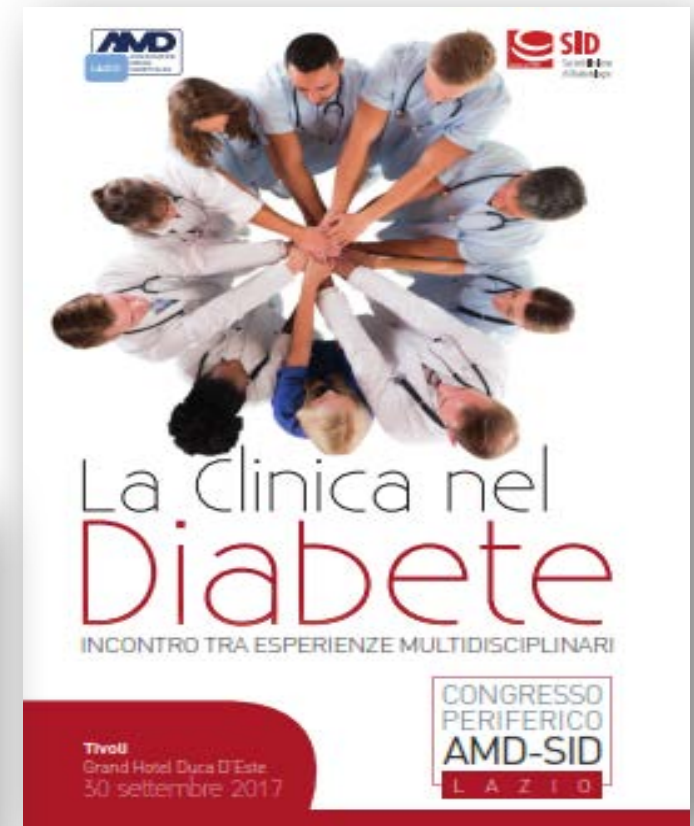


# Farmaci Antidiabetici e Rischio Cardio-Nefro- Vascolare



La Difesa

MG Baroni

# **CONGRESSO PERIFERICO AMD - SID**

## **LA CLINICA DEL DIABETE INCONTRO TRA ESPERIENZE MULTIDISCIPLINARI Tivoli, 30 settembre 2017**

Il dr. BARONI dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o

Diagnostiche:

- SANOFI, ABBOTT, TAKEDA, ASTRAZENECA

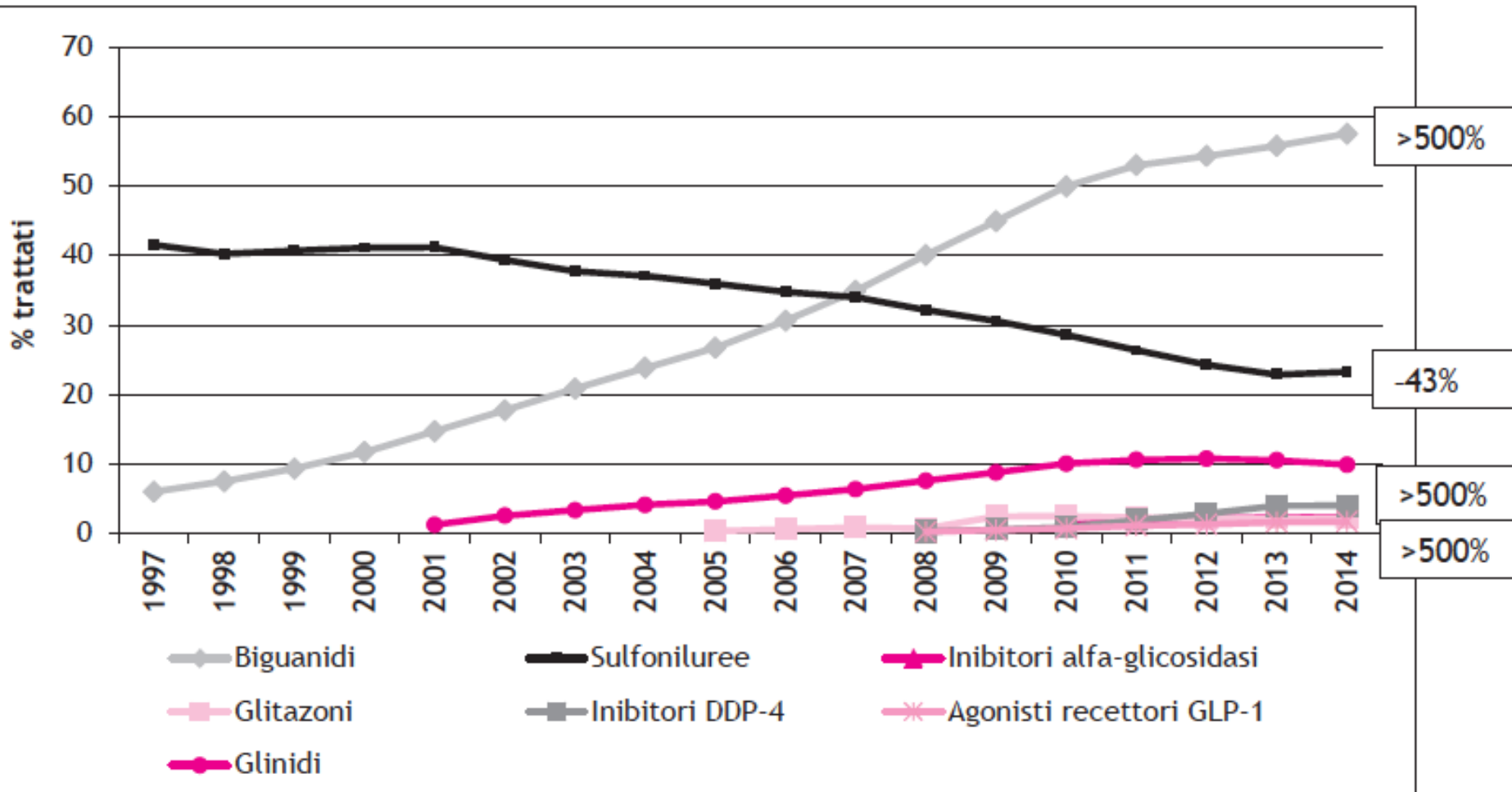
## **Avvocato Difesa**

- I dati sulle persistente prescrizione dei Segretagoghi sono viziati perché non fanno vedere il trend in crescita delle nuove molecole
- I Segretagoghi sono gravati da importanti Effetti Collaterali
- I dati dei CVOTs e degli Studi Clinici che dimostrano l'efficacia e superiorità delle nuove molecole

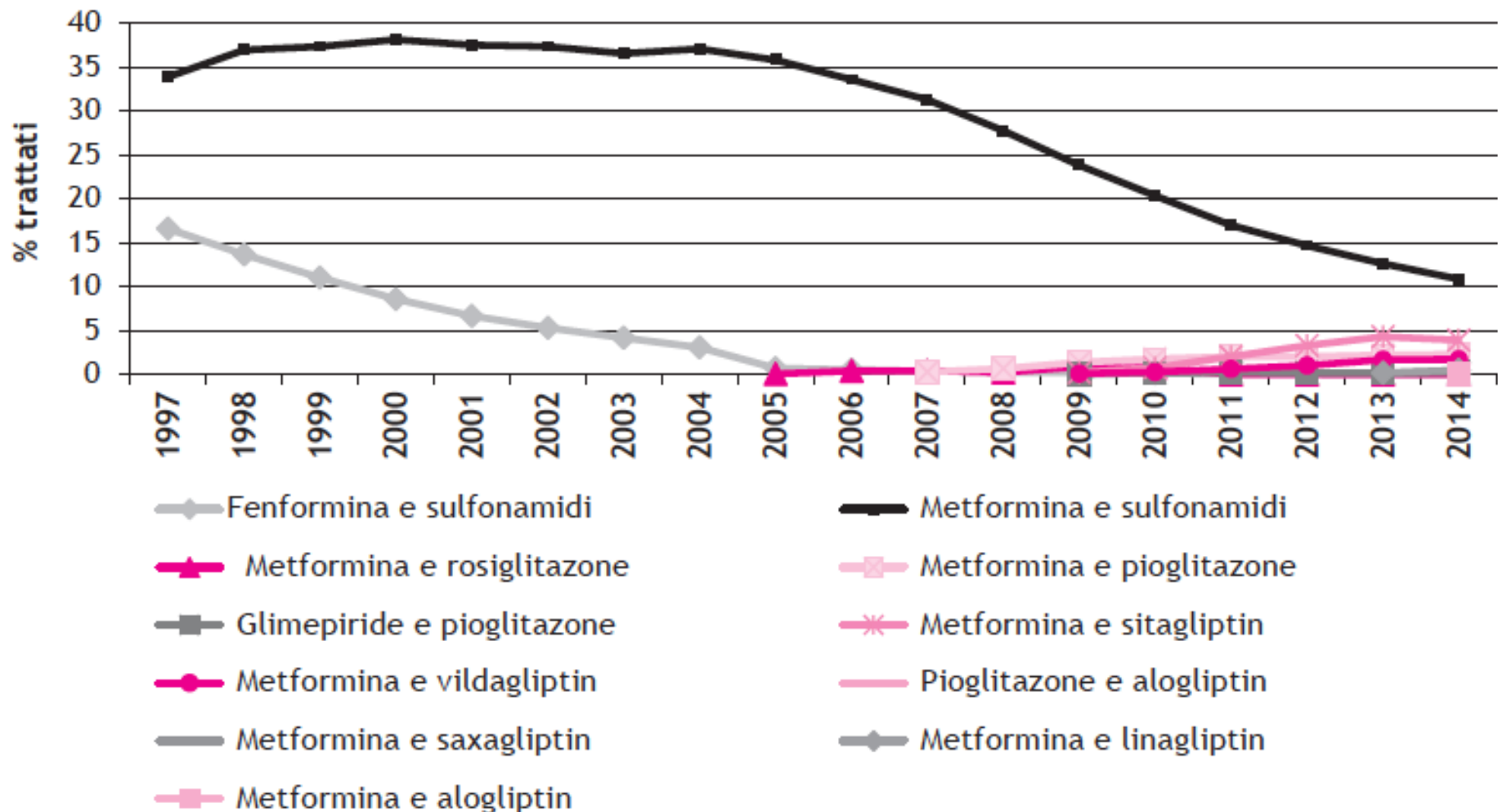
# Osservatorio ARNO Diabete

## Il profilo assistenziale della popolazione con diabete

Antidiabetici diversi dall'insulina non usati in combinazione fissa



## Antidiabetici diversi dall'insulina in combinazione fissa\*



**Tabella 6. Effetto consumi, prezzi e "mix" sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto 2016-2015**

I livello ATC/Sottogruppi	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Δ% 2016-2015				Δ% costo medio DDD
			spesa	DDD	prezzi	mix	
<b>A-Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	<b>32,17</b>	<b>247,03</b>	<b>-2,61</b>	<b>6,13</b>	<b>-1,41</b>	<b>-5,83</b>	<b>-8,24</b>
Inibitori della pompa acida	13,53	68,85	-9,67	-6,70	-3,04	-0,20	-3,18
Insuline e analoghi, ad azione rapida	3,79	7,61	0,21	-0,15	0,00	0,35	0,36
Vitamina D e analoghi	3,47	106,16	30,29	24,84	-0,08	1,70	4,37
Acido aminosalicilico ed analoghi	1,73	4,43	3,40	3,68	0,00	-0,27	-0,27
Antibiotici	1,49	2,00	-3,12	-3,04	0,00	-0,08	-0,09
Biguanidi	1,38	20,54	1,52	1,64	-0,37	-0,19	-0,11
Altri antiulcera peptica	0,85	2,63	1,74	1,08	0,00	0,65	0,65
Altri ipoglicemizzanti orali	0,66	3,41	8,84	-8,20	1,93	2,79	18,56
Preparati a base di acidi biliari	0,64	2,13	-1,10	-0,86	0,00	-0,25	-0,25
Sulfonamidi, derivati dell'urea	0,57	10,28	-0,89	-4,54	-2,13	6,12	3,82
Insuline e analoghi, ad azione lunga	0,50	0,49	-20,69	-26,97	-0,13	12,18	8,60
Biguanidi e sulfonamidi in associazione	0,49	3,42	-7,20	-17,34	0,07	10,01	12,26
Inibitori Della Dipeptil Peptidasi 4 (DPP-4)	0,15	0,18	4,11	6,84	-0,21	-2,35	-2,56

**Tabella 17. Spesa e consumi nel 2016 per farmaci erogati dalle strutture pubbliche: categorie terapeutiche per I livello ATC**

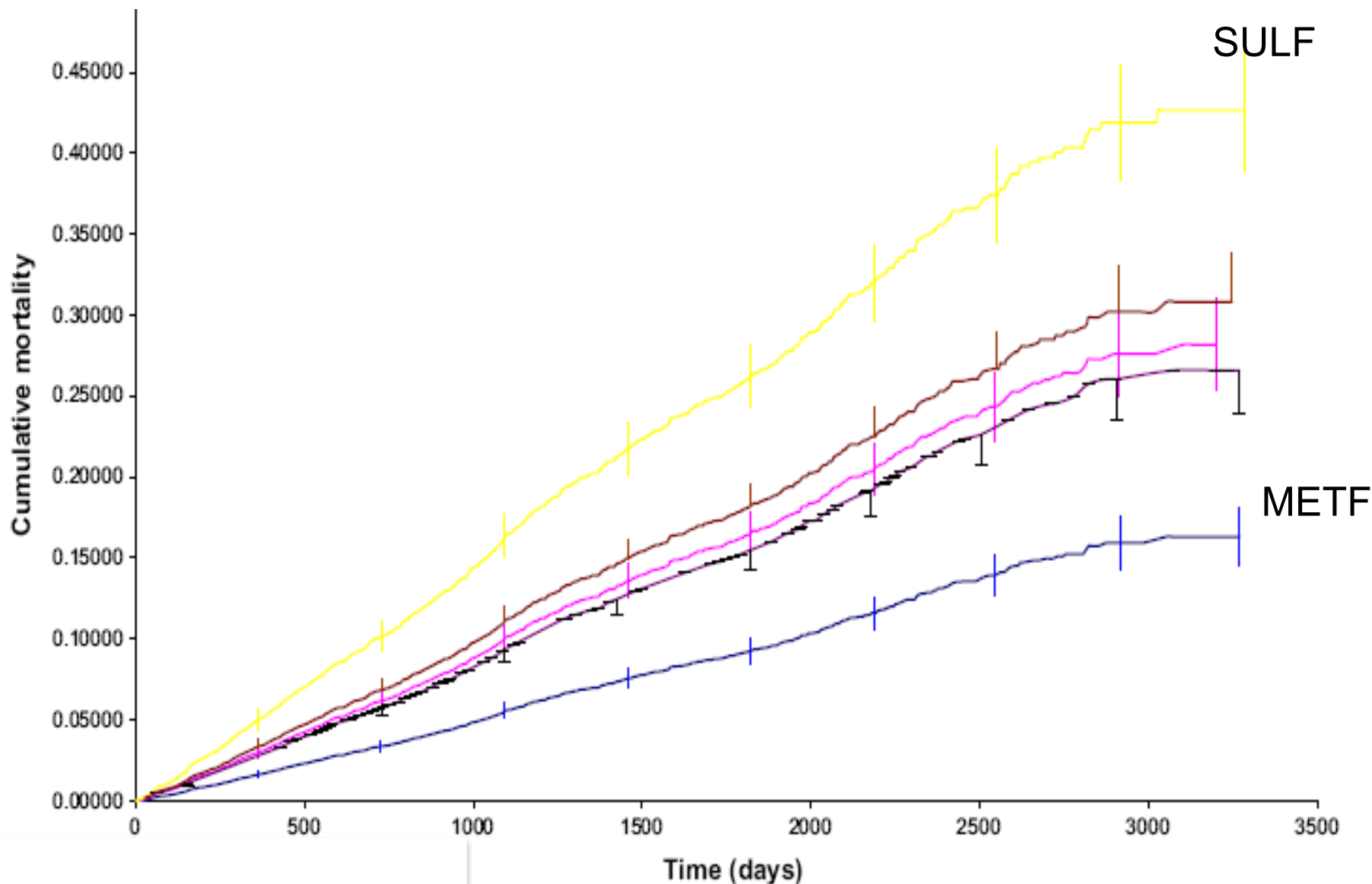
I liv. ATC/Sottogruppi	Spesa SSN pro capite	Inc. %	Δ% 16/15	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ% 16/15
<b>A-Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	<b>12,04</b>		<b>10,84</b>	<b>38,00</b>		<b>13,79</b>
Enzimi	4,12	34,22	15,21	0,01	0,03	13,57
Insuline e analoghi, ad azione lunga	2,48	20,60	7,15	5,42	14,26	9,89
Biguanidi e sulfonamidi in associazione	1,68	13,95	7,97	3,78	9,95	9,26
Altri ipoglicemizzanti orali	1,09	9,05	30,19	1,95	5,13	48,95
Inibitori della dipeptil peptidasi 4 (DPP-4)	0,94	7,81	8,47	1,85	4,87	17,47
Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo	0,30	2,49	-5,75	0,01	0,03	15,93
Insuline e analoghi, ad azione rapida	0,22	1,83	8,51	0,83	2,18	8,64
Inibitori della pompa acida	0,18	1,50	-22,06	3,92	10,32	-8,22

## **Avvocato Difesa**

- I Dati sulle persistente prescrizione dei Segretagoghi sono viziati perché non fanno vedere il trend in crescita delle nuove molecole
- I Segretagoghi sono gravati da importanti Effetti Collaterali
- I dati dei CVOTs e Studi Clinici che dimostrano l'efficacia e superiorità delle nuove molecole



## Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin



## 7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare

### Raccomandazioni 2016

### TRATTAMENTO

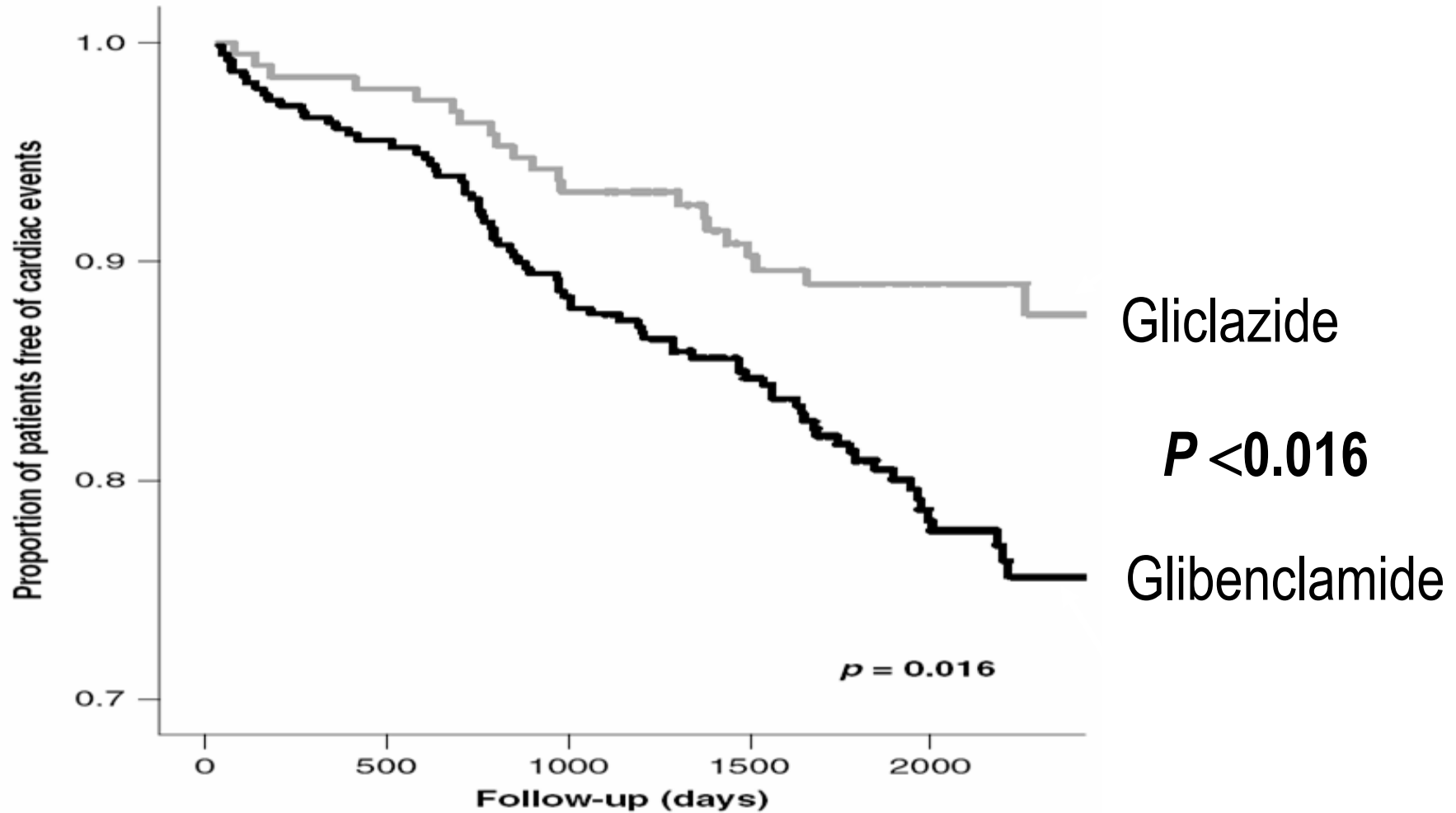
L'uso di sulfaniluree si associa a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause. Tali effetti avversi sono più evidenti per glibenclamide. La glibenclamide non è quindi raccomandata per il trattamento delle persone con diabete.

**(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

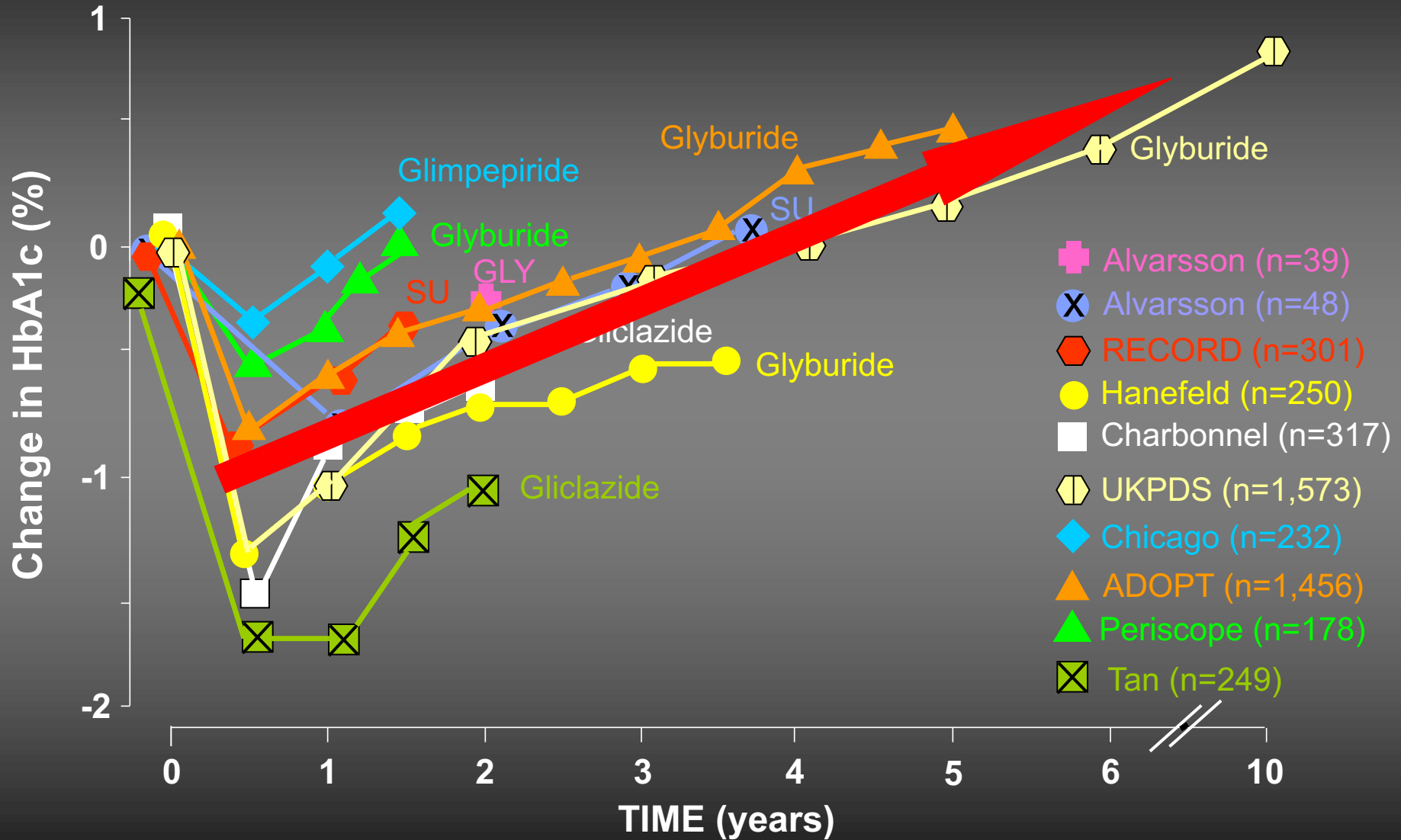
## Lettera SID-AMD ad AIFA su sulfaniluree Luglio 2015

- Numerosi studi osservazionali e meta-analisi degli stessi suggeriscono che le sulfoniluree aumentino il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause.
- Tali effetti avversi sono ben più evidenti per glibenclamide che per altre molecole della classe.
- La molecola con il più basso rischio d'ipoglicemia, il minore impatto sul preconditionamento ischemico e la più bassa associazione con la malattia cardiovascolare e la mortalità è gliclazide.

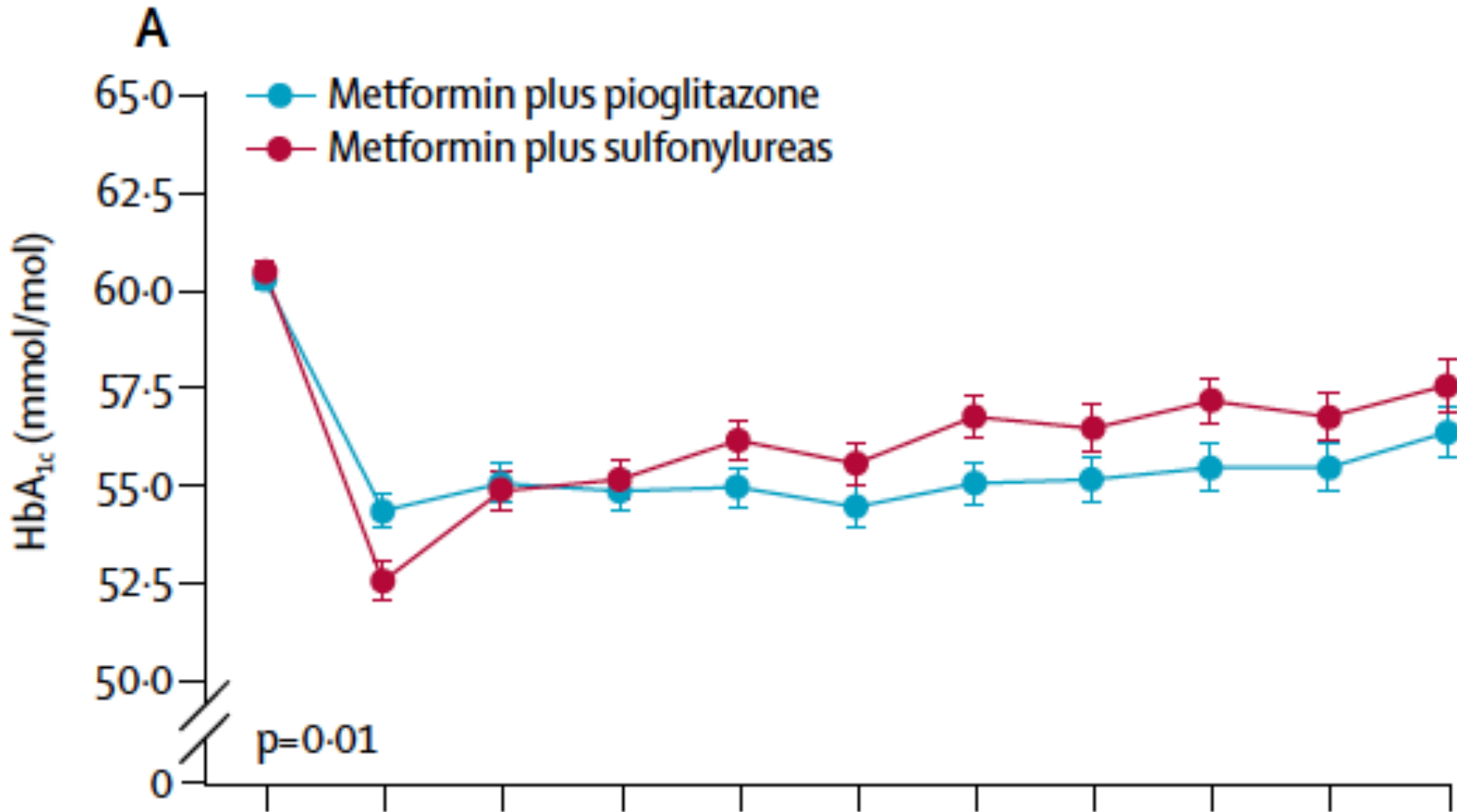
# Incidence of coronary events in T2DM according to SUs treatment



# No Durability of Glycemic Control with Sulfonylureas

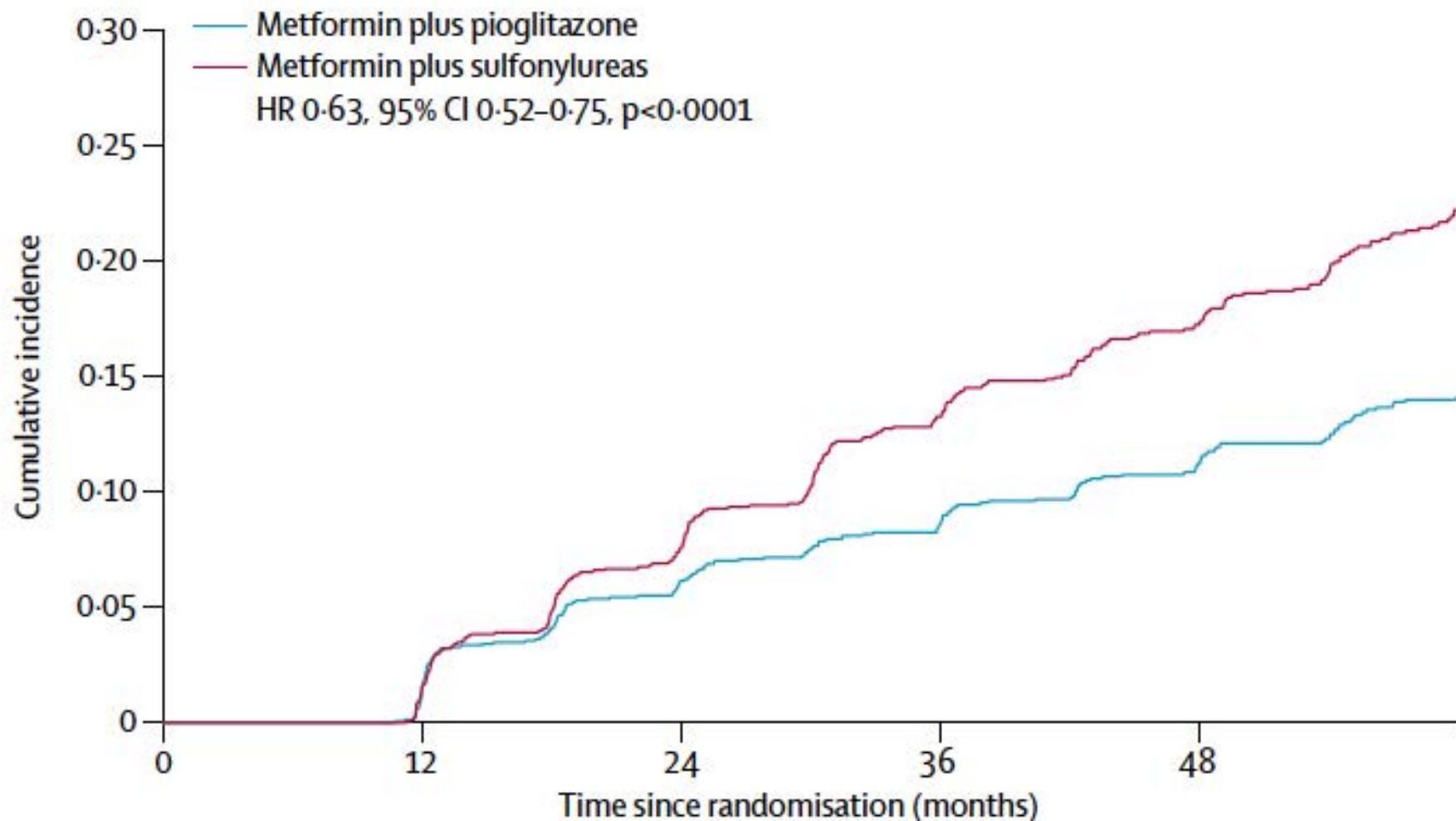


# HbA1c over time - TOSCA



**Figure 4: Cumulative incidence of treatment failure**

Failure of hypoglycaemic treatment was defined as HbA<sub>1c</sub> of 8% (64 mmol/mol) or above on two consecutive visits 3 months apart. HR=hazard ratio.



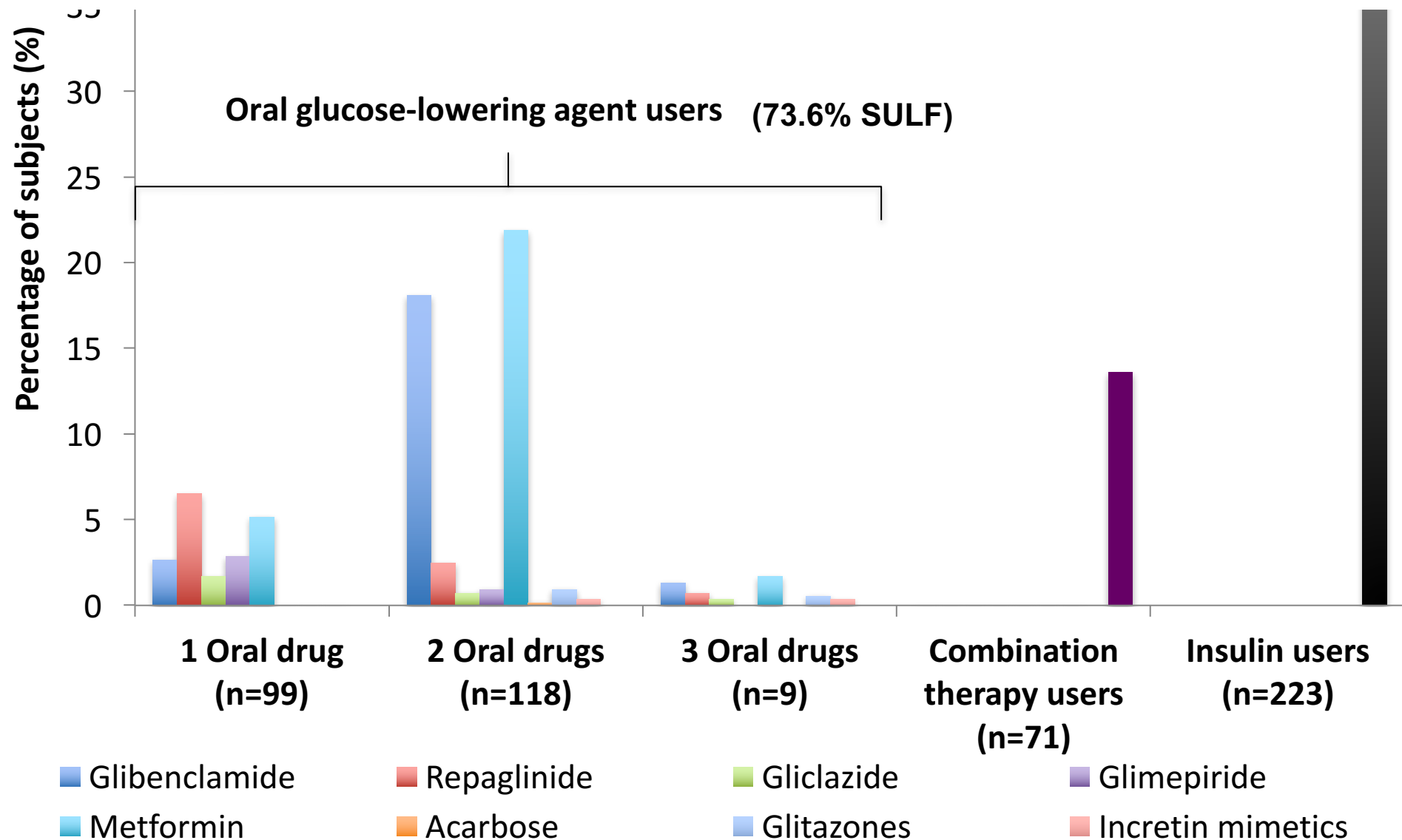
# Severe hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: A report from an Italian multicenter study

Alessandro Mantovani <sup>a,\*</sup>, Giorgio Grani <sup>b</sup>, Laura Chioma <sup>c</sup>, Giuseppe Vancieri <sup>c</sup>,  
Ilaria Giordani <sup>c</sup>, Roberta Rendina <sup>b</sup>, Maria Elena Rinaldi <sup>b</sup>, Aikaterini Andreadi <sup>c</sup>,  
Carmela Coccaro <sup>b</sup>, Chiara Boccardo <sup>d</sup>, Costanza Fraenza <sup>a</sup>, Giuliano Bertazzoni <sup>d</sup>,  
Alfonso Bellia <sup>c</sup>, Giacomo Zoppini <sup>a</sup>, Giovanni Targher <sup>a</sup>, Marco Giorgio Baroni <sup>b</sup>,  
Davide Lauro <sup>c</sup>, Massimino D'Armiento <sup>b</sup>, Enzo Bonora <sup>a</sup>

[Journal of Clinical & Translational Endocrinology 5 \(2016\) 46–52](#)

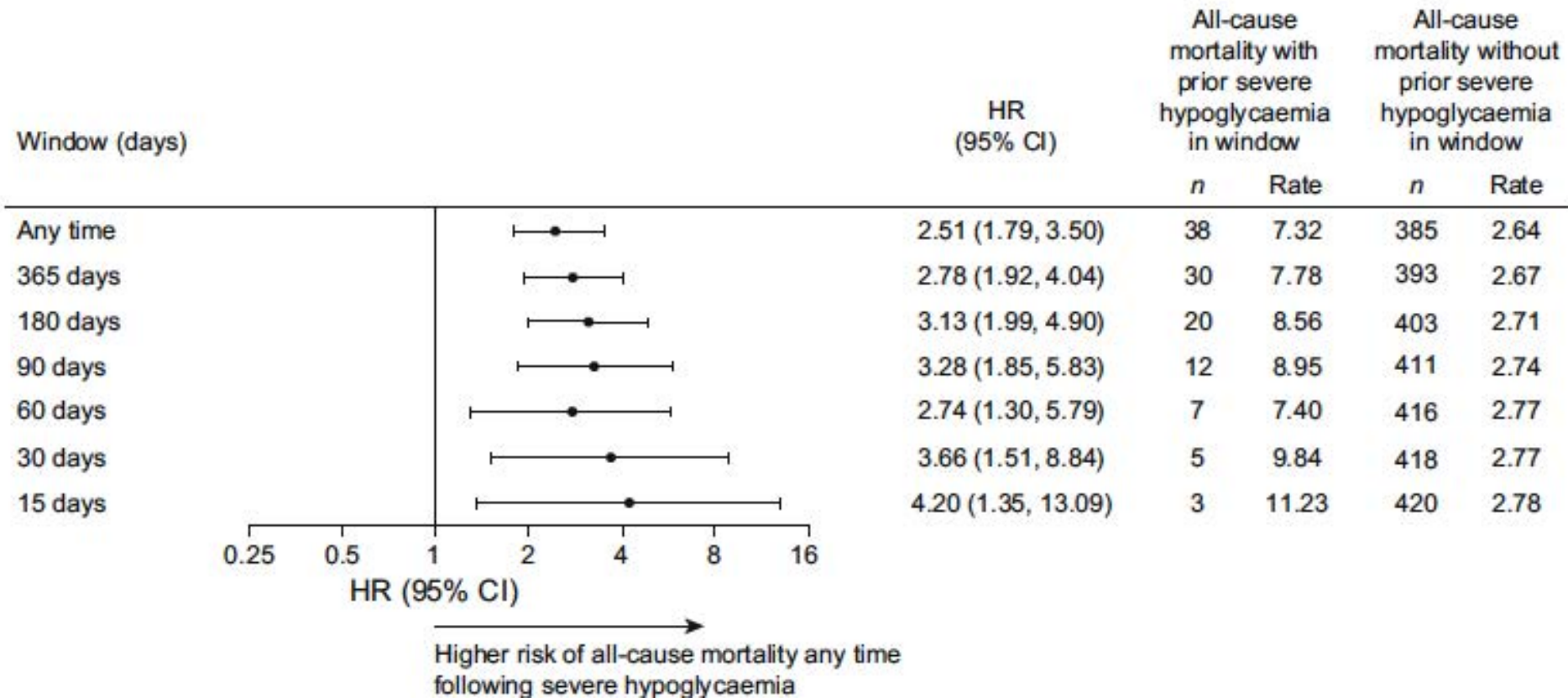


**Among the oral hypoglycemic drugs, glibenclamide (54.5%) and repaglinide (25.7%) were the two most frequently used drugs, followed by glimepiride (11.3%) and gliclazide (7.5%)**



# DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality

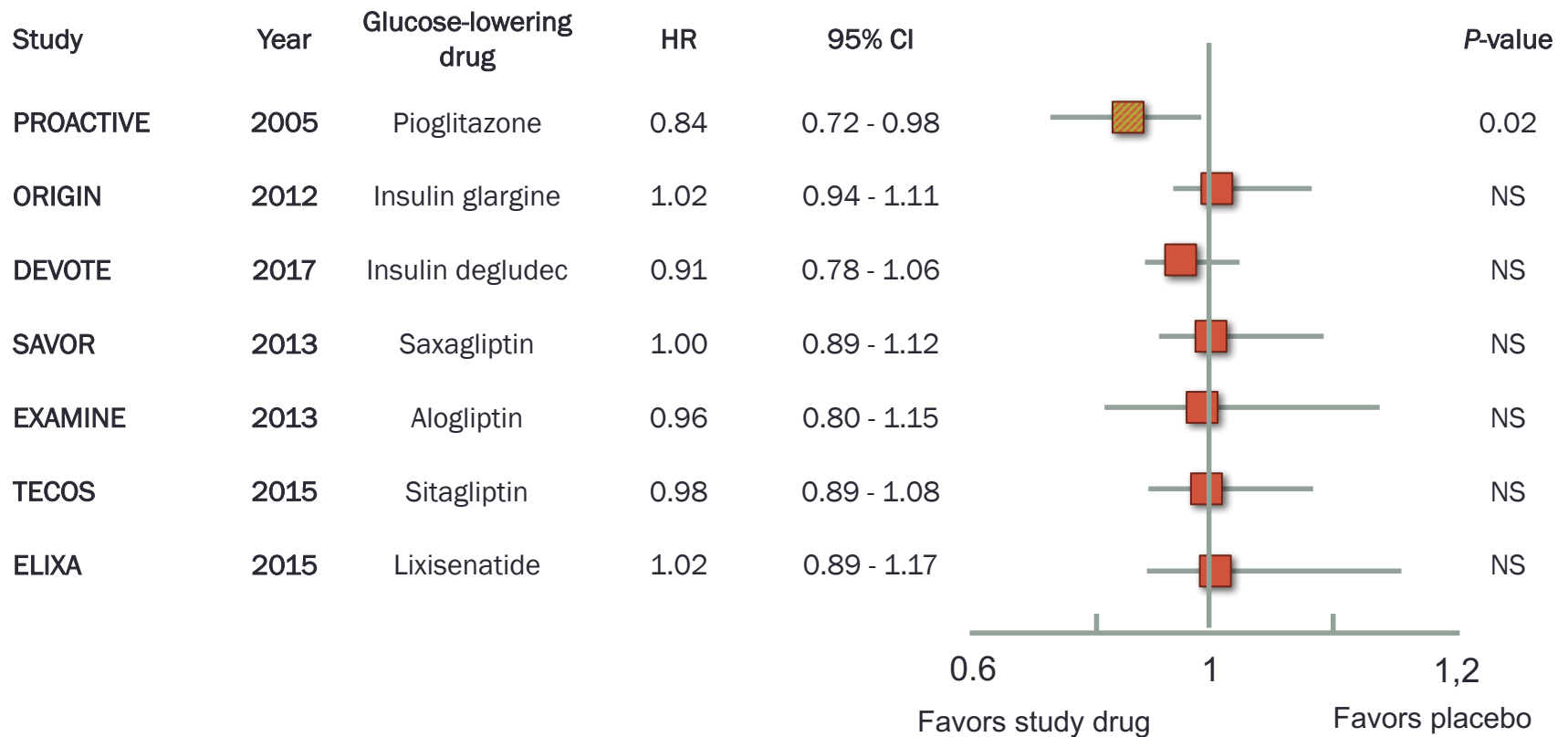
Published online: 15 September 2017



## **Avvocato Difesa**

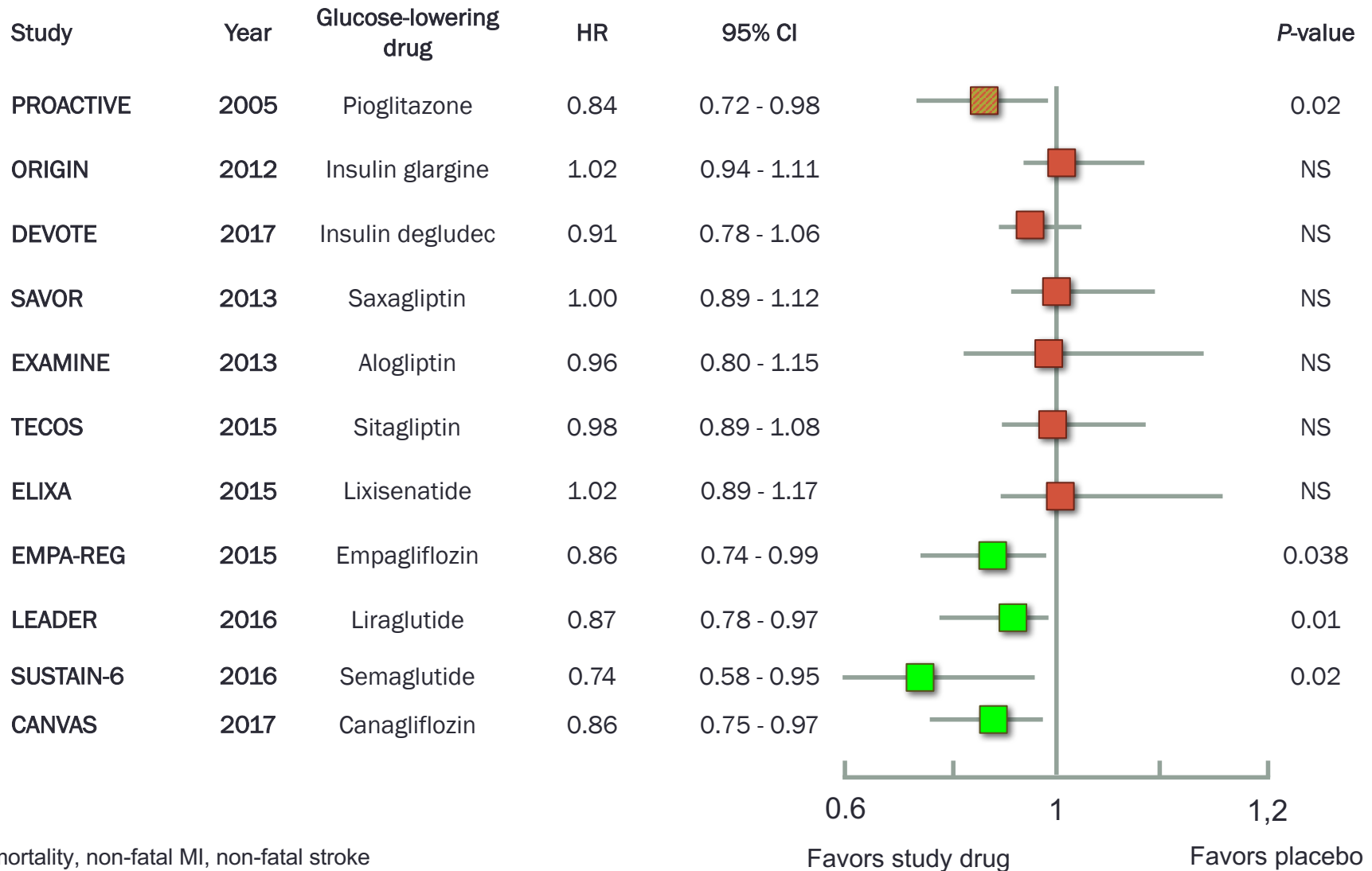
- I Dati sulle persistente prescrizione dei Segretagoghi sono viziati perché non fanno vedere il trend in crescita delle nuove molecole
- I Segretagoghi sono gravati da importanti Effetti Collaterali
- I dati dei CVOTs e Studi Clinici che dimostrano l'efficacia e superiorità delle nuove molecole

# Effect of Glucose-Lowering Drugs on 3-Point MACE\* in T2DM Patients



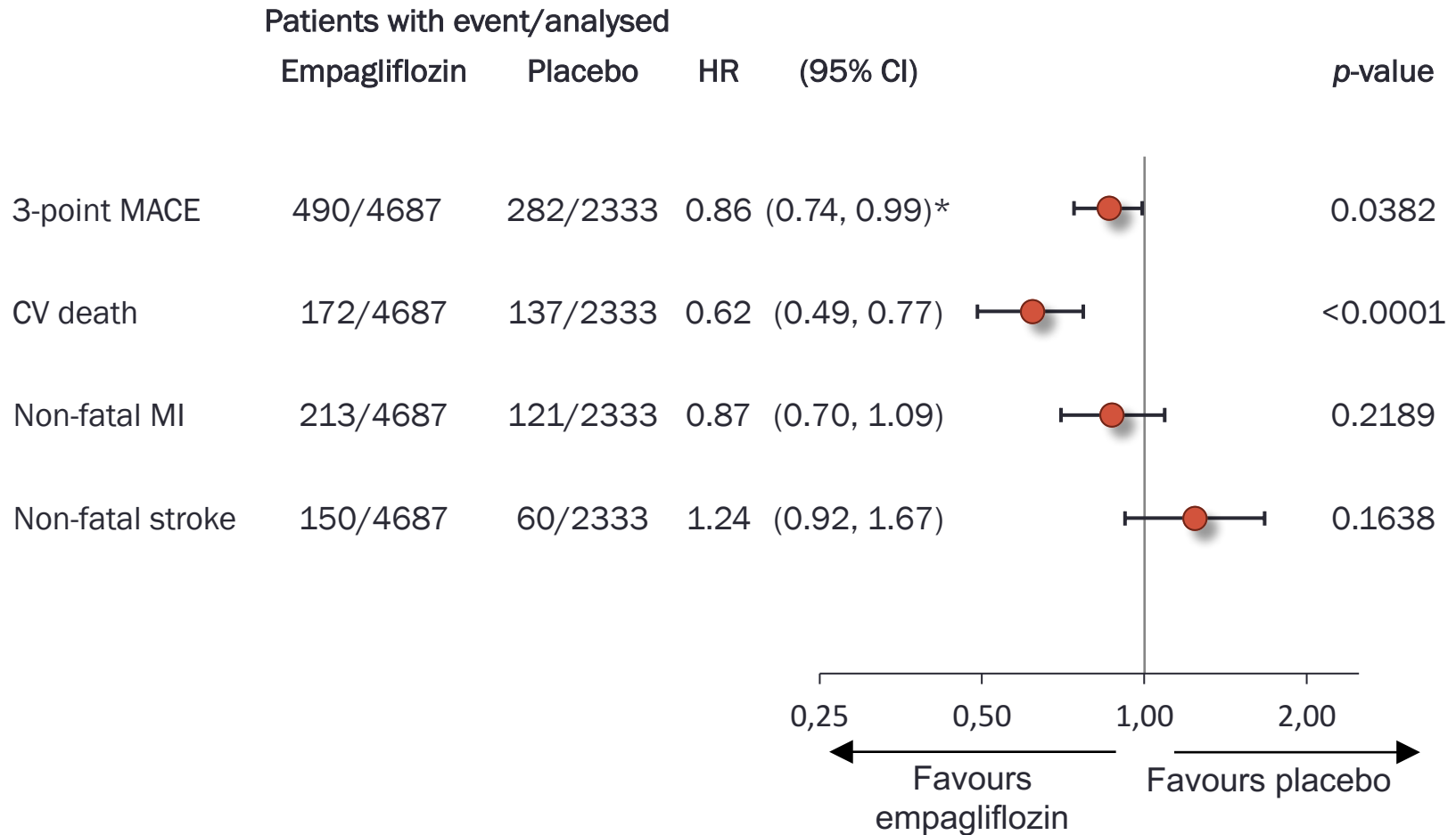
\*CV mortality, non-fatal MI, non-fatal stroke

# Effect of Glucose-Lowering Drugs on 3-Point MACE\* in T2DM Patients



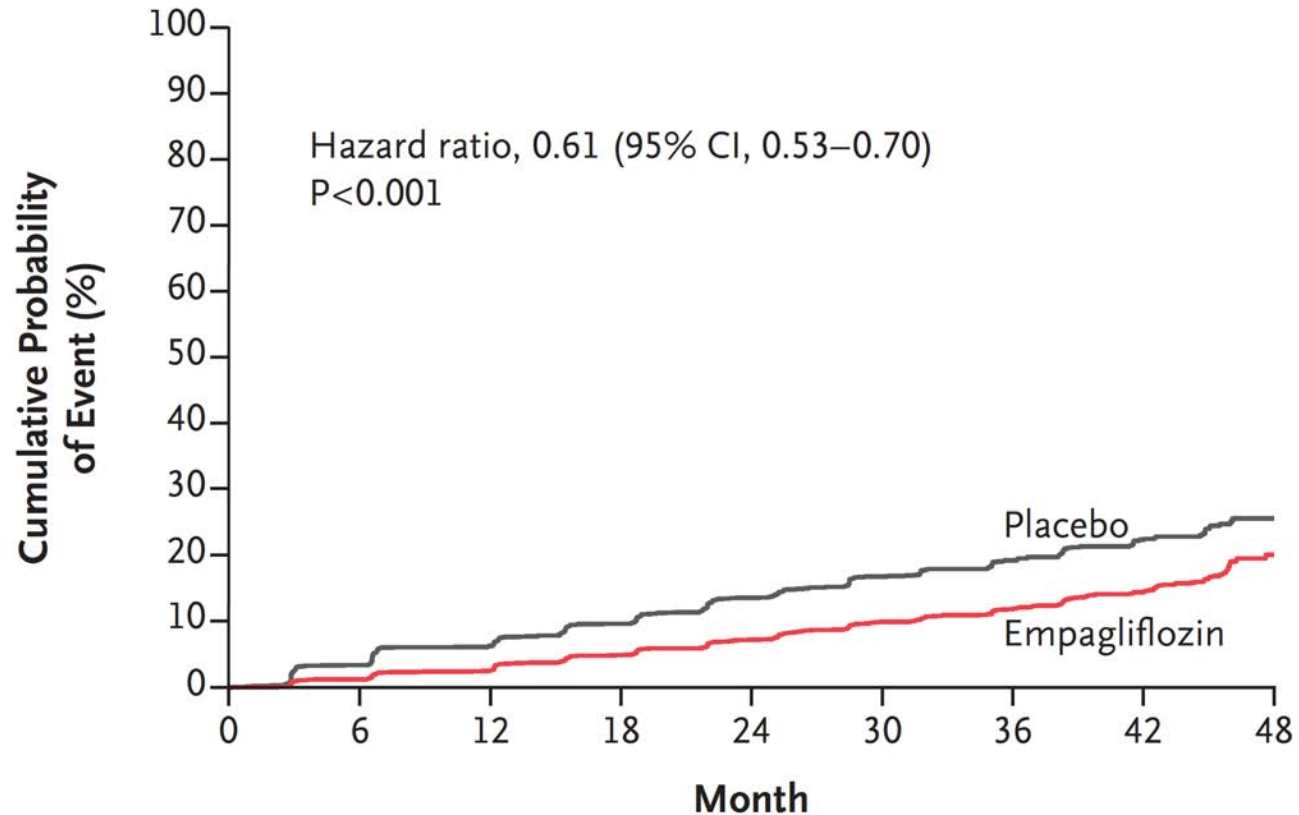
\*CV mortality, non-fatal MI, non-fatal stroke

# EMPA-REG CV OUTCOME – Main Results



# EMPA-REG Outcomes

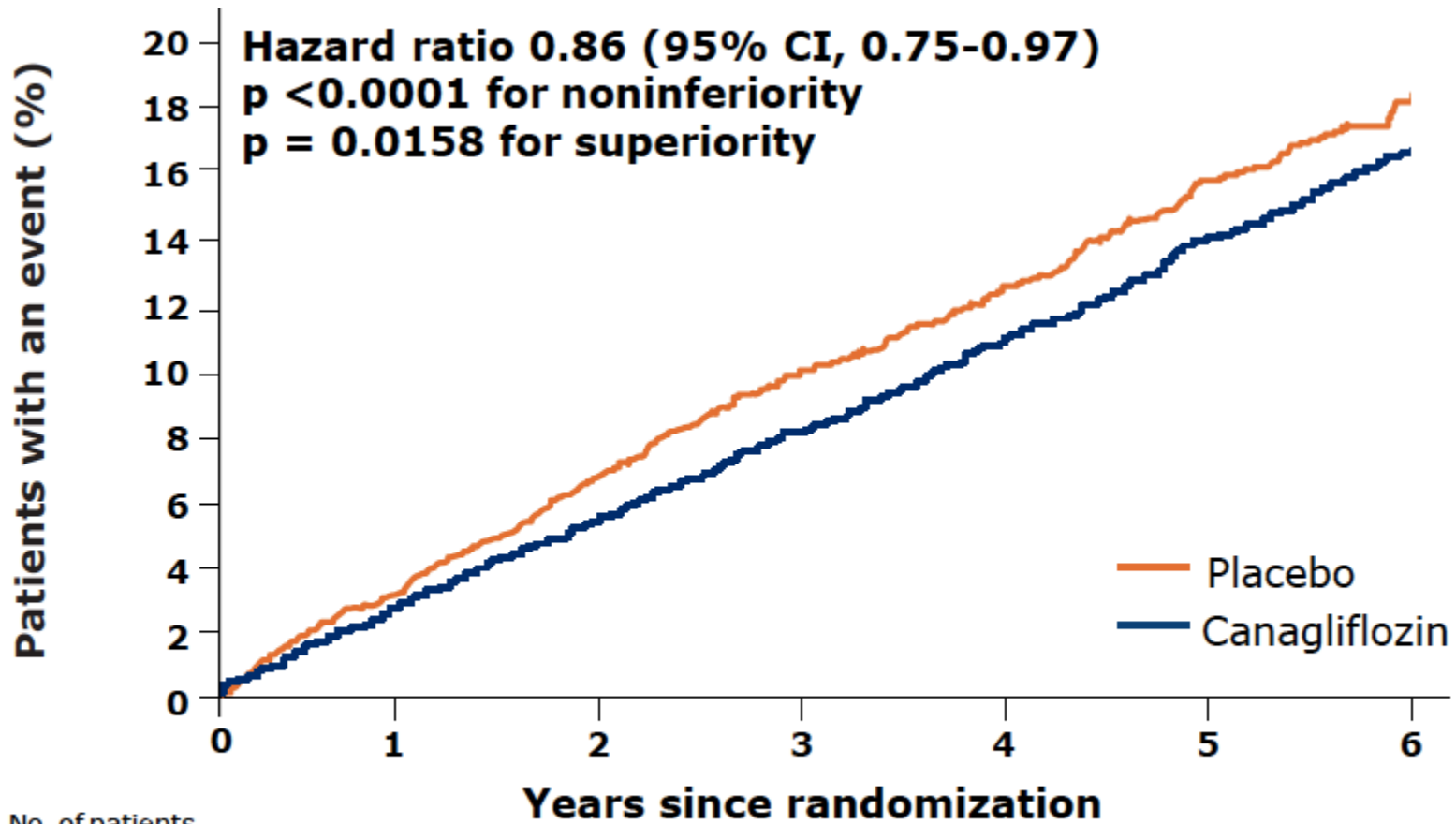
## Incident or Worsening Nephropathy



### No. at Risk

Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

# CANVAS - Primary MACE Outcome: CV Death, Nonfatal Myocardial Infarction or Nonfatal Stroke

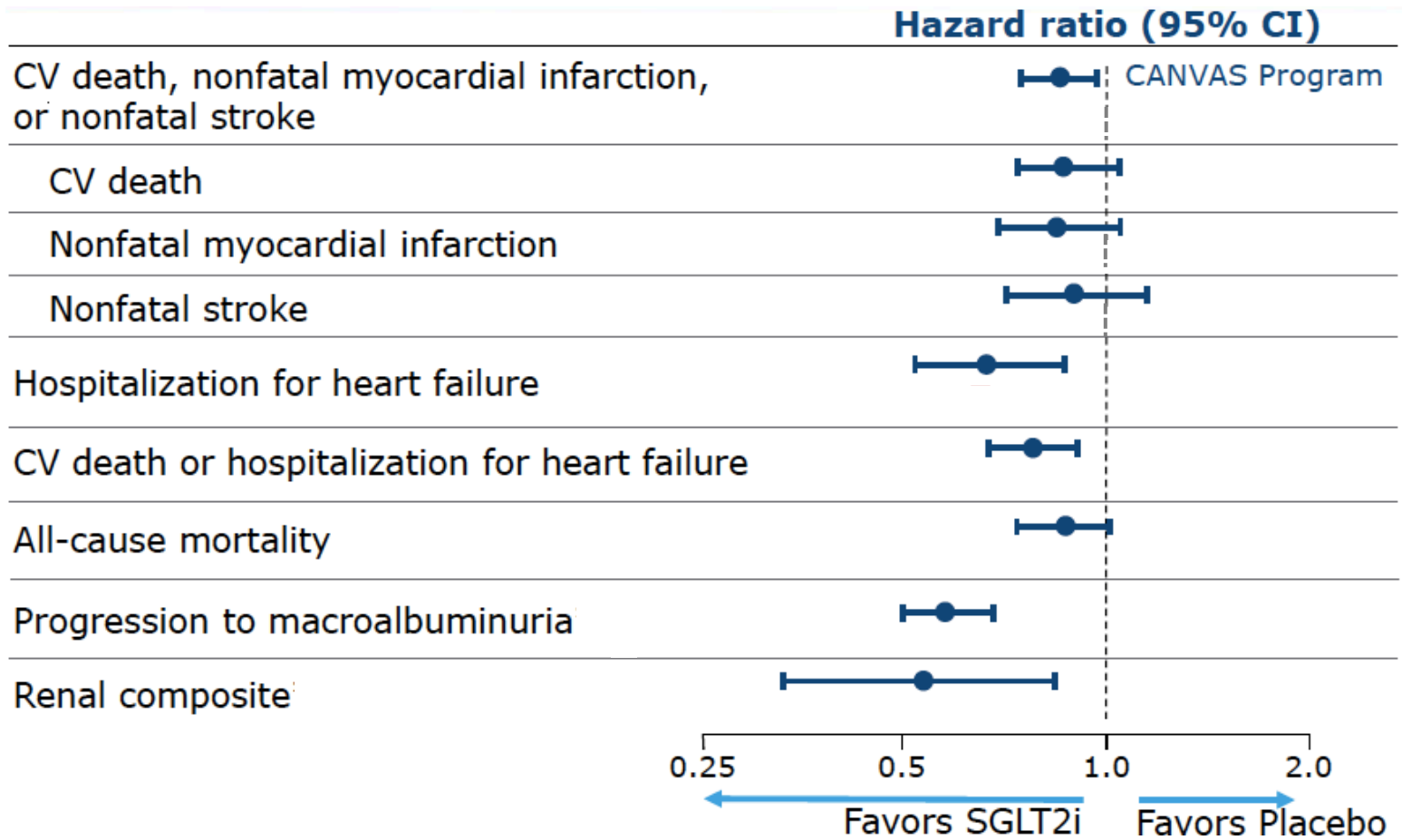


No. of patients

Placebo	4347	4153	2942	1240	1187	1120	789
Canagliflozin	5795	5566	4343	2555	2460	2363	1661



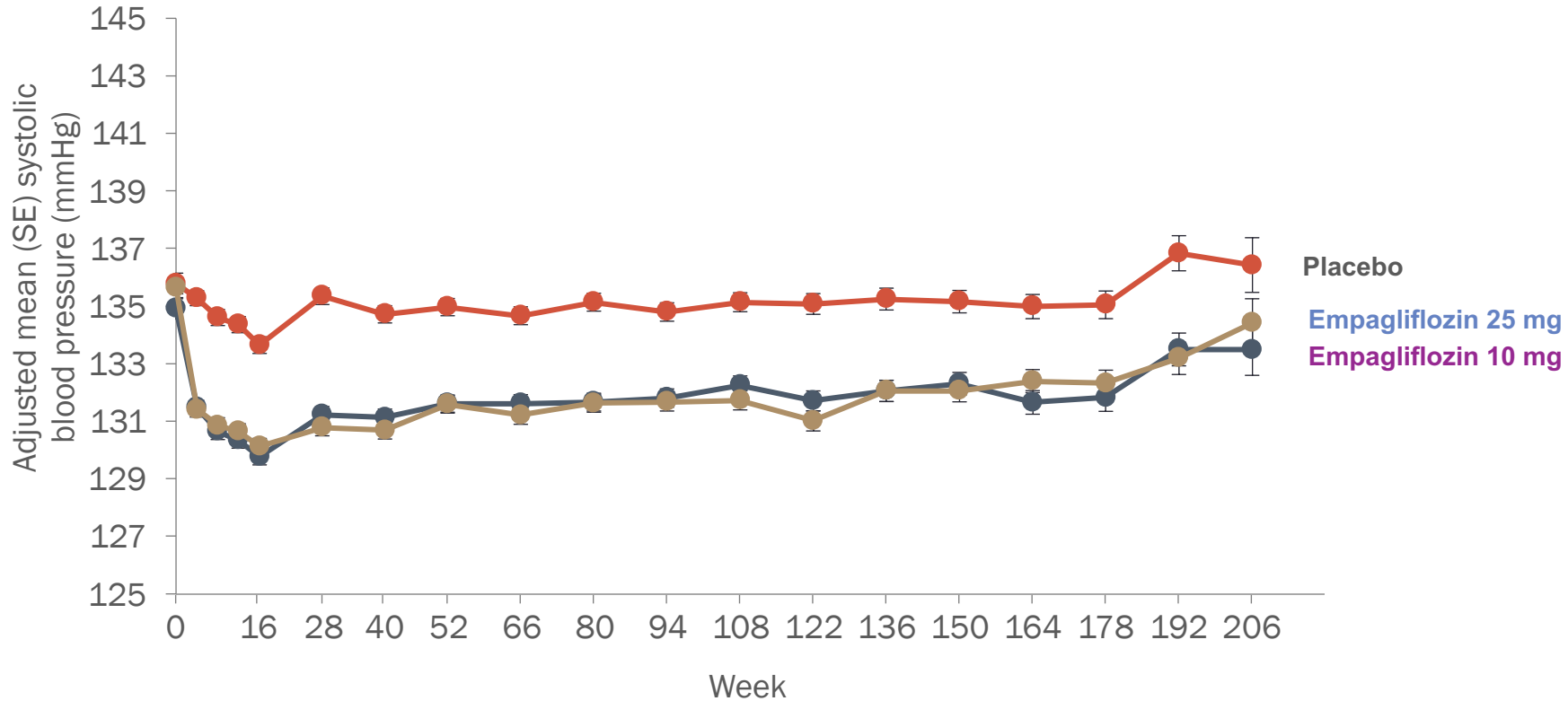
# Key Outcomes in the CANVAS Program



# Possible Mechanisms Accounting for EMPA-REG OUTCOME Results

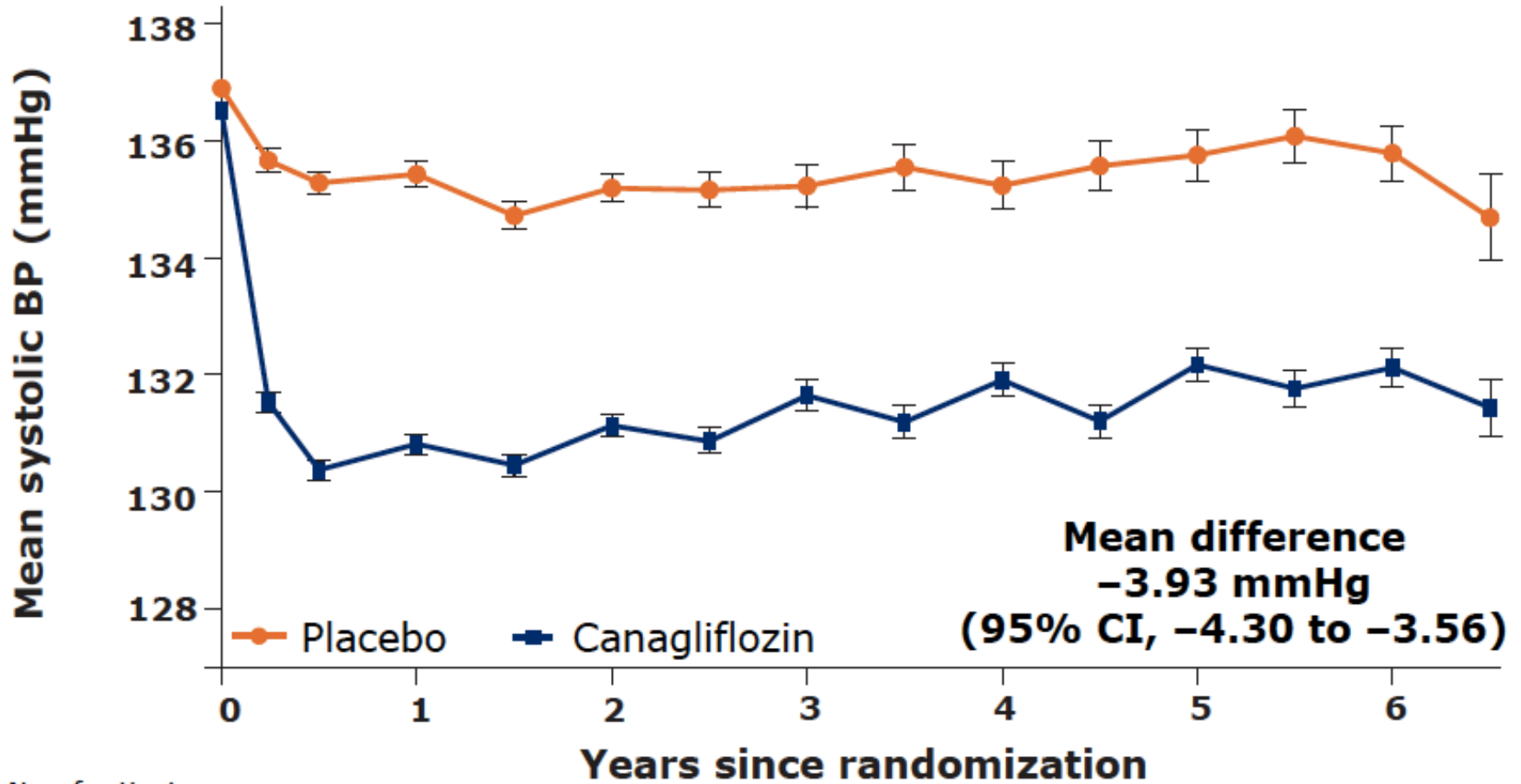
Effect	Likelihood	Reason
<b>Metabolic actions</b>		
Lowered plasma glucose concentration	Unlikely	Hyperglycemia is a weak CV risk factor; benefit of HbA <sub>1c</sub> reduction on CVD takes ~10 years to observe
Increased fat oxidation	Unlikely	Increased oxygen demand per ATP generated
Increased plasma ketone concentration	Unlikely	Increased oxygen demand per ATP generated
Increased plasma uric acid concentration	Unlikely	Causal association with CVD not established
Increased plasma glucagon concentration	Unlikely	Physiological increase in glucagon has no effect on CV function
Weight loss	Unlikely	Weight loss is modest but may contribute to long-term reduction in blood pressure
Change in plasma electrolyte concentration	Unlikely	No consistent changes observed
<b>Hemodynamic actions</b>		
Decrease in blood pressure	Likely	Rapid reduction in blood pressure correlates with early CV benefit; proven CV protection in prior studies
Diuretic effect and decrease in extracellular fluid volume	Likely	Rapid reduction in extracellular fluid volume correlates with early CV benefit; proven protection against CHF in prior studies
Impaired arterial elasticity	Possible	Arterial stiffness is a CV risk factor; empagliflozin reduces arterial stiffness
Direct effect on the myocardium	Unlikely	No evidence
Decreased sympathetic tone	Possible	No increase in heart rate despite decrease in blood pressure and extracellular fluid volume

# EMPA-REG CV OUTCOME – Effects on Systolic BP



Placebo	2322	2235	2203	2161	2133	2073	2024	1974	1771	1492	1274	1126	981	735	450	171
Empagliflozin 10 mg	2322	2250	2235	2193	2174	2125	2095	2072	1853	1556	1327	1189	1034	790	518	199
Empagliflozin 25 mg	2323	2247	2221	2197	2169	2129	2102	2066	1878	1571	1351	1212	1070	842	528	216

# CANVAS Program - Effects on Systolic BP

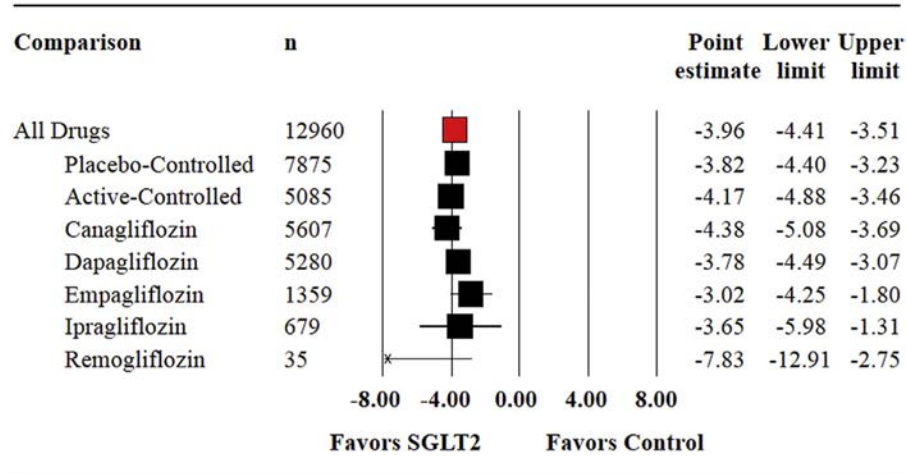


No. of patients

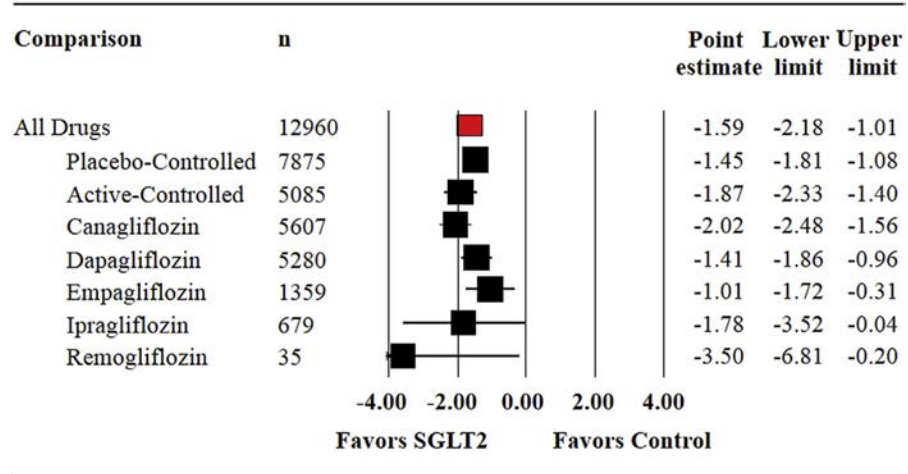
Placebo	4247	3945	2979	1038	922	828	713
Canagliflozin	5652	5293	4338	2255	2092	1936	1675

# Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Blood Pressure

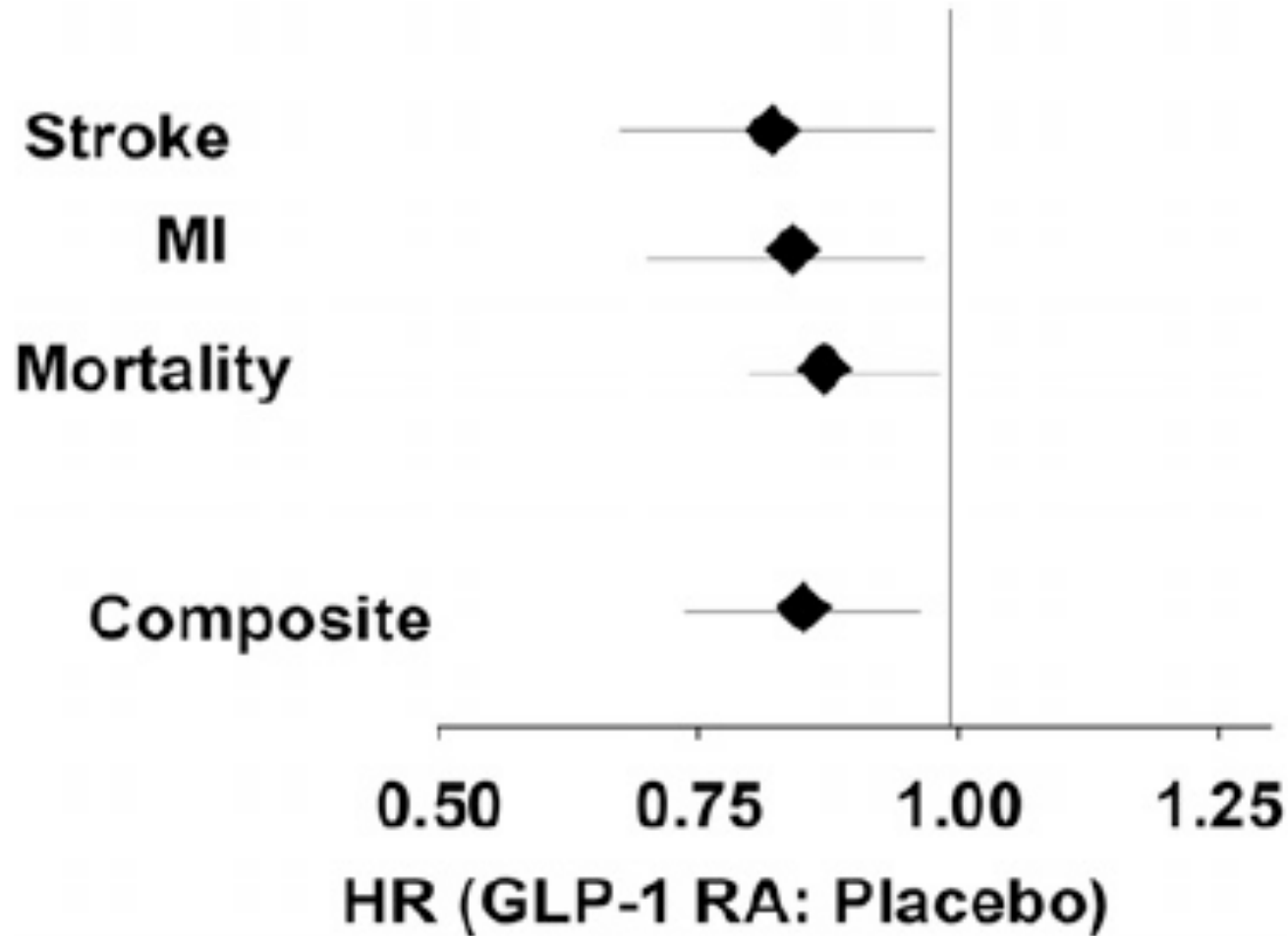
Systolic Blood Pressure



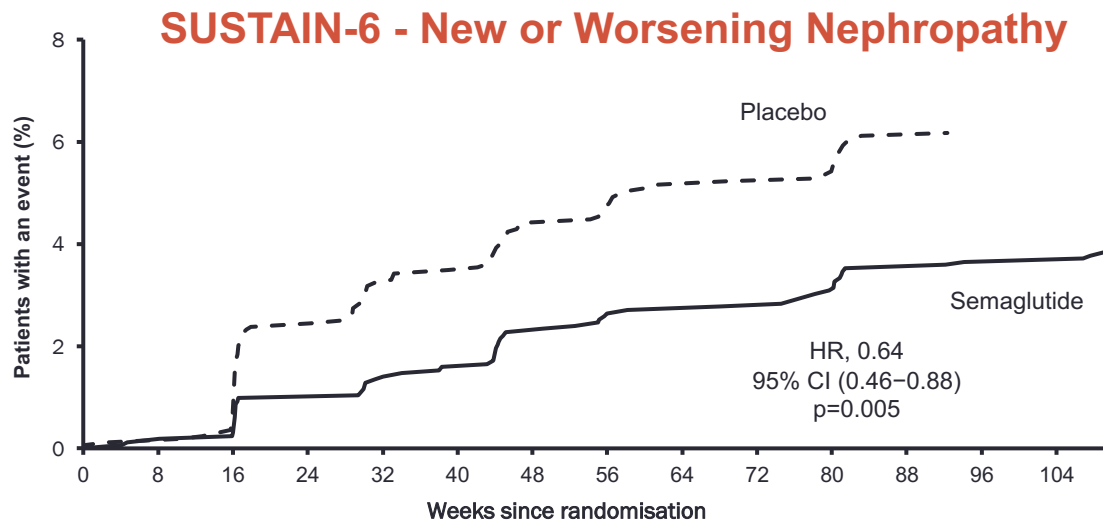
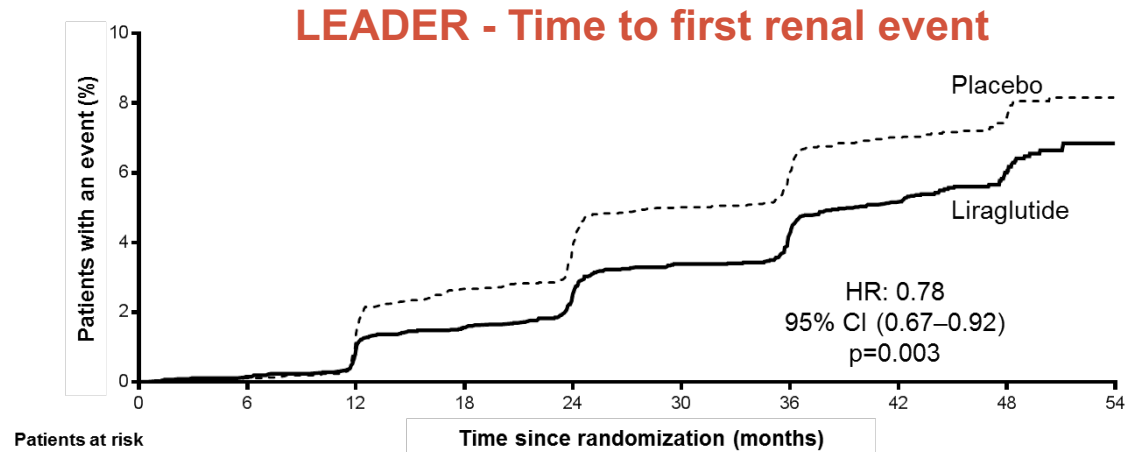
Diastolic Blood Pressure



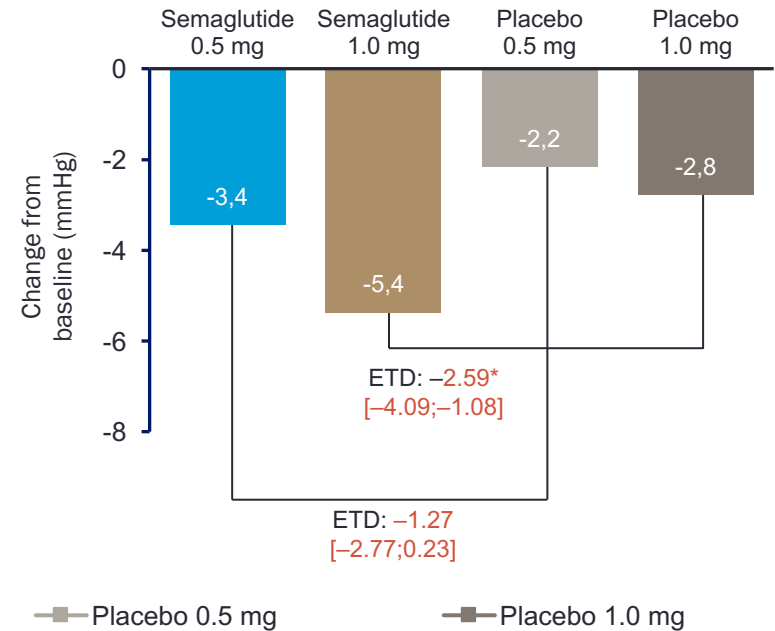
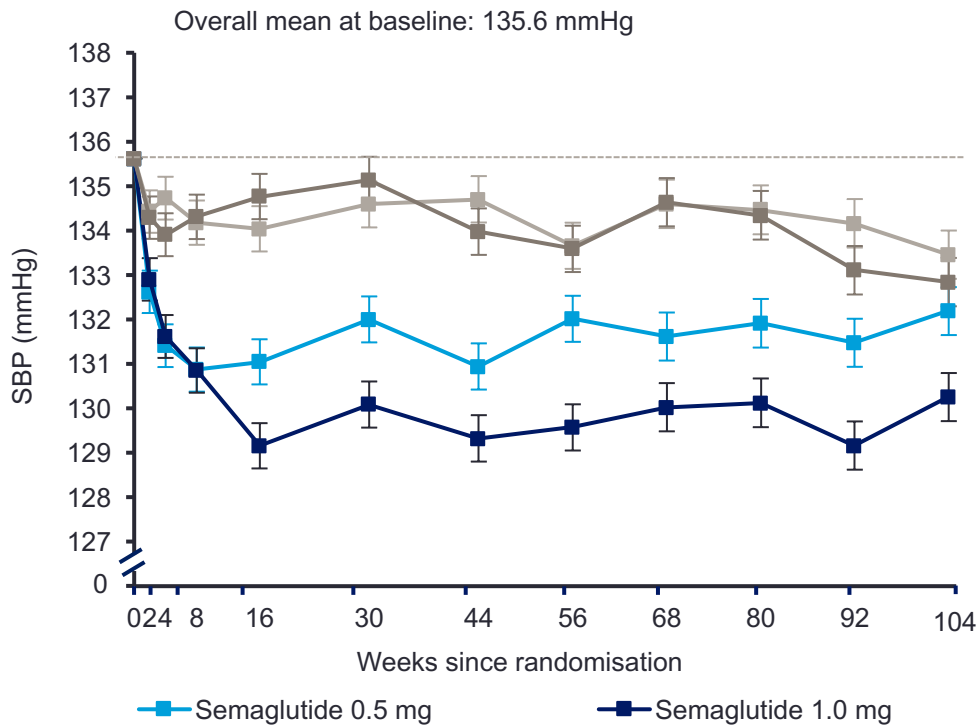
# Effect of long-acting GLP-1 RAs on CVD outcome. Data are combined from LEADER and SUSTAIN



# LEADER & SUSTAIN 6 – Renal Outcomes

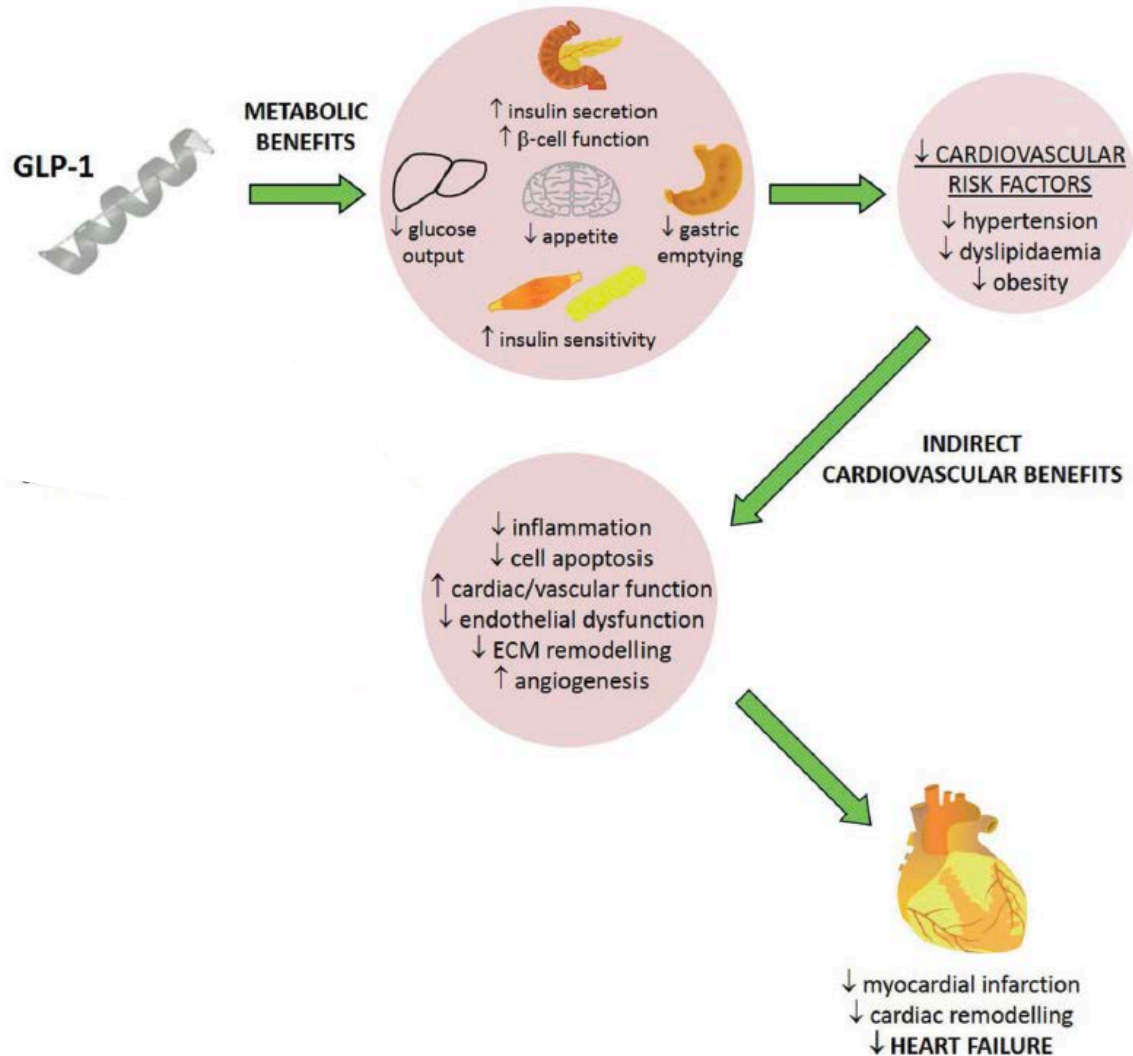


# SUSTAIN-6 - Systolic Blood Pressure





# Selective Targeting of GLP-1 Signalling as a Novel Therapeutic Approach for CVD in Diabetes



# CONCLUSIONI

## Avvocato Difesa

- I Dati sulle persistente prescrizione dei Segretagoghi sono viziati perché non fanno vedere il trend in crescita delle nuove molecole
- I Segretagoghi sono gravati da importanti Effetti Collaterali (rischio CV, durability, ipoglicemie)
- I dati dei CVOTs e Studi Clinici dimostrano l'efficacia e superiorità delle nuove molecole

La Richiesta di Pena non è sostenibile,  
perché il fatto non sussiste...

Piena assoluzione per i nuovi farmaci  
E la condanna per le sulfaniluree