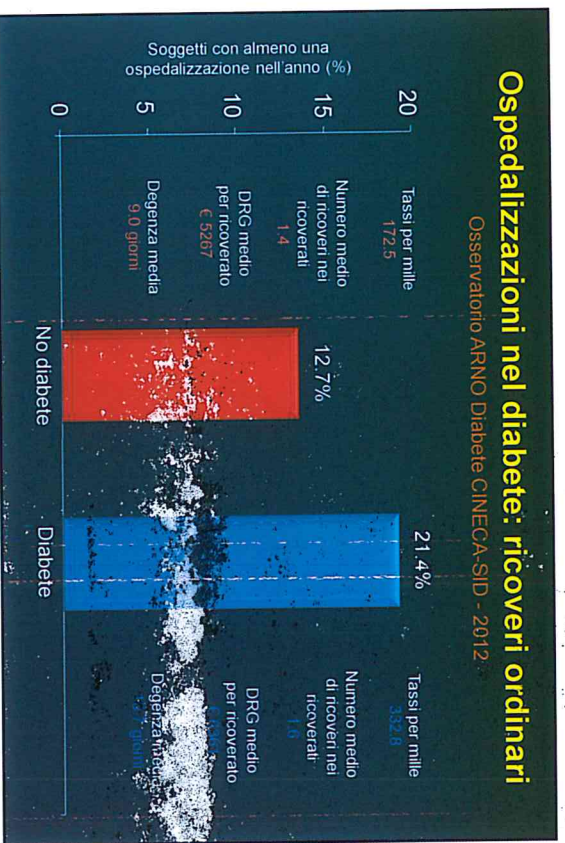
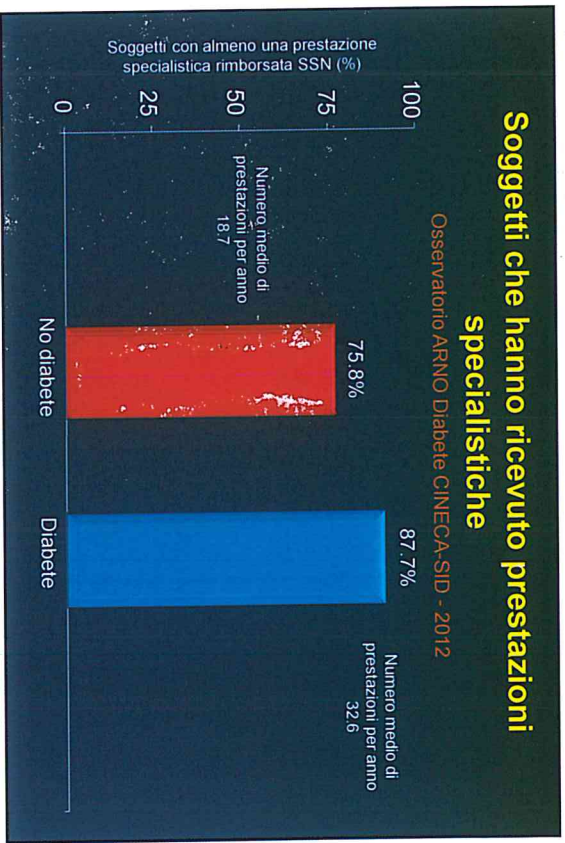
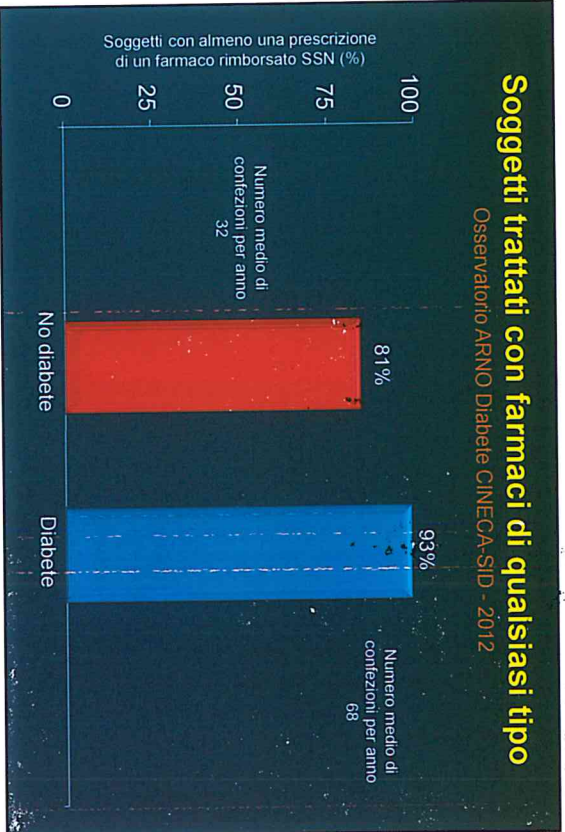


Diabete: ridotta qualità di vita

Azioni richieste ad un diabetico nel corso della vita:

- Dieta (un minimo di 3 volte al giorno)
- Attività fisica (almeno una volta al giorno)
- Farmaci antidiabetici orali o iniettabili (1-4 volte al giorno)
- Altri farmaci (1-4 volte al giorno)
- Autocontrollo glicemico (variabile ma può essere 6 volte al giorno)
- Visite mediche per il controllo del diabete (un minimo di 2 all'anno)
- Visite mediche per le complicanze (numero variabile)
- Esami di laboratorio (un minimo di 2 volte all'anno)
- Esami strumentali e visite di consulenza (numero variabile)

Nel corso della vita un diabetico deve imporsi da 100.000 a 500.000 azioni che peggiorano la sua qualità di vita



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

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

La durata della degenza di un diabetico in media è stata 10,7 giorni

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

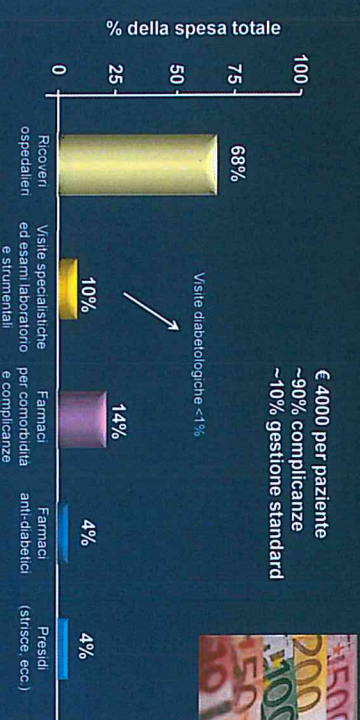
Il costo reale di una degenza di 10,7 giorni è stato quindi pari a circa € 8.000 che corrisponde al triplo di quanto è stato valorizzato con il sistema DRG

Costi del diabete in Italia

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

Un peso immane per individuo, famiglia e società

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



Terapia ipoglicemizzante nel diabete tipo 2

- Insuline rapide (DNA-ricombinanti e analoghi)
- Insuline intermedie (DNA-ricombinanti e analoghi)
- Insuline premiscelate (DNA-ricombinanti e analoghi)
- Insuline a durata protratta (analoghi)
- Biguanidi (metformina)
- Sulfoniluree e glinidi (repaglinide)
- Inibitori alfa-glucosidasi (acarbosio)
- Glitazoni (pioglitazone)
- Inibitori DPP-4 (gliptine)
- Agonisti dei recettori GLP-1
- Inibitori SGLT2 (gliflozine)

>150 possibili combinazioni di farmaci!

Nuovi farmaci all'orizzonte per la terapia del diabete tipo 2

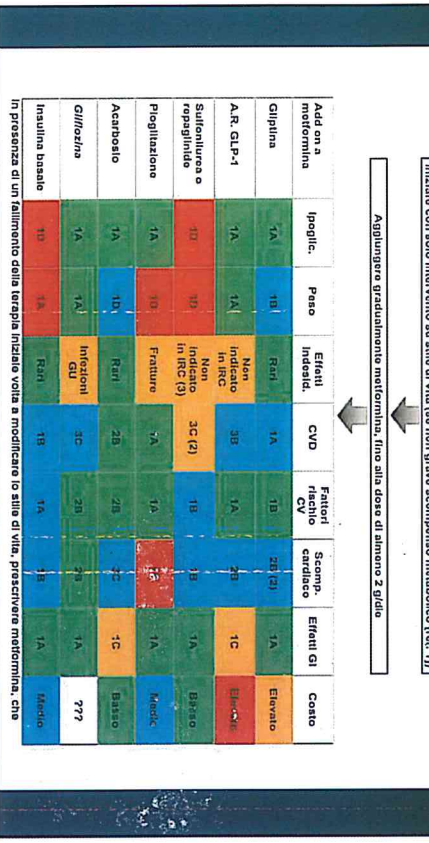
- Nuovi agonisti del recettore di GLP-1
- Nuovi inibitori di DPP-4 anche a lunga durata di azione
- Nuovi inibitori SGLT2
- Nuovi analoghi dell'insulina
- Nuovi agonisti e modulatori PPAR
- Attivatori della glucochinasi
- Antagonisti dei recettori del glucagone
- Agonisti di GPR (trasportatore dei FFA)
- Antagonisti di interleuchina-1
- Inibitori di 11β-idrossisteroide deidrogenasi tipo 1
- Altri

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

AIFA **ASSOCIATO ITALIANO DI DIABETOLOGIA**

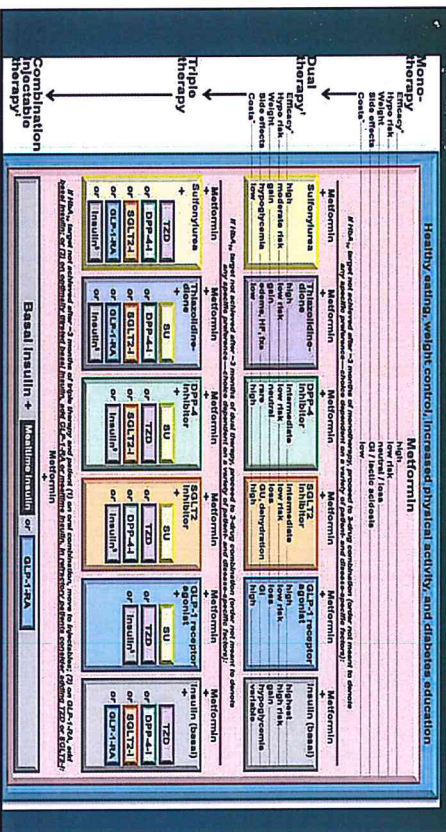
SID **Società Italiana di Diabetologia**

Figura 2. Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2. Iniziale con solo intervento su stile di vita (e non grave scompenso metabolico) (ref. 1)



Terapia dell'iperglicemia nel diabete

ADA/EASD Position Statement 2015
 Inzicki S E et al - Diabetes Care 2015; 38:140-149



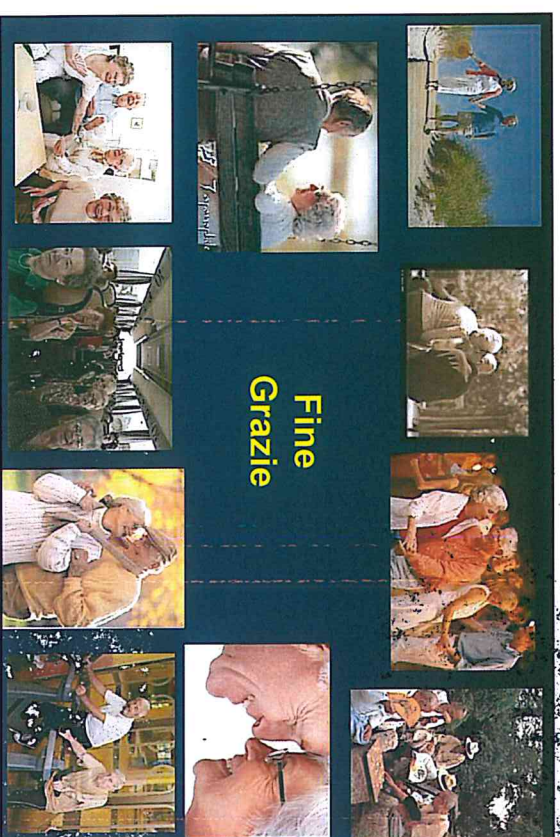
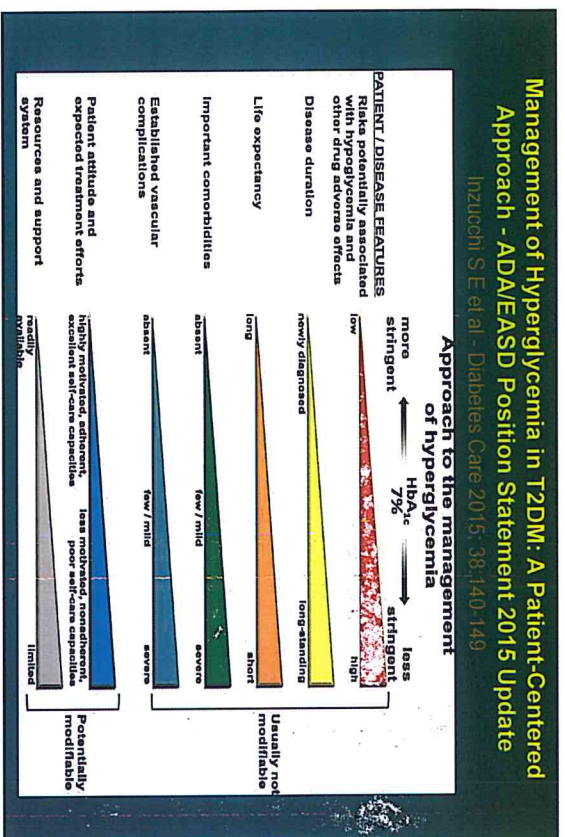
Principio etico primario in medicina



Primum non nocere
 (Ippocrate; IV-V secolo a.C.)

Management of Hyperglycemia in T2DM: A Patient-Centered Approach - ADA/EASD Position Statement 2015 Update

Inzucchi S E et al - Diabetes Care 2015; 38:140-149



Conclusioni

- Questi numeri permettono di comprendere le vere dimensioni del fenomeno diabete in Italia
- Avere la esatta conoscenza di quanto il diabete impatta sulla qualità e la quantità di vita di così tante persone e delle loro famiglie dovrebbe permettere di pianificare meglio strategie di prevenzione, diagnosi e cura e, soprattutto, di prendere decisioni sull'allocazione delle risorse e la definizione delle priorità dei vari interventi a livello nazionale, regionale e locale
- Il diabete ha lanciato una sfida che può essere fatale per l'individuo e destabilizzante per la società. La sfida va raccolta con adeguate conoscenza, consapevolezza e saggezza da parte delle persone con la malattia, dei loro familiari, dei medici (specialisti e MMG), degli altri operatori sanitari che collaborano nella cura, dei decisori in sanità, dei politici. E' una sfida da vincere tutti insieme oppure che tutti perderemo.