

ARTICOLO ORIGINALE

Semaglutide e dulaglutide: comparative effectiveness analysis e disparità nel Piano Terapeutico Regionale

Semaglutide and dulaglutide: comparative effectiveness analysis and disparity in the Regional Therapeutic Plan

Giulia Basile¹, Luigi Mirarchi¹, Simona Amodeo¹, Claudia Galletta¹, Roberta Chianetta¹, Dragana Nikolic², Nicola Veronese¹, Lydia Giannitrapani¹, Maurizio Soresi¹, Anna Licata¹, Roberto Citarrella¹

1UOC Medicina Interna, Policlinico Universitario di Palermo. 2Dipartimento interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari.

Corresponding author: roberto.citarrella@unipa.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Citarrella R, Basile G, Mirarchi L, Amodeo S, Galletta C, Chianetta R, Nikolic D, Veronese N, Giannitrapani L, Soresi M, Licata A. Semaglutide e dulaglutide: comparative effectiveness analysis e disparità nel Piano Terapeutico Regionale. *JAMD* 25:105-111, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2022

Accepted July, 2022

Published July, 2022

Copyright © 2022 R. Citarrella at al. This is an open access article edited by *JAMD*, 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 Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

OBJECTIVE There is a clear discrepancy in access to new drugs in the various Italian regions. For the clinician, it is not always easy to reconcile scientific evidence and current regulations, especially when the regional ones differ from the national ones. Before the “AIFA Nota 100, an emblematic case was the Therapeutic Plan (PT) for the prescription of GLP1-RA in the Sicily region, which lasts 6 months for all molecules, except for semaglutide (4 months). Thus, our center analyzed its data with a view to comparative effectiveness to document whether the disparities of PT find practical confirmation in the clinical impact of the two most recent GLP1-RAs available.

METHODS A retrospective observational study was conducted. The data of the first 50 patients treated with semaglutide were compared with those of the first 50 patients treated with dulaglutide in the period between June and December 2021. Changes in mean HbA1c levels, fasting blood glucose (FBG) and weight after the first and second follow-up visits were then assessed, which fell, as per PT, at 6 and 12 months for dulaglutide and at 4 and 10 months for semaglutide.

RESULTS At first follow-up, HbA1c was reduced by -0.8% (95% CI -1.1; -0.5) with semaglutide and by -0.5% (95% CI -0.9; -0.2) with dulaglutide, reaching similar levels (approximately 7.5%). The reduction was significant from baseline for both drugs, in spite of the earlier evaluation with semaglutide, while comparisons between drugs did not show statistically significant differences. At the second follow-up, the reduction in HbA1c was -1% in both groups, with statistically significant differences from baseline but no difference between the groups.

Effectiveness was also documented on the reduction in FBG (up to -51 mg/dl with semaglutide and -38 mg/dl with dulaglutide) and weight (about -5 Kg with semaglutide and -3 Kg with dulaglutide) val-

ues, statistically significant within the groups at both the first and second follow-up, with more marked reductions with semaglutide than with dulaglutide, but without statistically significant differences between the groups.

CONCLUSIONS This study confirms the strategic importance of GLP1-RA in improving the clinical outcomes of subjects with uncontrolled type 2 diabetes and raises the issue of the urgent need to review access criteria for innovative drugs to ensure equity and value, especially if drugs belong to the same therapeutic class.

KEY WORDS regional health system; semaglutide; dulaglutide; effectiveness; health policy.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Si registra una evidente difformità nell'accesso ai nuovi farmaci nelle diverse regioni italiane. Per il clinico non è sempre semplice conciliare evidenze scientifiche e normative vigenti, soprattutto quando quelle regionali differiscono da quelle nazionali. Un caso emblematico è stato, prima della Nota 100 di AIFA, il Piano Terapeutico (PT) per la prescrizione dei GLP1-RA nella Regione Sicilia, che alla prima prescrizione durava 6 mesi per tutte le molecole, salvo che per semaglutide (4 mesi). Il nostro centro ha quindi analizzato i propri dati in un'ottica di comparative effectiveness per documentare se le disparità di PT trovano un riscontro pratico nell'impatto clinico dei due più recenti GLP1-RA disponibili.

DISEGNO E METODI È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo. I dati dei primi 50 pazienti trattati con semaglutide sono stati confrontati con quelli dei primi 50 pazienti trattati con dulaglutide tra giugno e dicembre 2021. Sono stati quindi valutati i cambiamenti nei livelli medi di HbA1c, glicemia a digiuno (FBG) e peso dopo la prima e la seconda visita di follow-up, che cadevano, come da PT, a 6 e 12 mesi per dulaglutide e a 4 e 10 mesi per semaglutide.

RISULTATI Al primo follow-up, l'HbA1c si era ridotta di -0,8% (IC95% -1,1;-0,5) con semaglutide e di -0,5% (IC95% -0,9;-0,2) con dulaglutide, raggiungendo livelli simili (circa 7,5%). La riduzione è stata significativa rispetto al baseline per entrambi i farmaci, nonostante la valutazione fosse più precoce per semaglutide, mentre il confronto tra i farmaci non ha evidenziato differenze statisticamente significa-

tive. Al secondo follow-up la riduzione di HbA1c è risultata di -1% in entrambi i gruppi, con differenze statisticamente significative rispetto al baseline ma nessuna differenza tra i gruppi.

L'effectiveness è stata documentata anche sulla riduzione dei valori di FBG (fino a -51 mg/dl con semaglutide e -38 mg/dl con dulaglutide) e peso (circa -5 Kg con semaglutide e -3 Kg con dulaglutide), statisticamente significativa entro i gruppi sia al primo che al secondo follow-up, con riduzioni più marcate con semaglutide che con dulaglutide, ma senza differenze statisticamente significative tra i gruppi.

CONCLUSIONI Questo studio conferma l'importanza strategica dei GLP1-RA nel migliorare gli outcome clinici dei soggetti con diabete di tipo 2 non controllato e solleva il problema della urgente necessità di rivedere in un'ottica di equità e valorizzazione dell'innovazione i criteri di accesso a farmaci innovativi, soprattutto se appartenenti ad una stessa classe terapeutica.

PAROLE CHIAVE sistema regionale sanitario; semaglutide; dulaglutide; effectiveness; politica sanitaria.

Introduzione

In Italia si registra una evidente difformità nell'accesso ai nuovi farmaci, come conseguenza del federalismo fiscale, secondo il quale si è affermata la tendenza a definire a livello centrale i vincoli di risorse, mentre la responsabilità della spesa è stata delegata alle Regioni e agli Enti locali⁽¹⁾.

Dopo l'approvazione di EMA, il tempo medio fra la presentazione del dossier di un nuovo farmaco ad AIFA e la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale è di circa 14 mesi. A seguito dell'autorizzazione di AIFA, hanno inizio le procedure di approvazione a livello delle singole Regioni che in una recente indagine⁽²⁾ sono risultate estremamente eterogenee, col risultato che spesso nuovi farmaci disponibili in una regione non possono essere prescritti nello stesso momento in un'altra, penalizzando i cittadini che ivi risiedono ed impedendo ai clinici di prescrivere i nuovi farmaci per il singolo paziente.

Capita altresì che farmaci appartenenti alla stessa classe possano essere prescritti all'interno della stessa regione con un Piano Terapeutico diverso, senza una solida base di evidenze scientifiche a supporto di queste decisioni. Rispetto a quest'ultima situazione, un caso emblematico è stato rappresentato, prima della pubblicazio-

ne della Nota 100 di AIFA, dai Piani Terapeutici per la prescrizione di farmaci incretinici emanati dall'assessorato alla salute della Regione Sicilia, in cui si specificava che per tutti i farmaci delle classi degli agonisti recettoriali del GLP1-RA (GLP1-RA) e gli inibitori del DPP-4 (DPP4i), il Piano Terapeutico aveva una durata di 6 mesi, mentre solo per semaglutide, il più recente dei GLP1-RA approvato dagli enti regolatori ed immesso sul mercato in Italia, la prima prescrizione aveva una durata di 4 mesi⁽³⁾.

Dal punto di vista del clinico, che opera le sue scelte terapeutiche sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, non è sempre semplice accettare ed adattare la propria pratica clinica quotidiana alle normative vigenti, soprattutto quando le norme regionali sono difformi da quelle in vigore a livello nazionale.

Il nostro centro ha deciso quindi di analizzare i propri dati in un'ottica di comparative effectiveness per documentare se le disparità di Piano Terapeutico trovavano un riscontro pratico nell'impatto clinico dei due più recenti GLP1-RA disponibili (semaglutide e dulaglutide) quando utilizzati secondo normale pratica clinica.

Materiale e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico, basato sui dati raccolti nel corso della normale pratica clinica presso il Servizio di Diabetologia e Prevenzione Cardiovascolare afferente alla UOC di Medicina Interna del Policlinico Universitario di Palermo.

I dati dei primi 50 pazienti consecutivi trattati con semaglutide sono stati confrontati con quelli relativi ai primi 50 pazienti consecutivi trattati con dulaglutide nel periodo tra giugno e dicembre 2022.

Sono stati quindi valutati i cambiamenti nei livelli medi di HbA1c, glicemia a digiuno e peso dopo la prima e la seconda visita di follow-up, che cadevano, come da integrazione al PTORS del 27/08/2019⁽³⁾, a 4 e 10 mesi per semaglutide e a 6 e 12 mesi per dulaglutide.

Infine, sono stati considerati gli episodi di ipoglicemia severa (definita come episodio ipoglicemico che ha richiesto intervento di terzi), di ipoglicemia clinicamente rilevante (definita come valore di glicemia <54 mg/dl) e gli eventi avversi registrati nelle cartelle cliniche.

Aspetti statistici

Data la natura descrittiva dello studio, non è stata condotta nessuna stima formale delle dimensioni del campione. Sulla base della disponibilità delle prescrizioni di semaglutide e dulaglutide registrate sulle cartelle cliniche informatizzate del centro, sono stati selezionati i primi 50 casi consecutivi di soggetti trattati con i due farmaci, per un totale di 100 soggetti.

Per il confronto delle caratteristiche di baseline, ovvero alla prima prescrizione di semaglutide e dulaglutide, sono stati applicati i test del chi quadrato per le variabili categoriche ed il test di Mann-Whitney per le variabili continue.

Per la valutazione dell'impatto clinico dei due farmaci sui principali parametri clinici sono stati applicati i modelli longitudinali per misure ripetute. I risultati sono espressi come medie stimate di HbA1c, glicemia a digiuno (FBG) e peso ad ogni visita e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC95%) e come variazioni stimate rispetto al baseline e relativi IC95%. I modelli longitudinali sono stati aggiustati per le variabili che mostravano differenze statisticamente significative tra i due gruppi al baseline.

Risultati

In totale sono stati inclusi 100 soggetti, di cui 50 trattati con semaglutide e 50 con dulaglutide, nel periodo compreso tra giugno 2021 e dicembre 2021.

Le caratteristiche dei pazienti al baseline sono riportate in tabella 1. I due gruppi differivano in modo statisticamente significativo ($p < 0.05$) per l'età. Pertanto i modelli longitudinali sono stati aggiustati per questa variabile.

Come già specificato nei metodi, da Piano Terapeutico regionale, la prima visita di follow-up era effettuata dopo 6 mesi per il gruppo dulaglutide e dopo 4 mesi per il gruppo semaglutide, mentre la seconda visita era effettuata dopo 12 mesi dalla prima prescrizione per dulaglutide e dopo 10 mesi per semaglutide.

Inoltre, come da scheda tecnica:

- i pazienti in trattamento con semaglutide erano trattati al dosaggio di 0,25 mg/settimana per le prime 4 settimane, successivamente al dosaggio di 0,50 mg/settimana fino ad una titolazione massima di 1 mg/settimana. Dopo il primo follow-up in cui tutti i pazienti erano trattati

Tabella 1 | Caratteristiche dei pazienti alla prima prescrizione di GLP1-RA.

	Dulaglutide	Semaglutide	p-value*
N	50	50	
Maschi (%)	64,0	60,0	0,68
Età (anni)	66,7±9,2	61,0±10,5	0,004
Durata diabete di tipo 2 (anni)	14,8±9,4	12,1±7,2	0,23
BMI (Kg/m2)	32,4±6,5	33,3±6,9	0,47
Storia di evento cardiovascolare (%)	20,0	16,0	0,60

Dati espressi come media e deviazione standard o proporzione. *Student's T test, Mann-Whitney test, o Chi-square Test. I valori di p statisticamente significativi (p <0,05) sono in grassetto.

con 0,50 mg, a 6 pazienti su 50 (12,0%) è stata prescritta la dose massima di 1 mg/settimana.

- i pazienti trattati con dulaglutide, invece, sono stati trattati con un dosaggio di 0.75 mg/settimana per le prime 4 settimane e successivamente col dosaggio di 1,5 mg/settimana.

I risultati delle analisi longitudinali sono riportati in tabella 2 ed in figura 1.

Al primo follow-up, l'HbA1c si era ridotta di 0,8% nel gruppo semaglutide e di 0,5% nel gruppo dulaglutide, raggiungendo livelli simili (circa 7,5%) al primo

follow-up in entrambi i gruppi. La riduzione è stata significativa rispetto al baseline per entrambi i farmaci, con un effetto più marcato di semaglutide, mentre il confronto tra i due farmaci non ha evidenziato differenze statisticamente significative (sebbene la differenza di 0,3% tra i due gruppi sia di una certa rilevanza clinica).

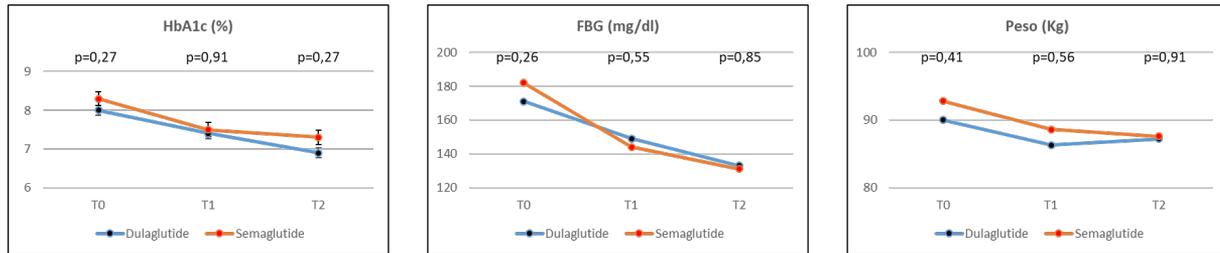
Andamenti analoghi sono stati evidenziati anche al secondo follow-up, con riduzioni di HbA1c di circa 1% in entrambi i gruppi, con una differenza statisticamente significativa rispetto al baseline per en-

Tabella 2 | Effectiveness di dulaglutide e semaglutide. Risultati dei modelli longitudinali per misure ripetute e confronti intra-gruppo.

	Visita	Dulaglutide			Semaglutide		
		Media stimata e IC95%	Differenza media stimata da T0 e IC95%	p-value*	Media stimata e IC95%	Differenza media stimata da T0 e IC 95%	p-value*
HbA1c	T0	8,0 (7,6-8,4)	-	-	8,3 (7,9-8,7)	-	-
	T1	7,4 (7,0-7,8)	-0,5 (-0,9;-0,2)	0,002	7,5 (7,1-7,9)	-0,8 (-1,1;-0,5)	<0,0001
	T2	6,9 (6,4-7,4)	-1,1 (-1,5;-0,6)	<0,0001	7,3 (6,8-7,8)	-1,0 (-1,4;-0,6)	<0,0001
FBG	T0	171 (157-184)	-	-	182 (168-195)	-	-
	T1	149 (136-163)	-21,1 (-32,5;-9,7)	0,0004	144 (130-157)	-38,2 (-49,6;-26,8)	<0,0001
	T2	133 (116-150)	-37,8 (-52,6;-23,0)	<0,0001	131 (114-147)	-51,2 (-66,1;-36,3)	<0,0001
Peso	T0	90,0 (84,08;95,04)	-	-	92,8 (87,4;98,3)	-	-
	T1	86,3 (80,9;91,8)	-3,2 (-4,5;-1,9)	<0,0001	88,6 (83,2;94,1)	-4,2 (-5,5;-2,9)	<0,0001
	T2	87,2 (81,6;92,8)	-2,4 (-4,1;-0,7)	0,005	87,6 (82,1;93,2)	-5,2 (-6,9;-3,5)	<0,0001

95%IC = intervallo di confidenza al 95%*Paired t-test per confronto dei valori a T6 vs. T0 e a T12 vs. T0 all'interno di ciascun gruppo di trattamento. I valori di p statisticamente significativi (p <0,05) sono in grassetto.

T0 = prima prescrizione, T1 = primo follow-up (per dulaglutide a 6 mesi, per semaglutide a 4 mesi); T2 = secondo follow-up (per dulaglutide a 12 mesi, per semaglutide a 10 mesi).



*Unpaired t-test per confronto tra i due trattamenti ad ogni visita. Valori di $p > 0,05$ non sono statisticamente significativi.

T0 = prima prescrizione, T1 = primo follow-up (per dulaglutide a 6 mesi, per semaglutide a 4 mesi); T2 = secondo follow-up (per dulaglutide a 12 mesi, per semaglutide a 10 mesi).

Figura 1 | Effectiveness di dulaglutide e semaglutide. Risultati dei modelli longitudinali per misure ripetute e confronto tra i gruppi*..

trambi i farmaci, senza nessuna differenza tra i due farmaci.

Analogamente, la riduzione di FBG rispetto al baseline è stata statisticamente significativa in entrambi i gruppi sia al primo follow-up (-38 mg/dl per semaglutide e -21 mg/dl per dulaglutide) che al secondo follow-up (-51 mg/dl per semaglutide e -38 mg/dl per dulaglutide), senza nessuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci in nessuna visita.

Infine, anche la riduzione di peso rispetto al baseline è stata statisticamente significativa in entrambi i gruppi sia al primo follow-up (-4,2 Kg per semaglutide e -3,2 Kg per dulaglutide) che al secondo follow-up (-5,2 Kg per semaglutide e -2,4 Kg per dulaglutide), ma senza nessuna differenza statisticamente significativa tra i due farmaci in nessuna visita.

In nessuno dei due gruppi sono stati registrati episodi di ipoglicemia severa (definita come episodio ipoglicemico che ha richiesto intervento di terzi), né ipoglicemia clinicamente rilevante (definita come valore di glicemia < 54 mg/dl).

Nessun paziente ha interrotto il trattamento tra il baseline ed il primo follow-up. Tra il primo ed il secondo follow-up erano disponibili i dati relativi al 50% del campione iniziale, mentre per il restante 50% non si era ancora raggiunto il tempo previsto dal Piano Terapeutico per la visita successiva.

La percentuale di pazienti con evento avverso (nausea, dispepsia, diarrea) è stata pari al 20% nel gruppo dulaglutide e 15% nel gruppo semaglutide.

Discussione

Semaglutide è disponibile in commercio in Italia da giugno 2019 ed inserito nel prontuario farmaceutico della Regione Sicilia da settembre 2019.

Nell'ampio programma di studi registrativi SUSTAIN⁽⁴⁾, l'uso di semaglutide era associato ad una ri-

duzione di HbA1c da 1,1 a 1,8% in base a dosaggio e terapia di background che copriva un ampio spettro di possibilità (dalla monoterapia, alla combinazione con altri agenti orali, all'insulina), con benefici paralleli su glicemia a digiuno e peso. Inoltre, lo studio SUSTAIN 6⁽⁵⁾ ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 26% con semaglutide rispetto al placebo (hazard ratio 0,74; IC95% 0,58 - 0,95).

Dulaglutide è invece disponibile in commercio in Italia da febbraio 2016 ed è stato inserito nel prontuario farmaceutico della Regione Sicilia da giugno 2016.

L'approvazione del farmaco dagli enti regolatori è stata ottenuta a seguito dei risultati di efficacia e sicurezza conseguiti nell'ambito del programma di ricerca AWARD. La riduzione di HbA1c ottenuta nei trial oscillava tra 0,5% e 1,5% in base al trattamento di background (anche in questo caso ad ampio spettro)^(6,7). Tutti gli studi hanno anche documentato benefici sulla glicemia a digiuno e sul peso. Il trial REWIND ha invece documentato il profilo di sicurezza cardiovascolare del farmaco, con una riduzione di rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a placebo del 12% (hazard ratio 0,88, IC95% 0,79-0,99)⁽⁸⁾.

Lo studio SUSTAIN 7 di confronto diretto tra semaglutide e dulaglutide ha documentato come, sia a dosi più basse che a dosi più alte, semaglutide era superiore a dulaglutide nel migliorare il controllo glicemico e ridurre il peso corporeo, consentendo a un numero significativamente maggiore di pazienti con DM2 di raggiungere obiettivi glicemici clinicamente significativi e perdita di peso, con un profilo di sicurezza simile⁽⁹⁾.

Il nostro studio vuole fungere da caso-modello di come, a conferma dei dati di letteratura, sia semaglutide e dulaglutide garantiscano efficacia su con-

trollo metabolico e peso, oltre ad ottima tollerabilità, anche quando utilizzati in un setting locale di normale pratica clinica.

Il trend di miglioramento dei diversi parametri è clinicamente rilevante per i due farmaci al primo e al secondo follow-up, con il limite della comparabilità dei risultati dovuto al ridotto sample size e alle diverse tempistiche delle visite di controllo dettate, caso unico in Italia, dal Piano Terapeutico adottato dalla Regione Sicilia. È rilevante, comunque, come nel nostro studio semaglutide sembra associarsi a riduzioni più marcate di HbA1c e peso, nonostante il primo follow-up più ravvicinato e limiti organizzativi alla titolazione ottimale della dose. Infatti, mentre il dosaggio starter di semaglutide di 0.25 mg utilizzato nelle prime quattro settimane di trattamento come da scheda tecnica è stato possibile in tutti i pazienti trattati, la titolazione alla dose massima di 1 mg, che entro i 10 mesi ha riguardato solo una minoranza dei pazienti (12%), potrebbe essere stata in qualche modo condizionata dalle tempistiche di follow-up imposte dal Piano (tempi più brevi tra le visite potrebbero in teoria aumentare la possibilità di titolazione, ma di fatto determinano un aggravio organizzativo per i centri, non giustificato dalle evidenze di letteratura). Nonostante questi limiti, i risultati di efficacia di semaglutide sono evidenti, rendendo paradossale che un farmaco di comprovata e rilevante efficacia clinica possa essere stato in parte penalizzato proprio dal Piano Terapeutico.

A Gennaio 2022, grazie alla Nota 100 di AIFA, che ha ampliato la possibilità di prescrizione dei GLP1-RA ai medici di medicina generale ed agli specialisti non solo di area diabetologica e ha aumentato la durata della prescrizione fino a 12 mesi, è fortunatamente decaduto l'impatto del Piano Terapeutico nazionale e regionale sulla prescrizione di questi farmaci. Tuttavia, questo studio non perde la sua validità, in quanto vuole rappresentare un caso emblematico di disparità di prescrivibilità di due farmaci innovativi, appartenenti alla stessa classe terapeutica, entrambi di documentata efficacia e sicurezza, denunciando come questa disparità sia verosimilmente dettata da logiche non clinico-scientifiche, ma piuttosto a iter burocratici e tetti di spesa.

Il grave problema delle disparità di accesso da parte dei cittadini ai nuovi farmaci è stato più volte sottolineato dalle associazioni dei diritti del malato, che hanno ripetutamente denunciato la mancanza di omogeneità sul territorio nazionale della prescri-

bilità dei farmaci, determinando di fatto una disparità dei LEA assistenza farmaceutica.

La cura del diabete mellito negli ultimi anni ha conosciuto enormi progressi terapeutici, in grado di migliorare sostanzialmente la storia naturale della malattia e la qualità di vita dei pazienti, grazie ad una significativa riduzione delle complicanze acute e croniche^(10,11).

Le più recenti linee guida internazionali e nazionali enfatizzano sempre di più il ruolo dei nuovi farmaci (SGLT2i e GLP1-RA) sia nelle fasi precoci della storia naturale del diabete che nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Nonostante l'accumularsi di evidenze scientifiche inoppugnabili riguardo l'efficacia e la sicurezza a breve e a lungo termine delle nuove classi di farmaci, queste sono state rese disponibili in tempi molto variabili fra le varie Regioni, e spesso con accesso normato, come documentato da un'indagine condotta dalla Società Italiana di Diabetologia⁽¹⁵⁾.

Da una parte si dichiara l'urgente necessità di superare il problema dell'inerzia terapeutica, intesa come mancata o ritardata intensificazione terapeutica in presenza di un insoddisfacente controllo metabolico⁽¹⁶⁾, per evitare le importanti ricadute cliniche, sociali ed economiche che essa determina, dall'altra parte i ritardi, le disparità regionali e le problematiche legate all'accesso ai nuovi farmaci rappresentano una delle barriere di sistema maggiormente implicate nell'inerzia terapeutica. In termini di problemi organizzativi, un punto chiave emerso dalla necessità di rivedere i pazienti trattati con semaglutide dopo 4 mesi e non dopo 6 mesi, come da gestione routinaria dei follow-up del paziente con DM2 non insulino-trattato, ha creato non poche difficoltà pratiche nonché un aggravio dei costi al nostro centro di diabetologia.

Esiste pertanto una forte necessità di snellire ed uniformare le procedure di prescrizione dei nuovi farmaci, soprattutto se appartenenti ad una stessa classe terapeutica.

In conclusione, questo studio ancora una volta documenta l'importanza strategica dei GLP1-RA nel migliorare gli outcome clinici dei soggetti con diabete di tipo 2 non controllato e solleva il problema della urgente necessità di rivedere in un'ottica di equità e valorizzazione dell'innovazione i criteri di accesso a farmaci innovativi, soprattutto se appartenenti ad una stessa classe terapeutica, e soprattutto senza penalizzare i farmaci che dalla letteratura sembrano mostrare i benefici più marcati.

Punti chiave

- Esiste una difformità nell'accesso ai nuovi farmaci nelle regioni, non sempre supportata da evidenze scientifiche.
- In Sicilia prima della Nota 100 era in vigore un Piano Terapeutico Regionale della durata di 6 mesi per tutti i GLP1-RA eccetto semaglutide (4 mesi).
- Sui pazienti di real-world, l'effectiveness su HbA1c, glicemia e peso è risultata clinicamente rilevante con l'utilizzo dei due GLP-RA più recenti immessi sul mercato, nonostante i limiti imposti nell'utilizzo della molecola con effetto maggiore.
- È quindi necessario rivedere in un'ottica di equità e valorizzazione dell'innovazione i criteri di accesso a farmaci innovativi, soprattutto se appartenenti ad una stessa classe terapeutica.

Key points

- There is a discrepancy in access to new drugs in the regions, not always supported by scientific evidence.
- Before "AIFA nota 100", a 6-month Regional Therapeutic Plan was in force in Sicily for all GLP1-RAs except semaglutide (4 months).
- On real-world patients, the effectiveness on HbA1c, fasting glycemia and weight was clinically relevant with the use of the two most recent GLP-RAs placed on the market, despite limitations for the molecule with the larger effect.
- It is needed to review the criteria for access to innovative drugs from a perspective of equity and enhancement of innovation, especially when drugs belong to the same therapeutic class.

L'assistenza statistica ed editoriale è stata fornita da CORESEARCH SRL (Maria Chiara Rossi, Giusi Graziano) attraverso un supporto non condizionante di Novo Nordisk S.p.A. Gli autori della pubblicazione sono pienamente responsabili dei contenuti e delle conclusioni. Novo Nordisk S.p.A. non ha influenzato la valutazione dei dati dell'articolo.

Bibliografia

1. Cittadinanzattiva – Tribunale per i diritti del malato. Indagine civica sul grado di accesso ai farmaci innovativi. https://www.cittadinanzattiva.it/files/primo_piano/salute/INDAGINE-CIVICA-SUL-GRADO-DI-ACCESSO-AI-FARMACI-INNOVATIVI.pdf accesso del 15 ottobre 2021
2. Nicolucci A, Caputi A. Difformità regionali di accesso ai nuovi farmaci per il diabete a distribuzione territoriale. *JAMD* 24:257-263, 2021.
3. Assessorato della Salute Regione Sicilia. Piani Terapeutici per la prescrizione di medicinali c.d. GLP-1R e DPP-4. <https://www.>

aspct.it/dipartimento-del-farmaco/uoc-farmaceutica-convenzionata-monitoraggio-e-farmacovigilan/modalita-prescrittiva-farmacaci-ssn/2019/20191023/pt_glp.pdf

4. Ahmann A, Chow F, Vivian F, et al. Semaglutide provides superior glycemic control across SUSTAIN 1–5 clinical trials. *Int J Nutrol* 11(S 01):Trab722, 2018.
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:1834–44, 2016.
6. Scott LJ. Dulaglutide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 80, 197–208, 2020.
7. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, Giorgino F, Hietpas RT, and Botros FT. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev* 32:776–790, 2016.
8. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394:121–30, 2019.
9. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 275-286, 2018.
10. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* 62:3-16, 2019.
11. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, Standl E, Beulens JW. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 26:25-32, 2019.
12. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43:S98-S110, 2020.
13. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:487-493, 2020.
14. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf accesso del 15 ottobre 2021.
15. Indagine della Società Italiana di Diabetologia (SID) sulle differenze regionali nell'accesso a farmaci, presidi e servizi per la persona con diabete. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/4717-indagine-sid-differenze-regionali> accesso del 15 ottobre 2021.
16. Andreozzi F, Candido R, Corrao S, Fornengo R, Giancaterini A, Ponzani P, Ponziani MC, Tuccinardi F, Mannino D. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr* 12:52, 2020.