

VOL 18 / ANNO 2023 / PAG 25-40

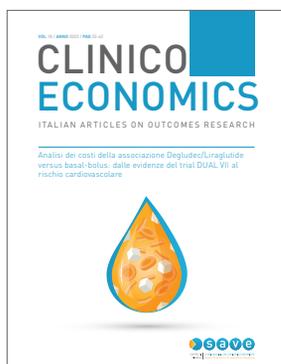
CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi dei costi della associazione Degludec/Liraglutide versus basal-bolus: dalle evidenze del trial DUAL VII al rischio cardiovascolare



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



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

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

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. 2023

Volume n. 18/2023Alla 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.

Analisi dei costi della associazione Degludec/ Liraglutide versus basal-bolus: dalle evidenze del trial DUAL VII al rischio cardiovascolare

E. Torre¹ | S. Di Matteo² | C. Martinotti² | A. Rebora¹ | L.C. Bottaro³ | G.M. Bruno⁴ | G.L. Colombo⁴

¹Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche – ASL3 Genova, Italia

²S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Health Economics & Outcomes Research, Milano, Italia

³Direzione Generale, ASL3 – Genova, Italia

⁴Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia, Pavia, Italia

ABSTRACT EN

BACKGROUND

In the type 2 diabetes treatment, GLP1 agonists (GLP1ra) have demonstrated a hypoglycaemic efficacy comparable to that of the sulphonylureas, in the face of a significant reduction in the hypoglycaemic risk and cardiovascular benefits. The association of GLP1 (GLP1ra), such as liraglutide, with a basal insulin analogue (IDegludec) represents a valid alternative to the basal-bolus treatment scheme, with the addition of clear advantages in terms of hypoglycemia risk reduction, cardiovascular benefits and on weight reduction. The objective of the present analysis corresponds to the pharmaco-economic evaluation of the fixed association IDegLira with respect to the basal-bolus scheme and to the evaluation of the cost-utility profile of the treatment.

METHODS

A cost-utility analysis was carried out from the Italian NHS point of view. The analysis was developed in Microsoft Excel, adopting the DUAL VII trial, as the clinical reference study, and relevant literature sources. The basecase scenario considered the ex-factory price net of the mandatory discounts, the maximum dosage for IdegLira and direct healthcare costs only. The study envisaged the cost difference estimation between the therapeutic alternatives and the adoption of utility values associated with the impact of the therapies on the frequency of severe hypoglycaemic events occurrence, myocardial infarction and on the change

ABSTRACT

BACKGROUND

Nel trattamento del diabete tipo 2 gli agonisti del GLP1 (GLP1ra) hanno dimostrato un'efficacia ipoglicemizzante paragonabile a quella delle sulfaniluree, a fronte di una notevole riduzione del rischio ipoglicemico e di benefici cardiovascolari. L'associazione di un GLP1 (GLP1ra), quale liraglutide, con un analogo dell'insulina basale (IDegludec) rappresenta una valida alternativa allo schema di trattamento basal-bolus, con l'aggiunta di evidenti vantaggi in termini di riduzione del rischio ipoglicemico, di benefici cardiovascolari e sulla riduzione del peso. L'obiettivo della presente analisi corrisponde alla valutazione farmaco-economica della associazione fissa IDegLira rispetto allo schema basal-bolus e alla valutazione del profilo di costo-utilità del trattamento.

METODI

È stata effettuata un'analisi di costo-utilità dal punto di vista del SSN italiano. L'analisi è stata sviluppata in Microsoft Excel, adottando il trial DUAL VII, quale studio clinico di riferimento, e fonti di letteratura pertinenti. Lo scenario base dell'analisi ha considerato il prezzo ex-factory al netto delle riduzioni obbligatorie di legge, il dosaggio massimo per IDegLira e i soli costi diretti sanitari. Lo studio ha previsto la stima della differenza di costo fra le alternative terapeutiche e l'inserimento di valori di utilità associati all'impatto delle terapie sulla frequenza di accadimento di eventi ipoglicemici severi, di infarto del miocardio e sulla variazione di

in body weight for the calculation of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). To describe conditions closer to clinical practice, as far as dosages are concerned, a regression analysis was conducted to evaluate the correlation between dosage variation and impact on costs; while as regards the purchase price of the products, the impact of simulation scenarios with discounted drug prices was calculated, assuming an equal confidential discount level for the products compared and three possible discount hypotheses (24%, 36% and 48%). The analysis and simulations were also developed for an alternative scenario inclusive of indirect costs.

RESULTS

The cost-utility analysis demonstrated that the IDegLira association is always cost effective compared to the basal-bolus scheme, presenting ICER values below the maximum willingness to pay threshold. The development of simulations on dosage and purchase price variable with respect to the basecase, has also made it possible to highlight how the combination is also economically advantageous up to a dosage of 25 IU, keeping the ex-factory price unchanged, and between 30 IU and the 40 IU in the presence of one of the discounts assumed in the analysis considering only the direct costs, until becoming substantially dominant at any dosage including the indirect ones.

CONCLUSION

This study have shown that IDegLira, as an alternative to the basal-bolus scheme, even at the maximum dosage envisaged, not only does not involve a significant increase in cost for the NHS, but can also lead to savings, which are always expressed in the range of dosages commonly used in clinical practice and, in general at all dosages, if it is considered the always favourable cost-effectiveness ratio, generated by the benefits on quality of life.

KEYWORDS

Type 2 Diabetes Mellitus, IDegLira, basal bolus therapy, economic evaluation, cost-utility analysis.

peso corporeo per il calcolo del rapporto di costo efficacia incrementale (ICER). Per descrivere condizioni più vicine alla pratica clinica, per quanto concerne i dosaggi, è stata condotta un'analisi di regressione volta a valutare la correlazione fra variazione del dosaggio ed impatto sui costi; mentre per quanto concerne il prezzo di acquisto dei prodotti è stato calcolato l'impatto di scenari di simulazione con prezzo scontato dei farmaci, assumendo un pari livello di sconto confidenziale per i prodotti a confronto e tre possibili ipotesi di sconto (24%, 36% e 48%). L'analisi e le simulazioni sono state sviluppate anche per uno scenario alternativo inclusivo dei costi indiretti.

RISULTATI

L'analisi di costo-utilità condotta ha dimostrato come l'associazione IDegLira sia sempre costo efficace rispetto allo schema basal-bolus, presentando valori di ICER al di sotto della soglia massima di disponibilità a pagare. Lo sviluppo di simulazioni su dosaggio e prezzo di acquisto variabili rispetto al caso base, ha consentito inoltre di evidenziare come l'associazione sia anche economicamente vantaggiosa sino al dosaggio di 25 UI, mantenendo invariato il prezzo ex-factory, e fra le 30 UI e le 40 UI in presenza di uno degli sconti assunti in analisi considerando solo i costi diretti, sino a diventare sostanzialmente vantaggiosa a qualunque dosaggio includendo i costi indiretti.

CONCLUSIONE

Dal presente lavoro si evince che l'impiego di IDegLira in alternativa allo schema basal-bolus anche al dosaggio massimale previsto, non solo non comporti un aggravio di costo significativo per il SSN, ma possa altresì determinare risparmi, che si estrinsecano sempre nel range di dosaggi comunemente utilizzati nella pratica clinica e, in generale a tutti i dosaggi, qualora si consideri il rapporto di costo-efficacia sempre favorevole, generato dai benefici sulla qualità della vita.

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito di tipo 2, IDegLira, terapia basal-bolus, valutazione economica, analisi costo-utilità.

INTRODUZIONE

La crescita della prevalenza del diabete a livello globale prosegue incontrastata, mentre diventa sempre più evidente la sua tipizzazione come una patologia cardiovascolare le cui radici affondano in una disfunzione metabolica, prevalentemente epatica, determinata dall'azione combinata di fattori genetici e ambientali e strettamente associata, nella stragrande maggioranza dei casi, a sovrappeso o obesità. In Italia circa 3,5 milioni di persone soffrono di diabete tipo 2 (circa il 5,9% della popolazione).^{1,2} Il rischio di sequele macro e microangiopatiche è direttamente correlato al livello del compenso metabolico, pertanto, nei pazienti insulinotrattati è indispensabile ricercare un giusto compromesso tra il miglior valore di emoglobina glicata e il minor rischio di eventi ipoglicemici, essendo questi ultimi in grado di determinare non solo un peggioramento della qualità della vita, ma anche un incremento degli eventi cardiovascolari. Nei pazienti diabetici tipo 2 insulinotrattati, il timore degli eventi ipoglicemici rappresenta spesso la ragione della rinuncia al perseguimento di un controllo metabolico ottimale.^{3,4,5,6} D'altro canto, nel trattamento del diabete tipo 2 gli agonisti del GLP1 (GLP1ra) hanno dimostrato un'efficacia ipoglicemizzante paragonabile a quella delle vecchie sulfaniluree, a fronte di una notevole riduzione del rischio ipoglicemico, per cui la loro associazione con un analogo dell'insulina basale rappresenta una valida alternativa allo schema di trattamento basal-bolus, con l'aggiunta di innegabile vantaggi sul versante del peso.^{7,8,9} Lo studio clinico randomizzato DUAL V ha dimostrato come outcome primario la non inferiorità nelle variazioni di HbA1c dell'impiego di degludec/liraglutide a rapporto fisso (IDegLira) rispetto a glargine e metformina in pazienti diabetici tipo 2, mentre outcome secondari erano rappresentati dalla superiorità nel calo della HbA1c (-0,59%; $p < 0,001$), dal calo ponderale (-3,2 kg; $p < 0,001$) e dal tasso di eventi ipoglicemici confermati (0,43; $p < 0,001$), tutti a favore di IDegLira.¹⁰ Dal momento che i costi della gestione della malattia diabetica rappresentano un problema per il SSN, tali vantaggi devono essere accuratamente pesati in un'ottica di costo-efficacia. Da questo punto di vista

uno studio come il DUAL V presenta alcune criticità a livello di quantificazione degli outcomes, data la difficoltà di monetizzare il vantaggio in termini di emoglobina glicata e potendo valutare il delta sul peso solo in termini di qualità di vita. Per meglio cogliere la valorizzazione economica del prodotto partendo dall'analisi dei soli costi sanitari diretti, in un nostro precedente lavoro risalente al 2018 era stato adottato lo studio DUAL VII.¹¹ Quest'ultimo consiste in un trial randomizzato treat-to target che ha dimostrato come l'associazione fissa IDegLira più metformina non sia inferiore alla titolazione continua in basal-bolus di insulina glargine (in monosomministrazione) e aspart (\leq a quattro somministrazioni/die) (IGlar+ IAsp) più metformina, in pazienti diabetici tipo 2 non a target con precedente trattamento con glargine e metformina.¹² Lo studio ha coinvolto 506 pazienti randomizzati in due gruppi di 252 e 254 soggetti, reclutati in 12 Paesi per una durata di 26 settimane. L'outcome primario consisteva, anche in questo caso, nella non inferiorità nelle variazioni di HbA1c dal baseline alla fine della titolazione, mentre outcomes secondari erano rappresentati dal numero di eventi ipoglicemici severi o sintomatici e confermati e dalle variazioni di peso a fine trattamento rispetto al reclutamento. I valori medi di glicata sono passati dall'8,2% del reclutamento al 6,7% di fine studio in entrambi i bracci, confermando la non inferiorità di IDegLira versus basal-bolus (66,0% vs 67,0% per $< 7\%$; 49,6% vs 44,6% per $< 6,5\%$, rispettivamente). La dose finale media di insulina è stata minore per IDegLira (40,4 U/die) rispetto alla terapia basal-bolus (84,1 U/die), così anche il tasso globale di eventi ipoglicemici per paziente/anno (1,07 vs 8,17; $p < 0,0001$), corrispondente ad una riduzione dell'89%, che sale al 92% per i soli episodi notturni (0,13 vs 1,66; $p < 0,0001$). Per quanto riguarda il delta di peso, anche esso è risultato a favore di IDegLira (-0,92 vs +2,64 kg; $p < 0,0001$), inoltre sono risultati favorevoli a IDegLira anche gli scores sulla qualità della vita (SF-36 e TRIM-D). Infine, un numero maggiore di pazienti nel braccio IDegLira ha raggiunto l'endpoint composito triplo, costituito da HbA1c $< 7\%$ senza episodi glicemici confermati nelle ultime 12 settimane e assenza di incremento ponderale (38,2% vs 6,4%).

Pertanto, in quanto il trattamento con IDegLira rispetto allo schema basal-bolus è risultato in grado di generare meno episodi ipoglicemici a parità di compenso glicemico raggiunto e un minor consumo di materiale per automonitoraggio, in conseguenza della mono-somministrazione, nello studio sopra citato è stato dimostrato come, in termini di costi sanitari diretti, nonostante un maggior onere (434 €/paz/anno) a sfavore di IDegLira in corrispondenza della titolazione massima dello studio (40,4 U/die), i due trattamenti risultassero isocosto a partire da 26,7 U/die e ci fosse un guadagno di 215 €/paz/anno al dosaggio di 20,2 U/die, valore prossimo al dosaggio medio insulinico impiegato in Italia.¹¹

La recente ricontrattazione della scontistica concordata per IDegLira con l'ente regolatore (AIFA), in occasione della revisione della prescrivibilità dei farmaci antidiabetici (Nota 100),¹³ ha indotto a riconsiderare l'impianto di calcolo del modello precedentemente sviluppato, consentendo inoltre di inserire nel computo anche il beneficio dimostrato da liraglutide sugli eventi cardiovascolari, i costi sociali indiretti e, non ultima, una quantificazione del beneficio sul peso, il tutto estendendo l'analisi dei dosaggi di IDegLira fino a 50 UI/die, corrispondenti alla posologia massima.

MATERIALI E METODI

Con l'obiettivo di stimare le conseguenze economiche connesse all'impiego della combinazione insulina degludec/liraglutide versus basal-bolus nel paziente diabetico, è stata condotta un'analisi farmacoeconomica con l'ausilio di un supporto analitico sviluppato in MS Excel® e nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).¹⁴ La prospettiva adottata per il caso base è stata quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, per cui sono stati considerati per lo scenario base dell'analisi i soli costi diretti sanitari. Con l'obiettivo di estendere la prospettiva alla società, è stato previsto lo sviluppo di uno scenario alternativo con inclusione dei costi indiretti associati agli eventi ipoglicemici e all'infarto mio-

cardico acuto. L'analisi è stata condotta adottando quale studio clinico di riferimento il trial randomizzato di fase 3b DUAL VII.¹² Tale studio treat-to-target ha confrontato l'associazione fissa IDegLira (100 U/mL + 3,6 mg/mL) rispetto allo schema basal-bolus con gli analoghi dell'insulina Glargine e Aspart. (IGlar U100 e IAsp ≤ 4 /die.) Nello studio entrambi gli schemi erano sottoposti a graduale aggiustamento del dosaggio fino a un target di HbA1c <7% per un periodo di 26 settimane. La metformina era presente in entrambi i bracci, pertanto non è stata considerata nell'analisi dei costi differenziali.

L'analisi farmacoeconomica condotta si propone di identificare, misurare e valutare i costi e le relative conseguenze in termini di benefici ed esiti delle opzioni terapeutiche a confronto, rappresentando uno strumento per definire il valore di IDegLira in termini di costo-opportunità nella prospettiva del SSN e della società. L'analisi ha previsto la stima della differenza di costo fra le alternative terapeutiche in studio e l'inserimento di valori di utilità associati all'impatto delle terapie sulla frequenza di accadimento di eventi ipoglicemici severi, di infarto del miocardio e sulla variazione di peso corporeo, consentendo il calcolo di un rapporto di costo efficacia incrementale (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER). In aggiunta all'analisi di costo-utilità, è stata condotta un'analisi di regressione per valutare la correlazione fra variazione del dosaggio e impatto sui costi. Nello specifico, è stata analizzata la correlazione fra variazione del dosaggio, da un minimo di 20 UI a un massimo di 50 UI per IDegLira, e costi totali associati ai due trattamenti a confronto. La variazione del dosaggio è stata applicata parallelamente e in modo proporzionale anche al braccio basal-bolus.

L'analisi è stata sviluppata considerando quale scenario base, il caso più conservativo possibile: adottando per il costo di acquisto dei farmaci il prezzo ex-factory al netto delle riduzioni obbligatorie di legge, il dosaggio massimo per IDegLira pari a 50 UI e, in conformità alla prospettiva SSN, i soli costi diretti sanitari. Al fine di estendere la prospettiva alla società, per lo scenario alternativo, sono stati calcolati i risultati ottenibi-

li includendo i costi indiretti. Infine, data la presenza di sconti obbligatori SSN confidenziali per i prodotti in studio e la recente ricontrattazione della scontistica applicata all'associazione IDegLira, a seguito della revisione dei criteri di prescrivibilità e rimborsabilità dei farmaci antidiabetici inclusi nella Nota 100, è stato calcolato l'impatto di scenari di simulazione con prezzo scontato dei farmaci, assumendo un pari livello di sconto confidenziale per i prodotti a confronto e tre possibili ipotesi di sconto (24%, 36% e 48%). Le tre ipotesi di sconto sul prezzo di acquisto dei trattamenti sono inoltre state applicate a diversi dosaggi, al fine di testare la robustezza dell'analisi e cogliere l'impatto della variazione dei parametri impostati per il caso base, al fine di riflettere le possibili situazioni rilevabili nella pratica clinica.

STRUTTURA DEL MODELLO

Il modello ha confrontato i costi delle opzioni terapeutiche descritte nello studio DUAL VII. L'analisi ha incluso i costi di gestione della terapia e dei relativi effetti, non sono stati considerati i costi invariati all'interno dei due gruppi, come i costi della terapia base con metformina e i costi ambulatoriali.

Per valutare i costi diretti e indiretti sono state considerate le seguenti voci di costo:

- » costo di acquisto del farmaco;
- » costo ago per somministrazione di insulina sottocute;
- » costo per il monitoraggio glicemico;
- » costi relativi al consumo di altri farmaci (antipertensivi);
- » costi diretti e indiretti relativi a eventi ipoglicemici;
- » costi diretti e indiretti relativi ad infarto miocardico acuto.

Il modello è stato sviluppato facendo riferimento al SSN italiano, con inclusione dei soli costi diretti per lo scenario base, i dati sono stati inseriti facendo riferimento alla letteratura scientifica, utilizzando fonti italiane, quando disponibili, e facendo riferimento a dati

riconosciuti a livello internazionale quando non è stato possibile reperire il dato nazionale.

I costi annuali dei trattamenti nello scenario base sono stati calcolati in considerazione del dosaggio massimo di IDegLira e basal-bolus (50 U vs 104,1 U), partendo dal valore medio riportato al termine dello studio DUAL VII (rapporto 1:2, 40,4 U vs 84,1 U). In quanto tali dosaggi risultano superiori al dosaggio medio comunemente utilizzato in Italia secondo l'opinione degli esperti, e al di sopra del dosaggio medio di insulina basale utilizzato in aggiunta alle terapie orali esistenti secondo la pratica clinica,¹⁵ mantenendo il rapporto 1:2 fra dose IDegLira/basal-bolus, è stata sviluppata un'analisi di regressione valutante l'impatto della riduzione della dose sui costi, con l'obiettivo di riflettere uno scenario più simile a quello della pratica clinica in Italia. Il risultato in termini di costi differenziali fra le terapie è stato rapportato al differenziale fra valori di utilità, adottando come elementi di misura per le utilità l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti determinato da eventi ipoglicemici severi, infarto miocardico e variazione di peso.

È stata quindi calcolata la correlazione tra riduzione della dose e costi rispetto allo scenario base, ricavando i valori di rapporto incrementale di costo-utilità per i vari dosaggi, testando la variabilità dei risultati in termini di ICER al variare del dosaggio. Lo stesso metodo è stato applicato allo scenario alternativo includente i costi indiretti. Infine, con l'obiettivo di valutare l'impatto di costi di acquisto dei farmaci più vicini a quelli reali, rispetto allo scenario base sono stati valutati scenari di simulazioni con ipotesi di sconto confidenziale variabile, rispettivamente del 24%, 36% e 48%.

Costo dei farmaci

Per ricavare i costi totali annui dei trattamenti farmacologici, per ciascuna alternativa terapeutica sono stati considerati i dati riferiti al contenuto di ogni confezione, al dosaggio e alla posologia, tratti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), ed è stato adottato (per lo scenario base) il prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge.¹⁶ Sulla base di queste informazioni è stato calcolato il costo diretto annuo per pa-

ziente di ciascun trattamento, utilizzando per lo scenario base il dosaggio massimo di IDegLira, pari a 50 UI, e per le simulazioni le riduzioni del dosaggio sino ad un minimo di 20 UI. I costi della combinazione IDegLira sono stati confrontati con la terapia basal-bolus (IGlargine + IAspart). Per il trattamento in basal-bolus è stata adottata una proporzione fissa del 50% tra le due tipologie di insulina, non molto distante dai dati real-world.¹⁷ I dati adottati per calcolare i costi del trattamento farmacologico sono riportati in Tabella 1. In Tabella 2 sono riportati i principali valori di UI adottati nell'analisi; rispetto al dosaggio medio riportato nello studio DUAL VII, è stato scelto di considerare scenari multipli di simulazione a partire da un dosaggio massimo di 50 UI, considerato quale caso base. Per gli scenari di simulazione valutanti l'impatto di prezzi scontati frutto di negoziazione sono stati applicati al prezzo ex-factory da GU variazioni percentuali variabili (24%, 36% e 48%).

Costo degli aghi per la somministrazione e costo per l'automonitoraggio glicemico

Oltre al costo di acquisto del farmaco, sono stati considerati i costi relativi all'impiego dell'ago per la somministrazione di insulina (siringa per penna preriempita per iniezione sottocute) e all'automonitoraggio glicemico. Il costo dell'ago è stato calcolato in base alla frequenza di somministrazione e al costo unitario del dispositivo. Il

costo dell'ago differisce nel nostro Paese da regione a regione, abbiamo considerato il prezzo unitario dell'ago aggiudicato in Regione Liguria (0,0280 €),¹⁸ scelto come benchmark. Il numero totale di aghi impiegati al giorno è stato ipotizzato sia uguale al numero delle somministrazioni giornaliere.

Per calcolare il costo dell'automonitoraggio glicemico è stato considerato il numero di test raccomandati secondo le linee guida della società scientifica nazionale (AMD-SID)¹⁷ e il costo unitario di strisce e lancette. È stato considerato un test al giorno per i pazienti trattati con IDegLira e trenta test alla settimana (uno per ogni somministrazione di insulina più due alla settimana a disposizione per la gestione degli eventi ipoglicemici) per i pazienti trattati con lo schema basal-bolus.¹⁷ Il costo per test è stato derivato dalla somma dei costi unitari per striscia e lancetta pungidito. Come per l'ago, il costo unitario di questi dispositivi varia nel nostro Paese. Nel modello sono stati inseriti i prezzi unitari riferiti alla Regione Liguria, corrispondenti a 0,007 € e 0,133 €, rispettivamente, per pungidito e striscia.¹⁹ Sebbene i prezzi unitari aggiudicati nelle ultime gare pubbliche risultino in diminuzione, le nuove tecnologie in ambito di monitoraggio glicemico per i pazienti, corrispondenti ai dispositivi portatili di monitoraggio flash/continuo, si stanno diffondendo, comportando nel tempo un probabile au-

TABELLA 1

Costi del trattamento farmacologico: costo del farmaco

Trattamenti	Contenuto confezione	Dose per unità	UI per confezione	Prezzo ex-factory	Prezzo ex-factory per UI
IDegLira (Xultophy®)	5 penne 3 ml	300 UI	1500	213,54 €	0,14 €
Glargine (Abasaglar®)	5 penne 3 ml	300 UI	1500	36,77 €	0,02 €
Aspart (Novorapid®)	5 penne 3 ml	300 UI	1500	24,11 €	0,02 €

TABELLA 2

Dosaggi di UI adottati nell'analisi: caso base e simulazioni

Trattamenti	UI/die media DUAL VII	Caso base 50 UI/die	Simulazione 45 UI/die	Simulazione 40 UI/die	Simulazione 35 UI/die	Simulazione 30 UI/die	Simulazione 25 UI/die	Simulazione 20 UI/die
IDegLira (Xultophy®)	40,4	50,0	45,0	40,0	35,0	30,0	25,0	20,0
Glargine (Abasaglar®)	40,0	49,5	44,6	39,6	34,7	29,7	24,8	19,8
Aspart (Novorapid®)	14,7	18,2	16,4	14,6	12,7	10,9	9,1	7,3
Glargine + Aspart	84,1	104,1	93,7	83,3	72,9	62,5	52,0	41,6

mento per questa voce di costo. All'interno del modello è stato assunto che il 10% dei pazienti in trattamento con schema basal-bolus adottò il monitoraggio flash. Per questa percentuale di pazienti è stato considerato il costo diretto annuo per lo strumento, adottando il prezzo unitario da esito gara di acquisto per la regione Liguria pari a 35 € per l'apposito sensore e un consumo annuo di 26 sensori.²⁰ I dati di input relativi alla frequenza di impiego e al costo dei dispositivi per la somministrazione e il monitoraggio sono riportati in Tabella 3.

Eventi ipoglicemici: frequenza e costi

Per stimare i costi connessi all'ipoglicemia è stato considerato il rapporto tra i due gruppi di trattamento rilevato nello studio DUAL VII in termini di frequenza di eventi ipoglicemici totali (riduzione dell'89% degli eventi [rate ratio stimato 0,11 95% CI 0,08, 0,17], $P < 0,00001$).¹² Tale valore è stato applicato all'incidenza di eventi ipoglicemici riportati nella letteratura internazionale per i pazienti con diabete di tipo 2.^{21, 22} È stato scelto di non adottare il valore di incidenza direttamente ricavato dallo studio, in quanto il disegno treat-to-target con up-titration potrebbe determinare un aumento degli eventi ipoglicemici. Nell'analisi sono stati valorizzati solo gli eventi ipoglicemici moderati o gravi, escludendo quelli lievi per il loro impatto trascurabile sui costi e la mancanza di dati di tale tipo forniti dallo studio di riferimento.

Per quanto concerne i costi, per l'ipoglicemia severa è stato considerato il costo diretto medio riportato in uno studio italiano,²³ mentre per la valorizzazione dell'ipoglicemia moderata e dei costi indiretti, in assenza di dati italiani, è stato adottato uno studio svedese riportante

dati al riguardo.²² I costi per paziente/anno sono stati quindi calcolati combinando il costo medio per evento con l'incidenza degli eventi correlati a ciascuna terapia. I dati sui tassi e sui costi degli eventi ipoglicemici sono riportati in Tabella 4.

Costi e guadagni relativi al consumo di altri farmaci

Liraglutide riduce la pressione arteriosa sistolica nei pazienti con diabete di tipo 2, compresi quelli che ricevono farmaci antipertensivi concomitanti. Tale riduzione è risultata mediamente di 2,7/2,9 mmHg, per dosaggi di farmaco rispettivamente di 1,2 e 1,8 mg e statisticamente significativa. Tale effetto è stato evidenziato entro 2 settimane di trattamento e mantenuto fino a 26 settimane.²⁴ Per quantificare economicamente questo beneficio è stato deciso di applicare il costo medio di un farmaco equivalente antipertensivo alla popolazione diabetica italiana affetta da ipertensione (58,6%), ricavata dalle stime riportate negli annali AMD.²⁵ È stato così calcolato il risparmio annuo per paziente in termini di terapia antipertensiva.

Effetto su infarto miocardico: tassi e costi

I dati riguardanti l'effetto della terapia ipoglicemizzante sul rischio cardiovascolare sono stati tratti dallo studio LEADER.²⁶ Per liraglutide è stato considerato il dato statisticamente significativo riferito all'infarto miocardico (Hazard Ratio pari a 0,86 (0,73–1,00) P value=0,046), in considerazione di una dose e follow-up mediano rispettivamente di 1,78 mg e 3,8 anni. Tale beneficio cardiovascolare è stato associato alla dose massima di IDegLira (50 UI/1,8 mg). Sulla base di tale valore è stata condotta un'analisi di regressione, volta a valutare il do-

TABELLA 3

Costi per il monitoraggio glicemico

Frequenza e costo unitario dispositivi	Ago per penna sottocute	Pungidito	Striscia reattiva	Free Style Libre (sensore)*
Costo unitario	0,028 €	0,007 €	0,133 €	35 €
Frequenza di impiego	Unità die	Controlli settimanali	Unità annue	
IDegLira (Xultophy®)	1	7	0	
Glargine (Abasaglar®)	1	7	26	
Aspart (Novorapid®)	3	23		

* Assunzione di impiego nel 10% del campione in trattamento con basal-bolus.

TABELLA 4

Eventi ipoglicemici: frequenze e costi

Trattamenti	Ipoglicemie moderate	Ipoglicemie severe
IDegLir (Xultophy®)	3,63%	1,30%
Glargine (Abasaglar®)	16,50%	5,90%
Aspart (Novorapid®)	16,50%	5,90%
Costi per evento		
Diretti	334,70 €	1.911,00 €
Indiretti	45,30 €	1.110,60 €

saggio sino a cui può essere osservato il beneficio cardiovascolare e i relativi risparmi. Per quanto concerne i costi, il costo diretto annuo per l'infarto miocardico è stato tratto da fonti di letteratura riferite al contesto assistenziale italiano,²⁷ mentre per la valorizzazione del costo indiretto associato all'evento, in assenza di dati puntuali per l'Italia, è stato assunto corrisponda al 50% del costo diretto, dato in linea con la letteratura.²⁸

I dati di frequenza di accadimento e di costo adottati nel modello sono riportati in Tabella 5.

Utilità

Il presente studio, oltre a stimare l'impatto economico differenziale fra i trattamenti a confronto, si è proposto di fornire una valutazione della costo-utilità, estendendo la valutazione anche all'impatto differenziale sulla qualità di vita dei pazienti.

In particolare, sono stati presi in considerazione: gli effetti generati da eventi ipoglicemici severi, infarto miocardico e variazione di peso. I dati di utilità sono stati tratti da letteratura.^{29,30,31} Nello specifico, i dati di disutilità rintracciati per l'evento ipoglicemico severo e l'infarto miocardico sono stati applicati ai tassi di accadimento di tali eventi nei due gruppi.^{29,30} Per quanto concerne gli effetti sul peso, è stato calcolato il valore di utilità associato a 1 kg di variazione sulla base di dati di letteratura riportanti i valori di utilità per 2 kg di incremento ponderale e 2 kg di perdita di peso.³¹ Il valore ricavato è stato applicato alle variazioni segnalate nello studio DUAL VII rispettivamente per IDegLira e ba-

TABELLA 5

Frequenza di accadimento e costi associato ad infarto miocardico

Trattamenti	Infarto miocardico
IDegLira (Xultophy®)*	1,66%
Glargine (Abasaglar®)	1,92%
Aspart (Novorapid®)	1,92%
Costi per evento	
Diretti	14.871 €
Indiretti	7.436 €

* Valido per scenario base con dosaggio massimo IDegLira 50 UI/1,8 mg.

sal-bolus (-0,9 vs +2,6, differenza stimata trattamento (ETD) -3.6 kg [95% CI -4.2, 2.9], P,0.0001).¹² In Tabella 6 sono riportati i valori di utilità adottati per l'analisi.

Analisi di sensibilità

Al fine di testare la robustezza dell'analisi, è stata effettuata un'analisi di sensitività unidirezionale che ha previsto la variazione di parametri input base per il modello. Nel dettaglio, rispetto allo scenario base, è stato testato l'impatto dell'inserimento dei costi indiretti, dell'assenza di valorizzazione del sistema di monitoraggio flash, dell'adozione di sconti crescenti sul prezzo di acquisto del farmaco rispetto al costo ex-factory da GU, rispettivamente del 24%, 36% e 48%. Infine, è stato valutato l'impatto della contemporanea riduzione del prezzo di acquisto e del dosaggio da un massimo di 50 UI (caso base) a un minimo di 20 UI. Questa simulazione è stata condotta per i tre tassi di sconto assunti per l'analisi e applicata sia allo scenario a soli costi diretti che allo scenario inclusivo dei costi indiretti.

RISULTATI

La presente analisi farmacoeconomica ha consentito di calcolare il costo annuo totale per paziente con T2DM per i due bracci di trattamento con combinazione IDegLira e schema basal-bolus.

Il caso base riporta l'inclusione dei soli costi diretti, il costo totale diretto annuo per paziente è stato ottenuto sommando il costo annuo di acquisto del farmaco, degli aghi per la somministrazione, dell'automonitorag-

TABELLA 6

Dati di utilità

Utilità	IDegLira	IGla + IAsp
Variazione peso	0,009	-0,026
Evento ipoglicemico severo	-0,001	-0,006
Infarto miocardico	-0,0008	-0,0009

gio glicemico, dell'effetto sul consumo di altri farmaci e della gestione degli eventi ipoglicemici e dell'infarto miocardico, quali complicanze della patologia. Il costo diretto annuo totale per il trattamento con IDegLira è risultato pari a 2.895,75 €, mentre quello con lo schema basal-bolus di 1.999,48 €. In Tabella 7 sono indicate le singole voci di costo che compongono il costo diretto annuo totale per paziente per i due trattamenti a confronto.

Il costo totale annuo di IDegLira è risultato superiore di 896,27 €, rispetto allo schema basal-bolus (2.895,75 € vs 1.999,48 €). Tuttavia, scorporando il costo finale nelle singole voci, è possibile notare che il costo elevato della combinazione IDegLira è determinato principalmente dal costo di acquisto del prodotto, oltre tre volte superiore a quello dello schema insulinico basal-bolus. Analizzando le singole voci di costo, per tutte, ad esclusione del prezzo di acquisto, sono osservabili costi diretti inferiori per la combinazione IDegLira.

Il differenziale in termini di costo diretto (896,27 €) fra i prodotti è stato diviso per il differenziale in termini di utilità (0,042), esitando in un valore di ICER pari a 21.564 €, valore all'interno della soglia di accettabilità.³²

Partendo dal caso base, sviluppato per il dosaggio massimo per IDegLira (50 UI) e mantenendo fisso il prezzo

di acquisto dei prodotti e le altre variabili, ad eccezione delle UI die, è stata sviluppata un'analisi di regressione volta a individuare la correlazione fra variazione di dosaggio e costo diretto totale annuo.

In Figura 1 è indicata tale correlazione, facendo riferimento ad una variazione del dosaggio da un minimo di 20 UI a un massimo di 50 UI e al relativo effetto sul rapporto di costo-utilità.

Come osservabile in Figura 1 in corrispondenza di dosaggi sino a circa 25 UI il trattamento con IDegLira risulta dominante rispetto al confronto con schema insulinico basal-bolus, per poi divenire costo-efficace sino al massimo dosaggio.

La stessa analisi è stata condotta per lo scenario di simulazione inclusivo dei costi indiretti. In Figura 2 sono riportati gli esiti di questa seconda analisi. In corrispondenza del dosaggio massimo (50 UI) la differenza in termini di costo totale annuo rispetto allo schema basal-bolus in questo scenario si riduce a 603,92 €, esitando in un ICER pari a 14.530 €. L'inclusione dei costi indiretti consente di mantenere dominante il rapporto di costo-utilità a favore di IDegLira sino a un dosaggio di circa 30 UI.

In considerazione dell'impatto del dosaggio di IDegLira sui benefici cardiovascolari, è stata valutata anche la correlazione fra dosaggio di prodotto e impatto sui costi. Nelle Figure 3 e 4 è riportato questo dato, rispettivamente per lo scenario base a soli costi diretti e per lo scenario a costi totali, diretti più indiretti, con indicazione per i due scenari dell'impatto sui costi (Figura 3A, 4A) e sull'ICER (Figura 3B, 4B).

TABELLA 7

Costi diretti totali annui per paziente

Trattamenti	Costo terapia	Costo somministrazione	Costo monitoraggio	Costo antipertensivi	Costo ipoglicemie	Costo Infarto	Costo totale annuo
IDegLira (Xultophy®)	2.599,86 €	10,23 €	50,96 €	-48,80 €	36,95 €	246,55 €	2.895,75 €
Glargine (Abasaglar®)	443,22 €	10,23 €	45,86 €	0,00 €	167,97 €	285,68 €	952,96 €
Aspart (Novorapid®)	320,49 €	30,68 €	150,70 €	0,00 €	167,97 €	285,68 €	955,52 €
Glargine + Aspart	763,70 €	40,91 €	287,56 €	0,00 €	335,95 €	571,36 €	1.999,48 €

FIGURA 1

Correlazione fra variazione di dosaggio e costo diretto totale annuo: effetti sul rapporto di costo-utilità

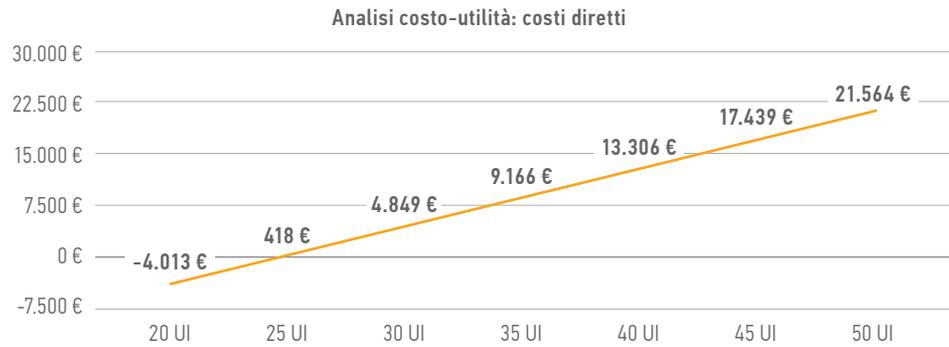


FIGURA 2

Correlazione fra variazione di dosaggio e costo totale annuo: effetti sul rapporto di costo-utilità

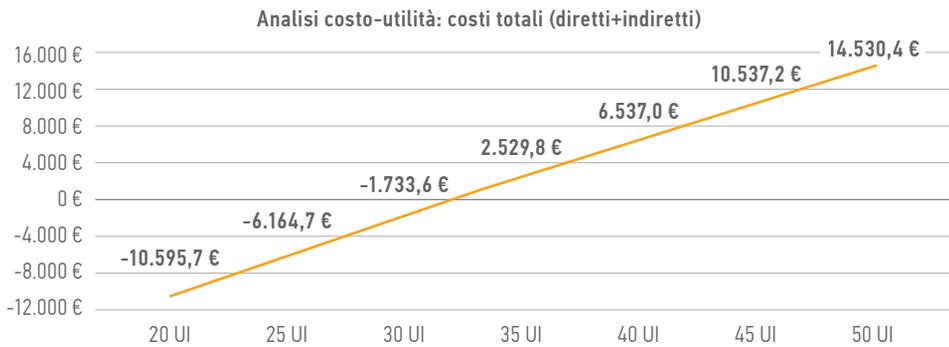


FIGURA 3

Correlazione fra dosaggio UI e costi diretti totali annui: dettaglio impatto cardiovascolare

Figura 3A Dettaglio relativo all'impatto cardiovascolare sui costi diretti totali annui per paziente

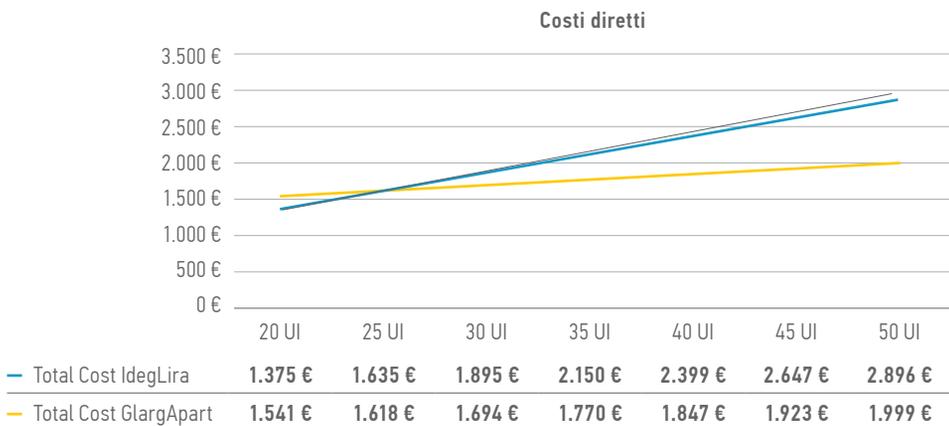


Figura 3B Dettaglio relativo all'impatto cardiovascolare sui risultati di analisi di costo-utilità

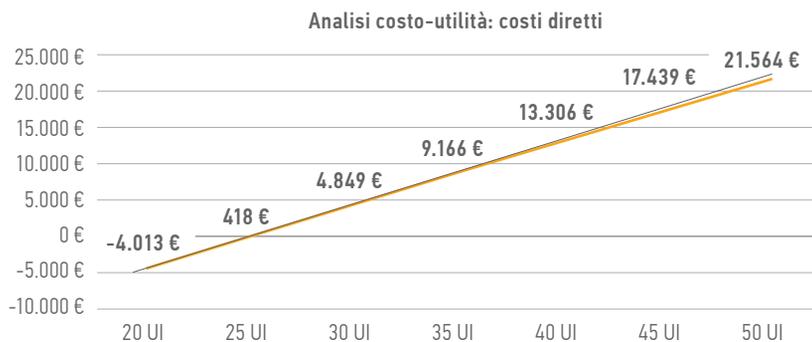


FIGURA 4

Correlazione fra dosaggio UI e costi totali: dettaglio su impatto cardiovascolare

Figura 4A Dettaglio relativo all'impatto cardiovascolare sui costi totali annui per paziente

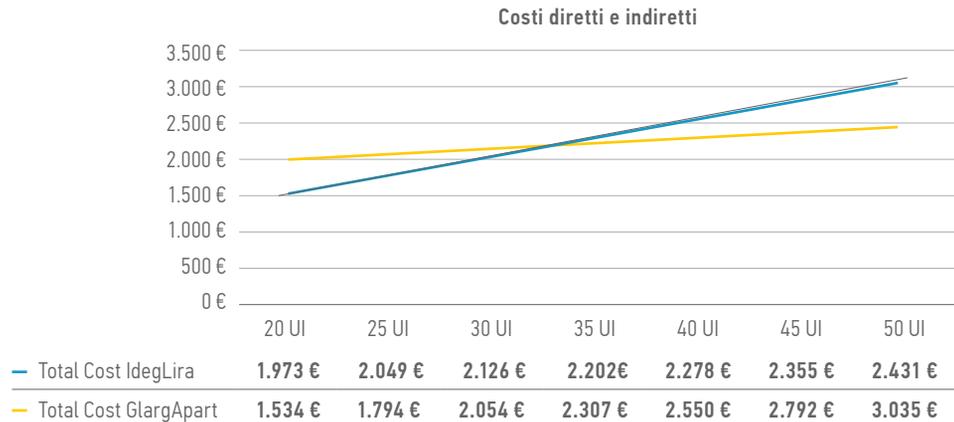
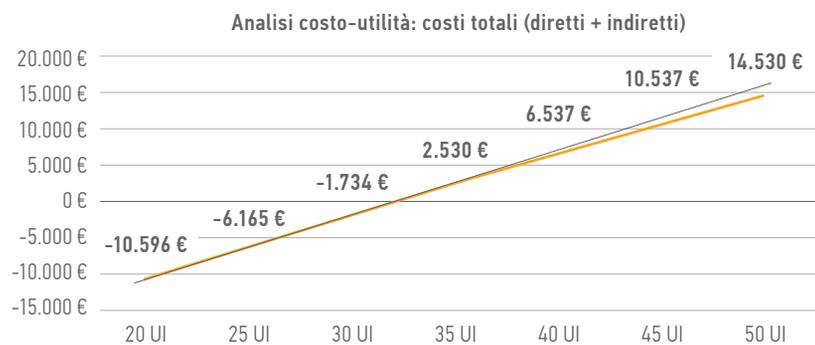


Figura 4B Dettaglio relativo all'impatto cardiovascolare sui risultati di analisi di costo-utilità



Come osservabile in Figura 3 e 4 il beneficio economico, pur essendo marginale rispetto alla dinamica dei costi globali, è tanto più evidente quanto maggiore è il dosaggio finale. I benefici clinici a livello cardiovascolare, corrispondenti nello specifico alla riduzione del rischio di infarto miocardico, sono stati tratti dallo studio LEADER, in cui è stata considerata una titolazione di liraglutide pari al dosaggio massimo di 1.8 mg. Questo aspetto è stato considerato nella nostra analisi, il beneficio cardiovascolare è stato infatti distribuito in modo proporzionale sui dosaggi inferiori, ipotizzando sia nullo al di sotto delle 33 UI di IdegLira (1,2 mg liraglutide).

Al fine di testare l'impatto della variazione del prezzo di acquisto dei farmaci e di definire scenari il più possibili vicini a quelli di impiego reale per costo e dosaggio, sono state condotte analisi di sensibilità, creando simulazioni con prezzi di acquisto ex-factory da GU scontati rispettivamente del 24%, 36% e 48% applicati a dosaggi

variabili da un massimo di 50 UI a un minimo di 20 UI. Tali variazioni sono state considerate sia per lo scenario a costi diretti che per lo scenario inclusivo dei costi indiretti. I risultati di tali simulazioni sono presentati in Tabella 8. In Tabella è possibile osservare anche l'impatto dell'inclusione dei costi indiretti rispetto allo scenario base e del monitoraggio flash.

Come è possibile osservare in Tabella 8, prendendo in considerazione lo scenario a soli costi diretti, l'applicazione degli sconti 24% e 36% ai prezzi ex-factory da GU rende l'analisi dominante sino a 30 UI, mentre nel caso di un'applicazione del 48% di sconto sino a 40 UI, con un aggravio di spesa annuo minimo (43 €) in corrispondenza delle 50 UI massime. Per quanto concerne lo scenario di simulazione includente i costi indiretti, il rapporto di dominanza rilevato per IdegLira si manifesta per tutti i livelli di sconto e dosaggio, ad eccezione dello scenario con prezzo ex-factory scontato del 24%

TABELLA 8

Risultati analisi sensibilità:
effetti della variazione di
costo di acquisto e dosaggio

Scenari	IDegLira	IGla + IAsp	Δ	ACU
Costi diretti				
Costi indiretti no; 50 UI	2.895,75 €	1.999,48 €	896,27 €	21.564 €
Free Style 0%; 50 UI	2.895,75 €	1.930,32 €	965,43 €	23.228 €
Costi indiretti				
Costi indiretti si; 50 UI	3.035,08 €	2.431,16 €	603,92 €	14.530 €
Free Style 0%; 50 UI	3.035,08 €	2.362,00 €	673,08 €	16.194 €
Costi diretti				
Sconto 24%; 50 UI	2.375,78 €	1.878,89 €	496,88 €	11.955 €
Sconto 24%; 40 UI	1.982,82 €	1.750,27 €	232,55 €	5.605 €
Sconto 24%; 30 UI	1.582,95 €	1.621,65 €	-38,69 €	Dominante
Sconto 24%; 20 UI	1.166,98 €	1.493,02 €	-326,05 €	Dominante
Sconto 36%; 50 UI	2.047,37 €	1.777,35 €	270,02 €	6.497 €
Sconto 36%; 40 UI	1.720,10 €	1.669,04 €	51,06 €	1.231 €
Sconto 36%; 30 UI	1.385,91 €	1.560,72 €	-174,81 €	Dominante
Sconto 36%; 20 UI	1.035,62 €	1.452,41 €	-416,79 €	Dominante
Sconto 48%; 50 UI	1.718,97 €	1.675,80 €	43,16 €	1.039 €
Sconto 48%; 40 UI	1.457,37 €	1.587,80 €	-130,43 €	Dominante
Sconto 48%; 30 UI	1.188,87 €	1.499,79 €	-310,92 €	Dominante
Sconto 48%; 20 UI	904,25 €	1.411,79 €	-507,53 €	Dominante
Costi indiretti				
Sconto 24%; 50 UI	2.515,11 €	2.310,57 €	204,53 €	4.921 €
Sconto 24%; 40 UI	2.133,66 €	2.181,95 €	-48,29 €	Dominante
Sconto 24%; 30 UI	1.741,85 €	2.053,33 €	-311,47 €	Dominante
Sconto 24%; 20 UI	1.325,88 €	1.924,70 €	-598,83 €	Dominante
Sconto 36%; 50 UI	2.186,71 €	2.209,03 €	-22,32 €	Dominante
Sconto 36%; 40 UI	1.870,94 €	2.100,71 €	-229,78 €	Dominante
Sconto 36%; 30 UI	1.544,81 €	1.992,40 €	-447,59 €	Dominante
Sconto 36%; 20 UI	1.194,51 €	1.884,09 €	-689,57 €	Dominante
Sconto 48%; 50 UI	1.858,30 €	2.107,48 €	-249,18 €	Dominante
Sconto 48%; 40 UI	1.608,22 €	2.019,48 €	-411,26 €	Dominante
Sconto 48%; 30 UI	1.347,77 €	1.931,47 €	-583,70 €	Dominante
Sconto 48%; 20 UI	1.063,15 €	1.843,47 €	-780,31 €	Dominante

e massimo dosaggio. In definitiva, l'impiego di IDegLira risulta sempre costo-efficace nella prospettiva del SSN, ed ancora più favorevole in caso di estensione della prospettiva alla società con inclusione dei costi indiretti.

In corrispondenza del caso base, in cui sono stati adottati i prezzi ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge e il dosaggio massimo di 50 UI, si evidenzia un aggravio di costo legato all'impiego della combinazione IDegLira, tale aggravio si riduce in considerazione di do-

saggi inferiori, più in linea con la comune pratica clinica, divenendo trascurabile (17,32 €) al dosaggio di 25 UI, esitando in un ICER di 418 € e dominante in corrispondenza del dosaggio 20 UI, Figura 1. Gli scenari di simulazione sopra presentati in Tabella 8 consentono di integrare le simulazioni condotte sul dosaggio in Figura 1 con quelle associate ai costi, evidenziando i benefici di impiego della combinazione rispetto allo schema basal-bolus in situazioni prossime a quelle della pratica clinica.

DISCUSSIONE

Sulla base dei risultati dello studio DUAL VII e dei benefici segnalati per la combinazione IDegLira rispetto alla terapia insulinica con schema basal-bolus, è stato scelto di condurre un'analisi farmaco-economica volta a misurare e confrontare i costi dei due trattamenti con indicazione nei pazienti affetti da T2DM in Italia non controllati con metformina e insulina basale. Lo scenario base generato considerando i soli costi diretti secondo la prospettiva SSN, i prezzi di acquisto ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge e il dosaggio massimo per IDegLira ha mostrato come l'impiego della combinazione generi un aggravio di costo annuo pari a circa 897 € (2.896 € vs 1.999 €), Tabella 7. Tale aggravio è determinato dal maggior costo di acquisto per IDegLira. Per il prodotto in combinazione, infatti, questa voce di costo nello scenario base rappresenta il 90% del costo diretto totale annuo, a fronte di un impatto del 38% sul totale nel caso dello schema basal-bolus. Tuttavia, è di interesse notare come, escludendo dal costo totale il dato relativo al prezzo di acquisto dei prodotti, la combinazione IDegLira risulti economicamente vantaggiosa rispetto al confronto con schema basal-bolus, segnalando una riduzione di spesa per tutte le altre voci di costo prese in considerazione per l'analisi (consumo di aghi per la somministrazione, monitoraggio, gestione di eventi ipoglicemici e di infarto miocardico, consumo di altri farmaci). Sebbene per lo scenario base siano state adottate condizioni conservative, quali il prezzo di acquisto ex-factory al netto delle riduzioni obbligatorie di legge e il massimo dosaggio per IDegLira (50 UI), l'analisi di costo-utilità ha segnalato un ICER favorevole per il prodotto, pari a 21.564 €, valore che scende a 14.530 € con inclusione dei costi indiretti. Data la variabilità dei dosaggi nella pratica clinica, e dosaggi medi insulinici nel nostro Paese inferiori a quelli riportati nello studio DUAL VII, risultano di interesse i risultati dell'analisi di regressione volta a individuare la correlazione fra variazione di dosaggio e costo diretto totale annuo, nonché relativo effetto sul rapporto di costo-utilità. Mantenendo fisso il prezzo di acquisto dei prodotti, i valori di ICER risultano dominanti sino a dosaggi prossimi alle

25 UI con IDegLira rispetto al confronto con schema insulinico basal-bolus.

La stessa analisi condotta per lo scenario di simulazione inclusivo dei costi indiretti ha evidenziato il mantenimento di un beneficio economico a favore di IDegLira sino a un dosaggio di circa 30 UI, per poi risultare costo-efficace sino al massimo dosaggio.

Il presente studio, rispetto alla precedente valutazione economica,¹¹ ha considerato anche il beneficio sulla riduzione del rischio di infarto miocardico ottenibile grazie all'impiego di IDegLira. Nel dettaglio, il beneficio massimo è stato associato al massimo dosaggio di IDegLira e proporzionalmente ridotto sino al dosaggio di 33 UI, tale elemento è stato considerato nella stima dei costi totali.

Infine, applicando un'analisi di sensibilità alle possibili scontistiche impiegate nel contesto della contrattazione di fornitura alle aziende sanitarie, è emerso come la convenienza in termini di costi sanitari diretti si esprima fino a 30 unità in considerazione di uno sconto del 24%, si mantenga sino a 36 unità nel caso di uno sconto del 36% e, sostanzialmente, risulti presente per qualunque dosaggio in considerazione di uno sconto del 48%, reputando trascurabile l'aggravio di costo (43 €) per il massimo dosaggio. Applicando la stessa analisi allo scenario con costi sanitari totali (diretti e indiretti), IDegLira risulta più conveniente dello schema basal-bolus a qualunque dosaggio con scontistica uguale o superiore al 24%, ad eccezione del caso di 50 UI con 24% di sconto dove si evidenzia una eccedenza di 204 €/anno.

La presente analisi, come ogni studio economico basato sullo sviluppo di modelli di simulazione, è soggetta a limitazioni. In primo luogo, in assenza di un pool di dati input specifici provenienti da real-world, sono state adottate alcune ipotesi chiave, al fine di applicare al meglio le informazioni provenienti da studi di letteratura. Laddove non sono stati individuati dati input per l'Italia, sono state prese in considerazione fonti internazionali attendibili. Pertanto, a causa della mancanza di dati italiani relativi all'effetto delle variazioni del peso corporeo sulla qualità della vita correlata alla salute dei pazien-

ti con T2DM, le utilità per gli stati di salute “aumento di 2 kg” e “perdita di 2 kg” adottate nel modello sono state derivate da un studio svedese.³¹ Lo stesso tipo di incertezza è associata alle voci adottate per gli altri dati di utilità, non riferite al contesto italiano. Studi futuri condotti su una popolazione diabetica italiana saranno necessari per fornire ulteriori specifiche evidenze. È una sfida sostanziale identificare dati accurati sui vari input necessari per modellare il percorso e caratteristiche del paziente con diabete. In ogni caso, sono stati adottati i migliori dati disponibili ove possibile e l'incertezza dei risultati è stata testata sviluppando analisi di sensibilità. Tali analisi hanno consentito di valutare l'impatto di varie simulazioni sul prezzo di acquisto e sul dosaggio, nonché l'impatto dell'inclusione dei costi indiretti e di una quota di impiego di monitoraggio flash per il braccio in trattamento con schema basal-bolus. Il presente studio si configura come l'approfondimento di una precedente analisi farmaco-economica condotta dallo stesso gruppo di ricerca, sopra menzionata,¹¹ con l'obiettivo di integrare fra gli elementi di valutazione: il beneficio sulla riduzione del rischio di infarto miocardico riportato in uno studio specifico per liraglutide,²⁶ la valutazione dell'impatto del trattamento sulla qualità di vita, grazie ai benefici apportati in termini di riduzione di eventi ipoglicemici, infarto miocardico e peso, la presenza nella reale pratica clinica di dosaggi e prezzi di acquisto differenti. Sulla base delle nostre conoscenze si tratta del primo studio condotto su tale tema e con la stessa metodologia in Italia e i risultati emersi possono fornire elementi importanti per la valutazione farmaco-economica del prodotto e del relativo profilo

di costo-opportunità nella prospettiva del SSN e della società. La definizione di un profilo di costo-efficacia favorevole per IDegLira rispetto allo schema basal-bolus risulta in linea con quanto evidenziato in letteratura internazionale, sebbene con diversa metodologia e in diversi contesti sanitari.^{33,34,35}

In definitiva, l'analisi rivela come in termini di ICER l'associazione IDegLira risulti sempre costo efficace, indipendentemente dal tasso di sconto; l'analisi di sensibilità ha consentito, inoltre, di testare l'impatto dell'applicazione di sconti sul prezzo di acquisto sul rapporto di costo-efficacia, segnalando come questo diventi dominante fra le 30 e le 40 unità, a prescindere da quale sconto sia applicato considerando solo i costi diretti, e praticamente a qualunque dosaggio includendo gli indiretti.

Dal presente lavoro si evince pertanto che l'impiego di IDegLira in alternativa allo schema basal-bolus anche al dosaggio massimale previsto, non solo non comporta un aggravio di costo significativo per il SSN, ma può altresì determinare risparmi in termini di costo del trattamento, che si estrinsecano sempre nel range di dosaggi comunemente utilizzati nella pratica clinica e a tutti i dosaggi qualora sia considerato il rapporto di costo-efficacia sempre favorevole, generato dai benefici sulla qualità della vita.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata condotta con il supporto economico incondizionato di Novo Nordisk.

BIBLIOGRAFIA

1. Stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito. Legge 16 marzo 1987, n. 115, recante "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito" Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria Ufficio 8. Disponibile al sito: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3229_allegato.pdf
2. Diabete. Aspetti epidemiologici. Disponibile al sito: <https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia>
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 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 Jun; 35(6):1364-79.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
6. Cryer PE. Hypoglycemia is the limiting factor in the management of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15:42-6.
7. Nauck M, Frid A, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year result from the LEAD-2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15:204-12.
8. Anderson SL, Trujillo JM. Basal Insulin Use With GLP-1 Receptor Agonists. *Spectrum Diabetes J. ORG* 2016; 2 9-3:152-60.
9. Rosenstock J Fonseca VA. Advancing Basal Insulin Replacement in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Insulin Glargine Plus Oral Agents: A Comparison of Adding Albiglutide, a Weekly GLP-1 Receptor Agonist, Versus Thrice-Daily Prandial Insulin Lispro. *Diabetes Care* 2014; 37(8):2317-25.
10. Lingway I, Manghi FP. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes the DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315-9:898-907.
11. Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, et al. Cost-minimization analysis of degludec/liraglutide versus glargine/aspart: economic implications of the DUAL VII study outcomes. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018 Jul 26;10:413-421. doi: 10.2147/CEOR.S169045. PMID: 30100746; PMCID: PMC6067612.
12. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018 May;41(5):1009-1016.
13. Nota 100 AIFA aggiornamento del 27/01/2023. Disponibile al sito: <https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1728125/nota-100.pdf>
14. ISPOR Task Force Report. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) – Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in Health*. 2013; 16(2): 231-250.
15. Khunti K, Caputo S, Damci T, et al. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Dec;14(12):1129-36.
16. Tunnel software Pharma Dati. Compendio farmaceutico Farmadati Italia. Ultimo accesso 16 marzo 2023.
17. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID) – Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2016. Disponibile al sito: www.standarditaliani.it.
18. Procedura di gara aperta ex art. 60 D.Lgs. 50/2016 e s.m.i., svolta attraverso la piattaforma telematica SINTEL per la fornitura di aghi e siringhe-3 occorrenti alle AA.SS.LL. della Regione Liguria, Policlinico San Martino, IRCCS Gaslini, E.O. Galliera, Ospedale Evangelico per un periodo di anni 2 (con opzione di proroga

- contrattuale per ulteriori 12 mesi). Lotti n. 17. Numero gara: 7636182. Aggiudicazione.
19. Determina n. 2560 del 28.12.2018. Fornitura di Sistemi per l'automonitoraggio della glicemia e dispositivi correlati per i pazienti diabetici delle AA.SS.LL. della Regione Liguria. Recepimento gara C.R.A. Disponibile al sito: https://www.asl3.liguria.it/components/com_publiccompetitions/includes/download.php?id=11801:determina-n-2560-del-28-12-2018.pdf
 20. Determina n. 215 del 23.04.2021. Procedura aperta ai sensi dell' 60 D.Lgs n. 50/2016 e sm.i., per l'affidamento della fornitura di "Freestyle Libre" per le AA.SS.LL. della Regione Liguria per un periodo di 12 mesi con l'opzione di ulteriori 12 mesi. Lotto Unico. Numero gara: 7702848. Rinnovo contrattuale di 12 mesi ai sensi dell'art 8 della Convenzione. Disponibile al sito: http://www.acquistiliguria.it/index.php?option=com_bandi&view=convenzioni&id_convenzione=1565&Itemid=59&id_gara=391
 21. Leese GP, Wang G, et Al. Frequency of Severe Hypoglycemia Requiring Emergency Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26-4:1176-80.
 22. Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes in Sweden. *Value in Health* 2006; 9-3:193-98.
 23. Veronese G, Marchesini G, et Al. Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycaemia. *Nutr. Met. & CV Dis* 2016; 26:345-51.
 24. Fonseca VA, DeVries JH, et Al. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: Insights from a patient-level pooled analysis of six randomized clinical trials. *J Diabetes Complications*. 2014; 28(3):399-405.
 25. Gruppo Annali AMD. Annali AMD. VIII ed. Valutazione longitudinale 2004-2011 degli indicatori di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 2 nelle regioni italiane. Torino, 2015.
 26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
 27. Lucioni C, Mazzi S, Rossi E, et al. Percorsi terapeutici e costi sanitari di pazienti ricoverati per un evento cardiovascolare in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2016; 3(2): 80-91.
 28. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(13):1610-9.
 29. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006 Aug;22(8):1523-34.
 30. Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health*. 2016 Dec;19(8):1002-1008.
 31. Ridderstråle M, Evans LM, Jensen HH, et al. Estimating the impact of changes in HbA1c, body weight and insulin injection regimen on health related quality-of-life: a time trade off study. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Jan 22; 14:13.
 32. Russo P, Zanuzzi M, Carletto A, Sammarco A, Romano F, Manca A. Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service. *Pharmacoeconomics*. 2023 Jan;41(1):107-117.
 33. Cannon AJ, Bargiota A, Billings L, et al. Evaluation of the Short-Term Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Basal Insulin and Basal-Bolus Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Based on Attainment of Clinically Relevant Treatment Targets. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Feb;26(2):143-153.
 34. Drummond R, Malkin S, Du Preez M, et al. The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Oct;20(10):2371-2378.
 35. Dempsey M, Mocarski M, Langer J, et al. Long-term cost-effectiveness analysis shows that IDegLira is associated with improved outcomes and lower costs compared with insulin glargine U100 plus insulin aspart in the US. *J Med Econ*. 2018 Nov;21(11):1110-1118.



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

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it