

# Analisi di impatto sul budget di empagliflozin nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata

Sergio Iannazzo<sup>1</sup>, Aldo Pietro Maggioni<sup>2</sup>, Edoardo Mannucci<sup>3</sup>

<sup>1</sup> SIHS Health Economics Consulting, Torino - Italy

<sup>2</sup> Centro Studi ANMCO, Firenze - Italy

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Università degli Studi di Firenze, Firenze - Italy

## Budget impact analysis of empagliflozin in T2D patients with a previous cardiovascular disease

**Introduction:** The EMPA-REG OUTCOME study demonstrated that empagliflozin is effective in reducing cardiovascular morbidity and mortality in T2D patients with high risk linked to a previous cardiovascular condition. The objective of this study is the budget impact analysis of the use of empagliflozin in this population in Italy.

**Methods:** The analysis was conducted from the cost perspective of the Italian NHS with a 3-year time horizon. The target population, defined as T2D patients with a known cardiovascular disease, was estimated based on epidemiologic and market data. An uptake of empagliflozin growing from 10% to 30% was considered to add up or substitute combinations of metformin, insulin, glitazones and DPP-4. The uptake of 80-100% was considered to substitute sulfonylureas and repaglinide. Costs, including drugs, glycaemia monitoring, management of severe hypoglycaemia events, and cardiovascular and renal events, were estimated based on published literature and current tariffs.

**Results:** The target population was estimated in 243,693 in the first year. The incremental cost for drugs (17.6 million Euro) is entirely offset by the savings in glycaemia monitoring (8.1 million Euro), cardiovascular and renal events (8.8 million Euro) and severe hypoglycaemic events (3.1 million Euro), with a net saving of 2.3 million Euro, approximately corresponding to -0.7% of the total expenditure. The cumulative budget impact in the 3 years was 4.9 million Euro (-0.5%).

**Conclusions:** The progressive adoption of empagliflozin to treat T2D patients with known cardiovascular disease in Italy, would provide significant clinical benefit without entailing additional expense for the Italian NHS.

**Keywords:** Budget impact, Cardiovascular risk, Type 2 diabetes

## Introduzione e obiettivo

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2014 nel mondo l'8,5% degli adulti di età maggiore di 18 anni era affetto da diabete, e nel 2012 globalmente 1,5 milioni di persone sono morte a causa della malattia (1). In Italia nel 2014 l'Osservatorio ARNO per il Diabete ha identificato 550.000 persone con diabete, corrispondenti a una prevalenza del 6,2% (2).

Il diabete di tipo 2 (DT2) è la forma più comune di diabete (con una prevalenza di circa il 90% dei casi), caratterizzata da insulino-resistenza o insulino-deficienza relativa. L'aumentato

livello di glucosio nel sangue nel DT2 porta nel tempo a gravi danni a cuore, vasi sanguigni, occhi, rene e nervi. Le cause del DT2 sono principalmente l'obesità e l'inattività fisica, e si prevede che nel 2030 la malattia diverrà la settima causa di morte nel mondo (3). Il DT2 viene trattato con dieta, attività fisica, farmaci antidiabetici e somministrazione di insulina, in funzione della progressione della malattia.

Empagliflozin è un inibitore specifico e reversibile del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) che ha bassa affinità ma alta capacità di trasportare glucosio. Esso è altamente espresso nel tubulo prossimale renale ed è responsabile del 90% del riassorbimento di glucosio che avviene nel segmento contorto del tubulo prossimale del rene (il restante 10% è riassorbito dagli SGLT1 nel segmento rettilineo del tubulo prossimale). Questo meccanismo di riassorbimento del glucosio è alterato nel paziente con DT2. Il co-trasportatore SGLT2, infatti, è sovra-espresso a livello renale nei pazienti con DT2 rispetto ai soggetti senza diabete, e anche la sua attività di riassorbimento del glucosio è aumentata. Questo determina nei pazienti con DT2 e iperglicemia un aumento della quantità di glucosio che

Accepted: April 20, 2017

Published online: June 1, 2017

### Corresponding author:

Sergio Iannazzo  
SIHS Health Economics Consulting  
Via Sebastiano Caboto 45  
10129 Torino, Italy  
sergio.iannazzo@icloud.com



viene riassorbita dal filtrato glomerulare e che interferisce negativamente con il raggiungimento del controllo metabolico. Empagliflozin inibisce il SGLT2 provocando perdita di glucosio con le urine (glicosuria) e di conseguenza riducendo la glicemia nel DT2 (4). Il suo meccanismo d'azione è indipendente dalla funzione della cellula  $\beta$  pancreatica e dall'insulina, e ciò contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia.

Empagliflozin è attualmente autorizzato e rimborsato per l'uso nei pazienti diabetici, tuttavia nuove evidenze cliniche sono recentemente emerse a dimostrare un profilo di efficacia specifico nella riduzione degli eventi cardiovascolari (CV) nel paziente ad alto rischio per malattia CV accertata. È infatti noto che il DT2 è uno dei maggiori fattori di rischio per le malattie CV e che la presenza sia del DT2 che di malattie CV nei pazienti aumenta il rischio di morbilità e mortalità CV.

Il *trial* clinico EMPA-REG OUTCOME ha indagato l'impatto di empagliflozin sugli esiti CV rispetto a placebo, in un totale di 7020 pazienti con DT2 ed eventi CV accertati (5). Lo studio, che fa parte dell'insieme dei *trial* clinici che hanno studiato estensivamente il profilo di sicurezza di empagliflozin (EMPA-REG), ha dimostrato che empagliflozin, in aggiunta allo standard terapeutico, è superiore rispetto al placebo in termini di riduzione del 14% dell'*endpoint* primario CV composito (MACE a 3 punti), determinando inoltre una riduzione della mortalità CV del 38%, riduzione della mortalità per tutte le cause del 32%, riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35% e riduzione della progressione del danno renale del 39%. Pur essendo empagliflozin già disponibile in Italia per il trattamento dei pazienti con DT2, i risultati del nuovo *trial* clinico lo rendono un'opzione particolarmente vantaggiosa dal punto di vista clinico per i soggetti diabetici con complicanze CV. Si noti che l'aggiornamento a seguito delle nuove evidenze cliniche della scheda tecnica, approvata lo scorso 19 gennaio 2017 dalla Commissione Europea, non comporta un'estensione dell'indicazione con ampliamento della popolazione eleggibile, in quanto i pazienti con diabete di tipo 2 e malattia CV accertata sono inclusi nella popolazione prevista dall'indicazione originaria di empagliflozin. La ragione del presente studio nasce dall'aspettativa che empagliflozin possa essere un'opzione particolarmente utile per la prevenzione CV secondaria e dal fatto che le implicazioni economiche dell'adozione di empagliflozin in questi pazienti non sono al momento ancora note. Obiettivo del presente studio è stata dunque l'analisi d'impatto economico del trattamento di pazienti con DT2 e malattia CV accertata, attualmente in terapia con antidiabetici orali – in monoterapia o in associazione con metformina e/o insulina – potenzialmente eleggibili al trattamento con empagliflozin secondo il piano terapeutico attuale.

## Materiali e metodi

L'analisi di budget impact è stata eseguita tramite un modello analitico sviluppato in MS Excel. È stata considerata la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano con un orizzonte temporale di 3 anni.

### Disegno dell'analisi

Sono stati stimati i costi generati dai pazienti con DT2 e malattia CV accertata potenzialmente eleggibili al tratta-

mento con empagliflozin (popolazione target), mettendo a confronto una situazione di trattamento precedente all'introduzione di empagliflozin (situazione senza empagliflozin) con una situazione in cui una quota dei soggetti passa al trattamento con lo stesso (situazione con empagliflozin). Questo disegno di analisi costituisce chiaramente una semplificazione, in quanto è probabile che una quota di soggetti diabetici con malattia CV accertata sia già oggi in trattamento con il farmaco. Nella nostra analisi abbiamo considerato che l'inclusione di questa quota di consumo preesistente non avrebbe influenzato la stima di impatto sul budget, in quanto invariante tra le due situazioni messe a confronto. Di conseguenza, la quota di utilizzo di empagliflozin già oggi esistente nella popolazione in studio è stata trascurata. L'analisi è stata condotta nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (6).

La popolazione target è stata individuata nei pazienti italiani con DT2 e malattia CV accertata ed eleggibili al trattamento con empagliflozin (Tab. 1). La malattia CV accertata è stata definita, secondo i criteri adottati nello studio EMPA-REG OUTCOME (5), come:

- 1) Cardiopatia ischemica cronica, caratterizzata dalla presenza di almeno uno dei seguenti:
  - a) pregressa sindrome coronarica acuta (infarto del miocardio di tipo STEMI, NSTEMI oppure Angina Instabile), oppure
  - b) pregressa rivascolarizzazione coronarica chirurgica o percutanea, oppure
  - c) terosclerosi coronarica giudicata non rivascolarizzabile;
- 2) Pregresso ictus ischemico o emorragico;
- 3) Arteriopatia obliterante degli arti inferiori.

La stima della numerosità della popolazione è stata condotta sulla base di dati epidemiologici italiani, come descritto di seguito. Secondo le previsioni dell'Istituto Nazionale di Statistica Italiano (ISTAT), la popolazione residente italiana aumenterà da circa 61,8 milioni nel 2016 a circa 62,2 milioni nel 2018 (7). Per ottenere il numero dei pazienti con DT2, si è applicata alla popolazione residente la prevalenza del 5,2% di diabete farmaco-trattato, così come stimata nel rapporto 2015 dall'Osservatorio ARNO Diabete (2), e la percentuale dell'89,6% dei casi di DT2 sulla totalità dei diabetici (8).

Empagliflozin è attualmente prescrivibile da medici specialisti (internista, endocrinologo, geriatra); per individuare la quota di soggetti potenzialmente eleggibili al trattamento con SGLT2i si è considerato che il 64,3% dei pazienti con DT2 fosse in trattamento presso uno specialista (8). In base all'attuale piano terapeutico, empagliflozin non è raccomandato nei pazienti con DT2 di età superiore ai 75 anni. Tali pazienti possono presentare un rischio aumentato di deplezione volumica (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP). Inoltre, nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni non è raccomandato iniziare la terapia con empagliflozin in quanto l'esperienza terapeutica è limitata (RCP). Empagliflozin, inoltre, è raccomandato in pazienti con funzionalità renale non alterata (eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 84,1% dei casi (8)). Infine, è stata applicata la prevalenza di 19,3% relativa

**TABELLA I** - Stima della popolazione target nello scenario base

	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Fonte
Popolazione italiana	61.838.227	62.023.422	62.194.033	(7)
Prevalenza del diabete farmaco-trattato	5,2%	5,2%	5,2%	(2)
Pazienti con diabete	3.215.588	3.225.218	3.234.090	
Percentuale con DT2	89,6%	89,6%	89,6%	(8)
Pazienti con DT2	2.879.592	2.888.216	2.896.161	
Pazienti DT2 trattati da uno specialista	64,3%	64,3%	64,3%	(8)
Pazienti con DT2 trattati	1,850,877	1,856,420	1,861,527	
Pazienti DT2 con malattia CV stabilita	19,3%	19,3%	19,3%	(9)
Pazienti DT2 con età <75 anni	81,1%	81,1%	81,1%	(8)
Pazienti DT2 con eGFR ≥60	84,1%	84,1%	84,1%	(8)
Pazienti DT2 con malattia CV accertata eleggibili al trattamento con EMPA	243,693	244,422	245,095	

CV = cardiovascolare; DT2 = diabete di tipo 2; eGFR = tasso di filtrazione glomerulare stimato; EMPA = empagliflozin.

ai pazienti con DT2 con malattia CV accertata, derivata dallo studio DAI (9).

Il "mix" dei trattamenti che definisce la situazione senza empagliflozin (Tab. II) è stato valutato con l'ausilio del servizio QuintilesIMS Patient Analyzer, basato sulla raccolta di schede pazienti anonime (non è richiesta la consultazione di cartelle cliniche) derivanti dalla collaborazione trimestrale di un panel di 140 diabetologi (dati proiettati all'universo di riferimento, aggiornati a MAT marzo 2016) (8). Al fine di semplificare il modello, sono state trascurate le combinazioni di trattamenti con una percentuale d'uso inferiore allo 0,5% e le percentuali sono state ricalcolate proporzionalmente.

Nei 3 anni di analisi è stato assunto (secondo la stima degli autori) un tasso di penetrazione crescente di empagliflozin dal 10% al 20% e 30% nei confronti di metformina in monoterapia, insulina con o senza metformina e combinazioni di glitazoni, e DPP-4 (inibitori dell'enzima DPP-4). Per quanto riguarda i GLP-1 (agonisti recettoriali del GLP-1) è stato assunto un tasso di penetrazione leggermente ridotto (5%, 10% e 15%) in quanto anche liraglutide, tramite lo studio LEADER, ha dimostrato di avere dei benefici clinici nei pazienti con pregressi eventi CV (10). Rispetto alle combinazioni di sulfaniluree e repaglinide, si è considerato un tasso di penetrazione di empagliflozin più alto, a partire da 80% al primo anno per arrivare a 100% al terzo anno, sulla base delle più recenti raccomandazioni cliniche delle Società Scientifiche Diabetologiche italiane, che indicano che nei pazienti con pregressi eventi CV maggiori non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT2 dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B) e nell'insufficienza cardiaca anche le sulfaniluree e le glinidi dovrebbero essere usate con molta cautela (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B) (11). In tutte le combinazioni di farmaci considerate nello studio si è assunto che l'adozione di empagliflozin avvenga per sostituzione di un antidiabetico orale, con l'eccezione dei pazienti in trattamento con metformina, insulina e insulina associata a metformina. Per questi casi si è ipotizzata un'aggiunta di empagliflozin in

**TABELLA II** - Stima del "mix" di trattamenti nella situazione senza empagliflozin, nei pazienti con DT2 e malattia CV accertata

Trattamento	Percentuali di trattamento
MET	16,4%
MET + INS	8,6%
INS	22,8%
SU	2,1%
SU + MET	9,9%
SU + TZD + MET	0,6%
SU + DPP-4	0,8%
SU + DPP-4 + MET	1,1%
SU + (DPP-4-MET)	2,0%
SU + GLP-1 + MET	0,5%
SU + INS	1,1%
SU + MET + INS	2,9%
TZD + MET	0,9%
Repaglinide	1,4%
Repaglinide + MET	0,9%
Repaglinide + DPP-4	0,6%
Repaglinide + INS	1,2%
Repaglinide + MET + INS	0,5%
DPP-4	1,3%
DPP-4 + MET	3,7%
DPP-4 + MET + INS	0,9%
GLP-1	2,3%
GLP-1 + MET	4,7%
GLP-1 + INS	0,5%
GLP-1 + MET + INS	0,8%
(DPP-4-MET)	9,8%
(DPP-4-MET) + INS	1,6%
<b>Totale</b>	<b>100,0%</b>

MET = metformina; INS = insulina; SU = sulfaniluree; TZD = glitazoni; DPP-4 = inibitori della dipeptidil-peptidasi 4; GLP-1 = agonisti del peptide-1 glucagone-simile; (DPP-4-MET) indica la combinazione fissa di DPP-4 e metformina.

**TABELLA III** - Stima dei tassi di penetrazione di empagliflozin nei 3 anni dell'analisi

	Anno 1	Anno 2	Anno 3
MET ± INS (*)	10,0%	20,0%	30,0%
INS mono (*)	10,0%	20,0%	30,0%
SU ± altri OAD ± MET ± INS	80,0%	90,0%	100,0%
TZD ± MET	10,0%	20,0%	30,0%
Repaglinide ± altri OAD ± MET ± INS	80,0%	90,0%	100,0%
DPP4 ± altri OAD ± MET ± INS	10,0%	20,0%	30,0%
GLP-1 ± MET ± INS	5,0%	10,0%	15,0%

(\*) empagliflozin è considerato in aggiunta al trattamento attuale. MET = metformina; INS = insulina; SU = sulfaniluree; TZD = glitazoni; DPP-4 = inibitori della dipeptidil-peptidasi-4; GLP-1 = agonisti del peptide-1 glucagone-simile; OAD = antidiabetici orali.

*add-on* alla combinazione corrente in linea con quanto avvenuto nello studio EMPA-REG OUTCOME e con la pratica clinica attuale (ossia il trattamento con empagliflozin + metformina, empagliflozin + insulina ed empagliflozin + insulina + metformina, rispettivamente). Per gli altri trattamenti non è stata considerata l'aggiunta di empagliflozin in *add-on* poiché non prevista dagli attuali criteri di rimborsabilità (Tab. III).

#### Dati dell'analisi

I costi diretti sanitari considerati nell'analisi sono quelli relativi ad acquisizione dei farmaci, automonitoraggio della glicemia, gestione degli eventi ipoglicemici severi e degli eventi CV e renali.

I costi per l'acquisizione dei farmaci (Tab. IV) sono stati stimati considerando la dose giornaliera raccomandata, derivata dall'RCP, e il prezzo *ex-factory* (12) o dalla lista di trasparenza per i prodotti equivalenti (13). Nel caso di trattamenti presenti sul mercato con varie confezioni, il prezzo unitario è stato calcolato pesando il costo dei singoli prodotti per le quote relative di mercato (14). Per valorizzare il costo/die dei trattamenti insulinici in monoterapia o in associazione con antidiabetici orali, è stato assunto un fabbisogno medio pari a 20 UI/die in caso di insulina basale e a 50 UI/die in caso di regimi *basal-bolus*. L'utilizzo di insulina basale è stato stimato del 100% in caso di associazione con sulfaniluree, GLP-1 e DPP-4, del 75% se associata a repaglinide e del 38% se associata a metformina (8). Nel caso di insulina associata a empagliflozin, per quei pazienti che passano a questa combinazione dalla monoterapia insulinica si è stimato che per circa il 22% fossero in insulina basale (8). In tutti gli altri casi che prevedono lo *switch* o l'aggiunta di empagliflozin a un regime con insulina, si è conservativamente assunto che la percentuale di insulina basale e il fabbisogno giornaliero della stessa rimangono invariati.

La frequenza annuale del monitoraggio della glicemia è stata calcolata a partire dalle attuali raccomandazioni cliniche (15). La frequenza di monitoraggio raccomandata varia in base al trattamento antidiabetico, a partire da 125 misurazioni/mese per pazienti in terapia insulinica *basal-bolus*, 40

**TABELLA IV** - Costo medio giornaliero dei farmaci

Antidiabetici orali	Costo giornaliero (Euro)
EMPA e (EMPA-MET)	1,28
SU	0,15
TZD	0,67
Repaglinide	0,35
DPP-4	1,34
GLP-1	2,70
MET	0,09
(DPP-4-MET)	1,34
Regimi insulinici	Costo giornaliero dell'insulina (Euro)
INS mono	1,687
MET + INS	1,296
Associazioni con SU, DPP-4 e GLP-1	0,667
Repaglinide + INS	0,922
Repaglinide + MET + INS	1,241
EMPA + INS (passaggio da INS mono)	1,457

EMPA = empagliflozin; MET = metformina; INS = insulina; SU = sulfaniluree; TZD = glitazoni; DPP-4 = inibitori della dipeptidil-peptidasi 4; GLP-1 = agonisti del peptide-1 glucagone-simile; (EMPA-MET) e (DPP4-MET) indicano la combinazione fissa di empagliflozin o DPP-4 con metformina.

misurazioni/mese con insulina basale e 25-50 misurazioni/mese con sulfaniluree o glinidi. In quest'ultimo caso è stato considerato l'estremo inferiore della raccomandazione (ossia 25 misurazioni/mese) alla luce della bassa *compliance* dei pazienti riscontrata nell'attuale pratica clinica. In tutti gli altri casi, dati da combinazioni di trattamenti che non includono sulfaniluree o insulina, si è assunto che non si eseguisse alcun controllo della glicemia. Il costo unitario per l'automisurazione della glicemia è stato considerato pari a €0,622, di cui €0,519 per la lancetta pungidito ed €0,103 per la striscia reattiva, sulla base dei risultati di un'analisi di questi costi a livello regionale (16).

L'incidenza annuale degli eventi ipoglicemici severi (definiti come eventi che richiedono assistenza da parte di terzi) in funzione dei trattamenti nei pazienti con DT2 è stata derivata dalla letteratura (Tab. V). L'incidenza annuale degli eventi ipoglicemici severi nel trattamento con sulfaniluree in monoterapia o in combinazione con insulina e/o metformina è stata derivata da un recente studio osservazionale, che ha studiato questi eventi in una coorte di 29.485 pazienti con DT2 trattati con sulfaniluree, del database tedesco/austriaco DPV-Wiss (anni 1995-2013) (17). È stato dimostrato che il profilo di rischio ipoglicemico legato al trattamento con glinidi è sostanzialmente sovrapponibile a quello legato alle sulfaniluree (18). Per questa ragione, per il trattamento con repaglinide in monoterapia o in combinazione con insulina e/o metformina, sono stati assunti gli stessi valori considerati per il trattamento con sulfaniluree. Per il trattamento con insulina in monoterapia o insulina combinata con gli altri antidiabetici orali è stata stimata un'incidenza annuale di eventi

**TABELLA V** - Incidenza annuale di eventi ipoglicemici severi associati ai trattamenti antidiabetici

Trattamento	Incidenza (eventi/paziente/anno)	Fonte
SU mono	3,81%	(17)
SU + MET	3,10%	(17)
SU + INS	6,67%	(17)
SU + MET + INS	4,86%	(17)
Repaglinide mono	3,81%	Assunto pari a SU, basato su (18)
Repaglinide + MET	3,10%	Assunto pari a SU, basato su (18)
Repaglinide + INS	6,67%	Assunto pari a SU, basato su (18)
Repaglinide + MET + INS	4,86%	Assunto pari a SU, basato su (18)
Altri antidiabetici non associati a SU, repaglinide o INS	0,00%	Assunzione, basata su (18, 19, 20)
INS basale	2,44%	Derivato da (17, 18)
INS <i>basal-bolus</i>	5,04%	Derivato da (17, 18)

MET = metformina; INS = insulina; SU = sulfaniluree.

**TABELLA VI** - Incidenza e costi degli eventi cardiovascolari e renali

	Incidenza con EMPA (eventi/ paziente/anno)	Incidenza con altri trattamenti (eventi/ paziente/anno)	Fonte	Costo unitario (Euro)	Fonte
Infarto del miocardio	1,68%	1,93%	(5)	3.908,93	DRG 121, DRG 122, DRG 123 (23, 24)
Ictus	1,23%	1,05%	(5)	6.073,00	DRG 559 (23)
Insufficienza cardiaca	0,94%	1,45%	(5)	3.052,00	DRG 127 (23)
Attacco ischemico transitorio	0,29%	0,35%	(5)	2.543,00	DRG 524 (23)
Rivascolarizzazione coronarica	2,51%	2,91%	(5)	8.080,55	DRG 547, DRG 549, DGR 553, DRG 555, DRG 557 (23, 24)
Progressione a macroalbuminuria	4,18%	6,49%	(22)	1.356,72	DRG 325, DRG 326 (23, 24)
Raddoppio del livello della creatinina sierica con eGFR di 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,55%	0,97%	(22)	1.381,00	DRG 317 (23)
Inizio della terapia di sostituzione renale	0,10%	0,21%	(22)	41.027,00	(25)

eGFR = tasso di filtrazione glomerulare stimato; EMPA = empagliflozin.

ipoglicemici severi pari a 2,44% nel caso di insulina basale e a 5,04% per l'insulina *basal-bolus* (17, 18). Per i trattamenti con gli altri antidiabetici orali senza associazione a insulina, sulfaniluree o repaglinide, è stata assunta un'incidenza annuale di eventi ipoglicemici severi pari a zero (18-20). Il costo unitario per la gestione di un evento ipoglicemico severo è stato considerato pari a €1.911,18 sulla base di uno studio osservazionale italiano in cui sono stati analizzati 3516 eventi di

ipoglicemia grave, di cui il 33,1% aveva richiesto ospedalizzazione (21). Si è inoltre considerata, come analisi esplorativa, l'ipotesi in cui tutti gli eventi di ipoglicemia severa potessero comportare un ricovero ospedaliero. In questo caso il costo di ogni evento è stato considerato pari a €5.317 (21).

L'incidenza annuale degli eventi CV e renali (Tab. VI) è stata derivata dallo studio EMPA-REG OUTCOME (5, 22). Detti eventi sono stati valorizzati con costi di ricovero ospedaliero

**TABELLA VII** - Popolazione (numero di pazienti) trattati con le varie combinazioni di antidiabetici nella situazione senza e con empagliflozin

	Situazione senza EMPA			Situazione con EMPA		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
EMPA mono	-	-	-	20.118	28.156	36.233
EMPA combo	-	-	-	46.972	62.568	78.237
MET ± INS	60.868	61.050	61.218	54.781	48.840	42.853
INS mono	55.554	55.721	55.874	49.999	44.577	39.112
SU ± altri OAD ± MET ± INS	51.310	51.464	51.605	10.262	5.146	-
TZD ± MET	2.268	2.275	2.281	2.041	1.820	1.597
Repaglinide ± altri OAD ± MET ± INS	11.158	11.191	11.222	2.232	1.119	-
DPP4 ± altri OAD ± MET ± INS	42.405	42.532	42.649	38.164	34.026	29.854
GLP-1 ± MET ± INS	20.129	20.190	20.245	19.123	18.171	17.208
<b>Totale</b>	<b>243.693</b>	<b>244.422</b>	<b>245.095</b>	<b>243.693</b>	<b>244.422</b>	<b>245.095</b>

EMPA = empagliflozin; MET = metformina; INS = insulina; SU = sulfaniluree; TZD = glitazoni; DPP-4 = inibitori della dipeptidil-peptidasi 4; GLP-1 = agonisti del peptide-1 glucagone-simile.

stimati a partire dalle tariffe nazionali italiane di prestazione di assistenza ospedaliera per acuti. Quando più codici DRG potevano essere considerati per lo stesso evento, è stata considerata la media dei relativi costi pesata per le frequenze relative di ricovero, secondo il database delle schede di dimissione ospedaliera nazionale (23, 24). L'insufficienza renale acuta è stata valorizzata al costo di €41.027, corrispondente al costo della dialisi renale per paziente per anno (25).

### Analisi di sensibilità e scenari

L'analisi di sensibilità univariata è stata condotta per stimare l'impatto dell'incertezza dei parametri sui risultati prodotti dal modello. In quest'analisi tutti i dati di input del modello sono stati fatti variare in un intervallo d'incertezza e l'effetto sul risultato di budget impact è stato analizzato mediante una rappresentazione grafica a tornado. Questo diagramma permette di stabilire un ranking tra i parametri, evidenziando quelli che influenzano maggiormente il risultato. L'intervallo di variazione per ciascun parametro è stato determinato sulla base dell'errore standard o dell'IC95%, laddove questi valori erano riportati nelle fonti originali. Per parametri derivati o per cui le informazioni sull'incertezza dei valori puntuali non erano disponibili nella letteratura, è stato considerato un intervallo di variabilità pari a  $\pm 10\%$  del valore centrale, nell'assunzione che questo possa rappresentare un range ragionevolmente ampio. Maggiori dettagli sugli intervalli di variazione applicati su ciascuno dei parametri del modello sono disponibili. Maggiori dettagli sugli intervalli di variazione applicati su ciascuno dei parametri del modello sono disponibili nelle Tabelle Supplementari S1 e S2 (Tabella Suppl. S1 – Range dei parametri considerati nell'analisi di sensibilità; Tabella Suppl. S2 – Confronto tra il "mix" di trattamenti antidiabetici emerso durante la *trial* EMPA-REG OUTCOME e la popolazione diabetica italiana con patologia cardiovascolare accertata. Disponibili online su [www.grtha.com](http://www.grtha.com)).

### Risultati

Il numero dei pazienti con DT2 e malattia CV accertata in Italia è stato stimato essere di 243.693 nel primo anno, 244.422 nel secondo anno e 245.095 nel terzo anno (Tab. VII). La ripartizione di questi pazienti nella situazione con e senza empagliflozin è presentata nella Tabella VIII. Complessivamente i risultati dell'analisi di impatto sul budget evidenziano che la progressiva sostituzione degli antidiabetici orali con empagliflozin può comportare una riduzione dei costi a carico del SSN. L'impatto sul budget è infatti pari a  $-0,7\%$  al primo anno,  $-0,5\%$  al secondo anno e  $-0,3\%$  al terzo anno (Tab. IX). Sostanzialmente il maggior costo farmaceutico viene più che compensato dal risparmio di costi per l'automisurazione della glicemia, per la gestione degli eventi ipoglicemici severi e degli eventi di natura CV e renale (Fig. 1).

I costi per la gestione degli eventi CV e renali e per l'acquisizione dei farmaci hanno il peso maggiore in entrambe le situazioni (senza e con empagliflozin), seguiti dal costo per l'automonitoraggio. Al primo anno, nella situazione in cui i pazienti sono trattati con empagliflozin, il costo per l'acquisizione dei farmaci è complessivamente maggiore rispetto alla situazione in cui i pazienti sono trattati senza empagliflozin (124,4 milioni di Euro vs 106,8 milioni di Euro con un incremento di circa 17,6 milioni di Euro). Tuttavia, nella situazione in cui i pazienti sono trattati con empagliflozin, i costi per l'automonitoraggio (75,1 milioni di Euro), per gli eventi CV e renali (141,1 milioni di Euro) e per gli eventi ipoglicemici (8,8 milioni di Euro) sono risultati minori rispetto a quelli della situazione in cui i pazienti sono trattati con gli altri antidiabetici, con una differenza pari a  $-8,1$ ,  $-8,8$  e  $-3,1$  milioni di Euro, rispettivamente). Complessivamente il bilancio al primo anno è risultato in un risparmio di 2,3 milioni di Euro. L'impatto cumulativo di empagliflozin sul budget risulta in un risparmio complessivo di circa 4,9 milioni di Euro, corrispondente a circa lo  $0,5\%$ , nei 3 anni di analisi.

**TABELLA VIII** - Numero degli eventi cardiovascolari e renali simulati nei 3 anni dell'analisi

<b>Situazione senza EMPA</b>	<b>Anno 1</b>	<b>Anno 2</b>	<b>Anno 3</b>	<b>Cumulativo 3 anni</b>
Infarto del miocardio	4.703	4.717	4.730	14.151
Ictus	2.559	2.566	2.573	7.699
Insufficienza cardiaca	3.534	3.544	3.554	10.632
Attacco ischemico transitorio	853	855	858	2.566
Rivascolarizzazione coronarica	7.091	7.113	7.132	21.336
Progressione a macroalbuminuria	15.816	15.863	15.907	47.585
Raddoppio del livello della creatinina sierica con eGFR di 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2.364	2.371	2.377	7.112
Inizio della terapia di sostituzione renale	512	513	515	1.540
<b>Eventi totali</b>	<b>37.431</b>	<b>37.543</b>	<b>37.647</b>	<b>112.621</b>
<b>Situazione con EMPA</b>	<b>Anno 1</b>	<b>Anno 2</b>	<b>Anno 3</b>	<b>Cumulativo 3 anni</b>
Infarto del miocardio	4.536	4.491	4.444	13.470
Ictus	2.680	2.730	2.780	8.189
Insufficienza cardiaca	3.191	3.081	2.970	9.243
Attacco ischemico transitorio	813	801	789	2.403
Rivascolarizzazione coronarica	6.823	6.750	6.674	20.247
Progressione a macroalbuminuria	14.266	13.767	13.262	41.296
Raddoppio del livello della creatinina sierica con eGFR di 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2.082	1.990	1.897	5.969
Inizio della terapia di sostituzione renale	438	413	389	1.240
<b>Eventi totali</b>	<b>34.828</b>	<b>34.023</b>	<b>33.205</b>	<b>102.056</b>
<b>Differenza (con EMPA – senza EMPA)</b>	<b>Anno 1</b>	<b>Anno 2</b>	<b>Anno 3</b>	<b>Cumulativo 3 anni</b>
Infarto del miocardio	-168	-227	-286	-681
Ictus	121	163	206	490
Insufficienza cardiaca	-342	-463	-584	-1.389
Attacco ischemico transitorio	-40	-54	-69	-163
Rivascolarizzazione coronarica	-268	-363	-458	-1.089
Progressione a macroalbuminuria	-1.550	-2.096	-2.644	-6.290
Raddoppio del livello della creatinina sierica con eGFR di 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-282	-381	-481	-1.144
Inizio della terapia di sostituzione renale	-74	-100	-126	-300
<b>Eventi totali</b>	<b>-2.603</b>	<b>-3.520</b>	<b>-4.441</b>	<b>-10.565</b>

eGFR = tasso di filtrazione glomerulare stimato; EMPA = empagliflozin.



TABELLA IX - Risultati dell'analisi di impatto sul budget

Situazione senza EMPA (Euro)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Cumulativo 3 anni
Farmaci	106.770.577	107.090.337	107.384.916	321.245.829
Automonitoraggio glicemia	83.166.416	83.415.485	83.644.940	250.226.841
Eventi ipoglicemici severi	11.919.786	11.955.483	11.988.370	35.863.639
Eventi CV e renali	149.897.864	150.346.783	150.760.350	451.004.997
<b>Costi totali</b>	<b>351.754.643</b>	<b>352.808.088</b>	<b>353.778.576</b>	<b>1.058.341.307</b>
Situazione con EMPA (Euro)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Cumulativo 3 anni
Farmaci	124.399.745	130.628.155	136.859.443	391.887.343
Automonitoraggio glicemia	75.110.003	73.631.997	72.126.909	220.868.909
Eventi ipoglicemici severi	8.816.785	8.400.019	7.978.736	25.195.541
Eventi CV e renali	141.140.939	138.505.091	135.819.130	415.465.160
<b>Costi totali</b>	<b>349.467.471</b>	<b>351.165.263</b>	<b>352.784.219</b>	<b>1.053.416.953</b>
Budget Impact (Euro)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Cumulativo 3 anni
Farmaci	17.629.168	23.537.819	29.474.528	70.641.514
Automonitoraggio glicemia	-8.056.413	-9.783.488	-11.518.031	-29.357.931
Eventi ipoglicemici severi	-3.103.001	-3.555.464	-4.009.634	-10.668.099
Eventi CV e renali	-8.756.926	-11.841.692	-14.941.220	-35.539.837
<b>Costi totali</b>	<b>-2.287.172</b>	<b>-1.642.825</b>	<b>-994.357</b>	<b>-4.924.354</b>
<b>Impatto sul budget</b>	<b>-0,7%</b>	<b>-0,5%</b>	<b>-0,3%</b>	<b>-0,5%</b>

CV = cardiovascolare; EMPA = empagliflozin.

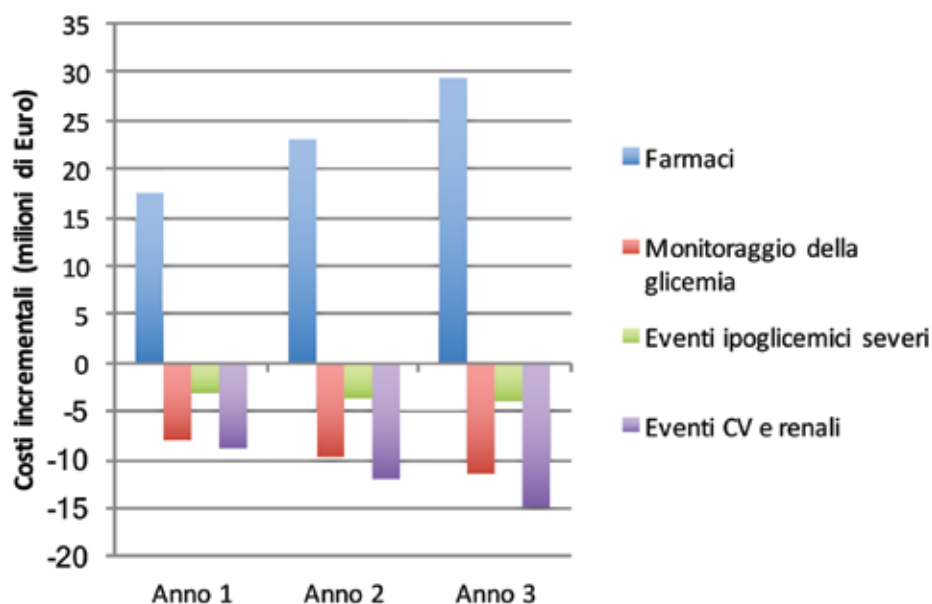
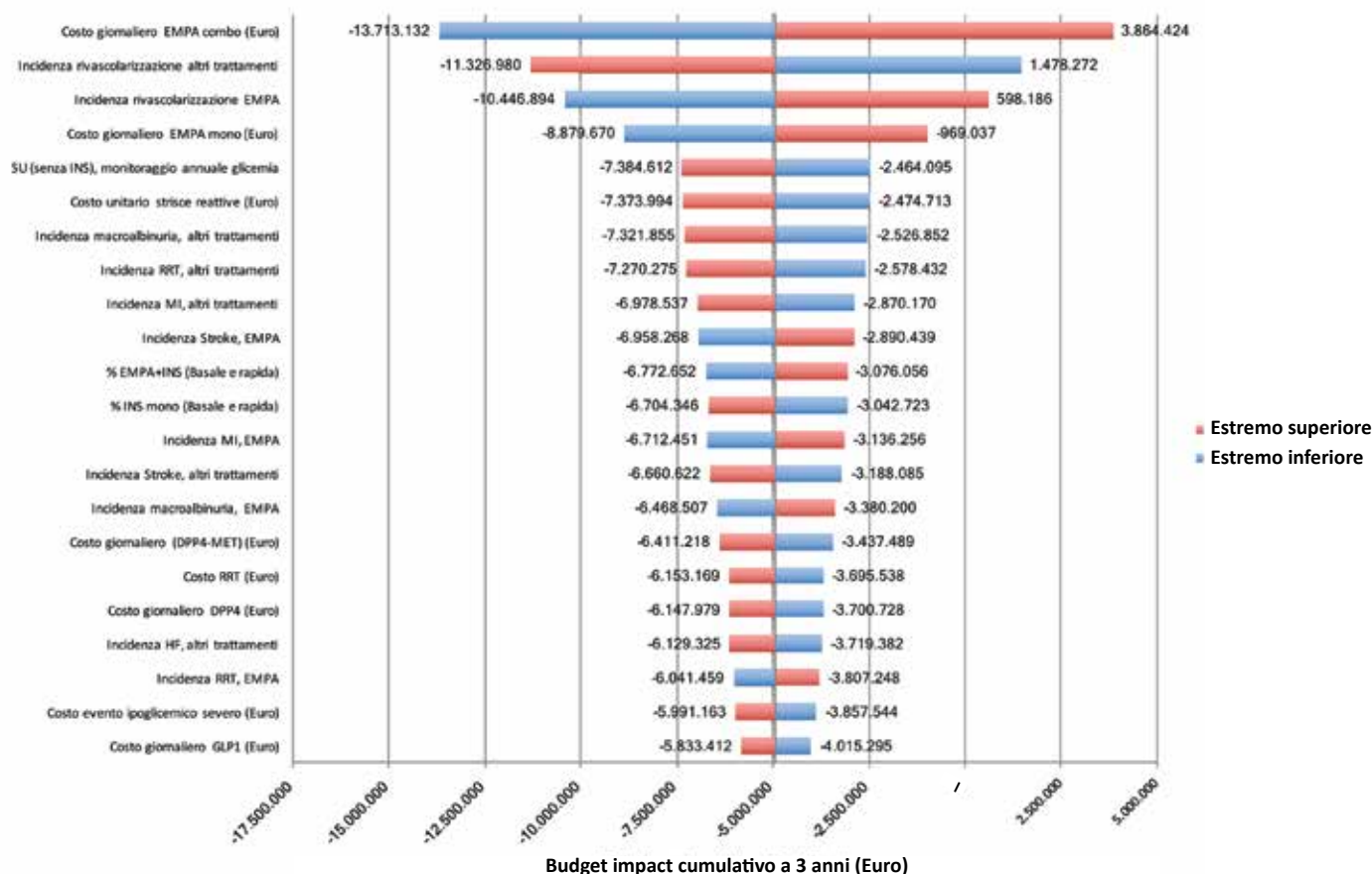


Fig. 1 - Costi incrementali tra la situazione con empagliflozin e la situazione senza empagliflozin.





**Fig. 2** - Diagramma tornado dell'analisi di sensibilità a una via. Il valore base di impatto sul budget cumulativo a 3 anni corrisponde a Euro -4.924.354.

Nello scenario di analisi in cui si sono considerati ospedalizzati tutti gli eventi di glicemia severa, il risparmio legato alla gestione degli eventi ipoglicemici sale a 8,6 milioni di Euro, con un risparmio complessivo al primo anno di 7,8 milioni di Euro (-2,1%). In questo scenario l'impatto cumulativo sul budget di empagliflozin risulta in un risparmio di circa 23,9 milioni di Euro, pari a circa il 2,1% della spesa complessiva per questo tipo di pazienti.

L'analisi di sensibilità univariata è stata condotta considerando come indicatore di risultato il valore dell'impatto cumulativo sul budget a 3 anni (valore base -4,9 milioni di Euro). L'impatto su questo risultato prodotto dalla variazione di ciascun input del modello è riportato nel diagramma tornado (Fig. 2) in cui sono rappresentati i primi parametri per magnitudine di impatto.

Complessivamente, i parametri che influenzano maggiormente il risultato sono rappresentati dal costo di empagliflozin (in monoterapia e in associazione con metformina), dall'incidenza degli eventi di rivascolarizzazione coronarica (sia per i pazienti trattati con empagliflozin sia per quelli che ricevono altri trattamenti), dalla frequenza di monitoraggio della glicemia nei soggetti trattati con sulfaniluree e dal costo delle strisce reattive. Tuttavia, soltanto i primi tre parametri sono potenzialmente in grado di determinare un cambia-

mento del segno del risultato principale (un aggravio di costi invece che un risparmio), dimostrando così una sostanziale stabilità delle conclusioni che si possono trarre dall'analisi.

## Discussione

È riconosciuto come nei pazienti con DT2 vi sia un implicito rischio CV e come viceversa la presenza della complicanza CV possa amplificare l'impatto del diabete al di là della problematica del controllo glicemico. I soggetti diabetici hanno un'elevata incidenza di eventi CV e il rischio pare aumentare con la mancanza di controllo glicemico. Data la grande disponibilità di trattamenti antidiabetici, i clinici devono considerare l'insieme delle problematiche concomitanti, tra cui il profilo di rischio CV di ogni regime.

In seguito alla pubblicazione dei risultati degli studi EMPA-REG OUTCOME per empagliflozin (5), LEADER per liraglutide (10) e SUSTAIN-6 per semaglutide (prodotto non disponibile in Italia alla stesura del presente articolo) (26), alcuni diabetologi hanno iniziato a parlare di una nuova era per il trattamento del DT2. Benché gli incoraggianti risultati di questi due studi siano limitati alla sola popolazione di soggetti con DT2 ad alto rischio dovuto a una malattia CV accertata, un nuovo profilo di trattamento appare motivato dal punto di vista clinico.

Tuttavia la valutazione completa di una nuova tecnologia sanitaria non può oggi prescindere anche da una valutazione di tipo economico. Di fronte all'introduzione di nuove tecnologie, infatti, le autorità sanitarie e le aziende produttrici si trovano nella necessità di misurare se e a quali condizioni queste tecnologie siano economicamente sostenibili. L'analisi di costo-efficacia è generalmente considerata il *gold standard* delle valutazioni economiche in ambito sanitario. Questo tipo di analisi è generalmente condotto su un orizzonte temporale di medio-lungo periodo, con l'obiettivo di stimare l'efficienza dell'allocazione delle risorse sanitarie a una tecnologia piuttosto che a un'altra. L'analisi però non risponde alla domanda più immediata e frequente del decisore sulla sostenibilità finanziaria nel breve termine. Per questo specifico obiettivo è stata definita l'analisi di impatto sul budget, che si propone di stimare nel breve periodo le conseguenze puramente finanziarie dell'adozione e diffusione di una nuova tecnologia sanitaria (6).

Il presente studio si è occupato di valutare questo tipo di impatto stimando, sulla base dei dati epidemiologici disponibili, la popolazione dei soggetti con DT2 e malattia CV accertata in Italia, e valutando il differente consumo di risorse sanitarie a essa associato nell'ipotesi che il trattamento venga in parte effettuato con empagliflozin. Lo studio dimostra che, se si considera la totalità dei costi diretti sanitari associati ai soggetti con DT2 e malattia CV e non unicamente i costi farmaceutici, l'adozione di empagliflozin potrebbe avvenire senza aggravio del budget o addirittura indurre un lieve risparmio. Il risparmio dei costi concomitanti, legati al monitoraggio della glicemia, alla gestione degli eventi ipoglicemici severi e degli eventi di natura CV e renale, può infatti compensare il maggiore costo farmaceutico. L'analisi è stata condotta nel rispetto delle linee guida metodologiche internazionali (6), tuttavia alcuni limiti vanno discussi. In primo luogo, il ruolo dei pattern di trattamento ipotizzato per la popolazione diabetica a rischio CV senza l'impiego di empagliflozin riveste un ruolo cruciale. Idealmente la descrizione dei trattamenti dovrebbe provenire da dati di natura epidemiologica. Tuttavia appare arduo l'ottenimento di informazioni così specifiche senza la predisposizione di uno specifico studio osservazionale. In assenza di queste informazioni abbiamo dovuto dunque affidarci al dato stimato, anche se sulla base di un campione di medici diabetologi, mediante lo strumento IMSQuintiles Patient Analyzer. Un secondo importante aspetto di discussione riguarda il possibile impatto di un farmaco come empagliflozin sulla mortalità dei pazienti. I dati dello studio EMPA-REG OUTCOME hanno infatti mostrato un significativo beneficio nella riduzione della mortalità CV. Questo tipo di effetto non è tipicamente catturato dall'analisi di budget impact, che si focalizza unicamente sugli aspetti economici e finanziari. Tuttavia, nel periodo medio-lungo l'uso di un farmaco che migliora la sopravvivenza dei pazienti potrebbe portare a un ampliamento della coorte, con un conseguente aumento dei costi. La stima quantitativa di questo effetto esula dal presente studio e richiederebbe un complesso modello di simulazione o la disponibilità di dati osservati. Deve tuttavia essere considerato il possibile effetto che, su una patologia già di per sé cronica, potrebbe diventare rilevante nel giro di qualche anno. Future considerazioni potranno confermare o meno questo punto di vista.

Una seconda considerazione è da farsi relativamente all'utilizzo delle incidenze degli eventi CV e renali derivate dallo studio EMPA-REG OUTCOME. In questo *trial* tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia antidiabetica di "background", aggiustata secondo le necessità dei singoli pazienti. L'assunzione che l'incidenza degli eventi del ramo di controllo del *trial* si possa applicare alla popolazione italiana di diabetici con malattia CV accertata implica l'assunzione che il "mix" di trattamenti nel *trial* e nella realtà clinica italiana siano sostanzialmente sovrapponibili. Questa assunzione è verificata con un certo livello di approssimazione (le percentuali dei "mix" messe a confronto sono riportate nella Tabella Supplementare S2, disponibile on line su [www.grtha.com](http://www.grtha.com)), ma esistono alcune differenze, presumibilmente legate alle pratiche cliniche afferenti alle differenti realtà geografiche in cui sono stati arruolati i pazienti del *trial*.

Altri limiti della nostra valutazione sono inerentemente legati all'uso di dati di costo disponibili nella letteratura e, in qualche caso, basati su tariffe DRG invece che su costi reali, e alla mancanza di un riferimento oggettivabile per la stima della penetrazione del nuovo farmaco, che è stata basata sull'opinione degli autori. Infine alcuni dati, come ad esempio la prevalenza di malattia CV accertata nei pazienti con DT2, derivata dallo studio DAI, sono alquanto datati. Il loro uso, pur necessario in assenza di informazioni più recenti, è dunque da considerarsi con cautela. Va comunque considerato che l'analisi di sensibilità condotta ha affrontato sistematicamente il problema dell'incertezza sui dati di input, mostrando una sostanziale stabilità dei risultati prodotti. Alla luce degli stessi possiamo dunque concludere che empagliflozin possa essere una valida opzione terapeutica nei soggetti con diabete e malattia CV accertata, sia dal punto di vista clinico che economico. L'adozione di empagliflozin può permettere l'ottimizzazione della gestione del diabete di tipo 2 in Italia con una riduzione della spesa a carico del SSN.

## Disclosures

Financial support: The study has been supported by an unconditional research grant from Boehringer Ingelheim Italia.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest in this research.

## Bibliografia

1. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization, 2016.
2. Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto 2015. SID - Società Italiana di Diabetologia. Disponibile on line su: <https://osservatorio-arno.cineca.org/journal/private/index.php?q=s&t=2&s=732>.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
4. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:83-90.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
6. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR task force on good research practices – budget impact analysis. *Value Health.* 2014;17:5-14.

7. ISTAT Previsioni demografiche (2016-2018). Disponibile on line su: [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_PREVDEM](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_PREVDEM).
8. QuintilesIMS. Patient Analyzer MAT Marzo 2016. Data on file.
9. Lombardo F, Spila Alegiani S, Maggini M, et al. per il gruppo di Studio DAI. Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI. Istituto Superiore di Sanità 2007. Rapporti ISTISAN 07/25. Disponibile online su <http://www.iss.it/binary/publ/cont/07-25.1190813740.pdf>.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4):311-22.
11. SID-AMD. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. Data di rilascio: 20 giugno 2016.
12. CODIFA. L'Informatore Farmaceutico. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.codifa.it/>.
13. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Lista dit rasparsenza degli equivalenti aggiornata ad aprile 2016. Disponibile on line su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0>.
14. QuintilesIMS. Dati di mercato Sell-in SU FisYr/12/2015 (Absolute). Data on file.
15. Consensus Autocontrollo. Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico. SID-AMD Rev 22/12/2012. Disponibile online su [http://www.aemmedi.it/files/Lineeguida\\_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf](http://www.aemmedi.it/files/Lineeguida_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf).
16. Mannucci E, Torre E, Berto P. Dapagliflozin in add-on a metformina: network metanalisi e analisi di impatto di budget. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2015;2:125-34.
17. Schloot NC, Haupt A, Schytt M, et al. German/Austrian DPV Initiative. Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: how big is the problem? which patients are at risk? *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(3):316-24.
18. 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(1):e35-48.
19. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, et al.; on behalf of the EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):691-700.
20. 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.
21. Veronese G, Marchesini G, Forlani G, et al. The Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(4):345-51.
22. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
23. Ministero della Salute. D.M. 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. G.U. Serie generale n. 23 del 28-1-2013 - Supplemento Ordinario n. 8.
24. Ministero della Salute. Ricoveri ospedalieri (SDO). Dati 2014. Disponibile online all'indirizzo [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_4.jsp?area=ricoveriOspedalieri](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?area=ricoveriOspedalieri).
25. Censis (Centro Studi Investimenti Sociali) - SIN (Società Italiana di Nefrologia) - Centro Nazionale Trapianti, Il valore del trapianto – Sintesi dei Risultati, 17 dicembre 2013. Scaricato da <http://www.censis.it> (Marzo 2017).
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.