

Valutazione economica dell'impiego di saxagliptin nel trattamento del diabete di tipo 2 in Italia



Marco Cristiani ⁽¹⁾, Anna Citarella ⁽²⁾, Andrea Belisari ⁽¹⁾, Guido Didoni ⁽³⁾, Lorenzo Giovanni Mantovani ⁽²⁾, Sabato Montella ⁽²⁾

ABSTRACT

In this study we compare the cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza[®]) in combination with metformin to that of either sulphonylurea (SU) plus metformin or a thiazolidinedione (TZD) plus metformin, in type 2 diabetes mellitus patients who are not well-controlled on metformin alone. By using decision-analytic modeling, long-term costs and health outcomes associated with the investigated treatment strategies are estimated. This is achieved by modeling the risk of experiencing diabetes-related events (e.g. myocardial infarction) or side-effects such as hypoglycemia and weight gain. The risk of these events depends on baseline characteristics as well as risk factors (which can be altered by the treatment strategies). Ultimately, costs (NHS perspective) and quality-adjusted life years (QALYs) for each treatment strategy are based on the occurrence of these events. Based on these estimates incremental cost-effectiveness ratios (cost per QALYs) are calculated.

In the analysis comparing saxagliptin + metformin with SU + metformin in 1,000 patients in a 40 years time horizon, the total QALY gain with saxagliptin + metformin is 111. The incremental cost with saxagliptin + metformin is € 1,300,000, resulting in a total cost per QALY gained with saxagliptin + metformin of € 11,800 in the base case scenario. Similarly, the comparison with TZD + metformin resulted in a total QALY gain with saxagliptin + metformin of 127, with an incremental cost of € 144,000, resulting in a total cost per QALY gained with saxagliptin + metformin of € 1,100 in the base case scenario. The results are mainly driven by differences in hypoglycemias (associated with a utility decrement and a monetary cost) and weight gain (which is associated with a utility decrement and also increases the risk for diabetes-related events). Saxagliptin + metformin is associated with small difference in macrovascular events such as myocardial infarction, congestive heart failure compared to SU or TZD plus metformin strategies, probably due to the difference of action on net weight. Since the treatment cost is higher with saxagliptin + metformin, total costs are also higher for the Onglyza[®]-based strategy although the higher drug cost is partially offset by the lower rate of macrovascular costs and reduced cost of severe hypoglycemias. The present analysis suggests that saxagliptin, when added to metformin, is a cost-effective treatment alternative for type 2 diabetes mellitus patients in Italy who are not well-controlled on metformin alone. Both compared to SU + metformin and TZD + metformin, the cost-effectiveness results of saxagliptin + metformin are robust to various assumptions concerning input variables. Hence, the favorable safety profile for saxagliptin, with a risk of hypoglycemia and impact on weight similar to placebo, makes it possible to increase the utility for patients since it is not reducing risk of diabetes-related events per se.

Keywords: type 2 diabetes, saxagliptin, cost-effectiveness

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2010; 11(2): 103-115

INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 2 rappresenta la forma di diabete più comune [1] ed è il risultato di difetti di secrezione insulinica e di fenomeni di insulino-resistenza che portano a uno scempenso del controllo glicemico. Ancora oggi, l'eziologia esatta di questo tipo di diabete è sconosciuta; predisposizione genetica e ambiente esercitano ruoli importanti, variabili da individuo a individuo. Tipicamente non vi è assoluto bisogno di insulina, quantunque frequentemente, per brevi periodi o permanentemente in seguito a esaurimento beta-cellulare, si rende necessaria la te-

rapia insulinica per il controllo delle alterazioni metaboliche [2,3]. L'età mediana alla diagnosi è nel sesto decennio di vita [1,4] e in Italia dalla fine del secolo scorso a oggi la prevalenza di diabete noto è passata dal 2,5% fino a superare il 5% [5-8]. Su base nazionale questo dato indica che i diabetici noti in Italia sono circa 3 milioni, ma è possibile stimare che esista un diabetico non diagnosticato ogni due diabetici noti [4,5] portando così la stima totale a circa 4,5 milioni di pazienti, di cui 1,5 non diagnosticati [9].

In Italia la cura per il diabete assorbe il 6,65% della spesa sanitaria complessiva. Il

⁽¹⁾ Fondazione CHARTA, Center for Health Associated Research and Technology Assessment, Milano

⁽²⁾ CIRFF, Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione, Napoli

⁽³⁾ Health Economy & Outcome Research Unit, Bristol-Myers Squibb, Italia

Corresponding author

Marco Cristiani
marcocrisiani124@yahoo.it

paziente diabetico assorbe mediamente risorse sanitarie per quasi 3.000 euro all'anno. Questa cifra, riportata a tutta la popolazione diabetica, si traduce in un costo complessivo di 5.170 milioni di euro e più della metà della spesa (59,8%) è da attribuire ai ricoveri ospedalieri. L'enorme impatto economico delle complicanze è evidente: fatto pari a 1 il costo del paziente privo di complicanze, tale costo sale a 2,6 per la presenza di sole complicanze macrovascolari, a 3,5 per la presenza di sequele microvascolari e a 4,7 per la presenza di entrambe [10]. Considerando i trend di crescita e il fatto che queste valutazioni si sono basate su una prevalenza stimata del diabete del 3% (a fronte di un 5% attuale), è verosimile che i costi reali siano sostanzialmente più elevati e che continueranno a crescere a un ritmo impressionante nei prossimi anni.

Il diabete di tipo 2 (DMT2) è provocato dalla riduzione di produzione di insulina e/o da una compromessa sensibilità dell'organismo all'insulina che porta ad uno scempenso nel controllo glicemico. Poiché i diabetici di tipo 2 conservano una certa produzione di insulina, è possibile mettere in atto una serie di interventi terapeutici, la base dei quali consiste in dieta e attività fisica. Il DMT2 è però una malattia progressiva la cui evoluzione è destinata a peggiorare nel tempo e il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella sua gestione. Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT (*The Diabetes Control and Complications Trial*) e lo UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) hanno dimostrato che il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA1c $\leq 7\%$, 1% circa al di sopra del range di normalità) è associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e cardiovascolari [11-16].

Per molti diabetici è difficile raggiungere e mantenere gli obiettivi terapeutici prefissati (HbA1c $< 7\%$) con i soli cambiamenti nella dieta e l'aumento della attività fisica. Se non si ottengono gli effetti desiderati in un periodo di 2-3 mesi, si rende necessario instaurare un trattamento con antidiabetici orali e, più tardi, anche con insulina al fine di ottenere un adeguato controllo dei livelli ematici di glucosio. I trattamenti orali sono riservati ai pazienti che conservano una certa capacità di produrre insulina così da influenzare, in vari modi, la sensibilità all'insulina e/o la sua secrezione. Il trattamento con insulina invece è indicato per uno stadio più avanzato quando cioè la capacità di produzione di insulina si è deteriorata al punto che i trattamenti orali non sono più in grado di mantenere i livelli di glucosio a un livello appropriato.

Gli obiettivi generali del trattamento del diabete di tipo 2 sono quelli di liberare i pazienti

dai sintomi, di ridurre il rischio di complicanze e di ottenere e conservare una qualità di vita soddisfacente.

Il DMT2 infatti può essere causa di grande sofferenza e disagio poiché la malattia conduce a notevoli restrizioni dello stile di vita e a importante compromissione della salute dei pazienti, inducendo così un pesante effetto negativo sulla qualità di vita [17-19] che si incrementa all'aggravarsi e al progredire della patologia [17].

Diventa perciò condizione necessaria, anche se non sufficiente, che i livelli di glucosio nel sangue siano mantenuti a un livello adeguato, oltre che tenere sotto controllo la pressione sanguigna e i livelli di lipidi nel sangue. In aggiunta, l'obesità e il sovrappeso sono altri 2 fattori rilevanti poiché rappresentano importanti cause di sviluppo di diabete di non semplice e rapida soluzione; la riduzione di peso con i diabetici di tipo 2 avviene più lentamente e in modo non così efficace come in altri soggetti.

La progressione della malattia nel tempo induce le cellule del pancreas a produrre sempre meno insulina e, dopo alcuni anni (5-10 dalla diagnosi), quasi tutti i diabetici di tipo 2 necessitano di un adeguamento del trattamento e di aggiunta di ulteriore terapia. Attualmente sono disponibili diverse opzioni di trattamento orale che agiscono abbassando i livelli di glicemia tramite l'incremento della secrezione di insulina o per mezzo dell'incremento della sensibilità all'insulina o contribuendo al ritardo dell'assorbimento di zucchero da parte dell'intestino. Il tipo di trattamento da iniziare dipende, tra le varie cose, dall'età, dal peso, da malattie concomitanti, da eventi collaterali e da quali effetti i trattamenti selezionati producono (per esempio l'incremento di peso provocato da molti farmaci).

La gran parte dei soggetti che necessita di terapia farmacologica inizia con metformina e, quando questa non è più sufficiente per mantenere sotto controllo la glicemia, vengono usati altri antidiabetici orali quali sulfaniluree (SU), tiazolidindioni (TZD) e inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4). Questi 3 gruppi di farmaci rappresentano le principali alternative di confronto per saxagliptin (Onglyza[®], Bristol-Myers Squibb, Astrazeneca). Come altri inibitori del DPP4 sul mercato, infatti, anche saxagliptin è indicato per il trattamento del diabete di tipo 2 in aggiunta a metformina ed è quindi utilizzato come terapia di seconda linea.

La presente analisi di costo-efficacia è finalizzata a stimare l'impatto economico e medico nel lungo termine di una strategia di trattamento che comprende saxagliptin in combinazione con metformina nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, confrontato a strategie di trattamento che includono sulfonilurea (SU) o tiazolidindione (TZD) in aggiunta a metformina. La popolazione di interesse per questa valutazione è caratterizzata da un profilo anagrafico e di fat-

tori di rischio (per esempio livelli di HbA1c, peso corporeo) che corrisponde a soggetti non ben controllati con la sola metformina e che necessitano di un trattamento in combinazione per raggiungere il controllo glicemico (ovvero valori più bassi di HbA1c).

L'obiettivo è la stima di costi e outcome sanitari espressi in termini di anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs) in un orizzonte temporale di lungo periodo, ovvero fino a 40 anni. A questo fine è stato impiegato un modello di analisi decisionale che sintetizza evidenze provenienti da diverse fonti.

Poiché saxagliptin è caratterizzato da risultati di efficacia e sicurezza confrontabili rispetto a quelli di altri inibitori DPP4 (sitagliptin e vildagliptin) e da costi a essi simili, esso risulta quantomeno ugualmente costo-efficace in confronto a entrambi questi trattamenti (ICER prossimo a 0). L'analisi di costo-efficacia effettuata si è focalizzata pertanto sul confronto con gli altri antidiabetici orali che vengono comunemente e più frequentemente impiegati in aggiunta a metformina (SU o TZD).

METODI

Descrizione del modello: razionale e validazione dell'approccio analitico

La realizzazione di modelli che simulano la progressione del diabete e l'impatto esercitato dai trattamenti su di essa è un esercizio alquanto complesso. A fronte di numerosi possibili approcci, quello seguito nel presente studio per riprodurre i fattori di rischio, la loro connessione con gli eventi associati al diabete e, in ultimo, i costi e gli effetti medici conseguenti, ha trovato numerose e diverse validazioni.

Il modello utilizzato in questa analisi, il *Cardiff Diabetes Model* [20-22] è derivato dal modello sul diabete di tipo 2 di Eastman e colleghi pubblicato per la prima volta nel 1997 [23], ed è stato aggiornato sulla base dei nuovi dati che si sono nel tempo resi disponibili. L'attuale versione si basa sull'equazione di rischio dello studio UKPDS e gli output ottenuti ben si confrontano con risultati basati su popolazioni con profili simili e analoghe strategie di intervento. Quando confrontati con i risultati dello studio UKPDS, i dati ottenuti con i modelli Eastman e Cardiff sono risultati molto simili.

Struttura e analisi del modello

L'approccio di analisi decisionale seguito permette di valutare i costi e gli effetti a lungo termine associati con le strategie di trattamento di interesse, in particolare riproducendo in modo simulato le dinamiche associate al rischio di un evento diabete-correlato (per esempio infarto miocardico) o di eventi avversi (es. crisi ipoglicemiche) o aumento di peso. Al verificarsi di questi eventi saranno associati i relativi costi e gli anni di vita ponderati per la qualità (QALYs)

specifici per ogni strategia di trattamento. La probabilità di sviluppare eventi diabete-correlati dipende sia dalle caratteristiche demografiche sia dai fattori di rischio della popolazione di interesse al baseline. I fattori di rischio possono essere modificati dalle strategie di trattamento; ogni terapia farmacologica ha un effetto iniziale di abbassamento dell'HbA1c, ha influenza sulla probabilità di sviluppare ipoglicemie sintomatiche (lievi) e ipoglicemie gravi e, inoltre, può determinare variazione del peso corporeo e possibilmente influire anche su altri fattori di rischio (es. colesterolo HDL).

Il modello prevede che, quando non è più possibile mantenere sotto la soglia del 7% i livelli di HbA1c, il trattamento iniziale con metformina sia integrato con un'opzione di seconda linea (SU, TZD o saxagliptin). Inoltre, quando i pazienti raggiungono il valore soglia del 7,5% di HbA1c per inefficacia delle terapie di seconda linea, queste saranno sostituite con una terapia di recupero costituita da insulina.

Il modello funziona sulla base di una simulazione ad eventi discreti con intervalli di tempo fissi. L'intervallo temporale è annuale e il modello è studiato per simulare una coorte di soggetti per un massimo di 40 anni. Il modello è popolato utilizzando evidenze dagli studi UKPDS 33, 62 e 68 [12,24,25]: evidenze specifiche per le alternative di confronto relativamente all'effetto di riduzione del glucosio ematico (HbA1c), dati relativi alla frequenza degli effetti collaterali (ipoglicemie e aumento di peso) e i relativi costi e le utilità, così da modellare la progressione della malattia e gli effetti in pazienti italiani con diabete di tipo 2.

La coorte di pazienti del modello sarà definita in base alle caratteristiche anagrafiche (es. età, sesso, altezza) e ai fattori di rischio (es. HbA1c, peso corporeo, pressione sanguigna sistolica). Le caratteristiche anagrafiche, i fattori di rischio e i parametri di efficacia associati alle strategie di trattamento in analisi (SU + metformina, TZD + metformina e saxagliptin + metformina) influenzeranno quindi il rischio di sviluppare eventi associati e conseguenti al diabete in ciascun anno. Quindi, un peggior profilo di rischio induce un aumento della probabilità, per esempio, che si verifichi un infarto del miocardio o si sviluppi insufficienza renale terminale (ESRD).

Ciascun evento è poi associato a un costo diretto e a una conseguente diminuzione dell'utilità (ovvero un effetto negativo sull'*Health-Related Quality of Life*, HRQoL). In prima battuta, una coorte di pazienti sarà generata in base al profilo anagrafico e al profilo di rischio rilevante per il trattamento del DMT2 in Italia. Ciascun individuo, appartenente a tale coorte, sarà fatto progredire nel modello con variazioni a cadenza annuale. All'inizio di ogni periodo temporale, vengono effettuati controlli per specifici eventi fatali o non fatali, l'ordine

metabolico, in particolare quando, nonostante una terapia massimale, HbA1c > 7,5%, continuando comunque metformina (MET). Di conseguenza, nella presente analisi, quando un soggetto raggiunge il valore soglia di HbA1c = 7, un TZD, SU o inibitore del DPP4 viene aggiunto a metformina e, al raggiungimento del valore di HbA1c = 7,5%, metformina viene invece integrata con insulina (Tabella I). Per verificare come l'anticipazione o il ritardo del cambio di terapia influenza i risultati finali, è stata effettuata un'analisi di sensibilità con diversi valori soglia (7-7, 7-8).

Dati clinici

Saxagliptin vs SU

Il confronto tra MET + saxagliptin e MET + SU (glipizide) è basato su un trial di confronto *head-to-head* [26], che ha mostrato, dopo 52 settimane di follow-up, la non inferiorità nella capacità di riduzione della HbA1c. Il peso corporeo è diminuito nel gruppo saxagliptin + MET ed è aumentato nel gruppo di confronto (glipizide + MET) con una differenza statisticamente significativa. La proporzione di soggetti con almeno un evento ipoglicemico in 52 settimane è risultato basso nel gruppo saxagliptin + MET (3,0%) con una differenza clinicamente e statisticamente significativa rispetto al gruppo glipizide + MET (36,3%).

Saxagliptin vs TZD

In mancanza di appropriati trial comparativi diretti tra saxagliptin e TZD, l'approccio proposto per il confronto tra MET + saxagliptin e MET + TZD consiste in un confronto indiretto basato sul profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile di saxagliptin e sitagliptin. La non inferiorità di saxagliptin 5 mg verso sitagliptin 100 mg come terapia add-on a MET è stata dimostrata in un recente trial di non inferiorità della durata di 18 settimane [27] che ha altresì mostrato un profilo di sicurezza favorevole per saxagliptin. Pertanto, considerata la equiefficacia delle due alternative, non si è ritenuto che vi fossero i presupposti per condurre un'analisi di costo-efficacia di confronto MET + saxagliptin verso MET + sitagliptin. Come conseguenza di quanto riportato sopra (efficacia paragonabile sitagliptin e saxagliptin), i dati disponibili da trial comparativi diretti tra sitagliptin e TZD [28] sono stati utilizzati come fonti di dati per il confronto di saxagliptin vs TZD. Lo studio di Scott e colleghi [28] non ha riportato differenze statisticamente significative in termini di riduzione di HbA1c quando MET + sitagliptin è paragonata a MET + TZD (rosiglitazone). È stata riscontrata una differenza significativa nella variazione di peso con un aumento di 1,5 kg per MET + TZD e una perdita di peso pari a 0,4 kg con MET + sitagliptin. La variazione nel peso per il braccio in trattamento con MET + sitagliptin non era significativamente diverso dal baseline, ma la differenza tra gruppi di

	Controllo	Trattamento	Soglia HbA1c
1 ^a linea	MET	MET	7,0
2 ^a linea	MET + SU o MET + TZD	MET + saxagliptin	7,5
3 ^a linea	MET + insulina	MET + insulina	

Tabella I

Valori soglia di HbA1c e strategie terapeutiche intraprese

1 ^a linea Metformina	
Riduzione HbA1c (%)	-1,06
Eventi sintomatici (n.)	0,003
Probabilità di ipoglicemie gravi (%)	0,1

Tabella II

Efficacia e sicurezza della terapia di 1^a linea con metformina [29]

MET + sitagliptin vs MET + TZD era significativa. Di contro non si è riscontrata differenza significativa nella proporzione di pazienti con ipoglicemie (sintomatiche e gravi).

Terapia di prima linea (MET)

La terapia di prima linea generalmente consiste nella monoterapia con metformina (Tabella II). Gli input relativi all'efficacia di metformina sono basati su una revisione sistematica Cochrane [29].

Terapia di 2^a linea in combinazione (MET + saxagliptin vs MET + SU)

Secondo quanto riportato in uno studio di fase III [26], le variazioni di HbA1c rispetto al baseline sono riferite sia alla popolazione *Per-Protocol* (PP) sia all'analisi sull'insieme completo di dati (*Full Analysis Set* – Fas). La Fas viene assunta come base di riferimento per la stima dell'efficacia, essendo molto prossima alla popolazione *Intention-To-Treat* (ITT) [30], fonte privilegiata e indicata dal NICE. Nonostante venisse riportata un'importante variazione di peso nel gruppo saxagliptin (-1,1 kg), è stata adottata un'ipotesi conservativa che ne prevede un effetto nullo (Tabella III).

Terapia di 2^a linea in combinazione (MET + saxagliptin vs MET + TZD)

I parametri di efficacia e sicurezza tratti dallo studio di Scott e colleghi sono presentati

	2 ^a linea (MET + SU)	2 ^a linea (MET + saxagliptin)
Riduzione HbA1c (%)	-0,66	-0,57
Peso (kg)	1,1	0
Eventi ipoglicemici sintomatici (n.)	1,74	0,04
Probabilità di ipoglicemie gravi (%)	1,6	0

Tabella III

Efficacia e sicurezza della terapia di 2^a linea MET + saxagliptin e MET + SU

in Tabella IV [28]. È stato seguito un approccio conservativo, in quanto è stato mantenuto il dato di efficacia a favore di TZD benché la differenza registrata nello studio non fosse statisticamente significativa. Analogamente per la variazione di peso, si è assunto che l'effetto di saxagliptin fosse neutro benché una perdita di peso pari a 0,4 kg sia stata riportata dallo studio. Per MET + TZD l'analisi base ha considerato un incremento di peso pari a 1,5 kg come riportato da Scott e colleghi [28].

Terapia di 3^a linea (MET + insulina)

I parametri di efficacia attribuiti alla terapia insulinica + MET di 3^a linea sono stati ottenuti da una metanalisi pubblicata da Monami e colleghi [31]. La metanalisi ha incluso tutti i

trial clinici randomizzati condotti in pazienti con diabete di tipo 2, con durata superiore alle 12 settimane. Un'estesa ricerca in Medline ha permesso di includere tutti i trial eleggibili pubblicati fino a febbraio 2008, giungendo così ad includere 14 trial. L'outcome primario era l'impatto sulla HbA1c, l'outcome secondario l'indice di massa corporea (BMI). Sono stati anche estratti i dati relativi all'incidenza di ipoglicemie sintomatiche e gravi (Tabella V).

Caratteristiche dei pazienti

L'approccio ha previsto l'utilizzo di caratteristiche anagrafiche dei pazienti corrispondenti alla popolazione arruolata nei trial clinici che rappresentano le fonti principali per i dati di efficacia. Questo approccio permette di massimizzare la validità interna, benché sia necessario tenere presente che il modello al baseline riflette l'inizio della terapia di 1^a linea piuttosto che l'inizio della terapia con saxagliptin. Quindi, alcuni parametri potrebbero essere cambiati nel tempo intercorso prima che venga simulato l'inizio di saxagliptin. Per esempio, il livello di HbA1c all'inizio della terapia con saxagliptin o con il comparator è determinato dalla soglia applicata nel modello per lo switch di terapia.

Per valutare l'impatto di questo approccio, un'analisi di sensibilità viene effettuata sulle soglie di HbA1c che comportano cambio di terapia verso la 2^a e la 3^a linea. Per l'analisi MET + saxagliptin vs MET + SU le caratteristiche al baseline sono quanto più possibile basate sui valori medi dello studio *head-to-head* di saxagliptin vs SU [26], mentre per l'analisi MET + saxagliptin vs MET + TZD le caratteristiche al baseline sono quanto più possibile quelle tratte dallo studio di Scott e colleghi [28]. Per le caratteristiche non riportate nei trial di riferimento, vengono utilizzati i valori tratti dallo studio UKPDS 33 [12] che è la principale fonte di dati utilizzata nel modello per la previsione delle complicanze associate al diabete (Tabella VI e VII).

	2 ^a linea (MET + TZD)	2 ^a linea (MET + saxagliptin)
Riduzione HbA1c (%)	-0,79	-0,73
Peso (kg)	+ 1, 5	0
Eventi ipoglicemici sintomatici (n.)	0,03	0,03
Probabilità di ipoglicemie gravi (%)	0	0

Tabella IV
Efficacia e sicurezza della terapia di 2^a linea MET + saxagliptin e MET + TZD

	3 ^a linea (MET + insulina)
Riduzione HbA1c (%)	-1,1
Peso (kg)	+1,7*
Eventi ipoglicemici sintomatici (n.)	0,94
Probabilità di ipoglicemie gravi (%)	3,3

Tabella V
Efficacia e sicurezza della terapia di 3^a linea

* derivato dal cambio di BMI e l'ipotesi di altezza 1,70 m

Parametro	Valore	Fonte bibliografica
Età (anni)	57,55	[26]
Proporzione donne (%)	0,48	[26]
Durata diabete (anni)	5,40	[26]
Altezza (m)	1,68	[26]
Proporzione fumatori (%)	0,32	[12]
HbA1c (%)	7,65	[26]
Colesterolo totale (mmol/l)	4,85	[26]
Colesterolo HDL (mmol/l)	1,2	[26]
SBP (mmHg)	135,7	[26]
Peso (kg)	88,65	[26]

Tabella VI
Caratteristiche dei pazienti al baseline (MET + saxagliptin vs MET + SU)

Utilità

Nel modello, il numero di QALY è simulato sulla base del principio che ogni paziente inizialmente (prima di qualsiasi complicazione) abbia un certo livello di utilità, che diminuisce con l'aumentare dell'età. A partire da un'utilità base pari a 0,88 [24], in concomitanza con lo sviluppo di una complicanza o di un evento indesiderato del trattamento, l'utilità verrà ridotta secondo i valori riportati in Tabella VIII. Nel caso in cui il paziente sviluppi più di una complicanza, la riduzione della utilità è addizionale.

Non essendoci stime relative alla riduzione di utilità per gli eventi associati a diabete nella popolazione italiana, nel modello sono state utilizzate le stime ottenute nello studio UKPDS 62 [24]. Questa riduzione nelle utilità è stata



stimata attraverso il sistema di classificazione EuroQol (EQ-5D) e con un modello di regressione Tobit [24]. La riduzione dell'utilità per ipoglicemia è stata modellata sulla base della perdita di utilità in conseguenza ad ansia e paura di eventi successivi, una volta che si è manifestato il primo. La perdita di utilità per anno dopo un evento grave è assunta pari a 0,047 e dopo un episodio sintomatico pari a 0,0142 [32]. La perdita di utilità in associazione ad aumento di peso è stata modellata sulla base di una relazione lineare tra BMI e riduzione dell'utilità pari a 0,014 per unità di aumento di BMI [33].

Costi

Costo degli eventi

I costi per le complicanze associate a diabete sono stati stimati, per il baseline, utilizzando principalmente i DRG tratti dalla versione 2008 del Testo Unico di Compensazione regionale (TUC) [34], per il primo anno e per la gestione in acuto. Per gli anni successivi le fonti sono rappresentate da dati pubblicati in letteratura (Tabella IX). Nel modello solo l'ipoglicemia grave è stata associata a un costo, in mancanza di dati dettagliati in merito il costo medio per gestire un episodio grave è stato assunto pari alla media del DRG da ricovero ordinario e del DRG per Day Hospital. Nell'analisi di sensibilità si è testato anche un costo inferiore, diminuito del 50%. Per il costo della cecità riferito ad anni successivi al primo è stata utilizzata l'indennità su base mensile riconosciuta ai non vedenti (Legge 28 marzo 1968, n. 406) [38].

Parametro	Valore	Fonte bibliografica
Età (anni)	55,1	[28]
Proporzione donne (%)	0,41	[28]
Durata diabete (anni)	4,97	[28]
Altezza (m)	1,67	[28]
Proporzione fumatori (%)	0,32	[12]
HbA1c (%)	7,73	[28]
Colesterolo totale (mmol/l)	4,51	[28]
Colesterolo HDL (mmol/l)	1,11	[28]
SBP (mmHg)	136	[12]
Peso (kg)	84,2	[28]

Tabella VII

Caratteristiche dei pazienti al baseline (MET + saxagliptin vs MET + TZD)

Evento	Riduzione di utilità al primo anno e per gli anni successivi
Malattia cardiaca ischemica	0,090
Infarto miocardico	0,055
Insufficienza cardiaca	0,108
Ictus cerebrali	0,164
Amputazione	0,280
Visione diminuita	0,029
Cecità	0,074
Insufficienza renale terminale	0,263
Trapianto	0,075
BMI	0,014

Tabella VIII

Riduzione di utilità in concomitanza di complicanze micro- o macro-vascolari

Complicanza	Costo eventi fatali (€)	Fonte bibliografica	Costo primo anno (€)	Fonte bibliografica	Costo anni successivi (€)	Fonte bibliografica
Malattia ischemica	-	-	1.914	DRG 140 [34]	4.423	[35]
Infarto miocardico	3.084	DRG 123 [34]	4.289	DRG 121 [34]	4.913	[36]
Scompenso cardiaco	2.715	DRG 127 [34]	2.715	DRG 127 [34]	5.896	[36]
Ictus cerebrale	3.449	DRG 14 [34]	3.449	DRG 14 [34]	3.502	[36]
Amputazione	9.977	DRG 285 [34]	9.977	DRG 285 [34]	-	-
Cecità	-	-	1.330	[37]	9.069	[38]
Insufficienza renale terminale	-	-	1.400	[39]	21.634	[39]
Ipglicemia grave	-	-	760	DRG 294* [34]	-	-

Tabella IX

Costo delle complicanze micro- o macro-vascolari

* DRG 294: Day Hospital € 185,28; Ricovero Ordinario € 1.335,17

Farmaco	Dose giornaliera	Costo/die (€)	Fonte bibliografica
Metformina (Metfonorm®)	2.000 mg	0,18	[40]
Saxagliptin (Onglyza®)	5 mg	2,33	[41]
Rosiglitazone + metformina (Avandamet®)	8 mg + 2.000 mg	2,11	[28]
Glipizide (Mindiab®)	14,7 mg	0,414	[26]
Insulina (Humulin®)*	26,59/25,26	0,59/0,56	[42]

Tabella X

Dosi e costi giornalieri dei singoli farmaci

* Per pazienti del peso di 88,65/84,2 kg

Alternativa terapeutica	Costo annuale (€)
Metformina	66
Metformina + glipizide	216,9
Metformina + rosiglitazone	770
Metformina + saxagliptin	915
Metformina + insulina (SU)	282
Metformina + insulina (TZD)	271

Tabella XI

Dosi e costi annuali delle alternative terapeutiche

	SU + MET	Saxagliptin + MET	Eventi evitati
Complicanze macrovascolari			
Malattia ischemica	130,3	130,4	+0,1
Infarto miocardio	334,4	332,8	-1,6
Scompenso cardiaco	110,7	108,1	-2,6
Ictus cerebrale	131,5	131,0	-0,5
Complicanze microvascolari			
Cecità	73,6	73,4	-0,1
Nefropatia	32,6	32,2	-0,4
Amputazione	51,3	51,0	-0,3
Complicanze fatali			
Macrovascolari	191,3	189,6	-1,7
Microvascolari	45,7	45,2	-0,5
Altre cause	747,9	750,0	+2,1

Tabella XII

Numero di eventi totali prevedibili

	SU + MET (€)	Saxagliptin + MET (€)
Complicanze macrovascolari		
Malattia ischemica	3.838.919	3.835.108
Infarto miocardio	7.518.335	7.489.026
Scompenso cardiaco	2.015.963	1.971.996
Ictus cerebrale	2.320.962	2.319.885
Complicanze microvascolari		
Cecità	3.847.470	3.851.934
Nefropatia	1.785.808	1.763.742
Amputazione	302.418	301.471
Ipoglicemia	289.378	267.671
Trattamento	3.727.578	5.158.354
Totale	25.646.830	26.959.188

Tabella XIII

Costi complicanze, trattamento e totali

Costo farmaci

Per tutte le alternative è stato calcolato un costo giornaliero (Tabella X) e un costo annuale (Tabella XI). I dosaggi medi giornalieri sono quelli riportati negli studi clinici o nei riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP), il prezzo è quello al pubblico. Metformina è utilizzata in combinazione con saxagliptin, SU e TZD, a una dose equivalente a 2 g/die. Il costo annuale delle SU è stato calcolato utilizzando una dose media giornaliera di 14,7 mg di glipizide [26], mentre per i TZD sono stati utilizzati dose e prezzo di rosiglitazone (Avandia®) 8 mg/die, così come riportato da Scott e colleghi [28]. Il costo di saxagliptin è quello al pubblico corrispondente al dosaggio di 5 mg/die.

L'insulina viene utilizzata come terapia di recupero e, a questo scopo, è stato considerato il prezzo al pubblico di Humulin® 300 UI sc, a una dose giornaliera di 0,3 UI/kg/die. Sono stati calcolati due diversi costi di trattamento relativamente alle associazioni insulina + TZD e insulina + SU, poiché la dose cumulata si basa sulle differenti caratteristiche di peso dei pazienti arruolati nei trial di riferimento [26,28].

RISULTATI

Saxagliptin vs SU

I risultati dell'analisi di confronto tra saxagliptin + MET e SU + MET sono mostrati nelle Tabelle XII, XIII e XIV. In generale, il costo della terapia farmacologica con saxagliptin è più elevato di quello con SU e solo una parte di questo viene compensato da costi più bassi per ipoglicemia e complicanze. Nell'analisi si è assunto un effetto molto simile sulla HbA1c per entrambe le terapie, così che la differenza nei costi delle complicanze è dovuto principalmente alle differenze del loro profilo di rischio per incremento di peso e del conseguente incremento di rischio per eventi cardiovascolari. Il trattamento con saxagliptin, confrontato con il trattamento con SU, porta ad un miglioramento della qualità della vita e a un ICER, favorevole, del valore di 11.863 €/QALY.

La Tabella XV mostra una selezione delle analisi di sensibilità effettuate. La maggior parte non ha comportato incrementi o cambiamenti importanti dei risultati ottenuti nel basecase. L'ICER rimane sempre comunque compreso tra un minimo di € 4.700 e un massimo di € 20.600. Tra i fattori che principalmente influiscono sul risultato vi sono la soglia di switch dei trattamenti e gli aspetti associati alle variazioni di peso, sia in termini di rischio di sviluppo di complicanze sia in termini di disutilità conseguente. Anche l'orizzonte temporale gioca un ruolo importante e, con esso, il tasso di sconto poiché saxagliptin è una terapia di seconda linea e quindi viene impiegata più tardi nel tempo.

Saxagliptin vs TZD

Le tabelle XVI, XVII e XVIII mostrano i risultati dell'analisi principale del confronto tra saxagliptin + MET e TZD + MET. I risultati mostrano che il trattamento con saxagliptin è caratterizzato da un ICER molto favorevole, essendo il costo totale molto simile tra le due alternative e l'efficacia a favore di saxagliptin. L'ICER al basecase è di poco superiore ai € 1.100 giacché a fronte di un costo aggiuntivo di € 144.000 circa per trattare 1.000 soggetti in 40 anni, vengono ottenuti quasi 130 QALY in più con saxagliptin rispetto a TZD, così da ottenere un ICER di gran lunga inferiore alla soglia massima riconosciuta di € 60.000 [43].

	SU + MET	Saxagliptin + MET	Differenza
Costi scontati (€)	25.646.830	26.959.188	1.312.358
QALY scontati	13.311	13.422	111
LYG scontati	21.259	21.262	3
Costo per QALY (€)			11.863

Tabella XIV

Risultati dell'analisi di costo-efficacia per coorte di pazienti in analisi

LYG = Life Years Gained; QALY = Quality Adjusted Life Years

La Tabella XIX mostra una selezione delle analisi di sensibilità effettuate. La maggior parte di esse non induce variazioni importanti

Parametro	Valore	QALY guadagnati	Differenza costo (€)	Costo/QALY (€)
Basecase		111	1.312.358	11.863
Orizzonte temporale	10 anni	68	1.414.160	20.614
	20 anni	101	1.377.721	13.631
Soglia HbA1c	7-7	109	511.807	4.682
Soglia HbA1c	7-8	130	2.575.184	19.826
Compliance	80%	111	1.408.757	12.734
Costo SU	-20%	111	1.463.787	13.232
Costo conseguenze	-25%	111	1.336.485	12.081
	25%	111	1.288.129	11.644
Variazione peso saxagliptin	-1,1 kg	192	1.757.468	9.165
Tasso di sconto	0%	154	1.363.236	8.846
Variazione disutilità BMI	-50%	71	1.312.358	18.582
	50%	151	1.312.358	8.712
Costo ipoglicemie	-50%	111	1.812.501	16.384

Tabella XV

Analisi di sensibilità saxagliptin vs SU

	TZD + MET	Saxagliptin + MET	Eventi evitati
Complicanze macrovascolari			
Malattia ischemica	138,6	139,0	+0,4
Infarto miocardio	355,9	353,6	-2,2
Scompenso cardiaco	106,3	99,4	-6,9
Ictus cerebrale	136,0	134,5	-1,5
Complicanze microvascolari			
Cecità	73,7	73,9	+0,2
Nefropatia	35,3	35,4	+0,1
Amputazione	56,3	56,5	+0,2
Complicanze fatali			
Macrovascolari	193,1	190,7	-2,4
Microvascolari	49,9	49,9	+0,0
Altre cause	728,7	731,1	+2,4

Tabella XVI

Numero di eventi totali prevedibili

	TZD + MET (€)	Saxagliptin + MET (€)
Complicanze macrovascolari		
Malattia ischemica	4.183.684	4.199.515
Infarto miocardio	8.315.034	8.249.676
Scompenso cardiaco	2.171.429	1.856.956
Ictus cerebrale	2.472.149	2.442.156
Complicanze microvascolari		
Cecità	3.916.021	3.943.312
Nefropatia	2.011.530	2.008.853
Amputazione	325.145	326.583
Ipoglicemia	262.713	263.025
Trattamento	5.746.617	6.258.628
Totale	29.404.322	29.548.704

Tabella XVII

Costi complicanze, trattamento e totali

nel risultato ottenuto dall'analisi principale. Escludendo la riduzione dell'orizzonte temporale ed il costo delle alternative di confronto, unitamente a variazioni penalizzanti parametri

indirettamente associabili al peso (disutilità da BMI) che comunque portano ad un ICER mai superiore ai 6.600 €, in tutti gli altri casi il risultato rispetto al basecase viene migliorato fino ad ottenere saxagliptin dominante verso TZD qualora non si consideri il tasso di sconto (0%). Come già rilevato per il confronto con SU, il fattore tempo gioca un ruolo importante (quindi anche il tasso di sconto) poiché saxagliptin è una terapia di seconda linea e quindi viene impiegata più tardi nel tempo.

DISCUSSIONE

Nella presente analisi vengono riportati i risultati di lungo periodo, espressi in termini di costi e conseguenze derivanti dall'impiego di una strategia terapeutica con saxagliptin per il trattamento di pazienti italiani con DMT2, non controllati dalla sola metformina. In particolare, è stato messo a confronto il rapporto di costo-utilità del regime terapeutico combinato saxagliptin + metformina con glipizide + metformina e con rosigitazione + metformina. L'analisi ha considerato una popolazione di pazienti corrispondente alla popolazione target ideale di saxagliptin, ovvero coloro nei quali la sola terapia con metformina non riesce a con-

Tabella XVIII

Risultati dell'analisi di costo-efficacia per coorte di pazienti in analisi

LYG = Life Years Gained;
QALY = Quality Adjusted Life Years

	TZD + MET	Saxagliptin + MET	Differenza
Costi scontati (€)	29.404.322	29.548.704	144.383
QALY scontati	13.895	14.022	127
LYG scontati	22.436	22.463	27
Costo per QALY (€)			1.134

Parametro	Valore	QALY guadagnati	Differenza costo (€)	Costo/QALY (€)
Baseline		127	144.383	1.134
Orizzonte temporale	10 anni	55	358.213	6.564
	20 anni	103	219.364	2.130
Soglia HbA1c	7-7	124	99.975	808
	7-8	155	93.137	599
Compliance	80%	127	41.819	328
Costo TZD	-20%	127	684.522	5.377
Costo conseguenze	-25%	127	236.368	1.857
	25%	127	52.397	412
Variazione peso saxagliptin	- 0,4 kg	160	127.582	799
Tasso di sconto	0%	194	- 7.119	Dominante
Diminuzione utilità BMI	-50%	74	144.383	1.964
	50%	181	144.383	797
Costo ipoglicemie	-50%	127	144.237	1.133

Tabella XIX

Analisi di sensibilità saxagliptin vs TZD [28]

trollare i valori glicemici. Nel confronto con SU + metformina (basato su uno studio di fase III [26]) si è ipotizzata un'efficacia sostanzialmente simile riferita alla riduzione della HbA1c e i risultati osservati a favore di saxagliptin sono principalmente determinati da una ridotta frequenza di eventi ipoglicemici (associati quindi a una riduzione di utilità e, solo per i gravi, anche a un costo) e da una modifica del peso corporeo (associato a una riduzione delle utilità e a un effetto sugli eventi correlati al diabete). Nel confronto con TZD + metformina (basato sullo studio di Scott e colleghi [28]) i risultati sono invece determinati principalmente da una differenza nella variazione di peso a favore di saxagliptin.

Come conseguenza, in entrambi i confronti, saxagliptin riduce sensibilmente il numero di eventi macrovascolari, in particolare scompenso cardiaco e infarto del miocardio. Il numero di eventi microvascolari è invece risultato marginalmente a favore delle alternative, in ragione dell'effetto marginalmente superiore in termini di HbA1c. Da notare che le morti non associate a diabete risultano più elevate nel gruppo saxagliptin. Questo fatto può essere ascrivibile al ridotto rischio di eventi macrovascolari nel gruppo saxagliptin e quindi, poiché un minor numero di pazienti è interessato da minori eventi fatali macrovascolari, semplicemente ci sono più pazienti in questo gruppo che decedono per cause naturali (non associate al diabete). Nel confronto effettuato vi sono due effetti che lavorano in direzione opposta: l'effetto di riduzione dell'HbA1c, superiore nelle alternative considerate, e l'aumento di peso, superiore in SU e TZD, con conseguente riduzione delle utilità e aumento del rischio di eventi macrovascolari. I risultati indicano che l'aumento di peso controbilancia la riduzione di HbA1c, giacché saxagliptin è associato a un guadagno in anni di vita salvata e QALY.

Il profilo farmacoeconomico di saxagliptin che emerge da questa analisi sembra essere favorevole. Avendo come termine di paragone le SU, il costo per QALY ottenuto nell'analisi al basecase è prossimo a € 12.000 (€ 11.863). Il peso corporeo e la riduzione di utilità associata ad un suo incremento, nonché gli effetti sugli eventi associati al diabete sono tra i principali fattori da cui dipende l'entità del risultato. L'approccio seguito nel basecase è stato conservativo, giacché è stato attribuito a saxagliptin un effetto neutro in termini di variazione del peso corporeo laddove comunque un effetto, e di segno opposto (-1,1 kg), era registrato nel trial di riferimento. Dall'analisi di sensibilità emerge chiaramente che, considerando questo effetto di riduzione del peso, il profilo farmacoeconomico

di saxagliptin sarebbe ancora più favorevole (9.000 € per QALY), ma emerge anche che una riduzione del 50% del valore della disutilità associata a un aumento del BMI porta ad un valore di costo utilità incrementale comunque ben al di sotto della soglia massima di accettabilità (60.000 € per QALY [43]).

Il confronto con TZD + metformina delinea una sostanziale costo neutralità di saxagliptin + metformina. A fronte di una più elevata efficacia, nel complesso saxagliptin risulta costare poco più del comparator, determinando così un costo per QALY incrementale pari a solamente 1.100 €/QALY. Questo risultato al baseline si è dimostrato robusto in diverse analisi di sensibilità che hanno portato a registrare un massimo di 5.000 € per QALY, allorché, per esempio, venga considerato un costo di terapia con TZD pari al 20% inferiore rispetto a quello utilizzato. Il fattore di sconto e l'orizzonte temporale adottato sono altri fattori che possono incidere sensibilmente sul risultato finale. Sia nel caso del confronto con SU che nel caso dei TZD, il risultato peggiore in termini di rapporto incrementale di costo utilità è stato registrato con un orizzonte temporale ridotto a soli 10 anni. In entrambi i casi il risultato non si è mai avvicinato alla soglia massima di accettabilità dell'ICER (60.000 € per QALY) [43], attestandosi a circa 20.000 €/QALY e 6.500 €/QALY, rispettivamente verso le SU e i TZD.

CONCLUSIONI

Questa analisi mostra che la terapia con saxagliptin + metformina è in grado di produrre un beneficio incrementale (QALY) a un costo considerato accettabile, quando confrontata con le due strategie terapeutiche più frequentemente adottate in pazienti con DMT2 non controllati dalla sola metformina. In aggiunta, tali conclusioni sono risultate robuste al variare dei parametri considerati nell'analisi. Poiché il sovrappeso è un problema non trascurabile nei pazienti con DMT2, la neutralità relativa al peso rende possibile incrementare l'utilità dei pazienti. Allo stesso tempo saxagliptin è associato a frequenze di ipoglicemie analoghe a quelle del placebo, a fronte invece di caratteristiche ben più problematiche per le SU sotto questo profilo. L'ipoglicemia e la paura delle ipoglicemie impedisce, infatti, l'ottenimento di uno stretto controllo glicemico, che a sua volta aumenta il rischio di eventi macrovascolari in questi pazienti.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata supportata da Bristol-Myers Squibb e Astrazeneca.

BIBLIOGRAFIA

1. Muggeo M, Verlatto G, Bonora E, Bressan F, Giroto S, Corbellini M et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995; 38: 318-25
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: S37-S42
3. World Health Organization Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999
4. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study. *Diabetes* 2004; 53: 1782-9
5. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete tipo 2 e della ridotta tolleranza al glucosio. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S (a cura di). Il diabete in Italia. Milano: Kurtis, 1996
6. Bruno G, Carta Q, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G. Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2. *Il Diabete* 2004; Suppl 1: 295-9
7. Gnani R, Karaghiosoff L, Costa G, Merletti F, Bruno G. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 678-82
8. Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, Marchi M, Sabatini A, Nardi R et al. Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care database. *J Public Health Med* 2003; 25: 254-7
9. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Torino: Edizioni infomedica, 2010. Disponibile online all'indirizzo http://www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf
10. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G; CODE-2 Italian Advisory Board. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 121-33
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86
12. 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
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65
14. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9
15. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl 2): B35-B39
16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
17. Koopmanschap M; CODE-2 Advisory Board. Coping with Type II diabetes: the patient's perspective. *Diabetologia* 2002; 45: S18-S22
18. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res* 2001; 10: 621-35
19. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. *Health Policy* 2001; 55: 51-69
20. The Mount Hood 4 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications. A report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007; 30: 1638-46
21. Woehl A, Evans M, Tetlow A, McEwan P. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled Type 2 diabetes in the United Kingdom. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 24

22. McEwan P, Peters R, Bergenheim K, Currie J. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 121
23. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W et al. Model of complications of NIDDM. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997; 20: 735-44
24. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical Decision Making* 2002; 22: 340-9
25. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ et al; UK Prospective Diabetes Study (UKDPS) Group 2004. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS 68). *Diabetologia* 2004; 47: 1747-59
26. Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glypizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1619-31 [Epub ahead of print]
27. CV181-056/002. Evaluation of Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin vs Sitagliptin in Combination with Metformin in Adult Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Metformin Therapy Alone: An 18-week Study. Data on file
28. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS; Sitagliptin Study 801 Group. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 959-69
29. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué i Figuls M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3
30. Guidance for Industry E9 Statistical Principles for Clinical Trials U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, 1998
31. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 184-9
32. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1523
33. Caro JJ, Stillman IO, Danel A, Getsios D, McEwan P. Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. *J Med Econ* 2007; 10: 239-54
34. Conferenza delle Regioni e delle province autonome. Compensazione interregionale della mobilità sanitaria. Testo unico, 2008
35. De Portu S, Monzini M, Mazzarotto E, Galletti M, Mantovani LG. Costs of cardiovascular disease: a case-control study. ISPOR 8th Annual European Congress. Florence, 2005
36. Morsanutto A, Mantovani LG, Ros B, De Portu S, Spazzapan D, Tosolini F. Cost and outcomes after first acute myocardial infarction hospital admission: a longitudinal Study using administrative databases. *Value in health* 2005; 8
37. Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Gelisio R, Voinovich D, Cippo PP et al. Major complications have an impact on total annual medical cost of diabetes: results of a database analysis. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 163-9
38. Legge 28 marzo 1968, n. 406 "Norme per la concessione di una indennità di accompagnamento ai ciechi assoluti assistiti dall'Opera nazionale ciechi civili" (Pubblicata nella G.U. 17 aprile 1968, n. 98). Disponibile on line all'indirizzo www.handylex.org/schede/ccindennita.shtml
39. Di Stasi F, Monzini MS, Colasanti G, Luperini M, Arrigo G, Mantovani LG. Economic valuation of the effects of dietary protein restriction on the progression of chronic renal disease. *Value in health* 2004; 7
40. Metfonorm® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
41. Onglyza® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
42. Humulin® – Riassunto delle caratteristiche di prodotto
43. Messori A, Trippoli S, Santarlaschi B, Scroccaro G. L'analisi costo efficacia come strumento per la definizione del prezzo dei prodotti innovativi: cenni metodologici ed esempio di applicazione ai dispositivi medici. *Giornale italiano di farmacia clinica* 2006; 20: 383-7