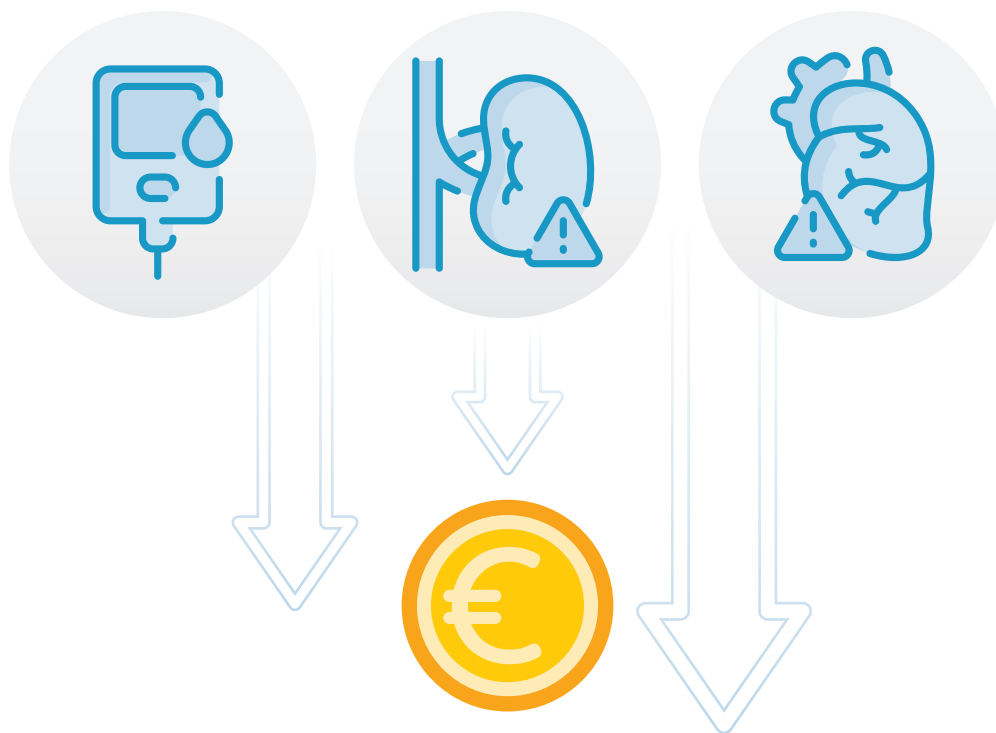
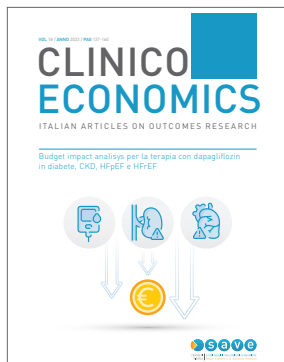


CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Budget impact analysis per la terapia con dapagliflozin
in diabete, CKD, HFpEF e HFrEF





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. 18/2023 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Budget impact analysis per la terapia con dapagliflozin in diabete, CKD, HFpEF e HFrEF

G.M. Bruno^{1,2} | S. Moumene¹ | S. Di Matteo¹ | S. Migliaccio³ | S. Mele³ | L. Bolognese³ | G.L. Colombo^{1,2}

¹ S.A.V.E. Studi Analisi Valutazione Economiche S.r.l., Health Economics & Outcomes Research, Milano, Italia

² Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia, Pavia, Italia

³ Value & Access AstraZeneca

ABSTRACT

BACKGROUND

Le patologie croniche comportano un notevole *burden* economico per il Sistema Sanitario Nazionale Italiano (SSN). Questo studio, di natura farmacoeconomica, si propone di valutare gli impatti finanziari derivanti dall'introduzione di dapagliflozin nel trattamento di tre diverse patologie: diabete mellito, malattia renale cronica (CKD), scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) e scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF). L'introduzione degli SGLT2 ha evidenziato un potenziale significativo nella gestione adeguata di queste patologie e nella prevenzione della rapida progressione e/o delle complicanze. Attraverso un'approfondita analisi dei costi, si esaminano le variazioni di spesa per l'SSN tra uno scenario in cui dapagliflozin non viene utilizzato e uno scenario in cui, invece, è presente.

MATERIALI E METODI

L'approccio metodologico integra dati epidemiologici, proiezioni demografiche, clinica e previsioni di utilizzo del farmaco, analizzando su questa base di input la conseguente spesa sanitaria a breve, medio e lungo termine. L'analisi di tutte le patologie

in un orizzonte temporale di 5 anni permette di apprezzare un significativo risparmio delle risorse sanitarie.

RISULTATI

I risultati mostrano chiaramente le variazioni nei costi in ciascuna delle cronicità considerate, sottolineando le sfide finanziarie che più impattano sull'SSN e come l'introduzione di dapagliflozin faccia mutare questa situazione. Complessivamente, nello scenario che prevede l'introduzione di dapagliflozin, si ottiene, per le indicazioni in esame, un risparmio cumulativo di 1,7%, 1,9% e 2,2% rispettivamente a 1, 3 e 5 anni di osservazione.

DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

Quest'analisi fornisce informazioni cruciali sull'impatto, in termini di budget, della specialità medicinale in esame nel contesto delle patologie sopraelencate. Dai risultati ottenuti è evidente come complessivamente nelle diverse indicazioni per il quale il farmaco è autorizzato, vi sia un risparmio sia nel breve che nel lungo periodo.

KEYWORDS

Diabete, CKD, HFrEF, HFpEF, SGLT2.

INTRODUZIONE

L'invecchiamento demografico della popolazione italiana rappresenta una sfida crescente nel panorama sanitario, dando origine a un complesso scenario di cronicità che comporta un notevole *burden* per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Questo fenomeno è strettamente correlato all'aumento dell'età anagrafica della popolazione e alla concomitante comparsa di comorbidità, che spesso si manifestano in forma di patologie croniche. In particolare, patologie quali il diabete, lo scompenso cardiaco e la malattia renale cronica hanno assunto un ruolo di primo piano nel determinare il *burden* complessivo.

Queste tre patologie, oltre a rappresentare sfide cliniche indipendenti, sono spesso interconnesse, contribuendo a creare un quadro di complessità clinica e gestionale. L'interazione tra diabete, scompenso cardiaco e malattia renale cronica è significativa, poiché le condizioni comorbide si sovrappongono, aumentando il rischio di complicanze e rendendo necessario un approccio terapeutico integrato.

Il *burden* di queste patologie non si limita solo agli aspetti clinici, ma si estende anche agli oneri economici associati alla gestione di queste condizioni croniche. La necessità di strategie terapeutiche efficaci è quindi cruciale per mitigare gli impatti negativi sulla salute della popolazione e sulla sostenibilità economica del sistema sanitario.

In questo contesto, si è assistito recentemente all'introduzione di una nuova classe di farmaci, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Questi farmaci hanno dimostrato efficacia nel trattamento del diabete, dello scompenso cardiaco e della malattia renale cronica, offrendo una prospettiva terapeutica innovativa e promettente. Non solo sono indicati per queste patologie, ma sono stati anche inclusi nei regimi di rimborso, contribuendo a rendere accessibile questa opzione terapeutica agli individui affetti da tali condizioni.

Gli SGLT2 sono una classe di farmaci antidiabetici utilizzati nel trattamento del diabete di tipo 2 o diabete mellito (T2D). Questa classe di farmaci inibisce il riassorbi-

mento del glucosio filtrato nel tubulo prossimale renale per aumentare l'escrezione urinaria di glucosio. Gli inibitori del SGLT2 riducono i livelli di glucosio nel sangue indipendentemente dall'insulina.¹ Pertanto, quando utilizzati insieme all'insulina permettono di migliorare il controllo glicemico senza aumentare il rischio di effetti avversi legati all'ormone.

In questo studio si considera, come terapia diabetica, quella relativa al T2D. Il T2D o diabete mellito è una condizione caratterizzata da una ridotta secrezione di insulina e resistenza periferica all'ormone, che portano all'iperglicemia. I sintomi iniziali includono polidipsia, polifagia, poliuria e problemi visivi. Le complicazioni a lungo termine coinvolgono malattie vascolari, neuropatia periferica, nefropatia e suscettibilità alle infezioni. Il trattamento prevede dieta, esercizio fisico e farmaci ipoglicemizzanti, tra cui insulina, farmaci orali e iniettabili non insulino-mimetici. Un controllo adeguato può ritardare o prevenire le complicanze, ma le malattie cardiache rimangono una causa principale di mortalità nel diabete.²

Il trattamento si basa sul monitoraggio dell'emoglobina glicata (HbA1c) come misura del controllo glicemico e sull'uso di una combinazione di interventi legati allo stile di vita e farmaci per ridurre la glicemia, con l'obiettivo di prevenire queste complicanze.

Oltre alla loro funzione originale come agenti ipoglicemizzanti nel T2D, vi sono studi che evidenziano il beneficio degli SGLT2 nei pazienti con insufficienza cardiaca (HF). Il trattamento attuale dell'insufficienza cardiaca comprende l'uso di farmaci come beta-bloccanti, modulatori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, digossina e diuretici. I diuretici forniscono un controllo sintomatico, ma non hanno impatto sulla mortalità dei pazienti. Altri trattamenti attualmente disponibili, sebbene efficaci nel migliorare gli esiti nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), non migliorano gli esiti nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF). Di conseguenza, esistono molteplici necessità non soddisfatte nei trattamenti attualmente disponibili per l'insufficienza cardiaca.³

Attualmente, sono limitate le opzioni di trattamento farmacologico per i pazienti con insufficienza cardiaca e una frazione di eiezione ventricolare sinistra leggermente ridotta o conservata. Recentemente, è stato dimostrato come il trattamento con gli inibitori del SGLT2 riduca il rischio combinato di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare tra i pazienti con insufficienza cardiaca e una frazione di eiezione ventricolare sinistra superiore al 40%, suggerendo che i benefici dell'inibizione del SGLT2 possano estendersi a tutti i pazienti con HF, indipendentemente dalla frazione di eiezione ventricolare sinistra.⁴

Il recente aggiornamento delle linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sullo scompenso cardiaco, presentato durante il congresso ESC 2023 ad Amsterdam, ha posto un'enfasi significativa sul ruolo cruciale degli inibitori del co-trasportatore 2 di sodio-glucosio (SGLT2) nella gestione terapeutica dell'insufficienza cardiaca. Questo aggiornamento riconosce esplicitamente l'efficacia di tali inibitori nei confronti dell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata, inserendo questa classe farmaceutica tra le raccomandazioni al livello I A.⁵

Nel caso della HF rEF, conosciuta anche come scompenso cardiaco sistolico, si evidenzia una difficoltà del ventricolo sinistro nel contrarsi in modo adeguato. Questo porta a un aumento della pressione e del volume nella fase di rilassamento del cuore, con una frazione di eiezione ridotta (inferiore o uguale al 40%). Si manifestano anche difetti nei processi energetici e nelle funzioni elettrofisiologiche del cuore.⁶

Nello studio di fase 3 controllato con placebo, oggetto del lavoro di McMurry et al. 2019, che vedeva coinvolti pazienti con insufficienza cardiaca e una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, il rischio dell'esito composito primario di peggioramento della HF (ospedalizzazione o una visita urgente che comporta terapia endovenosa per HF) o morte per cause cardiovascolari era inferiore nel gruppo trattato con dapagliflozin rispetto al gruppo placebo. Ognuno dei tre componenti dell'esito composito era meno frequente nel gruppo

trattato con dapagliflozin, così come lo erano il numero totale di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca e le morti per cause cardiovascolari.⁷

Nel caso della HF pEF, o insufficienza cardiaca diastolica, si verifica una compromissione del riempimento del ventricolo sinistro. Ciò si traduce in un aumento della pressione telediastolica, di solito con un volume ventricolare sinistro normale. La contrattilità globale del cuore e la frazione di eiezione rimangono normali (superiore o uguale al 40%).⁸

Questi benefici si estendono anche ai pazienti con una vasta gamma di cause sottostanti di malattia renale cronica diversa dalla nefropatia diabetica, compresi quelli con glomerulonefriti primarie e malattie renali ischemiche o ipertensive.⁹ I benefici di dapagliflozin sugli esiti clinici renali, cardiovascolari e sull'insufficienza cardiaca, così come sulla mortalità per tutte le cause, sono stati consistenti sia che i pazienti avessero o meno il diabete di tipo 2 al momento dell'arruolamento nello studio DAPA-CKD, studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.⁹

La malattia renale cronica inizia con la descrizione di una riduzione della riserva renale o un deficit nella funzione renale, che può evolvere fino all'insufficienza renale, nota anche come insufficienza renale terminale. Inizialmente, man mano che il tessuto renale perde la sua funzionalità, le alterazioni sono limitate, poiché il tessuto rimanente compensa con un adattamento renale funzionale.¹⁰

La diminuzione della funzione renale interferisce con la capacità dei reni di mantenere l'omeostasi idroelettrolitica. La capacità di concentrare l'urina diminuisce precocemente, seguita dalla ridotta capacità di escrezione di fosforo in eccesso, acidi e potassio. Quando l'insufficienza renale è avanzata, con una velocità di filtrazione glomerulare inferiore o uguale a 15 mL/min/1,73 m², si perde la capacità di diluire o concentrare efficacemente l'urina. Di conseguenza, l'osmolalità delle urine diventa simile a quella del plasma, circa 300-320 mOsm/kg, e la diuresi non risponde prontamente alle variazioni dell'apporto idrico.¹¹

La CKD sta crescendo globalmente, coinvolgendo il 3-18% della popolazione. Caratterizzata da danni renali persistenti, la CKD si manifesta, quindi, con una riduzione progressiva del filtrato glomerulare (eGFR) e alterazioni di biomarcatori come il rapporto albumina-creatinina (ARC). L'iniziativa *The Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) classifica il rischio basandosi su questi due parametri (eGFR e ARC), offrendo raccomandazioni per l'identificazione e il trattamento precoce della CKD. L'intervento tempestivo è cruciale, ma la CKD iniziale è spesso asintomatica, rendendo la diagnosi problematica.¹²

Dinanzi al considerevole peso economico e sanitario associato alle specifiche patologie sopraenunciate, nonché alla presenza di esigenze mediche non soddisfatte, questa analisi si propone di presentare un modello di *budget impact* al fine di valutare l'impatto economico derivante dall'introduzione di dapagliflozin, nel mercato italiano, per il trattamento del diabete e delle patologie sopra discusse legate alla funzionalità renale e cardiocircolatoria. Il periodo preso in considerazione è di cinque anni, e l'analisi è condotta prendendo come punto di vista quello dell'SSN.

MATERIALI E METODI

Il lavoro consiste nello sviluppo di una *Budget impact Analysis* (BIA) mediante un modello di simulazione dinamica in Microsoft Excel®, al fine di valutare l'impatto economico di dapagliflozin nello scenario terapeutico italiano. Tale impatto è valutato per quattro diverse indicazioni: diabete, malattia renale cronica, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta e scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata.

L'analisi è stata condotta dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale italiano con un orizzonte temporale di 5 anni. Gli input del modello includevano dati epidemiologici, proiezioni attuali e future della quota di mercato e dati sugli eventi correlati alle malattie. La posologia utilizzata per tutti i trattamenti è basata su dati presenti nei documenti di Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) specifici per ciascuna specialità medicinale. Sono stati applicati prezzi di listino ex-fac-

tory, tariffe nazionali italiane e dati provenienti dalla letteratura scientifica pubblicata.

Per ciascuna delle indicazioni sono descritti due scenari nel modello, uno senza dapagliflozin, in cui si suppone che tutti i pazienti siano trattati con le altre terapie attualmente presenti. In questo caso la quota di pazienti trattati nella realtà con dapagliflozin è ridistribuita all'interno delle altre terapie proporzionalmente ai pazienti già in cura con ciascuna di esse. Il secondo scenario è con dapagliflozin, che, quindi, si propone di descrivere più realisticamente lo scenario effettivo.

La scelta di questa separazione tra con e senza il farmaco è mirata a valutare la *budget impact* dovuta a dapagliflozin in maniera differenziale.

In sintesi, il modello sviluppato per l'analisi del budget è basato su una prima fase di input di dati sulla popolazione e sui farmaci utilizzati nelle indicazioni in esame con le relative quote di mercato. A seguire si valutano gli eventi, associati a ciascuna patologia, che impattano sulla salute del paziente. In conclusione, si procede con il calcolo finale e la valutazione dell'impatto economico sulla spesa sanitaria pubblica dei due scenari terapeutici con e senza dapagliflozin.

DATI DI INPUT

POPOLAZIONE

La Tabella 1 fornisce i dati essenziali relativi alla popolazione di riferimento per ciascuna indicazione di dapagliflozin, costituendo la base per il calcolo dell'andamento dei pazienti presente nei fogli di calcolo.

Per ogni indicazione specifica, sono riportati i numeri di pazienti di riferimento all'inizio del periodo quinquennale di osservazione. Gli input si concentrano sulla prevalenza e sull'incidenza di ciascuna patologia, ottenendo così i dati necessari per identificare i pazienti idonei all'analisi di budget impact. Questo approccio dettagliato consente una valutazione più accurata e contestualizzata dell'impatto economico legato all'introduzione di dapagliflozin nel trattamento delle patologie considerate, garantendo una prospettiva decisionale più accurata.

TABELLA 1

Popolazione

	Italia	Valore	Bibliografia
		58.850.717	«Popolazione residente al 1° gennaio» s.d. ISTAT ¹³
Diabete	Prevalenza %	6,2%	Nicolucci et al. 2014 ¹⁴
	Pazienti prevalenti	3.662.000	Calculated
	Pazienti eleggibili al trattamento %	0,3%	Ricerca di mercato IQVIA Patient Analyser ¹⁵
	Pazienti eleggibili al trattamento baseline	182.096	Calculated
	Crescita annuale popolazione di riferimento	0,5%	Assumption
	Popolazione di riferimento	182.096	Calculated
CKD	Popolazione affetta da CKD stadio II-IV %	4,3%	«Documento di indirizzo per la malattia renale cronica» ¹⁰
	Popolazione affetta da CKD stadio II-IV	2.530.581	Calculated
	Pazienti diagnosticati %	15,2%	Conte et al. 2015 ¹⁶
	Pazienti diagnosticati	384.648	Calculated
	Popolazione CKD no DM2 no HFrEF II/IV %	58,9%	Chioncel et al. 2017 ¹⁷ ; Report ReS HS-HF Database Consortium 2020 ¹⁸
	Popolazione CKD no DM2 no HFrEF II/IV	226.558	Calculated
	Pazienti trattati con SoC %	77,1%	Cupisti et al. 2015 ¹⁹
	Pazienti trattati con SoC	174.676	Calculated
	UACR > 200 %	10,3%	«Documento di indirizzo per la malattia renale cronica» ¹⁰
	UACR > 200	17.921	Calculated
	Tasso di crescita pazienti eleggibili	10,0%	Assumption
	Percentuale di pazienti eleggibili trattati	100,0%	Calculated
	Popolazione di riferimento baseline	17.921	Calculated
	HF	Prevalenza %	1,5%
Pazienti prevalenti		906.301	Calculated
HFpEF	Quota % (rispetto a HF)	57,0%	Chioncel et al. 2017 ¹⁷
	Pazienti	516.592	Calculated
	NYHA II - IV %	89,0%	Report ReS HS-HF Database Consortium 2020 ¹⁸
	NYHA II - IV	459.767	Calculated
	Esclusi per T2DM %	33,4%	Report ReS HS-HF Database Consortium 2020 ¹⁸
	Esclusi per T2DM	153.562	Calculated
	Esclusi per eGFR < 30 mL/min/1.73m ² %	27,8%	Report ReS HS-HF Database Consortium 2020 ¹⁸
	Esclusi per eGFR < 30 mL/min/1.73m	85.125	Calculated
Popolazione di riferimento	221.080	Calculated	
HFpEF	Quota % (rispetto a HF)	43,0%	Calculated
	Pazienti	389.709	Calculated
	eGFR > 25ml/min %	74,0%	Sundström et al. 2022 ²⁰ ; Norhammar et al. 2023 ²¹
	eGFR > 25 ml/min	288.385	Calculated
	no DMT2 %	63,0%	Sundström et al. 2022 ²⁰ ; Norhammar et al. 2023 ²¹
	no DMT2	181.683	Calculated
	no CKD %	96,5%	Calculation
	no CKD	175.324	Calculated
	Eleggibile al rimborso %	88,7%	Sundström et al. 2022 ²⁰ ; Norhammar et al. 2023 ²¹
Popolazione di riferimento	155.512	Calculated	

FARMACI E QUOTE DI MERCATO

In questa fase del modello l'attenzione è rivolta all'individuazione delle terapie per le quattro indicazioni in esame. Identificati i principi attivi impiegati, si calcola il costo giornaliero della terapia e conseguentemente la spesa annua dei farmaci per patologia (Tabelle 1, 5, 8, 11 materiale supplementare).

L'analisi delle quote di mercato senza (Tabelle 2, 3, 6, 9 e 12 materiale supplementare) e con dapagliflozin (Tabelle 2, 4, 7, 10 e 11 materiale supplementare) si basa sui dati ricavati da IQVIA Patient Analyser,¹⁵ DAPA-CKD²² o, nel caso dell'HFpEF, sulla base di assunzioni. Queste informazioni sono essenziali per comprendere la distribuzione dei trattamenti attualmente disponibili tra la popolazione, specificamente per ciascuna indicazione e consentono di quantificare il peso economico di ogni farmaco, stabilendo un legame tra la quota di mercato e il prezzo ex-factory estratto dalla Gazzetta Ufficiale²³. Inoltre, questa analisi agevola una predizione efficace della penetrazione nel mercato e delle spese legate a dapagliflozin.

In Tabella 2 si riportano le classi farmaceutiche prese in considerazione per il trattamento delle patologie in analisi.

Come già menzionato, si esaminano due scenari: uno con la presenza di dapagliflozin e uno senza. Nella seconda situazione, senza dapagliflozin, le quote di mercato di quest'ultimo vengono riproporzionate tra gli altri farmaci, in base alle rispettive distribuzioni del primo scenario. Si prevede un'evoluzione delle quote di mercato nei primi tre anni di osservazione, mentre si assume che rimangano stabili nel quarto e quinto anno di analisi.

EVENTI PER PATOLOGIA

Sono presentati gli eventi associati alle complicanze di ciascuna delle indicazioni in studio. Nelle Tabelle 14, 16, 18 e 20 del materiale supplementare sono riportati i costi unitari per il trattamento dei diversi eventi. Si ipotizza, per semplicità, che per ogni paziente, ciascun evento, possa occorrere non più di una volta all'anno (le

probabilità di accadimento integrano già la possibilità che uno stesso paziente incorra più volte in un evento).

Nelle Tabelle 15, 17, 19 e 21 del materiale supplementare sono riportate le probabilità annuali di accadimento per ciascun evento. Ad ogni classe di farmaci per ciascun trattamento sono associate probabilità differenti.

RISULTATI

I parametri ed i dati acquisiti attraverso la raccolta delle informazioni precedentemente descritte hanno permesso di procedere ai calcoli inerenti alle spese per ciascuna patologia, nel periodo di tempo definito per l'analisi.

I calcoli contemplano i costi dei farmaci, ponderati alle quote di mercato, addizionati al costo degli eventi in relazione alla loro frequenza di accadimento. Si sviluppano due scenari, uno senza dapagliflozin ed uno con.

CALCOLI BIM

Dalle Tabelle 2, 3, 4 e 5 del materiale supplementare si può evincere la sintesi dell'analisi sui costi per diabete, CKD, HFrEF e HFpEF. Sono riportati nelle tabelle le classi farmaceutiche, le cui voci di costo si compongono dei principi attivi facenti parte della terapia di ogni patologia. Il costo, moltiplicato alla popolazione prevalente, si traduce nella spesa annua per la cura farmacologica delle varie categorie di pazienti. Le tabelle mostrano la spesa complessiva ("aggregato") a uno, tre e cinque anni. Questo permette di avere una prospettiva di spesa cumulativa all'anno uno, tre e cinque sia con che senza dapagliflozin.

SINTESI BIM

Di seguito sono riportati tutti i totali cumulati, negli anni di riferimento, delle tabelle precedentemente citate, in maniera più sintetica. Si può apprezzare lo scarto tra i *budget impact* dello scenario con dapagliflozin e senza dapagliflozin grazie al delta calcolato nelle tabelle. In Tabella 3 è riportato il delta, per il diabete, tra le *budget impact* dei due scenari. Si osserva un notevole risparmio per l'SSN, nello scenario con dapagliflozin. La diffe-

TABELLA 2
Principi attivi

Terapia			
DIABETE	CKD	HFrEF	HFpEF
Sitagliptin	Dapagliflozin	Dapagliflozin	Dapagliflozin
Linagliptin	Ramipril	Empagliflozin	Empagliflozin
Vildagliptin	Olmsartan	Ramipril	Carvedilolo
Alogliptin		Olmsartan	Furosemide
Saxagliptin		Canrenone	Ramipril
Sitagliptin/metformina		Entresto	Spironolattone
Linagliptin/metformina			Valsartan
Vildagliptin/metformina			
Alogliptin/pioglitazione			
Alogliptin/metformina			
Saxagliptin/metformina			
Empagliflozin plain & ass			
Dapagliflozin plain & ass			
Canagliflozin plain & ass			
Ertugliflozin plain & ass			
Bydureon (exenatide)			
Byetta (exenatide)			
Lyxumia (lixisenatide)			
Ozempic (semaglutide)			
Trulicity (dulaglutide)			
Victoza (liraglutide)			

renza tra le spese per i due scenari è costante negli anni ed equivale al 6.8% di risparmio.

Per la CKD invece il risparmio è crescente al passare degli anni. Nel primo anno si riscontra un delta di -0.2% al primo anno proseguendo verso un -1.1% al terzo ed infine -1.4% al quinto anno (Tabella 4). Questo delta crescente è dovuto ad una diminuzione degli eventi relativi alle patologie in esame. Ciò bilancia il costo superiore del farmaco portando ad un risparmio crescente negli anni.

Per la CKD, la valorizzazione è basata sull'utilizzo del DRG²⁴ come input dei costi. Inoltre, la malattia renale in stato terminale è valorizzata per il primo anno con la metà del valore conclusivo. Si ottiene in questo modo una valorizzazione inferiore degli eventi, quindi più conservativa.

Nella Tabella 5, che comprende il confronto degli scenari per lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione

ridotta, si nota il primo anno una situazione di sostanziale equivalenza nei due scenari, mentre il risparmio si incrementa negli anni all'aumento delle quote di mercato di dapagliflozin che contrasta la spesa per farmaci più costosi e riduce l'incorrere in complicanze.

L'unico caso nel quale il bilancio resta lievemente negativo è quello dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (Tabella 6). In questo caso si osserva un incremento della spesa pari a 0.6% al primo anno, 1.4% al terzo e 1.7% al quinto anno. Essendo l'aumento della spesa contenuto, esso va ad incidere in maniera minore sul totale mantenendo un bilancio sistemico positivo, come si può constatare dalla Tabella 7.

La Tabella 7 mostra l'estrema sintesi dell'analisi che comprende le quattro indicazioni e propone la *budget impact* complessiva per le diverse indicazioni di dapagliflozin agli anni uno, tre e cinque. Nel complesso l'introduzione di dapagliflozin nello scenario terapeutico ha un impatto

positivo sull' SSN per tutto il periodo di riferimento dell'analisi. Si osserva nel primo anno di analisi un risparmio complessivo sulla spesa di 9.087.183 €, di 34.155.778 € nel terzo anno e di 64.937.598 € al quinto anno.

DISCUSSIONE

RISULTATI BIA DIABETE

I risultati evidenziano un risparmio cumulato considerevole, di 50 000 000 € (pari a quasi il 7%), nell'arco dei cinque anni di riferimento per quanto riguarda il trattamento del DMT2. Il risparmio percentuale nell'arco dei cinque

anni risulta costante a causa delle quote di mercato, a loro volta costanti, ipotizzate all'interno del modello.

Facendo una distinzione tra costo dei farmaci e costo degli eventi, si osserva come il 90% del risparmio ottenuto derivi dal costo dei farmaci, a causa della presenza di trattamenti più costosi rispetto a dapagliflozin. Visivamente la Figura 1 riporta l'evoluzione della spesa del diabete negli anni di osservazione.

RISULTATI BIA CKD

Considerando il DRG e l'inclusione del trapianto di rene

TABELLA 3
Sintesi BIM Diabete

Diabete	1 anno	3 anni	5 anni
BIM senza Dapagliflozin	148.004.927 €	446.238.556 €	747.461.977 €
BIM con Dapagliflozin	137.931.283 €	415.866.268 €	696.587.551 €
Delta assoluto	-10.073.644 €	-30.372.288 €	-50.874.426 €
Delta %	-6,8%	-6,8%	-6,8%

TABELLA 4
Sintesi BIM CKD

CKD	1 anno	3 anni	5 anni
BIM senza Dapagliflozin	29.279.280 €	142.887.550 €	280.352.578 €
BIM con Dapagliflozin	29.224.863 €	141.255.153 €	276.505.628 €
Delta assoluto	-54.417 €	-1.632.397 €	-3.846.949 €
Delta %	-0,2%	-1,1%	-1,4%

TABELLA 5
Sintesi BIM HFrEF

HFrEF	1 anno	3 anni	5 anni
BIM senza Dapagliflozin	260.023.960 €	817.998.810 €	1.392.256.545 €
BIM con Dapagliflozin	260.360.161 €	810.974.372 €	1.372.333.313 €
Delta assoluto	336.201 €	-7.024.438 €	-19.923.232 €
Delta %	0,1%	-0,9%	-1,4%

TABELLA 6
Sintesi BIM HFpEF

HFpEF	1 anno	3 anni	5 anni
BIM senza Dapagliflozin	112.804.075 €	347.299.161 €	584.654.410 €
BIM con Dapagliflozin	113.508.752 €	352.172.507 €	594.361.420 €
Delta assoluto	704.677 €	4.873.346 €	9.707.010 €
Delta %	0,6%	1,4%	1,7%

TABELLA 7
Sintesi BIM Complessiva

Complessivo	1 anno	3 anni	5 anni
BIM senza Dapagliflozin	550.112.242 €	1.754.424.078 €	3.004.725.511 €
BIM con Dapagliflozin	541.025.059 €	1.720.268.300 €	2.939.787.912 €
Delta assoluto	-9.087.183 €	-34.155.778 €	-64.937.598 €
Delta %	-1,7%	-1,9%	-2,2%

per il calcolo dei costi legati alla patologia, (Tabella 16 materiale supplementare) si osserva un risparmio cumulato crescente nell'arco dei cinque anni del modello (Figura 2). Ciò si verifica dato che, a fronte di un costo della terapia superiore da parte di dapagliflozin, il risparmio legato alla riduzione della frequenza di eventi avversi gravi riesce a bilanciare efficacemente la spesa legata al farmaco rispetto alle terapie alternative (ACEi e ARB). Gli eventi (Tabella 17 materiale supplementare) sui quali l'uso di dapagliflozin porta ad una incidenza minore anche del 50% sono il calo in eGFR, lo stato terminale della malattia renale, lo scompenso cardiaco ipertensivo ed il trapianto di rene. Essendo questi tra gli eventi con costo maggiore, un abbassamento così accentuato della loro frequenza di accadimento porta ad un importante risparmio.

RISULTATI BIA HFREF

Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco con frazio-

ne di eiezione ridotta, l'impatto economico è lievemente negativo nel primo anno di riferimento. Analizzando invece il cumulato a tre e cinque anni (Figura 3) si osserva come, grazie alla presenza e all'aumento delle quote di mercato di dapagliflozin, si abbia una riduzione dei costi rispetto allo scenario in cui tale farmaco è assente. Ciò avviene per la concomitanza di due fattori: lo stimato aumento di quote di mercato di empagliflozin che presenta un costo della terapia superiore rispetto a dapagliflozin, e la riduzione degli eventi rispetto agli altri farmaci presi in considerazione. In questo caso la percentuale relativa alla frequenza annua degli eventi per dapagliflozin è più bassa rispetto agli altri farmaci per la cura della patologia ed eguaglia l'efficacia, sotto questo punto di vista, dell'associazione sacubitril/valsartan. Ciò porta comunque ad un risparmio in termini di spesa sanitaria dato il costo più contenuto di dapagliflozin. L'evento (Tabella 19 materiale supplementare) contro il quale si osserva una maggiore efficacia del farmaco è

FIGURA 1
Sintesi BIM Diabete Mellito Tipo 2

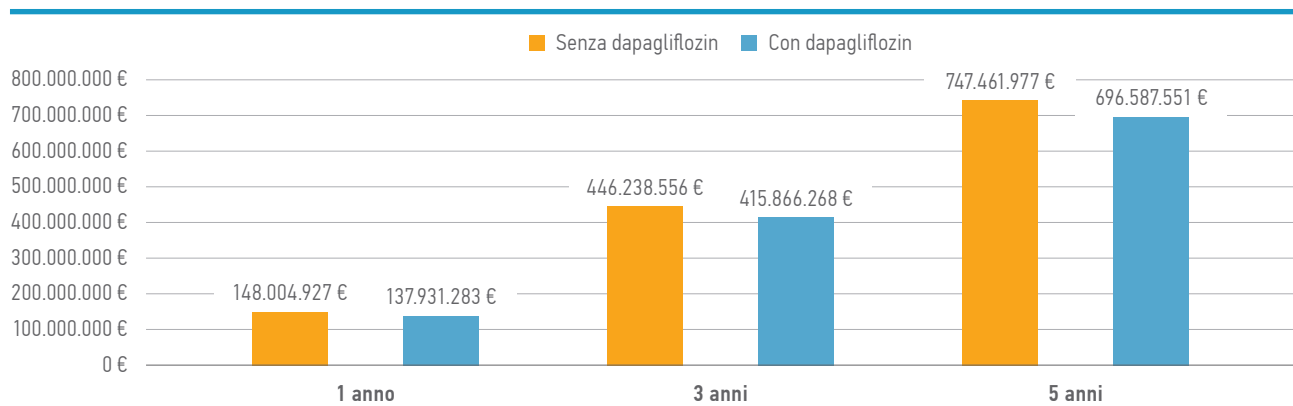
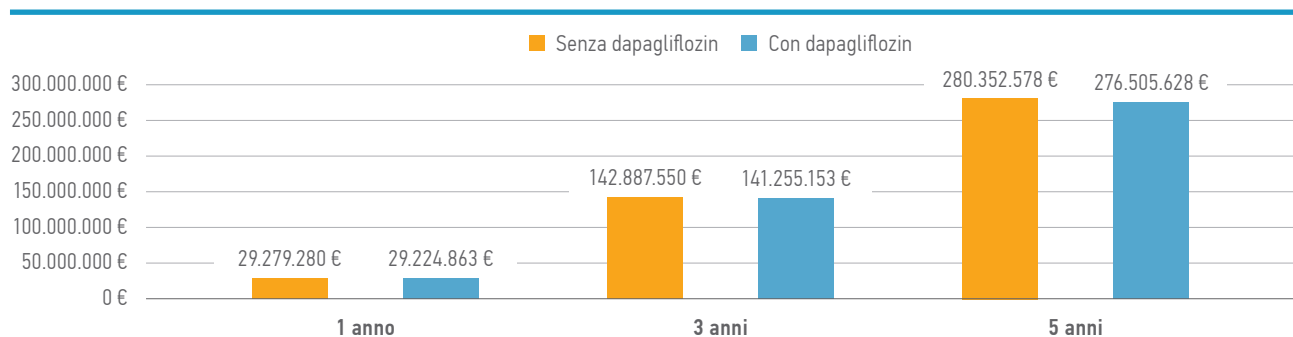


FIGURA 2
Sintesi BIM CKD



l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (sia come primo evento che come evento ricorrente).

RISULTATI BIA HFPEF

Lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata è l'unico caso in cui nei cinque anni di osservazione si assiste ad un aggravio della spesa, dato che l'aumento dei costi dovuti (Figura 4) ad un prezzo superiore di dapagliflozin rispetto alle terapie alternative non è efficacemente bilanciato dalla riduzione della frequenza degli eventi (Tabella 21 materiale supplementare). Tale fatto risulta ulteriormente accentuato dall'assenza di una terapia con un costo superiore a quello di dapagliflozin, ovvero della combinazione sacubitril/valsartan, presente invece nell'analisi per lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta. Tuttavia, occorre osservare come l'aumento di costi per questa sezione del modello risulti contenuta, non superando, nell'arco dei cinque anni di riferimento, il 2%.

RISULTATI BIA COMPLESSIVI

Complessivamente, ovvero considerando i quattro mercati sopra descritti, si stima un risparmio per tutti gli anni di riferimento (Figura 5), dovuto in misura importante al diabete.

Si osserva come questa area terapeutica sia l'unica in cui si possa ottenere un risparmio sia dal punto di vista del costo diretto delle terapie sia da quello della riduzione degli eventi. Nelle altre aree terapeutiche, si vede un aumento di costo legato alle terapie e una riduzione associata ad una frequenza inferiore di eventi, che solo nel caso della CKD e dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta è in grado di bilanciare efficacemente l'aumento di costo legato ad un prezzo superiore del farmaco rispetto alle alternative.

Si può osservare una tendenza alla crescita del risparmio in termini percentuali. Da segnalare è l'ipotesi riguardante quote di mercato costanti per quanto riguarda il trattamento del diabete, che rappresenta la fonte di maggiore risparmio all'interno del modello. La scelta di considerare quote di mercato costanti permette di

condurre un'analisi di tipo conservativo. Ipotizzando quote di mercato crescenti per dapagliflozin all'interno di questo mercato, come avviene per le altre sezioni del modello di budget impact, il risparmio risulterebbe maggiormente accentuato.

LIMITAZIONI

È fondamentale sottolineare che la valutazione di *budget impact* è un processo dinamico e dovrebbe essere periodicamente rivista per riflettere le variazioni dei costi e dei benefici nel tempo. Inoltre, è importante considerare fattori esterni che potrebbero influenzare l'efficacia delle strategie implementate, come cambiamenti nella politica economica, nelle tariffe o nelle normative. Inoltre, l'accesso a dati più dettagliati di real world riguardanti la popolazione e le terapie avrebbe contribuito a rendere l'analisi più accurata.

CONCLUSIONE

La presente ricerca ha fornito una panoramica dettagliata di *budget impact* conseguente dall'introduzione di dapagliflozin per il trattamento di diabete, CKD, HFrEF e HFpEF nel contesto dell'SSN.

La valutazione delle risorse finanziarie necessarie per attuare queste misure è essenziale per comprendere appieno le implicazioni economiche e pianificare in modo efficace la spesa sanitaria.

I risultati indicano chiaramente che l'adozione di dapagliflozin comporta un impatto significativo sul bilancio complessivo. Si parte al primo anno di analisi con un risparmio complessivo sulla spesa di 9.087.183 € che diventano 34.155.778 € ed arriva a 64.937.598 € al quinto anno.

In conclusione, l'analisi di *budget impact* proposta offre un quadro chiaro degli effetti economici derivanti dall'estensione terapeutica di dapagliflozin alle patologie in esame. Il modello elaborato dimostra come questa scelta abbia vantaggi, oltre che in ambito terapeutico e di gestione del paziente, anche sul versante economico e di corretta allocazione delle risorse sanitarie.

FIGURA 3
Sintesi BIM HFrEF

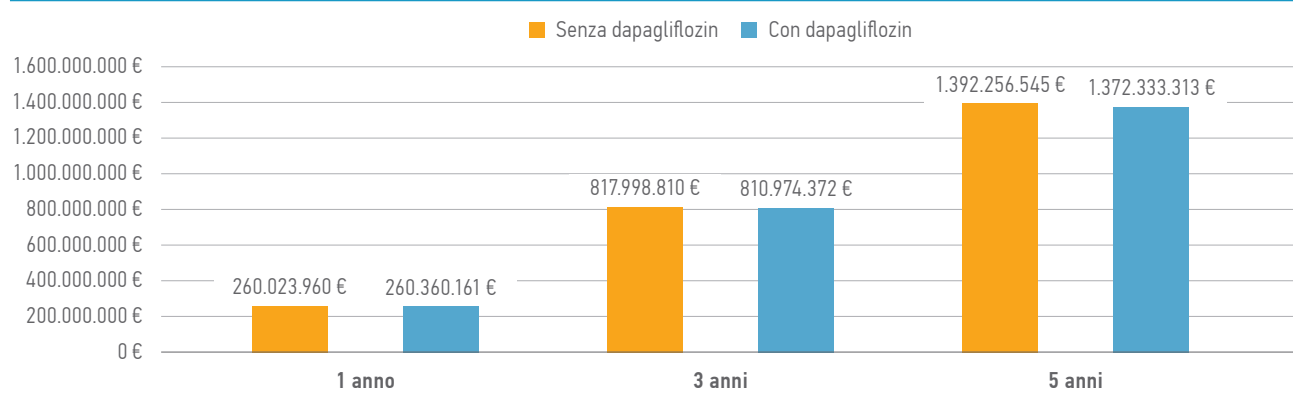


FIGURA 4
Sintesi BIM HFpEF

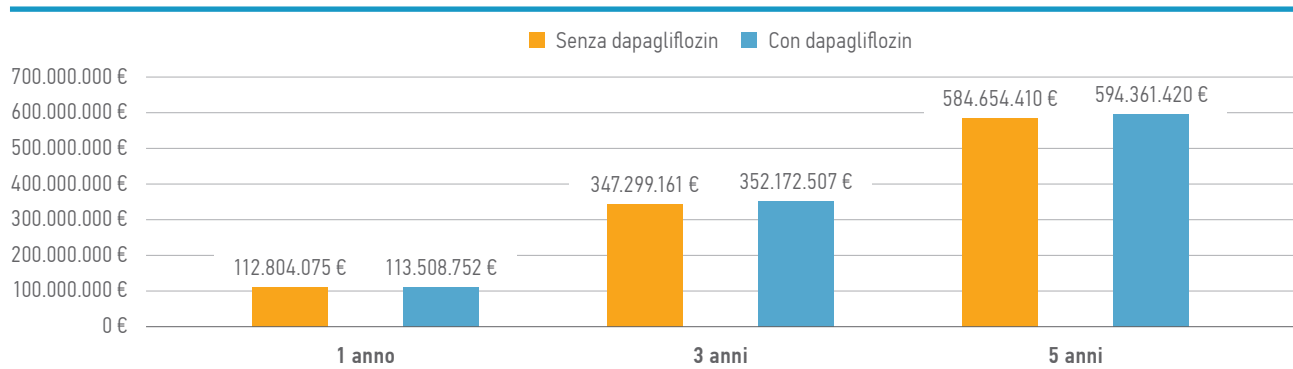
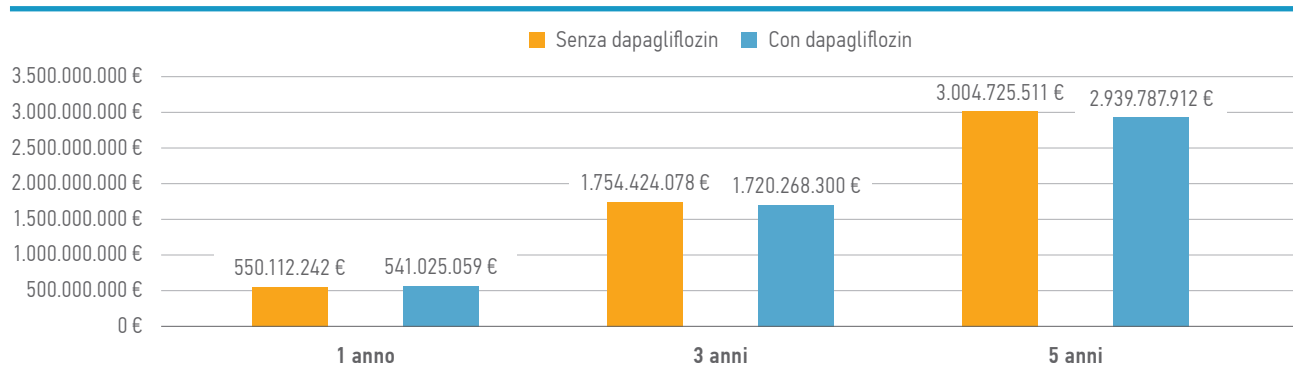


FIGURA 5
Sintesi BIM Complessiva



MATERIALE SUPPLEMENTARE

TABELLA 1

Farmaci diabete: costo/die delle terapie

Classe	Farmaco	Default Value	Source
DPP4 Semplici	SITAGLIPTIN	0,78 €	Lista di trasparenza ²⁵
	LINAGLIPTIN	1,27 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	VILDAGLIPTIN	0,88 €	Lista di trasparenza ²⁵
	ALOGLIPTIN	1,21 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	SAXAGLIPTIN	1,27 €	Gazzetta Ufficiale ²³
DPP4 Associati a Met	SITAGLIPTIN/METFORMINA	0,93 €	Lista di trasparenza ²⁵
	LINAGLIPTIN/METFORMINA	1,27 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	VILDAGLIPTIN/METFORMINA	0,88 €	Lista di trasparenza ²⁵
	ALOGLIPTIN/PIOGLITAZIONE	0,95 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	ALOGLIPTIN/METFORMINA	0,95 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	SAXAGLIPTIN/METFORMINA	1,27 €	Gazzetta Ufficiale ²³
SGLT2	EMPAGLIFOZIN PLAIN & ASS	1,28 €	Prezzo ex factory netto 5%+5%
	DAPAGLIFLOZIN PLAIN & ASS	1,15 €	Prezzo ex factory netto 5%+5%
	CANAGLIFOZIN PLAIN & ASS	1,34 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	ERTUGLIFOZIN PLAIN & ASS	1,15 €	Gazzetta Ufficiale ²³
GLP1	Bydureon (EXENATIDE)	3,21 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	Byetta (EXENATIDE)	2,76 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	Lyxumia (LIXISENATIDE)	1,21 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	Ozempic (SEMAGLUTIDE)	3,65 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	Trulicity (DULAGLUTIDE)	3,32 €	Gazzetta Ufficiale ²³
	Victoza (LIRAGLUTIDE)	2,66 €	Gazzetta Ufficiale ²³

TABELLA 2

Quote di mercato diabete per classe terapeutica

Classe	Default Value	Source
DPP4 Semplici	14,04%	IQVIA Patient Analyser ¹⁵
DPP4 Associati a Met	12,84%	IQVIA Patient Analyser ¹⁵
SGLT2	46,11%	IQVIA Patient Analyser ¹⁵
GLP1	27,00%	IQVIA Patient Analyser ¹⁵

TABELLA 3

Quote di mercato diabete per principio attivo interne alle classi. Scenario A: senza dapagliflozin
(Continua a pag. seguente)

Classe	Farmaco	Quota di mercato	QM relativa al totale	Source
DPP4 Semplici	SITAGLIPTIN	40,0%	7,0%	Assumption
	LINAGLIPTIN	45,2%	7,9%	Assumption
	VILDAGLIPTIN	6,8%	1,2%	Assumption
	ALOGLIPTIN	6,4%	1,1%	Assumption
	SAXAGLIPTIN	1,6%	0,3%	Assumption
DPP4 Associati a Met	SITAGLIPTIN/METFORMINA	48,9%	7,8%	Assumption
	LINAGLIPTIN/METFORMINA	12,1%	1,9%	Assumption
	VILDAGLIPTIN/METFORMINA	21,0%	3,4%	Assumption
	ALOGLIPTIN/PIOGLITAZIONE	10,9%	1,7%	Assumption
	ALOGLIPTIN/METFORMINA	6,3%	1,0%	Assumption
	SAXAGLIPTIN/METFORMINA	0,8%	0,1%	Assumption
SGLT2	EMPAGLIFOZIN PLAIN & ASS	72,2%	24,0%	Assumption
	DAPAGLIFLOZIN PLAIN & ASS	0,0%	0,0%	Assumption
	CANAGLIFOZIN PLAIN & ASS	24,6%	8,2%	Assumption
	ERTUGLIFOZIN PLAIN & ASS	3,2%	1,1%	Assumption

Classe	Farmaco	Quota di mercato	QM relativa al totale	Source
GLP1	Bydureon (EXENATIDE)	8,9%	3,0%	Assumption
	Byetta (EXENATIDE)	0,2%	0,0%	Assumption
	Lyxumia (LIXISENATIDE)	0,3%	0,1%	Assumption
	Ozempic (SEMAGLUTIDE)	16,4%	5,5%	Assumption
	Trulicity (DULAGLUTIDE)	55,5%	18,6%	Assumption
	Victoza (LIRAGLUTIDE)	18,7%	6,3%	Assumption

TABELLA 4
Quote di mercato diabete per principio attivo interne alle classi. Scenario B: con dapagliflozin

Classe	Farmaco	Quota di mercato	QM relativa al totale	Source
DPP4 Semplici	SITAGLIPTIN	40,0%	5,6%	Assumption
	LINAGLIPTIN	45,2%	6,4%	Assumption
	VILDAGLIPTIN	6,8%	1,0%	Assumption
	ALOGLIPTIN	6,4%	0,9%	Assumption
	SAXAGLIPTIN	1,6%	0,2%	Assumption
DPP4 Associati a Met	SITAGLIPTIN/METFORMINA	48,9%	6,3%	Assumption
	LINAGLIPTIN/METFORMINA	12,1%	1,6%	Assumption
	VILDAGLIPTIN/METFORMINA	21,0%	2,7%	Assumption
	ALOGLIPTIN/PIOGLITAZIONE	10,9%	1,4%	Assumption
	ALOGLIPTIN/METFORMINA	6,3%	0,8%	Assumption
	SAXAGLIPTIN/METFORMINA	0,8%	0,1%	Assumption
SGLT2	EMPAGLIFOZIN PLAIN & ASS	41,9%	19,3%	Assumption
	DAPAGLIFOZIN PLAIN & ASS	41,9%	19,3%	Assumption
	CANAGLIFOZIN PLAIN & ASS	14,3%	6,6%	Assumption
	ERTUGLIFOZIN PLAIN & ASS	1,9%	0,9%	Assumption
GLP1	Bydureon (EXENATIDE)	8,9%	2,4%	Assumption
	Byetta (EXENATIDE)	0,2%	0,0%	Assumption
	Lyxumia (LIXISENATIDE)	0,3%	0,1%	Assumption
	Ozempic (SEMAGLUTIDE)	16,4%	4,4%	Assumption
	Trulicity (DULAGLUTIDE)	55,5%	15,0%	Assumption
	Victoza (LIRAGLUTIDE)	18,7%	5,1%	Assumption

TABELLA 5
Farmaci CKD: costo delle terapie

Classe	Costo/die	Source
Dapagliflozin	1,15 €	Prezzo ex factory netto 5%+5%
ACEi	0,20 €	Ramipril 28 cpr 10 mg
ARB	0,29 €	Olmsartan 28 cpr 20 mg

TABELLA 6
Quote di mercato CKD. Scenario A: senza dapagliflozin

Classe	Anno 1	Anno 2	Anno 3 e successivi	Source
Dapagliflozin	0,00%	0,00%	0,00%	Heerspink et al. 2020 ²²
ACEi	41,96%	41,96%	41,96%	Assumption
ARB	58,04%	58,04%	58,04%	Heerspink et al. 2020 ²²

TABELLA 7
Quote di mercato CKD. Scenario B: con dapagliflozin

Classe	Anno 1	Anno 2	Anno 3 e successivi	Source
Dapagliflozin	2,90%	7,12%	10,02%	Assumption
ACEi	40,75%	38,98%	37,76%	Heerspink et al. 2020 ²²
ARB	56,35%	53,90%	52,22%	Heerspink et al. 2020 ²²

TABELLA 8

Farmaci HFReF:
costo delle terapie

Classe	Costo/die	Source
Dapagliflozin	1,15 €	Prezzo ex factory netto 5%+5%
Empagliflozin	1,28 €	Prezzo ex factory netto 5%+5%
ACEi	0,20 €	Ramipril 28 cpr 10 mg
ARB	0,29 €	Olmsartan 28 cpr 20 mg
MRA	0,20 €	Canrenone 20 cpr100 mg
Entresto	1,97 €	Prezzo ex factory netto 5%+5%

TABELLA 9

Quote di mercato HFReF.
Scenario A: senza
dapagliflozin

Classe	Anno 1	Anno 2	Anno 3 e successivi	Source
Dapagliflozin	0,00%	0,00%	0,00%	Heerspink et al. 2020 ²²
Empagliflozin	6,70%	15,70%	29,20%	Assumption
ACEi	31,72%	27,25%	21,83%	Assumption
ARB	15,61%	14,41%	12,22%	Heerspink et al. 2020 ²²
MRA	40,15%	37,06%	31,44%	Heerspink et al. 2020 ²²
Entresto	5,82%	5,59%	5,31%	Heerspink et al. 2020 ²²

TABELLA 10

Quote di mercato HFReF.
Scenario B: con dapagliflozin

Classe	Anno 1	Anno 2	Anno 3 e successivi	Source
Dapagliflozin	6,70%	15,70%	29,20%	Heerspink et al. 2020 ²²
Empagliflozin	6,25%	13,24%	20,67%	Assumption
ACEi	29,60%	22,97%	15,45%	Assumption
ARB	14,56%	12,14%	8,65%	Heerspink et al. 2020 ²²
MRA	37,46%	31,24%	22,26%	Heerspink et al. 2020 ²²
Entresto	5,43%	4,71%	3,76%	Heerspink et al. 2020 ²²

TABELLA 11

Farmaci HFpEF:
costo delle terapie

Terapia	Costo/die	Source
Dapagliflozin	1,15 €	Prezzo ex factory netto 5%+5%
Empagliflozin	1,28 €	Prezzo ex factory netto 5%+5%
Carvedilolo 50 mg/die	0,40 €	Prezzo cessione SSN
Furosemide 150 mg/die	0,29 €	Prezzo cessione SSN
Ramipril 10 mg/die	0,20 €	Prezzo cessione SSN
Spironolattone 62,5 mg/die	0,33 €	Prezzo cessione SSN
Valsartan 160 mg/die	0,40 €	Prezzo cessione SSN

TABELLA 12

Quote di mercato HFpEF.
Scenario A: senza
dapagliflozin

Terapia	Anno 1	Anno 2	Anno 3 e successivi	Source
Dapagliflozin	0,00%	0,00%	0,00%	Assumption
Empagliflozin	6,30%	18,10%	29,30%	Assumption
Carvedilolo 50 mg/die	25,38%	22,18%	19,15%	Assumption
Furosemide 150 mg/die	25,38%	22,18%	19,15%	Assumption
Ramipril 10 mg/die	13,66%	11,94%	10,31%	Assumption
Spironolattone 62,5 mg/die	17,57%	15,36%	13,26%	Assumption
Valsartan 160 mg/die	11,71%	10,24%	8,84%	Assumption

TABELLA 13

Quote di mercato HFpEF.
Scenario B: con dapagliflozin
(Continua a pag. seguente)

Terapia	Anno 1	Anno 2	Anno 3 e successivi	Source
Dapagliflozin	3,15%	9,05%	14,65%	Assumption
Empagliflozin	6,10%	16,46%	25,01%	Assumption
Carvedilolo 50 mg/die	24,58%	20,17%	16,34%	Assumption
Furosemide 150 mg/die	24,58%	20,17%	16,34%	Assumption

TABELLA 14
Eventi diabete:
costo unitario eventi

Terapia	Anno 1	Anno 2	Anno 3 e successivi	Source
Ramipril 10 mg/die	13,23%	10,86%	8,80%	Assumption
Spironolattone 62,5 mg/die	17,02%	13,97%	11,31%	Assumption
Valsartan 160 mg/die	11,34%	9,31%	7,54%	Assumption

TABELLA 15
Eventi diabete:
frequenza annuale eventi

Evento	Costo annuale	Source
Ipglicemia severa	4.160 €	Osservatorio ARNO diabete 2019 ²⁶
Ospedalizzazione per scompenso	4.349 €	Osservatorio ARNO diabete 2019 ²⁶
Dialisi	39.702 €	Osservatorio ARNO diabete 2019 ²⁶
Danno renale acuto	3.917 €	Osservatorio ARNO diabete 2019 ²⁶

Evento	Classe	Frequenza annuale	Source
Ipglicemia severa	DPP4	0,20%	Nicolucci et al. 2014 ¹⁴
	SGLT2	0,00%	Nicolucci et al. 2014 ¹⁴
	GLP1	0,00%	Nicolucci et al. 2014 ¹⁴
	Altro	1,20%	Nicolucci et al. 2014 ¹⁴
Ospedalizzazione per scompenso	DPP4	1,00%	Wiviott et al. 2019 ²⁷
	SGLT2	0,73%	Zenati et al. 2019 ²⁸
	GLP1	0,94%	Wiviott et al. 2019 ²⁷
	Altro	1,00%	Wiviott et al. 2019 ²⁷
Dialisi	DPP4	0,24%	Roggeri et al. 2014 ²⁹
	SGLT2	0,16%	Roggeri et al. 2014 ²⁹
	GLP1	0,24%	Roggeri et al. 2014 ²⁹
	Altro	0,24%	Roggeri et al. 2014 ²⁹
Danno renale acuto	DPP4	0,37%	Osservatorio ARNO diabete 2019 ²⁶
	SGLT2	0,27%	Neuen et al. 2019 ¹ ; Osservatorio ARNO diabete 2019 ²⁶
	GLP1	0,37%	Osservatorio ARNO diabete 2019 ²⁶
	Altro	0,004	Osservatorio ARNO diabete 2019 ²⁶

TABELLA 16
Eventi CKD:
costo unitario eventi

Evento	Costo annuale	Source
≥ 50% calo sostenuto in eGFR	2.087 €	Jommi et al. 2018 ³⁰
Malattia renale in stato terminale	14.293 €	Provenzano et al. 2020 ³¹
Malattia renale in stato terminale (mantenimento)	28.586 €	Provenzano et al. 2020 ³¹
Scompenso cardiaco ipertensivo	3.052 €	DRG 127 ²⁴
Malattia renale acuta	3.784 €	DRG 316 ²⁴
Iperkaliemia	2.800 €	DRG 296 ²⁴
Morte cardiovascolare	4.018 €	DRG 123 ²⁴
Morte renale	4.018 €	DRG 123 ²⁴
Iповolemia	21 €	Assumed equal to GP visit
Ipglicemia severa	2.983 €	Nicolucci et al. 2014 ¹⁴
Frattura	2.472 €	DRG 250 ²⁴
Chetoacidosi diabetica	3.314 €	Nicolucci et al. 2014 ¹⁴
Amputazione	11.031 €	DRG 113 ²⁴
Infezione genitale	21 €	Assumed equal to volume depletion
Infezione del tratto urinario	21 €	Assumed equal to volume depletion
Trapianto di rene	73.788 €	Roggeri et al. 2014 ²⁹
Trapianto di rene (mantenimento)	11.197 €	Cavallo et al. 2014 ³²

TABELLA 17
Eventi CKD:
frequenza annuale eventi

Evento	Classe	Frequenza annuale	Source
≥ 50% calo sostenuto in eGFR	Dapagliflozin	2,56%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ACEi	4,75%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ARB	4,75%	Heerspink et al. 2020 ²²
Malattia renale in stato terminale	Dapagliflozin	2,56%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ACEi	3,65%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ARB	3,65%	Heerspink et al. 2020 ²²
Scompenso cardiaco ipertensivo	Dapagliflozin	0,73%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ACEi	1,46%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ARB	1,46%	Heerspink et al. 2020 ²²
Malattia renale acuta	Dapagliflozin	1,46%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ACEi	1,83%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ARB	1,83%	Heerspink et al. 2020 ²²
Iperkaliemia	Dapagliflozin	3,65%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ACEi	4,02%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ARB	4,02%	Heerspink et al. 2020 ²²
Morte cardiovascolare	Dapagliflozin	1,46%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ACEi	1,83%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ARB	1,83%	Heerspink et al. 2020 ²²
Morte renale	Dapagliflozin	0,04%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ACEi	0,11%	Heerspink et al. 2020 ²²
	ARB	0,11%	Heerspink et al. 2020 ²²
Ipovolemia	Dapagliflozin	3,08%	Berg et al. 2021 ³³
	ACEi	2,12%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	2,12%	Berg et al. 2021 ³³
Ipoglicemia severa	Dapagliflozin	0,36%	Berg et al. 2021 ³³
	ACEi	0,60%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	0,60%	Berg et al. 2021 ³³
Frattura	Dapagliflozin	2,02%	Berg et al. 2021 ³³
	ACEi	1,58%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	1,58%	Berg et al. 2021 ³³
Chetoacidosi diabetica	Dapagliflozin	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
	ACEi	0,04%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	0,04%	Berg et al. 2021 ³³
Amputazione	Dapagliflozin	0,91%	Berg et al. 2021 ³³
	ACEi	1,04%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	1,04%	Berg et al. 2021 ³³
Infezione genitale	Dapagliflozin	0,07%	Berg et al. 2021 ³³
	ACEi	0,01%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	0,01%	Berg et al. 2021 ³³
Infezione del tratto urinario	Dapagliflozin	0,11%	Berg et al. 2021 ³³
	ACEi	0,13%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	0,13%	Berg et al. 2021 ³³
Trapianto di rene	Dapagliflozin	0,39%	Calculated from ENDORSE (in press); SIT
	ACEi	0,60%	Calculated from ENDORSE (in press); SIT
	ARB	0,60%	Calculated from ENDORSE (in press); SIT

TABELLA 18

Eventi HFREF: costo unitario eventi

Evento	Costo annuale	Source
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (primo evento)	3.052 €	DRG 127 insufficienza cardiaca ²⁴
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (evento ricorrente)	3.052 €	DRG 127 insufficienza cardiaca ²⁴
Visita urgente per scompenso cardiaco	334 €	PS codice rosso insufficienza cardiaca
Morte cardiovascolare	4.018 €	DRG 316 ²⁴
≥ 50% calo sostenuto in eGFR	2.087 €	DRG 296 ²⁴
Malattia renale in stato terminale	14.293 €	DRG 123 ²⁴

TABELLA 19
Eventi HFREF: frequenza annuale eventi

Evento	Classe	Frequenza annuale	Source
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (primo evento)	Dapagliflozin	6,94%	Berg et al. 2021 ³³
	Empagliflozin	10,37%	Anker et al. 2021 ³⁴
	ACEi	9,86%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	9,86%	Berg et al. 2021 ³³
	MRA	9,86%	Berg et al. 2021 ³³
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (evento ricorrente)	Entresto	6,94%	Berg et al. 2021 ³³
	Dapagliflozin	9,86%	Berg et al. 2021 ³³
	Empagliflozin	14,74%	Anker et al. 2021 ³⁴ ; calculation
	ACEi	13,51%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	13,51%	Berg et al. 2021 ³³
Visita urgente per scompenso cardiaco	MRA	13,51%	Berg et al. 2021 ³³
	Entresto	9,86%	Berg et al. 2021 ³³
	Dapagliflozin	0,37%	Berg et al. 2021 ³³
	Empagliflozin	0,37%	Assumption
	ACEi	0,73%	Berg et al. 2021 ³³
Morte cardiovascolare	ARB	0,73%	Berg et al. 2021 ³³
	MRA	0,73%	Berg et al. 2021 ³³
	Entresto	0,37%	Berg et al. 2021 ³³
	Dapagliflozin	6,57%	Berg et al. 2021 ³³
	Empagliflozin	10,00%	Anker et al. 2021 ³⁴
≥ 50% calo sostenuto in eGFR	ACEi	8,03%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	8,03%	Berg et al. 2021 ³³
	MRA	8,03%	Berg et al. 2021 ³³
	Entresto	6,57%	Berg et al. 2021 ³³
	Dapagliflozin	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
Malattia renale in stato terminale	Empagliflozin	1,60%	Anker et al. 2021 ³⁴
	ACEi	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
	MRA	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
	Entresto	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
Malattia renale in stato terminale	Dapagliflozin	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
	Empagliflozin	0,00%	Assumption
	ACEi	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
	ARB	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
	MRA	0,00%	Berg et al. 2021 ³³
Malattia renale in stato terminale	Entresto	0,00%	Berg et al. 2021 ³³

TABELLA 20
Eventi HFpEF:
Costo unitario Eventi

Evento	Costo annuale	Source
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	3.052 €	DRG 127 insufficienza cardiaca ²⁴
Visita urgente per scompenso cardiaco	334 €	PS codice rosso insufficienza cardiaca
Morte cardiovascolare	4.018 €	DRG 123 malattia CV deceduti ²⁴
Danno renale acuto	3.784 €	DRG 316 ²⁴
Amputazione	11.031 €	DRG 113 ²⁴
Frattura	2.472 €	DRG 250 ²⁴
Infezione del tratto urinario	21 €	Assumed equal to volume depletion
Ipovolemia	21 €	Assumed equal to GP visit

TABELLA 21
Eventi HFpEF: frequenza
annuale eventi
(Continua a pag. seguente)

Evento	Classe	Frequenza annuale	Source
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	Dapagliflozin	7,24%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Empagliflozin	4,30%	Anker et al. 2021 ³⁴
	Carvedilolo 50 mg/die	10,20%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Furosemide 150 mg/die	10,20%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Ramipril 10 mg/die	10,20%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Spironolattone 62,5 mg/die	10,20%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Valsartan 160 mg/die	10,20%	Solomon et al. 2022 ⁴
Visita urgente per scompenso cardiaco	Dapagliflozin	1,11%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Empagliflozin	1,11%	Assumption
	Carvedilolo 50 mg/die	1,30%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Furosemide 150 mg/die	1,30%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Ramipril 10 mg/die	1,30%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Spironolattone 62,5 mg/die	1,30%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Valsartan 160 mg/die	1,30%	Solomon et al. 2022 ⁴
Morte cardiovascolare	Dapagliflozin	3,34%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Empagliflozin	3,40%	Anker et al. 2021 ^B
	Carvedilolo 50 mg/die	3,80%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Furosemide 150 mg/die	3,80%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Ramipril 10 mg/die	3,80%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Spironolattone 62,5 mg/die	3,80%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Valsartan 160 mg/die	3,80%	Solomon et al. 2022 ⁴
Danno renale acuto	Dapagliflozin	0,74%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Empagliflozin	2,10%	Anker et al. 2021 ³⁴
	Carvedilolo 50 mg/die	0,84%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Furosemide 150 mg/die	0,84%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Ramipril 10 mg/die	0,84%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Spironolattone 62,5 mg/die	0,84%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Valsartan 160 mg/die	0,84%	Solomon et al. 2022 ⁴
Amputazione	Dapagliflozin	0,39%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Empagliflozin	0,39%	Assumption
	Carvedilolo 50 mg/die	0,69%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Furosemide 150 mg/die	0,69%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Ramipril 10 mg/die	0,69%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Spironolattone 62,5 mg/die	0,69%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Valsartan 160 mg/die	0,69%	Solomon et al. 2022 ⁴

Evento	Classe	Frequenza annuale	Source
Frattura	Dapagliflozin	0,72%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Empagliflozin	0,72%	Assumption
	Carvedilolo 50 mg/die	0,73%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Furosemide 150 mg/die	0,73%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Ramipril 10 mg/die	0,73%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Spironolattone 62,5 mg/die	0,73%	Solomon et al. 2022 ⁴
Infezione del tratto urinario	Valsartan 160 mg/die	0,73%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Dapagliflozin	0,69%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Empagliflozin	0,69%	Assumption
	Carvedilolo 50 mg/die	0,57%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Furosemide 150 mg/die	0,57%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Ramipril 10 mg/die	0,57%	Solomon et al. 2022 ⁴
Ipovolemia	Spironolattone 62,5 mg/die	0,57%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Valsartan 160 mg/die	0,57%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Dapagliflozin	0,54%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Empagliflozin	0,54%	Assumption
	Carvedilolo 50 mg/die	0,45%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Furosemide 150 mg/die	0,45%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Ramipril 10 mg/die	0,45%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Spironolattone 62,5 mg/die	0,45%	Solomon et al. 2022 ⁴
	Valsartan 160 mg/die	0,45%	Solomon et al. 2022 ⁴

TABELLA 22

Calcoli BIM diabete. Scenario A: senza dapagliflozin

Classe	Trattamento	Aggregato 1 anno	Aggregato 3 anni	Aggregato 5 anni
DPP4 Semplici	SITAGLIPTIN	5.671.596 €	17.100.002 €	28.642.979 €
	LINAGLIPTIN	8.964.409 €	27.027.917 €	45.272.511 €
	VILDAGLIPTIN	1.032.567 €	3.113.216 €	5.214.723 €
	ALOGLIPTIN	1.221.566 €	3.683.053 €	6.169.216 €
	SAXAGLIPTIN	309.900 €	934.358 €	1.565.075 €
DPP4 Associati a Met	SITAGLIPTIN/METFORMINA	7.125.328 €	21.483.042 €	35.984.692 €
	LINAGLIPTIN/METFORMINA	2.194.232 €	6.615.664 €	11.081.421 €
	VILDAGLIPTIN/METFORMINA	2.935.203 €	8.849.710 €	14.823.510 €
	ALOGLIPTIN/PIOGLITAZIONE	1.601.491 €	4.828.536 €	8.087.931 €
	ALOGLIPTIN/METFORMINA	926.164 €	2.792.406 €	4.677.358 €
	SAXAGLIPTIN/METFORMINA	150.715 €	454.409 €	761.148 €
SGLT2	EMPAGLIFOZIN PLAIN & ASS	25.009.991 €	75.405.748 €	126.306.722 €
	DAPAGLIFOZIN PLAIN & ASS	0 €	0 €	0 €
	CANAGLIFOZIN PLAIN & ASS	8.832.298 €	26.629.600 €	44.605.319 €
	ERTUGLIFOZIN PLAIN & ASS	1.032.600 €	3.113.314 €	5.214.888 €
GLP1	Bydureon (EXENATIDE)	7.151.399 €	21.561.646 €	36.116.356 €
	Byetta (EXENATIDE)	0 €	0 €	0 €
	Lyxumia (LIXISENATIDE)	100.864 €	304.108 €	509.390 €
	Ozempic (SEMAGLUTIDE)	14.860.185 €	44.803.830 €	75.047.660 €
	Trulicity (DULAGLUTIDE)	46.091.580 €	138.967.267 €	232.774.033 €
	Victoza (LIRAGLUTIDE)	12.792.839 €	38.570.730 €	64.607.044 €
TOTALE		148.004.927 €	446.238.556 €	747.461.977 €

TABELLA 23

Calcoli BIM diabete. Scenario B: con dapagliflozin

Classe	Trattamento	Aggregato 1 anno	Aggregato 3 anni	Aggregato 5 anni
DPP4 Semplici	SITAGLIPTIN	4.574.613 €	13.792.571 €	23.102.940 €
	LINAGLIPTIN	7.230.540 €	21.800.258 €	36.516.038 €
	VILDAGLIPTIN	832.851 €	2.511.067 €	4.206.107 €
	ALOGLIPTIN	985.295 €	2.970.688 €	4.975.985 €
	SAXAGLIPTIN	249.960 €	753.637 €	1.262.363 €
DPP4 Associati a Met	SITAGLIPTIN/METFORMINA	5.747.169 €	17.327.857 €	29.024.641 €
	LINAGLIPTIN/METFORMINA	1.769.830 €	5.336.082 €	8.938.086 €
	VILDAGLIPTIN/METFORMINA	2.367.485 €	7.138.026 €	11.956.392 €
	ALOGLIPTIN/PIOGLITAZIONE	1.291.736 €	3.894.615 €	6.523.588 €
	ALOGLIPTIN/METFORMINA	747.028 €	2.252.307 €	3.772.677 €
	SAXAGLIPTIN/METFORMINA	121.564 €	366.519 €	613.929 €
SGLT2	EMPAGLIFOZIN PLAIN & ASS	20.172.634 €	60.820.995 €	101.876.856 €
	DAPAGLIFOZIN PLAIN & ASS	18.553.024 €	55.937.830 €	93.697.420 €
	CANAGLIFOZIN PLAIN & ASS	7.123.982 €	21.478.983 €	35.977.893 €
	ERTUGLIFOZIN PLAIN & ASS	832.878 €	2.511.147 €	4.206.240 €
GLP1	Bydureon (EXENATIDE)	5.768.197 €	17.391.257 €	29.130.839 €
	Byetta (EXENATIDE)	0 €	0 €	0 €
	Lyxumia (LIXISENATIDE)	81.355 €	245.289 €	410.865 €
	Ozempic (SEMAGLUTIDE)	11.985.973 €	36.138.008 €	60.532.168 €
	Trulicity (DULAGLUTIDE)	37.176.686 €	112.088.637 €	187.751.580 €
	Victoza (LIRAGLUTIDE)	10.318.487 €	31.110.495 €	52.110.944 €
TOTALE		137.931.283 €	415.866.268 €	696.587.551 €

TABELLA 24

 Calcoli BIM CKD. Scenario A:
senza dapagliflozin

Trattamento	Aggregato 1 anno	Aggregato 3 anni	Aggregato 5 anni
Dapagliflozin	0 €	0 €	0 €
ACEi	12.142.680 €	59.484.359 €	116.767.381 €
ARB	17.136.600 €	83.403.192 €	163.585.197 €
TOTALE	29.279.280 €	142.887.550 €	280.352.578 €

TABELLA 25

 Calcoli BIM CKD. Scenario B:
con dapagliflozin

Trattamento	Aggregato 1 anno	Aggregato 3 anni	Aggregato 5 anni
Dapagliflozin	794.682 €	9.031.371 €	20.590.815 €
ACEi	11.790.543 €	55.042.352 €	106.585.616 €
ARB	16.639.638 €	77.181.430 €	149.329.198 €
TOTALE	29.224.863 €	141.255.153 €	276.505.628 €

TABELLA 26
Calcoli BIM HFREF.
Scenario A: senza
dapagliflozin

Trattamento	Aggregato 1 anno	Aggregato 3 anni	Aggregato 5 anni
Dapagliflozin	0 €	0 €	0 €
Empagliflozin	24.734.467 €	16.216.281 €	41.743.590 €
ACEi	77.987.706 €	4.457.651 €	62.529.443 €
ARB	39.506.879 €	3.407.977 €	33.061.545 €
MRA	98.523.503 €	5.899.221 €	85.049.625 €
Entresto	19.271.405 €	8.878.645 €	9.602.007 €
TOTALE	260.023.960 €	817.998.810 €	1.392.256.545 €

TABELLA 27
Calcoli BIM HFREF.
Scenario B: con dapagliflozin

Trattamento	Aggregato 1 anno	Aggregato 3 anni	Aggregato 5 anni
Dapagliflozin	17.757.807 €	14.620.338 €	26.991.239 €
Empagliflozin	23.077.258 €	13.670.325 €	35.189.846 €
ACEi	72.762.530 €	3.757.800 €	52.712.320 €
ARB	36.859.918 €	2.872.925 €	27.870.882 €
MRA	91.922.429 €	4.973.043 €	71.696.834 €
Entresto	17.980.221 €	7.484.698 €	8.094.492 €
TOTALE	260.360.161 €	810.974.372 €	1.372.333.313 €

TABELLA 28
Calcoli BIM HFpEF.
Scenario A: senza
dapagliflozin

Trattamento	Aggregato 1 anno	Aggregato 3 anni	Aggregato 5 anni
Dapagliflozin	0 €	0 €	0 €
Empagliflozin	8.614.142 €	13.150.599 €	11.597.966 €
Carvedilolo 50 mg/die	29.289.698 €	5.090.012 €	20.511.122 €
Furosemide 150 mg/die	27.675.208 €	3.678.841 €	20.511.122 €
Ramipril 10 mg/die	14.212.895 €	1.378.560 €	11.044.450 €
Spironolattone 62,5 mg/die	19.520.404 €	2.862.117 €	14.200.008 €
Valsartan 160 mg/die	13.491.729 €	2.325.992 €	9.466.672 €
TOTALE	112.804.075 €	347.299.161 €	584.654.410 €

TABELLA 29
Calcoli BIM HFpEF.
Scenario B: con dapagliflozin

Trattamento	Aggregato 1 anno	Aggregato 3 anni	Aggregato 5 anni
Dapagliflozin	4.258.005 €	5.928.184 €	6.305.133 €
Empagliflozin	8.342.796 €	11.960.470 €	10.548.350 €
Carvedilolo 50 mg/die	28.367.072 €	4.629.366 €	18.654.865 €
Furosemide 150 mg/die	26.803.439 €	3.345.906 €	18.654.865 €
Ramipril 10 mg/die	13.765.189 €	1.253.801 €	10.044.928 €
Spironolattone 62,5 mg/die	18.905.511 €	2.603.095 €	12.914.907 €
Valsartan 160 mg/die	13.066.740 €	2.115.490 €	8.609.938 €
TOTALE	113.508.752 €	352.172.507 €	594.361.420 €

BIBLIOGRAFIA

1. Neuen BL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov;7(11):845-854.
2. «Standard italiani per la cura del diabete mellito» s.d. 2018. Consultato il 15 dicembre 2023. Disponibile al link: <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>.
3. Nicholson MK, et al. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus - an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Dec;22(17):2303-2310.
4. Solomon SD, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.
5. Ruggeri D. «Update 2023 delle linee guida ESC sullo scompenso cardiaco, protagonisti gli SGLT2#ESC23». s.d. Consultato il 15 dicembre 2023. Disponibile al link: <https://www.pharmastar.it/news/cardio/update-2023-delle-linee-guida-esc-sullo-scompenso-cardiaco-protagonis%60-gli-sgl2-esc23--42142>.
6. «Principi di farmacoterapia nello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione (HFREF).» *SIPREC* s.d. Consultato il 15 dicembre 2023. Disponibile al link: <https://www.siprec.it/pubblicazioni/editoriali-siprec-young/principi-di-farmacoterapia-nello-scompenso-cardiaco.html>.
7. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
8. Frigerio M. «Insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione conservata. La diagnosi rimane difficile.» s.d. 2014. Disponibile al link: <https://www.centrolot-tainfarto.com/atti/2014/pdf/Frigerio%202014.pdf>.
9. Wheeler DC, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jan;9(1):22-31.
10. *Documento di indirizzo per la malattia renale cronica.* s.d. Consultato il 15 dicembre 2023. Disponibile al link: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2244_allegato.pdf.
11. «Malattia renale cronica». *Manuali MSD Edizione Professionisti* s.d. Consultato il 4 dicembre 2023. Disponibile al link: <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-genitourinari/malattia-renale-cronica/malattia-renale-cronica>.
12. Pesce F, et al. "The Disease Awareness Innovation Network" for chronic kidney disease identification in general practice. *J Nephrol.* 2022 Nov;35(8):2057-2065.
13. «Popolazione residente al 1° gennaio». *ISTAT* s.d. Disponibile al link: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1.
14. Nicolucci A. et al. *Italian Diabetes Monitor 2014.* Disponibile al link: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1268125.pdf>
15. Ricerca di mercato IQVIA Patient Analyser.
16. Conte G, et al. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia e strategie per la prevenzione [Epidemiology of CKD in Italy and prevention strategies]. *G Ital Nefrol.* 2014 Jul-Aug;31(4):gin/31.4.11. Italian. PMID: 25098466.
17. Chioncel O, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1574-1585.
18. Report ReS HS-HF Database Consortium 2020.
19. Cupisti A, et al. Vitamin D status and cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients: an Italian cohort report. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2015 Nov 19;8:151-7.
20. Sundström J, et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Jun 30;20:100438.

21. Norhammar A, et al. Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure. *Heart*. 2023 Mar 10;109(7):548-556.
22. Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
23. «Gazzetta Ufficiale». s.d.
24. Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (sistema DRG). Disponibile al link: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>.
25. «Liste di trasparenza | Agenzia Italiana del Farmaco». s.d. Consultato il 15 dicembre 2023. <https://www.aifa.gov.it/liste-di-trasparenza>.
26. Cineca, SID, e ReS. 2019. «Osservatorio ARNO Diabete». XXXI. *Collana Rapporti Arno*. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapporto-arno-diabete-2019>.
27. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
28. Zenati MA, et al. Randomized Trial of Endoscopic or Open Vein-Graft Harvesting for Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med*. 2019 Jan 10;380(2):132-141.
29. Roggeri DP, et al. Chronic Kidney Disease: Evolution of Healthcare Costs and Resource Consumption from Predialysis to Dialysis in Piedmont Region, Italy. *Hindawi Publishing Corporation. Advances in Nephrology*. Volume 2014, Article ID 680737, 6 pages. Disponibile al link: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/680737>.
30. Jommi C, et al. The Cost of Patients with Chronic Kidney Failure Before Dialysis: Results from the IRI-DE Observational Study. *Pharmacoecoon Open*. 2018 Dec;2(4):459-467.
31. Provenzano M, et al. The Role of Prognostic and Predictive Biomarkers for Assessing Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Biomed Res Int*. 2020 Oct 8;2020:2314128.
32. Cavallo MC, et al. Cost-effectiveness of kidney transplantation from DCD in Italy. *Transplant Proc*. 2014 Dec;46(10):3289-96.
33. Berg DD, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021 May 1;6(5):499-507.
34. Anker SD, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.



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

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it



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

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it