

**COMMISSIONE REGIONALE  
APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA - CRAT**

**VERBALE RIUNIONE**

**RIUNIONE DEL 7 Marzo 2017**

**INIZIO: ORE 14,00**

**TERMINE: ORE 20,00**

**I. Ordine del giorno**

Riunione convocata dal Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria, con nota inviata via email il 20/02/17, alle ore 14,00 del 7 marzo, presso l'Aula Biblioteca VI° piano del Palazzo Rossini – Regione Marche – Ancona, con il seguente ordine del giorno:

- 1. Approvazione verbale del 24-01-2017;**
- 2. Comunicazione decreto di modifica composizione CRAT;**
- 3. Valutazione farmaci (file allegato);**
- 4. Resoconto attività dei seguenti Gruppi di Lavoro:**
  - **GdL farmaci del diabete,**
  - **GdL farmaci R03,**
  - **GdL immunoglobuline sottocute;**
- 5. Varie ed eventuali.**

**II. Presenti**

## Tabella con le presenze e assenze

	<b>Componenti</b>	<b>Funzioni</b>	
1	Dott. Francesco Di Stanislao	Direttore ARS Marche	PRESENTE
2	Dott. Giorgio Amadio	Infettivologo AV4	PRESENTE
3	Dott. Roberto Antonicelli	Cardiologo INRCA	ASSENTE
4	Dott. Stefano Bianchi	Farmacista A.O. Marche Nord	PRESENTE
5	Dott. Massimo Boemi	Endocrinologo INRCA	PRESENTE
6	Dott. Marco Candela	Internista AV2	PRESENTE
7	Dott. Riccardo Centurioni	Ematologo AV3	PRESENTE
8	Dott. Antonio Cherubini	Geriatra INRCA	PRESENTE
9	Dott. Marco Dolci	PLS	PRESENTE
10	Dott. Marco Fabretti	MMG	PRESENTE
11	Dott. Massimo Fioretti	Farmacista AV4	ASSENTE
12	Dott.ssa Eleonora Guerrini	Nefrologa AV2	PRESENTE
13	Dott. Giovanni Guidi	Direttore Distretto San. AV1	PRESENTE
14	Dott. Isidoro Mazzoni	Farmacista AV5	PRESENTE
15	Dott. Vincenzo Moretti	Farmacista AOUAN	PRESENTE
16	Dott. Paolo Pedrolli	Psichiatra AV2	PRESENTE
17	Dott.ssa Anna Maria Resta	Farmacista AV1	PRESENTE
18	Dott. Luigi Patregnani	PF / AF ARS Marche	ASSENTE
19	Dott. Umberto Torresi	Oncologo AV3	PRESENTE
20	Dott. Alberto Tubaldi	Pneumologo AV3	PRESENTE
21	Dott.ssa Daniela Zavalloni	Farmacista CRFV ARS Marche	PRESENTE

### **III. Attività previste all'OdG**

#### **1. Approvazione verbale del 24-01-2017**

La CRAT approva all'unanimità il verbale della riunione tenutasi il 24 gennaio 2017.

#### **2. Comunicazione decreto di modifica composizione CRAT**

La CRAT è stata informata sul decreto n.15/ARS del 22 febbraio 2017 di modifica della composizione, a seguito di decadenza automatica di alcuni componenti per assenze superiori al 50% nelle riunioni tenutesi durante il 2016, secondo quanto stabilito dalla DGR n. 884/14.

Si provvederà con prossimo decreto alla sostituzione dei componenti decaduti.

### **3. Valutazione farmaci.**

In allegato le decisioni assunte dalla CRAT.

La CRAT si è avvalsa di un esperto esterno, il Dott. Pietro Martorano, Dirigente Medico della SOSD Neuroanestesia e TIPO dell'A.O.U. O.R. di Ancona per la valutazione del nuovo farmaco Zalviso®.

### **4. Resoconto attività dei seguenti Gruppi di Lavoro:**

- **GdL farmaci del diabete,**
- **GdL farmaci R03,**
- **GdL immunoglobuline sottocute**

La CRAT ha approvato all'unanimità il documento (in allegato) redatto dal GdL farmaci del diabete, avente per oggetto "Raccomandazioni per l'uso appropriato dei farmaci per la cura del diabete di tipo 2", previa l'aggiunta di una raccomandazione riguardante la modalità di somministrazione dei nuovi analoghi dell'insulina concentrati, da effettuarsi esclusivamente mediante apposito device.

Si provvederà alla formalizzazione del documento con atto della Regione.

Il GdL farmaci R03 ha prodotto un documento avente per oggetto "Considerazioni relative alla terapia farmacologica inalatoria BPCO e asma bronchiale" che deve essere sottoposto alla revisione da parte dei componenti della CRAT. La Segreteria Scientifica ha altresì proposto, per la realizzazione di tale documento, l'approfondimento degli aspetti epidemiologici e di farmacoutilizzazione relativi alle due patologie respiratorie.

Il GdL delle immunoglobuline sottocute ha prodotto un documento che deve essere revisionato dai componenti CRAT e, ha proposto l'inserimento delle due immunoglobuline

oggetto di discussione nell'ordine del giorno, dietro redazione di un PT dedicato (in allegato), predisposto dal gruppo stesso. L'adozione del PT, approvata all'unanimità dalla CRAT, verrà formalizzata con atto del Direttore dell'ARS, nonché presidente della Commissione medesima.

#### **5. Varie ed eventuali**

La segreteria scientifica ha informato i componenti della Commissione relativamente al fatto che la riunione tenutasi il 7 marzo è la prima delle riunioni programmate per la procedura di accreditamento ECM per l'anno 2017.

#### **IV. Considerazioni conclusive**

- Il presente verbale sarà approvato nel corso della prossima riunione;
- La CRAT si riunirà il giorno 9 maggio 2017, seguirà la convocazione ufficiale.

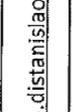
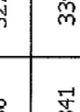
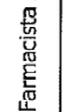
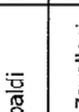
#### **Note aggiuntive**

La segreteria scientifica provvederà a trasmettere ai componenti della Commissione il documento prodotto dal GdL farmaci R03 e gli approfondimenti opportuni, appena saranno disponibili.

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE	NOTE	DECISIONE DELLA COMMISSIONE
IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI PER INF. EXTRAVASCOLARE	HIZENTRA	LA RIMBORSABILITA' SSR SARA' SUBORDINATA ALLA COMPILAZIONE DI PT REGIONALE	INSERIMENTO IN PTOR
SIMIOCTOCOG ALFA (FATTORE VIII DELLA COAGULAZIONE UMANO)	NUWIQ	PT	INSERIMENTO IN PTOR
IMMUNOGLOBULINA UMANA 10% (SClg)	HYQVIA	LA RIMBORSABILITA' SSR SARA' SUBORDINATA ALLA COMPILAZIONE DI PT REGIONALE	INSERIMENTO IN PTOR
EVEROLIMUS	VOTUBIA	SI RIMANDA LA DISCUSSIONE	SOSPENSIONE TEMPORANEA DEL PARERE
EVOLOCUMAB	REPATHA	REGISTRO AIFA	INSERIMENTO IN PTOR
APREMILAST	OTEZLA	LA RIMBORSABILITA' SSR E' LIMITATA ALL'ARTRITE PSORIASICA ED E' STRETTAMENTE SUBORDINATA ALLA COMPILAZIONE DEL PT	INSERIMENTO IN PTOR
OCTOCOG ALFA	KOVALTRY		INSERIMENTO IN PTOR
ELVITEGRAVIR/ COBICISTAT/ EMTRICITABINA/ TENOFOVIR ALAFENAMIDE	GENVOJA	LA PRESCRIZIONE DI STRIBILD POTRA' ESSERE EFFETTUATA FINO AD ESAURIMENTO SCORTE	INSERIMENTO IN PTOR ED ESCLUSIONE DI STRIBILD
INSULINA GLARGINE	TOUJEO	OPERATORI SANITARI E PAZIENTI DEVONO ESSERE ISTRUITI SULLA MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE, DA EFFETTUARE ESCLUSIVAMENTE CON DEVICE DEDICATO (E' VIETATO L'USO DI SIRINGHE)	INSERIMENTO IN PTOR
ELBASVIR/ GRAZOPREVIR	ZEPATIER	REGISTRO AIFA E REQUISITO INNOVATIVITA'	INSERIMENTO IN PTOR

SUFENTANIL CITRATO	<b>ZALVISO</b>	SI RIMANDA LA DISCUSSIONE PER ULTERIORE APPROFONDIMENTO	<b>SOSPENSIONE TEMPORANEA DEL PARERE</b>
SACUBITRIL/VALSARTAN	<b>ENTRESTO</b>	PT AIFA E REQUISITO INNOVATIVITA' POTENZIALE	<b>INSERIMENTO IN PTOR</b>
IDARUCIZUMAB	<b>PRAXBIND</b>	SI RIMANDA LA DISCUSSIONE	<b>SOSPENSIONE TEMPORANEA DEL PARERE</b>
NIVOLUMAB (NSCLC E RENE)	<b>OPDIVO (G.U. n.43 del 21/02/17)</b>	REGISTRO AIFA E REQUISITO INNOVATIVITA'	<b>INSERIMENTO IN PTOR</b>

**1° GRUPPO**

		<p style="text-align: center;"><b>CRAT</b></p>							
QUALIFICA	NOME E COGNOME	AZIENDA	TELEFONO	CELLULARE	MAIL	FIRMA			
Presidente	Dott. Francesco Di Stanislao	Direttore ARS Marche	0718064057		francesco.distanislao@regione.marche.it	 04/03/17			
Componente	Dott. Massimo Boemi	Endocrinologo INRCA	0718003577	3332492796	m.boemi@inrca.it				
Componente	Dott. Marco Candela	Internista AV2	0732707235	3398322859	marco.candela@sanita.marche.it				
Componente	Dott. Marco Fabretti	MMG	0712070636	327 5766150	fabretti.marco@gmail.com				
Componente	Dott. Massimo Fioretti	Farmacista AV4	07346252841	3398596655	massimo.fioretti@sanita.marche.it				
Componente	Dott.ssa Eleonora Guerrini	Nefrologa AV2		3386197067	eleonora.guerrini@sanita.marche.it				
Componente	Dott. Vincenzo Moretti	Farmacista AQUAN	0715964583	33959373557	vincenzo.moretti@ospedaliruniti.marche.it				
Componente	Dott.ssa Anna Maria Resta	Farmacista AV1	0721882756	338 6897824	anna.resta@sanita.marche.it				
Componente	Dott. Alberto Tubaldi	Pneumologo AV3	07332572314	3406879507	alberto.tubaldi@sanita.marche.it				
Segreteria Scientifica	Dott.ssa Daniela Zavalloni	Farmacista CRFV ARS Marche	071 8064141	3347834754	daniela.zavalloni@regione.marche.it				

11° GRUPPO

		CRAT					RIUNIONE DEL	
QUALIFICA	NOME E COGNOME	AZIENDA	TELEFONO	CELLULARE	MAIL	07/03/17 FIRMA		
Componente	Dott. Giorgio Amadio	Infettivologo AV4	07346252306	3381802145	<a href="mailto:giorgio.amadio@sanita.marche.it">giorgio.amadio@sanita.marche.it</a>			
Componente	Dott. Roberto Antonicelli	Cardiologo INRCA	07180003450	3387660855	<a href="mailto:r.antonicelli@inrca.it">r.antonicelli@inrca.it</a>			
Componente	Dott. Stefano Bianchi	Farmacista A.O. Marche Nord	0721365009	3391326435	<a href="mailto:stefano.bianchi@ospedalimarchenord.it">stefano.bianchi@ospedalimarchenord.it</a>			
Componente	Dott. Riccardo Centurioni	Ematologo AV3	0733823267	3459058591	<a href="mailto:ricentu@tin.it">ricentu@tin.it</a>			
Componente	Dott. Antonio Cherubini	Geriatra INRCA	0718003284	3479545439	<a href="mailto:a.cherubini@inrca.it">a.cherubini@inrca.it</a>			
Componente	Dott. Marco Dolci	PLS	0733771734	335 6683192	<a href="mailto:marc.dolci@tiscali.it">marc.dolci@tiscali.it</a>			
Componente	Dott. Giovanni Guidi	Direttore Distretto San. AV1	0721882800	338 4853949	<a href="mailto:giovanni.guidi@sanita.marche.it">giovanni.guidi@sanita.marche.it</a>			
Componente	Dott. Isidoro Mazzoni	Farmacista AV5	0736358358	339 6229445	<a href="mailto:isidoro.mazzoni@sanita.marche.it">isidoro.mazzoni@sanita.marche.it</a>			
Componente	Dott. Paolo Pedrolli	Psichiatra AV2	07179092292	3398224573	<a href="mailto:paolo.pedrolli@sanita.marche.it">paolo.pedrolli@sanita.marche.it</a>			
Componente	Dott. Umberto Torresi	Oncologo AV3		3383762398	<a href="mailto:umberto.torresi@sanita.marche.it">umberto.torresi@sanita.marche.it</a>			
Componente	Dott. Luigi Patregnani	PF / Af ARS Marche	0718064082	3476296006	<a href="mailto:luigi.patregnani@regione.marche.it">luigi.patregnani@regione.marche.it</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 come individuati ed autorizzati dalla Regione Marche
- 2) è 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.

- 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 la sottocommissione propone l'avvio di un progetto per l'inserimento dei piani terapeutici sul gestionale Mystar utilizzato dalla rete diabetologica regionale, anche al fine di consentire un monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva.
- 9) La sottocommissione 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 far gli operatori sanitari

#### **Premessa**

Nella formulazione delle presenti raccomandazioni la sottocommissione si è basata 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 possano 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 – all pag 37/41); di quest'ultimo documento vengono inoltre riportate, in quanto condivise le valutazioni sui diversi proicipi 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 201 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”.*

OBIETTIVI GLICEMICI	
<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>	<i>Livello della Prova I, forza della Raccomandazione A</i>
<i>Il trattamento dell' iperglicemia 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>	<i>Livello della prova I, forza della raccomandazione B</i>
<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>	<i>Livello della prova III forza della raccomandazione B</i>
<i>Obiettivi Glicemici più stringenti (HbA1c <math>\leq</math> 48 mmol/ mol (<math>\leq</math> 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>	<i>Livello della prova III forza della raccomandazione C</i>
<i>Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA1c <math>\leq</math> 64 mmol/ mol (<math>\leq</math> 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>	<i>Livello della prova VI forza della raccomandazione B</i>

<i>Il rischio di ipoglicemia deve essere considerato nella valutazione del target glicemico ottimale per il paziente</i>	<i>Livello della prova III forza della raccomandazione B</i>
--	--

***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 i 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 (iperghlicemia 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 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 ad effettuarla 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.

## **Considerazioni sui principi attivi**

### **Metformina**

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 all'uso di metformina in pazienti con scompenso cardiaco. Pur limitandosi la prescrivibilità ai casi di cui sopra, tuttavia, studi osservazionali suggeriscono che tale controindicazione sia giustificata solo nelle situazioni di scompenso in atto oppure quando è molto elevato il rischio di scompenso cardiaco o di insufficienza respiratoria severa con conseguenti ipossia e acidosi. **(Livello della prova: III, Forza della raccomandazione: C)**

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

Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, sulfoniluree, acarbiosio, 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 (vd tabella 3)**

#### **Glinidi**

Repaglinide non ha alcuna caratteristica per essere considerata un'alternativa alle sulfoniluree gravata da minori 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'acarbosio 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'acarbosio, 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.

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) ed 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 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.** Non è noto, essendo gli analoghi studi per dapa e canagliflozin in corso, se tale effetto sia da considerare o meno un effetto di classe.

L' utilizzo di queste molecole deve tuttavia essere tuttavia 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								+

**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	In corso di trattamento con sulfaniluree può comparire ipoglicemia. In alcuni casi può essere grave e

		Inibitore SGLT2 Pioglitazone	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 morbilità 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) Pioglitazone (uso cautelativo nei pazienti)	Acarbosio Inibitore DPP-4	Sulfonilurea/Glinide

	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 <sup>°°</sup> 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><sup>°</sup>Quanto 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><sup>°°</sup>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

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 (sulfaniluree, glitazoni, glinidi, acarbose) dovrebbero essere utilizzati nella maggior parte dei casi.

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)**

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 ipoglicemizzanti 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, degludec ha dimostrato rispetto a glargine un minore rischio di ipoglicemia, soprattutto notturna.

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

#### *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)**

#### *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.

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.

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 prescrittore, 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 qual volta 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*

6. 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 proscrittore
- 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).

##### *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.

Allegato

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

<b>Livelli di prova / Prove di tipo</b>	<b>Livello delle raccomandazioni / Forza</b>
<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	

## 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 Re-search 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. Rock-ville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. [http:// www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/ products/155/644/](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/155/644/)

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

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 biosimilarity 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.

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

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

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

<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)

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 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.

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

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

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 IGLar (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 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

Schernthaner 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.

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.

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

AIFA SGLT-2i - 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-SGLT2-inibitori>



