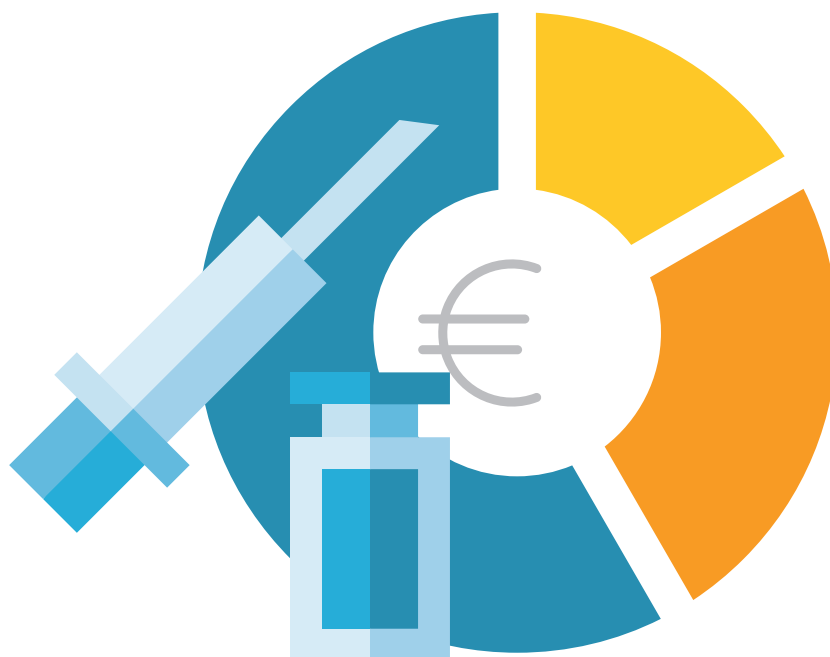


VOL 15 / ANNO 2020 / PAG 79-92

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Considerazioni su costi e opportunità nella scelta degli analoghi insulinici ad azione rapida: un'analisi di budget impact



CENTRO DI RICERCA | 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.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2020

Volume n. 15 / 2020 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

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 non commercial use, provided the original work is properly cited.

Considerazioni su costi e opportunità nella scelta degli analoghi insulinici ad azione rapida: un'analisi di budget impact

E. Torre¹ | L.C. Bottaro² | E. Monti¹ | S. Di Matteo³ | G.M Bruno³ | C. Martinotti³ | A. Serra⁴ | R. Merola⁴ | L. Gazzi⁴ | G.L. Colombo⁵

¹ SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese

² Direzione Generale ASL3 Genovese

³ S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

⁴ Sanofi Italy

⁵ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

INTRODUZIONE

Gli analoghi rapidi dell'insulina umana, a partire dall'introduzione in commercio del capostipite lispro nel 1997, si sono affermati nel trattamento del diabete e costituiscono ormai da decenni il trattamento di elezione in tutti gli schemi di trattamento (basal bolus, basal plus, spot) che prevedono la necessità di coprire i picchi glicemici successivi ai pasti, sia nei pazienti diabetici di tipo 1, che in quelli di tipo 2. Per raggiungere tale obiettivo, i clinici hanno a disposizione gli analoghi rapidi dell'insulina lispro (Humalog® e Humalog®U200), aspart (NovoRapid®, Fiasp®) e glulisina (Apidra®) e il biosimilare dell'insulina lispro.

Rispetto all'insulina umana regolare, tutti gli analoghi rapidi presentano una maggiore velocità di azione, che si estrinseca in un effetto ipoglicemizzante più precoce e in un assorbimento più rapido, con conseguente contrazione temporale della curva di biodisponibilità.^{1,2} Ciò determina picchi glicemici postprandiali significativamente più contenuti e una minore escursione glicemica complessiva (area sotto la curva), che risulta più evidente per l'analogo glulisina.³ La pratica clinica ha evidenziato la preferenza dei pazienti nei confronti dell'analogo rapido rispetto all'insulina umana, per via della maggiore flessibilità di impiego in relazione al pasto,⁴ a parità di sicurezza ed efficacia. Confrontando invece tra loro i tre diversi analoghi rapidi non risultano altresì differenze in termini di controllo glicemico e di

frequenza degli eventi ipoglicemici.^{5,6} Se il grado di soddisfazione dei pazienti ha premiato gli analoghi rapidi rispetto all'insulina umana, la misurazione delle variazioni in termini di qualità di vita correlata allo stato di salute non ha evidenziato differenze altrettanto rilevanti.⁷ Gli analoghi rapidi, tuttavia, rivestono un'importanza maggiore quando valutati nel contesto di uno schema di trattamento insulinico che preveda l'associazione basal-bolus,⁸ che rappresenta di fatto la modalità di insulinizzazione più diffusa non solo nel diabete tipo 1, ma anche in quello di tipo 2. In definitiva, la scelta di adottare un analogo rapido rispetto ad un altro appare pertanto legata principalmente alla maggior maneggevolezza e flessibilità di impiego conseguenti alla maggiore fisiologicità della curva di biodisponibilità, piuttosto che a comprovati benefici clinici.

I diversi analoghi rapidi disponibili sul mercato differiscono fra loro, sebbene in misura lieve, sia in termini di prezzo che di caratteristiche farmacocinetiche, fatta eccezione per l'analogo lispro e per il suo biosimilare, che presentano caratteristiche farmacologiche similari a fronte di prezzi per unità differenti.

È bene quindi analizzare le differenze farmacocinetiche rilevabili fra i diversi analoghi rapidi, tenendo sempre presente che non esistono evidenze scientifiche indicanti differenze significative in termini di meccanismo d'azione, efficacia, tollerabilità e sicurezza tra le insuline glulisina (Apidra®), lispro (Humalog® e Humalog®U200)

e aspart (NovoRapid®), pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive.⁹ L'analogo glulisina presenta un'insorgenza di effetto leggermente più rapida sia rispetto all'analogo aspart, che all'analogo lispro, con una riduzione del picco glicemico postprandiale, del tempo al picco iperglicemico e dell'escursione massima complessiva nei primi 30-60 minuti dalla somministrazione.^{1,3,10,11} La maggior rapidità di insorgenza di effetto dell'analogo glulisina è conseguenza della sua formulazione priva di zinco, che determina una minor coesione degli esameri di insulina e quindi un assorbimento più rapido.

I tre analoghi rapidi differiscono poi in alcune indicazioni specifiche di impiego, come dedotto dalle rispettive schede di riassunto del prodotto: glulisina nell'impiego per via endovenosa non deve essere miscelata con soluzione glucosata o soluzione di Ringer; lispro appare la più indicata in pazienti con insufficienza epatica; lispro e aspart presentano una casistica più ampia in gravidanza e nella popolazione pediatrica al di sotto dei sei anni.⁹

La scelta dello specifico analogo rapido, quando non motivata da una delle ragioni sopra riportate, dipende spesso dalle abitudini e dalla propensione del prescrittore, anche se, pur a parità di efficacia clinica e sicurezza, l'impiego della glulisina potrebbe apparire lievemente più fisiologico rispetto agli altri due analoghi rapidi e alla alternativa biosimilare, per la quale va maggiormente considerata la differenza di prezzo.

L'obiettivo del nostro lavoro è analizzare le differenze in termini di costo di trattamento dei tre analoghi rapidi brand (lispro, aspart e glulisina,) e del biosimilare di lispro, anche in considerazione di una possibile ottimizzazione dei costi gestionali del trattamento dei pazienti diabetici in funzione delle caratteristiche di costo e farmacocinetiche peculiari dei farmaci in analisi.

MATERIALI E METODI

È stata condotta una analisi di impatto sul budget con l'ausilio di un supporto analitico sviluppato in MS Excel® e nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall'International Society for Pharmacoeconomi-

cs and Outcomes Research (ISPOR).¹²La prospettiva adottata è stata quella del sistema sanitario nazionale (SSN), considerando un orizzonte temporale di analisi di un anno.

DISEGNO DELLO STUDIO

Il modello di impatto sul budget consente di confrontare i costi farmaceutici totali nella popolazione target in differenti scenari, permettendo quindi di predire come un cambiamento del mix di farmaci, adottati per il trattamento di una determinata condizione di salute, avrà un impatto sul trend di spesa per tale condizione.

La presente analisi, nello specifico, ha valutato l'impatto sul budget di un cambiamento del mix di trattamento per la patologia diabetica per quanto concerne gli analoghi rapidi dell'insulina, confrontando il differenziale di costo fra i due scenari in studio: attuale e ipotetico generato sulla base di variazioni nell'impiego degli analoghi rapidi in funzione di scelte prescrittive basate su un rationale clinico ed economico. L'analisi ha considerato due distinti scenari, valutando gli effetti di variazione del mix di trattamento con analoghi rapidi in tutta la popolazione eleggibile e in sottopopolazioni con caratteristiche ed esigenze peculiari: pazienti diabetici in età lavorativa, pazienti diabetici ad alto consumo di insulina. Il primo scenario ha valutato l'impatto economico di una redistribuzione delle quote di mercato degli analoghi rapidi dell'insulina attualmente disponibili, considerando per l'analisi l'intero campione di pazienti in trattamento con questi farmaci in Italia. Nello specifico, a partire dall'attuale scenario di consumo, definito sulla base dei dati di mercato, è stata ipotizzata una redistribuzione paritaria delle quote di mercato rispettivamente fra gli analoghi rapidi dell'insulina aspart (NovoRapid®, Fiasp®) e glulisina (Apidra®) e fra gli analoghi rapidi dell'insulina lispro (Humalog® e Humalog® U200) e il relativo biosimilare disponibile. Il secondo scenario ha focalizzato invece l'attenzione su specifici sottogruppi di popolazione, valutando l'impatto economico della redistribuzione delle quote sopra descritta nella sola popolazione in età lavorativa e gli effetti economici di un eventuale passaggio all'analogo rapido dell'insulina lispro biosimilare per la popolazione di pazienti ad alto

consumo di insulina. La redistribuzione delle quote considerata nei due scenari di simulazione è avvenuta sulla base di razionali clinici ed economici, al fine di valutare i potenziali benefici ottenibili per il SSN e il paziente da un'ottimizzazione dei costi gestionali della terapia, tenendo in considerazione l'assenza di evidenze scientifiche indicanti differenze significative in termini di meccanismo d'azione, efficacia, tollerabilità e sicurezza tra le insuline in analisi e le specifiche differenze in termini di caratteristiche farmacocinetiche e di costo.

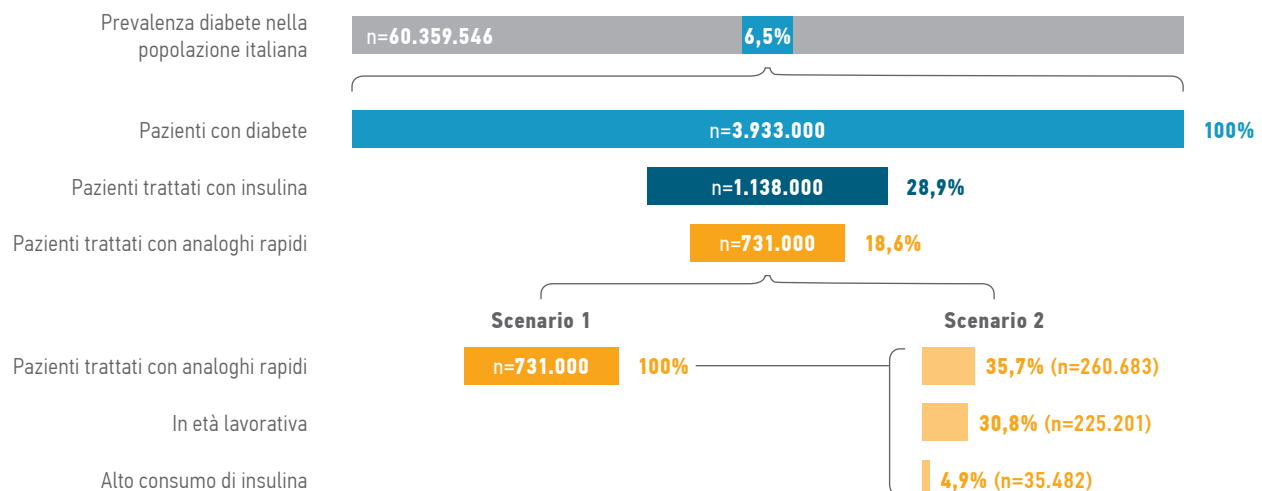
POPOLAZIONE TARGET

La popolazione target selezionata per l'analisi è stata ricavata sulla base di analisi epidemiologiche e di mercato disponibili riguardo al diabete in Italia. Alla popolazione totale italiana residente sono state applicate la stima di prevalenza del diabete di tipo 1 e 2 e la percentuale dei pazienti in trattamento con analoghi rapidi.^{13,14} La prevalenza di diabetici diagnosticati è risultata pari al 6,5%, la percentuale dei pazienti trattati con insulina pari al 28,9% e la quota in terapia con analoghi rapidi pari al 18,6% (35% tipo 1, 65% tipo 2). La popolazione complessiva, costituente il target dello scenario 1, è stata quindi definita in circa 731.000 pazienti diabetici in trattamento con analoghi rapidi (Figura 1). Lo scenario

2 ha considerato, invece, come sottogruppi di popolazioni target la frazione di pazienti diabetici in trattamento con analoghi rapidi rispettivamente in età lavorativa e ad alto consumo di insulina, corrispondente al 35,7% del campione totale (260.683). Per la definizione del campione di pazienti diabetici in età lavorativa (20-64 anni) in trattamento con analoghi rapidi sono stati adottati come fonte studi epidemiologici nazionali reperibili in letteratura.^{15,16}

Circa il 30,8% dei pazienti è risultato incluso in questa categoria, corrispondente a 225.201 soggetti. Per quanto riguarda la popolazione ad alto consumo di insulina, in mancanza di dati nazionali, è stata stimata la percentuale di pazienti inquadrabili in questa categoria facendo riferimento ad un'analisi condotta in UK.¹⁷ Nonostante la scarsa disponibilità di studi in letteratura sul tema, nel condurre un'analisi focalizzata sulla terapia insulinica, è bene considerare la variabilità del dosaggio di insulina impiegato in realtà nella pratica clinica. Tale dosaggio, infatti, può variare da un minimo di 4 unità/die in alcuni pazienti trattati con schema basal plus, fino a dosaggi superiori alle 100 unità di insulina rapida (200 considerando lo schema basal bolus adottato in questi casi) nei pazienti particolarmente resistenti all'azione dell'insulina. Sulla base dei dati di letteratura

FIGURA 1
Popolazione target per l'analisi di impatto sul budget



internazionale,¹⁷ è stata quindi stimata la quota di pazienti diabetici che in Italia necessita di un elevato fabbisogno insulinico totale (>100 U/die), risultata pari al 4,2% dei soggetti affetti da diabete tipo 1 (35% del totale) e al 5,2% di quelli affetti da diabete tipo 2 (65% del totale), per una prevalenza media del 4,9% corrispondente a 35.482 pazienti (Figura 1). In virtù dell'identificazione della quota totale di pazienti ad alto consumo (4,9%), è stato possibile valutare l'impatto economico della variazione del mix di trattamenti esercitato da questa categoria di pazienti.

TRATTAMENTI IN ANALISI

Per l'analisi sono stati considerati gli analoghi rapidi dell'insulina attualmente disponibili ed in uso in Italia. Nello specifico sono stati elaborati dati relativi all'attuale consumo e costo degli analoghi rapidi dell'insulina aspart (NovoRapid®, Fiasp®), glulisina (Apidra®) e lispro (Humalog® e Humalog® U200), per l'insulina lispro sono stati considerati anche i dati del biosimilare ora disponibile.

DATI INPUT DI CONSUMO E COSTO

Quote di mercato

La distribuzione di impiego degli analoghi rapidi ad oggi disponibili in Italia è stata ricavata da dati di consumo 2020.¹⁴ Nei due scenari di simulazione dell'analisi è stata assunta una ridistribuzione delle quote di mercato attuali, al fine di valutare l'impatto economico di comportamenti prescrittivi diversi dai presenti. Come razionale alla base dei due scenari abbiamo scelto di privilegiare l'impiego di Apidra® e Fiasp®, oltre a Novorapid®, nei pazienti più giovani ed in età lavorativa, e di insulina lispro (compresa la formulazione U200 e il biosimilare) negli altri soggetti, inclusi quelli ad alto consumo, cercando così di rispecchiare maggiormente la pratica clinica. Nel dettaglio, lo scenario 1, includente tutta la popolazione diabetica in trattamento con analoghi rapidi, ha previsto una ridistribuzione equa delle quote fra analoghi rapidi dell'insulina aspart e glulisina e fra quelle di insulina lispro e del relativo biosimilare (Figura 2, Tabella 1). Lo scenario 2, sviluppato su pazienti in trattamento con

analoghi rapidi appartenenti ai sottogruppi di pazienti in età lavorativa e ad alto consumo insulinico, ha considerato, per il primo sottogruppo, la stessa redistribuzione adottata per lo scenario 1, mentre per il secondo sottogruppo, il passaggio alla terapia con biosimilare (Figura 3, Tabella 1). Sulla base dei dati di consumo disponibili è stato possibile ricavare il numero di confezioni annue vendute, corrispondente a 4.579.014, ripartite per ciascun farmaco negli scenari in analisi secondo le quote percentuali riportate in Tabella 1.

Costo dei trattamenti

L'analisi ha considerato i costi relativi agli analoghi insulinici rapidi sopra elencati. In Tabella 2 sono riportate le principali caratteristiche relative alla confezione di farmaco e il costo ex-factory e al pubblico di ciascun analogo in analisi. In linea con la prospettiva adottata per lo studio, nel modello sono stati inseriti i prezzi in grado di riflettere meglio la reale spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Trattandosi di farmaci in fascia A di rimborsabilità, non inseriti nel prontuario della distribuzione diretta (PHT) né sottoposti a sconti per farmaci ospedalieri, per questi farmaci è stato adottato il prezzo al pubblico al netto degli sconti previsti di legge. Il costo per confezione dei singoli farmaci è stato derivato dalla Banca Dati Farmadati Italia^{®18}.

Il costo annuo per paziente relativo a ciascuna terapia è stato calcolato a partire dal prezzo al pubblico per confezione al netto degli sconti previsti di legge (-5%, -5% per insulina lispro biosimilare e Humalog®) e dell'adesione al pay back (-5% per Apidra®, Fiasp® e Novorapid®) e in considerazione del numero di confezioni annue per paziente consumate. Tale numero di confezioni è stato a sua volta ricavato sulla base del numero totale di pazienti in trattamento con analoghi rapidi (731.000), delle confezioni annue vendute (4.579.014) e della divisione in pazienti a medio consumo di insulina (95% circa) e ad alto consumo (5% circa, per cui è stato assunto un dosaggio medio di 110 U/die). Il numero di confezioni annue per paziente a medio consumo è risultato pari a 5,2 (dosaggio medio di 21 U/die), mentre pari a 26,8 per quello ad alto consumo. L'analisi non ha previsto l'inserimento di dati inerenti al grado di aderenza alla terapia in quanto basata sui reali dati di consumo annui. Il costo totale annuo per ciascun analogo rapido è stato quindi ottenuto

FIGURA 2
Variazione quote di mercato:
scenario 1

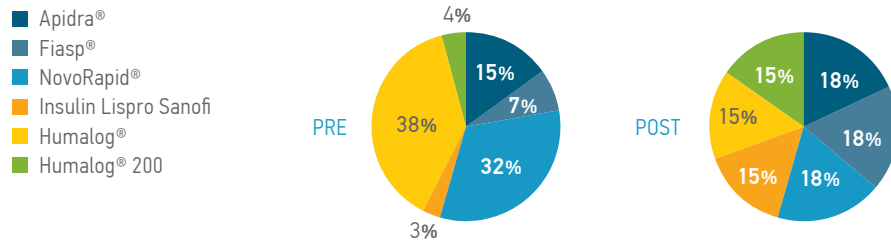


FIGURA 3
Variazione quote di mercato:
scenario 2

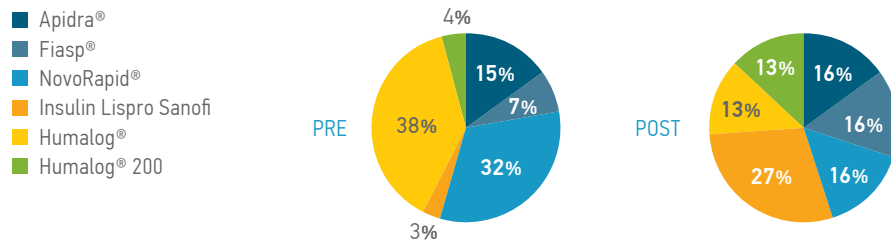


TABELLA 1

Quote di mercato e numero di confezioni

Analoghi rapidi	Tipo insulina	Quote di mercato							
		Scenario attuale		Scenario 1		Scenario 2			
		%	N	Pop. trattata con AR %	N	Età lavorativa %	N	Alto consumo %	N
Apidra®	glulisina	15%	695.262	18%	827.132	18%	212.230	0%	0
Fiasp®	aspart	7%	305.622	18%	827.132	18%	212.230	0%	0
Novorapid®	aspart	32%	1.480.512	18%	827.132	18%	212.230	0%	0
Insulin lispro bios.	lispro	3%	139.392	15%	699.206	15%	179.406	100%	950.385
Humalog®	lispro	38%	1.759.188	15%	699.206	15%	179.406	0%	0
Humalog® 200	lispro	4%	199.038	15%	699.206	15%	179.406	0%	0
Totale		100%	4.579.014	100%	4.579.014	100%	1.174.908	100%	950.385

TABELLA 2

Caratteristiche relative alla confezione e al prezzo dei farmaci in analisi

Analoghi rapidi	Tipo insulina	Penne/ cartucce	ml	UI/ml	UI/penna	UI/ confezione	Prezzo confezione Ex-factory Pubblico	Prezzo pubblico per 1000 UI tot	
Apidra®	glulisina	5	3	100	300	1500	€ 29,93	€ 49,39	€ 32,93
Fiasp®	aspart	5	3	100	300	1500	€ 31,72	€ 52,36	€ 34,91
Novorapid®	aspart	5	3	100	300	1500	€ 31,72	€ 52,36	€ 34,91
Insulin lispro bios.	lispro	5	3	100	300	1500	€ 22,60	€ 37,30	€ 24,87
Humalog®	lispro	5	3	100	300	1500	€ 28,94	€ 47,76	€ 31,84
Humalog® 200	lispro	5	3	200	300	3000	€ 57,86	€ 95,48	€ 31,83

moltiplicando il costo annuo per paziente per la popolazione target complessiva considerata in ciascun scenario e per la quota di mercato relativa a ciascun trattamento.

I risultati dell'analisi sono stati quindi espressi in entrambe le simulazioni come spesa totale annua per gli analoghi rapidi dell'insulina, evidenziando il differenziale di costo fra

lo scenario attuale e quello con le quote di mercato ridistribuite. I risultati dell'analisi sono stati presentati mediante tabelle di sintesi.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Al fine di analizzare l'impatto dell'incertezza dei dati di input sui risultati, è stata condotta un'analisi di sensibilità univariata. L'analisi ha previsto la variazione dei principali dati di input adottati nel modello, quote di mercato e costo dei farmaci, simulazioni in diversi sottogruppi di popolazioni. Per la variazione è stato scelto un intervallo di incertezza del $\pm 20\%$, ritenuto ragionevole rispetto al valore base.¹⁹ Nel dettaglio, per quanto concerne le quote sono state fatte variare del $\pm 20\%$ quelle dell'analogo rapido dell'insulina glulisina (Apidra®) e dell'insulina lispro biosimilare, costituenti i farmaci con il minor impiego nello scenario attuale e dalla cui maggiore adozione in terapia deriverebbero i vantaggi ipotizzati dallo studio (con redistribuzione proporzionale delle quote dei restanti farmaci). Per quanto riguarda i costi dei farmaci è stata applicata la stessa variazione del $\pm 20\%$ a tutti i prodotti. Inoltre, rispetto alla popolazione indagata sono stati fatti varare i sottogruppi di pazienti diabetici in trattamento con analoghi rapidi in età lavorativa e obesi, di particolare interesse per la patologia diabetica. Per la definizione di quest'ultima categoria, come per la precedente, sono stati adottati come fonte studi epidemiologici nazionali reperibili in letteratura.^{16,20}

RISULTATI

I risultati dell'analisi mostrano come la redistribuzione delle quote di mercato fra gli analoghi rapidi attualmente in commercio in Italia consenta un risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale (Tabelle 3 e 4). In Tabella 3 sono riportati i risultati relativi al primo scenario di simulazione condotto sulla totalità dei pazienti in trattamento con analoghi rapidi dell'insulina in Italia (731.000 soggetti). È possibile osservare come l'equa distribuzione delle quote di mercato, e quindi della popolazione in trattamento, fra gli analoghi dell'insulina

aspart e glulisina e fra quelli dell'insulina lispro e relativo biosimilare, comporti un risparmio annuo per il SSN pari a € 6.257.312, passando dalla spesa attuale di € 226.581.181 a quella dello scenario di simulazione di € 220.323.869, a fronte di uno spostamento del 37% circa dei pazienti fra i trattamenti. Il risparmio è stato generato dalla riduzione delle quote di mercato di Novorapid® a favore della ripartizione con Apidra® e dalla riduzione delle quote di mercato di Humalog® a favore della ripartizione di impiego con il biosimilare dell'analogo rapido dell'insulina lispro.

In Tabella 4 sono riportati i risultati relativi al secondo scenario di simulazione condotto sui sottogruppi di pazienti in età lavorativa e su quelli ad alto consumo di insulina (260.683 soggetti in totale). Per quanto riguarda la popolazione in età lavorativa, è stata adottata la stessa ripartizione delle quote di mercato assunta per lo scenario 1, mentre per quanto concerne la popolazione ad alto consumo di insulina è stato valutato l'impatto economico del passaggio alla terapia con analogo rapido di insulina lispro biosimilare. Tali ripartizioni hanno consentito di far ridurre la spesa annua per queste sottopopolazioni da € 105.164.987 a € 91.981.355, generando complessivamente un risparmio annuo per il SSN pari a € 13.183.632, a fronte di uno spostamento del solo 15% circa dei pazienti fra i trattamenti.

È stata condotta un'analisi di sensibilità univariata per entrambi gli scenari di simulazioni che ha confermato la robustezza dei risultati dello studio. In tutti gli scenari univariati proposti è stato confermato il risparmio generato dalla redistribuzione delle quote di mercato fra gli analoghi insulinici rapidi rispetto allo scenario attuale. Nello specifico tali scenari sono stati sviluppati per valutare gli effetti della variazione del $\pm 20\%$ delle quote di mercato dell'analogo dell'insulina glulisina (Apidra®) e dell'insulina lispro biosimilare, della variazione del $\pm 20\%$ del costo di acquisto dei farmaci e gli effetti dell'analisi su specifiche sottopopolazioni di interesse. Per entrambi gli scenari i risultati dell'analisi di sensibilità evidenziano il risparmio associato alla quota di pazienti spostati fra le terapie rispetto al caso base (Tabella 5).

TABELLA 3

Risultati dell'analisi di impatto sul budget: scenario 1

Analoghi rapidi	Quote		Popolazione		Spesa totale annua		Delta
	ATT	SIM 1	ATT	SIM 1	ATT	SIM 1	
Apidra®	15%	18%	110.993	132.044	€ 34.338.990	€ 40.852.049	€ 6.513.059
Fiasp®	7%	18%	48.790	132.044	€ 16.002.368	€ 43.308.632	€ 27.306.264
Novorapid®	32%	18%	236.351	132.044	€ 77.519.608	€ 43.38.632	-€ 34.210.977
Insulin lispro bios.	3%	15%	22.253	111.622	€ 5.199.322	€ 26.080.384	€ 20.881.062
Humalog®	38%	15%	280.839	111.622	€ 84.018.819	€ 33.394.079	-€ 50.624.740
Humalog® 200	4%	15%	31.775	111.622	€ 9.502.074	€ 33.390.094	€ 23.878.020
Totale	100%	100%	731.000	731.000	€ 226.581.181	€ 220.323.869	-€ 6.257.312

TABELLA 4

Risultati dell'analisi di impatto sul budget: scenario 2

Analoghi rapidi	Quote di mercato			Popolazione		Spesa totale annua		Delta
	ATT	SIM 2		ATT	SIM 2	ATT	SIM 2	
		Età lavorativa	Alto consumo					
Apidra®	15%	18%	0%	39.581	40.679	€ 15.938.038	€ 10.482.057	-€ 5.455.981
Fiasp®	7%	18%	0%	17.399	40.679	€ 7.427.311	€ 11.112.381	€ 3.685.070
Novorapid®	32%	18%	0%	84.285	40.679	€ 35.979.813	€ 11.112.381	-€ 24.867.433
Insulin lispro bios.	3%	15%	100%	7.936	69.870	€ 2.413.204	€ 42.141.231	€ 39.728.027
Humalog®	38%	15%	0%	100.151	34.388	€ 38.996.345	€ 8.568.447	-€ 30.427.898
Humalog® 200	4%	15%	0%	11.331	34.388	€ 4.410.276	€ 8.564.859	€ 4.154.583
Totale	100%	100%	100%	260.683	260.683	€ 105.164.987	€ 91.981.355	-€ 13.183.632

L'analisi di sensibilità sopra descritta ha considerato come indicatore di riferimento (caso base), rispetto al quale sono stati confrontati gli esiti nei vari scenari di simulazione, il valore relativo al risparmio annuale complessivo generato. Al fine di comprendere chiaramente quale simulazione generi risparmi maggiori per paziente nella prospettiva del SSN, risultando quindi più vantaggiosa, è stata condotta un'ulteriore simulazione in cui l'indicatore di riferimento (caso base), rispetto al quale sono stati confrontati gli esiti nei vari scenari di simulazione, è stato il valore relativo al risparmio annuale per paziente (Figura 4).

Dalla Figura 4 si evince come, per lo scenario 1, le simulazioni sviluppate nell'analisi di sensibilità forniscano risparmi medi per paziente pressoché sovrapponibili a quelli del caso base; mentre per lo scenario 2, il risparmio maggiore si osserva nella categoria di

pazienti obesi in età non lavorativa (corrispondente allo scenario che comporta la percentuale minima di spostamento) e quello minore nel gruppo comprendente tutti i pazienti trattati con analoghi rapidi (corrispondente allo scenario che comporta la percentuale massima di spostamento).

DISCUSSIONE

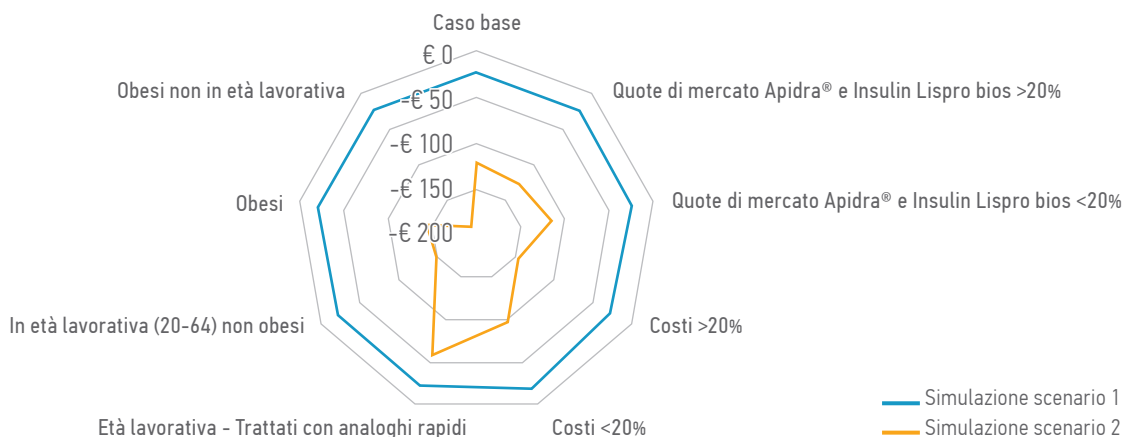
Al fine di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego della terapia con analoghi rapidi dell'insulina in Italia, è stata realizzata un'analisi di budget impact secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, considerando un orizzonte temporale di 1 anno. L'analisi ha stimato l'impatto economico della variazione delle quote di impiego degli analoghi rapidi dell'insulina disponibili, rispetto all'attuale scenario di consumo. Nello specifico, i risultati hanno evidenziato i potenziali

TABELLA 5
Risultati dell'analisi di
sensibilità

Simulazione scenario 1	Delta costi	Delta popolazione
Caso base	-€ 6.257.312	37,4%
Quote mercato Apidra® e Insulin lispro bios. >20%	-€ 5.552.775	34,4%
Quote mercato Apidra® e Insulin lispro bios. <20%	-€ 6.961.849	40,5%
Costi >20%	-€ 7.508.774	37,4%
Costi <20%	-€ 5.005.849	37,4%
Età lavorativa (20-64)	-€ 1.630.206	9,7%
Età lavorativa (20-64) non obesi	-€ 1.169.388	7,0%
Obesi	-€ 1.523.688	9,1%
Obesi non in età lavorativa	-€ 765.177	4,6%

Simulazione scenario 2	Delta costi	Delta popolazione
Caso base	-€ 13.183.632	15,0%
Quote mercato Apidra® e Insulin lispro bios. >20%	-€ 12.856.630	13,9%
Quote mercato Apidra® e Insulin lispro bios. <20%	-€ 13.510.635	16,1%
Costi >20%	-€ 15.820.359	15,0%
Costi <20%	-€ 10.549.906	15,0%
Tutti i trattati con analoghi rapidi	-€ 16.536.686	39,0%
Età lavorativa (20-64) non obesi	-€ 12.729.787	11,7%
Obesi	-€ 12.785.538	12,1%
Obesi non in età lavorativa	-€ 12.331.693	8,8%

FIGURA 4
Risultati dell'analisi di sensibilità (risparmio annuale per paziente)



risparmi per il SSN ottenibili da una distribuzione delle quote di mercato più omogenea fra i prodotti disponibili rispetto alla tendenza attuale, offrendo spunti di interesse per futuri orientamenti prescrittivi, in un'ottica di ottimizzazione dei costi gestionali della terapia. L'analisi è stata fondata su un solido rationale clinico ed economico. Per i tre analoghi rapidi dell'insulina (aspart, glu-

lisina, lispro e relativo biosimilare), infatti, le evidenze scientifiche a disposizione non segnalano differenze significative in termini di meccanismo d'azione, efficacia, tollerabilità e sicurezza, tuttavia sussistono differenze a livello farmacocinetico e in termini di costo da non trascurare nella scelta del trattamento. Di fatto, come sottolineato nella nota tecnica SID - AMD e SIEDP,⁹ la

sovrapponibilità fra le terapie fa sì che la scelta del trattamento competa liberamente al clinico nell'ambito di tutte le opzioni disponibili e nel pieno rispetto delle indicazioni, della preferenza e della convenienza del paziente, senza vincoli di tipo amministrativo. I profili di efficacia e sicurezza delle terapie sono sovrapponibili e la scelta della terapia è affidata al clinico, tuttavia, è bene considerare la maggior velocità di insorgenza dell'effetto clinico di glulisina rispetto agli altri due analoghi, dovuto alla formulazione priva di zinco. Tale vantaggio, sebbene sia lieve, potrebbe essere sfruttato in modo favorevole nella popolazione in età lavorativa. Inoltre, in un sistema caratterizzato dalla limitatezza delle risorse è importante considerare anche il costo dei trattamenti e le possibili soluzioni per l'ottimizzazione dei costi gestionali associati alla terapia. In tal senso glulisina è caratterizzata da un costo di acquisto al pubblico lievemente inferiore a quello di aspart, mentre il prodotto in grado di garantire i maggiori risparmi sulla spesa farmaceutica è il biosimilare dell'analogo rapido dell'insulina lispro. Alla luce di queste considerazioni, il presente lavoro si propone di informare i clinici e gli stakeholder in merito ai potenziali benefici economici legati all'assunzione di determinate scelte prescrittive rispetto al quadro attuale di impiego. Secondo quanto emerso dai risultati dell'analisi di impatto sul budget, l'attuale mix di trattamento con analoghi rapidi dell'insulina comporta una spesa annua per il SSN superiore a 226 milioni di Euro, determinata principalmente dall'impiego degli analoghi (brand) di insulina aspart (Novorapid® 32% del mercato pari a una spesa di 77,5 milioni di Euro) e lispro (Humalog® 38% del mercato con una spesa di 84 milioni di Euro), a fronte di una spesa minore per i restanti analoghi, usati in terapia in modo più marginale. Secondo quanto mostrato nello scenario 1 della nostra analisi, l'adozione di quote di mercato più equamente distribuite, rispettivamente fra gli analoghi rapidi dell'insulina glulisina e aspart (18% Apidra®, 18% Fiasp®, 18% Novorapid®) e fra quelli di insulina lispro e del relativo biosimilare (15% Humalog®, 15% Humalog® U200, 15% lispro biosimilare) comporterebbe una spesa totale annua per il mix di trattamento di 220 milioni

di Euro, generando un risparmio di circa 6,3 milioni di Euro in funzione dello spostamento di terapia di circa il 37% dei pazienti in trattamento con analoghi rapidi. Lo scenario 2 dell'analisi mostra inoltre come agendo su sottogruppi selezionati di popolazione, quale quello dei soggetti diabetici in età lavorativa e dei soggetti diabetici ad alto consumo di insulina, (estrapolati dalla popolazione complessiva in modo tale da non rendere i due sottogruppi sovrapponibili), sia possibile ottenere risparmi superiori, spostando una minor quota di pazienti. Nello specifico, la distribuzione omogenea delle quote di mercato fra gli analoghi rapidi nella popolazione in età lavorativa e la scelta della sostituzione con biosimilare nella sola categoria dei pazienti ad alto consumo comporterebbe un risparmio di circa 13,2 milioni di Euro, a fronte dello spostamento di circa il 15% della popolazione.

Dato il profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile fra le terapie, l'analisi ha considerato solo i costi derivati dalla terapia farmacologica con analoghi rapidi, escludendo quindi tutti gli altri costi diretti (terapia di fondo, gestione degli eventi avversi, visite, ricoveri, dispositivi per automonitoraggio e iniezione di farmaco) ritenuti pari per le varie alternative terapeutiche. Per lo stesso motivo e perché non previsti dalla prospettiva di analisi secondo SSN, non sono stati considerati i costi indiretti. Per quanto concerne le quote di mercato sono state usate quelle riferite al primo bimestre 2020 riportate all'anno, ipotizzando un trend di consumo lineare,¹⁴ dalla stessa fonte oltre ai dati di consumo è stato ricavato il dosaggio medio di insulina per la popolazione di riferimento. La scelta di adottare dati di consumo per la definizione del dosaggio medio, anziché quelli da RCP o l'indicatore DDD (Defined Daily Dose), se da un lato può sembrare un limite, dall'altro corrisponde alla volontà di esprimere un dosaggio più vicino possibile a quello realmente somministrato alla popolazione, considerando la presenza di variazioni di dosaggio di insulina rapida a seconda delle combinazioni con altri farmaci e diversi regimi insulinici (basale, basal plus, basal bolus, premix).²¹ Per quanto concerne la definizione della popolazione target in trattamento con analoghi rapidi

e dei sottogruppi di interesse sono stati adottati dati epidemiologici e di consumo disponibili per l'Italia. Nel caso della popolazione ad alto consumo, in mancanza di dati nazionali, è stato necessario ricorrere a dati internazionali provenienti da uno studio retrospettivo di real-world condotto in UK, adeguando i dati alla popolazione italiana. L'analisi su sottogruppi di popolazione, a nostro avviso, costituisce un punto di forza dello studio, in quanto ha consentito di approfondire l'impatto economico di variazioni del mix di trattamento con analoghi rapidi in porzioni di popolazione di interesse, osservando benefici economici rilevanti a fronte di una percentuale minore di pazienti spostati fra le terapie rispetto allo scenario comprendente tutta la popolazione eleggibile e quindi di una minore complessità gestionale associata allo switch di terapia.

L'incertezza dei dati di input, in ogni caso, è stata testata tramite lo sviluppo di una analisi di sensibilità univariata condotta per entrambi gli scenari che ha mostrato la robustezza dei risultati dello studio. Infatti, al variare dei dati di input inseriti nel modello e in simulazioni consideranti diversi sottogruppi di popolazione, l'analisi di sensibilità ha confermato il risparmio generato dalla redistribuzione delle quote di mercato fra gli analoghi insulinici rapidi rispetto allo scenario attuale.

L'analisi della letteratura internazionale non ha evidenziato studi analoghi a quello sviluppato, mentre sono state individuate varie analisi economiche, principalmente di costo-efficacia, confrontanti l'impiego degli analoghi dell'insulina in diversi regimi insulinici e gli effetti rispetto ai trattamenti alternativi disponibili.^{22,23,24}

Per quanto concerne lo scenario italiano è stata individuata in letteratura un'analisi di impatto sul budget condotta sugli analoghi rapidi dell'insulina precedente alla nostra.²⁵ Tale studio ha valutato l'impatto sul budget generato da un maggior impiego dell'insulina glulisina rispetto ad insulina lispro e aspart nella prospettiva del SSN. Come la nostra, la precedente analisi è stata condotta a partire da dati di mercato e ha confermato come un incremento del consumo di insulina glulisina possa generare ingenti risparmi per il SSN, a

parità di efficacia e sicurezza per il paziente. Alla base dell'analisi vi è l'assunzione di un aumento della quota di mercato dell'analogo dell'insulina glulisina a fronte di uno switch degli analoghi rapidi dell'insulina aspart e lispro, nello studio non è stato considerato il biosimilare dell'insulina lispro. La nostra analisi include tutti gli analoghi insulinici rapidi attualmente disponibili in Italia, biosimilare compreso, e per lo scenario principale, condotto sull'intera popolazione di pazienti in trattamento con analoghi rapidi, assume, a differenza del precedente studio, una equa ripartizione delle quote di mercato fra i prodotti, in ragione del profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile e dei vantaggi economici rintracciabili da un maggior impiego degli analoghi introdotti più recentemente in commercio ed ad un prezzo più vantaggioso (insulina glulisina e lispro biosimilare). Inoltre, nel secondo scenario, condotto su sottogruppi di popolazione, la nostra analisi evidenzia i potenziali benefici clinici ed economici di una modifica del mix prescrittivo rispettivamente nella popolazione in età lavorativa e in quella ad alto consumo di insulina. L'impiego più omogeneo degli analoghi rapidi nella popolazione in età lavorativa potrebbe infatti garantire, da un lato, un vantaggio economico per il SSN, legato all'incremento d'uso di analoghi ad un prezzo più vantaggioso (glulisina e biosimilare di lispro), dall'altro un potenziale beneficio clinico per i pazienti passati al trattamento con insulina glulisina in virtù della comparsa più rapida dell'effetto clinico caratterizzante il farmaco. La scelta di adottare l'analogo biosimilare dell'insulina lispro nella popolazione ad alto consumo è stata guidata invece da un rationale economico, sulla base di principi di appropriatezza, in considerazione del profilo di efficacia, sicurezza ed immunogenicità simile rispetto al prodotto originatore e del minor costo del biosimilare, comportando un vantaggio economico per il SSN soprattutto in una popolazione ad alto consumo. Le scelte prescrittive adottate nello scenario 2 sono infatti in grado di generare un ingente risparmio per il SSN, pur spostando una quota significativamente minore di pazienti rispetto allo scenario 1, grazie allo switch verso il prodotto biosimilare, ormai supportato da varie evidenze in letteratura e

ritenuto, quindi, ragionevolmente valutabile nei pazienti ad alto consumo.^{26,27,28,29,30}

Ovviamente lo switch completo a biosimilare nel sottogruppo dei pazienti ad alto consumo può essere letto in modo critico e apparire in conflitto con la necessità di salvaguardia della continuità terapeutica, tuttavia ricordiamo che si tratta di uno scenario di simulazione volto a evidenziare i potenziali benefici della sostituzione e adattabile sulla base delle esigenze della pratica clinica.

Le valutazioni economiche in campo sanitario, del resto, si pongono l'obiettivo di rispondere alla necessità di razionalizzare l'allocazione e l'utilizzo delle risorse disponibili, offrendo alle figure sanitarie interessate e ai decisori criteri di valutazione oggettivi, in ragione delle informazioni disponibili e della loro affidabilità, tali da rendere giustificabili le scelte.³¹

In tal senso l'analisi di impatto sul budget condotta si è posta l'obiettivo di stimare le conseguenze finanziarie di una modifica del mix prescrittivo degli analoghi rapidi dell'insulina per il trattamento della popolazione diabetica in Italia, secondo la prospettiva del SSN e adottando l'orizzonte temporale di un anno sulla base di criteri clinici ed economici. In definitiva, in assenza

di differenze significative in termini di meccanismo d'azione, efficacia, tollerabilità e sicurezza tra gli analoghi rapidi in studio, la presente analisi ha mostrato come, rispetto allo scenario attuale, una redistribuzione più omogenea delle quote di mercato fra i prodotti, a favore degli analoghi di più recente introduzione in commercio (insulina glulisina e biosimilare dell'insulina lispro), sia in grado di impattare positivamente sulla spesa farmaceutica, comportando vantaggi economici per il SSN e garantendo, al contempo, la salute e bontà della cura del paziente.

In considerazione dei possibili risparmi generabili dalla redistribuzione dell'impiego degli analoghi rapidi nella popolazione diabetica e dei benefici aggiuntivi ottenibili da modifiche delle scelte prescrittive in sottogruppi selezionati di popolazione, è auspicabile poter riscontrare tali risultati in future analisi condotte nella pratica clinica impiegando banche dati amministrative.

DISCLOSURE

Il seguente studio è stato realizzato grazie al contributo incondizionato di Sanofi

BIBLIOGRAFIA

1. Becker RHA, Frick AD, Burger F, et al. *Insulin Glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non diabetic subjects*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005, 113: 435-443.
2. Arnolds S, Rave K, Hövelmann U, et al. *Insulin Glulisine has a faster onset of action compared with insulin Aspart in healthy volunteers*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010, 118: 662-664.
3. Home PD. *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences*. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012, 14: 780-788.
4. Tamás G., Marre M., Astorga R., et al. *Insulin aspart study group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimized insulin aspart or human insulin in a randomized multinational study*. Diabetes Res Clin Pract 2001, 54: 105-114.
5. Dreyer M, Prager R, Robinson A. et al. *Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes mellitus*. Horm Metab Res 2005, 11: 891-899.
6. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. *Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes*. Diabetes Care 2002, 25: 439-444.
7. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, et al. *Effect of the rapid acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes*. Diabet Med 2003, 20: 626-634.
8. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, et al. *Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2008, 31: 1112-1117.
9. Baroni MG, De Micheli A, Franzese A, et al. *Analoghi Rapidi dell'insulina. Nota tecnica*. <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/3250-nota-tecnica-analoghi>).
10. Heise T, Nosek L, Spitzer H. et al. *Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro*. Diabetes Obes Metab 2007, 9(5). 746-753.
11. Luzio S, Peter R, Dunseath GJ, et al. *A comparison of preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period*. Diabetes Res Clin Pract 2008,79(2): 269-275.
12. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. *Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force*. Value Health 2014;17(1):5-14.
13. *Popolazione residente Italia 2019*. GeoDemostat. Reperibile al sito: <http://demo.istat.it/pop2019/index.html>. Accesso luglio 2020.
14. IQVIA Q1 2020.
15. *Il diabete in Italia 2000-2016*. Reperibile al: [Istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf?title=Il+diabete+in+Italia++20%2Fflug%2F2017++Testo+integrale+e+nota+metodologica.pdf](http://istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf?title=Il+diabete+in+Italia++20%2Fflug%2F2017++Testo+integrale+e+nota+metodologica.pdf).
16. Osservatorio ARNO Diabete. *Il profilo assistenziale della popolazione con diabete*. Rapporto 2019 vol XXXI. Reperibile al sito: <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>.
17. Iskandar I, Xiaomei P, Xuanyao H., et al. *The trend of high-dose insulin usage among patients with diabetes in the UK: a retrospective study*. Diabetes Ther 2018, 9: 2245-2257.
18. Software Tunnel® Compendio farmaceutico Banca Dati Farmadati Italia® ultimo accesso: luglio 2020.
19. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, et al. *Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6*. Value Health 2012;15(6):835-842.
20. *1st Italian Obesity*. Obesity Monitor. Monitoring prevention, cure, political, social and economic facts on obesity care Barometer Report. 2019. Reperibile al: <http://www.ibdo.it/pdf/OBESITY-REPORT-2019.pdf>.
21. Giugliano D, Esposito K. *Terapia insulinica nel diabete tipo 2: basale, prandiale, bifasica o basal-bo-*

- lus? *Il Diabete* vol. 22 n. 1 Marzo 2010 Reperibile al sito: http://www.ildiabeteonline.it/wp-content/uploads/2015/02/diabete22_1_2.pdf.
22. Vora JP, Puneekar YS, Keech, ML. *A cost comparison of a basal-bolus regimen (glargine and glulisine) with a premixed insulin regimen in type 2 diabetes patients: the GINGER study*. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2011; 11(6), 314–318.
 23. Levin PA, Zhang Q, Mersey JH, et al. *Glycemic Control With Insulin Glargine Plus Insulin Glulisine Versus Premixed Insulin Analogues in Real-World Practices: A Cost-Effectiveness Study With a Randomized Pragmatic Trial Design*. *Clin Ther.* 2011;33:841–850.
 24. Shafie AA, Ng CH, Tan YP, Chaiyakunapruk N. *Systematic Review of the Cost Effectiveness of Insulin Analogues in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus*. *Pharmacoeconomics* 2017;35(2):141-162 2017.
 25. Lanati EP, La Malfa P, Iorio A, et al. *Analisi di impatto sul budget di differenti analoghi ad azione rapida dell'insulina in Italia*. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2018; 1-6 <https://doi.org/10.1177/2284240318759418>.
 26. Garg SK, Wernicke-Panten K, Rojas M, et al. *Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 2 Diabetes, Also Using Insulin Glargine: SORELLA 2 Study*. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(9):516-526.
 27. Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K, et al. *Biosimilar vs originator insulins: Systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(7):1787-1792.
 28. Franzè S, Cilurzo F, Minghetti P. *Insulin biosimilars: the impact on rapid-acting analogue-based therapy*. *BioDrugs* 2015;29(2):113-121.
 29. Miccoli R, Bossi A, Daniela Bruttomesso D, et al. *Insulina biosimilare e antidiabetici generici (Position Paper – SID)*. SID 2016 <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/2695-position-statement-biosimilari-e-generici>.
 30. *Diabetes UK position on the use of biosimilar insulin*. Reperibile al sito: <https://www.diabetes.org.uk/resourcess3/201808/Our%20position%20statement%20on%20the%20use%20of%20biosimilar%20insulin%20.pdf>.
 31. Fantelli V, van de Vooren K, Garattini L. *Budget Impact Analysis: stato dell'arte in letteratura e proposta per una definizione in Italia*. *QF* 2011; 15. Disponibile al: <http://www.quadernidifarmacoeconomia.com/archivio-qf/qf15/237-n15-valeco.html>.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it