

Impatto budgetario dell'utilizzo di rosiglitazone nella terapia del diabete di tipo 2 nel contesto italiano



Orietta Zaniolo ⁽¹⁾, Francesco Bamfi ⁽²⁾, Sergio Iannazzo ⁽¹⁾

ABSTRACT

BACKGROUND: in type 2 diabetes, the maintenance of non-diabetic glycaemic levels has been shown to decrease the onset of long term complications and consequently their high management costs.

In order to achieve and maintain normal blood glucose levels, lifestyle interventions are highly cost/effective, but require good compliance, strong motivation and efforts by the patients. For this reason, a majority of patients needs to start pharmacological therapy shortly after diagnosis.

Rosiglitazone, an insulin-sensitising drug, is indicated for subjects with inadequate glycaemic control both as monotherapy, in those contraindicated to metformin, especially if overweight, and as combination therapy with metformin, sulphanilureas or both.

OBJECTIVES: rosiglitazone offers clinical advantages over the alternatives, decreasing and/or postponing the need for insulin treatment. Its high acquisition cost may therefore be totally or partially offset by the reduction in future health care resources consumption, and by short-term practical advantages, such as the decrease in the need for blood glucose monitoring and of adverse events.

Aim of this study was to investigate the impact of the use of rosiglitazone in eligible diabetic patients on the National Health System budget.

METHODS: for this scope an analytic model was implemented, which pathway may be summarized as follows: a) estimate of the number type 2 diabetes patients living in Italy, grouped according to current therapeutic classes; b) estimate of the number of patients with inadequate glycaemic control for each subgroup; c) identification of patients eligible to rosiglitazone treatment; d) identification of the comparator strategy for each patient sub-group; e) comparison of costs for each couple of alternative options; f) calculation of budget impact.

RESULTS: use of rosiglitazone monotherapy instead of sulphanilurea monotherapy induces a mild costs increase. Combination treatment with rosiglitazone added to metformin- or sulphanilurea- based therapies induces significant cost savings for the National Health System, related to lower resources consumption for glycaemic auto-monitoring and for hypoglycaemic events management, as compared to standard combination therapies. The hypothetical scenario in which all eligible patients are treated with rosiglitazone was estimated to induce net cost savings of about 260 millions Euro per year.

Keywords: rosiglitazone, type 2 diabetes, analytic model, budget impact

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2007; 8(1): 15-26

INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 2 costituisce una delle più onerose patologie croniche, da un punto di vista sia clinico che di consumo di risorse sanitarie legate alla sua gestione e a quella delle sue gravi complicanze. La prevalenza di questa malattia ha mostrato negli ultimi anni un trend di crescita, riconducibile in massima parte all'invecchiamento generale della popolazione e al diffondersi di stili di vita caratterizzati da sovralimentazione e scarsa attività fisica, con conseguente sviluppo di sovrappeso e obesità.

Il mantenimento del livello glicemico entro limiti accettabili (misurabili attraverso il monitoraggio della glicemia e dell'emoglobina glicata) ha dimostrato di ridurre nel tempo la comparsa di complicazioni nefrologiche, neurologiche e cardiovascolari. Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che gli interventi sullo stile di vita costituiscono in questo senso un'efficace terapia e, da un punto di vista farmaco-economico, un'opzione altamente costo/efficace. È quindi largamente riconosciuto che esse debbano rappresentare il primo step terapeutico. Il grosso limite di questa tipologia

⁽¹⁾Centro di Ricerche Farmaco-economiche, Advanced Research srl, Torino

⁽²⁾Responsabile Farmaco-economico, GlaxoSmithKline spa

di intervento è il forte impegno che la sua adozione richiede al paziente; solo in un numero limitato di casi, infatti, la compliance permane elevata nel lungo periodo. Pertanto, nella maggior parte dei casi, l'adozione di una terapia farmacologica si rende necessaria entro breve tempo dalla diagnosi.

In assenza di controindicazioni al suo utilizzo, metformina rappresenta il farmaco raccomandato come prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2. Tale farmaco è indicato soprattutto nei pazienti in sovrappeso in quanto, a differenza ad esempio delle sulfaniluree (SU), non induce aumento di peso. Inoltre questa molecola non aumenta il rischio di crisi ipoglicemiche, possiede un buon profilo di tollerabilità e ha un basso costo di acquisizione. Il maggior limite al suo utilizzo è riconducibile ad un potenziale aumento del rischio di acidosi lattica, evento avverso raro, ma con alto tasso di mortalità che rende la somministrazione di metformina pericolosa, soprattutto per i pazienti con disfunzioni renale o a rischio.

Nei casi in cui l'impiego di metformina non permetta il raggiungimento di un adeguato livello di glicemia la strategia tipicamente adottata è quella di associare ad essa un altro ipoglicemizzante orale.

Considerato che alcuni farmaci di recente introduzione come gli inibitori della alfa-glucosidasi o le glinidi non hanno avuto ancora piena diffusione a causa di scarse evidenze scientifiche di supporto o frequente comparsa di effetti collaterali, i farmaci più accreditati per la terapia di associazione con metformina sono rappresentati dalle sulfoniluree e dai glitazoni. L'impiego di una triplice terapia o il passaggio a trattamento insulinico, sia in monoterapia che in terapia mista, costituiscono gli steps successivi nel caso in cui l'inadeguato controllo della glicemia persista.

Secondo le indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) di rosiglitazone, il farmaco può essere impiegato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 come monoterapia in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) non adeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico, per i quali la terapia con metformina sia inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza [1]. Come terapia orale duplice, il farmaco è indicato in combinazione con metformina in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia, e in combinazione con una sulfanilurea nei pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante l'assunzione di una sulfanilurea in monoterapia, intolleranti/controindicati all'uso di metformina.

Infine, è previsto l'utilizzo di rosiglitazone in terapia orale triplice con metformina e sulfaniluree nel caso in cui la duplice terapia non

sia riuscita a controllare sufficientemente il livello glicemico.

A fronte del suo elevato costo di acquisizione, rosiglitazone offre alcuni potenziali vantaggi che, sul piano clinico e di qualità di vita, si potrebbero spiegare come un minore o posticipato ricorso alla terapia insulinica e, sul piano economico, come un possibile risparmio di risorse sanitarie rispetto ad altre strategie che, ad esempio, richiedono un attento monitoraggio o aumentano il rischio di eventi avversi.

Tali considerazioni costituiscono il razionale dell'analisi svolta. Obiettivo di questo lavoro è infatti il calcolo, attraverso l'implementazione di un modello analitico decisionale, dell'impatto sul budget del SSN legato all'impiego di rosiglitazone nel trattamento dei pazienti affetti da diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con la strategia correntemente adottata.

L'analisi è stata condotta attraverso un percorso che può essere sintetizzato nei seguenti passi:

- stima, sulla base di dati epidemiologici e di dati di consumo nazionali, del numero di pazienti diabetici di tipo 2 in Italia, suddivisi secondo le categorie di trattamento corrente;
- stima, in ogni categoria, del numero di pazienti con insufficiente controllo glicemico;
- individuazione della frazione di questi ultimi potenzialmente trattabile con rosiglitazone, dell'alternativa terapeutica e dei relativi costi;
- calcolo delle differenze di costo e valutazione dell'impatto sul budget.

La stima dei pazienti potenzialmente trattabili con rosiglitazone è basata sulle indicazioni riportate nell'RCP del prodotto e sull'assunzione che i pazienti con adeguato controllo glicemico non subiscano alcuna sostituzione della terapia corrente.

Il modello è stato sviluppato mediante la definizione di un albero decisionale costruito utilizzando il software TreeAge.

MATERIALI E METODI

Popolazione dello studio

Pazienti diabetici in Italia

Il numero di pazienti affetti da diabete di tipo 2 residenti in Italia è stato stimato mediante applicazione del tasso di prevalenza della patologia diabetica riportato dall'Annuario Statistico Italiano (ASI) [2] alla popolazione residente nel nostro Paese (dati ISTAT riferiti al 1 gennaio 2005) [3].

Tale tasso è risultato pari al 4,5% (Tabella I); il diabete di tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi complessivi di diabete [4].

Popolazione residente in Italia	Prevalenza diabete	Numero pazienti con diabete	Numero pazienti con diabete di tipo 2 (90%)
58.462.375	4,5%	2.630.807	2.367.726

Tabella I
Prevalenza del diabete di tipo 2 in Italia

La coorte di pazienti individuata è stata suddivisa in funzione del trattamento correntemente ricevuto, sulla base dei dati epidemiologici riportati dallo studio DAI (Diabetes and Informatics study group, Italian Association of Diabetologists, and Italian National Institute of Health), studio di coorte multicentrico svolto in Italia nel 1998/1999 [5]. Tali dati risultano omogenei rispetto a quelli ottenuti da altri studi epidemiologici italiani [6,7].

Dato l'elevato incremento dell'uso di metformina emerso negli ultimi anni, il numero di pazienti assegnati a tale trattamento sulla base dei dati DAI è stato ritenuto non coerente con l'attuale realtà clinica. Per ovviare a tale inconveniente le percentuali di pazienti, nell'ambito di quelli trattati con ipoglicemizzanti orali, assegnati a metformina, sulfaniluree e terapia combinata sono state calcolate sulla base di una rielaborazione, svolta dall'azienda GSK, dei dati di vendita forniti da IMS.

È stato quindi assunto che:

- il 13,5% dei pazienti diabetici di tipo 2 è trattato con dieta ed esercizio fisico;
- il 67,2% è in terapia con ipoglicemizzanti orali, di questi:
 - il 40,0% è in duplice terapia con metformina e sulfaniluree (SU);
 - il 55,0% assume un solo ipoglicemizzante orale, rappresentato da sulfaniluree nel 58,2% dei casi e da metformina nel rimanente 41,8%;
 - il 5,0% assume altra terapia orale;
- il 19,3% assume insulina in monoterapia o in combinazione con ipoglicemizzanti orali.

Gli Annali sul diabete 2006, redatti dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) [8] sulla base di un data-set di informazioni raccolte in 86 centri italiani di diabetologia, indicano una percentuale media di pazienti con insufficiente controllo glicemico (valore di emoglobina glicata - Hb A1c superiore al 7%) pari a 56,9%.

Rosiglitazone in monoterapia

In Figura 1 è riportata la sezione A dell'albero decisionale relativa all'uso di rosiglitazone in monoterapia. Sulla base delle indicazioni riportate sull'RCP di rosiglitazone i pazienti potenzialmente trattabili in monoterapia sono stati calcolati a partire da quelli non sufficientemente controllati con la sola dieta (56,9%) in sovrappeso e intolleranti e/o controindicati a metformina. Secondo i dati pubblicati negli Annali 2006 di AMD, l'80,8% dei pazienti diabetici risulta obeso o in sovrappeso ($BMI \geq 25$) [8].

La percentuale di pazienti controindicati all'utilizzo di metformina, in assenza di dati sulla prevalenza di tali controindicazioni nei vari sottogruppi di pazienti, è stata estrapolata da uno studio condotto da Emslie-Smith et al. che ha rilevato come il 24,5% dei pazienti in trattamento con metformina presenti almeno una controindicazione all'assunzione di questo farmaco [9]. Abbiamo quindi assunto che il dato sia costante in tutte le categorie di pazienti, pur consapevoli che tale percentuale dovrebbe essere superiore nei pazienti a cui la metformina non viene prescritta; tale scelta è dunque conservativa. D'altro canto il dato stesso dimostra che nella pratica clinica il medico non si attiene rigorosamente alle controindicazioni.

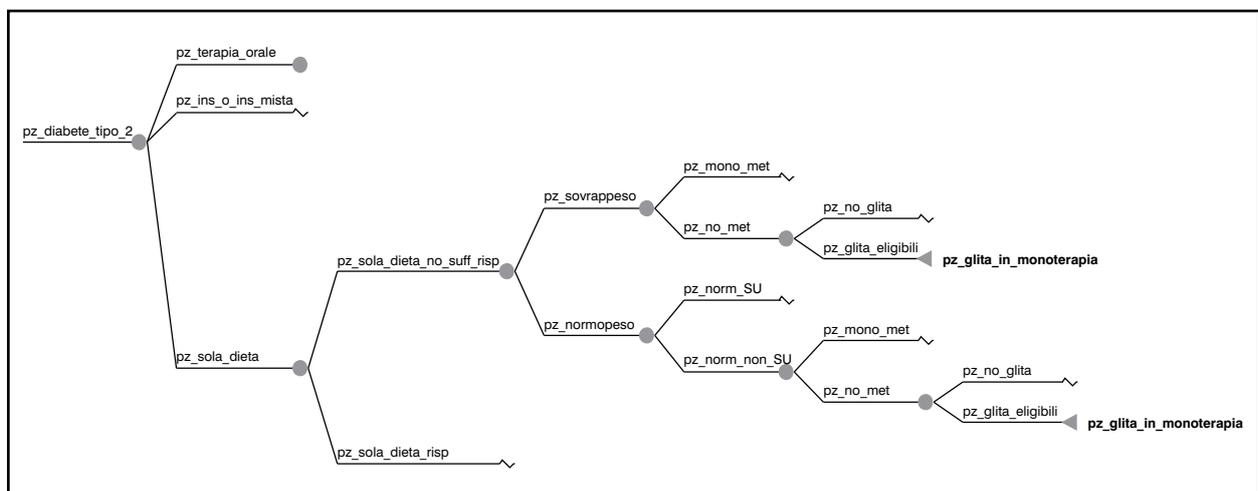


Figura 1
Albero decisionale - sezione A: trattamento con rosiglitazone in monoterapia

Oltre ai pazienti controindicati all'uso di metformina, sono stati esclusi dal trattamento con rosiglitazone in monoterapia anche quelli intolleranti a tale farmaco, che costituiscono, secondo lo studio ADOPT, il 12% dei pazienti trattati [10].

Una volta individuati i pazienti potenzialmente trattabili con rosiglitazone in monoterapia è stato necessario sottrarre da questa popolazione la porzione controindicata e/o intollerante al farmaco.

La più frequente controindicazione all'uso di rosiglitazone è rappresentata dall'insufficienza cardiaca; pertanto è stato assunto che la percentuale di pazienti controindicati a tale strategia corrisponda al tasso di prevalenza di questa patologia fra i pazienti diabetici (11,8%) [11]. Dallo studio ADOPT è stata poi estrapolata la percentuale di pazienti intolleranti a rosiglitazone (12%) [10].

Nel caso di pazienti intolleranti o controindicati all'uso di metformina, i glitazoni e le sulfaniluree rappresentano i farmaci di prima scelta. Per tale ragione, nei pazienti in monoterapia, l'alternativa terapeutica con cui sono stati confrontati i costi di trattamento legati a rosiglitazone è rappresentata dalle sulfaniluree.

Rosiglitazone in duplice terapia

La sezione B dell'albero decisionale relativa a rosiglitazone in terapia duplice è riportata in Figura 2.

Sulla base delle indicazioni dell'RCP sono stati considerati eligibili al trattamento con rosiglitazone in duplice terapia:

- i pazienti in monoterapia con metformina, non sufficientemente controllati (56,9% [8]), in sovrappeso e non intolleranti all'uso di rosiglitazone. Considerato che l'insufficienza cardiaca è una controindicazione comune sia a metformina che a rosiglitazone è stata considerata non eligibile al trattamento con rosiglitazone solo la porzione di pazienti corrispondente ai soggetti intolleranti (12%) e non quelli con insufficienza cardiaca (11,8%)

- i pazienti in monoterapia con sulfaniluree, non sufficientemente controllati (56,9% [8]), controindicati/intolleranti a metformina e non intolleranti/controindicati all'uso di glitazoni.

I criteri con cui sono stati individuati i pazienti in sovrappeso o intolleranti/controindicati ai diversi farmaci sono gli stessi descritti per i pazienti trattati in monoterapia.

Nel caso in cui il trattamento con metformina in monoterapia non consenta un sufficiente controllo della glicemia, viene tipicamente presa in considerazione l'associazione con SU o con un glitazone.

Il trattamento di confronto per l'associazione metformina/rosiglitazone è quindi rappresentato nel nostro modello dalla terapia di associazione metformina/sulfaniluree.

Nel caso in cui invece il trattamento con SU in monoterapia non consenta un sufficiente controllo glicemico e il paziente sia controindicato/intollerante a metformina, l'alternativa presa in considerazione è l'aggiunta di un glitazone o di insulina o il passaggio a insulina in monoterapia. Per tale ragione l'associazione sulfaniluree/glitazone è stata confrontata dal punto di vista economico con insulina in monoterapia o in associazione a sulfaniluree. La distribuzione dei pazienti nelle due strategie è stata effettuata in accordo con i dati epidemiologici dello studio DAI (55,2% assegnati a insulina in monoterapia e 44,8% a insulina in associazione) [5].

Rosiglitazone in triplice terapia

La sezione C dell'albero decisionale relativa a rosiglitazone in triplice terapia è riportata in Figura 3.

Sulla base delle indicazioni riportate dall'RCP sono stati considerati eligibili al trattamento con rosiglitazone in triplice terapia i pazienti in terapia combinata con metformina e sulfaniluree non sufficientemente controllati (56,9% [8]) e non controindicati all'uso di rosiglitazone.

In questo caso l'alternativa alla triplice terapia è costituita dallo switch a terapia insulinica, in associazione a sulfanilurea/metformina o in

Categorie di trattamento	Pazienti con insufficiente controllo glicemico	Di cui in sovrappeso	Di cui controindicati + intolleranti a metformina	Eccetto controindicati + intolleranti a rosiglitazone	Strategia implementabile	Strategia di confronto
Dieta ed esercizio	56,9%	80,80%	24,50% + 12%	11,8% + 12%	Rosiglitazone in monoterapia	SU in monoterapia
Metformina	56,9%	80,80%		12%	Rosiglitazone + metformina	SU + metformina
Sulfaniluree	56,9%		24,50% + 12%	11,8% + 12%	Rosiglitazone + sulfaniluree	Insulina/insulina + SU
Metformina + sulfaniluree	56,9%			12%	Rosiglitazone in triplice terapia	Insulina/insulina + SU + metformina

Tabella II
Individuazione dei pazienti trattabili con rosiglitazone in mono, duplice e triplice terapia



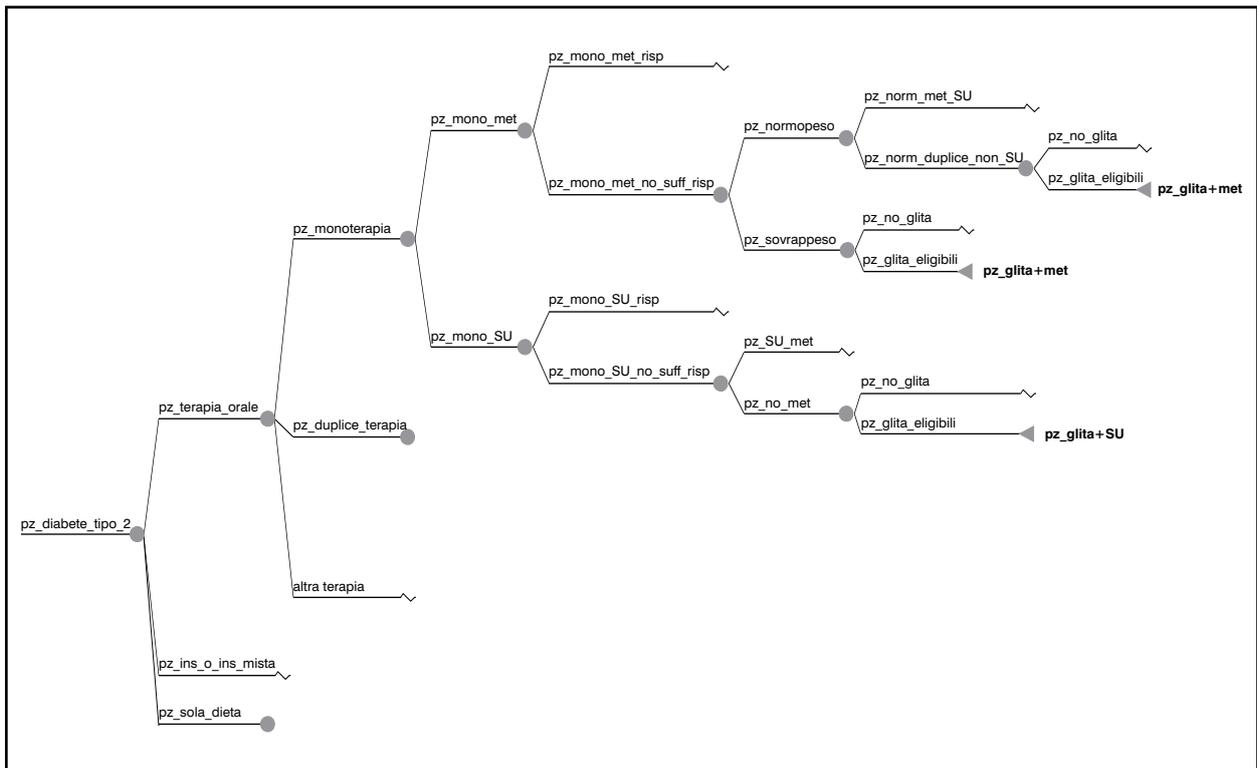


Figura 2
Albero decisionale - sezione B: trattamento con rosigitazione in duplice terapia

monoterapia secondo la distribuzione riportata dallo studio DAI [5].

Riassumiamo in Tabella II le caratteristiche epidemiologiche, e le relative percentuali di prevalenza, in base alle quali sono stati identificati i pazienti eligibili al trattamento con rosigitazione in mono, duplice e triplice terapia.

Analisi dei costi

I costi sono stati calcolati nella prospettiva del Servizio Sanitario, quindi tenendo conto

esclusivamente dei costi diretti sanitari. Dal momento che l'analisi dell'impatto budgetario è svolta ponendo sempre a confronto una terapia con il suo competitor principale, sono stati considerati i soli costi differenziali a carico delle due strategie di volta in volta confrontate.

I costi considerati risultano pertanto:

- costo dei farmaci ponderati per il grado di compliance;
- costo della somministrazione dell'insulina (aghi e siringhe);

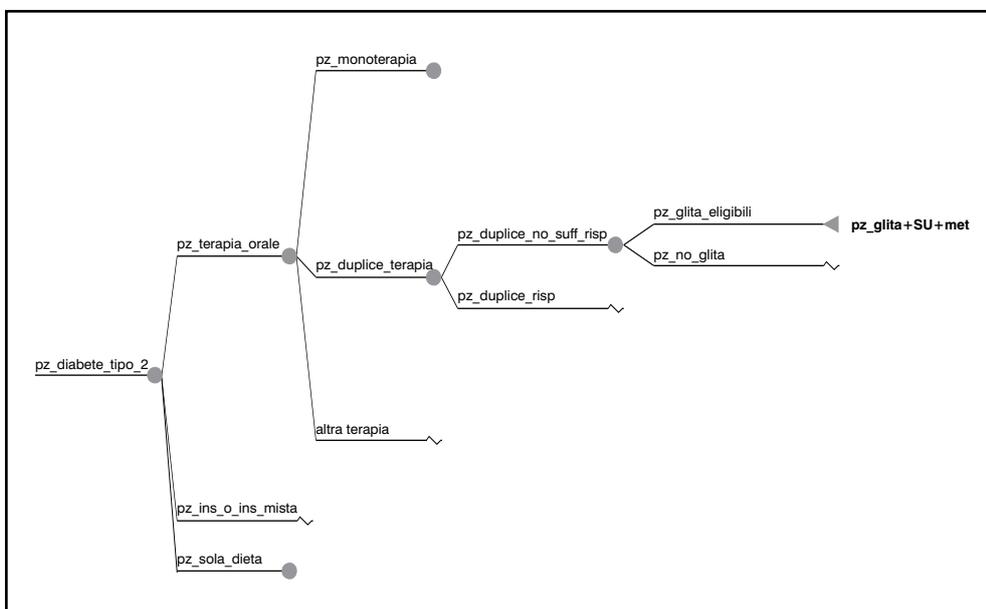


Figura 3
Albero decisionale - sezione C: trattamento con rosigitazione in triplice terapia

- costo dell'autocontrollo glicemico ponderato per il grado di compliance;
- costo degli esami clinici correlati al tipo di trattamento;
- costo di una crisi ipoglicemica severa, principale complicanza grave correlata ad alcuni regimi terapeutici adottati.

La valutazione economica è condotta sull'orizzonte temporale di un anno.

Costo di acquisizione dei farmaci

I calcoli dei costi giornalieri per la terapia farmacologica sono stati svolti a partire dai prezzi riportati dal Prontuario Farmaceutico Nazionale, aggiornato a ottobre 2006 in seguito alla manovra di contenimento della spesa varata il 27 settembre 2006. Nonostante per alcune confezioni di farmaci da noi valorizzate (compreso rosiglitazone) le relative aziende produttrici abbiano accettato la sospensione della riduzione di prezzo del 5% versando l'equivalente direttamente al SSN (pay back), il costo è stato calcolato considerando tale sconto in quanto l'impatto reale sul budget del SSN sostanzialmente non varia.

Per la valorizzazione dei costi giornalieri di terapia è stato assunto che i pazienti assumano mediamente il 90% del farmaco prescritto [12].

Rosiglitazone e l'associazione rosiglitazone/metformina in co-formulazione sono rimborsati dal SSN e sono inseriti nel prontuario di continuità ospedale-territorio (PH-T) [13]. Le regioni che hanno attuato il PH-T possono acquistare i farmaci mediante gare regionali, oppure tramite gare ospedaliere, a un prezzo massimo di riferimento corrispondente a quello ex-factory, compresi eventuali sconti contrattati a livello AIFA e gli ulteriori sconti ottenuti dalla regione in fase di contrattazione.

I due farmaci sono stati quindi valorizzati in base al prezzo ex-factory al netto dello sconto

obbligatorio del 10% per le forniture alle strutture pubbliche [13,14], assumendo che tutte le regioni usufruiscano della distribuzione diretta. Quest'assunzione nasce dal fatto che l'ottima opportunità di risparmio, offerta dall'attuazione del prontuario di continuità ospedale-territorio, induce un numero sempre più elevato di regioni ad utilizzare questo canale di distribuzione.

La scheda tecnica di rosiglitazone riporta per l'uso in monoterapia una dose giornaliera di 4 mg incrementabile a 8 mg qualora sia necessario un maggior controllo glicemico [1]; è stato quindi considerato che il 50% dei pazienti assuma la dose di 4 mg/die e il 50% la dose di 8 mg/die (Tabella III).

Per la co-formulazione rosiglitazone/metformina sono state selezionate le confezioni che più si avvicinavano ai dosaggi raccomandati dalle schede tecniche dei due farmaci, tenendo presente che le linee guida dell'American Diabetes Association e della European Association for the Study of Diabetes [15] indicano 850 mg di metformina BID come dose di massima efficacia per tale farmaco (Tabella III).

In accordo con quanto riportato in scheda tecnica, per l'associazione rosiglitazone/sulfaniluree, sia in duplice che in triplice terapia, è stato considerato che tutti i pazienti assumano il farmaco alla dose giornaliera di 4 mg (e non 4 mg per il 50% dei pazienti e 8 mg per il restante 50%) a causa di un possibile aumento del rischio di ipoglicemia dovuto all'associazione con un farmaco secretagogo (Tabella III).

Per ogni sulfanilurea disponibile in commercio in Italia è stata individuata attraverso l'RCP la dose media giornaliera e il relativo costo [14]. Il costo medio del trattamento con sulfaniluree è stato poi calcolato in base alla media dei costi/die di tutte le molecole disponibili, assumendo che le quote di mercato siano omogeneamente divise tra di esse (Tabella III).

Il costo/die di metformina per la somministrazione con sulfaniluree è stato calcolato come media fra il costo del farmaco al dosaggio di 500 mg BID e di 850 mg BID (Tabella III) [14].

Per la terapia insulinica in monoterapia si è calcolato un prezzo medio per U.I. tra le diverse insuline disponibili in commercio [14]. Il costo giornaliero è stato calcolato riportando tale costo per U.I. alla dose di 40 U.I., che rappresenta la DDD (Defined Daily Dose) (Tabella III)[16].

Per il calcolo del costo relativo all'associazione insulina/sulfaniluree e insulina/sulfaniluree/metformina il costo d'acquisizione dell'insulina è stato sommato rispettivamente al costo medio per la terapia con sulfaniluree e con sulfaniluree/metformina (Tabella III).

Costo della somministrazione di insulina

Per i pazienti in trattamento con insulina, in monoterapia o mista, è necessario aggiungere al costo di acquisizione dei farmaci i costi legati alla somministrazione di insulina,

Terapia	Costo/die (euro)
Rosiglitazone in monoterapia	0,90
Rosiglitazone/metformina	0,90
Rosiglitazone/sulfaniluree	0,93
Sulfaniluree	0,22
Metformina	0,13
Metformina/sulfaniluree	0,35
Triplice terapia	0,85
Insulina in monoterapia	0,98
Insulina/SU	1,19
Insulina/SU/metformina	1,33

Tabella III
Costo giornaliero delle varie terapie disponibili



Confezione considerata		Costo al pubblico (euro)	Sconto SSR%	Costo unitario SSR (euro)	Quote di mercato
Ago per iniettore a penna	100 aghi per iniettore a penna	21,25	20	0,17	50%
Siringhe monouso per insulina con ago G.30 x 8 mm				0,15	25%
Siringhe monouso per insulina con ago ultrafine				0,16	25%
Costo medio per somministrazione					0,16

Tabella IV
Costo medio di una somministrazione di insulina

calcolati sulla base del prezzo rimborsato dal SSR alle farmacie per aghi per iniettori a penna, siringhe monouso e siringhe monouso per pazienti con spiccata sensibilità all'iniezione. Tale prezzo può variare da regione a regione. Il costo utilizzato nel modello è pari alla media tra i prezzi rimborsati dalla regione Piemonte [17] per questi tre presidi terapeutici (Tabella IV). Data l'elevata diffusione degli iniettori a penna avvenuta negli ultimi anni, per il calcolo è stato assunto che il 50% delle quote di mercato sia rappresentato dagli aghi per iniettori e che i due tipi di siringhe monouso si spartiscano equamente il restante 50%.

La frequenza media di somministrazione è stata considerata pari a 4 iniezioni/die e a 2 iniezioni/die rispettivamente per i pazienti in monoterapia e in terapia mista (Tabella IV).

Costo degli esami clinici

Per il calcolo dei costi sono stati considerati solo gli esami clinici che variano (come frequenza) in funzione del trattamento farmacologico adottato, in particolare:

- test per creatinina, urea ed elettroliti, consigliato con cadenza trimestrale ai soggetti in cura con metformina e con cadenza semestrale agli altri (9,60 euro rimborsati, regione Piemonte [18]);
- test per HbA1C da svolgersi ogni mese per i diabetici trattati con insulina e ogni due mesi per chi segue un regime terapeutico alternativo (12,50 euro rimborsati, regione Piemonte [18]).

Autocontrollo della glicemia

L'Associazione Medici Diabetologi in collaborazione con la Società Italiana di Diabeto-

logia ha pubblicato le linee guida sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo domiciliare della glicemia [19], considerato attualmente un vero e proprio strumento terapeutico.

Tali raccomandazioni distinguono i pazienti a seconda del trattamento assunto e per ognuna delle classi individuate raccomandano una differente frequenza media di automonitoraggio (Tabella V); la frequenza di autocontrolli utilizzata nel modello per valorizzarne i costi riprende tali indicazioni ponderate per il grado di compliance (Tabella V). Anche se non espressamente raccomandato dalle linee guida, per i pazienti in classe 4 (Terapia dietetica e/o con farmaci insulino-sensibilizzanti) è stata assunta una frequenza media di 1 controllo/settimana, in quanto attualmente riconosciuto come strumento utile per il raggiungimento degli obiettivi glicemici anche in questa categoria di pazienti.

Secondo lo studio QUADRI il valore medio di aderenza di un paziente al controllo domiciliare della glicemia è pari a circa il 56% [20]. L'assunzione di una percentuale di compliance uguale per tutte le classi di pazienti trova giustificazione nel fatto che dall'analisi di uno studio osservazionale italiano [21], che ha indagato l'aderenza dei pazienti alle raccomandazioni sull'automonitoraggio della glicemia, la porzione di pazienti con buona compliance è risultata simile all'interno delle varie classi. L'atteso divario tra l'aderenza dei pazienti a cui viene raccomandato un numero elevato di controlli/die e quelli appartenenti a classi per cui sono indicati controlli meno frequenti non è stato rilevato.

Il SSN non rimborsa illimitatamente i presidi medici necessari per l'automonitoraggio. Nella maggior parte delle regioni italiane, però, i limiti di rimborsabilità risultano superiori ai

Categoria di pazienti	Frequenza media raccomandata dalle linee guida	Numero controlli/mese	Numero controlli/mese ponderati per la compliance (56%)
1) Terapia insulinica intensiva	4 controlli/die	121,7	68,1
2) Terapia insulinica mista	2 controlli/die	60,8	34,1
3) Terapia ipoglicemizzante orale con farmaci secretagoghi	8 controlli/settimanali	34,7	19,4
4) Terapia dietetica e/o con farmaci insulino-sensibilizzanti	1 controllo/settimanale	4,3	2,4

Tabella V

Frequenza di automonitoraggio raccomandata ponderati per la compliance

Presidi medici per l'autocontrollo	Costo unitario SSR (euro)
Lancette pungidito	0,15
Strisce reattive	0,65
Costo di ogni automonitoraggio	0,80

Tabella VI

Costo di ogni automonitoraggio della glicemia

presidi necessari per effettuare il numero raccomandato di controlli ponderato per la compliance; pertanto tali limiti non hanno influenzato il calcolo del costo finale per il SSN.

I presidi medici necessari per l'automisurazione della glicemia sono il glucometro, le lancette pungidito, le strisce reattive e il pungidito a scatto. Glucometro e pungidito a scatto non sono stati valorizzati in quanto non rappresentano costi differenziali per le diverse strategie.

Per quanto riguarda il costo di strisce e di lancette pungidito, ogni SSR può stabilire tipologie diverse di rimborso. Nel modello sono stati considerati i prezzi di rimborso imposti alle farmacie piemontesi [17], considerati nella media rispetto a quelli delle altre regioni italiane (Tabella VI).

Costi delle ipoglicemie severe

Il tasso annuo d'incidenza dell'ipoglicemia severa è stato estrapolato dai risultati dello studio UKPDS [22]; esso è risultato pari all'1,4% per i pazienti in terapia con sulfaniluree e all'1,8% per quelli in trattamento insulinico. I dati clinici e di farmacovigilanza confermano l'assenza di casi di ipoglicemia severa nei diabetici in cura con i glitazoni.

Il costo unitario di un evento è stato considerato pari alle sole spese di ospedalizzazione, trascurando conservativamente i costi legati alle conseguenze a lungo termine, quali danni neurologici e invalidità permanente. Attualmente in Italia tale costo di ospedalizzazione è pari a 2.584,35 euro (DRG 294 [23]).

Il costo di una crisi ipoglicemica è stato trasformato in costo annuo medio per paziente utilizzando la probabilità di comparsa dell'evento [22].

RISULTATI

Costi delle terapie a confronto

I costi delle terapie confrontate sono riassunti nelle Tabelle VII, VIII, IX, X.

Nelle Tabelle IX e X i costi delle strategie alternative (insulina – insulina/SU e insulina – insulina/SU/metformina) sono ottenuti dalla media dei costi relativi a insulina in monoterapia e a terapia insulinica mista pesata per la distribuzione dei pazienti nelle due strategie (55,2% assegnati a insulina in monoterapia e 44,8% a insulina in associazione).

L'impiego di rosiglitazone, in monoterapia e in associazione con metformina, induce un maggior costo di acquisizione del farmaco rispetto alle alternative di confronto (Tabelle VII e VIII). Tali alternative inducono però in entrambi i casi un maggior consumo di risorse legate all'autocontrollo della glicemia e alla comparsa di crisi ipoglicemiche.

Nel complesso, rosiglitazone in monoterapia comporta un costo totale per anno per paziente superiore di circa 24 euro rispetto alle sulfaniluree, mentre nella duplice terapia la strategia basata su rosiglitazone/metformina induce un risparmio annuo di circa 19 euro rispetto all'opzione alternativa.

Dagli altri confronti (Tabelle IX e X) emerge un netto risparmio annuo per paziente in seguito all'utilizzo di rosiglitazone rispetto alle alternative comparate. Ciò è riconducibile al fatto che le alternative basate sull'impiego di insulina inducono maggiori costi sia di acquisizione sia di somministrazione del farmaco, ai quali occorre sommare il consumo di risorse indotto dall'autocontrollo della glicemia e dalla comparsa di crisi ipoglicemiche.

Il dato, apparentemente incoerente, per cui il costo medio di un paziente trattato con triplice terapia è minore del costo medio di un paziente trattato con rosiglitazone in associazione a sulfanilurea (Tabelle IX e X) è spiegabile con il fatto che nella triplice terapia vengono tipicamente utilizzate confezioni di rosiglitazone/metformina a un dosaggio tale per cui il costo/die di tale associazione risulta inferiore al costo/die di rosiglitazone da solo.

Impatto sul budget del SSN

Presentiamo di seguito i risultati ottenuti ipotizzando di applicare il modello decisionale alla coorte iniziale di pazienti precedentemente descritta, cioè costituita da tutti i soggetti con diabete di tipo 2 residenti in Italia.

Su 2.367.726 pazienti affetti da diabete di tipo 2 in Italia, 588.190 sono risultati potenzialmente trattabili con rosiglitazone (Tabella XI).

Dal trattamento con rosiglitazone in alternativa a sulfanilurea di tutti i pazienti eligibili per la monoterapia deriva un costo aggiuntivo per il SSN di 971.551 euro, mentre negli altri casi il trattamento con rosiglitazone induce un risparmio (Tabella XII).

Nel caso dell'associazione metformina/rosiglitazone impiegata in alternativa all'associazione sulfanilurea/metformina tale risparmio risulta pari a 2.802.756 euro/anno. Rosiglitazone associato a sulfanilurea in alternativa a insulina in monoterapia (per il 55,2% dei pazienti) e a insulina associata a sulfanilurea (per il 44,8% dei pazienti) induce un risparmio per il SSN pari a 49.703.924 euro. La porzione più rilevante del risparmio complessivamente in-



Voci di costo	Rosiglitazone in monoterapia (euro)	Sulfaniluree in monoterapia (euro)
Costo farmaco	295,65	72,27
Costo automonitoraggio	23,12	186,55
Costo esami clinici	94,20	94,20
Costo eventuali ipoglicemie	-	36,18
Costo totale pz annuo	412,97	389,20

Tabella VII

Costo di rosiglitazone in monoterapia vs. costo di sulfaniluree in monoterapia per paziente per un anno di trattamento

Voci di costo	Rosiglitazone/metformina (euro)	Sulfaniluree/metformina (euro)
Costo farmaco	295,65	114,97
Costo automonitoraggio	23,12	186,55
Costo esami clinici	113,40	113,40
Costo eventuali ipoglicemie	-	36,18
Costo totale pz annuo	432,17	451,10

Tabella VIII

Costo di rosiglitazone/metformina vs. costo di sulfaniluree/metformina per paziente per un anno di trattamento

Voci di costo	Rosiglitazone/sulfaniluree (euro)	Insulina in monoterapia - insulina/sulfaniluree (euro)
Costo farmaco	305,51	352,84
Costo somministrazione insulina	-	163,15
Costo automonitoraggio	186,55	507,58
Costo esami clinici	94,20	169,20
Costo eventuali ipoglicemie	36,18	46,52
Costo totale pz annuo	622,43	1.239,28

Tabella IX

Costo di rosiglitazone/sulfaniluree vs. costo medio della strategia alternativa (insulina in monoterapia - insulina/sulfaniluree) per paziente per un anno di trattamento

Voci di costo	Rosiglitazone/metformina/sulfaniluree (euro)	Insulina in monoterapia - insulina/metformina/sulfaniluree (euro)
Costo farmaco	279,23	373,44
Costo somministrazione insulina	-	163,15
Costo automonitoraggio	186,55	507,58
Costo esami clinici	113,40	177,80
Costo eventuali ipoglicemie	36,18	46,52
Costo totale pz annuo	615,35	1.268,49

Tabella X

Costo della triplice terapia vs. costo medio della strategia alternativa (insulina in monoterapia - insulina/sulfanilurea/metformina) per paziente per un anno di trattamento

dotto è però riconducibile all'adozione della triplice terapia somministrata in alternativa a insulina in monoterapia (per il 55,2% dei pazienti) e a insulina associata a sulfanilurea e a metformina (per il 44,8% dei pazienti) ed è pari a 208.143.312 euro.

Nel complesso il risparmio netto annuo per il SSN derivante dall'utilizzo di rosiglitazone, in monoterapia o in terapia combinata, in tutti i pazienti italiani eligibili per tale trattamento è risultato di 259.678.441 euro.

La Tabella XIII riporta l'impatto sul budget in funzione del tasso di adozione di rosiglitazo-

Pz con diabete di tipo 2 in Italia	Pz eligibili al trattamento con rosiglitazone	
	1,73% in monoterapia	40.873
	6,25% in duplice terapia con metformina	148.059
2.367.726	3,40% in duplice terapia con sulfaniluree	80.577
	13,46% in triplice terapia	318.681
	Totale	588.190

Tabella XI

Pazienti con diabete di tipo 2 in Italia eligibili per il trattamento con rosiglitazone

Tabella XII
 Impatto sul budget del SSN relativo all'impiego di rosiglitazone in monoterapia o in terapia combinata

Categorie di trattamento	Num pz	Costo totale	Costo totale alternativa	Risparmio per il SSN
Rosiglitazone in monoterapia	40.873	16.879.324	15.907.772	- 971.551
Rosiglitazone + metformina	148.059	63.986.660	66.789.416	2.802.756
Rosiglitazone + SU	80.577	50.153.544	99.857.464	49.703.924
Rosiglitazone + metformina + SU	318.681	196.100.352	404.243.648	208.143.312
Totale	588.190	327.119.880	586.798.300	259.678.441

ne (totale, medio e basso). Inoltre, assumendo un diverso grado di penetrazione a seconda della categoria di trattamento considerata, è possibile individuare il best case, rappresentato dal caso in cui rosiglitazone venga impiegato nel 100% dei pazienti come duplice e triplice terapia e in nessun paziente in monoterapia, e il worst case corrispondente, al contrario, al caso in cui il farmaco sia prescritto solo come monoterapia e a tutti i pazienti candidati a tale trattamento.

CONCLUSIONI

L'obiettivo principale di questo lavoro era quello di valutare l'impatto che l'uso di rosiglitazone in monoterapia o in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali potesse avere sul budget del Sistema Sanitario Nazionale.

Il razionale di quest'analisi è rappresentato dal fatto che, a fronte di un costo di acquisizione superiore a quello dei principali competitors, rosiglitazone possa offrire alcuni vantaggi in termini di consumo di risorse. A differenza di insulina e sulfaniluree, infatti, non vi sono evidenze scientifiche che abbiano rilevato la comparsa di crisi ipoglicemiche conseguenti al suo utilizzo: questo, oltre ad un vantaggio clinico, costituisce un risparmio economico dovuto ai costi evitati per ospedalizzazione, riabilitazione, assistenza medica e giorni di lavoro persi. Inoltre la terapia con farmaci insulino-sensibilizzanti, come metformina o rosiglitazone, rispetto a farmaci

secretagoghi o alla terapia insulinica, non richiede un frequente controllo della glicemia. Ciò comporta una migliore qualità della vita del paziente che non è costretto quotidianamente a svolgere l'automonitoraggio e, contemporaneamente, rappresenta un vantaggio economico per il SSN che rimborsa la maggior parte dei presidi medici necessari per svolgere il test.

Il modello da noi implementato ha permesso l'individuazione dei pazienti eligibili al trattamento con rosiglitazone a partire da una popolazione iniziale costituita, nello scenario base, dall'intera popolazione di pazienti con diabete di tipo 2 residenti in Italia. Per definire la porzione di tale coorte potenzialmente trattabile con rosiglitazone sono state modellizzate le indicazioni riportate sulla scheda tecnica del prodotto che, in breve, raccomandano l'uso del farmaco in pazienti (in particolare quelli in sovrappeso) intolleranti/controindicati a metformina e non controllati in modo adeguato dalla sola dieta, in monoterapia, e non sufficientemente controllati nonostante l'assunzione della dose massima tollerata di metformina, in aggiunta a tale farmaco. Inoltre l'uso di rosiglitazone è raccomandato in aggiunta a una sulfanilurea nei pazienti non sufficientemente controllati da una di queste molecole (e controindicati/intolleranti a metformina) e in triplice terapia in quelli non sufficientemente controllati dall'assunzione di metformina e sulfaniluree in associazione.

Strategia	Differenza di costo vs. alternativa (euro)	N pazienti	Tasso di adozione				
			Totale (scenario base)	Medio	Basso	Best case	Worst case
Rosiglitazone in monoterapia	+ 23,77	40.873	100%	50%	20%	0%	100%
Rosiglitazone + metformina	- 18,94	148.059	100%	50%	20%	100%	0%
Rosiglitazone + SU	- 616,85	80.577	100%	50%	20%	100%	0%
Rosiglitazone in triplice terapia	- 653,14	318.681	100%	50%	20%	100%	0%
Budget Impact			Risparmio: 259.678.441 euro	Risparmio: 129.839.223 euro	Risparmio: 51.935.690 euro	Risparmio: 260.649.992 euro	Costo: 971.551 euro

Tabella XIII
 Budget Impact in funzione del tasso di adozione di rosiglitazone



Applicando alla coorte iniziale di pazienti i dati epidemiologici italiani relativi al tipo di trattamento, alla percentuale media di pazienti con insufficiente controllo glicemico, alla tollerabilità dei farmaci studiati e alla prevalenza dei pazienti ad essi controindicati sono stati definiti quattro gruppi di trattamento: rosigitazione in monoterapia, rosigitazione associato a metformina, rosigitazione associato a sulfaniluree e rosigitazione in triplice terapia. Per ognuno di questi gruppi è stata identificata l'alternativa terapeutica più opportuna, stabilita in base alle schede tecniche dei farmaci e alle indicazioni delle linee guida, e sono stati calcolati i costi delle alternative confrontate.

L'impiego di rosigitazione in monoterapia rispetto alla terapia con sulfaniluree, che rappresenta la strategia di confronto, ha indotto un leggero incremento dei costi annuali (circa 24 euro/paziente/anno); tale incremento è dovuto essenzialmente al maggior costo d'acquisizione del farmaco.

L'impiego di rosigitazione in duplice terapia con metformina e con sulfaniluree e in triplice terapia comporta, invece, un netto risparmio per il SSN attribuibile, come atteso, al fatto che i glitazoni permettono, rispetto alle alternative di confronto che sono rispettivamente metformina in associazione con sulfanilurea, sulfanilurea in

associazione con insulina o insulina in monoterapia e insulina da sola o in associazione con sulfaniluree e metformina, un minor consumo di risorse legate all'automonitoraggio della glicemia e alla comparsa di crisi ipoglicemiche.

Nel complesso, l'impatto sul budget dell'SSN, ipotizzando di somministrare il farmaco a tutti i pazienti diabetici di tipo 2 residenti in Italia ed eligibili per tale trattamento, sia in monoterapia che in terapia combinata, è risultato pari ad un risparmio di circa 260 milioni di euro.

Inoltre l'eventuale possibilità di ritardare il passaggio alla terapia insulinica induce indubbi vantaggi sulla qualità di vita del paziente, aspetto non trascurabile considerato il carattere cronico e disabilitante di patologie come il diabete.

Limite principale di questo lavoro è dato dal fatto che il risultato ottenuto è riferito a un anno di trattamento, assumendo che la terapia non venga abbandonata per tutto l'anno. In altre parole, nell'ipotesi che una percentuale di pazienti non sia sufficientemente controllata da rosigitazione è ragionevole credere che questa abbandoni il trattamento. Se tale abbandono dovesse avvenire entro un periodo inferiore all'anno, il risparmio complessivo da noi calcolato risulterebbe sovrastimato.

BIBLIOGRAFIA

1. Avandia® - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto
2. ISTAT. Annuario Statistico Italiano 2006
3. ISTAT. Popolazione comunale per sesso, età e stato civile. Anni 2002-2005
4. Integrazione, gestione e assistenza per la malattia diabetica - <http://www.epicentro.iss.it/igea/progetto.asp> (ultima consultazione: febbraio 2007)
5. The DAI study group. The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population. *Ann Ist Super Sanità* 2001; 37: 289-296
6. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S et al. QuED Study. Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison between general practice and diabetes clinics. *Diabetes Care* 2004; 27: 398-406
7. Gruppo PROFEA del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità. Studio QUADRI. Qualità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane - <http://www.epicentro.iss.it/quadri/> (ultima consultazione: febbraio 2007)
8. Annali AMD 2006. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. <http://www.aemmedi.it>
9. 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. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 483-488
10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosigitazione, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43. Epub 2006 Dec 4

11. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. Prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614-19
12. MacLean CD, Littenberg B, Kennedy AG. Limitations of diabetes pharmacotherapy: results from the Vermont Diabetes Information System study. *BMC Fam Pract* 2006; 7:50
13. Gazzetta Ufficiale n. 144 del 23/6/2005
14. Prontuario Farmaceutico Nazionale aggiornato al 1 Ottobre 2006 – Gazzetta Ufficiale n. 227 del 29/9/2006
15. 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
16. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology - <http://www.whocc.no/atcddd/> (ultima consultazione: febbraio 2007)
17. Deliberazione della Giunta Regionale del Piemonte 28 novembre 2005. Bollettino Ufficiale n. 48 del 1/12/2005
18. Deliberazione della Giunta Regionale del Piemonte 26 luglio 2004, n. 73-13176. Supplemento Ordinario n. 1 al B.U. n. 36
19. Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia, 2003 - <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.asp?anno=2003> (ultima consultazione: febbraio 2007)
20. Baldissera S, Scondotto 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> (ultima consultazione: febbraio 2007)
21. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 2001; 24: 1870-7
22. 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
23. Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie. GU n. 289 del 13/12/2006 - Suppl. Ordinario n.234