

VOL 12 / ANNO 2017 / PAG 59-76

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Il costo del trattamento del Diabete di tipo 2:
il ruolo di Empagliflozin



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



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

www.clinicoeconomics.info

Direttore Responsabile
Marta Vinci

Project Assistants
Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editor-in-Chief
Giorgio L. Colombo

Editorial Board

Alberto Aronica	Maurizio Manto
Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Mauro Caruggi	Martino Recchia
Davide Croce	Edgardo Somigliana
Mauro De Rosa	Enrico Torre
Sergio Di Matteo	Elena Varin
Franco Maggiolo	Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2017

Volume n. 12 / 2017 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.

Il costo del trattamento del Diabete di tipo 2: il ruolo di Empagliflozin

Enrico Torre¹, Giacomo M. Bruno², Sergio Di Matteo², Chiara Martinotti², Martina Oselin², Paolo Sacco³, Giorgio L. Colombo⁴

¹ Direttore SSD Endocrinologia, Diabetologia e M. Metaboliche - ASL3 Genovese

² S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

³ Direttore SC Nefrologia e Dialisi - ASL3 Genovese

⁴ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 2 rappresenta una patologia cronica esercitante un importante impatto socio-sanitario, la cui gestione si associa a elevati costi per via delle numerose complicanze. Le terapie per il controllo del diabete sono costantemente in evoluzione e la disponibilità di nuove opzioni di trattamento in grado di ostacolare o rallentare lo sviluppo delle complicanze, oltre che garantire un buon controllo glicemico e il miglioramento della qualità di vita del paziente, costituisce uno strumento di fondamentale importanza di cui è necessario valutare l'impatto economico. Empagliflozin, il più recente fra gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), rappresenta un'alternativa terapeutica interessante in tal senso, in virtù degli outcomes positivi a livello cardiovascolare e renale evidenziati nello studio EMPA-REG 2015.

MATERIALI E METODI

Il presente lavoro si propone di sviluppare un'analisi economica confrontante il costo dei principali trattamenti adottabili nel paziente con DMT2 a rischio di eventi cardiovascolari e complicanze renali, al fine di individuare i possibili benefici di Empagliflozin. Mediante lo sviluppo di un modello in Microsoft Excel®, è stata condotta un'analisi di minimizzazione dei costi, adottando la prospettiva del SSN e considerando scelte terapeutiche equivalenti per efficacia ipoglicemizzante. L'analisi ha focalizzato l'attenzione sulla comparazione dei costi di trattamento di Empagliflozin, in add-on o meno a Metformina, rispetto a Gliclazide e analogo insulinico rapido (in associazione con analogo basale). Nel modello sono stati inseriti anche i costi di Pioglitazone, Abasaglar e Analogo rapido e per ogni scenario di simulazione sono stati stimati i costi diretti totali associati ai trattamenti. L'analisi ha previsto, inoltre, l'inclusione dei costi indiretti e uno scenario considerante gli effetti della modalità di distribuzione sul costo del farmaco. Le voci di costo considerate sono state: il costo

del farmaco, dell'automonitoraggio glicemico, degli eventi ipoglicemici, dei ricoveri per scompenso, dell'endpoint composito MACE, della dialisi e quelli di eventuali costi e guadagni addizionali.

RISULTATI

La combinazione Empagliflozin-Metformina si è dimostrata più vantaggiosa dell'uso del solo SGLT2 inibitore (-€44,3 anno/paziente) e i costi diretti totali a carico del SSN di Empagliflozin-Metformina sono risultati inferiori a quelli di Gliclazide e degli analoghi insulinici rapidi (€255,9 anno/paziente vs €320,9 e €703,6 rispettivamente). Il vantaggio economico è stato determinato principalmente dai minori costi di automonitoraggio, dal ridotto rischio di eventi ipoglicemici severi e dalla riduzione dei costi del ricovero per scompenso e della dialisi, grazie alle minori frequenze di accesso. Nello scenario Empagliflozin-Metformina vs passaggio alla terapia basal bolus, la combinazione Empagliflozin-Metformina è risultata isocosto a Gliclazide, rispetto a cui manifesta però beneficio clinico su ipoglicemie, eventi cardiovascolari e outcomes renali, ed è restata vantaggiosa rispetto ad analogo insulinico rapido. L'inclusione dei costi indiretti ha amplificato l'entità dei vantaggi economici ottenibili con Empagliflozin e dallo scenario confrontante le modalità distributive è emerso che, nonostante la distribuzione per conto ASL comporti un aumento del costo del farmaco, il trattamento con Empagliflozin-Metformina è risultato paragonabile comunque a Gliclazide (Empagliflozin-Metformina €327,4 vs Gliclazide €320,9) ed è restato nettamente vantaggioso rispetto agli analoghi rapidi (Empagliflozin-Metformina €327,4 vs analogo rapido €703,6).

CONCLUSIONI

L'efficacia di Empagliflozin sul controllo della glicemia, unitamente all'entità dei risultati emersi dal trial EMPA-REG sugli outcomes cardiovascolari e renali rendono il farmaco un'alternativa importante nella gestione del paziente con diabete tipo 2. I risultati dell'analisi economica condotta dimostrano che la combinazione Empagliflozin-Metformina rappresenta un'opzione terapeutica in grado di comportare benefici economici oltre che clinici che, grazie agli outcomes renali favorevoli, risulterebbero superiori nel caso in cui venisse estesa l'indicazione al trattamento dei pazienti con compromissione renale.

INTRODUZIONE

Le terapie per la gestione del diabete sono costantemente in evoluzione e si è progressivamente assistito all'introduzione di molteplici nuove alternative terapeutiche.¹ In questo contesto si colloca l'arrivo sul mercato degli SGLT2 inibitori, ultima classe di farmaci introdotta nella terapia del diabete tipo 2 che ha modificato l'approccio terapeutico della malattia diabetica, in un periodo di continuo fermento di nuove opportunità, avviato con l'introduzione in commercio dei glitazoni e a seguire dei DPP4 inibitori e GLP1 agonisti, finì ad arrivare alle formulazioni settimanali di questi ultimi. Questo senza contare gli enormi progressi nel campo della terapia insulinica, a partire dall'arrivo degli analoghi rapidi sino alle formulazioni di analoghi basali sempre più performanti.

Al di là delle varie novità terapeutiche, il controllo del valore di HbA1c (emoglobina glicata) rimane l'obiettivo principale del trattamento nei soggetti diabetici, in virtù della stretta relazione fra questo indice glicemico e le complicanze micro- e macroangiopatiche.² Infatti, lo stretto controllo della glicemia riduce il rischio d'insorgenza e/o la progressione della retinopatia,³ della nefropatia diabetica⁴ e delle complicanze cardiovascolari,⁵ condizioni patologiche tipicamente associate al diabete.

Se la sempre più ampia disponibilità di opzioni terapeutiche ha certamente contribuito a migliorare il controllo glicemico e la qualità di vita del paziente, si è d'altro canto verificato un incremento dei costi della terapia farmacologica del diabete. L'incremento dei costi non si associa solo alla disponibilità delle nuove strategie di cura a maggior costo, ma anche all'evoluzione della patologia diabetica stessa e alla gestione delle sue complicanze. Le malattie cardiovascolari e renali, in particolare, rappresentano le più frequenti e temibili complicanze croniche del diabete.⁶ Per quanto riguarda le complicanze cardiovascolari sono da 2 a 4 volte più frequenti nei soggetti diabetici e sono soprattutto le complicanze più gravi (infarto, ictus, scompenso cardiaco e morte improvvisa) a colpire più spesso.⁷ Le alterazioni della funzionalità renale sono presenti nel

38% dei casi nei pazienti con diabete che rischiano di incorrere nel trattamento renale sostitutivo.

I rilevanti dati epidemiologici in termini di prevalenza della malattia e insorgenza delle complicanze si traducono in un importante impatto sul dispendio di risorse sanitarie. Lo dimostrano i risultati del recente studio osservazionale ARNO-SID che ha fornito le stime dei costi addizionali causati dalle complicanze sulla spesa sanitaria media annua. Dall'analisi, in particolare, è emerso che fra le complicanze che determinano il maggiore impatto sui costi assistenziali si trova proprio la nefropatia, comportante un costo aggiuntivo paziente/anno pari a €4683, mentre l'incremento di costo registrato per le patologie cerebrovascolari e cardiovascolari è stato compreso tra i €3.800 e i €1.500.⁸ Ai costi delle complicanze croniche sono da aggiungere quelli comportati dalla più frequente ed importante complicanza acuta, l'ipoglicemia, che nella forma grave è causa spesso di ricovero, con una stima di 19.000 ricoveri anno corrispondenti a una spesa per il SSN di oltre 57 milioni di euro.⁹

Di fronte a tali dati la disponibilità di alternative terapeutiche in grado di ostacolare o rallentare lo sviluppo delle complicanze, oltre che garantire un buon controllo glicemico, costituisce uno strumento di fondamentale importanza per migliorare la gestione della patologia a breve e lungo termine e per aiutare a tenere sotto controllo i costi della malattia. Empagliflozin, rappresenta un'alternativa terapeutica interessante in tal senso, in virtù degli outcomes positivi a livello cardiovascolare e renale evidenziati nello studio EMPA-REG 2015.¹⁰

EMPAGLIFLOZIN: RISULTATI DALLO STUDIO EMPA-REG

Empagliflozin è il più recente fra gli inibitori del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), si tratta di un ipoglicemizzante orale, altamente selettivo, in monosomministrazione giornaliera approvato come terapia per adulti con diabete di tipo 2. Il trial EMPA-REG, randomizzato in doppio cieco e controllato contro placebo rappresenta il principale studio a disposizione su-

gli outcomes del farmaco. Lo studio, condotto su 7.020 pazienti con diabete di tipo 2, ha analizzato gli effetti a lungo termine di Empagliflozin (10 mg o 25 mg una volta/die), in aggiunta alla terapia anti-diabetica standard, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 ad elevato rischio di eventi cardiovascolari. I farmaci della terapia anti-diabetica a cui è stato associato Empagliflozin sono stati principalmente: Metformina (74%), Sulfaniluree (42%) e Insulina (48%). La durata media del trattamento è stata di 2,6 anni e il periodo di osservazione globale del trial è stato di 3,1 anni. Dai risultati del trial è emersa, per la prima volta, la possibilità di modificare con un farmaco ipoglicemizzante la comorbilità e la mortalità del paziente diabetico.

Il trattamento con Empagliflozin, infatti, ha ridotto l'endpoint primario dello studio, un composito di tre MACE (Major Adverse Cardiac Events) del 14% ($p = 0,0382$) rispetto al gruppo di controllo. L'incidenza cumulativa di mortalità cardiovascolare, nel gruppo trattato con Empagliflozin ha presentato una diminuzione del 38% ($p < 0,0001$), i ricoveri per scompenso cardiaco si sono ridotti del 35% ($p = 0,0017$) e anche il risultato della mortalità per tutte le cause è stato positivo, con una riduzione del 32% ($p = 0,0001$). Inoltre, Empagliflozin ha ridotto del 39% il rischio di insorgenza o peggioramento di nefropatia rispetto a placebo, quando aggiunto a terapia standard, in soggetti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata.¹¹ Per quanto concerne sicurezza e tollerabilità, Empagliflozin è risultato ben tollerato e come unici effetti collaterali sono state osservate infezioni genitali. Per quanto concerne gli esiti clinici, Empagliflozin ha prodotto una riduzione dell'emoglobina glicata paragonabile alle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti, senza aumentare il rischio di ipoglicemia, ha ridotto il peso e la pressione arteriosa e determinato un piccolo aumento di colesterolo LDL e HDL.

Infine, l'NNT (Number Needed to Treat) per morte evitata è risultato di 39 su tre anni, il che rende interessante il farmaco da un punto di vista sociale.

FOCUS SULLA NEFROPATIA DIABETICA

Come indicato dai risultati dello studio, oltre agli effetti positivi a livello cardiovascolare, sono emersi i benefici del farmaco sulla nefropatia, approfonditi nella pubblicazione di Wanner et al,¹¹ in cui è stata focalizzata l'attenzione sull'outcome renale, secondario nello studio EMPA-REG.

Effetto secondario di non poco conto, se si considera l'impatto clinico ed economico della nefropatia diabetica. Infatti, il coinvolgimento renale in corso di diabete mellito è ormai noto da anni. Nel diabete di tipo II si rileva una prevalenza di malattia renale cronica (MRC) nel 35-40% circa dei pazienti, con un incremento significativo di complicanze cardiovascolari e di rischio di morte.^{12,13,14}

La riduzione del filtrato glomerulare (GFR) nella nefropatia diabetica è comunque graduale e progressiva, modificabile dal trattamento, e procede ad una velocità variabile di 2-5 ml/min per anno di malattia, portando a insufficienza renale terminale (End Stage Renal Disease, ESRD) nel 2-4% dei diabetici con MRC.¹⁵ Attualmente, in alcuni paesi come gli Stati Uniti, il Sud America, l'Australia e la Cina, il diabete mellito rappresenta la causa dell'ingresso in dialisi nel 45% dei pazienti incidenti, mentre in Italia e negli altri Paesi dell'Europa meridionale l'incidenza è più bassa (20-25% dei pazienti incidenti in dialisi).^{16,17,18} In Italia, i dati di Registro indicano un'incidenza in dialisi pari a 159 pmp/anno e una prevalenza di 762 pmp; il 20% dei pazienti incidenti in dialisi risultano diabetici.¹⁹

Sul fronte economico, il trattamento della MRC allo stadio terminale è particolarmente oneroso per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN): si stima, infatti, che i costi diretti del trattamento di un paziente in dialisi oscillino da €29.800,00 circa, per quelli in dialisi peritoneale, a €43.800,00 per quelli in emodialisi.²⁰ È stato inoltre calcolato che la possibilità di ritardare di 5 anni la progressione del danno renale nel 10% dei soggetti dallo stadio III allo stadio IV, e di conseguenza ritardare di 5 anni l'ingresso in dialisi, permetterebbe al SSN un risparmio di 2,5 miliardi di euro.²¹

Sulla base delle premesse sin qui riportate in merito all'impatto delle complicanze diabetiche e ai benefici clinici ottenibili con Empagliflozin, il presente lavoro si è proposto di sviluppare un'analisi economica confrontando il costo dei principali trattamenti adottabili nel paziente con DMT2 a rischio di eventi cardiovascolari e complicanze renali, al fine di individuare i possibili benefici di Empagliflozin anche sul fronte economico, in termini di riduzione dei costi diretti a carico del Sistema Sanitario Nazionale ed è stato considerato il beneficio aggiuntivo ricavabile inglobando anche i costi indiretti.

MATERIALI E METODI

La tecnica di valutazione economica impiegata è stata l'analisi di minimizzazione dei costi, condotta adottando la prospettiva del SSN e considerando scelte terapeutiche equivalenti per efficacia ipoglicemizzante, come da studi di registrazione di prodotto.

L'analisi ha focalizzato l'attenzione sulla comparazione dei costi di trattamento con Empagliflozin vs Gliclazide (60mg/die), in add-on o meno a Metformina, e vs analogo insulinico rapido (in associazione con analogo basale e sempre con aggiunta o meno di Metformina come trattamento di fondo). Nel modello sono stati inseriti anche i costi di Pioglitazone (30 mg/die), Alogliptin (in quanto DPP4 inibitore con minor costo di rimborso per il SSN), Abasaglar (20 UI /die), Analogo Rapido (7 x 3 UI /die).

Il modello si propone di stimare i costi diretti totali associati ai trattamenti e individuare, sulla base di questi, i potenziali benefici economici ottenibili per il SSN in caso di impiego di Empagliflozin. Alla simulazione a costi diretti sono stati poi aggiunti i costi indiretti, al fine di considerare l'impatto del farmaco sui costi totali. In particolare, i costi diretti considerati nell'analisi corrispondono alle risorse consumate nel fornire le prestazioni sanitarie e a quelle impiegate per contrastare gli eventuali effetti negativi derivanti dai diversi trattamenti. I costi indiretti inseriti fanno riferimento, invece, ai mancati guadagni dei soggetti che usufruiscono degli interventi sanitari relativamente al tempo di inattività

e/o all'eventuale limitazione residua della capacità lavorativa.

L'analisi ha quindi valutato i benefici economici ricavabili dagli outcomes cardiovascolari e renali rilevati nello studio EMPA-REG, mentre non sono stati deliberatamente considerati gli outcomes sulla sopravvivenza indicati nello studio.

DESCRIZIONE DEL MODELLO

Il modello, sviluppato in Microsoft Excel®, ha previsto la simulazione di più scenari, adottando quale variabile la presenza o meno di Metformina come trattamento standard di base.

In considerazione della maggior esposizione dei soggetti diabetici al rischio di accesso al trattamento dialitico, è stata effettuata una simulazione che tenesse conto dei potenziali benefici della terapia sui costi della dialisi a 5 anni di malattia. Inoltre, considerando lo scenario a 5 anni di malattia, sono stati confrontati i costi associati alla combinazione Empagliflozin-Metformina ed associazione ad analogo basale vs passaggio ad insulino-terapia basal bolus (combinazione di insulina basale più analogo rapido ai pasti).

Per la stima dei costi diretti e indiretti totali nel modello sono state considerate le seguenti voci di costo:

- » Costo del farmaco (con aghi se iniettabile)
- » Costo dell'automonitoraggio glicemico
- » Costi diretti e indiretti delle ipoglicemie
- » Costi diretti e indiretti dei ricoveri per scompenso
- » Costi diretti e indiretti per l'endpoint composito MACE (Major Adverse Cardiac Events)
- » Costi diretti e indiretti della dialisi
- » Eventuali costi e guadagni accessori (effetti sul consumo di altri farmaci)

Il modello è stato implementato con le frequenze relative agli eventi in analisi facendo riferimento a dati provenienti dalla letteratura scientifica. Per la valorizzazione

economica sono stati considerati i costi diretti sanitari, secondo la prospettiva del SSN, mentre la valutazione dei costi indiretti è stata effettuata dal punto di vista della società. Per quanto riguarda il costo dei farmaci è stato considerato il prezzo di listino comprensivo di tutti degli sconti di legge nel caso dei farmaci innovativi e, quando disponibile, è stato adottato il prezzo del prodotto equivalente meno costoso.

Al fine di fornire una stima dei costi che sia la più realistica possibile, per i farmaci comunemente distribuiti tramite il canale della Distribuzione Per Conto ASL (DPC), è stata creata una simulazione che tenesse in considerazione la modalità distributiva, integrando nel calcolo dei costi del farmaco, quelli addizionali per confezione previsti per la remunerazione alla farmacia. I risultati di tale simulazione sono riportati nelle discussioni.

COSTO DEI FARMACI E DELL'AUTOMONITORAGGIO GLICEMICO

Il costo diretto annuo del farmaco è stato ricavato sulla base del dosaggio, della posologia e del numero di somministrazioni previsti per ciascun prodotto secondo gli standard di pratica clinica. Per la determinazione del prezzo finale del farmaco è stato considerato il prezzo di listino e per quanto riguarda i farmaci innovativi sono stati applicati tutti gli sconti di legge previsti, Tabella 1.

Per la valorizzazione del costo totale annuo dell'auto-

monitoraggio sono stati considerati il numero di controlli settimanali, il costo del pungidito, € 0,0145, e delle strisce, € 0,35, secondo quanto indicato dalle linee guida SID-AMD, Tabella 2.

COSTI ASSOCIATI AGLI EVENTI IPOGLICEMICI

Per quanto riguarda i costi diretti, si è scelto di considerare l'impatto delle sole ipoglicemie severe, per via della maggiore gravità, rispetto alle moderate, e necessità di intervento ospedaliero. I costi indiretti sono stati invece considerati per entrambe le tipologie di evento. Per ciascun farmaco in analisi, il costo diretto e indiretto annuo/paziente dovuto ad evento ipoglicemico è stato ricavato combinando il costo medio annuo per paziente e il valore di incidenza percentuale connesso a ciascun trattamento.^{22,23} Il costo diretto medio annuo per evento severo è stato stimato pari a €1911.²⁴ Per Metformina, Pioglitazone ed Empagliflozin l'incidenza di evento ipoglicemico severo è paragonabile a zero,²⁵ mentre i maggiori valori si riscontrano per la terapia insulinica (0,1180) e Gliclazide (0,0116), comportando un costo diretto annuo paziente rispettivamente di €225,5 e €22,2. Il costo indiretto delle ipoglicemie severe è stato supposto pari al 50% di quello diretto, mentre per le ipoglicemie moderate è stato ricavato a partire dal costo indiretto per evento di €45,3,²⁶ sulla base delle frequenze previste per ciascun farmaco, Tabella 3.

Nella Tabella 3 abbiamo considerato le ipoglicemie moderate indotte da Metformina e Pioglitazone entrambe

TABELLA 1

Elementi per la definizione del costo dei farmaci in analisi

Farmaco	Dosaggio	Posologia (cp/die)	N.ro Somm.	Pr finale* (€) 1 cpr/1 ui
Metformina	1000 mg	2		0,0607
Pioglitazone	30 mg	1		0,35714
Gliclazide	30 mg	2		0,1133333
Empagliflozin + Metformina	12,5 mg/1000 mg	1		1,025
Alogliptin + Metformina	12,5 mg/1000 mg	1		0,949
Abasaglar	100 UI/ml (3 ml)	20	1	0,0448
Analoghi rapidi	100 UI/ml (3 ml)	7	3	0,0233

*Nota: per Pr finale, nel caso dei farmaci innovativi, si intende il prezzo pagato dalle ASL comprensivo di tutti gli sconti di legge

TABELLA 2

Costo totale annuo del monitoraggio

Farmaco	N. controlli /sett	Pungidito (€)	Pr. strisce gara (€)	Costo tot. annuo (€)
Metformina	1	0,0145	0,35	19
	N. controlli aggiuntivi rispetto a metformina	Pungidito (€)	Pr. strisce gara (€)	Costo tot. annuo (€)
Pioglitazone	0	0,0145	0,35	0
Gliclazide	3	0,0145	0,35	54,6
Empagliflozin	0	0,0145	0,35	0
Alogliptin	0	0,0145	0,35	0
Abasaglar	7,5	0,0145	0,35	136,5
Analoghi rapidi	23	0,0145	0,35	418,6

TABELLA 3

Frequenza e costi degli eventi ipoglicemici

Farmaco	Incidenza % moderate pz/anno	Incidenza % severe pz/anno	CD moderato* costo/ev medio (€)	CD severo costo/ev medio (€)	CD severe (€)	CI moderato costo/ev medio (€)	CI moderate (€)	CI severe (€)	CD anno totale (€)	CI anno totale (€)
Metformina	0,01	-	-	1911	-	45,30	0,45	-	-	0,45
Pioglitazone	0,01	-	-	1911	-	45,30	0,45	-	-	0,45
Gliclazide	0,220	0,012	-	1911	22,17	45,30	9,97	11,08	22,17	21,05
Empagliflozin + Metformina	0,014	-	-	1911	-	45,30	0,63	-	-	0,63
Alogliptin + Metformina	0,070	0,002	-	1911	3,71	45,30	3,17	1,85	3,71	5,02
Abasaglar	0,086	0,118	-	1911	225,50	45,30	3,90	112,75	225,50	116,64
Analoghi rapidi	0,086	0,118	-	1911	225,50	45,30	3,90	112,75	225,50	116,64

CD, costi diretti; CI, costi indiretti; *I costi diretti dell'evento ipoglicemico moderato non sono stati considerati rilevanti

inferiori all'1% e quelle relative all'impiego di Empagliflozin, pari all'1,4%.²⁵

COSTI ASSOCIATI A SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco rappresenta la principale causa di ricovero per il paziente diabetico:²⁷ nell'analisi è stato considerato l'impatto positivo del trattamento con Empagliflozin sulla riduzione delle frequenze di eventi attesi e il corrispettivo risparmio per paziente. Considerando il costo diretto medio del ricovero per scompenso in Italia di €8488²⁸ e quello indiretto di €6918,²⁸ sulla base dell'incidenza media evento per paziente/anno di 0,51 e della riduzione di frequenze attese nei diabetici cardiopatici pari a 0,3448, ricavata dai risultati dello

studio EMPA-REG,^{10,29} è risultato un risparmio annuo per paziente di €14,93 in termini di costi diretti sanitari e di €12,2 per quanto riguarda i costi indiretti.

COSTI ASSOCIATI ALL'ENDPOINT COMPOSITO MACE

Dai dati di letteratura a disposizione è emerso un maggior rischio di eventi cardiovascolari in terapia con sulfaniluree,³⁰ comportante costi incrementali per questo tipo di terapia. Considerando i costi annui/paziente per MACE e riabilitazione, in caso di trattamento con Gliclazide è stata ricavata una spesa pari a €161,4, sulla base del valore di frequenze attese (0,0089) mentre per il costo indiretto/paziente è stato stimato un valore di €80,70, corrispondente al 50% dei costi diretti.

COSTI ASSOCIATI ALLA DIALISI

Il costo medio diretto annuo/paziente della dialisi in Italia è stato stimato di circa €41.000, considerando i costi sostenuti per emodialisi e dialisi peritoneale rispettivamente pari a €43.800 e €29.800 e una percentuale di impiego del 80% per la prima forma e del 20% per la seconda.²⁰ Individuato il costo del trattamento dialitico e considerata la prevalenza media di soggetti diabetici nefropatici di circa il 17%, fra i 5 e 25 anni dalla diagnosi, è stato calcolato il risparmio ottenibile dalla terapia con Empagliflozin in uno scenario a 5 anni di malattia, sulla base degli outcomes renali favorevoli segnalati dallo studio EMPA-REG. L'analisi degli EMPA-REG OUTCOME investigators, infatti, ha riportato per il farmaco una diminuzione dell'incidenza di eventi dello 0,3%,¹¹ corrispondente a una riduzione di frequenze attese a 5 anni di malattia dello 0,051%. Sulla base di questi dati e applicando un fattore di correzione su 4 anni di trattamento, è stato calcolato un risparmio annuo/paziente per il SSN di €10,43, in virtù della possibilità di procrastinare l'accesso al trattamento dialitico, evitando l'avvio di 2 trattamenti dialitici in 48 mesi. Risulta, quindi, importante considerare i potenziali benefici terapeutici di Empagliflozin nel paziente nefropatico oltre al vantaggio sull'outcome glicemico.

EVENTUALI COSTI E GUADAGNI ACCESSORI DEL TRATTAMENTO CON EMPAGLIFLOZIN

In caso di terapia con Empagliflozin, considerando i costi associati alla gestione dell'evento avverso infezioni genitali e il guadagno sulla spesa per la terapia antipertensiva, è stato ricavato un risparmio annuo/paziente pari a €48,54. Lo studio EMPA-REG ha evidenziato, infatti, un incremento di incidenza di infezioni genitali nel gruppo trattato con il nuovo farmaco SGLT2 inibitore,¹⁰ tuttavia il costo per la gestione degli eventi (costo terapia con Clotrimazolo) è risultato irrilevante (€0,23 annuo/paziente). Al contrario, è risultato di interesse il risparmio annuo in termini di costi diretti sanitari per la riduzione della terapia anti-ipertensiva, ricavato a partire dal costo medio giornaliero/paziente (terapia con

Doxazosina/Amlodipina) di €0,228 e dalla prevalenza di diabetici ipertesi di 58,6%.

RISULTATI

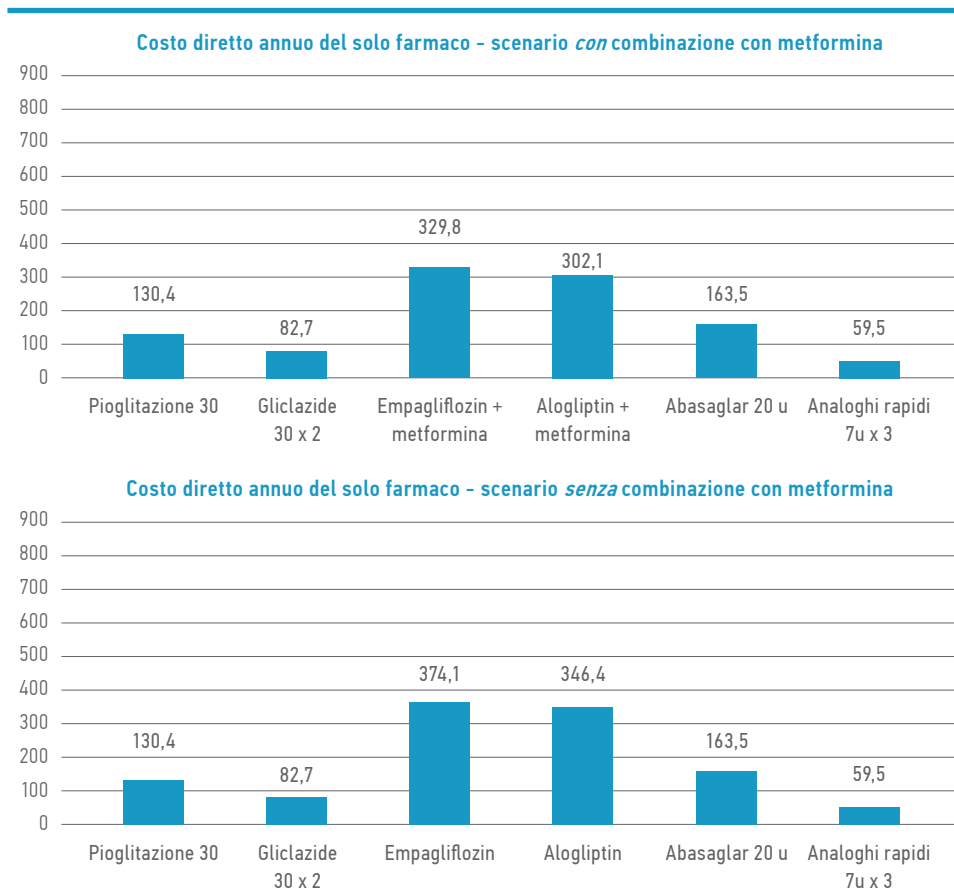
Per ogni scenario di simulazione sono stati calcolati i costi diretti totali annui/paziente relativi ai trattamenti in analisi, ricavati dalla somma delle singole voci prese in considerazione. Ai costi diretti annui sono stati aggiunti, nello scenario di simulazione a costi totali, anche i costi indiretti. In Figura 1 è riportato il costo diretto annuo di ciascun farmaco nei due scenari con e senza associazione a Metformina.

Considerando i dati relativi al costo del solo farmaco e presupponendo un'efficacia ipoglicemizzante equivalente fra le varie opzioni terapeutiche, in entrambi gli scenari la terapia con Empagliflozin (con o senza associazione a Metformina) risulta la più costosa, sebbene più vantaggiosa nella forma combinata, con una differenza a favore della combinazione di €44,3 e con un costo annuo/paziente pari rispettivamente a €329,8 e €374,1 a fronte di €82,7 e €59,5 rispettivamente di Gliclazide e analogo insulinico rapido. Ampliando, però, la prospettiva dai costi diretti del solo farmaco a quelli diretti totali annui, il trattamento con Empagliflozin è risultato il più vantaggioso dopo Pioglitazone, con un costo diretto totale anno di €255,9 nel caso di associazione a Metformina e di €300,2 senza l'associazione, inferiore, quindi, a quello di Gliclazide, €320,9, e molto inferiore ai €703,6 previsti dal trattamento con insulina, Figura 2.

Nella determinazione del costo diretto totale, infatti, oltre al costo del farmaco, al costo dell'automonitoraggio glicemico e ai costi per la gestione degli eventi ipoglicemici severi, sono stati considerati i vantaggi ottenibili con Empagliflozin, grazie alla riduzione delle frequenze attese di ricovero per scompenso cardiaco, alla riduzione degli accessi al trattamento dialitico e alla riduzione del consumo di farmaci per il controllo della pressione arteriosa. Inoltre, sui costi diretti totali di Gliclazide hanno inciso negativamente gli effetti del farmaco sugli outcomes cardiovascolari, per via del-

FIGURA 1

Costo diretto annuo/
paziente *del solo farmaco*
negli scenari con e senza
combinazione Empagliflozin-
Metformina



la maggiore frequenza attesa di IMA rispetto agli altri farmaci in analisi, comportando un costo aggiuntivo di €161,40 comprensivo del costo annuo per MACE e riabilitazione. Il costo diretto totale degli analoghi rapidi, €703,6, invece, è stato influenzato principalmente dal costo diretto dell'automonitoraggio glicemico (€418,6) e dal costo di gestione delle ipoglicemie (€225,5).

In Figura 3 sono riportati i risultati dalla simulazione in cui è stato ipotizzato di protrarre il trattamento con la combinazione Empagliflozin-Metformina in associazione ad analogo insulinico basale, anziché avviare il paziente alla terapia basal bolus (combinazione di insulina basale più analogo rapido ai pasti). In questo scenario non si presenta l'aggravio dei costi relativi a automonitoraggio e ipoglicemie conseguenti alla introduzione dell'analogo rapido. Confrontando i costi diretti totali in Figura 3, la combinazione Empagliflozin-Metformina risulta isocosto rispetto a Gliclazide (€266,4, vs €266,3), rispetto alla quale manifesta però

beneficio clinico su peso e ipoglicemie, mentre risulta vantaggiosa rispetto ad analogo insulinico rapido (€266,4 vs €285,0).

Dai risultati dell'analisi emerge quindi che, nonostante il costo del solo farmaco Empagliflozin (con o senza combinazione con Metformina) sia superiore a quello delle altre alternative terapeutiche, i costi diretti totali a carico del SSN del nuovo SGLT2 inibitore sono inferiori a quelli di Gliclazide e degli analoghi insulinici rapidi. In particolare, la convenienza economica ottenibile dell'impiego di Empagliflozin è maggiore quando somministrato in combinazione con Metformina.

Nell'ottica di focalizzare l'attenzione sulla prospettiva del SSN, i risultati sin qui presentati hanno considerato i soli costi diretti. Facendo riferimento a uno scenario di costo totale, comprensivo di costi diretti e indiretti, l'entità dei vantaggi economici ottenibili dalla terapia con Empagliflozin risulta ampliata.

FIGURA 2

Costo diretto totale annuo/paziente dei farmaci in analisi negli scenari con e senza combinazione Empagliflozin-Metformina

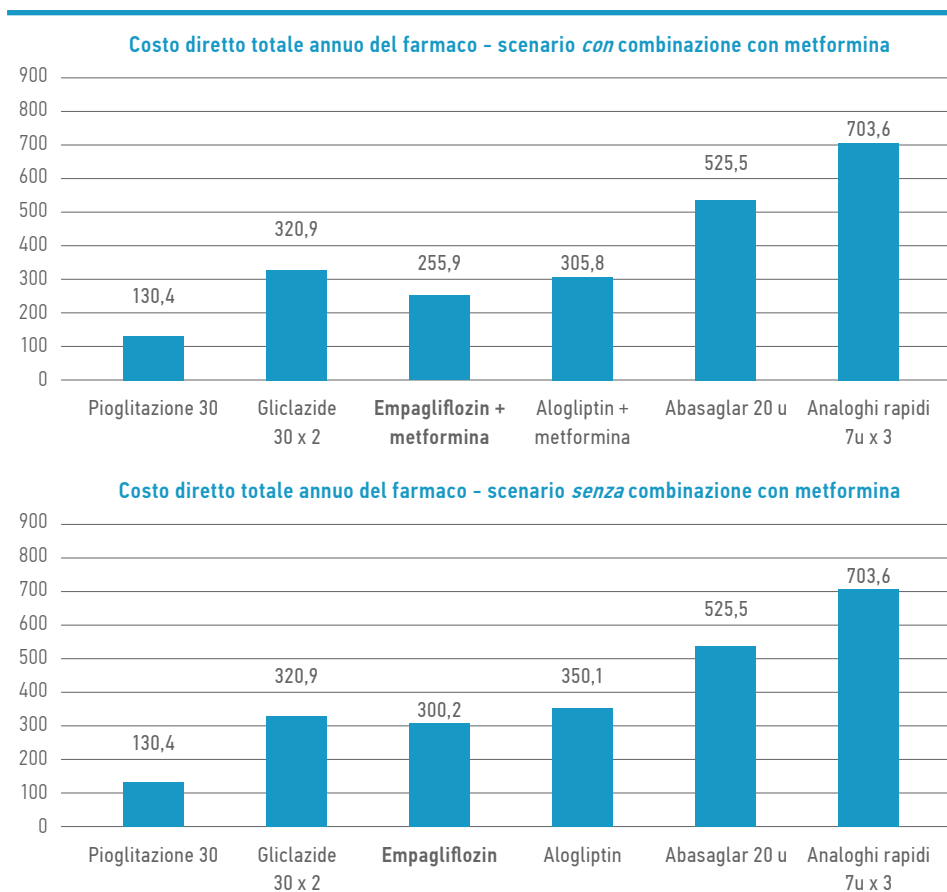
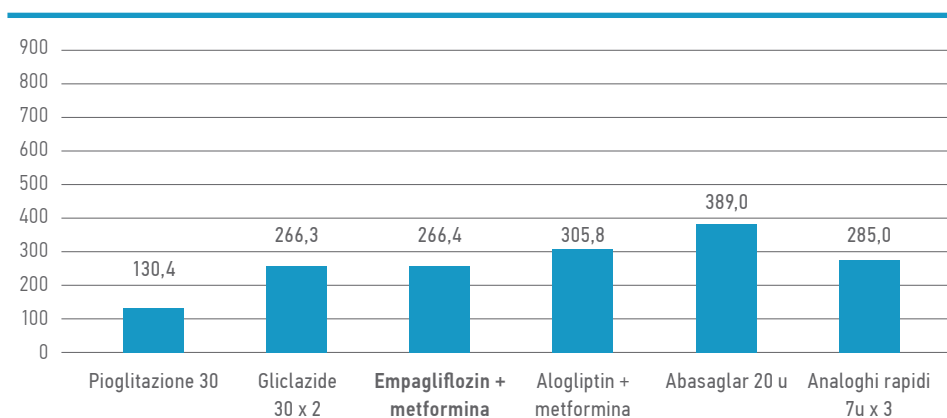


FIGURA 3

Costo diretto totale annuo/paziente dei farmaci in analisi nello scenario Empagliflozin-Metformina vs insulino-terapia con analogo rapido



Nelle Figure 4 e 5 sono riportati i risultati dell'analisi nel caso in cui ai costi diretti totali annui si aggiungano i costi indiretti ricavati per ogni voce di costo considerata.

Confrontando i risultati nelle Figure 4 e 5 con quelli nelle Figure 2 e 3, si osserva che i costi totali per il farmaco, comprensivi di costi diretti ed indiretti, nel caso di Empagliflozin si riducono nei tre scenari considerati (in combinazione a Metformina, senza combinazione e

con combinazione a Metformina vs analogo rapido). Al contrario nel caso di Gliclazide e analoghi rapidi il costo totale aumenta in tutte le simulazioni. In particolare, i vantaggi di impiego di Empagliflozin, se si considerano anche i costi indiretti, risultano significativi quando confrontati con analogo rapido, il cui costo totale raddoppia con l'inclusione dei costi indiretti, passando da €285 a €401,7.

FIGURA 4

Costo *totale* (diretti+indiretti) annuo/paziente dei farmaci negli scenari con e senza combinazione Empagliflozin-Metformina

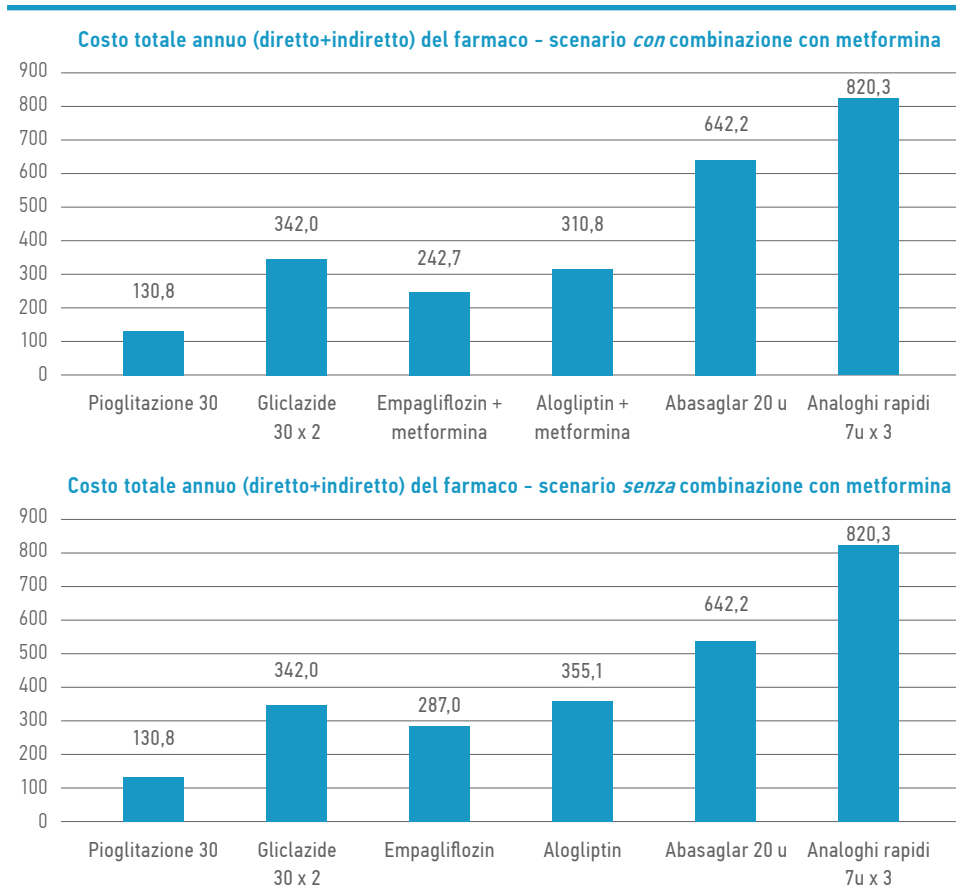
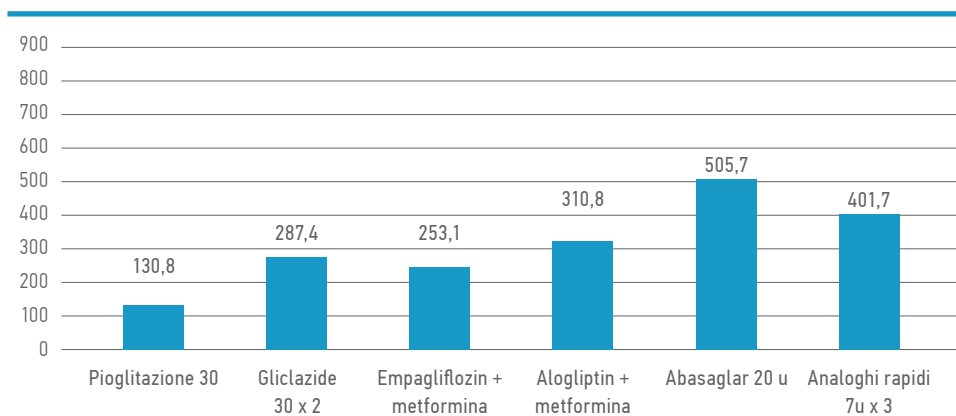


FIGURA 5

Costo *totale* (diretti+indiretti) annuo/paziente dei farmaci nello scenario Empagliflozin-Metformina vs insulino-terapia con analogo rapido



DISCUSSIONE

L'analisi di minimizzazione dei costi, presupponendo un'efficacia ipoglicemizzante equivalente fra le varie opzioni terapeutiche, ha consentito di individuare i potenziali vantaggi in termini di riduzione dei costi diretti e totali ottenibili dalla somministrazione della terapia combinata Empagliflozin-Metformina. Il nuovo SGL2

inibitore, infatti, oltre ad agire sul controllo della glicemia, in virtù dei benefici sugli outcomes cardiovascolari e renali nel paziente diabetico a rischio di eventi cardiovascolari, è risultato in grado di apportare risparmi sui costi diretti sanitari, non richiedendo monitoraggio glicemico aggiuntivo rispetto a quello previsto dal trattamento con metformina grazie al basso rischio ipoglicemico, riducendo il valore delle frequenze attese di

ricovero per scompenso e di accesso alla dialisi e limitando la spesa per farmaci antipertensivi; oltre alla riduzione dei costi legati alla gestione delle ipoglicemie.

La Metformina rappresenta tutt'ora il farmaco di prima scelta per il diabete tipo 2, in considerazione della confermata efficacia in monoterapia, del basso profilo di rischio per effetti collaterali e del bassissimo costo.³⁰ Il failure della monoterapia richiede, tuttavia, la combinazione ad almeno un ulteriore farmaco ipoglicemizzante e in tal caso l'adozione della terapia combinata Empagliflozin-Metformina nell'analisi condotta è risultata cost-saving in termini di costi diretti sanitari totali, nonostante il costo per il solo farmaco, Empagliflozin, sia superiore a quello di altre alternative terapeutiche, (Figura 1 e 2). La Metformina, inoltre, è stata considerata sino ad ora l'unico ipoglicemizzante orale capace di conferire effetti cardio-protettivi.³¹ Grazie ai risultati dello studio EMPA-REG, alla Metformina si può aggiungere Empagliflozin, in virtù degli effetti dimostrati sui pazienti diabetici cardiopatici. Inoltre, con il declinare della funzionalità renale, l'accurata selezione degli ipoglicemizzanti orali e un'appropriata correzione/ adeguamento dei dosaggi dei singoli farmaci diventano fondamentali.³¹ Perciò, la conservazione della terapia con Metformina, sin quando possibile da RCP, nei pazienti con malattia renale, esposti a elevato rischio cardiovascolare, è stata da alcuni raccomandata,³² e l'associazione con Empagliflozin, di cui lo studio EMPA-REG ha evidenziato anche i benefici sulla progressione del danno renale, può costituire un'alternativa importante, nonostante la riduzione dell'effetto ipoglicemizzante secondaria al calo del filtrato glomerulare. Ai benefici clinici in questo caso si associano quelli economici, in virtù della possibilità di posporre il raggiungimento dell'End Stage Renal Disease e la conseguente necessità di trattamento renale sostitutivo a cui si associano elevati costi.

Nello specifico, i risultati dell'analisi hanno riportato un vantaggio sui costi della dialisi grazie alla combinazione Empagliflozin-Metformina di €10,43/paziente in uno scenario a 5 anni di malattia. Tale risparmio, risulter-

rebbe molto superiore nel caso in cui venisse estesa l'indicazione al trattamento ai pazienti con maggiore compromissione renale. Inoltre, la scelta di adottare uno scenario a 5 anni di malattia è conservativa e i vantaggi potrebbero aumentare estendendo l'orizzonte temporale.

Nell'analisi sono stati calcolati anche i potenziali benefici economici per il SSN nel caso in cui la terapia combinata Empagliflozin-Metformina sia protratta e adottata in associazione ad insulina basale, anziché introdurre un analogo insulinico rapido. Secondo la simulazione, questo tipo di scelta risulterebbe isocosto alla combinazione Gliclazide-insulina basale e vantaggiosa rispetto all'analogo rapido, in particolare grazie al minor costo di monitoraggio e minor rischio di ipoglicemie.

Per quanto concerne la valorizzazione sono stati adottati i costi diretti, come previsto dalla prospettiva secondo SSN; infine sono stati inclusi nell'analisi i costi indiretti, sebbene la determinazione di tali costi non rientri fra gli obiettivi primari dell'analisi, e richiederebbe ulteriori studi e approfondimenti, i risultati riportati in Figura 4 e 5 sono utili per sottolineare i benefici aggiuntivi per la società ascrivibili all'adozione di Empagliflozin.

La modalità di distribuzione dei farmaci rappresenta un ultimo aspetto da analizzare. Infatti, i risultati presentati non considerano le diverse modalità di distribuzione dei farmaci che tuttavia incidono sul costo effettivo a carico del SSN.

Al fine di riprodurre uno scenario che testi la sensibilità dei risultati, includendo gli effetti della modalità distributiva sul costo totale, è stata sviluppata un'ulteriore simulazione in cui, nel calcolo del costo del farmaco, è stata inclusa la remunerazione per confezione prevista per la farmacia nel caso dei medicinali distribuiti per conto dell'ASL (DPC). Questa simulazione ha considerato un aggio/confezione per la farmacia pari a €5,5, corrispondente a quello della Regione Liguria, scelta in quanto uno fra gli esempi virtuosi nel panorama nazionale, e un consumo di 13 confezioni anno sulla base

FIGURA 6.A

Costo diretto annuo/paziente del solo farmaco a seconda della modalità di distribuzione, distribuzione diretta o DPC, nello scenario con combinazione con Metformina

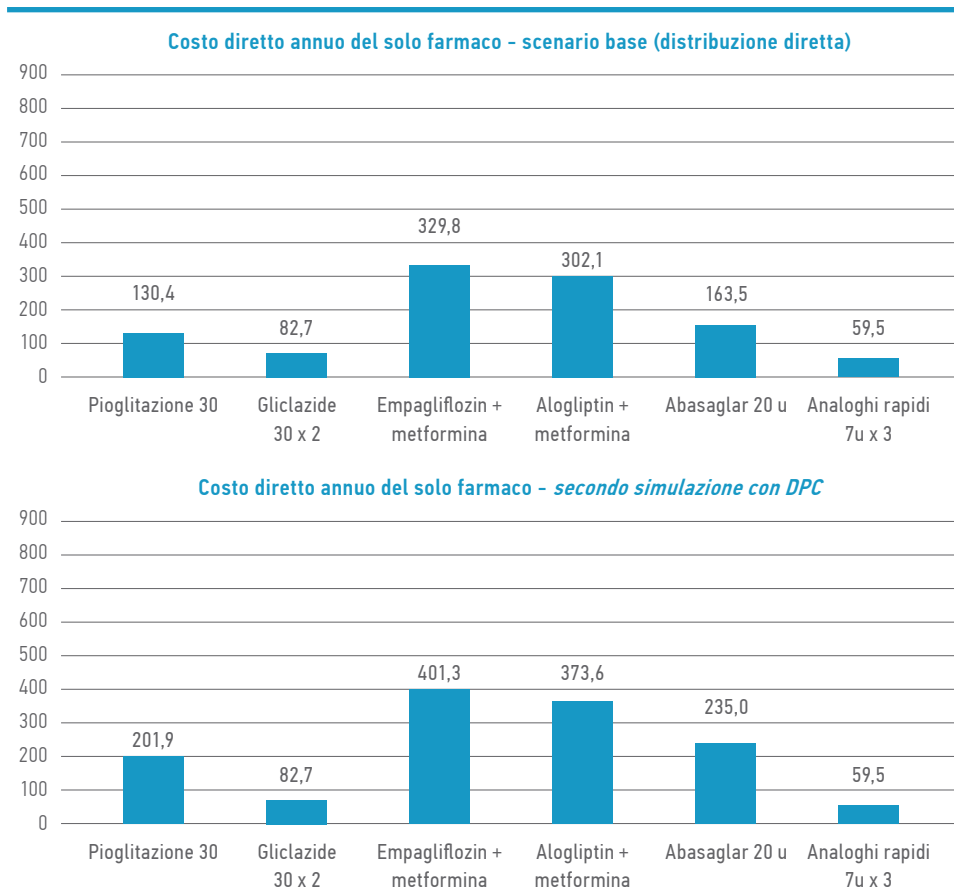


Figura 6.a e 6.b, in DPC: Pioglitazone, Empagliflozin-Metformina, Alogliptin-Metformina, Abasaglar, mentre Gliclazide e analoghi rapidi in distribuzione diretta

del numero di compresse/confezione e della posologia media da RCP. Secondo tale simulazione, la DPC comporta una spesa aggiuntiva annua di €71,5 per ciascun farmaco distribuito in questo canale.

Nelle Figure 6.a e 6.b i risultati della simulazione sono confrontati con quelli dello scenario base (distribuzione diretta). In Figura 6.a è confrontato il costo diretto annuo/paziente del solo farmaco a seconda della modalità di distribuzione, distribuzione diretta o DPC. In Figura 6.b è riportato il costo diretto totale, comprensivo di costo del farmaco e delle altre voci considerate per la definizione dei costi diretti per i due scenari, base o in DPC.

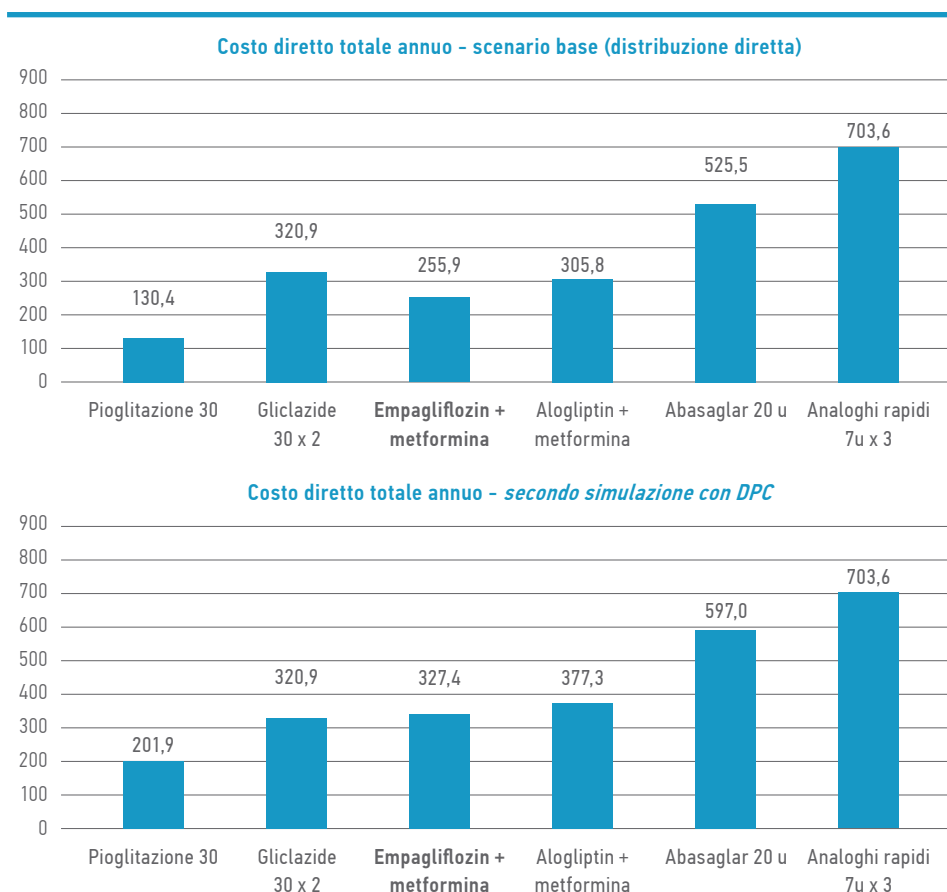
La distribuzione per conto ASL indubbiamente impatta sul costo del farmaco, determinando un aumento della spesa rispetto alla distribuzione diretta. Infatti, la differenza fra Empagliflozin-Metformina e Gliclazide au-

menta quando si considera il costo del solo farmaco, tuttavia, per quanto concerne i costi diretti totali, il trattamento con Empagliflozin-Metformina, risulta ancora paragonabile a Gliclazide (Empagliflozin-Metformina €327,4 vs Gliclazide €320,9) e permane nettamente vantaggioso rispetto agli analoghi rapidi (Empagliflozin-Metformina €327,4 vs analogo rapido €703,6).

Gli accordi regionali per la DPC attualmente in vigore sul territorio nazionale segnalano la presenza di profonde differenze non solo tra Regioni ma anche, in alcuni casi, tra ASL della stessa Regione, delineando un quadro estremamente eterogeneo. Da ciò è derivata la difficoltà di rintracciare un valore medio nazionale della remunerazione per DPC da adottare nella simulazione, per cui si è deciso di fare riferimento alla quota/confezione di €5,5 prevista nella Regione Liguria. Se questa scelta da un lato può rappresentare un limite all'estensione del risultato sul piano nazionale, dall'altro vuole essere un

FIGURA 6.B

Costo diretto totale annuo/
paziente a seconda della
modalità di distribuzione,
distribuzione diretta
o DPC, nello scenario
con combinazione con
Metformina



esempio della possibilità di gestire anche sul territorio l'erogazione di farmaci a maggior costo, se sulla base di politiche oculate. Secondo lo scenario delineato, infatti, la combinazione Empagliflozin-Metformina in DPC risulta, in termini di costi diretti totali, assimilabile a Gliclazide in distribuzione diretta.

In definitiva, considerando le differenti modalità di distribuzione delle diverse terapie in Italia e lo scenario estremamente variegato a livello regionale in termini di remunerazione per la DPC, risulta necessario riflettere sulle modalità di distribuzione del farmaco per adottare scelte omogenee e sostenibili per il SSN, pur salvaguardando l'importanza della capillarità delle farmacie quali presidio sanitario sul territorio.

CONCLUSIONI

L'efficacia di Empagliflozin sul controllo della glicemia, unitamente all'entità dei risultati emersi dal trial

EMPA-REG sugli outcomes cardiovascolari e renali rendono il farmaco un'alternativa importante nella gestione del paziente con diabete tipo 2 e inducono a preferire Empagliflozin, rispetto ad altre opzioni terapeutiche disponibili, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori. Sulla base di questi presupposti si è scelto di valutare l'impatto economico dell'adozione del più recente SGLT2 inibitore.

I risultati dell'analisi di minimizzazione dei costi, condotta nella prospettiva del SSN e presupponendo l'equivalenza sull'ottenimento del controllo glicemico tra le strategie oggetto di valutazione, hanno evidenziato come Empagliflozin, in particolare quando in combinazione con Metformina, rappresenti un trattamento cost-saving in termini di costi diretti totali rispetto alle alternative terapeutiche in analisi e nello specifico quando confrontato con Gliclazide e analogo insulinico rapido, rispetto ai quali è stato focalizzato il confronto nel presente lavoro.

I vantaggi sui costi diretti dell'associazione Empagliflozin-Metformina sono stati determinati principalmente dall'effetto del farmaco sulla riduzione di insorgenza delle complicanze, benefici clinici, quindi, in grado di comportare la riduzione dei costi di gestione delle comorbidità e complicanze diabetiche. L'integrazione dei costi indiretti ha evidenziato i benefici economici aggiuntivi ottenibili.

I costi del diabete sono destinati ad aumentare con una velocità maggiore rispetto alla spesa sanitaria globale. La disponibilità di alternative terapeutiche, quali Em-

pagliflozin, in grado di agire positivamente non solo sul controllo della patologia diabetica, ma anche su quello delle complicanze associate risulta, quindi, di primaria importanza. Inoltre, è fondamentale da un lato attivare in questo campo ulteriori studi osservazionali e analisi basate sui reali dati di utilizzo dei farmaci in pratica clinica, dall'altro disporre di strumenti adatti a confrontare tali dati in termini di costo incrementale per efficacia incrementale e di investire in ricerca valutativa affinché questi strumenti diventino un riferimento costante nelle scelte dei medici e dei responsabili delle politiche sanitarie.

BIBLIOGRAFIA

1. Il diabete in Italia. A cura di Enzo Bonora e Giorgio Sesti. Società Italiana di Diabetologia, 2016, Bononia University Press.
2. 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.
3. ACCORD Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;21:405-412.
5. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:604-12.
6. Bonora E, Bossi A, Bruttomesso D, et al. Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali (Position Paper – SID) – SID 2016 www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari. (Ultimo accesso maggio 2017).
7. 10th Italian diabetes & Obesity barometer report. Facts and Figures about type 2 diabetes & obesity in Italy - In collaborazione con ISTAT -Italian Barometer Diabetes Observatory Foundation, *Diabetes Monitor -Report 2016*.
8. 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, 944-950.
9. De Berardis G, Robusto F, D'Ettorre A, et al. Incidenza dei ricoveri per ipoglicemia e costi associati nelle persone con diabete mellito. *Informazione sui Farmaci* 2014 38:8-13.
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34.

12. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2016.
13. De Boer IH, Rue TC, Hall YN, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011; 305:2532-9.
14. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302-8.
15. Abboud H, Henrich WL. Stage IV Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 56-65.
16. Martínez-Castelao A, Navarro-González JF, Górriz JL, et al. The Concept and the Epidemiology of Diabetic Nephropathy Have Changed in Recent Years. *J Clin Med*. 2015 May 28;4(6):1207-16.
17. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2011.
18. Deferrari G, Bonanni A. Il diabete nel paziente in dialisi. *Malattie Metaboliche e Rene. G Ital Nefrol* 33 (S68)2016.
19. Registro Italiano Dialisi e Trapianto (RIDT) della Società Italiana di Nefrologia. Report 2014 http://ridt.sin-italy.org/web/eventi/RIDT/registro_italiano.cfm; (Ultimo accesso maggio 2017).
20. Cicchetti A, Ruggeri M, Codella P, et al. I costi socio-sanitari dell'insufficienza renale cronica. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2011; 12(1): 21-28.
21. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica 2014. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2244_allegato.pdf (Ultimo accesso maggio 2017).
22. Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(1):11-22.
23. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS One*. 2015 Jun 10;10(6):e0126427.
24. Veronese G, Marchesini M, Forlani G, et al. Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2016; 26, 345-351.
25. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-On to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650-1659.
26. Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, et al. Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections Results of the HYPOS-1 study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(3):209-216.
27. CINECA-SID, Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. In: Centauro Srl e Edizioni Scientifiche, Bologna. Collana Rapporti Arno; 2015.
28. Mapelli V, Di Maio A, Ravasi V, et al. Il costo sanitario e assistenziale dei pazienti anziani con scompenso cardiaco In: *TENDENZE NUOVE*. 2007;2 p.137-158- ISSN 1010-1010.
29. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016 May 14;37(19):1526-34.

30. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, et al. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes research and clinical practice* 2016 117: 39 –47.
31. Standard Italiani per la Cura del Diabete -2016 Capitolo V- Cura del diabeteTerapia.pdf. www.siditalia.it (Ultimo accesso maggio 2017).
32. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1431-7.



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.info | www.savestudi.it | www.savedigital.it