

Dapagliflozin in add-on a metformina: network metanalisi e analisi di impatto di budget

Edoardo Mannucci¹, Enrico Torre², Patrizia Berto³

¹Diabetologia, Ospedale Careggi, Firenze - Italy

²Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese, Genova - Italy

³PBE consulting LA-SER Italy, Milano - Italy

Dapagliflozin as add-on to metformin; network meta-analysis and budget impact analysis

Scope of this paper was to conduct a budget impact analysis (BIA) of the introduction of dapagliflozin as add-on therapy to metformin in the perspective of the Italian National Health Service (NHS).

Clinical data were drawn from a recent network meta-analysis (NMA) which, based on a systematic literature review and Bayesian statistical approach, analysed RCTs enrolling subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. After 1 year, compared to dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, thiazolidinediones (TZDs) and sulphonylureas, dapagliflozin showed similar HbA_{1c} control, with similar or reduced risk of hypoglycaemia and with the additional benefit of weight loss.

Data from the NMA were included in the BIA which comprised estimates of number of patients treated as well as the costs of drugs, of hypoglycaemia stripes, of severe hypoglycaemic and cardiovascular events. Unitary costs of resources were retrieved from local published sources and tariff lists. Sensitivity analyses were performed to test the robustness of the model.

The BIA model results show a potential reduction of the NHS' budget for patients treated with drugs in add-on to metformin in the size of 2.3 to 1.6 Million Euros in the 3 years following launch of dapagliflozin. This level of saving was maintained even when sensitivity analyses were performed to exclude the costs of diabetes self-monitoring and of severe hypoglycaemias.

Dapagliflozin can represent a convenient therapeutic option for the Italian NHS, as an add-on therapy, in the treatment of type 2 diabetes patients who failed control with metformin alone.

Keywords: Budget impact, Dapagliflozin, Meta-analysis

Introduzione

L'obiettivo primario della gestione del diabete di tipo 2 (T2DM) consiste nel ridurre il rischio di complicanze micro e macrovascolari mediante il conseguimento e il mantenimento del controllo glicemico, minimizzando al contempo gli effetti collaterali e rispettando le preferenze del paziente (1, 2). Le linee guida per la gestione del T2DM nella maggior parte dei casi indicano alla prima diagnosi la modifica dello stile di vita, seguita da monoterapia con metformina come trattamento farmacologico iniziale. Se gli obiettivi di controllo glicemico non vengono raggiunti, si raccomanda una doppia terapia o una tripla terapia fino ad altre strategie più

complesse che comprendono l'aumento del dosaggio di insulina (1, 2).

Esistono diverse classi di trattamento disponibili per l'utilizzo in combinazione (add-on) a metformina (MET) tra cui: le sulfaniluree, i tiazolidinedioni (TZD), gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) e gli agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Nonostante il numero dei trattamenti disponibili e le loro possibili combinazioni, il raggiungimento di un adeguato controllo glicemico e di un'accettabile tollerabilità resta problematico. Alcune conseguenze indesiderate del trattamento, come l'ipoglicemia e l'aumento di peso, possono avere un significativo impatto sulla soddisfazione nei confronti del trattamento da parte del paziente, sul rispetto delle prescrizioni e sulla qualità di vita (3); proprio da ciò emerge la necessità di considerare attentamente la scelta della terapia.

Nella maggior parte dei casi, il T2DM si associa al sovrappeso e all'obesità e ad altri fattori di rischio cardiovascolare come dislipidemia e ipertensione (4). Alla complessità del quadro patologico si aggiungono le conseguenze indesiderate dei trattamenti farmacologici per il controllo della glicemia; si stima che, con le terapie attuali, circa il 40% dei pazienti presenti almeno un'ipoglicemia sintomatica nel corso di un anno

Accepted: July 22, 2015

Published online: September 2, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Patrizia Berto
LA-SER
Corso di Porta Nuova 34
20121 Milano, Italy
pberto@la-ser.com

e che il 7% manifesti episodi di ipoglicemia grave, tali da rendere necessario l'intervento di terze persone (5, 6). Le sulfaniluree (SU), tradizionalmente considerate la prima terapia in add-on per i pazienti che ottengono uno scarso controllo glicemico con la sola metformina, comportano un rischio elevato di ipoglicemia in quanto migliorano la secrezione di insulina indipendentemente dalla concentrazione di glucosio (7), causando inoltre aumento del peso corporeo (8, 9).

Dapagliflozin è il primo inibitore del co-trasportatore di sodio-glucosio (SGLT-2) e fa parte di una nuova categoria di trattamenti antidiabetici la cui azione è indipendente dall'insulina (10). Dapagliflozin esprime i suoi effetti attraverso l'inibizione del trasportatore SGLT-2 nel tubo prossimale, favorendo l'escrezione del glucosio e delle relative calorie nell'urina. La sua efficacia e sicurezza è stata studiata in diversi *trials* clinici controllati randomizzati (RCT), tra cui in add-on a metformina, in confronto a sulfanilurea e a placebo. Non sono invece ancora disponibili, al momento attuale, studi di confronto diretto con altri farmaci attivi diversi dalle sulfaniluree. La comparazione con le altre molecole può essere quindi effettuata solo tramite confronti indiretti, ricorrendo alle tecniche di metanalisi in rete (*network meta-analysis*, NMA). A tale proposito, è stata recentemente pubblicata una NMA che esplora le differenze tra dapagliflozin e tutte le altre classi di farmaci per il diabete attualmente disponibili (11).

L'elevata prevalenza del T2DM fa sì che l'introduzione di innovazioni terapeutiche in questo settore possa produrre effetti rilevanti sulla spesa sanitaria. È quindi particolarmente importante che l'approvazione di nuovi farmaci sia accompagnata da una valutazione farmaco-economica, che serva da guida per le autorità che decidono le modalità di rimborso e da ausilio decisionale ai clinici responsabili delle prescrizioni. Peraltro, considerando le specificità di ciascun contesto assistenziale, è importante che le valutazioni farmaco-economiche vengano mirate al contesto specifico di ciascun Paese (nel nostro caso, al contesto italiano).

Scopo del presente studio era effettuare un'analisi di impatto sul budget (*budget impact analysis*, BIA) relativa all'introduzione di dapagliflozin, limitatamente all'indicazione di terapia associata a metformina nei pazienti non adeguatamente controllati con quest'ultimo farmaco, nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

Metodi

Dati clinici sull'effetto del farmaco

Per il confronto dell'effetto di dapagliflozin, aggiunto a metformina, con quello dei possibili farmaci alternativi, si è utilizzata la NMA recentemente pubblicata da Goring et al (11).

In assenza di studi di confronto diretto, la tecnica della NMA consente di misurare indirettamente e stimare, a partire da una "rete di studi", gli esiti relativi di diversi trattamenti sulla base dei dati da RCT (12). Per questo motivo, l'utilizzo della metanalisi a rete (NMA) è raccomandato da molti decisori pubblici (13-15). Uno dei principali vantaggi di tale approccio è conservare l'effetto di randomizzazione dei singoli *trials* clinici: in particolare, questo tipo di analisi si basa sul presupposto fondamentale che le dimensioni degli effetti

relativi di ciascun *trial* siano confrontabili all'interno della "rete" degli studi analizzati (16, 17).

L'obiettivo principale della NMA di Goring et al (11) era valutare gli effetti relativi di dapagliflozin in add-on a metformina, rispetto agli altri trattamenti antidiabetici. La base dati era rappresentata dai *trials* clinici randomizzati, della durata di 46-58 settimane, identificati attraverso una ricerca estesa anche ai registri di *trials* clinici, in modo da identificare anche gli studi non pubblicati su riviste scientifiche ma comunque resi pubblici. Sono stati identificati quattro studi su inibitori della DPP-4 (18-21), uno su tiazolidinedioni (22) e uno su dapagliflozin (23, 24), che prevedevano le sulfaniluree come controllo attivo. Altri due *trials*, condotti su agonisti del recettore del GLP-1 (25, 26), sono stati inclusi solo nell'analisi di sensibilità, in quanto prevedevano un intervento intensivo sullo stile di vita, con dieta rigorosa e intenso esercizio fisico.

La definizione di "controllo inadeguato" del diabete (che rappresentava il criterio di inclusione per HbA_{1c} nei singoli RCT) variava tra i diversi *trials* clinici, con un range di inclusione minimo di HbA_{1c} pari a 6,5-8,5% e un range di inclusione massimo di HbA_{1c} pari a 7,5-11% (Tab. I).

Poiché esisteva per tutti i *trials* un comparatore comune, nel caso specifico le sulfaniluree, i risultati della revisione sistematica della letteratura sono stati utilizzati per costruire un network (rete) di evidenze che permettesse di effettuare confronti indiretti tra le varie molecole (27).

Il risultato della NMA è rappresentato dal calcolo degli effetti relativi di ciascun trattamento rispetto al confronto comune rappresentato dalle SU e degli effetti relativi di ciascuna coppia di farmaci confrontati tra loro (es. dapagliflozin *versus* ciascun altro trattamento).

Per interpretare questi dati su scala assoluta, è stato calcolato l'effetto assoluto medio ottenuto dalla somministrazione di sulfaniluree negli RCT; questo dato è stato utilizzato come punto di riferimento. In seguito, gli effetti relativi calcolati per ciascun trattamento rispetto alla terapia con sulfaniluree (ovvero, i risultati della NMA), sono stati combinati con tale punto di riferimento per calcolare l'effetto assoluto di ciascun trattamento.

Lo scostamento medio dai valori di riferimento di HbA_{1c} osservato con i singoli *trials* clinici era compreso tra -0,44 e -1,01% (variazione aggiustata della media; RCT dell'analisi principale). Sulla base dei risultati della NMA, gli effetti relativi di dapagliflozin su HbA_{1c} sono risultati analoghi a quelli ottenuti per gli altri trattamenti: -0,08% (IC 95%: da -0,25 a 0,10) rispetto agli inibitori DPP-4, -0,02% (IC 95%: da -0,24 a 0,21) rispetto ai tiazolidinedioni, e -0,00% (IC 95%: da -0,16 a 0,16) rispetto alle sulfaniluree (Tab. II). Inoltre, dapagliflozin risultava essere associato a una significativa perdita di peso rispetto ai farmaci di confronto: -2,74 kg (IC 95%: da -5,35 a 0,10) vs inibitori DPP-4 e -4,67 kg (IC 95%: da -7,03 a -2,35) vs sulfaniluree (Tab. II). Il confronto con i tiazolidinedioni non poteva essere effettuato perché l'articolo relativo non riportava la variazione del peso corporeo.

Le definizioni di episodio ipoglicemico variavano tra i *trials* in funzione dei valori soglia definiti in ciascuno studio (tra 2,8 e 3,9 mmol/L) e a seconda che l'episodio fosse o meno confermato, e sintomatico o asintomatico. Peraltro tutti i *trials* consideravano le ipoglicemie gravi, definite come episodi che avevano implicato l'intervento di terzi. Tra i 3118 pazienti

TABELLA I - Caratteristiche dei *trials* clinici controllati randomizzati inclusi nella NMA [tratto e modificato da Goring et al 2014 (11)]

Autore, anno	Terapia e confronto (dose/die totale)	Dimensioni campione (n)	Range di inclusione HbA _{1c} (%)	Durata diabete (anni)	BMI (kg/m ²)
Analisi caso base					
Nauck et al 2010 (23)	Dapagliflozin (10 mg)	816	6,5-10	6,3	31,5
Nauck et al 2011 (24)	Glipizide (5-20 mg)				
Matthews et al 2005 (22)	Pioglitazone (30-45 mg)	632	7,5-11	5,7	32,6
	Gliclazide (160-320 mg)				
Nauck et al 2007 (19)	Sitagliptin (100 mg)	1172	6,5-10	6,4	31,2
	Glipizide (5-20 mg)				
Goke et al 2010 (20)	Saxagliptin (5 mg)	858	6,5-10	5,4	31,4
	Glipizide (5-20 mg)				
Filozof et al 2010 (21)	Vildagliptin (100 mg)	1007	7,5-11	6,6	31,0
	Gliclazide (80-320 mg)				
Matthews et al 2010 (18)	Vildagliptin (100 mg)	3118	6,5-8,5	5,7	31,8
	Glimepiride (2-6 mg)				
Analisi di sensibilità					
Salvadeo et al 2010 ^a (26)	Exenatide (20 µg)	130	>8	N/R	28,5
	Glimepiride (6 mg)				
Derosa et al 2010 ^a (25)	Exenatide (20 µg)	128	>8	N/R	28,6
	Glibenclamide (15 mg)				

^aQuesti studi prevedevano una dieta rigorosa e un intenso esercizio fisico e pertanto sono stati impiegati solo nell'analisi di sensibilità. BMI = indice massa corporea; HbA_{1c} = emoglobina glicata; NMA = metanalisi a rete; N/R = non riportato.

TABELLA II - Efficacia relativa: valori ricavati dalla NMA eseguita su RCT in pazienti con T2DM, trattati con farmaci in add-on a metformina [modello statistico a effetti random - tratto e modificato da Goring et al 2014 (11)]

Confronto	Differenza media (IC 95%)*		
	HbA _{1c} (%)	Peso corporeo (kg)	Rischio relativo (IC 95%) [†] di ipoglicemia
Dapagliflozin rispetto a ogni classe			
Dapa vs DPP-4	-0,08 (-0,25, 0,10)	-2,74 (-5,35, -0,10)	0,81 (0,18, 2,59)
Dapa vs TZD	-0,02 (-0,24, 0,21)	-§	0,92 (0,09, 3,88)
Dapa vs SU	0,00 (-0,16, 0,16)	-4,67 (-7,03, -2,35)	0,06 (0,02, 0,17)
Ogni classe rispetto alle sulfaniluree			
DPP-4 vs SU	0,08 (-0,01, 0,16)	-1,92 (-3,12, -0,80)	0,09 (0,04, 0,15)
TZD vs SU	0,02 (-0,15, 0,18)	-§	0,12 (0,02, 0,37)
Dapa vs SU	0,00 (-0,16, 0,16)	-4,67 (-7,03, -2,35)	0,06 (0,02, 0,17)

Dapa = dapagliflozin; DPP-4 = inibitori della dipeptidil-peptidasi-4; HbA_{1c} = emoglobina glicata; IC = intervallo di confidenza; NMA = metanalisi a rete; RCT = studi clinici randomizzati controllati; SU = sulfaniluree; T2DM = diabete di tipo 2; TZD = tiazolidinedioni.

*Valori inferiori a zero sono riconducibili al primo comparatore, e valori superiori a zero sono riconducibili al secondo, per ogni confronto tra A e B.

[†]Valori inferiori a 1 sono riconducibili al primo comparatore, e valori superiori a uno sono riconducibili al secondo, per ogni confronto tra A e B.

§Il valore di scostamento nei *trials* clinici con somministrazione di TZD era mancante.

coinvolti in cinque bracci di trattamento con SU, la stima di incidenza delle ipoglicemie gravi variava tra 0 e 3%, pari a 27-39 pazienti, mentre in tutti i bracci di confronto (non-sulfaniluree) si registrava una sola ipoglicemia grave su un

totale di 3128 pazienti. Gli *odds ratio* di ipoglicemia (totale) per dapagliflozin erano analoghi a quanto rilevato per TZD e inibitori DPP-4: rispettivamente 0,92 (IC 95%: 0,09-3,88) e 0,81 (IC 95%: 0,18-2,59). Tuttavia, il confronto dapagliflozin/

TABELLA III - Previsione del numero di pazienti in trattamento pre/post commercializzazione di dapagliflozin

	Anno 1				Anno 2				Anno 3			
	pre-dapagliflozin		post-dapagliflozin		pre-dapagliflozin		post-dapagliflozin		pre-dapagliflozin		post-dapagliflozin	
	N	q.m.	N	q.m.	N	q.m.	N	q.m.	N	q.m.	N	q.m.
Sulfanilurea + MET	100.000	23,8%	99.300	23,6%	90.000	21,1%	89.100	20,8%	81.000	18,7%	80.028	18,2%
Inibitori DPP-4 + MET	240.000	57,1%	226.080	53,7%	252.000	59,2%	231.840	54,1%	264.600	61,0%	240.786	54,9%
Agonisti GLP-1 + MET	80.000	19,0%	76.000	18,1%	84.000	19,7%	78.960	18,4%	88.200	20,3%	82.026	18,7%
Dapagliflozin (SGLT-2) + MET	0	0,0%	19.620	4,7%	0	0,0%	28.600	6,7%	0	0,0%	35.960	8,2%
Totale	420.000	100,0%	421.000	100,0%	426.000	100,0%	428.500	100,0%	433.800	100,0%	438.800	100,0%

DPP-4 = dipeptidil peptidasi-IV; GLP-1 = *glucagon-like peptide-1*; MET = metformina; q.m. = quota mercato; SGLT-2 = co-trasportatore sodio-glucosio.

SU ha mostrato un rischio di ipoglicemie gravi significativamente inferiore con dapagliflozin (OR: 0,06; IC 95%: 0,02-0,17) (Tab. II).

Considerando nella NMA anche i due studi con gli analoghi GLP-1, lo scostamento medio dal valore di riferimento di HbA_{1c} ottenuto per dapagliflozin rispetto a questi è risultato uguale a -0,23% (IC 95%: da -0,46 a 0,00).

Analisi di impatto di budget

L'analisi di impatto di budget (acronimo internazionale: *budget impact analysis*, BIA) (28) si è molto diffusa in Italia, così come nella maggior parte dei Paesi industrializzati che negli ultimi 20 anni si sono trovati a dover affrontare riduzioni anche significative delle risorse disponibili per la sanità. In generale, tutta la letteratura economica degli ultimi anni concorda nel fare risalire il problema dei costi della salute all'invecchiamento delle popolazioni, alla grande diffusione delle patologie croniche tipiche dell'invecchiamento e allo sviluppo della scienza medica che ha generato, e continua a generare, nuove soluzioni terapeutiche, i cui costi inevitabilmente ricadono sulla collettività.

La BIA permette ai decisori di spesa in ambito pubblico di stimare l'effetto finanziario netto derivante dall'introduzione di una nuova terapia nel panorama terapeutico esistente, ovvero sull'insieme delle cure impiegate per una specifica patologia (29). Come codificato dalla *Task Force* dell'ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*) (30, 31), gli elementi chiave della BIA sono costituiti da: (i) le dimensioni della popolazione eleggibile, (ii) il *mix* attuale dei trattamenti impiegati, (iii) il *mix* atteso dopo l'introduzione della nuova tecnologia, (iv) il costo di ciascun *mix* di trattamento e infine (v) ogni ulteriore variazione che ci si possa ragionevolmente attendere nei costi della patologia oggetto dell'analisi. La *Task Force* raccomanda inoltre che l'analisi sia realizzata possibilmente con un semplice calcolatore dei costi (come quello che si può ottenere imputando i calcoli in un foglio di Excel per Windows®) in modo da facilitarne

l'uso da parte dei detentori dei budget che sono, in buona sostanza, i diretti fruitori di tale analisi.

L'impatto di budget di una nuova terapia è dunque rappresentato dalla differenza di costi tra la situazione pre-introduzione (come sarebbero stati il trattamento e i costi della malattia, se non si fosse verificato il fatto nuovo dato dall'avvento della nuova soluzione terapeutica) e la situazione post-introduzione, in cui il nuovo farmaco o terapia si sostituisce (*in toto e/o parzialmente*) alle terapie esistenti o ad alcune di queste, producendo effetti economico-finanziari sul budget di un certo decisore.

Venendo al caso italiano, il decisore pubblico può essere riconosciuto nel SSN nel suo complesso (prospettiva generale) o ad esempio nel decisore di spesa di una ASL o un Ente Ospedaliero (prospettiva parziale).

L'analisi di cui riferiamo qui di seguito è basata su un modello di costo-efficacia e budget impact sviluppato inizialmente per il Regno Unito e presentato al *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (32), adattato alla pratica medica italiana nella prospettiva del SSN.

L'analisi si è basata sulla stima del numero di pazienti attualmente in trattamento con sulfanilurea, inibitori DPP-4 e agonisti GLP-1 in add-on a metformina. I dati di consumo attuali sono stati ricavati dalle vendite registrate da IMS nel 2014, mentre le previsioni di sostituzione e vendite, nella fase post-introduzione di dapagliflozin, sono di fonte aziendale (Tab. III). L'incidenza di eventi di ipoglicemia grave è stata ricavata dai *trials* e dalla metanalisi più sopra descritta (Tab. IV), l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari (Tab. V) dal modello di costo-efficacia sviluppato per la *submission* al NICE (32) e successivamente pubblicato (33).

Il costo dei farmaci, come prezzo *ex-factory*, è stato ottenuto da IMS; si precisa che per i farmaci in PHT (prontuario ospedale-territorio) ovvero inibitori DPP-4, agonisti GLP-1 e dapagliflozin, è stato considerato conservativamente il prezzo del canale DPC (distribuzione per conto) (Tab. VI). Oltre al costo dei farmaci, nel costo della terapia antidiabetica per paziente/anno è stato considerato anche il costo delle strisce

TABELLA IV - Incidenza episodi di ipoglicemia grave per paziente per anno

	% per anno	Fonte
Inibitori DPP-4 + MET	0,00053%	Goring et al 2014 (11)
Agonisti GLP-1 + MET	0,00007%	Goring et al 2014 (11)
Sulfanilurea + MET	0,00735%	Nauck et al 2011 (24)
Dapagliflozin (SGLT-2) + MET	0,00000%	Nauck et al 2011 (24)

DPP-4 = dipeptidil peptidasi-4; GLP-1 = *glucagon-like peptide-1*; MET = metformina; SGLT-2 = co-trasportatore sodio-glucosio.

TABELLA V - Incidenza eventi cardiovascolari per paziente per anno

	Ischemia cardiaca		Infarto miocardico		Ictus		Insufficienza cardiaca		Cecità		ESRD		Amputazione	
	Non fatale	Fatale	Non fatale	Fatale	Non fatale	Fatale	Non fatale	Fatale	Non fatale	Fatale	Non fatale	Fatale	Non fatale	Fatale
Sulfanilurea + MET	0,0044	0,0000	0,0035	0,0032	0,0013	0,0003	0,0014	0,0001	0,0024	0,0000	0,0002	0,0000	0,0005	0,0000
Inibitori DPP-4 + MET	0,0048	0,0000	0,0041	0,0036	0,0015	0,0003	0,0013	0,0001	0,0024	0,0000	0,0002	0,0000	0,0005	0,0000
Agonisti GLP-1 + MET	0,0043	0,0000	0,0039	0,0031	0,0013	0,0002	0,0011	0,0001	0,0021	0,0000	0,0002	0,0000	0,0006	0,0000
Dapagliflozin (SGLT-2) + MET	0,0048	0,0000	0,0041	0,0036	0,0015	0,0003	0,0013	0,0001	0,0024	0,0000	0,0002	0,0000	0,0005	0,0000

DPP-4 = dipeptidil peptidasi-4; ESRD = insufficienza renale terminale; GLP-1 = *glucagon-like peptide-1*; MET = metformina; SGLT-2 = co-trasportatore sodio-glucosio.

TABELLA VI - Costo dei farmaci e dei presidi per paziente/anno

	Costo farmaco	Costo MET	Costo strisce [§]	Costo lancette [§]	Costo totale/anno	Commento
Sulfanilurea + MET	€41	€49	€143	€31	€264	Prezzo da IMS
Inibitori DPP-4 + MET	€464		€96	€21	€581	Prezzi da IMS: calcoli basati sul
Agonisti GLP-1 + MET	€1.022	€49	€96	€21	€1.188	solo canale DPC per tutti farmaci
Dapagliflozin (SGLT-2) + MET	€420		€96	€21	€537	in PHT

DPC = distribuzione per conto; DPP-4 = dipeptidil peptidasi-4; GLP-1 = *glucagon-like peptide-1*; MET = metformina; PHT = prontuario ospedale-territorio; SGLT-2 = co-trasportatore sodio-glucosio.

[§]Per il costo delle strisce e delle lancette si veda la Tabella VII.

per il monitoraggio del glucosio e delle lancette pungidito desunto dalle Delibere di ciascuna Regione (Tab. VII), mentre i costi degli eventi cardiovascolari e dell'ipoglicemia grave sono stati estratti dalle tabelle dei *Diagnosis Related Groups* (DRG), oppure da fonti italiane di letteratura (Tab. VIII). L'analisi di sensibilità, il cui scopo nell'ambito delle ricerche di farmacoeconomia è quello di stimare l'effetto della variazione di uno o più parametri sul risultato finale dell'analisi, indicando in

ultima istanza qual è il grado di robustezza del modello impiegato, ha valutato l'impatto delle variabili più potenzialmente soggette a incertezza, azzerando l'effetto dei tassi di ipoglicemie gravi per tutti i farmaci e azzerando per tutti i farmaci il costo delle lancette pungidito e delle strisce reattive per l'autocontrollo glicemico. Ciascuna di queste analisi è stata applicata singolarmente (analisi univariata) e simultaneamente (analisi multivariata).

TABELLA VII - Costo SSN (prezzo IVA esclusa e prezzo pesato per popolazione residente) delle strisce reattive e delle lancette pungidito per paziente/anno

Regione	Normativa	Strisce reattive		Lancette	
		Prezzo IVA esclusa [§]	Prezzo pesato [#]	Prezzo IVA esclusa [§]	Prezzo pesato [#]
Italia		€0,519	€0,485	€0,103	€0,105
Abruzzo	Nota GR Prot. 14084/2011	€0,341	€0,007	€0,103	€0,002
Basilicata	DGR 968/2011	€0,864	€0,008	€0,149	€0,001
Calabria	Circ. Reg. 8890/2005	€0,618	€0,020	€0,108	€0,004
Campania	Decr. Assess. 832/2002	€0,518	€0,050	€0,052	€0,005
Emilia-Romagna	Circ. Reg. 35/1996	€0,330	€0,024	€0,103	€0,008
Friuli-Venezia Giulia	DGR 1253/2005	€0,650	€0,013	€0,135	€0,003
Lazio	Prot. 25459/2010 + DGA U0063/09	€0,590	€0,057	€0,118	€0,011
Liguria	Comunicazione personale	€0,216	€0,006	€0,103	€0,003
Lombardia	DGR 7-8678/2002 + Circ. Reg. 2014	€0,435	€0,071	€0,094	€0,015
Marche	DGR 1559/2004	€0,413	€0,011	€0,082	€0,002
Molise	mn (media nazionale)	€0,341	€0,002	€0,103	€0,001
Piemonte	Com. Reg. 2006	€0,450	€0,033	€0,157	€0,011
Puglia	Circ. Reg. febb/2012 + DGR 2568/13	€0,528	€0,036	€0,130	€0,009
Sardegna	DGR 44-20/2006	€0,513	€0,014	€0,064	€0,002
Sicilia	Decr. Assess. ago/2013	€0,532	€0,045	€0,120	€0,010
Toscana	DGR 920/2011	€0,376	€0,023	€0,052	€0,003
Trento	mn (media nazionale)	€0,972	€0,009	€0,207	€0,002
Bolzano	DGP 1031/2010	€0,972	€0,008	€0,284	€0,002
Umbria	DGR 1093/2010	€0,530	€0,008	€0,125	€0,002
Valle d'Aosta	DGR 1237/2005	€0,215	€0,000	€0,103	€0,000
Veneto	DGR 1067/2013 + DGR 43/2014	€0,495	€0,040	€0,104	€0,008

[#]Prezzo pesato per popolazione residente.

[§]Fonte: Archero 2014 (34).

TABELLA VIII - Costi medici diretti degli eventi considerati nel modello (€ anno 2014)

Evento	Fatale	Non fatale	Commento	Fonte
Ischemia cardiaca		€1.870	DRG 140	(35)
Infarto miocardico	€4.018	€4.700	DRG 123, DRG 121	(35)
Insufficienza cardiaca	€3.052	€3.052	DRG 127	(35)
Ictus	€12.372	€12.372		(36)
Amputazione	€7.698	€7.698	DRG 285	(35)
Cecità	-	€3.928		(37)
ESRD	-	€11.504		(37)
Ipoglicemia grave	€2.326			(38)

ESRD = insufficienza renale terminale.



TABELLA IX - Impatto di budget per categoria di costo, per anno e totale su 3 anni

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale 3 anni
Totale costi				
Pre-dapagliflozin	294.989.820	304.616.506	315.236.807	914.843.133
Post-dapagliflozin	292.629.494	302.303.670	313.610.273	908.543.438
Impatto netto (totale)	-2.360.326	-2.312.836	-1.626.534	-6.299.695
%	-0,80%	-0,76%	-0,52%	-0,69%
Costo dei farmaci				
Pre-dapagliflozin	260.772.000	269.850.600	279.779.130	810.401.730
Post-dapagliflozin	258.284.979	267.272.642	277.664.122	803.221.743
Impatto netto (farmaci)	-2.487.021	-2.577.958	-2.115.008	-7.179.987
%	-0,95%	-0,96%	-0,76%	-0,89%
Costo delle ipoglicemie				
Pre-dapagliflozin	20.176	18.620	17.243	56.039
Post-dapagliflozin	19.878	18.210	16.774	54.863
Impatto netto (ipoglicemie)	-297	-410	-469	-1.176
%	-1,47%	-2,20%	-2,72%	-2,10%
Costo delle complicanze				
Pre-dapagliflozin	34.197.644	34.747.286	35.440.434	104.385.364
Post-dapagliflozin	34.324.637	35.012.818	35.929.377	105.266.832
Impatto netto (complicanze)	126.993	265.532	488.943	881.469
%	0,37%	0,76%	1,38%	0,84%

Risultati

Le previsioni di fonte aziendale indicano che il numero di pazienti in trattamento con dapagliflozin in aggiunta a metformina dovrebbe raggiungere i 36.000 dopo 3 anni dalla commercializzazione, in un quadro generale di lieve e progressivo aumento del numero complessivo dei pazienti in trattamento. Per le altre classi di farmaci, si prevede una sostanziale stabilità, tranne che per le sulfaniluree, in progressiva riduzione (Tab. III).

Nella considerazione dei costi, oltre al costo del farmaco, occorre considerare anche i costi dei presidi utilizzati come supporto alla terapia (strisce reattive per la glicemia e lancette pungidito), che rappresentano una componente non trascurabile della spesa totale, soprattutto nei pazienti trattati con sulfaniluree (Tab. VI). I costi di tali presidi, contrariamente a quelli del farmaco, variano ampiamente da una Regione all'altra (Tab. VII). Inoltre, i farmaci differiscono tra loro per incidenza di eventi avversi (in particolare, ipoglicemia ed eventi cardiovascolari), che comportano costi diretti rilevanti (Tab. IV, V e VIII).

La Tabella IX illustra i risultati della BIA effettuata per valutare l'effetto finanziario netto per il SSN derivante dall'introduzione di dapagliflozin nella pratica medica, in add-on a metformina nel trattamento del T2DM.

Come si può vedere, a fronte di un numero stimato di 19.260 pazienti al primo anno, 28.600 pazienti al secondo anno e 35.960 pazienti al terzo anno, si stima una diminuzione del budget totale del SSN pari a -2,3 milioni di euro al

primo e secondo anno e -1,6 milioni di Euro al terzo anno, con un bilancio complessivo di recupero di circa 6,3 milioni di euro nei 3 anni.

La Tabella X riporta i risultati delle analisi di sensibilità univariata e multivariata e dimostra che l'effetto finanziario positivo per il SSN verrebbe mantenuto anche se non si considerassero i costi dell'automonitoraggio glicemico (strisce reattive e lancette pungidito) e i costi generati dai casi di ipoglicemia grave, sia singolarmente che insieme.

Discussione e conclusioni

La network metanalisi di Goring et al (11) ha mostrato che dapagliflozin, inibitori della DPP-4 e tiazolidinedioni, in associazione a metformina, garantiscono un controllo glicemico simile alle sulfaniluree, ma con minore rischio di ipoglicemia (39, 40), confermando precedenti analisi (41). Il controllo accurato della glicemia e dell'emoglobina glicata è importante per la prevenzione delle complicanze croniche del diabete (retinopatia, nefropatia, neuropatia e malattie cardiovascolari); nel caso di dapagliflozin, essendo l'effetto sull'emoglobina glicata simile ai valori ricavati per le sulfaniluree, si può ritenere che anche la capacità di prevenire le complicanze del diabete sia analoga. Peraltro, è possibile che il basso rischio di ipoglicemie induca, nella pratica clinica corrente, al perseguimento di obiettivi glicemici più ambiziosi, producendo un controllo glicometabolico migliore di quello che viene normalmente ottenuto con le sulfaniluree. Inoltre, in valori assoluti, dapagliflozin si associa a una significativa

TABELLA X - Analisi di sensibilità mono- e multivariata

Impatto netto (totale)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Totale 3 anni
Caso base	-2.360.326	-2.312.836	-1.626.534	-6.299.695
%	-0,80%	-0,76%	-0,52%	-0,69%
Senza costo automonitoraggio	-2.437.426	-2.554.036	-2.156.130	-7.147.591
%	-1,01%	-1,02%	-0,83%	-0,95%
Senza ipoglicemie gravi	-2.360.028	-2.312.426	-1.626.064	-6.298.518
%	-0,80%	-0,76%	-0,52%	-0,69%
Multivariata [§]	-2.437.128	-2.553.626	-2.155.660	-7.146.414
%	-1,01%	-1,02%	-0,83%	-0,95%

[§]Include l'azzeramento dei costi di automonitoraggio e dell'effetto delle ipoglicemie gravi.

riduzione del peso corporeo, mentre le sulfaniluree ne inducono l'aumento e gli inibitori della DPP-4 risultano neutri. Al di là dell'impatto strettamente clinico e di quello economico, un profilo di azione più favorevole rispetto alle ipoglicemie e al peso corporeo può essere molto rilevante per la qualità della vita dei pazienti e per l'aderenza al trattamento. È stato infatti dimostrato che variazioni di peso anche modeste influenzano la qualità della vita (42, 43), la fiducia nel trattamento e la motivazione (3, 44-46). Inoltre, l'ipoglicemia e la paura a essa connessa inducono ansia e peggiorano la qualità della vita, sia nei pazienti che nei loro familiari (7, 47) e la letteratura mostra che i pazienti tendono a preferire i farmaci antidiabetici che non inducono ipoglicemia (3, 48).

La valutazione dell'impatto complessivo dell'ipoglicemia è difficoltosa dal punto di vista metodologico. Gli episodi ipoglicemici, in particolare quelli più gravi, portano alla necessità di chiamare un'ambulanza e al ricovero ospedaliero (48), causano incidenti stradali (49) e possono essere associati a un maggiore rischio di mortalità (50, 51). Anche gli episodi ipoglicemici minori sono associati a una considerevole perdita di capacità produttiva (circa 10 ore per ciascun episodio) e costi considerevoli (52). I dati derivanti dai *trials* clinici indicano che le sulfaniluree inducono ipoglicemie lievi con una frequenza assai maggiore rispetto alle ipoglicemie gravi (53); questi episodi, seppure di scarso impatto sui costi diretti, generano importanti costi indiretti. La valutazione dei costi indiretti, probabilmente rilevanti, va oltre gli scopi della presente analisi. Occorre inoltre tenere conto che, nel modello proposto, si sono calcolati soltanto i costi delle ipoglicemie che hanno determinato ricovero ospedaliero; non si sono invece considerati gli episodi di ipoglicemia che hanno determinato il solo accesso al Pronto Soccorso, senza ricovero, o l'intervento dell'ambulanza senza accesso al Pronto Soccorso. Occorre quindi tenere presente che il reale costo dell'ipoglicemia (e quindi il vantaggio economico dell'introduzione di dapagliflozin, che non induce ipoglicemia) è stato sottostimato.

L'analisi di impatto di budget presentata in questo lavoro ha stimato l'effetto finanziario netto per il SSN italiano dell'introduzione di dapagliflozin in associazione a metformina nella

pratica medica. Come per tutte le analisi basate su modelli, si possono identificare aree di incertezza, rappresentate a nostro avviso dalla scelta di considerare anche i costi dell'automonitoraggio glicemico (utilizzando le quantità massime di presidi autorizzate da ciascuna Regione italiana per ciascuna categoria di farmaci e pesando il valore ottenuto per ciascuna Regione in base alla popolazione residente) e di includere la frequenza, e di conseguenza i costi, delle ipoglicemie gravi. In entrambi i singoli casi, come pure congiuntamente, l'analisi di sensibilità ha mostrato che questi elementi sono di fatto ininfluenti rispetto al vantaggio economico globale apportato da dapagliflozin in add-on a metformina, nella pratica del trattamento del T2DM.

Un'ulteriore limitazione è rappresentata dal fatto che non si è tenuto conto delle potenziali differenze di impatto dei vari trattamenti sulla mortalità. Nell'insieme dei *trials* clinici disponibili, le sulfaniluree si associano a un aumento della mortalità da tutte le cause (54), che non si verifica con le terapie alternative. La sostituzione delle sulfaniluree con altre terapie di maggiore sicurezza potrebbe quindi tradursi in un aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti, il che avrebbe un impatto negativo sul numero totale di pazienti da trattare e quindi sulla spesa complessiva. Di questo aspetto non si è tenuto conto nella presente analisi.

Da quanto sopra riportato si evince che il trattamento con dapagliflozin rappresenta un'alternativa altrettanto efficace e sicura rispetto ai DPP-4-inibitori, agli agonisti del GLP-1 e a pioglitazone nel trattamento dei pazienti diabetici in *failure* alla monoterapia con metformina, tutte scelte queste che risultano già vincenti dal punto di vista clinico rispetto all'impiego delle sulfaniluree, quest'ultime più economiche dal punto di vista dei soli costi farmaceutici, ma implicanti un maggiore rischio ipoglicemico, che comporta a sua volta maggiori oneri economici correlati alla necessità di incrementare la frequenza dell'automonitoraggio, e infine maggiori costi diretti derivanti dalla gestione clinica delle ipoglicemie severe. L'analisi di budget impact ha dimostrato la convenienza economica derivante dall'introduzione di dapagliflozin tra le scelte terapeutiche in associazione alla monoterapia

con metformina per soprappiù inefficacia di quest'ultima, considerando un modello di soli costi diretti nel quale l'impatto di automonitoraggio ed eventi ipoglicemici risulta trascurabile e in cui sono praticamente nulli, quando non addirittura (e forse paradossalmente) leggermente negativi, gli effetti economici delle complicanze. Il vantaggio ottenuto da dapagliflozin in questa analisi di budget impact parte dal presupposto che la sua collocazione in prescrivibilità come alternativa alle altre terapie di secondo livello, lo vede in competizione diretta con i farmaci dell'asse incretinico (rispetto ai quali risulta economicamente più conveniente anche rispetto al solo costo farmacologico) piuttosto che con le sulfaniluree, la cui prescrizione in determinate categorie di pazienti risulta quantomeno stabile. È pertanto atteso un significativo effetto di spiazzamento rispetto alle terapie innovative sopra citate e giustifica il modello di distribuzione di utilizzo sopra riportato.

Infine, i vantaggi correlati alla perdita di peso corporeo (42, 43), impattando significativamente sulla qualità della vita, sono in grado di determinare un beneficio in termini di *quality-adjusted life-years* (QALY), che risulta analogo a quello derivante dal decremento di un punto percentuale di emoglobina glicata (46).

I vantaggi economici emersi dall'analisi di budget impact sopra riportata rappresentano a nostro avviso soltanto un primo assaggio dei benefici economici che questa nuova classe di molecole (dapagliflozin *in primis*) sarà in grado di apportare nel breve come nel lungo termine alla sanità pubblica e alla società.

Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from AstraZeneca.

Conflict of interest: The Authors declare that they have no conflict of interest related to the content of this article.

Bibliografia

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia*. 2012;55:1577-96.
- 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.
- Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with Type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabet Med*. 2009;26:416-24.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes - United States; 1988-1994 and 1999-2002. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:1066-8.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50:1140-7.
- Alvarez GF, Tofe PS, Krishnarajah G, et al. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(Suppl 1):25-32.
- Barnett AH, Cradock S, Fisher M, et al. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1121-9.
- Inkster B, Zammit NN, Frier BM. Drug-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:597-614.
- Mitri J, Hamdy O. Diabetes medications and body weight. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:573-84.
- List JF, Whaley JM. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int Suppl*. 2011;120:S20-7.
- Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):433-42.
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: part 1. *Value Health*. 2011;14:417-28.
- Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A generalized linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. 2012.
- Wells G, Sultan S, Chen L, et al. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General Methods (translated from German). Version 4.0. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 23 September 2011.
- Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:857-64.
- Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17:279-301.
- Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:780-9.
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:194-205.
- Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide 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.
- Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med*. 2010;27:318-26.
- Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21:167-74.
- Nauck M, Del Prato S, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin vs glipizide in patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: 52-week results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetologia*. 2010;53(S1):S107.

24. Nauck MA, Del PS, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active controlled non-inferiority trial. *Diabetes Care*. 2011;34:2015-22.
25. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12:233-40.
26. Salvadeo SA, Maffioli P, Ferrari I, et al. Comparison between exenatide and glimepiride on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients with metformin therapy. *Diabetologia*. 2010;53(S1):S339.
27. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: part 1. *Value Health*. 2011;14:417-28.
28. Berger ML, Bingetors K, Hedblom EC, et al (eds). Health care, cost, quality and outcomes: ISPOR book of terms. Princeton US: ISPOR, 2003.
29. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(6):609-21.
30. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14.
31. Goettsch WG, Enzing J. Review: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):1-2.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Technology appraisal guidance 288 (guidance.nice.org.uk/ta288) Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Issued: June 2013.
33. Abad Paniagua EJ, Casado Escribano P, Fernández Rodríguez JM, et al. [Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin compared to DPP4 inhibitors and other oral antidiabetic drugs in the treatment of type-2 diabetes mellitus in Spain.]. *Aten Primaria*. 2014 Dec 30.
34. Archero E. La posizione di Diabete Italia sulla distribuzione dei presidi. Disponibile al sito: <http://www.cittadinanzattiva-er.it/sites/default/files/articoli/71/files/INTERVENTO%20BOTTAZZO.pdf>.
35. Tariffe per le prestazioni di assistenza ospedaliera 2013.
36. Fattore G, Torbica A, Susi A, et al. The social and economic burden of stroke survivors in Italy: a prospective, incidence-based, multi-centre cost of illness study. *BMC Neurol*. 2012;12:137.
37. ASSR-Agenzia Sanitaria e Sociale Emilia Romagna: Dossier n. 179/2009 - Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia Romagna. Analisi empirica attraverso dati amministrativi 2005-2007. Disponibile a: <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss179>.access 01/03/15>.
38. Franciosi M, De Berardis G, Pellegrini F, et al. Costs related to hospitalization for hypoglycemic episodes in Italy. *Diabetes*. 2013;62(s1):A322.
39. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
40. Centre for Clinical Practice at NICE. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Short clinical guideline 87, 2009.
41. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med*. 2011;5:e35-48.
42. Wee CC, Hamel MB, Davis RB, Phillips RS. Assessing the value of weight loss among primary care patients. *J Gen Intern Med*. 2004;19:1206-11.
43. Grandy S, Fox KM, Bazata DD. Association of self-reported weight change and quality of life, and exercise and weight management behaviors among adults with type 2 diabetes mellitus: The SHIELD Study. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:892564.
44. Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2009;121:94-107.
45. Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:204-10.
46. McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the interrelationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:431-6.
47. Bogelund M, Vilsboll T, Faber J, et al. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark – a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:2175-83.
48. Greco D, Angileri G. Drug-induced severe hypoglycaemia in Type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17:23-6.
49. Hitchen L. Doctors are failing to tell diabetic people about UK driving rules. *BMJ*. 2006;332:812.
50. Bloomgarden ZT. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care*. 2008;31:1913-9.
51. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, et al. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care*. 2009;32:1153-7.
52. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011;14:665-71.
53. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, et al. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(9):833-40.
54. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):938-53.