

Italian Health Policy Brief

Le incretine: Technology Assessment e Farmacoutilizzazione

CONTESTO

Il diabete di tipo 2 rappresenta la forma di diabete più comune ed è il risultato di difetti di secrezione insulinica e di fenomeni di insulino-resistenza che portano a uno scompenso del controllo glicemico. Ancora oggi, l'eziologia esatta di questo tipo di diabete è sconosciuta; predisposizione genetica e ambiente esercitano ruoli importanti, variabili da individuo a individuo. [1]. Tipicamente non vi è assoluto bisogno di insulina, quantunque frequentemente, per brevi periodi o permanentemente in seguito a esaurimento beta-cellulare, si rende necessaria la terapia insulinica per il controllo delle alterazioni metaboliche [2,3]. L'età mediana alla diagnosi è nel sesto decennio di vita [1,4] e in Italia dalla fine del secolo scorso a oggi la prevalenza di diabete noto è passata dal 2,5% fino a superare il 5% [5-8]. Su base nazionale questo dato indica che i diabetici noti in Italia sono circa 3 milioni, ma è possibile stimare che esista un diabetico non diagnosticato ogni due diabetici noti [4,5] portando così la stima totale a circa 4,5 milioni di pazienti, di cui 1,5 non diagnosticati [9].

In Italia si stima che il diabete assorba oltre il 7% della spesa sanitaria complessiva, corrispondente a oltre 3.00 per paziente euro all'anno. Questa cifra, rapportata a tutta la popolazione diabetica, si traduce in un costo

complessivo di oltre 5 miliardi di euro. Più della metà della spesa (59,8%) è da attribuire ai ricoveri ospedalieri. L'enorme impatto economico delle complicanze è evidente: fatto pari a 1 il costo del paziente privo di complicanze, tale costo raddoppia all'insorgenza di ogni successiva complicanza [10] (Figura 1).

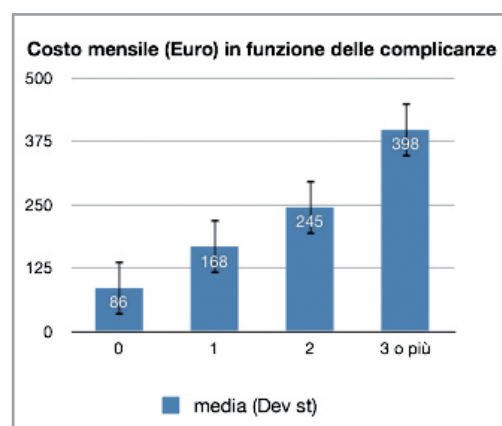


Figura 1. Relazione tra costo sanitario e complicanze nei soggetti diabetici. Adattata da "Cristiani M, Scalone L, Cortesi PA et al. Costo della gestione dei soggetti diabetici. In Mantovani LG. Health Technology Assessment: principi, concetti, strumenti operativi. Milano, Edizioni 24ore. 2011.

Il diabete infatti genera costi essenzialmente in virtù della insorgenza di complicanze acute e, principalmente, croniche. Le complicanze acute sono più frequenti nel dia-

bete tipo 1 e sono in relazione alla carenza pressoché totale di insulina. Nel diabete tipo 2 le complicanze acute sono piuttosto rare, mentre sono molto frequenti le complicanze croniche che riguardano diversi organi e tessuti, tra cui gli occhi, i reni, il cuore, i vasi sanguigni e i nervi periferici.

IL PESO DELLE COMPLICANZE

La retinopatia diabetica è un danno a carico dei piccoli vasi sanguigni che irrorano la retina, con perdita delle facoltà visive. Inoltre, le persone diabetiche hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie oculari come glaucoma e cataratta.

La nefropatia diabetica è una riduzione progressiva della funzione di filtro del rene che, se non trattata, può condurre all'insufficienza renale fino alla necessità di dialisi e/o trapianto del rene.

Il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari è da 2 a 4 volte più alto nelle persone con diabete che nel resto della popolazione causando, nei Paesi industrializzati, oltre il 50% delle morti per diabete. Questo induce a considerare il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico pari a quello assegnato a un paziente che ha avuto un evento cardiovascolare.

La neuropatia diabetica è una delle complicazioni più frequenti e secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità si manifesta a livelli diversi nel 50% dei diabetici. Può causare perdita di sensibilità, dolore di diversa intensità e danni agli arti, con necessità di amputazione nei casi più gravi. Può comportare disfunzioni del cuore, degli occhi, dello stomaco ed è una delle principali cause di impotenza maschile.

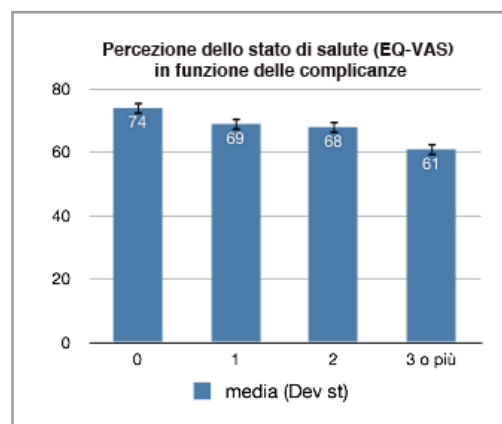
Le modificazioni della struttura dei vasi sanguigni e dei nervi, note col nome di piede diabetico, possono causare ulcera- zioni e problemi a livello degli arti inferiori, soprattutto del piede, a causa dei carichi che sopporta. Questo può rendere necessaria l'amputazione degli arti e statisticamente costituisce la prima causa di

amputazione degli arti inferiori di origine non traumatica.

Tra le complicanze acute vale la pena ricordare le ipoglicemie gravi. In questi casi il paziente può andare incontro a coma chetoacidotico, dovuto ad accumulo di prodotti del metabolismo alterato, i chetoni, che causano perdita di coscienza, disidratazione e gravi alterazioni ematiche.

Considerando i trend di crescita e il fatto che queste valutazioni si sono basate su una prevalenza storicamente stimata del diabete del 3-4% (a fronte di un 5% attuale), è verosimile che i costi reali siano sostanzialmente più elevati e che continueranno a crescere a un ritmo impressionante nei prossimi anni, a meno che non vengano implementate strategie preventive e terapeutiche efficaci (Figura 2).

Figura 2. Relazione tra Stato di salute e



complicanze nei soggetti diabetici. Adattata da "Cristiani M, Scalone L, Cortesi PA et al. Misurazione dello stato di salute percepito dai pazienti diabetici. In Mantovani LG. Health Technology Assessment: principi, concetti, strumenti operativi. Milano, Edizioni 24ore. 2011.

LA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE

Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) e lo UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) hanno dimostrato che il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA1c 7%, 1% circa al di

Esito	all'1% di riduzione della HbA1c	Significatività statistica
Esiti aggregati		
Qualunque esito diabete-correlato	21	P<0,0001
Mortalità correlata al diabete	21	P<0,0001
Mortalità totale	14	P<0,0001
Infarto acuto del miocardio	12	P<0,0001
Ictus	12	P=0,035
Malattie vascolari periferiche	43	P<0,0001
Malattie microvascolari	37	P<0,0001
Esiti singoli		
Insufficienza cardiaca	16	P=0,016
Estrazione di cataratta	19	P<0,0001

Figura 3. relazione tra riduzione della HbA1c e riduzione del rischio di eventi. Adattata da [16].

sopra del range di normalità) è associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e cardiovascolari [11-16]. Figura 3.

Per molti diabetici è difficile raggiungere e mantenere gli obiettivi terapeutici prefissati (HbA1c < 7 %) con i soli cambiamenti nella dieta e l'aumento della attività fisica. Se non si ottengono gli effetti desiderati in un periodo di 2-3 mesi, si rende necessario instaurare un trattamento con antidiabetici orali e, più tardi, anche con insulina al fine di ottenere un adeguato controllo dei livelli ematici di glucosio. I trattamenti orali sono riservati ai pazienti che conservano una certa capacità di produrre insulina così da influenzare, in vari modi, la sensibilità all'insulina e/o la sua secrezione.

Il trattamento con insulina invece è indicato per uno stadio più avanzato quando cioè la capacità di produzione di insulina si è deteriorata al punto che i trattamenti orali non sono più in grado di mantenere i livelli di glucosio a un livello appropriato. Gli obiettivi generali del trattamento del diabete di tipo 2 sono quelli di liberare i pazienti dai sintomi, di ridurre il rischio di complicanze e di ottenere e conservare una qualità di vita soddisfacente.

Il Diabete di tipo 2 infatti può essere causa di grande sofferenza e disagio poiché la ma-

lattia conduce a notevoli restrizioni dello stile di vita e a importante compromissione della salute dei pazienti, inducendo così un pesante effetto negativo sulla qualità di vita che si incrementa all'aggravarsi e al progredire della patologia [17]. Diventa perciò condizione necessaria, anche se non sufficiente, che i livelli di glucosio nel sangue siano mantenuti a un livello adeguato, oltre che tenere sotto controllo la pressione arteriosa ed i livelli di lipidi nel sangue.

Il tipo di trattamento da iniziare dipende, tra le varie cose, dall'età, dal peso, da malattie concomitanti, da eventi collaterali e da quali effetti i trattamenti selezionati producono (per esempio l'incremento di peso provocato da molti farmaci).

La gran parte dei soggetti che necessita di terapia farmacologica inizia con metformina e, quando questa non è più sufficiente per mantenere sotto controllo la glicemia, vengono usati altri antidiabetici orali quali sulfaniluree (SU), tiazolidinedioni (TZD) ed incretine. Queste ultime rappresentano la principale innovazione terapeutica apparsa nell'ultimo decennio nella terapia del diabete ed aggiungono munizioni importanti all'armamentario necessario alla gestione del soggetto diabetico. Questi nuovi farmaci (incretino-mimetici ed inibitori della dipeptidil-peptidasi-4) agiscono attraverso un meccanismo totalmente innova-

tivo, o mimando la secrezione di glucagon-like peptide-1 (GLP-1) o inibendo la degradazione del GLP-1 endogeno, prodotto in modo insufficiente nel diabete tipo 2. L'aumento dei livelli circolanti di GLP-1 o analogo, realizzato dal trattamento farmacologico, aumenta la secrezione di insulina da parte delle beta-cellule, sopprime la secrezione di glucagone, elevata nel diabete tipo 2 (che contribuisce al mantenimento dell'iperglicemia), senza sopprimere la risposta del glucagone all'ipoglicemia (fattore protettivo in condizioni di bassi livelli glicemici). Infine, in modo variabile, si produce un rallentamento dello svuotamento gastrico e dell'afflusso di carboidrati in circolo nella fase postprandiale.

LE INCRETINE: VALUTAZIONI DI TECHNOLOGY ASSESMENT ED UTILIZZO

Le incretine sono disponibili in Italia dal 2008 e sottoposte a monitoraggio mediante apposito registro. Infatti, al momento in cui una tecnologia diviene disponibile siamo in grado di rispondere ad alcune domande: che cosa è? Quanto è efficace quando usata in condizioni ideali? Quanto è rischiosa o sicura in condizioni ideali? Al fine di prendere decisioni razionali di politica sanitaria, vi sono anche altre domande che vanno poste: quanto è sicura/rischiosa la tecnologia quando è usata nella comune pratica? Da chi viene utilizzata? Quanto viene utilizzata? Come viene utilizzata? Quali effetti permette di ottenere nella pratica clinica? Quanto costano l'utilizzo, il non utilizzo, l'utilizzo improprio della tecnologia? Qual è il rapporto tra costi ed effetti nella comune pratica clinica? L'health technology assessment (HTA) o valutazione delle tecnologie sanitaria, è uno strumento finalizzato a: 1. Informare in modo sistematico e razionale le scelte di politica sanitaria. 2. Gestire l'incertezza insita in tali scelte attraverso la condivisione della conoscenza tra diversi professionisti e l'individuazione

di aree sensibili verso cui indirizzare la ricerca futura. 3. Assistere nel concreto il policy maker nell'atto di destinare le risorse là dove producano maggior beneficio (sanitario, economico, sociale) per i singoli individui e per la società nel suo complesso. HTA è la complessiva e sistematica valutazione multidisciplinare e multiprofessionale delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche provocate in modo diretto e indiretto, nel breve e nel lungo periodo, dalle tecnologie sanitarie esistenti e da quelle di nuova introduzione.

L'attività di HTA è considerata il ponte tra la ricerca e la politica sanitaria, o, più precisamente, una forma di ricerca (secondaria) che utilizza ed assembla in modo sistematico informazioni provenienti da ricerche originali (ricerche primarie) al fine di permettere ai decision makers di prendere decisioni informate e condivise sulla adozione di tecnologie sanitarie.

Un HTA non riguarda genericamente una tecnologia in sé, ma l'utilizzo che della tecnologia stessa viene fatto quale parte di un intervento complesso per la prevenzione, la diagnosi, la cura o la riabilitazione di individui affetti da una malattia o a rischio di svilupparla: in breve, un HTA si occupa di valutare il contributo di una tecnologia, in assoluto ed in relazione ad altre tecnologie disponibili, quando calata/e in un processo assistenziale.

Per calare il discorso nella valutazione delle incretine, esistono diverse agenzie di technology assessment che hanno valutato, inclusi il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) di Inghilterra e Galles e lo scozzese Scottish Medicine Consortium (SMC), veri e propri punti di riferimento in quest'ambito per il rigore metodologico (le valutazioni sono disponibili ai seguenti url <http://www.scottishmedicines.org.uk> e www.nice.org.uk digitando i nomi dei principi attivi). Entrambe le agenzie hanno raccomandato l'uso delle incretine secondo appropriatezza nel percorso terapeutico dei pazienti con diabete di tipo 2. Nel concreto, la formula "secondo appropriatezza" si realizza per quegli stessi

pazienti e per quelle medesime indicazioni per cui anche in Italia le incretine sono rimborsate. Proprio relativamente al rimborso in Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco ha istituito un registro per il monitoraggio intensivo delle incretine. Al momento (Agosto 2010) in cui il registro è stato reso non più obbligatorio per exenatide, sitagliptin e vildagliptin il numero di pazienti inseriti era di circa 75.000. Durante quell'anno, in base ai dati del rapporto OsMED 2010 la terapia con incretine ha generato una spesa di circa 0,76 Euro per abitante, pari a circa 45 milioni di Euro. Sempre analizzando il rapporto OsMED dei primi nove mesi del 2011, risulta una spesa di 0,9 Euro per abitante, che riferita all'intero anno permette una stima conservativa di 1,2 Euro, corrispondente, per un Paese di 60 milioni di abitanti circa a 72 milioni di Euro, con un numero di pazienti in trattamento stimabile (in modo conservativo, in quanto il registro non è più obbligatorio per le specialità medicinali contenenti sitagliptin, vildagliptin, exenatide) in circa 120.000 pazienti (tutti i dati forniti sono accessibili ai seguenti url: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/contenuto/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia>

e <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it/>). Attualmente il registro AIFA riporta circa 150.000 pazienti inseriti: (stima conservativa vista la obbligatorietà parziale del registro). Questo dato è comunque coerente con ricerche di mercato internazionali dalle quali emerge che in Italia durante il 2011 sono stati trattati con incretine circa 150-160 mila pazienti, mentre nel Regno Unito nello stesso periodo i pazienti in trattamento sono stati circa 230.000, un numero circa 1,5 volte superiore a quello Italiano. Questo comporta che il trattamento dei 150-160 mila pazienti Italiani attualmente in trattamento -appropriato come da registro e piano terapeutico- dovrebbe generare una spesa di almeno 100 milioni di Euro per l'anno in corso, anche sotto l'ipotesi eroicamente conservativa che il numero di pazienti rimanga costante (figura 4). Quanto questa ipotesi sia comunque molto conservativa ce lo indicano sia la crescita del 40-50% nel numero di pazienti registrata negli anni passati, sia la differenza nell'uso rispetto ad altri Paesi, ad es. il Regno Unito

Parametro d'uso delle incretine	Spesa pro capite (Euro) ¹	Popolazione Italiana (milioni di abitanti)	Pazienti in trattamento ²	Spesa complessiva stimata (milioni di Euro) ³	Costo annuo medio per paziente (Euro) ⁴
Come da Osmed 2010	0,76	60	75.000	45	600
Come da Osmed -2011	1,2	60	120.000	72	600
Come da registro AIFA al 01 maggio 2012	--	60	160.000	96	600
Come attualmente in Regno Unito	--	60	230.000	138	600
Note	¹ Fonte rapporti Osmed 2010 e primi 9 mesi 2011		² stime sulla base del registro AIFA e ricerche di mercato	³ Osmed e ricerche di mercato	⁴ Stime sulla base di dati osmed e registro AIFA

INCRETINE: UNA SPESA APPROPRIATA?

Quali sono i risultati a fronte di questi investimenti in farmaci? I risultati del registro AIFA sui primi 75.000 pazienti documenta una diminuzione media della HbA1c di quasi l'1%. Nell'attesa che vengano resi pubblici anche i dati relativi agli altri farmaci (liraglutide e saxagliptin) sottoposti a monitoraggio, è lecito domandarsi a cosa corrisponda questa riduzione in termini di salute? Ad esempio lo studio UKPDS (UKPDS35) indica come ad una riduzione dell'1% della HbA1c corrisponda una riduzione del rischio relativo misurato attraverso l'hazard ratio 1) del 21% della mortalità diabete-correlata, 2) del 14% della mortalità totale, 3) del 21% della probabilità di sviluppare complicanze di qualunque tipo, 4) del 12% di sviluppare un ictus, 5) del 16% di sviluppare insufficienza cardiaca etc. come da figura 3 [16]. E' verosimile che la terapia con farmaci che nella pratica clinica mostrano questa efficacia nel controllo glicemico sia un ottimo investimento in salute, oltre che un ottimo investimento economico, visto il peso economico delle complicanze. Così ritengono anche NICE ed SMC. Restano da confermare, eventualmente comprendere e -nel caso- correggere i fenomeni di sottoutilizzo delle incretine evidenziati dal confronto internazionale con realtà come quelle del Regno Unito che basano le proprie politiche sanitarie su solide evidenze ed adottano approcci alle nuove terapie generalmente conservativi.

Autori:

Lorenzo G Mantovani
Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II

Renato Lauro
 Rettore Università di Roma Tor Vergata

Bibliografia

1. Muggeo M, Verlato I, G, Bonora E, Bressan F, Girotto S, Corbellini M et al. The Verona diabetes study: a population based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995; 38: 318- 25.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: S37- S42
3. World Health Organization Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999
4. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study. *Diabetes* 2004; 53: 1782-9
5. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete tipo 2 e della ridotta tolleranza al glucosio. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S (a cura di). *Il diabete in Italia*. Milano: Kurtis, 1996
6. Bruno G, Carta Q, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G. Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2. *Il Diabete* 2004; Suppl 1: 295-9
7. Gnani R, Karaghiosoff L, Costa G, Merletti F, Bruno G. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 678-82
8. Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, Marchi M, Sabatini A, Nardi R et al. Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care database. *J Public Health Med* 2003; 25: 254-7
9. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Torino: Edizioni infomedica, 2010. Disponibile online all'indirizzo http://www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf
10. Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Gelisio R, Voinovich D, Perelli Cippo P, Mantovani LG. Major diabetes complications have an impact on total annual medical cost of Diabetes: Results of a Database analysis. *Journal of Diabetes and its Complications* 2006; 20:163-69.

11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53
13. 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
14. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9
15. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl 2): B35- B39
16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
17. Koopmanschap M; CODE-2 Advisory Board. Coping with Type II diabetes: the patient's perspective. *Diabetologia* 2002; 45: S18-S22

Italian Health Policy Brief

Anno II - Numero Speciale - Maggio 2012

Direttore Responsabile

Eleonora Benfatto

Direttore Editoriale

Walter Gatti

Comitato degli esperti

Pierluigi Canonico

Achille Caputi

Claudio Cricelli

Renato Lauro

Andrea Mandelli

Lorenzo Mantovani

Nello Martini

Andrea Messori

Antonio Nicolucci

Walter Ricciardi

Federico Spandonaro

Ketty Vaccaro

Stefano Vella

Registrazione

In attesa di registrazione presso il Tribunale
di Milano