

DIABETE: INNOVAZIONE, ACCESSO ALLE CURE E SOSTENIBILITÀ

“Il messaggio più forte recentemente emerso dall’Evidence-Based Medicine nella cura del diabete è che il trattamento intensivo e precoce, attuato con immediatezza alla diagnosi, determina una prognosi più favorevole” (vedi l’intervista a Carlo Bruno Giorda in queste pagine).

In questa prospettiva diventa essenziale la tempestività di accesso alle cure più adeguate. Proprio su questo tema, e sulle implicazioni che ne derivano in termini di salute pubblica e sostenibilità del sistema sanitario, si sviluppa il presente dossier, prendendo come spunto per la riflessione la recente uscita dai registri di monitoraggio AIFA per alcune delle molecole appartenenti alla classe delle incretine. Il dibattito è animato dal contributo di specialisti dell’area (Enrico Torre, Carlo Bruno Giorda, Walter Marrocco), farmaco-economisti (Antonio Nicolucci), rappresentanti del contesto regolatorio (Entela Xoxi e Luca De Nigro) e associazioni di pazienti diabetici (Roberto Cocci e Raffaele Scalpone).

I costi della malattia diabetica

Il costo della patologia diabetica è in costante crescita nel contesto di una spesa sanitaria che da parecchi anni aumenta più velocemente del PIL, senza contare che con la crisi recente quest’ultimo è crollato ai livelli di un decennio fa.

Nel 2010 il rapporto dei costi sostenuti per questa patologia rispetto ai costi sanitari totali è salito a oltre il 9%. Già dieci anni fa la spesa per il diabete si collocava oltre il 6,65% della spesa sanitaria complessiva e un recente studio canadese ha evidenziato come la popolazione affetta da diabete, che rappresenta il 3,6% del totale, assorba addirittura il 15% delle risorse sanitarie disponibili. Dobbiamo inoltre considerare che il 39% del maggior costo della cura del diabete viene speso per il trattamento delle complicanze a lungo termine, mentre solo il 29% è dedicato al trattamento diretto della patologia.

GLI STUDI CODE-2 E T2ARDIS

Questo dato dovrebbe farci riflettere sulla difficoltà di quantificare il costo reale di una patologia cronica come il diabete: anche facendo riferimento al costo della terapia e dei ricoveri ospedalieri (voci di costo dirette), dobbiamo considerare che il diabete è una malattia potenzialmente invalidante sia nel quotidiano (microinvalidità) sia a lungo termine (cronicità da sequele macro e microvascolari). Affermare che un paziente affetto da diabete costi in media 3000 euro per anno, come è stato eviden-

ziato dallo studio CODE-2, non ci aiuta a comprendere quali siano i veri costi della malattia e tanto meno come si possa agire per ottimizzarli.

Per comprendere gli oneri economici della malattia, dobbiamo comunque partire dai due principali studi sui costi finora effettuati, il CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe - Type 2) e il T2ARDIS (Type 2 Diabetes Accounting for Major Resources Demand in Society), ormai piuttosto datati, ma che presentano risultati ancora pertinenti. Il CODE-2 è stato il primo studio che ha quantificato l’impatto economico del diabete nei Paesi europei, partendo dall’analisi dei costi diretti annui relativi alla cura del diabete tipo 2 in Gran Bretagna, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia, Olanda e Belgio. Lo studio si riferiva retrospettivamente al 1998, anno in cui risultò un costo complessivo per gli otto Paesi di 29 miliardi di euro. Al di là del valore assoluto della cifra, al momento neppure più attuale, è fondamentale rilevare come da questo studio sia emersa l’importanza dei ricoveri ospedalieri quale maggiore voce di spesa. Tale costo era inoltre correlato alle sequele della malattia: prendendo come base il costo per degenze dei diabetici esenti da sequele, esso risulta triplicato in presenza di complicanze macrovascolari, salendo fino a 5,5 volte se ad esse si aggiunge un danno di natura microvascolare.

Nello studio T2ARDIS, limitato alla sola Gran Bretagna, è stata impiegata una metodologia simile, con l’aggiunta di interviste dirette ai pazienti e ai loro familiari per cercare di quantificare anche i costi indiretti (giornate di lavoro perse, tempo impiegato per seguire gli appuntamenti ambulatoriali, costi di trasferimento, etc), tutte voci di costo che non vengono di solito contabilizzate, ma il cui effetto cumulato risulta devastante per il PIL (rapporto CER 2008). Per quanto concerne i costi diretti lo studio ha dato esiti sovrapponibili al CODE-2, con un incremento dei costi di ospedalizzazione di 2,5 volte per i pazienti con sola microangiopatia, di 2,7 volte per la sola macroangiopatia e di 5,5 volte in copresenza di entrambe. Lo studio ha evidenziato anche un aumento dei costi (indiretti) per i familiari che accudiscono il paziente fino a 3,2 volte il costo in assenza di complicanze.

I RISPARMI DELLA PREVENZIONE FARMACOLOGICA

Definita l’importanza della presenza di sequele nel determinare l’impennata dei costi gestionali della malattia diabetica, dobbiamo chiederci se sia possibile quantificare in qualche modo il risparmio derivante da interventi di prevenzione farmacologica. L’unico studio disponibile al riguardo è il Cardiff tipo 2, che prevede una proiezione a vent’anni degli eventi avversi su una popolazione di 10.000 soggetti, partendo dai dati forniti dall’UKPS per i diabetici e dallo studio di Framingham per i non diabetici.

Utilizzando questo modello è pertanto possibile stimare i possibili risparmi derivanti dal ritardare l'esordio della malattia o l'insorgenza delle sequele nei soggetti già affetti. L'applicazione di questo modello nella prevenzione secondaria si traduce in una riduzione dei costi per infarto miocardico del 9,5% portando a target la glicata, del 20% portando a target i lipidi, del 6% portando a target la pressione e del 28% perseguendo tutti e tre gli obiettivi clinici. La figura in basso, che mostra la proiezione cumulativa di questi interventi terapeutici sull'arco temporale considerato, non necessita di ulteriori commenti.

Considerando quanto esposto sopra, possiamo affermare che:

1. i costi della malattia diabetica sono destinati a salire e, essendo il diabete una patologia in espansione, cresceranno con una velocità ancora maggiore di quanto avverrà per la spesa sanitaria globale;
2. la parte preponderante di questi costi è da ascrivere ai costi di ospedalizzazione e cronicità;
3. questa voce è pesantemente influenzata dalla presenza di sequele macrovascolari e microvascolari;
4. l'incremento non riguarda solo i costi diretti ma anche quelli indiretti;
5. il raggiungimento dei target cardiometabolici consente di ridurre notevolmente i costi futuri del diabete.

Una volta appurata l'importanza di perseguire target clinici chiari e facilmente identificabili in termini di output, ci dobbiamo porre il problema di come raggiungerli. Questo perché, in un momento in cui le amministrazioni delle ASL fanno pressione sui medici affinché prescrivano meno farmaci e impieghino quelli meno costosi (pur incidendo la spesa per il farmaco per meno del 14% sulla spesa sanitaria globale), ci dobbiamo chiedere se l'impiego di terapie farmacologiche innovative ma costose è giustificato dal potenziale beneficio marginale apportato. A parità di target terapeutico raggiunto, infatti, differenti scelte farmaco-

logiche possono generare differenti esiti clinici nel medio-lungo termine in conseguenza dei differenti effetti sul livello di insulinnizzazione basale, sull'ampiezza delle oscillazioni glicemiche e pressorie, sulla qualità dei lipidi plasmatici, per non parlare degli effetti sul peso. Esiti che a loro volta incidono sui costi.

Anche se la terapia del diabete prevede interventi su diversi target (glicemia, lipidi, pressione), la nostra analisi si dovrà limitare alle sole terapie ipoglicemicizzanti, perché tra esse sono presenti numerose molecole innovative, ovviamente più costose, a fronte di trattamenti in grado di garantire gli stessi valori di emoglobina glicata al prezzo di farmaci generici. Per valutare un intervento sanitario dal punto di vista della sostenibilità finanziaria è necessario tenere presenti tutte le implicazioni economiche dirette o indirette che a tale intervento sono correlate, le quali finiscono per determinare l'entità reale del costo dell'intervento stesso. Le analisi dei costi effettuate dai centri di valutazione economica delle aziende sanitarie, invece, si basano solitamente sui prezzi di rimborso a piè di lista dei farmaci, senza considerare né i costi di follow-up, né le ricadute sulle complicanze a breve e a lungo termine, voci che comportano oneri economici tutt'altro che trascurabili. Tali costi risultano spesso correlati al tipo di trattamento farmacologico instaurato.

UN MODELLO DI MINIMIZZAZIONE DEI COSTI

Per esemplificare questo concetto valutiamo adesso, tramite un modello di minimizzazione dei costi, alcune scelte terapeutiche ipoglicemicizzanti. Con questo tipo di analisi economica si valutano le componenti di costo correlate a ciascuna scelta terapeutica con lo scopo di inserirle in un contesto valutativo che ne faccia emergere il reale onere economico. Ciò rende pertanto possibile la comparazione di differenti scelte terapeutiche in grado di fornire *outcome* clinici equivalenti, tenendo conto di tutte le varia-

Effetto della prevenzione secondaria sull'incidenza di infarto miocardico nel diabete mellito tipo 2.

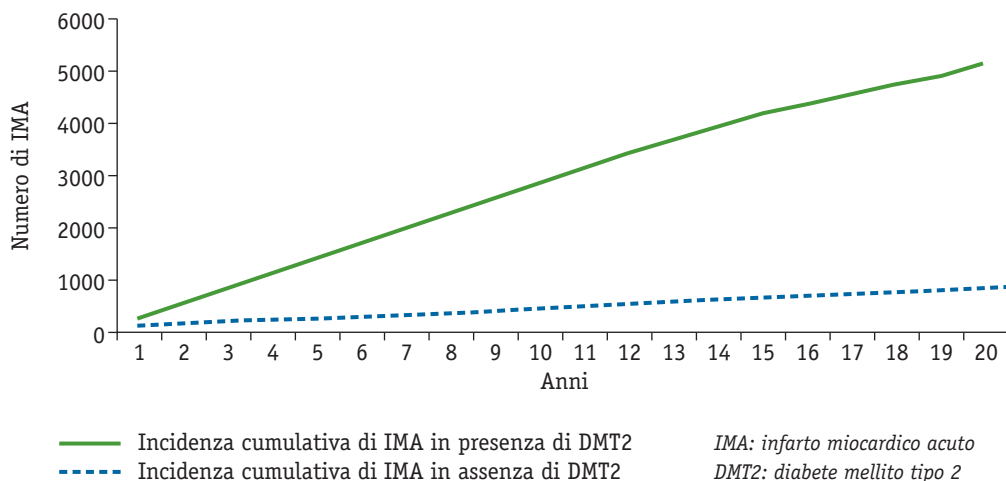


TABELLA 1 - COSTI ANNUI DELLA SOLA TERAPIA FARMACOLOGICA

| Farmaco | Costo globale | Posologia (cp/die) | N. somm. | Prezzo listino 1 cpr/1 ui | Sconto ASL (%) |
|-----------------|---------------|--------------------|----------|---------------------------|----------------|
| Metformina 1000 | 66,8 | 2 | | 0,09 | 0 |
| Actos 30 | 350,62 | 1 | | 2,11 | 54,56 |
| Glimepiride 4 | 68,26 | 1 | | 0,18 | 0 |
| Sitagliptin 100 | 394,53 | 1 | | 2,32 | 53,45 |
| Repaglinide 1 | 104,35 | 3 | | 0,09 | 0 |
| Humulin I | 214,77 | 24 | 2 | 0,02 | 0 |
| Lantos | 273,43 | 24 | 1 | 0,05 | 50 |
| Humalog | 465,20 | 30 | 3 | 0,03 | 0 |
| Aghi BD 5 mm | | | | 0,22 | 66,31 |

bili cliniche correlate ad esse e quindi dei costi ad esse imputabili. Il confronto dei costi finali consente di optare per la scelta meno costosa a parità di benefici.

Volendo riassumere schematicamente le diverse voci che dipendono dalla scelta di un trattamento antidiabetico avremo:

- costo del farmaco (prezzo di costo al netto di eventuali sconti ASL);
- costi di follow-up (visite ambulatoriali MMG e specialistiche, esami ematochimici e strumentali, automonitoraggio glicemico);
- costi da complicanze intercorrenti (ipoglicemie gravi, degenze ospedaliere);
- costi da complicanze croniche (IMA, ictus, IRC, retinopatia);
- costi dipendenti dalla tempistica di progressione della patologia (*durability* dei trattamenti farmacologici);
- costi indiretti (giornate lavorative perse per complicanze intercorrenti, inabilità parziale o totale derivante da complicanze croniche).

Nel primo modello ho inserito alcune molecole di uso comune nel trattamento ipoglicemizzante (metformina, glimepiride e repaglinide, con prezzo allineato sul prodotto generico), due farmaci percepiti come 'ad alto costo' (pioglitazone e sitagliptin), oltre a due analoghi di insulina (rapido e basale) e un'insulina umana isofano. Per la posologia dei farmaci ho fatto riferimento alle dosi medie impiegate a parità di efficacia ipoglicemizzante. Tutti i dati relativi a sconti aziendali sono riferiti a quanto applicato nella Regione Liguria. Nella tabella 1 sono riportati i costi annui dei trattamenti in base ai prezzi di rimborso del prontuario nazionale. Rispetto alla glimepiride, che rappresenta l'alternativa più economica alla *failure* della monoterapia con metformina (che rimane comunque il trattamento di base), il pioglitazone e il sitagliptin presentano un eccesso di costo pari al 514% e al 578% rispettivamente. Non essendo possibile in questa rapida disamina descrivere nel dettaglio i meccanismi di generazione dei costi correlati, ci limiteremo a riassumere alcuni dati di fatto:

- pioglitazone e sitagliptin presentano un rischio ipoglicemico comparabile a quello della metformina, il che rende meno necessario il ricorso all'automonitoraggio glicemico (vedere linee guida) e meno frequenti i controlli ambulatoriali;
- la minore evenienza di ipoglicemie gravi riduce i costi per accessi ospedalieri in Pronto Soccorso e degenze (costi diretti), oltre a ridurre i costi indiretti ad esse correlate (giornate di lavoro perse dai pazienti o dai parenti);
- la maggiore *durability* correlata alla terapia (per ora dimostrata solo per il pioglitazone) ritarda i costi da trattamento insulinico, con conseguente risparmio di risorse.

La tabella 2 riporta i costi globali comprensivi di tutte le variabili sopra citate. Con queste integrazioni (valutate su un arco temporale di 24 mesi) pioglitazone e sitagliptin risultano nettamente più economici delle insuline; inoltre i costi del pioglitazone sono solo dell'11,4% superiori alla glimepiride e del 20,7% rispetto alla repaglinide, mentre il delta per il sitagliptin rispetto alle due sulfaniluree è rispettivamente del 24,1% e del 35,7%. Percentuali che

TABELLA 2 - COSTI ANNUI COMPRESIVI DELLE ALTRE VOCI DI COSTO (ECCETTO IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE)

| Farmaco | Costo globale | Costo farmaco | Costo automonitoraggio | Costo accessi per visita | Costi diretti ipoglicemie | Costi indiretti Ipoglicemie 50% dei costi diretti | Costo durability |
|-----------------|---------------|---------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|------------------|
| Metformina 1000 | 101,13 | 66,79 | 21,83 | 12,50 | 0 | 0 | 0 |
| Actos 30 | 384,96 | 350,61 | 21,83 | 12,50 | 0 | 0 | 0 |
| Glimepiride 4 | 345,56 | 68,25 | 87,35 | 18,75 | 63,31 | 31,66 | 76,22 |
| Sitagliptin 100 | 428,86 | 394,52 | 21,83 | 12,50 | 0 | 0 | 0 |
| Repaglinide 1 | 305,43 | 104,35 | 87,35 | 18,75 | 63,31 | 31,66 | 0 |
| Humulin I | 615,35 | 214,76 | 185,63 | 25,00 | 126,63 | 63,32 | 0 |
| Lantos | 674,01 | 273,43 | 185,63 | 25,00 | 126,63 | 63,32 | 0 |
| Humalog | 865,78 | 465,19 | 185,63 | 25,00 | 126,63 | 63,32 | 0 |

TABELLA 3 - COSTI ANNUI PER PIOGLITAZONE E GLIMEPIRIDE CON L'AGGIUNTA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

| Farmaco | Costo globale | Costo medio per EV CV | Frequenza eventi (%) | Durata osservazione (mesi) | Costo annuo | Differenza |
|---------------|---------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|-------------|------------|
| Actos 15 | 264,12 | 7000 | 1,7 | 18 | 79,33 | 0 |
| Glimepiride 2 | 413,58 | 7000 | 4,4 | 18 | 205,33 | 126 |

in valori assoluti si traducono rispettivamente in 40 e 83 euro/anno e che comunque non sono da considerare definitive in quanto mancano ancora dati su altri effetti correlati, quale ad esempio l'impatto cardiovascolare. Infatti, se inseriamo nel nostro modello i dati dello studio di McGuire sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori a due anni di trattamento con glimepiride vs pioglitazone, dal quale risulta per il primo una frequenza del 4,4% contro l'1,7% del secondo, si giunge al risultato apparentemente paradossale di una convenienza economica del 36% con l'impiego del pioglitazone (tabella 3). Analoghe prospettive sono ipotizzabili per gli inibitori del DPP4 e per le incretine. Vediamo adesso un altro esempio. Abbiamo fatto cenno ai costi della terapia insulinica. Viene giustamente considerata la principale voce di spesa nella terapia farmacologica del diabete e da ciò consegue la propensione delle Aziende sanitarie a monitorare la percentuale di impiego degli analoghi, in quanto più costosi a listino, rispetto alle equivalenti insuline umane ricombinanti. La tabella 4 riporta la sinossi di un'analisi di minimizzazione dei costi applicata al trattamento con gli analoghi di Sanofi-Aventis e Novo Nordisk e delle umane di Eli Lilly. Numerosi studi di analisi economica dimostrano come l'impiego degli analoghi di insulina risulti vantaggioso dal punto di vista del rapporto costo-efficiacia sul lungo termine, ma confrontando i soli costi di rimborso la terapia intensiva con analoghi risulta più costosa del 55% rispetto a quella con umane, mentre l'impiego di sola insulina basale, come si fa nel trattamento combinato con ipo-orali, appare più oneroso del 62% per l'analogo lento rispetto alla isofano umana. Inserendo nell'analisi le voci di costo relative a:

- necessità di somministrazione *bis in die* per l'analogo umano (aghi e automonitoraggio)
- minore incidenza di eventi ipoglicemici con l'analogo basale (non dimostrata invece per l'analogo rapido)

scopriamo che il delta di costo si riduce al 18% per la terapia intensiva con analoghi e risulta praticamente annullato (+1,7%) nel trattamento con analogo basale. E non finisce qui: essendo i costi per i consumabili (aghi e strisce) incomprimibili, al di sotto del dosaggio da noi considerato diventa economicamente più conveniente l'impiego dell'analogo basale rispetto alla isofano umana. In conclusione, la via per contenere l'inevitabile incremento dei costi della malattia diabetica passa attraverso una riduzione degli oneri derivanti dalle sequele a lungo termine (degenze e cronicità), che si può ottenere solo con una politica di diagnosi e trattamento precoci con l'obiettivo di raggiungere e mantenere i target terapeutici indicati dalle linee guida. Il costo della terapia farmacologica non rappresenta un onere aggiuntivo, neppure nel caso dei prodotti innovativi, in quanto i costi a breve non sono in realtà corrispondenti all'apparenza e i benefici nel medio-lungo termine si prospettano vantaggiosi.

Enrico Torre

Dirigente Medico UO Diabetologia
e Malattie Metaboliche, Genova-Ponente

La bibliografia di questo contributo può essere consultata su richiesta scrivendo a info@careonline.it.

TABELLA 4 - COSTI ANNUI DELLA TERAPIA INSULINICA (DOSAGGIO DI 20 U/DIE)

| Farmaco | Costo globale | U/die | N. somm. | Prezzo listino 1 UI | Sconto (%) | Costo annuo farmaco | Costo annuo auto-monitoraggio | Costo annuo aghi | Costi diretti anno ipoglicemie | Costi indiretti anno (50% costi diretti) |
|-----------|---------------|-------|----------|---------------------|------------|---------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------------------------------|
| Lantus | 310,79 | 20 | 1 | 0,05 | 32 | 264,08 | 0 | 27,68 | 12,68 | 6,34 |
| Aprida | 438,78 | 7 | 3 | 0,03 | 0 | 252,18 | 65,51 | 83,04 | 25,36 | 12,68 |
| | 749,57 | | | | | 516,26 | | | | |
| Levemir | 323,24 | 20 | 1 | 0,05 | 31 | 276,53 | 0 | 27,68 | 12,68 | 6,34 |
| Novorapid | 454,11 | 7 | 3 | 0,03 | 0 | 267,51 | 65,51 | 83,04 | 25,36 | 12,68 |
| | 777,35 | | | | | 544,04 | | | | |
| Humulin I | 305,72 | 10 | 2 | 0,02 | 0 | 162,79 | 21,83 | 83,04 | 25,36 | 12,68 |
| Humulin R | 329,86 | 7 | 3 | 0,02 | 0 | 170,93 | 65,51 | 55,36 | 25,36 | 12,68 |
| | 635,58 | | | | | 337,72 | | | | |

L'esperienza dei Registri di Monitoraggio dell'Agenzia Italiana del Farmaco Il Registro Antidiabetici

Il sistema regolatorio italiano in ambito sanitario si prefigge il compito, sempre più arduo, di soddisfare i bisogni di salute dei cittadini attraverso complessi meccanismi decisionali e gestionali idealmente rivolti alla massimizzazione dell'efficacia e alla minimizzazione dei rischi dei trattamenti proposti ai nostri pazienti.

Per rispondere a questo alto compito, i processi autorizzativi dei farmaci normalmente sono la conseguenza della sintesi della complessa e completa attività di analisi scientifica dei prodotti medicinali proposti per l'autorizzazione al commercio nonché dei loro costi diretti e della loro sostenibilità economica per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Tuttavia, in molti casi, i sistemi regolatori non si trovano nella condizione di sapere al momento della registrazione se e quanto questi obiettivi possano essere soddisfatti pienamente. Soprattutto per alcuni farmaci potenzialmente innovativi, infatti, le evidenze disponibili al momento della registrazione non sono sempre sufficienti a permetterne un'immediata introduzione a carico del SSN, oppure richiedono una rimborsabilità condizionata alla raccolta di ulteriori evidenze.

Per questa ragione l'AIFA ha accompagnato l'introduzione di alcuni farmaci, ritenuti potenzialmente innovativi, con progetti di monitoraggio che cercano di definire prospetticamente il ruolo del nuovo medicinale nella pratica clinica.

L'obiettivo principale di questi progetti è assicurare il rispetto delle condizioni registrative iniziali, descrivere la popolazione che utilizza il farmaco e raccogliere più approfonditamente dati sulla sicurezza a medio e lungo termine. I progetti sono frutto del lavoro di gruppi multidisciplinari che vedono coinvolte, oltre all'autorità regolatoria (AIFA), anche le Regioni, le associazioni di pazienti e le società medico-scientifiche.

I programmi di monitoraggio attualmente attivi sono disponibili all'indirizzo: <http://monitoraggio.farmaci.agenziafarmaco.it>.

I dati relativi ai singoli Registri sono disponibili nelle varie sottosezioni del Portale sotto forma di report ad uso degli utenti operativi e istituzionali, attivabili nelle sezioni profilate, e report in formato elettronico oppure cartaceo a disposizione dell'utenza pubblica.

I Registri di Monitoraggio dell'AIFA sono stati attivati a partire dall'anno 2005 (sono tuttora in corso nuove attivazioni), e da allora hanno subito un lungo processo di messa a punto e definizione sia delle modalità operative, nelle varianti collegate alle specificità dei farmaci soggetti a monitoraggio, sia delle reti operative sul territorio interconnesse con l'Autorità regolatoria centrale.

Le principali reti telematiche attivate sono relative alle aree oncologica, dermatologica, cardiologica, diabetologica, neurologi-

ca, reumatologica, oftalmologica, senza dimenticare le reti in gestione con l'Istituto Superiore di Sanità per quanto riguarda i farmaci orfani, i farmaci antiHIV, e la rete ADHD.

Il Portale di Monitoraggio dei Farmaci conta 11 Registri in totale, di varia complessità e natura, per oltre 50 specialità monitorate nel corso del tempo, tra Registri attivi e non più attivi. Le strutture ospedaliere collegate ammontano a più di 7000 unità, al cui interno operano oltre 20.000 clinici registrati ai vari sistemi, in qualità di referenti oppure prescrittori, e oltre 900 farmacisti ospedalieri e di unità territoriali di ASL, con funzioni di controllo e dispensazione dei farmaci. I pazienti inseriti nei vari Registri, a seconda della specialità medicinale e dell'indicazione terapeutica monitorata, superano la quota di 290.000 unità. Il volume dell'indotto generato dal meccanismo dei Registri è rilevabile sia tramite il tracciamento del numero di accessi non profilati ai vari sistemi (accessi a scopi puramente informativi), pari a oltre 10.000.000, sia tramite la rilevazione del numero degli accessi profilati, ovvero effettuati da personale autorizzato all'immissione dei dati, in misura superiore ai 60.000.000 di accessi (rilevazione complessiva relativa al periodo: dicembre 2005-maggio 2011).

IL REGISTRO FARMACI ANTIDIABETICI

Il documento della Commissione Tecnico-Scientifica del 10 luglio 2007 sottolinea che un nuovo trattamento deve ritenersi 'innovativo' solo quando offre ai pazienti benefici aggiuntivi rispetto alle opzioni già disponibili, indipendentemente quindi dal meccanismo di azione.

Exenatide, sitagliptin e vildagliptin, pur avendo meccanismi d'azione assolutamente peculiari e totalmente diversi dagli altri farmaci antidiabetici, non hanno, allo stato attuale, prove di efficacia che consentano di affermare che i vantaggi che offrono, rispetto agli altri farmaci già disponibili, siano sostanziali.

Pertanto l'AIFA, al fine di determinare l'appropriatezza d'uso, il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza della normale pratica clinica di questi farmaci antidiabetici potenzialmente innovativi, ha richiesto di attivare un sistema di monitoraggio dell'uso di questi farmaci.

Il progetto, oramai concluso relativamente al primo gruppo di farmaci antidiabetici soggetti a monitoraggio, ha previsto una gestione informatizzata dell'intero processo che va dalla registrazione dei centri diabetologici già accreditati presso il SSN alla compilazione di un piano terapeutico telematico obbligatorio costituito da schede-paziente (scheda di registrazione, dati clinici, follow-up e segnalazione di eventi avversi). I dati relativi a tutti i pazienti in trattamento sono stati raccolti in un apposito database gestito dall'AIFA.

La prescrivibilità di questi farmaci con Piano Terapeutico (PT) è stata limitata ai centri specialistici, in regime A/RR-PT-PHT, pre-

vedendone la ripetizione ad un mese (per eventuali aggiustamenti della posologia), a 4-8-12 mesi, e successivamente ogni 6 mesi. La valutazione degli esiti del monitoraggio del primo gruppo di farmaci inseriti nel Registro antidiabetici è stata effettuata nel corso del 2010, dopo due anni di monitoraggio, ed ha prodotto un report finale, elaborato dal Comitato Scientifico di indirizzo del Registro, in qualità di supporto alle attività della Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA, cui partecipano l'AIFA, le società scientifiche diabetologiche, i medici di medicina generale e numerosi esperti, nonché le aziende produttrici. Il report è disponibile nel sito del Registro Antidiabetici.

LA TERAPIA

La terapia orale del diabete mellito di tipo 2 consiste di farmaci a base di biguanidi, sulfaniluree e glitazoni. Questi farmaci nel complesso hanno i più svariati effetti avversi (come l'ipoglicemia e l'aumento di peso), che in una terapia prolungata possono risultare molto problematici. Per questo, e per altri motivi, la ricerca nel campo della terapia orale del diabete non è mai cessata e oggi la via delle incretine sembra promettente. C'è da sottolineare comunque che questa nuova terapia è da considerarsi aggiuntiva e sinergica e assolutamente non sostitutiva rispetto ai farmaci attualmente disponibili.

Le incretine sono ormoni prodotti a livello gastrointestinale e sono essenzialmente:

- GLP-1 (glucagon-like peptide 1), prodotto dalle cellule L dell'ileo/colon,
- GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), prodotto dalle cellule K del duodeno.

La loro azione, specialmente di GLP-1, consiste:

- nell'aumentare la secrezione di insulina da parte delle cellule β del pancreas;
- nel diminuire la secrezione di glucagone (antagonista dell'insulina) da parte delle cellule α del pancreas,
- nel rallentare la motilità, e dunque lo svuotamento gastrico (rendendo più 'soft' la curva glicemica postprandiale), e diminuire l'appetito.

D'altra parte, gli inibitori della dipeptidilpeptidasi 4 (DPP-4) rappresentano un'ulteriore classe di farmaci nel trattamento del diabete mellito di tipo 2. Questi farmaci migliorano la capacità dell'organismo di controllare la glicemia:

- aumentando i livelli di incretine attive, utilizzando un meccanismo fisiologico per controllare l'iperglicemia,
- stimolando la secrezione di insulina dalle cellule pancreatiche β , riducendo il rilascio di glucagone dalle cellule pancreatiche α ,
- allo stesso tempo riducendo la produzione di glucosio da parte del fegato.

Gli approcci terapeutici per ripristinare e sfruttare l'azione 'naturale' del GLP-1, che nei diabetici è deficitaria, sono due:

1. somministrare sostanze analoghe al GLP-1, ma resistenti alla degradazione da parte di DPP-4, con conseguente persistenza del GLP-1-analogo in circolo anche in pazienti che ne producono meno (exenatide e liraglutide);
2. inibire il DPP-4, evitando così la degradazione del GLP-1 (sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin).

Le due categorie di farmaci, pur avendo meccanismi di azione assolutamente innovativi, non avevano prodotto negli studi registrativi prove di efficacia che consentissero di affermare che i vantaggi rispetto agli altri farmaci antidiabetici già disponibili fossero sostanziali. L'utilizzo dei farmaci in oggetto veniva così limitato alle strutture diabetologiche pubbliche o convenzionate con il SSN, previa compilazione di una scheda telematica all'interno del Registro Farmaci Antidiabetici, contenente informazioni sul livello di compenso metabolico riferito alle indicazioni terapeutiche approvate.

DAL RAPPORTO AIFA INCRETINO-MIMETICI E INIBITORI DPP-4 (FEBBRAIO 2008-AGOSTO 2010)

Caratteristiche dei pazienti registrati

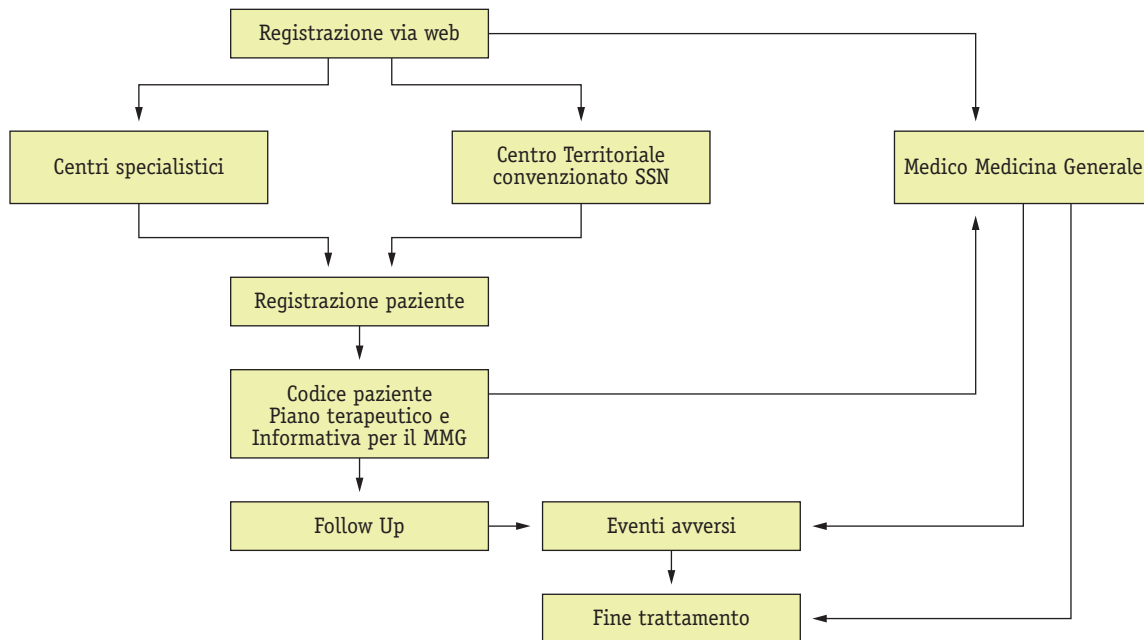
| | |
|----------------------------------|--------|
| N. centri | 1682 |
| N. centri con almeno un paziente | 1278 |
| N. utenti abilitati | 3741 |
| N. casi registrati | 82.365 |
| N. Piani Terapeutici emessi | 81.475 |
| N. pazienti analizzati | 75.349 |

Il numero di PT prodotti in rapporto alla popolazione residente adulta presenta un'ampia variabilità, con un fattore prossimo a 8,2 tra la Valle d'Aosta, che ha il rapporto più basso, e la Calabria, ove è massimo l'arruolamento. Queste differenze sono solo in parte spiegabili con la diversa prevalenza del diabete o con una diversa età media della popolazione residente.

L'analisi è stata approfondita sui PT riferiti ai centri che hanno avuto un follow-up $\geq 80\%$ per almeno uno dei tre principi attivi, in quanto questi centri forniscono una visione più realistica delle cause di interruzione di trattamento, degli effetti metabolici e sul peso, dell'incidenza di sospette reazioni avverse e degli episodi di ipoglicemia relativi all'uso dei vari farmaci.

L'analisi per età documenta un'età mediana sostanzialmente al di sotto della media della popolazione con diabete tipo 2 afferente ai centri diabetologici italiani e mette quindi in luce una selezione operata dai centri specialistici. L'analisi per sesso documenta una prevalenza del sesso maschile, in linea con il riscontro di una maggiore prevalenza del diabete nella popolazio-

Schema del flusso di monitoraggio Registro antidiabetici



ne maschile documentato nell'Osservatorio ARNO-diabete, ma un uso preferenziale di exenatide nella popolazione femminile, che può trovare spiegazione nella maggiore prevalenza di obesità nel sesso femminile.

Dati clinici al primo follow-up per exenatide, sitagliptin e vildagliptin

Si mette in evidenza un valore di BMI di circa due punti superiore nelle femmine rispetto ai maschi, senza differenze nel grado di controllo metabolico. Tra i tre principi attivi, risalta invece una differenza di oltre 5 punti di BMI tra i soggetti trattati con exenatide e quelli trattati con i due inibitori della DPP-4, nonché valori di Hb glicata superiori di circa 0,5 punti sempre nella popolazione trattata con exenatide.

L'analisi dettagliata dei percentili della popolazione arruolata mette in rilievo come circa 8000 PT siano stati aperti a soggetti con obesità morbigena (BMI >40 kg/m²) (5% dell'intera popolazione per sitagliptin e vildagliptin, ma 25% dei casi trattati con exenatide) e circa 5000 PT abbiano interessato soggetti con HbA_{1c} ≥10,5% (ancora il 5% per sitagliptin e vildagliptin, ma il 10-12% per exenatide).

Completezza dei dati di follow-up per il rinnovo del PT

L'adesione al follow-up è stata maggiore per exenatide, mentre la variabilità regionale è stata simile tra i vari principi attivi.

Registrazione delle sospette reazioni avverse

Nella maggior parte dei casi, l'evidenza di sospetta reazione avversa (Adverse Drug Reaction - ADR) era seguita dalla sospensione del farmaco, che conduceva al miglioramento o alla totale remissione della reazione (circa l'80% dei casi segnalati). Il 9% dei casi non si è concluso con alcun miglioramento della ADR.

La registrazione delle ADR è stata comunque incompleta, nonostante sia stata facilitata dalla possibilità offerta dalla scheda online. Il numero di ADR, sia gravi sia non gravi, è più elevato per exenatide (al primo mese di somministrazione) rispetto agli altri principi attivi e gli eventi si concentrano nell'ambito di manifestazioni gastrointestinali o reazioni nella sede d'iniezione.

Tra le ADR gravi da exenatide spiccano alcuni episodi di pancreatite acuta, condizioni di vomito incoercibile classificato come grave, quadri di insufficienza renale (che hanno richiesto temporaneamente la dialisi in un caso), un episodio di shock anafilattico e fenomeni allergici generalizzati o localizzati nella sede di iniezione. Anche in corso di trattamento con sitagliptin, si trovano tra le ADR gravi la pancreatite acuta ed un episodio di shock anafilattico.

Analogamente agli altri principi attivi, anche per vildagliptin sono segnalati tra le ADR due episodi di pancreatite acuta ed un quadro di dermatite. Da rilevare un solo quadro di funzione epatica anormale (il dato era regolarmente registrato solo con questo principio attivo), indicato come grave. Inoltre, nel corso del monitoraggio si è assistito al passaggio di un numero significativo di pazienti da un principio attivo all'altro. Le cause sarebbero da analizzare singolarmente e non sempre sembrano trovare giustificazione nelle cause di fine trattamento.

NOTE CONCLUSIVE

Per tracciare un bilancio dei risultati del monitoraggio sull'uso dei farmaci antidiabetici occorre considerare diversi punti.

- Per la prima volta un monitoraggio è stato applicato a farmaci di largo impiego nella popolazione. A prova di ciò sta il numero di PT prodotti nei 30 mesi di attività e di persone con diabete che hanno fatto uso di questi farmaci. Il sistema, dopo alcune difficoltà iniziali, si è comportato in modo egregio; i centri diabetologici registrati sono stati obbligati a modificare alcuni percorsi assistenziali verso una sempre maggiore informatizzazione. Nel tempo, tuttavia, il numero di soggetti registrati ha raggiunto dimensioni difficilmente compatibili con la normale routine assistenziale e le difficoltà, invece che appianarsi, sono andate crescendo, nonostante le scadenze di rinnovo di follow-up fossero state dilatate. Questo problema dovrà essere considerato attentamente in futuro se si vorrà garantire un'aderenza al follow-up nei monitoraggi d'uso.
- Le indicazioni terapeutiche sono state globalmente rispettate, pur con qualche variabilità. Il grado di scompenso metabolico ed i dati antropometrici dei pazienti all'ingresso nel sistema erano estremamente variabili, indice di una difficoltà nel definire il fenotipo cui maggiormente indirizzare l'uso di questi nuovi farmaci. I dati riportati in questo volume possono essere un'importante base per decidere dei pazienti futuri.
- Pragmaticamente, il sistema richiedeva di segnalare i farmaci in associazione anche quando questi fossero fuori dalle indicazioni registrate. Così in alcune Regioni è stato permesso l'uso dei nuovi farmaci anche in associazione alle glinidi, ed i risultati potranno essere analizzati separatamente in dettaglio.
- La registrazione di sospetti eventi avversi è stata favorita dal sistema informatico ed il numero di ADR inoltrate alla farmacovigilanza è stato di gran lunga superiore a quanto si verifici normalmente a seguito dell'introduzione di nuovi farmaci. Il tipo e l'entità delle ADR, diverso per i vari principi attivi, è in linea con gli studi registrativi e focalizza la sorveglianza dei medici prescrittori su alcune tematiche specifiche che dovranno essere oggetto di ulteriori riscontri.
- Un'ultima nota sui risultati terapeutici, basata sull'analisi condotta nella sottopopolazione dei centri con follow-up maggiore dell'80%. Anche in questo caso i risultati su peso ed emoglobina glicata, in linea con gli studi registrativi, e l'analisi sulle cause d'interruzione offrono spunti interessanti circa l'uso nella popolazione in rapporto alle caratteristiche fenotipiche ed in fasce d'età generalmente non raggiunte dagli studi clinici.

Entela Xoxi, Luca De Nigro

Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica, Agenzia Italiana del Farmaco

LO SPECIALISTA

A colloquio con **Carlo Bruno Giorda**

Presidente Eletto Associazione Medici Diabetologi – AMD

Dottore, quali sono le caratteristiche principali e le indicazioni terapeutiche delle incretine?

Le incretine sono indicate nel trattamento del DMT2 come terapia aggiuntiva, per migliorare il compenso in quei pazienti che sono già in trattamento con uno (metformina o sulfonilurea) oppure due ipoglicemizzanti orali (metformina e sulfonilurea o metformina e glitazone), ma che non raggiungono i goal terapeutici. La caratteristica delle incretine di agire a 360° sui difetti patogenetici dell'alterata omeostasi glicemica in generale porterebbe a proporle anche per fasi iniziali della malattia, forse anche nell'ipotolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance*, IGT).

L'identikit del candidato ideale alla terapia con incretine rimane quindi quello di un paziente affetto da DMT2, con HbA1c non a target, ma non eccessivamente deteriorata (HbA1c: -7,5%), con un'adeguata riserva betapancreatica (esordio di diabete relativamente recente), e che deve evitare ulteriori aumenti ponderali. Quel che è importante è collocare tale opzione terapeutica non troppo tardi, perché si rischierebbe di sottoutilizzare o 'sprecare' le sue potenzialità.



Quali sono i cambiamenti effettivi o auspicabili che potrebbero conseguire dalla fine del periodo di monitoraggio AIFA per alcune delle molecole appartenenti alla classe delle incretine?

Sappiamo che il messaggio più forte recentemente emerso dall'EBM nella cura del diabete è che il trattamento intensivo e precoce, attuato con immediatezza alla diagnosi, determina una prognosi più favorevole. È proprio su queste basi che è nato il progetto dell'Associazione Medici Diabetologi SUBITO! (Safe_Uniform_Behavioral and drug_Intensive_Treatment for_Optimal_control), grande progetto quadriennale (2009-2013) della diabetologia italiana, che si pone come obiettivo principale di migliorare il compenso metabolico alla diagnosi/esordio/presa in carico il più tempestivamente possibile al fine di ridurre il peso delle complicanze nei successivi 5 anni.

Qualsiasi intervento che vada nella direzione di un accesso tempestivo alle cure più appropriate è quindi da considerarsi molto importante. Con riferimento specifico al monitoraggio – strumento intrinsecamente utile per il perseguimento di obiettivi di appropriatezza ma nei fatti, per criticità tecnico-organizzative, una potenziale barriera all'accesso tempestivo a questi farmaci – la sua semplificazione credo possa essere un passo importante per facilitare la possibilità di interventi non solo appropriati, ma anche adottati nei tempi giusti.

Quali sono, in termini più generali, gli ostacoli ancora da superare?

Ad oggi credo siano almeno due: le difficoltà di accesso alla visita specialistica all'esordio e il corretto controllo della prescrizione del farmaco, indipendentemente dal prescrittore. Sia gli specialisti sia i medici di medicina generale sottolineano la necessità di un modello organizzativo per la gestione integrata del paziente che sia realmente in grado di favorire lo scambio di informazioni e superare le barriere organizzative che spesso oggi rendono l'assistenza sub-ottimale.

I controlli sulla reale appropriatezza di chiunque prescrive il farmaco, medico di medicina generale o specialista, potrebbero essere attuati a campione. Meglio ancora, si potrebbe monitorare la prescrizione utilizzando la rete informatica delle cartelle cliniche in uso in diabetologia e in medicina generale, proposta che non è certo una chimera. Nell'ultima raccolta degli *Annali AMD*, per esempio, si sono raccolti dati da circa il 40% dei servizi di diabetologia italiani. Una partnership con AIFA in tale senso spingerebbe rapidamente verso il 100% della rete a collaborare. Avremmo dati sull'appropriatezza, ma anche un miglioramento complessivo della gestione dei dati e della clinica. Iniziative analoghe sarebbero attuabili con le cartelle elettroniche della medicina generale. ■ ML

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

A colloquio con **Walter Marrocco**

Direttore della Scuola Nazionale degli Stili di Vita FIMMG/METIS
Membro della Commissione Tecnico-Scientifica,
Agenzia Italiana del Farmaco

Qual è il ruolo del medico di medicina generale nella gestione della patologia diabetica?

Il diabete mellito si colloca tra le principali patologie croniche, specie nell'anziano, e per l'elevata prevalenza, la lunga durata dell'impatto, l'ampio spettro di complicanze e le sequele emotive e psicologiche rappresenta un problema sanitario rilevante per le persone di tutte le età e di tutte le aree geografiche.

Inoltre, nonostante i miglioramenti terapeutici e assistenziali, non c'è consequenzialità tra evidenze scientifiche e qualità dell'assistenza erogata.

Ogni medico di famiglia può avere mediamente in cura un centinaio di diabetici (fra 80 e 100 persone), che accedono al suo ambulatorio con una frequenza di 18-20 volte l'anno per essere seguiti nei processi di prevenzione e cura.

Nell'approccio alla cronicità la medicina di famiglia gioca il suo ruolo principale, e lo fa cercando di ridisegnare la sua organizzazione per una risposta di servizi sempre più complessa, che passi dal singolo medico ad una più articolata medicina territoriale.

Dobbiamo però constatare che nell'affrontare questa sfida il medico è spesso disarmato e ha la necessità di sviluppare competenze più che conoscenze, considerando che prendersi cura delle cronicità presuppone un approccio negoziale con un paziente, con crescenti aspettative sulla sua qualità di vita.

Sull'approccio al paziente diabetico sono stati realizzati nel tempo molti e pregevoli documenti scientifici, internazionali e nazionali, condivisi sia dal mondo delle società scientifiche degli specialisti che dalla medicina generale. Alcuni di questi documenti hanno messo in evidenza la necessità di una gestione integrata, con il coinvolgimento di diverse figure professionali, *in primis* il diabetologo e il medico di medicina generale. Purtroppo l'integrazione tra queste figure professionali non è sempre semplice e si basa per lo più sulla volontà dei singoli anziché su sistemi strutturati, che favoriscono lo scambio di informazioni.

Tra i principali documenti ricordiamo gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito*, frutto della collaborazione tra il mondo della diabetologia, della medicina generale, dell'Istituto Superiore di Sanità e del Ministero della Salute, che forniscono linee guida e raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento del diabete e delle sue complicanze.

Quello di cui si sente ancora la carenza è la 'declinazione pratica' dei contenuti scientifici di questi documenti, di cui il medico di medicina generale non può che essere un attore principale.

Per operare verso questo obiettivo, il Piano Nazionale Preven-

zione ha identificato il progetto IGEA (<http://www.epicentro.iss.it/igea/diabete.asp>) come strumento di realizzazione capillare e territoriale delle modalità di assistenza da erogare alle persone con diabete mellito, con una gestione quanto più integrata tra le varie figure.

Tra i progetti di supporto pratico al medico di medicina generale per la gestione del diabete ricordiamo il più recente (aprile 2011), nato specificamente a favore dell'anziano 'Gestione del paziente anziano diabetico in medicina generale' http://old.fimmg.org/alimentazione/anziano_diabetico/index.htm

Con riferimento specifico al trattamento farmacologico, quali sono gli spazi di manovra (in termini di prescrivibilità di certe categorie di farmaci, con riferimento in particolare alle molecole appena uscite dal monitoraggio) che il medico di medicina generale ha e quali quelli che auspicherebbe avere nel prossimo futuro?

In linea generale, la prescrizione di specifici medicinali registrati è un diritto-dovere di ogni medico abilitato alla professione, che può essere limitata a certe categorie di medici specialisti o a particolari strutture (ospedali, ambulatori specialistici, etc.) esclusivamente per specifici motivi di sicurezza per il paziente o per alcuni ambiti di particolare competenza professionale (per esempio, ambito oncologico); non certo per altri motivi, come quelli strettamente economici o di bilancio. Va inoltre sottolineato come il medico di medicina generale affronti i problemi di 'pazienti reali', con la loro complessità, fragilità e cronicità; in tal modo è in grado di osservare e valutare la 'quantità di salute'

che un farmaco può realmente produrre. L'uso appropriato dei farmaci richiede un adeguato livello di conoscenze tecnico-scientifiche, di competenze professionali e di consapevolezza del rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio da parte di chi li prescrive (medici), li dispensa (farmacisti) e li utilizza (personale sanitario e pazienti).

L'uso appropriato dei farmaci è una delle condizioni essenziali per contenere la spesa farmaceutica entro i limiti della sostenibilità economica della nazione ed in particolare del Servizio Sanitario Nazionale, secondo un sistema di 'vincoli' stabiliti dalle Autorità regolatorie. D'altra parte, eventuali sistemi di contenimento della spesa farmaceutica pubblica, che prescindano dall'uso appropriato dei farmaci in funzione dei bisogni dei pazienti e dei limiti previsti dai LEA, potrebbero causare significativi elementi di iniquità nel nostro sistema assistenziale pubblico.

Una sostenibilità della spesa farmaceutica dovrebbe invece essere ricercata utilizzando in modo integrato alcuni strumenti capaci di controllare le relazioni che imprimono una dinamica fuori controllo del sistema economico: contrattazione del prezzo, processi di distribuzione, formazione del prescrittore, controllo delle informazioni e della cultura medica, indirizzi della ricerca biomedica.

Il medico di medicina generale, nel praticare oggi la sua professione, si confronta con numerose difficoltà, tra cui lo sviluppo e la disponibilità di un numero crescente di farmaci innovativi, spesso indicati per risolvere problemi sanitari di massa, ma sempre più frequentemente progettati per curare piccoli gruppi di pazienti selezionati con l'obiettivo di individualizzare i trattamenti.

Dobbiamo però intenderci sul significato di farmaco innovativo; intanto, non tutte le novità costituiscono innovazione, mentre le innovazioni tecnologiche, compresi i farmaci, non sono di per sé



7° Rapporto sull'obesità in Italia Obesità e genetica: oltre lo stile di vita

A cura di
Istituto Auxologico Italiano
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

La lettura di molti capitoli del nostro Rapporto illustra chiaramente la storia affascinante dei progressi compiuti dalle nostre conoscenze sulla fisiologia dell'obesità, dalla leptina ai meccanismi molecolari dell'adipogenesi e del dispendio energetico cellulare. Il fascino indiscutibile della medicina predittiva, quasi la speranza di un oroscopo con valore scientifico, non deve farci dimenticare che è la conoscenza dei meccanismi delle malattie che fa, prima o poi, progredire le cure; e che la moderna genomica è un'arma potente in questa direzione, soprattutto se usata più per capire che per predire.

*Dall'introduzione di Alberto Zanchetti
Direttore Scientifico, IRCCS Istituto Auxologico Italiano*

www.pensiero.it

Numero verde 800-259620

sufficienti a determinare i vantaggi di salute se non si impiegano in un contesto che consenta il loro uso appropriato in modo esteso e sistematico. Una vera innovazione dovrebbe produrre un miglioramento della 'quantità' di salute rispetto ad una situazione pregressa, e di questo va tenuto conto nella valutazione dei costi, che non possono limitarsi ad una analisi esclusiva dei farmaci.

Da parte sua la medicina generale, pur nel rispetto dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci a favore del cittadino, si è anche fortemente impegnata per il rispetto dei tetti di spesa imposti dal Servizio Sanitario Nazionale.

Ma a questo sforzo non corrisponde pariteticamente una piena disponibilità prescrittiva anche dei farmaci cosiddetti innovativi da parte della medicina generale.

La gestione del farmaco innovativo è oggi responsabilità pressoché esclusiva dello 'specialista' e questo non va verso l'interesse del cittadino.

Sul ruolo della medicina generale nell'utilizzo dei farmaci innovativi siamo prossimi ai livelli di guardia e poco più in là del non ritorno. Se non interveniamo con alcun cambiamento, cioè non effettuiamo interventi culturali ed organizzativi, l'evoluzione più probabile della medicina generale sembrerebbe verso un ruolo di medicina dedicata a soddisfare il bisogno attraverso tecnologie sanitarie di costo contenuto: farmaco generico, consigli ed educazione sanitaria, etc. Recuperare con troppo ritardo il gap culturale ed organizzativo potrebbe costare molto alla categoria, e quindi al cittadino, in termini di qualità dell'assistenza.

Diventa quindi ineludibile porre mano a questa tematica per una più adeguata risposta ai bisogni del cittadino.

Per andare in questa direzione bisogna cambiare impostazione ed atteggiamento, considerando la medicina generale come un partner di eccellenza, capace di gestire, nell'interesse del paziente, il bene farmaco, anche innovativo, pur nel rispetto della sostenibilità del sistema.

Per quanto riguarda i farmaci è di particolare importanza individuare il giusto *place in therapy*, il profilo di sicurezza e l'attenzione alle eventuali interazioni in un processo dinamico di strumenti prescrittivi, anche regolatori, e di monitoraggio, che tengano conto del farmaco e del paziente prima ancora che del prescrittore. In pratica dovrebbero essere previste norme coerenti con la figura di 'medico prescrittore', cioè previste e seguite sia dal medico 'specialista' sia dal medico di medicina generale.

La medicina generale potrebbe collaborare con l'AIFA per valutare l'allocazione dei farmaci, anche quelli innovativi, nell'utilizzo della medicina del territorio attraverso specifici progetti di ricerca e di monitoraggio, che possono essere realizzati sia da 'piccoli' gruppi di ricercatori della medicina generale sia da tutta la categoria, una volta che siano risolti i problemi organizzativo-informatici di automatismo, tali da non interferire con la normale attività quotidiana del medico e mai a scapito della tutela sanitaria dei cittadini.

I tempi comunque sono maturi: l'AIFA stessa ha voluto dare una svolta alla collaborazione con la medicina generale, istituendo il gruppo di lavoro sulla 'valutazione dell'uso dei farmaci nelle cure primarie', i cui compiti sono:

- assegnare ai farmaci, in un'ottica di costi-benefici, adattabilità di uso in medicina generale, sicurezza e valore clinico;
- esprimere pareri in merito all'opportunità di prescrivere prodotti nelle cure primarie in accordo con la buona pratica clinica, con particolare attenzione alla sicurezza dei pazienti;
- produrre un orientamento sulle principali questioni di prescrizione per le cure primarie;
- consentire un'ottimale cura del paziente attraverso una maggiore appropriatezza d'uso dei farmaci;
- definire una maggiore collaborazione tra il medico di medicina di base e lo specialista;
- valutare in maniera continua il *place in therapy* dei farmaci di uso della medicina generale.

Già i primi progetti sono partiti ed il gruppo stesso è costantemente investito di tutte le problematiche di interesse della medicina generale, elaborazione di documenti di indirizzo, valutazione delle Note AIFA, etc.

Potrebbe offrirci un commento sulle opportunità in termini di salute e di sostenibilità economica che derivano dall'accesso tempestivo all'innovazione farmacologica (nel caso specifico alle incretine per la cura della patologia diabetica), fatti salvi gli imprescindibili criteri di appropriatezza, al rispetto dei quali il medico di medicina generale contribuisce e potrebbe sempre di più contribuire in futuro in modo sostanziale?

La prescrizione delle incretine, farmaci agonisti del recettore GLP-1 (exenatide) o inibitori DPP-IV (sitagliptin, vildagliptin), da soli o in associazione precostituita con metformina, o libera con gli antidiabetici orali, è passata recentemente dalla prescrizione, previo inserimento in un apposito registro di monitoraggio, ad un Piano Terapeutico AIFA (Template), che avvicina maggiormente questi farmaci alla medicina generale.

È indubbio che il loro uso appropriato debba passare attraverso il medico di medicina generale, ma è ancor più vero che, come già detto, sarebbe opportuno prevedere per alcuni farmaci, sin dall'entrata in commercio, l'attivazione di 'progetti di ricerca post-marketing' che ne indagano potenzialità e sicurezza su numeri di pazienti sicuramente più estesi di quelli gestibili dal solo specialista.

Questo percorso consentirebbe di ottimizzarne il *place in therapy*, di valutare la necessità di eventuali strumenti regolatori, di programmare meglio anche i termini di costo che una terapia può provocare. ■ ML

IL TECNICO

A colloquio con **Antonio Nicolucci**

Laboratorio di Epidemiologia Clinica del Diabete
e delle Malattie Croniche, Consorzio Mario Negri Sud

Dottore, in base ai dati presentati alla quarta edizione del Changing Diabetes Barometer Forum, la prevalenza del diabete nel 2010 è risultata pari al 4,9%, in crescita rispetto al passato. Quali le aspettative per il prossimo futuro e quali le basi epidemiologiche di questo sviluppo?

In Italia, in base ai dati ISTAT, la prevalenza del diabete, riferita all'anno 2010 e stimata su tutta la popolazione, è pari al 4,9%. La prevalenza sale a circa il 13% nella fascia di età fra i 65 e i 74 anni, mentre oltre i 75 anni una persona su 5 ne è affetta (prevalenza del 19,8%). In pratica quasi 3 milioni di persone in Italia soffrono di diabete (di cui oltre il 90% da diabete di tipo 2), alle quali va aggiunta una quota stimabile di circa un milione di persone che, pur avendo la malattia, non ne sono a conoscenza. Nell'arco di soli 10 anni, dal 2000 al 2010, la prevalenza del diabete in Italia è cresciuta dal 3,7% al 4,9%; in altre parole, rispetto a 10 anni fa c'è oggi nel nostro Paese quasi un milione di persone in più con diabete noto. È inoltre presente un chiaro gradiente geografico e in alcune Regioni del Sud la prevalenza del diabete ha già ampiamente superato il 6%.

Alla base di una crescita così marcata dei casi di diabete possono essere identificati due motivi principali: l'invecchiamento della popolazione ed il progressivo aumento dell'obesità. Come già sottolineato, la prevalenza del diabete aumenta sensibilmente dopo i 65 anni: due terzi dei casi si trovano infatti in questa fascia di età. Sulla base dei dati ISTAT, la popolazione degli ultrasessantacinquenni è cresciuta di quasi due milioni negli ultimi 10 anni (da poco più di 10 a oltre 12 milioni) e potrebbe addirittura raddoppiare entro il 2050, raggiungendo i 20 milioni. Come conseguenza, assisteremo nei prossimi anni ad una progressiva crescita di tutte le condizioni croniche tipiche della terza età, prima fra tutte il diabete.

Tuttavia, il fenomeno più allarmante e più strettamente correlabile all'epidemia di diabete in tutte le fasce di età è sicuramente rappresentato dal diffondersi dell'obesità, a causa della progressiva riduzione dell'attività fisica e del cambiamento delle abitudini alimentari. Un'indagine ISTAT relativa al 2008 mostra come fra le persone di età ≥ 18 anni, una su tre (35,5%) sia in sovrappeso e una su 10 (9,9%) chiaramente obesa. La percentuale di persone in sovrappeso e obese cresce con l'età (fra i 55 e i 74 anni ne è affetto quasi il 70%), e si riduce lievemente solo dopo i 75 anni. In termini assoluti, in Italia ci sono oggi 17,6 milioni di adulti in sovrappeso e 4,9 milioni di obesi. Dal 2001 al 2008 il numero di persone obese è cresciuto di quasi un milione, con un incremento maggiore nella popolazione maschile, in particolare nei giovani adulti di 25-44 anni e tra gli anziani. Così come

per il diabete, anche per l'obesità è presente un chiaro gradiente nord-sud.

Quali implicazioni clinico-assistenziali derivano dai dati presentati e qual è l'impatto stimato in termini di spesa sanitaria?

L'enorme peso clinico e sociale della malattia diabetica si traduce in un altrettanto drammatico impatto sul consumo di risorse. Da una recente analisi dello studio DADA, su un campione di circa 9 milioni di cittadini appartenenti a 21 ASL del centro-sud Italia, così come dai dati dello studio ARNO, relativo a 16 ASL principalmente del nord e centro, è emerso come una persona con diabete su quattro si ricoveri in ospedale almeno una volta nel corso di 12 mesi. Il rischio di ricovero in ospedale per specifiche complicanze/comorbidità, a parità di età e sesso, è da due a otto volte maggiore in presenza di diabete; questo si traduce in oltre 12.000 ricoveri in eccesso per 100.000 persone all'anno, con enormi ricadute economiche. Il costo medio per paziente con diabete è infatti di circa 2600-3100 euro l'anno, più del doppio rispetto a persone di pari età e sesso, ma senza diabete. I costi diretti sono attribuibili in misura preponderante ai ricoveri ospedalieri, che rappresentano circa il 50% dei costi complessivi, mentre i costi legati alle terapie per il diabete rappresentano meno del 10% della spesa pro capite. I costi crescono inoltre esponenzialmente con il numero di complicanze croniche. Fatto pari a 1 il costo annuale di un paziente senza complicanze, il costo quadruplica in presenza di una complicanza, è 6 volte maggiore in presenza di due complicanze, circa 9 volte maggiore in presenza di tre complicanze, e 20 volte maggiore in presenza di 4 complicanze. In termini assoluti, i costi diretti per le persone con diabete ammontano a circa 9 miliardi di euro l'anno, circa il 9% della spesa sanitaria nazionale. Sulla base delle proiezioni in crescita, il raggiungimento di 4 milioni di persone con diabete, anche mantenendo inalterati i costi dell'assistenza, porterebbe la spesa a raggiungere i 12 miliardi di euro l'anno. Non va inoltre dimenticato che ai costi diretti dell'assistenza vanno aggiunti quelli derivanti da perdita di produttività, pensionamento precoce, disabilità permanente e altri costi indiretti, che possono riguardare anche le perdite di produttività di chi assiste il paziente. Se la crescita del fenomeno diabete proseguirà al ritmo attuale, nessun sistema sanitario al mondo sarà più in grado di garantire cure adeguate ed equità di accesso a tutte le persone affette dalla malattia.

Agire subito per affrontare in modo nuovo e più concreto una malattia che avanza giorno dopo giorno. Questa una delle principali raccomandazioni contenute nella revisione 2009-2010 degli Standard italiani per la cura

del diabete mellito a cura di AMD. Oggi, con l'uscita dai Registri di Monitoraggio di importanti molecole nella classe delle incretine, crede che si sia fatto un passo avanti nella possibilità di curare in modo tempestivo ed efficace la patologia?

Per prevenire questo ulteriore, insostenibile aumento della spesa, è fondamentale e urgente agire su tre fronti: instaurare campagne di prevenzione dell'obesità e del diabete, intensificare gli sforzi per la diagnosi precoce delle alterazioni del metabolismo glicidico e migliorare la qualità dell'assistenza erogata alla persona con diabete. Sul versante terapeutico, la ricerca attiva della presenza di diabete nelle persone a rischio è fondamentale, sia per intervenire prima della comparsa di complicanze, sia perché è stato dimostrato che i benefici delle terapie sono tanto maggiori quanto prima si correggono le alterazioni metaboliche. Trattare precocemente e in modo intensivo sia il diabete che i fattori di rischio cardiovascolare associati rappresenta pertanto il mezzo più efficace per ridurre l'impatto negativo del diabete nelle persone affette. Nonostante questa consapevolezza, ancora oggi si documentano grosse difficoltà nel raggiungere gli obiettivi di cura, come chiaramente documentato dagli *Annali AMD*, che forniscono ogni anno uno spaccato dell'assistenza ricevuta da oltre 400.000 persone con diabete seguite dalle strutture specialistiche. I dati evidenziano chiaramente la necessità di intensificare gli sforzi per un più intensivo e tempestivo trattamento dei principali fattori di rischio cardio-metabolico, a loro volta responsabili dell'eccesso di morbilità e mortalità associati al diabete. Questi sforzi saranno tanto più efficaci quanto più precocemente messi in atto, come evidenziato in diversi studi; è pertanto necessario ridurre il fenomeno dell'inerzia terapeutica, più volte documentato. Fra i fattori maggiormente responsabili dell'inerzia terapeutica e della riluttanza ad intensificare la terapia sono senz'altro la paura delle ipoglicemie e l'aumento del peso corporeo provocato dalle classi di farmaci normalmente utilizzate dopo fallimento della terapia con sola metformina. I farmaci che agiscono sull'asse delle incretine (incretino-mimetici e Inibitori dell'enzima DPP-4), grazie al bassissimo rischio di ipoglicemie e all'effetto neutro o di riduzione sul peso corporeo, possono rappresentare degli strumenti particolarmente utili per superare l'inerzia terapeutica e facilitare il raggiungimento dei target terapeutici. Studi a lungo termine ci diranno inoltre se questi farmaci, grazie all'effetto protettivo sulla beta-cellula, potranno anche rallentare la progressione della malattia.

Ci siamo allineati a quanto già accade in altri Paesi europei o siamo ancora indietro?

Nel nostro Paese, l'istituzione da parte dell'AIFA del registro dei farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio ha rappresenta-

to una importante novità, unica in Europa, che ha consentito di valutare il profilo di efficacia e sicurezza delle incretine in condizioni di normale pratica clinica.

Il rapporto finale, basato su oltre 75.000 pazienti inseriti nel piano terapeutico, ha ribadito l'efficacia di questa classe di farmaci nel ridurre significativamente i livelli di HbA_{1c}, assieme all'effetto di riduzione del peso corporeo, più accentuato con gli analoghi del GLP-1.

È stato inoltre confermato il profilo di sicurezza dei farmaci che agiscono sull'asse delle incretine.

A fronte di questi dati positivi, l'impiego dei nuovi farmaci è ancora estremamente limitato (meno del 3% dei pazienti con T2DM in Italia), e spesso riservato a pazienti con controllo metabolico particolarmente scadente o con elevati livelli di obesità.

Rispetto agli altri Paesi europei, l'uso dei farmaci innovativi è molto più basso. Per esempio, fra i pazienti che necessitano di almeno due farmaci antidiabetici orali, in Francia circa il 25% è in trattamento con un inibitore del DPP-4, mentre in Germania la quota raggiunge il 28%. In altri Paesi, quali Spagna e Regno Unito, sebbene più basse, le percentuali si aggirano comunque attorno all'8%, quattro volte più alte di quelle che si registrano in Italia.

Per chiudere, quali sono, a Suo avviso, i passi fondamentali ancora da compiere per rimuovere potenziali ostacoli all'accesso tempestivo ed appropriato alle terapie farmacologiche che, proprio in base ai risultati del monitoraggio, hanno dimostrato il loro valore?

È auspicabile che gli algoritmi di trattamento del T2DM, in via di preparazione in Italia da parte di AMD, possano aiutare a definire meglio i sottogruppi di pazienti che, per caratteristiche fenotipiche, hanno una più alta probabilità di beneficiare del trattamento con le incretine.

La presenza di chiare indicazioni dovrebbe facilitare una più ampia ed appropriata adozione di queste terapie, che sicuramente possono avere un ruolo importante soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, quando la metformina da sola non è più in grado di garantire risultati adeguati.

Da questo punto di vista, un altro passo fondamentale sarà rappresentato dal superamento della prescrivibilità ad esclusivo appannaggio dello specialista.

Non va tuttavia dimenticato che, in un'epoca di forte attenzione al contenimento della spesa sanitaria, sarà sempre più importante documentare, a fianco dei dati di prescrizione, quali siano i risultati ottenuti in termini di salute degli assistiti. Il passaggio da sistemi di remunerazione per performance a sistemi che premiano il raggiungimento di risultati positivi sta rappresentando una delle evoluzioni più importanti nei sistemi sanitari degli altri Paesi industrializzati. ■ ML

I PAZIENTI

A colloquio con **Roberto Cocci***
e **Raffaele Scalpone****

*VicePresidente Diabete Forum; **Presidente Associazione Italiana per la Difesa degli Interessi dei Diabetici

Come sono vissuti e percepiti dai pazienti i Registri di Monitoraggio nell'area diabetica?

Roberto Cocci. Purtroppo credo che i Registri abbiano di fatto rappresentato uno strumento utile a produrre indicatori di spesa più che di risultato di efficacia clinica. Quest'ultima, infatti, andrebbe correttamente valutata nel lungo termine e misurata in base al miglioramento della qualità di vita del paziente attraverso una molteplicità di indicatori. Pertanto, ben vengano i registri, ma con tutti gli indici inseriti, non solo i più immediati e i più economici.

Raffaele Scalpone. Sicuramente i pazienti hanno vissuto e percepito gli adempimenti richiesti (piano terapeutico e monitoraggio) per la prescrizione dei nuovi farmaci per la cura del diabete come una barriera al loro utilizzo. La nostra associazione ha infatti ricevuto moltissime telefonate di denuncia per i ritardi subiti nell'inizio o nell'interruzione della terapia proprio a causa degli adempimenti burocratici richiesti per la prescrizione. La cessazione del monitoraggio rappresenta sicuramente un passo avanti verso una maggiore accessibilità a una terapia appropriata per il paziente diabetico. Inoltre la mia anima di diabetologo, oltre che di paziente diabetico, mi induce ad auspicare la rimozione di qualsiasi ostacolo, incluso il piano terapeutico, posto che il medico prescrittore abbia la capacità professionale di gestire il paziente diabetico in scienza e coscienza e, soprattutto, abbia un punto di riferimento fondamentale nelle linee guida condivise e validate dalla comunità scientifica. Se il medico prescrive secondo le linee guida, non ritengo necessario alcun tipo di monitoraggio. Ritengo invece interessante pensare a un monitoraggio non sulla prescrizione quanto sugli effetti derivanti nel tempo dalla somministrazione di quel farmaco, quindi un sistema che valuti correttamente gli *outcome* di salute sviluppati nel lungo termine per misurare correttamente anche i risparmi di spesa globale ottenuti.

Secondo lei, il paziente diabetico potrebbe auspicare una prescrivibilità diretta da parte del medico di medicina generale di molecole innovative, come le incretine, la cui prescrizione è oggi limitata allo specialista?

Roberto Cocci. Ritengo che una diffusione capillare e poco controllabile e controllata, con medici 'ancora' non adeguatamente preparati a gestire una patologia così complessa, metta a repen-



taglio sia la giusta cura per il singolo sia la salute delle riserve finanziarie pubbliche. Lo specialista deve mantenere l'autorità e le competenze per queste prestazioni, anche per la maggiore facilità di controlli specialistici relativi agli esiti delle cure innovative. L'appropriatezza deve essere controllata prima di tutto in ambito specialistico.

Raffaele Scalpone. Credo che bisognerebbe pensare a percorsi virtuosi di cura, concertati tra medico di medicina generale e specialista; in particolare, sarebbe auspicabile costruire dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici soprattutto su pazienti neodiagnostici. Le incretine, infatti, sono farmaci che andrebbero somministrati ad un paziente diabetico nelle fasi iniziali della malattia, quindi ad un paziente che verosimilmente si reca dal medico di medicina generale e non già al centro diabetologico. Spesso è il medico di medicina generale che per primo diagnostica il diabete. Alla luce di ciò, si potrebbe pensare ad un percorso di cura concertato tra medicina generale e specialistica, che non parta dal Centro antidiabete ma dalla medicina territoriale.

In termini più generali, il paziente diabetico si sente sufficientemente garantito nell'accessibilità alle cure e alle terapie più innovative o si auspicano cambiamenti utili a migliorarla?

Roberto Cocci. L'accessibilità è molto limitata sia tra territorio e territorio sia nello stesso territorio. Necessitiamo di maggiori garanzie di appropriatezza e di applicabilità uniforme e controllata in termini di efficacia su tutto il territorio.

Raffaele Scalpone. L'accessibilità è ancora limitata, con preoccupanti differenziazioni a livello regionale. La cessazione del monitoraggio ha portato sicuramente, come già detto, ad una rimozione di parte degli ostacoli. Questo emerge indirettamente dal dato relativo alle prescrizioni, che sono immediatamente aumentate pur rimanendo ad un livello ancora troppo basso se si considera la popolazione diabetica complessiva. Tutto ciò per dire che c'è ancora molta strada da percorrere. ■ ML