

# Analisi farmacoeconomica del trattamento con SGLT2 inibitori

La sempre più ampia disponibilità di opzioni terapeutiche ha certamente migliorato la qualità di vita del paziente diabetico, ma ha anche indotto dubbi sulla sostenibilità dei costi della terapia farmacologica: la soluzione, semplice e sorprendente, consiste nel considerare i costi del trattamento piuttosto che il solo costo dei farmaci. La pubblicazione dello studio EMPA-REG<sup>1</sup>, randomizzato in doppio cieco e controllato contro placebo condotto su 7.020 pazienti con diabete tipo 2, che ha analizzato gli effetti a lungo termine di empagliflozin in aggiunta alla terapia anti-diabetica standard sulla morbilità e mortalità cardiovascolare (CV) nei pazienti con diabete tipo 2 a elevato rischio di eventi CV, ha evidenziato per la prima volta la possibilità di modificare con un farmaco ipoglicemizzante la comorbilità e la mortalità del paziente diabetico. Il trattamento con empagliflozin ha infatti ridotto l'endpoint primario dello studio, un composito di tre MACE (*Major Adverse Cardiac Events*), del 14% ( $p = 0,0382$ ) rispetto al gruppo di controllo. L'incidenza cumulativa di mortalità CV, nel gruppo trattato con empagliflozin ha presentato una diminuzione del 38% ( $p < 0,0001$ ), i ricoveri per scompenso cardiaco si sono ridotti del 35% ( $p = 0,0017$ ) e anche la mortalità per tutte le cause è calata del 32% ( $p = 0,0001$ ). Inoltre, empagliflozin ha ridotto del 39% il rischio di insorgenza o peggioramento di nefropatia rispetto a placebo, in soggetti con diabete tipo 2 e malattia CV accertata. Per quanto concerne gli esiti clinici, empagliflozin ha prodotto una riduzione dell'emoglobina glicata paragonabile alle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti, senza aumentare il rischio di ipoglicemia, ha ridotto il peso e la pressione arteriosa e determinato un piccolo aumento di colesterolo LDL e HDL. I farmaci della terapia anti-diabetica a cui è stato associato empagliflozin sono stati principalmente: metformina (74%), sulfaniluree (42%) e insulina (48%). La durata media del trattamento è stata di 2,6 anni e il periodo di osservazione globale del trial è stato di 3,1 anni. Restava il quesito se i benefici osservati rappresentino un effetto specifico della molecola o siano espressione di un effetto di classe e inoltre, considerata la preponderanza di pazienti macroangiopatici nello studio EMPA-REG, se gli effetti osservati siano applicabili anche a una popolazione diabetica non selezionata. La recentissima pubblicazione dello studio real-world CVD-Real<sup>2</sup> ha risposto in maniera inequivocabile a questa domanda. Lo studio si è tenuto in sei paesi (USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito) e i dati sono stati raccolti tramite segnalazioni mediche, registri territoriali e ospedalieri, registri nazionali. Obiettivo primario: comparare il rischio di scompenso cardiaco (SC) tra pazienti avviati al trattamento con SGLT-2 inibitori e quelli trattati altre terapie ipoglicemizzanti; obiettivo secondario valutare il rischio di morte per tutte le cause nei due gruppi. L'analisi è stata effettuata impiegando la metodica del *propensity score matching*, i dati analizzati per singolo paese e successivamente raggruppati in maniera pesata. Dopo il *matching* sono risultati 154.528 pazienti per ciascuno dei due gruppi; nel gruppo degli SGLT2

Enrico Torre

Direttore SSD Endocrinologia,  
Diabetologia e M. Metaboliche ASL 3 genovese

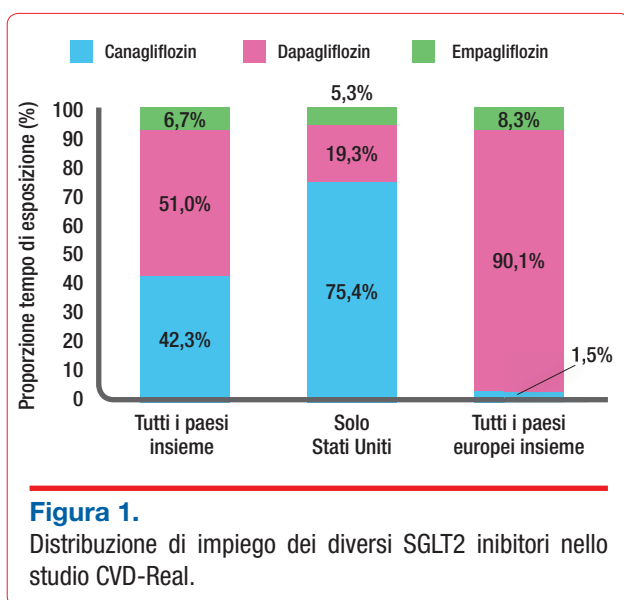
---

## Parole chiave

SGLT2 Inibitori  
Costi  
Sostenibilità

[Indirizzo per la corrispondenza](#)

ENRICO TORRE  
torre.enrico@gmail.com



inibitori la preponderanza di tempo di esposizione è stata per canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin del 53%, 42% e 5% rispettivamente, distribuiti nei diversi paesi come in Figura 1.

La durata media di follow-up per SC è stata di 239 giorni nel gruppo con SGLT2 inibitori e di 211 giorni nel gruppo con trattato con altri ipoglicemizzanti, con una incidenza globale di SC pari a 0,51/100 pz/anno (peraltro in linea con i dati di letteratura) e un Hazard Ratio di 0,61 (95% IC 0,51-0,73;  $p < 0,001$ ) a favore del gruppo trattato con SGLT2 inibitori, dato non a caso sovrapponibile a quello evidenziato dallo studio EMPA-REG dopo correzione per prevalenza di popolazione. Simili sono risultate anche le evidenze relative a mortalità e alla combinazione dei due eventi, il tutto senza riscontri di significative eterogeneità fra i diversi paesi. Pertanto, da questo ampio studio multinazionale è emerso che i benefici osservati con empagliflozin nel noto studio randomizzato possono essere considerati come effetto di classe, in quanto applicabili su una ampia popolazione valutata nella pratica quotidiana. La disponibilità di alternative terapeutiche quali gli SGLT2i che, oltre a garantire un buon controllo glicemico, siano in grado di rallentare l'evoluzione della malattia e delle sue complicanze costituisce uno strumento di fondamentale importanza per tenere sotto controllo i costi della malattia. Il presente lavoro sviluppa pertanto un'analisi economica di confronto dei costi dei principali trattamenti adottabili nel paziente con diabete tipo 2 al fine di individuare gli eventuali vantaggi economici del trattamento con SGLT2 inibitori, espressi in termini di riduzione dei costi diretti a carico del Sistema Sanitario Nazionale; è stato infine considerato il beneficio aggiuntivo ricavabile inglobando anche i costi indiretti. In conseguenza della distribuzione percentuale dell'impiego delle diverse molecole nello studio CVD-Real, che vede una prevalenza schiacciante

per il dapagliflozin nel pool dei paesi europei, questo modello di analisi dei costi prende ad esempio tale farmaco.

## Materiali e metodi

La tecnica di valutazione economica impiegata è l'analisi di minimizzazione dei costi, condotta adottando la prospettiva del SSN e considerando scelte terapeutiche equivalenti per efficacia ipoglicemizzante, come da studi di registrazione di prodotto. L'analisi ha focalizzato l'attenzione sulla comparazione dei costi di trattamento con dapagliflozin, (10 mg/die), vs gliclazide (60 mg/die), in add-on a metformina (per dapagliflozin, considerando l'associazione preconstituita). Nel modello sono stati inseriti anche i costi di pioglitazone (30 mg/die), alogliptin (in quanto DPP4 inibitore con minor costo di rimborso per il SSN), Abasaglar® (20 UI /die), analogo rapido (7 x 3 UI/die). Il modello si propone di stimare i costi diretti totali associati ai trattamenti posti a confronto e individuare, sulla base di questi, i potenziali benefici economici ottenibili per il SSN in caso di impiego di dapagliflozin, in virtù degli outcome clinici favorevoli degli SGLT2 inibitori su ipoglicemie, sulle complicanze CV e in ultimo, se non altro per il minor impatto sui costi spalmati, su quelle renali. Alla simulazione a costi diretti sono stati poi aggiunti i costi indiretti, al fine di considerare l'impatto del farmaco sui costi reali per la popolazione. I costi diretti considerati nell'analisi corrispondono alle risorse consumate nel fornire le prestazioni sanitarie e a quelle impiegate per contrastare gli eventuali effetti negativi derivanti dai diversi trattamenti; i costi indiretti inseriti fanno riferimento, invece, ai mancati guadagni dei soggetti che usufruiscono degli interventi sanitari relativamente al tempo di inattività e/o all'eventuale limitazione residua della capacità lavorativa. Non sono stati deliberatamente considerati gli outcome sulla sopravvivenza emersi nello studio.

## Descrizione del modello

Il modello, sviluppato in Microsoft Excel®, prevede la simulazione di più scenari, partendo dal presupposto che il trattamento di base di ogni scelta terapeutica sia la metformina. Per la stima dei costi diretti e indiretti totali nel modello sono state considerate le seguenti voci di costo:

- costo del farmaco (con aghi, se iniettabile);
- costo dell'automonitoraggio glicemico;
- costi diretti e indiretti delle ipoglicemie;
- costi diretti e indiretti dei ricoveri per scompenso;
- costi diretti e indiretti per l'endpoint composito MACE (*Major Adverse Cardiac Events*);
- costi diretti e indiretti della dialisi;
- eventuali costi e guadagni accessori (effetti sul consumo di altri farmaci).

L'implementazione del modello con le voci di costo indicate e le frequenze relative agli eventi in analisi è avvenuta facendo

**Tabella I.** Elementi per la definizione del costo dei farmaci in analisi.

Farmaco	Dosaggio	Posologia (cp/die)	N. somm.	Pr. finale (€) 1 cpr/1 UI
Metformina	1000 mg	2		0,0607
Pioglitazone	30 mg	1		0,357
Gliclazide	30 mg	2		0,1133
Dapagliflozin + metformina	12,5 mg/1000 mg	1		1,15
Alogliptin + metformina	12,5 mg/1000 mg	1		0,949
Abasaglar	100 UI/ml (3 ml)	20	1	0,0448
Analoghi rapidi	100 UI/ml (3 ml)	7	3	0,0233

riferimento a dati provenienti dalla letteratura scientifica. Per la valorizzazione economica sono stati considerati i costi diretti sanitari, secondo la prospettiva del SSN, mentre la valutazione dei costi indiretti è stata effettuata dal punto di vista della società. Per quanto riguarda il costo dei farmaci è stato considerato il prezzo di listino e, quando disponibile, è stato adottato il prezzo del prodotto equivalente meno costoso. Il prezzo dei farmaci innovativi è stato calcolato al costo della distribuzione diretta, per cui va tenuto presente che nel caso della Distribuzione Per Conto ASL (DPC) andrà considerato un aggravio che varia dai 50 ai 70 euro/pz/anno a seconda delle Regioni.

### Costo dei farmaci e dell'automonitoraggio glicemico

Il costo diretto annuo del farmaco è stato ricavato sulla base del dosaggio, della posologia e del numero di somministrazioni previsti per ciascun prodotto secondo gli standard di pratica clinica, come da Tabella I, dove per prezzo finale s'intende il prezzo pagato dalle ASL comprensivo di tutti gli sconti di legge. Dapagliflozin e alogliptin sono stati successivamente computati scontando il costo della metformina già associata.

Per la valorizzazione del costo totale annuo dell'automonitoraggio (Tab. II) sono stati considerati il numero di controlli settimanali, il costo medio del pungidito e quello delle strisce, considerando l'ultima base di asta Consip (€ 0,35), prezzo, questo, inferiore alla media nazionale effettiva. Dal costo è stata scontata la quantità di strisce concedibili per il trattamento con sola metformina, considerata trattamento di base per tutte le opzioni. Per la frequenza raccomandata, partendo dalle linee guida SID-AMD, abbiamo espresso una media delle diverse indicazioni.

### Costi associati agli eventi ipoglicemici

Per quanto riguarda i costi diretti, si è scelto di considerare l'impatto delle sole ipoglicemie severe, con necessità di intervento ospedaliero. I costi indiretti sono stati invece considerati sia per le ipoglicemie severe, che per le moderate. Per ciascun farmaco in analisi il costo diretto e indiretto annuo/paziente dovuto a evento ipoglicemico è stato ricavato combinando il costo medio per paziente con l'incidenza di eventi connessa a ciascun farmaco<sup>5</sup> (Tab. III). Il costo diretto medio annuo per evento severo è stato considerato pari a € 1911<sup>6</sup>. Per metformina, pioglitazone e dapagliflozin l'incidenza di evento ipoglicemico severo è approssimabile allo zero, mentre i maggiori valori si riscon-

**Tabella II.** Costo totale annuo del monitoraggio.

Farmaco	N. controlli/sett	Pungidito (€)	Pr. strisce gara (€)	Costo tot. annuo (€)
Metformina	1	0,0145	0,35	19
	<i>N. controlli aggiuntivi rispetto alla metformina</i>	<i>Pungidito (€)</i>	<i>Pr. strisce gara (€)</i>	<i>Costo tot. annuo (€)</i>
Pioglitazone	0	0,0145	0,35	0
Gliclazide	3	0,0145	0,35	54,6
Dapagliflozin	0	0,0145	0,35	0
Alogliptin	0	0,0145	0,35	0
Abasaglar	7,5	0,0145	0,35	136,5
Analoghi rapidi	23	0,0145	0,35	418,6

**Tabella III.** Frequenza e costi degli eventi ipoglicemici.

Farmaco	Incidenza % moderata pz/anno	Incidenza % severa pz/anno	CD moderato* costo/ev medio (€)	CD severo costo/ev medio (€)	CI severi (€)	CI moderati Costo/ev medio (€)	CI moderati (€)	CD severi (€)	CD anno totale (€)	CI anno totale (€)
Metformina	0,01	-	-	1911	-	45,30	0,45	-	-	0,45
Pioglitazone	0,01	-	-	1911	-	45,30	0,45	-	-	0,45
Gliclazide	0,220	0,012	-	1911	22,17	45,30	9,97	11,08	22,17	21,05
Dapagliflozin + metformina	0,014	-	-	1911	-	45,30	0,63	-	-	0,63
Alogliptin + metformina	0,070	0,002	-	1911	3,71	45,30	3,17	1,85	3,71	5,02
Abasaglar	0,086	0,118	-	1911	225,50	45,30	3,90	112,75	225,50	116,64
Analoghi rapidi	0,086	0,118	-	1911	225,50	45,30	3,90	112,75	225,50	116,64

CD: costi diretti; CI: costi indiretti; \* I costi diretti dell'evento ipoglicemico moderato non sono stati considerati rilevanti.

trano per la terapia insulinica (0,1180) e gliclazide (0,0116), comportando un costo diretto annuo paziente rispettivamente di € 225,5 e € 22,2. Per quanto concerne il costo indiretto, per le ipoglicemie severe è stato supposto pari al 50% di quello diretto, mentre per le ipoglicemie moderate è stato ricavato a partire dal costo indiretto per evento di € 45,3<sup>7</sup>, sulla base delle frequenze previste per ciascun farmaco. Le ipoglicemie moderate indotte da metformina, pioglitazone e dapagliflozin presentano impatti economici risibili (inferiori a 1 €/pz/anno).

### Costi associati a SC

Lo SC rappresenta la principale causa di ricovero per il paziente diabetico: gli SGLT2 garantiscono una riduzione delle frequenze di eventi attesi e quindi un risparmio. Considerando il costo diretto medio del ricovero per scompenso in Italia di € 8488<sup>8</sup> e quello indiretto di € 6918<sup>8</sup>, sulla base dell'incidenza media evento per paziente/anno di 0,51% e della riduzione di frequenze attese nei diabetici cardiopatici pari a 0,39, ricavata dai risultati dello studio CVD-Real<sup>2</sup>, è risultato un vantaggio annuo per paziente di € 16,88 in termini di costi diretti e di € 13,8 per quanto riguarda i costi indiretti.

### Costi associati all'endpoint composito MACE

La letteratura ha evidenziato un maggior rischio di eventi CV nella terapia con sulfaniluree<sup>9</sup>. Combinando i dati di costo diretto medio annuo/paziente per MACE e per la riabilitazione, è stata ricavata una spesa pari a € 161,4 in caso di trattamento con gliclazide, sulla base del maggior valore di frequenze attese

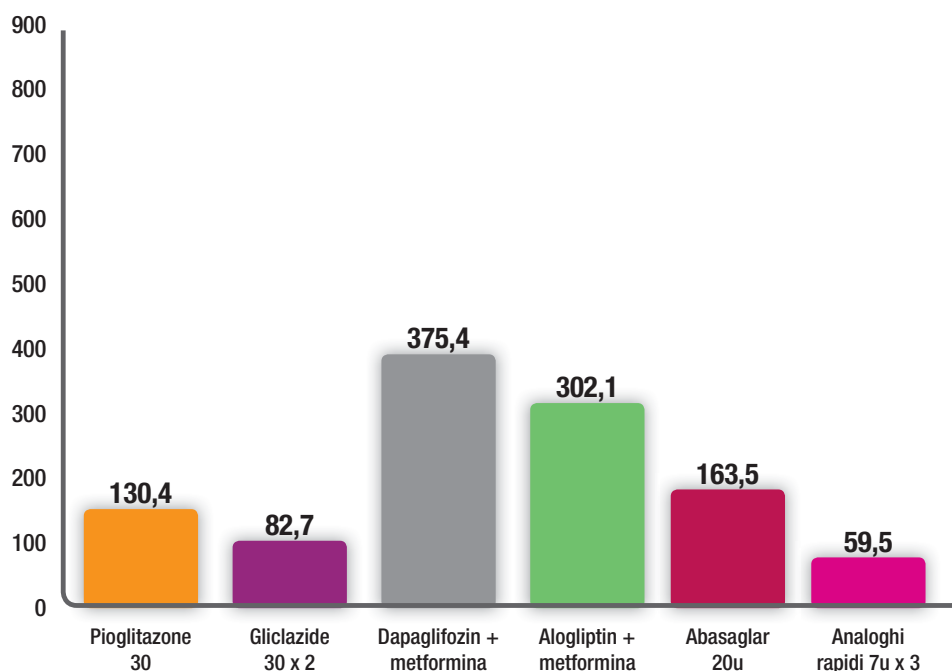
(0,0089) rispetto agli altri ipoglicemizzanti; mentre per i costi indiretti è stato stimato un valore di € 80,70, corrispondente al 50% dei costi diretti.

### Costi associati alla dialisi

Il costo medio diretto annuo/paziente della dialisi in Italia è stato stimato di circa € 41.000, considerando i costi sostenuti per emodialisi (€ 43.800) e dialisi peritoneale (€ 29.800), con una percentuale di impiego rispettivamente dell'80% e del 20%<sup>10</sup>. Considerata una prevalenza di soggetti diabetici nefropatici del 17% fra i 5 e 25 anni dalla diagnosi, considerato che dallo studio EMPA-REG è emersa una diminuzione dell'incidenza di eventi dello 0,3%<sup>11</sup>, corrispondente a una riduzione di frequenze attese a 5 anni di malattia dello 0,051%, preso atto della sussistenza di uno stretto effetto di classe da parte degli SGLT2 inibitori, come emerso dal CVD-Real<sup>2</sup>, si può dedurre il risparmio ottenibile dalla terapia con SGLT2 inibitori. Applicando un fattore di correzione su 4 anni di trattamento (durata di EMPA-REG), risulta un risparmio annuo/paziente per il SSN di € 10,43, come espressione del ritardo nell'accesso al trattamento dialitico. Tale beneficio economico potrebbe risultare molto maggiore impiegando il farmaco in pazienti con filtrato < 60, indipendentemente dal ridotto effetto sulla glicemia.

### Eventuali costi e guadagni accessori

Il costo per la gestione delle eventuali infezioni genitali (costo terapia con clotrimazolo) è risultato irrilevante (€ 0,23 an-



**Figura 2.**  
Costo diretto annuo/paziente *del solo farmaco*.

nuo/paziente), al contrario, è risultato di interesse il risparmio annuo in termini di costi diretti sanitari per la riduzione della terapia anti-ipertensiva (spesso aggiuntiva a ACE inibitore già prescritto), ricavato a partire dal costo medio giornaliero/paziente (terapia con doxazosina o amlodipina) di €0,228 e dalla prevalenza di diabetici ipertesi (58,6%, come da dati Annali AMD).

## Risultati

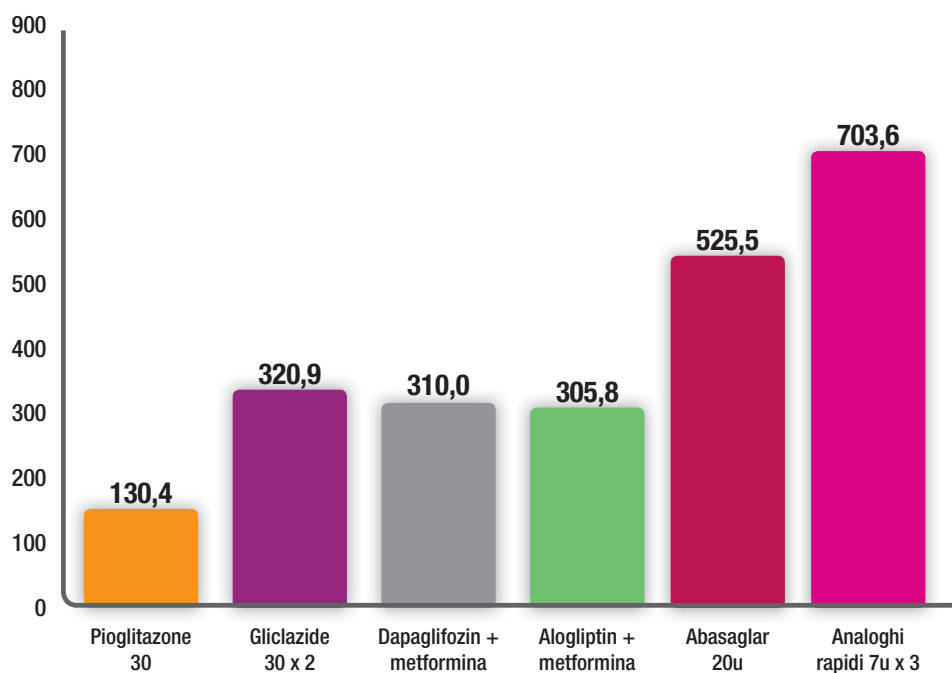
In Figura 2 è riportato il costo diretto annuo del solo farmaco: da questo punto di vista la scelta più economica sembra essere l'analogo rapido, seguito dalla gliclazide. Passando però dai costi diretti del solo farmaco a quelli diretti totali annui (Fig. 3), il trattamento con dapaglifozin, comprensivo del vantaggio economico dato dalla combinazione preconstituita con metformina (€ 43,3), è risultato il più vantaggioso dopo il pioglitazone, che presenta però un effetto opposto sul peso, con un costo diretto totale anno di € 310, inferiore a quello di gliclazide (€ 320,9), pressappoco isocosto rispetto ad alogliptin-metformina (€ 305,8) e molto inferiore agli € 525,5 previsti per l'analogo basale biosimilare e agli € 703,6 dell'analogo rapido. Sui costi diretti totali di gliclazide hanno inciso negativamente gli effetti del farmaco sugli outcome CV, per la maggiore fre-

quenza attesa di IMA rispetto agli altri farmaci in analisi, con un onere aggiuntivo di € 161,40 pz/anno compresa la riabilitazione. Il costo diretto totale degli analoghi rapidi, invece, è stato influenzato principalmente dal costo diretto dell'auto-monitoraggio glicemico (€ 418,6) e dal costo di gestione delle ipoglicemie (€ 225,5).

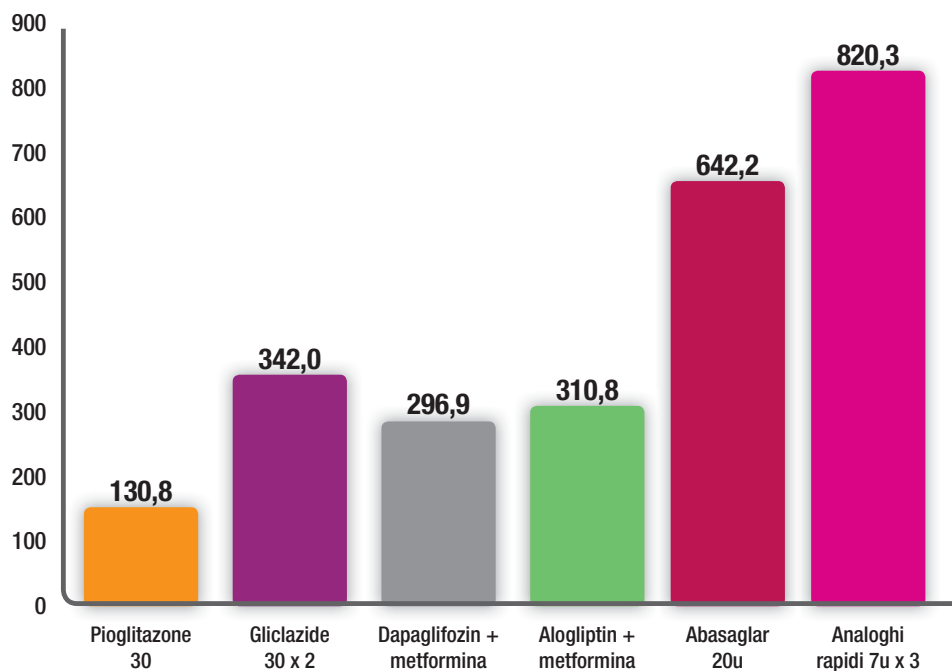
Nell'ottica di focalizzare l'attenzione sulla prospettiva del SSN, i risultati sin qui presentati hanno considerato i soli costi diretti. Considerando uno scenario di costo totale, comprensivo di costi diretti e indiretti, l'entità dei vantaggi economici ottenibili dalla terapia con empaglifozin risulta ancora maggiore (Fig. 4).

## Conclusioni

L'analisi di minimizzazione dei costi ha consentito di individuare i potenziali vantaggi in termini di riduzione dei costi diretti e totali ottenibili dalla somministrazione della terapia combinata dapaglifozin-metformina. I costi del diabete sono destinati ad aumentare con una velocità maggiore rispetto alla spesa sanitaria globale. La disponibilità di alternative terapeutiche, quali gli SGLT2 inibitori, in grado di agire positivamente non solo sul controllo della patologia diabetica, ma anche su quello delle complicanze associate rappresenta pertanto un valore aggiunto non solo sanitario ma anche economico.



**Figura 3.**  
Costo *diretto* totale annuo/paziente.



**Figura 4.**  
Costo *totale* (diretti+indiretti) annuo/paziente.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in Type 2 diabetes*. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
- <sup>2</sup> Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. *Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs*. The CVD-REAL Study Circulation 2018;6.
- <sup>3</sup> Pagano E, De Rosa M, Rossi E, et al. *The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: the population-based CI-NECA-SID ARNO Diabetes Observatory*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26:944-50.
- <sup>4</sup> Veronese G, Marchesini M, Forlani G, et al. *Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26:345-51.
- <sup>5</sup> Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. *prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532,542 people with Type 2 diabetes on oral therapies and insulin: a systematic review and meta-analysis of population based studies*. PLoS One 2015;10:e0126427.
- <sup>6</sup> Veronese G, Marchesini M, Forlani G, et al. *Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26:345-51.
- <sup>7</sup> Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, et al. *Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections: results of the HYPOS-1 study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017;27:209-16.
- <sup>8</sup> Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. *Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial*. Eur Heart J 2016;37:1526-34.
- <sup>9</sup> Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, et al. *Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality*. Diab Res Clin Pract 2016;117:39-47.
- <sup>10</sup> Cicchetti A, Ruggeri M, Codella P, et al. *I costi socio-sanitari dell'insufficienza renale cronica*. Farmeconomia e percorsi terapeutici 2011;12:21-8.
- <sup>11</sup> Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med 2016;375:323-34.