

## L'intensificazione del trattamento nel paziente con diabete tipo 2 in fallimento con insulina basale: la combinazione fissa insulina degludec/liraglutide. Aspetti di farmacoeconomia

### Treatment intensification in patients with type 2 diabetes in failure with basal insulin: the fixed insulin combination degludec/liraglutide. Aspects of pharmacoeconomics

**E. Torre<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SSD Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Asl 3 "Genovese".

Corresponding author: [torre.enrico@gmail.com](mailto:torre.enrico@gmail.com)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** E. Torre (2019). L'intensificazione del trattamento nel paziente con diabete tipo 2 in fallimento con insulina basale: la combinazione fissa insulina degludec/liraglutide. Aspetti di farmacoeconomia. JAMD Vol. 22/4 Supplemento

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** October, 2019

**Accepted** October, 2019

**Published** November, 2019

**Copyright** © 2019 Torre. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Author declares no competing interests.

In Italia più di 3,2 milioni di persone, il 5,3% della popolazione totale, hanno il diabete e sono pertanto a rischio di sviluppare complicanze acute e croniche micro e macrovascolari. La ricerca di un compenso ottimale, indispensabile per la prevenzione di quanto sopra, viene d'altronde spesso trascurata per il timore delle ipoglicemie. Gli agonisti del GLP-1 hanno dimostrato di essere efficaci quanto le sulfaniluree nel ridurre la glicemia con il vantaggio di un rischio ipoglicemico pressochè nullo.<sup>(1)</sup> Lo studio clinico randomizzato DUAL V<sup>(2)</sup> ha dimostrato la non inferiorità di una associazione fissa insulina degludec/liraglutide (IDegLira) rispetto alla titolazione continua di insulina Glargine in pazienti diabetici tipo 2 non a target trattati con Glargine e Metformina. IDegLira ha infine dimostrato con la pubblicazione dello studio DUAL VII,<sup>(3)</sup> treat to target di confronto con Glargine + Aspart, di rappresentare una valida alternativa allo schema basal-bolus, con l'ulteriore vantaggio di un effetto benefico sul peso. Lo studio, della durata di 26 settimane e condotto su 506 pazienti randomizzati in due gruppi, aveva come outcome primario la non inferiorità dei livelli di HbA1c (scesa da 8.2% a 6.7% in entrambi i gruppi), mentre endpoint secondari erano identificati nel tasso di ipoglicemie, che per le forme severe ha presentato un tasso dell'89% più basso nei soggetti trattati con IDegLira (ER 0.11, p<0.0001) e nel delta di peso corporeo, sempre a favore della associazione (-3.20 Kg, p<0.001). Tuttavia, se questi dati dovrebbero essere più che sufficienti per convincere i diabetologi, di certo non lo sono per i decisori che devono allocare la spesa sanitaria. A tal proposito, l'analisi di minimizzazione dei costi (Torre et al.), adattando il punto di vista del (Sistema Sanitario Nazionale) SSN agli outcome dello studio DUAL VII, ha confrontato i costi (diretti e indiretti) delle due opzioni terapeutiche sopra descritte, includendo:

- costo del farmaco,
- costo dell'automonitoraggio glicemico,
- costi diretti e indiretti correlati agli eventi ipoglicemici,
- costi e risparmi correlate al consumo o al risparmio di altre terapie.

Il modello ha dunque preso in considerazione, quali costi diretti, tutte le risorse impiegate per raggiungere lo scopo terapeutico, oltre a quelle necessarie per ovviare agli effetti indesiderati della terapia (punto di vista del SSN). La valutazione aggiuntiva dei costi indiretti, ovvero degli oneri correlati alla perdita di produttività dovuta a inattività temporanea del paziente o dei familiari che lo accudiscono e/o a limitazione residuale della capacità lavorativa è stata da noi successivamente quantificata e sommata ai costi diretti, in modo da esprimere anche il punto di vista della società. Tale modello non ha invece considerato i costi intangibili, ovvero la riduzione del timore di ipoglicemia e del tempo da dedicare a somministrazioni e automonitoraggio. Le voci di costo inserite nell'analisi sono state dedotte facendo riferimento ai prezzi in vigore nel SSN o dedotti dalla letteratura scientifica, facendo riferimento, ogni qual volta sia stato possibile, a dati nazionali e, in mancanza di essi, alla letteratura internazionale. I costi del trattamento farmacologico sono stati calcolati in base al rapporto emerso a fine trial tra IDegLira e

basal-bolus, risultato pari a circa 1:2 (40.4 U vs 84.1 U). In conseguenza del target di glicata raggiunto a fine studio, peraltro, le dosi insuliniche impiegate alla 26esima settimana sono risultate notevolmente più elevate rispetto alle dosi comunemente impiegate nella pratica clinica nel nostro paese<sup>(4)</sup> pertanto all'interno dell'analisi è stato sviluppato anche un modello di correlazione fra variazione del dosaggio e costi, partendo sempre dal rapporto prossimo a 1:2 evidenziato dallo studio. Il modello ha infine analizzato i costi di distribuzione, per evidenziare ulteriori eventuali differenze di costo tra le due opzioni terapeutiche. In riferimento al dettaglio dei costi presenti all'interno dell'analisi, il costo dei farmaci è stato dedotto dai prezzi ex-factory, considerando gli ulteriori sconti -5% -5% previsti, applicando il risultante ai dosaggi medi per paziente emersi a fine dello studio DUAL VII adottando, per il trattamento basal-bolus, la proporzione del 50% tra i due tipi di insulina, come dai dati real life,<sup>(5)</sup> includendo anche il costo degli aghi (Tabelle 1-2). Per calcolare i costi dell'automonitoraggio glicemico (Tabella 3) è stata

**Tabella 1** | Costo del farmaco.

Farmaco	Confezione	Dose per unità (1cpr; 1 pen)	Tab/mg/ UI per conf.	Ex-factory prezzo	Ex-factory prezzo N. 1cpr/1ui /1mg	somm. die	Posologia (die) (mg/UI)	Costo per die per pack	Costo annuo
Metformina 1000	60 cpr	1000 mg	60	€3.64	€0.06	2	2000	€0.12	€44.32
IDegLira	5 penne 3 ml	300 UI	1500	€202.86	€0.14	1	40.4	€5.46	€1,995.61
Glargine (Abasaglar)	5 penne 3 ml	300 UI	1500	€36.77	€0.02	1	40.0	€0.98	€358.14
Aspart	5 penne 3 ml	300 UI	1500	€31.72	€0.02	3	14.7	€0.93	€340.62
Glargine + Aspart							84.1	€1.91	€698.76

**Tabella 2** | Costo degli aghi.

Farmaco	Aghi Costo unitario	Sconto ASL %	Costo scontato	N.iniezioni die	Costo annuale
Metformina 1000	€ 0.225	66.31%	€ 0.076	-	-
IDegLira	€ 0.225	66.31%	€ 0.076	1	€ 27.70
Glargine	€ 0.225	66.31%	€ 0.076	1	€ 27.70
Aspart	€ 0.225	66.31%	€ 0.076	3	€ 83.04
Glargine + Aspart					€ 110.74

**Tabella 3** | Costo dell'automonitoraggio.

Farmaco	Costo lancetta	Costo striscia	N. controlli settimana	Costo annuo
Metformina 1000	€ 0.0145	€ 0.3500	1	€ 18.95
IDegLira	€ 0.0145	€ 0.3500	7	€ 132.68
Glargine	€ 0.0145	€ 0.3500	7	€ 132.68
Aspart	€ 0.0145	€ 0.3500	23	€ 435.94
Glargine + Aspart	€ 0.0145	€ 0.3500	30	€ 568.62

presa in considerazione una misurazione al giorno per IDegLira e 30 misurazioni a settimana per lo schema basal-bolus, come da linee guida nazionali. Il costo dei presidi differisce a seconda delle regioni ed è stato pertanto adottato un prezzo medio di 35 centesimi a striscia, come da raccomandazioni CONSIP; costo delle lancette pungidito: 1,45 centesimi. Per valutare il costo degli eventi ipoglicemici (Tabella 4) non è stato impiegato il tasso di eventi rilevato nello studio DUAL VII, in quanto si tratta di una titolazione treat-to-target che può quindi generare un numero di eventi maggiore; bensì applicato il rapporto tra gli eventi rilevati nei due gruppi alla incidenza di eventi riportata nella letteratura per i pazienti diabetici tipo 2.<sup>(6)</sup> Sono state infine considerate solo le ipoglicemie severe e moderate, facendo riferimento per le prime a uno studio nazionale<sup>(7)</sup> e per le seconde a uno studio svedese.<sup>(6)</sup> La stima dei costi indiretti è stata basata sul 50% dei costi diretti. Per ciò che riguarda invece la stima costi e guadagni correlati al consumo di altri farmaci, poiché liraglutide ha dimostrato di ridurre la pressione arteriosa (2.7/2.9 mmHg in media) anche nei pazienti che già assumevano altri farmaci, con conseguente riduzione o sospensione degli stessi, nel modello è stato applicato il costo medio di un ipotensivo generico (circa 0.228 €/die) al tasso di prevalenza di ipertensione nella popolazione diabetica italiana (58.6%) come risulta dagli annali AMD (Tabella 5).

L'analisi di minimizzazione dei costi, partendo dai risultati del DUAL VII e con riferimento ai dosaggi impiegati a fine studio (che però non corrispondono alla pratica clinica) ha messo in evidenza come IDegLira presenti, rispetto alla basal-bolus, un maggior costo di 1297 €/pz/anno considerando il solo farmaco e come, computando tutte le voci di costo correlate al trattamento, tale costo scenda a 525€/pz/anno se consideriamo i soli costi diretti e a 401€/pz/anno computando i costi globali (comprensivi anche dei costi indiretti legati alle ipoglicemie). Considerando però che i dosaggi raggiunti nel DUAL VII rispondono all'esigenza di raggiungere il target dello studio e che le titolazioni insuliniche comunemente impiegate nella pratica clinica in Italia si attestano su valori corrispondenti a circa la metà, in un modello così impostato (Tabella 6) il costo del solo farmaco risultava a sfavore di IDegLira per 648 €/pz/anno, mentre in riferimento ai costi globali del trattamento IDegLira (20,2 dosi unitarie/die) risultava più vantaggioso della basal-bolus (42,05 U/die) di 122 €/pz/anno considerando i soli costi diretti e di 247 €/pz/anno inserendo anche quelli indiretti.

Considerando che il differenziale di costo tra le due opzioni terapeutiche dipende dalla titolazione, il modello ha inoltre valutato la correlazione tra dosaggio e vantaggio economico, come illustrato in figura 1.

Il punto di equivalenza, al di sotto del quale il costo della basal-bolus è addirittura maggiore di quello

**Tabella 4** | Ipoglicemie: incidenza e costi\*.

Drug	Ipoglicemie Incidenza		Costi diretti per evento		Costi indiretti per evento		Costi annui diretti		Costi annui indiretti	
	moderate	severe	moderate	severe	moderate	severe	moderate	severe	moderate	severe
Metformina 1000	1.00%	0.00%	€ 26.00	€ 1.911,00	€37.00	€ 1,110.60	€0.26	€0.00	€0.37	€0.00
IDegLira	0.00%	0.00%	€26.00	€1,911.00	€37.00	€1,110.60	€1.12	€29.54	€1.60	17.17
Glargine	16,50%	5,90%	€26.00	€1,911.00	€37.00	€1,110.60	€4.29	€112.75	€6.11	€65.53
Aspart	16,50%	5,90%	€26.00	€1,911.00	€37.00	€1,110.60	€4.29	€112.75	€6.11	€65.53
Glargine+Aspart	16,50%	5,90%	€26.00	€1,911.00	€37.00	€1,110.60	€8.58	€225.50	€12.21	€131.05

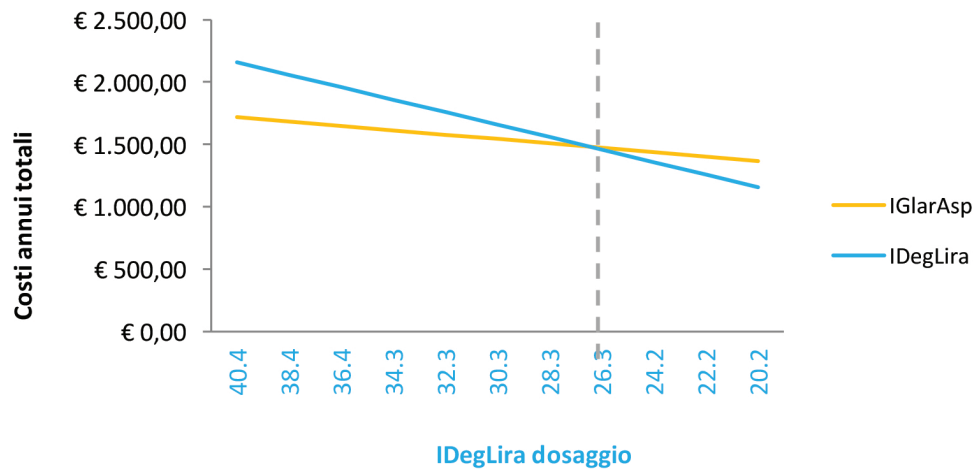
\* per paziente/anno

**Tabella 5** | Costi annui totali: IDegLira vs basal-bolus (Glar-Asp).

Farmaco	U insulina die	Costo farmaco	Aghi	Automonitor.	Costi ipoglicemie		Costo farmaci anti-pertensivi	Costi totali
					diretti	indiretti		
IDegLira	40.4	€1,995.61	€27.70	€132.68	€30.66	€18.77	€48.77	€2,156.66
Glargine + Aspart	84.1	€698.76	€110,74	€568.62	€234.08	€143.26		€1,755.46

**Tabella 6** | Costi annui totali: IDegLira vs basal-bolus (Glar-Asp) scenario con dosi ridotte.

Farmaco	U insulina die	Costo farmaco	Aghi	Automonitor.	Costi ipoglicemie		Costo farmaci anti-pertensivi	Costi totali
					diretti	indiretti		
Reduced doses scenario								
IDegLira	20.2	€997.81	€27,70	€ 132.68	€ 30.66	€ 18.77	-€48.77	€ 1,158.85
Glargine + Aspart	84.1	€698.76	€110,74	€568.62	€234.08	€143.26		€1,406.08

**Figura 1** | Correlazione tra dosaggio e costo totale annuo.

di IDegLira, si raggiunge a 26,7 dosi unitarie/die di quest'ultima, corrispondenti a 55,6 U/die di Glar+Asp secondo il rapporto evidenziato dal DUAL VII. Al di sopra di tale dosaggio, il maggior costo di IDegLira (che rimane comunque trascurabile fino a 30 dosi unitarie/die) rappresenta il prezzo da pagare per gli innegabili benefici apportati alla qualità della vita (ipoglicemie e peso) e, non ultimo man mano che ci si avvicina alle 50 dosi unitarie/die e quindi al dosaggio di 1.8 mg di Liraglutide, dalla riduzione del rischio cardiovascolare.

L'analisi ha infine valutato l'impatto economico della distribuzione "per conto" applicata da diverse regioni, delle quali è stato scelto un campione, applicando rimborso per confezione riconosciuto alle farmacie per

il numero di confezioni annue consumate dal singolo paziente (Tabella 7). Il costo aggiuntivo annuo per la distribuzione "per conto" (calcolando la dose media impiegata per i diversi farmaci e ottenuto un consumo di circa 10 confezioni/pz/anno) varia dai 35,4 € dell'Emilia Romagna agli 88 € della Lombardia.<sup>(8)</sup>

Applicando questi costi addizionali, il costo della basal-bolus incrementa per la distribuzione "per conto" della Glargine, rimanendo in distribuzione diretta Aspart e IDegLira, per cui il vantaggio della basal-bolus verso IDegLira ai dosaggi massimali si attesta per la regione Lombardia a 313,2 €/paz/anno. Dunque, benché IDegLira risulti più onerosa di uno schema basal-bolus riferendoci unicamente al costo del farmaco, l'impiego di un modello di minimiz-

**Tabella 7** | Costi distribuzione "per conto" in 5 regioni.

Regione	Costo medio di distribuzione per confezione	Confezioni per anno	Costo annuo
Emilia Romagna	€ 3.54	10	€ 35.40
Liguria	€ 4.29	10	€ 42.90
Puglia	€ 6.35	10	€ 63.50
Campania	€ 6.75	10	€ 67.50
Lombardia	€ 8.80	10	€ 88.00

zazione dei costi che prenda in considerazione i soli benefici derivanti dalla riduzione degli eventi ipoglicemici e i costi di trattamento aggiuntivi (automonitoraggio e aghi) dimostra una notevole riduzione nel gap dei costi, anche al dosaggio massimale impiegato nello studio di titolazione treat-to-target DUAL VII. Lo sviluppo di una analisi aggiuntiva che correla il dosaggio effettivamente impiegato nella pratica clinica con i costi del trattamento ha dimostrato che IDegLira risulta isocosto con la basal-bolus al dosaggio di 26,7 U/die (34% di riduzione rispetto al dosaggio massimo raggiunto nello studio), che corrispondono a circa 55 U/die di basalbolus. Ai dosaggi raggiunti nello studio DUAL VII il costo annuo di IDegLira risulta maggior di 439 €/paz/anno rispetto alla basal-bolus, e genera invece un vantaggio di 209 €/paz/anno a 20,2 U/die (50% del dosaggio espresso dallo studio, che corrisponde a circa 40 U/die con la basal-bolus, che a sua volta rappresenta un dosaggio non lontano dalla media della real-life. Indipendentemente dal dosaggio, in conseguenza dei benefici su peso e della notevole riduzione dell'incidenza di ipoglicemie il numero di pazienti che nello studio DUAL VII hanno raggiunto l'endpoint composito triplo di glicata < 7%, assenza di ipoglicemie e di aumento ponderale è risultato significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con basal-bolus suggerendo pertanto che il trattamento presenti un vantaggio aggiuntivo sulla qualità della vita dei pazienti. Pur non essendo possibile estrapolare una misurazione in termini di QALY dalla analisi di minimizzazione dei costi, le analisi di costo efficacia riportate in letteratura hanno dimostrato che i benefici in termini di qualità di vita apportati da IDegLira sono costo-efficaci.<sup>(9,10)</sup> Combinando quindi gli esiti dello studio DUAL VII con la pratica clinica il vantaggio dell'impiego di IDegLira risulta più evidente, anche se non sono stati volutamente considerati i vantaggi espressi dai costi intangibili, quali il miglioramento della qualità di vita, il vantaggio sul peso e la ridotta preoccupazione per le ipoglicemie, tutti elementi che giustificerebbero il costo anche di dosaggi massimali. In conclusione, utilizzando gli outcomes clinici dello studio DUAL VII, IDegLira rappresenta una interessan-

te alternativa al trattamento con schema basal-bolus anche dal punto di vista farmaco-economico. Essa risponde anche a significativi "unmet needs" dei pazienti diabetici tipo 2 non a target con sola insulina basale che richiedono intensificazione e rappresenta un buon investimento dal punto di vista del SSN. Studi "real life" e dati sulla qualità della vita potrebbero essere di ulteriore aiuto ai decisori nella corretta allocazione delle risorse economiche per il trattamento insulinico sostitutivo.

## Bibliografia

1. Nauck M, Frid A, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year result from the LEAD-2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15:204-12, 2013.
2. Lingvay I, Manghi FP. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315-9:898-907, 2016.
3. Billings LK., Doshi A, et Al. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes: DUAL VII trial. *Diabetologia* 796, 2017.
4. Khunti K, Caputo S, Damci T, et al. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab* 14:1129-36, 2017.
5. Abrahamson MJ, Peters A. Intensification of insulin therapy in patients with type 2 diabetes.
6. Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes in Sweden. *Value in Health* 9-3:193-98, 2006.
7. Veronese G, Marchesini G, et al. Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycaemia. *Nutr Met & CV Dis* 26:345-51, 2016.
8. La distribuzione per conto alla luce del nuovo assetto di governance farmaceutica 2017. *Clinico economics italian articles on outcome resources*. 12:127-50, 2017.
9. Psota M, Psenkova MB, Racekova N et al. Cost-effectiveness analysis of IDegLira versus basal-bolus insulin for patients with type 2 diabetes in the Slovak health system. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 9:749-762, 2017.
10. Kvapil M, Prázný M, Holik P et al. Cost-Effectiveness of IDegLira Versus Insulin Intensification Regimens for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes in the Czech Republic. *Diabetes Ther* 8:1331-134, 2017.