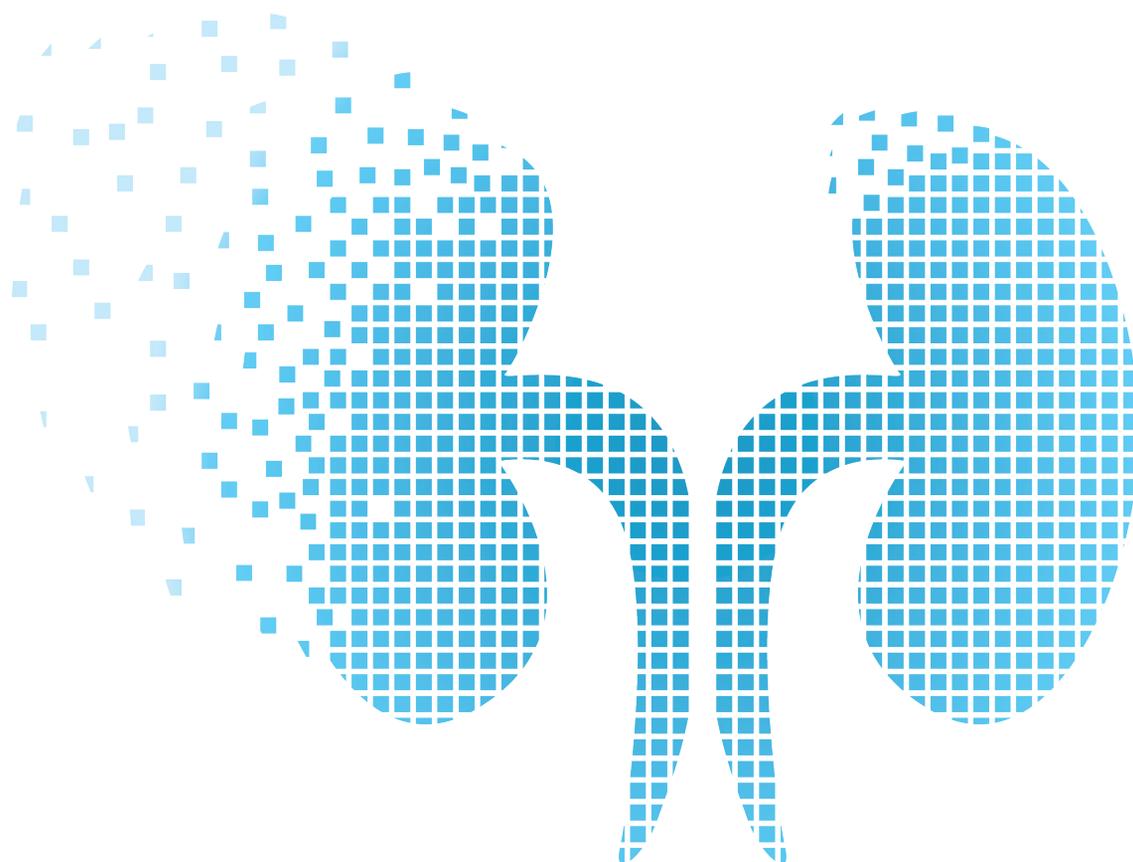


VOL 10 / ANNO 2015 / PAG 25-36

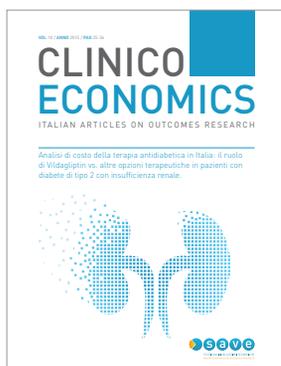
# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi di costo della terapia antidiabetica in Italia: il ruolo di Vildagliptin vs. altre opzioni terapeutiche in pazienti con diabete di tipo 2 con insufficienza renale.



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)

**Direttore Responsabile**

Marta Vinci

**Editor-in-Chief**

Giorgio L. Colombo

**Project Assistant**

Ersilia Miglioli

**Editorial Board**

Alberto Aronica

Giacomo M. Bruno

Mauro Caruggi

Mauro De Rosa

Sergio Di Matteo

Franco Maggiolo

Maurizio Manto

Chiara Ottolini

Martino Recchia

Edgardo Somigliana

Enrico Torre

Elena Varin

Pierluigi Viale

**Progetto grafico e impaginazione**

newattitude comunicazione



[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2015

Volume n. 10 / 2015 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use, provided the original work is properly cited.

# Analisi di costo della terapia antidiabetica in Italia: il ruolo di Vildagliptin vs. altre opzioni terapeutiche in pazienti con diabete di tipo 2 con insufficienza renale.

Enrico Torre<sup>1</sup>, Giorgio L. Colombo<sup>2,3</sup>, Giacomo Bruno<sup>3</sup>, M. Chiara Valentino<sup>3</sup>, Sergio Di Matteo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> D.M. Diabetologia e Malattie Metaboliche U.O. Genova-Ponente | <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

<sup>3</sup> SAVE Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

## ABSTRACT

### INTRODUZIONE

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia cronica complessa sia dal punto di vista fisiopatologico che della terapia; l'incidenza in costante aumento in proporzione all'incremento dell'età media della popolazione fa del diabete una emergenza anche dal punto di vista economico.

### METODI

E' stata impostata un'analisi di minimizzazione dei costi per valutare i diversi trattamenti per pazienti con diabete mellito di tipo 2, con insufficienza renale dializzati da moderata a severa alla *failure* della monoterapia con Metformina. Sono stati valutati i costi diretti, ossia tutte le risorse consumate nel fornire le prestazioni e quelle impiegate per contrastare gli eventuali effetti negativi derivanti dai diversi trattamenti e le perdite di produzione, costituiti dai mancati guadagni dei soggetti che usufruiscono degli interventi sanitari relativamente al tempo di inattività e/o all'eventuale limitazione residua della capacità lavorativa. Sono state confrontate le seguenti molecole ipoglicemizzanti: Pioglitazone (15, 30), Repaglinide (0.5, 1, 2), Vildagliptin50 e Linagliptin5. Per quanto concerne la terapia insulinica, verranno considerate le seguenti classificazioni: Insuline umane, Analoghi Basali e Analoghi Rapidi.

### RISULTATI

Dall'analisi dei costi sanitari diretti di trattamento e delle perdite di produzione emerge, un costo medio annuo paziente per le insuline compreso tra € 1.005,63 - € 1.098,34, con differenziali di costo vs. le altre strategie compresi tra € 174 e € 203. Ossia il costo per la gestione delle ipoglicemie appare maggiore nel

#### Corrispondence:

**Giorgio L. Colombo**  
University of Pavia,  
Department of Drug Sciences  
Viale Taramelli 12  
27100 Pavia - ITALY  
giorgio.colombo@unipv.it

trattamento insulinico ma con un impatto limitato sul costo sanitario e totale di trattamento. Le perdite di giornate lavorative dovute al trattamento e agli episodi ipoglicemici incide invece in modo rilevante e intorno al 71% del costo totale. Da osservare il ruolo del Vildagliptin50 il cui costo totale appare in linea con altre strategie, considerando la migliore gestione clinica e quindi il minore impatto economico del trattamento.

#### CONCLUSIONI

L'analisi dei costi per il trattamento dei pazienti diabetici dimostra che l'utilizzo di Vildagliptin rappresenta una scelta, che risulta essere economicamente favorevole se si considera il costo totale per trattare l'intera popolazione diabetica, inclusi i pazienti diabetici con insufficienza renale.

#### KEY WORDS

farmacoeconomia, diabete, valutazione economica, vildagliptin

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito tipo 2 è una malattia cronica complessa sia dal punto di vista fisiopatologico che della terapia. L'andamento della sua epidemiologia la rende una emergenza sanitaria: l'incidenza in costante aumento in proporzione all'incremento dell'età media della popolazione fa del diabete una emergenza anche dal punto di vista economico (WHO, 1999; Jönsson, 2002; ADA, 2013). Le stime di prevalenza effettuate in singole regioni o provincie italiane più recenti indicano che, nel nostro Paese, circa il 5-6% della popolazione adulta è affetta da diabete che corrisponde a circa 3 milioni di persone. Trattandosi infatti di una patologia che provoca complicanze e sequele in tutti gli organi e apparati, che riduce l'aspettativa ma soprattutto la qualità di vita generando disabilità, il diabete finisce per condizionare una quota importante della spesa sanitaria (Lucioni et al, 2000; Scarcella et al, 2006). In questi lavori si evidenzia che, mediamente, il soggetto diabetico assorbe risorse sanitarie per quasi 3.000 euro l'anno. Più della metà (59,8%) del valore delle risorse risultava destinato ai ricoveri ospedalieri, il 18,5% all'assistenza ambulatoriale e il 21,7% alle terapie farmacologiche. Il costo complessivo per la cura delle complicanze superava largamente quello del trattamento del diabete isolato (Williams et al, 2002; Lombardo et al, 2007). La presenza di una o più complicanze aumentava il costo medio per paziente diabetico di oltre due volte. La popolazione diabetica assorbe il 6,65% dell'intera spesa sanitaria nazionale, pubblica e privata. Il costo medio per l'assistenza al diabetico era più del doppio (221%) della spesa sanitaria media pro-capite. La presenza di un fattore di rischio aggiuntivo come la dislipidemia aumenta il costo del 50%, soprattutto a causa di un maggiore utilizzo di farmaci. Il costo infatti aumenta progressivamente, arrivando per esempio fino a € 6.365 con la combinazione di quattro patologie (Williams et al, 2002; Scarcella et al, 2006; Lombardo et al, 2007). Dalla consapevolezza del suo impatto socio-sanitario globale e della necessità di un intervento terapeutico coordinato da specialisti qualificati, dovrebbe scaturire la determinazione di avviare una politica sanitaria adeguata ad ottimizzare

il trattamento della patologia in modo da contenere il più possibile sia i suoi costi presenti che, e soprattutto, quelli futuri (Colombo et al, 2013).

L'obiettivo della terapia del diabete consiste nella prevenzione delle complicanze macro e micro vascolari ed è pertanto necessario raggiungere valori di emoglobina glicata più bassi possibile, compatibilmente con il correlato incremento del rischio ipoglicemico derivante dall'impiego dei farmaci ipoglicemizzanti.

Gli episodi ipoglicemici hanno infatti assunto negli ultimi anni una diversa connotazione clinica, passando dal vecchio concetto di inevitabili effetti collaterali della terapia a quello di complicazioni derivanti dal trattamento del diabete che possono comportare effetti potenzialmente lesivi non solo a livello di qualità di vita, ma anche in termini di deterioramento neuronale, quando non di concausa nello scatenamento di eventi cardiovascolari (Brian M. Frier et al, 2011).

Il diabete tipo 2 rappresenta la principale causa di insufficienza renale (Koro CE et al, 2009) e pertanto, la presenza di insufficienza renale cronica lieve o moderata (GFR < 60ml/min/1.73mq) risulta del 22% nella popolazione generale e del 43,1% nei soggetti di età superiore a 65 anni, mentre la prevalenza di insufficienza renale cronica severa (GFR < 45ml/min/1.73mq) si colloca al 9% nella popolazione generale e al 18,6% nei soggetti di età superiore ai 65 anni (Robert A Bailey et al, 2014).

La prevalenza di episodi ipoglicemici nella popolazione diabetica comporta la necessità di personalizzare il trattamento in funzione dell'età, in quanto la maggior fragilità del paziente diabetico anziano determina una maggior attenzione ad evitare episodi ipoglicemici, anche effettuando scelte terapeutiche che riducano il rischio di questa evenienza, scelte che possono essere ben rappresentate dalla classe dei DPP4 inibitori. (Nowicki M1, et al 2011); (Kothny W1 et al, 2012).

L'utilizzo di questa classe di farmaci comporta d'altronde maggiori costi, che sono, come vedremo, in gran parte compensati dai minori costi correlati alla gestione clinica della malattia e delle sue complicanze, anche

se bisogna rilevare che, essendo diverso il costo di rimborso delle differenti formulazioni in commercio a parità di efficacia clinica rispetto ai dosaggi impiegati nel paziente con insufficienza renale, risulteranno diversi anche i profili di convenienza economica.

## MATERIALI E METODI

E' stata condotta una analisi di minimizzazione dei costi, ossia quella metodologia che presuppone equivalenza terapeutica tra le strategie oggetto di valutazione. Questa, tra le possibili metodiche di valutazione economica, è quella più spesso impiegata dai nuclei di valutazione interni alle aziende sanitarie. Si effettua confrontando i costi diretti (sanitari) ed indiretti (perdite di produzione del paziente) di due o più interventi che presentano efficacia equivalente, con la finalità di individuare l'alternativa meno costosa. Nell'analisi di minimizzazione dei costi, sono stati considerati pazienti con diabete di tipo 2, con insufficienza renale dializzati da moderata a severa alla *failure* della monoterapia con Metformina. I costi diretti inseriti nell'analisi sono tutte le risorse consumate nel fornire le prestazioni e quelle impiegate per

contrastare gli eventuali effetti negativi da esse derivanti; sono considerati come riferimento dai decisori di spesa in quanto sono chiaramente identificabili, incidono direttamente sulla spesa sanitaria pubblica e sono percepiti, in misura variabile, anche dal paziente. I costi indiretti, costituiti dai mancati guadagni dei soggetti che usufruiscono degli interventi sanitari relativamente al tempo di inattività e/o all'eventuale limitazione residua della capacità lavorativa, vengono espressi come costi sostenuti dal paziente, dalla sua famiglia e/o dalla collettività.

I confronti di costo tra le varie opzioni terapeutiche verranno considerati a dosaggi equivalenti per efficacia ipoglicemizzante a 2 mg/die di Glimepiride secondo gli studi di registrazione per non inferiorità (Rydén et al, 2007). Dovendo quindi operare con una minima discrezionalità, abbiamo optato per una sottostima dell'efficacia delle terapie comparate (molti studi sono stati infatti effettuati tenendo a riferimento 4 mg/die di Glimepiride): 15 e 30 mg/die per il Pioglitazone, 0,5/1/2 mg/die per Repaglinide, 1,2 mg/die per Liraglutide. Ogni scelta terapeutica alla *failure* della monoterapia con Metfor-

**TABELLA 1**

Costo annuo trattamento con i principali ipoglicemizzanti orali e con le principali insuline.

Farmaco	Pr listino*	Numero cpr/cart.	Prezzo Listino 1cpr/1 ui	Sconto % ASL	Prezzo dopo sconto ASL
Pioglitazone 15 mg	€ 10,00	28	€ 0,3571	0,00%	€ 0,3571
Pioglitazone 30 mg	€ 15,00	28	€ 0,5357	0,00%	€ 0,5357
Repaglinide 0,5 mg	€ 7,80	90	€ 0,0867	0,00%	€ 0,0867
Repaglinide 1 mg	€ 7,80	90	€ 0,0867	0,00%	€ 0,0867
Repaglinide 2 mg	€ 7,80	90	€ 0,0867	0,00%	€ 0,0867
Vildagliptin 50 mg	€ 62,34	56	€ 1,1132	54,56%	€ 0,5058
Linagliptin 5	€ 58,81	28	€ 2,1004	54,56%	€ 0,9544
Analoghi Basali ( 3 ml 100 ui/ml)	€ 79,85	5	€ 0,0532	50,00%	€ 0,0266
Analoghi Rapidi (3 ml 100 ui/ml)	€ 52,36	5	€ 0,0349	66,13%	€ 0,0118
<b>Aghi Bd 5 mm</b>	€ 23,20	100	€ 0,2320	66,31%	€ 0,0782

Per iniettore a penna e per le insuline, al costo del farmaco viene aggiunto il costo degli aghi

Fonte: Aifa, liste di trasparenza, 2013 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it>

mina presenta, almeno apparentemente, punti di forza: le Sulfaniluree e in minor misura l'insulina, nel basso prezzo di listino; i farmaci innovativi nella maggior durability, nel miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare, nell'impatto favorevole sul peso (alcuni), ma soprattutto nell'azzeramento del rischio ipoglicemico (Vlckova et al, 2009; Dejager et al, 2011; Neumiller et al, 2010). Quest'ultimo aspetto riveste una importanza notevole non solo nel garantire una migliore qualità di vita, ma presenta anche una correlazione positiva con la mortalità cardiovascolare, il che impone una sempre maggior cautela nell'impiego delle sulfaniluree nei pazienti diabetici con compromissione vascolare (Monami et al, 2013).

Sono state confrontate le seguenti molecole ipoglicemizzanti: Pioglitazone 15 mg, Pioglitazone 30 mg, Repaglinide 0,5-1-2 mg, Vildagliptin 50 mg, Linagliptin 5 mg.

Per quanto concerne la terapia insulinica, verranno considerate le seguenti classificazioni: Analoghi basali (Lantus/levemir Cartucce) e Analoghi Rapidi (Humalog Cartucce 3 ml 100 ui/ml). La valutazione degli altri costi sanitari e delle perdite di produzione è stata effettuata

dal punto di vista della società e i valori sono stati attualizzati al 2014. Il costo del trattamento per ciascun farmaco è stato valorizzato moltiplicando il prezzo di listino secondo l'AIFA, per il numero di compresse, e applicando lo sconto ASL; il costo die scontato è stato poi moltiplicato per 52 settimane, ottenendo così il costo totale annuo del trattamento. (Tab. 1)

In Tabella 2 è evidenziato il costo totale annuo dell'automonitoraggio. Esso è stato calcolato tenendo conto del costo del pungidito, € 0,0145, delle strisce, € 0,35, e del prezzo di listino dell'automonitoraggio, € 0,365. Attraverso questi parametri, il numero dei controlli settimanali e del costo settimanale si è arrivati al costo annuo dell'automonitoraggio, come da Tab.2. I costi del materiale sanitario per automonitoraggio sono stati valutati sulla base della concedibilità dei presidi automonitoraggio (linee guida SID-AMD, 2010).

Facendo riferimento al costo anno per frequenza dei controlli ambulatoriali, le visite specialistiche sono state quotate a € 20,82 sulla base dei costi di rimborso accessi: tariffe SSN-accessi secondo PT o gestione integrata 2012. La stessa fonte è stata usata con riferi-

Posologia	N. somm.	Costo Die Scontato	Costo Annuo Farmaco	Costo Aghi	Costo Annuo Totale
1		€ 0,3571	€ 130,00	no	€ 130,00
1		€ 0,5357	€ 195,00	no	€ 195,00
3		€ 0,2600	€ 94,64	no	€ 94,64
3		€ 0,2600	€ 94,64	no	€ 94,64
3		€ 0,2600	€ 94,64	no	€ 94,64
1		€ 0,5058	€ 184,13	no	€ 184,13
1		€ 0,9544	€ 347,40	no	€ 347,40
3	1	€ 0,0799	€ 29,17	€ 28,55	€ 57,71
15	3	€ 0,1773	€ 64,77	€ 85,64	€ 150,42
3		€ 0,2345	-		

mento al costo medio di laboratorio che è stato valorizzato pari a € 27,20. Si è poi valutata la distanza tra due visite, valorizzando il costo totale annuo per la frequenza dei controlli. I dati sono espressi in Tab. 3.

In tabella 4 sono mostrate le incidenze ipoglicemiche

percentuali di pazienti all'anno.

Il costo diretto degli eventi ipoglicemiche è stato valorizzato come espresso in tabella. Come da studio svedese (Jönsson et al, 2006) è stato assunto che in caso di ipoglicemia lieve il paziente non necessita di assistenza

**TABELLA 2**

Costo annuo per automonitoraggio glicemico

Farmaco	Controllo Sett.le	Costo Sett.le	Costo Annuo Automonitoraggio
Pioglitazone 15 ( generico)	1	€ 0,36	€ 19,02
Pioglitazone 30 ( generico)	0	€ 0,00	€ 0,00
Repaglinide 0,5	3	€ 1,09	€ 57,06
Repaglinide 1	3	€ 1,09	€ 57,06
Repaglinide 2	3	€ 1,09	€ 57,06
Vildagliptin 50	0	€ 0,00	€ 0,00
Linagliptin	0	€ 0,00	€ 0,00
Analoghi Basali ( 3 ml 100 ui/ml)	8,5	€ 3,10	€ 161,66
Analoghi Rapidi (3 ml 100 ui/ml)	8,5	€ 3,10	€ 161,66

costo pungidito 0,0145 €

prezzo strisce 0,35 €

prezzo listino automonitoraggio 0,365 €

FONTE: Concedibilità presidi automonitoraggio: Linee Guida SID-AMD 2010

**TABELLA 3**

Costo annuo per frequenza dei controlli ambulatoriali

Farmaco	Distanza tra due visite (mesi)	Numero di viste l'anno	Costo Totale Annuo
Pioglitazone 15	12	1,0	€ 48,02
Pioglitazone 30	12	1,0	€ 48,02
Repaglinide 0,5	12	1,0	€ 48,02
Repaglinide 1	12	1,0	€ 48,02
Repaglinide 2	9	1,3	€ 64,03
Vildagliptin 50	12	1,0	€ 48,02
Linagliptin	12	1,0	€ 48,02
Analoghi Basali ( 3 ml 100 ui/ml)	6	2,0	€ 96,04
Analoghi Rapidi (3 ml 100 ui/ml)	6	2,0	€ 96,04

costo medio per accesso: 20,82 €

costo medio laboratorio: 27,20 €

FONTE: Costi di rimborso accessi: tariffe SSN – accessi secondo PT o gestione integrata 2012

**TABELLA 4**  
Costi diretti eventi ipoglicemici e frequenza

Farmaco	INCIDENZA % lievi pz/anno	INCIDENZA % moderate pz/anno	INCIDENZA % severe pz/ anno	INCIDENZA % globale IPO pz/anno
Pioglitazone 15	0,16%	0,00%	0,00%	0,16%
Pioglitazone 30	0,16%	0,00%	0,00%	0,16%
Repaglinide 0,5	2,99%	1,18%	0,04%	4,21%
Repaglinide 1	2,99%	1,18%	0,04%	4,21%
Repaglinide 2	2,99%	1,18%	0,04%	4,21%
Vildagliptin 50	0,16%	0,00%	0,00%	0,16%
Linagliptin	0,16%	0,00%	0,00%	0,16%
Analoghi Basali ( 3 ml 100 ui/ml)	17,00%	6,72%	0,24%	23,96%
Analoghi Rapidi (3 ml 100 ui/ml)	17,00%	6,72%	0,24%	23,96%
Costo sanitario per evento	€ 24,01	€ 26,02	€ 1.345,85	
Costo perdita di produzione per evento	€ 16,09	€ 19,75	€ 563,13	

Fonte: elaborazioni da Jönsson et al, 2006

medica ma esclusivamente della somministrazione di Glucagone, il cui costo risulta essere pari a € 24,01 secondo le liste di trasparenza AIFA; in caso di ipoglicemia moderata il costo della visita è stato incrementato del 25% (€ 26,02), in quanto la prestazione viene erogata in regime di urgenza, mentre le ipoglicemie severe sono state valorizzate sulla base della tariffa DRG specifica 294, ossia pari a € 1.345,85 (TUC, Ministero della Salute, 2011).

Le giornate lavorative perdute sono state calcolate in funzione del numero di visite, eventi ed eventuale ospedalizzazione; il costo per la giornata di lavoro perduta per evento, visita o ricovero è stata valorizzata a € 73,13 dividendo per 365 giorni il prodotto interno lordo ai prezzi di mercato per abitante del 2013, secondo la rilevazione ISTAT ([http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCN\\_VALPROCAPN&Lang](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCN_VALPROCAPN&Lang)).

I costi indiretti di ciascun evento risultano quindi dalla moltiplicazione del costo della giornata perduta per 0,22 nel caso di ipoglicemia lieve, per 0,27 nel caso di ipoglicemia moderata, come emerge sempre dal lavoro di Jönsson et al 2006. Infine in caso di ipoglicemia

severa il costo di ciascun evento ipoglicemico è stato valorizzato pari a € 563,13, moltiplicando il costo della giornata perduta per 7,7 ossia i giorni di degenza media come espressa dal DRG 294 ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1690\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1690_allegato.pdf)).

## RISULTATI

I risultati della ns. valorizzazione dei costi vengono mostrati in tabella 5. Le prime voci considerate nel nostro modello di minimizzazione dei costi, i primi si riferiscono a costi "tecnici" ossia l'automonitoraggio glicemico i secondi agli accessi ambulatoriali per il controllo della malattia. Partendo dalle raccomandazioni più restrittive (Seaquist et al, 2013), mentre le nuove linee guida AMD-SID concedono infatti qualcosa di più per tutti i livelli terapeutici (AMD, SIMG, SID, 2013), la differente distribuzione della concedibilità dei presidi per l'automonitoraggio comporta un diverso aggravio di costo per le varie scelte terapeutiche. Analogamente, a fronte di diversi profili di trattamento vi sono differenti necessità di accesso ambulatoriale (da non confondere con la necessità indotta dalla compilazione dei piani terapeutici,

**TABELLA 5**

Risultati: costo totale suddiviso per costo sanitario (farmaco, automonitoraggio, visite di controllo e ipoglicemie) e costo per perdite di produzione

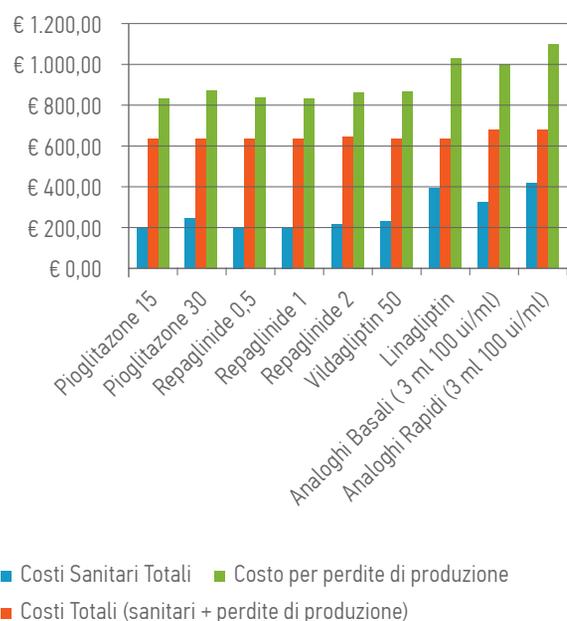
Farmaco	Costo Annuo Farmaco	Costo Annuo Automonitoraggio	Costo Annuo Controllo Visite	Costi sanitari per Ipoglicemie	COSTI Sanitari TOTALi	Costo per Perdite di produzione	COSTI TOTALI (sanitari + perdite di produzione)
Pioglitazone 15	€ 130,00	€ 19,02	€ 48,02	€ 0,04	€ 197,08	€ 635,57	€ 832,65
Pioglitazone 30	€ 195,00	€ 0,00	€ 48,02	€ 0,04	€ 243,06	€ 635,57	€ 878,63
Repaglinide 0,5	€ 94,64	€ 57,06	€ 48,02	€ 1,56	€ 201,28	€ 637,10	€ 838,38
Repaglinide 1	€ 94,64	€ 57,06	€ 48,02	€ 1,56	€ 201,28	€ 637,10	€ 838,38
Repaglinide 2	€ 94,64	€ 57,06	€ 64,03	€ 1,56	€ 217,29	€ 649,28	€ 866,57
Vildagliptin 50	€ 184,13	€ 0,00	€ 48,02	€ 0,04	€ 232,19	€ 635,57	€ 867,76
Linagliptin	€ 347,40	€ 0,00	€ 48,02	€ 0,04	€ 395,46	€ 635,57	€ 1.031,03
Analoghi Basali ( 3 ml 100 ui/ml)	€ 57,71	€ 161,66	€ 96,04	€ 9,06	€ 324,48	€ 681,16	€ 1.005,63
Analoghi Rapidi (3 ml 100 ui/ml)	€ 150,42	€ 161,66	€ 96,04	€ 9,06	€ 417,18	€ 681,16	€ 1.098,34

che genera un carico di lavoro per accessi clinicamente non necessari e che pertanto non computiamo nel calcolo), con una maggiore frequenza di visite e quindi di esami ematochimici per le terapie che espongono il paziente e rischio ipoglicemico. I costi determinati da que-

ste due voci di spesa correlate al trattamento andranno quindi a sommarsi al semplice costo del farmaco, ed ai costi diretti totali che sono la somma dei costi diretti in caso di ipoglicemia lieve, moderata e severa, moltiplicati per la relativa frequenza come evidenziato in Tab. 5.

**FIGURA 1**

Risultati: costi sanitari e perdite di produzione per anno



Veniamo adesso alle voci di costo di trattamento che presentano una valenza più marcatamente clinica. Il rischio ipoglicemico, come evidenziato da dati epidemiologici dell'ADA (Seaquist et al, 2013) e da numerosi studi sui costi diretti e indiretti delle ipoglicemie moderate e severe (Jönsson et al, 2006; Frier, 2011) comporta un impatto abbastanza rilevante sui costi del trattamento insulinico e, in misura minore ma tutt'altro che trascurabile, di quello con secretagoghi (Brisco et al, 2006).

Sempre in tabella 5 vengono mostrati i costi sanitari e le perdite di produzione, questi ultimi come precedentemente detto tengono conto delle potenziali perdite di giornate lavorative perse per visite, eventi ipoglicemici e ospedalizzazioni. Da osservare che mediamente le perdite di produzione rappresentano il 71% circa del costo totale, valore che ancora una volta rappresenta in modo rilevante il peso economico che il diabete procura ai pazienti e al ns. sistema sanitario ed economico in generale (Figura 1).

## DISCUSSIONE

La diagnosi, il monitoraggio e il trattamento del diabete di tipo2 rappresenta una quota importante della spesa sanitaria, trattandosi di una patologia che provoca complicanze e sequele in tutti gli organi e apparati e che riduce l'aspettativa ma soprattutto la qualità di vita del paziente generando disabilità (Colombo et al, 2013). Dalla consapevolezza del suo impatto socio-sanitario globale e della necessità di un intervento terapeutico coordinato da specialisti qualificati, dovrebbe scaturire la determinazione di avviare una politica sanitaria adeguata ad ottimizzare il trattamento della patologia in modo da contenere il più possibile i suoi costi presenti e soprattutto quelli futuri. Con la consapevolezza che un Euro non speso bene oggi potrebbe diventare un moltiplicatore di spesa rilevante nel lungo termine (Torre et al, 2007; Torre, 2010). Abbiamo volutamente fatto uso del condizionale perché i decisori che manovrano la spesa sanitaria, a tutti i livelli e senza eccezioni, presentano un punto di vista focalizzato sul breve termine, con l'unico obiettivo del risparmio dal contenimento della spesa farmaceutica relativa alla terapia ipoglicemizzante. Questo atteggiamento è causa di divergenze di vedute tra i decisori di spesa, portati a scoraggiare l'impiego dei farmaci innovativi o terapie percepite come più costose, e i diabetologi che invece sono culturalmente portati a considerare il diabete una patologia evolutiva, presentando di conseguenza una preferenza temporale di più ampio respiro, e quindi una maggior propensione a valutare gli effetti benefici di lungo termine della terapia.

Lo scopo di questo studio è stato di analizzare i costi reali delle diverse scelte terapeutiche per pazienti con diabete di tipo 2 con insufficienza renale dializzati da moderata a severa. I risultati dell'analisi sono stati espressi direttamente in termini monetari, il che rende di immediata percezione il confronto fra i diversi trattamenti considerati, partendo dal presupposto che gli outcomes clinici siano sostanzialmente equivalenti (Torre et al, 2011). E' tuttavia importate che i dati inseriti nella valutazione devono essere supportati da adegua-

ta letteratura scientifica, in modo che non siano possibili *bias* di valutazione diversi da quello economico. Potenzialmente i risparmi si possono ulteriormente.

Da un'attenta analisi della letteratura, emerge lo studio di Moen et al 2009 in cui vengono dettagliati gli eventi ipoglicemici nei pazienti diabetici e non con insufficienza renale ma, non sono disponibili dati che scorporino l'incidenza per i diversi livelli di riduzione delle filtrate. Per compensare questa mancanza di dati, nel presente lavoro si è deciso di non considerare l'incidenza delle ipoglicemie nei pazienti trattati con DPP4 arrotondando a 0 che comunque risulta essere trascurabile come da dati riportati negli studi di Nauck 2007, Goring 2014.

Il modello di analisi da noi proposto si basa ovviamente su una corretta prescrizione di ciascun farmaco, evitando le eventuali controindicazioni all'impiego.

Come emerge dai risultati del presente lavoro, l'impiego di Vildagliptin determinerebbe, ad esempio vs. Linagliptin e/o vs. le insuline, un risparmio annuo di circa € 160 a paziente trattato. Considerando che il 5% della popolazione italiana è diabetica e che il 20% di questi presenta un'insufficienza renale cronica (Bailey et al, 2014), se si ipotizzasse il passaggio del 50% circa dei 600.000 pazienti diabetici con un'insufficienza renale cronica verso Vildagliptin, si genererebbe un risparmio pari a 48 milioni di euro, 32 milioni nel caso di un terzo di essi; un valore decisamente rilevante con differenti ricadute all'interno dei ns. contesti sanitari regionali. I costi correlati all'instaurarsi di patologie derivanti da un impiego non corretto (controindicazioni in scheda tecnica) non vanno pertanto attribuiti al farmaco e non vengono considerati tra le variabili dell'analisi farmaco-economica. Infine, quando si considerano i costi sanitari non ci si può limitare ai soli oneri sostenuti dalle strutture di cura: la salute è un bene primario che influenza la capacità di produrre reddito della popolazione e quindi di garantire il gettito fiscale e, di ritorno, la sostenibilità del sistema sanitario stesso. I costi indiretti non considerati dal presente lavoro, costituiti dai mancati guadagni dei soggetti che usufruiscono degli interventi sanitari relativamente al tempo di inattività e/o all'eventuale

limitazione residua della capacità lavorativa, vengono espressi come costi sostenuti dal paziente, dalla sua famiglia e/o dalla collettività, rappresentando almeno il 50% degli oneri relativi ai costi diretti, hanno un impatto tutt'altro che trascurabile sulla sostenibilità del sistema sanitario. Nel presente lavoro sono stati inoltre aggiunti i costi indiretti relativi alle giornate di lavoro perse dal paziente per visite, eventi ipoglicemici ed ospedalizzazioni. Questi costi indiretti non sono infatti direttamente a bilancio dalle aziende sanitarie, tuttavia questo non significa che essi non gravino sulla collettività, in quanto, essendo in gran parte rappresentati da costi negativi (mancati guadagni e mancata produttività) incidono negativamente sul Prodotto Interno Nazionale (PIL) e quindi, in ultima istanza, sulla capacità di finanziamento sociale del ns. sistema sanitario.

#### CONFLITTO DI INTERESSE

Questo lavoro è stato supportato da un contributo educativo di Novartis Farma SpA

## BIBLIOGRAFIA

- » World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO, 1999
- » Jönsson B., Revealing the Cost of Type II Diabetes in Europe. *Diabetologia* 45: S5–12, 2002
- » ADA - American Diabetes Association Cost of Diabetes [www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/](http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/) Accessed October 10, 2013.
- » Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, et al. per conto dell'Advisory Board Italiano dello Studio CODE-2 (Costs of Diabetes in Europe-type 2). Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *Pharmacoeconomics-IRA* 2000; 2 (1): 1-21
- » Scarcella C, Indelicato A, Levaggi R. et al, Il costo del diabete: l'esperienza dell'ASL di Brescia, *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2006; 8 (2): 95-103
- » Williams R, Van Gaal L, Lucioni C: Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia*. 45: S13–S17, 2002
- » Lombardo F, et al: Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI. Rapporti ISTISAN 07/25, Roma, 2007
- » Colombo GL, Rossi E, De Rosa M, Benedetto D, Gaddi AV, Antidiabetic therapy in real practice: indicators for adherence and treatment cost. *Patient Preference and Adherence* 2012;6 653–661
- » Brian M. Frier, Guntram Schernthaner, Simon R. Heller, Hypoglycemia and Cardiovascular Risks, *Diabetes Care* May 2011 vol. 34 no. Supplement 2 S132-S137)
- » Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ: Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther* 2009, 31:2608–2617
- » Robert A Bailey, Yiting Wang, Vivienne Zhu, Marcia FT Rupnow, Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Research Notes* 2014, 7:415
- » Nowicki M1, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomized controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract*. 2011 Dec; 65(12):1230-9.;
- » Kothny W1, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Nov; 14(11):1032-9.
- » Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al, Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of

- Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan; 28(1):88-136.
- » Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir SA. Hypoglycaemia with oral antidiabetic drugs: results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide. *Drug Saf*. 2009; 32(5):409-18.
  - » Dejager S, Schweizer A, Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: Clinical experience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management *Diabetes Ther*. 2011 May; 2(2): 51–66 3.
  - » Neumiller JJ, Sonnett T, Wood L, et al Pharmacology, efficacy and safety of liraglutide in the management of type 2 diabetes, *Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* July 2010 Volume 2010:3 Pages 215 – 226).
  - » Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Oct; 15(10):938-53.
  - » Linee guida SID-AMD, 2010. [http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida\\_e\\_raccomandazioni/](http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/)
  - » Jönsson, MD Bolinder B, Lundkvist J, Cost of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes in Sweden, *Value in Health*, Volume 9 • Number 3 • 2006
  - » Ministero della Salute – TUC Tariffa Unica Convenzionale, Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, compensazione interregionale della mobilità sanitaria Testo Unico, Versione in vigore per le attività dell'anno 2010, Rome, May 5, 2011. Italian.
  - » ISTAT. [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCN\\_VALPROCAPN&Lang](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCN_VALPROCAPN&Lang)
  - » DRG 294. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1690\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1690_allegato.pdf)
  - » Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al, Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May; 36(5):1384-95.
  - » AMD, SIMG, SID L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche e organizzative di AMD-SIMG-SID, 2013 [http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida\\_e\\_raccomandazioni/](http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/) Accessed October 10, 2013
  - » Frier BM, The economic costs of hypoglycaemia *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2011 11: 10
  - » Briscoe V, Davis S, Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Management *Clinical Diabetes*, Volume 24, Number 3, 2006 115-121
  - » Torre E., Comaschi M.: Il costo della salute. Un'introduzione all'economia sanitaria. C.G. Ed. Medico Scientifiche, Torino, 2007
  - » Torre E, I falsi risparmi nel trattamento farmacologico del diabete. *FarmacoEconomia News* 3: 12-17, 2010
  - » Torre E, Colombo GL, Pioglitazone vs. altre opzioni terapeutiche al fallimento della monoterapia con Metformina: un'analisi farmacoeconomica per l'Italia, *ClinicoEconomics – Italian Articles on Outcomes Research*, 2011 6:1-14
  - » Maureen F. Moen, Min Zhan, Van Doren Hsu et al, Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1121–1127, 2009
  - » Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin S. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194–205.
  - » Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, Barnett AH. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014 May;16(5):433-42.



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)



