



PLENARY LECTURE 6
AACE Diabetes Guidelines 2018:
L'Algoritmo terapeutico nel
DIABETE MELLITO 2

relatore:

GIORGIO BORRETTA

discussants:

OLGA EUGENIA DISOTEO,

EDOARDO GUASTAMACCHIA,

AGOSTINO PAOLETTA,

SILVIO SETTEMBRINI

La stesura del documento italiano a cura di Italian AACE Chapter è stata curata da:

- Silvia Acquati**, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì;
- Roberto Attanasio**, Ambulatorio di Endocrinologia, Istituto Galeazzi IRCCS, Milano;
- Giorgio Borretta**, SC di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo;
- Davide Brancato**, UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale di Partinico, ASP Palermo;
- Marco Caputo**, Ospedale Classificato Villa Salus, Venezia Mestre;
- Marco Chianelli**, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM);
- Carmela Cocco**, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM);
- Olga Eugenia Disoteco**, SSD Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;
- Alessandra Fusco**, specialista ambulatoriale diabetologo presso ASL Avellino;
- Lorenza Gagliardi**, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì;
- Silvia Galasso**, SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, ASUI, Udine;
- Vito Angelo Giagulli**, Unità Territoriale di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Presidio di Assistenza Territoriale "F Jaia", Conversano AUL/BA;
- Edoardo Guastamacchia**, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari;
- Damiano Gullo**, UOC Endocrinologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania;
- Maurizio Nizzoli**, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì;
- Agostino Paoletta**, Endocrinologia e Diabetologia, ULSS 6 Euganea, Padova;
- Enrico Papini**, Divisione di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM);
- Barbara Pirali**, Ambulatori Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA);
- Vincenzo Provenzano**, UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale di Partinico, ASP Palermo;
- Achiropita Pucci**, Endocrinologia, Distretto "Valle Crati". ASP di Cosenza;
- Silvio Settembrini**, Servizio di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, DS 26, Unità di Nefro-Diabetologia, UOC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale dei Pellegrini, Napoli;
- Emanuele Spreafico**, Diabetologia ed Endocrinologia, ASST di Monza - Presidio di Desio;
- Francesco Tassone**: SC di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo;
- Elena Tortato**, UOS Diabetologia, ASUR Marche, AV 4, Fermo;
- Vincenzo Triggiani**, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi Aldo Moro, Policlinico di Bari, Università di Bari.

Carmela Coccaro



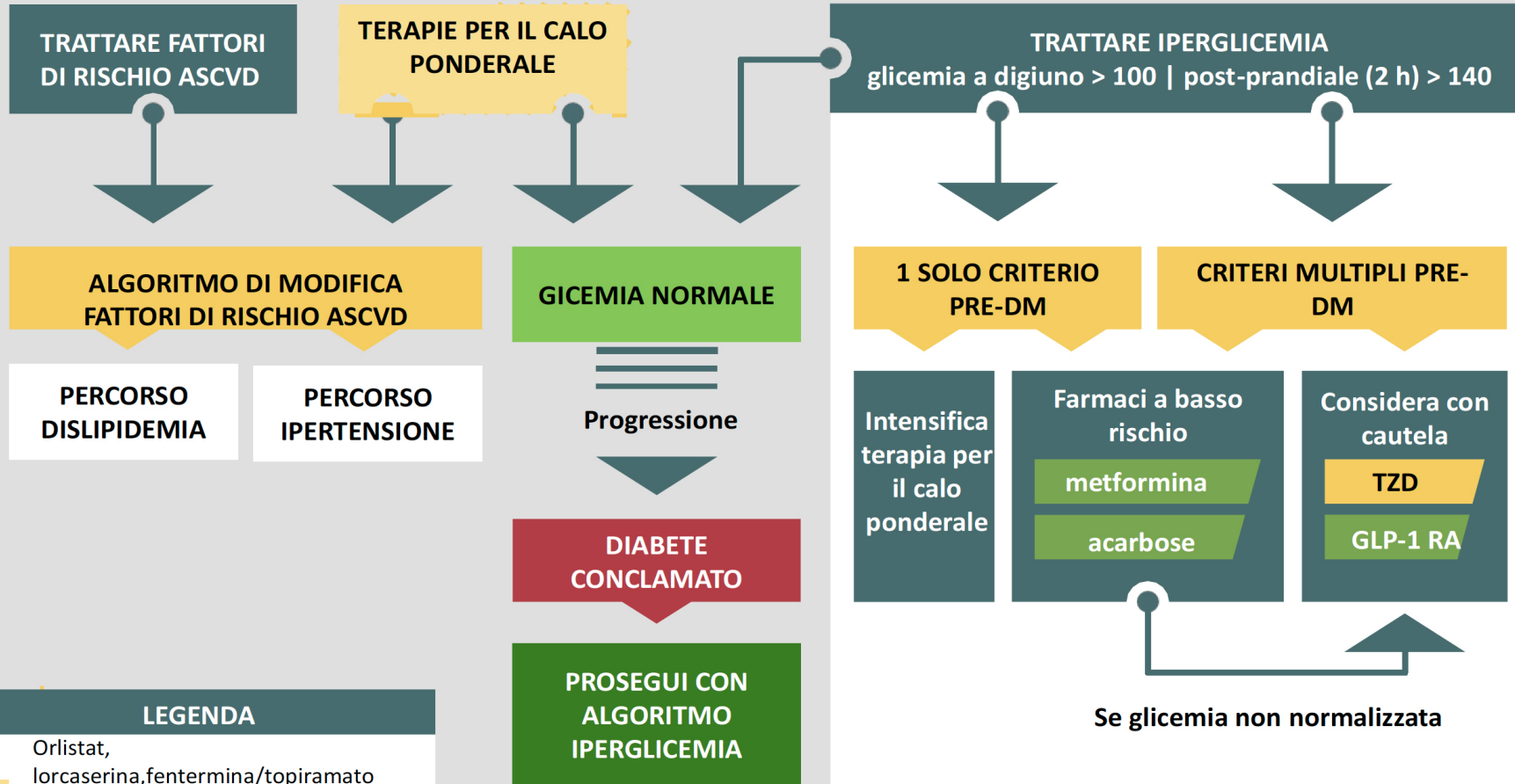
Silvia Galasso



Principi dell'Algoritmo AACE/ACE per il trattamento integrato del DM2

1. Le modifiche dello stile di vita (p.e. peso, esercizio, sonno) sono la base di tutte le terapie
2. Evitare l'Ipoglicemia
3. Evitare l'incremento ponderale
4. Individualizzare tutti gli obiettivi glicemici (HbA1c, glicemia a digiuno e post-prandiale)
5. L' HbA1c ottimale è $\leq 6,5\%$ o cmq il livello più vicino alla norma ottenibile con sicurezza
6. Le scelte terapeutiche dipendono da valori iniziali di HbA1c, durata del diabete e grado di obesità
7. La scelta della terapia deve essere in relazione allo stato cardiaco, cerebro-vascolare e renale
8. Le comorbità devono essere affrontate in modo integrato
9. Raggiungere l'obiettivo al più presto, con correzioni progressive a intervalli ≤ 3 mesi
10. La scelta della terapia deve comprendere facilità d'uso, convenienza e accessibilità

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA (compreso calo ponderale medicalmente assistito)



LEGENDA

Orlistat,
lorcaserina, fentermina/topiramato retard, naltrexone/bupropione, liraglutide 3 mg, o chirurgia bariatrica come indicato per trattamento obesità

INDIVIDUALIZZA GLI OBIETTIVI

HbA1c \leq 6.5%

Nei pazienti senza gravi comorbidità e a basso rischio ipoglicemico

HbA1c $>$ 6.5%

Nei pazienti con gravi comorbidità e a rischio ipoglicemico

INTENSITÀ STRATIFICATA IN RELAZIONE A OBESITÀ E COMPLICANZE CORRELATE

Nutrizione	<ul style="list-style-type: none"> Mantenere il peso ottimale Restrizione calorica (se BMI aumentato) Dieta vegetale; alto contenuto di acidi grassi mono- e poli-insaturi 	+	<ul style="list-style-type: none"> Evitare acidi grassi trans Limitare acidi grassi saturi 	+	<ul style="list-style-type: none"> Counseling strutturato Sostituzione pasti
Attività fisica	<ul style="list-style-type: none"> 150 min/settimana di esercizio fisico moderato (p.e. camminare, salire le scale) Allenamenti sulla forza Aumentare come tollerato 	+	<ul style="list-style-type: none"> Programmi strutturati Tecnologie portatili 	+	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione e supervisione medica
Sonno	<ul style="list-style-type: none"> Circa 7 h/notte Rudimenti di igiene del sonno 	+	<ul style="list-style-type: none"> Screening OSA Monitoraggio domiciliare del sonno 	+	<ul style="list-style-type: none"> Inviare a laboratorio per lo studio del sonno
Sostegno comportamentale	<ul style="list-style-type: none"> Gruppi di sostegno Limitazione dell'alcool 	+	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione dell'umore 	+	<ul style="list-style-type: none"> Terapia comportamentale strutturata
Sospensione del fumo	<ul style="list-style-type: none"> Astensione dai prodotti del tabacco 	+	<ul style="list-style-type: none"> Terapia nicotinică sostitutiva 	+	<ul style="list-style-type: none"> Invio a programma strutturato

**INDIVIDUALIZZA
GLI OBIETTIVI**

HbA1c \leq 6.5% in pazienti senza gravi comorbidità e a basso rischio ipoglicemico

HbA1c $>$ 6.5% in pazienti con gravi comorbidità e a rischio ipoglicemico

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA
(compreso calo ponderale medicalmente assistito)

HbA1c iniziale
 $<$ 7.5%

HbA1c iniziale
 $>$ 7.5%

HbA1c iniziale
 $>$ 9.0%

* L'ordine dei farmaci rappresenta la gerarchia suggerita;
La lunghezza del segmento riflette la forza della raccomandazione

PROGRESSIONE DI MALATTIA

INDIVIDUALIZZA GLI OBIETTIVI

HbA1c ≤ 6.5%

in pazienti senza gravi comorbidità e a basso rischio ipoglicemico

HbA1c > 6.5%

in pazienti con gravi comorbidità e a rischio ipoglicemico

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA (compreso calo ponderale medicalmente assistito)

HbA1c iniziale
< 7.5%

HbA1c iniziale
> 7.5%

HbA1c iniziale
> 9.0%

MONOTERAPIA*

- ✓ Metformina
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2 in
- ✓ DPP-4 in
- ⚠ TZD
- ✓ AGI
- ⚠ SU/Glinidi



Se non a target in 3 mesi,
vai a terapia duplice

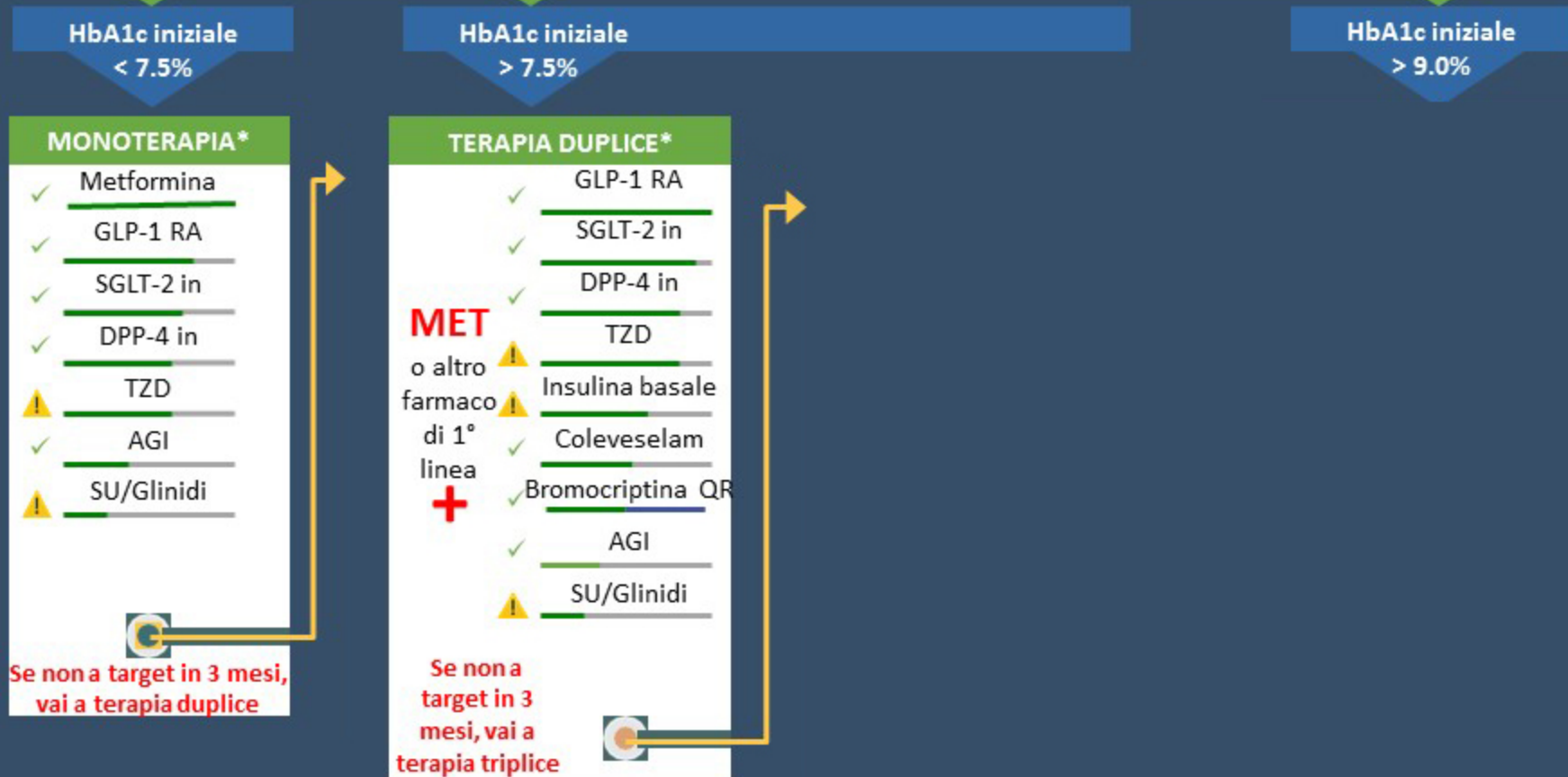
* L'ordine dei farmaci rappresenta la gerarchia suggerita;
La lunghezza del segmento riflette la forza della raccomandazione

INDIVIDUALIZZA GLI OBIETTIVI

HbA1c ≤ 6.5% in pazienti senza gravi comorbidità e a basso rischio ipoglicemico

HbA1c > 6.5% in pazienti con gravi comorbidità e a rischio ipoglicemico

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA (compreso calo ponderale medicalmente assistito)



* L'ordine dei farmaci rappresenta la gerarchia suggerita;
La lunghezza del segmento riflette la forza della raccomandazione

INDIVIDUALIZZA GLI OBIETTIVI

HbA1c ≤ 6.5%

in pazienti senza gravi comorbidità e a basso rischio ipoglicemico

HbA1c > 6.5%

in pazienti con gravi comorbidità e a rischio ipoglicemico

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA

(compreso calo ponderale medicalmente assistito)

HbA1c iniziale < 7.5%

HbA1c iniziale > 7.5%

HbA1c iniziale > 9.0%

MONOTERAPIA*

- ✓ Metformina
- ✓ GLP-1 RA
- ✓ SGLT-2 in
- ✓ DPP-4 in
- ⚠ TZD
- ✓ AGI
- ⚠ SU/Glinidi

Se non a target in 3 mesi, vai a terapia duplice

TERAPIA DUPLICE*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2 in
 - ✓ DPP-4 in
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Insulina basale
 - ✓ Coleveselam
 - ⚠ Bromocriptina QR
 - ⚠ AGI
 - ⚠ SU/Glinidi
- MET** o altro farmaco di 1° linea +

Se non a target in 3 mesi, vai a terapia tripla

TERAPIA TRIPLICE*

- ✓ GLP-1 RA
 - ✓ SGLT-2 in
 - ⚠ TZD
 - ⚠ Insulina basale
 - ✓ DPP-4 in
 - ✓ Coleveselam
 - ✓ Bromocriptina QR
 - ⚠ AGI
 - ⚠ SU/Glinidi
- MET** o altro farmaco di 1° linea + farmaco di 2° linea +

Se non a target in 3 mesi, vai a insulina o intensificata

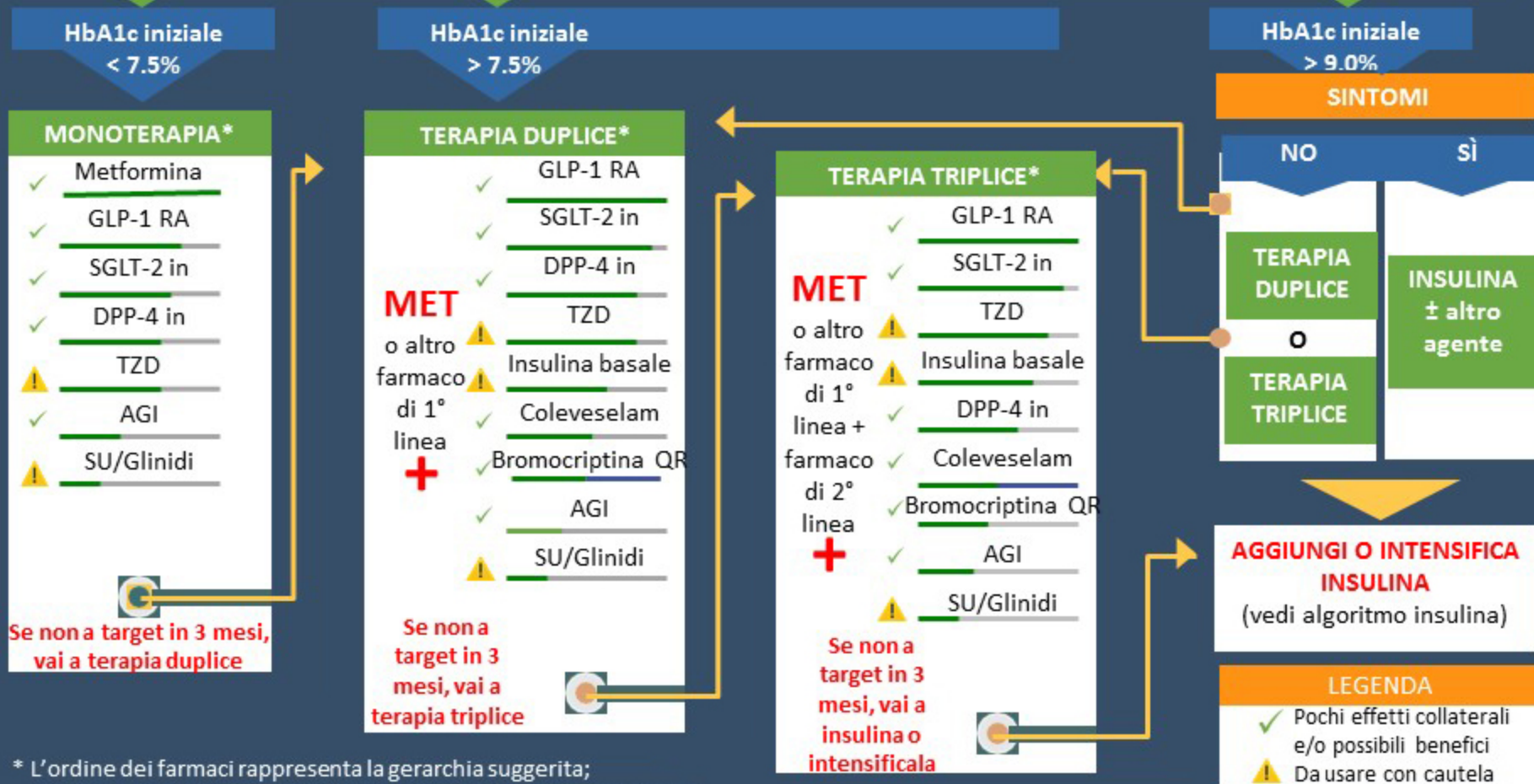
* L'ordine dei farmaci rappresenta la gerarchia suggerita; La lunghezza del segmento riflette la forza della raccomandazione

INDIVIDUALIZZA GLI OBIETTIVI

HbA1c ≤ 6.5% in pazienti senza gravi comorbilità e a basso rischio ipoglicemico

HbA1c > 6.5% in pazienti con gravi comorbilità e a rischio ipoglicemico

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA (compreso calo ponderale medicalmente assistito)



* L'ordine dei farmaci rappresenta la gerarchia suggerita;
La lunghezza del segmento riflette la forza della raccomandazione

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

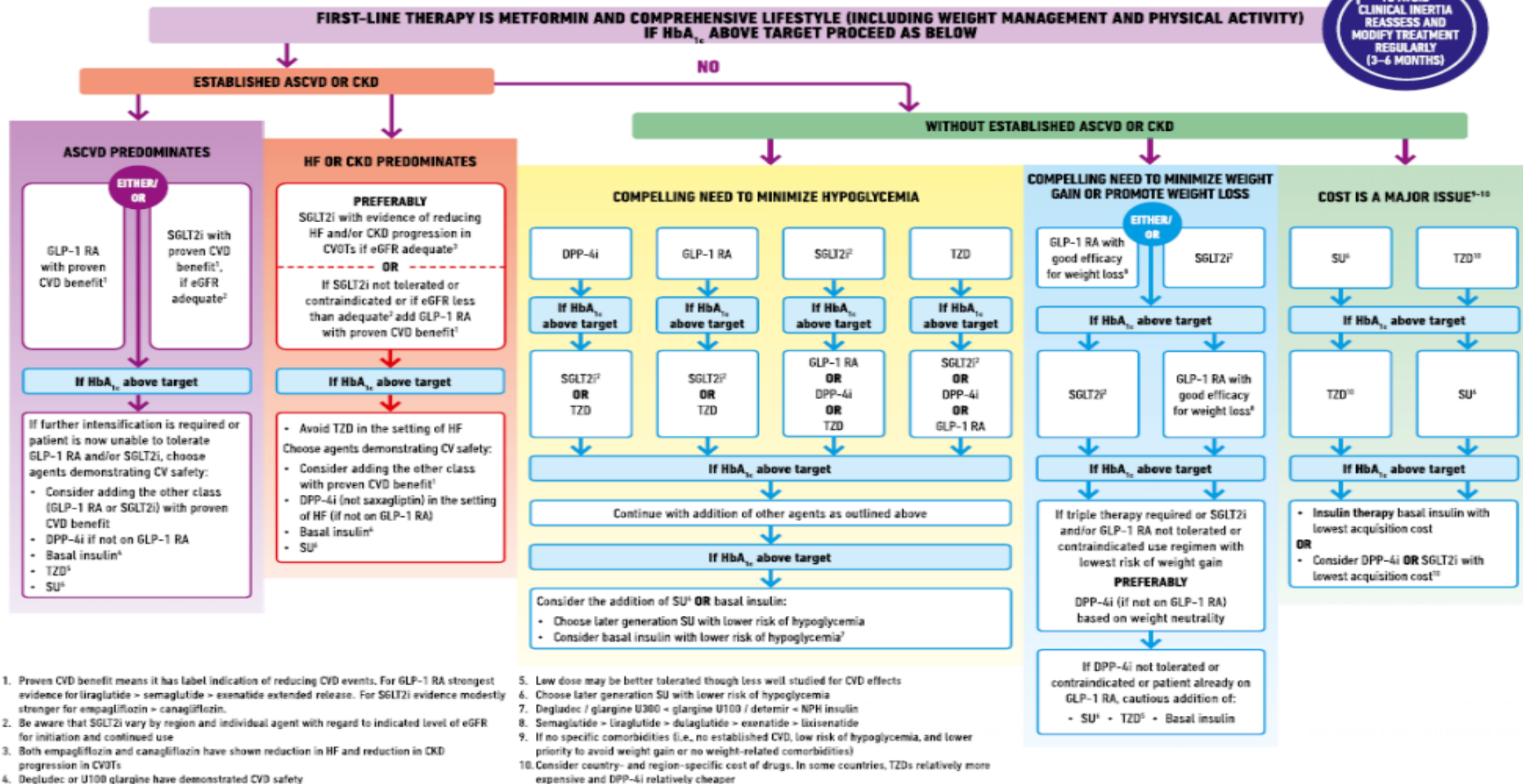


Figure 2—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. CV, cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SGLT2i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonyleurea.

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) OR CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)

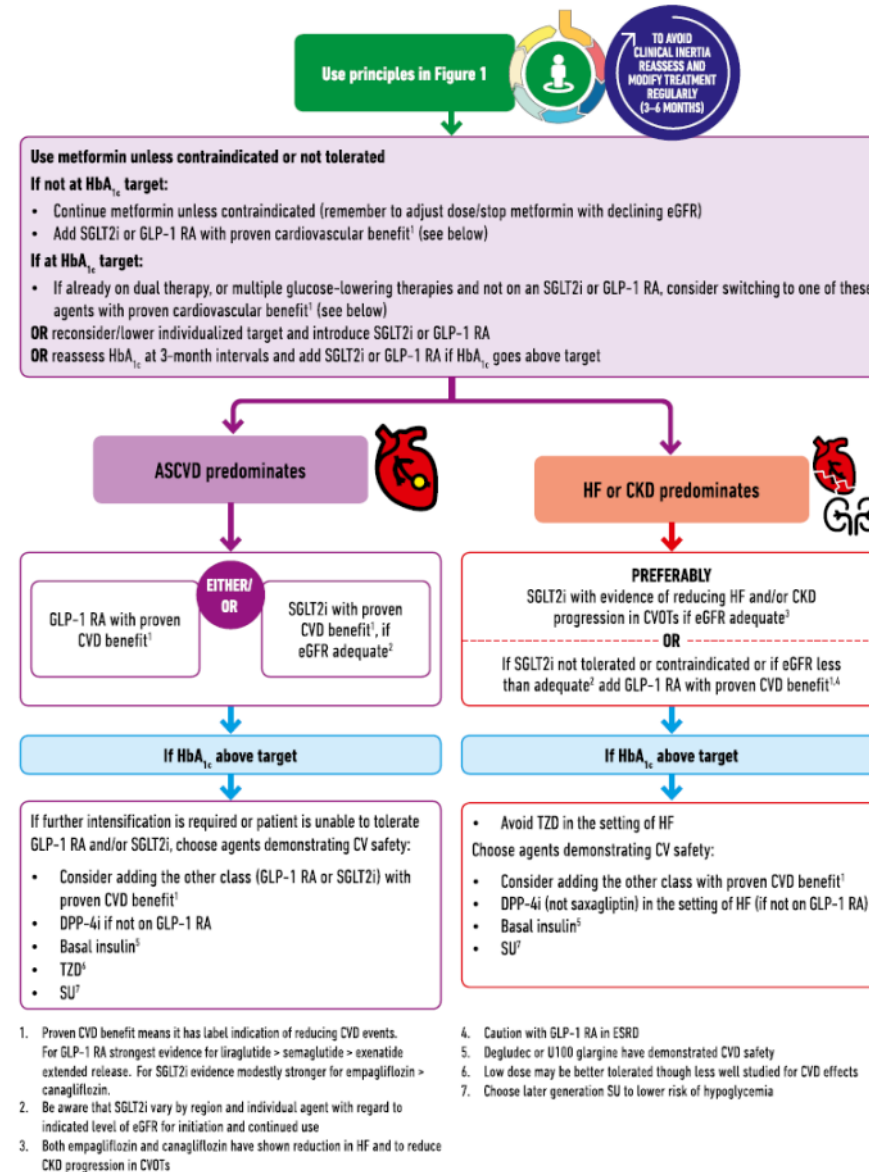


Figure 3—Choosing glucose-lowering medication in those with established ASCVD, HF, and CKD. CV, cardiovascular; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SGLT2i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea.

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

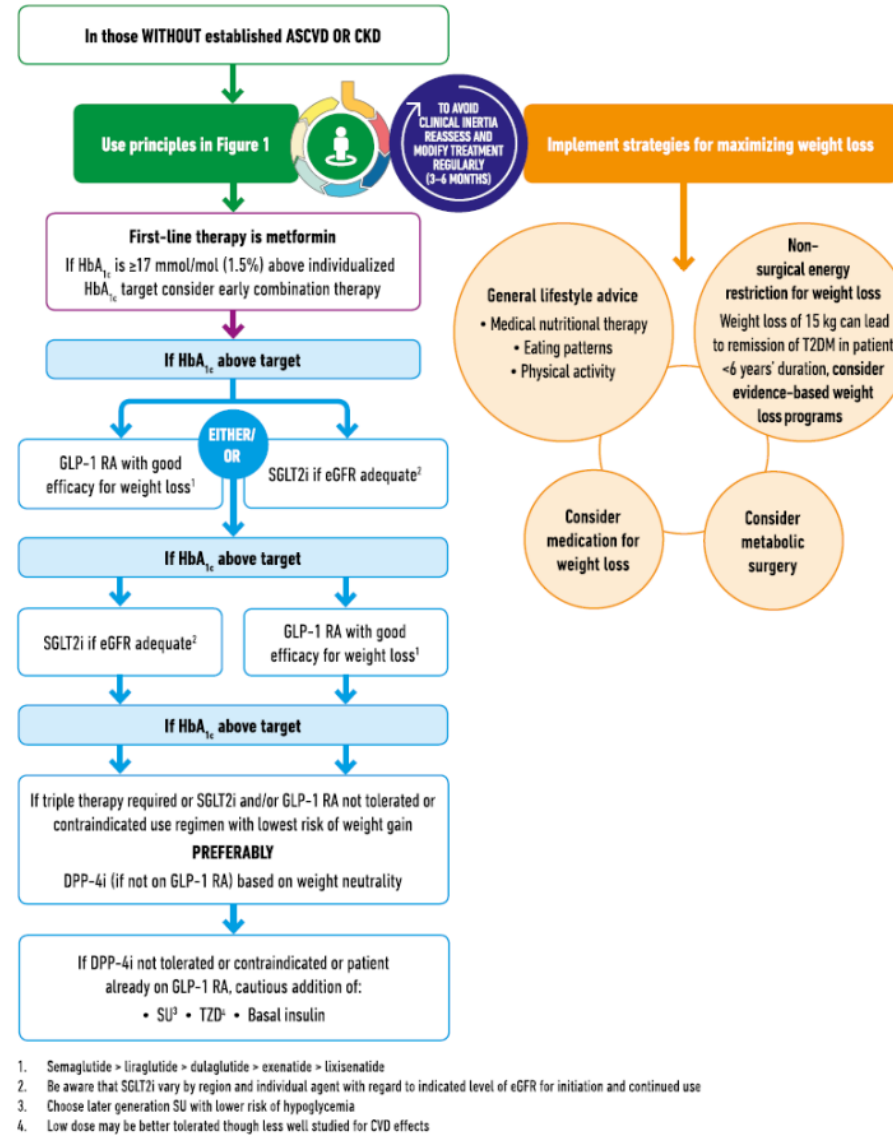
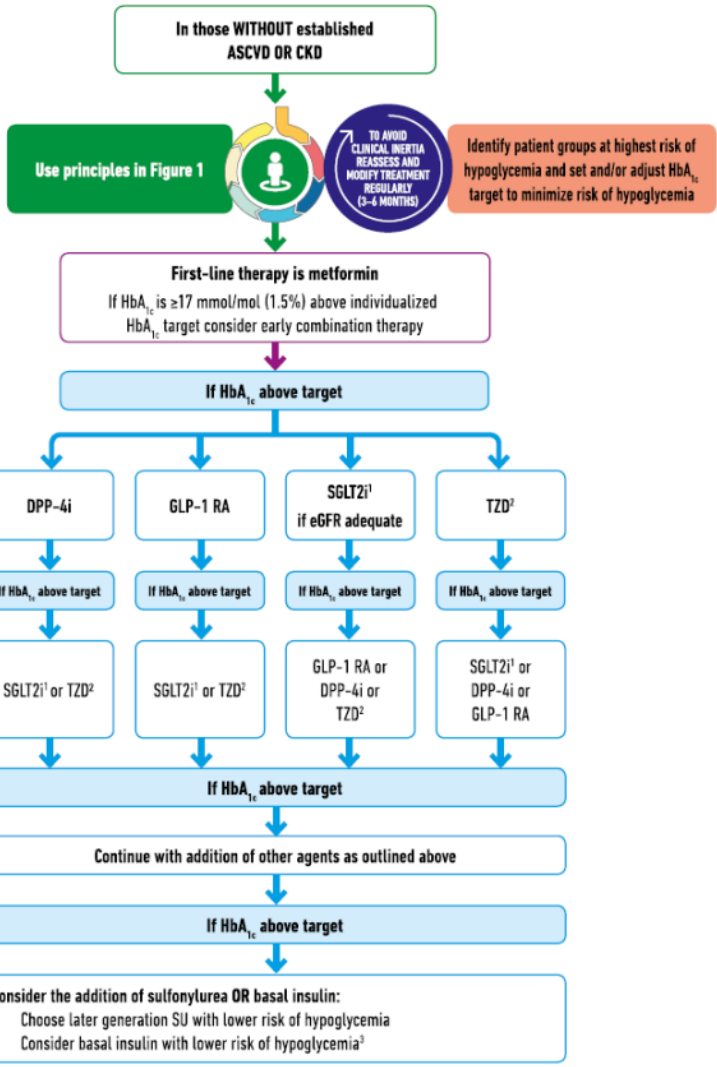


Figure 4—Choosing glucose-lowering medication if compelling need to minimize weight gain or promote weight loss. GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; T2DM, type 2 diabetes; SGLT2i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea.

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA



1. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
 2. Low dose TZDs are better tolerated
 3. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin

Figure 5—Choosing glucose-lowering medication if compelling need to minimize hypoglycemia. DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; SGLT2i, SGLT2 inhibitor.

Trulicity® (dulaglutide) demonstrates superiority in reduction of cardiovascular events for broad range of people with type 2 diabetes

November 5, 2018

Only 31 percent of REWIND trial participants had established CV disease

INDIANAPOLIS, Nov. 5, 2018 /PRNewswire/ -- Trulicity® (dulaglutide) significantly reduced major adverse cardiovascular events (MACE), a composite endpoint of cardiovascular (CV) death, non-fatal myocardial infarction (heart attack) or non-fatal stroke, meeting the primary efficacy objective in the precedent-setting REWIND trial. Eli Lilly and Company's (NYSE: LLY) once-weekly Trulicity is the first type 2 diabetes medicine to demonstrate superiority in the reduction of MACE events in a clinical trial that included a majority of participants who did not have established CV disease.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon, E.T. Kato, A. Cahn, M.G. Silverman, T.A. Zelniker, J.F. Kuder, S.A. Murphy, D.L. Bhatt, L.A. Leiter, D.K. McGuire, J.P.H. Wilding, C.T. Ruff, I.A.M. Gause-Nilsson, M. Fredriksson, P.A. Johansson, A.-M. Langkilde, and M.S. Sabatine, for the DECLARE-TIMI 58 Investigators*

CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes who had or were at risk for atherosclerotic cardiovascular disease, treatment with dapagliflozin did not result in a higher or lower rate of MACE than placebo but did result in a lower rate of cardiovascular death or hospitalization for heart failure, a finding that reflects a lower rate of hospitalization for heart failure. (Funded by AstraZeneca; DECLARE-TIMI 58 ClinicalTrials.gov number, NCT01730534.)

INDIVIDUALIZZA GLI OBIETTIVI

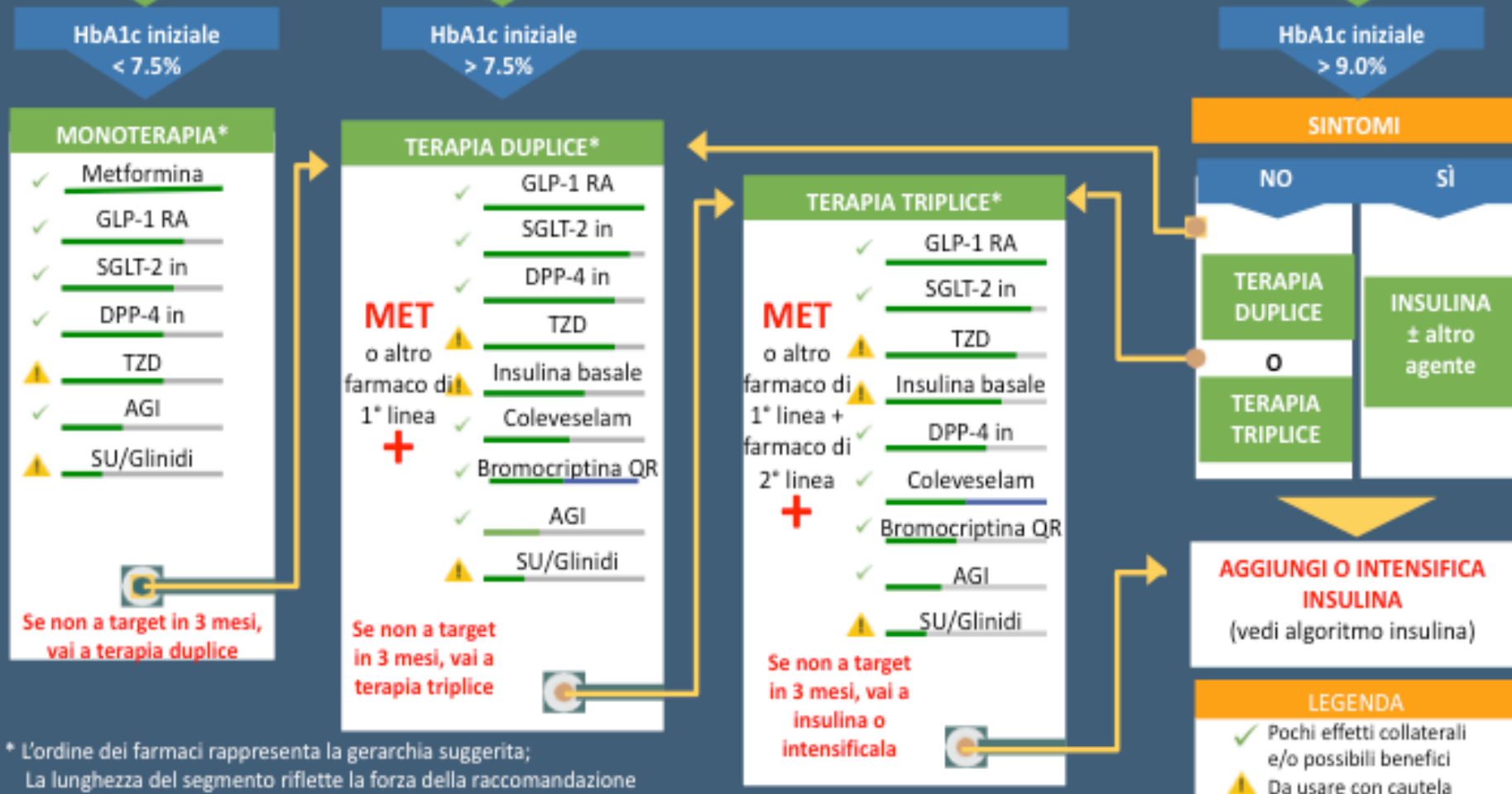
HbA1c ≤ 6.5%

in pazienti senza gravi comorbidità e a basso rischio ipoglicemico

HbA1c > 6.5%

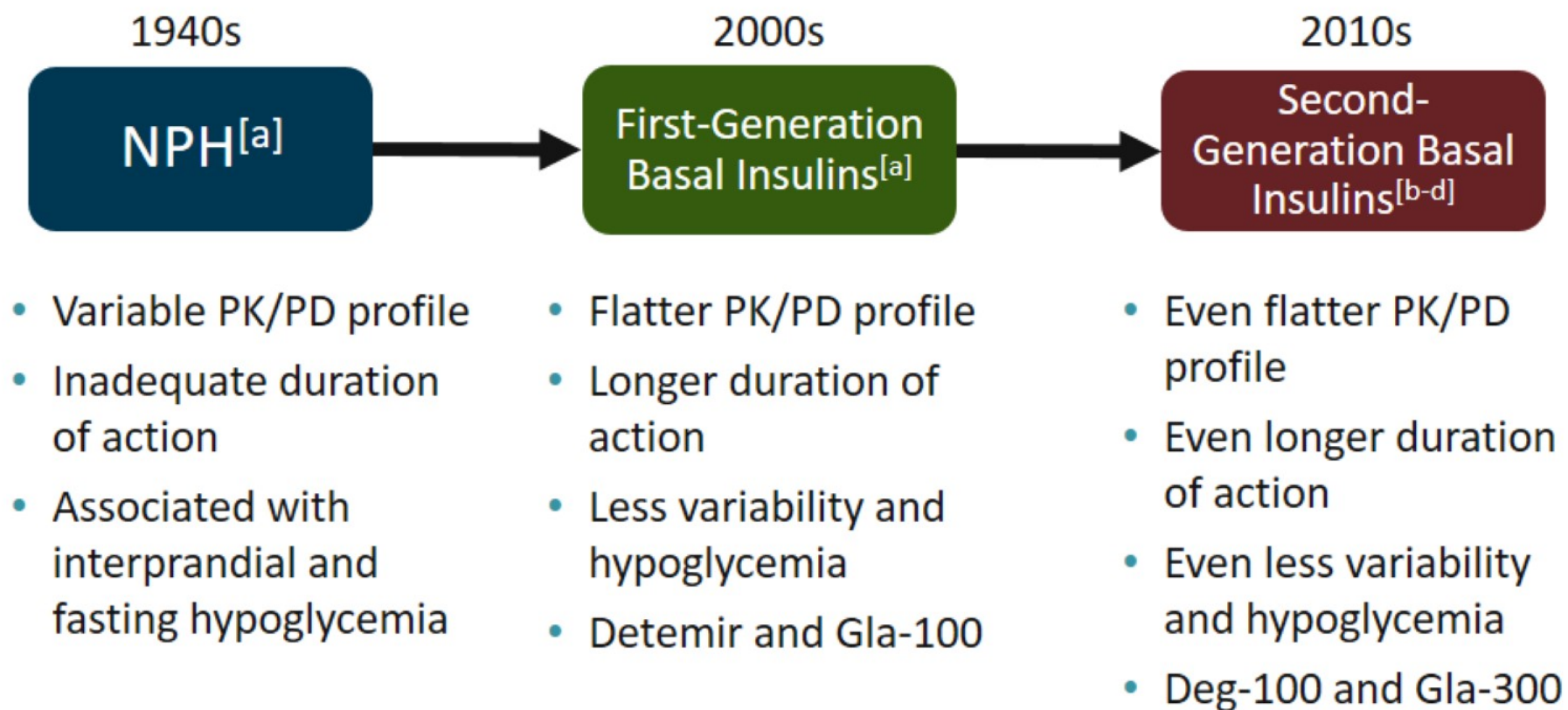
in pazienti con gravi comorbidità e a rischio ipoglicemico

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA (compreso calo ponderale medicalmente assistito)



* L'ordine dei farmaci rappresenta la gerarchia suggerita; La lunghezza del segmento riflette la forza della raccomandazione

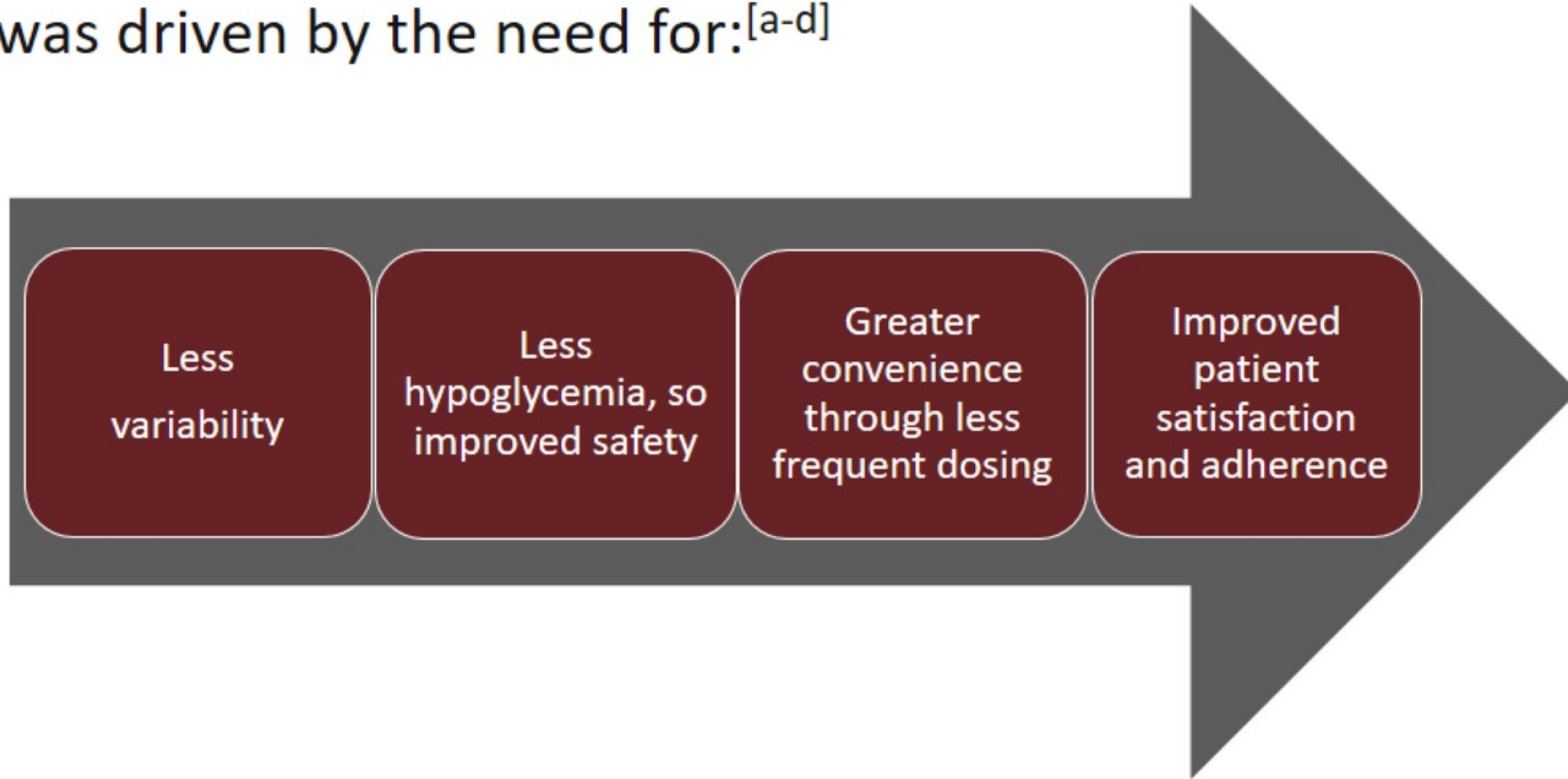
The Development of Basal Insulins



a. Evans M, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:677-684; b. Borgoño CA, et al. *Endocrin Metab Clin North Am.* 2012;41:1-24; c. Hermansen K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:209-217; d. Owens DR, et al. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:104-119.

Why Next-Generation Basal Insulins Were Developed

Development of next-generation basal insulin analogues was driven by the need for:^[a-d]



a. Evans M, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:677-684; b. Borgoño CA, et al. *Endocrin Metab Clin North Am.* 2012;41:1-24; c. Hermansen K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:209-217; d. Owens DR, et al. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:104-119.



ALGORITMO PER L'AGGIUNTA/INTENSIFICAZIONE INSULINICA



INIZIA BASALE (insulina a lunga durata)

HbA1c < 8%

HbA1c > 8%

TDD 0.1-0.2 U/kg

TDD 0.2-0.3 U/kg

TDD = dose totale quotidiana di insulina

Titolazione insulina ogni 2-3 giorni per raggiungere l'obiettivo glicemico:

- Schema fisso: aumenta TDD di 2 U
- Schema modulabile (su glicemia a digiuno):
 - > 180 mg/dL: aumenta TDD del 20%
 - 140-180 mg/dL: aumenta TDD del 10%
 - 110-139 mg/dL: aggiungi 1 U
- Se ipoglicemia, riduci TDD del:
 - glicemia < 70 mg/dL: 10-20%
 - glicemia < 40 mg/dL: 20-40%

Valuta sospensione/riduzione dose sulfanilurea dopo inizio di insulina (analoghi basali meglio di NPH)

Obiettivi glicemici*

- HbA1c < 7% nella maggior parte dei pazienti con DM2; glicemia a digiuno e pre-prandiale < 110 mg/dL; assenza di ipoglicemia
- Gli obiettivi di HbA1c e glicemia a digiuno possono essere adattati in base a età, durata del diabete, presenza di comorbidità, complicanze diabetiche, rischio ipoglicemico

INTENSIFICA (controllo ai pasti)

Aggiungi
GLP-1 RA

o SGLT2-in
o DPP4-in

Aggiungi insulina ai pasti

Basal plus 1, plus 2, plus 3

- Inizia insulina prandiale prima del pasto principale
- Se non a target, aggiungi iniezione prima di 2 o 3 pasti

- Inizio: 10% della dose basale o 5 U

Basal bolus

- Inizia insulina prandiale prima di ogni pasto
- 50% basale/ 50% ai pasti
- TDD 0.3-0.5 U/kg

- Inizio: 50% di TDD in 3 dosi prima dei pasti

Controllo glicemico non ottenuto*

Titolazione insulina ogni 2-3 giorni per raggiungere l'obiettivo glicemico:

- Aumenta dose prandiale del 10% o di 1-2 U se glicemia post-prandiale a 2 h o prima del pasto successivo stabilmente > 140 mg/dL
- Se ipoglicemia, riduci TDD basale e/o insulina ai pasti del:
 - glicemia costantemente < 70 mg/dL: 10-20%
 - ipoglicemia grave (con necessità di assistenza da parte di un'altra persona): 20-40%

Tabella 11
Tappe per l'aggiunta di insulina alla terapia ipoglicemizzante
 Endocr Pract 2015, 21: 438-47 (LE 4; NE)

Valori glicemici	Dose totale giornaliera	Attenzioni
1° tappa: iniziare insulina basale (a lunga durata d'azione)		
HbA1c < 8% (64 mmol/mol)	0.1-0.2 U/kg	Valutare la sospensione della SFU Preferire analoghi basali a NPH
HbA1c > 8% (64 mmol/mol)	0.2-0.3 U/kg	
2° tappa: titolare l'insulina ogni 2-3 giorni per raggiungere gli obiettivi glicemici ^a		
Regime fisso	Aumentare di 2 U/die	
Regime personalizzabile	FBG > 180 mg/dL (10 mmol/L)	Aggiungere 4 U
	FBG 140-180 mg/dL (7.8-10 mmol/L)	Aggiungere 2 U
	FBG 110-139 mg/dL (6.1-7.7 mmol/L)	Aggiungere 1 U
3° tappa: monitoraggio dell'ipoglicemia		
Glicemia < 70 mg/dL (3.88 mmol/L)		Ridurre del 10-20%
Glicemia < 40 mg/dL (2.22 mmol/L)		Ridurre del 20-40%
Abbreviazioni: FPG = glicemia a digiuno; NPH = neutra protamina Hagedorn; SFU = sulfaniluree. ^a Nella maggior parte dei pazienti con DM2 che assumono insulina, gli obiettivi sono HbA1c < 7% (53 mmol/mol) e glicemia a digiuno e pre-prandiale < 110 mg/dL (6.1 mmol/L) senza ipoglicemia. Gli obiettivi individuali di HbA1c e glicemia a digiuno possono essere aggiustati sulla base di età, durata del diabete, presenza di comorbidità, complicanze del diabete, rischio ipoglicemico.		

Titration of Basal Insulin

- Ongoing titration of basal insulin very important for achieving glycemic control^[a,b]
- Inertia from clinicians and patients can lead to problems with titration^[a,b]
 - Education and support on how to titrate is needed
- Real-world data on adding basal insulin to oral therapy showed that titration is not effective compared with clinical trials:
- Rosenstock et al.: Randomized treat to target trial^[c]
 - Mean daily dose of detemir was 0.78 U/kg
- SOLVE: real-world study^[d]
 - Daily dose after 24 weeks had increased to 0.27 (+/- 0.17) U/kg



Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Melanie J. Davies^{1,2} · David A. D'Alessio³ · Judith Fradkin⁴ · Walter N. Kernan⁵ · Chantal Mathieu⁶ · Geltrude Mingrone^{7,8} · Peter Rossing^{9,10} · Apostolos Tsapas¹¹ · Deborah J. Wexler^{12,13} · John B. Buse¹⁴

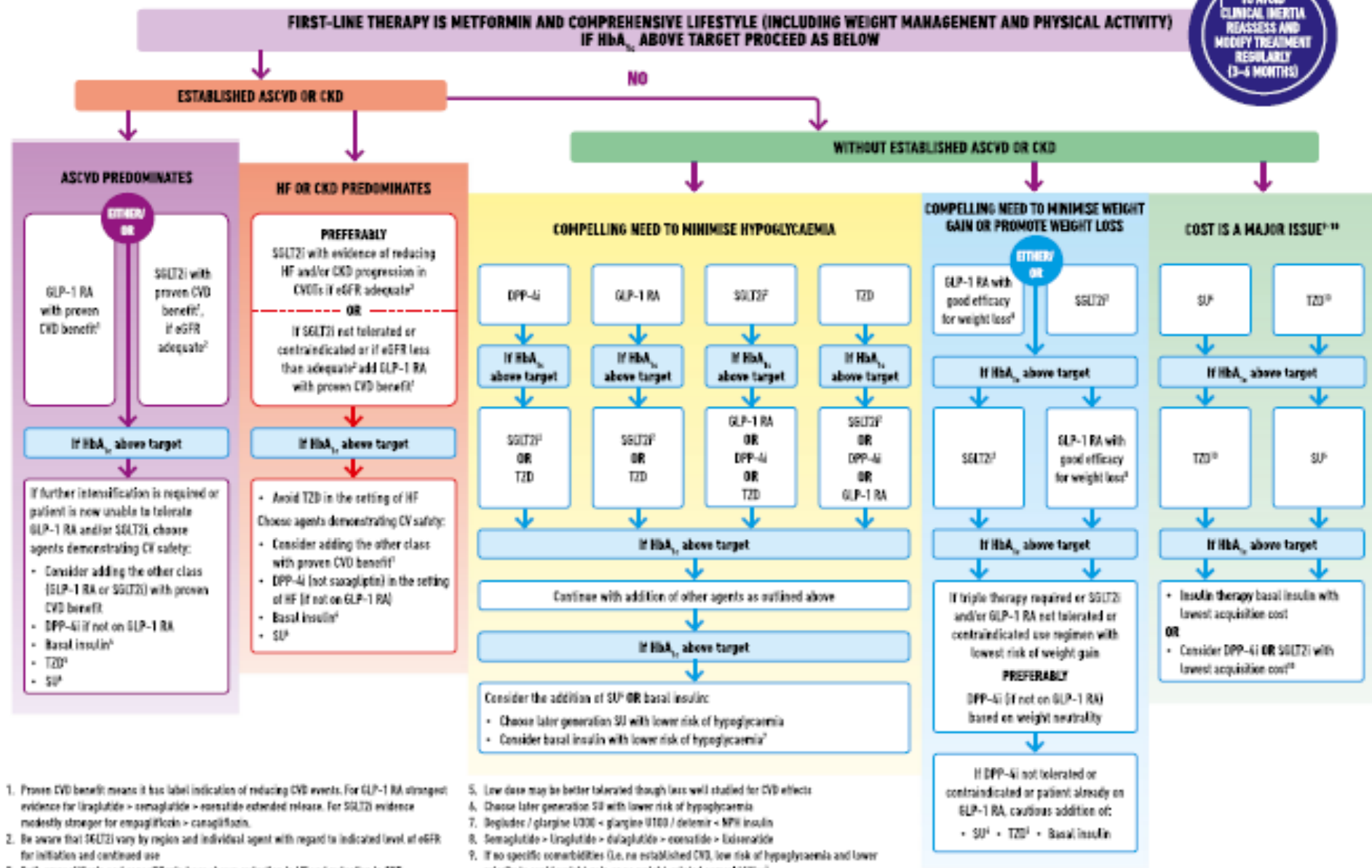
© European Association for the Study of Diabetes and American Diabetes Association 2018

Abstract

The American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes convened a panel to update the prior position statements, published in 2012 and 2015, on the management of type 2 diabetes in adults. A systematic evaluation of the literature since 2014 informed new recommendations. These include additional focus on lifestyle management and diabetes self-management education and support. For those with obesity, efforts targeting weight loss, including lifestyle, medication and surgical interventions, are recommended. With regards to medication management, for patients with clinical cardiovascular disease, a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor or a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist with proven cardiovascular benefit is recommended. For patients with chronic kidney disease or clinical heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease, an SGLT2 inhibitor with proven benefit is recommended. GLP-1 receptor agonists are generally recommended as the first injectable medication.

Keywords Cardiovascular disease · Chronic kidney disease · Costs · Glucose-lowering therapy · Guidelines · Heart failure · Hypoglycaemia · Patient-centred care · Type 2 diabetes mellitus · Weight management

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

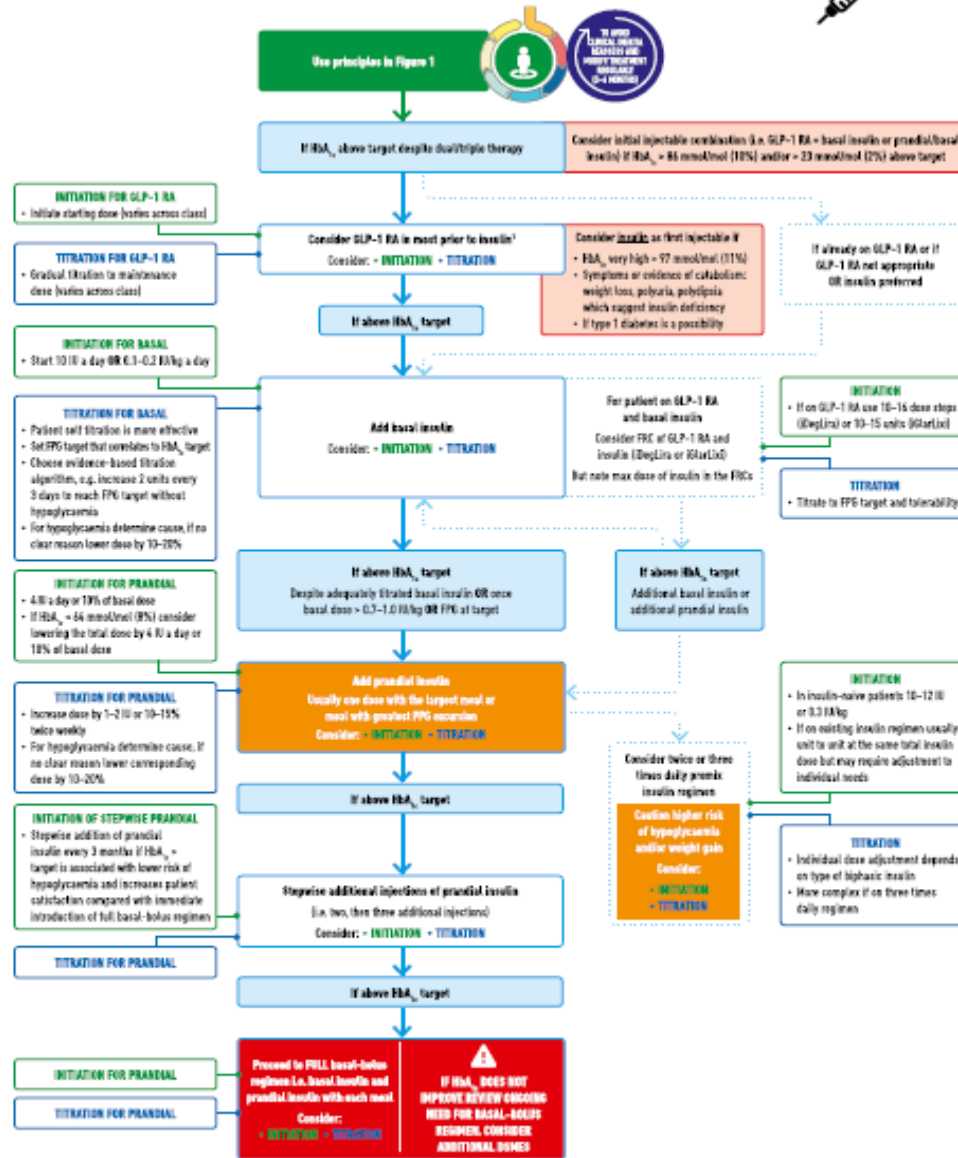


1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that TZD vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVDs
4. Degludec or I100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
7. Degludec / glargine U300 + glargine I100 / detemir + NPH insulin
8. Semaglutide + liraglutide + dulaglutide + exenatide + lixisenatide
9. If no specific contraindications (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related contraindications)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Fig. 2 Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach

INTENSIFYING TO INJECTABLE THERAPIES



1. Consider choice of GLP-1 RA considering: patient preference, HbA_{1c} lowering, weight-lowering effect or frequency of injection. If CVD, consider GLP-1 RA with proven CVD benefit.
 FPG = Fasting Plasma Glucose
 FRC = Fixed Ratio Combination
 PPG = Post Prandial Glucose

Fig. 7 Intensifying to injectable therapies

CONSIDERING ORAL THERAPY IN COMBINATION WITH INJECTABLE THERAPIES



METFORMIN



Continue treatment with metformin

SGLT2i



If on SGLT2i, continue treatment

Consider adding SGLT2i if

- Established CVD
- If HbA_{1c} above target or as weight reduction aid

TZD¹



Stop TZD when commencing insulin OR reduce dose



Beware

- DKA (euglycaemic)
- Instruct on sick-day rules
- Do not down-titrate insulin over-aggressively

SULFONYLUREA



If on SU, stop or reduce dose by 50% when basal insulin initiated



Consider stopping SU if prandial insulin initiated or on a premix regimen

DPP-4i



Stop DPP-4i if GLP-1 RA initiated

¹ Contraindicated in some countries, consider lower dose. This combination has a high risk of fluid retention and weight gain

Fig. 8 Considering oral therapy in combination with injectable therapies



INIZIA BASALE (insulina a lunga durata)

HbA1c < 8%

HbA1c > 8%

TDD 0.1-0.2 U/kg

TDD 0.2-0.3 U/kg

TDD = dose totale quotidiana di insulina

Titolazione insulina ogni 2-3 giorni
per raggiungere l'obiettivo glicemico:

- **Schema fisso:** aumenta TDD di 2 U
- **Schema modulabile** (su glicemia a digiuno):
 - > 180 mg/dL: aumenta TDD del 20%
 - 140-180 mg/dL: aumenta TDD del 10%
 - 110-139 mg/dL: aggiungi 1 U
- **Se ipoglicemia**, riduci TDD del:
 - glicemia < 70 mg/dL: 10-20%
 - glicemia < 40 mg/dL: 20-40%

Valuta sospensione/riduzione dose sulfanilurea dopo
inizio di insulina (analoghi basali meglio di NPH)

Obiettivi glicemici*

- HbA1c < 7% nella maggior parte dei pazienti con DM2;
glicemia a digiuno e pre-prandiale < 110 mg/dL;
assenza di ipoglicemia
- Gli obiettivi di HbA1c e glicemia a digiuno possono
essere adattati in base a età, durata del diabete,
presenza di comorbidità, complicanze diabetiche,
rischio ipoglicemico

INIZIA BASALE (insulina a lunga durata)

HbA1c < 8%

TDD 0.1-0.2 U/kg

HbA1c > 8%

TDD 0.2-0.3 U/kg

TDD = dose totale quotidiana di insulina

Titolazione insulina ogni 2-3 giorni per raggiungere l'obiettivo glicemico:

- Schema fisso: aumenta TDD di 2 U
- Schema modulabile (su glicemia a digiuno):
 - > 180 mg/dL: aumenta TDD del 20%
 - 140-180 mg/dL: aumenta TDD del 10%
 - 110-139 mg/dL: aggiungi 1 U
- Se ipoglicemia, riduci TDD del:
 - glicemia < 70 mg/dL: 10-20%
 - glicemia < 40 mg/dL: 20-40%

Valuta sospensione/riduzione dose sulfanilurea dopo inizio di insulina (analoghi basali meglio di NPH)

Obiettivi glicemici*

- HbA1c < 7% nella maggior parte dei pazienti con DM2; glicemia a digiuno e pre-prandiale < 110 mg/dL; assenza di ipoglicemia
- Gli obiettivi di HbA1c e glicemia a digiuno possono essere adattati in base a età, durata del diabete, presenza di comorbidità, complicanze diabetiche, rischio ipoglicemico

INTENSIFICA (controllo ai pasti)

Aggiungi GLP-1 RA

o SGLT2-in o DPP4-in

Aggiungi insulina ai pasti

Basal plus 1, plus 2, plus 3

- Inizia insulina prandiale prima del pasto principale
- Se non a target, aggiungi iniezione prima di 2 o 3 pasti

- Inizio: 10% della dose basale o 5 U

Basal bolus

- Inizia insulina prandiale prima di ogni pasto
- 50% basale/50% ai pasti
- TDD 0.3-0.5 U/kg

- Inizio: 50% di TDD in 3 dosi prima dei pasti

Titolazione insulina ogni 2-3 giorni per raggiungere l'obiettivo glicemico:

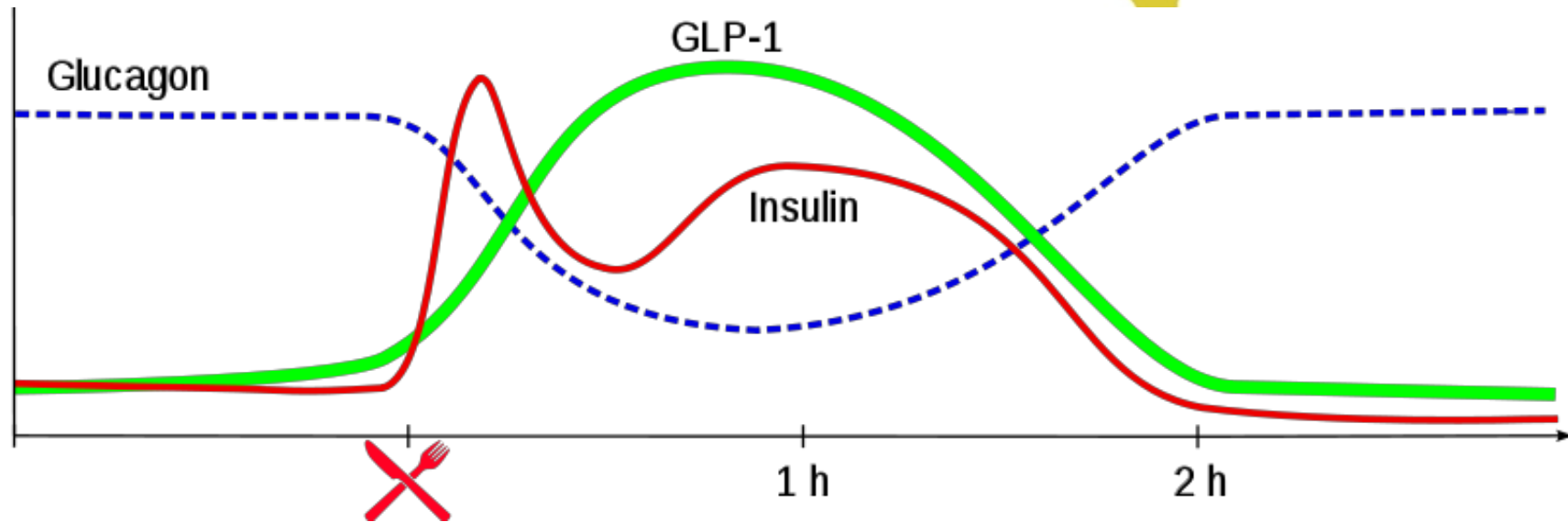
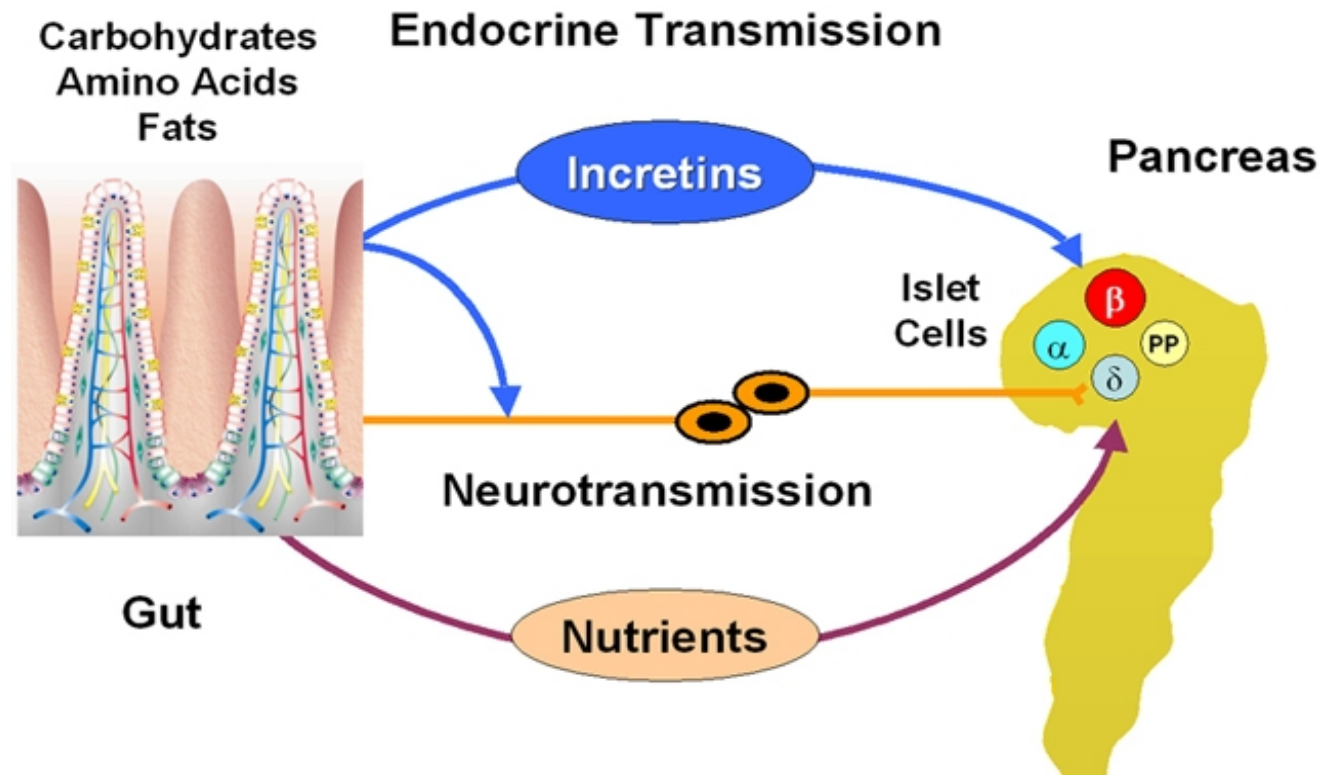
- Aumenta dose prandiale del 10% o di 1-2 U se glicemia post-prandiale a 2 h o prima del pasto successivo stabilmente > 140 mg/dL
- Se ipoglicemia, riduci TDD basale e/o insulina ai pasti del:
 - glicemia costantemente < 70 mg/dL: 10-20%
 - ipoglicemia grave (con necessità di assistenza da parte di un'altra persona): 20-40%

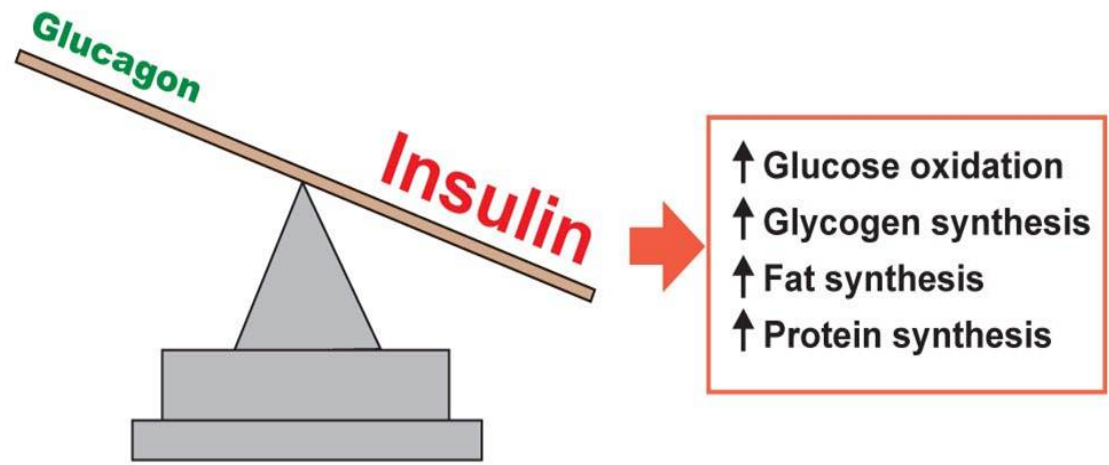
Controllo glicemico non ottenuto*

**TABELLA 9
PROFILO DEI FARMACI ANTI-DIABETICI**

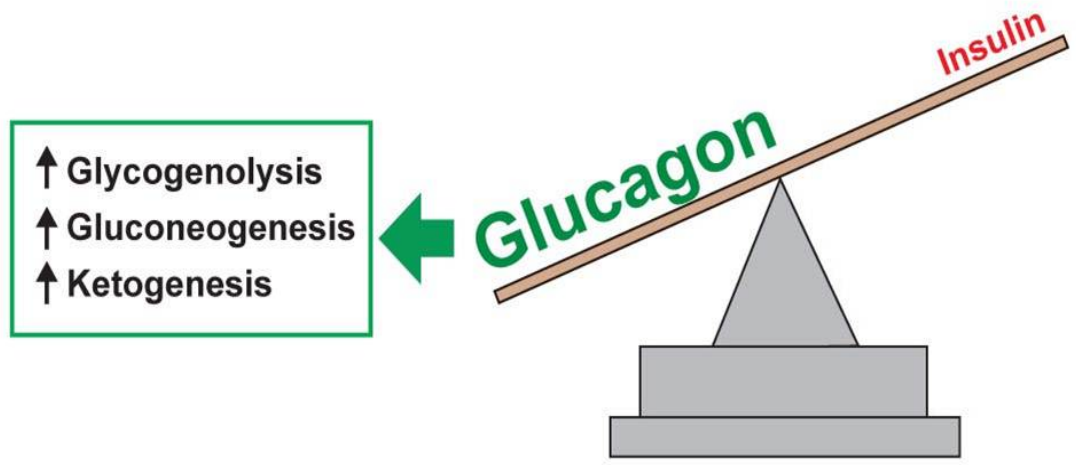
	MET	GLP-1 RA	SGLT-2-in	DPP-4-in	AGi	TDZ (dosi moderate)	SFU	GLN	COLSVL	BCR-QR	INSULINA	PRA ML
IPOGLICEMIA	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Moderato-severo	Lieve	Neutro	Neutro	Moderato-severo	Neutro
PESO	Lieve perdita	Perdita	Perdita	Neutro	Neutro	Incremento	Incremento	Neutro	Neutro	Incremento	Perdita	
RENALE/ GENITOURINARIO	Controindicato se eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	Exenatide controindicato se eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	Non indicato se eGFR < 45 mL/min/1.73 m ²	Necessario aggiustare la dose (eccetto Linagliptin)	Neutro	Neutro	Maggior rischio ipoglicemia	Neutro	Neutro	Maggior rischio ipoglicemia	Neutro	
		Possibile beneficio di liraglutide	Micosi genitali	Efficaci nel ridurre l'albuminuria								
GASTROINTESTINALI	Moderato	Moderato	Neutro	Neutro	Moderato	Neutro	Neutro	Lieve	Moderato	Neutro	Moderato	
Scopenso CARDIACO * ASCVD	Neutro	Liraglutide approvato da FDA per prevenzione eventi CV	Empagliflozin: approvato da FDA per ridurre mortalità CV. Canagliflozin: dimostra riduzione eventi CV	Saxagliptin e Alogliptin: possibile aumento ricoveri per scopenso	Neutro	Moderato	Neutro	Neutro	Neutro	Maggior rischio	Neutro	
OSSEO	Neutro	Neutro	Lieve rischio di frattura	Neutro	Neutro	Moderato rischio di frattura	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	
CHETOACIDOSI	Neutro	Neutro	Possibile comparsa in varie situazioni stressanti	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	Neutro	

Pochi eventi avversi/possibili benefici
 Usare con cautela/effetto incerto
 Possibilità di eventi avversi

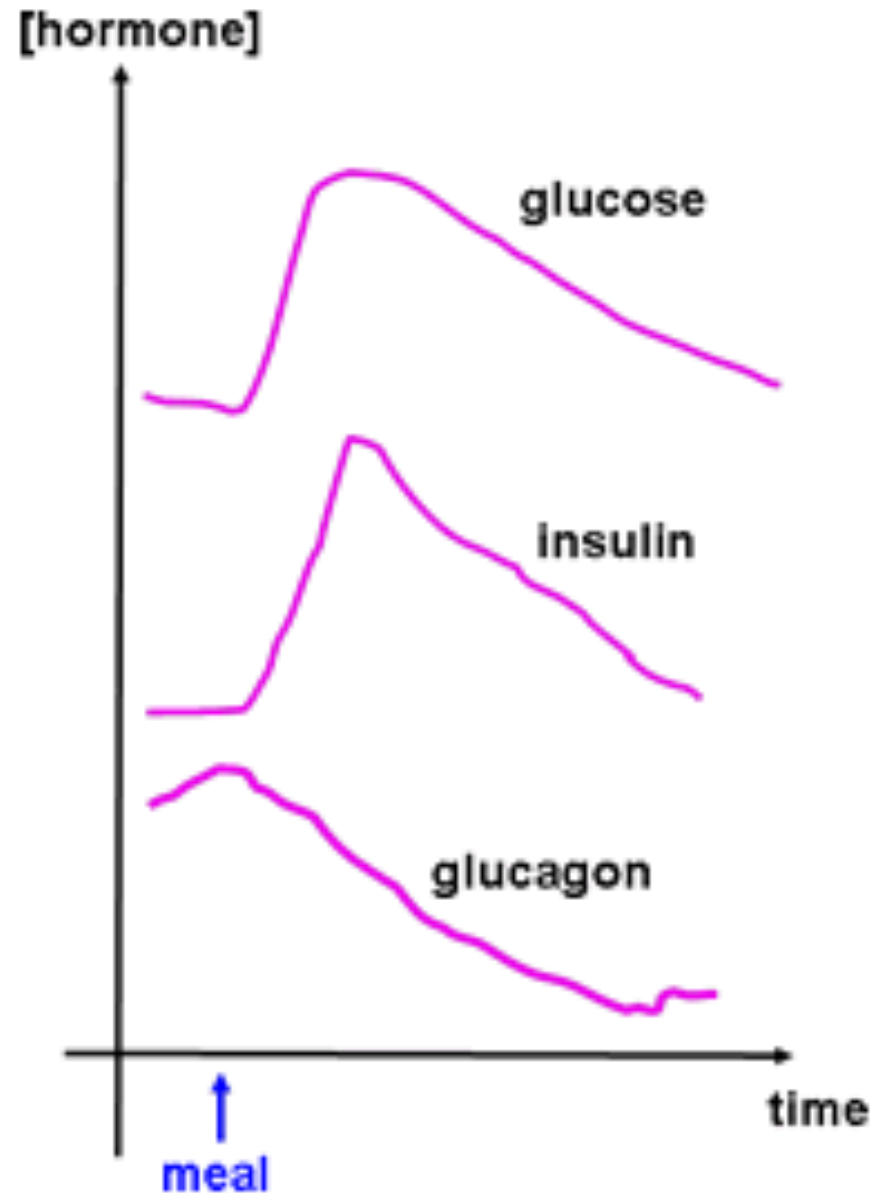


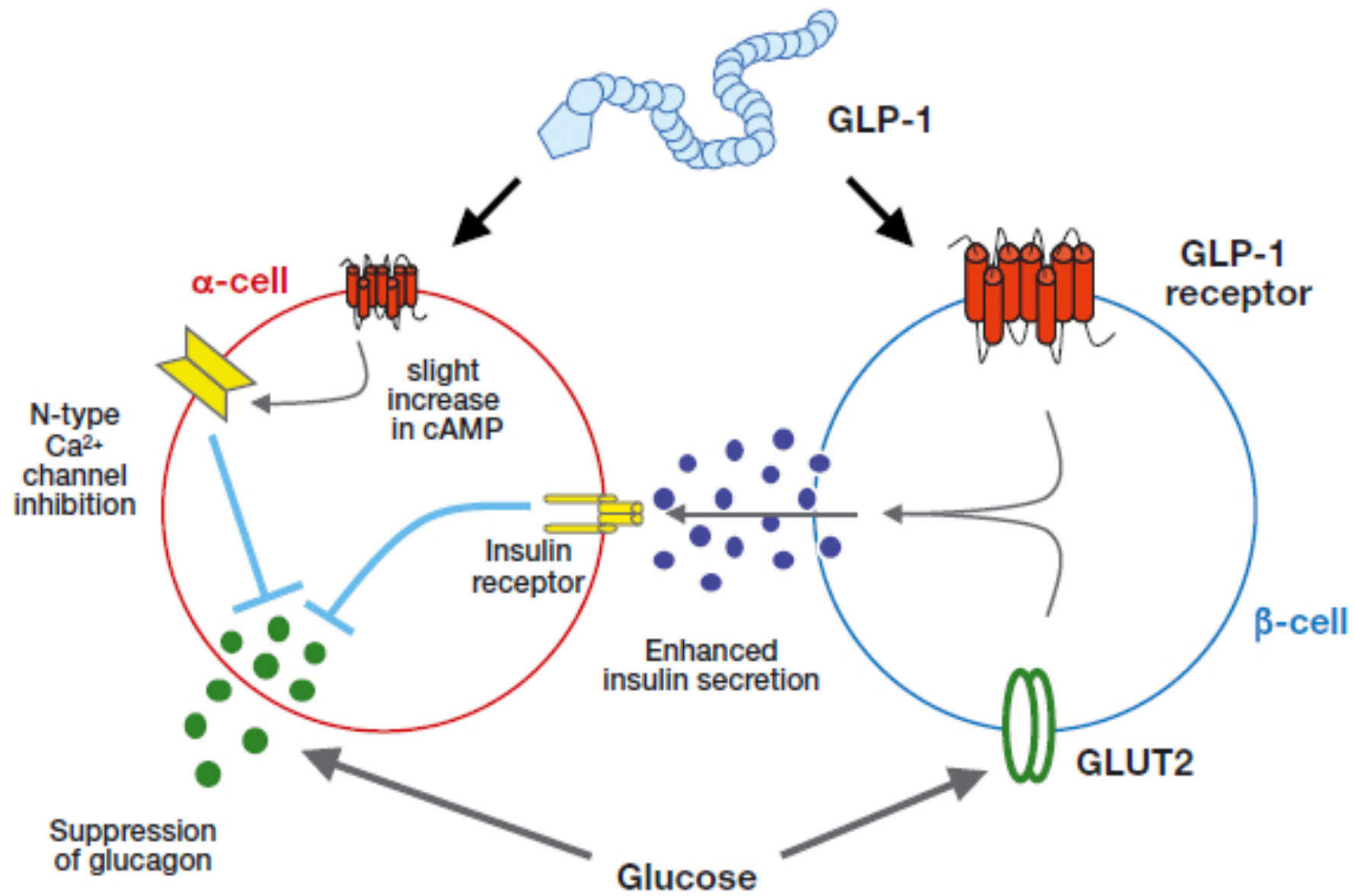


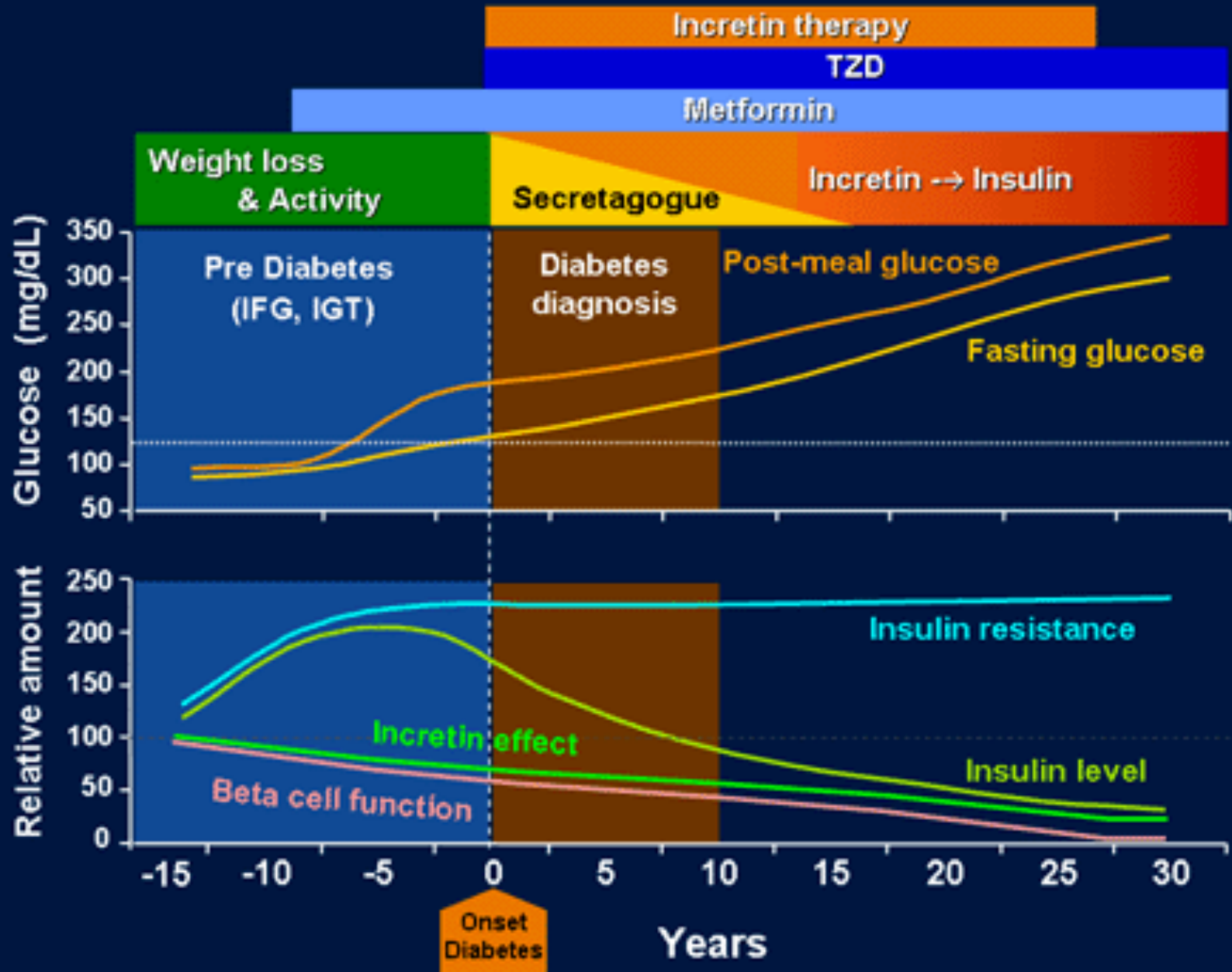
(a) Fed state: insulin dominates



(b) Fasted state: glucagon dominates





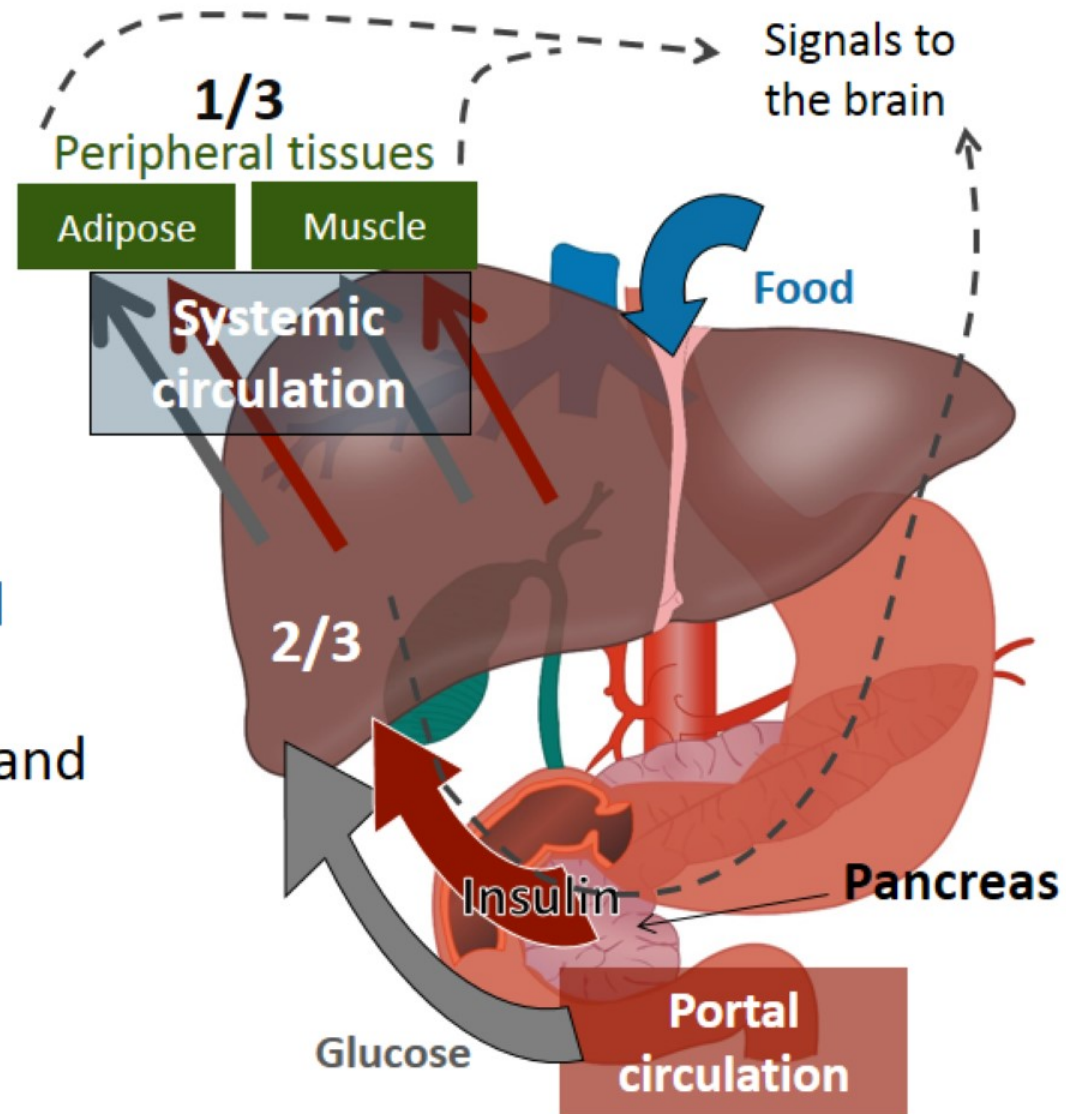


Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. *Am J Med.* In press. Copyright © 2009 International Diabetes Center. All rights reserved.

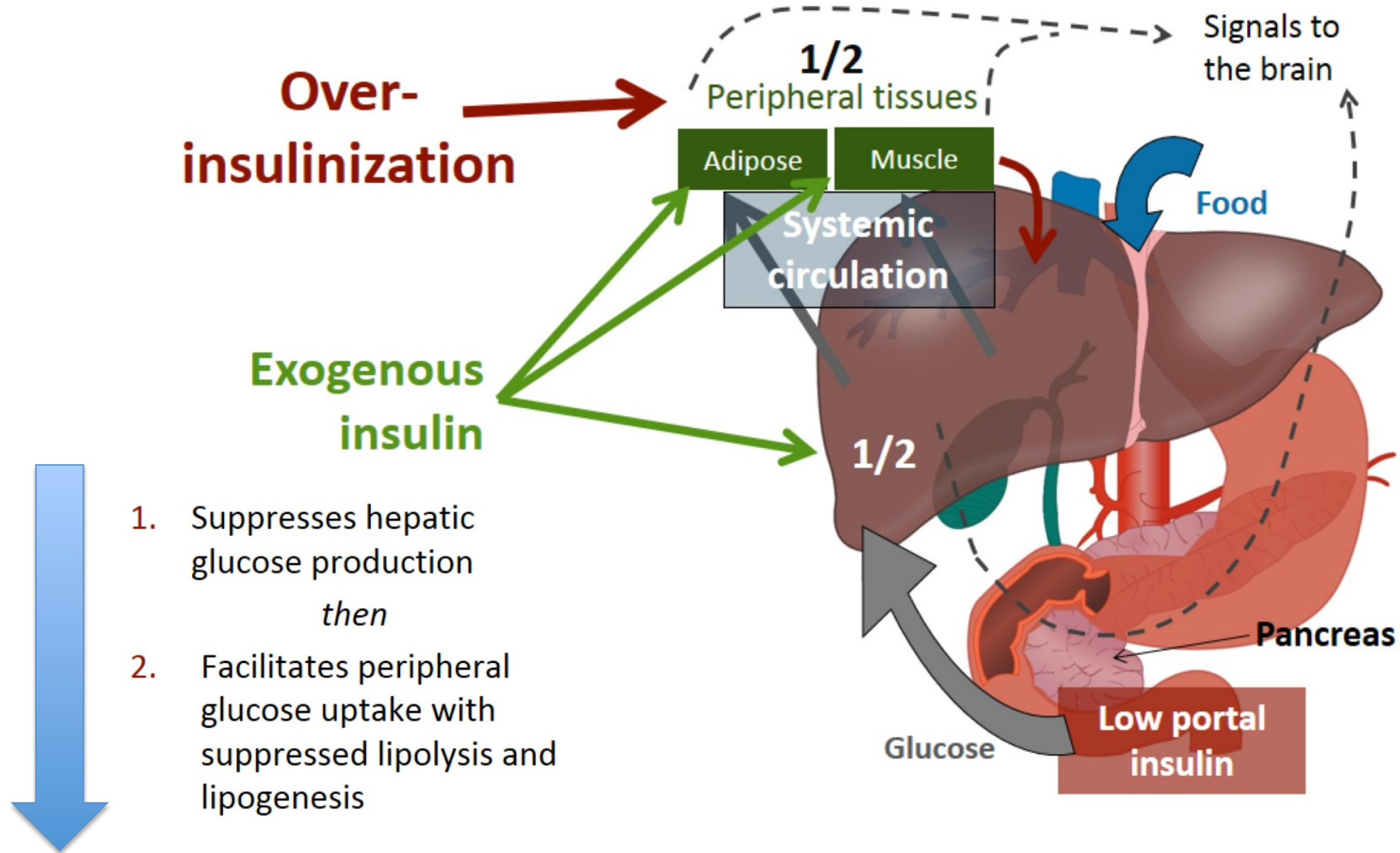
Insulin Distribution in Normal Physiology

Physiologic insulin secretion:

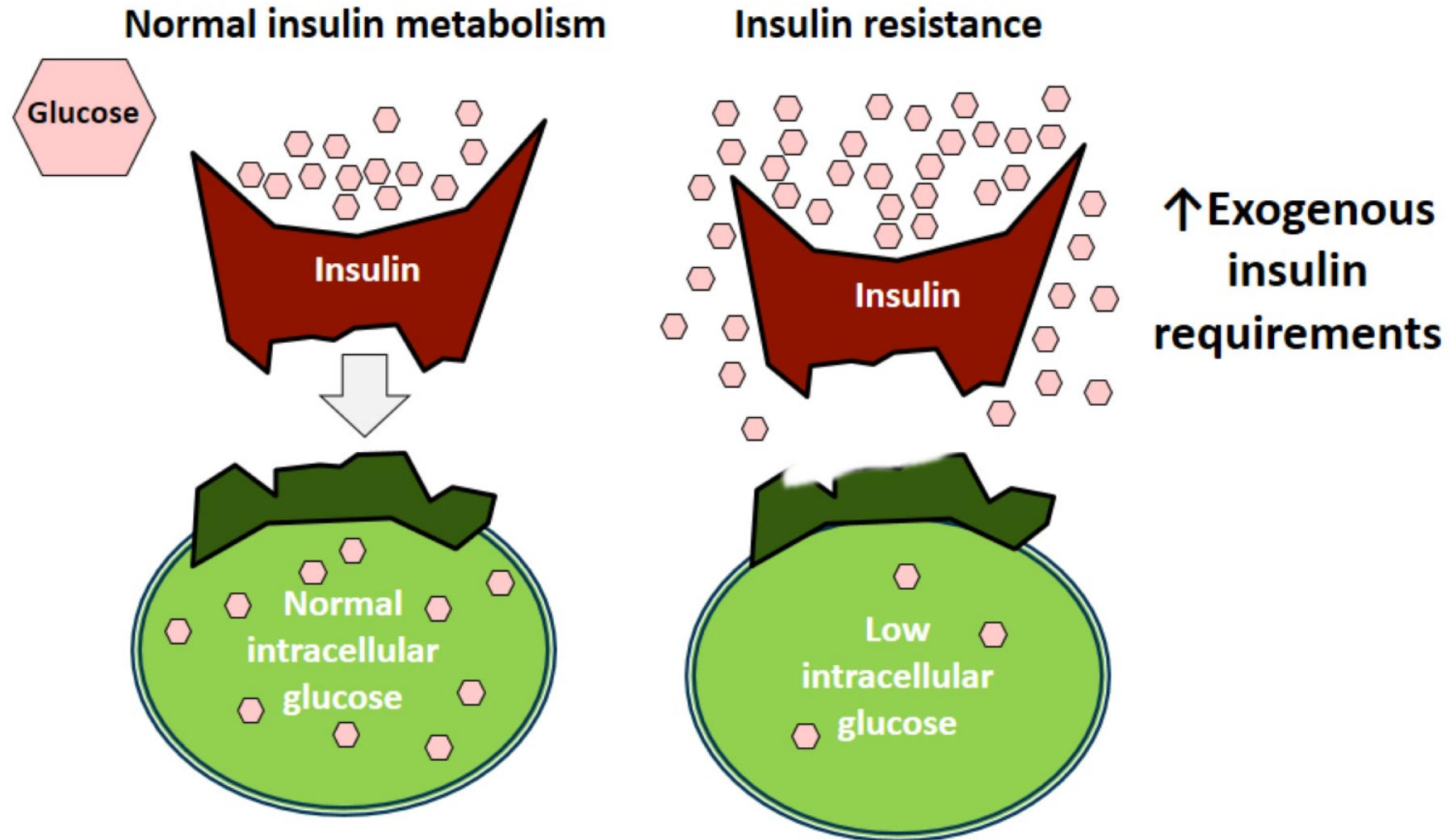
1. Suppresses hepatic glucose production
then
2. Facilitates peripheral glucose uptake with suppressed lipolysis and lipogenesis



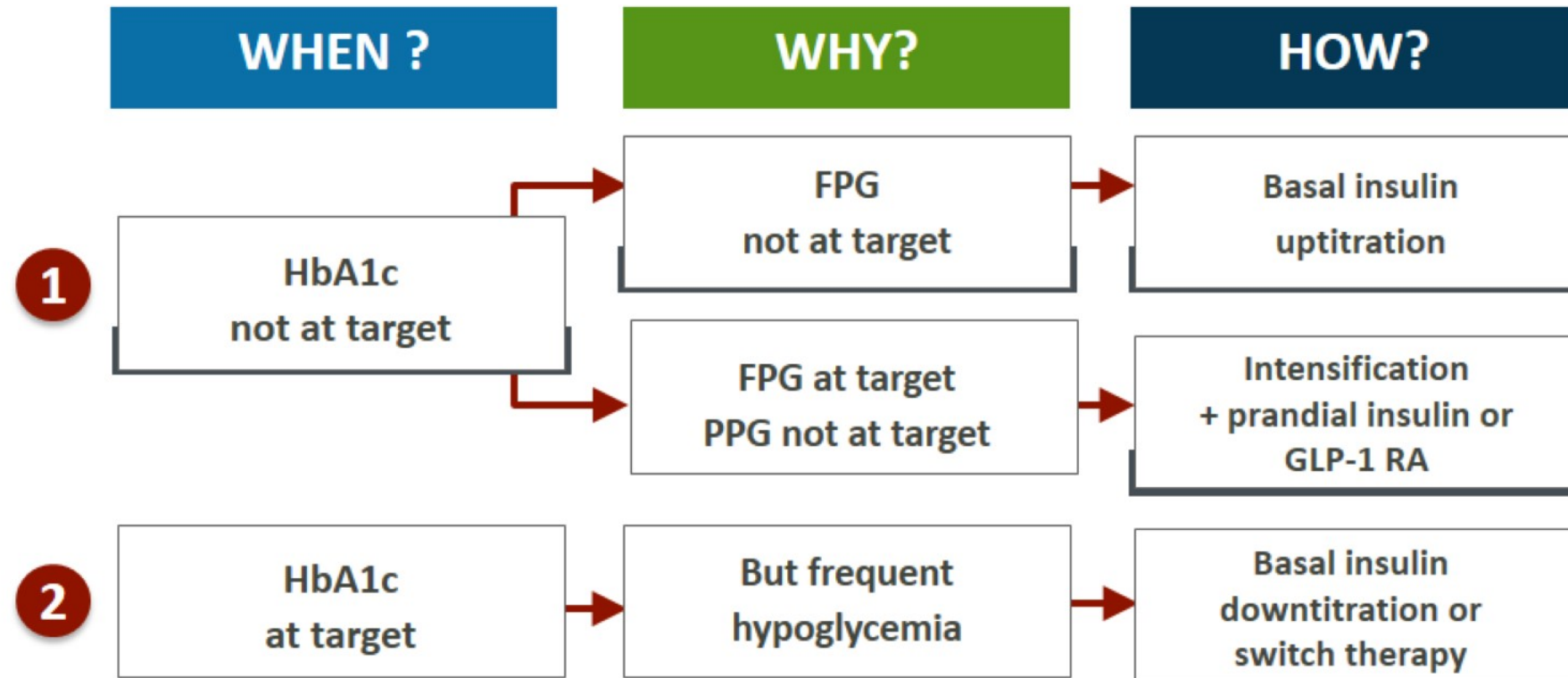
Distribution of Exogenous Insulin



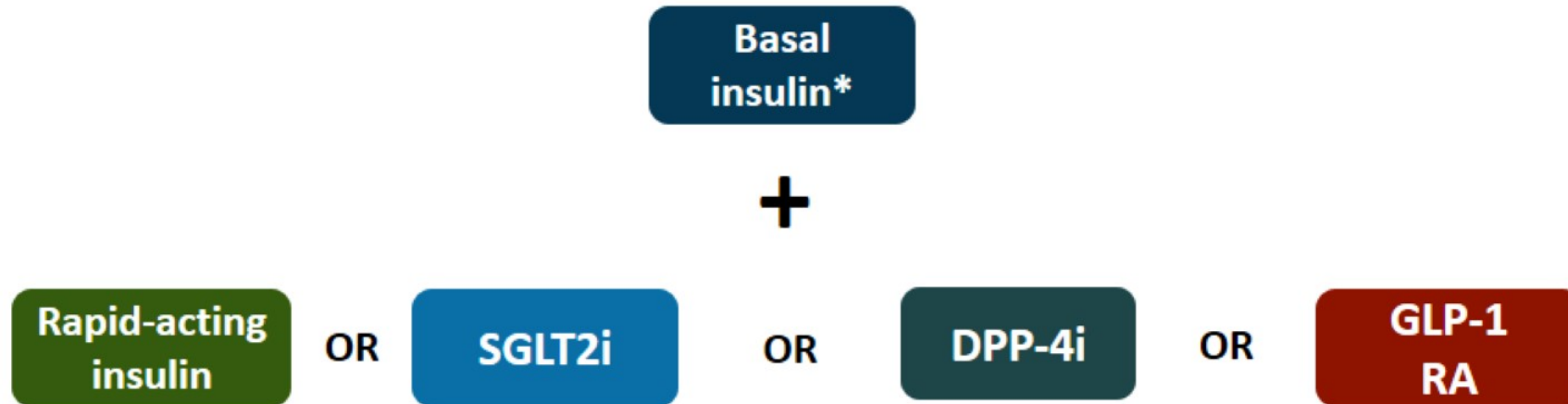
Insulin Resistance, Overinsulinization, and T2DM



Insulin Optimization or Intensification: When, Why, How?



Intensification of Insulin

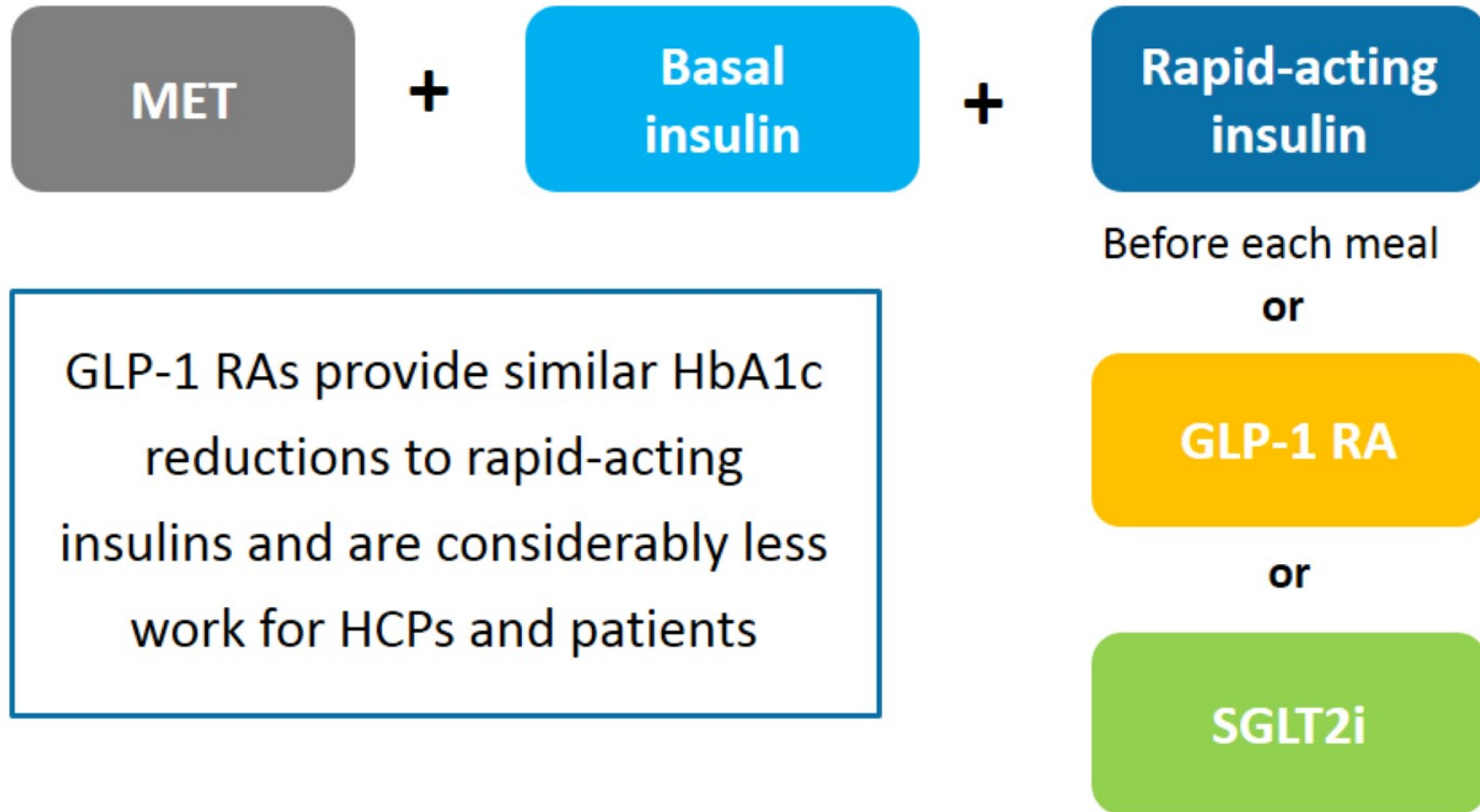


- Traditional approach of adding a prandial insulin increases the risk for hypoglycemia
- GLP-1 RA more effective than DPP-4i or SGLT2i at HbA1c lowering in patients with long-standing T2DM not achieving glycemic targets

*Plus metformin

Ahrén B. *World J Diabetes*. 2014;5:40-51; Balena R, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:485-502; Diamant M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2763-2773; Garber AJ, et al. *Lancet*. 2012;379:1498-1507; Garber AJ, et al. *Endocr Pract*. 2013;19:536-557; Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care*. 2015;38:140-149; Nauck MA. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1335-1380; Vora J. *Diabetes Care*. 2013;36:S226-S232.

Intensification Options for Minimizing Weight Gain and Hypoglycemia



Ahrén B. *World J Diabetes*. 2014;5:40-51; Balena R, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:485-502; Diamant M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2763-2773; Garber AJ, et al. *Lancet*. 2012;379:1498-1507; Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care*. 2015;38:140-149; Vora J. *Diabetes Care*. 2013;36:S226-232.

Rationale for Combination of Basal Insulin plus a GLP-1 Agonist

Basal insulin analogues

- Suppress hepatic glucose production
- Control nocturnal and FPG
- Improve β -cell function
- Weight *re*-gain ~1–3 kg
- Less hypoglycemia risk vs NPH
- Simple titration algorithms available
- Avoid clinical inertia

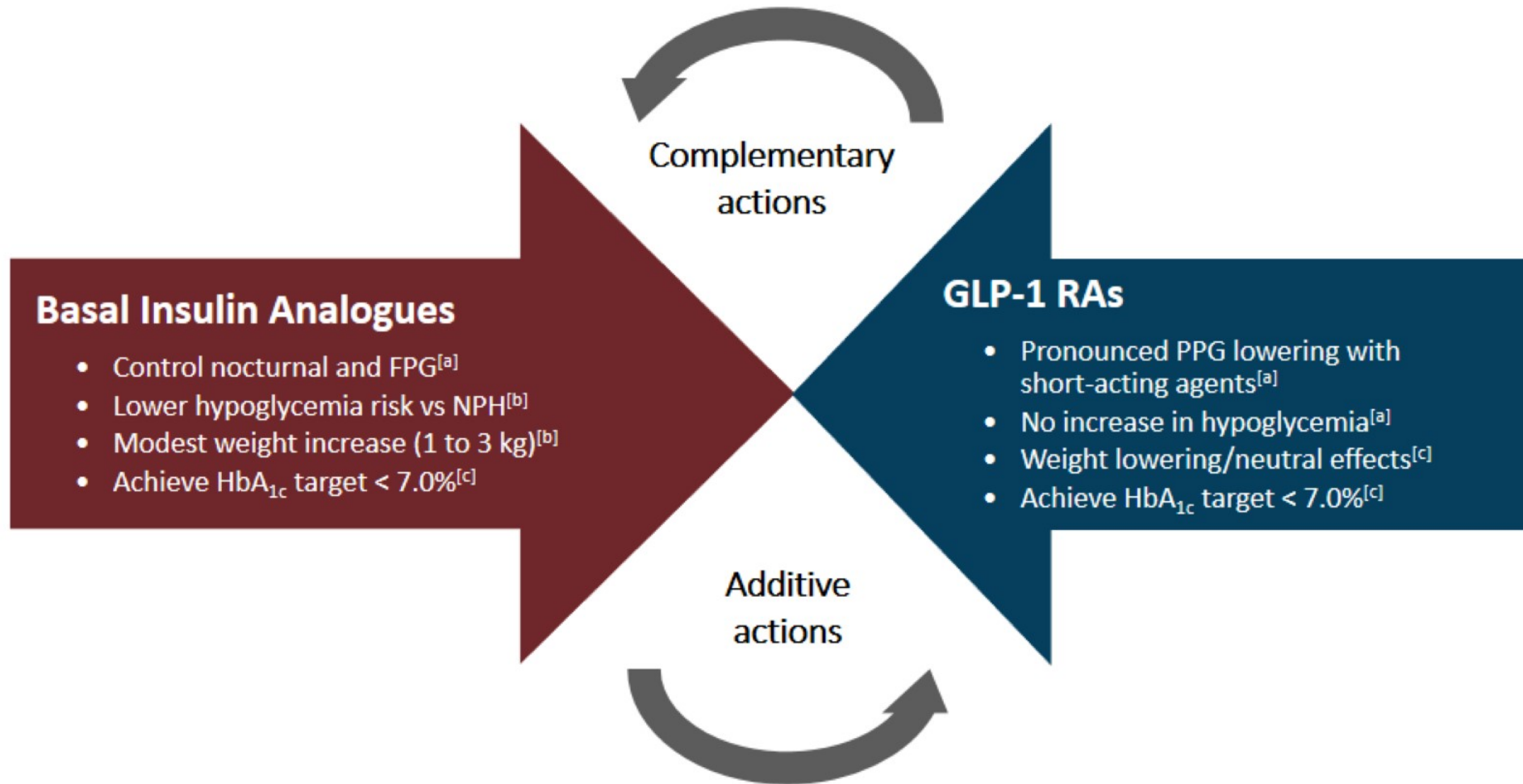
GLP-1 receptor agonists

- Differential impacts on both FPG,PPG
- Improve insulin release and sensitivity to insulin
- Decrease gastric emptying
- No independent increase in hypoglycaemia
- Weight loss ~1–3 kg
- Simple to use

Complementary and potentially synergistic effects

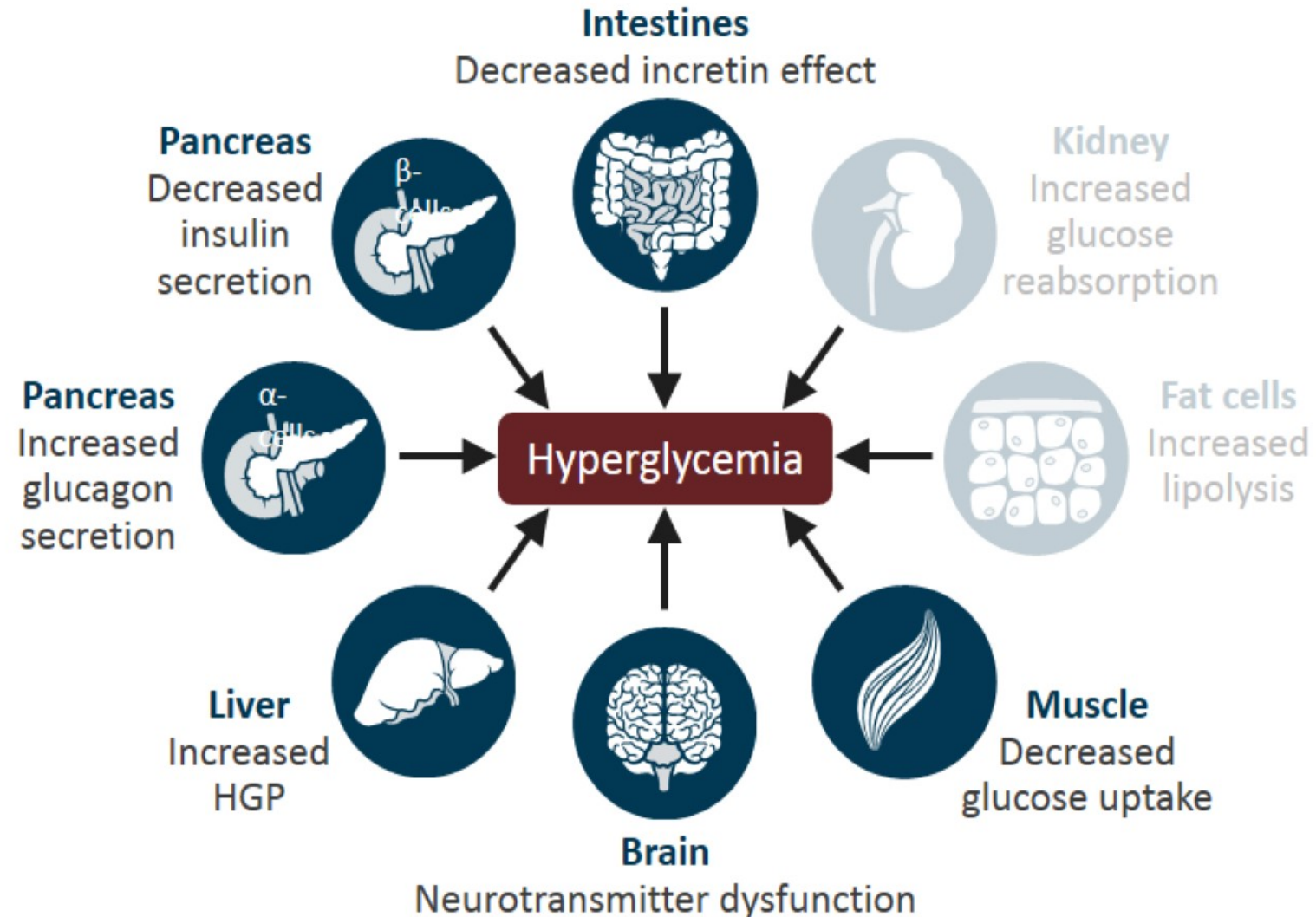
Optimise HbA_{1c} control, safely

Combination of Basal Insulin With a GLP-1 RA in the Same Syringe

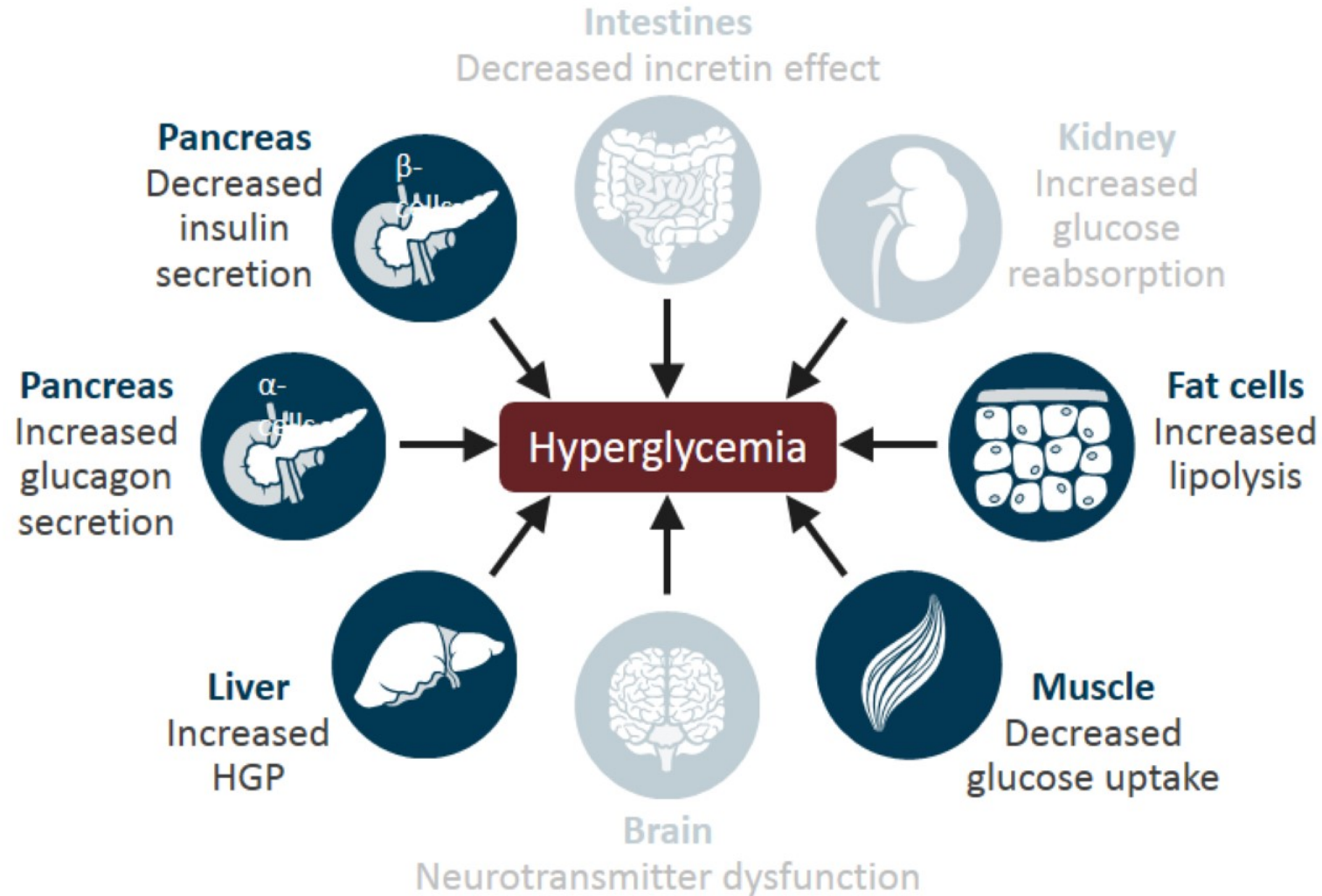


a. Cohen ND, et al. *Med J Aust.* 2013;199:246-249; b. Little S, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13 suppl 1:S53-S64; c. Carris NW, et al. *Drugs.* 2014;74:2141-2152.

GLP-1 RAs "Fix" 6 of the 8 Defects



Insulin "Fixes" 5 of the 8 Defects



DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009;58:773-795; Garber AJ, et al. *Endocr Pract*. 2017;23:207-238; American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl 1):S1-S135.

GLP-1 RAs Used in Fixed-dose Combinations: Liraglutide and Lixisenatide

Property	Liraglutide	Lixisenatide
Half-life, hours	12.6	2 – 3
A1C change, %	–0.6 to –0.9*	–0.7 to –0.9‡
Body weight change, kg	–1.8 to –3.0 [†]	–1.6 to –3.8‡
Nausea, % of patients	11.3 to 31.0	26.0 to 43.5
Hypoglycemia, % of patients	4.1 to 12.0**	3.7 to 7.2 ^{††}

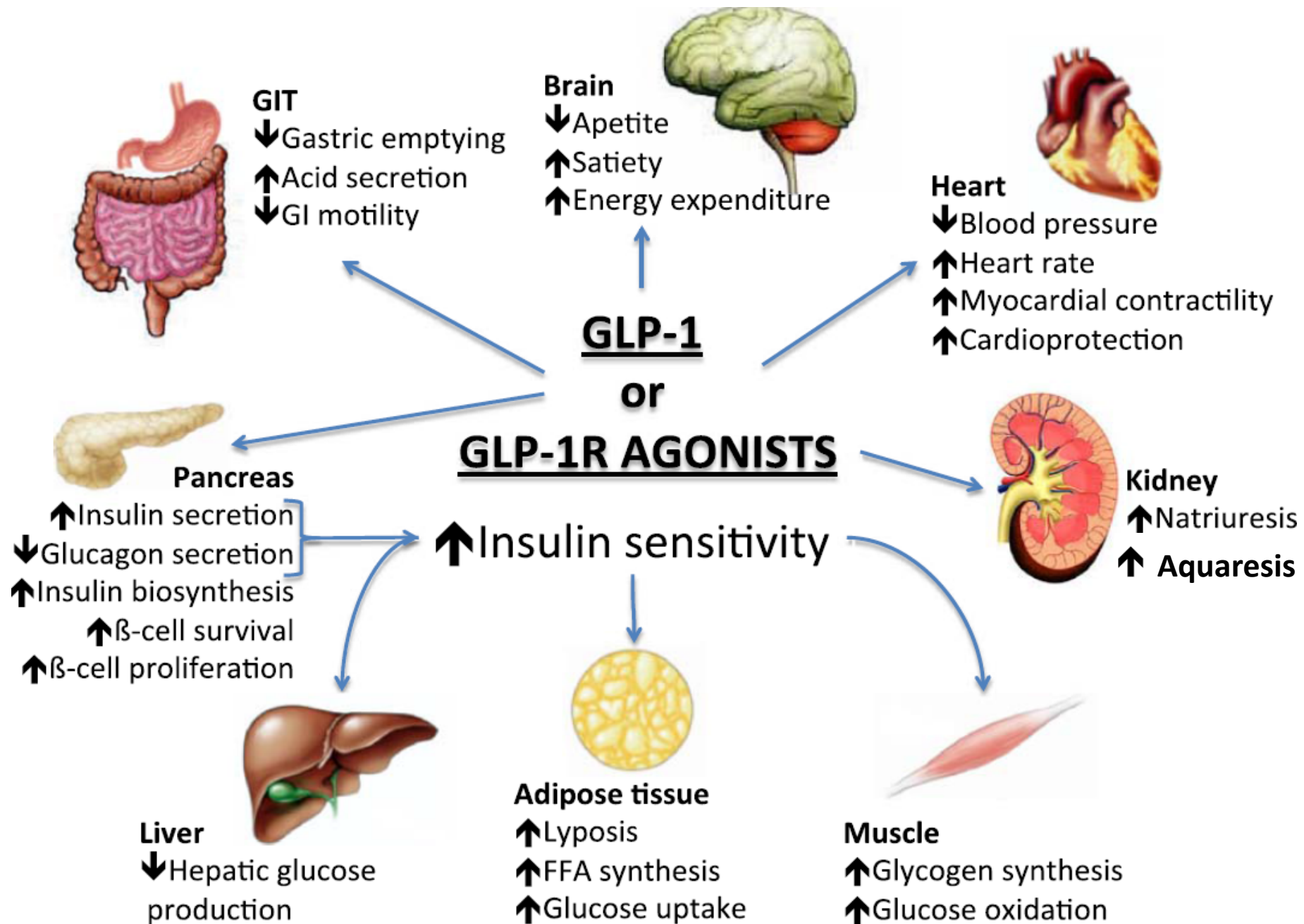
*Degree of change depended on study design and dose (1.2 or 1.8 mg).

[†]Weight gain observed when combined with glimepiride (data not shown).

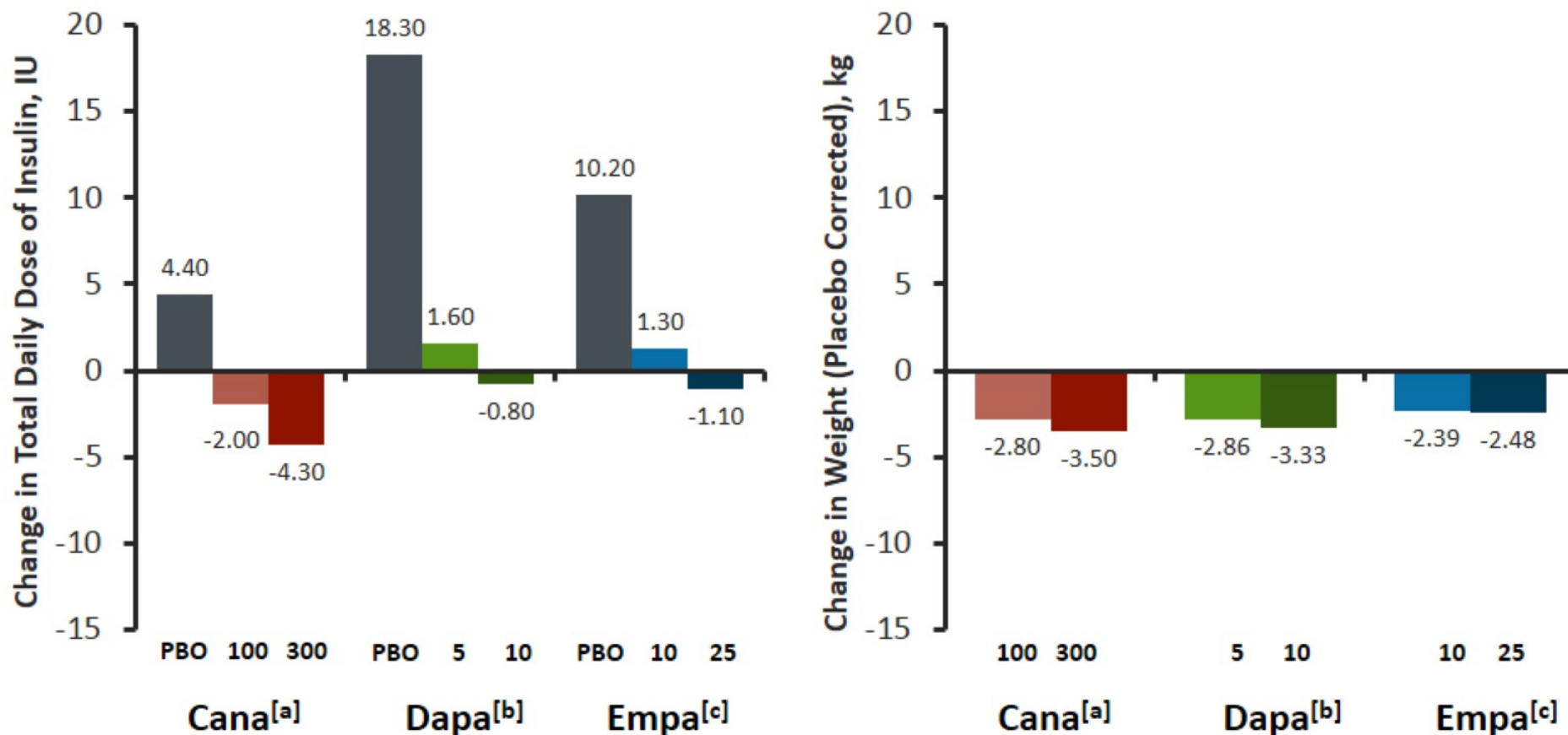
[‡]More robust changes in A1C, but with weight gain, seen when combined with pioglitazone plus metformin (data not shown).

**Minor hypoglycemia

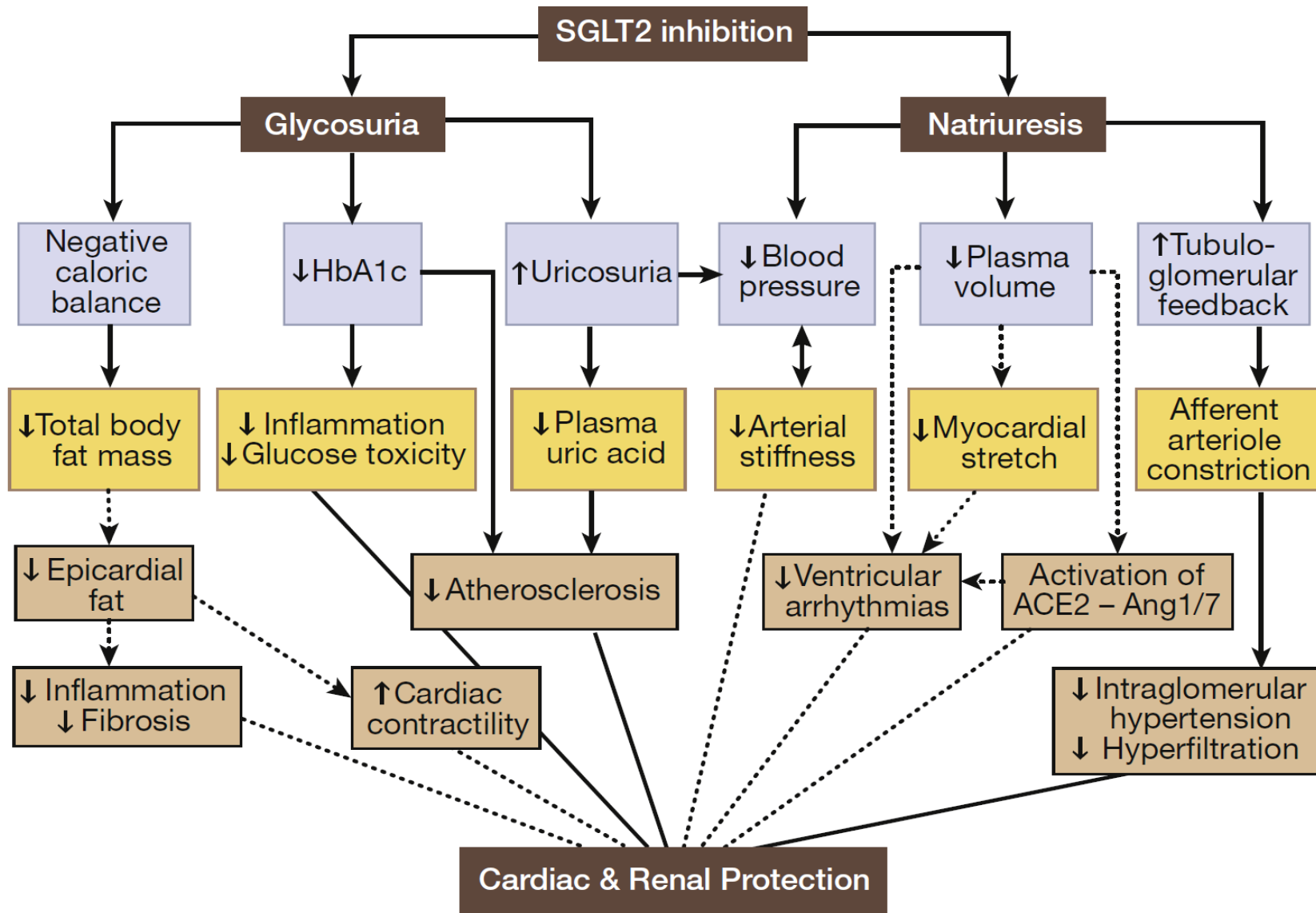
^{††}Symptomatic hypoglycemia



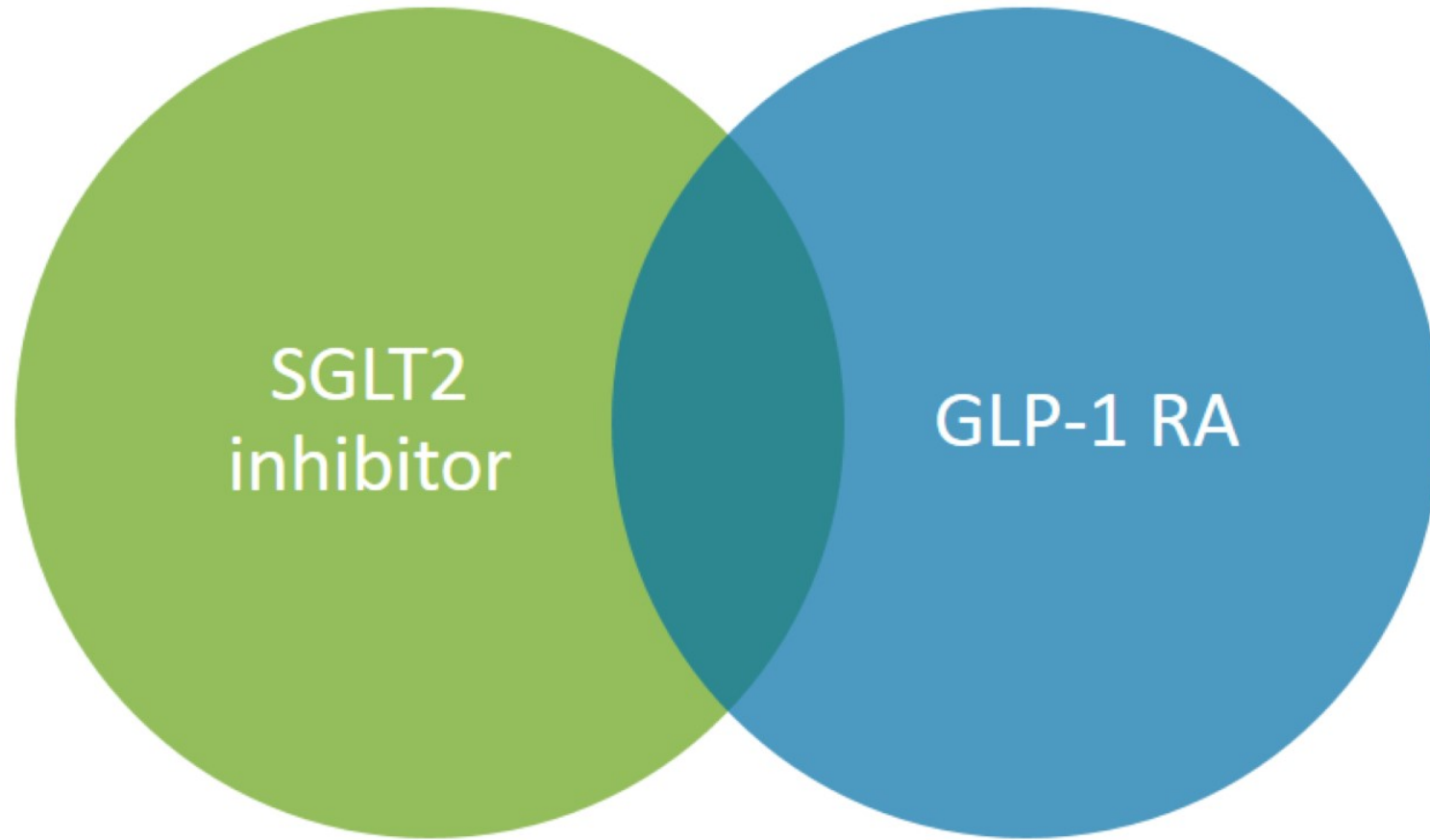
Using SGLT2 Inhibitors With Insulin



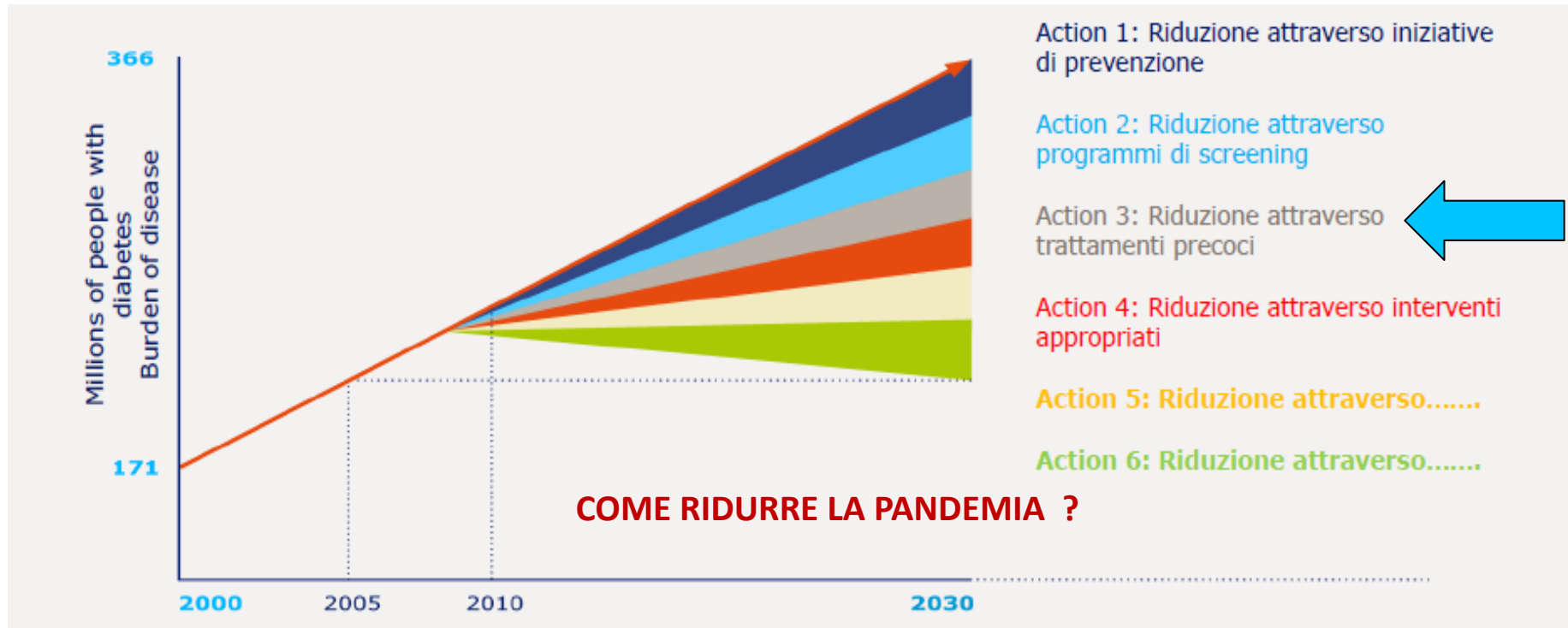
a. Neal B, et al. *Diabetes Care*. 2015;38:403-411; b. Wilding JP, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:124-136; c. Rosenstock J, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:936-948.



Should SGLT2 Inhibitors and GLP-1 RAs Be Combined to Provide Extreme CV Benefits?



Il fardello delle malattie croniche



DISLIPIDEMIA

IPERTENSIONE

INTERVENTO SULLO STILE DI VITA (compreso calo ponderale medicalmente assistito)

PANNELLO LIPIDICO: valuta rischio ASCVD

TERAPIA CON STATINA

Se trigliceridi > 500 mg/dL: fibrati, acidi grassi omega-3, niacina

Se intolleranza a statina

Prova una statina alternativa, diminuisci dose o frequenza della statina o aggiungi ipocolesterolemizzante diverso dalla statina

Ripeti quadro lipidico, valuta adeguatezza e tollerabilità terapia

Intensifica le terapie per raggiungere l'obiettivo in relazione al livello di rischio

LIVELLI DI RISCHIO	ALTO	MOLTO ALTO	ESTREMO
	Livelli desiderabili		
LDL (mg/dL)	< 100	< 70	< 55
Coolest non-HDL (mg/dL)	< 130	< 100	< 80
Trigliceridi (mg/dL)	< 150	< 150	< 150
Apo B (mg/dL)	< 90	< 80	< 70

LIVELLI DI RISCHIO

- ◆ **ALTO** DM senza altri fattori di rischio (FR) maggiori e/o età < 40
- ◆ **MOLTO ALTO** DM + altri FR ASCVD maggiori (IPA, familiarità, HDL basso, fumo, IRC 3-4*)
- ◆ **ESTREMO** DM + malattia CV in atto

SE NON A TARGET:

Per abbassare:

1. LDL-C
2. Col non-HDL e trigliceridi
3. Apo B e LDL-P
4. LDL-C in FH**

Intensifica misure sullo stile di vita (calo ponderale, attività fisica, modificazioni dietetiche) e controllo glicemico; considera altre terapie

1. intensifica statina, aggiungi ezetimibe, in-PCSK9, coleveselam, niacina
2. intensifica statina e/ aggiungi ac grassi omega-3, fibrati e/o niacina
3. intensifica statina e/o, aggiungi ezetimibe, in-PCSK9, coleveselam, niacina
4. statina + in-PCSK9

Valuta adeguatezza e tollerabilità terapia con esami di laboratorio mirati e follow-up del paziente

* POTREBBE ESSERE NECESSARIA UNA TERAPIA ANCHE PIÙ INTENSIVA **IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

**OBIETTIVO: SISTOLICA < 130,
DIASTOLICA < 80 mmHg**

ACE-inib
o
sartano

Se PA iniziale >
150/100 mm Hg :
TERAPIA DUPLICE

ACE-inib
o
sartano

+

✓ Ca-antag
✓ β-blocc
✓ tiazidico

Se non a target (in 2-3 mesi)

Aggiungi calcio-antagonista,
β-bloccante o tiazidico

Se non a target (in 2-3 mesi)

Aggiungi farmaco della successiva
categoria dall'elenco sopra

Se non a target (in 2-3 mesi)

Ulteriori scelte: alfa-bloccanti,
agenti centrali, vaso-dilatatori,
anti-aldosteronici

**Il raggiungimento degli obiettivi
pressori è critico**

1° TAPPA

VALUTAZIONE E STADIAZIONE DELLE COMPLICANZE

MALATTIA CARDIOMETABOLICA | COMPLICANZE BIOMECCANICHE

BMI < 25

ASSENZA DI
SOVRAPPESO
O OBESITÀ

SENZA COMPLICANZE

BMI ≥ 25

SOVRAPPESO O OBESITÀ

COMPLICANZE

BMI ≥ 25

LIEVI-MODERATE

GRAVI

STADIO 0

STADIO 1

STADIO 2

2° TAPPA

SCEGLI:

Obiettivi terapeutici per il
miglioramento delle complicanze

+

Modalità di trattamento

+

Intensità di trattamento
basata su stadiazione

Intervento sullo stile di vita:

Counseling medico/dietetico, programmi in rete, programma strutturato multi-disciplinare

Terapia medica
(BMI ≥ 27):

Cura individualizzata scegliendo uno dei seguenti in base a efficacia, sicurezza e profilo clinico del paziente: fentermina, orlistat, lorcaserina, fentermina/topiramato retard, naltrexone/bupropione, liraglutide 3 mg

Terapia chirurgica (BMI ≥ 35):

Bendaggio gastrico, sleeve, by-pass

3° TAPPA

Se l'obiettivo terapeutico per le complicanze non è raggiunto, intensificare l'intervento sullo stile di vita e le modalità di trattamento medico e/o chirurgico per ottenere un maggior calo ponderale. L'obesità è una malattia cronica progressiva che necessita di aderenza a terapia e follow-up a lungo termine.



Roma, 8-11 novembre 2018

Prescrivibilità e Rimborsabilità



ITALIAN CHAPTER



A. Paoletta

Endocrinologia

Padova

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA



Roma, 8-11 novembre 2018

Prescrivibilità e Rimborsabilità



ITALIAN CHAPTER

Prescrivibilità: Il medico prescrittore, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate, ha la **libertà di scegliere il farmaco più appropriato** secondo le esigenze del paziente.

Rimborsabilità: L'AIFA, all'atto della Determina di autorizzazione in commercio di un determinato farmaco, ne definisce l'ambito di rimborsabilità, **indicando la classe di appartenenza (A, H, C), la modalità di erogazione ed eventuali ulteriori condizioni**, quali piani terapeutici o registri di monitoraggio e Note AIFA.



DETERMINA AIFA



Classificazione ai fini della rimborsabilità

Il medicinale «.....» è rinegoziato alle condizioni di seguito indicate:

.....in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata

.....è indicato anche come terapia aggiuntiva acon o senza e/o in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi medicinali.



Roma, 8-11 novembre 2018

Il Piano Terapeutico



ITALIAN CHAPTER

Farmaci prescrivibili su diagnosi e piano terapeutico di Centri individuati dalla Regione

L'AIFA, per quanto riguarda i farmaci utilizzati per patologie particolarmente impegnative che richiedano un percorso diagnostico terapeutico specialistico al fine di **garantire l'appropriatezza prescrittiva e la sostenibilità economica**, ha disposto che la prescrizione a carico del SSN può essere effettuata solo sulla base di una **diagnosi e piano terapeutico redatto da specialisti operanti in Centri Universitari od Ospedalieri specializzati individuati dalle Regioni**.



Programma di registrazione e invio on-line dei Piani Terapeutici

Le ASL hanno predisposto un software web per la redazione facilitata dei Piani terapeutici a cui possono accedere i medici specialisti operanti nelle Strutture Ospedaliere Pubbliche e Private Accreditate.

Il medico specialista per poter accedere alla registrazione on-line dei Piani Terapeutici deve richiedere le coordinate d'accesso inviando il "**Modulo di richiesta nuovo utente**" all'indirizzo e-mail **PianiTerapeutici@.....it**.

L'username, password e link di **accesso al programma** verranno inviate successivamente all'indirizzo e-mail indicato dallo specialista sul modulo di richiesta.

Piani Terapeutici in formato cartaceo

Al Servizio Farmaceutico dell'ASL devono pervenire in formato cartaceo solo i piani terapeutici redatti agli assistiti della propria ASL qualora il sistema informatico non fosse attivato o accessibile. Lo specialista potrà utilizzare compilando in triplice copia i modelli cartacei dei vari Piani Terapeutici approvati dall'AIFA.



Diabete mellito (cod. esenzione n. 013)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Modalità prescrittive dei singoli farmaci anti-diabetici

Categoria	Molecola	Classe	Ricetta	Note limitative
Biguanidi	Metformina	A	RR	Nessuna
Sulfaniluree	Gliclazide	A	RR	Nessuna
	Glimepiride	A	RR	Nessuna
	Glibenclamide	A	RR	Nessuna
	Gliquidone	A	RR	Nessuna
	Glipizide	A	RR	Nessuna
Glinidi	Repaglinide	A	RR	Nessuna
Inibitori α-glicosidasi	Acarbose	A	RR	Nessuna
Glitazoni	Pioglitazone	A	RR	Nessuna

Prescrivibilità Incretino-Mimetici

- Tutti i farmaci afferenti alla classe terapeutica delle incretine sono classificati come A (soggetti a prescrizione di **centri ospedalieri o specialisti autorizzati**);
- La prescrizione è vincolata alla redazione del Piano Terapeutico AIFA.
- l'AIFA, con la Determina n. 1439 del 26/10/2016, pubblicata sulla G.U. n. 259 del 05/11/2016 ha esteso automaticamente la validità del PT da 6 mesi sino a 12 mesi per i pazienti con livelli adeguati di HbA1c al controllo semestrale eseguito dal Medico di Medicina Generale. **(G.U. Aggiornata 9/01/2018)**



Limitazioni generali alla Rimborsabilità Incretine/inibitori DPP- 4 nel trattamento del diabete tipo 2

9-1-2018

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 6

La rimborsabilità a carico del SSN in regime di dispensazione RRL-PT/PHT è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

1. **In fallimento terapeutico ($HbA1c \geq 7.5\%$ - 58 mmol/mol) alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente** (es. metformina) e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta ed attività fisica);
2. **Con $HbA1c \leq 8.5\%$ - 69 mmol/mol**, cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere l'obiettivo desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, **considerata la riduzione media di $HbA1c$ con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$** (in caso di particolari situazioni di fragilità, età > 75 anni, insufficienza renale cronica di grado severo (GFR < 30 mL/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita, il livello di $HbA1c$ può estendersi al 9%-75 mmol/mol).
3. **Rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti.** Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

Rimborsabilità della prescrizione in monoterapia Incretine/inibitori DPP- 4

9-1-2018

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 6

Terapia	Piano Terapeutico per la prescrizione di incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2				
	Alogliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Sitagliptin	Vildagliptin
MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	**	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico

Limitazioni alle indicazioni terapeutiche:

la prescrizione in monoterapia di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin è rimborsata limitatamente nei pazienti con IRC a partire dal grado moderato/severo.

In questo caso il limite inferiore per la rimborsabilità è fissato a livelli di **HbA1c \geq 7% - 53 mmol/mol**

**** (Alogliptin non è indicato in monoterapia)**

**PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEGLI AGONISTI GLP-1R
NEL DIABETE TIPO 2**

PRECISAZIONI:

- **Gli agonisti del GLP-1R vanno prescritti qualora il controllo glicemico risulti inadeguato** con la precedente linea di terapia alla dose massima tollerata e comunque, in ogni caso, dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica).
- **I principali benefici** degli agonisti del GLP-1R consistono nella dimostrata sicurezza cardio-vascolare, il basso rischio di ipoglicemie, l'effetto di riduzione del peso, e (per alcuni principi attivi) la possibilità di mono-somministrazione settimanale.
- **I principali svantaggi** rispetto ad altre classi farmacologiche consistono nella tollerabilità gastro-intestinale (nausea, vomito) e nella via di somministrazione iniettiva.

Prescrivibilità e Rimborsabilità – GLP-1 RA

31-7-2018

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 176

Terapia	Exenatide Exenatide RP	Lixisenatide	Liraglutide	Dulaglutide
MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico

Limitazioni alle indicazioni terapeutiche:

- **la prescrizione in monoterapia è consentita nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulta controindicato o non appropriato a causa di intolleranza.**
- **L'utilizzo come prima linea di terapia non è al momento rimborsato per l'incertezza sul costo-efficacia a lungo termine nella popolazione generale.**

ALLEGATO

**PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEGLI AGONISTI GLP-1R
NEL DIABETE TIPO 2**

PRECISAZIONI:

Si richiama altresì l'attenzione sulla necessità di personalizzare l'obiettivo glicemico in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente, evitando di intensificare eccessivamente la terapia nei casi in cui non risulti appropriato. Pertanto, al momento di redigere il presente Piano Terapeutico:

Lo specialista prescrittore è chiamato ad indicare l'ultimo valore di HbA_{1c} del paziente ed il *target* glicemico desiderabile solo per i pazienti senza pregresso evento cardiovascolare

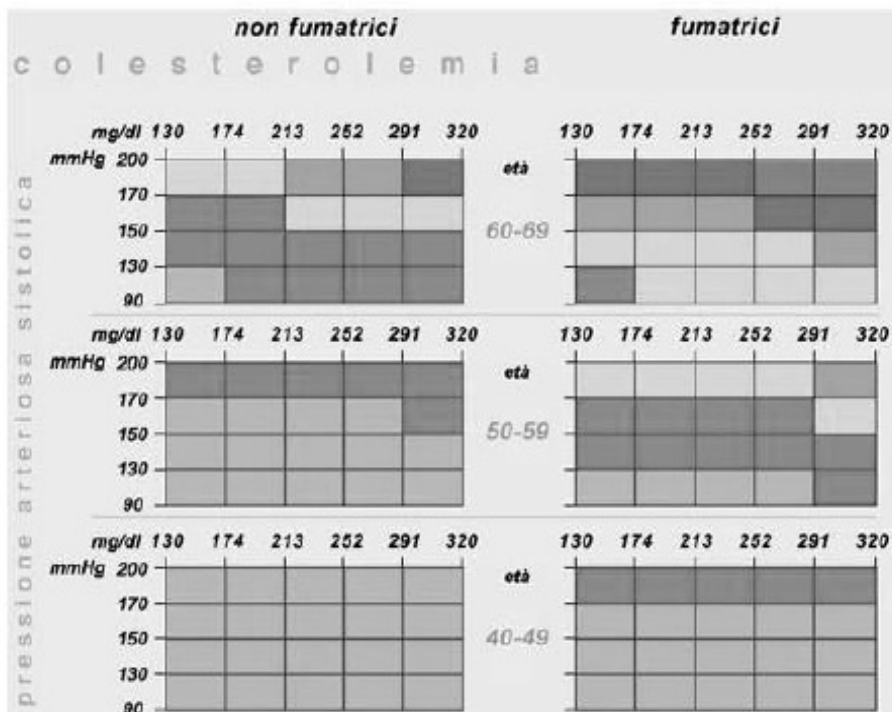
PIANO TERAPEUTICO PER L'UTILIZZO APPROPRIATO DEGLI AGONISTI GLP-1R
NEL DIABETE TIPO 2

Indicazioni rimborsate SSN:

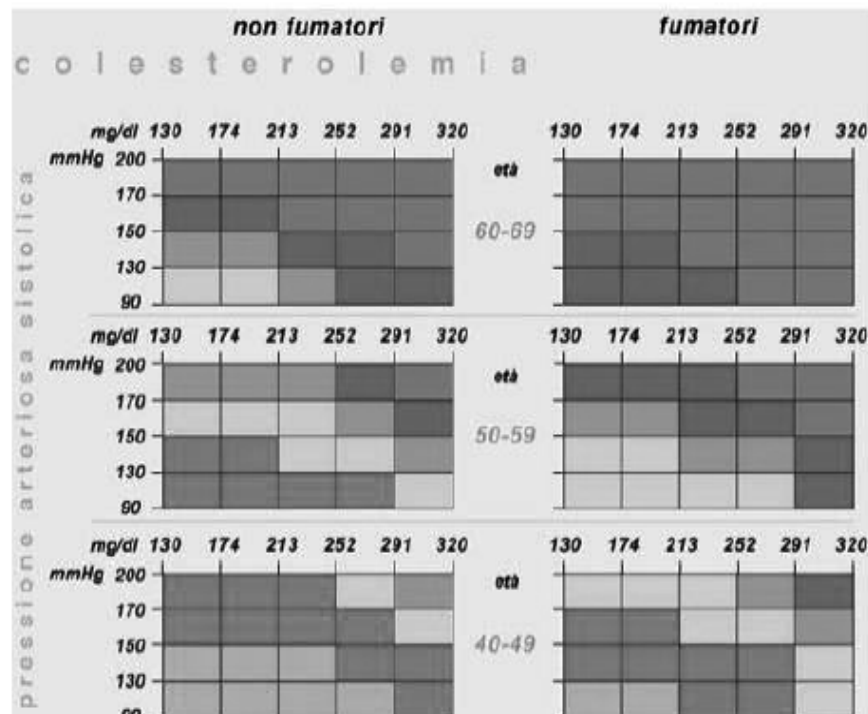
- In pazienti senza pregresso evento cardio-vascolare, l'ultimo valore di Hb_{A1c} deve risultare $\geq 7\%$ (53 mmol/mol).
- In pazienti con pregresso evento cardiovascolare o ad alto* rischio cardio-vascolare, con prescrizione non vincolata dai valori di HbA_{1c}.
- (*Soggetti che presentano una probabilità, calcolata mediante le carte italiane del rischio cardio-vascolare $\geq 20\%$ di presentare un evento CV fatale o non fatale nei successivi 10 anni)
- In aggiunta ai punti precedenti, il paziente deve presentare un rischio aumentato di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti.

CARTE ITALIANE PER LA STIMA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA POPOLAZIONE AFFETTA DA DIABETE MELLITO (<http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>)

DONNE



UOMINI



LIVELLI DI RISCHIO CV

livello di rischio a 10 anni	
rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%

Rimborsabilità prescrizione – SGLT-2 inibitori

Terapia	Canagliflozin	Dapagliflozin	Empagliflozin
MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico	MONOTERAPIA CLASSE A RRL Piano terapeutico

Limitazioni alle indicazioni terapeutiche:

la prescrizione in monoterapia è consentita nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato a causa di intolleranza

Associazioni Consentite

DPP-4 - GLP-1 in duplice terapia	SGLT-2 in duplice terapia
Metformina	Metformina
Pioglitazone*	
Sulfanilurea*	
Insulina basale^o (glargine, detemir, degludec) ^o Non rimborsabile per Exenatide ed Exenatide RP	Insulina
DPP-4 - GLP-1 in triplice terapia	SGLT-2 in triplice terapia
Metformina + Pioglitazone	
Metformina + Sulfanilurea	
Metformina + Insulina basale	Metformina + Insulina

*In pazienti in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata

Prescrivibilità e rimborsabilità Insuline

Insuline rapide	Aspart Aspart fast-acting	A	RR	Nessuna
	Glulisina	A	RR	Nessuna
	Lispro (100-200)	A	RR	Nessuna
Insuline lente	Detemir	A	RR	Nessuna
	Degludec	A	RRL	Piano terapeutico
	Glargine 100	A	RR	Nessuna
	Glargine 300	A	RR	Nessuna

Piano terapeutico Insulina Degludec
specialisti - internista - endocrinologo - geriatra

INSULINA + GLP-1 in associazione

Principio attivo	Classe	Ricetta	Note limitative
<p>Insulina Degludec + Liraglutide</p> <p>(XULTOPHY) G.U. 16/10/2017 n.242</p> <p>100 U/ml + 3.6 mg/ml soluzione iniett. uso sc 5 penne preriempite</p>	A	<p>RRL</p> <p>medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di <u>centri ospedalieri</u> o di <u>specialisti</u>:</p> <p>Internista – Endocrinologo - Geriatra</p> <p>La rimborsabilità a carico del SSN è limitata ai pazienti inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia con insulina basale e altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina.</p>	Piano Terapeutico
<p>Insulina Glargine + Lixisenatide</p> <p>(SULIQUA) G.U. 13/04/2018 n.56</p> <p>100 U/ml + 33 mcg/ml soluzione iniettabile uso sc 3 penne preriempite da 3 ml</p> <p>100 U/ml + 500 mcg/ml soluzione iniettabile uso sc 3 penne preriempite da 3 ml</p>	A	<p>L'associazione fissa non è stata studiata in pazienti naïve al trattamento, in associazione a regimi insulinici multi-iniettivi e in associazione ad inibitori SGLT-2; in tali casi non è pertanto riconosciuta la rimborsabilità.</p>	Piano Terapeutico



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Grazie



Erogazione di dispositivi per l'autocontrollo e l'autogestione del diabete.

- La prescrizione di dispositivi per l'autocontrollo e l'autogestione a favore di soggetti affetti da diabete mellito deve avvenire in presenza e nel rispetto del Programma di cura effettuato da un diabetologo di un Servizio di diabetologia pubblico o accreditato su modello regionale (Piano di Autocontrollo). **Tale prescrizione può variare da Regione a Regione.** La scelta dei dispositivi, nell'ambito dei prodotti regolarmente in commercio per le rispettive finalità di impiego, compete al Diabetologo o altro clinico individuato alla stesura del Programma di Cura.
- **Il piano deve essere registrato direttamente dal Diabetologo sul sito della Regione e successivamente il materiale, prescritto secondo le modalità regionali,** può essere ritirato presso tutte le farmacie pubbliche e private della Regione di appartenenza e le farmacie, al momento dell'erogazione, accedendo al sito regionale, scalano, di volta in volta, il quantitativo previsto dal piano registrato, fino al raggiungimento del fabbisogno annuale prescritto dal diabetologo".
- **La validità del piano terapeutico viene indicata nel piano stesso dallo specialista che lo ha redatto, a decorre dalla data in cui viene rilasciato, e può avere una durata massima di dodici mesi.** Ogni ulteriore consumo di materiale che esuli dal piano terapeutico individuale non sarà coperto dalla gratuità della fornitura, come previsto dall'art. 3 della L. 115/1987.

Dispositivi dispensabili a carico del SSR

DIABETE NON INSULINO-TRATTATO

Sono dispensabili a carico del SSR i dispositivi riportati di seguito sulla base del quantitativo indicato nel Programma di cura:

- **Strisce reattive per la misurazione della glicemia capillare**
- **Apparecchi e lancette pungidito**
- **Aghi per iniettori a penna per somministrazione di incretine**

DIABETE INSULINO-TRATTATO

Sono dispensabili a carico del SSR i dispositivi riportati di seguito sulla base del quantitativo indicato nel Programma di cura:

- **Siringhe per la somministrazione ipodermica di insulina**
- **Aghi per iniettore di insulina a penna**
- **Strisce reattive per la misurazione della glicemia capillare**
- **Apparecchi e lancette pungidito**
- **Reattivi rapidi per la determinazione della glicosuria, della chetonuria e della chetonemia**
- **Iniettori di insulina a penna**

GLUCOMETRO

Il glucometro (marca e modello) sul quale il paziente è stato addestrato deve essere riportato nel Programma di cura. Le farmacie e gli esercizi commerciali di articoli sanitari non possono fornire a carico del **SSR** glucometri diversi da quelli indicati dal medico nel Programma di cura. (**non avviene in tutte le Regioni**)

Il paziente può ricevere a carico del **SSR** strisce per la misurazione della glicemia relative esclusivamente al glucometro indicato dal medico nel Programma di cura.

I nuovi dispositivi di monitoraggio

In alcune Regioni possono essere prescritti i nuovi dispositivi di automonitoraggio della glicemia che adottano il sistema FGM (Flash Glucose Monitor) che possono essere erogati a carico del Servizio Sanitario Regionale (**SSR**) alle seguenti categorie di pazienti:

- **bambini/adolescenti dai 4 ai 17 anni;**
- **pazienti in terapia con microinfusore;**
- **pazienti in terapia insulinica *basal-bolus* che effettuano abitualmente 5 o più determinazioni di glicemia al giorno.**

I suddetti dispositivi sono sistemi composti da un sensore monouso che legge i livelli di glucosio nel liquido interstiziale e da un lettore che scansiona i dati registrati dal sensore e funge anche da glucometro. I sensori possono essere applicati sul braccio fino ad un massimo di 14 giorni, eliminando così il fastidio di molteplici punture d'ago quotidiane e favorendo una migliore aderenza alla terapia nei pazienti che hanno indicazione ad una plurideterminazione quotidiana della glicemia.