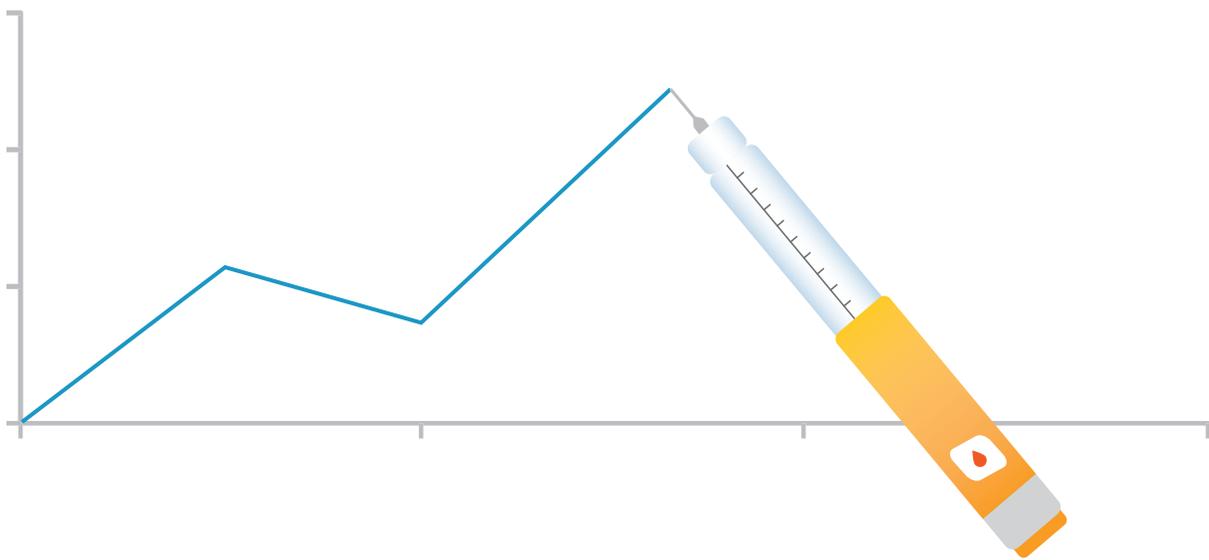


CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

IGlarLixi nell'intensificazione della terapia nel diabete di tipo 2:
analisi di impatto sul budget nella prospettiva italiana





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
Elena Varin
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. 2018

Volume n. 13 / 2018 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.

iGlarLixi nell'intensificazione della terapia nel diabete di tipo 2: analisi di impatto sul budget nella prospettiva italiana

Giorgio L. Colombo^{1,5} | Enrico Torre² | Luigi Carlo Bottaro³ | Alessio Parodi⁴ | Sergio Di Matteo⁵ | Chiara Martinotti⁵ | M. Chiara Valentino⁵ | Martina Oselin⁵ | Francesca Fanelli⁶ | Luca Gazzi⁶ | Giampaolo Tirone⁶ | Giacomo M. Bruno⁵

¹ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

² Responsabile SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese

³ Direttore Generale ASL3 Genovese

⁴ Direttore Generale Ospedale Evangelico Internazionale, Genova

⁵ S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

⁶ Sanofi S.p.A, Milano, Italia

ABSTRACT

BACKGROUND

Diabetes mellitus is one of the main health challenges in the world from a socio-economic point of view. In recent years, numerous diabetes care drugs have been developed to improve disease control, adherence to treatment and the risk of complications or adverse events related to the therapy itself. These include the fixed ratio combinations of basal insulin and an incretin - mimetic agonist of the GLP-1 receptor. The aim of this study is to analyze the financial impact for the Italian National Health Service (NHS) of the iGlarLixi use for the treatment of patients with T2DM not adequately controlled with basal insulin with or without the addition of other oral hypoglycemic agents and intensification of anti-diabetic therapy.

MATERIALS AND METHODS

A budget impact analysis (BIA) was conducted to compare the total pharmaceutical costs in the target population in two scenarios: WITH and WITHOUT the availability of iGlarLixi on the

ABSTRACT

BACKGROUND

Il diabete mellito rappresenta una delle principali sfide sanitarie a livello mondiale dal punto di vista socio-economico. Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi farmaci per la cura del diabete al fine di migliorare il controllo della malattia, l'aderenza al trattamento e il rischio di complicanze o eventi avversi connessi alla terapia stessa. Fra queste si collocano le combinazioni a rapporto fisso di insulina basale e di un incretino - mimetico agonista del recettore GLP-1. Obiettivo del presente studio è analizzare l'impatto finanziario per il Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN) dell'utilizzo di iGlarLixi per il trattamento dei pazienti con T2DM non adeguatamente controllati con insulina basale con o senza l'aggiunta di altri ipoglicemizzanti orali e eleggibili all'intensificazione della terapia antidiabetica.

MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi di impatto sul budget (budget impact analysis, BIA) per confrontare i costi farmaceutici totali nella popolazione target in

market. Costs related to drug treatment, administration and glycemetic monitoring were considered. A univariate sensitivity analysis was also performed. The prospect adopted was that of the NHS considering a time horizon of analysis of 3 years.

RESULTS

The total annual cost has been obtained as the sum of the annual costs for the purchase of drugs and for the resource consumption (needles, glycemetic monitoring). The introduction of iGlarLixi with an estimated market share of 4.4%, 9.1% and 13.9% in the three years of analysis resulted in savings of € 1.4 million in the first year, € 3.4 million in the second and about € 5.8 million in the third, with cumulative savings of about € 10.5 million for the NHS over the three years. The robustness of the results was also confirmed by the univariate sensitivity analysis.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The introduction of the new fixed combination iGlarLixi (insulin glargine plus lixisenatide) in once daily administration is able to have a positive impact on the budget from the point of view of the Italian NHS. iGlarLixi appears to be a sustainable therapeutic intensification option in patients with T2DM not controlled with basal insulin regimen.

KEYWORD

iGlarLixi, budget impact analysis, insulin intensification, type 2 diabetes

due scenari CON e SENZA la disponibilità sul mercato del farmaco iGlarLixi. Sono stati considerati i costi relativi al trattamento farmacologico, alla sua somministrazione e al monitoraggio glicemico. È stata inoltre effettuata un'analisi di sensibilità univariata. La prospettiva adottata è stata quella del SSN considerando un orizzonte temporale di analisi di 3 anni.

RISULTATI

Il costo totale annuo è stato ricavato come somma dei costi annui per l'acquisto dei farmaci e per il consumo di risorse (aghi, monitoraggio glicemico). L'introduzione in commercio di iGlarLixi con quote di mercato stimate del 4,4%, 9,1% e 13,9% nei tre anni di analisi ha comportato risparmi pari a € 1,4 milioni nel primo anno, € 3,4 milioni nel secondo e circa € 5,8 milioni nel terzo, con un risparmio cumulativo nei tre anni di circa € 10,5 milioni per il SSN. La robustezza dei risultati è stata confermata anche dall'analisi di sensibilità univariata.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'introduzione in commercio della nuova combinazione fissa iGlarLixi (insulina glargine più lixisenatide) in mono-somministrazione giornaliera è in grado di esercitare un impatto positivo sul budget dal punto di vista del SSN italiano. iGlarLixi risulta essere un'opzione di intensificazione terapeutica sostenibile nei pazienti con T2DM non controllato con regime insulinico basale.

KEYWORD

iGlarLixi, budget impact analysis, insulin intensification, type 2 diabetes

INTRODUZIONE

Il diabete mellito rappresenta una delle principali sfide sanitarie a livello mondiale, trattandosi di una patologia comune, cronica e di complessa gestione per via delle numerose comorbidità e complicanze.¹ L'impatto socio-economico della malattia è rilevante, in Italia 3,2 milioni di soggetti dichiarano di essere affetti da diabete, il 5,3% dell'intera popolazione,² con un costo medio annuo per paziente di circa € 3.000: più del doppio rispetto a un soggetto sano di pari età.^{3,4} Nonostante la disponibilità di svariate classi di farmaci e di linee guida a supporto della terapia, il controllo glicemico resta sub-ottimale, di fatto solo circa la metà dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) trattati raggiunge il livello di HbA1C <7%, considerato target principale del trattamento in grado di influenzare l'insorgenza di complicanze micro e macro-angiopatiche.^{5,6} La terapia nel paziente T2DM prevede un approccio stepwise, la metformina rappresenta tutt'ora il farmaco di prima scelta per la monoterapia. Al crescere della gravità si rende necessaria la combinazione di più farmaci ipoglicemizzanti e il ricorso al regime insulinico è considerato nel momento in cui le modifiche dello stile di vita associate ai farmaci orali non siano più in grado di assicurare un buon compenso metabolico. A partire da un regime insulinico basale, a causa del progressivo deficit della funzione beta cellulare, può rendersi necessaria un'intensificazione del trattamento con boli di insulina prandiale, tramite somministrazione di analoghi rapidi dell'insulina (regimi basal bolus, basal plus).⁷ Ulteriori opzioni terapeutiche sono rappresentate dall'aggiunta all'insulina basale di un GLP-1 RA, in somministrazioni separate, o di un ipoglicemizzante orale (OAD) se non già somministrato, come un inibitore di SGLT2 o di DPP4.

Tutte queste terapie sono associate a limitazioni, per incompatibilità con altri farmaci (in particolare nei pazienti anziani poli-trattati), a eventi avversi, come l'aumento del rischio di ipoglicemia e l'aumento di peso, o a un incremento del livello di complessità, che possono avere un impatto negativo sull'aderenza del paziente o sulla persistenza al trattamento.⁸ Il tema dell'aderenza

alla terapia è particolarmente rilevante nelle malattie croniche, com'è appunto il caso del diabete mellito (DM). Appare, infatti, evidente che ove il paziente non "aderisca" alle indicazioni del medico, per ciò che riguarda le dosi da assumere, la tempistica e la numerosità delle stesse nel corso della giornata e nel tempo, l'efficacia dei trattamenti può risultarne grandemente inficiata.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi farmaci per la cura del diabete al fine di migliorare il controllo della malattia, l'aderenza al trattamento e il rischio di complicanze o eventi avversi connessi alla terapia stessa. Fra queste si collocano le combinazioni a rapporto fisso di insulina basale e di un incretino-mimetico agonista del recettore GLP-1. La combinazione di questi due principi attivi consente di sfruttare gli effetti fisiologici di entrambi in maniera complementare: il primo ha come target la glicemia a digiuno (FPG), mentre il secondo la glicemia postprandiale (PPG). L'associazione migliora il controllo glicemico nei pazienti con T2DM, riducendo al minimo l'aumento di peso e il rischio di ipoglicemia, potenziando quindi l'efficacia e la tollerabilità.^{9,10} La combinazione a rapporto fisso, titolabile, di insulina glargine 100 Unità/mL e dell'agonista del recettore del GLP-1, lixisenatide 50 µg/mL e 33 µg/mL, (iGlarLixi, Suliqua®) ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa nel gennaio 2017 sulla base dell'efficacia e sicurezza dimostrate in due studi clinici di fase 3, in una popolazione di pazienti scarsamente controllati con antidiabetici orali (LixiLan-O vs lixisenatide e insulina glargine somministrate separatamente) o con insulina basale (LixiLan-L vs sola glargine). Il nuovo composto farmacologico in mono somministrazione è indicato in associazione a metformina per il trattamento degli adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 al fine di migliorare il controllo glicemico quando questo non sia ottenuto con metformina da sola o in associazione con altri ipoglicemizzanti orali o con insulina basale.¹¹

Il farmaco ha inoltre ottenuto la rimborsabilità a carico del SSN (Servizio Sanitario Nazionale) [GU n.86 del 13.04.2018] limitatamente ai pazienti con T2DM inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia

con insulina basale con o senza l'aggiunta di altri ipoglicemizzanti orali.

iGlarLixi offre una soluzione terapeutica alternativa in grado di rispondere a bisogni insoddisfatti dei soggetti diabetici semplificando il raggiungimento degli obiettivi terapeutici in particolar modo per quei soggetti che richiedono un controllo efficace sui valori PPG (glicemia post-prandiale). iGlarLixi è disponibile come soluzione iniettabile in due penne a rapporto fisso che consentono diverse opzioni di dosaggio titolabili in base al fabbisogno di insulina del paziente.

L'elevata prevalenza del T2DM, la cronicità della condizione e il severo peso economico e sociale imposto dalla malattia, fanno sì che l'introduzione di nuove opzioni terapeutiche in grado di ridurre l'unmet need esistente possa generare aumenti della spesa sanitaria esistente. Risulta quindi di particolare importanza dimostrare che, anche da un punto di vista farmacoeconomico, l'introduzione di una nuova tecnologia porti benefici non solo da un punto di vista clinico, ma anche da un punto di vista di allocazioni di risorse. Obiettivo del presente studio è analizzare l'impatto finanziario per il Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN) dell'utilizzo di iGlarLixi per il trattamento dei pazienti con T2DM non adeguatamente controllati con insulina

basale con o senza l'aggiunta di altri ipoglicemizzanti orali e eleggibili all'intensificazione della terapia anti-diabetica.

MATERIALE E METODI

L'analisi di impatto sul budget (budget impact analysis, BIA) è stata eseguita con il supporto di un modello analitico sviluppato in MS Excel® e nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall' International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).¹² La prospettiva adottata è stata quella del SSN considerando un orizzonte temporale di analisi di 3 anni.

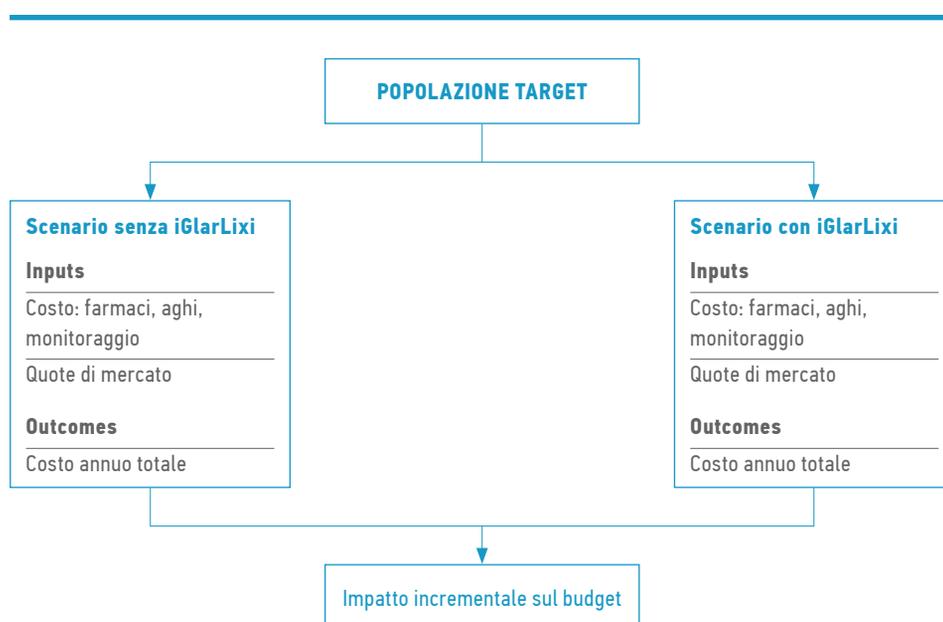
DISEGNO DELLO STUDIO

Il modello di impatto sul budget consente di confrontare i costi farmaceutici totali nella popolazione target in due scenari: CON e SENZA la disponibilità sul mercato del farmaco iGlarLixi. Nell'analisi sono stati considerati i costi relativi al trattamento farmacologico, alla sua somministrazione e al monitoraggio glicemico (Figura 1). Infine, per tener conto dell'incertezza di alcuni parametri di input, è stata effettuata un'analisi di sensibilità univariata.

POPOLAZIONE TARGET

La popolazione target considerata nell'analisi è costi-

FIGURA 1
Disegno dello studio



tuita dai pazienti con T2DM in trattamento con insulina basale, con o senza l'aggiunta di altri ipoglicemizzanti orali (OAD), eleggibili all'intensificazione della terapia antidiabetica. Il numero dei pazienti eleggibili è stato stimato secondo un processo a cascata, tenendo in considerazione i dati epidemiologici nazionali, le stime epidemiologiche e di farmaco-utilizzazione disponibili in letteratura in merito al diabete in Italia.² Alla popolazione totale italiana residente, sono state applicate: la stima di prevalenza del diabete (tutti i tipi), la percentuale del tipo 2 sul totale e quella relativa ai soggetti trattati, al fine di ricavare la popolazione con T2DM in trattamento in Italia. La prevalenza di tutti i diabetici diagnosticati è stata tratta da fonte ISTAT ed è risultata essere pari al 5,50%, la percentuale dei pazienti con T2DM sul totale diabete è stata stimata del 92%¹³ e di questi risulta in trattamento farmacologico il 91,5%.¹⁴ Nel definire la popolazione target è stata considerata la popolazione di pazienti con T2DM in trattamento insulinico basale in associazione o meno con antidiabetici orali (OAD) in Italia, corrispondente al 10,4% da dati di letteratura.¹⁵ Di tali pazienti, il 56% circa risulta avere valori di emoglobina glicata non a target (HbA1C > 7%).^{16, 17, 18} Di tutti i pazienti non controllati dalla terapia insulina corrente, è stato stimato che solamente la metà sia realmente eleggibile ad una intensificazione della terapia insulina (come riportato dai dati contenuti nel database Cegedim). Questo dato è le-

gato a caratteristiche specifiche del paziente, come l'età avanzata o la presenza di comorbidità, che limitano la possibilità di intensificare la terapia antidiabetica.

La crescita della popolazione eleggibile negli anni 2019 e 2020 è basata sulla crescita della diagnosi annua del 2% circa.¹⁹

COMPETITORS E QUOTE DI MERCATO

Per calcolare l'impatto sul budget dovuto all'introduzione di iGlarLixi nel mercato italiano, sono stati considerati quali competitors i principali trattamenti di intensificazione della terapia con insulina basale: quali:

- » combinazioni di insulina basale ed altre classi di farmaci antidiabetici (GLP-1 agonisti, DDP-4 inibitori, SGLT-2 inibitori, sulfaniluree, tiazolidinedioni)
- » combinazioni di insulina basale ad analoghi rapidi di insulina (regime insulinico basal plus e basal bolus)
- » insuline premiscelate
- » combinazione fissa di insulina basale e GLP-1 agonista già in commercio (iDegLira)

Per ciascuna classe di confronto sono stati inseriti nel modello i dati relativi alle quote di mercato nei due scenari CON e SENZA iGlarLixi per i 3 anni di analisi, Tabella 1. A partire dai dati di vendita IMS 2016, sono state stimate le quote di mercato relative agli anni 2018-2020.

TABELLA 1

Competitors e quote di mercato negli scenari CON e SENZA iGlarLixi

Trattamenti	Senza iGlarLixi			Con iGlarLixi		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Insulina basale + bolus	46,0%	43,0%	41,0%	46,0%	42,9%	40,1%
Insulina basale plus	9,0%	6,0%	4,0%	8,5%	5,5%	3,5%
Insuline premiscelate	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
Insulina basale + GLP-1 agonisti	19,0%	20,0%	21,5%	16,9%	14,9%	12,9%
Insulina basale + DPP-4 inibitori	6,0%	6,0%	6,0%	6,0%	6,0%	6,0%
Insulina basale + SGLT-2 inibitori	7,0%	6,0%	5,9%	7,0%	6,0%	5,9%
Insulina basale +Sulfaniluree	1,5%	0,9%	0,5%	1,5%	0,9%	0,5%
Insulina basale + Tiazolidinedioni	0,9%	0,5%	0,5%	0,9%	0,5%	0,5%
iDegLira	10,0%	17,0%	20,0%	8,2%	13,6%	16,1%
iGlarLixi	0,0%	0,0%	0,0%	4,4%	9,1%	13,9%

Le quote di mercato acquisibili da iGlarLixi sono state stimate tenendo conto dei possibili scenari di penetrazione di del farmaco nello specifico settore terapeutico.

Ciascuna classe di confronto sopra mostrata racchiude i farmaci che vi appartengono negli specifici dosaggi disponibili in commercio.

DATI DI COSTO NEL MODELLO

Nell'analisi sono stati considerati i costi diretti sanitari relativi a:

- » costo dei farmaci antidiabetici per il trattamento del T2DM;
- » consumo di risorse per:
 - » la somministrazione dei preparati iniettivi (aghi);
 - » l'automonitoraggio glicemico (strisce reattive, lancette).

COSTO DEI FARMACI

Il costo dei trattamenti farmacologici considerati nell'analisi è stato calcolato come costo delle classi di farmaci/combinazioni. Tale costo è stato determinato come costo medio pesato sulle percentuali di utilizzo e sul prezzo dei singoli farmaci/combinazioni che compongono la categoria.

Il costo annuo è stato calcolato considerando il costo giornaliero, il dosaggio riportato nell'RCP di ciascun farmaco e una compliance alla terapia dell'80% (292,2 giorni di trattamento medi annui). In linea con la prospettiva adottata per l'analisi, sono stati inseriti nel modello i prezzi dei farmaci in grado di riflettere meglio la reale spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Il costo dei singoli farmaci è stato derivato dalla Banca Dati Farmadati Italia^{® 20}: adottando i prezzi indicativi di rimborso previsti per il SSN.

In generale, a seconda della fascia di rimborsabilità prevista per i vari farmaci considerati nel modello, e tenendo conto dei farmaci che aderiscono al payback, sono stati adottati i seguenti prezzi:

- » prezzo al pubblico al netto degli sconti di legge del -5%,-5% per i farmaci in classe A;

- » prezzo ex-factory al netto del -5%,-5% per i farmaci in classe A-PHT;
- » prezzo di riferimento SSN per i farmaci in lista di trasparenza.

Per quanto riguarda la dose giornaliera, per ciascun farmaco sono state considerate le dosi raccomandate secondo RCP ad eccezione dei trattamenti insulinici per cui è stato fatto riferimento a dati di consumo IMS supportati da letteratura. La scelta di considerare dati di consumo e di letteratura per le insuline, anziché quelli da RCP o l'indicatore DDD (Defined Daily Dose), è legato alla necessità di voler esprimere un dosaggio più vicino possibile a quello realmente somministrato alla popolazione, considerando la presenza di variazioni di dosaggio di insulina basale a seconda delle combinazioni con altri farmaci e diversi regimi insulinici (basale, basal plus, basal bolus, premix).²¹ Per quanto riguarda lo schema basal bolus è stata considerata una distribuzione pari al 50% fra insulina basale e bolus (tre boli di analoghi rapidi al giorno), ciascun tipo di insulina ha inciso per metà sul costo totale del trattamento. Per le due combinazioni fisse di insulina basale più GLP-1 è stata considerato lo stesso dosaggio medio usato per le insuline basali (20,5 unità al giorno).

Oltre al costo dei farmaci per il trattamento intensivo del T2DM è stato considerato quello della terapia di fondo con metformina, presente in entrambi gli scenari senza e con iGlarLixi. Il costo della terapia di fondo con metformina è stato determinato considerando il mix di prodotti disponibili negli specifici dosaggi di cui sono stati considerati il costo per confezione, la dose giornaliera consigliata e l'assunzione, (secondo dati da Cegedim database 2016), di un 13% di pazienti in insulina trattati con metformina.

Il costo medio giornaliero pesato di ciascuna classe e delle combinazioni in analisi è stato riportato in Tabella 2.

COSTO DELLE RISORSE UTILIZZATE

Nell'analisi sono stati considerati i costi relativi al consumo di risorse per la somministrazione dei preparati

TABELLA 2

Costo medio giornaliero pesato di ciascuna classe e combinazione in analisi

Trattamento	Costo medio/die	Combinazione	Costo medio/die
Insulina			
<i>Basale</i>	€ 0,70		
<i>Basal bolus</i>	€ 1,21	Insulina basale + bolus	€ 1,90
<i>Basai plus</i>	€ 0,72	Insulina Basai Plus	€ 1,42
<i>Premix</i>	€ 1,04	Insuline premiscelate	€ 1,04
GLP-1 agonisti	€ 3,23	Insulina basale + GLP-1 agonisti	€ 3,93
DPP-4 inibitori	€ 1,27	Insulina basale + DPP-4 inibitori	€ 1,97
SGLT-2 inibitori	€ 1,22	Insulina basale + SGLT-2 inibitori	€ 1,92
Sulfaniluree	€ 0,17	Insulina basale + Sulfaniluree	€ 0,87
Tiazolidinedioni	€ 0,40	Insulina basale + Tiazolidinedioni	€ 1,10
Combinazioni a rapporto fisso			
IDegLira			€ 2,77
IGlarLixi			€ 2,19
Terapia di fondo			
Metformina*	€ 0,02		

*13% della popolazione in insulina

iniettivi (aghi) e per l'automonitoraggio glicemico (strisce reattive e lancette). Il costo degli aghi e dei dispositivi per il monitoraggio è stato ricavato sulla base della frequenza di impiego delle risorse (Tabella 3) e il costo unitario delle stesse. La frequenza giornaliera d'uso degli aghi è stata tratta dal numero di somministrazione iniettive/die, mentre la frequenza giornaliera d'uso di strisce reattive e lancette è stata calcolata in base alle frequenze raccomandate nel documento di consenso SIDAMD e in considerazione del numero di somministrazioni iniettive.

I costi unitari delle risorse utilizzate sono stati determinati tenendo conto di quelli previsti dalla Delibera Regionale 2016 della Regione Lombardia,²² scelta come riferimento; nello specifico i costi unitari di ago, striscia e lancetta sono risultati pari a € 0,106, € 0,09 e € 0,435 rispettivamente (il costo di ciascun monitoraggio glicemico per il SSN è risultato di circa € 0,525). In modo analogo a quanto fatto per la determinazione del costo delle classi di farmaci/combinazioni, per ciascun trattamento in analisi è stato calcolato il costo medio pesato relativo al consumo di risorse sanitarie a carico del SSN.

TABELLA 3

Frequenza di impiego di risorse associate alla terapia

Trattamento	Consumo di risorse/die	
	Aghi	Monitoraggi
Insulina basale + bolus	4,00	4,00
Insulina basal plus	2,00	2,00
Insuline premiscelate	1,00	2,00
Insulina basale + GLP-1 agonisti	1,89	3,00
Insulina basale + DPP-4 inibitori	1,00	2,00
Insulina basale + SGLT-2 inibitori	1,00	2,00
Insulina basale + Sulfaniluree	1,00	2,00
Insulina basale + Tiazolidinedioni	1,00	2,00
IDeglira	1,00	2,00
IGlarLixi	1,00	2,00

COSTI TOTALI GIORNALIERI

Per ciascuna classe di trattamento è stato calcolato il costo totale giornaliero, ottenuto come somma del costo di acquisto delle classi di farmaci/combinazioni (trattamento e terapia di fondo con metformina) e di quello relativo al consumo di risorse sanitarie (aghi, strisce reattive e lancette pungidito), Tabella 4.

TABELLA 4

Costo giornaliero totale dei trattamenti in analisi

Trattamento	Terapia di fondo (metformina)	Farmaco	Aghi	Monitoraggio	Costo Totale giornaliero
Insulina basale + bolus	€ 0,02	1,90	€ 0,42	€ 2,10	€ 4,45
Insulina basal plus	€ 0,02	1,42	€ 0,21	€ 1,05	€ 2,70
Insuline premiscelate	€ 0,02	1,04	€ 0,11	€ 1,05	€ 2,22
Insulina basale + GLP-1 agonisti	€ 0,02	3,93	€ 0,20	€ 1,58	€ 5,73
Insulina basale + DPP-4 inibitori	€ 0,02	1,97	€ 0,11	€ 1,05	€ 3,15
Insulina basale + SGLT-2 inibitori	€ 0,02	1,92	€ 0,11	€ 1,05	€ 3,09
Insulina basale + Sulfaniluree	€ 0,02	0,87	€ 0,11	€ 1,05	€ 2,04
Insulina basale + Tiazolidinedioni	€ 0,02	1,10	€ 0,11	€ 1,05	€ 2,27
IDeglira	€ 0,02	2,77	€ 0,11	€ 1,05	€ 3,95
IGlarLixi	€ 0,02	2,19	€ 0,11	€ 1,05	€ 3,36

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Con l'obiettivo 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 dati di input relativi a: costo di acquisto dei farmaci in studio (competitors), costo delle risorse utilizzate per la somministrazione degli iniettabili (aghi) e per il monitoraggio glicemico (strisce e lancette). È stato scelto un intervallo di incertezza del $\pm 25\%$ rispetto al valore base, ritenuto ragionevolmente ampio. I risultati dell'analisi sono stati rappresentati mediante grafico al fine di evidenziare i parametri con il maggiore impatto.

RISULTATI

POPOLAZIONE TARGET

Dei 3,3 milioni di soggetti con Diabete in Italia, circa il 92% di questi (3 milioni) hanno diabete di tipo 2. Di questi, 2,7 milioni (91%) risultano essere in trattamento farmacologico. Circa il 10,4% dei pazienti è in trattamento con insulina basale, con o senza l'aggiunta di altri ipoglicemizzanti orali. Dei pazienti risultanti, il 56% ha livelli di HbA1c > 7% rivelando quindi un controllo inadeguato. Risultano quindi circa 163.000 soggetti non a target glicemico. Solamente il 50% di questi è realmente eleggibile all'intensificazione della terapia insulinica, ossia 81.500 pazienti nel primo anno di analisi. La stima

della popolazione eleggibile cresce nel secondo e nel terzo anno di circa il 2%, dato in linea con l'aumento di prevalenza del T2DM.

DATI DI COSTO

I risultati finali dell'analisi di impatto sul budget nella prospettiva SSN sono riassunti in Tabella 5 e riportati nelle Figure 2,3.

Tali risultati sono stati ottenuti in considerazione della stima di pazienti previsti in terapia, della variazione delle quote di mercato e del costo totale annuo per ciascun trattamento nei due scenari senza e con iGlarLixi. Nei tre anni successivi alla commercializzazione il numero di pazienti in trattamento con iGlarLixi in aggiunta a metformina è stato stimato pari a 3.586, 7.565 e 11.786 rispettivamente. Il costo totale annuo è stato ricavato come somma dei costi annui per l'acquisto dei farmaci e per il consumo di risorse (aghi, monitoraggio glicemico). L'impatto sul budget è stato quindi misurato come differenza tra il costo totale annuo nei due scenari. Nel complesso, l'introduzione in commercio di iGlarLixi con quote di mercato stimate del 4,4%, 9,1% e 13,9% nei tre anni di analisi ha comportato risparmi pari a € 1,4 milioni nel primo anno, € 3,4 milioni nel secondo, € 5,8 milioni nel terzo, con un risparmio cumulativo nei tre anni di circa € 10,5 milioni per il SSN (-3,3%), Tabella 5.

La robustezza dei risultati è stata confermata anche

TABELLA 5

Analisi di impatto sul budget: risultati

Anno	2018	2019	2020	Cumulativo
Costi totali				
Scenario con iGlarLixi (€)	99.659.204	101.298.926	102.227.435	303.185.565
Scenario senza iGlarLixi (€)	101.013.788	104.656.919	107.989.834	313.660.541
Budget impact (€)	-1.354.584	-3.357.992	-5.762.400	-10.474.976
Budget impact (%)	-1,3	-3,2	-5,3	-3,3

FIGURA 2

Risultati dell'analisi di budget impact



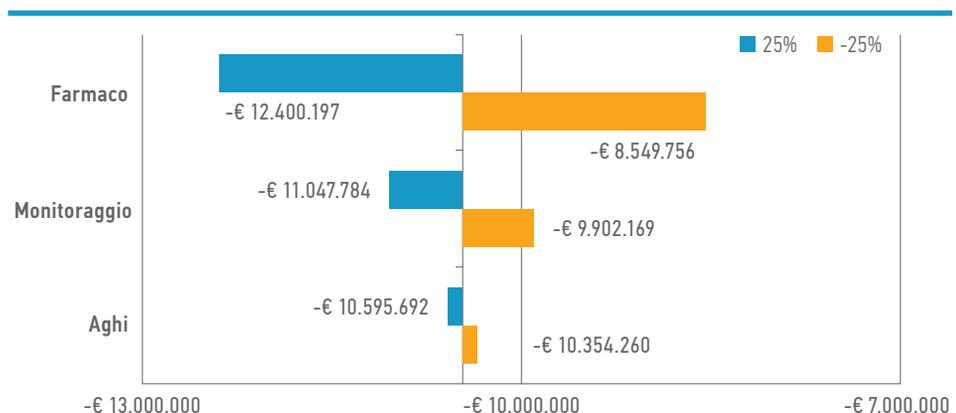
dall'analisi di sensibilità univariata, condotta mantenendo come indicatore di risultato il valore di impatto cumulativo a tre anni (valore base BIM -€ 10.474.976): al variare del $\pm 25\%$ dei parametri considerati il dato è risultato solido. Il dato di input con la maggior influenza sui risultati è stato il costo delle terapie competitor, al variare degli altri parametri i risultati dell'analisi non cambiano in modo sensibile, Figura 3.

DISCUSSIONI

L'analisi di impatto sul budget presentata ha stimato l'impatto finanziario netto dell'introduzione di iGlarLixi nella pratica clinica italiana nella prospettiva del SSN. iGlarLixi, combinazione a rapporto fisso di insulina basale e lixisenatide (GLP-1 agonista recettoriale), grazie alle sue caratteristiche formulative consente di beneficiare degli effetti combinati dei due farmaci in un'unica somministrazione giornaliera. L'analisi ha previsto un orizzonte temporale di tre anni e ha considerato quale popolazione target i pazienti con T2DM non controllati in regime insulinico basale. Nel complesso l'introduzione in commercio del farmaco non ha determinato alcun aggravio di spesa per il SSN, comportando al contrario un risparmio cumulativo di circa € 10,5 milioni in tre anni. Tale risparmio corrisponde al risultato dell'analisi incrementale, che ha considerato la differenza fra i costi totali nei due scenari in studio: con iGlarLixi e senza iGlarLixi. Lo scenario in cui la nuova combinazione fissa non è presente riflette la situazione precedente all'immissione in commercio del prodotto e considera il mix di trattamenti attualmente in uso per la terapia del soggetto con T2DM. Nell'analisi è stato sup-

FIGURA 3

Analisi di sensibilità: variazione dati di input $\pm 25\%$ (BIM valore base: -€ 10.474.976)



posto che l'immissione in commercio del farmaco, con assunzione di market share del 4,4%, 9,1% e 13,9% rispettivamente nei 3 anni, vada a ridurre le quote dei regimi insulinici basali in associazione ad analoghi rapidi (basal plus e bolus) e in particolare delle combinazioni di insulina basale e GLP-1 agonista nelle forme estemporanee e nella forma di combinazione fissa nel caso di iDegLira (insulina basale degludec 100 UI/mL più liraglutide 3,6 mg/mL) che rappresentano i principali farmaci di confronto rispetto a cui si pone iGlarLixi. L'insulina continua a giocare un ruolo fondamentale nella terapia del diabete, tuttavia il mancato raggiungimento del controllo della patologia in un'ampia fascia di pazienti e la presenza di effetti negativi correlati alla terapia, quali incremento ponderale e rischio di ipoglicemia, hanno favorito lo sviluppo di farmaci più performanti in grado di modificare positivamente più parametri clinici; fra questi farmaci si collocano gli agonisti del GLP-1. Lo sviluppo delle mono-somministrazioni a rapporto fisso di insulina basale e GLP-1 consente di evitare gli schemi multi-iniettivi, rendendo più semplice la terapia e maggiore la probabilità di compliance al trattamento da parte del paziente. Per quanto riguarda iGlarLixi, l'efficacia, la sicurezza e la presenza di benefici aggiuntivi rispetto ai classici schemi di intensificazione insulinica sono stati dimostrati in più studi RCTs di fase III.^{9,10} Nei trial LixiLan-L9 e GetGoal 210 la combinazione è risultata superiore nel raggiungimento dei target glicemici (HbA1c), in particolare quando confrontata con la sola basalizzazione⁹ o schema basal plus,¹⁰ non aumentando il rischio ipoglicemico ed esercitando un effetto positivo sul peso (differenza di 2.0 kg, $P < 0.0001$ in 26 settimane rispetto a basal bolus¹⁰; differenza di 1.4 kg, $P < 0.0001$ rispetto a sola insulina glargine).⁹ Se il raggiungimento del target glicemico è il principale obiettivo della terapia, gli effetti su ipoglicemie e peso sono comunque di fondamentale importanza, sia per quanto riguarda il fronte clinico che quello economico, dato l'ingente costo delle complicanze ipoglicemiche e le problematiche associate all'incremento ponderale nel soggetto diabetico.²³ Un profilo di azione favorevole nei confronti di ipoglicemie e peso può essere di grande rilevanza in termini di miglioramento della qualità di vita e aderenza al

trattamento dei pazienti. Variazioni di peso anche modeste sono in grado di influenzare la qualità della vita^{24, 25} e apportare miglioramenti in termini di motivazione e compliance al trattamento.^{26, 27, 28, 29} Inoltre, l'ipoglicemia e la paura a essa connessa si associano allo sviluppo di ansia e peggioramento della qualità di vita, sia nei pazienti che nei loro familiari^{30, 31} e la letteratura mostra la tendenza dei pazienti a preferire i farmaci antidiabetici che non inducono ipoglicemia.^{32, 33}

A fronte dei benefici clinici indicati, si comprende la necessità di dimostrare i potenziali benefici economici traibili dall'impiego del nuovo trattamento e la sostenibilità per il SSN. Sulla base di questo presupposto l'analisi di budget impact condotta ha considerato l'impatto nella prospettiva del SSN, tenendo in considerazione i soli costi diretti. La valutazione dei costi indiretti, seppur interessante e sicuramente rilevante per una patologia di forte impatto sociale quale è il diabete, non è stata sviluppata per non esulare dalla prospettiva di analisi. L'analisi, inoltre, non ha tenuto conto della valorizzazione economica degli eventi ipoglicemici, né di altre complicanze frequenti nel diabete o dell'impatto dei trattamenti sulla mortalità. A questi limiti si aggiungono quelli tipici delle valutazioni economiche basate su modello analitico in cui i dati di input possono provenire da più fonti e talvolta da assunzioni; d'altro canto, proprio per questo motivo, è stato scelto di focalizzare l'attenzione principalmente sul dato di costo di acquisto dei farmaci e sul consumo di presidi di supporto alla terapia correlati alla somministrazione (ago) e al monitoraggio glicemico (strisce e lancette), trascurando l'impatto delle terapie sullo sviluppo di complicanze, meritevole di attenzione in eventuali successive analisi. Per quanto concerne il consumo di risorse, un ulteriore limite può essere rintracciato nell'impiego dei costi unitari di ago, striscia e lancetta pungidito della sola Regione Lombardia, scelta come esempio, con riferimento all'ultima delibera regionale.²² I costi di tali presidi, a differenza di quelli del farmaco, variano anche notevolmente sul territorio, motivo per cui può risultare limitante adottare una singola tariffa regionale. Tuttavia, l'analisi di sensibilità, testando l'incertezza del dato, conferma il mante-

nimento dell'effetto positivo sul budget anche in caso di variazione di $\pm 25\%$ del costo unitario.

L'obiettivo delle valutazioni economiche è migliorare le decisioni di allocazione delle risorse destinate alla sanità, offrendo una dimensione valutativa in più, in grado di favorire l'esplicitazione delle scelte cui il decisore si trova di fronte. Avendo a che fare con una patologia ad elevato impatto socioeconomico per via della cronicità ed elevata prevalenza, la valutazione economica dei nuovi farmaci per il trattamento del T2DM ha assunto sempre più importanza. Ne sono conferma i vari studi presenti in letteratura riguardo alle combinazioni di insulina basale più GLP-1-RA. Per la combinazione fissa iDegLira, in commercio da più tempo, sono disponibili numerosi studi attestanti la costo-efficacia,^{34, 35, 36, 37} per quanto riguarda iGlarLixi l'impatto sul budget del trattamento è già stato testato a livello internazionale³⁸ con risultati positivi a sostegno del nostro studio condotto nella prospettiva del SSN italiano.

Sulla base dei benefici presentati, nonostante non siano disponibili ancora dati a lungo termine, la terapia con combinazione fissa in mono-somministrazione di insulina glargine e lixisenatide risulta un'opzione terapeutica innovativa efficace e sostenibile per i pazienti con T2DM non controllato in regime basale più metformina. Nello specifico, grazie alla combinazione fissa, all'efficacia di copertura dell'insulina basale si associa l'azione di modulazione glicemica dell'agonista recettoriale del GLP-1 a breve emivita, lixisenatide. In tal senso, il prodotto diventa un'alternativa interessante ai comuni schemi insulinici (basal plus in particolare e bolus) riducendo, rispetto alle terapie insuliniche, il rischio di evento ipoglicemico e di incremento ponderale, comportando inoltre una riduzione dei costi associati alla terapia grazie al minor numero di iniezioni giornaliere e di monitoraggi.

Nell'ottica di una personalizzazione sempre maggiore della gestione della patologia diabetica, i trattamenti innovativi che si differenziano con risultati migliori sugli elementi principali della terapia possono essere strumenti importanti in grado di comportare benefici economici oltre che clinici, nonostante gli elevati costi di acquisizione del prodotto. Un passo importante è la diffusione

dell'informazione/formazione del clinico e del paziente per contrastare l'inerzia clinica e la scarsa aderenza ai trattamenti diabetici. Nel caso di iGlarLixi la disponibilità della mono-somministrazione a dose fissa giornaliera e la presenza dell'analogo GLP-1 a breve emivita possono rendere il trattamento indirizzabile ai soggetti scarsamente aderenti, a maggior rischio di evento ipoglicemico e/o sovrappeso, massimizzando i benefici.

CONCLUSIONI

Secondo i risultati dell'analisi, l'introduzione in commercio della nuova combinazione fissa iGlarLixi (insulina glargine più lixisenatide) in mono-somministrazione giornaliera è in grado di esercitare un impatto positivo sul budget dal punto di vista del SSN italiano. In un orizzonte temporale di 3 anni, iGlarLixi comporterebbe un risparmio cumulativo di circa € 10,5 milioni, presentandosi come un'opzione terapeutica sostenibile nei pazienti con T2DM non controllato con regime insulinico basale. La combinazione risulta in grado di fornire benefici clinici aggiuntivi rispetto ai regimi di intensificazione della terapia insulinica e alla associazione estemporanea di insulina basale e lixisenatide, oltre che benefici economici ricavabili dal minor consumo di risorse associate alla terapia.

RINGRAZIAMENTI

Questo lavoro è stato condotto grazie a un contributo incondizionato di Sanofi S.p.A.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nel corso degli ultimi 3 anni, ET ha ricevuto onorari per consulenza e ricerca da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo-SmithKline, Janssen, Johnson & Johnson, MSD Italia, Novo Nordisk, Sanofi e Takeda. GLC ha ricevuto onorari per consulenza e ricerca da Abbott, Amgen, DOC Generici, Eisai, LeoPharma, Menarini, Merck Sharp e Dohme, Novo Nordisk, Sanofi e Takeda. Gli autori non segnalano altri conflitti di interesse in questo lavoro.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Enzo Bonora; Giorgio Sesti .Il diabete in Italia. Società Italiana di Diabetologia, 2016 Bononia University Press.
2. Istituto Nazionale di Statistica. ISTAT. Il diabete in Italia 2016 <https://www.istat.it/it/archivio/202600>
3. Marchesini G et al and The Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). The management of severe hypoglycemia by the emergency system: The HYPOTHESIS study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*.2014.
4. Pagano E, De Rosa M, Rossi E, et al. The relative burden of diabetes complications on healthcare costs:The population-based CINECA-SID ARNO Diabetes Observatory. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2016) 26, 944e950.
5. Casagrande S et al. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care*. 2013;36:2271-9.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
7. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016 http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf
8. Francesco Giorgino, Riccardo C. Bonadonna, Sandro Gentile, Paolo Pozzilli. Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: rationale and clinical evidence for the use of short-acting and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 497-511.
9. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al.Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jun;40(6):809.
10. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, activecontrolled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 2013;36:2945-2951.
11. RCP. Suliqua®, INN-insulin glargine/lixisenatide Riassunto caratteristiche del prodotto. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170111136614/anx_136614_it.pdf.
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. Annali AMD 2012. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in italia (2004-2011) <http://aemmedi.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf>.
14. Osservatorio ARNO Diabete 2011. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2011. Cineca - Dipartimento SISS – Sanità. https://osservatorioarno.cineca.org/diabete/doc/Rapporto_ARNO_Diabete_2011.pdf
15. Mennini FS, Viti R, Mecozzi A, et al. Costi diretti ed indiretti del diabete in Italia: un modello probabilistico di Cost of Illness. *HEALTH POLICY IN NON-COMMUNICABLE*. 2 nd year sM arch 2015 s Vol. 2 s N°. <https://outlook.office.com/owa/projection.aspx>
16. JAMD. Volume 15, Supplemento Numero 3 – luglio-settembre 2012 – Terapia insulinica: bisogni insoddisfatti e nuove prospettive. http://www.jamd.it/wp-content/uploads/2017/02/2012_3_S.pdf
17. Giorgino et al. Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: rationale and clinical evidence for the use of short-acting and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Sep; 32(6): 497-511. Published online 2016 Mar 30. doi: 10.1002/dmrr.2775 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5071744/>
18. Roussel et al. Low rate of intensification in type 2 diabetic patients inadequately controlled with basal insulin: the INTERDIA study. *Diabetes Management* (2016) Volume 6, Issue 6. <http://www.openaccessjournals.com/articles/low-rate-of-intensification-in-type-2-diabe>

- tic-patients-inadequately-controlled-with-basal-insulin-the-interdia-study.html
19. Diabete: dati di prevalenza a livello nazionale. Epicentro, Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica <http://www.epicentro.iss.it/igea/diabete/prevalenza.asp>
 20. Software Tunnel® della Banca Dati Farmadati Italia©
 21. Dario Giugliano, Katherine Esp. Terapia insulinica nel diabete tipo2:basale, prandiale, bifasica o basal-bolus? *LI Diabete* vol. 22 n. 1 Marzo 2010
 22. Giunta Regione Lombardia DELIBERAZIONE N° X / 5751 Seduta del 31/10/2016. Determinazioni in ordine all'erogazione di ausili e presidi per il controllo della glicemia per i pazienti diabetici.
 23. Ugne Sabale, Johan Bodegard, Bodil Svennblad, et al. Weight change patterns and healthcare costs in patients with newly-diagnosed type-2 diabetes in Sweden, *Primary Care Diabetes*, Volume 11, Issue 3, 2017, Pages 217-225, ISSN 1751-9918, <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.03.001>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751991817300426>)
 24. Wee CC, Hamel MB, Davis RB, Phillips RS. Assessing the value of weight loss among primary care patients. *J Gen Intern Med*. 2004;19:1206-11.
 25. Grandy S, Fox KM, Bazata DD. Association of self-reported weight change and quality of life, and exercise and weight management behaviors among adults with type 2 diabetes mellitus: The SHIELD Study. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:892564
 26. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabet Med*. 2009;26:416-24.
 27. Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2009;121:94-107.
 28. Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87: 204-10.
 29. McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the interrelationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:431-6
 30. Barnett AH, Cradock S, Fisher M, et al. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1121-9.
 31. Bogelund M, Vilsboll T, Faber J, et al. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark– a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27:2175-83.
 32. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabet Med*. 2009;26:416-24.
 33. Greco D, Angileri G. Drug-induced severe hypoglycaemia in Type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Diabetes NutrMetab*. 2004;17:23-6.
 34. Milan Kvapil, Martin Prázný, Pavel Holik et al. Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Insulin Intensification Regimens for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes in the Czech Republic. *Diabetes Ther*. 2017 Dec; 8(6): 1331–1347. Published online 2017 Oct 23.
 35. Ericsson Å, Lundqvist A. Cost Effectiveness of Insulin Degludec Plus Liraglutide (IDegLira) in a Fixed Combination for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017 Apr;15(2):237-248. doi: 10.1007/s40258-016-0301-y.
 36. Psota M, Psenkova MB, Racekova N. Cost-effectiveness analysis of IDegLira versus basal-bolus insulin for patients with type 2 diabetes in the Slovak health system. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017 Dec 12;9:749-762. doi: 10.2147/CEOR.S143127. eCollection 2017
 37. B. Hunt, M. Mocarski, W. J. Valentine & J. Langer (2017) Evaluation of the long-term cost-effectiveness of IDegLira versus liraglutide added to basal insulin for patients with type 2 diabetes failing to achieve glycaemic control on basal insulin in the USA, *Journal of Medical Economics*, 20:7, 663–670, DOI: 10.1080/13696998.2017.1301943
 38. Afonso M, Fan T, Kowal S. The adoption of iGlarLixi for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients previously exposed to insulin might generate savings from the first year. *ISPOR 22nd Annual International Meeting*. Boston, MA, USA. May, 2017



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

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