

# Il valore economico della scelta di un percorso terapeutico: il caso delle incretine

Roberto Ravasio

Health Publishing & Services, Milano - Italy

## Economic impact of therapeutic choices: the case of incretins

The objective of this economic evaluation was to compare two alternative therapeutic regimens for the treatment of type 2 diabetes: basal-bolus insulin vs basal insulin and DPP-4. We conducted a Cost-Minimization Analysis (CMA) to compare the annual cost of basal-bolus insulin regimen vs basal insulin and DPP-4 regimen from the perspective of the Italian National Health Service (NHS). The CMA considered only direct medical costs (basal insulin, bolus insulin and DPP-4 [sitagliptin] and self-monitoring of glycemic control). Costs were assessed in 2014 Euros. Sensitivity analysis and threshold analysis on key economic parameters were performed. The expected annual cost (per patient) was €987.60 with basal insulin and DPP-4 and €1,568.23 with basal-bolus insulin. As a consequence of a significant reduction of glycemic control costs, the regimen with DPP-4 was a cost-saving alternative from the perspective of the Italian NHS.

**Keywords:** Self-monitoring, Sitagliptin, Type 2 diabetes

## Introduzione

La combinazione di crisi economica e delle finanze pubbliche che ha colpito diversi Paesi europei, tra i quali spicca sicuramente l'Italia, ha determinato uno scenario nel quale viene sempre meno possibile utilizzare la spesa pubblica come strumento per supportare la domanda e conseguentemente facilitare la ripresa economica (1).

In questo contesto, al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) spetta il gravoso compito di mantenere il carattere universale di tutela della salute a fronte tuttavia della sostenibilità della spesa sanitaria che costituisce il vincolo economico in riferimento al quale tutti gli Organismi Regolatori [es. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)] devono confrontarsi nella definizione degli obiettivi di programmazione sanitaria (2). La continua attenzione (presenza di maggiori vincoli di bilancio) posta ovviamente anche sulla spesa farmaceutica determina la necessità stimare il valore economico di ogni tecnologia sanitaria adottata (farmaco, dispositivo, procedura diagnostica ecc.), richiedendo un'attenta valutazione non solo degli aspetti clinici – quali efficacia, tollerabilità, interazioni farmacologiche ecc. – ma anche dei costi complessivi a carico del pagatore (SSN) determinati dal percorso terapeutico individuato. Soprattutto in riferimento ai costi, si sottolinea l'importanza di una loro

corretta valutazione, individuando tutti i consumi sanitari che potrebbero differenziarsi rispetto all'adozione di una tecnologia sanitaria alternativa. Ciò significa che, prescindendo dall'aspetto clinico, nel confronto, ad esempio, di due farmaci aventi le medesime indicazioni terapeutiche, la valutazione economica non dovrebbe fermarsi ai soli costi di acquisto dei principi attivi somministrati, ma dovrebbe considerare l'intero percorso terapeutico, evidenziando tutte le differenze (consumi incrementali) in termini di risorse sanitarie consumate (monitoraggio, eventi avversi, somministrazione, ricoveri ecc.) per le due alternative. In quest'ottica, per poter perseguire il contenimento dei costi a carico del SSN, diventa quindi fondamentale determinare correttamente il miglior percorso terapeutico per ogni singolo paziente.

Il diabete rappresenta una delle patologie croniche più diffuse non solo nei Paesi industrializzati, ma anche in quelli in via di sviluppo (3). Secondo i dati Istat, nel 2011 in Italia erano quasi 3 milioni le persone che hanno dichiarato di essere affette da diabete, il 4,9% della popolazione (4). Questa patologia è caratterizzata, nelle sue diverse forme, da un'altezza metabolica comune, rappresentata dall'iperglicemia (5). Il trattamento terapeutico nel paziente diabetico è pertanto finalizzato al controllo e mantenimento dell'equilibrio glicemico, che in un primo momento può essere ottenuto tramite un regime adeguato di dieta e attività fisica, ma che, con il tempo, prevede la somministrazione di una terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina (6).

È proprio in riferimento alla terapia mista (ipoglicemizzante orale e insulina) che recentemente sono state emanate da AIFA le nuove Determinazioni (aggiornamento del 9 dicembre 2013) per singolo principio attivo e medicinale per la classe delle incretine e simili nel trattamento del diabete (7). Esse introducono limitazioni alla rimborsabilità dei farmaci basati sulle incretine riducendone di fatto gli ambiti di

**Accepted:** October 9, 2014

**Published online:** November 11, 2014

## Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124 Milano, Italy  
rravasio@aboutpharma.com

prescrivibilità, come avviene ad esempio nel caso della terapia mista costituita da inibitore della dipeptidil-peptidasi IV (DPP-4) e insulina. Tale scelta sembrerebbe essere mirata a un tentativo di controllo della spesa per i farmaci antidiabetici a carico del SSN, favorendo l'utilizzo dell'insulina rispetto a farmaci più costosi (DPP-4 e GLP-1). Quindi, se il reale intento di AIFA è quello, più che condivisibile, di contenere la spesa sanitaria, sarebbe più che mai opportuno basare tale scelta (nuove Determinazioni) considerando tutti i costi a carico del SSN (es. autocontrollo della glicemia, ricoveri per ipoglicemia ecc.) e non soltanto quelli determinati dall'acquisto dei farmaci per il trattamento del diabete, poiché una scelta basata unicamente sul costo di acquisto del farmaco potrebbe in realtà rivelarsi non essere quella economicamente più conveniente (*cost-saving*).

In uno scenario di questo tipo, dove sembrerebbe emergere chiaramente da una parte il problema di un possibile aumento della spesa farmaceutica dovuto all'utilizzo dei farmaci basati sulle incretine, e dall'altra una sempre maggiore spinta istituzionale al contenimento dei costi, diventa quindi fondamentale poter individuare correttamente i costi associati a ogni possibile percorso terapeutico, per poi poter effettuare la scelta più corretta.

La presente analisi è finalizzata a valutare se, in previsione di quanto indicato dalle Determinazioni AIFA, la scelta di trattare un paziente con insulina "basal-bolus" (insulina basale più insulina prandiale) possa determinare un'allocatione più efficiente delle risorse a disposizione del SSN nel trattamento del diabete rispetto all'alternativa costituita da insulina basale e DPP-4. Inoltre, sempre con l'obiettivo di stimare l'impatto di tali scelte sulla spesa sanitaria, è stata condotta anche un'analisi di Budget Impact (8).

## Metodi

### Tecnica di analisi

Poiché, come indicato anche da una recente revisione sistematica della letteratura (9), il regime costituito da insulina basale e DPP-4 non sembrerebbe essere caratterizzato da una minore efficacia clinica o da un peggiore profilo di tollerabilità rispetto al regime con insulina basal-bolus nel trattamento del diabete di tipo 2, si è ritenuto più idoneo indirizzare il presente confronto verso un'analisi di minimizzazione dei costi (*Cost Minimization Analysis*, CMA), ponendo così l'accento sui soli costi sanitari diretti, quali le specialità farmaceutiche e l'autocontrollo glicemico.

### Disegno dello studio

La CMA è stata condotta mediante lo sviluppo di un modello in Excel® che ha permesso di confrontare le due alternative terapeutiche – insulina basale più insulina prandiale e insulina basale più DPP-4 – in termini di costo medio annuo atteso per caso trattato. È stata assunta la prospettiva del SSN, ovvero sono stati considerati i soli costi diretti sanitari. In particolare sono stati considerati i costi di acquisto delle specialità farmaceutiche e i costi per l'autocontrollo glicemico. La stima dei costi è riferita all'anno 2014. L'orizzonte temporale del modello è di 12 mesi, commisurato all'obiettivo di stimare

un costo medio per paziente su base annua. Non sono stati infine considerati specifici outcome clinici, quali ad esempio gli eventi ipoglicemici, ipotizzando in questa specifica sede un simile profilo di sicurezza per i due regimi considerati.

### Risorse consumate e costi unitari

Le risorse e le rispettive valorizzazioni riguardano nello specifico la terapia farmacologica somministrata (insulina basale, insulina prandiale e DPP-4) e l'autocontrollo glicemico (strisce reattive, lancette e aghi per insulina). Alla luce delle nuove Determinazioni AIFA (10) e in funzione di una maggiore chiarezza e semplicità espositiva, nella presente valutazione economica si è deciso di considerare, tra quelli attualmente disponibili, un unico DPP-4 come rappresentante dell'intera classe. La scelta è ricaduta su sitagliptin in quanto è il DPP-4 maggiormente prescritto.

La Tabella I riporta in dettaglio per ogni farmaco antidiabetico considerato la tipologia di confezione e il corrispondente prezzo *ex-factory* di cessione alle strutture del SSN (al netto degli sconti obbligatori di legge e, quando previsto, del *payback* del 5%).

Dal momento che la posologia del regime che prevede la somministrazione di insulina basale e prandiale (d'ora in avanti identificato come "regime insulina") deve essere determinata di volta in volta dal medico in funzione delle specifiche necessità del paziente, nel caso base della presente valutazione economica è stato ipotizzato un dosaggio medio/die di 20 UI per l'insulina basale, dato in un'unica somministrazione, associato a un dosaggio medio/die di 25 UI per l'insulina prandiale, dato in tre somministrazioni (20% a colazione, 40% a pranzo e 40% a cena) (11). In riferimento invece al regime misto (d'ora in avanti identificato come "regime sitagliptin"), è stato mantenuto il dosaggio medio/die di 20 UI (unica somministrazione) per l'insulina basale in aggiunta alla somministrazione di una compressa/die da 100 mg di sitagliptin, secondo quanto indicato dalla rispettiva scheda tecnica (12).

Il costo associato all'autocontrollo glicemico è stato calcolato valorizzando i consumi medi giornalieri di strisce reattive, lancette pungidito e aghi per insulina. Per ognuno di questi tre presidi è stato calcolato un costo medio nazionale utilizzando, quando disponibili, i rispettivi prezzi di rimborso regionali (Tab. II). Le frequenze medie giornaliere degli autocontrolli glicemici associati ai due regimi esaminati in questa sede sono state stimate facendo riferimento a quanto indicato nelle nuove raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico stilate dalla Società Italiana di Diabetologia

**TABELLA I** - Prezzo cessione SSN farmaci antidiabetici

Farmaco	Confezione	Prezzo <i>ex-factory</i>	Costo per UI/mg
Insulina basale <sup>a</sup>	100 UI/1 ml (5 × 3 ml)	€48,38	€0,032
Insulina prandiale <sup>b</sup>	100 UI/1 ml (5 × 3 ml)	€31,73	€0,021
Sitagliptin <sup>c</sup>	100 mg 28 cpr	€35,88	€0,0128

<sup>a</sup> Come riferimento è stato considerato il prezzo di Lantus®.

<sup>b</sup> Come riferimento è stato considerato il prezzo di Humalog®.

<sup>c</sup> Come riferimento è stato considerato il prezzo di Januvia®.

**TABELLA II** - Costi unitari autocontrollo glicemico

Regione	Strisce	Lancette pungidito	Aghi per insulina	Fonte
Lombardia	€0,492	€0,093	€0,108	<i>DGR n. 888 del 10/13</i>
Piemonte	€0,460	n.d.	€0,120	<i>DGR 15-5526 del 3/13; DGR 61-895 del 10/10</i>
Marche	€0,413	€0,079	€0,090	<i>DGR n. 94 del 05/10</i>
Puglia	€0,528	€0,125	€0,115	<i>DGR n. 1714 del 07/11</i>
Lazio	€0,815	€0,171	€0,161	<i>DGR n. 1055 del 12/07</i>
Veneto	€0,460	€0,144	€0,106	<i>DGR n. 3 del 1/14; DGR n. 1067 del 06/13</i>
Toscana	€0,380	€0,050	€0,070	<i>DGR n. 647 del 08/08</i>
Sicilia	€0,643	€0,115	€0,192	<i>DGR n. 1169 del 09/05</i>
Sardegna	€0,493	€0,061	€0,104	<i>DGR n. 17/4 del 04/12</i>
Basilicata	€0,233	€0,188	€0,300	<i>DGR n. 565 del 10/12</i>
Calabria	n.d.	n.d.	€0,160	<i>DGR n. 4 del 01/12</i>
Friuli-Venezia Giulia	€0,650	€0,130	€0,160	<i>DGR n. 1134 del 06/11</i>
Trento	n.d.	n.d.	€0,277	<i>Dato regionale non disponibile (usato dato medio nazionale)</i>
Bolzano	n.d.	n.d.	€0,277	<i>Dato regionale non disponibile (usato dato medio nazionale)</i>
Umbria	€0,690	€0,120	€0,140	<i>DGR n. 1093 del 07/10</i>
Abruzzo	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Dato regionale non disponibile (usato dato medio nazionale)</i>
Campania	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Dato regionale non disponibile (usato dato medio nazionale)</i>
Emilia Romagna	€0,320	n.d.	n.d.	<i>Interrogazione parlamentare su atto s.3/02303 disponibile su <a href="http://www.parlamento16.openpolis.it">www.parlamento16.openpolis.it</a> - ultimo accesso marzo 2013</i>
Liguria	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Dato regionale non disponibile (usato dato medio nazionale)</i>
Molise	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Dato regionale non disponibile (usato dato medio nazionale)</i>
Valle d'Aosta	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Dato regionale non disponibile (usato dato medio nazionale)</i>
<b>Italia</b>	<b>€0,506</b>	<b>€0,116</b>	<b>€0,159</b>	

(SID) e dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) (13). In accordo con tali indicazioni sarebbero necessari almeno 4-5 controlli/die nei pazienti in terapia insulinica basal-bolus (insulina basale più insulina prandiale), per un totale raccomandato di 150 controlli al mese. Nei soggetti in condizioni di controllo glicemico stabile, come quelli ipotizzati nella nostra simulazione, il numero dei controlli può essere ridotto a 4 al giorno (13). Nei pazienti in trattamento misto, ipoglicemizante orale più insulina basale (unica somministrazione/die), viene raccomandato almeno un controllo al giorno (13).

#### **Analisi di Budget Impact**

L'analisi di Budget Impact è stata condotta lungo un orizzonte temporale di 1 anno, utilizzando i dati di consumo e di costo adottati nella conduzione della CMA (Tab. I e II) e ipotizzando

che tutti i pazienti in trattamento con DPP-4 fossero trattati con sitagliptin. Sulla base della popolazione eleggibile al trattamento misto (si veda più avanti nel testo) sono stati successivamente costruiti e confrontati due scenari: uno in cui tutti i soggetti vengono trattati con il regime insulina e uno speculare per il regime sitagliptin.

Per calcolare la popolazione candidata al trattamento è stato necessario fare riferimento a più fonti: dati IMS riferiti al mercato italiano delle incretine (MAT Gennaio 2014) (14), ricerche di mercato (15) e annali AMD (16). In particolare, grazie ai dati IMS è stato possibile costruire il mercato delle incretine (espresso in termini di mesi di trattamento), dal quale è stata sottratta la quota riferita ai GLP-1 per determinare il mercato di riferimento per i DPP-4. Successivamente sulla base dei risultati di una ricerca di mercato è stato determinato il tempo medio di trattamento nell'anno per paziente, risultato pari a

**TABELLA III** - Stima dei pazienti in trattamento con DPP-4 e insulina

Scenario	Mercato incretine	Market share GLP-1	Mercato DPP-4	Pazienti in trattamento	
				con DPP-4	con DPP-4 e insulina
<b>Italia</b>	<b>3.507.430</b>	<b>16,9%</b>	<b>2.914.793</b>	<b>388.639</b>	<b>22.541</b>
Lombardia	549.246	18,7%	446.267	59.502	3.451
Veneto	248.783	16,6%	207.607	27.681	1.605
Toscana	230.860	17,5%	190.368	25.382	1.472
Sicilia	268.918	26,2%	198.388	26.452	1.534

7,5 mesi (15). Il numero dei pazienti in trattamento nell'anno con DPP-4 è stato quindi calcolato rapportando il numero dei mesi di trattamento (mercato DPP-4) alla durata media annua del trattamento per paziente. Infine, grazie ai coefficienti stimati dagli annali AMD è stato possibile stimare il numero di soggetti caratterizzati da una terapia antidiabetica mista costituita dalla somministrazione di insulina basale in aggiunta a un DPP-4 (Tab. III).

L'analisi di Budget Impact, oltre allo scenario nazionale, è stata condotta anche per le regioni Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto (Tab. III). In questi quattro casi i consumi associati all'autocontrollo glicemico sono stati valorizzati utilizzando i rispettivi prezzi di rimborso riconosciuti a livello regionale.

### Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità ha avuto il compito di determinare e valutare il grado di incertezza dei risultati prodotti dalla presente valutazione economica (17). Sono state quindi condotte una serie di analisi univariate su alcuni parametri che potrebbero avere influenzato il risultato riportato dal caso base. Il costo per ogni singolo presidio per l'autocontrollo glicemico è stato fatto variare simultaneamente rispetto ai rimborsi minimi (strisce reattive: €0,233; lancette pungidito: €0,050; aghi per insulina: €0,070) o massimi (strisce reattive: €0,815; lancette pungidito: €0,188; aghi per insulina: €0,300) riconosciuti dalle Regioni italiane. È stato successivamente valutato anche l'impatto economico determinato dall'utilizzo del regime insulina (basale e prandiale); in via conservativa, sono stati quindi ridotti i dosaggi del 20%, 30% e 50% rispetto allo scenario del caso base. Successivamente è stata condotta un'analisi multivariata considerando simultaneamente i rimborsi minimi per l'autocontrollo glicemico e la riduzione del 50% del dosaggio dell'insulina (basale e prandiale).

Infine, è stata condotta una analisi di soglia (*threshold analysis*) sull'autocontrollo glicemico per definire per quale consumo medio giornaliero di strisce reattive e lancette pungidito le due alternative esaminate risultassero uguali (costo-neutrali) come costo medio atteso per caso trattato.

### Risultati

La Tabella IV riporta in dettaglio i risultati del confronto espresso in termini di costo medio annuo atteso per pazien-

**TABELLA IV** - Risultati dell'analisi di minimizzazione dei costi

Trattamento	Regime sitagliptin	Regime insulina	Differenza
Farmaci	€702,66	€428,45	€274,21
- sitagliptin	€467,20	€0,00	€467,20
- insulina basale	€235,46	€235,46	€0,00
- insulina prandiale	€0,00	€192,99	-€192,99
Autocontrollo glicemico	€284,94	€1.139,78	-€854,84
- strisce reattive	€184,66	€738,66	-€554,00
- lancette pungidito	€42,35	€169,38	-€127,03
- aghi per insulina	€57,93	€231,74	-€173,81
<b>Costo medio annuo atteso</b>	<b>€987,60</b>	<b>€1.568,23</b>	<b>-€580,63</b>

te trattato per ognuno dei due regimi terapeutici considerati. Nel caso di un soggetto trattato con il regime sitagliptin, il costo medio annuo di trattamento sarebbe pari a €987,60, di cui €702,66 per la terapia farmacologica antidiabetica (€467,20 per sitagliptin) ed €284,94 per l'autocontrollo glicemico. In riferimento al regime insulina il costo medio annuo per paziente trattato salirebbe a €1.568,23 (+ €580,63 rispetto a sitagliptin), di cui €428,45 per la terapia farmacologica antidiabetica ed €1.139,78 per l'autocontrollo glicemico. Rispetto al regime insulina, nel regime sitagliptin i maggiori costi della terapia farmacologica (+ €274,21) dovuti all'utilizzo dell'ipoglicemizzante orale sono più che controbilanciati dai minori costi per l'autocontrollo glicemico (-€854,84) (Fig. 1).

### Analisi di Budget Impact

Nello scenario nazionale, a fronte di una stima di 22.541 soggetti in trattamento (Tab. III), il regime insulina determinerebbe una spesa complessiva a carico del SSN di circa 35,3 milioni di euro rispetto ai circa 22,2 milioni di euro generati dal regime sitagliptin. Si verificherebbe quindi un incremento della spesa a carico del SSN pari a 13 milioni di euro (+ 58,8%) (Tab. V).

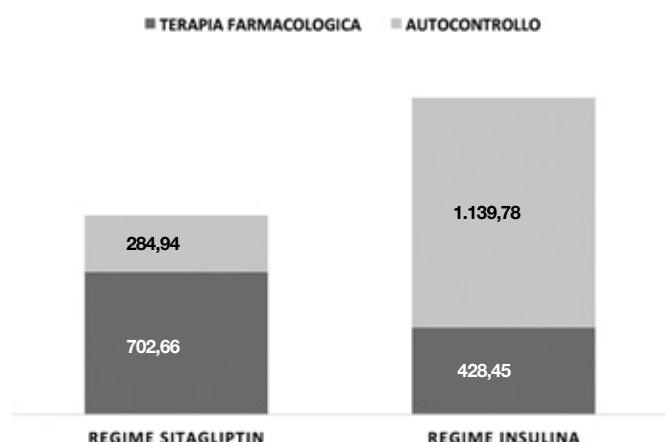


Fig. 1 - Costo medio annuo atteso per paziente trattato (€).

TABELLA V - Risultati dell'analisi di Budget Impact

Scenario	Pazienti in trattamento	Regime insulina	Regime sitagliptin	Differenza
Italia	22.541	€35.349.524	€22.261.592	€13.087.932
Lombardia	3.451	€4.970.433	€3.297.909	€1.672.524
Veneto <sup>a</sup>	1.605	€2.176.432	€1.544.178	€632.254
Toscana	1.472	€1.705.456	€1.303.115	€402.342
Sicilia	1.534	€2.786.164	€1.610.225	€1.175.939

<sup>a</sup> La Regione Veneto rimborsa fino a un massimo di 700 lancette pungidito per paziente/anno.

La Tabella V, oltre a descrivere i risultati dello scenario nazionale, riporta anche quelli per le Regioni Lombardia, Veneto, Toscana e Sicilia. In tutti i casi, a seguito dell'utilizzo del regime insulina a scapito del regime sitagliptin, si determinerebbe un aumento della spesa sanitaria a carico dei rispettivi Sistemi Sanitari Regionali (*range*: €402.342-€1.672.524) (Tab. V).

### Analisi di sensibilità

Le analisi univariate e multivariate, ovvero le analisi di sensibilità condotte sui prezzi rimborsati per i presidi per l'autocontrollo e sul dosaggio dell'insulina basale e prandiale, hanno confermato i risultati del caso base individuando nel regime sitagliptin l'alternativa terapeutica *cost-saving*. Tra i parametri analizzati il prezzo di rimborso utilizzato per valorizzare i costi associati all'autocontrollo glicemico rappresenta sicuramente quello che più influenza il risultato del caso base (Tab. VI).

La Figura 2 mostra il risultato dell'analisi di soglia. Il livello soglia al quale le due alternative risultano essere costo-neutrale corrisponde a una riduzione per il regime insulina degli autocontrolli glicemici mensili da 120 a 45; si dovrebbe quindi passare da una media di 4 controlli/die a una media di 1,5 controlli/die.

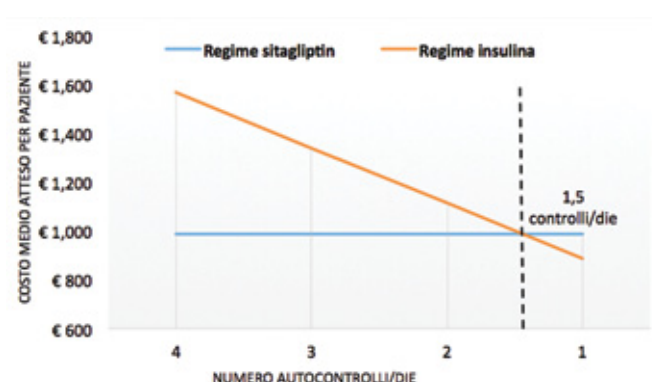


Fig. 2 - Analisi di soglia: numero medio di autocontrolli/die.

### Discussione

Tralasciando l'aspetto dell'efficacia clinica in quanto non oggetto della presente analisi, vale la pena ricordare che il costo di un percorso terapeutico non è costituito unicamente dal costo dei farmaci che vengono via via somministrati al paziente, ma anche da altre componenti (ricoveri, diagnostica, visite ecc.) che, se considerate, possono cambiare significativamente l'impatto economico della scelta iniziale.

In linea con questo approccio, si è quindi deciso di focalizzare l'attenzione sul confronto tra il regime insulina e quello sitagliptin valutando quale dei due potesse rappresentare l'allocation più efficiente delle risorse a disposizione del SSN nel trattamento del diabete. I risultati hanno evidenziato che, rispetto al regime sitagliptin, l'utilizzo del regime insulina determinerebbe un aumento dei costi a carico del SSN, espresso in termini sia di costo medio annuo atteso per paziente trattato che di spesa complessiva.

Ovviamente, come tutti i modelli di simulazione anche quello utilizzato in questa sede presenta delle limitazioni che, per quanto possibile, sono state di seguito discusse per mezzo di un'approfondita analisi di sensibilità. Un primo elemento di discussione è rappresentato dal rimborso riconosciuto dai vari Sistemi Sanitari Regionali per i presidi utilizzati per l'autocontrollo glicemico (strisce reattive, lancette pungidito e aghi per insulina). Rispetto al caso base è stato quindi ipotizzato uno scenario nel quale i consumi associati ai presidi sono stati valorizzati utilizzando i rispettivi minori prezzi valorizzati a livello regionale: le strisce reattive sono state valorizzate a un prezzo unitario di €0,233 (-54% rispetto al valore del caso base - €0,506), le lancette pungidito a un prezzo unitario di €0,050 (-57% rispetto al valore del caso base - €0,116) e gli aghi per insulina a un prezzo unitario di €0,070 (-56% rispetto al valore del caso base - €0,159). Nonostante l'elevata riduzione dei prezzi di rimborso riconosciuti per i presidi rispetto al caso base, il regime insulina determina sempre il maggior costo per paziente trattato (+€109,11) rispetto al regime sitagliptin.

Poiché il dosaggio di somministrazione dell'insulina dovrebbe essere determinato di volta in volta dal medico in funzione delle specifiche caratteristiche del paziente, la sua determinazione ha rappresentato un ulteriore aspetto di criticità del presente confronto. Rispetto al caso base,

**TABELLA VI** - Analisi di sensibilità

Variabili	Regime sitagliptin	Regime insulina	Differenza	Differenza Budget Impact
Analisi univariata				
Autocontrollo glicemico				
- minimo rimborso <sup>a</sup>	€834,43	€943,54	-€109,11	-€2.527.128
- massimo rimborso <sup>b</sup>	€1.178,25	€2.330,83	-€1.152,58	-€25.980.407
Riduzione dosaggio insulina				
- riduzione del 20%	€940,51	€1.482,54	-€542,03	-€12.217.864
- riduzione del 30%	€916,96	€1.439,69	-€522,73	-€11.782.830
- riduzione del 50%	€869,87	€1.354,00	-€484,13	-€10.912.763
Analisi multivariata				
- minimo rimborso <sup>a</sup> e riduzione del 50% dosaggio insulina	€713,77	€729,61	-€15,83	-€356.895

<sup>a</sup> È stato considerato il prezzo rimborsato dalla Regione Basilicata per valorizzare le strisce reattive, quello della Regione Toscana per le lancette pungidito e per gli aghi per insulina.

<sup>b</sup> È stato considerato il prezzo rimborsato dalla Regione Lazio per valorizzare le strisce reattive, quello della Regione Basilicata per le lancette pungidito e per gli aghi per insulina.

nell'analisi di sensibilità è stato mantenuto invariato il numero di somministrazioni giornaliere riducendo però fino al 50% il dosaggio medio/die dell'insulina (insulina basale: 10 UI; insulina prandiale: 12,5 UI). Anche in questo caso il costo medio associato al regime sitagliptin è rimasto inferiore (-€484,13).

Un altro aspetto di criticità è costituito dal numero di autocontrolli effettuati nel corso della giornata. Per valutare tale impatto si è preferito condurre un'analisi della soglia stimando per quale numero di autocontrolli i due regimi determinino lo stesso costo medio per paziente trattato. Mantenendo inalterato lo schema di somministrazione dell'insulina (quattro iniezioni nel corso della giornata) e conseguentemente il numero di aghi utilizzati, è necessario ridurre da 4 a 1,5 il numero degli autocontrolli al giorno (strisce reattive e lancette pungidito) affinché i due regimi siano costo-neutrali. Ciò equivarrebbe a ipotizzare uno scenario terapeutico nel quale il numero di autocontrolli giornalieri sia praticamente identico per i due regimi (sitagliptin e insulina); situazione che in realtà andrebbe contro a quanto consigliato dalla nuove raccomandazioni stilate da SID e AMD (13). Inoltre un non adeguato autocontrollo glicemico aumenterebbe significativamente il rischio per gravi eventi ipoglicemici (18), determinando un aggravio dei costi a carico del SSN, stimati in circa €3.000 per paziente ricoverato (19).

Infine è necessario soffermare l'attenzione del lettore sulle giustificazioni che possono essere fornite in merito alla scelta di sitagliptin come unico rappresentante della classe DPP-4. Oltre a essere il DPP-4 maggiormente prescritto, sitagliptin è anche quello che da più tempo ha ottenuto la rimborsabilità per l'indicazione "add-on" a insulina. Inoltre, tale scelta do-

vrebbe essere in realtà quasi ininfluenza sui risultati della presente analisi poiché tutte le molecole appartenenti alla classe dei DPP-4 sono attualmente caratterizzate da medesimi regimi di rimborsabilità e prezzi.

Purtroppo, a causa dell'attuale assenza di ulteriori valutazioni economiche condotte in ambito nazionale, non è stato possibile riscontrare i risultati trovati in queste sedi. Sarebbe quindi interessante e soprattutto utile in futuro poter disporre di studi osservazionali che descrivano la pratica clinica.

## Conclusioni

In conclusione, riconoscendo i limiti sopra descritti, l'analisi qui presentata dimostrerebbe che in seguito all'adozione di quanto indicato nella Determinazione di AIFA (7) si registrerebbe in realtà un aumento della spesa sanitaria a carico del SSN e non, come probabilmente atteso, un contenimento dei costi. La scelta del regime sitagliptin rappresenterebbe invece un'allocazione efficiente delle risorse sanitarie. Inoltre, secondo quanto riportato in un recente documento redatto congiuntamente da SID e AMD (13), la Determinazione AIFA contrasterebbe con le linee guida e le raccomandazioni delle principali società scientifiche, dove viene indicato che la terapia del diabete deve essere personalizzata, in termini sia di dosaggi che di autocontrolli, essendo la risposta dei singoli pazienti variabile in base alle loro caratteristiche cliniche (13, 20). Si ricorda infine che l'imposizione di fatto di una classe di farmaci a scapito di altre potrebbe ridurre la possibilità per molti pazienti di ottenere cure pienamente adeguate per le loro esigenze (13).

## Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from MSD Italia srl.

Conflict of interest: The author declares that there is no conflict of interest related to the article.

## Bibliografia

1. Fattore G. Le politiche sanitarie in tempo di crisi economica e delle finanze pubbliche. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles* 2012;14(Suppl.1):3-7.
2. Ravasio R, Tomic R, Deodato B, Bruno R. Analisi di cost-consequence della duplice e triplice terapia nel trattamento dell'epatite cronica di tipo C genotipo 1 in pazienti adulti naïve con fibrosi F0-F2. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles* 2013;15:111-22.
3. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva: WHO, 1999.
4. Istat. Il diabete in Italia (anni 2000-2011). Disponibile a: <http://www.istat.it/it/archivio/71090> (ultimo accesso luglio 2014).
5. O'Brien J, Shomphe LA, Kavanach P, et al. Direct medical costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 1998;21:1122-8.
6. UKPDS Group. UKPDS 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med.* 1998;128:165-75.
7. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/schede-cartacee> (ultimo accesso luglio 2014).
8. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2001;19(6):609-21.
9. Goldenberg R. Insulin plus incretin agent combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):431-45.
10. AIFA. Determina 20 novembre 2013 – G.U. Serie generale n. 282 del 2-12-2013. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/schede-cartacee> (ultimo accesso luglio 2014).
11. Disponibile a: [http://aemmedi.sezioniregionali.it/files/12859432\\_LR27p4\\_Maffettone\\_Rinaldi.pdf](http://aemmedi.sezioniregionali.it/files/12859432_LR27p4_Maffettone_Rinaldi.pdf) (ultimo accesso luglio 2014).
12. Disponibile a: [http://www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp?id\\_scheda=104183](http://www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp?id_scheda=104183) (ultimo accesso luglio 2014).
13. Disponibile a: <http://www.siditalia.it/pubblicazioni/raccomandazioni/905-06032013-raccomandazioni-per-lautocontrollo-della-glicemia-nel-paziente-diabetico/download.html> (ultimo accesso luglio 2014).
14. Data on file MSD. IMS Mercato farmaci incretino-mimetici. MAT gennaio 2014.
15. Data on file MSD. CEGEDIM – database THALES, dati anno 2013.
16. Annali AMD 2011. Livelli di controllo metabolico, pressorio e lipidico e utilizzo dei farmaci nel diabete di tipo 2. Gli anni 2005-2009 a confronto. Disponibile a <http://www.aemmedi.it> (ultimo accesso luglio 2014).
17. AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria). Proposte di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles* 2009;11(2):89-93.
18. Lalic N, Tankova T, Nourredine M, et al. Use of structured self-monitoring of blood glucose improves glycemic control in real-world clinical practice: findings from a multinational and retrospectively controlled trial. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(1):285-6.
19. Franciosi M, De Berardis G, Pellegrini F, et al. Costs related to hospitalization for hypoglycemic episodes in Italy. *Diabetes* 2013;62S1:A332.
20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.