

Presentazione del Rapporto sui farmaci in Toscana 2019

11 dicembre 2019 - Salone delle Robbiane
Villa La Quiete, via di Boldrone 2 - Firenze

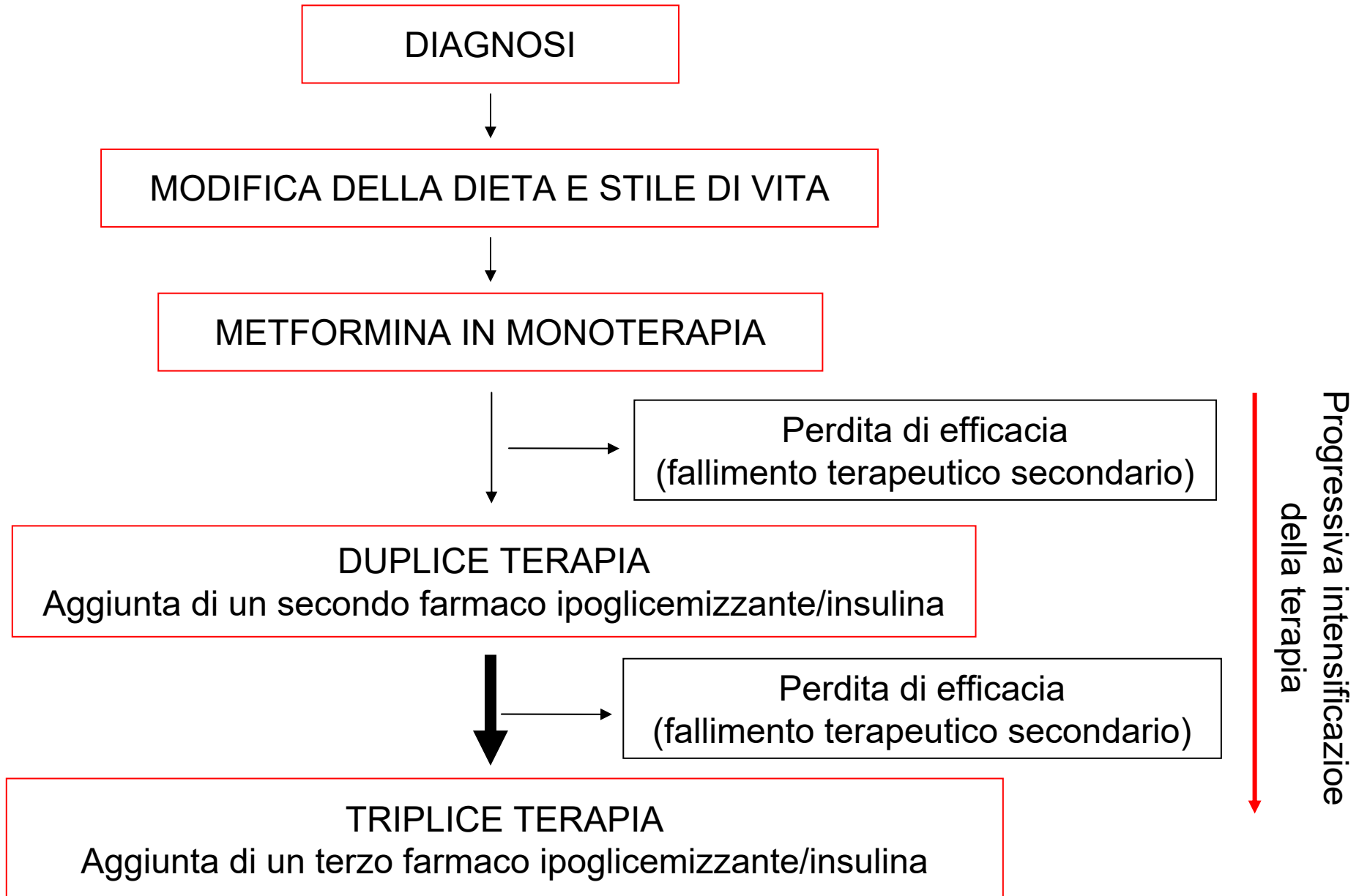
I farmaci incretinici hanno avuto un fallimento terapeutico ritardato rispetto alle sulfaniluree nelle regioni italiane?

Francesco Barone Adesi
Università del Piemonte Orientale,
Novara

Dichiarazione di conflitti d'interessi

- Non ho conflitti d'interesse da dichiarare riguardanti questo studio

Percorso terapeutico tipico dei pazienti con diabete tipo 2



Inibitori dell'enzima *dipeptidyl peptidase-4* (iDPP4)

- Farmaci ipoglicemizzanti orali ammessi alla rimborsabilità in Italia nel 2008
- Inibiscono la degradazione dell'ormone endogeno Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)
- Efficacia ipoglicemizzante simile agli altri ipoglicemizzanti di 2^a linea
- Basso rischio di ipoglicemie

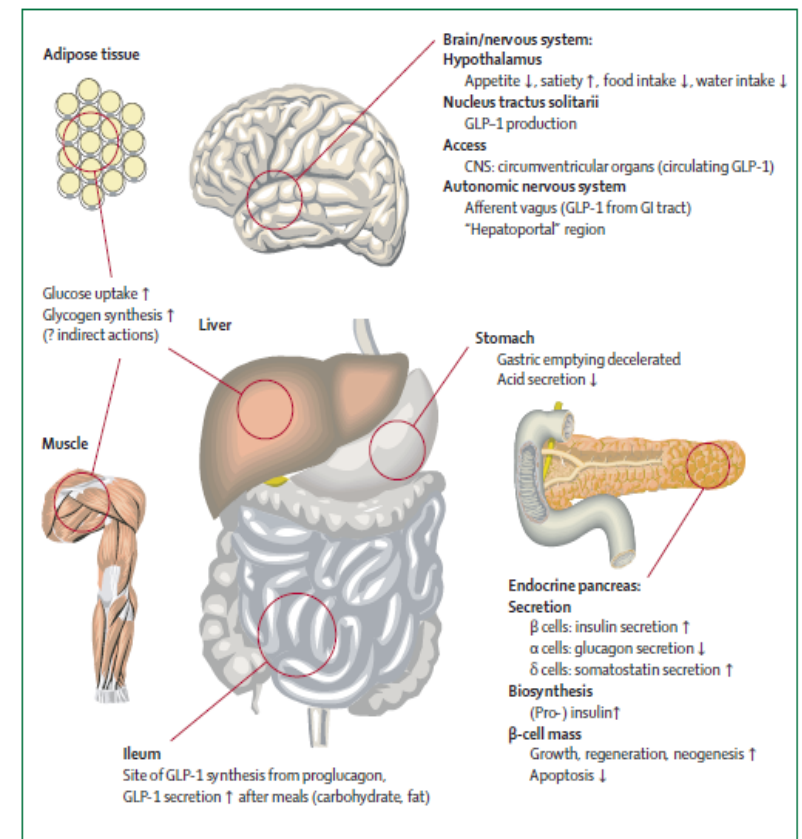


Figure 1: Physiology of GLP-1 secretion and action on GLP-1 receptors in different organs and tissues

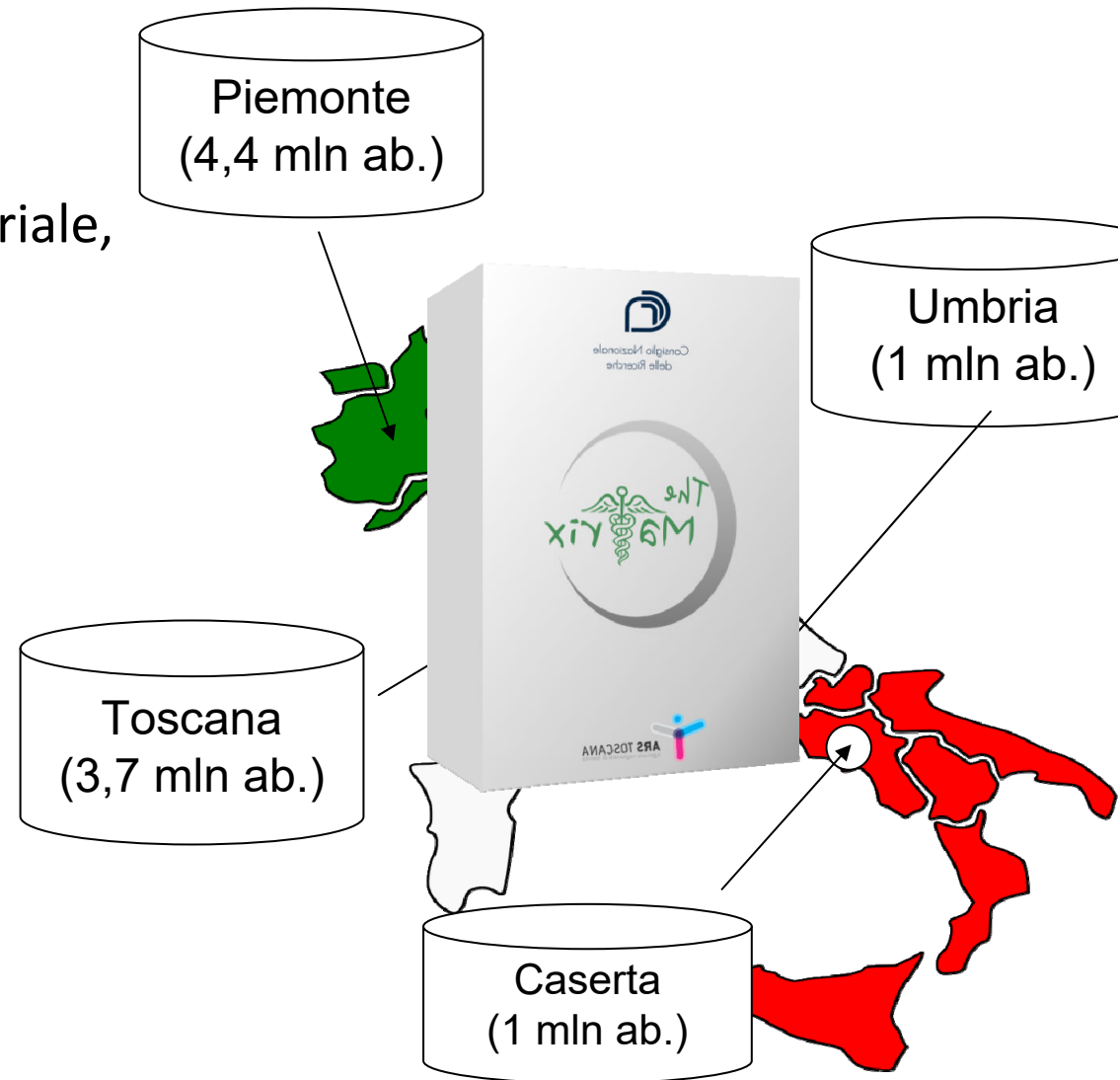
Quesito

Nei pazienti con diabete tipo 2 da quattro diverse regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina può ritardare la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea?

Fonti di dati

- Dati amministrativi da 4 aree geografiche italiane (oltre 10 mln di abitanti):

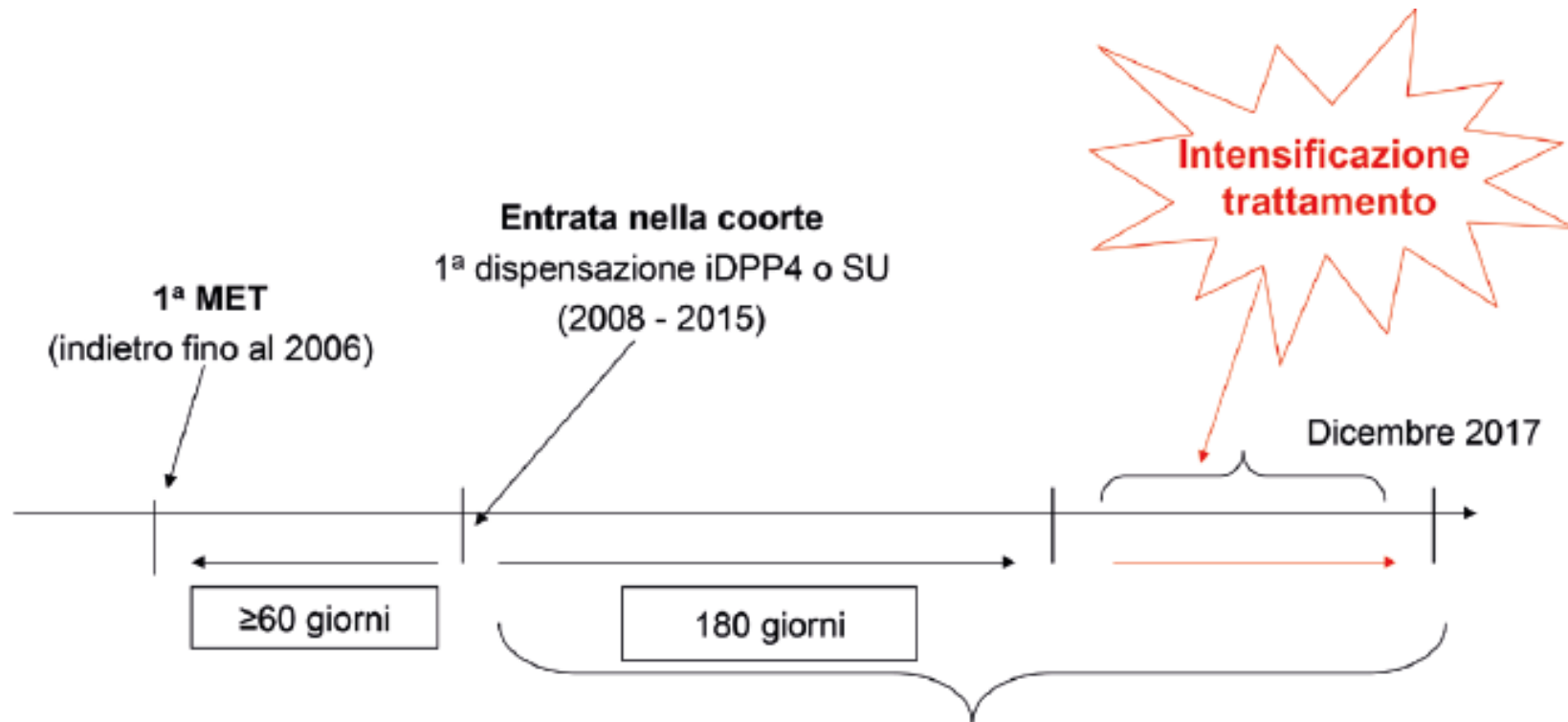
- anagrafe assistibili,
- farmaceutica diretta e territoriale,
- SDO,
- esenzioni,
- specialistica ambulatoriale



Selezione della coorte di studio

- Soggetti ≥ 18 anni d'età che hanno iniziato un *iDPP4* o una SU, tra il 2008 e il 2015 (*entrata nella coorte*), come prima aggiunta alla monoterapia con MET
 - Criteri di esclusione:
 - Prima MET <60 giorni prima della intensificazione del trattamento
 - cancro
 - Uso di un qualsiasi altro farmaco antidiabetico
 - Interruzione di MET (>90 giorni)
- } Durante 1 anno prima dell'entrata nella coorte

Disegno di studio



Criteria di censura:

- Fine periodo di studio, cancro, morte, uscita da anagrafe
- Switch
- Interruzione MET o farmaco indice (>90 giorni)
- Antidiabetici diversi da MET e farmaco indice

Outcome

Intensificazione del trattamento ipoglicemizzante:

- Inizio insulina

oppure

- aggiunta di un terzo farmaco ipoglicemizzante non-insulinico

Analisi statistica

- Pazienti con MET+iDPP4 appaiati 1:1 a pazienti con MET+SU per età, sesso e anno di entrata nella coorte
- Analisi della sopravvivenza non parametrica con il metodo di Kaplan-Meier
- Analisi tramite regressione di Cox con le seguenti covariate:
 - tempo dalla prima MET (proxy di durata della malattia)
 - numero di test HbA1c (solo in Toscana)
 - comorbidità (i.e. complicanze cardiovascolari e renali del diabete)
 - farmaci concomitanti (antidepressivi, antipsicotici, corticosteroidi sistemici, tiazidi, statine, beta-bloccanti)

Distribuzione della coorte di studio per esposizione a iDPP4 o SU e area geografica di appartenenza

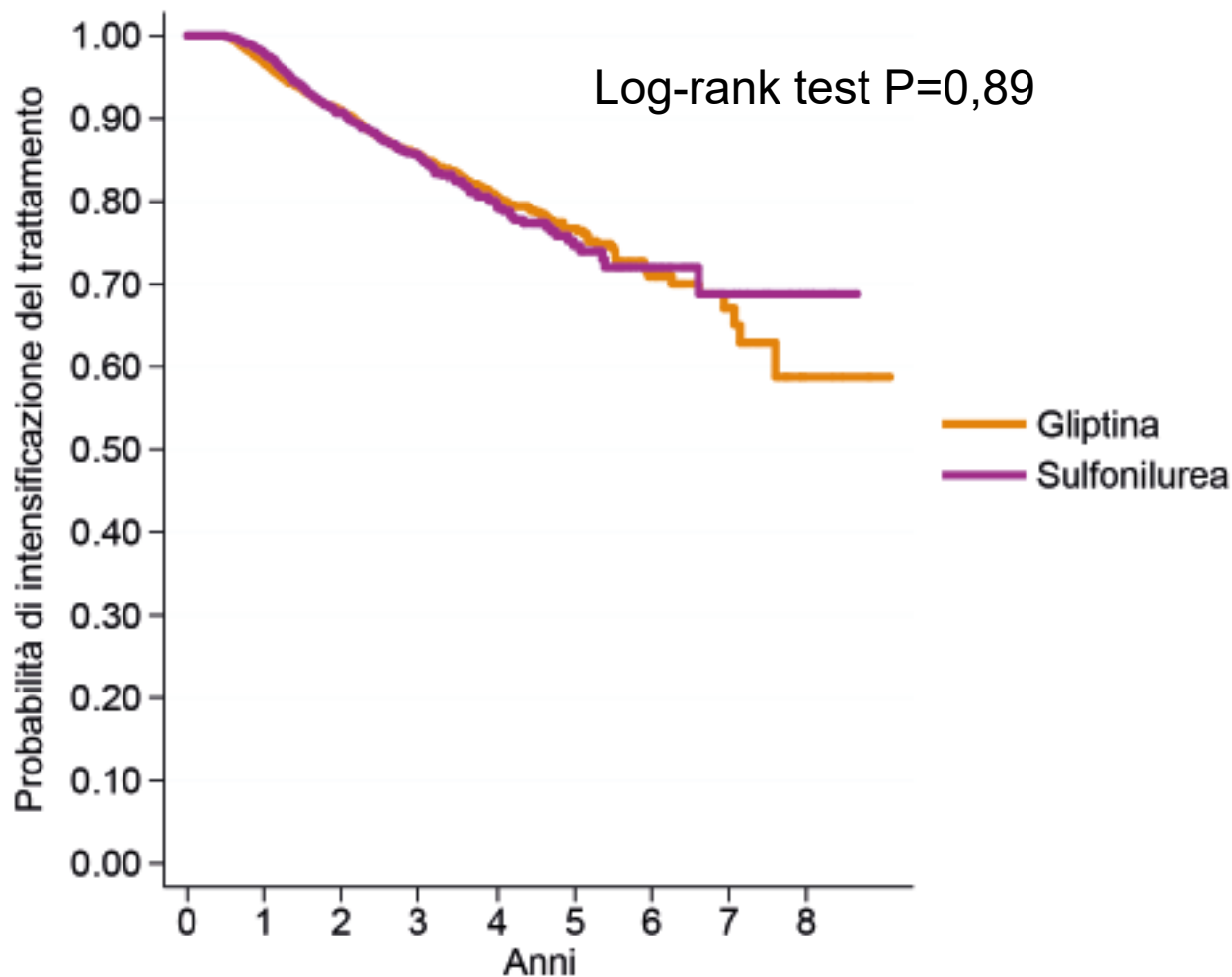
	MET+iDPP4 (6261)	MET+SU (8673)	Total (14934)
	N (%)	N (%)	N (%)
TOSCANA	2434 (38,9)	4159 (47,9)	6593 (44,1)
PIEMONTE	1993 (31,8)	2895 (33,4)	4888 (32,7)
UMBRIA	1007 (16,1)	696 (8,0)	1703 (11,4)
CASERTA	827 (13,2)	923 (10,6)	1750 (11,7)

MET= metformina; iDPP4= inibitori dell'enzima dypeptidyl-peptidase 4; SU=sulfaniluree

Analisi della coorte

- Coorte appaiata: 5300 pazienti con MET+iDPP4 vs 5300 con MET+SU
- Tempo medio di osservazione disponibile: 4,5 anni
- Tempo medio nello studio: 1,6 anni
- Tempo totale nello studio: 16 812 anni-persona
- Casi di Intensificazione di Trattamento (IT): 763
- Tasso di IT: 4,5 per 100 anni-persona

Probabilità di non intensificare il trattamento durante il periodo di osservazione: Analisi primaria



HR=1,02 (0,88-1,19)

Analisi di sensibilità

Analisi	HR (IC 95%)
Appaiamento 180 giorni dopo l'entrata nella coorte	0,96 (0,83-1,12)
Modifica def. Interruzione (>180 giorni)	1,16 (1,02-1,33)
Eliminazione interruzione da censura	1,30 (1,15-1,46)
Analisi intention to treat	1,27 (1,13-1,43)
Durata metformina «certa» Almeno 1 anno look-back	1,18 (0,97-1,43)
Aggiustamento propensity score	0,93 (0,81-1,08)

Limiti dello studio

- Assenza di informazioni su livelli di HbA1c e BMI
- Gli iDPP4 sono soggetti a piano terapeutico e sono pertanto più strettamente monitorati.
Maggiori probabilità di ricevere un'intensificazione del trattamento?

Risposta alla domanda

- I risultati di questo studio suggeriscono che, in quattro regioni italiane, l'aggiunta di una gliptina alla monoterapia con metformina non abbia ritardato la successiva intensificazione del trattamento se comparata all'aggiunta di una sulfonilurea.
- Di conseguenza, l'ipotesi di un'aumentata durability dell'efficacia ipoglicemizzante degli iDPP4 rispetto a SU non appare supportata da questo studio.

Hanno partecipato allo studio:

- Agenzia regionale di sanità della Toscana (Firenze):

Rosa Gini

Claudia Bartolini

Paolo Francesconi

- Unità Operativa di Diabetologia USL Toscana Nordovest Massa e Carrara (Massa):

Fabio Baccetti

- Università del Piemonte Orientale (Novara)

Francesco Barone Adesi, Corrado Magnani

- Istituto Superiore di Sanità (Roma):

Marina Maggini, Roberto Da Cas, Stefania Spila Alegiani

- Università di Messina (Messina)

Francesco Giorgianni

Valeria Pizzimenti

Gianluca Trifirò

- Erasmus University Medical Center, Rotterdam (Olanda)

- Seconda Università di Napoli, Napoli

Carmen Ferrajolo

- Università di Bologna (Bologna)

Elisabetta Poluzzi