

IMPATTO DELLE MODIFICHE REGOLATORIE SULL'UTILIZZO DI VISITE SPECIALISTICHE A CARICO DEL SISTEMA SANITARIO REGIONALE TOSCANO NEI PAZIENTI DIABETICI TRATTATI CON FARMACI INCRETINICI TRA IL 2008 E IL 2019

*Giuseppe Roberto, Olga Paoletti, Anna Girardi, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze
Fabio Baccetti - Unità operativa di Diabetologia Massa-Carrara, AUSL Toscana Nord-Ovest, Massa*

DOMANDA

Qual è stato l'impatto delle modifiche del piano terapeutico per la prescrizione dei farmaci incretinici sulla frequenza di utilizzo di visite diabetologiche a carico del Sistema Sanitario Regionale Toscano tra il 2008 e il 2019?

CONTESTO DELLA DOMANDA

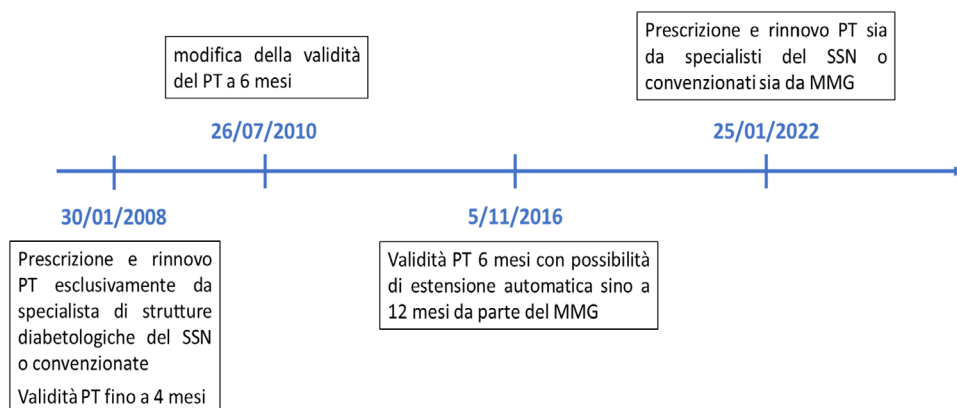
Nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2) il trattamento farmacologico è fortemente raccomandato quando le modifiche della dieta e dello stile di vita non sono sufficienti a mantenere un adeguato controllo glicemico (1–3). Oltre la metformina, generalmente utilizzata come farmaco di prima scelta, sono disponibili diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti utilizzabili sia in monoterapia che in associazioni a seconda dello specifico quadro clinico e caratteristiche del singolo paziente. Tra i farmaci di seconda linea di più recente commercializzazione vi sono i cosiddetti farmaci incretinici. Questi farmaci, ammessi alla rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) a partire da febbraio 2008 (4), sono in grado di potenziare l'azione del Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), un ormone endogeno appartenente alla famiglia delle incretine (5). Sulla base del loro meccanismo d'azione e via di somministrazione, i farmaci incretinici possono essere distinti in due gruppi: i) gli analoghi del GLP-1, che presentano una emivita superiore rispetto al GLP-1 endogeno, in quanto maggiormente resistenti alla degradazione, e vengono somministrati per via sottocutanea; ii) gli inibitori della dipeptil peptidasi-4 (DPP4), i quali inibiscono l'attività dell'enzima maggiormente responsabile della degradazione del GLP-1 endogeno e vengono somministrati per via orale (2,5).

Ai fini della rimborsabilità da parte del SSN, inizialmente questi farmaci potevano essere prescritti esclusivamente da specialisti di strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o con esso convenzionate, previa compilazione di un Piano Terapeutico (PT) della durata di massimo 4 mesi (GU 25 del 30/01/2008) (**Figura 1**). Nel corso del tempo l'accesso alla rimborsabilità di questi farmaci è stato man mano modificato (**Figura 1**) a fronte sia delle crescenti evidenze di sicurezza e efficacia riguardanti questi farmaci sia del significativo aumento del loro utilizzo nella pratica clinica (6). Infatti, le modifiche regolatorie che si

sono susseguite hanno avuto il duplice obiettivo di semplificare l'accesso a questi farmaci e allo stesso tempo garantire il monitoraggio specialistico alla crescente platea di utilizzatori.

Figura 1

Modifiche nella prescrivibilità e durata del Piano Terapeutico delle incretine ai fini della rimborsabilità da parte del SSN

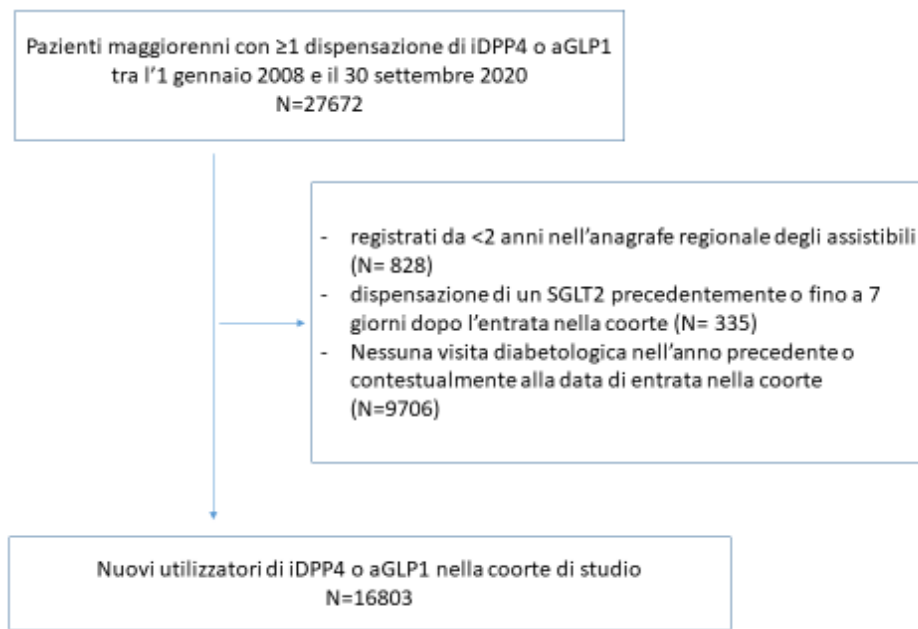


COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo condotto uno studio osservazionale di coorte descrittivo, basato sull'utilizzo banche dati amministrative regionali toscane, le quali tracciano le prestazioni di assistenza sanitaria erogate agli abitanti toscani e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale. Per ogni soggetto la banca dati contiene informazioni demografiche (e.g. età e sesso) che possono essere agganciate a differenti archivi sanitari elettronici. Per questo studio sono stati utilizzati i seguenti archivi: l'anagrafe regionale degli assistibili, il flusso della specialistica ambulatoriale (SPA), i flussi dell'assistenza farmaceutica territoriale e diretta (SPF e FED).

Sono stati identificati 27672 pazienti maggiorenni con almeno una dispensazione di un inibitore del DPP4 (iDPP4) o un analogo del GLP1 (aGLP1) registrata tra l'1 gennaio 2008 e il 30 settembre 2020 (i relativi codici ATC sono riportati in appendice alla fine della scheda). A partire da questi soggetti, Sono stati esclusi dalla coorte di studio: 828 pazienti registrati nell'anagrafe regionale da meno di 2 anni dalla data di entrata nella coorte, 328 pazienti con una dispensazione di SGLT2 (farmaci soggetti a piano terapeutico di durata inferiore) registrata precedentemente o fino a 7 giorni dopo l'entrata nella coorte e, infine, 9706 pazienti senza alcuna visita diabetologica nell'anno precedente o contestualmente alla data di entrata nella coorte (possibile ricorso a visite specialistiche intramoenia non catturate dai flussi di dati amministrativi). È stata così selezionata una coorte di studio di 16803 nuovi utilizzatori di farmaci incretinici (**Figura 2**). Per ciascun paziente, la prima dispensazione osservata corrispondeva alla data di entrata nella coorte.

Figura 2
Selezione della coorte di studio (flow chart)

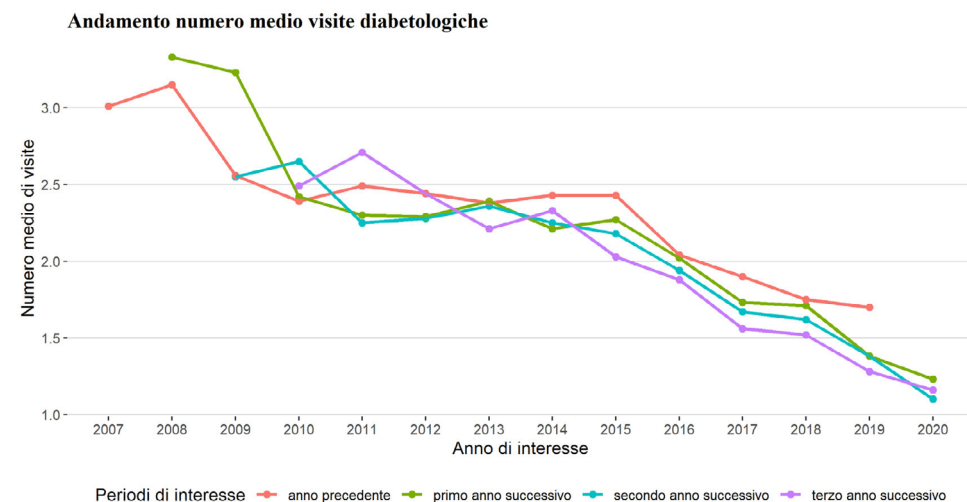


Per osservare l'impatto delle modifiche regolatorie riguardanti l'accesso alla rimborsabilità di farmaci incretinici sull'utilizzo di visite diabetologiche a carico del SSN in Toscana, a partire dalla data di entrata nella coorte, per ciascun nuovo utilizzatore di GLP1a e DPP4i è stato osservato il numero di visite diabetologiche (algoritmo d'identificazione basato su "codici del nomenclatore 89.7 OR 89.01 OR 89.07 OR 89.03" AND "codici specialità 505 OR 019") effettuate nell'anno precedente la data di entrata nella coorte e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno successivo a tale data.

In generale, il trend di riduzione osservato del numero medio di visite diabetologiche per anno (**Figura 3**) e della percentuale di pazienti con 2 o più visite diabetologiche per anno (**Figura 4**) è apparso riflettere gli interventi regolatori susseguites nel tempo.

Figura 3

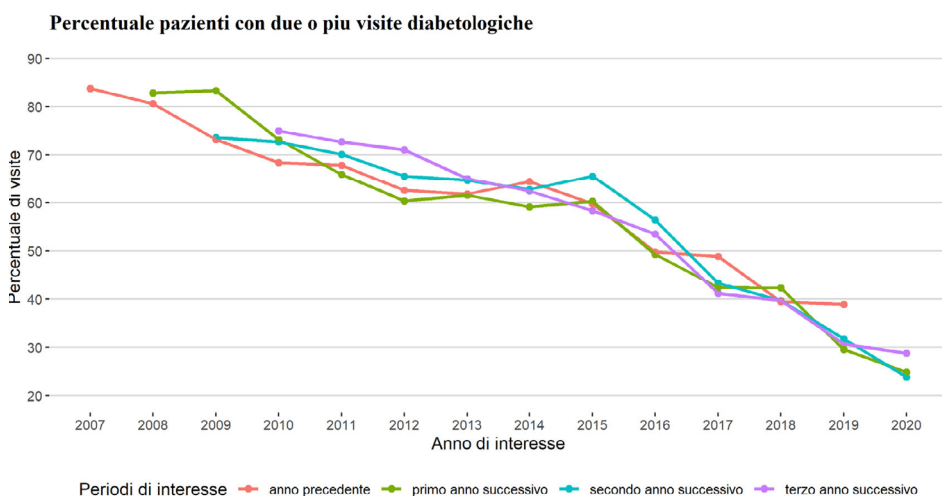
Numero medio di visite diabetologiche osservate nei pazienti in terapia con farmaci incretinici durante l'anno precedente l'inizio della terapia e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno*



*I valori riportati per il 2020 sono da considerarsi sottostimati a causa dell'incompleta disponibilità dei dati per l'intero anno.

Figura 4

Percentuale di pazienti in terapia con farmaci incretinici con 2 o più visite diabetologiche durante l'anno precedente l'inizio della terapia e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno *



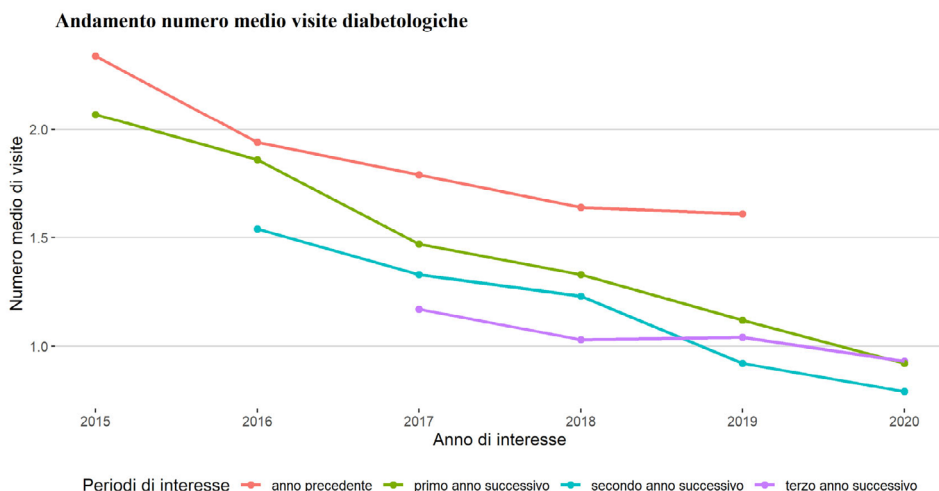
*I valori riportati per il 2020 sono da considerarsi sottostimati a causa dell'incompleta disponibilità dei dati per l'intero anno.

Inoltre, i risultati ottenuti mostrano un ricorso alle visite diabetologiche lievemente superiore all'atteso. In particolare, tra il 2017 e il 2019, quando il piano terapeutico di sei mesi effettuato dallo specialista poteva essere rinnovato dal medico di medicina generale fino a 12 mesi, il numero medio di visite diabetologiche osservato nei pazienti rispettivamente nel primo, e nel terzo anno di terapia con farmaci incretinici variava tra 1,3 e 1,7 mentre la percentuale di pazienti che avevano 2 o più visite durante l'anno variava tra il 42% nel 2017 e il 29% nel 2019 (i risultati ottenuti per il 2020 rappresentano verosimilmente una sottostima del numero effettivo di visite effettuate a causa della fine della disponibilità dei dati al 30/09/2020). Tuttavia, tale ricorso alle visite specialistiche apparentemente maggiore dell'atteso potrebbe essere stato dovuto alla necessità di aggiustamento della terapia, come anche all'inclusione di falsi positivi all'algoritmo di identificazione delle visite diabetologiche che potrebbe aver portato a classificare erroneamente alcune visite non-diabetologiche come diabetologiche. Per questi motivi è stata effettuata un'analisi di sensibilità ristretta ai pazienti che avevano iniziato il trattamento nel 2015, anno a partire dal quale grazie all'entrata in uso dei codici regionali di prestazione è stato possibile individuare ed escludere quelle visite specialistiche che potevano essere state catturate erroneamente nell'analisi principale (i.e. visita di controllo podologica, visita di controllo per piede diabetico, visita di controllo urologica). Inoltre, in questa analisi di sensibilità sono stati inclusi solo i pazienti che: i) nel secondo e nel terzo anno di trattamento non cambiavano terapia, ii) risultavano essere osservabili in anagrafe per l'intero anno d'interesse, iii) non interrompevano la terapia con iDPP4 o aGLP1 (i.e. nessuna interruzione maggiore di 90 giorni tra la fine della durata di una dispensazione, calcolata tramite le Defined Daily Doses -https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ - e la successiva dispensazione).

Sebbene nell'analisi di sensibilità (totale pazienti in studio n=6837) il numero medio di visite osservato tra il 2017 e il 2019 è andato progressivamente avvicinandosi al valore atteso di 1 visita l'anno (**Figura 5**), i pazienti con 2 o più visite specialistiche diabetologiche nel 2019 sono risultati essere il 20% circa anche tra coloro per i quali durante il secondo e il terzo anno di terapia non era stato osservato alcun cambio di terapia (**Figura 6**).

Figura 5

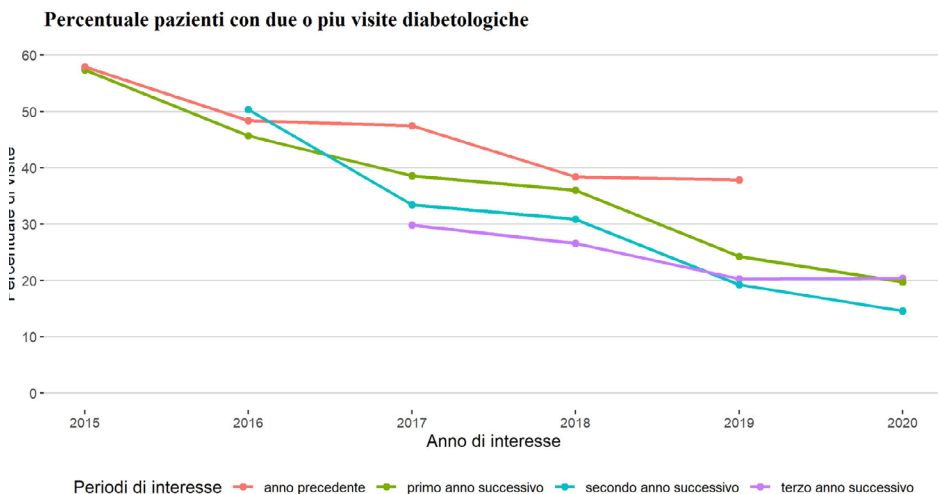
Numero medio di visite diabetologiche osservate nei pazienti in terapia con farmaci incretinici durante l'anno precedente l'inizio della terapia e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno: analisi di sensibilità*



*I valori riportati per il 2020 sono da considerarsi sottostimati a causa dell'incompleta disponibilità dei dati per quell'anno.

Figura 6

Percentuale di pazienti in terapia con farmaci incretinici con 2 o più visite diabetologiche durante l'anno precedente l'inizio della terapia e, rispettivamente, nel primo, nel secondo e nel terzo anno: analisi di sensibilità*



*I valori riportati per il 2020 sono da considerarsi sottostimati a causa dell'incompleta disponibilità dei dati per quell'anno.

Questi risultati sono da leggersi alla luce di alcuni limiti metodologici che impongono cautela nella loro interpretazione. Mentre l'algoritmo d'identificazione delle visite diabetologiche utilizzato nell'analisi principale potrebbe aver incluso dei falsi positivi causando perciò una sovrastima del numero di visite diabetologiche osservate, la strategia d'identificazione delle visite diabetologiche utilizzata nell'analisi di sensibilità potrebbe, invece, essere risultata poco sensibile causando possibilmente una sottostima della frequenza di visite. Inoltre, alla luce della natura descrittiva di questo studio, i risultati ottenuti possono essere utilizzati soltanto al fine di generare ipotesi che potranno essere validate attraverso studi più approfonditi.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

La frequenza di utilizzo delle visite specialistiche diabetologiche a carico del SSN nei pazienti diabetici toscani che hanno iniziato un farmaco incretinico tra il 2008 e il 2019 è apparsa riflettere le modifiche del piano terapeutico per la prescrizione e rimborsabilità di questi farmaci che si sono susseguite nel tempo. È stata osservata, infatti, una costante e significativa riduzione della frequenza di ricorso a visita specialistica nei pazienti in trattamento con iDPP4 e aGLP1. Tuttavia, tra il 2017 e 2019 una percentuale non trascurabile di pazienti è risultata effettuare 2 o più visite in un anno sebbene la normativa allora vigente permettesse, in assenza di particolari necessità, di effettuare una sola visita specialistica l'anno per accedere alla rimborsabilità dei farmaci incretinici. Data la natura osservazionale dei dati utilizzati e il disegno descrittivo del presente studio, ulteriori studi saranno necessari per confermare l'effettiva appropriatezza del ricorso a visita specialistica diabetologica in questi pazienti.

Riferimenti bibliografici

1. The Merk Manual - Professional version [Internet]. Available from: <http://www.merckmanuals.com/professional>
2. Italian Standards of Medical Care of Diabetes 2014 [Internet]. Associazione Medici Diabetologici; Available from: http://www.gdm1.org/eventi/STANDARD_2014_May28.pdf
3. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S4.
4. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2014 Dec;24(12):1346–53.
5. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2006 Nov 11;368(9548):1696–705.
6. Roberto G, Barone-Adesi F, Giorgianni F, Pizzimenti V, Ferrajolo C, Tari M, et al. Patterns and trends of utilization of incretin-based medicines between 2008 and 2014 in three Italian geographic areas. *BMC Endocr Disord*. 2019 Dec;19(1):18.

APPENDICE

Tabella 1a

Codici ATC per la selezione della coorte di nuovi utilizzatori di inibitori del DPP4 e analoghi del GLP1

	Codici ATC
Inibitori del DPP4	A10BH A10BD07 A10BD08 A10BD09 A10BD10 A10BD11 A10BD12 A10BD13
Analoghi del GLP1	A10BJ A10BK A10BD15 A10BD16 A10BD18 A10BD19 A10BD20 A10BD21 A10BD22 A10BD23 A10BD24 A10BD25 A10BD27
SLGT2	