



ORIGINAL  
RESEARCH

# Analisi di impatto sul budget di empagliflozin nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 in Italia

Budget impact analysis of empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes in Italy

Sergio Iannazzo<sup>1</sup>, Edoardo Mannucci<sup>2</sup>, Lorenzo Mantovani<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CESP – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano Bicocca

<sup>2</sup> Università degli Studi di Firenze

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Empagliflozin is the most recent molecule in the SGLT-2i class, new antidiabetic drugs that reduce renal glucose absorption by determining the excretion in the urine. The high prevalence of T2D, the chronicity of the condition and the severe economic and social burden caused by the disease, impose the need for a careful health economic assessment on each therapeutic innovation in this area.

**AIM:** The aim of this study was to assess the budget impact of adopting empagliflozin in the diabetic population currently treated with sulfonylureas and potentially eligible for treatment with SGLT-2i.

**METHODS:** The budget impact analysis was conducted from the perspective of the Italian National Health Service over a period of three years, through an analytic model developed in MS Excel. The target population was estimated in about 170,000 patients currently treated with sulfonylureas, based on the growth forecasts of the Italian population, epidemiological estimates and drug-use information available in the literature on diabetes in Italy. In the base case was assumed a replacement rate of sulfonylureas equal to 10%, 20% and 30% respectively at the first, second and third year of analysis. A scenario analysis was considered assuming a constant uptake of 100% since the first year. The following direct healthcare costs were considered: 1) acquisition of antidiabetic drugs as the main therapy and as rescue therapy; 2) self-monitoring of blood glucose; 3) management of severe hypoglycemic events and 4) management of major cardiovascular events. Clinical effectiveness data was based on the published literature and unit costs were derived from current prices and tariffs. One-way sensitivity analysis was developed to assess the impact of input's uncertainty on the overall result.

**RESULTS:** The base case analysis presented a substantially neutral impact on the budget. The 3-year cumulative impact was -454.337 €, corresponding to a 0.1% saving. This means that the replacement of sulphonylureas with empagliflozin determines an increase in acquisition costs of drugs, which is entirely offset by the reduction in costs of self-monitoring of blood glucose, management of hypoglycemic events and cardiovascular events. The scenario analysis, based on the assumption of a full substitution of sulphonylureas with empagliflozin at the first year, yielded a more enhanced savings. The cumulative impact was -2.269.517 €, corresponding to a 0.6% saving.

**CONCLUSIONS:** The present study shows that the replacement of sulfonylureas (a class of generic products) with empagliflozin, motivated by the advantageous efficacy and safety profile, can take place optimizing healthcare expenditure for the management of DT2.

## Keywords

*Budget impact; Empagliflozin; SGLT-2i; Diabetes*

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (DT2) rappresenta una delle problematiche sanitarie maggiori nei paesi economicamente evoluti a causa della cronicità della patologia, dell'elevato impatto personale, economico e sociale e della sua prevalenza in continuo aumento. Le gliflozine (SGLT-2i) rappresentano una

nuova classe di farmaci antidiabetici che, tramite un meccanismo d'azione innovativo e indipendente dalla funzione della  $\beta$ -cellula pancreatica e dall'insulina, riducono il riassorbimento del glucosio a livello renale determinandone l'escrezione nelle urine. Empagliflozin è la molecola più recente della classe degli SGLT-2i. Analogamente agli altri

## Corresponding author

Sergio Iannazzo  
sergio.iannazzo@icloud.com

## Disclosure

La presente analisi è stata supportata da Boehringer Ingelheim Italia.

due SGLT-2i empagliflozin è rimborsato dal SSN italiano nei casi previsti dal piano terapeutico, ossia:

- in monoterapia, nei pazienti intolleranti alla metformina nei quali l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato;
- in associazione a metformina (duplice terapia) nei casi in cui l'utilizzo di un diverso ipoglicemizzante risulti controindicato o non appropriato;
- in associazione a insulina con o senza metformina.

Di conseguenza l'utilizzo di empagliflozin può aggiungersi all'armamentario terapeutico nelle mani dello specialista diabetologo per la sostituzione di quei trattamenti anti-diabetici orali (in associazione o meno con insulina e/o metformina) non completamente appropriati.

Le terapie attualmente disponibili per il trattamento del DT2 sono condizionate, nel loro scopo ultimo, dalla capacità di modificare solo uno degli aspetti della malattia (controllo glicemico), e dal non essere in grado di bloccarne l'evoluzione. Alcuni di questi farmaci sono, inoltre, limitati dalla potenziale comparsa di effetti collaterali, quali l'incremento ponderale (per le insuline, le sulfaniluree e i glitazoni) e l'ipoglicemia (per le insuline e le sulfaniluree) [1].

L'elevata prevalenza del DT2, la cronicità della condizione e il severo peso economico e sociale imposto dalla malattia, fa sì che l'introduzione d'innovazioni terapeutiche in questo settore possa produrre effetti rilevanti sulla spesa sanitaria. Appare, di conseguenza, particolarmente importante che l'introduzione di nuovi farmaci sia analizzata dal punto di vista della valutazione farmacoeconomica. Obiettivo del presente studio è l'analisi d'impatto sul budget del Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN) del trattamento con

empagliflozin nella popolazione di soggetti con DT2 in trattamento con sulfaniluree in monoterapia o in associazione con metformina e/o insulina, potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT-2i.

## MATERIALI E METODI

L'analisi di budget impact è stata condotta nella prospettiva del SSN italiano su un orizzonte temporale di 3 anni. Sono stati analizzati i costi complessivi in una popolazione italiana affetta da DT2 eleggibile al trattamento con SGLT-2i (popolazione target), mettendo a confronto uno scenario senza empagliflozin con uno scenario conseguente all'introduzione di empagliflozin (Figura 1). L'analisi è stata condotta nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* [2]. L'analisi è stata eseguita con il supporto di un modello analitico sviluppato in MS Excel.

### Popolazione dello studio

La popolazione dello studio è stata stimata in base alle previsioni di crescita della popolazione italiana e alle stime epidemiologiche e di farmaco-utilizzazione disponibile nella letteratura sul diabete in Italia. Secondo le previsioni demografiche ISTAT [3] la popolazione italiana crescerà da 61,8 milioni nel 2016 fino a circa 62,2 milioni nel 2018. Se a queste stime si applica la prevalenza del 5,2% per il diabete farmaco-trattato [4] e la percentuale del 89,6% del tipo 2 sul totale diabete [5], si ottiene una popolazione con DT2 di circa 2,879, 2,888 e 2,896 milioni di soggetti al primo, secondo e terzo anno dello studio, rispettivamente. Secondo stime di farmaco-utilizzazione, il 19,1% dei pazienti con DT2 fa uso di sulfaniluree [5]. Per individuare la quota di soggetti potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT-2i si è considerato che il 63,9% dei pazienti con DT2 sia in trattamento presso uno specialista [5], che il 72,7% abbia un'età inferiore ai 75 anni e che il 76,2% abbia funzionalità renale non alterata (EGFR>60) [6]. Si sono inoltre esclusi i soggetti in trattamento con sulfaniluree in associazione con altri antidiabetici orali (12,7%) [5]. Complessivamente i pazienti con DT2 trattati con sulfaniluree e potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT-2i sono stimati in circa 170 mila per anno d'analisi. Applicando le percentuali di utilizzo d'insulina (17,5%) e metformina (67,4%), assunte trasversalmente uniformi [5], è stato possibile stimare il numero dei pazienti con DT2 trattati con sulfaniluree in monoterapia o associazione con metformina e/o insulina

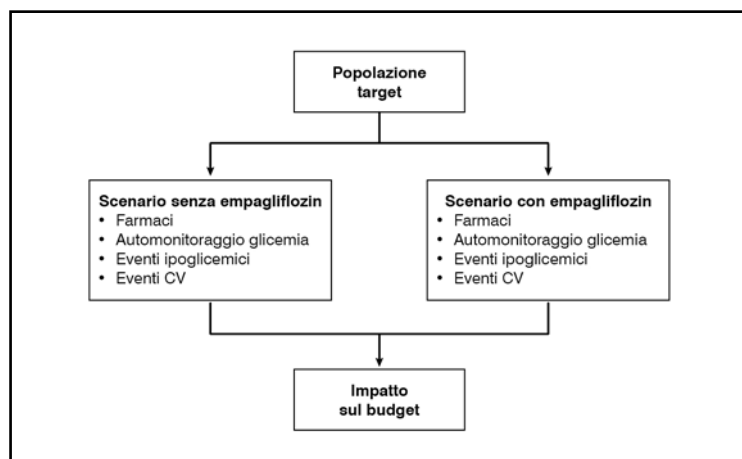


Figura 1. Schema dell'analisi di impatto sul budget

potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT-2i (Tabella I).

Nell'analisi di base si è assunto un tasso crescente di sostituzione delle sulfaniluree pari al 10%, 20% e 30% rispettivamente al primo, secondo e terzo anno di analisi. L'analisi è stata ripetuta con uno scenario di penetrazione che ipotizza l'adozione completa di empagliflozin in tutti i pazienti trattati con sulfaniluree potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT-2i (market share pari a 100% nei tre anni).

## Costi

Per il calcolo dell'impatto sul budget sono stati tenuti in considerazione i costi diretti sanitari relativi a:

- acquisizione dei farmaci antidiabetici come terapia principale (empagliflozin, insulina, metformina, sulfaniluree) e come terapia antidiabetica di salvataggio;
- automonitoraggio della glicemia;
- gestione degli eventi ipoglicemici gravi;
- gestione degli eventi cardiovascolari maggiori.

Il costo di empagliflozin è stato stimato in 1,03 €/giorno considerando il prezzo massimo di cessione ospedaliera (Tabella II). I costi di sulfaniluree e metformina sono stati calcolati assumendo una posologia media tra il massimo e il minimo valore indicati nelle rispettive schede tecniche di prodotto (RCP) e i prezzi dei prodotti generici derivati dalla lista di trasparenza AIFA (aggiornata a novembre 2015). Il costo/die medio tra i vari tipi di sulfaniluree disponibili sul mercato è stato calcolato pesando il costo dei singoli prodotti per le quote relative di mercato (dati 2015). Si è assunto che in associazione con sulfanilurea sia somministrata solo insulina basale. In entrambe le terapie di combinazione (sulfaniluree + insulina ed empagliflozin + insulina) sono state assunte dosi ridotte di insulina. Il rationale per le riduzioni è però nei due casi sostanzialmente differente. Nel primo caso, infatti, il rationale che sottende la riduzione della dose di insulina in associazione alle sulfaniluree è guidato dalla necessità di limitare il rischio di ipoglicemie correlate a quest'ultima classe, a scapito di un ottimale controllo glicemico. Contrariamente, l'associazione di empagliflozin a insulina non aumentando ulteriormente il rischio di ipoglicemie, consente l'ottimizzazione della terapia e un risparmio delle dosi di insulina nel tempo a parità di controllo glicemico. Dal punto di vista numerico, in assenza di informazioni affidabili è stata conservativamente assunta la stessa dose per entrambe le associazioni, pari a 44,4 IU/giorno, sulla base delle evidenze dello studio EMPA-REG BASAL [7]. Il

Trattamento	Pazienti (n.)		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3
SU mono	45.748	45.885	46.012
SU + MET	94.584	94.867	95.128
SU + INS	9.704	9.733	9.760
SU + MET + INS	20.063	20.123	20.179
Totale	170.100	170.609	171.079

**Tabella I.** Stima del numero dei pazienti con DT2 trattati con sulfaniluree (SU) in monoterapia (mono) o associazione con metformina (MET) e/o insulina (INSU) potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT-2i nei tre anni di analisi

Farmaco	Costo (€/giorno)
Empagliflozin	1,03
Sulfanilurea	0,1479
Metformina	0,0902
Insulina	2,7439

**Tabella II.** Costi giornalieri di acquisizione dei farmaci in studio

prezzo per IU è stato calcolato come valore medio del prezzo retail di insulina glargine, detemir e degludec (Tabella II).

L'utilizzo di farmaci antidiabetici come terapia di salvataggio in aggiunta a quella principale, è stato stimato sulla base delle evidenze dello studio di confronto testa-a-testa con glimepiride [8]. In questo studio l'utilizzo di empagliflozin ha portato una riduzione significativa del numero di pazienti che ha fatto uso di una *rescue therapy* nelle 104 settimane (OR = 0,530 p<0,0001). La *rescue therapy* è stata definita come un mix di trattamenti antidiabetici (sulfaniluree, glitazioni, glinidi, DPP-IV inibitori, GLP-1 antagonisti e insulina) sulla base delle percentuali di uso nel trial (dati non pubblicati). Complessivamente è stato stimato un costo per paziente anno di € 0,40 nei soggetti trattati con empagliflozin e di € 0,64 nei soggetti trattati con sulfaniluree. I costi per l'automonitoraggio della glicemia sono stati stimati in base alle frequenze raccomandate nel documento di consenso SID-AMD [9]. In particolare sono state considerate:

- per il trattamento con insulina basale 480 misurazioni/anno (raccomandazione: 40/mese);
- per il trattamento con sulfanilurea 450 misurazioni/anno (assunto il valore medio del range proposto dalla raccomandazione per farmaci secretagoghi: 25-50/mese).

Il costo al SSN di ciascuna misurazione è stato stimato in € 0,622 (striscia reattiva € 0,519; lancetta pungidito € 0,103) come valore medio italiano secondo quanto riportato

Trattamento	Incidenza eventi ipoglicemici severi (casi per 100 pazienti-anno)	Fonte
SU mono	3,81	[11]
SU + MET	3,10	[11]
SU + INS	6,67	[11]
SU + MET + INS	4,86	[11]
EMPA ± MET	0,31	[8,11]
EMPA + INS ± MET	0,49	[8,11]

**Tabella III.** Incidenza degli eventi ipoglicemici severi  
EMPA = empagliflozin; INS = insulina; MET = metformina; Mono = monoterapia;  
SU = sulfaniluree

in una precedente valutazione economica [10].

L'incidenza degli eventi ipoglicemici gravi (che richiedono un intervento esterno) è basata sullo studio di Schloot et al. [11] che ha studiato questi eventi in una coorte di 29.485 pazienti con DT2 trattati con sulfaniluree, dal

database Tedesco/Austriaco DPV-Wiss (anni 1995-2013). Per determinare l'incidenza di questi eventi nei pazienti trattati con empagliflozin si è fatto riferimento allo studio di confronto testa-a-testa con glicemipride [8]. In questo studio l'incidenza complessiva di eventi ipoglicemici (non unicamente severi) alla 104esima settimana è stata del 2% nei pazienti trattati con empagliflozin e del 24% nei pazienti trattati con glicemipride, con un rischio relativo (IC95%) del 0,10 (0,07-0,16;  $p < 0,0001$ ) (Tabella III).

Il costo di gestione di un evento ipoglicemico grave è stato stimato in € 1.911,18 sulla base dei risultati di un recente studio osservazionale [12], che ha analizzato 3.516 eventi di ipoglicemia grave trattati in 46 servizi Pronto Soccorso sul territorio nazionale. In questo studio solo il 33,1% dei casi hanno generato una ospedalizzazione. Come ulteriore analisi è stato esplorato l'utilizzo di una differente

Evento CV	Incidenza eventi CV (eventi per 100 pazienti-anno)		
	Pazienti a normale rischio CV	Pazienti ad alto rischio CV, trattati con EMPA	Pazienti ad alto rischio CV, altri trattamenti
Infarto miocardico acuto	0,74	1,68	1,93
Rivascolarizzazione coronarica	0,26	2,51	2,91
Ictus ischemico acuto	0,59	1,23	1,05
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	0,82	0,94	1,45

**Tabella IV.** Incidenza degli eventi CV nei pazienti con DT2  
CV = cardiovascolare; EMPA = empagliflozin

DRG	Descrizione DRG	Tariffa (€)	Dimissioni SDO 2014 (n.)	Costo evento (€)
<b>Infarto miocardico acuto</b>				3.908,93
121	Malattie cardiovascolari con infarto miocardico acuto e complicanze maggiori, dimessi vivi	4.700	16.448	
122	Malattie cardiovascolari con infarto miocardico acuto senza complicanze maggiori, dimessi vivi	3.377	25.328	
123	Malattie cardiovascolari con infarto miocardico acuto, morti	4.018	4.227	
<b>Rivascolarizzazione coronarica</b>				8.080,55
547	Bypass coronarico con cateterismo cardiaco con diagnosi cardiovascolare maggiore	22.125	1.201	
549	Bypass coronarico senza cateterismo cardiaco con diagnosi cardiovascolare maggiore	18.154	1.521	
553	Altri interventi vascolari con CC con diagnosi cardiovascolare maggiore	9.039	1.874	
555	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con diagnosi cardiovascolare maggiore	6.207	19.363	
557	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato con diagnosi cardiovascolare maggiore	8.128	48.306	
<b>Ictus ischemico acuto</b>				6.073,00
559	Ictus ischemico acuto con uso di agenti trombolitici	6.073		
<b>Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca</b>				3.052,00
127	Insufficienza cardiaca e shock	3.052		

**Tabella V.** Costi unitari degli eventi cardiovascolari

	Costi (€)			
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Cumulativi tre anni
Scenario senza EMPA	132.069.072	132.464.597	132.828.974	397.362.643
Scenario con EMPA	131.993.642	132.313.284	132.601.380	396.908.306
Differenza	-75.431	-151.313	-227.594	-454.337
Impatto sul budget (%)	-0,1	-0,1	-0,2	-0,1

**Tabella VI.** Risultati dell'analisi di impatto sul budget di empagliflozin

EMPA = empagliflozin

stima del costo dell'ipoglicemia severa, nell'ipotesi che tutti i pazienti siano ospedalizzati. In questo caso si è considerato per ogni evento il costo medio di ospedalizzazione rilevato nello stesso studio, pari a € 5.317 [12].

L'ultima voce di costo considerata è relativa alla gestione degli eventi cardiovascolari nella popolazione di pazienti diabetici. Per procedere alla stima di questo tipo di eventi si è considerata la prevalenza del 19,3% delle complicanze macroangiopatiche in pazienti diabetici riportata nello studio DAI [13]. Questa identifica la quota dei pazienti con DT2 che può essere considerata ad alto rischio cardiovascolare. L'incidenza degli eventi cardiovascolari nei soggetti con normale rischio è derivata dallo studio DAI [13] con l'eccezione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca in cui la stima è derivata dal tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nella popolazione generale italiana [14] moltiplicato per il rischio relativo pari a 2,56 legato alla presenza del diabete [15] (Tabella IV). L'incidenza degli eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici con un pregresso evento, trattati con empagliflozin oppure gli altri trattamenti antidiabetici, è ricavata dallo studio EMPA-REG OUTCOME [16] (Tabella IV). I costi unitari degli eventi cardiovascolari sono stati calcolati sulla base delle tariffe DRG pesate per le frequenze relative di ricoveri [17] (Tabella V).

### Analisi di sensibilità

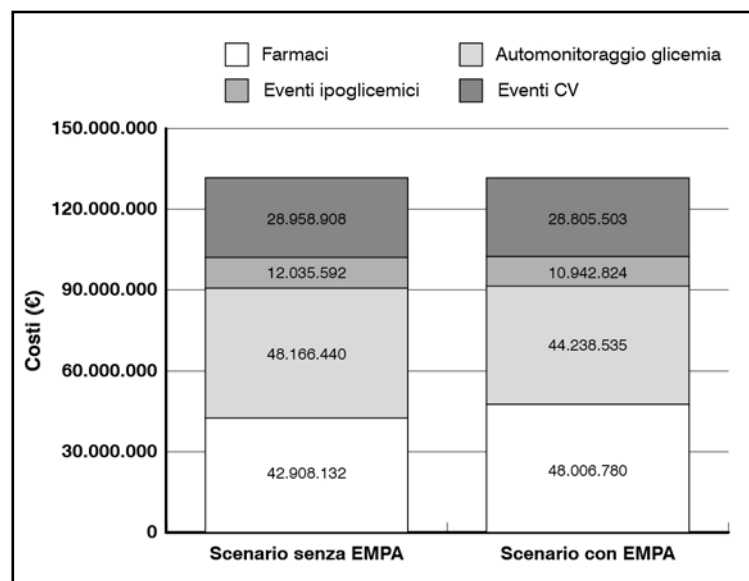
Per analizzare l'impatto dell'incertezza dei parametri di input sui risultati prodotti è stata condotta un'analisi di sensibilità a una via. In quest'analisi tutti i dati in ingresso al modello di budget impact sono stati fatti variare in un intervallo d'incertezza e l'impatto sul risultato finale è stato analizzato mediante una rappresentazione grafica a tornado, che permette di evidenziarne l'ordine di importanza. L'intervallo di variazione per ciascun parametro è stato determinato sulla base del IC95% dove disponibile. In assenza di informazioni sull'incertezza dei parametri, o nel caso di parametri derivati per elaborazione dei valori originali, è stato considerato un intervallo di

variabilità pari al  $\pm 20\%$  del valore centrale, nell'assunzione che questo possa rappresentare un range ragionevolmente ampio.

### RISULTATI

I risultati dell'analisi di impatto sul budget sono riportati in Tabella VI.

Complessivamente, una progressiva sostituzione delle sulfaniluree con empagliflozin (a un tasso del 10%, 20% e 30%, rispettivamente al primo, secondo e terzo anno di analisi) non aumenta la spesa a carico del SSN (impatto sul budget pari al -0,1%). Analizzando il dettaglio delle componenti del costo totale (Figura 2) si nota come il costo di acquisizione dei farmaci antidiabetici e il costo per l'automonitoraggio della glicemia abbiano il peso maggiore in entrambi gli scenari (senza e con empagliflozin), seguiti dal costo di gestione degli eventi cardiovascolari. La sostituzione di sulfanilurea con empagliflozin determina un aumento dei costi di acquisizione dei farmaci, che viene interamente compensato dalla riduzione dei costi dell'automonitoraggio della glicemia, di gestione degli eventi ipoglicemici e degli eventi cardiovascolari (Figura 3).



**Figura 2.** Dettaglio dei costi nello scenario senza e con empagliflozin (EMPA) nel primo anno di analisi

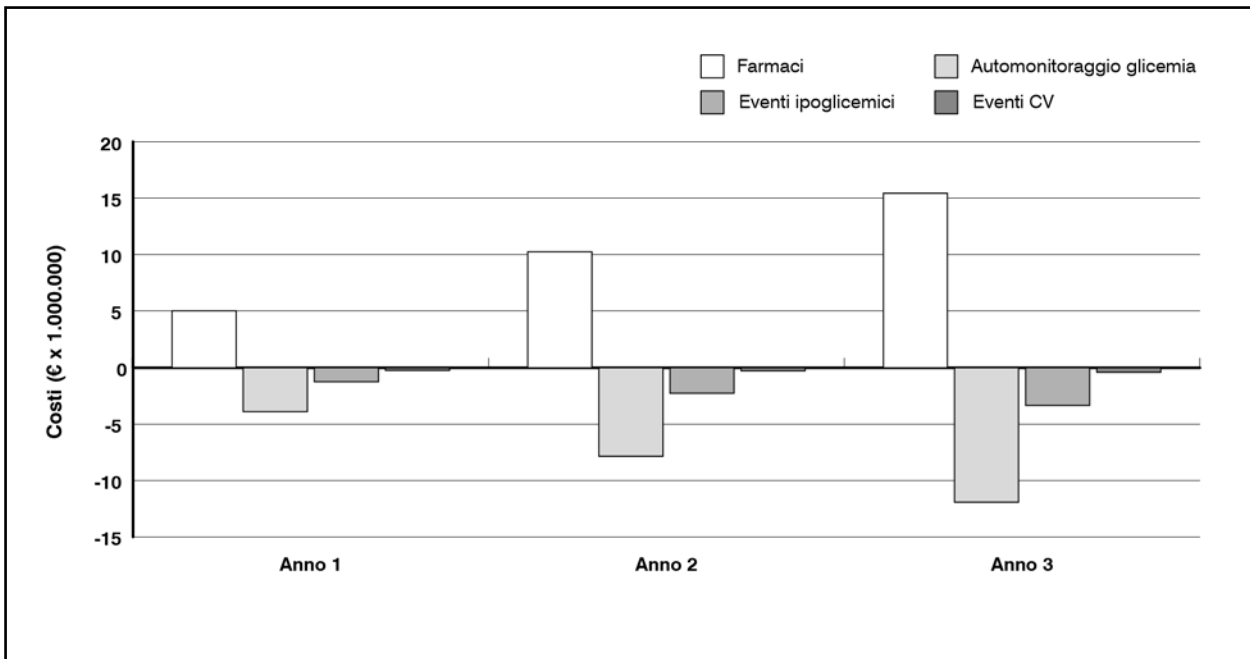


Figura 3. Costi incrementali calcolati come differenza tra i costi dello scenario con empagliflozin e i costi dello scenario senza empagliflozin

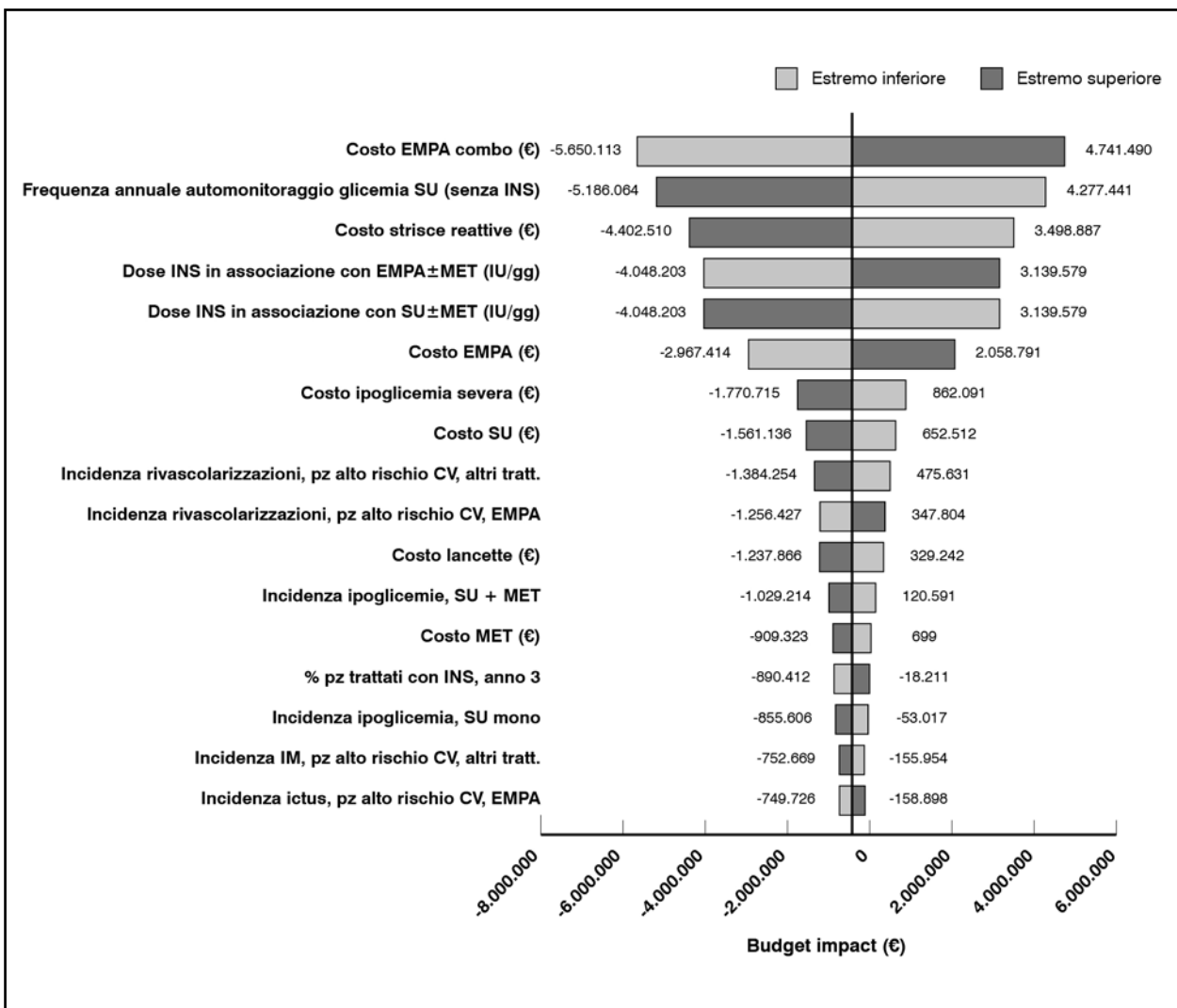


Figura 4. Grafico a tornado dell'analisi di sensibilità univariata. L'impatto della variazione dei principali parametri sul budget impact cumulativo a 3 anni è rappresentato (valore base -454.337 €)

EMPA = empagliflozin; INS = insulina; MET = metformina; Mono = monoterapia; SU = sulfaniluree

Nell'ipotesi in cui si preveda l'adozione completa di empagliflozin in tutti i pazienti trattati con sulfaniluree potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT-2i (market share pari a 100% nei tre anni) l'analisi mostra un risparmio più consistente per l'SSN. L'impatto sul budget, misurato come differenza tra il costo totale nello scenario con empagliflozin e quello nello scenario senza empagliflozin, risulta di -754.306 €, -756.565 € e -758.646 € nei tre anni, rispettivamente. L'impatto cumulato risulta di -2.269.517 € pari al -0,6% della spesa.

Nella seconda analisi esplorativa si è analizzato l'utilizzo di un dato alternativo per la stima del costo unitario dell'ipoglicemia severa, nell'ipotesi che tutti i pazienti siano ospedalizzati (costo pari a € 5.317 per evento). In questo caso il risparmio per l'SSN diventa consistente, con un impatto sul budget pari a -2.022.799 €, -4.057.713 € e -6.103.312 € nei tre anni di analisi e un impatto cumulato pari a -12.183.824 € pari al -2,6% della spesa totale.

### Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità univariata è stata condotta mantenendo come indicatore di risultato il valore dell'impatto cumulativo sul budget a 3 anni (valore base -454.312 €). L'impatto su questo valore prodotto dalla variazione di ciascun parametro è riportato nella Figura 4 (i primi parametri in ordine di impatto sono rappresentati). Complessivamente i parametri che influenzano maggiormente il risultato sono rappresentati dal costo giornaliero di empagliflozin, la frequenza di automonitoraggio nel trattamento con sulfanilurea, il costo unitario delle strisce reattive e la dose giornaliera di insulina considerata.

## DISCUSSIONE

Il DT2 è una patologia a elevato impatto economico e sociale principalmente a causa della sua condizione cronica associata con l'elevata prevalenza. Questi aspetti rendono estremamente importante lo sviluppo di analisi per effettuare la valutazione economica dei trattamenti innovativi.

I farmaci antidiabetici della nuova classe SGLT-2i sono in grado di modificare contestualmente più parametri clinici nei pazienti con DT2: regolano la glicemia (a digiuno e post-prandiale) e la HbA1c, riducono il peso corporeo e la pressione arteriosa. L'azione sul profilo glicemico, inoltre, migliora la funzionalità della  $\beta$ -cellula pancreatica. L'introduzione in particolare di empagliflozin può integrare le opzioni terapeutiche a disposizione del diabetologo che, tramite l'associa-

zione con altri farmaci antidiabetici, ha la possibilità di agire su più meccanismi fisiopatogenetici del DT2. Negli studi registrativi empagliflozin, sia in monocomponente sia in associazione a metformina, ha dimostrato una riduzione superiore di HbA1c e del *Fasting Plasmatic Glucose* (FPG) rispetto al braccio di confronto sia in combinazione con farmaci antidiabetici orali che con l'insulina. In aggiunta al suo effetto sulla HbA1c e FPG, la combinazione di empagliflozin e metformina ha dimostrato di ridurre la pressione sanguigna e il peso corporeo, entrambi considerati importanti fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con DT2. L'utilizzo di empagliflozin rappresenta inoltre un'opzione in tutti i casi in cui si prevedono terapie che possono determinare l'insorgenza di eventi ipoglicemici e che prevedono la necessità di un monitoraggio glicemico giornaliero. Il presente studio di valutazione economica è stato condotto proprio nell'ottica dell'impiego in sostituzione delle sulfaniluree. L'obiettivo è stato, infatti, l'analisi d'impatto sul budget del SSN del trattamento con empagliflozin nella popolazione di soggetti con DT2 in trattamento con sulfaniluree in monoterapia o in associazione con metformina e/o insulina, potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT-2i. I risultati dell'analisi hanno mostrato che la sostituzione di sulfanilurea con empagliflozin determina in generale un aumento dei costi di acquisizione dei farmaci, che viene però interamente compensato dalla riduzione dei costi dell'automonitoraggio della glicemia, di gestione degli eventi ipoglicemici e degli eventi cardiovascolari. Complessivamente, quindi, la sostituzione progressiva delle sulfaniluree con empagliflozin può avvenire senza un aggravio della spesa a carico del SSN. Se si ipotizza che la sostituzione sia immediata e completa, il bilancio volge invece a favore di empagliflozin che determina un risparmio cumulato nei tre anni di oltre due milioni di Euro, pari allo 0,6% della spesa complessiva. Va sottolineata l'importanza di questi risultati anche ricordando che il nuovo farmaco va a sostituire in maniera progressiva nell'arco di 3 anni una classe ormai genericata (sulfaniluree), che dunque presenta dei costi di acquisizione estremamente ridotti.

A testimonianza dell'estrema importanza della valutazione economica dei nuovi farmaci per il trattamento del DT2, numerosi sono gli esempi di studi che hanno affrontato il tema pubblicati recentemente nella letteratura internazionale. Nello specifico, diverse analisi condotte in vari paesi hanno mostrato il buon profilo di costo-efficacia dei nuovi SGLT-2i rispetto una varietà di comparatori, che inclu-

dono le sulfaniluree e gli inibitori del DPP4 [18-24]. Uno studio italiano di impatto sul budget ha, inoltre, mostrato come l'adozione di dapagliflozin in sostituzione di sulfaniluree, DPP-4 e glitazoni, potrebbe avvenire con un risparmio di costi per l'automonitoraggio della glicemia, ipoglicemie gravi ed eventi cardiovascolari, che compensano i maggiori costi legati al farmaco [10]. I risultati del nostro studio appaiono dunque in linea con la letteratura italiana e internazionale.

I limiti del presente studio sono principalmente legati alla natura dell'esercizio di valutazione economica tramite un modello analitico, i cui dati di input provengono da fonti eterogenee e in qualche caso da assunzioni. Un ulteriore possibile limite della presente analisi è relativo alla mancata considerazione dell'impatto della riduzione sulla mortalità cardiovascolare mostrato nello studio EMPA-REG OUTCOME [16]. In termini farmacoeconomici è, infatti, ben noto il paradosso per cui il farmaco che prolunga la sopravvivenza dei pazienti sia penalizzato da maggiori costi. Tuttavia l'inclusione esplicita della mortalità all'interno di un'analisi di budget impact per una patologia cronica non è comune. Per

questa ragione, per non complicare eccessivamente il modello, e nella considerazione che detto effetto avrebbe riguardato esclusivamente il sottogruppo dei soggetti diabetici ad alto rischio cardiovascolare, è stato scelto di trascurare l'effetto sulla mortalità.

Relativamente all'incertezza sui dati di input, possiamo ad esempio menzionare la stima dei costi unitari degli eventi cardiovascolari, per cui, in assenza di dati affidabili derivanti dall'analisi di costo della reale pratica clinica italiana, si sono considerate le tariffe DRG come proxy dei costi reali a carico del SSN. Complessivamente, tuttavia, l'analisi di sensibilità ha mostrato come i risultati possano essere considerati stabili anche a fronte di un'elevata incertezza sui parametri di input.

## CONCLUSIONI

In conclusione il presente studio mostra che l'utilizzo di empagliflozin in sostituzione delle sulfaniluree, motivato dal vantaggioso profilo di efficacia e sicurezza clinica, può avvenire ottimizzando la spesa sanitaria a carico del SSN per la gestione del diabete di tipo 2 in Italia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, et al. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 350-9; <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12077>
2. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR task force on good research practices – budget impact analysis. *Value Health* 2014; 17: 5-14; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
3. ISTAT Previsioni demografiche (2016-2018). Disponibile online su: [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_PREVDEM](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_PREVDEM) (ultimo accesso dicembre 2015)
4. SID – Società Italiana di Diabetologia. Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto 2015. Disponibile online su: <https://osservatorioarno.cineca.org/journal/private/index.php?q=s&t=2&s=732> (ultimo accesso dicembre 2015)
5. Cegedim Patient Analyzer MAT Sett 2015. Data on file
6. Associazione Medici Diabetologi – AMD. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2011). *Annali AMD* 2012
7. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al.; on behalf of the EMPA-REG BASAL trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 936-48; <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12503>
8. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al.; on behalf of the EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 691-700; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70120-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70120-2)
9. Consensus Autocontrollo. Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico. SID-AMD Rev 22/12/2012. Disponibile online su: [http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida\\_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf) (ultimo accesso dicembre 2015)
10. Mannucci E, Torre E, Berto P. Dapagliflozin in add-on a metformina: network metanalisi e analisi di impatto di budget. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015; 2: 125-134



11. Schloot NC, Haupt A, Schütt M, et al.; German/Austrian DPV Initiative. Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: how big is the problem? which patients are at risk? *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 316-24; <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2722>
12. Veronese G, Marchesini G, Forlani G, et al.; the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). Costs Associated With Emergency Care and Hospitalization for Severe Hypoglycemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; pii: S0939-4753(15)30058-2; <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.007>
13. Lombardo F, Spila Alegiani S, Maggini M, et al.; per il gruppo di Studio DAI. Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI. Istituto Superiore Di Sanità. Rapporti ISTISAN 07/25
14. Ministero della Salute. Analisi dei ricoveri per insufficienza cardiaca in Italia Anni 2001 – 2003. Aprile 2007. Disponibile online su: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_663\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_663_allegato.pdf) (ultimo accesso dicembre 2015)
15. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al.; for the ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose Levels Predict Hospitalization for Congestive Heart Failure in Patients at High Cardiovascular Risk. *Circulation* 2007; 115: 1371-5; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661405>
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
17. Ministero della Salute. Ricoveri ospedalieri (SDO). Dati 2014. Disponibile online su: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_4.jsp?area=ricoveriOspedalieri](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=ricoveriOspedalieri) (ultimo accesso dicembre 2015)
18. Charokopou M, McEwan P, Lister S, et al. M. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus from a UK Healthcare System Perspective. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 496; <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-015-1139-y>
19. Pititto L, Neslusan C, Teschemaker AR, et al. Cost-Effectiveness of Canagliflozin (Cana) Versus Sitagliptin (Sita) As Add-On To Metformin Plus Sulfonylurea In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) In Brazil. *Value Health* 2015; 18: A864; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.510>
20. Schroeder M, Johansen P, Willis M, et al. The Cost-Effectiveness of Canagliflozin (CANA) Versus Dapagliflozin (Dapa) 10mg and Empagliflozin (EMPA) 25mg in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) as Monotherapy in the United Kingdom. *Value Health* 2015; 18: A607; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2098>
21. Charokopou M, McEwan P, Lister S, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2015; 32: 890-8; <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12772>
22. Abad Paniagua EJ, Casado Escribano P, Fernández Rodríguez JM, et al. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin compared to DPP4 inhibitors and other oral antidiabetic drugs in the treatment of type-2 diabetes mellitus in Spain. *Aten Primaria* 2015; 47: 505-13; <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.11.002>
23. Sabale U, Ekman M, Granström O, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Prim Care Diabetes* 2015; 9: 39-47; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2014.04.007>
24. van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, et al. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 135-46; <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-013-0155-0>