

Indice

NUOVE OPPORTUNITÀ NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE CON DIABETE TIPO 2 IN FALLIMENTO DA BASAL ORAL THERAPY (BOT)

- S3** **Prefazione. Evoluzione del trattamento anti-diabetico**
Preface. A step forward in anti-diabetic treatment
E. Torre
- S4** **L'intensificazione del trattamento nel paziente con diabete tipo 2 in fallimento con insulina basale: la combinazione fissa insulina degludec/liraglutide. Aspetti di farmacoeconomia**
Treatment intensification in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin: the fixed insulin combination degludec/liraglutide. Aspects of pharmacoeconomics
E. Torre
- S9** **Il fallimento da Basal Oral Therapy (BOT) in Italia: dati real life dagli Annali AMD**
The failure of Basal Oral Therapy (BOT) in Italy: real life data from the AMD Annals
P. Ponzani
- S11** **Intensificazione con combinazione fissa insulina basale / GLP-1RA: un approccio paziente-centrico teso alla semplificazione del regime terapeutico**
Intensification with fixed GLP-1RA/insulin combination: a patient-centric approach in a simplified therapeutic regimen
R. Guido
- S14** **Impatto sulla Qualità della vita dei pazienti con un nuovo approccio terapeutico di intensificazione della terapia insulinica che unisce efficacia e riduzione degli effetti indesiderati**
Impact on the quality of life of a new intensifying insulin therapy: combination of efficacy and reduction of side effects
M. Battistini

S19 **Efficacia della combinazione fissa IDegLira verso altre strategie di intensificazione: gli studi DUAL V e DUAL VII**
Effectiveness of IDegLira fixed combination vs other intensification strategies: DUAL V and DUAL VII studies

M. Talco

S23 **La QoL (Quality of Life) dei pazienti affetti da DMT2 mediante approccio terapeutico di intensificazione della terapia insulinica in combinazione fissa con GLP-1RA**
Quality of life in patients with T2DM in a therapeutic approach of intensified insulin therapy by a fixed combination with GLP-1RA

M. Patrone

La pubblicazione di questo Supplemento ha ricevuto assistenza editoriale e redazionale da Airon Communication s.r.l. ed un supporto non condizionato da Novo Nordisk S.p.A.

Prefazione. Evoluzione del trattamento anti-diabetico

Preface. A step forward in anti-diabetic treatment

E. Torre¹

¹SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Asl 3 “Genovese”

Corresponding author: torre.enrico@gmail.com

Avendo ormai girato la boa dei trenta anni di attività come diabetologo, e considerando che la diabetologia è una specialità relativamente giovane, posso quasi affermare di aver visto diventare adulta e svilupparsi la nostra specialità. Quando cominciai a muovere i primi passi nella diabetologia, infatti, ricordo che avevamo a disposizione tre classi di farmaci (la metformina, due sulfaniluree e alcune insuline) ed una concezione piuttosto punitiva e mortificante del rapporto con il paziente. Inoltre, l’approdo alla terapia insulinica, veniva visto come una sconfitta per il diabetologo e vissuto come una tragedia dal paziente.

Gli ultimi vent’anni hanno visto moltiplicarsi le opportunità di trattamento disponibili per la malattia diabetica e, direi quasi soprattutto, un radicale cambiamento nell’atteggiamento di noi diabetologi nei confronti della persona diabetica. Quest’ultima si è infatti gradualmente spostata dal ruolo passivo di paziente a quello di gestore attivo della propria malattia, con il supporto attento e partecipe di una classe di specialisti che tutto il mondo invidia al nostro Paese per le caratteristiche di unicità e preparazione.

È quindi con una punta di orgoglio che introduco questa monografia, sia ben chiaro, senza pretese, che parte del mio team ed io abbiamo avuto il compito di curare. Nonostante tutte le novità terapeutiche acquisite e/o in arrivo, di una associazione preconstituita tra il più studiato dei GLP1 agonisti e forse il migliore degli analoghi basali ce n’era a nostro avviso davvero bisogno: non solo si tratta infatti di una formulazione efficace e sicura per tutti i pazienti che necessitano una copertura basale dopo la failure con altre terapie, ma anche e soprattutto di una sorprendente alternativa rispetto al trattamento basal-bolus, con innegabili vantaggi per la qualità di vita dei nostri pazienti. Buona lettura.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation E. Torre (2019). Prefazione. Evoluzione del trattamento anti-diabetico. JAMD Vol. 22/4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published November, 2019

Copyright © 2019 Torre. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

L'intensificazione del trattamento nel paziente con diabete tipo 2 in fallimento con insulina basale: la combinazione fissa insulina degludec/liraglutide. Aspetti di farmacoeconomia

Treatment intensification in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin: the fixed insulin combination degludec/liraglutide. Aspects of pharmacoeconomics

E. Torre¹

¹SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Asl 3 "Genovese".

Corresponding author: torre.enrico@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation E. Torre (2019). L'intensificazione del trattamento nel paziente con diabete tipo 2 in fallimento con insulina basale: la combinazione fissa insulina degludec/liraglutide. Aspetti di farmacoeconomia. JAMD Vol. 22/4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Torre. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

In Italia più di 3,2 milioni di persone, il 5,3% della popolazione totale, hanno il diabete e sono pertanto a rischio di sviluppare complicanze acute e croniche micro e macrovascolari. La ricerca di un compenso ottimale, indispensabile per la prevenzione di quanto sopra, viene d'altronde spesso trascurata per il timore delle ipoglicemie. Gli agonisti del GLP-1 hanno dimostrato di essere efficaci quanto le sulfaniluree nel ridurre la glicemia con il vantaggio di un rischio ipoglicemico pressochè nullo.⁽¹⁾ Lo studio clinico randomizzato DUAL V⁽²⁾ ha dimostrato la non inferiorità di una associazione fissa insulina degludec/liraglutide (IDegLira) rispetto alla titolazione continua di insulina Glargine in pazienti diabetici tipo 2 non a target trattati con Glargine e Metformina. IDegLira ha infine dimostrato con la pubblicazione dello studio DUAL VII,⁽³⁾ treat to target di confronto con Glargine + Aspart, di rappresentare una valida alternativa allo schema basal-bolus, con l'ulteriore vantaggio di un effetto benefico sul peso. Lo studio, della durata di 26 settimane e condotto su 506 pazienti randomizzati in due gruppi, aveva come outcome primario la non inferiorità dei livelli di HbA1c (scesa da 8.2% a 6.7% in entrambi i gruppi), mentre endpoint secondari erano identificati nel tasso di ipoglicemie, che per le forme severe ha presentato un tasso dell'89% più basso nei soggetti trattati con IDegLira (ER 0.11, p<0.0001) e nel delta di peso corporeo, sempre a favore della associazione (-3.20 Kg, p<0.001). Tuttavia, se questi dati dovrebbero essere più che sufficienti per convincere i diabetologi, di certo non lo sono per i decisori che devono allocare la spesa sanitaria. A tal proposito, l'analisi di minimizzazione dei costi (Torre et al.), adattando il punto di vista del (Sistema Sanitario Nazionale) SSN agli outcome dello studio DUAL VII, ha confrontato i costi (diretti e indiretti) delle due opzioni terapeutiche sopra descritte, includendo:

- costo del farmaco,
- costo dell'automonitoraggio glicemico,
- costi diretti e indiretti correlati agli eventi ipoglicemici,
- costi e risparmi correlate al consumo o al risparmio di altre terapie.

Il modello ha dunque preso in considerazione, quali costi diretti, tutte le risorse impiegate per raggiungere lo scopo terapeutico, oltre a quelle necessarie per ovviare agli effetti indesiderati della terapia (punto di vista del SSN). La valutazione aggiuntiva dei costi indiretti, ovvero degli oneri correlati alla perdita di produttività dovuta a inattività temporanea del paziente o dei familiari che lo accudiscono e/o a limitazione residuale della capacità lavorativa è stata da noi successivamente quantificata e sommata ai costi diretti, in modo da esprimere anche il punto di vista della società. Tale modello non ha invece considerato i costi intangibili, ovvero la riduzione del timore di ipoglicemia e del tempo da dedicare a somministrazioni e automonitoraggio. Le voci di costo inserite nell'analisi sono state dedotte facendo riferimento ai prezzi in vigore nel SSN o dedotti dalla letteratura scientifica, facendo riferimento, ogni qual volta sia stato possibile, a dati nazionali e, in mancanza di essi, alla letteratura internazionale. I costi del trattamento farmacologico sono stati calcolati in base al rapporto emerso a fine trial tra IDegLira e

basal-bolus, risultato pari a circa 1:2 (40.4 U vs 84.1 U). In conseguenza del target di glicata raggiunto a fine studio, peraltro, le dosi insuliniche impiegate alla 26esima settimana sono risultate notevolmente più elevate rispetto alle dosi comunemente impiegate nella pratica clinica nel nostro paese⁽⁴⁾ pertanto all'interno dell'analisi è stato sviluppato anche un modello di correlazione fra variazione del dosaggio e costi, partendo sempre dal rapporto prossimo a 1:2 evidenziato dallo studio. Il modello ha infine analizzato i costi di distribuzione, per evidenziare ulteriori eventuali differenze di costo tra le due opzioni terapeutiche. In riferimento al dettaglio dei costi presenti all'interno dell'analisi, il costo dei farmaci è stato dedotto dai prezzi ex-factory, considerando gli ulteriori sconti -5% -5% previsti, applicando il risultante ai dosaggi medi per paziente emersi a fine dello studio DUAL VII adottando, per il trattamento basal-bolus, la proporzione del 50% tra i due tipi di insulina, come dai dati real life,⁽⁵⁾ includendo anche il costo degli aghi (Tabelle 1-2). Per calcolare i costi dell'automonitoraggio glicemico (Tabella 3) è stata

Tabella 1 | Costo del farmaco.

Farmaco	Confezione	Dose per unità (1cpr; 1 pen)	Tab/mg/ UI per conf.	Ex-factory prezzo	Ex-factory prezzo N. 1cpr/1ui /1mg	somm. die	Posologia (die) (mg/UI)	Costo per die per pack	Costo annuo
Metformina 1000	60 cpr	1000 mg	60	€3.64	€0.06	2	2000	€0.12	€44.32
IDegLira	5 penne 3 ml	300 UI	1500	€202.86	€0.14	1	40.4	€5.46	€1,995.61
Glargine (Abasaglar)	5 penne 3 ml	300 UI	1500	€36.77	€0.02	1	40.0	€0.98	€358.14
Aspart	5 penne 3 ml	300 UI	1500	€31.72	€0.02	3	14.7	€0.93	€340.62
Glargine + Aspart							84.1	€1.91	€698.76

Tabella 2 | Costo degli aghi.

Farmaco	Aghi Costo unitario	Sconto ASL %	Costo scontato	N.iniezioni die	Costo annuale
Metformina 1000	€ 0.225	66.31%	€ 0.076	-	-
IDegLira	€ 0.225	66.31%	€ 0.076	1	€ 27.70
Glargine	€ 0.225	66.31%	€ 0.076	1	€ 27.70
Aspart	€ 0.225	66.31%	€ 0.076	3	€ 83.04
Glargine + Aspart					€ 110.74

Tabella 3 | Costo dell'automonitoraggio.

Farmaco	Costo lancetta	Costo striscia	N. controlli settimana	Costo annuo
Metformina 1000	€ 0.0145	€ 0.3500	1	€ 18.95
IDegLira	€ 0.0145	€ 0.3500	7	€ 132.68
Glargine	€ 0.0145	€ 0.3500	7	€ 132.68
Aspart	€ 0.0145	€ 0.3500	23	€ 435.94
Glargine + Aspart	€ 0.0145	€ 0.3500	30	€ 568.62

presa in considerazione una misurazione al giorno per IDegLira e 30 misurazioni a settimana per lo schema basal-bolus, come da linee guida nazionali. Il costo dei presidi differisce a seconda delle regioni ed è stato pertanto adottato un prezzo medio di 35 centesimi a striscia, come da raccomandazioni CONSIP; costo delle lancette pungidito: 1,45 centesimi. Per valutare il costo degli eventi ipoglicemici (Tabella 4) non è stato impiegato il tasso di eventi rilevato nello studio DUAL VII, in quanto si tratta di una titolazione treat-to-target che può quindi generare un numero di eventi maggiore; bensì applicato il rapporto tra gli eventi rilevati nei due gruppi alla incidenza di eventi riportata nella letteratura per i pazienti diabetici tipo 2.⁽⁶⁾ Sono state infine considerate solo le ipoglicemie severe e moderate, facendo riferimento per le prime a uno studio nazionale⁽⁷⁾ e per le seconde a uno studio svedese.⁽⁶⁾ La stima dei costi indiretti è stata basata sul 50% dei costi diretti. Per ciò che riguarda invece la stima costi e guadagni correlati al consumo di altri farmaci, poiché liraglutide ha dimostrato di ridurre la pressione arteriosa (2.7/2.9 mmHg in media) anche nei pazienti che già assumevano altri farmaci, con conseguente riduzione o sospensione degli stessi, nel modello è stato applicato il costo medio di un ipotensivo generico (circa 0.228 €/die) al tasso di prevalenza di ipertensione nella popolazione diabetica italiana (58.6%) come risulta dagli annali AMD (Tabella 5).

L'analisi di minimizzazione dei costi, partendo dai risultati del DUAL VII e con riferimento ai dosaggi impiegati a fine studio (che però non corrispondono alla pratica clinica) ha messo in evidenza come IDegLira presenti, rispetto alla basal-bolus, un maggior costo di 1297 €/pz/anno considerando il solo farmaco e come, computando tutte le voci di costo correlate al trattamento, tale costo scenda a 525€/pz/anno se consideriamo i soli costi diretti e a 401€/pz/anno computando i costi globali (comprensivi anche dei costi indiretti legati alle ipoglicemie). Considerando però che i dosaggi raggiunti nel DUAL VII rispondono all'esigenza di raggiungere il target dello studio e che le titolazioni insuliniche comunemente impiegate nella pratica clinica in Italia si attestano su valori corrispondenti a circa la metà, in un modello così impostato (Tabella 6) il costo del solo farmaco risultava a sfavore di IDegLira per 648 €/pz/anno, mentre in riferimento ai costi globali del trattamento IDegLira (20,2 dosi unitarie/die) risultava più vantaggioso della basal-bolus (42,05 U/die) di 122 €/pz/anno considerando i soli costi diretti e di 247 €/pz/anno inserendo anche quelli indiretti.

Considerando che il differenziale di costo tra le due opzioni terapeutiche dipende dalla titolazione, il modello ha inoltre valutato la correlazione tra dosaggio e vantaggio economico, come illustrato in figura 1.

Il punto di equivalenza, al di sotto del quale il costo della basal-bolus è addirittura maggiore di quello

Tabella 4 | Ipoglicemie: incidenza e costi*.

Drug	Ipoglicemie Incidenza		Costi diretti per evento		Costi indiretti per evento		Costi annui diretti		Costi annui indiretti	
	moderate	severe	moderate	severe	moderate	severe	moderate	severe	moderate	severe
Metformina 1000	1.00%	0.00%	€ 26.00	€ 1.911,00	€37.00	€ 1,110.60	€0.26	€0.00	€0.37	€0.00
IDegLira	0.00%	0.00%	€26.00	€1,911.00	€37.00	€1,110.60	€1.12	€29.54	€1.60	17.17
Glargine	16,50%	5,90%	€26.00	€1,911.00	€37.00	€1,110.60	€4.29	€112.75	€6.11	€65.53
Aspart	16,50%	5,90%	€26.00	€1,911.00	€37.00	€1,110.60	€4.29	€112.75	€6.11	€65.53
Glargine+Aspart	16,50%	5,90%	€26.00	€1,911.00	€37.00	€1,110.60	€8.58	€225.50	€12.21	€131.05

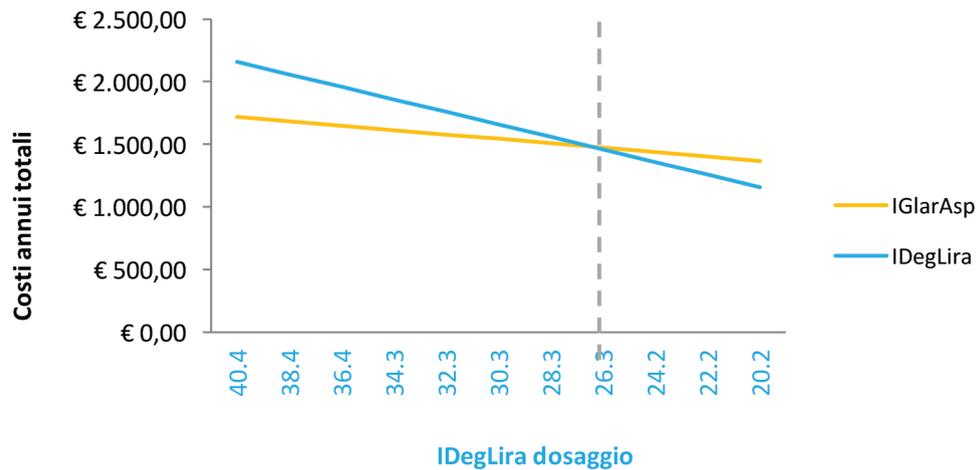
* per paziente/anno

Tabella 5 | Costi annui totali: IDegLira vs basal-bolus (Glar-Asp).

Farmaco	U insulina die	Costo farmaco	Aghi	Automonitor.	Costi ipoglicemie		Costo farmaci anti-pertensivi	Costi totali
					diretti	indiretti		
IDegLira	40.4	€1,995.61	€27.70	€132.68	€30.66	€18.77	€48.77	€2,156.66
Glargine + Aspart	84.1	€698.76	€110,74	€568.62	€234.08	€143.26		€1,755.46

Tabella 6 | Costi annui totali: IDegLira vs basal-bolus (Glar-Asp) scenario con dosi ridotte.

Farmaco	U insulina die	Costo farmaco	Aghi	Automonitor.	Costi ipoglicemie		Costo farmaci anti-pertensivi	Costi totali
					diretti	indiretti		
Reduced doses scenario								
IDegLira	20.2	€997.81	€27,70	€ 132.68	€ 30.66	€ 18.77	-€48.77	€ 1,158.85
Glargine + Aspart	84.1	€698.76	€110,74	€568.62	€234.08	€143.26		€1,406.08

**Figura 1** | Correlazione tra dosaggio e costo totale annuo.

di IDegLira, si raggiunge a 26,7 dosi unitarie/die di quest'ultima, corrispondenti a 55,6 U/die di Glar+Asp secondo il rapporto evidenziato dal DUAL VII. Al di sopra di tale dosaggio, il maggior costo di IDegLira (che rimane comunque trascurabile fino a 30 dosi unitarie/die) rappresenta il prezzo da pagare per gli innegabili benefici apportati alla qualità della vita (ipoglicemie e peso) e, non ultimo man mano che ci si avvicina alle 50 dosi unitarie/die e quindi al dosaggio di 1.8 mg di Liraglutide, dalla riduzione del rischio cardiovascolare.

L'analisi ha infine valutato l'impatto economico della distribuzione "per conto" applicata da diverse regioni, delle quali è stato scelto un campione, applicando rimborso per confezione riconosciuto alle farmacie per

il numero di confezioni annue consumate dal singolo paziente (Tabella 7). Il costo aggiuntivo annuo per la distribuzione "per conto" (calcolando la dose media impiegata per i diversi farmaci e ottenuto un consumo di circa 10 confezioni/pz/anno) varia dai 35.4 € dell'Emilia Romagna agli 88 € della Lombardia.⁽⁸⁾

Applicando questi costi addizionali, il costo della basal-bolus incrementa per la distribuzione "per conto" della Glargine, rimanendo in distribuzione diretta Aspart e IDeglira, per cui il vantaggio della basal-bolus verso IDegLira ai dosaggi massimali si attesta per la regione Lombardia a 313,2 €/paz/anno. Dunque, benché IDegLira risulti più onerosa di uno schema basal-bolus riferendoci unicamente al costo del farmaco, l'impiego di un modello di minimiz-

Tabella 7 | Costi distribuzione "per conto" in 5 regioni.

Regione	Costo medio di distribuzione per confezione	Confezioni per anno	Costo annuo
Emilia Romagna	€ 3.54	10	€ 35.40
Liguria	€ 4.29	10	€ 42.90
Puglia	€ 6.35	10	€ 63.50
Campania	€ 6.75	10	€ 67.50
Lombardia	€ 8.80	10	€ 88.00

zazione dei costi che prenda in considerazione i soli benefici derivanti dalla riduzione degli eventi ipoglicemici e i costi di trattamento aggiuntivi (automonitoraggio e aghi) dimostra una notevole riduzione nel gap dei costi, anche al dosaggio massimale impiegato nello studio di titolazione treat-to-target DUAL VII. Lo sviluppo di una analisi aggiuntiva che correla il dosaggio effettivamente impiegato nella pratica clinica con i costi del trattamento ha dimostrato che IDegLira risulta isocosto con la basal-bolus al dosaggio di 26,7 U/die (34% di riduzione rispetto al dosaggio massimo raggiunto nello studio), che corrispondono a circa 55 U/die di basalbolus. Ai dosaggi raggiunti nello studio DUAL VII il costo annuo di IDegLira risulta maggior di 439 €/paz/anno rispetto alla basal-bolus, e genera invece un vantaggio di 209 €/paz/anno a 20,2 U/die (50% del dosaggio espresso dallo studio, che corrisponde a circa 40 U/die con la basal-bolus, che a sua volta rappresenta un dosaggio non lontano dalla media della real-life. Indipendentemente dal dosaggio, in conseguenza dei benefici su peso e della notevole riduzione dell'incidenza di ipoglicemie il numero di pazienti che nello studio DUAL VII hanno raggiunto l'endpoint composito triplo di glicata < 7%, assenza di ipoglicemie e di aumento ponderale è risultato significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con basal-bolus suggerendo pertanto che il trattamento presenti un vantaggio aggiuntivo sulla qualità della vita dei pazienti. Pur non essendo possibile estrapolare una misurazione in termini di QALY dalla analisi di minimizzazione dei costi, le analisi di costo efficacia riportate in letteratura hanno dimostrato che i benefici in termini di qualità di vita apportati da IDegLira sono costo-efficaci.^(9,10) Combinando quindi gli esiti dello studio DUAL VII con la pratica clinica il vantaggio dell'impiego di IDegLira risulta più evidente, anche se non sono stati volutamente considerati i vantaggi espressi dai costi intangibili, quali il miglioramento della qualità di vita, il vantaggio sul peso e la ridotta preoccupazione per le ipoglicemie, tutti elementi che giustificerebbero il costo anche di dosaggi massimali. In conclusione, utilizzando gli outcomes clinici dello studio DUAL VII, IDegLira rappresenta una interessan-

te alternativa al trattamento con schema basal-bolus anche dal punto di vista farmaco-economico. Essa risponde anche a significativi "unmet needs" dei pazienti diabetici tipo 2 non a target con sola insulina basale che richiedono intensificazione e rappresenta un buon investimento dal punto di vista del SSN. Studi "real life" e dati sulla qualità della vita potrebbero essere di ulteriore aiuto ai decisori nella corretta allocazione delle risorse economiche per il trattamento insulinico sostitutivo.

Bibliografia

1. Nauck M, Frid A, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year result from the LEAD-2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15:204-12, 2013.
2. Lingvay I, Manghi FP. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315-9:898-907, 2016.
3. Billings LK., Doshi A, et Al. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes: DUAL VII trial. *Diabetologia* 796, 2017.
4. Khunti K, Caputo S, Damci T, et al. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab* 14:1129-36, 2017.
5. Abrahamson MJ, Peters A. Intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes.
6. Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes in Sweden. *Value in Health* 9-3:193-98, 2006.
7. Veronese G, Marchesini G, et al. Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycaemia. *Nutr Met & CV Dis* 26:345-51, 2016.
8. La distribuzione per conto alla luce del nuovo assetto di governance farmaceutica 2017. *Clinico economics italian articles on outcome resources*. 12:127-50, 2017.
9. Psota M, Psenkova MB, Racekova N et al. Cost-effectiveness analysis of IDegLira versus basal-bolus insulin for patients with type 2 diabetes in the Slovak health system. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 9:749-762, 2017.
10. Kvapil M, Prázný M, Holik P et al. Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Insulin Intensification Regimens for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes in the Czech Republic. *Diabetes Ther* 8:1331-134, 2017.

Il fallimento da Basal Oral Therapy (BOT) in Italia: dati real life dagli Annali AMD

The failure of Basal Oral Therapy (BOT) in Italy: real life data from the AMD Annals

P. Ponzani¹

¹ SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Asl 3 "Genovese".

Corresponding author: paola.ponzani@asl3.liguria.it

Il raggiungimento degli obiettivi metabolici definiti dalle diverse linee guida internazionali e dagli Standard Italiani è difficile da realizzare nella pratica clinica, come testimoniano anche i dati provenienti dagli Annali AMD. Questo è dovuto ad una moltitudine di fattori sia dipendenti dalla naturale storia clinica del diabete di tipo 2, caratterizzata da un progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare, sia legati all'inerzia terapeutica purtroppo ancora abbastanza frequente nella realtà clinica, sia dipendenti dalla complessità della gestione di una malattia cronica come il diabete in cui il coinvolgimento attivo del paziente e la sua aderenza giocano un ruolo essenziale nel raggiungimento dei target.

In questi ultimi anni, come si evidenzia dal confronto dei dati che emergono dagli Annali 2012 e dalla recente pubblicazione degli Annali 2018, il raggiungimento degli obiettivi si verifica in una percentuale superiore di soggetti, grazie ad un numero sempre maggiore di armi e strategie terapeutiche a disposizione del diabetologo, ma la strada da percorrere è ancora lunga^(1,2)

Nel 2011 i soggetti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) e HbA1c inferiore al 7% erano solo il 43.8%, nel 2016 (dati pubblicati negli Annali 2018) la percentuale è salita al 50.9%, mentre la percentuale di soggetti con diabete tipo 2 e HbA1c superiore all'8% è scesa dal 27.2% al 19.8%. Questi dati testimoniano sicuramente un miglioramento dell'assistenza diabetologica e dei risultati raggiunti sul compenso glicometabolico, ma nello stesso tempo evidenziano come un paziente su 5 con DMT2 sia ancora francamente scompensato.

Negli anni l'utilizzo dell'insulina basale è aumentato, difatti dal 2011 al 2016 la percentuale dei pazienti che erano in trattamento è passata dal 19.6% al 29.4%. Questo dato, nonostante i nuovi trattamenti introdotti nella terapia del DMT2, presuppone una minore inerzia terapeutica.

Tra i pazienti in terapia insulinica circa un terzo sono in schema basal-bolus, un terzo in sola terapia insulinica basale ed il 20% in terapia basal-plus⁽³⁾.

Un altro indicatore che testimonia un miglioramento nei risultati raggiunti e una maggiore tempestività nel ricorso all'insulina è la percentuale di soggetti non trattati con insulina nonostante un valore di HbA1c superiore al 9%: dal 40.5% del 2011 siamo passati al 27.5%. La variabilità tra i diversi centri diabetologici è tuttavia forte (circa dal 10% al 40%), a testimonianza di una non uniformità di atteggiamento della classe diabetologica nei confronti dell'avvio della terapia insulinica.

Questo è sicuramente un momento critico nella gestione della patologia diabetica, non solo per gli aspetti clinici ma soprattutto per le profonde implicazioni psicologiche che comporta e che riguardano sia il medico sia il pazien-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation P. Ponzani (2019). Il fallimento da Basal Oral Therapy (BOT) in Italia: dati real life dagli Annali AMD. JAMD Vol. 22/4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Ponzani. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

te. La paura delle ipoglicemie e dell'aumento di peso da una parte e il timore di una terapia iniettiva dall'altra condizionano sia le scelte del medico, giustificando spesso un ritardo nell'avvio o nell'intensificazione della terapia insulinica, sia le difficoltà del paziente nell'accettare questo cambio terapeutico spesso avvertito come una sconfitta, un fallimento personale, un ostacolo alla vita sociale ed un peso, sia per la necessità di un autocontrollo molto più intenso e frequente sia per la difficoltà nel gestire le variazioni del dosaggio insulinico. Tutti questi aspetti si riflettono negativamente sul compenso metabolico e sulla qualità di vita dei pazienti e giustificano, anche se solo in parte, il ritardo e l'inerzia nell'intensificazione della terapia.

Se focalizziamo la nostra attenzione sui pazienti insulino-trattati, nel 2011 il 25.7% dei soggetti aveva una HbA1c superiore al 9%: un soggetto su 4 era quindi francamente scompensato nonostante la terapia insulinica. Questo dato sottolinea pienamente il timore a intensificare il trattamento. Nel 2016 il dato è migliorato e si è ridotta anche la variabilità fra i centri, sia per una più bassa inerzia clinica sia per l'utilizzo di nuove strategie terapeutiche; tuttavia, ancora il 18.5% di pazienti in terapia insulinica non solo non è a target, ma è francamente scompensato. Un'ulteriore osservazione di *real life* a sostegno del ritardo con cui si effettua una intensificazione della terapia emerge da una monografia degli Annali 2012 che ha analizzato i cambi terapeutici⁽⁴⁾: l'avvio di insulina basale viene effettuato con una HbA1c media di 8.9% (il 68.6% dei pazienti aveva una HbA1c >8%) e nonostante la terapia insulinica basale l'80% dei pazienti non raggiunge il target (anche se non erano ancora disponibili le nuove insuline basali). L'intensificazione del trattamento con altro farmaco o insulina rapida viene effettuato con un valore medio di HbA1c di 8.8%; più del 50% dei pazienti presentava valori superiori all'8% già nei due anni precedenti il cambio, a testimonianza di un atteggiamento molto poco interventista. Circa il 45% dei pazienti continua ad essere lontano dal raggiungimento degli obiettivi anche dopo uno e due anni dall'introduzione dell'insulina rapida e solo poco più del 20% è a target. Questi ultimi dati si riferiscono ad un periodo in cui le incretine erano da poco comparse sul mercato e non erano ancora disponibili gli inibitori dell'SGLT-2; tuttavia, l'utilizzo ancora molto basso di queste classi di farmaci che emerge dagli ultimi Annali rende ancora attuali queste considerazioni sulla grande difficoltà di raggiungere gli obiettivi glicometabolici nonostante la terapia insulinica, non tanto per limiti intrinseci a questa potente arma terapeutica, ma piuttosto per tutta una serie di fattori già accennati, correlati al timore degli effetti collaterali (ipoglicemie e aumento di peso), alle resistenze del paziente e del medico ad adottare schemi più complessi, gravati

da un maggior impegno nell'autocontrollo e nell'attività educativa da parte del team diabetologico e da un maggiore impatto sulla qualità di vita.

Un altro aspetto che valorizza il ricorso a strategie terapeutiche differenti dallo schema basal-bolus nell'intensificazione della terapia insulinica, e in particolare il ricorso all'associazione insulina basale/analogo del GLP-1 (GLP-1 RA), è la possibilità di sfruttare gli effetti positivi dei GLP-1 RA sul rischio cardiovascolare. Anche se da tempo è nota l'importanza di un approccio multifattoriale nella gestione del DMT2, con attenzione non solo ai parametri glicemici, ma anche alla pressione e al quadro lipidico, dall'analisi dei dati degli Annali 2018, solo il 16.9% della popolazione con DMT2 raggiunge congiuntamente sia i valori raccomandati di HbA1c, che quelli di pressione arteriosa e controllo lipidico. Inoltre, il BMI è superiore a 30 nel 41.3% dei soggetti. Tutti questi elementi sottolineano la necessità di utilizzare maggiormente farmaci diabetologici dotati anche di effetti extraglicemici, efficaci sul controllo del peso corporeo e in grado di ridurre il rischio cardiovascolare.

In conclusione, nonostante il miglioramento di diversi indicatori di qualità dell'assistenza al diabete verificatosi in questi ultimi anni, una percentuale ancora considerevole di pazienti con diabete di tipo 2 già in terapia insulinica basale non raggiunge gli obiettivi desiderati, sia per una ridotta incisività della classe diabetologica nell'intensificare la terapia, sia per la resistenza, soprattutto da parte dei pazienti ma anche dei professionisti, nell'adottare schemi terapeutici più complessi per il maggior rischio di effetti collaterali e per il maggior impatto sulla qualità di vita. Per superare queste difficoltà, è oggi possibile ricorrere a nuovi regimi terapeutici, in particolare le associazioni tra insulina basale e analogo del GLP-1, in grado di minimizzare gli effetti negativi dell'insulina e semplificare la terapia, aumentando così l'accettazione e l'aderenza del paziente e le possibilità di raggiungere gli obiettivi desiderati.

Bibliografia

1. Annali AMD 2012. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia. <https://aemmedi.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf> (accesso del 26 settembre 2019).
2. Annali AMD 2018. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete in Italia. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/11/Annali_AMD-_2018_prot.pdf (accesso del 26 settembre 2019).
3. Le Monografie degli Annali AMD 2017: focus su Full Data Circle. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_AMD-x-stampa_9_2018-prot.pdf (accesso del 26 settembre 2019).
4. Le Monografie degli Annali 2012: focus su Cambiamento delle terapie nel diabete tipo 2. <https://aemmedi.it/files/ANNALI-AMD/2013/Annali%202013%20Terapie%20per%20web.pdf> (accesso del 26 settembre 2019).

Intensificazione con combinazione fissa insulina basale / GLP-1RA: un approccio paziente-centrico teso alla semplificazione del regime terapeutico

Intensification with fixed GLP-1RA/insulin combination: a patient-centric approach in a simplified therapeutic regimen

R. Guido¹

¹SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Asl 3 "Genovese".

Corresponding author: roberta.guido@asl3.liguria.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation R. Guido (2019). Intensificazione con combinazione fissa insulina basale / GLP-1RA: un approccio paziente-centrico teso alla semplificazione del regime terapeutico. JAMD Vol. 22-4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Guido. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

La compliance alla terapia farmacologica rappresenta una delle sfide più importanti della pratica clinica dal momento che il successo di qualsiasi intervento terapeutico dipende in parte dalla effettiva adesione del paziente alla terapia.

Nel 2003 l'WHO ha pubblicato una review⁽¹⁾ inerente l'adesione alla terapia a lungo termine individuando i problemi e le possibili soluzioni: in questo lavoro la compliance del paziente alla terapia farmacologica rappresenta uno dei problemi più importanti della pratica clinica, dal momento che il successo di qualsiasi intervento terapeutico dipende dalla effettiva adesione del paziente alla terapia.

La scarsa adesione al trattamento di malattie croniche è un problema mondiale di notevole dimensione e il livello di adesione alle terapie a lungo termine nei paesi sviluppati è in media del 50% mentre nei paesi in via di sviluppo è generalmente più basso.

In questa review vengono anche analizzati i fattori che riducono la compliance in relazione alle differenti patologie croniche e nella tabella sottostante vengono riportati di dati inerenti al diabete.

Una particolare attenzione deve essere rivolta ai fattori correlati alla terapia in cui tra i fattori che influenzano l'adesione alla stessa vi sono: complessità del trattamento, maggior frequenza delle dosi, politerapia e schemi terapeutici complessi (Tabella 1).

A tal proposito, tra le strategie d'intensificazione della terapia al fallimento della Basal Oral Therapy (BOT), la combinazione fissa di insulina basale e agonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1 RA) si pone come una opzione efficace che semplifica la terapia⁽²⁾.

Attualmente esistono due associazioni precostituite di insulina basale e GLP-1 RA, IDegLira, insulina Deglutec/liraglutide e IGLarixi, insulina Glargine/lixisenatide. Esse permettono di somministrare, con un'unica iniezione giornaliera, due principi attivi con differente meccanismo d'azione semplificando la terapia per il paziente e favorendo l'adesione al trattamento.

Tabella 1 | Fattori correlati alla terapia, fattori che influenzano l'adesione ai trattamenti e interventi per il miglioramento dell'adesione.

Diabete	Fattori che influenzano l'adesione ai trattamenti	Interventi per il miglioramento dell'adesione
Fattori sociali ed economici	Costi delle cure, età superiori ai 25 anni per adesione attività fisica, adolescenti più grandi per somministrazione di insulina, adolescenti più grandi (SMBG), sesso maschile per adesione alla dieta, sesso femminile per adesione attività fisica	Mobilizzazione delle organizzazioni sul territorio, assessment dei bisogni sociali, preparazione adeguata delle famiglie
Fattori legati al sistema sanitario e al team di assistenza	Scarsa relazione tra medico e paziente.	Trattamento multidisciplinare, training su adesione per gli operatori sanitari identificazione degli obiettivi di trattamento, modelli assistenziali per patologie croniche
Fattori correlati alla patologia	Depressione durata di malattia	Educazione all'uso dei farmaci
Fattori correlati alla terapia	Complessità del trattamento, maggior frequenza delle dosi, politerapia e schemi terapeutici complessi, frequenza del comportamento del self-care	Self-management da parte del paziente, semplificazione del regime terapeutico, educazione all'uso dei farmaci
Fattori correlati al paziente	Depressione, stress e problemi emotivi, bassa autostima,	Interventi comportamentali e motivazionali

Queste associazioni non possono essere considerate sostitutive delle associazioni estemporanee di insulina basale e GLP-1 RA in quanto sono somministrabili a dosi fisse e non vi è la possibilità di dosare i due principi attivi separatamente. Per tale motivo IDegLira è stato classificato dall'EMA nella categoria farmaco-terapeutica "Insuline ed analoghi per iniezione ad azione prolungata" ed in Italia è rimborsata dal SSN in pazienti adulti con diabete tipo 2 inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia con insulina basale.

IDegLira rappresenta una nuova opzione terapeutica in grado di minimizzare gli effetti negativi dell'insulina, semplificando la terapia e migliorando quindi l'accettazione e l'aderenza del paziente.

A tal proposito lo studio DUAL VII⁽³⁾, in cui la terapia con IDegLira è stata confrontata con la terapia Basal Bolus (BB), ha mostrato come l'associazione offra l'opportunità di semplificare la terapia con una sola iniezione giornaliera rispetto allo schema BB che ne prevede 4. Inoltre l'uso dell'associazione ha permesso di raggiungere i target glicemici con un dose di insulina inferiore rispetto allo schema BB, 40 dosi unitarie vs 84U con una riduzione dell'incidenza delle ipoglicemie ed una riduzione del peso corporeo di circa -1,4Kg. Questi risultati inevitabilmente ci aiutano nel migliorare la compliance del paziente.

Anche nello studio studio DUAL V⁽⁴⁾, che ha messo a confronto IDegLira con insulina Glargine adeguatamente titolata, sono stati registrati una minore inci-

denza di eventi ipoglicemici ed effetti favorevoli sul peso corporeo inoltre il dosaggio finale di insulina era notevolmente più basso con l'associazione, 41 dosi unitarie di IDegLira verso 66U di insulina basale.

In un'ottica di approccio paziente-centrico tesa alla semplificazione del regime terapeutico, i dati degli studi Dual V e Dual VII dimostrano come IDegLira sia un trattamento che offre una maggiore adesione alla terapia grazie alla riduzione del numero delle iniezioni giornaliere, sia sicuro perché grazie alla sua efficacia combinata, Insulina Basale e GLP-1, è necessario un minor fabbisogno giornaliero di insulina e sia flessibile in quanto non legato alla somministrazione dei pasti.

Inoltre, IDegLira riduce la necessità di comportamenti selfcare quali monitoraggio intensivo della glicemia capillare ciò sembra rispondere molto bene alle necessità individuate nel 2003 dall'OMS relativamente alla possibilità di migliorare la compliance del paziente alla terapia

La possibilità di semplificare la terapia del paziente diabetico Tipo2 ben sin inserisce nel progetto più ampio di approccio paziente-centrico. Secondo la definizione dell'Institute of Medicine, quando si parla di assistenza centrata sul paziente si intende parlare di "rispetto e attenzione ai bisogni, alle preferenze e ai valori del paziente" e "della garanzia che quei valori guideranno ogni decisione clinica".

Poter proporre al paziente IDegLira al posto di una terapia multi-iniettiva credo rientri appieno in

questo approccio paziente-centrico teso al superamento dell'inerzia terapeutica e delle barriere che ostacolano il raggiungimento dei target.

Bibliografia

1. World Health Organisation 2003. Adherence to long term therapies: evidence for action. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf>. (Accesso del 26 settembre 2019).
2. Liakopoulou P, Liakos A, Vasilakou D, Athanasiadou E, Bekiari E, Kazakos K, Tsapas A. Fixed ratio combinations of glucagon like peptide 1 receptor agonists with basal insulin: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 56:485-494, 2017.
3. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41:1009-1016, 2018.
4. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, Buse JB; DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:898-907, 2016.

Impatto sulla Qualità della vita dei pazienti con un nuovo approccio terapeutico di intensificazione della terapia insulinica che unisce efficacia e riduzione degli effetti indesiderati

Impact on the quality of life of a new intensifying insulin therapy: combination of efficacy and reduction of side effects

M. Battistini¹

¹SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Asl 3 "Genovese"

Corresponding author: micaela.battistini@asl3.liguria.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M. Battistini (2019). Impatto sulla Qualità della vita dei pazienti con un nuovo approccio terapeutico di intensificazione della terapia insulinica che unisce efficacia e riduzione degli effetti indesiderati. JAMD Vol. 22/4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Battistini. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

La qualità della vita viene riconosciuta universalmente come obiettivo da promuovere ed è principio fondamentale dell'assistenza sanitaria. Come vive la persona affetta da una malattia cronica? Nonostante ci sia ancora tanto da definire circa l'inserimento di questo aspetto nella pratica clinica, nel contesto delle malattie croniche, di cui il diabete rappresenta a pieno diritto l'esempio più pesante, gli interventi sanitari sono rivolti a migliorare la qualità di vita dei pazienti. Tutto questo si attua attraverso la presa in carico del malato da parte di un team multi-specialistico, il miglioramento delle cure, la riduzione delle complicanze e quindi l'allungamento della vita della persona con diabete. Come per tutte le malattie croniche, il diabete è spesso gravato da complicanze talvolta gravi, che incidono negativamente sul benessere del malato. Spesso non è soltanto la gestione complessa della patologia a rendere difficile la vita del malato ma soprattutto l'imbattersi, nel lungo cammino degli anni, nelle severe complicanze che renderanno la qualità della vita ulteriormente invalidata. Pertanto, indicatore sempre più importante è la valutazione della qualità della vita. Questo per poter avere un riscontro dei risultati dell'assistenza offerta e per promuovere sempre nuovi trattamenti più efficaci e semplici. Il diabetologo è quindi impegnato a far accettare la malattia, a lavorare affinché il paziente si faccia carico di questo lavoro condiviso e a promuovere le terapie che evitino rischi al paziente e possano migliorare la percezione di una vita "normale". La qualità di vita viene valutata attraverso questionari compilati dai pazienti e da questi risultati si può fotografare quali fattori abbiano un peso maggiore sul condizionare la vita. Le indicazioni dei pazienti che si posizionano ai primi posti sono la preoccupazione delle complicanze e il coinvolgimento nelle terapie proposte dai medici: nel 40% dei pazienti la terapia è percepita come invasione nella propria vita quotidiana, accompagnandosi a disagio. In quest'ottica, per quanto concerne il trattamento farmacologico, gli interventi sono indirizzati a proporre farmaci che riducano il rischio di ipoglicemie, che minimizzino le escursioni glicemiche e che coinvolgano in modo semplice ed efficace il paziente nella gestione della patologia. Nella storia della malattia diabetica si assiste all'intensificazione

delle terapie con l’inserimento negli anni di un numero sempre maggiore di farmaci. Questo per la necessità di portare a target il compenso glicemico alla luce della tipologia del paziente che si ha davanti e della “sua” malattia. L’intensificazione della terapia può comportare un aumento degli effetti collaterali e del rischio di ipoglicemie, con conseguente importante riduzione della compliance. Tra le possibili strategie di intensificazione terapeutica da implementare al fallimento della terapia insulinica basale si possono inserire diverse classi di farmaci anti-ipeglicemizzanti. Negli ultimi venti anni sono stati compiuti progressi importanti nella cura del diabete e la novità principale è rappresentata dalla introduzione dei farmaci attivi sul sistema incretinico. Nell’ottica di ottenere una maggiore aderenza alla terapia si è arrivati alle somministrazioni settimanali e si lavora per quelle mensili. Nel tentativo di ottimizzare ulteriormente l’adesione si propongono terapie in cui si sfruttano più farmaci nella stessa formulazione andando a raccogliere tutti gli effetti positivi in termini di adesione, sicurezza, efficacia e semplicità. I risultati dell’esteso programma registrativo di IDegLira, il programma Dual^(1,2), hanno documentato che IDegLira è efficace e sicuro ed il suo impiego è vantaggioso sia in pazienti non più controllati dalla terapia orale sia in pazienti non più adeguatamente controllati dalla terapia con insulina basale. Negli studi condotti su pazienti affetti da diabete tipo 2 non controllati da terapia orale ed insulina basale, l’inserimento di terapia insulinica multi iniettiva si associava a incremento del peso e del rischio di ipoglicemie, con susseguente minor compliance e perdita di aderenza della terapia nei mesi. Esiste quindi un concreto bisogno di utilizzare le strategie che

consentano di ottimizzare il controllo glicemico attraverso l’implementazione di regimi terapeutici semplici, gravati il meno possibile dal rischio di ipoglicemia e che non siano associati ad un marcato incremento di peso. La valutazione dei pazienti avviati alla terapia che prevede la combinazione fissa IDegLira offre tutti questi risultati, dimostrandosi efficace e sicura. Diversi studi clinici hanno valutato questa terapia di associazione e molti di questi, sintetizzati in un’importante metanalisi pubblicata su Lancet⁽³⁾, hanno confermato il miglior controllo metabolico, la riduzione del peso corporeo e la riduzione del rischio di ipoglicemie. Se dal punto di vista clinico i dati hanno confermato il valore della scelta di queste combinazioni, vi sono ancora dati limitati sui benefici a breve termine sulla qualità di vita legata alla salute derivata dall’utilizzo di questi farmaci. Uno studio di time-trade-off (TTO)⁽⁴⁾ ha indagato sul breve termine l’impatto sulla qualità di vita di tre diversi aspetti della gestione del diabete: modifica dei livelli di HbA1c, variazioni del peso corporeo e complessità del regime di trattamento. Lo studio progettato in tre fasi prevedeva interviste effettuate a persone con diabete tipo 2 nel Regno Unito e in Danimarca.

Per il cambiamento del fattore HbA1C sono stati individuati due stati di salute:

- 1) diabete non ben compensato (HbA1C media 11.6%) e
- 2) diabete ben compensato (HbA1C media 7.4%) (Tabella 1).

Nello studio DUAL V IDegLira ha dimostrato una riduzione della HbA1c di 1.81% vs 1.13% Insulina Glargine (Figura 1) raggiungendo a fine studio un valore di HbA1c rispettivamente di 6.6% e 7.1%.

Tabella 1 | Aspetti metabolici (HbA1C) e stati di salute.

Diabete ben controllato	Diabete non ben controllato
Immagina di avere il diabete come descritto.	Immagina di avere il diabete come descritto.
Immagina di riuscire a mantenere il tuo piano di trattamento. Il medico ti ha detto che la tua glicemia media è il bersaglio.	Tuttavia, da qualche tempo hai avuto problemi a seguire il tuo piano di trattamento. Il medico ti ha detto che la glicemia media è più alta di quanto dovrebbe essere.
<p>Come conseguenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raramente senti sete eccessiva e raramente devi urinare più spesso, né durante il giorno né durante la notte. • Raramente bevi molto. • Un problema minore per te è sentirti spaventato e depresso pensando di vivere con il diabete. • Mantenere la glicemia a un buon livello richiede una costante attenzione al proprio stile di vita. 	<p>Come conseguenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A volte senti sete eccessiva e devi urinare più spesso, sia di giorno che di notte. • A volte bevi anche molto. • A volte ti senti stanco e senza energia. • Un problema per te è sentirti spaventato e depresso pensando di vivere con il diabete. • Desideri che la tua glicemia media sia più bassa, ma richiederebbe diversi cambiamenti nello stile di vita e non vuoi che il diabete controlli la tua vita.
Immagina come sarebbe vivere con il diabete ogni giorno per il resto della tua vita.	Immagina come sarebbe vivere con il diabete ogni giorno per il resto della tua vita.

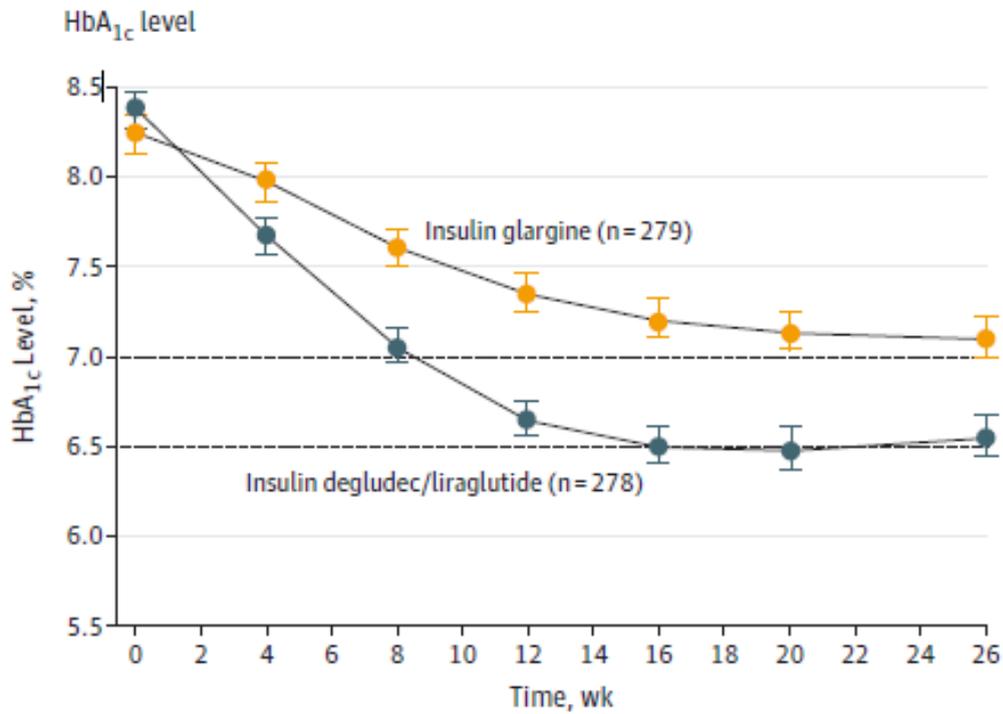


Figura 1 | Diminuzione della HbA_{1c} nello studio DUAL V nelle 26 settimane.

Per il cambiamento del peso corporeo sono stati identificati stati di salute con differenti guadagni o perdite di peso: guadagno di 5 kg, guadagno di 2 kg, perdita di 5 kg e perdita di 2 kg. La tabella 2 descrive

gli stati di salute relativi ai diversi cambiamenti nel peso corporeo.

Le figure 2 e 3, tratte dagli studi DUAL V e DUAL VII rispettivamente, mostrano la differenza di variazi-

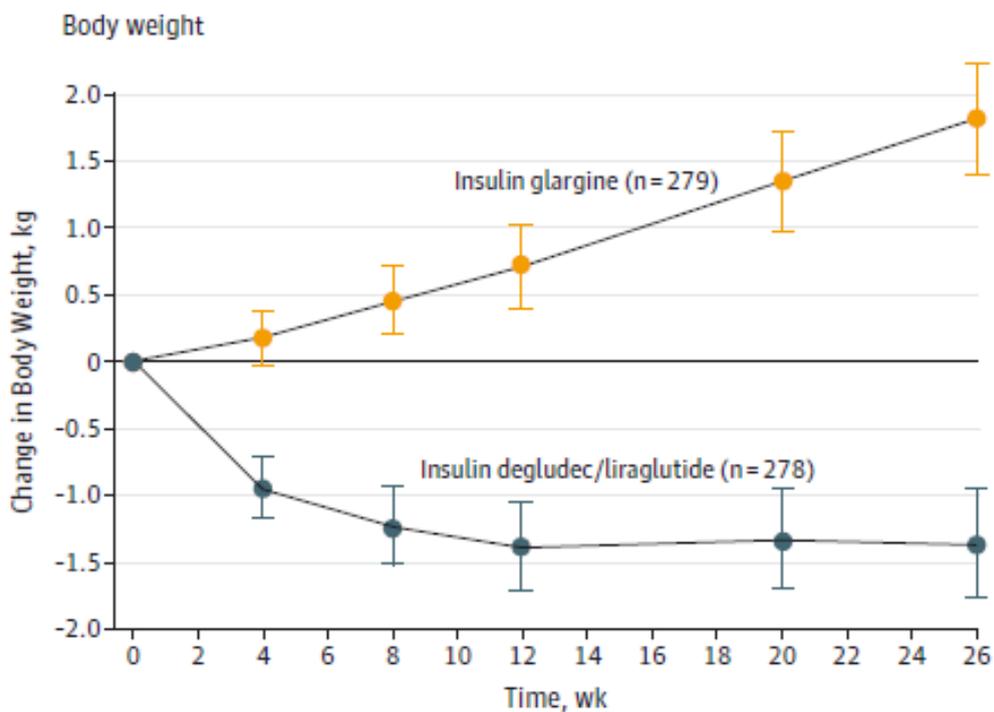


Figura 2 | Variazione di peso corporeo nello studio DUAL V.

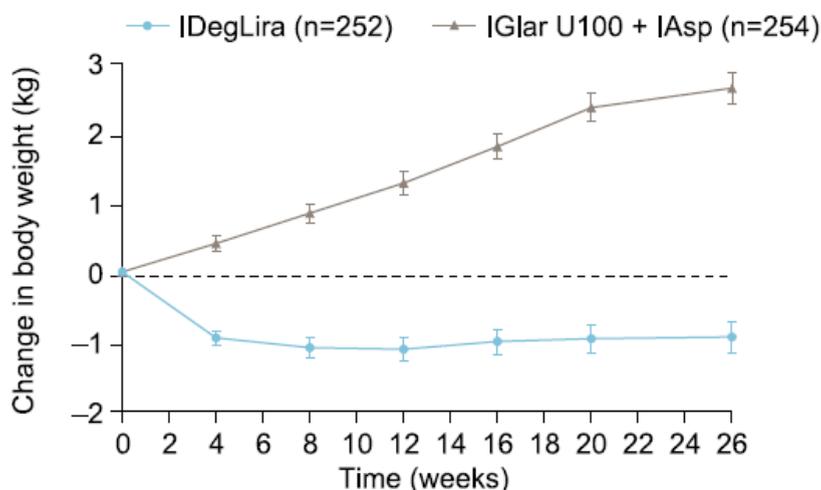


Figura 3 | Variazione di peso corporeo nello studio DUAL VII.

one di peso corporeo tra i due bracci di trattamento rispetto al basale di ciascun studio (IDegLira versus insulina Glargine U100 nello studio DUAL V; IDegLira versus basal-bolus nello studio DUAL VII) mettendo in evidenza una differenza statisticamente significativa di -3.2 kg ($p < 0.001$) e -3.6 kg ($p < 0.0001$) a favore di IDegLira rispettivamente nei due studi.

Per il cambiamento nel regime di insulina sono stati sviluppati stati di salute in base alla necessità di una pianificazione giornaliera di tempi di iniezione, di aggiustamento della dose o monitoraggio delle calorie assunte (la copertura insulinica giornaliera avveniva con una iniezione al giorno, due volte al giorno sino a quattro volte al giorno con la conseguente pianificazione dei dosaggi) (Tabella 2).

Nello studio Dual VII gli effetti positivi sul compenso glicometabolico si sono ottenuti con una sola iniezione giornaliera rispetto al braccio basal bolus che effettuava 4 somministrazioni di insulina die (Tabella 3). La variazione di HbA1C sino a 2 punti percentuali (maggiore in chi partiva con una HbA1c media $> 11.6\%$), il vantaggio del minor numero di autocontrolli per la determinazione della glicemia capillare, la riduzione di peso (con una differenza media di almeno 3 kg che esprime benessere fisico, psichico e sociale) nel gruppo dei pazienti in terapia con IDegLira hanno avuto un impatto positivo sulla qualità di vita nella persona con diabete. Pertanto, questi miglioramenti nel vivere quotidiano in aggiunta all'effetto conseguente sullo sviluppo delle complicanze sul diabete a lungo termine

Tabella 2 | Aspetti ponderali e stati di salute.

Stato di salute	Descrizione
Incremento di 5 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Il medico modifica i farmaci e guadagni 5 kg senza cambiare stile di vita. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.
Incremento di 2 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Il medico modifica i farmaci e guadagni 2 kg senza cambiare stile di vita. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.
Perdita di 2 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Il medico modifica i farmaci e perdi 2 kg senza cambiare il proprio stile di vita. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.
Perdita di 5 kg	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Il medico modifica i farmaci e perdi 5 kg senza cambiare il proprio stile di vita. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.

Tabella 3 | Posologia.

Stato di salute	Descrizione
Iniezione due volte al giorno inclusa la pianificazione	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Per controllare il livello di zucchero nel sangue, è necessario sottoporsi a due iniezioni di insulina ogni giorno usando due penne diverse. Una iniezione deve essere presa al mattino. L'altro dovrebbe essere preso in relazione a un pasto abbondante. • La seconda dose di insulina deve adattarsi al tipo e alle dimensioni dei pasti nonché al livello di attività. Pertanto, è necessario pianificare o di consumare all'incirca lo stesso tipo e la stessa quantità di pasti o solo le dosi di insulina ogni giorno. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita..
Iniezione quattro volte al giorno inclusa la pianificazione	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Per controllare il livello di zucchero nel sangue, è necessario sottoporsi a quattro iniezioni di insulina ogni giorno usando due penne diverse. • Una iniezione deve essere presa indipendentemente dai pasti ogni giorno alla stessa ora. Usando l'altra penna ti fai iniezioni di insulina con ciascuno dei tuoi 3 pasti più grandi durante il giorno (colazione, pranzo e cena). • Queste tre dosi di insulina devono adattarsi al tipo e alle dimensioni dei pasti nonché al livello di attività. Pertanto, è necessario pianificare di consumare all'incirca lo stesso tipo e la stessa quantità di pasti o di adeguare le dosi di insulina di conseguenza. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita.
Una iniezione al giorno	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Per controllare il livello di zucchero nel sangue, è necessario sottoporsi a un'iniezione di insulina ogni giorno. • L'iniezione deve essere effettuata approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita
Iniezione due volte al giorno	<ul style="list-style-type: none"> • Immagina di avere un diabete ben controllato come descritto. • Per controllare il livello di zucchero nel sangue, è necessario sottoporsi a due iniezioni ogni giorno usando due penne diverse (una delle quali è l'insulina). • Entrambe le iniezioni devono essere assunte approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. • Immagina come sarebbe vivere così ogni giorno per il resto della tua vita..

suggeriscono che un trattamento che ha un regime semplice con minor numero di iniezioni e necessità di una minore pianificazione, semplificando la terapia, debba essere proposto al paziente non appena il compenso non sia a target, superando inerzia terapeutica e barriere del malato.

Bibliografia

1. Lingvay I, Pérez Manghi F, Garcia-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, Buse JB; DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:898-907, 2016.

2. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41:1009-1016, 2018.

3. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakara G. Glucagon-like-peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 384: 2228-2234, 2014.

4. M. Riddestrale, L.M. Evans, H.H. Jensen, M. Bogelund, M.M. Jensen, A. Ericsson and J. Jendle. Estimating the impact of changes in HBA1C, body weight and insulin injection regimen on health related quality-of-life: a time trade off study. *Health and Quality of Life Outcomes* 14:13 DOI 10.1186/s 12955-016-0411-0, 2016.

Efficacia della combinazione fissa IDegLira verso altre strategie di intensificazione: gli studi DUAL V e DUAL VII

Effectiveness of IDegLira fixed combination vs other intensification strategies: DUAL V and DUAL VII studies

M. Talco¹

¹SSD endocrinologia, diabetologia e malattie metaboliche, Asl 3 genovese.

Corresponding author: miryam.talco@asl3.liguria.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M. Talco (2019). Efficacia della combinazione fissa IDegLira verso altre strategie di intensificazione: gli studi DUAL V e DUAL VII. JAMD Vol. 22/4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received, October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Talco. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Obiettivo principale del diabetologo è da sempre stato quello di far raggiungere ai pazienti un buon compenso glicemico. Tale compito è diventato più semplice negli ultimi anni, grazie alla presenza di farmaci innovativi, in grado di essere efficaci, favorire il calo ponderale ed esporre il paziente ad un basso rischio ipoglicemico, senza rendere il regime terapeutico troppo complesso. Ciononostante, ancora un discreto numero di pazienti con diabete mellito di tipo 2 necessita dell'avvio di terapia insulinica basale per ottenere un ottimale compenso metabolico. Alcuni studi hanno però evidenziato come meno di un terzo dei soggetti trattati con insulina basale riesca, nel tempo, a raggiungere i target terapeutici consigliati.

Nei pazienti in terapia con insulina basale ed ipoglicemizanti orali, tra le opzioni disponibili per l'intensificazione della terapia vi è la possibilità di aggiungere un agonista recettoriale del GLP-1, in alternativa ad un eventuale potenziamento dell'insulina basale stessa o all'avvio di terapia insulinica basal-bolus, correlati, come è noto, ad un aumento del rischio di ipoglicemie, anche severe. Le evidenze della letteratura a sostegno dei vantaggi di questa associazione sono ormai solide, a tal punto che questo regime terapeutico è entrato di diritto in tutte le nuove linee guida^(1,2). Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) riducono infatti sia la glicemia a digiuno che post-prandiale, potenziando la secrezione insulinica e riducendo quella di glucagone, con un meccanismo d'azione glucosio-dipendente e, di conseguenza, con basso rischio ipoglicemico, agendo quindi in modo complementare alla terapia insulinica⁽³⁾. Inoltre, l'inibizione dell'appetito indotta dai GLP-1RA, con conseguente calo ponderale, andrebbe a contrastare la tendenza all'aumento di peso che, come è noto, si verifica in corso di trattamento con insulina. Esistono già formulazioni in cui i due farmaci sono combinati in proporzione fissa nella stessa soluzione, come ad esempio IDegLira (insulina Degludec + Liraglutide), che permettono di effettuare la terapia con una sola iniezione al giorno, facilitando quindi anche l'aderenza dei pazienti al trattamento. Tale terapia di associazione non deve tuttavia essere intesa come una semplice unione dei due farmaci, bensì come una nuova strategia terapeutica, quando si renda necessaria un'intensificazione e semplificazione della terapia.

È utile anche richiamare l'attenzione sul fatto che relativamente all'insulina Degludec e Liraglutide sono presenti dati scientifici che testimoniano la sicurezza cardiovascolare grazie ai CVOT Leader e Devote^(4,5).

L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono state testate in un programma di trial clinici denominato DUAL (Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in type 2 Diabetes) effettuati su pazienti con diabete mellito tipo 2 non controllato con ipoglicemizzanti orali (DUAL I, IV, VI e IX), GLP-1RA (DUAL III), insulina basale (DUAL II e V) o basal-bolus (DUAL VII).

Di particolare interesse in merito alla terapia di intensificazione al fallimento della Basal Oral Therapy sono pertanto gli studi DUAL V e DUAL VII.

Lo studio clinico DUAL V, multicentrico, randomizzato, di fase 3, ha avuto come obiettivo primario quello di dimostrare la non inferiorità di IDegLira, in termini di variazione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c), rispetto alla titolazione di insulina Glargine (U 100), in 557 pazienti con diabete di tipo 2, non controllato in corso di terapia con Glargine e metformina⁽⁶⁾. Come endpoint secondari sono stati inoltre valutati la variazione di peso e il numero di ipoglicemie durante le 26 settimane di trattamento. I risultati emersi da questo studio hanno dimostrato la non inferiorità di IDegLira, evidenziando una maggior riduzione del valore medio di HbA1c (-1.81% versus -1.13% ETD -0.59% $p < 0.001$) nei soggetti in terapia con IDegLira, rispetto a quelli trattati con insulina Glargine, entrambe in associazione con metformina. Oltre a ciò, molti più pazienti

trattati con IDegLira rispetto a quelli in trattamento con Insulina Glargine hanno raggiunto i target di HbA1c $< 7\%$ (71.6% vs 47% $p < 0.001$) ed HbA1c $< 6.5\%$ (55.4% vs 30.8% $p < 0.001$). Questi risultati sono stati raggiunti con un dosaggio inferiore di insulina e soprattutto senza prendere peso o incorrere in frequenti ipoglicemie. Nei soggetti che hanno assunto IDegLira il tasso di ipoglicemie confermate è risultato significativamente inferiore rispetto ai pazienti in terapia con insulina Glargine (2.23 contro 5.05 eventi per paziente/anno. ERR 0.43 [95% CI, 0.30 to 0.61], $P < .001$) (Figura 1). Inoltre, la percentuale dei pazienti che ha raggiunto l'endpoint composito, HbA1c $< 7\%$ in assenza di Ipoglicemie e senza incremento di peso corporeo è stata maggiore nel braccio di trattamento con IDegLira rispetto all'insulina Glargine 38.7% vs 12.2% $p < 0.001$ (odds ratio IDegLira/IGlar 5.53) (Figure 1, 2).

Lo studio DUAL VII invece ha confrontato IDegLira con la terapia insulinica basal-bolus ed è stato condotto su 506 pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina e insulina Glargine⁽⁷⁾. I soggetti sono stati suddivisi in due bracci, uno trattato con metformina e IDegLira, l'altro con metformina, insulina Glargine e insulina Aspart ai pasti.

Dopo 26 settimane, nei due gruppi la riduzione dell'HbA1c è stata simile (da 8.2% a 6.7%), così come la percentuale di soggetti che ha raggiunto il target di HbA1c $< 7\%$ (66% in IDegLira e 67% in basal-bolus), confermando dunque la non inferiorità di IDegLira rispetto alla terapia basal-bolus (Figura 3).

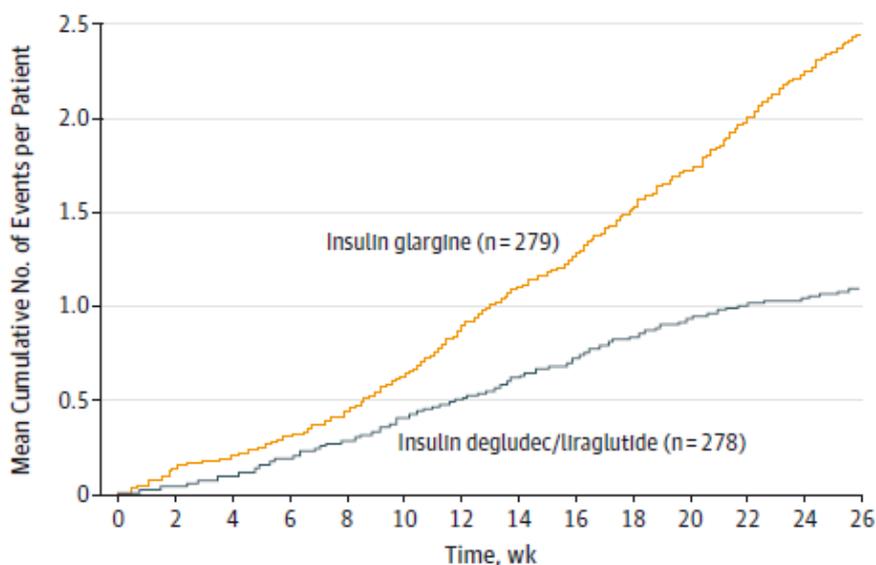


Figura 1 | Eventi ipoglicemici sintomatici gravi o confermati da livelli di glucosio plasmatico nello studio DUAL V.

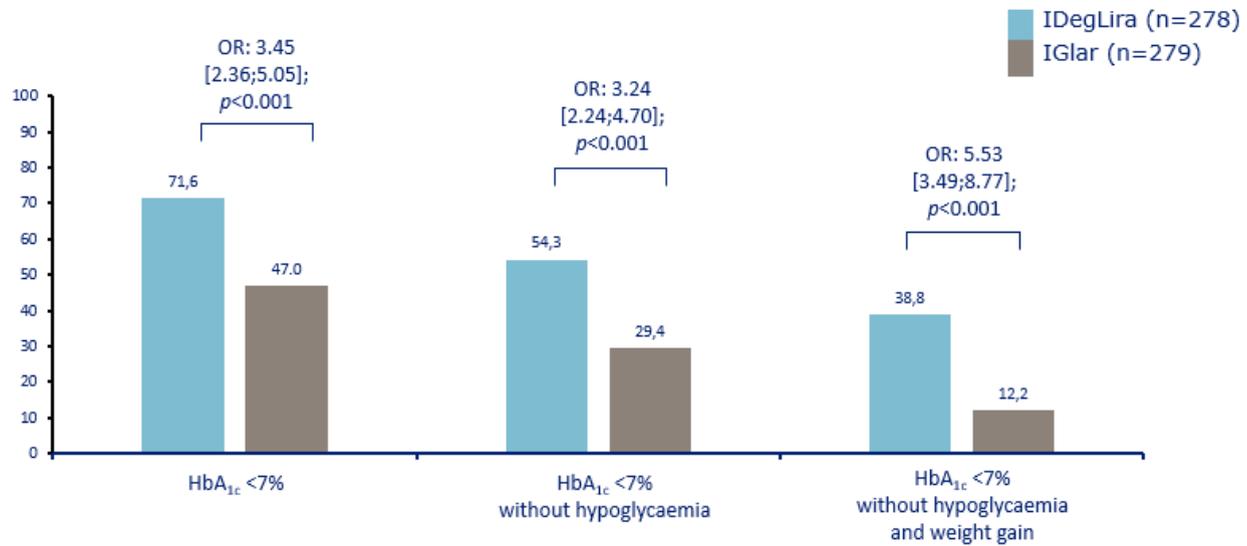


Figura 2 | Pazienti ai target terapeutici nello studio DUAL V.

Nel gruppo trattato con IDegLira si sono verificate meno ipoglicemie, 19.8% di soggetti con ipoglicemie gravi o sintomatiche confermate vs 52.6% nel braccio basal-bolus; 1.07 contro 8.17 episodi per paziente/anno che corrisponde ad un tasso di eventi ipoglicemici inferiore dell'89% per IDegLira rispetto al basal bolus (ERR 0.11 [95% CI 0.08, 0.17], $p < 0.0001$) (Figura 3). Inoltre, la percentuale di soggetti che ha raggiunto l'endpoint composito di HbA_{1c} <7%, in assenza di ipoglicemie e senza incremento ponderale è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con IDegLira 38.2% vs basal-bolus 6.4% $p < 0.001$ (Odds ratio IDegLira/IGlar 10.39) (Figura 4). In conclusione, l'utilizzo di IDegLira si è dimostrata efficace nel migliorare il controllo glicemico e più

sicura rispetto all'insulina basale o alla terapia basal-bolus, comportando un minor rischio di ipoglicemia, un minor aumento del peso corporeo con un dosaggio totale giornaliero di insulina inferiore. Tale associazione rappresenta quindi una valida opportunità terapeutica, anche per la maggiore semplicità rispetto alla tradizionale terapia multi-iniettiva, non richiedendo né l'aumento del numero di iniezioni, né l'intensificazione dell'automonitoraggio glicemico domiciliare ed è per questo associata ad una migliore qualità di vita per il paziente. Tutto ciò permette quindi di favorire una maggior aderenza al trattamento a lungo termine e di garantire con più facilità il raggiungimento del target terapeutico prefissato.

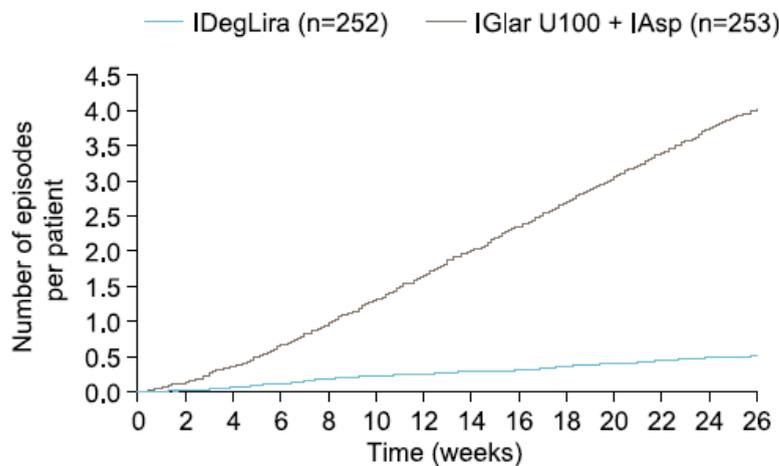


Figura 3 | Eventi ipoglicemici sintomatici gravi o confermati da livelli di glucosio plasmatico nello studio DUAL VII.

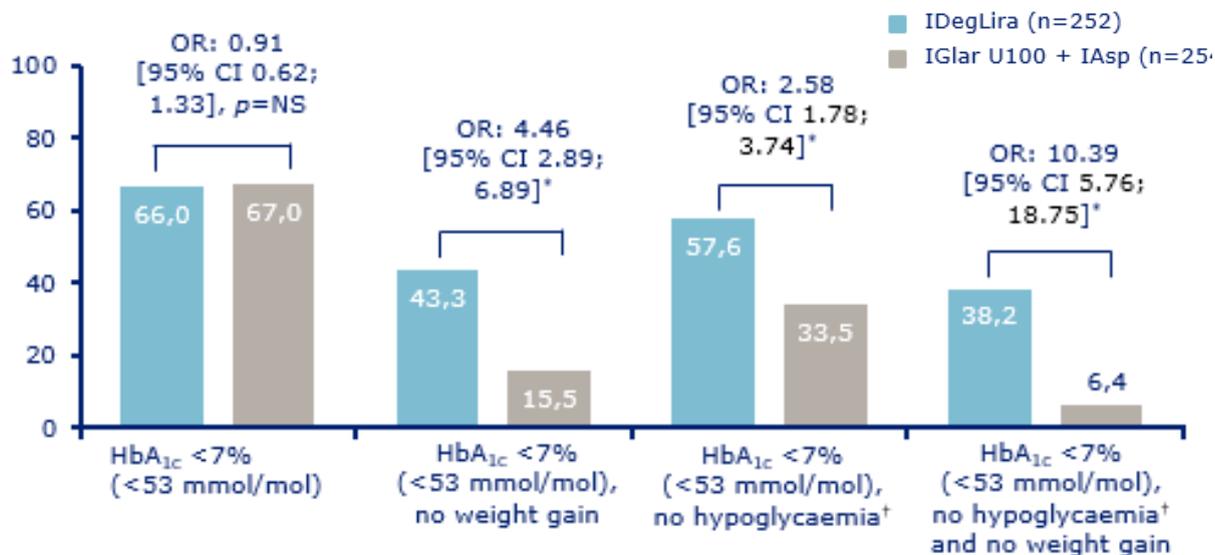


Figura 4 | Pazienti ai target terapeutici nello studio DUAL VII.

Bibliografia

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018.
2. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 41(Suppl 1):S1-2, 2018.
3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterol* 132:2131-57, 2007.
4. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:723-732. doi:10.1056/NEJMoa1615692, 2017.
5. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. *N Engl J Med*. 2017;377:723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12, 2017.
6. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, Buse JB; DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:898-907, 2016.
7. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41:1009-1016, 2018.

La QoL (Quality of Life) dei pazienti affetti da DMT2 mediante approccio terapeutico di intensificazione della terapia insulinica in combinazione fissa con GLP-1RA

Quality of life in patients with T2DM in a therapeutic approach of intensified insulin therapy by a fixed combination with GLP-1RA

M. Patrone¹

¹ Presidente AMD Liguria.

Corresponding author: Maurizio.patrone@asl3.liguria.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M. Patrone (2019). La QoL dei pazienti affetti da DMT2 mediante approccio terapeutico di intensificazione della terapia insulinica in combinazione fissa con GLP-1RA. JAMD Vol. 22/4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Patrone. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Il diabete mellito è una condizione cronica in costante e notevole espansione nei paesi cosiddetti industrializzati. L'effettivo impatto che il trattamento ha sulla vita di un paziente va oltre gli obiettivi di efficacia e sicurezza. Infatti, capire come il trattamento influenzi il benessere e la quotidianità del paziente è fondamentale per comprendere il valore di una terapia. Proporre pertanto terapie farmacologiche a impatto favorevole sulla qualità di vita e a basso rischio di effetti collaterali rappresenta una priorità nella scelta terapeutica. Obiettivo del diabetologo è quello di intensificare il trattamento per migliorare il compenso glicemico senza determinare un aumento del rischio di ipoglicemie ed un aumento ponderale che spesso peggiorano la qualità di vita del paziente oltre che incidere negativamente sulla mortalità cardiovascolare.

Tra le varie opzioni terapeutiche l'insulina viene considerata la terapia più efficace ma spesso necessita di una intensificazione con l'aggiunta di insulina rapida ai pasti con schemi più complessi che richiedono un autocontrollo più intensivo e che si associano a un aumento degli effetti collaterali: aumento di peso e degli episodi ipoglicemici. Al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici, minimizzando gli effetti collaterali, spesso si utilizzano combinazioni di più farmaci. Da quanto emerge dagli studi DUAL V⁽¹⁾ e VII⁽²⁾ l'associazione preconstituita IDegLira rappresenta una valida opzione terapeutica per i pazienti in terapia Basal oral. Nello studio Dual V in cui si confronta il trattamento con IDegLira più metformina vs l'intensificazione dell'insulina Glargine più metformina, si è dimostrata una maggiore riduzione di HbA1c -1,81% vs -1,13% (ETR-0.59%; 95% CI, -0.74% to -0.45% p < 0,001 per non inferiorità) e del peso corporeo (-1,4 kg vs +1,8 kg; ETD-3.20 kg (95% CI, -3.77 to -2.64), P < 0.001), con un tasso inferiore di episodi ipoglicemici e un minor dosaggio insulinico (41 dosi unitarie IDegLira, vs 66 U di insulina Glargine).

Nello studio DUAL VII, in cui si confrontava l'efficacia e sicurezza di IDegLira più metformina rispetto alla terapia insulina Glargine/Aspart ai pasti più metformina, è stato dimostrato come a parità

di efficacia su HbA1c (1.4% vs 1.4%), i pazienti in terapia con IDegLira presentassero una minore incidenza di ipoglicemie, una significativa riduzione di peso corporeo (IDegLira -0,9kg vs BB +2,6kg; ETD-3.6hKg [95% CI-4.2 -2.9] $P < 0.0001$), la necessità di eseguire meno somministrazioni di insulina (IDegLira 1 vs BB 4) con una dose d'insulina totale giornaliera notevolmente più bassa (IDegLira 40 dosi unitarie vs BB 84 U).

Negli studi clinici a volte viene valutata la qualità di vita dei pazienti attraverso questionari compilati dal paziente stesso. I questionari devono essere validati per garantirne la consistenza e la riproducibilità. Questo tipo di dato permette di valutare quali siano il vissuto del paziente e la sua opinione, elementi che i ricercatori non potrebbero altrimenti misurare. In considerazione dei risultati positivi di efficacia/sicurezza, del ridotto numero di iniezioni giornaliere e della riduzione di peso corporeo, lo studio Dual VII è stato integrato da un'analisi sulla qualità della vita che mirava ad indagare se IDegLira migliorasse lo stato di salute percepito dai pazienti rispetto al trattamento alla terapia insulinica basal bolus⁽³⁾. Ciò è stato effettuato attraverso la compilazione da parte dei pazienti di due questionari validati, l'SF-36 (Short Form-36 Health Survey) ed il TRIM-D (Treatment Related Impact Measure for Diabetes)⁽³⁾. I dati raccolti sono stati organizzati poi in categorie dette "domini". Il questionario Trim-D genera un punteggio totale basato sulla valutazione di cinque domini: peso del trattamento, vita quotidiana, gestione del diabete, aderenza alla cura e salute psicologica. I pazienti trattati con IDegLira hanno raggiunto un miglioramento rispetto al baseline significativamente più grande rispetto a quelli trattati con terapia basal bolus. In particolare, si

è evidenziato un miglioramento statisticamente significativo in tutti i domini.

L'SF-36 invece, è un questionario generico validato che può essere suddiviso in otto domini e due scale generali: la misura della componente fisica (PCS), che valuta la salute fisica, e quella della componente mentale (MCS), che misura la salute emotiva. I pazienti trattati con IDegLira hanno sperimentato un miglioramento significativamente maggiore nel punteggio della componente MCS rispetto ai pazienti in basal bolus, mentre non si sono riscontrate significative differenze nei punteggi della componente PCS tra i due gruppi.

In considerazione dei risultati positivi sia sulla QoL che quelli inerenti il buon compenso glicometabolico, il basso rischio di ipoglicemia, il minor impatto sul peso corporeo e la riduzione del dosaggio di insulina giornaliera, la terapia con IDegLira nei pazienti DM T2 risulta determinante nel raggiungere e mantenere una buona compliance nel lungo termine.

Bibliografia

1. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41:1009-1016, 2018.
2. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, Buse JB; DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:898-907, 2016.
3. Poster presented at the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Lisbon, Portugal, 2017.