

Pioglitazone vs. altre opzioni terapeutiche al fallimento della monoterapia con metformina: un'analisi farmacoeconomica per l'Italia

Enrico Torre ¹, Giorgio L. Colombo ^{2,3}

¹ D.M. Diabetologia e Malattie Metaboliche U.O. Genova-Ponente

² Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Farmacia

³ SAVE Studi Analisi Valutazioni Economiche, Mliano

Abstract

Introduzione

L'impatto del diabete sui costi dei sistemi sanitari è molto rilevante. Obiettivo del presente lavoro è quello di sviluppare una valutazione economica sul ruolo di Pioglitazone e della sua eventuale associazione al fallimento della monoterapia con Metformina o in sostituzione di questa in caso di intolleranza intestinale, vs. l'impiego delle sulfaniluree.

Materiali e metodi

La tecnica di valutazione economica impiegata è stata l'analisi di minimizzazione dei costi; sono stati confrontati i costi diretti di due o più interventi che presentano effetti equivalenti, con la finalità di individuare l'alternativa meno costosa, al fine di ottenere al trattamento di partenza con Metformina un target terapeutico (emoglobina glicata) comparabile a quelli raggiungibile con l'impiego delle alternative farmacologiche considerate. Sono stati confrontati le seguenti molecole ipoglicemicizzanti: Metformina, Pioglitazone, Glimepiride e Gliclazide retard. Per la terapia insulinica, sono state considerate: Umana Isofano o Glargine, Glargine + Lyspro. Per quanto concerne la posologia dei farmaci, si è fatto riferimento alle dosi medie impiegate nella pratica clinica per ciascuna molecola analizzata; i prezzi considerati sono quelli del prodotto generico, quando disponibile, aggiornati al 2011.

Risultati

La scelta di aggiungere Pioglitazone al fallimento della monoterapia con Metformina risulta, a due anni dall'inizio del trattamento, ugualmente economica rispetto alla scelta di Glimepiride o Gliclazide (prezzi farmaci generici) e più economica di circa il 50%-80% rispetto ai costi medi del trattamento aggiuntivo con insulina. Includendo nella ns. analisi anche i dati sull'impatto cardiovascolare la situazione si ribalta nuovamente a favore del Pioglitazone con un risparmio del 10-30% rispetto alla sulfanilurea.

Conclusioni

Il trattamento con Pioglitazone alla failure della monoterapia con metformina rappresenta una scelta di esclusiva natura clinica per il medico, in quanto i costi ad esso correlati non risultano affatto superiori alle altre alternative di trattamento presenti sul mercato.

Introduzione

L'impatto del diabete sui costi sanitari è molto rilevante (1); i dati dell'ADA relativi all'anno 2007 riconoscono per il diabete 116 miliardi di dollari alla voce costi diretti e 58 miliardi per costi indiretti (disabilità, perdita di produttività, mortalità precoce); dopo le dovute correzioni per età e sesso, emerge che la popolazione diabetica presenta costi sanitari 2,3 volte maggiori rispetto alla popolazione non affetta dalla patologia. Aggiungendo a questi costi quelli relativi diabete non diagnosticato, prediabete e diabete gestazionale l'ammontare totale sale a 218 miliardi di dollari (2). Il principale studio europeo, il CODE-2 (3), che ha effettuato una stima dei costi diretti del diabete tipo 2 in 8 paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Olanda, Spagna, Svezia, Regno Unito, Italia) ha rilevato per l'anno 1999 costi per 2834 € /paziente/anno, dei quali l'ospedalizzazione rappresentava la prima voce di spesa (55%), seguita dai farmaci non ipoglicemizzanti (21%) e infine dagli ipoglicemizzanti (7%). Dallo studio CODE-2 (6, 7), è emerso che i costi diretti della malattia diabetica sono solo in piccola parte attribuibili alla terapia farmacologica e ai costi ambulatoriali della gestione del paziente, in quanto essi crescono in maniera sempre più significativa man mano che si palesano le complicanze, moltiplicandosi per un fattore di circa 2 in presenza di sola microangiopatia, di circa 3 volte se presente la sola macroangiopatia e di ben 5,5 volte se si riscontrano entrambe le complicanze. Diventa dunque indispensabile definire modelli di trattamento che dimostrino il miglior rapporto tra costi e benefici a medio, lungo e, se possibile, anche a breve termine.

Gli obiettivi della terapia del diabete tipo 2 sono fondamentalmente indirizzati dalla storia naturale della malattia che è caratterizzata da un periodo pre-iperglicemico in cui sono già presenti alterazioni dell'assetto lipidico, della quantità e della distribuzione del grasso corporeo, nonché della pressione arteriosa. La storia clinica del diabete tipo 2 è pertanto sottesa da un progressivo deterioramento dell'efficacia dell'insulina, fino a un punto in cui la quantità di insulina circolante non è più in grado di contenere i valori glicemici entro i limiti della norma. Al momento della diagnosi, pertanto, il diabete è già una malattia che ha fatto la sua strada, ponendo le basi per possibili eventi cardiovascolari ad essa concomitanti, quando non addirittura antecedenti. Da qui la necessità di diagnosticare la condizione clinica il più precocemente possibile e di intervenire limitando al minimo l'impatto cardiovascolare della malattia. Per ottenere ciò è necessario mirare da subito a ottenere il miglior controllo glicemico nel modo più fisiologico possibile, con la finalità di ridurre al minimo necessario l'iperinsulinizzazione interprandiale (fenomeno presente nel trattamento iniettivo con insulina e nel caso di assunzione di sulfaniluree). Volendo riassumere gli obiettivi del trattamento del diabete tipo 2 possono essere quindi sintetizzati in tre punti: ridurre il rischio di eventi cardiovascolari precoci (macroangiopatia), ottenere il miglior rapporto possibile tra riduzione glicemica e contenimento dell'insulinemia, allontanare il più possibile nel tempo l'insorgenza di sequele retiniche e renali (microangiopatia). La valutazione economica dell'impatto delle diverse modalità di trattamento del Diabete di Tipo 2 diventa pertanto cruciale in un contesto sanitario in evoluzione vs. maggiori spinte al contenimento e all'ottimizzazione delle risorse sanitarie.

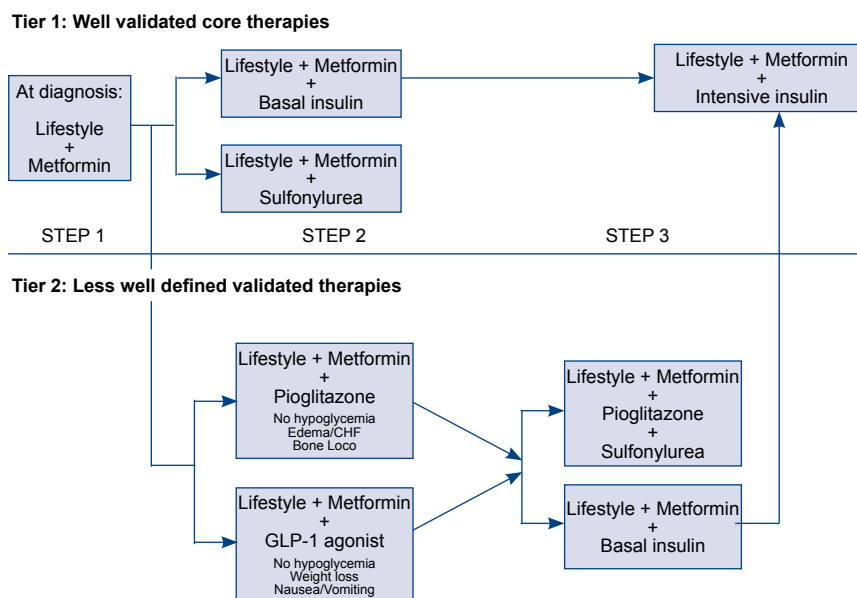
Materiali e metodi

Obiettivo del presente lavoro è quello di sviluppare una valutazione economica sul ruolo di Pioglitazone e della sua eventuale associazione al fallimento della monoterapia con Metformina o in sostituzione di questa in caso di intolleranza intestinale vs. l'impiego delle sulfaniluree, che rappresentano al momento l'alternativa più economica, o dell'insulina, opzione questa prevista dalle linee guida (11) ma raramente applicata. Nella presente analisi non vengono considerati gli inibitori del DPP-4 e le incretine in quanto questi prodotti, per il costo e per le indicazioni cliniche, non si trovano al momento in diretta competizione con il Pioglitazone trattandosi di farmaci secretagoghi, a differenza del Pioglitazone che è un insulinosensibilizzante.

I possibili benefici inerenti il rischio cardiovascolare derivanti dall'uso del Pioglitazone verranno pertanto considerati solo dal punto di vista della valutazione economica, fermo restando che l'impiego del Pioglitazone è previsto dagli algoritmi terapeutici di tutti i documenti di consensus internazionali (11). Non verranno altresì considerati nella nostra valutazione i costi derivanti dalla prescrizione impropria del farmaco, partendo dal presupposto che esso non venga impiegato in presenza di scompenso cardiaco (anche potenziale, come ad esempio in soggetti infartuati non scompensati ma con Frazione di Eiezione ridotta) o in concomitanza di una condizione di osteopenia. **(Figura 1)**

La tecnica di valutazione economica impiegata è stata l'analisi di minimizzazione dei costi, ossia quella metodologia che presuppone equivalenza terapeutica tra le strategie oggetto di valutazione. Questa, tra le possibili metodiche di analisi dei costi e dei benefici, è quella più spesso impiegata dai nuclei di valutazione interni

Figura 1 - Algoritmo di trattamento farmacologico del diabete tipo 2 (11)



alle aziende sanitarie. Essa si effettua confrontando i costi diretti ed indiretti di due o più interventi che presentano effetti equivalenti, con la finalità di individuare l'alternativa meno costosa. Nel modello di comparazione qui di seguito proposto verrà impiegato questo tipo di analisi economica, partendo dal presupposto di ottenere tramite l'aggiunta di Pioglitazone al trattamento di partenza con Metformina un target terapeutico (emoglobina glicata) comparabile a quelli raggiungibile con l'impiego delle alternative farmacologiche considerate. L'ottenimento di benefici clinici aggiuntivi (ad esempio, la riduzione del rischio cardiovascolare) non verrà pertanto considerato come target terapeutico, bensì sarà quantificato come riduzione di costi futuri a parità di conseguimento dell'obiettivo clinico primario (compenso glicemico). I costi analizzati saranno rappresentati principalmente da quelli diretti, anche se verrà tenuto conto della presenza di altre voci di costo, come sotto elencato (modificato da Lacroix (5)).

Tipologia di trattamenti confrontati: valutazione dei costi e dell'efficacia

Sono stati confrontati le seguenti molecole ipoglicemizzanti, oltre alla metformina, che rappresenta la prima scelta indiscussa e che rimane in ogni caso come terapia di base, Pioglitazone, Glimepiride e Gliclazide retard. Per quanto concerne la terapia insulinica, verranno considerate: Umana Isofano o Glargine (per l'opzione di trattamento combinato con ipo-orali) Glargine + Lyspro (per l'opzione di trattamento sostitutivo). Per quanto concerne la posologia dei farmaci, si farà riferimento alle dosi medie impiegate nella pratica clinica per ciascuna molecola analizzata; i prezzi considerati corrisponderanno a quelli del prodotto generico, quando disponibile (Fonte AIFA, lista di trasparenza del 15/04/2011, www.agenziafarmaco.it/).

A questo punto, come abbiamo visto nella definizione dell'analisi di minimizzazione dei costi, ci dobbiamo ancora porre un quesito: il Pioglitazone rappresenta una alternativa terapeutica equivalente alla sulfanilurea in termini di efficacia terapeutica intesa come capacità di ridurre l'emoglobina glicata.

Come si evince dalla **Figura 2** (12), fatta eccezione per gli inibitori dell'alfa-glucosidasi per un verso, e per l'insulina (la cui efficacia ipoglicemizzante è peraltro ampiamente variabile in funzione del dosaggio) per l'altro, possiamo considerare le diverse alternative terapeutiche come praticamente equivalenti in termini di

Figura 2 - Efficacia media dei trattamenti farmacologici nel diabete tipo 2 (12)

Drug	Mean lowering of initial HbA _{1c} (%)
Alpha-glucosidase inhibitors	0.5-1.0
Biguanides	1.0-1.5
Glinides	0.5-1.5
Glitazones	1.0-1.5
Insulin	1.0-2.0
Sulphonylurea derivatives	1.0-1.5

efficacia. Fatte queste premesse, vediamo come quali sono le caratteristiche che consentono al Pioglitazone di pareggiare i costi con le altre alternative terapeutiche nell'immediato e di produrre consistenti risparmi nel medio-lungo termine. Il primo target del trattamento del diabete consiste nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari, essendo quelle retiniche e renali proiettate su un orizzonte temporale più lungo. Sappiamo inoltre da tempo (13) che l'iperinsulinemia (sia essa reattiva o farmacologica) e quindi l'insulinoresistenza che sta alla base di essa, rappresentano una importante concausa dell'accelerazione del processo aterosclerotico nel diabete. Possiamo dunque concludere che il farmaco ipoglicemizzante ideale debba migliorare la risposta insulinica riducendone nel contempo al minimo il fabbisogno. L'effetto farmacologico principale del Pioglitazone consiste proprio nel ridurre l'insulinoresistenza e nel rallentare la progressione della vasculopatia aterosclerotica correlata al diabete (14, 15), quest'ultimo risultato

Tabella 1 - Costo annuo di trattamento con i principali ipoglicemizzanti orali e con le principali insuline. Per le insuline, al costo del farmaco viene aggiunto il costo degli aghi per iniettore a penna

	prezzo di listino (1 cpr /1UI)	sconto ASL (%)	prezzo dopo sconto ASL	posologia (cps/die)	n° somm. Die	Costo Die	Costo annuo farmaco (365 gg)	Costo annuo aghi per iniettore	Costo annuo totale del farmaco	num indice (metformina = 100)	num indice (Pioglitazone = 100)
Metformina 1000	€ 0,061	0,00%	€ 0,061	2		€ 0,12	€ 44,31	€ 0,00	€ 44,31	100	19
Actos 15	€ 1,385	54,56%	€ 0,630	1		€ 0,63	€ 229,78	€ 0,00	€ 229,78	519	100
Glimepiride 2	€ 0,071	0,00%	€ 0,071	1		€ 0,07	€ 25,81	€ 0,00	€ 25,81	58	11
Gliclazide 30	€ 0,113	0,00%	€ 0,113	1		€ 0,11	€ 41,35	€ 0,00	€ 41,35	93	18
Humulin I	€ 0,022	0,00%	€ 0,022	12	2	€ 0,27	€ 97,67	€ 55,36	€ 153,03	345	67
Lantus	€ 0,053	50,00%	€ 0,027	12	1	€ 0,32	€ 116,51	€ 27,68	€ 144,19	325	63
Humalog	€ 0,035	0,00%	€ 0,035	15	3	€ 0,52	€ 191,08	€ 83,04	€ 274,12	619	119
aghi BD 5mm	0,225	66,31%	0,076								

N.B.: i prezzi per le insuline sono stati calcolati sulla base delle confezioni da 5 cartucce contenenti 3 ml e 100 ui/ml cad.

	prezzo di listino (1 cpr /1UI)	sconto ASL (%)	prezzo dopo sconto ASL	posologia (cps/die)	n° somm. Die	Costo Die	Costo annuo farmaco (365 gg)	Costo annuo aghi per iniettore	Costo annuo totale del farmaco	num indice (metformina = 100)	num indice (Pioglitazone = 100)
Metformina 1000	€ 0,061	0,00%	€ 0,061	2		€ 0,12	€ 44,31	€ 0,00	€ 44,31	100	13
Actos 30	€ 2,114	54,56%	€ 0,961	1		€ 0,96	€ 350,62	€ 0,00	€ 350,62	791	100
Glimepiride 4	€ 0,119	0,00%	€ 0,119	1		€ 0,12	€ 43,33	€ 0,00	€ 43,33	98	12
Gliclazide 30 (x2)	€ 0,113	0,00%	€ 0,113	2		€ 0,23	€ 82,71	€ 0,00	€ 82,71	187	24
Humulin I	€ 0,022	0,00%	€ 0,022	24	2	€ 0,54	€ 195,35	€ 55,36	€ 250,71	566	72
Lantus	€ 0,053	50,00%	€ 0,027	24	1	€ 0,64	€ 233,02	€ 27,68	€ 260,70	588	74
Humalog	€ 0,035	0,00%	€ 0,035	30	3	€ 1,05	€ 382,16	€ 83,04	€ 465,20	1050	133
aghi BD 5mm	0,225	66,31%	0,076								

N.B.: i prezzi per le insuline sono stati calcolati sulla base delle confezioni da 5 cartucce contenenti 3 ml e 100 ui/ml cad.

ottenuto anche grazie al miglioramento dell'assetto lipidico e della pressione arteriosa, ma soprattutto per mezzo della riduzione dei valori medi di insulinemia (16). Il Pioglitazone è quindi associato a una riduzione significativa del rischio

Tabella 2 - Costo per automonitoraggio glicemico

	prezzo di listino automonitoraggio	sconto ASL (%)	prezzo dopo sconto ASL	Controllo per sett.	Costo per sett.	Costo annuo totale automonitoraggio
Metformina 1000	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	1	€ 0,42	€ 21,84
Actos 15	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	1	€ 0,42	€ 21,84
Glimepiride 2	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	4	€ 1,68	€ 87,36
Gliclazide 30	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	4	€ 1,68	€ 87,36
Humulin I	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	8,5	€ 3,57	€ 185,63
Lantus	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	8,5	€ 3,57	€ 185,63
Humalog	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	8,5	€ 3,57	€ 185,63

	prezzo di listino automonitoraggio	sconto ASL (%)	prezzo dopo sconto ASL	Controllo per sett.	Costo per sett.	Costo annuo totale automonitoraggio
Metformina 1000	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	1	€ 0,42	€ 21,84
Actos 30	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	1	€ 0,42	€ 21,84
Glimepiride 4	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	4	€ 1,68	€ 87,36
Gliclazide 30 (x2)	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	4	€ 1,68	€ 87,36
Humulin I	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	8,5	€ 3,57	€ 185,63
Lantus	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	8,5	€ 3,57	€ 185,63
Humalog	€ 1,24	66,13%	€ 0,42	8,5	€ 3,57	€ 185,63

Tabella 3 - Costo per frequenza dei controlli ambulatoriali

	Costo visita medica di controllo	Numero di visite l'anno	Costo annuo totale per visite di controllo
Metformina 1000	€ 12,500	1	€ 12,50
Actos 15	€ 12,500	1	€ 12,50
Glimepiride 2	€ 12,500	1,5	€ 18,75
Gliclazide 30	€ 12,500	1,5	€ 18,75
Humulin I	€ 12,500	2	€ 25,00
Lantus	€ 12,500	2	€ 25,00
Humalog	€ 12,500	2	€ 25,00

	Costo visita medica di controllo	Numero di visite l'anno	Costo annuo totale per visite di controllo
Metformina 1000	€ 12,500	1	€ 12,50
Actos 30	€ 12,500	1	€ 12,50
Glimepiride 4	€ 12,500	1,5	€ 18,75
Gliclazide 30 (x2)	€ 12,500	1,5	€ 18,75
Humulin I	€ 12,500	2	€ 25,00
Lantus	€ 12,500	2	€ 25,00
Humalog	€ 12,500	2	€ 25,00

cardiovascolare, pur in presenza di un concomitante maggior rischio di scompenso cardiaco, che non è però accompagnato da un incremento della mortalità (17,18). Va ribadito che quest'ultimo aspetto clinico è prevenibile operando una rigorosa selezione e monitoraggio clinico dei pazienti trattati.

Il confronto degli effetti sul rischio cardiovascolare derivante dall'impiego dei diversi ipoglicemizzanti orali non ha rilevato differenze significative, che sono invece emerse per la mortalità, che risulta inferiore per Metformina e Pioglitazone rispetto a quanto rilevato per le sulfaniluree (19). Da uno studio retrospettivo, comunque, il rischio coronarico in pazienti trattati con tiazolidinedioni si collocerebbe ad un livello intermedio tra quello presentato rispettivamente dalle sulfaniluree e dalla metformina (20).

La riduzione dell'insulinemia media, infine, esplicandosi essa soprattutto nei periodi interprandiali (21), determina anche una minore incidenza di episodi ipoglicemici (che rappresentano un evento molto raro in monoterapia e in associazione con metformina), i quali sono stati da tempo quantificati per la terapia convenzionale e per quella intensiva, (22) e ritardando così il momento in cui si rende necessario il passaggio alla terapia insulinica (23). La presenza di una trascurabile propensione a determinare ipoglicemie associata alla maggior durability consentiranno anche di dilazionare maggiormente nel tempo le visite specialistiche nell'ambito di una corretta applicazione di protocolli di gestione integrata del paziente tra MMG e diabetologo, rendendosi così necessario più tardi il passaggio alla gestione prevalente da parte di quest'ultimo, con conseguenti risparmi per il ns. sistema sanitario.

Risultati

Cominciamo quindi a confrontare i costi, su base annua, delle diverse terapie associabili alla Metformina al suo fallimento in monoterapia sulla base dei metodi proposti nel paragrafo precedente. La **Tabella 1** riporta i costi annui di impiego per le diverse molecole, a posologia equivalente in efficacia ipoglicemizzante. Il costo globale equivale al costo annuo non essendo state contabilizzate altre variabili. Da notare che il costo annuo per la terapia insulinica al fallimento della monoterapia con metformina si considera valutato quale alternativa agli ipoglicemizzanti orali. In caso di failure alle associazioni di ipo-orali invece, dovendo mettere in atto uno schema di terapia insulinica sostitutiva, dovrà essere contabilizzata solo per le insuline anche il loro costo di somministrazione.

Inseriamo quindi la prima voce di costo aggiuntiva: l'automonitoraggio glicemico (**Tabella 2**). Abbiamo visto che il trattamento con Pioglitazone non comporta un rischio ipoglicemico e pertanto la necessità di automonitoraggio è comparabile a quella prevista per la metformina. Secondo le linee guida SID-AMD (24), in questo caso la concedibilità di presidi per l'automonitoraggio va da zero a un controllo per settimana, mentre è previsto uno standard di 4 controlli settimanali con secretagoghi e un controllo per ogni somministrazione in caso di terapia insulinica.

Tabella 4 - Costo totale annuo farmaco, automonitoraggio e visite di controllo

	Costo annuo farmaco	Costo annuo totale automonitoraggio	Costo annuo totale per visite di controllo	Costo annuo totale trattamento	num indice (metformina = 100)	num indice (Pioglitazone = 100)
Metformina 1000	€ 44,31	€ 21,84	€ 12,50	€ 78,65	100	30
Actos 15	€ 229,78	€ 21,84	€ 12,50	€ 264,12	336	100
Glimepiride 2	€ 25,81	€ 87,36	€ 18,75	€ 131,91	168	50
Gliclazide 30	€ 41,35	€ 87,36	€ 18,75	€ 147,46	187	56
Humulin I	€ 153,03	€ 185,63	€ 25,00	€ 363,67	462	138
Lantus	€ 144,19	€ 185,63	€ 25,00	€ 354,82	451	134
Humalog	€ 274,12	€ 185,63	€ 25,00	€ 484,75	616	184
	Costo annuo farmaco	Costo annuo totale automonitoraggio	Costo annuo totale per visite di controllo	Costo annuo totale trattamento	num indice (metformina = 100)	num indice (Pioglitazone = 100)
Metformina 1000	€ 44,31	€ 21,84	€ 12,50	€ 78,65	100	20
Actos 30	€ 350,62	€ 21,84	€ 12,50	€ 384,96	489	100
Glimepiride 4	€ 43,33	€ 87,36	€ 18,75	€ 149,43	190	39
Gliclazide 30 (x2)	€ 82,71	€ 87,36	€ 18,75	€ 188,82	240	49
Humulin I	€ 250,71	€ 185,63	€ 25,00	€ 461,34	587	120
Lantus	€ 260,70	€ 185,63	€ 25,00	€ 471,33	599	122
Humalog	€ 465,20	€ 185,63	€ 25,00	€ 675,83	859	176

Tabella 5 - Costo totale annuo trattamento includendo gli episodi ipoglicemici

	Costo annuo totale trattamento	Costo OSP per episodio ipoglicemico (DRG 294)	prob.	costo atteso	Costo annuo totale + OSP per episodio ipoglicemico	num indice (metformina = 100)	num indice (Pioglitazone = 100)
Metformina 1000	€ 78,65	1312,85	-	-	€ 78,65	100	30
Actos 15	€ 264,12		-	-	€ 264,12	336	100
Glimepiride 2	€ 131,91		0,035	45,95	€ 177,86	226	67
Gliclazide 30	€ 147,46		0,035	45,95	€ 193,41	246	73
Humulin I	€ 363,67	1312,85	0,070	91,90	€ 455,57	579	172
Lantus	€ 354,82		0,070	91,90	€ 446,72	568	169
Humalog	€ 484,75		0,070	91,90	€ 576,65	733	218

	Costo annuo totale trattamento	Costo OSP per episodio ipoglicemico (DRG 294)	prob.	costo atteso	Costo annuo totale + OSP per episodio ipoglicemico	num indice (metformina = 100)	num indice (Pioglitazone = 100)
Metformina 1000	€ 78,65	1312,85	-	-	€ 78,65	100	20
Actos 30	€ 384,96		-	-	€ 384,96	489	100
Glimepiride 4	€ 149,43		0,035	45,95	€ 195,38	248	51
Gliclazide 30 (x2)	€ 188,82		0,035	45,95	€ 234,77	298	61
Humulin I	€ 461,34	1312,85	0,070	91,90	€ 553,24	703	144
Lantus	€ 471,33		0,070	91,90	€ 563,23	716	146
Humalog	€ 675,83		0,070	91,90	€ 767,73	976	199

DRG 294: Malattie e disturbi endocrini, metabolici e nutrizionali, TUC, 2006

Passiamo adesso a considerare un altro aspetto che viene a toccare i costi diretti: ossia la frequenza dei controlli ambulatoriali. L'impiego dei soli ipoglicemizzanti insulinosensibilizzanti consente la gestione integrata del paziente con il MMG, che prevede una sola valutazione di supervisione all'anno da parte dello specialista. Con l'impiego dei secretagoghi il paziente passerà alla rotazione nelle visite ambulatoriali presso il centro antidiabetico, con cadenza media ogni sei-otto mesi (**Tabella 3**) (26). In **Tabella 4** riportiamo quindi il costo annuo relativo a queste voci di spesa in funzione della terapia adottata e il costo globale aggiornato con l'aggiunta delle variabili automonitoraggio ed accessi ambulatoriali in funzione delle diverse terapie. Considerando anche questa voce di costi, la differenza di spesa tra il Pioglitazone e le altre opzioni terapeutiche considerate si riduce notevolmente (**Tabella 4**). Da notare come il solo l'inserimento dei costi relativi all'automonitoraggio glicemico renda non più economicamente conveniente l'impiego delle insuline.

La maggior propensione ad indurre ipoglicemia tipica del trattamento con ipoglicemizzanti secretagoghi e, a maggior ragione, dell'impiego di insulina, determina anche un costo da ascrivere agli episodi ipoglicemici gravi che determinano accessi in PS spesso seguiti da degenze. Nella **Tabella 5** consideriamo pertanto il costo aggiuntivo dovuto a questa evenienza, calcolando sulla base del Costo Ospedaliero per episodio ipoglicemico (DRG 294, Tariffa Unica Nazionale, 2006) e ponderandolo con la relativa probabilità di accadimento. La differenza apportata da quest'ultima considerazione è minima per quanto riguarda gli ipoglicemizzanti orali, ma risulta più significativa per le insuline, il cui impiego richiede valutazioni ambulatoriali più frequenti.

A questo punto della nostra analisi il costo del trattamento con Pioglitazone rimane maggiore rispetto a Glimpiride e Gliclazide solo del 33% e del 27% rispettivamente (**Tabella 5**).

Tabella 6 - Costo annuo atteso per episodi cardiovascolari: confronto Pioglitazone vs. Glimpiride

Evento	Drg	Tariffa (TUC)	Pioglitazone (n=230)		Glimpiride (n=228)	
			Numero eventi	costo	Numero eventi	costo
Nonfatal MI	122	€ 3.358,91	0	€ 0,00	1	€ 3.358,91
Nonfatal Stroke	122	€ 3.358,91	0	€ 0,00	1	€ 3.358,91
Coronary revascularization	518	€ 5.455,44	3	€ 16.366,32	8	€ 43.643,52
PCI	517	€ 7.878,69	2	€ 15.757,38	6	€ 47.272,14
CABG	107	€ 17.434,10	1	€ 17.434,10	2	€ 34.868,20
CHF	127	€ 2.669,82	1	€ 2.669,82	0	€ 0,00
new CHF	127	€ 2.669,82	1	€ 2.669,82	0	€ 0,00
			Costo totale eventi (per 18 mesi)		€ 54.897,44	
			Costo per paziente (per 18 mesi)		€ 238,68	
			Costo annuo (ossia diviso per 1,5)		€ 159,12	
			Incremento annuo del costo per paziente		€ 228,31	

Fonte: Mc Guire R.: Effect of Pioglitazone Versus Glimpiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes (PERISCOPE) ACC Annual Scientific Session, 2008

Tabella 7 - Costo annuo terapia inclusi i costi del maggiore rischio cardiovascolare

	Costo annuo totale + OSP per episodio ipoglicemico	Costo annuo totale terapia + rischio eventi cardiovascolare	num indice (metformina = 100)	num indice (Pioglitazone = 100)
Metformina 1000	€ 78,65	€ 78,65	100	19
Actos 15	€ 264,12	€ 423,24	538	100
Glimepiride 2	€ 177,86	€ 565,29	719	134
Gliclazide 30	€ 193,41	€ 580,84	739	137

	Costo annuo totale + OSP per episodio ipoglicemico	Costo annuo totale terapia + rischio eventi cardiovascolare	num indice (metformina = 100)	num indice (Pioglitazone = 100)
Metformina 1000	€ 78,65	€ 78,65	100	14
Actos 30	€ 384,96	€ 544,08	692	100
Glimepiride 4	€ 195,38	€ 582,81	741	107
Gliclazide 30 (x2)	€ 234,77	€ 622,20	791	114

Alla fine della ns. analisi di minimizzazione dei costi occorre valutare la possibilità di una maggior convenienza economica nel medio-lungo termine in conseguenza del minor impatto cardiovascolare atteso per il trattamento con Pioglitazone rispetto ad altri secretagoghi. Il trattamento con Pioglitazone su 18 mesi ha dimostrato un rallentamento della progressione dello spessore intima-media carotideo rispetto alla Glimepiride (27) e che, sempre nel confronto tra i due farmaci (28) si riscontra una minor progressione di coronaropatia aterosclerotica con il Pioglitazone. Non sono altresì disponibili studi clinici in grado di quantificare la differente incidenza di coronaropatia ischemica clinicamente manifesta tra i due tipi di trattamento. Fermandoci a questa sola valutazione e valorizzando gli eventi di confronto tramite la Tariffa Unica Nazionale (TUC, 2006), come riportato in **Tabella 6**. In **Tabella 7** riportiamo quindi una stima del costo globale comprensivo del rischio di eventi cardiovascolari per Pioglitazone e Glimepiride e per le altre terapie.

Considerando quest'ultima valutazione (peraltro riferita ai soli costi diretti) concludiamo che la scelta del Pioglitazone (alla failure della monoterapia con Metformina o come prima opzione in caso di intolleranza) risulta economicamente vantaggiosa sia nel breve sia nel medio termine. L'inserimento della stima dei costi correlati al rischio cardiovascolare rende infatti la molecola addirittura del 34% più conveniente rispetto alla Glimepiride, alternativa che considerando solo i costi di prescrizione risultava quasi sette volte più economica.

Discussione

La gestione economica di una patologia cronica quale il diabete, comporta la presenza di costi diretti sia immediati (accessi ambulatoriali, terapia farmacologica, automonitoraggio glicemico, accessi ospedalieri) sia differiti nel tempo in funzione dell'evoluzione delle diverse sequele d'organo (infarto miocardico, vasculopatia periferica, piede diabetico, insufficienza renale, cecità). La valutazione economica può essere definita come l'analisi comparativa di scelte operative differenti sia in termini dei costi, sia delle conseguenze. Vi sono ovviamente diversi modi di

considerare e quindi di analizzare i costi, a seconda del metodo analitico scelto, del tipo di costi e di obiettivi considerati ed infine del modo in cui i dati ad essi relativi vengono raccolti ed elaborati(4). Tra le possibili metodiche di analisi dei costi, quella più spesso impiegata dai nuclei di valutazione interni alle aziende sanitarie è l'analisi di minimizzazione dei costi. Essa si effettua confrontando i costi diretti ed indiretti di due o più interventi che presentano effetti equivalenti, con la finalità di individuare l'alternativa meno costosa. Nel modello di comparazione appena proposto è impiegato questo tipo di analisi economica, partendo dal presupposto di ottenere tramite l'aggiunta di Pioglitazone al trattamento di partenza con Metformina un target terapeutico (emoglobina glicata) comparabile a quelli raggiungibile con l'impiego delle alternative farmacologiche considerate. L'ottenimento di benefici clinici aggiuntivi (ad esempio, la riduzione del rischio cardiovascolare) non è stato pertanto considerato come target terapeutico, bensì quantificato come riduzione di costi futuri a parità di conseguimento dell'obiettivo clinico primario (compenso glicemico).

L'analisi appena condotta ha evidenziato come la scelta di aggiungere Pioglitazone al fallimento della monoterapia con Metformina risulti, a due anni dall'inizio del trattamento, ugualmente economica rispetto alla scelta di Glimepiride o Gliazide (prezzi farmaci generici) e più economica di circa il 50%-80% rispetto ai costi medi del trattamento aggiuntivo con insulina. Questo valutando i soli costi diretti a breve-medio termine. Da questa valutazione si deduce che al dosaggio di 15mg/30 mg il Pioglitazone risulta sempre ampiamente più conveniente rispetto all'insulina e di poco più caro rispetto agli altri ipoglicemizzanti. Ma come reinseriamo i dati sull'impatto cardiovascolare la situazione si ribalta nuovamente a favore del Pioglitazone: come si vede in **Tabella 7**, infatti, considerando anche quanto già valutato in precedenza a questo riguardo per Glimepiride e Pioglitazone, quest'ultimo risulta più conveniente del 10-30% rispetto alla sulfanilurea.

Per concludere, possiamo affermare che con un corretto approccio metodologico ai costi reali delle terapie farmacologiche si determinano quantomeno delle differenti prospettive di valutazione per le scelte operate dai sanitari. Il trattamento con Pioglitazone alla failure della monoterapia con metformina rappresenta pertanto una scelta di esclusiva natura clinica per il medico, in quanto i costi ad esso correlati non risultano affatto superiori alle altre alternative di trattamento prospettabili dal mercato. L'impiego del farmaco nel medio termine (24 mesi) può, come abbiamo visto, addirittura rivelarsi economicamente più conveniente. Osservando i costi dei trattamenti farmacologici da questo punto di vista quindi, la prospettiva di possibili risparmi risultano notevolmente differenti da quanto potevano apparire ad una analisi superficiale. Possiamo dunque affermare che, valutando sia i costi diretti, l'impiego del Pioglitazone al fallimento della monoterapia con Metformina risulta economicamente più conveniente rispetto alle altre alternative terapeutiche considerate. L'inclusione degli eventuali costi indiretti, ossia le perdite di produzione legate alla malattia e al suo trattamento, avrebbe ulteriormente amplificato il risultato ottenuto in questo lavoro. Infatti dallo studio CODE-2 è emerso che i

costi diretti della malattia diabetica sono solo in piccola parte attribuibili alla terapia farmacologica e ai costi ambulatoriali della gestione del paziente, in quanto essi crescono in maniera sempre più significativa man mano che si palesano le complicanze, moltiplicandosi per un fattore di circa 2 in presenza di sola microangiopatia, di circa 3 volte se presente la sola macroangiopatia e di ben 5,5 volte se si riscontrano entrambe le complicanze. Se poi andiamo ad analizzare cosa accade ai costi indiretti, e a questo proposito disponiamo solo dello studio britannico T2AR-DIS (7), scopriremo come in presenza di complicanze micro e macrovascolari essi risultino più di tre volte più elevati.

Occorre infine sottolineare la necessità di attivare in questo campo ulteriori studi osservazionali e basati sui reali dati di utilizzo dei farmaci in pratica clinica tramite l'interrogazione e l'utilizzo di banche dati amministrative regionale al fine di confermare e validare ulteriormente in pratica clinica i risultati ottenuti in questo lavoro. E' comunque evidente che i costi della malattia diabetica siano destinati a salire con una velocità maggiore rispetto alla spesa sanitaria globale. Emerge pertanto l'importanza di disporre di strumenti adatti a confrontare i dati di utilizzo di determinati interventi sanitari 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. IDF Diabetes Atlas. www.diabetesatlas.org/content/global-burden
2. ADA Cost of Diabetes www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/
3. Jönsson B., Revealing the Cost of Type II Diabetes in Europe. *Diabetologia* 45: S5–12, 2002
4. Torre E., Comaschi M.: Il costo della salute. Un'introduzione all'economia sanitaria. C.G. Ed. Medico Scientifiche, Torino, 2007
5. Lacroix A. Diabetes mellitus: the different costs to the patient. Patient Education 2000. International Congress on Treatment of Chronic Disease, Geneva, 1-4 giu, 1994
6. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:S13–S17
7. Williams R, Gillam S, Murphy M. The true costs of Type 2 diabetes in the UK. Findings from T2ARDIS and CODE-2 UK. GlaxoSmithKline Uxbridge, UK; 2002
8. CER Il valore del farmaco. I farmaci come strumento per il controllo della spesa sanitaria. Rapporto di sintesi. Nov. 2008
9. O'Brien J., et al: Direct Medical Costs of Complications Resulting from Type 2 Diabetes in U.S. *Diabetes Care*, 21 (7), 1122-28, 1998
10. Williams R. Implications for health systems II. The medical and economic case for prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease. International Diabetes Federation Symposium 'The Metabolic Syndrome', Brussels, Belgium, 1 July 2004
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Dec;31(12):1-11.
12. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *European Heart Journal* 28(1) 88-136, 2007
13. Saely C.H., Aczel S., Marte T., Kanger P. Hoefle G., Drexel H.: The Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk in Diabetic and Nondiabetic Patients. *J. Clin. End. & Met.* 90, 10:5698-5703, 2005
14. Kroese J.M., Mooij C.F., van der Graaf C., Hermus R.M., Tack C.J. Pioglitazone improves insulin resistance and decreases blood pressure in adult patients with congenital adrenal hyperplasia *Europ. J. of End.*, Vol 16, 6: 887-894, 2009
15. Jin Han S, Hur K.Y., Kim Y.S., Kang E.S, Kim S.I., Kim M.S., Kwak J.Y, et. al: Effects of pioglitazone on sub-clinical atherosclerosis and insulin resistance in non-diabetic renal allograft recipients *Nephrology Dialysis Transplantation*, NDT Advance Access published online on October 28, 2009
16. Lamontagne J., Pepin E., Peyot M.L., Joly E, Ruderman N.B., Poitout V., Murthy S.R., Madiraju, Nolan C.J., Prentki M. Pioglitazone Acutely Reduces Insulin Secretion and Causes Metabolic Deceleration of the Pancreatic β -Cell at Submaximal Glucose Concentrations. *Endocrinology* : 150, 8: 3465-3474, 2009
17. Lincoff A.M., Wolski K., Nicholls S.J.: Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*, 12, 10:298.
18. Erdmann E., Dormandy J.A., Charbonnel B., et Al The Effect of Pioglitazone on Recurrent Myocardial Infarction in 2,445 Patients With Type 2 Diabetes and Previous Myocardial Infarction. Results From the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol.* 49:1772-1780, 2007
19. Kevin M., Pantalone K.M., Kattan M.W., Yu C., Wells B.J., Arrigain S., Jain A., Atreja A., Zimmerman R.S.: The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/pds.1722, 2009
20. Walker A.M., Koro C.E., Landon J.: Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents in the PharMetrics database 2000-2007. *Pharmacoeconomol. Drug Saf.* 17, 8: 760-768, 2008
21. Arii K., Ota K., Suehiro T., Ikeda Y., Nishimura K., Kumon Y., Hashimoto K.: Pioglitazone prevents reac-

- tive hypoglycemia in impaired glucose tolerance. *Diab. Res. Clin. Pract.* 69, 3: 305-308, 2005
22. Zammit N.N., Frier B.M.: Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 28, 12:2948-2961, 2005
23. Tan H.M., Baksi A., Krahulec B., Kubalsky P., Stankiewicz A., Urquhart R., Edwards G., Johns D: Comparison of Pioglitazone and Gliclazide in Sustaining Glycemic Control Over 2 Years in Patients With type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28:544–550, 2005
24. Standard italiano per la cura del diabete mellito 2009-2010. *AMD, SID*. Ed. Infomedica, Torino
25. Assr: Confronto tra le aziende ospedaliere 2002 Il Bisturi.it 01-2010
26. AMD, SIMG, SID L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche e organizzative di AMD-SIMG-SID, 1994
27. Mazzone T., Meyer P.M., Feinstein S.B., Davidson M.H., Kondos G.T, D'Agostino R.B., Perez A., Provost J.C. Haffner S.M.: Effect of Pioglitazone Compared With Glimpiride on Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. A Randomized Trial. www.jama.com on November 13, 2006
28. Mc Guire R.: Effect of Pioglitazone Versus Glimpiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes (PERISCOPE) ACC Annual Scientific Session, 2008
29. Sloss E.M., Wickstrom S.L., et al: Direct Medical Costs Attributable to Acute Myocardial Infarction and Ischemic Stroke in Cohorts with Atherosclerotic Conditions. *Cerebrovasc. Dis.* 18: 8-15, 2004
30. Piscitelli P., Iolascon G., Greco M, et Al.: The Occurrence of Acute Myocardial Infarction in Italy: a Five-years Analysis of Hospital Discharge Records. *Aging Clin Exp Res.* Jul 2 2010

