

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1999/2006)

Documento relativo a:

**REVISIONE DELLA SCHEDA DI TECHNOLOGY ASSESSMENT DEGLI ANALOGHI
DELLA INSULINA AD AZIONE PROLUNGATA GLARGINE E DETEMIR**

Gennaio 2008

REVISIONE DELLA SCHEDA DI TECHNOLOGY ASSESSMENT DEGLI ANALOGHI DELLA INSULINA AD AZIONE PROLUNGATA GLARGINE E DETEMIR

Nell'ottobre 2003 la CRF ha prodotto un documento di Technology Assessment sulla insulina glargine¹, a cui si è aggiunta nel 2006 una scheda sulla insulina detemir. Le conclusioni dei due documenti di fatto ne raccomandavano l'uso nel diabete di tipo 1, mentre per il diabete di tipo 2 ne limitavano l'impiego ai pazienti già in trattamento insulinico che presentavano episodi di ipoglicemia notturna o per i quali non era possibile ottenere un buon controllo glico-metabolico con le insuline intermedie fino ad allora disponibili.

Non era fatta menzione dei pazienti in terapia combinata (antidiabetici orali ed insulina prevalentemente bed-time), in quanto la maggioranza di questi pazienti ottiene un soddisfacente controllo metabolico utilizzando come insulina bed-time la NPH e l'eventuale impiego di glargine o detemir implicitamente rientrava in quanto previsto nel paragrafo precedente (pazienti che presentavano episodi ipoglicemici notturni o impossibilità di raggiungere i target di buon compenso utilizzando l'unica insulina intermedia al momento disponibile e cioè la NPH) e perché al momento non erano disponibili studi conclusivi sulla utilità di glargine in terapia combinata.

Il rispetto della appropriatezza di uso delle nuove insuline era affidato alla compilazione di un piano terapeutico da parte degli specialisti diabetologi, mentre la scelta delle modalità distributive dei farmaci era demandata alle singole Aziende Sanitarie.

Negli anni successivi i risultati di numerosi trials clinici hanno confermato la superiorità di queste insuline (in particolare la insulina glargine) rispetto alla tradizionale NPH sul raggiungimento di più bassi livelli di emoglobina glicata, quando inseriti all'interno di schemi di terapia intensiva nel diabete di tipo 1. In particolare è emersa una significativa riduzione degli episodi ipoglicemici⁽²⁻⁵⁾.

Nel diabete di tipo 2 gli studi comparsi hanno considerato diabetici sia i soggetti in trattamento insulinico, sia quelli in terapia combinata con antidiabetici orali.⁽⁶⁻⁸⁾

Tali studi hanno confermato la capacità di glargine di ridurre il numero di episodi ipoglicemici di media entità rispetto alla insulina NPH, mentre non in tutti gli studi questo avviene per gli episodi di ipoglicemia severa. Per quanto riguarda il raggiungimento dell'obiettivo del compenso metabolico, specialmente se si utilizzano algoritmi per titolare la dose di insulina al raggiungimento di un obiettivo di normoglicemia, la differenza tra le due insuline non è significativa, anche se spesso con glargine l'obiettivo è raggiunto con meno episodi ipoglicemici. Questo è vero particolarmente nel caso di terapia combinata (antidiabetici orali più una dose di insulina).

La insulina ad azione prolungata detemir costituisce una innovazione nei confronti della più utilizzata insulina disponibile e comparabile e cioè la insulina NPH, rispetto alla quale ha dimostrato di permettere, se usata in schemi di terapia intensiva, sia nel diabetico di tipo 2 che nel tipo 1, il raggiungimento di un migliore controllo metabolico, con un minore rischio di ipoglicemie specialmente notturne e con un più contenuto incremento ponderale. Per quanto riguarda il confronto con la insulina glargine, la insulina detemir sembra dividerne la assenza di un picco iniziale, ed una bassa variabilità intra-pazienti dell'effetto

ipoglicemizzante, che ridurrebbe il numero delle ipoglicemie notturne. Con quest' ultima condivide inoltre la impossibilità a essere miscelata con altri tipi di insulina e quindi la necessità di ricorrere a iniezioni separate. Se ne differenzia per la minore durata di azione, da cui deriva la necessità, se inserita in schemi di terapia insulinica intensiva, di ricorrere molto frequentemente ad una doppia somministrazione giornaliera.

I dati in possesso del Servizio Politica del Farmaco indicano un progressivo aumento del consumo della insulina glargine in varie Aziende Sanitarie della regione. Il consumo di questa insulina non solo è aumentato in assoluto (e questo potrebbe essere correlabile all'aumento dell'impiego di insulina nel diabete di tipo 2 osservato in tutti i paesi occidentali come conseguenza della applicazione delle più recenti linee guida internazionali che suggeriscono una più precoce insulinizzazione nel diabetico di tipo 2), ma si è osservato anche nelle stesse Aziende Sanitarie una sostituzione progressiva e quasi completa di insulina NPH a favore di glargine e successivamente detemir (disponibile solo nella seconda metà del 2006).

Nel mese di febbraio 2007, la CRF ha ricevuto due documenti praticamente sovrapponibili da parte della AUSL di Ravenna e dalla sezione Emiliano Romagnola della Associazione Medici Diabetologi, a firma del Presidente "pro-tempore" a nome del Consiglio Direttivo della stessa sezione Regionale (il firmatario dei due documenti è la stessa persona).

Dopo ampia revisione della letteratura sull'argomento, con particolare riferimento a quella comparsa dopo la pubblicazione del Technology Assessment e già sopra riportata, il documento chiede che la CRF riveda la propria posizione sulla appropriatezza di uso delle nuove insuline e della glargine in particolare, suggerendo alcune proposte che di seguito vengono riportate:

Diabete di tipo 1

1- A tutti i pazienti motivati al raggiungimento/mantenimento di un buon controllo glico-metabolico

Diabete di tipo 2

1- Quando con *ALTRI STRUMENTI TERAPEUTICI NON SIA POSSIBILE* ottenere e mantenere valori di emoglobina glicata $\leq 6,5$ %

2- Quando per mantenere una emoglobina glicata $\leq 6,5$ % si riscontrino ripetuti episodi ipoglicemici

3- Quando sia necessario garantire flessibilità nello stile di vita

4- Quando si debba privilegiare la prevenzione dell'ipoglicemia

a- Pazienti con vasculopatia, ad alto rischio di incidenti vascolari, che necessitino di trattamento insulinico

b- Pazienti con età > 80 anni che necessitino di trattamento insulinico

La CRF, presa visione della documentazione presentata, ritiene di poter così modificare le indicazioni d'uso contenute nel documento di Technology Assessment:

a) appropriatezza di utilizzo

Diabete di tipo 1: in considerazione della necessità di raggiungere il target di valore di emoglobina glicata di 6,5% o inferiore, nessun limite viene posto all'uso delle nuove insuline all'interno di schemi di terapia insulinica intensiva.

Diabete di tipo 2:

1. soggetti in terapia insulinica intensiva: gli analoghi ad azione intermedia della insulina possono essere utilizzati:
 - quando gli schemi tradizionali basati sull'uso di insulina rapida (o analoghi rapidi ai pasti) ed insulina NPH come insulina basale comporti la comparsa di episodi ipoglicemici, in particolare notturni (specialmente in soggetti in cui tali episodi ipoglicemici costituiscano rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari acuti)
 - quando in soggetti motivati e nei quali siano stati messi in atto tutti i presidi terapeutici di accompagnamento (modifica dello stile di vita, corretto comportamento alimentare, correzione degli errori posologici, ecc) non sia stato possibile raggiungere gli obiettivi del compenso metabolico.

Non si ritiene di aderire alla richiesta di indicare come obiettivo il raggiungimento, anche nel diabete di tipo 2, di un valore di emoglobina glicata (HbA1c) <6,5% sulla scorta di vari dati recenti della letteratura:

- La American Diabetes Association, (ADA) anche nella pubblicazione 2007 degli Standards of medical Care in Diabetes propone per tutti i tipi di diabete un livello di emoglobina glicata (HbA1c) <7% e che livelli più bassi possono essere scelti per singoli pazienti. Il rischio è quello dell'aumento degli episodi ipoglicemici e del peso corporeo.
- Il NICE (National Institute of Clinical Excellence-UK) propone obiettivi individualizzati tra 6,5 e 7,5% di emoglobina glicata.
- In considerazione della sempre più elevata età media dei soggetti con diabete di tipo 2, occorre considerare realisticamente gli obiettivi di compenso metabolico. Nei soggetti anziani (età >65 secondo ADA, >70 secondo European Union of Geriatric Medicine Society), circa il 20% presenta un diabete, ma il gruppo è estremamente disomogeneo per durata di malattia, presenza di comorbilità ed aspettativa di vita. Nei soggetti con complicanze croniche del diabete, deterioramento cognitivo, comorbilità che ne riducono l'aspettativa di vita, è ragionevole la scelta di obiettivi terapeutici meno stretti.
- Il recentissimo libro bianco pubblicato dalla Soc. Ital. di Diabetologia (SID) e dalla Associazione Medici Diabetologi (AMD) su "Buon Compenso del diabete- basi scientifiche", enfatizza come lo specialista debba considerare globalmente, nel programmare l'obiettivo del compenso metabolico del paziente di tipo 2, la situazione del singolo individuo, ricordando che comunque "a livello della popolazione generale, la riduzione

anche modesta dei valori medi di HbA1c è la strategia più efficace per prevenire eventi cardiovascolari”.

Lo stesso libro bianco sottolinea che, da quanto desunto da un ampio database in cui confluiscono i dati di gran parte delle strutture diabetologiche italiane, la percentuale di soggetti con diabete di tipo 2 che superano gli intervalli di normalità della HbA1c oscillano dal 63 al 78% nelle varie classi di età.

Si ritiene pertanto che nel soggetto di tipo 2 ogni specialista diabetologo debba individuare per il singolo paziente un obiettivo glicemico realistico, come suggerito da buona parte della letteratura, con livelli di HbA1c compresi tra 6,5 e 7,5%, in considerazione dei parametri precedentemente indicati (aspettativa di vita sufficiente a beneficiare di una gestione intensiva, presenza di comorbilità, eventuale deterioramento cognitivo).

2. soggetti in terapia combinata (antidiabetici orali + insulina, solitamente una iniezione prima di coricarsi):

Questo schema terapeutico viene solitamente utilizzato in pazienti non più responsivi ad una dose massimale di antidiabetici orali e nei quali tutti gli altri provvedimenti terapeutici (adeguamento dello stile di vita, rispetto della dieta, ecc) non permettano di mantenere un buon compenso metabolico (“secondary failure” agli antidiabetici orali). In questi pazienti il substrato fisiopatologico prevalente è la iperproduzione di glucosio nel corso della notte, fenomeno che si cerca di correggere con la somministrazione di una dose di insulina bed-time.

Nei casi in cui l’obiettivo della riduzione dei livelli di glicemia a digiuno sia già stato ottenuto con la somministrazione bed-time di insulina NPH, non si ritiene necessario il passaggio ad un analogo ad azione intermedia (insuline glargine o detemir) ,

L’uso delle insuline glargine e detemir come insulina basale può essere invece considerato nei pazienti in cui la terapia combinata viene prescritta ex-novo. Questo per la più facile titolazione della dose di insulina necessaria ad ottenere un soddisfacente livello di glicemia a digiuno, titolazione che il paziente può eseguire autonomamente senza esporsi al rischio di ipoglicemie notturne.

- b) Piano terapeutico

In considerazione di quanto premesso sulla appropriatezza di uso delle insuline glargine e detemir, viene mantenuto il piano terapeutico che deve essere compilato dagli specialisti delle strutture per la terapia del diabete del SSN. La CRF si riserva di aderire ad eventuali decisioni meno restrittive assunte da parte dell’ AIFA.

La CRF si riserva di richiedere alle singole Aziende Sanitarie controlli a campione sul rispetto delle indicazioni.

c) distribuzione dei farmaci da parte delle Farmacie centrali.

La osservazione contenuta nella documentazione inviata alla CRF e relativa alle difficoltà da parte del paziente di procurarsi il farmaco, viene considerata ininfluyente perché :

- la tipologia di confezionamento distribuito (almeno 1500 UI per volta) garantisce un rifornimento per un uso spesso superiore ai 2 mesi
- le modalità previste al momento della commercializzazione delle due insuline (distribuzione da un'unica farmacia Ospedaliera per provincia) sono state ampiamente superate (distribuzione a livello dei singoli Distretti in quasi tutte le province) ed ancor più lo saranno tra breve con la distribuzione “per conto” in tutte le farmacie esterne convenzionate

Bibliografia

1. CEVEAS. Insulina Glargine. Uso dell’analogo dell’insulina a lunga durata d’azione nella terapia del diabete mellito. . Rapporto di TECHNOLOGY ASSESSMENT preparatorio ai lavori della Commissione Regionale del Farmaco. Centro per la Valutazione dell’Efficacia dell’Assistenza Sanitaria CeVEAS. Ottobre 2003
2. Porcellati F, et al. :Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. Diabet Med. 2004;21(11):1213-20
3. Rossetti P, et al. : Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealttime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. Diabetes Care. 2003;26(5):1490-6
4. Garg SK,et al : Glycemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump. Diabetes Technol Ther. 2004;6(1):9-15.
5. Lepore G, et al. : Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment [letter]. Diabetes Care 26 (4): 1321-22, 2003.
6. Fritsche A, et al (4001 Study Group): Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2003 17;138(12):952-9.
7. Riddle MC et al (Insulin Glargine 4002 Study Investigators) : The Treat to Target Trial. Diabetes Care 26:3080
8. Rosenstock J. Et al : Reduced Hypoglycemia risk with insulin Glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care, 28,950-5, 2005
9. No authors listed : Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research group .Am J Med. 1991 Apr;90(4):450-9.
10. D. Cucinotta, C. Lazzaro . L’utilizzo dell’insulina glargine nel trattamento del paziente diabetico: valutazione clinica e farmacoeconomica. Media 2004; 4 ; 3:151
11. Evidenze ed elementi per una efficace campagna informativa sul buon compenso del diabete : basi scientifiche. Libro Bianco SID- AMD , Springer-Verlag Italia Ed., marzo 2007

Documento approvato nella seduta CRF del 17 gennaio 2008