

Impatto sul budget del SSN dell'impiego di vildagliptin, un nuovo ipoglicemizzante orale

Orietta Zaniolo ⁽¹⁾, Viola Sacchi ⁽¹⁾, Lorenzo Pradelli ⁽¹⁾



ABSTRACT

Introduction: to evaluate the impact on the Italian National Health Service (NHS) budget of the recent introduction of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in combination treatment for NIDDM patients.

Methods: NIDDM patients eligible to vildagliptin treatment were identified and quantified based on approved indications and prevalence data review; adequate alternative strategies were identified; direct medical costs associated with competing strategies were calculated according to national practice and prices (drug acquisition, therapeutic monitoring, cost for managing severe adverse events – severe hypoglycemia events, fractures, new heart failure cases) and the NHS budgetary impact was estimated according to market penetration assumptions (base-case: 5% and 10% for the first and second year, respectively).

Results: patients estimated eligible for vildagliptin in Italy are about 237,500: pts inadequately controlled with metformin monotherapy (166,500), pts inadequately controlled with sulfonylurea monotherapy and intolerant/contraindicated to metformin (70,200), and those inadequately controlled with thiazolidinedione monotherapy (800). Costing and comparing of the vildagliptin-based and competing strategies revealed differences in both directions, depending on patient subgroup. Assuming uniform penetration among identified patient subgroups, vildagliptin introduction is expected to raise NHS costs by 2,750,000 Euro in the first and by 5,500,000 Euro in the second year, respectively representing 1,6% and 3,2% of the estimated total management cost of this patient population.

Conclusions: the introduction of vildagliptin in the treatment of Italian NIDDM patients offers a new therapeutic option for three inadequately controlled NIDDM subpopulations; the financial impact on Italian NHS expenditures depends on patient selection and can be expected not to exceed 2-3% of the currently dedicated budget in the first two years.

Keywords: vildagliptin, sitagliptin, type II diabetes, budget impact analysis
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(3): 137-146

INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 2 è tra le patologie croniche più diffuse nei paesi industrializzati; in Italia esso presenta una prevalenza che oscilla tra il 4,5% [1] e il 6-9% [2] della popolazione. Si tratta di una malattia cronica ad andamento progressivo caratterizzata da iperglicemia causata inizialmente dallo sviluppo di una resistenza periferica all'insulina e in seguito dalla progressiva disfunzione delle isole pancreatiche, con conseguente squilibrio nella produzione di insulina e di glucagone. La spesa sanitaria indotta dalla cura dei pazienti diabetici risulta particolarmente elevata, prevalentemente a causa della lunga durata della malattia e del frequente sviluppo di complicazioni micro- e macro-vascolari: dallo studio CODE-2, per esempio, è emerso che nel nostro Paese i costi sanitari diretti della patologia ammontano a circa 5.200 milioni di euro l'anno, corrispondenti a quasi il 7% della spesa sanitaria (pubblica e

privata) totale [3]. È da notare che tale valutazione si basa su una stima della prevalenza del diabete di tipo 2 pari al 3%, mentre le stime più recenti indicano valori superiori di almeno il 50%, incremento che ovviamente si riflette anche sul costo complessivo di malattia. Il CODE-2 ha rilevato che la maggioranza delle risorse economiche assorbite dalla patologia è imputabile alle cure ospedaliere, seguite da quelle ambulatoriali e infine dai farmaci; più della metà delle spese sanitarie per la popolazione diabetica riguardano i ricoveri, necessari però solo al 13% dei pazienti. Viceversa, i costi per gli ipoglicemizzanti orali non superano il 4% della spesa totale nonostante siano utilizzati da oltre il 60% dei diabetici [3]. Inoltre lo studio ha evidenziato che la maggior parte della spesa farmaceutica annua per paziente non è attribuibile ai trattamenti specifici per il diabete (ipoglicemizzanti orali e insulina), bensì ad altre cure, in particolare ai farmaci

⁽¹⁾AdRes Health
Economics & Outcomes
Research, Torino

Corresponding author

Orietta Zaniolo
o.zaniolo@advancedresearch.it

cardiovascolari. Ad assorbire la maggior parte delle risorse investite nella cura del paziente diabetico non è dunque tanto la gestione routinaria della patologia, quanto piuttosto la prevenzione farmacologica e la cura, farmacologica od ospedaliera, delle complicanze vascolari. È ampiamente riconosciuto come la comparsa di gran parte delle complicazioni del diabete (cardiovascolari, renali, metaboliche, ecc.) dipenda strettamente dai livelli glicemici: l'adozione tempestiva, duratura e costante di misure efficaci di controllo glicemico è in grado di prevenire o ritardare di anni le gravi malattie d'organo che accompagnano l'evoluzione della patologia e ricopre dunque un ruolo importante sia dal punto di vista clinico sia da quello economico. Allo stato attuale, tuttavia, il tasso di buon controllo della glicemia nella popolazione diabetica non supera il 40-60% (54,9% in media secondo gli annali AMD del 2007 [4]): ciò è ascrivibile non solo alla natura progressiva della patologia, ma anche ai limiti delle terapie attualmente disponibili. Risulta quindi evidente l'esigenza di utilizzare meglio le terapie già disponibili, comprese quelle comportamentali, e lo spazio per l'introduzione di nuovi farmaci antidiabetici efficaci.

Attualmente la strategia terapeutica per il trattamento del diabete di tipo 2 prevede, dopo un tentativo iniziale di controllare la glicemia mediante modificazioni dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico), la somministrazione di un antidiabetico orale in monoterapia, per poi passare all'associazione di due o più antidiabetici man mano che le terapie in atto non sono più sufficienti al raggiungimento del target glicemico (o meglio dei bassi livelli di emoglobina glicata, indice del controllo glicemico a medio termine).

Vildagliptin è un nuovo farmaco appartenente alla classe dei DPP-4 inibitori, modulatori della funzione delle isole pancreatiche finora rappresentati esclusivamente da sitagliptin, che agiscono inibendo in maniera selettiva l'enzima dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4) responsabile della degradazione del GLP-1 e del GIP, incretine endogene che aumentano la sensibilità delle cellule pancreatiche al glucosio. L'effetto farmacodinamico netto è l'induzione di un aumento della secrezione di insulina e di una riduzione di quella di glucagone in presenza dello stimolo glicemico. L'azione dei DPP-4 inibitori permette di trattare la disfunzione dell'isola pancreatica, a differenza di quella della metformina che agisce invece sull'insulino-resistenza periferica. Inoltre, a differenza di sulfaniluree e tiazolidinedioni, l'azione sulla DPP-4 sfrutta i meccanismi fisiologici del controllo glicemico, agendo solo in presenza di elevate concentrazioni di glucosio: in soggetti non diabetici il farmaco non stimola la secrezione di insulina. Vildagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in duplice terapia orale per i pazienti che

presentano un insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina o di un tiazolidinedione in monoterapia, nonché per i pazienti controindicati o intolleranti alla metformina in associazione a sulfaniluree, quando la monoterapia con quest'ultime è insufficiente. Per questo sottogruppo di pazienti vildagliptin può rivelarsi un'opportunità di grande valore, dal momento che l'aggiunta di un tiazolidinedione potrebbe non essere appropriata (numerose controindicazioni all'uso della metformina sono tali anche per i tiazolidinedioni) e la carenza di alternative terapeutiche potrebbe indurre, o quanto meno anticipare, il ricorso a terapie a base di insulina. Infatti, dei due inibitori delle DPP-4 disponibili in Italia, vildagliptin (Galvus®) e sitagliptin (Januvia®), solo il primo è indicato anche per il trattamento in associazione con sulfaniluree [5,6].

La presente analisi è finalizzata alla valutazione dell'impatto finanziario sulle risorse del SSN conseguente all'introduzione di vildagliptin nel prontuario farmaceutico nazionale. La logica generale dell'analisi prevede l'identificazione e la quantificazione dei pazienti candidabili alla terapia con il farmaco, l'individuazione delle strategie alternative disponibili per ciascuna tipologia di paziente considerata e la loro valorizzazione economica. La differenza fra l'ammontare dei costi cessanti, legati alle terapie sostituite, e quello dei costi emergenti, relativi alla strategia innovativa, costituisce il *budget impact (BI)*.

Recentemente l'EMA ha approvato un nuovo farmaco (Eucreas®) di prossima uscita sul mercato italiano; si tratta di un'associazione preconstituita di vildagliptin e metformina, indicata, come vildagliptin, nel trattamento di pazienti che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con la somministrazione delle dosi massime tollerate della sola metformina orale o che sono già in terapia con un'associazione di vildagliptin e metformina somministrate in compresse separate. Considerando l'uso preferenziale delle associazioni preconstituite (che migliorano la *compliance* dei pazienti rispetto all'associazione estemporanea) e il prezzo del farmaco, pari a quello di vildagliptin, è plausibile che un numero non trascurabile di pazienti eleggibili al trattamento utilizzerà la formulazione fissa: nell'analisi è stato dunque stimato anche un *budget impact* relativo allo scenario alternativo in cui, accanto a vildagliptin, venga introdotta sul mercato anche l'associazione fissa con metformina.

MATERIALI E METODI

Stima della popolazione trattabile

La stima dei pazienti potenzialmente trattabili con vildagliptin è stata effettuata sulla base delle indicazioni riportate nel Riassunto delle

Caratteristiche di Prodotto (RCP) del farmaco e assumendo che i pazienti con adeguato controllo glicemico non subiscano alcuna sostituzione della terapia corrente [7].

Per determinare il numero di pazienti eleggibili al trattamento con vildagliptin sono stati quindi quantificati:

- i pazienti affetti da diabete di tipo 2 in Italia;
- i pazienti in cura con metformina non adeguatamente controllati;
- i pazienti in cura con una sulfanilurea, non adeguatamente controllati e intolleranti e/o controindicati all'uso di metformina;
- i pazienti in cura con un tiazolidinedione non adeguatamente controllati.

Il numero di pazienti con diabete di tipo 2 in Italia è stato individuato mediante applicazione del tasso di prevalenza riportato dall'Annuario Statistico Italiano (ASI) 2007 [1] alla popolazione residente nel nostro Paese [8]. L'annuario riporta una prevalenza del diabete (di tipo 1 e 2) pari al 4,6% e, secondo le stime dell'Istituto Superiore di Sanità, il diabete di tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi complessivi di diabete [9].

Le prevalenze d'uso dei farmaci antidiabetici sono state individuate sulla base dei dati riportati dall'osservatorio Arno Diabete 2007 [10], che ha analizzato 10 anni di prescrizioni su circa 10 milioni di cittadini italiani. In base a questi dati il 20% dei pazienti italiani con diabete di tipo 2 trattati in monoterapia risulta assumere metformina, il 21,6% sulfaniluree e lo 0,1% un tiazolidinedione. A ogni ramo di trattamento è stata in seguito applicata la percentuale di soggetti con insufficiente controllo glicemico (valore di emoglobina glicata HbA1c \geq 7%) secondo quanto riportato dal *Vermont Diabetes Information System study* [11].

Infine la percentuale di pazienti intolleranti e/o controindicati all'uso di metformina sul totale dei pazienti trattati con sulfaniluree in monoterapia è stata stimata pari al 31,6%. Tale quota deriva dalla somma della percentuale di pazienti controindicati (24,5%) [12] e di quella dei pazienti intolleranti, stimata sulla base del tasso di abbandono del trattamento a causa di eventi avversi riportato per i pazienti trattati con metformina negli studi di fase III di vildagliptin (7,1%) [13].

Individuazione delle alternative terapeutiche

Le strategie terapeutiche basate sull'utilizzo di vildagliptin affiancheranno e, in certa misura, sostituiranno le strategie attualmente disponibili per ognuno dei sottogruppi identificati. Le alternative attualmente disponibili sono state individuate sulla base delle raccomandazioni delle principali linee guida [14, 15] e delle indi-

cazioni ufficiali riportate nelle schede tecniche dei farmaci antidiabetici.

Il gruppo 1 è costituito da pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina. In questi soggetti il solo trattamento dell'insulino-resistenza non è più sufficiente ad assicurare un buon controllo glicemico; essi possono aggiungere alla terapia in atto una sulfanilurea, un tiazolidinedione o un DPP-4 inibitore.

Il gruppo 2 comprende i pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di una sulfanilurea e per i quali l'uso di metformina risulta inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza. Essi possono aggiungere alla terapia un tiazolidinedione o vildagliptin. Si tratta di pazienti per i quali la scelta terapeutica per riportare la glicemia entro valori normali è molto limitata: la metformina è esclusa, la monoterapia con sulfanilurea risulta insufficiente e l'aggiunta di un tiazolidinedione può non essere appropriata a causa delle numerose controindicazioni comuni all'uso della metformina e dei tiazolidinedioni.

Infine, il gruppo 3 include i pazienti in trattamento con un tiazolidinedione in monoterapia, ma con insufficiente controllo glicemico. Essi possono aggiungere alla terapia una sulfanilurea o un DPP-4 inibitore; la metformina risulta già esclusa per intolleranza o controindicazioni, in base alle indicazioni approvate per l'uso in monoterapia dei tiazolidinedioni (Tabella I).

Ai fini della presente analisi la classe dei DPP-4 inibitori è rappresentata esclusivamente da vildagliptin; sitagliptin, che condivide il meccanismo d'azione e una parte delle indicazioni, non è stato considerato. In termini di impatto sul budget tale scelta è da considerarsi conservativa a sfavore di vildagliptin: l'impatto budgetario di vildagliptin calcolato senza considerare sitagliptin sarà sovrastimato sia se si considera quest'ultimo come terapia corrente sostituibile da vildagliptin, poiché le terapie a base di sitagliptin sono mediamente più costose delle terapie considerate, sia se invece si considera sitagliptin come alternativa innovativa,

Typo di pazienti	Strategie
Gruppo 1	Met + Vildagliptin Met + SU Met + TZD
Gruppo 2	SU + Vildagliptin SU + TZD
Gruppo 3	TZD + Vildagliptin TZD + SU

Tabella I

Strategie di confronto

Met = metformina; SU = sulfaniluree; TZD = tiazolidinedioni

Tabella II

Prezzo e costo giornaliero di vildagliptin in monocomponente o in associazione fissa con metformina

* Somministrati in una dose da 50 mg al mattino e una dose da 50 mg alla sera

Prodotto	Vildagliptin (GALVUS®)	Associazione fissa (EUCREAS®)
Confezione	56 compresse da 50 mg	60 compresse 50 mg/1.000 mg
Prezzo al pubblico	76,24 €	81,70 €
Prezzo ex factory (iva esclusa)	46,20 €	49,50 €
Posologia	100 mg*	100 mg*
Costo trattamento giornaliero (al pubblico)	2,72 €	2,72 €
Costo trattamento giornaliero (ex-factory)	1,65 €	1,65 €

poiché esso assorbirà una parte dei pazienti (e dei costi) imputati a vildagliptin.

Nell'ipotesi di base è stato assunto che le strategie correnti vengano rimpiazzate da quelle innovative secondo un tasso del 5% nel primo anno e del 10% nel secondo, omogeneo per i differenti gruppi di pazienti. Inoltre, è stato assunto che il 70% dei pazienti del gruppo 1, nello scenario senza vildagliptin, riceva sulfaniluree in aggiunta a metformina e il restante 30% TZD, per rispecchiare indicativamente la distribuzione attuale del mercato, in cui le sulfaniluree sono prescritte in misura maggiore dei tiazolidinedioni.

Costi considerati

I costi sono stati calcolati nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, considerando quindi esclusivamente quelli sanitari diretti. Sono stati computati soltanto i costi differenziali tra alternative, in particolare: il costo di acquisizione dei farmaci, il costo del monitoraggio terapeutico di efficacia (autocontrollo della glicemia) e tollerabilità (esami clinici correlati al tipo di trattamento) e il costo di gestione degli eventi avversi gravi.

Non sono stati considerati differenziali i costi degli esami diagnostici né quelli per le visite mediche o per il trattamento di eventuali complicanze diabetiche.

Il costo di acquisizione dei farmaci usati correntemente è stato calcolato sulla base dei costi di terapia rilevati dall'Osservatorio Arno Diabete per ogni farmaco [10]. Il prezzo medio da attribuire a ogni strategia è stato ottenuto ponderando il costo annuo di ciascuna molecola o coformulazione (in base al 4° livello ATC) per la relativa quota prescrittiva detenuta; non si è reso necessario alcun aggiustamento per tenere in conto il livello di *compliance* né la quota di

farmaci ceduti mediante distribuzione diretta (al prezzo *ex-factory*) poiché si tratta di costi derivati dalla pratica reale.

Il costo annuo di vildagliptin è stato calcolato sulla base del prezzo al pubblico [16] e del dosaggio raccomandato in scheda tecnica tenendo conto di una *compliance* pari al 90%, percentuale riportata in letteratura come valore medio per gli antidiabetici orali [11]. Il farmaco è rimborsato dal SSN con Piano Terapeutico (è richiesta cioè la formulazione del piano di terapia da parte dei centri anti-diabete abilitati) ed è inserito nel prontuario di continuità ospedale-territorio (PH-T) [17]. Per stimare la quota di farmaco distribuita direttamente al prezzo *ex-factory*, funzione del numero di regioni che ha attivato tale metodo di distribuzione, si è fatto riferimento alla suddivisione in quote territoriali e di distribuzione diretta riportate dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei medicinali [18] per i tiazolidinedioni, che hanno il medesimo target e sono anch'essi inseriti nel PH-T.

Nello scenario-base il costo medio per paziente in terapia con vildagliptin in aggiunta a metformina è stato calcolato sulla base del prezzo dei due farmaci in associazione estemporanea. Nello scenario alternativo è stato considerato che la quota di pazienti che assume l'associazione preconstituita sia sovrapponibile a quella rilevata dall'Osservatorio Arno Diabete per l'utilizzo combinato di metformina e sulfanilurea, ovvero pari al 73% (Tabella II) [10].

In Tabella III sono riportati i costi farmaceutici annui per ognuna delle strategie considerate nell'analisi.

I costi di monitoraggio valutati nella presente analisi sono riportati in Tabella IV. Essi comprendono i test per le funzionalità cardiaca ed epatica e quelli per l'automonitoraggio della glicemia. Il test dell'HbA1c (test dell'emoglo-

Tabella III

Costo di acquisizione dei farmaci per ogni strategia terapeutica considerata nell'analisi

Met = metformina;
SU = sulfaniluree;
TZD = tiazolidinedioni
Vilda = vildagliptin

Tipo di pazienti	Strategie senza Vilda	Costo annuo (€)	Strategie con Vilda	Costo annuo (€)
Gruppo 1	Met + SU Met+ TZD	79,8 520,32	Met + Vilda	794,89
Gruppo 2	SU + TZD	545,10	SU + Vilda	434,67
Gruppo 3	TZD + SU	545,10	TZD + Vilda	1.229,27

Esame	Costo unitario (€)	Numero annuo di esami per paziente					
		Met + Vilda	Met + SU	Met + TZD	SU + Vilda	SU + TZD	TZD + Vilda
Elettrocardiogramma	11,62	-	-	2	-	2	2
Test funzionalità epatica	7,34	3,5	-	2	3,5	2	3,5
Autocontrollo glicemia	0,8	29,2	116,8	29,2	116,8	116,8	29,2

Tabella IV

Frequenza e costi del monitoraggio considerati nell'analisi per ogni regime terapeutico

Met= metformina; SU = sulfaniluree; TZD = tiazolidinedioni; Vilda = vildagliptin

Evento	Costo unitario (€)	Incidenza annua %					
		Met + Vilda	Met + SU	Met + TZD	SU + Vilda	SU + TZD	TZD + Vilda
Fratture femore	3.875,49	0,056	0,056	0,049	0,023	0,049	0,049
Fratture in altre sedi	67,65	0,778	0,778	1,433	0,675	1,433	1,433
Crisi ipoglicemica grave	2.584,35	0,700	1,400	0,700	1,400	1,400	0,700
Scompenso cardiaco	5.896,54	3,090	3,090	6,460	3,090	6,460	6,460

Tabella V

Incidenza annuale degli eventi avversi gravi considerati e relativo costo unitario

Met= metformina; SU = sulfaniluree; TZD = tiazolidinedioni; Vilda = vildagliptin

bina glicata) e quello di funzionalità renale non sono stati considerati nell'analisi in quanto non differenziali: per il primo infatti la frequenza di svolgimento non varia a seconda del regime ipoglicemizzante assunto e il secondo è raccomandato solo per le terapie a base di metformina, sempre confrontate tra di loro nella presente analisi [19].

Riguardo al monitoraggio della funzionalità cardiaca è stato considerato lo svolgimento di un elettrocardiogramma con frequenza semestrale per tutti i pazienti trattati con un glitazone, come raccomandato nell'RCP del prodotto [20]; il costo di tale esame è stato stimato pari a 11,62 €, secondo la tariffa riportata dal nomenclatore nazionale delle prestazioni specialistiche [21].

Sulla base delle indicazioni in RCP è stato imputato un esame di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento ai pazienti in cura con vildagliptin o con un glitazone. Per gli anni successivi, l'esame è stato effettuato con una frequenza semestrale per i glitazoni e per il secondo anno di terapia con vildagliptin, mentre per il primo anno di terapia con quest'ultimo la frequenza è stata trimestrale [7, 20]. Il costo di tale test, che comprende i livelli plasmatici di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma glutamil transpeptidasi, albumina e bilirubina è stato stimato pari a 7,34 € [21].

Le linee-guida [22] raccomandano almeno 4 autocontrolli della glicemia per i pazienti trattati con farmaci secretagoghi (come le sulfaniluree) e almeno 1 nei pazienti trattati con farmaci insulino-sensibilizzanti. Nell'imputare i costi, abbiamo tenuto in conto che la

compliance alle raccomandazioni sui test di automonitoraggio è relativamente bassa (56%), come evidenziato nello studio QUADRI [23]. I presidi medici utilizzabili per l'automisurazione della glicemia sono il glucometro, il pungidito a scatto, le strisce reattive e le lancette pungidito. I primi due dispositivi non sono stati valorizzati in quanto non differenziali; per quanto riguarda il costo delle strisce e delle lancette nell'analisi di budget sono stati considerati i prezzi di rimborso concessi alle farmacie piemontesi [24], ossia 0,65 € per striscia reattiva e 0,1504 € per lancetta, per un totale di 0,80 € ad autocontrollo.

Nell'analisi economica sono anche stati considerati i costi per la gestione degli eventi avversi gravi più rilevanti degli antidiabetici orali (metformina esclusa, poiché non differenziale): crisi ipoglicemica severa, fratture ossee e comparsa di insufficienza cardiaca.

I tassi di incidenza degli eventi ipoglicemici gravi sono stati applicati ai gruppi di trattamento in esame assumendo per i pazienti ricevuti sulfanilurea un'incidenza pari a quella rilevata dallo studio UKPDS per i pazienti trattati con glibenclamide (1,4%) [25] e per gli altri il rischio di ipoglicemia riportato nello studio UKPDS per i pazienti appartenenti al ramo "dieta" (0,7%) [25]. Il costo per evento ipoglicemico è stato considerato pari alle sole spese di ospedalizzazione, ovvero 2.584,35 € (DRG 294 – diabete età > 35 anni) [26].

Una recente analisi riporta un aumento del tasso di incidenza di fratture ossee nella popolazione femminile in trattamento con rosigliptone (2,74%) rispetto a metformina (1,54%) o

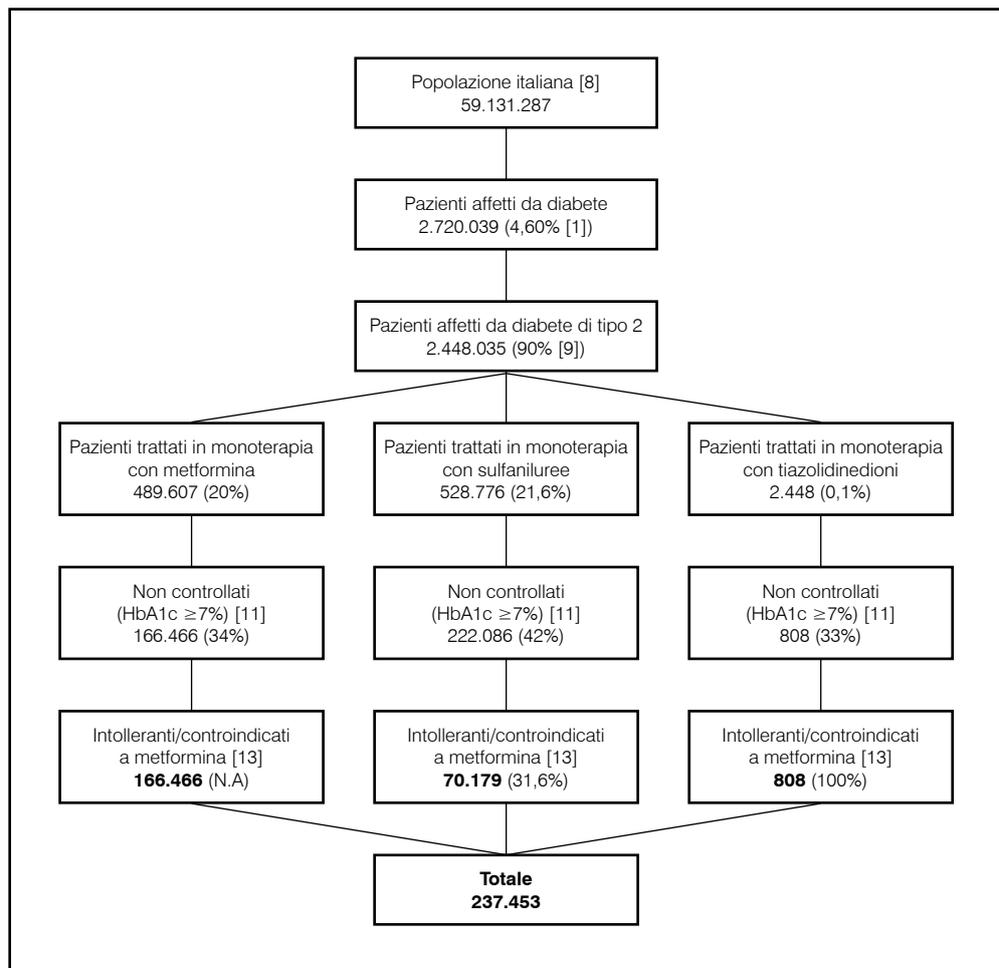


Figura 1
Stima del numero di pazienti eleggibili al trattamento con vildagliptin, suddivisi in base al trattamento correntemente ricevuto

sulfaniluree (1,29%) [27]. Anche in questo caso è stato assunto che il rischio non cambi quando i farmaci sono utilizzati in associazione né quando al posto di rosiglitazone viene utilizzato pioglitazone. Il costo unitario è stato considerato pari ai costi di ospedalizzazione per le fratture di anca o femore (3.875,49 €)[26] e al costo per la riduzione ambulatoriale di frattura sommato a quello di una radiografia per gli altri tipi di fratture (67,65 €) [21].

Una recente metanalisi ha rilevato un rischio relativo di insufficienza cardiaca di 2,09 per rosiglitazone rispetto al controllo; la stessa analisi riporta un rischio annuale basale del 3,09% per la popolazione diabetica non scompensata [28]. Su questa base è stato calcolato un rischio

assoluto per i pazienti trattati con TZD pari al 6,46% annuo. Ai regimi senza glitazoni è stato assegnato un rischio pari a quello della popolazione diabetica in generale [28]. Il costo per scompenso cardiaco incidente è stato valorizzato pari a 5.896,54 euro [29].

Costi unitari e incidenze relative degli eventi avversi gravi sono riportati in Tabella V.

RISULTATI

L'analisi ha portato all'identificazione di circa 237.500 pazienti candidabili al trattamento con vildagliptin; i dettagli di tale valutazione sono riportati in Figura 1.

In Tabella VI sono riportate le strategie, con e senza vildagliptin, adottabili per ciascun

Tabella VI
Pazienti trattabili suddivisi per strategia corrente e quote di penetrazione di vildagliptin

Met = metformina;
SU = sulfaniluree;
TZD = tiazolidinedioni;
Vilda = vildagliptin

Tipo di pazienti	N	Strategia senza Vilda	Strategia con Vilda	Quote anno 1	N anno 1	Quote anno 2	N anno 2
Gruppo 1	116.526	Met + SU	Met + Vilda	5%	5.826	10%	11.652
	49.940	Met + TZD	Met + Vilda	5%	2.497	10%	4.994
Gruppo 2	70.179	SU + TZD	SU + Vilda	5%	3.509	10%	7.017
Gruppo 3	808	TZD + SU	TZD + Vilda	5%	40	10%	81
Totale	237.453				11.872		23.744

Regime terapeutico	Costi farmaceutici (€)	Costi di monitoraggio (€)	Costi per eventi avversi (€)	Costo totale per paziente (€)
Met + Vilda	794,9	49,1	203,0	1.046,9
Met + SU	79,9	93,5	221,1	394,4
Met + TZD	520,3	61,3	401,9	983,5
SU + Vilda	434,7	119,2	219,7	773,6
SU + TZD	545,1	131,4	420,0	1.096,5
TZD + Vilda	1.229,3	72,3	401,9	1.703,5

Tabella VII
Costi annuali per paziente per regime terapeutico

Met = metformina;
SU = sulfaniluree;
TZD = tiazolidinedioni;
Vilda = vildagliptin

gruppo considerato e il numero dei soggetti che riceveranno il trattamento innovativo nel primo e secondo anno di analisi, rispettivamente.

Il costo totale annuo calcolato per ogni strategia è riportato in Tabella VII.

Come si evince dalla Tabella VII, rispetto al mix di strategie correntemente utilizzate, l'introduzione di vildagliptin comporta un aumento dei costi farmaceutici nel gruppo 1 (Met + Vilda vs mix Met + SU e Met + TZD) e nel gruppo 3 (TZD + Vilda vs SU + TZD), mentre nel gruppo 2 (SU + Vilda vs SU + TZD) la strategia innovativa presenta un costo farmaceutico inferiore.

I costi legati al monitoraggio di tollerabilità e di efficacia generalmente diminuiscono, anche se lievemente, con l'introduzione di vildagliptin:

in particolare gli schemi terapeutici basati sull'uso di sulfaniluree richiedono un numero elevato di controlli glicemici (oltre 116/anno – Tabella IV) e determinano quindi un costo di monitoraggio particolarmente elevato.

Anche i costi relativi alla gestione degli eventi avversi presentano una riduzione con l'utilizzo di vildagliptin, visibile soprattutto quando il farmaco viene confrontato con tiazolidinedioni a causa del loro peggior profilo di tollerabilità cardiaca e ossea. Nella nostra analisi 5.867 e 11.733 pazienti affiancherebbero al trattamento corrente vildagliptin anziché una sulfanilurea e 6.006 e 12.012 pazienti anziché rosiglitazone o pioglitazone, rispettivamente nel primo e secondo anno. Ciò comporta una riduzione stimata del numero di eventi ipoglicemici gravi di 41 eventi nel primo anno e 82 nel

Tipo di pazienti	Costo annuo senza Vilda (€)	Anno 1			Anno 2		
		Costo con Vilda (€)	Impatto (€)	Impatto (%)	Costo con Vilda (€)	Impatto (€)	Impatto (%)
Gruppo 1	95.075.769	99.035.874	3.960.105	4,17	102.995.980	7.920.211	8,33
Gruppo 2	76.950.900	75.817.848	-1.133.051	-1,47	74.684.797	-2.266.103	-2,94
Gruppo 3	885.804	910.321	24.517	2,77	934.838	49.034	5,54
Totale	172.912.472	175.764.043	2.851.571	1,65	178.615.614	5.703.142	3,30

Tabella VIII
Budget impact per tipologia di pazienti
Vilda = vildagliptin

Tipologia di costi	Costo annuo senza Vilda (€)	Anno 1			Anno 2		
		Costo con Vilda (€)	Impatto (€)	Impatto (%)	Costo con Vilda (€)	Impatto (€)	Impatto (%)
Costi farmaceutici	73.986.271	78.477.982	4.491.711	6,07	82.969.694	8.983.423	12,14
Costi monitoraggio	23.282.742	22.948.068	- 334.675	- 1,44	22.613.393	- 669.350	- 2,87
Costi eventi avversi	75.643.459	74.337.993	- 1.305.466	- 1,73	73.032.528	- 2.610.931	- 3,45
Totale	172.912.472	175.764.043	2.851.571	1,65	178.615.614	5.703.142	3,30

Tabella IX
Budget impact per tipologia di costi
Vilda = vildagliptin

Tipo di pazienti	Costo senza Vilda (€)	Anno 1			Anno 2		
		Costo con Vilda (€)	Impatto (€)	Impatto (%)	Costo con Vilda (€)	Impatto (€)	Impatto (%)
Gruppo 1	95.075.769	98.738.149	3.662.380	3,85	102.400.529	7.324.760	7,70
Gruppo 2	76.950.900	75.817.848	-1.133.051	-1,47	74.684.797	-2.266.103	-2,94
Gruppo 3	885.804	910.321	24.517	2,77	934.838	49.034	5,54
Totale	172.912.472	175.466.318	2.553.846	1,48	178.020.164	5.107.691	2,95

Tabella X

Budget impact per tipologia di pazienti con impiego di vildagliptin e metformina in associazione fissa

Vilda = vildagliptin

secondo. I casi di insufficienza cardiaca evitati in seguito all'uso di vildagliptin al posto di un glitazone sono previsti pari a 202 il primo anno e 405 il secondo.

L'impatto sul budget risulta pari a circa 2,8 milioni di euro per il primo anno e a 5,7 milioni di euro per il secondo anno di commercializzazione (Tabella VIII e IX).

Nello scenario che considera anche l'associazione fissa vildagliptin e metformina è stato assunto che parte dei pazienti in cura con i due farmaci presi singolarmente (gruppo 1) cambino in favore dell'associazione precostituita (Tabella X), imponendo che la prevalenza d'uso dell'associazione fissa rispetto a quella estemporanea rispecchi quella riportata dall'Osservatorio Arno Diabete per metformina e sulfanilurea.

L'introduzione sul mercato dell'associazione fissa determina una riduzione dell'impatto finanziario stimato di € 300.000 nel primo anno e di € 600.000 nel secondo anno, poiché essa ha un costo pari a quello del solo vildagliptin, con il risparmio dell'intero costo di acquisizione di metformina.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il diabete costituisce una delle patologie a più alta spesa sanitaria: comporta infatti un costo annuo pari a quasi il 7% della spesa sanitaria (pubblica e privata) totale, come stimato dallo studio CODE-2 (*Cost of Diabetes in Europe-Type II Study*) per l'anno 2000 [3]. Buona parte di tali costi sono determinati non tanto dalla gestione routinaria della patologia quanto dalla prevenzione e dalla cura delle complicanze (soprattutto vascolari) la cui insorgenza è strettamente legata al controllo glicemico del paziente. L'introduzione di nuove strategie farmaceutiche per il miglioramento del controllo della glicemia nei pazienti diabetici rappresenta quindi, oltre a un evidente vantaggio clinico, un potenziale vantaggio economico nel lungo termine legato alla riduzione del rischio di comparsa di complicanze o, quantomeno, al suo rallentamento.

Vildagliptin è un farmaco antidiabetico che presenta un meccanismo d'azione innovativo.

Esso agisce come inibitore dell'enzima dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4) modulando la funzionalità delle isole pancreatiche e nel programma di sviluppo clinico ha dimostrato di essere almeno altrettanto efficace degli altri ipoglicemizzanti orali. Molto buono il suo profilo di tollerabilità: non vi sono evidenze di induzione di aumento ponderale od obesità viscerale, presenta un profilo di tollerabilità cardiovascolare migliore rispetto ai glitazoni e non sembra aumentare il rischio di comparsa di crisi ipoglicemiche, effetto tipico dei farmaci secretagoghi come le sulfaniluree.

L'introduzione di vildagliptin nella terapia del paziente diabetico appare dunque benvenuta dal punto di vista clinico, ma non era noto se fosse finanziariamente sostenibile per il SSN: per colmare questo vuoto di conoscenza è stata condotta la presente analisi di *budget impact* da cui emerge che l'introduzione di vildagliptin comporta un aumento dei costi farmaceutici e una riduzione dei costi per la gestione degli eventi avversi e per il monitoraggio terapeutico. Nel complesso i risparmi compensano solo parzialmente l'incremento di spesa, inducendo un impatto complessivo pari a circa 2,8 milioni di euro per il primo anno e a 5,7 milioni di euro per il secondo anno di commercializzazione. Tale aumento corrisponde all'1,6% e al 3,3% del costo complessivo del mix di strategie correntemente adottate per il primo anno e il secondo anno, rispettivamente.

Questi valori corrispondono a circa lo 0,05% e lo 0,1% del costo complessivo sostenuto ogni anno per la gestione del diabete [3] dal Servizio Sanitario Italiano, che con tale limitato incremento potrebbe offrire a circa 12.000/24.000 pazienti (primo/secondo anno) la possibilità di usufruire di un trattamento innovativo e sicuro. Inoltre, l'adozione da parte di una quota di pazienti dell'associazione fissa anziché di quella estemporanea permetterebbe il trattamento di ulteriori 400 pazienti il primo anno e 800 il secondo, a parità di costo per il SSN.

Tra i limiti di quest'analisi segnaliamo di aver trascurato altre molecole attualmente prescritte a pazienti con caratteristiche simi-

li a quelli considerati nell'analisi e di aver basato la stima degli eventi avversi correlati al trattamento su un confronto indiretto e su assunzioni di equivalenza per molecole senza studi *ad hoc*. L'impatto di questi limiti, tuttavia, dovrebbe essere modesto: i pazienti trattati con altre molecole sono poco numero-

si e nella nostra analisi l'influenza del costo di gestione degli eventi avversi è comunque molto limitata.

DISCLUSURE

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Novartis Farma Spa

BIBLIOGRAFIA

1. Annuario Statistico Italiano 2007: http://www.istat.it/dati/catalogo/20071212_00/contenuti.html
2. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) <http://www.cuore.iss.it/fattori/distribuzione.asp>
3. Jonsson B. CODE-2 Advisory Board. Revealing the cost of Type 2 diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S5-12
4. Annali AMD 2007. Indicatori dell'assistenza diabetologica in Italia. <http://www.infodiabetes.it/annali/index.asp>
5. Gazzetta Ufficiale n. 81 del 5/4/2008
6. Gazzetta Ufficiale n. 25 del 30-1-2008
7. Galvus® (Vildagliptin) - Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-PI-it.pdf>
8. ISTAT <http://demo.istat.it/pop2007/index.html>
9. ISS. Integrazione, gestione e assistenza per la malattia diabetica - <http://www.epicentro.iss.it/igea/progetto.asp>
10. Osservatorio Arno diabete - Analisi di dieci anni di prescrizioni Rapporto 2007 - Volume XI Collana Rapporti ARNO http://osservatorioarno.cineca.org/rapporti/diabete_2006.pdf
11. MacLean CD, Littenberg B, Kennedy AG. Limitations of diabetes pharmacotherapy: results from the Vermont Diabetes Information System study. *BMC Fam Pract* 2006; 7:50
12. Emslie-Smith AM, Boyle DIR, Evans JMM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001; 18: 483-8
13. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 955-61
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson BM, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72
15. Associazione Medici Diabetologi. Gli standard ADA delle cure mediche per i pazienti con diabete mellito. 2006 - <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2006-linee-guida-ADA-2006.pdf>
16. Informatore Farmaceutico – 68a edizione 2008. Ed. Elsevier Masson
17. Gazzetta Ufficiale n. 144 del 23/6/2005
18. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale 2006 http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.272708.1182506567482.pdf?id=111.251385.1182344815039
19. Metformina® (Metformina) – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
20. Avandia® (Rosiglitazone) – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
21. Nomenclatore Tariffario Nazionale D.M. 22 luglio 1996
22. Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Raccomandazioni sull'uso dell'auto-controllo domiciliare della glicemia. 2003 - <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.asp?anno=2003>

23. Baldissera S et al. Studio QUADRI: risultati preliminari sull'aderenza alle linee guida sull'assistenza agli adulti italiani affetti da diabete <http://www.epicentro.iss.it/formazione/profea/abstract/baldissera.pdf>
24. Deliberazione della Giunta Regionale 28 novembre 2005. Bollettino Ufficiale n. 48 del 1/12/2005
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53
26. Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13/12/2006. Decreto del Ministero della Salute del 12/09/2006. "Riconoscimento e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie".
27. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR et al. The ADOPT Study Group. Rosiglitazone Associated Fractures in Type 2 Diabetes: An Analysis From ADOPT. *Diabetes Care* 2008; 31: 845-51
28. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-95
29. Morsanutto A, Mantovani L, Ros B, De Portu S, Spazzapan D, Tosolini F. Costs and outcomes after first heart failure hospital admission: a longitudinal study using administrative databases. PCV27. ISPOR Eight European Congress. November 06, 2005