

Italian Health Policy Brief

La terapia del Diabete di tipo 2: appropriatezza terapeutica e sostenibilità economica

Summary

Il diabete di tipo 2 colpisce una proporzione crescente della popolazione (attualmente, oltre il 5%) e comporta una spesa sanitaria di oltre 3000 Euro per persona, in larga parte dovuta a ricoveri ospedalieri. Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili sono numerose, ma la maggior parte delle prescrizioni si concentra sulle classi di farmaci più consolidate (metformina, sulfaniluree ed insulina), con forti disomogeneità tra una Regione e l'altra.

Le evidenze più recenti mostrano che altre classi di farmaci, attualmente meno utilizzate (come tiazolidinedioni, inibitori della DPP4 e agonisti del GLP1), hanno vantaggi terapeutici nei confronti di alcuni dei farmaci tradizionali (in particolare, delle sulfaniluree), soprattutto quando si considerino gli esiti più rilevanti (malattie cardiovascolari). Considerando che la maggior parte della spesa è generata dalla cura delle complicanze, e non dal trattamento farmacologico del diabete, una cura più aggiornata dell'iperglicemia, che preveda un impegno maggiore di altri farmaci in categorie selezionate di pazienti, si tradurrebbe in un effettivo risparmio, oltre che in un miglioramento dello stato di salute della popolazione. In questa ottica, sarebbe opportuno rimuovere i molti ostacoli (culturali, oltre che norma-

tivi) che si oppongono alla diffusione delle terapie più recenti; al tempo stesso, bisogna evitare di lasciare alle aziende farmaceutiche il compito di identificare le categorie di pazienti da avviare alle nuove terapie.

Per questi motivi, è raccomandabile istituire apposite commissioni tecniche per la valutazione e l'aggiornamento delle evidenze, approntando appositi programmi di aggiornamento e formazione per i medici coinvolti nella cura del diabete; questi ultimi dovrebbero essere sensibilizzati sul fatto che l'obiettivo ultimo della terapia è la prevenzione delle complicanze e non il semplice controllo della glicemia, e che le terapie non farmacologiche sono un supporto fondamentale al proposito. Nella gestione clinica del diabete, i programmi di coordinamento tra Medicina Generale e Servizi Specialistici meritano di essere implementati ed ampliati ulteriormente, magari legando le incentivazioni economiche connesse al raggiungimento di obiettivi terapeutici oltre che al contenimento immediato della spesa. Si dovrebbero inoltre promuovere studi osservazionali sull'utilizzo dei farmaci, utilizzando le banche dati amministrative disponibili, per mantenere un controllo maggiore sul sistema. Infine, si dovrebbe uniformare maggiormente l'accesso alle varie terapie sul territorio nazionale, magari privilegiando, per i nuovi farmaci, sistemi di rimborso "mirato" a specifiche categorie di pazienti (tramite note) rispetto all'adozione

di piani terapeutici ad esclusiva prescrizione specialistica.

Il contesto: carico economico e risultati raggiunti

La prevalenza e l'incidenza del diabete di tipo 2 stanno rapidamente aumentando a livello globale, quale effetto dell'invecchiamento delle popolazioni, della modificazione delle abitudini alimentari e della sedentarietà. Le stime di prevalenza effettuate in singole regioni o provincie italiane più recenti indicano che, nel nostro Paese, circa il 5-6% della popolazione adulta è affetta da diabete. Questa proporzione è, con ogni evidenza, destinata ad aumentare nel tempo. La grande maggioranza delle persone con diabete di tipo 2 richiede una terapia farmacologica. Le linee guida delle principali Società Scientifiche [1] raccomandano, quale terapia di prima istanza, l'uso della metformina – un farmaco efficace, sicuro, ben tollerato ed assai poco costoso, essendo ormai scaduto il brevetto da molti anni. La maggioranza dei pazienti, però, non riesce a raggiungere un controllo adeguato con la sola metformina ed è quindi costretta ad aggiungere un secondo ed eventualmente un terzo farmaco. Attualmente, le due terapie più utilizzate dopo la metformina sono le sulfaniluree e l'insulina [2]. L'insulina, che è sicuramente il farmaco più efficace in assoluto per la riduzione della glicemia, deve essere somministrata per via iniettiva, necessita di una istruzione complessa per il paziente ed è gravata da effetti collaterali rilevanti – in particolare, l'ipoglicemia e l'aumento di peso. Per questi motivi, essa viene riservata ai casi con marcata iperglicemia, oppure a coloro che non ottengono risultati con due o tre farmaci orali. Le sulfaniluree, che stimolano la secrezione di insulina, sono meno efficaci ma meglio tollerate dell'insulina; anch'esse, però, provocano aumento di peso e possono determinare ipoglicemia.

Nel corso degli anni, si sono aggiunte varie ulteriori opzioni terapeutiche. Queste comprendono, al momento attuale:

- **Acarbose.** E' un farmaco che rallenta l'assorbimento dei carboidrati, riducendo la glicemia post-prandiale. Ha un'effi-

cacia limitata ed è gravato da frequenti effetti collaterali gastrointestinali (soprattutto meteorismo).

- **Repaglinide.** E' uno stimolatore della secrezione di insulina simile alle sulfaniluree, con una cinetica più breve; ha quindi maggior efficacia sulla glicemia post-prandiale e minore efficacia sulla glicemia a digiuno, con un profilo di sicurezza e tollerabilità analogo alle sulfaniluree.
- **Pioglitazone.** E' un farmaco insulino-sensibilizzante, appartenente alla classe dei tiazolidinedioni; rispetto alle sulfaniluree, ha una maggiore efficacia sulla glicemia a medio termine, in quanto maggiormente capace di preservare nel tempo la funzione beta-cellulare e la capacità di secernere insulina. Non determina ipoglicemia, mentre può provocare ritenzione idrica ed aumento di peso.
- **Agonisti del recettore del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1).** Si tratta di agonisti a lunga durata d'azione del recettore del GLP-1, un ormone gastrointestinale capace di stimolare la secrezione di insulina in condizione di iperglicemia. Somministrati per via sottocutanea 1 o 2 volte al giorno, sono molto efficaci sulla glicemia e provocano anche calo ponderale. Non provocano ipoglicemia. Hanno lo svantaggio di indurre nausea e talora vomito in una proporzione abbastanza elevata di pazienti.
- **Inibitori della DPP4 (dipeptidil peptidasi 4).** Questi farmaci inibiscono l'enzima (la DPP4) che degrada il GLP-1 di origine endogena, aumentandone le concentrazioni circolanti e sfruttandone le proprietà terapeutiche. Somministrati oralmente, sono meno efficaci degli agonisti del recettore del GLP-1 e non fanno perdere peso, ma non provocano neppure nausea.

Nonostante la disponibilità di molte nuove terapie, in Italia la grande maggioranza dei pazienti continua ad essere trattata con metformina, sulfaniluree ed insulina. I risultati non sono del tutto soddisfacenti, considerando che la proporzione di coloro che non raggiungono i target terapeutici desiderati è ancora decisamente elevata [3].

La patologia diabetica è molto costosa perché nel corso del tempo tende a sviluppare complicanze che necessitano di quantitativi crescenti di risorse, che incidono pesantemente sulla spesa sanitaria.[4] Nel 1998 è stato realizzato lo studio Code-2 (COst of Diabetes in Europe-type 2), nato dall'esigenza di otto Paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, Spagna, Svezia) di stimare i costi della gestione dei pazienti diabetici di tipo 2, le complicanze e la qualità di vita del paziente.[5] I risultati hanno evidenziato che, mediamente, il soggetto diabetico assorbe risorse sanitarie per quasi 3.000 euro all'anno. Più della metà (59,8%) del valore delle risorse risultava destinato ai ricoveri ospedalieri, il 18,5% all'assistenza ambulatoriale e il 21,7% alle terapie farmacologiche. Il costo complessivo per la cura delle complicanze superava largamente quello del trattamento del diabete isolato. La pre-

senza di una o più complicanze aumentava il costo medio per paziente diabetico di oltre due volte. La popolazione diabetica assorbe il 6,65% dell'intera spesa sanitaria nazionale, pubblica e privata. Il costo medio per l'assistenza al diabetico era più del doppio (221%) della spesa sanitaria media pro capite. Di recente l'ASL di Brescia [6] ha monitorato gli indicatori organizzativi, economici e di salute con particolare riferimento alla popolazione diabetica. In questo lavoro è emerso che nella popolazione diabetica complessiva, il costo medio del paziente diabetico pro capite è pari a € 2.839 ma, se il soggetto è affetto dalla patologia nella sola forma isolata e senza altri fattori di rischio, tale costo diminuisce a € 892, cioè a circa un terzo. La presenza di un fattore di rischio aggiuntivo come la dislipidemia aumenta il costo del 50%, soprattutto a causa di un maggiore utilizzo di farmaci (Tabella 1). La copatologia più fre-

Tabella 1. Spesa pro-capite pazienti diabetici per ricoveri e farmaci (Scarcella et al, 2006)

	Costo pro capite 2003 (€)	Ricoveri		Farmaceutica	
		Spesa pro capite 2003 (€)	Spesa 2003 % sul totale	Spesa pro capite 2003 (€)	Spesa 2003 % sul totale
Diabete isolato	892	455	51,0	226	25,3
Diabete + Dislipidemie	1.381	531	38,4	607	43,9
Diabete + Cardiovasculopatie	1.788	930	52,0	598	33,4
Diabete + Cardiovasculopatie + Dislipidemie	3.020	1.548	51,3	1.144	37,9
Diabete + Cardiovasculopatie + Neuropatie	3.728	2.395	64,2	965	25,9
Diabete + Cardiovasculopatie + EGD	4.058	2.406	59,3	1.196	29,5
Diabete + Cardiovasculopatie + Broncopneumopatie	3.965	2.549	64,3	1.087	27,4
Diabete + Cardiovasculopatie + EGD + Dislipidemie	6.365	4.024	63,2	1.888	29,7
Diabete + Cardiovasculopatie + Neoplasie	5.300	3.626	68,4	1.061	20,0
Diabete isolato o associato	2.839	1.612	56,8	769	27,1
Costo medio per assistito (ASL Brescia)	838	498	59,4	201	24,0

EGD = Esofago/Gastro/Duodenopatie.

quente è rappresentata dalla cardiovasculopatia, che fa raddoppiare la spesa pro capite portandola a € 1.788. La combinazione di una cardiovasculopatia con un rischio quale la dislipidemia triplica il costo sostenuto per il malato mostrando quindi che l'aumento delle copatologie e dei fattori di rischio ha un effetto quasi esponenziale sulla spesa. Il costo infatti aumenta progressivamente, arrivando per esempio fino a € 6.365 con la combinazione di quattro patologie.

Per quanto riguarda i farmaci per il diabete nel periodo 2002-2010 si osserva (sulla base dei dati OSMED [7]) un aumento dell'indice medio di prescrizione annua di circa il 4% (Tabella 2 e 3). Mentre nel corso del 2009 i glitazoni (da soli o in associazione) avevano presentato l'incremento più consistente in termini di quantità prescritte rispetto all'anno precedente (+22,8%), nel 2010 si osserva una stazionarietà rispetto al 2009, sia in termini di quantità (-0,2%) sia in termini di costo pro capite (+1,9%), in parte spiegabile con il ritiro dal commercio del rosiglitazone avvenuto nel settembre 2010, dopo che nei mesi precedenti alcune revisioni sistematiche ne avevano confermato la scarsa sicurezza in ambito cardiovascolare [8, 9]. Anche per i farmaci antidiabetici si osserva un'ampia variabilità prescrittiva a livello regionale: si va dalle 35,8 DDD/1000 abitanti die della PA di

Bolzano a quelle più che doppie (71,8) della Sicilia.

Per ciò che riguarda i farmaci incretino-mimetici (exenatide, vildagliptin e sitagliptin questi ultimi due da soli o associati alla metformina) nel corso del 2010 sono stati esclusi dal monitoraggio tramite registro AIFA e la loro prescrizione è vincolata alla compilazione di un piano terapeutico a cura delle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali; sono disponibili i dati di monitoraggio AIFA ad agosto 2010 relativi ai 3 principi attivi, su un totale di circa 75.000 pazienti trattati. Dai dati si evince che anche in questo caso vi è stata grande disomogeneità tra le Regioni italiane relativamente all'impiego delle varie molecole e che le reazioni avverse osservate durante il monitoraggio non sono state sostanzialmente diverse da quanto atteso sulla base dei risultati degli studi clinici [7].

L'atteggiamento rispetto ai farmaci: i limiti della realtà attuale

La maggior parte dei dati disponibili sull'efficacia delle terapie per il diabete riguarda il controllo glicemico a breve/medio termine. Tipicamente, i trial registrativi per i farmaci indicati nel diabete di tipo 2 hanno una durata di 6-12 mesi. Questa finestra temporale non sembra essere la più ade-

Tabella 2. Farmaci antidiabetici: spesa totale 2010 A-SSN e DDD (Fonte: OSMED, 2011)

Gruppo	Sottogruppo	Spesa totale (in milioni)	% su spesa classe A-SSN	DDD totali (in milioni)
Antidiabetici	Insuline e analoghi	306,5	2,4	230,2
	Altri ipoglicemizzanti orali	93,4	0,7	432,2
	Metformina	75,2	0,6	324,8
	Glitazoni da soli o in associazione	51,6	0,4	27,8
	Repaglinide	42,1	0,3	72,6
	Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	17,3	0,1	4,5

Tabella 3. Antidiabetici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2002-2010 (Fonte: OSMED, 2011)

Sottogruppi e sostanze	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Δ % 10-02*
Insuline ed analoghi	9,1	9,5	9,4	9,7	10,3	10,2	10,4	10,5	10,4	1,5
Altri ipoglicemizzanti orali	22,6	23,3	23,5	23,2	23,2	22,1	21,0	19,7	18,7	-2,1
Metformina	3,7	5,3	6,8	8,3	10,1	11,5	13,2	14,8	16,5	18,1
Glitazoni da soli e in ass.	-	-	0,0	0,1	0,4	0,6	1,1	1,3	1,2	54,7
Repaglinide	0,6	0,9	1,3	1,6	2,0	2,5	2,9	3,3	3,5	9,1
Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	-	-	-	-	-	-	0,1	0,2	0,3	69,1
Anti diabetici	36,0	38,9	40,9	42,9	46,0	46,9	48,6	49,8	50,6	3,9
insulina aspart	0,3	0,5	0,7	1,0	1,4	2,0	2,7	3,1	3,4	29,9
insulina lispro	1,0	1,1	1,2	1,3	1,8	2,4	2,8	3,0	3,2	14,2
metformina	3,7	5,3	6,8	8,3	10,1	11,5	13,2	14,8	16,5	18,1
repaglinide	0,6	0,9	1,3	1,6	2,0	2,5	2,9	3,3	3,5	21,7
insulina glargine	-	0,0	0,0	0,3	0,7	0,5	0,7	0,9	0,8	164,4
glibenclamide+metformina	11,2	11,4	11,6	11,8	11,8	10,9	9,9	8,8	7,8	-3,9
gliclazide	4,0	3,7	3,5	3,2	3,1	2,9	2,7	2,5	2,3	-5,6
pioglitazone+metformina	-	-	-	-	-	0,1	0,3	0,5	0,5	61,7
insulina glulisina	-	-	-	-	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	20,7
insulina umana	1,6	1,7	2,8	4,3	3,9	3,1	2,3	1,8	1,4	-1,9

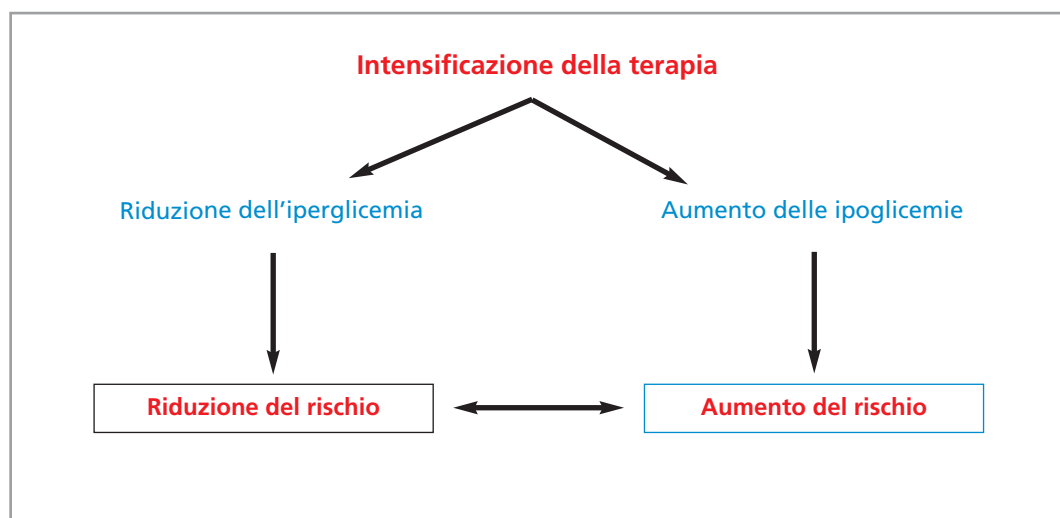
* Indice medio di variazione annua (CAGR)

guata per verificare l'efficacia a lungo termine delle terapie. Infatti, alcuni farmaci (ad esempio le sulfaniluree), pur essendo molto efficaci a breve-medio termine, si associano ad un deterioramento del controllo glicemico prolungando l'osservazione. I tiazolidinedioni, che nei primi mesi di trattamento producono una riduzione della glicemia meno pronunciata rispetto alle sulfaniluree, sono in grado di proteggere maggiormente la capacità di produrre insulina a lungo termine; come conseguenza, con il passare degli anni, i tiazolidinedioni risultano più efficaci delle sulfaniluree [10, 11]. La metformina sembra avere un effetto intermedio tra le sulfaniluree e i tiazolidinedioni.

I farmaci più recenti, come gli inibitori della DPP4 e gli agonisti recettoriali del GLP-1, non dispongono ancora di sufficienti dati per una valutazione affidabile dell'efficacia a lungo termine. Dati sperimentali nei roditori mostrano che queste molecole sono in grado di proteggere le cellule beta (insulino-secerenti) pancreatiche, ma non è ancora chiaro se un simile effetto si verifica anche nell'uomo.

Peraltro, lo scopo principale della terapia a lungo termine del diabete non è tanto il controllo della glicemia, quanto piuttosto la prevenzione delle complicanze micro- e macrovascolari (retinopatia, nefropatia, cardiopatia ischemica e malattie cerebrovascolari). I trial disponibili mostrano che un controllo glicemico accurato è in grado di ridurre in maniera sostanziale l'incidenza di retinopatia e nefropatia [12, 13] ed ha effetti protettivi anche nei confronti degli eventi cardiovascolari maggiori [14]. Questo aspetto della terapia presenta inoltre conseguenze positive anche dal punto di vista economico, perché il controllo delle complicanze determina anche, come visto in precedenza, una riduzione del costo annuo del paziente diabetico, il cui driver è determinato dalla presenza o meno di una o più complicanze [5, 6]. Dai lavori di costo sociale proposti per il nostro contesto nazionale è emerso infatti che il 39% dei costi sanitari è generato dal trattamento delle complicanze diabetiche e solo il 29% è riferito a quelli per il trattamento diretto della patologia. In questa logica appare evidente perseguire una politica di prevenzione delle complicanze del diabete, essendo queste molto più onerose per la

Figura 1. Effetto dell'intensificazione della terapia del diabete sul rischio cardiovascolare.



società rispetto a un adeguato trattamento in grado di garantire un controllo metabolico ottimale [5].

Peraltro, l'intensificazione del controllo glicemico comporta un aumento del rischio di ipoglicemie, tanto maggiore quanto più ci si avvicina alla glicemia normale; a loro volta, le ipoglicemie gravi si associano ad un aumento della mortalità cardiovascolare [14]. Il rischio di ipoglicemia è, in larga misura, il fattore limitante nella terapia del diabete (Figura 1). Sulla base di queste considerazioni, i farmaci che inducono ipoglicemia (sulfaniluree, glinidi, insulina) potrebbero avere un profilo complessivo d'azione meno favorevole rispetto agli altri, almeno quando si cerchi un controllo glicemico molto accurato.

E' inoltre assai probabile che farmaci diversi abbiano effetti differenti sul rischio cardiovascolare, anche indipendentemente dalla glicemia. Lo UK Prospective Diabetes Study ha mostrato, già molti anni fa, che il trattamento con metformina si associa, a parità di controllo glicemico, ad una morbilità e mortalità cardiovascolare più bassa di quella delle sulfaniluree o dell'insulina [15]. Ciò ha fatto ipotizzare un possibile effetto protettivo del farmaco indipendente dalla riduzione della glicemia, che peraltro non è stata confermata negli altri trial disponibili [16]. Per il pioglitazone, esistono varie dimostrazioni di una sua superiorità nella prevenzione della progressione dell'aterosclerosi rispetto alle sulfaniluree [17, 18]. Lo studio PROACTIVE ha inoltre mostrato

che il pioglitazone riduce l'incidenza di infarto rispetto al placebo [19] – dato confermato anche da meta-analisi di altri studi più piccoli [20]. I dati sui farmaci più recenti (inibitori della DPP4 e agonisti del GLP1) sono ancora scarsi; le analisi dei risultati dei trial clinici registrativi mostrano comunque, almeno per gli inibitori della DPP4, una riduzione significativa dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai gruppi di controllo [21]. Questo risultato preliminare dovrà comunque essere confermato da trial appositamente disegnati, attualmente in corso.

Negli anni più recenti, si è osservato che le terapie ipoglicemizanti potrebbero influire in maniera rilevante anche sull'incidenza di tumori. Studi osservazionali hanno mostrato che il trattamento con metformina si associa ad una incidenza più bassa di varie forme di cancro, mentre la terapia insulinica comporta un aumento del rischio tumorale. Il pioglitazone aumenta il rischio di tumori vescicali, ma riduce quello complessivo di tumori, mentre le sulfaniluree sembrano essere sostanzialmente neutre a questo riguardo. L'effetto dei farmaci più recenti (inibitori della DPP4 e agonisti del GLP1) sull'incidenza di cancro è ancora ignoto.

Nella Tabella 4 sono riassunti i principali aspetti di sicurezza delle varie classi di farmaci disponibili. Spesso, i medici tendono a pensare che i farmaci in uso da molto tempo siano stati studiati in maggior dettaglio; in realtà, per le molecole più vecchie

Tabella 4. Problemi di sicurezza dei farmaci per il diabete di tipo 2

	Met	SU/Gli	Ins	Pio	DPP4	GLP1
Ipoglicemia	-	++	+++	-	-	-
Acidosi lattica	+	-	-	-	-	-
Ischemia cardiaca	-	+	-	-	-	-
Scompenso cardiaco	-	-	+	++	-	-
Fratture	-	-	+	+	-	-
Pancreatiti	-	-	-	-	+	+
Tumori	-	-	++	-	?	?

Fonte: elaborazione Censis su dati Istat

i trial disponibili sono spesso modesti, ed anche gli studi epidemiologici (oltretutto spesso gravati da limitazioni nei metodi) sono in numero limitato. Paradossalmente, quindi, le informazioni sulla sicurezza sono assai più dettagliate per i farmaci introdotti negli ultimi 15-20 anni. La diversità nelle conoscenze induce una distorsione nella percezione, per cui i farmaci “vecchi” sono ritenuti da molti più sicuri di quanto non siano in realtà.

Raccomandazioni di policy

La terapia del diabete è ancora oggi in larga misura empirica. Nella scelta dei farmaci (dopo lo step iniziale rappresentato dalla metformina, ormai condivisa da tutti) i medici si affidano alle proprie sensazioni ed esperienze, che sono poco indicative degli effetti a lungo termine del trattamento. Una prima esigenza fondamentale è la maggiore diffusione, nella classe medica, dei risultati dei trial oggi disponibili. E' necessario che venga compiuto uno sforzo educativo mirato, in maniera da fornire ai prescrittori gli strumenti per scelte più razionali.

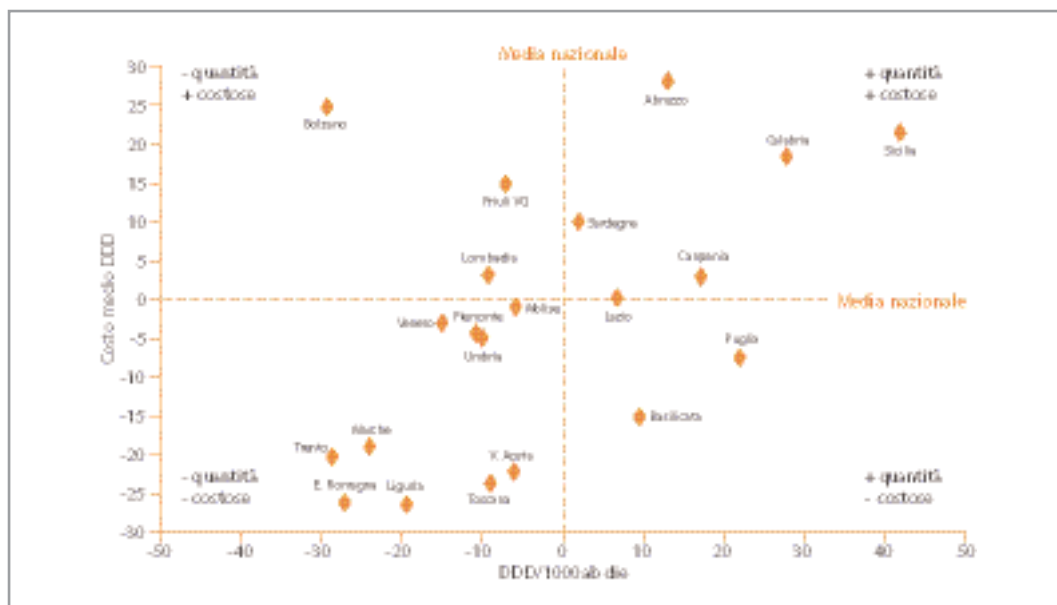
E' infatti necessario che, nella scelta della terapia, gli attuali atteggiamenti empirici, basati su impressioni soggettive o, al massimo, su considerazioni fisiopatologiche, vengano sostituiti da approcci maggiormente basati sulle evidenze. D'altro canto, molti clinici possono trovare difficoltà nell'identificare in maniera sistematica ed interpretare correttamente i risultati dei trial

randomizzati. E' quindi essenziale che vengano loro fornite delle sintesi efficaci, possibilmente non mediate dall'industria farmaceutica. Una strategia efficace potrebbe consistere nella formazione, a livello regionale, di appositi organismi tecnici, che si assumano il compito di raccogliere i grandi trial e le principali meta-analisi sulla terapia del diabete, fornendone un sunto commentato da diffondere tra i clinici; questi stessi soggetti potrebbero provvedere a redigere proprie meta-analisi, là dove non se ne siano di buona qualità disponibili in letteratura. E' importante che, in organismi tecnici di questo tipo, siano ben rappresentati non soltanto i farmacologi e gli esperti di trial, ma anche un adeguato numero di clinici e di esperti in farmacoeconomia che possano fornire opinioni fondate sulla rilevanza e l'applicabilità dei risultati.

Accanto alle considerazioni sui costi sanitari diretti della malattia, dal punto di vista della razionalizzazione della spesa, nel caso del diabete occorre puntare ad una strategia volta a ridurre per quanto possibile i ricoveri evitabili, data l'importanza di questa voce sul totale della spesa pro capite. Appare in Italia necessario perseguire una politica di corretta prevenzione delle complicanze del diabete, essendo queste molto più onerose per la società rispetto a un adeguato trattamento in grado di garantire un controllo metabolico ottimale.

Per quanto riguarda i farmaci, potrebbero invece essere opportune politiche di controllo e razionalizzazione soltanto rispetto

Tabella 5. Antidiabetici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici territoriali 2010 di classe A-SSN per quantità e costo medio di giornata di terapia (Fonte: OSMED, 2011)



a determinate classi terapeutiche. Per i farmaci antidiabetici si osserva infatti un'ampia variabilità prescrittiva a livello regionale: si auspica pertanto una maggiore omogeneità di consumo e una riduzione dell' ampia variabilità regionale nel consumo di farmaci e di molecole che non appare in linea con il quadro epidemiologico italiano per questa malattia. Certamente uno spazio di razionalizzazione potrebbe essere ricer-

cato anche nella promozione e prescrizione di stili di vita a valenza preventivo-terapeutica, quali un'attività fisica abituale o l'osservanza di abitudini alimentari congruenti, tali da produrre un contenimento dell'indice di massa corporea.

Occorre inoltre sottolineare la necessità di attivare in questo campo ulteriori studi osservazionali e basati sui reali dati di utilizzo dei farmaci in pratica clinica tramite l'in-

Tabella 6. Strategie di policy proposte

Organizzazione di programmi educativi per medici sui trial
Istituzione di commissioni tecniche per la raccolta e revisione delle evidenze
Perseguire una politica di prevenzione delle complicanze del diabete per ridurre gli accessi al PS e i ricoveri evitabili
Politiche di controllo e razionalizzazione dei farmaci rispetto a determinate classi terapeutiche per ridurre l'ampia variabilità prescrittiva regionale e per singola ASL
Promozione e prescrizione di stili di vita a valenza preventivo-terapeutica (attività fisica abituale o l'osservanza di abitudini alimentari congruenti)
Sviluppo sperimentazioni gestionali di coordinamento tra la Medicina Generale e quella Specialistica per migliorare il monitoraggio e il controllo di questi pazienti
Attivazione studi osservazionali basati sui reali dati di utilizzo dei farmaci in pratica clinica tramite l'interrogazione e l'utilizzo di banca dati amministrative regionali/aziendali
Incentivazioni legate al risultato oltre che al contenimento del costo immediato
Sostituzione dei piani terapeutici specialistici con un sistema di note che limitino la prescrivibilità dei farmaci più costosi

terrogazione e l'utilizzo di banca date amministrative regionale al fine di confermare e validare ulteriormente in pratica clinica i risultati presentati in questo lavoro. E' comunque evidente che se i costi della malattia diabetica sono destinati a salire, e a farlo con una velocità maggiore di quanto non avverrà già per la spesa sanitaria globale, emerge in modo rilevante l'importanza di disporre di strumenti adatti a confrontare i dati di utilizzo di determinati interventi sanitari in termini di costo incrementale per efficacia incrementale e di investire in ricerca valutativa affinché questi strumenti diventino un riferimento costante nelle scelte dei medici e dei responsabili delle politiche sanitarie

Nel contenimento della spesa, l'impiego di opportune incentivazioni economiche basate sul rispetto di budget prefissati è una strategia ormai consolidata, che può dare qualche risultato a breve termine. Il rischio, però, è che la spinta a prescrivere meno i farmaci più costosi, anche quando siano appropriati, determini un peggioramento della qualità complessiva dell'assistenza, con un aumento della spesa effettiva a medio-lungo termine, oltre che un deterioramento dello stato di salute della popolazione. E' quindi importante che qualsiasi incentivo sia legato non soltanto al risparmio monetario, ma anche al contemporaneo raggiungimento di target terapeutici prefissati.

Appare inoltre importante sottolineare che, nel controllo e nel monitoraggio del paziente diabetico, il lavoro appare confinato non solo al ruolo esclusivamente di tipo "clinico" ma molto spesso è caratterizzato anche da aspetti epidemiologici, gestionali ed organizzativi, necessari per effettuare attività di stadiazione, monitoraggio e controllo dell'evolversi della malattia. In tal direzione sembra importante accogliere e valorizzare le nuove esperienze di sperimentazione gestionali (CREG, Chronic Care Model) in atto in alcune Regioni come la Lombardia, Toscana e l'Emilia Romagna; questo al fine di raccogliere i risultati di tali sperimentazioni e riportarli poi in tutte le altre realtà regionali come nuovi modelli di gestione del diabete e delle patologie croniche.

Un altro metodo per contenere la spesa farmaceutica già sperimentato è quello di limitare la capacità di prescrizione per le molecole più costose ai soli specialisti, eventualmente imponendo la compilazione di piani terapeutici complessi. La limitazione della capacità prescrittiva a particolari categorie di medici finisce per interferire con l'organizzazione delle cure, ostacolando il pieno coinvolgimento della medicina generale nella gestione del diabete; la complessità di alcuni piani terapeutici, d'altro canto, fa sì che tempo prezioso del personale medico venga impiegato per pratiche burocratiche e sottratto a più utili procedure sanitarie. Un ulteriore pericolo è rappresentato dalla possibilità che gli specialisti, non potendo prescrivere alcuni farmaci a tutti i pazienti nei quali sarebbero indicati a causa della complessità delle procedure, riservino la prescrizione "migliore" ad amici e parenti, generando una discriminazione verso il resto degli utenti. Per tutte queste ragioni, potrebbe essere più razionale un approccio diverso, che preveda la prescrivibilità dei farmaci più costosi solo in categorie specifiche di pazienti, identificate attraverso apposite note. Il rispetto delle note dovrebbe poi essere verificato con appositi controlli a campione.

Autori:

Edoardo Mannucci, M.D.
Director, Diabetes Agency Careggi teaching hospital, Florence, Italy

Giorgio L. Colombo, M.S.
University of Pavia, Dept. of Drug Sciences,
School of Pharmacy, Italy Scientific Director,
S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche,
Milan, Italy

Bibliografia

1. AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010. Infomedica, Torino, 2010.
2. Nathan DM, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31:1-11, 2008.
3. Annali AMD
4. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO, 1999
5. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. per conto dell'Advisory Board Italiano dello Studio CODE-2 (COsts of Diabetes in Europe-type 2). Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *Pharmacoeconomics-IRA* 2000; 2 (1): 1-21
6. Scarcella C, Indelicato A, Levaggi R, et al, Il costo del diabete: l'esperienza dell'ASL di Brescia, *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 2006; 8 (2): 95-103
7. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2011.
8. Singh S, et al. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298(10):1189-95;
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
10. Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355:2427-2443, 2006.
11. Charbonnel BH, et al. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 22:399-405, 2005.
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* 352:837-853, 1998.
13. ADVANCE Study Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-1572, 2008.
14. Mannucci E, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19:604-612, 2009.
15. 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* 352:854-865, 1998.
16. Lamanna C, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 13:221-228, 2011.
17. Nissen SE, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 299:1561-1573, 2008.
18. Mazzone T, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 296:2572-2581, 2006.
19. Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279-1289, 2005.
20. Mannucci E, et al. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 10:1221-1238, 2008.
21. Monami M, et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 27 Suppl 3:57-64, 2011.

Italian Health Policy Brief

Anno II - Numero Speciale Marzo 2012

Direttore Responsabile

Eleonora Benfatto

Direttore Editoriale

Walter Gatti

Comitato degli esperti

Pierluigi Canonico

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