

Beyond Glycemia

www.beyondglycemia.com

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XI - N. 1, Marzo 2021
ISSN 2279-9729

03

Editoriale
a cura del Board Scientifico

04

Cardiologi o Diabetologi: chi ha ragione?
Andrea Giaccari

09

Focus su EMPRISE:
dal disegno dello studio ai dati più recenti
Agostino Consoli

13

Focus SGLT-2i: cosa abbiamo imparato
e cosa ancora deve essere sviluppato
Lucia Frittitta, Federica Vinciguerra

16

Costo-efficacia degli SGLT-2i nel
trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2
Matteo Monami

Editore MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Agostino Consoli
Andrea Giaccari
Marta Letizia Hribal
Pasquale Perrone Filardi
Roberto Pontremoli

Redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

EDITORIALE

Cari Lettori,
con questo primo numero del 2021, undicesimo anno di attività del progetto Beyond Glycemia, introduciamo due novità che speriamo possano incontrare il vostro interesse. Oltre ai quattro contributi che trovate in questo numero nella forma tradizionale di approfondimento e revisione della letteratura scientifica, il numero è arricchito da un podcast ed introdotto da un webinar che speriamo possa risultare interattivo e stimolante. Nel podcast il professor Pontremoli illustrerà le differenze tra DKD e CVD e darà suggerimenti su come identificarle, mentre nell'ambito del webinar i professori Consoli e Giaccari discuteranno ed approfondiranno ulteriormente gli argomenti trattati nei quattro contributi che trovate nelle pagine seguenti. Il primo di tali contributi, a firma proprio del prof. Andrea Giaccari, illustra il cambiamento di prospettiva che si è realizzato negli ultimi anni, grazie alla disponibilità di farmaci "innovativi" come gli inibitori di SGLT-2, che ha consentito di passare da una strategia "treat-to-target" ad una strategia "treat-to benefit", evidenziando come tale nuovo approccio si rifletta nelle linee guida delle principali società scientifiche

internazionali, non solo in ambito diabetologico, ma anche cardiologico e nefrologico.

Nel secondo contributo il prof. Agostino Consoli presenta una panoramica dei risultati dello studio EMPRISE dal disegno dello studio ai dati più recenti.

Segue un approfondimento ad opera della prof.ssa Frittitta e della dr.ssa Vinciguerra che, dopo aver riassunto le conoscenze attuali sugli SGLT-2 inibitori, evidenziano gli aspetti ancora da chiarire, aprendo interessanti spunti di discussione.

Chiude il numero un contributo del dr. Monami che riassume le numerose evidenze a sostegno del fatto che l'utilizzo massivo dei farmaci della classe degli inibitori di SGLT-2 non solo non rischia di avere un impatto negativo sul budget economico del sistema sanitario nazionale, ma anzi potrà probabilmente generare a lungo termine effetti estremamente positivi anche da un punto di vista economico.

Nell'auspicare che il numero sia di vostro interesse e che possiate apprezzare le novità introdotte vi auguriamo una Buona Lettura e una Buona Visione!

Il Board Scientifico

Cardiologi o Diabetologi: chi ha ragione?

Andrea **Giacconi**

Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La terapia del diabete è radicalmente cambiata in pochissimi anni. Non tanto per l'ingresso di nuove classi di farmaci (definiti innovativi, ma ormai disponibili da una decade), quanto per le evidenze scientifiche che dimostrano come, al di là del controllo della glicemia, questi farmaci possano ridurre l'insorgenza delle principali complicanze cardiovascolari e renali del diabete.

Tutte queste evidenze hanno determinato un enorme cambiamento di prospettiva per la diabetologia, con il passaggio dal classico approccio "treat to target" al più moderno "treat to benefit".

La nuova strategia è raccomandata da praticamente tutte le società nazionali ed internazionali per il diabete. Visto che i benefici sono soprattutto cardiovascolari, anche le società di cardiologia hanno sostenuto questo nuovo approccio.

Le più recenti linee guida ESC su diabete, prediabete e malattia cardiovascolare (CVD) hanno fatto un ulteriore passo avanti (1) rispetto ad altre linee guida cardiologiche, con importanti novità:

- 1) l'assimilazione dei pazienti a rischio elevato per CVD (ma senza evidenza di malattia aterosclerotica, ASCVD) con quelli a rischio molto elevato;
- 2) l'intensificazione della terapia con un SGLT-2i o un GLP-1 RA indipendentemente dai livelli di HbA1c; ma soprattutto
- 3) la scelta di un SGLT-2i o un GLP-1 RA anche in pazienti naïve a terapia, al posto della metformina. Il dato sulla classificazione del rischio è particolarmente significativo (figura 1) (1).

Secondo i cardiologi, in poche parole, sono a rischio moderato "solo" i pazienti con diabete tipo 2 con storia di malattia inferiore a 10 anni e senza fattori di rischio (oltre ai pazienti con diabete tipo 1 ed età inferiore a 35 anni). In altre parole, quasi tutti i pazienti con diabete tipo 2 sono a rischio elevato o molto elevato e, per questo, devono iniziare la terapia farmacologica con un SGLT-2i o un GLP-1 RA. Anche prima della metformina. Un bel salto in avanti.

La "risposta" del gruppo di lavoro della Consensus ADA/EASD non si è fatta attendere (2), pubblicando un "update" pochi mesi dopo. Anche se l'approccio metodologico di preparazione della consensus ADA/EASD è teoricamente meno scientifico (senza grado di forza ed evidenza delle affermazioni), la praticità di utilizzo lo rende molto più adoperabile. E condivisibile.

Così come nella precedente edizione, il gruppo di lavoro ADA/EASD raccomanda fortemente di fenotipizzare con cura il paziente con diabete tipo 2, soprattutto nella ricerca di fattori di rischio per malattie cardiovascolari e renali per le quali esiste forte e dimostrata evidenza di possibile prevenzione con i nuovi farmaci. In particolare, è indispensabile cercare evidenza di malattia aterosclerotica (ovviamente data per già presente in pazienti con pregresso evento) stabilendo target precisi di stenosi arteriosa al di sopra dei quali prediligere un GLP-1 RA (ovviamente fra quelli con dimostrata efficacia di riduzione di eventi). Al tempo stesso la nuova consensus raccomanda di cercare evidenza clinica di scompenso cardiaco (indipendentemente dalla frazione di eiezione, anche se si descrive un "soprattutto" in pazienti con bassa frazione di eiezione), ma anche di malattia renale con filtrato calcolato compreso fra 30 e 60 ml/min e/o micro/macro

Categorie di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete^a

Rischio molto alto	Pazienti con DM e CVD accertata <ul style="list-style-type: none"> • altri danni agli organi bersaglio b • tre o più fattori di rischio principali c • T1DM ad esordio precoce di lunga durata (> 20 anni)
Rischio alto	Pazienti con durata del DM ≥ 10 anni senza danno d'organo bersaglio più qualsiasi altro fattore di rischio aggiuntivo
Rischio moderato	Pazienti giovani (T1DM ed età < 35 anni o T2DM ed età < 50 anni) con durata DM < 10 anni, senza altri fattori di rischio < 10 anni, senza altri fattori di rischio

CV = cardiovascolare; CVD = malattia cardiovascolare; DM = diabete mellito; T1DM = diabete mellito di tipo 1; T2DM = diabete mellito di tipo 2.

a Modificato dalle linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica.

b Proteinuria, compromissione renale definita come eGFR < 30 ml/min /1,73 m² ipertrofia ventricolare sinistra o retinopatia.

c Età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità.

Modificata da Ref. 1: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.

Fig. 1

albuminuria. In questi pazienti è raccomandato l'uso di un SGLT-2 inibitore. Forse la modifica più importante nella Consensus ADA/EASD aggiornata è nel come arrivare alla prescrizione di questi farmaci. La consensus, infatti, raccomanda (figura 2) (2):

1) di iniziare il farmaco "protettivo" qualsiasi sia il controllo metabolico del paziente (quindi anche in presenza di glicata già ottimale o a target)

2) di valutare l'eventuale riduzione del dosaggio o, meglio, la sospensione di farmaci potenzialmente pericolosi (almeno per ipoglicemia) come sulfoniluree (e repaglinide).

È evidente che la principale differenza fra la linea guida ESC e la prima Consensus ADA/EASD (dare metformina come primo farmaco anche ai pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, negata da ESC ed affermata da ADA/EASD) è sostanzialmente caduta con la Consensus ADA/EASD aggiornata. In un paziente ad elevato rischio cardiovascolare bisogna prescrivere, secondo ADA/EASD, sia la metformina che il nuovo farmaco "protettivo"; insieme, qualunque sia la glicata del Paziente. Un bel salto in avanti.

Ma il maggiore "salto in avanti" della nuova Consensus ADA/EASD (anche nei confronti di ESC) risiede forse nelle indica-

zioni suggerite per l'inizio di un SGLT-2 inibitore in presenza di nefropatia. Fin "dai tempi" dell'EMPA-REG OUTCOME (3) (sono passati poco più di 5 anni, sembra un'eternità) è infatti ben noto che questa classe di farmaci previene (nonostante i timori iniziali) la progressione della nefropatia diabetica (figura 3) (3). ADA/EASD si spinge quindi a suggerire la classe anche per le classi di nefropatia diabetica 3a e 3b (in pratica, con filtrato stimato compreso fra 30 e 59) e/o con micro/macro albuminuria. Da notare che il suggerimento proposto è stato pubblicato subito dopo la pubblicazione dei trial specifici per la nefropatia, sia diabetica (4) che anche non diabetica (5), ma anche ben prima che fosse resa pubblica l'indicazione alla nefropatia riconosciuta da EMA, perché l'effetto nefro-protettivo (pur esterno alla gerarchia statistica, quindi non considerato come utilizzabile da enti come EMA ed FDA) è sempre stato dimostrato, dall'EMPA-REG OUTCOME (6) in poi. Questa spinta in avanti è ancora più evidente nel constatare che la prescrizione degli SGLT-2 inibitori è suggerita anche in assenza di micro/macro albuminuria, benché non sia ancora stato pubblicato alcun trial specifico (il primo sarà l'EMPA-KIDNEY)(7).

Ed infatti, da pochi mesi, simili raccomandazioni sono uscite anche da parte dei nefrologi di KDIGO (8), con un suggerimento

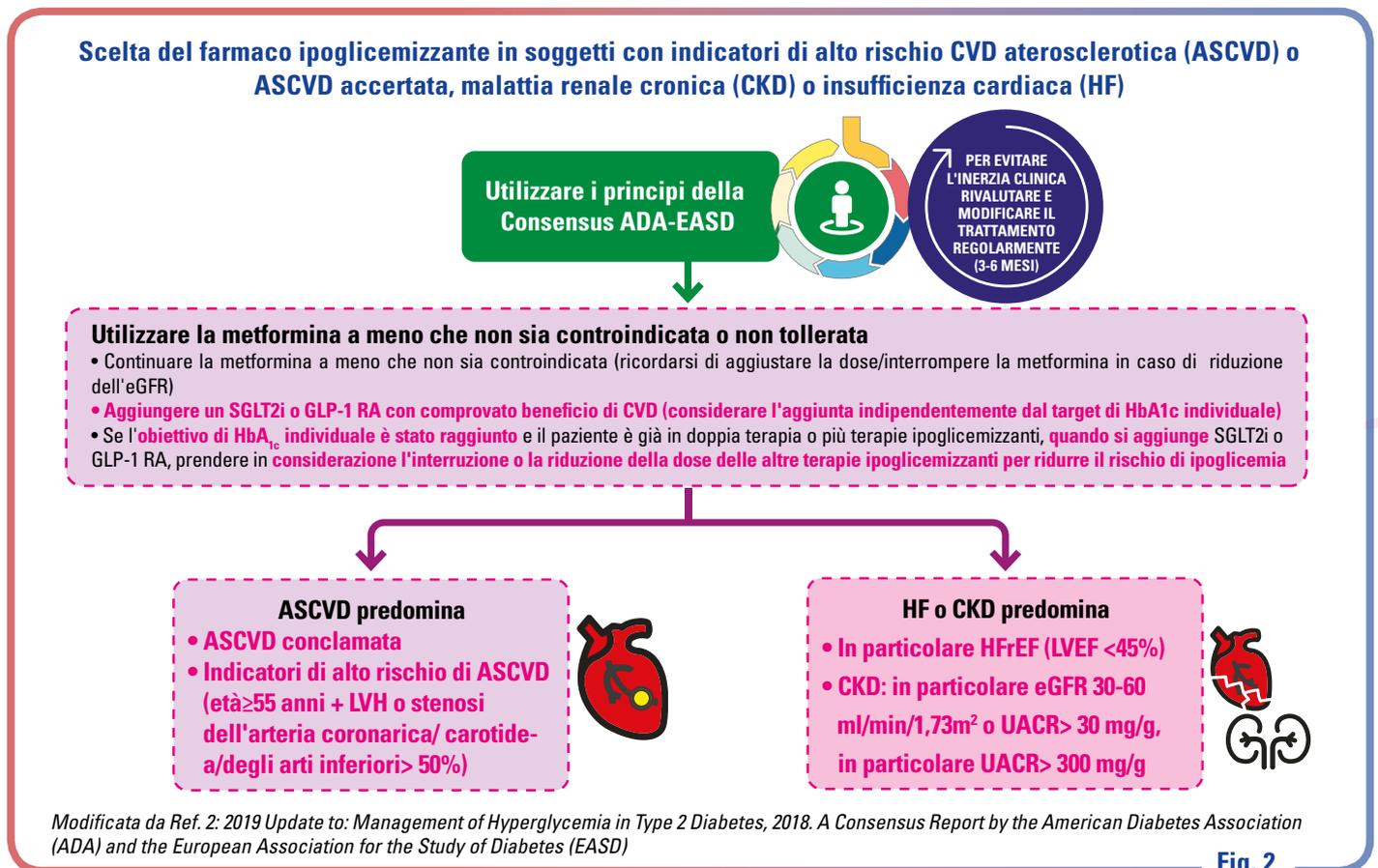


Fig. 2

Outcome Renale composito dell'analisi Post Hoc da EMPA-REG OUTCOME

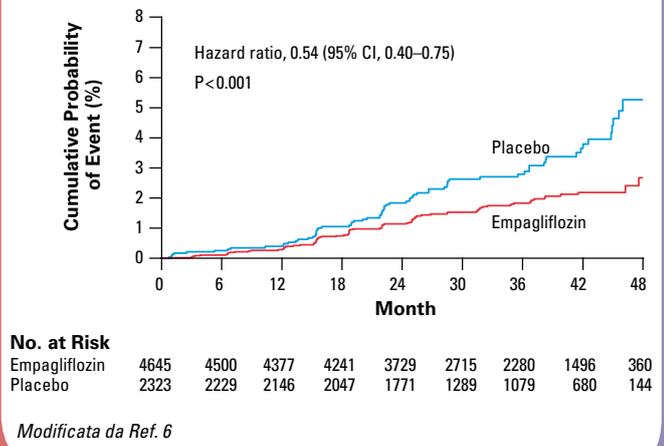


Fig. 3

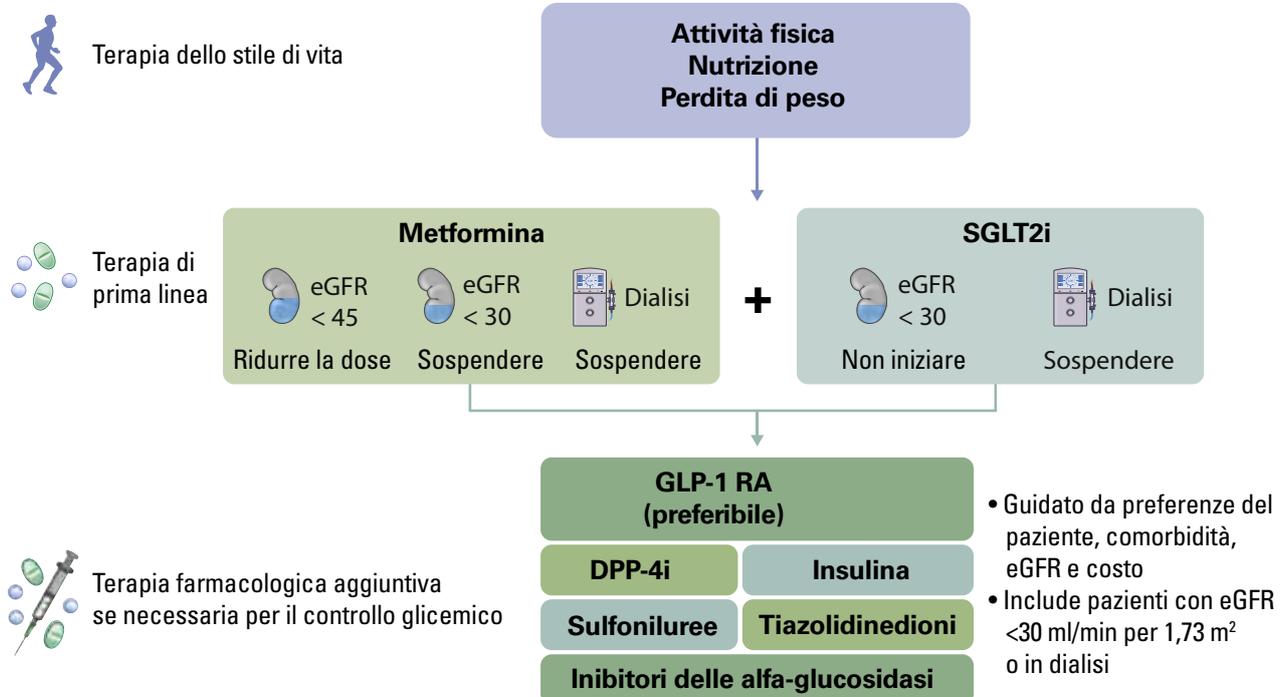
del tutto simile a quanto proposto da ADA/EASD, proponendo un SGLT-2i, insieme con la metformina, come prima terapia (figura 4) (8).

Da pochi mesi, infine, l'ADA ha ulteriormente modificato lo schema di terapia del diabete, soprattutto per i pazienti con nefropatia diabetica, limitando la preferibilità degli SGLT-2i solo ai pazienti con albuminuria e tornando al vecchio schema 2018 nel caso l'albuminuria sia assente (Fig. 5) (9). Un passo indietro sostanziale (della sola ADA, senza EASD) forse in attesa dei dati dell'EMPA-KIDNEY. Eppure, per chi scrive, le evidenze di nefroprotezione degli SGLT-2i sono già forti, anche in assenza di un trial con riduzione di filtrato come endpoint primario.

Chi ha ragione, dunque, i cardiologi dell'ESC? I diabetologi della sola ADA? O, ancora, i nefrologi di KDIGO? Direi tutti, perché tutti sono concordi nel prediligere questi farmaci, di fatto rendendoli "obbligatori" nei pazienti a maggiore rischio.

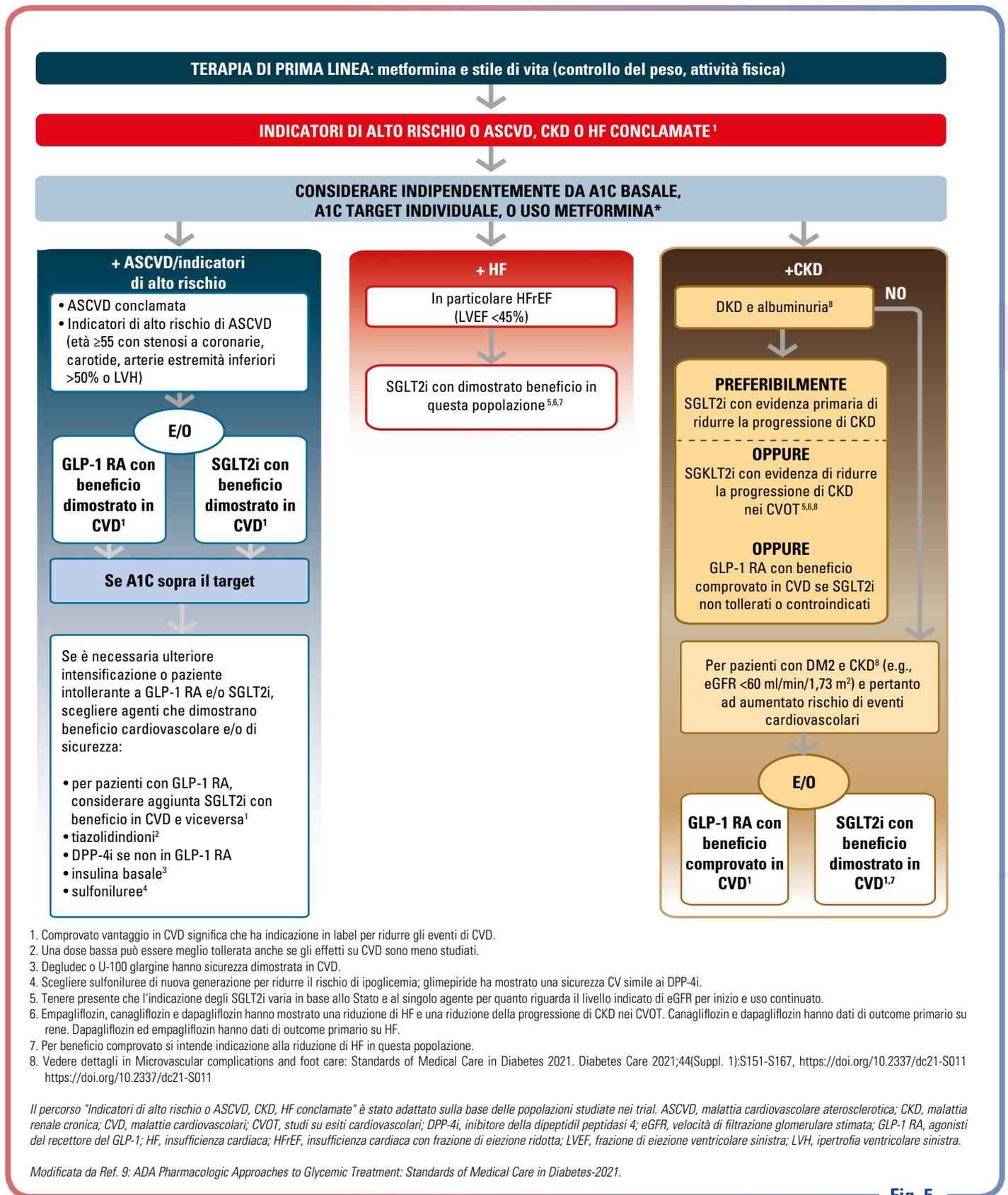
Sta a noi seguire questo suggerimento, ormai unanime.

Algoritmo di trattamento per la selezione di ipoglicemizzanti per pazienti con DM2 e CKD. L'icona del rene indica la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR; ml/min per 1,73 m²); L'icona della macchina per dialisi indica la dialisi.



Modificata da Ref. 8: KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease

Fig. 4



1. Comprovato vantaggio in CVD significa che ha indicazione in label per ridurre gli eventi di CVD.
 2. Una dose bassa può essere meglio tollerata anche se gli effetti su CVD sono meno studiati.
 3. Degludec o U-100 glargine hanno sicurezza dimostrata in CVD.
 4. Scegliere sulfoniluree di nuova generazione per ridurre il rischio di ipoglicemia; glimepiride ha mostrato una sicurezza CV simile ai DPP-4i.
 5. Tenere presente che l'indicazione degli SGLT2i varia in base allo Stato e al singolo agente per quanto riguarda il livello indicato di eGFR per inizio e uso continuato.
 6. Empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin hanno mostrato una riduzione di HF e una riduzione della progressione di CKD nei CVOT. Canagliflozin e dapagliflozin hanno dati di outcome primario su rene. Dapagliflozin ed empagliflozin hanno dati di outcome primario su HF.
 7. Per beneficio comprovato si intende indicazione alla riduzione di HF in questa popolazione.
 8. Vedere dettagli in Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S151-S167, <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>
<https://doi.org/10.2337/dc21-S011>

Il percorso "Indicatori di alto rischio o ASCVD, CKD, HF conclamate" è stato adattato sulla base delle popolazioni studiate nei trial. ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CKD, malattia renale cronica; CVD, malattie cardiovascolari; CVOT, studi su esiti cardiovascolari; DPP-4i, inibitore della dipeptidil peptidasi 4; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GLP-1 RA, agonisti del recettore del GLP-1; HF, insufficienza cardiaca; HFrEF, insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra.

Modificata da Ref. 9: ADA Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021.

Fig. 5

BIBLIOGRAFIA

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487-493. doi:10.2337/dci19-0066
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
7. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018;11(6):749-761. doi:10.1093/ckj/sfy090
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019
9. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111-S124. doi:10.2337/dc21-S009

Focus su EMPRISE: dal disegno dello studio ai dati più recenti

Agostino **Consoli**
DMSI e CAST, Università d'Annunzio di Chieti, Pescara

Gli inibitori del SGLT2 vengono correntemente impiegati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 da oltre 5 anni.

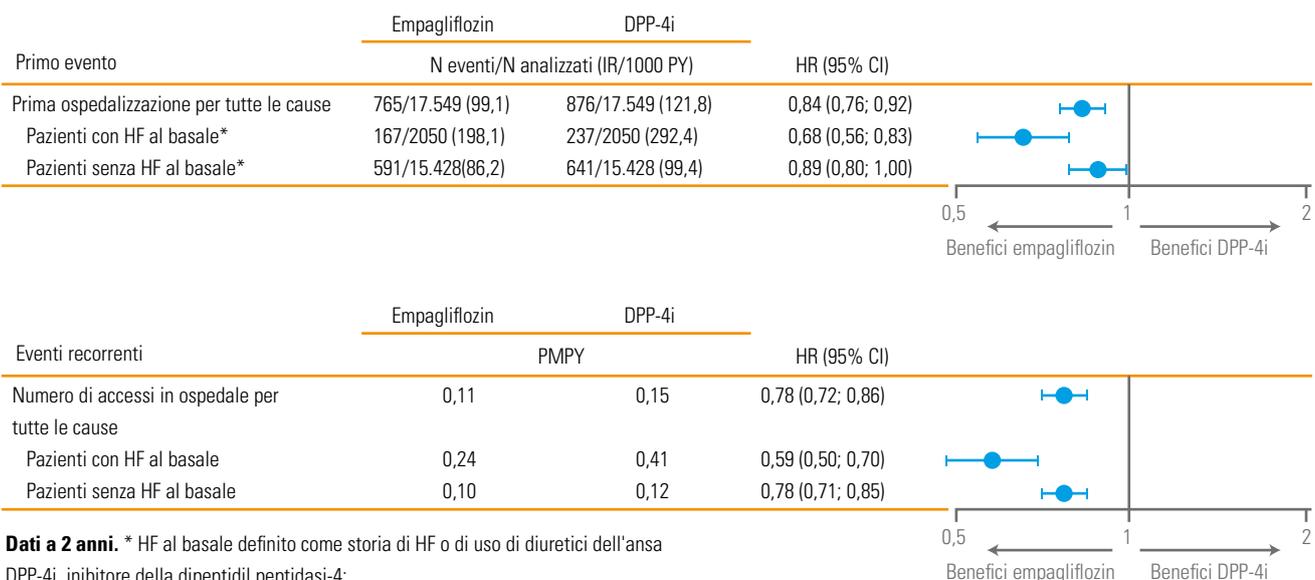
Nel corso di questi, numerose evidenze si sono accumulate a sostegno del fatto che non solo le molecole di questa classe sono efficaci nell'assicurare un miglioramento del controllo glicemico ma che il loro uso si associa anche ad una significativa riduzione del rischio cardiorenale (1).

Nello studio EMPA-REG, il primo dei trial in cui questa protezione cardiorenale veniva solidamente dimostrata, il trattamento con empagliflozin si associava ad una riduzione del 38% del rischio di morte cardiovascolare, del 35% del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e del 46% del rischio che si verificasse un endpoint renale composito (2).

Tuttavia, i soggetti reclutati nello studio EMPA-REG, così come

la maggioranza dei soggetti arruolati in altri Cardiovascular Outcome Trial condotti con altre molecole della classe, erano soggetti con altissimo rischio CV, tutti o quasi con malattia cardiovascolare accertata. Inoltre, la marcata efficacia di empagliflozin nell'assicurare protezione cardiorenale osservata nello studio avrebbe potuto, almeno in parte, essere condizionata dal particolare "setting" in cui viene condotto un trial, diverso dalla pratica clinica abituale. Per stabilire quindi se i notevoli benefici associati al trattamento con empagliflozin potessero essere osservati anche nella comune pratica clinica, ed in pazienti con un ampio range di rischio CV, veniva disegnato lo studio EMPRISE. EMPRISE (3) è uno studio osservazionale real-world, condotto su data-base clinico-amministrativi negli USA, ma anche in Europa ed in Asia, con lo scopo di osservare la efficacia, la sicurezza, il

Empagliflozin è associato a un minore rischio di ospedalizzazione rispetto ai DPP-4i



Dati a 2 anni. * HF al basale definito come storia di HF o di uso di diuretici dell'ansa

DPP-4i, inibitore della dipeptidil peptidasi-4;

HF, insufficienza cardiaca; IR, tasso incidenza

PMPY, per membro per anno

PA, Pazienti per Anno

Modificata da Ref. 5

Fig. 1

consumo di risorse ed il costo delle cure in soggetti con diabete di tipo 2 trattati con empagliflozin. L'analisi viene condotta sui primi 5 anni di utilizzo di empagliflozin nella pratica clinica, dal 2014 al 2019 in oltre 200,000 pazienti con diabete di tipo 2.

Nella pratica, venivano censiti i soggetti che iniziavano trattamento con empagliflozin (EMPA), che erano quindi "matched" 1:1 attraverso una analisi del propensity score con pazienti che iniziavano sitagliptin (SITA) o altro DPP-4i o con pazienti che iniziavano un agonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1 RA). I soggetti venivano quindi tracciati nel tempo per catturare eventuali differenze tra i trattamenti relativamente ad una serie di endpoint, tra i quali morte per tutte le cause, morte da cause cardiovascolari, il classico "3 points MACE", e ospedalizzazione per infarto, per stroke o per scompenso cardiaco. Venivano tracciati, come endpoint secondari, anche il manifestarsi di insufficienza renale di grado terminale (trattamento dialitico), la necessità di procedure di rivascolarizzazione coronarica o la necessità di trattamento della retinopatia. Venivano inoltre valutati, oltre ad endpoint di sicurezza (comparsa di: fratture ossee, chetoacidosi, neoplasie delle vie urinarie, amputazioni degli arti inferiori, insufficienza renale acuta, ipoglicemia severa), indicatori di costo e consumo di risorse (ad esempio: giorni di ospedalizzazione, numero di accessi in pronto soccorso, numero di visite ambulatoriali).

I dati relativi all'analisi a 2 anni (EMPA vs SITA) sono già stati pubblicati (4) ed hanno dimostrato una notevolissima riduzione sia delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, sia definito in maniera molto specifica (Specific HHF- scompenso cardiaco indicato come diagnosi principale alla dimissione) che in maniera

allargata (Broad HHF – scompenso cardiaco comunque menzionato alla dimissione anche se non come diagnosi principale) con un OR in favore di EMPA di 0,49 (CI 0,27-0,89) per Specific HHF e di 0,56 (CI 0,43-0,73) per Broad HHF.

Relativamente a questi dati sono state prodotte più recentemente delle sotto-analisi (5), che dimostrano come questo importantissimo vantaggio relativo alle ospedalizzazioni per scompenso sia presente sia nei soggetti con che nei soggetti senza storia di pregresso scompenso cardiaco al baseline, con un trend che indicherebbe una protezione addirittura maggiore nei soggetti senza pregressa storia di scompenso. Inoltre, anche le ospedalizzazioni per tutte le cause (sia che si consideri solo la prima ospedalizzazione, sia che si considerino tutte le ospedalizzazioni) (Fig.1) sono significativamente ridotte di circa il 20% nei pazienti che iniziavano EMPA vs coloro che iniziavano SITA. Questo vantaggio è riscontrabile sia nei soggetti con che nei soggetti senza storia di pregresso scompenso cardiaco al baseline.

I dati relativi all'analisi a 3 anni non sono stati ancora pubblicati "in extenso", ma sono già disponibili e presentati in forma di abstract in diversi Congressi Internazionali. Relativamente al paragone tra EMPA e SITA i dati a 3 anni si riferiscono ad oltre 39,000 soggetti per gruppo con un follow-up medio di 5,8 mesi e confermano una riduzione del 58% del rischio di Specific-HHF (OR 0,42; CI 0,31-0,58) del 41% del rischio di Broad HHF (OR 0,59; CI 0,51-0,69) (6) (Fig.2). Inoltre, i soggetti che iniziavano EMPA presentavano, rispetto a coloro che iniziavano SITA, una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (OR 0,52; CI 0,36-0,76) mentre non vi era differenza tra i 2 gruppi relativa-

Studio EMPRISE - Dati a 3 anni relativi alle ospedalizzazioni per scompenso in soggetti trattati con empagliflozin o con DPP-4i (sitagliptin)

	Empagliflozin (n=39,169)		DPP-4i (n=39,169)		OR (95% CI)
	n. eventi	Tasso incidenza/1000 PA	n. eventi	Tasso incidenza/1000 PA	
Scompenso cardiaco specificato*	56	2,92	131	7,43	0,42 (0,31; 0,58)
Scompenso cardiaco menzionato‡	272	14,24	447	25,48	0,59 (0,51; 0,69)

Dati a 3 anni. OR stimato e 95% CI calcolato su una baseline di variabili >140

*Definita come diagnosi principale di scompenso cardiaco alla dimissione (valore predittivo positivo= 84–100%);

‡Definita come causa non principale di scompenso cardiaco alla dimissione (valore predittivo positivo= 79–96%);

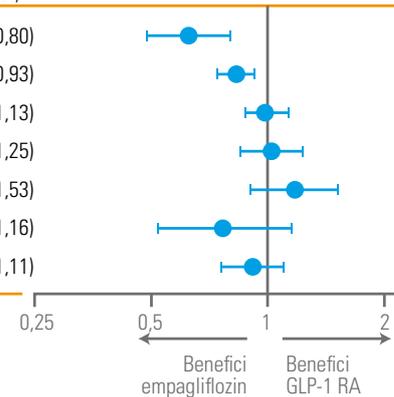
CV, cardiovascolare; DPP-4i, inibitore della dipeptidil peptidasi-4; PA, Pazienti per Anno

Modificata da Ref. 6

Fig. 2

Studio EMPRISE - Dati a 3 anni relativi alle ospedalizzazioni per scompenso ed agli eventi aterosclerotici in soggetti trattati con empagliflozin o con GLP-1 RA

	Empagliflozin (n=55,860)		GLP-1 RA (n=55,860)		OR (95% CI)
	n. eventi	Tasso incidenza/ 1000 PA	n. eventi	Tasso incidenza/ 1000 PA	
Scompenso cardiaco specificato*	113	3,49	160	5,70	0,63 (0,49; 0,80)
Scompenso cardiaco menzionato†	510	15,79	557	19,92	0,83 (0,74; 0,93)
Eventi CV aterosclerotici‡	458	14,19	413	14,76	0,99 (0,87; 1,13)
Infarto del miocardio	224	6,92	193	6,88	1,03 (0,85; 1,25)
Ictus	131	4,04	100	3,56	1,18 (0,90; 1,53)
Angina instabile	45	1,39	51	1,81	0,77 (0,52; 1,16)
Rivascolarizzazione coronarica	225	6,96	215	7,67	0,92 (0,76; 1,11)



Dati a 3 anni. OR stimato e 95% CI calcolato su una baseline di variabili >140

*Definita come diagnosi principale di scompenso cardiaco alla dimissione (valore predittivo positivo= 84–100%);

†Definita come causa non principale di scompenso cardiaco alla dimissione (valore predittivo positivo= 79–96%);

‡Definito come l'insieme di infarto del miocardio, ictus, ospedalizzazione per angina instabile o per procedura di rivascolarizzazione coronarica;

CV, cardiovascolare; GLP-1 RA, agonista del recettore glucagon-like peptide-1; PA, Pazienti per Anno

Modificata da Ref. 9

Fig. 3

mente al rischio di eventi cardiovascolari (infarto, ictus, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica) (7,8).

Relativamente al confronto tra soggetti che iniziavano EMPA e soggetti che iniziavano GLP-1 RA, i dati a 3 anni si riferiscono a 55,860 soggetti per gruppo con un follow-up medio di 6,7 mesi. Anche relativamente al trattamento con GLP-1 RA il trattamento con EMPA si associa ad una significativa riduzione sia del rischio di Specific HHF (OR 0,67; CI 0,50-0,91) che di Broad HHF (OR 0,83; CI 0,71-0,96). Non vi era invece differenza significativa tra i 2 gruppi né relativamente alla mortalità per tutte le cause né relativamente al rischio di eventi cardiovascolari (9) (Fig.3).

Per quel che riguarda il confronto tra EMPA e SITA sono anche stati presentati alcuni dati preliminari relativi alla sicurezza (7) ed al "consumo" di risorse sanitarie (10). Gli episodi di insufficienza renale acuta sono stati in numero significativamente inferiore nei soggetti che iniziavano EMPA (8,9 vs 15,5 eventi/1000 pz/anno) mentre nessuna differenza tra i due gruppi si è osservata nel numero di amputazioni degli arti inferiori e nella incidenza di fratture ossee. L'incidenza di chetoacidosi è stata molto bassa in entrambi i gruppi (2,7 vs 1,8 eventi/1000 pz/anno) ma tendenzialmente maggiore nel gruppo che iniziava EMPA (OR 1,56; CI 1,00- 2,44) (Fig.4). Relativamente al "consumo" di risorse sanitarie è stato analizzato il numero di giorni complessivi di ospedalizzazione per anno per soggetto. Questo è risultato inferiore

nei soggetti che iniziavano EMPA rispetto a coloro che iniziavano SITA (0,36 vs 0,52 giorni/soggetto/anno).

I dati che si vanno acquisendo dallo studio EMPRISE sono e saranno di grande aiuto nel comprendere l'effettivo impatto dell'utilizzo di empagliflozin nella pratica clinica. Questo anche grazie al fatto che EMPRISE è uno studio molto ampio, che ha coinvolto e coinvolgerà pazienti di continenti diversi, di nazioni diverse e quindi di diversissimi setting assistenziale e, soprattutto, perché il rigoroso matching dei soggetti osservati attraverso la applicazione di un Propensity Score basato sulla analisi di oltre 140 variabili rende molto improbabile che le differenze evidenziate tra i gruppi di trattamento possano essere ascritte a cause diverse dal trattamento stesso.

Quello che abbiamo appreso fino ad ora testimonia della efficacia di empagliflozin, nei confronti di sitagliptin, nel ridurre di oltre il 40%, e quindi in maniera sia statisticamente che clinicamente significativa il rischio di scompenso cardiaco e di quasi il 50% il rischio di mortalità per tutte le cause. Empagliflozin si dimostra superiore anche ai GLP-1 RA nel ridurre il rischio di scompenso cardiaco, che è inferiore del 17% nei pazienti trattati con l'SGLT-2 inibitore.

Sul versante della sicurezza, le prime analisi di EMPRISE mostrano che il trattamento con empagliflozin non è associato ad un aumento del rischio di amputazioni degli arti inferiori né con

Studio EMPRISE - Insufficienza renale acuta, amputazioni, fratture ossee e ospedalizzazioni per chetoacidosi in soggetti trattati con empagliflozin o con DPP-4i (sitagliptin)

	Empagliflozin (n=39,169)	DPP-4i (n=39,169)	OR (95% CI)
	n. eventi	(Tasso incidenza/1000 PA)	
Insufficienza renale acuta che richiede dialisi	170 (8,9)	271 (15,5)	0,64 (0,53; 0,77)
Amputazione arti inferiori	55 (2,9)	53 (3,0)	0,97 (0,67; 1,42)
Fratture ossee	55 (2,9)	43 (2,4)	1,21 (0,81; 1,81)
Ospedalizzazione per chetoacidosi diabetica	52 (2,7)	31 (1,8)	1,56 (1,00; 2,44)



Dati a 3 anni. OR stimato e 95% CI calcolato su una baseline di variabili >140 DPP-4i, inibitore della dipeptidil peptidasi-4; PA, Pazienti per Anno

Modificata da Ref. 7

Fig. 4

un aumento del rischio di fratture ossee. A contrario, al confronto con il trattamento con sitagliptin, è associato con una importante riduzione del rischio di insufficienza renale acuta. Le analisi di EMPRISE sono ancora in corso ed è lecito attendersi che forniranno dati ed evidenze ancora più ampie sull'uso clinico dei SGLT-2 inibitori. Quello che è emerso fino ad ora

dimostra che i dati degli studi randomizzati controllati trovano ampio riscontro, per quello che riguarda i benefici del trattamento con empagliflozin, nei dati ottenuti dalla osservazione della pratica clinica. Questo conferma che la protezione offerta da questa molecola nei confronti dello scompenso cardiaco e della mortalità è reale ed importante, causale e non casuale.

BIBLIOGRAFIA

1. Giugliano D, et al. SGLT-2 inhibitors for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Online ahead of print
2. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
3. Patorno E, et al. The EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study pro-gramme: Design and exposure accrual for an evaluation of empagliflozin in routine clinical care. *En-docrinol Diabetes Metab.* 2019;3(1):e00103
4. Patorno E, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation.* 2019;139(25):2822-2830
5. Pawar A et al. ESC 2019; abstract P5003
6. Patorno E et al. HFA Discoveries 2020; abstract 1761
7. Patorno E et al. ADA 2020; abstract 134-LB
8. Patorno E et al. AHA 2019; oral presentation 11928
9. Patorno E et al. ADA 2020; abstract 133-LB
10. Najafzadeh M et al. AHA 2019; abstract 13655

Focus SGLT-2i: cosa abbiamo imparato e cosa ancora deve essere sviluppato

Lucia Frittitta, Federica Vinciguerra

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

Le malattie cardiovascolari, ed in particolare lo scompenso cardiaco, rappresentano la principale causa di morte nei pazienti con diabete di tipo 2 (DMT2). Negli ultimi anni, numerosi trial clinici randomizzati e controllati (RCT) hanno dimostrato come i farmaci "innovativi", e in particolare gli analoghi del Glucagon Like Peptide -1 (GLP-1) e gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2i), esercitano effetti di protezione cardiovascolare e renale (1).

Gli SGLT-2i, farmaci anti-iperglicemizzanti che inibiscono il riassorbimento del glucosio sul tubulo prossimale renale con meccanismo d'azione indipendente dalla secrezione insulinica e dell'azione insulinica, riducono la concentrazione plasmatica di glucosio con basso rischio di ipoglicemia (2). Gli SGLT-2i, inoltre, esercitano numerose azioni pleiotropiche che possono essere correlate alla loro azione protettiva cardio-renale, alla diminuzione dei livelli di infiammazione, dello stress ossidativo e dell'ipertensione intra glomerulare (2). Gli SGLT-2i o gliflozine, approvate in Italia per il trattamento del DMT2, includono l'empagliflozin, il canagliflozin, il dapagliflozin e l'ertugliflozin.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati 5 studi sugli effetti cardiovascolari (cardiovascular outcome trial, CVOT) degli SGLT-2i che hanno incluso oltre 50.000 pazienti (3-7), che mostrano risultati in parte eterogenei.

Studi clinici sugli effetti cardiovascolari

L'EMPA-REG OUTCOME (3) ha dimostrato nel gruppo di pazienti con DMT2 trattati con empagliflozin, rispetto al placebo, una significativa riduzione del 14% ($P = 0.04$) del rischio di esito primario composito a tre punti (MACE: morte cardiovascolare, infarto del miocardico non fatale o ictus non fatale) e del 38% ($P < 0.001$) della mortalità per malattia cardiovascolare (MCV) (Figura 1).

Nel programma CANVAS (4) si è osservata una significativa riduzione del 14% del MACE ($P=0.02$) nei pazienti con DMT2 trattati con canagliflozin (Figura 1).

Sia dapagliflozin (studio DECLARE-TIMI 58) (5) che ertugliflozin (studio VERTIS-CV) (7) hanno dimostrato una non-inferiorità rispetto al placebo per quanto riguarda l'obiettivo primario dello studio (MACE) (Figura 1).

SGLT-2i e scompenso cardiaco

È noto che quasi la metà dei pazienti con DMT2 può andare incontro a scompenso cardiaco e che la sua incidenza si riduce con l'utilizzo degli SGLT-2i. Nello studio EMPA-REG OUTCOME si è osservato il 35 % di riduzione nell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al placebo (3). Questo dato è ancora più significativo se si tiene presente che la maggior parte dei pazienti arruolati nello studio non avevano scompenso cardiaco al basale e che questi benefici erano consistenti nei pazienti con e senza storia di scompenso cardiaco.

In maniera simile, nello studio CANVAS (4), DECLARE (5) e VERTIS-CV (6) si osservava una riduzione del 33%, 27% e 30% rispettivamente di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispettivamente nei pazienti trattati con canagliflozin o dapagliflozin o ertugliflozin rispetto al placebo. Ulteriori dati, in una popolazione di pazienti diabetici con macroalbuminuria (7), hanno dimostrato che l'utilizzo di canagliflozin si associa a una riduzione del 39% nell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e del 31% nell'endpoint composito (morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) rispetto al placebo.

Queste evidenze provenienti da differenti studi che hanno coinvolto migliaia di pazienti e con differenti SGLT-2i indicano chiaramente un robusto beneficio di questi farmaci nella prevenzione dello scompenso cardiaco e hanno portato all'ipotesi che il be-

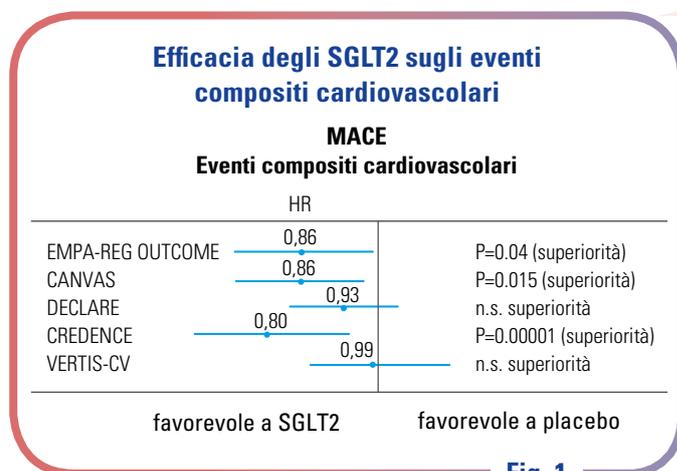


Fig. 1

neficio potesse essere indipendente dalla presenza di diabete. La risposta a questo quesito viene da due differenti studi recentemente pubblicati. Lo studio DAPA-HF, pubblicato nel 2019, ha coinvolto pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione (FE) ridotta (<40%) in Classe NYHA II-IV (8). L'obiettivo primario dello studio era valutare l'effetto di dapagliflozin sul peggioramento dello scompenso cardiaco o morte per cause cardiovascolari e solo il 41.8% dei 4744 pazienti arruolati aveva una storia di DMT2.

Nel gruppo trattato con dapagliflozin, rispetto al placebo, si è osservato una riduzione dell'obiettivo composito primario del 26%, dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 30% e della morte per MCV del 18%. Il beneficio osservato con dapagliflozin, sugli endpoint cardiovascolari, era indipendente dalla presenza/assenza di DMT2. Lo studio EMPEROR-Reduced ha valutato i benefici e di empagliflozin in 3730 pazienti con scompenso cardiaco e ridotta FE, il 50.2% senza diabete (9). I pazienti esaminati nello studio EMPEROR-Reduced avevano una forma più grave di scompenso cardiaco rispetto a quelli dello studio DAPA-HF, con una FE media del 27% verso il 31% e più del 70% dei pazienti arruolati aveva una FE inferiore al 30%. La mediana di trattamento è stata di 16 mesi e l'incidenza di eventi di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco significativamente ridotta del 25% con Empagliflozin rispetto al placebo (HR 0.75; IC 95% 0.65- 0.86; p<di 0.001). I benefici erano indipendenti dalla presenza del diabete.

Quindi, in pazienti con DMT2 e scompenso cardiaco a ridotta FE, empagliflozin e dapagliflozin hanno dimostrato dei significativi benefici riducendo il rischio di peggioramento dello scompenso cardiaco e della morte per MCV. Ulteriori studi nei pazienti con scompenso cardiaco con FE conservata sono in corso.

Effetti renali degli SGLT-2i

Negli studi sopra esaminati, in pazienti con DMT2 ad elevato rischio cardiovascolare o con preesistente patologia cardiovascolare, sono stati anche valutati gli effetti degli SGLT-2i sulla nefropatia (Figura 2). Nello studio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin riduceva del 39% il rischio di comparsa o peggioramento della nefropatia rispetto al gruppo trattato con placebo (eventi compositi di progressione da micro a macroalbuminuria, raddoppiamento della creatininemia, insufficienza renale terminale o morte da insufficienza renale terminale) e riduceva del 44% il rischio di raddoppio della creatininemia accompagnato da un valore di filtrato glomerulare renale stimato (eGFR) < di 45 ml/min/1.73 m² (10). Il canagliflozin riduceva del 27% il rischio di progressione dell'albuminuria e del 40% il rischio di riduzione dell'eGFR, di insufficienza renale cronica (IRC) terminale o morte per IRC terminale (4). Queste analisi sono però limitate dall'osservazione che tali studi non erano stati primariamente disegnati per valutare l'effetto sull'IRC, anche se bisogna sottolineare che tutti includevano un ampio numero di pazienti con insufficienza renale allo stadio 3a (eGFR 45-49 ml/min/1.73 m²).

Recentemente lo studio CREDESCENCE (condotto su 4401 adulti con DMT2, macroalbuminuria e IRC), ha dimostrato nei pazienti trattati con canagliflozin una riduzione del 30% dell'esito primario composito (IRC terminale, raddoppio della creatinina sierica o morte per patologia renale o MCV) (6). In questo gruppo di pazienti con malattia renale avanzata, si osservava anche una riduzione del 20% di morte per MCV e del 39% di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (6). La riduzione degli eventi cardiovascolari e renali erano mantenuti anche nel gruppo di pazienti senza pregressa MCV (11). Lo studio DAPA-CKD (12) in 4304 pazienti con IRC e albuminuria, ha dimostrato una riduzione del 39% dell'esito primario composito (riduzione di almeno 50% del filtrato, IRC terminale, morte per cause renali CV) nel gruppo trattato con dapagliflozin rispetto a placebo. I benefici erano indipendenti dalla presenza del diabete.

Sulla base di questi dati possiamo ritenere che l'effetto degli SGLT2 sugli esiti cardiovascolari e renali sia indipendente dal loro effetto sulla glicemia e che questi farmaci sono da preferire nei pazienti ad elevato rischio di progressione della malattia renale cronica (pazienti con albuminuria o progressiva riduzione dell'eGFR). (12)

Profilo di sicurezza

Gli SGLT-2i sono farmaci che hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza anche nei pazienti anziani (13). Bisogna ricordare un'attenta valutazione nei pazienti con storia di chetoacidosi diabetica o con frequenti infezioni del tratto urinario.

Prospettive future

Gli SGLT-2i rappresentano un'opportunità terapeutica importante nella terapia del DMT2, dello scompenso cardiaco e della malattia renale cronica. Ulteriori studi sono necessari per individuare quali categorie di pazienti possano beneficiare maggiormente di questi farmaci, al fine di prevenire o rallentare la progressione delle complicanze cardiovascolari e renali nel paziente a rischio cardio-metabolico e di ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare.

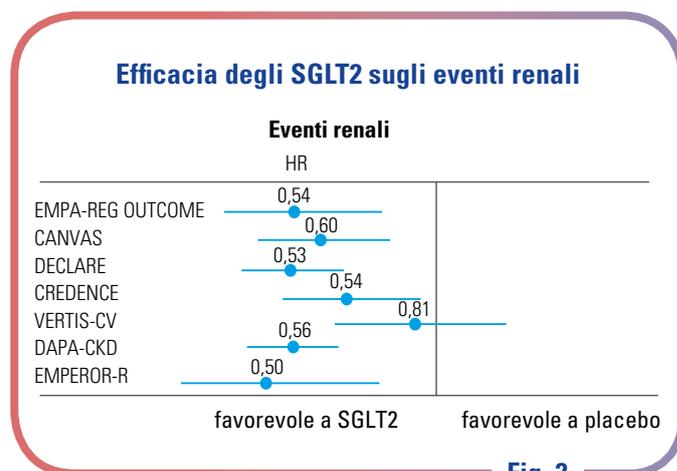


Fig. 2

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes association. Standards of medical care in Diabetes-2020, *Diabetes Care* 43 (2020) 43: S98-S110
2. T.A. Zelniker, E. Braunwald, Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review, *J. Am. Coll. Cardiol.* 75 (2020) 422–434
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377: 644-657
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357
6. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:1425- 1435
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B at al. Canagliflozin and renal outcome in type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019, 380:2295-2306
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Dapagliflozin in patients with hearth failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381: 1995-2008
9. Packer M, Anker SP, Butler J, et al. for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-1424
10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375: 323-334
11. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompoin S, et al Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation* 2019;140:739–750)
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446
13. Tumminia A, Graziano M, Vinciguerra F et al. Efficacy, renal safety and tolerability of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2i) in elderly patients with type 2 diabetes: A real-world experience. *Prim Care Diabetes* 2021;15:283-288

Costo-efficacia degli SGLT-2i nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2, oltre ad essere la forma più comune di diabete, è uno dei principali fattori di rischio per malattie cerebro e cardiovascolari (infarto, ictus e scompenso cardiaco in primis) (1,2), e microvascolari (retinopatia e insufficienza renale) (3,4). Le complicanze croniche del diabete, come noto, costituiscono, non solo le principali cause di morte e di invalidità (<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/>), ma anche le principali voci di spesa per tutti i sistemi sanitari mondiali (5). Tra il 1990 e i primi anni del 2000, sono stati condotti alcuni trial che avevano come scopo quello di verificare gli effetti dell'intensificazione del controllo glicemico sul rischio incidente di malattie cardiovascolari e di morte (6-12).

Tali studi hanno confermato l'importanza di un buon controllo glicemico nella riduzione del rischio cardiovascolare del soggetto con diabete di tipo 2 (13), senza tuttavia modificare la prognosi "quod vitam" della malattia diabetica (13).

Tale paradossale risultato sembrava suggerire che la riduzione della morbilità cardiovascolare, ottenuto con una terapia ipoglicemizzante maggiormente aggressiva (cioè con target glicemici più ambiziosi), si accompagnasse ad un aumento di letalità degli eventi cardiovascolari. In alcuni studi (9,12) (uno dei quali interrotto prematuramente a causa di un significativo eccesso di mortalità nel braccio di trattamento) (12), in effetti, nonostante una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), si è assistito ad un inatteso aumento della mortalità cardiovascolare. Questo sorprendente risultato trova un possibile razionale nell'eccesso di eventi ipoglicemici (totali e gravi) (13,14) e nell'aumento di peso dei soggetti trattati con protocolli di terapia ipoglicemizzante aggressivi, dove l'uso di insulina e insulino secretagoghi (13) era predominante.

L'effetto deleterio dell'ipoglicemia e dell'aumento ponderale nel braccio di trattamento, piuttosto che quello del raggiungimento di target "troppo ambiziosi", è stato chiamato in causa per spiegare questo fenomeno (14,15).

Il fatto che raggiungere livelli di HbA1c più bassi possibili fosse in realtà da perseguire e non da evitare, è stato confermato successivamente da trial clinici con endpoint cardiovascolari

(CVOT) (16), che hanno dimostrato come l'ottenimento di un buon controllo glicemico senza ipoglicemie e aumento di peso, determinasse una riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare (17-21). Questi trial effettuati su nuove classi di farmaci quali gli agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1RA) e gli inibitori del Sodium Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2i) avevano nel disegno l'obbligo di minimizzare le differenze di controllo glicemico tra i due gruppi; tuttavia in nessuno dei CVOT si è ottenuto un compenso glicemico sovrapponibile con differenze di HbA1c medie durante il follow-up tra 0,3 e 0,7% a favore del gruppo di trattamento.

Questo, unitamente ad effetti intrinseci e/o extra-glicemici di queste nuove molecole ed al loro minor rischio ipoglicemico, hanno portato a risultati inaspettati, quanto eclatanti, osservati nei recenti trial CVOT.

Qualunque sia il meccanismo con il quale avvenga tutto ciò, che non è argomento di questo lavoro, è innegabile che oggi abbiamo a nostra disposizione farmaci che hanno modificato significativamente la prognosi dei pazienti con diabete di tipo 2. Tali farmaci, ovvero gli SGLT-2i e i GLP-1RA, sono, rispetto a farmaci obsoleti quali le sulfaniluree, infatti, più sicuri (21-23) ed efficaci sulla glicemia (24) e hanno marcati effetti protettivi sulle complicanze micro (25), macrovascolari (20,21) e sulla mortalità (20,21).

Sostenibilità dell'innovazione

Questi effetti favorevoli, visti su morbilità e mortalità con i farmaci innovativi, comportano tuttavia dei costi diretti elevati, che possono mettere in dubbio la loro sostenibilità da parte dei sistemi sanitari. Queste comprensibili preoccupazioni potrebbero, tuttavia, essere fuorvianti e non supportate dalle evidenze, in quanto i farmaci "innovativi" hanno non solo costi molto diversi tra loro (ad esempio gli SGLT-2i sono sicuramente più economici rispetto ai GLP-1RA), ma anche dei vantaggi in termini di risparmio sui costi indiretti, che non sono affatto trascurabili. Molte analisi farmacoeconomiche (vedi Tabella 1) effettuate sulla base dei grandi trial CVOT e su studi osservazionali, hanno infatti mostrato in maniera quasi unanime gli ottimi profili di costo-efficacia dei nuovi farmaci, sia grazie alla riduzione dei

Revisione sistematica di letteratura: principali studi clinici e meta-analisi degli ultimi 10 anni su SGLT-2 inibitori

Autore	Johnston R 2017 (32)	Hong D 2019 (26)	Gu 2016 (33)
Paese/ Valuta	UK, prospettiva del sistema sanitario nazionale.	Diversi sistemi sanitari, 2013 US\$.	Cina/Yuan cinese, prospettiva del sistema sanitario.
Interventi	Diversi farmaci disponibili per pazienti che non possono assumere metformina: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sitagliptin, pioglitazone, gliclazide, repaglinide.	GLP-1, SGLT-2, DPP-4i vs altri agenti.	Dapagliflozin vs acarbosio in monoterapia. Lo studio utilizza il Cardiff Diabetes Model.
Tipo di analisi	Costo-utilità, per tutta la vita (40 anni).	Costo-utilità.	Costo-efficacia (40 anni).
Costo incrementale	Pioglitazone è l'alternativa più economica, glicazide e sitagliptin hanno costi più alti di pioglitazone; canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin hanno costi più alti di pioglitazone, sitagliptin e glicazide; le glifozine hanno leggermente aumentato i QALY rispetto a gliptine, pioglitazone e sulfoniluree.	Rispetto all'insulina, l'impatto sui QALY varia ampiamente; i farmaci più recenti rispetto ai tiazolidinedioni hanno aumentato i QALY, in modo simile rispetto alle sulfoniluree.	Dapagliflozin vs acarbosio. Costi scontati accumulati in 40 anni ¥16'010,05 vs ¥ 169'449,46
Costo incrementale (QALY)	Glicazide e sitagliptin hanno QALY più basso (vs pioglitazone), canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin hanno QALY più alto (vs pioglitazone, sitagliptin e glicazide); le glifozine hanno i costi più elevati rispetto a gliptine, pioglitazone e sulfoniluree.	Rispetto all'insulina, l'impatto sui costi varia ampiamente; rispetto ai nuovi farmaci i tiazolidinedioni aumentano i costi; i risultati sono abbastanza simili rispetto alle sulfoniluree.	Dapagliflozin è stato associato a un beneficio incrementale medio di 0,25 QALY e a un costo inferiore di ¥ 8.439 rispetto al braccio con acarbosio. Risparmio sui costi: ¥ 33.786 per QALY guadagnato.
Costo incrementale per QALY guadagnato	Pioglitazone è l'alternativa più economica; glicazide e sitagliptin hanno QALY inferiori e costi più elevati. Canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin hanno QALY e costi più elevati (rispetto a pioglitazone) ma hanno mostrato ICUR superiori al WTP comune accettato, sono effettivamente convenienti rispetto a sitagliptin e glicazide per WTP ben al di sotto delle soglie standard; le glifozine sono convenienti rispetto a gliptine e pioglitazone per WTP <20.000 £/QALY, mentre vs sulfoniluree ICUR sono al di sopra delle soglie convenzionali; repaglinide potrebbe essere conveniente rispetto a gliclazide incorporando nel modello i possibili effetti dei farmaci sul BMI, d'altra parte con questa ipotesi altre strategie sono dominanti e canagliflozin ha suggerito l'ICUR rispetto al WTP convenzionale.		Dapagliflozin domina su acarbosio.
Conclusioni degli autori	Dapagliflozin, canagliflozin ed empagliflozin in monoterapia non sembrano efficaci in termini di costi rispetto a gliclazide, pioglitazone o repaglinide, ma possono essere competitivi contro sitagliptin.	I nuovi farmaci antidiabetici nella maggior parte degli studi esaminati si sono rivelati convenienti rispetto a insulina, tiazolidinedioni e sulfoniluree.	Il modello mostra che dapagliflozin ha una minore incidenza di eventi cardiovascolari, ipoglicemia e mortalità. Dapagliflozin ha costi inferiori e un maggiore QALY guadagnato per paziente su un orizzonte temporale di 40 anni.

Parte 1 - segue su Parte 2

Tab. 1

Revisione sistematica di letteratura: principali studi clinici e meta-analisi degli ultimi 10 anni su SGLT-2 inibitori

Autore	Vega-Hernandez 2017 (31)	Tzanetakos 2016 (30)	Sabapathy 2016 (37)
Paese/ Valuta	UK, prospettiva del pagatore nazionale GBP 2016.	Grecia, pagatore di terza parte, 2015 €	Canada, prospettiva del Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).
Interventi	Liraglutide 1,2 e 1,8 mg/die rispetto a dapagliflozin 10 mg come parte di una duplice o triplice terapia antidiabetica.	Dapagliflozin in aggiunta a metformina rispetto a sulfoniluree più metformina o DPP-4i in aggiunta a metformina in pazienti non adeguatamente controllati con metformina da sola.	Canagliflozin 300 mg vs sitagliptin 100 mg, canagliflozin 100 mg vs sitagliptin 100 mg in pazienti non adeguatamente controllati con metformina più sulfonilurea.
Tipo di analisi	Costo-efficacia (su tutta la vita).	Costo-efficacia (tutta la vita, 40 anni).	Costo-efficacia (40 anni).
Costo incrementale	Duplica terapia: liraglutide vs dapagliflozin <i>liraglutide 1,2 mg</i> - costi di trattamento più elevati - minori costi da complicanze - costi totali inferiori I costi inferiori sono associati a una minore incidenza di complicanze. <i>liraglutide 1,8 mg</i> - costi totali più elevati - costi di trattamento più elevati - minori costi da complicanze	Caso base Met + Dapa vs Met + SU <i>Spese mediche dirette totali scontate (€)</i> 24.997 vs 19.855 Met + Dapa vs Met + DPP-4i <i>Spese mediche dirette totali a vita scontate (€)</i> 25.088 vs 24.333	Caso base CANA 300 mg vs SITA 100 mg <i>Costi totali (\$)</i> 44.680 vs 46.897 (differenza -2.217) CANA 100 mg vs SITA 100 mg 45.247 vs 47.807 (differenza -2.560)
Costo incrementale (QALY)	Duplica terapia: <i>liraglutide 1,2 mg</i> - QALY più alto - aumento dell'aspettativa di vita <i>liraglutide 1,8 mg</i> - maggiore aspettativa di vita e QALY Triplice terapia: liraglutide 1,2 mg vs dapagliflozin: guadagno QALY di 0,064 liraglutide 1,8 mg vs dapagliflozin: guadagno QALY di 0,067	Base case Met+Dapa vs Met-SU <i>Discounted life expectancy (years)</i> 14.77 vs 14.76 <i>Discounted QALYs</i> 12.22 vs 11.73 Met+Dapa vs Met+DPP-4i <i>Discounted life expectancy (years)</i> 14.71 vs 14.70 <i>Discounted QALYs</i> 12.24 vs 12.19	Caso base CANA 300 mg vs SITA 100 mg <i>Anni di vita</i> 11,99 vs 11,76 (differenza 0,23) <i>QALY</i> 8,65 vs 8,35 (differenza 0,31) CANA 100 mg vs SITA 100 mg <i>Anni di vita</i> 12,04 vs 11,83 (differenza 0,21) <i>QALY</i> 8,64 vs 8,37 (differenza 0,28)
Costo incrementale per QALY guadagnato	Liraglutide 1,2 mg domina nella maggior parte delle analisi di sensibilità. Liraglutide 1,8 mg è costo-efficace nella maggior parte delle analisi.	Met + Dapa vs Met + SU ICER: 10.623 € Met + Dapa vs Met + DPP-4i ICER: 17.695 €	Canagliflozin (300 mg e 100 mg) è associato ad un risparmio nei costi e qualità della vita imprevedibile rispetto a sitagliptin.
Conclusioni degli autori	Liraglutide 1,2 mg e 1,8 mg sono convenienti rispetto a dapagliflozin in duplice e triplice terapia.	Nell'analisi di sensibilità probabilistica: dapa + Met è associato al 100% o al 79,7% di probabilità di essere conveniente rispetto a SU + Met o DPP-4i + Met (soglia WTP di € 34.000 per QALY guadagnato). Nel setting greco, nei pazienti che non raggiungono un target glicemico appropriato l'aggiunta di dapagliflozin alla metformina risulta essere costo efficace.	Canagliflozin ha quasi il 100% di probabilità di essere efficace in termini di costi a tutti i WTP. L'analisi di sensibilità mostra che canagliflozin domina su sitagliptin in ogni scenario.

Parte 2

Tab. 1

ricoveri per gli eventi cardiovascolari e microvascolari (in particolare modo quelli renali) (26), sia per la minore spesa in termini di ipoglicemie (22,27) e automonitoraggio glicemico (28,29).

Tali vantaggi sono stati evidenziati per tutti gli SGLT-2 inibitori nei confronti di quasi tutte le classi di farmaci ipoglicemizzanti, quali ad esempio l'insulina (26), le sulfaniluree (26,30), gli inibitori della DPP-4 (4,31,32), i tiazolidinedioni (26) e gli inibitori delle alfa-glucosidasi (33).

Non bisogna inoltre dimenticare come gli SGLT-2i siano in grado di modificare contestualmente più parametri clinici nei pazienti con DT2: riducono molto efficacemente i valori di HbA1c, hanno effetti benefici, anche importanti, su peso corporeo e pressione arteriosa, migliorano l'assetto lipidico, riducendo l'impiego di altri farmaci, quali insulina, antipertensivi e ipolipemizzanti. Pertanto, i pazienti trattati con queste classi di farmaci, in particolare gli SGLT-2i, potrebbero determinare anche un risparmio indiretto della spesa farmaceutica (26), punto dolente di tutte le analisi farmaco-economiche.

Tutte queste considerazioni, dovrebbero incrementare l'utilizzo dei farmaci innovativi, sostituendoli a farmaci obsoleti, quali le sulfaniluree, che seppur molto economici, poco utili nel controllo glicemico a lungo termine (24) e potenzialmente dannosi per ipoglicemie e aumento di mortalità (23). Sarebbe quindi auspicabile, nei pazienti che necessitano di più farmaci, oltre la metformina, per il controllo della glicemia, sostituire le sulfaniluree, almeno con un SGLT-2 inibitore (meno costoso rispetto ai GLP-1RA). Le analisi di *budget impact* che abbiano preso in considerazione la sostituzione delle sulfaniluree (in monoterapia o in associazione con metformina e/o insulina) con SGLT-2 inibitore sembrano, infatti, essere molto incoraggianti (34-36). I risultati di tali analisi hanno mostrato che l'aumento dei co-

sti di acquisizione del farmaco con la sostituzione delle sulfaniluree con gli SGLT-2i viene interamente compensato dalla riduzione degli eventi cardiovascolari (34-36), dei costi dell'automonitoraggio della glicemia e della gestione degli eventi ipoglicemici.

Complessivamente, quindi, la sostituzione progressiva delle sulfaniluree con un SGLT-2i può avvenire non solo senza aggravio per il SSN, ma addirittura con un risparmio non indifferente, come suggerito da uno studio italiano di budget impact che ha mostrato la costo-efficacia della sostituzione di sulfaniluree, DPP-4 e glitazoni, con un SGLT-2i (28).

In ultimo, per onestà intellettuale, va ricordato il ben noto paradosso per cui un farmaco che prolunghi la sopravvivenza dei pazienti, sia gravato da maggiori costi per la gestione della cronicità "dei sopravvissuti". Tuttavia, riteniamo, che l'inclusione esplicita della mortalità all'interno di un'analisi di budget impact per una patologia cronica sia non solo metodologicamente scorretta, ma anche di dubbia eticità.

Conclusioni

In conclusione, le considerazioni di budget impact sopra elencate, dovrebbero portare a considerare gli SGLT-2i (così come i GLP-1RA) una valida opzione terapeutica, non solo dal punto di vista clinico, ma anche (e soprattutto!) economico.

Il massivo utilizzo di questi farmaci innovativi potrebbe quindi avvenire senza un impatto negativo sul budget a carico del SSN, ma anzi probabilmente con cospicui risparmi a lungo termine.

Per tali motivi, la sostituzione di farmaci obsoleti e dannosi, quali le sulfaniluree, con gli inibitori della SGLT-2 potrebbe, alla luce di quanto detto, non solo essere economicamente sostenibile, ma addirittura auspicabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*. 2002;287(19):2570-2581.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* (London, England). 2010;375(9733):2215-2222.
3. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2019;29(11):1127-1150.
4. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(2):140-149.
5. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes care*. 2018;41(5):917-928.
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England). 1998;352(9131):854-865.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England). 1998;352(9131):837-853.
8. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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* (London, England). 2005;366(9493):1279-1289.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360(2):129-139.
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice*. 1995;28(2):103-117.

11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2560-2572.
12. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *The New England journal of medicine*. 2011;364(9):818-828.
13. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(9):604-612.
14. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes care*. 2012;35(2):409-414.
15. Basu S, Raghavan S, Wexler DJ, Berkowitz SA. Characteristics Associated With Decreased or Increased Mortality Risk From Glycemic Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Machine Learning Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes care*. 2018;41(3):604-612.
16. Mannucci E, Monami M, Ceriello A, Rotella CM. Back to glycemic control: An alternative look at the results of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2017;27(4):375-377.
17. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017;377(13):1228-1239.
18. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019;381(9):841-851.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1834-1844.
20. Fei Y, Tsoi MF, Cheung BMY. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18(1):112.
21. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2020;30(7):1106-1114.
22. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(5):457-466.
23. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2020;30(10):1601-1608.
24. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2021;31(4):1027-1034.
25. Cha AS, Chen Y, Fazioli K, Rivara MB, Devine EB. Microvascular Benefits of New Antidiabetic Agents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Kidney Outcomes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(4):1225-1234.
26. Hong D, Si L, Jiang M, et al. Cost Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists, and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(6):777-818.
27. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European journal of endocrinology*. 2009;160(6):909-917.
28. Mannucci E, Torre E, Berto P. Dapagliflozin in add-on a metformina: network metanalisi e analisi di impatto di budget. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2015;2:125-134.
29. Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, et al. Economic Evaluation of Dulaglutide vs Traditional Therapies: Implications of the Outcomes of the Rewind Study. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2020;12:177-189.
30. Tzanetakos C, Tentolouris N, Kourlaba G, Maniatakis N. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as Add-On to Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Greece. *Clinical drug investigation*. 2016;36(8):649-659.
31. Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2017;8(3):513-530.
32. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2017;21(2):1-218.
33. Gu S, Mu Y, Zhai S, Zeng Y, Zhen X, Dong H. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin versus Acarbose as a Monotherapy in Type 2 Diabetes in China. *PLoS one*. 2016;11(11):e0165629.
34. Charokopou M, McEwan P, Lister S, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(7):890-898.
35. Sabale U, Ekman M, Granström O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Primary care diabetes*. 2015;9(1):39-47.
36. Salem A, Men P, Ramos M, Zhang YJ, Ustyugova A, Lamotte M. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin compared with glimepiride in patients with Type 2 diabetes in China. *Journal of comparative effectiveness research*. 2021;10(6):469-480.
37. Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K, Teschemaker A, Johansen P, Willis M. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*. 2016;23(2):e151-168.



La missione dell'alleanza.

Offrire soluzioni innovative che possano fare la differenza per le persone con il diabete.

Lo studio approfondito del diabete:
per creare differenza.

Soluzioni personalizzate
per la vita di ogni giorno.