

ANALISI CRITICA DEGLI INDICATORI

L'analisi degli indicatori regionali relativi all'impiego di SGLT2i, GLP-1RA e tirzepatide evidenzia alcune interdipendenze strutturali che, se non adeguatamente considerate e corrette, rischiano di generare effetti distorsivi sulle scelte prescrittive, con potenziali ricadute negative sia sull'appropriatezza clinica, sia sulla sostenibilità complessiva del sistema.

Interdipendenza tra indicatori 1.1 e 1.1b

Gli indicatori 1.1 (quota di pazienti in trattamento con GLP-1RA) e 1.1b (quota di pazienti in trattamento con SGLT2i) condividono il medesimo denominatore, rappresentato dai pazienti con almeno un'erogazione di GLP-1RA e/o SGLT2i (in monoterapia o in associazione, inclusa tirzepatide). La presenza dell'associazione GLP-1RA/SGLT2i comporta che uno stesso paziente contribuisca simultaneamente a entrambi i numeratori. Ne deriva che i due indicatori non sono indipendenti dal punto di vista matematico né informativo. In tale contesto, risulterebbe metodologicamente più appropriato individuare un solo indicatore oppure riformulare un indicatore unico di bilanciamento tra le due classi farmacologiche.

Interdipendenza tra indicatori 1.2 e 1.5

L'attuale separazione operativa di tirzepatide rispetto ai GLP-1RA negli indicatori di avvio terapeutico introduce un potenziale conflitto strutturale tra l'indicatore 1.2 (avviamenti a GLP-1RA) e l'indicatore 1.5 (avviamenti a tirzepatide "precoci"). In particolare, un'eventuale strategia di governance volta a ridurre la quota di avviamenti a GLP-1RA può determinare, per costruzione, un aumento relativo degli avviamenti a tirzepatide, con conseguente incremento dell'indicatore 1.5, indipendentemente dall'appropriatezza clinica delle scelte effettuate.

Questa interdipendenza potrebbe essere risolta considerando tirzepatide e GLP-1RA a numeratore. In alternativa, si propone di monitorare anche l'avvio di tirzepatide rispetto al totale di GLP-1RA+tirzepatide+SGLT2i.

Indicatore 1.3 (associazione GLP-1RA/SGLT2i)

L'indicatore 1.3, che misura la quota di pazienti in associazione GLP-1RA/tirzepatide + SGLT2i, non rappresenta un indicatore indipendente di appropriatezza prescrittiva, ma dipende da molteplici fattori: la distribuzione del case-mix clinico (obesità, comorbidità cardiorenali), la strategia di seconda linea adottata, il grado di intensità terapeutica iniziale e le modalità operative di titolazione e follow-up.

In questo senso, l'aumento dell'associazione GLP-1RA/SGLT2i non è intrinsecamente indice di inappropriatezza, ma spesso rappresenta l'esito inevitabile di una risposta parziale a una prima scelta terapeutica o la necessità clinica di coprire simultaneamente più domini di rischio (es. uso di SGLT2i con indicazioni diverse dal diabete). L'utilizzo dell'indicatore 1.3 come target di governance, senza adeguata stratificazione clinica, rischia di incentivare ritardi terapeutici o scelte sub-ottimali, con possibile aumento del ricorso all'insulina, che non è intercettato dagli indicatori attuali. Inevitabilmente, un aumento dell'utilizzo di SGLT2i come seconda linea al posto di GLP-1RA (indicatore 1.2), data la minore efficacia glicemica di SGLT2i, produrrà un aumento dei pazienti che necessiteranno della terapia di combinazione.

Per tali ragioni, non è possibile perseguire contemporaneamente, come indicatori di governance sia 1.2 sia 1.3. Questo indicatore appare più appropriato per l'osservazione, utile a monitorare i pattern prescrittivi e a orientare eventuali audit qualitativi.

Considerazioni conclusive

L'interpretazione degli indicatori ed il loro utilizzo richiedono un riallineamento con la logica clinica. In particolare, la sostenibilità deriverebbe maggiormente dalla scelta iniziale più appropriata per ciascun profilo clinico, in grado di massimizzare il raggiungimento dei target con il minor numero di step terapeutici. Tale riallineamento consente di preservare il valore di monitoraggio Regionale, riducendo al contempo il rischio di incentivi prescrittivi non coerenti con l'evidenza scientifica e con la pratica clinica reale, nel rispetto di tetti programmatori e sostenibilità della spesa.

PROPOSTA DI RIALLINEAMENTO DEGLI INDICATORI

Indicatore di osservazione 1.1 – Mix prescrittivo SGLT2i vs GLP-1RA/tirzepatide

Definizione: Pazienti in terapia con SGLT2i / pazienti in terapia con SGLT2i, GLP-1RA o tirzepatide.

Soglie di attenzione: valori <50% o >70%. Valori >70% suggeriscono possibile sottoutilizzo dell'area incretinica nella gestione metabolica del diabete tipo 2; valori <50% possono riflettere un uso estensivo di incretinici non giustificato dal case-mix clinico).

Nota: L'indicatore 1.1 è mantenuto come indicatore di osservazione, in quanto fortemente influenzato dall'uso di SGLT2i nei pazienti con indicazione cardiorenale (CKD e/o HF), cioè diversa dal diabete al di fuori della Nota 100 e non competitivo con GLP-1RA o tirzepatide.

Indicatore di governance 1.2 – Avvio di GLP-1RA

Definizione: pazienti avviati a GLP-1RA / pazienti avviati a SGLT2i o GLP-1RA o tirzepatide.

Soglia proposta: ≤40% a livello di sistema.

Nota: Rappresenta la principale leva di contenimento della spesa nel silo dei farmaci antidiabetici, in quanto agisce direttamente sul numero di nuovi avviamenti a terapie ad alto costo. Il target 40% è coerente con un utilizzo selettivo e appropriato di GLP-1RA, riservato ai pazienti con maggiore probabilità di fallimento di SGLT2i. Il target costituisce un obiettivo sfidante rispetto alla pratica clinica corrente (6/9 ULSS sono attualmente sopra 40%) e implica una selezione rigorosa dei pazienti candidati alla terapia con GLP-1RA in seconda linea. Il raggiungimento del target deve essere interpretato a livello di sistema e letto congiuntamente all'indicatore 1.1 (al fine di evitare effetti distorsivi legati all'uso di SGLT2i per indicazione cardiorenale) ed 1.5 (rischio di fuga da GLP-1RA a tirzepatide).

Eventuale indicatore di osservazione 1.2b – Avvio di Tirzepatide

Definizione: pazienti avviati a tirzepatide / pazienti avviati a SGLT2i o GLP-1RA o tirzepatide.

Soglia di attenzione: 20%.

Indicatore di osservazione 1.3 – Associazione GLP-1RA + SGLT2i

Per i motivi suesposti, si propone di declassarlo a indicatore di osservazione per il monitoraggio della complessità terapeutica e audit qualitativi mirati per i valori estremi.

Nota: L'associazione dipende dalla scelta di seconda linea (vedi 1.2) e dal case-mix, non è un esito negativo di per sé, ma può essere segno di appropriatezza. L'uso dell'indicatore 1.3 come osservazionale risponde all'esigenza di evitare che obiettivi di risparmio a breve termine si traducano in un aumento strutturale della spesa farmaceutica per terapie di combinazione. Interpretazione: <10% → possibile sotto-trattamento (verosimile mancato uso appropriato di SGLT2i per CKD e HF); >25%: possibile sequenza inefficiente.

Soglia di attenzione: >25% (soglie inferiori rischierebbero di incentivare scelte prescrittive sub-ottimali o ritardi terapeutici, con possibile incremento dell'uso dell'insulina).

Opportunità: usare i dati amministrativi per ricostruire il profilo assistenziale di questi casi (comorbidità cardio-renali e ricoveri), comprenderne l'appropriatezza terapeutica, ed effettuare audit clinico.

Indicatore di osservazione 1.4 – Pazienti avviati simultaneamente a GLP-1RA + SGLT2i

Proposta: rimane indicatore di osservazione ed invariato nel calcolo.

Nota: riflette case-mix ed è appropriato in caso di: i) gravi scompensi metabolici (es. HbA1c molto elevata quando l'insulina non è un'opzione); ii) quadri clinici complicati (es. ospedalizzazione per complicanze cardiorenali); iii) passaggio da terapia insulinica a terapia non insulinica.

Soglia di attenzione: >6%.

Opportunità: usare i dati amministrativi per ricostruire il profilo assistenziale di questi casi (comorbidità cardio-renali e ricoveri), comprenderne l'appropriatezza terapeutica, ed effettuare audit clinico.

Indicatore di governance 1.5 – Avvio “precoco” di tirzepatide

Soglia proposta: <30% a livello di sistema.

Nota: L'indicatore scoraggia l'uso di tirzepatide come alternativa generalizzata ai GLP-1RA, preservandone un impiego limitato nei contesti ad alto bisogno clinico e ad alto potenziale impatto di spesa.

TIRZEPATIDE

Principio generale di governance

Tirzepatide deve essere considerato un farmaco ad alto valore aggiunto per pazienti ad elevato bisogno clinico, nei quali il differenziale di efficacia si traduce in:

- maggiore probabilità di raggiungere target clinici;
- riduzione di fallimenti terapeutici;
- potenziale riduzione di costi indiretti (intensificazione insulinica, complicanze, ricoveri).

Razionale economico

L'impiego di tirzepatide può risultare economicamente sostenibile quando incanalato a pazienti in fallimento (o con elevata probabilità di fallimento) delle terapie standard o con rischio concreto di intensificazione insulinica. In tali contesti, il maggior costo diretto del farmaco è compensato dalla riduzione dei costi complessivi di gestione della malattia, inclusi quelli relativi ad altri farmaci ed a dispositivi.

In particolare, l'utilizzo selettivo di tirzepatide consente di:

- ritardare o evitare l'avvio della terapia insulinica e/o la sua intensificazione, riducendo i costi associati a farmaci, dispositivi di automonitoraggio, visite e gestione delle ipoglicemie;
- limitare l'uso combinato di GLP-1RA e SGLT2i (eccetto quando SGLT2i ha indicazione per CKD e HF), strategia che comporta un costo farmacologico complessivo superiore;
- migliorare il controllo metabolico globale (glicemia e peso, pressione), con potenziale riduzione della complessità terapeutica e maggiore persistenza al trattamento;
- ridurre i costi indiretti legati a scarso controllo glicemico, aumento ponderale e progressione delle complicanze.

La sostenibilità dell'intervento deriva da una corretta allocazione della risorsa verso pazienti ad alto bisogno clinico, nei quali tirzepatide rappresenta un'alternativa costo-efficace rispetto a strategie terapeutiche meno efficaci (GLP-1RA) o più onerose nel breve periodo (GLP-1RA + SGLT2i).

Criteri di utilizzo di tirzepatide

Secondo scheda tecnica è indicato fino a 85 anni, ma si raccomanda di valutare accuratamente il rapporto costo-beneficio in pazienti di età compresa tra 80 e 85 anni.

Linea di terapia	Indicazione	Note operative	Target
Tripla terapia o linea più avanzata	Mancato raggiungimento del target individuale di HbA1c nonostante ≥6 mesi di terapia con metformina + altri farmaci orali (SGLT2i, pioglitazone, sulfonilurea, DPP-4i) o insulina	I DPP-4i devono essere sospesi all'avvio di tirzepatide; È auspicabile la sospensione della sulfonilurea; SGLT2i da mantenere se tollerato e non controindicato; Valutare adeguamento delle dosi di insulina.	>70%
Sostituzione di GLP-1RA	In caso di mancato raggiungimento del target individuale di HbA1c e/o calo ponderale <5% dopo ≥6 mesi di GLP-1RA alla massima dose tollerata	GLP-1RA + SGLT2i comporterebbe un costo complessivo superiore a tirzepatide. Lo switch è consentito da Nota 100 anche con HbA1c a target.	
Duplica terapia	Dopo fallimento della metformina (oppure documentata controindicazione o intolleranza a metformina) in questi casi: 1) HbA1c compresa tra 7% e 8.5% oppure tra 6.5% e 8.0% (se target <6.5%) e BMI >35 (o >30 se sono presenti 2+ complicanze dell'obesità oltre al diabete, EOSS stage 3). 2) Glicata >8.5% oppure >8.0% (se target <6.5%).	Bassa probabilità di raggiungere gli obiettivi con altre opzioni farmacologiche.	Precoce (<30%)