





DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Delibera  
1352

**OGGETTO: Raccomandazioni per l'uso appropriato dei farmaci per la cura del diabete di tipo 2.**

### LA GIUNTA REGIONALE

VISTO il documento istruttorio riportato in calce alla presente deliberazione predisposto dall'Agenzia regionale sanitaria dal quale si rileva la necessità di adottare il presente atto;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di deliberare in merito;

VISTO il parere favorevole di cui all'articolo 16 bis, della legge regionale 15 ottobre 2001, n. 20 sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica del dirigente della Posizione di Funzione Assistenza Farmaceutica e l'attestazione dello stesso che dalla presente deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione;

VISTA la proposta del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria,

VISTO l'articolo 28 dello Statuto della Regione;

Con la votazione, resa in forma palese, riportata a pagina 1;

### DELIBERA

- di approvare il documento allegato A al presente atto, quale parte integrante e sostanziale dello stesso: "Raccomandazioni per l'uso appropriato dei farmaci per la cura del diabete di tipo 2";
- di disporre che le "Raccomandazioni per un uso appropriato dei farmaci per la cura del diabete di tipo 2" costituiscono direttiva vincolante per l'ASUR, le Aziende ospedaliere e l'INRCA.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA  
(Deborah Giraldi)

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA  
(Luca Ceriscioli)



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera  
**1352**

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

## DOCUMENTO ISTRUTTORIO

### Normativa di riferimento

- DGR n. 884 del 21.07.2014, recante “Disciplina di riordino della rete regionale delle Commissioni Terapeutiche preposte al controllo dell’appropriatezza prescrittiva, al governo della spesa farmaceutica e alla definizione del Prontuario Terapeutico Ospedale - Territorio (PTOR) e dei Prontuari Terapeutici di Area Vasta (PTOAV)” e s.m. i.;
- Nota del Direttore dell’ARS, prot. n. 1916 del 17.02.2015, recante “CRAT gruppo di lavoro farmaci per il diabete – Istituzione e funzioni”;
- Verbale riunione CRAT del 04.07.2017

### Motivazioni ed esito dell’istruttoria

La legge n.135/2012 ha fissato il tetto di spesa per l’assistenza farmaceutica a carico del SSN pari al 14,85% di cui l’11,35% per la spesa farmaceutica territoriale e al 3,5% per la farmaceutica ospedaliera. La legge di Bilancio per l’anno 2017 ha confermato il tetto del 14,85%, ma ha rideterminando il tetto della farmaceutica ospedaliera, ora denominato «tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti» e calcolato al lordo della spesa per i farmaci di classe A in distribuzione diretta e distribuzione per conto nella misura del 6,89% e, quello della spesa farmaceutica territoriale, ora denominato «tetto della spesa farmaceutica convenzionata» nella misura del 7,96% (all’art. 1 comma 398 e 399 della Legge n. 232/2016).

A questi oneri si aggiunge il quadro attuale relativo all’assistenza farmaceutica caratterizzato dall’invecchiamento della popolazione, dall’incremento della speranza e della qualità di vita da parte dei pazienti, dalla continua immissione in commercio di farmaci ad alto e altissimo costo e dall’effetto mix, consistente nello spostare la prescrizione verso farmaci di nuova immissione e più costosi, piuttosto che verso farmaci generici o fuori brevetto a minor costo.

La Regione Marche, al fine di contenere e qualificare la spesa farmaceutica nei limiti programmati, ha individuato, nel corso degli anni, una serie di provvedimenti amministrativi quali:

- ❖ la fornitura dei farmaci del PHT (prontuario ospedale-territorio) in distribuzione per conto DPC tramite le farmacie convenzionate, grazie alla stipula di specifici accordi regionali con le organizzazioni sindacali delle farmacie stesse e dei distributori intermedi,
- ❖ la fornitura diretta da parte delle Aziende Sanitarie del SSR dei farmaci necessari al trattamento dei pazienti in assistenza domiciliare, residenziale e semiresidenziale,
- ❖ l’erogazione diretta, al fine di garantire la continuità assistenziale, dei farmaci agli assistiti nella fase di dimissione dal ricovero ospedaliero o in seguito a visita specialistica ambulatoriale.

Inoltre, nel corso di questi ultimi anni, sono stati adottati anche molteplici provvedimenti in tema di prescrizione di farmaci, compresi quelli utilizzati in ambiente ospedaliero, in un’ottica di razionalizzazione della spesa e di un uso appropriato di questi, quali:



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

- Atto di indirizzo per un uso appropriato delle statine (DGR 733/2009);
- Raccomandazioni per un uso appropriato degli inibitori di pompa protonica (DGR 233/2010);
- Trattamento farmacologico del dolore neoplastico, (DGR 1233/2010);
- Raccomandazioni per un uso appropriato degli antipsicotici (DGR 763/2010);
- Linee di indirizzo per l'appropriatezza prescrittiva antineoplastici (DGR 1172/2009).

L'elevato numero di persone affette da diabete, destinato a crescere nel corso degli anni e l'introduzione in commercio di nuove classi di farmaci hanno reso necessaria una valutazione razionale delle terapie a disposizione per la cura di questa patologia.

A tale scopo, con nota Prot. del Direttore dell'ARS n. 1916 del 17.02.2015, è stato istituito all'interno della Commissione Regionale per l'Appropriatezza Terapeutica (CRAT) un gruppo di lavoro per i farmaci del diabete cui è stato assegnato il compito di elaborare raccomandazioni e criteri d'uso e identificare gli indicatori per il monitoraggio.

La versione definitiva del documento che contiene le raccomandazioni per l'utilizzo appropriato dei farmaci nel diabete di tipo 2 è stata approvata, come da verbale, nel corso della riunione della CRAT tenutasi il 04.07.2017.

In considerazione di quanto sopra esposto, si propone l'adozione della presente deliberazione.

Il sottoscritto, inoltre, in relazione al presente provvedimento, dichiara, ai sensi dell'art.47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6 bis della L.241/1990 e degli artt. 6 e 7 del DPR 62/2013 e della DGR 64/2014.

Il responsabile del procedimento

(Luigi Patregnani)

**PARERE DEL DIRIGENTE DELLA P. F. ASSISTENZA FARMACEUTICA**

Il sottoscritto, considerata la motivazione espressa nell'atto, esprime parere favorevole sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica della presente deliberazione e dichiara, ai sensi dell'art. 47 D.P.R. 445/2000, che in relazione al presente provvedimento non si trova in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6 bis della L. 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del DPR 62/2013 e della DGR 64/2014.

Attesta inoltre che dalla presente deliberazione non deriva né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione.

Il Dirigente della P.F. Assistenza Farmaceutica

(Luigi Patregnani)



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera  
**1352**

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

**PROPOSTA DEL DIRETTORE DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA**

Il sottoscritto propone alla Giunta regionale l'adozione della presente deliberazione, in relazione alla quale dichiara ai sensi dell'art. 47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6bis della L. 241/1990 e degli artt. 6 e 7 del DPR 62/2013 e della DGR 64/2014"

Il Direttore dell'ARS  
(Lucia Di Furia)

La presente deliberazione si compone di 32 pagine, di cui 27 di allegati

Il segretario della Giunta  
(Deborah Giraldi)



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera  
1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

## Allegato A

### Raccomandazioni per l'uso appropriato dei farmaci per la cura del diabete tipo 2

#### Principi generali

L'elevato numero di persone con diabete, destinato a crescere nel corso dei prossimi anni, rende necessario un uso razionale dei farmaci a disposizione per la cura di questa patologia ed è pertanto responsabilità del prescrittore tenere conto anche delle ricadute economiche delle scelte terapeutiche.

A tale proposito si riporta quanto recentemente pubblicato congiuntamente dalla Società Italiana di Diabetologia e dalla Associazione Medici Diabetologi nel "MANIFESTO dei diabetologi italiani per un'assistenza qualificata e all'avanguardia nella sostenibilità" al punto 6:

**"Prescrivere la terapia anti-iperglicemizzante che, a parità di efficacia e sicurezza, è meno costosa una volta che siano state attentamente considerate tutte le opzioni terapeutiche disponibili e valutando non solo il costo del farmaco ma anche quello dei dispositivi (aghi, lancette, strisce reattive) necessari e raccomandati nelle varie situazioni, verificandone periodicamente l'efficacia e la sicurezza al fine di intervenire tempestivamente in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi o di effetti avversi, evitando il fenomeno dell'inerzia terapeutica e interrompendo e sostituendo trattamenti costosi laddove essi si siano dimostrati privi di beneficio, al fine di liberare risorse utili per il bene comune."**

**Si sottolinea, inoltre, che sulla base di quanto pubblicato sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modello-algoritmo-terapia-diabete>): "...l'utilizzo dei singoli farmaci e delle loro diverse combinazioni deve sempre avvenire in accordo alle avvertenze contenute nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nei Foglietti Illustrativi reperibili nella Banca Dati Farmaci dell'AIFA..."**

Si formulano pertanto le seguenti raccomandazioni generali:

- 1) La prescrizione di farmaci per la terapia del diabete sottoposti a formulazione di piano terapeutico secondo le norme AIFA compete esclusivamente ai centri della rete diabetologica individuati ed autorizzati dalla Regione Marche.
- 2) E' necessario che i prescrittori, ove siano disponibili, utilizzino farmaci a brevetto scaduto e che potendo scegliere fra molecole di una stessa classe, pur non essendo equivalenti i farmaci in commercio, prediligano a parità di indicazioni, efficacia, avvertenze e precauzioni d'uso come da relative schede tecniche, i farmaci a minor costo.
- 3) In tal senso il servizio farmaceutico della Regione Marche deve periodicamente aggiornare i medici sul costo di acquisto dei farmaci per la cura del diabete.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

- 4) Si raccomanda altresì che venga utilizzata e stimolata, ove possibile, la distribuzione ospedaliera soprattutto per i farmaci più costosi ed un rapido inserimento nel PTOR e nella lista farmaci in CO.DI.N. dei nuovi farmaci onde abbattere il costo per il SSR.
- 5) Per quanto attiene l'utilizzo dei presidi per l'automonitoraggio glicemico si raccomanda di attenersi a quanto normato a livello regionale circa la rimborsabilità degli stessi e si rammenta che questa non è ammessa per i farmaci orali ed iniettivi non secretagoghi dell'insulina. La prescrizione è a carico dello specialista diabetologo salvo le previste eccezioni che implicano la trasmissione del piano terapeutico al curante. Su tale argomento e stante l'interdipendenza tra la spesa indotta dalle scelte terapeutiche e quella generata dall'uso dei presidi, si raccomanda una rivisitazione delle predette linee guida, anche alla luce dell'evoluzione tecnologica in corso.
- 6) La prescrizione dei nuovi farmaci in regime di rimborsabilità per la terapia del diabete è subordinata alla compilazione di un piano terapeutico ed alla osservanza di regole e criteri per il loro utilizzo. I prescrittori sono obbligati alla rigida osservanza degli stessi. Si rammenta che tale prescrizione dovrebbe comunque essere subordinata al conseguimento di una adeguata e documentata modifica dello stile di vita. Tale processo è per esperienza comune di medici e pazienti di difficile attuazione e documentazione per una patologia che impegna la persona quotidianamente per moltissimi anni e che incide in maniera rilevante sulla qualità della vita; pur tuttavia i team diabetologici ed i medici di medicina generale devono produrre ogni sforzo possibile al fine di garantire il necessario empowerment della persona ad una autogestione della patologia in uno sforzo comune verso un corretto utilizzo del farmaco. Quanto detto si applica anche al concetto di aderenza alla terapia farmacologica.
- 7) Si rammenta, inoltre, che molecole appartenenti alla stessa classe possono avere differenti limitazioni alla rimborsabilità come da piano AIFA (allegato).
- 8) A tale proposito il gruppo di lavoro propone l'avvio di un progetto per l'inserimento dei piani terapeutici sul gestionale Myster utilizzato dalla rete diabetologica regionale, anche al fine di consentire un monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva.
- 9) Il gruppo di lavoro raccomanda che le presenti linee guida vengano adottate da tutti gli Enti del SSR onde garantire un equo accesso ai farmaci e la continuità terapeutica per tutti i cittadini marchigiani.
- 10) Infine, si propone la stesura di un documento regionale sui biosimilari anche al fine di aumentare il livello di conoscenza e di consapevolezza su questa tipologia di prodotti fra gli operatori sanitari.

### **Premessa**

Nella formulazione delle presenti raccomandazioni il gruppo di lavoro si è basato sul documento della Regione Emilia Romagna "Linee guida terapeutiche/5 (Novembre 2015 e successive integrazioni). Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete" il cui testo è stato valutato criticamente per adattarlo alla realtà regionale. In particolare si è mutuato il sistema di utilizzo di indicatori di processo che possono essere utilizzati per il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dei farmaci per la cura del diabete da parte della CRAT. Per il calcolo degli indicatori si è utilizzato il metodo adottato nella Regione Veneto (Dgr n. 759 del 14 Maggio 2015 – alla pag



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

37/41); di quest'ultimo documento vengono inoltre riportate, in quanto condivise, le valutazioni sui diversi principi attivi estrapolabili dalla letteratura.

Quali documenti integrativi sono stati presi in esame: gli Standard Italiani per la cura del diabete" ed il documento sulla appropriatezza terapeutica recentemente prodotta dalla Associazione Medici Diabetologi nonché l'algoritmo AIFA- AMD-SID per la terapia del diabete.

**Introduzione**

Negli standard di cura 2016 viene sottolineato che:

*“ il diabete mellito è una malattia cronica complessa che richiede continui e molteplici interventi sui livelli glicemici e sui fattori di rischio cardio vascolari, finalizzati alla prevenzione delle complicanze acute e croniche ”.*

<b>OBIETTIVI GLICEMICI</b>	
<i>In tutte le persone con diabete le glicemie e l' HbA1c vanno mantenute entro i livelli appropriati per la specifica conduzione clinica al fine di ridurre il rischio di complicanze acute e croniche</i>	<b>Livello della Prova I, forza della Raccomandazione A</b>
<i>Il trattamento dell' iperglicemia nel diabete deve essere tempestivamente aggiornato quando il controllo è perduto e l' obiettivo di HbA1c dovrebbe essere collocato sotto 53 mmol/mol (7%), valori che consentono di prevenire l' incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari</i>	<b>Livello della prova I, della raccomandazione B</b> <b>forza</b>
<i>Un obiettivo di HbA1c pari o inferiore a 53 mmol/mol (7%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete anche per prevenire l' incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari</i>	<b>Livello della prova III della raccomandazione B</b> <b>forza</b>
<i>Obiettivi Glicemici più stringenti (HbA1c ≤ 48 mmol/ mol (≤ 6,5%)) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata &lt; 10 anni, senza precedenti di malattia cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbidità che li rendano particolarmente fragili.</i>	<b>Livello della prova III della raccomandazione C</b> <b>forza</b>
<i>Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA1c ≤ 64 mmol/ mol (≤ 8,0%))dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (&gt; 10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. Questo è particolarmente appropriato se la terapia consta di farmaci che causano ipoglicemia.</i>	<b>Livello della prova VI della raccomandazione B</b> <b>forza</b>
<i>Il rischio di ipoglicemia deve essere considerato nella valutazione del target glicemico ottimale per il paziente</i>	<b>Livello della prova III della raccomandazione B</b> <b>forza</b>





DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera  
**1352**

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

**Fig 1 : Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2016**

I criteri sui quali basare la scelta terapeutica al fallimento della terapia con metformina nella scelta devono essere:

- 1) Sicurezza
- 2) Efficacia
- 3) Costo

**1) Sicurezza**

La scelta del farmaco deve tener conto delle caratteristiche del farmaco stesso (in particolare durata d'azione e vie di eliminazione), delle conseguenti controindicazioni in caso di patologie associate, delle limitazioni e raccomandazioni d'uso, dei potenziali effetti collaterali.

In particolare, per quanto attiene ai farmaci per la terapia del diabete, l'effetto collaterale più frequente e potenzialmente pericoloso è l'ipoglicemia sia per le gravi conseguenze per il singolo che per la comunità. Nella scelta terapeutica tale rischio deve essere attentamente valutato in rapporto agli obiettivi terapeutici valutando nel singolo paziente la presenza di comorbidità e complicanze, l'età, la capacità di gestione dell'ipoglicemia, l'anamnesi positiva per precedenti ipoglicemie gravi, lo svolgimento di attività lavorative in cui una ipoglicemia potrebbe costituire un pericolo per sé e per gli altri.

La prevenzione delle ipoglicemie si basa su una corretta educazione terapeutica del paziente, un innalzamento del target di emoglobina glicata quando necessario, la scelta di farmaci a rischio ridotto di ipoglicemie.

L'aumento del peso corporeo conseguente all'uso di alcune classi di farmaci diabetologici deve essere attentamente considerato, specie quando questo sia di entità non trascurabile o possa comunque costituire un problema rilevante per la presenza di comorbidità.

**2) Efficacia**

Non sono state dimostrate differenze significative delle varie classi di farmaci orali nella riduzione del valore di emoglobina glicata.

Nell'ottica di una scelta personalizzata della terapia è opportuno però identificare per ogni singolo paziente il problema glicemico prevalente (iperglicemia a digiuno e/o postprandiale) ed intervenire di conseguenza.

Si rammenta inoltre che gli obiettivi glicemici devono essere personalizzati in base alle caratteristiche ed esigenze del singolo paziente come sottolineato dalle principali linee-guida e negli Algoritmi AIFA.

**3) Costo**

Il Piano Nazionale del Diabete sottolinea come la spesa sanitaria per il diabete sia pari a circa il 10-15% della spesa sanitaria totale. Del totale della spesa (10-15%) i farmaci antidiabetici sono



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera  
**1352**

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

stimati a circa il 7%, mentre la spesa dei farmaci per il trattamento delle complicanze si aggira intorno al 21%. La maggior voce singola di spesa per il diabete è rappresentata dai ricoveri ospedalieri, 55% per la terapia di complicanze croniche, come le malattie cardiovascolari, l'ictus, l'insufficienza renale cronica, il piede diabetico (il 18% di spesa riguarda le visite specialistiche). Per quanto riguarda i farmaci, la quota principale del costo è imputabile al trattamento delle complicanze cardiovascolari. Attualmente il diabete occupa il secondo posto tra le patologie per i più alti costi diretti, avendo determinato il 10-15% dei costi dell'assistenza sanitaria in Italia. In assenza di complicanze, questi sono pari a circa 800€/anno per persona, mentre, in presenza di complicanze, possono variare tra i 3.000 e i 36.000€/anno a persona.

Ogni medico dovrebbe conoscere il costo delle terapie prescritte e utilizzare nella salvaguardia dell'appropriatezza d'uso, a parità di indicazioni, efficacia e sicurezza, quelli che per il raggiungimento dell'obiettivo di cura abbiano un minor costo e parimenti, nell'ambito della classe scelta, pur non essendo equivalenti i farmaci appartenenti ad una stessa classe, quelli di minor costo per liberare risorse economiche da utilizzare più utilmente nel sistema sanitario.

A tale proposito si ricorda che la terapia più costosa ed impegnativa rimane la terapia insulinica cui è legato l'utilizzo dei dispositivi medici necessari per la somministrazione e dei dispositivi necessari all'automonitoraggio glicemico oltre che ad un maggior numero di visite specialistiche per anno.

### **Raccomandazioni sull'uso degli antidiabetici orali**

Al momento, l'unica certezza espressa nelle principali linee guida nazionali ed internazionali è che, una volta dimostratisi insufficienti i cambiamenti dello stile di vita del soggetto, la prima linea di terapia farmacologica è costituita, a qualsiasi età, dalla metformina, laddove essa sia tollerata e non sussistano controindicazioni al suo utilizzo.

Scopo del presente documento è di individuare una strategia per un uso condiviso dei nuovi farmaci (inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 -DPP-4i - e analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP1-RA), in seguito indicati come "farmaci incretinici" e SGLT2-inibitori per la cura di persone adulte affette da diabete mellito tipo 2 (DM2), quando una monoterapia con metformina non sia più sufficiente per raggiungere o mantenere un adeguato target di emoglobina glicosilata (HbA1c).

Più specificamente, il documento si propone di produrre raccomandazioni terapeutiche regionali che definiscano il ruolo in terapia degli incretinici e degli SGLT-2 inibitori in rapporto agli altri farmaci già disponibili (metformina, sulfaniluree, glitazoni, glinidi, acarbose);

Le raccomandazioni sono rivolte a tutti i professionisti sanitari della Regione Marche che prescrivono farmaci per il DM2 e sono state prodotte da un gruppo di lavoro della CRAT Regionale composto da farmacisti ospedalieri e diabetologi sulla base dell'omologo documento prodotto dalla Regione Emilia Romagna.

In analogia con il documento prodotto dall'Emilia Romagna, il documento non considera il ruolo dei farmaci incretinici in aggiunta a terapie di associazione con due o più farmaci.

Il documento offre, accanto alle raccomandazioni, degli indicatori di uso atteso attraverso i quali monitorare l'adesione alle raccomandazioni stesse in un'ottica di politica del farmaco.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

**1352**

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

## Considerazioni sui principi attivi

### Metformina

La metformina dovrebbe essere usata in tutti i pazienti con diabete di tipo 2, a meno che non ci siano controindicazioni o intolleranza. (**Livello della prova: II, Forza della raccomandazione: A**)

La scheda tecnica controindica l'uso di metformina quando la clearance della creatinina (CrCl) è <60 ml/min. In ogni caso nei pazienti in trattamento con metformina la funzione renale va monitorata con attenzione, anche considerando che essa può ridursi in misura repentina per vari motivi. Tuttavia, recentemente l'AIFA, recependo l'indicazione dell'EMA, basata su una revisione sistematica della casistica di casi di chetoacidosi in pazienti trattati con metformina ha indicato la possibilità d'uso della stessa in pazienti con CrCL fra 30 e 60 ml/min a dosaggio ridotto invitando i produttori a modificare in tal senso la scheda tecnica.

Resta proibito l'utilizzo in pazienti con ClCr < 30 ml/min.

La scheda tecnica controindica l'uso di metformina in pazienti con scompenso cardiaco.

### Farmaci alternativi o in add-on alla metformina

Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, sulfoniluree, acarbosio, repaglinide, pioglitazone, inibitori della DPP-4, agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori del SGLT-2 riducono mediamente i livelli di emoglobina glicata dopo 6 mesi da un minimo di 0,5 ad un massimo di 1,5%, quando utilizzate in pazienti con un valore iniziale di HbA1c di circa 8%. Da notare che esiste una variabilità individuale nella risposta, che l'efficacia è tanto maggiore quanto più alto è il valore di HbA1c e che questa può ridursi nel tempo con una diversità in questo fallimento secondario da farmaco a farmaco (il tasso di fallimento è maggiore per le sulfoniluree). (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A**)

Il farmaco da aggiungere a metformina deve essere selezionato in accordo con il principio della personalizzazione della terapia, valutando con attenzione il rapporto beneficio/rischio. (**Livello della prova: IV, Forza della raccomandazione: B**)

### Sulfoniluree

Il trattamento con sulfoniluree si associa a maggior rischio di ipoglicemie, incremento ponderale e limitata persistenza dell'efficacia. (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A**)

Un aumento del rischio cardiovascolare con l'uso di sulfoniluree è stato sostenuto da molti studi sperimentali e osservazionali, incluse alcune metanalisi. Questo aumentato rischio è plausibile dal punto di vista molecolare e fisiopatologico ma resta da dimostrare in maniera inequivocabile con specifici studi di intervento. (**Livello della prova: III, Forza della raccomandazione: B**)

Tra le sulfoniluree, gliclazide sembra essere la molecola con il più favorevole rapporto rischio/beneficio e glibenclamide quella con il peggiore. L'uso di quest'ultima, associata a più frequenti ipoglicemie e ad un aumentato rischio cardiovascolare non è raccomandabile. (**Livello della prova: II, Forza della raccomandazione: B**), il loro uso pertanto deve essere limitato nei pazienti a rischio (tabella 3).



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

**1352**

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

### Glinidi

La repaglinide non può essere considerata un'alternativa alle sulfaniluree, in quanto gravata dagli stessi effetti collaterali, perché, pur avendo una struttura molecolare diversa, si lega agli stessi recettori delle sulfoniluree sia a livello delle beta-cellule pancreatiche che a livello extrapancreatico (es. cardiovascolare), (**Livello della prova: III, Forza della raccomandazione: B**).

### Inibitori alfa-glicosidasi

L'acarbiosio ha una efficacia lievemente inferiore a quello di altri antidiabetici orali ed ha un effetto specifico sulla glicemia postprandiale. Evidenze, peraltro non sufficientemente robuste e confermate, indicano una efficacia sulla riduzione del rischio cardiovascolare.

Nonostante frequenti eventi avversi a carico del tubo digerente, l'acarbiosio, se adeguatamente titolato e/o usato a basse dosi, è tollerato da molti pazienti e può essere utilmente usato in monoterapia o associato ad altri farmaci antidiabetici, inclusa insulina, soprattutto in caso di iperglicemia postprandiale (**Livello della prova: II, Forza della raccomandazione: B**).

### Pioglitazone

Pioglitazone ha evidenziato sul medio-lungo termine un'efficacia più duratura di metformina e sulfoniluree (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A**).

Pioglitazone, nello studio Proactive, ha mostrato di ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari in prevenzione secondaria (**Livello della prova: II, Forza della raccomandazione: A**).

I glitazoni aumentano il rischio di scompenso cardiaco e fratture ossee (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: B**).

Uno studio di outcome di pioglitazone è stato effettuato in pazienti di età inferiore a 75 anni con diabete mellito di tipo 2 e preesistente malattia macrovascolare maggiore. Pioglitazone o placebo sono stati aggiunti alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso fino a 3,5 anni. Questo studio ha mostrato un aumento nelle segnalazioni di insufficienza cardiaca, anche se ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. Per tale motivo l'uso in pazienti affetti da cardiopatia ischemica deve essere cautelativo laddove non sia possibile escludere la sussistenza di una insufficienza cardiaca.

Recentemente l'utilizzo di pioglitazone è stato correlato ad un aumento di sviluppo di neoplasie (in particolare vescicali) per cui ne è sconsigliato l'uso in categorie di soggetti a rischio per le stesse. Si deve peraltro rammentare che esistono evidenze a favore di un potenziale effetto protettivo della molecola su altri tipi di neoplasie.

### Inibitori della DPP-IV

Nel ridurre i livelli di HbA1c gli inibitori DPP-4 hanno un'efficacia sovrapponibile alle sulfoniluree e ai glitazoni nell'osservazione prolungata per 6 o più mesi ma inferiore a quella degli agonisti dei recettori di GLP-1.

Questi farmaci possiedono un meccanismo d'azione glucosio-dipendente e per questo non causano ipoglicemia. L'efficacia e la sicurezza dei vari farmaci della classe sono in larga parte sovrapponibili.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Gli inibitori DPP-4 non causano aumento di peso e hanno alcuni effetti extraglicemici potenzialmente favorevoli in termini di rischio cardiovascolare.

Negli studi di sicurezza cardiovascolare a lungo termine condotti in soggetti ad alto rischio e ad oggi conclusi, sia Sitagliptin che Saxagliptin che Alogliptin hanno dimostrato vs placebo di non aumentare il numero di eventi maggiori, tuttavia si è registrato per Saxa ed Alogliptin un incremento del numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca che ha portato all' emissione di un warning in tal senso da parte delle autorità regolatorie.

Con l'eccezione di linagliptin, utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale, gli inibitori di DPP-4 devono essere usati con una titolazione della dose in condizioni di insufficienza renale severa. Diversamente dalle sulfoniluree e, in misura minore delle glinidi e dei glitazoni, questi farmaci non hanno interazioni significative con altri farmaci (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A**).

### Agonisti del GLP-1

Gli agonisti dei recettori di GLP-1 sono attualmente i farmaci anti-diabetici non insulinici più efficaci, soprattutto quelli a più lunga durata di azione, conseguendo cali assoluti di HbA1c che raggiungono e talora superano 1,5%. Negli studi testa a testa con l'insulina basale questi farmaci non sono risultati inferiori ma talvolta superiori. Questi farmaci, con vari meccanismi, determinano calo ponderale.

Gli effetti indesiderati più frequentemente osservati sono la nausea, talora il vomito e più raramente la diarrea ma questi effetti tendono ad attenuarsi e scomparire in poche settimane nella grande maggioranza dei casi (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A**).

Attualmente sono disponibili molecole ad azione prevalente sulla glicemia post-prandiale (short-acting) e sulla glicemia a digiuno o interprandiale (long acting), fra questi ultimi sono di recente immissione in commercio formulazioni settimanali il cui vantaggio più consistente risiede nella accettabilità della terapia iniettiva da parte del paziente e quindi della possibile aderenza alla terapia stessa.

In particolare in un trial di sicurezza cardiovascolare (Studio Leader), la liraglutide ha dimostrato, in pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria (circa l'80% dei pazienti arruolati) od ad alto rischio cardiovascolare (circa 20%), di ridurre in maniera significativa la mortalità cardiovascolare.

Sono disponibili evidenze che l'uso combinato di Agonisti del GLP-1 ed insulina basale consenta una riduzione del dosaggio di quest' ultima ed offra un beneficio nel ridurre l'incremento ponderale indotto dalla terapia insulinica stessa.

### Inibitori SGLT-2

Gli inibitori SGLT-2 hanno un'efficacia simile ad altri antidiabetici orali nel ridurre i livelli di HbA1c. In particolare non sono risultati inferiori alle sulfoniluree e agli inibitori DPP-4 negli studi testa a testa.

Il loro effetto ipoglicemizzante è legato all'induzione di una maggiore perdita del glucosio filtrato con le urine per una inibizione di parte del riassorbimento tubulare. L'azione ipoglicemizzante è



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

quindi del tutto disgiunta dall'azione dell'insulina. Per questo motivo questi farmaci non causano ipoglicemia. La perdita di glucosio si traduce anche in un significativo calo ponderale.

Per la diuresi osmotica che consegue alla glicosuria, con riduzione della volemia, ma forse anche per altri meccanismi ancora sconosciuti, gli inibitori di SGLT-2 riducono in maniera significativa la pressione arteriosa.

Dato il loro meccanismo d'azione questi farmaci non sono raccomandati per l'uso in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (GFR <60 ml/min) in quanto la loro efficacia è inferiore (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: B**).

Gli SGLT-2 sono risultati associati ad una maggiore incidenza di infezioni genitali compatibili con il loro meccanismo d'azione (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: C**).

Esistono evidenze dimostranti come l'uso combinato di SGLT-2 inibitori ed insulina consenta una riduzione nel numero delle iniezioni e/o del dosaggio di quest' ultima con beneficio anche in termini di riduzione del costo della terapia.

Dei tre farmaci attualmente in commercio in Italia, l' Empagliflozin ha dimostrato, nello studio di sicurezza cardiovascolare Empareg-Outcome, una significativa riduzione di eventi cardiovascolari in situazione di prevenzione secondaria. Nello stesso studio veniva dimostrata una efficacia nella protezione renale ed una riduzione del 35% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco vs placebo.

In particolare Empagliflozin l' outcome primario dello studio (MACE 3) era significativamente ridotto (-14%) rispetto a placebo e risultavano significativamente ridotte la morte per causa cardiovascolare, per tutte le cause e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (rispettivamente - 38, - 32 e - 35% vs placebo).

Recentemente è stato pubblicato lo studio di sicurezza cardiovascolare del Canagliflozin (Canvas). Lo studio condotto in soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare ha dimostrato la sicurezza della molecola e l' outcome primario (MACE 3) è risultato positivo al test di superiorità verso placebo pur non raggiungendo la significatività per nessuna delle tre singole componenti (morte da cause cardiovascolari, infarto non fatale ed ictus non fatale). Sono inoltre risultati positivi alcuni outcome secondari ed in particolare le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (riduzione del 33% vs placebo) ed alcuni outcome riguardanti la funzione renale che sembrano indicare anche per questa molecola un potenziale di protezione dal danno renale indotto dal diabete.

Peraltro, nello studio Canvas si è registrato un significativo aumento del rischio di amputazione agli arti inferiori nel gruppo dei trattati con Canagliflozin che non trova al momento una giustificazione fisiopatologica.

Lo studio di sicurezza cardiovascolare del dapagliflozin è tuttora in corso, tuttavia recentemente sono stati resi disponibili i risultati di uno studio real-world evidence (RWE), il CVD Real study pubblicato su Circulation, condotto in Europa e negli Stati Uniti sulla base di registri di malattia ed indagante il rischio di scompenso cardiaco (outcome primario) e morte (outcome secondario) da ogni causa di soggetti trattati con Sglt-2 inibitori verso il trattamento con altri farmaci ipoglicemizzanti.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera  
**1352**

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Degli oltre 150.000 soggetti trattati con SGLT-2 inibitori, circa il 50% erano trattati con dapagliflozin e, riferendosi solo alla popolazione europea, essi erano oltre il 90%.

Nello studio, il rischio di scompenso era ridotto in maniera significativa del 39% e il rischio di morte da tutte le cause del 51% dal trattamento con Sgl-2 inibitori. Questi dati lasciano supporre che molti dei benefici espressi da queste molecole siano comuni alla intera classe.

L'utilizzo di queste molecole deve tuttavia essere riservato allo specialista diabetologo data la sussistenza di un pur remoto rischio di chetoacidosi normoglicemica evidenziatosi principalmente a causa di prescrizioni non appropriate.

Vengono di seguito riportate le tabelle sinottiche riportate sul documento della Regione Veneto

**Tabella 1: I maggiori limiti degli antidiabetici non insulinici**

	MET	SU	REP	ACARB	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2°
Perdita efficacia nel tempo <sup>oo</sup>	++	+++	+++					
Necessità di titolare per efficacia	++	++	+++	+++				
Necessità di monitorare funzione renale e/o epatica e/o altro	+	+	+	+	+	+ (eccetto linagliptin)	+	+
Necessità di autocontrollo glicemico	+	+++	+++	+	+	+	+	+
Controindicazioni e avvertenze	+	++	++	+	++	+	+	+
Interazioni		+++	++	+	+			+
Effetti indesiderati	+			+++	+++		++	+
Ipoglicemie		+++	+++					
Incremento ponderale	+	+	+		++			
Necessità di iniezioni							+	
Costo elevato				+	+	+++	+++	+++

<sup>o</sup>I dati sulla sicurezza a lungo termine di questa categoria di farmaci sono ancora limitati.

<sup>oo</sup>Gli studi sulla perdita di efficacia sono poco numerosi e di durata limitata. Spesso si tratta di prosecuzioni in aperto di RCT. Resta aperta la possibilità che quanto osservato (progressivo aumento della HbA1c) non sia legato alla perdita di efficacia del farmaco ma alla progressione della malattia.

**Tabella 2: Le interazioni più importanti degli antidiabetici non insulinici**

	MET	SU	REP	ACARB	PIO	DPP-4	GLP-1	SGLT-2
Dicumarolici		+						
FANS		+						
Antibiotici/antimicotici		+	+					
Fibrati		+			+			
Digossina				+				
Diuretici								+



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

**Tabella 3: Linee di indirizzo in funzione delle principali caratteristiche cliniche della terapia non insulinica nel diabete tipo 2, dopo fallimento della monoterapia con metformina (che è la prima scelta all'avvio della terapia del diabete) o in caso di soggetto non trattabile con metformina per insufficienza renale o per intolleranza al farmaco<sup>o</sup>**

Caratteristica clinica	Farmaco di prima scelta	Scelte alternative	Attenzione/ controindicazione
Nessun problema particolare	Gliclazide (per il più basso costo)	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore DPP-4 Inibitore SGLT2 Pioglitazone	In corso di trattamento con sulfaniluree può comparire ipoglicemia. In alcuni casi può essere grave e prolungata. Potrebbero rendersi necessarie l'ospedalizzazione del paziente e la somministrazione di glucosio per alcuni giorni.
Insufficienza cardiaca	Analogo GLP-1	Acarbosio Inibitore DPP-4 Inibitore SGLT2 Sulfonilurea/Glinide	Pioglitazone
Insufficienza epatica severa (Child-Pugh >9)	Linagliptin	Nessuna	Altri inibitori DPP-4 Acarbosio Analoghi GLP-1 Inibitori SGLT2 Pioglitazone Sulfonilurea/Glinide
Insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min)	Inibitore DPP-4 (con eventuale titolazione se richiesta)	Pioglitazone	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore SGLT2 Sulfonilurea/Glinide
Ipoglicemia da evitare per elevato rischio di conseguente morbidità oppure ipoglicemie ricorrenti	Inibitore DPP-4	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore SGLT2 Pioglitazone	Sulfonilurea/Glinide
Malattia coronarica o cerebrovascolare	Analogo GLP-1 (Liraglutide) Inibitore SGLT2 (Empagliflozin)	Acarbosio Inibitore DPP-4	Sulfonilurea/Glinide





## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

	Pioglitazone (uso cautelativo nei pazienti di cui non sia nota la funzionalità cardiaca)		
Osteoporosi	Gliclazide (per il più basso costo)	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore DPP-4 Inibitore SGLT-2 Pioglitazone	
Politerapia con potenziali interazioni fra farmaci	Inibitore DPP-4	Acarbosio Analogo GLP-1	Pioglitazone Inibitore SGLT2°° Sulfonilurea/Glinide
Sovrappeso/obesità	Analogo GLP-1 oppure Inibitore SGLT2	Acarbosio Inibitore DPP-4	Pioglitazone Sulfonilurea/Glinide
Steatosi epatica	Pioglitazone	Acarbosio Analogo GLP-1 Inibitore DPP-4 Inibitore SGLT2 Sulfonilurea/Glinide	
<p>°Quando indicato come <b>prima scelta</b> è basato sulla scheda tecnica o sui dati della letteratura, talora molto abbondanti e talora più limitati. Le <b>alternative</b> sono tutte quelle possibili al momento. <b>Attenzione/controindicazione</b> è derivata dalla scheda tecnica. L'uso in duplice o molteplice associazione fra i farmaci deve essere guidato dalle indicazioni registrate. La rimborsabilità non è prevista per tutte le indicazioni registrate e può variare nel tempo.</p> <p>°°Per gli inibitori SGLT2 non sono riportate interazioni significative con altri farmaci ma la raccomandazione a non usarli insieme a diuretici dell'ansa.</p>			

**Indicatori di uso atteso: metodologia di calcolo**

Per l'analisi sono considerati i soggetti con età  $\geq 18$  anni.

Sono considerati i seguenti farmaci antidiabetici (codice ATC: A10).

Indicatore 1:

numeratore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di metformina da sola o in associazione ad altri antidiabetici

denominatore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici non insulinici

Indicatore 2:

numeratore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di sulfoniluree o repaglinide o pioglitazone o acarbose da sole o in associazione ad altri antidiabetici



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

denominatore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici non insulinici

## Indicatore 2bis:

numeratore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di gliclazide da sola o in associazione ad altri antidiabetici

denominatore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di sulfoniluree o repaglinide da sole o in associazione ad altri antidiabetici non insulinici

## Indicatore 3:

numeratore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di inibitori DPP-4 da soli o in associazione ad altri antidiabetici

denominatore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici non insulinici

## Indicatore 4:

numeratore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di agonisti GLP-1 da soli o in associazione ad altri antidiabetici

denominatore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici non insulinici

## Indicatore 5:

numeratore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di agonisti SGLT-2 da soli o in associazione ad altri antidiabetici

denominatore = soggetti con età  $\geq 18$  anni con la prescrizione di almeno una confezione di antidiabetici non insulinici

**Raccomandazioni ed indicatori d'uso****Raccomandazione 1: utilizzo della metformina**

La metformina è il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete tipo 2 dopo il fallimento delle azioni volte a migliorare lo stile di vita.

*Indicatore d'uso*

1. Percentuale di pazienti in trattamento con metformina (in monoterapia o associazione) sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici non insulinici:  $\geq 70\%$

**Raccomandazione 2: add on alla metformina**

Nelle persone adulte con diabete mellito tipo 2 in terapia con metformina che necessitano di un secondo ipoglicemizzante non insulinico, i farmaci non appartenenti alla classe delle incretine o degli SGLT-2 (sulfoniluree, glitazoni, glinidi, acarbose) dovrebbero essere utilizzati nella maggior parte dei casi.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Nel caso di utilizzo di secretagoghi dell'insulina (sulfoniluree e glinidi) particolare cautela deve essere usata nei soggetti ad elevato rischio di ipoglicemia.

In tal senso l'utilizzo di glibenclamide deve essere ristretto a soggetti a basso rischio di ipoglicemia.

La glibenclamide non è raccomandata nei pazienti di età superiore a 60 anni

In tutti i casi è necessaria la valutazione almeno annuale della funzionalità epatica e renale.

#### *Indicatore d'uso*

2. Percentuale di pazienti in trattamento con sulfoniluree o repaglinide o pioglitazone o acarbose sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici non insulinici:  $\geq 50\%$
  
- 2bis. Percentuale di pazienti in trattamento con gliclazide sul totale di pazienti che utilizzano sulfoniluree o glinidi  $\geq 70\%$

#### **Raccomandazione 3: Farmaci incretinici**

Quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante, sia gli inibitori delle dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4i) sia gli analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP1-RA), possono essere utilizzati in sottogruppi di persone adulte con diabete mellito tipo 2.

#### *Indicatori d'uso*

3. Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori DPP-4 sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici non insulinici:  $\leq 20\%$
4. Percentuale di pazienti in trattamento con agonisti GLP-1 sul totale di pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici non insulinici:  $\leq 15\%$

#### **Raccomandazione 4: SGLT-2 Inibitori**

Quando la terapia con metformina necessita di un secondo ipoglicemizzante gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT-2) possono essere utilizzati in alcuni sottogruppi di persone adulte con diabete mellito tipo 2.

#### *Indicatori d'uso*

5. Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori SGLT-2 sul totale dei pazienti che utilizzano farmaci antidiabetici non insulinici:  $< 15\%$

#### **Terapia insulinica nel diabete tipo 2**

La terapia insulinica va normalmente iniziata quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia (raggiungimento e mantenimento del target di HbA1c, glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale) (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A**).



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Sussistono peraltro situazioni cliniche nelle quali la terapia insulinica si rende necessaria per periodi di tempo limitati per il mantenimento o il raggiungimento di un adeguato controllo glicemico.

Data la sua complessità, l'impatto sulla qualità di vita, il rischio ipoglicemico ad essa associato la terapia insulinica deve essere personalizzata sulla base delle necessità cliniche, della capacità di gestione e sullo stile di vita del paziente.

La terapia insulinica, anche in virtù della necessità di automonitoraggio glicemico, è la terapia più costosa fra le terapie ipoglicemizanti e la più impegnativa sia per il paziente che per il personale sanitario.

Di particolare importanza è la scelta del device per l'iniezione insulinica per il quale il paziente deve ricevere una istruzione adeguata che preveda periodiche verifiche e relativi rinforzi formativi e che rende il passaggio da un tipo di device ad un altro un momento particolarmente delicato nella impostazione della terapia.

#### *Utilizzo delle insuline basali*

Rispetto all'insulina umana NPH, gli analoghi basali offrono una maggiore garanzia di una efficace copertura delle 24 ore e comportano un minore rischio di ipoglicemia. (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A**)

Gli analoghi insulinici basali sono ugualmente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico. Esistono differenze nella farmacocinetica degli analoghi long-acting; in particolare solo detemir può essere somministrata BID.

Studi clinici di confronto e metanalisi di studi clinici suggeriscono che, rispetto a glargine, detemir è associato ad un minore incremento ponderale e, negli studi di confronto.

L'insulina degludec ha una durata d'azione di oltre 42 ore con una distribuzione uniforme dell'attività sulle 24 ore.

Il profilo farmacocinetico e farmacodinamico di degludec si traducono in una minor variabilità intrapaziente dell'effetto ipoglicemizante. Dai trial clinici registrativi e da studi di metanalisi risulta che l'utilizzo di degludec sia in pazienti di tipo 1 che di tipo 2 è associato ad una minor evenienza di ipoglicemie, in particolare notturne, rispetto a glargine. In particolare, stati condotti due studi clinici controllati, in doppio cieco, randomizzati, cross-over, treat-to-target, della durata di 64 settimane, in pazienti con almeno un fattore di rischio di ipoglicemia e con diabete mellito di tipo 1 (501 pazienti) o diabete mellito di tipo 2 (721 pazienti). I pazienti sono stati randomizzati o con Tresiba o con insulina glargine (100 unità/mL) seguito dal cross-over. Gli studi hanno stimato il tasso di ipoglicemia dopo il trattamento con Tresiba confrontato con insulina glargine (100 unità/mL).

Inoltre, si deve considerare una riduzione del 20% sulla dose precedente di insulina basale seguita da aggiustamenti posologici individuali

- nel trasferimento dall'insulina basale due volte al giorno a Tresiba
- nel trasferimento da insulina glargine (300 unità/ml) a Tresiba

Il profilo di PK e PD di degludec rendono inoltre di una maggior flessibilità di utilizzo.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Recentemente è stata resa disponibile una formulazione di insulina glargine concentrata (U300); rispetto alla glargine U100; la maggiore concentrazione di tale formulazione comporta un minor volume inoculato nel tessuto sottocutaneo con una riduzione di circa il 50% della superficie del precipitato. La conseguenza è un rilascio più graduale, costante e prolungato, un profilo farmacocinetico e farmacodinamico più piatto, e più uniformemente distribuito con una durata dell'effetto che può andare oltre le 24 ore.

Infatti, glargine U300 presenta differenti PK/PD con prolungamento dell'emivita come dimostrato dagli studi di clamp con maggior garanzia di copertura delle 24 ore. Negli studi registrativi tali differenze si sono tradotte in una riduzione della variabilità circadiana della glicemia, un minor numero di ipoglicemie ed in una maggior flessibilità nell'orario di somministrazione dell'insulina stessa rispetto al comparator glargine U100.

D'altro canto nel passaggio da una insulina basale a tale specialità si deve considerare che:

- il passaggio da insulina glargine 100UI/ml a 300U/ml può comportare la necessità di somministrare una dose più alta di quest'ultima (approssimativamente 10-18%) per raggiungere il target glicemico;
- il passaggio da insuline basali, diverse dalla glargine, somministrate 2 volte al giorno a glargine 300U/ml una volta al giorno comporta la necessità di somministrare una dose più bassa di quest'ultima pari a circa l'80% della dose totale di basale precedentemente somministrata;

#### *Utilizzo degli analoghi rapidi*

I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati sovrapponibili in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione e sostanzialmente la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. I tre analoghi differiscono per avvertenze d'uso e per la possibilità di utilizzo in sottopopolazioni particolari pertanto essi dovranno essere utilizzati in accordo a quanto presente nella scheda tecnica. **(Livello della prova: VI, Forza della raccomandazione: B).**

Recentemente è stata resa disponibile una formulazione concentrata di insulina Lispro (Lispro U200), che risulta bioequivalente alla Lispro U100, da cui derivano le indicazioni. L'utilizzo di U200 può offrire un guadagno in termini di ridotta quantità di insulina residua non utilizzata per ciascun device in soggetti che abbiano un consumo di almeno 20 UI/die di insulina pronta.

#### *Biosimilari dell'insulina*

E' recentemente entrato in commercio il biosimilare dell'insulina glargine. L'utilizzo di farmaci biosimilari costituisce una rilevante opportunità di ridurre il costo della terapia garantendo al paziente la stessa efficacia clinica del farmaco originatore.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Nella determina 434/2016, l'AIFA statuisce:

Per quanto concerne i farmaci biosimilari, infatti, l'identità del principio attivo e l'accertamento della biosimilarità rispetto al biologico di riferimento, compiuto dall'EMA in sede di rilascio AIC, assicurano che tra il biologico di riferimento e il corrispondente biosimilare non vi siano differenze cliniche rilevanti, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate. Conseguentemente, l'art. 15, comma 11 *ter*, non trova applicazione, sia in quanto la norma fa testuale riferimento all'"equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti diversi principi attivi", sia in quanto la valutazione della biosimilarità, che si fonda su uno specifico "esercizio di comparabilità" condotto a livello europeo dall'EMA seguendo i massimi standard scientifici, assorbe e rende superflua, ai fini della tutela della salute pubblica, ogni ulteriore valutazione in ordine alla sovrapponibilità di un biosimilare rispetto al biologico di riferimento.

E' importante ribadire che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva non è intaccata dall'articolo 15, comma 11 *ter*, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito con modificazioni nella Legge 7 agosto 2012, n. 135 e rimane prerogativa delle Regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

La Regione Marche ha in tal senso emanato disposizioni sull' utilizzo dei farmaci biosimilari (DGR 974/2014).

Il "position paper su farmaci biosimilari" dell'AIFA, cita testualmente "i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti naive", conseguentemente si ritiene opportuno emanare le seguenti indicazioni:

- a. il farmaco biologico originatore o biosimilare, a minor costo terapia, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente "naive", cioè mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato wash out, salvo diverso giudizio clinico; in caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali (si ricorda l'obbligo di segnalare tali tipologie di problematiche compilando la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa ADR), va garantito il ricorso ad altro farmaco biosimilare o al farmaco biologico originatore. In caso di interruzione o in caso in cui sia opportuno uno switch, alla ripresa della terapia, si dovrà utilizzare il biologico originatore o biosimilare, a minor costo terapia.
- b. qualora il Medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare, nel paziente "naive" il farmaco biologico originatore o biosimilare a minor costo terapia è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla Direzione Sanitaria una relazione dalla quale si evincano le motivazioni della scelta, secondo il modello Allegato B.

Tale relazione dovrà, contestualmente, essere trasmessa alla Farmacia Ospedaliera o Territoriale.

- c. deve essere garantito il principio della continuità terapeutica; pertanto, nei pazienti "non naive" al trattamento, il clinico prescrittore potrà continuare la terapia già iniziata.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera  
**1352**

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Il TAR Marche con sentenza N. 00759/2015 REG.PROV.COLL. N. 00712/2014 REG.RIC. ha stabilito che "L'indicazione preferenziale per i farmaci c.d. biosimilari obbedisce ad un criterio di buon senso (omissis). Per cui, in un equilibrato bilanciamento dei contrapposti interessi, è ragionevole stabilire che i farmaci meno costosi vanno prescritti in via preferenziale, fatta salva la libertà di scelta del medico prescrivente, al quale viene imposto un onere - quello di motivare la prescrizione del farmaco biologico originatore - che, oltre a non essere gravoso in assoluto, è posto al contrario a garanzia del medico stesso", parere ribadito dal Consiglio di Stato nel 2015.

#### **Raccomandazione 5: utilizzo dei biosimilari nel paziente naive alla terapia insulinica**

In accordo con quanto sopra citato, nei pazienti affetti da diabete tipo 2 naive alla terapia insulinica, andrà utilizzato il biosimilare o l'originator a minor costo ogni qualvolta il clinico decida sia necessario utilizzare l'insulina glargine per il miglioramento/raggiungimento di un buon equilibrio glicemico (**Livello della prova: I, Forza della raccomandazione: A**).

#### *Indicatore d'uso*

Percentuale di pazienti diabetici con prima prescrizione nell'anno corrente di insulina Glargine a minor costo sul totale dei pazienti con prima prescrizione di insulina glargine > 90%.

La possibilità di prescrizione di Originator è subordinata alla motivazione della stessa come da DGR 974/2014.

#### **Raccomandazione 5: switch fra originator e biosimilare**

Il problema dello switch da Originator a Biosimilare pone delle problematiche teoriche soprattutto perché:

- 1) L'AIFA stabilisce che la responsabilità della scelta ricade unicamente sul medico prescrivente.
- 2) Spesso non esiste un periodo di wash-out che consenta di considerare il paziente come naive al trattamento.
- 3) Non sono a tutt'oggi disponibili risultati di sorveglianza post-marketing.
- 4) Devono essere tenute in conto le problematiche legate al cambio di device.

Tuttavia, data la sostanziale sovrapposibilità dei profili di efficacia e sicurezza, dimostrato dall'esercizio di comparabilità effettuato per Abasaglar, il clinico può ritenersi sufficientemente garantito nell'utilizzo di quest'ultima anche in switch dall'Originator.

Pertanto, alla luce dei dati di efficacia su Abasaglar e del suo minor costo, si raccomanda che venga presa in considerazione la possibilità di switch fra il farmaco Originator ed il meno costoso Biosimilare. (**Livello della prova: 2, Forza della raccomandazione: B**); tuttavia in accordo con il principio della personalizzazione della terapia, la sostituibilità può essere decisa dal medico proscrittore tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente e dopo adeguata informazione resa al paziente circa il fatto che **"un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia..."** (Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari).



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

*Indicatore d'uso*

Percentuale di pazienti in terapia con Glargine Biosimilare sul totale di pazienti già in trattamento con glargine Originator.

**Raccomandazione 6**

Per quanto attiene i nuovi analoghi dell' insulina ad azione rapida o protratta concentrate (Lispro U200/ml e Glargine U300/ml), dato l' elevato rischio clinico di sovradosaggio, deve essere usato esclusivamente il device della forma farmaceutica ed è pertanto vietata la somministrazione tramite siringa. A tale scopo devono essere adeguatamente informati e formati il paziente ed il care-giver ed il personale sanitario ospedaliero.

**Note finali**

Essendo la prescrizione dei farmaci antidiabetici da parte del MMG spesso indotta dagli specialisti, è indispensabile che lo specialista si attenga alle raccomandazioni espresse nel presente documento. Qualora lo specialista decidesse prescrizioni al di fuori di dette raccomandazioni, è tenuto ad inviare al MMG una relazione che giustifichi tale scelta.

Le presenti raccomandazioni saranno oggetto di revisione periodica alla luce delle nuove acquisizioni in campo scientifico e dello sviluppo tecnologico farmaceutico.

**Tabella. Livelli di prova e forza delle raccomandazioni**

Livelli di prova / Prove di tipo	Livello delle raccomandazioni / Forza
<b>I</b> Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	<b>A</b> L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
<b>II</b> Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	<b>B</b> Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
<b>III</b> Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi	<b>C</b> Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
<b>IV</b> Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	<b>D</b> L'esecuzione della procedura non è raccomandata
<b>V</b> Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	<b>E</b> Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
<b>VI</b> Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida	





DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFIA

Abdul-Ghani MA et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 230-8.

ADA 2014 - American Diabetes Association. Standards for Medical Care in Diabetes. 2014; 37(Suppl 1): S14-S80. [http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S14](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14).

Aerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012 Dec 20;120(26):5111-17

Aguilar D et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4 : 53-8.

AHRQ 2011 - Agency for Healthcare Research and Quality. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No.

AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/155/644/>

AIFA: Comunicazione EMA sui medicinali a base di metformina (14/10/2016)

AIFA: Nota Informativa Importante sul rischio di chetoacidosi diabetica durante il trattamento con inibitori SGLT2. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aifa-nota-informativa-importante-sul-rischio-di-chetoacidosi-durante-trattamento-con-sglit2-inibitori>

AIFA 2010 - Agenzia Italiana del Farmaco. Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori. <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/incretine.pdf> (accesso 10 giugno 2013)

AIFA Position Paper "Farmaci biosimilari", 2013

American Heart Association and American Diabetes Association, Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 23: 2941-8.

Amori RE et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.

Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000557/WC500025250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf)

Aroda VR et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012; 34: 1247-58.e22



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Delibera  
1352

- Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete. AMD-SID, 2016.
- Atkins 2004 - Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490
- Bennett WL et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011; 154: 602-13.
- Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, Pollom RK, Prince MJ: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus(R)) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes Obes Metab 2015;17:726-733
- Bolli GB et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 251-7.
- Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2013; 15: 392-402.
- Chiquette E et al. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. Arch Intern Med 2004; 164: 2097-2104
- Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1. 13 December 2012. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/12/WC500136392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136392.pdf)
- Deacon CF et al. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 762-7.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 7-18.
- Declerck PJ. Biological and biosimilarsa review of the science and its implications. GaBI J 2012;1(1): 13-16
- Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (US). Draft guidance. Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs - general considerations.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

**1352**

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>. Published March 2014.

Degludec. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

DeVries JH, Gough SC, Kiljanski J, et al . Biosimilar insulins: a European perspective Diabetes Obesity and Metabolism 2015;17: 445-51

Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drug. FDA and EMA Assessment. N Engl J Med 2014; 370: 794-7.

EMA (2014). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). 2014. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp#Otherguidelinesrelevantforbiosimilars](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp#Otherguidelinesrelevantforbiosimilars)

EMA. EPAR summary for the public. Abasaglar insulin glargine. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002835/WC500175384.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002835/WC500175384.pdf)

Erdmann E et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care 2007; 30: 2773-8.

Fakhoury WK et al. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. Pharmacology 2010; 86: 44-57.

Ferrannini E et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. J Clin Invest 2014; 124: 499-508.

Frier BM et al. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. Diabetes Obes Metab 2013; 15: 978-86.

Gangji AS et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30: 389-94.

Garber AJ et al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 1498-507.

Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. Drugs 2000; 60: 333-343



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Haak T et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56-64.

Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Chang CL, Ilag LL. The efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jan 7. doi: 10.1111/dom.12628

Heinemann L, Khatami H, McKinnon R, Home P. An Overview of Current Regulatory Requirements for Approval of Biosimilar Insulins. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:510-26

Hollander P et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 30: 1976-87.

Horvath K et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005613

Humalog U200. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

<http://gabionline.net/Biosimilars/General/EMA-definitions-of-generics-and-biosimilars>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf)

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>

Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000088/WC500050332.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf)

Kosiborod et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors. *Circulation*. 2017 May 18. pii: CIRCULATIONAHA.117.029190.

10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190. [Ep

Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study.

Ilag LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, Konrad RJ, Ortmann RA, Pollom RK, Huster WJ, Zielonka JS, Prince MJ. Evaluation of Immunogenicity of LY2963016 Insulin Glargine Compared with Lantus® Insulin Glargine in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus or Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18: 159-168

Inzucchi SE 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



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

- Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–9.
- Levin D et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015; 58: 493-504
- Lewis JD et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-22.
- Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, Ferreira MM, Soon D, Zhang X: Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and European Union- and U.S.-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies *Diabetes Care* 2015; 38:2226-2233
- Liu SC et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.
- Loke YK et al. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 1: 32-9.
- Luzio S et al. A comparison of preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 269-275.997; 157: 1249-1255
- Mannucci E et al. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 53-9.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee.; LEADER Trial Investigators.. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
- McIntosh B et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011; 5: e35-48.
- Monami M et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 196-203.
- Monami M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta- analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 224-35.
- Monami M et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 672658.
- Monami M et al. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 457-466



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

- Monami M et al. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 184-9.
- Morgan CL et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4605-4612
- Neal B. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM*, 12 June 2017
- Neumann A et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55: 1953-62.
- NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000258/WC500030372.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf)
- Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations--a cause for concern? *Diabetes Technol Ther* 2012;14:989-96
- Owens RA, Kahl SD, Ruan X, Zhang C, Farmen MW, Moyers JS, Michael MD. The In Vitro Pharmacology of LY IGlargin (LY2963016): A New Insulin Glargine Product. *Diabetes*, 2015 64 (supplement 1):A235-A382; 1033P
- Phung OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303: 1410-8.
- Raskin P et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal- bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 542-8.
- Ratner RE et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 175-84.
- Rodbard HW et al.; the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013; 30: 1298-304.
- Rosenstock J et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-16.
- Rosenstock J et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-5.
- Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, Huster WJ, Prince MJ: Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus(R)) in patients with



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

type 2 diabetes who were insulin-naive or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:734-741

Scherthaner G et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535-42.

Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8(5): 405-18.

Scirica BM et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26.

Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 249-72.

Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars: an overview. *Biosimilars* 2011;1: 1-11

Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide ana-logues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5; (10):CD006423

Tessier D et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994; 11: 974-80.

Turner RC et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281: 2005-12.

Toujeo. Riassunto delle caratteristiche del prodotto

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65

Lipska KJ et al. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-7.

Van de Laar FA et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Apr 18; (2)

Vasilakou D et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-74.

Vilsbøll T et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.



## DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Delibera

1352

ADUNANZA N. \_\_\_\_\_ LEGISLATURA N. \_\_\_\_\_

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):323-34.

Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood. 2014 Nov 20;124(22):3191-96

White WB et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369 (14): 1327-35.

Yee HS, Fong NT. A review of the safety and efficacy of acarbose in diabetes mellitus. Pharmacotherapy 1996; 16: 792-805.

Zhang Q, Dou J, Lu J. Combi-national therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses. Diabetes Res Clin Pract 2014;105(3):313-21

Zinman B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care 2012; 35: 2464-71.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373(22):2117-28

Zoungas 2010 - Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363(15):1410-8