

# ASPETTI FARMACOECONOMICI DEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

## Pharmacoeconomics of treatment of type 2 diabetes mellitus

Luca Caio, Manuela Casula, Elena Tragni

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

### Keywords

Diabetes  
Metformin  
Second-line therapies  
Clinical outcomes

### Abstract

The economic burden of type 2 diabetes mellitus experienced a dramatic increase in recent years. The aim of pharmacoeconomics analyses is to assess the real impact of diabetes drugs on the healthcare systems, in order to establish, between two or more therapies, the most cost-effective one. Cost-effectiveness analyses have shown that, between first-line therapies, metformin still represents the most useful drug, as it reduces the healthcare costs, compared to sulphonylureas and thiazolidinediones. As regards second-line therapies, it is difficult to establish the most cost-effective therapeutic strategies. For example, the newest drugs, although reaching a most effective control of metabolic parameters (e. g. HbA1c), can be excessively expensive to healthcare systems. In some studies, the oldest drugs (e. g. sulphonylureas) turned out to be the most cost-effective therapeutic strategies, even if they did not determine the best clinical outcomes. On the contrary, in other cases, (e. g. incretin-mimetics drugs) the cost-effectiveness can be considered adequate, in comparison to traditional drugs, because of a more effective control on HbA1c, which determines a better quality of life and a greater life expectancy.

### Introduzione

*Le conseguenze del diabete mellito non possono essere trascurate, in quanto il potenziale impatto economico del diabete è molteplice: da una parte emergono considerevoli costi diretti sanitari che comprendono i costi per ricoveri ospedalieri, cure infermieristiche, prestazioni specialistiche, farmaci; dall'altra una paziente affetto da diabete è soggetto all'incapacità di lavorare a pieno regime o del tutto, con conseguente riduzione della produttività o prepensionamento.*

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una delle patologie con il maggior impatto sui costi sanitari. In particolare, risultano molto consistenti sia i costi diretti della malattia, dovuti alle ospedalizzazioni, all'acquisto dei farmaci e alle visite ambulatoriali, sia i costi indiretti, legati alla **loss of productivity**, al prepensionamento e alla mortalità precoce. Una stima dell'entità di questi costi è stata fornita dallo studio di Songer et al. [1] (Figura 1).

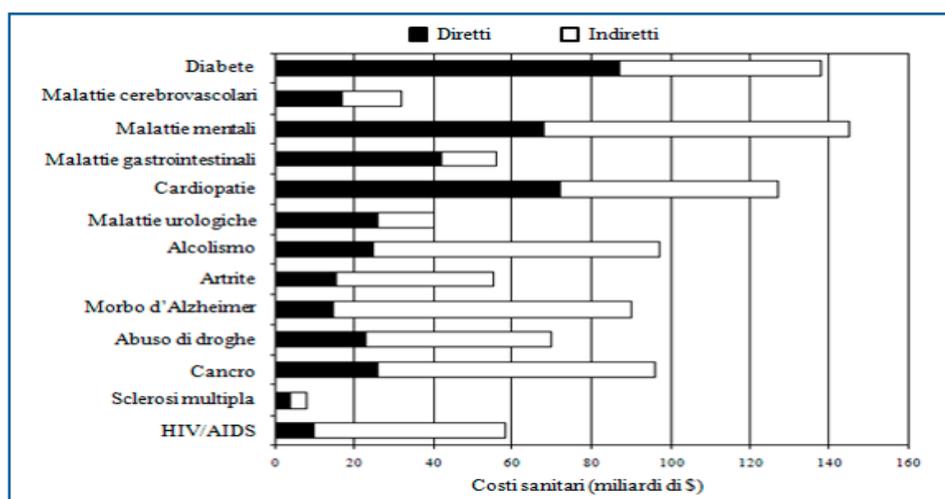
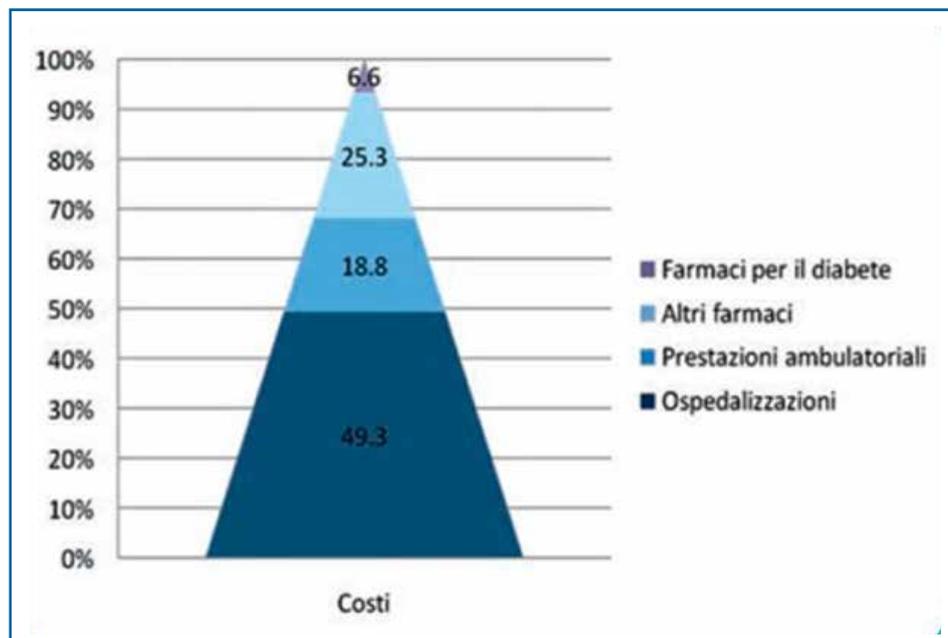


Figura 1 Costi sanitari diretti e indiretti delle patologie indicate nello studio.

Corrispondenza: Manuela Casula. Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano. E-mail: sefap@unimi.it

Uno studio del 2013 condotto dall'ADA (*American Diabetes Association*) [2] ha stimato negli USA un costo totale per il DM2 pari a 245 miliardi di dollari, di cui 176 miliardi di costi diretti. Limitatamente all'Italia, si ritiene che il costo annuale del DM2, secondo l'*Italian Barometer Diabetes Report* [3], ammonti a 3500 € per ogni singolo paziente. Mentre risulta complesso quantificare i costi indiretti, al contrario è possibile stimare l'entità delle singole voci che costituiscono quelli diretti. In particolare si ritiene che la metà di essi sia dovuta alle ospedalizzazioni e che circa un terzo sia attribuibile ai farmaci, specialmente quelli utilizzati per il trattamento delle complicanze (**Figura 2**).

**Figura 2** Fattori che contribuiscono ai costi sanitari diretti del diabete.

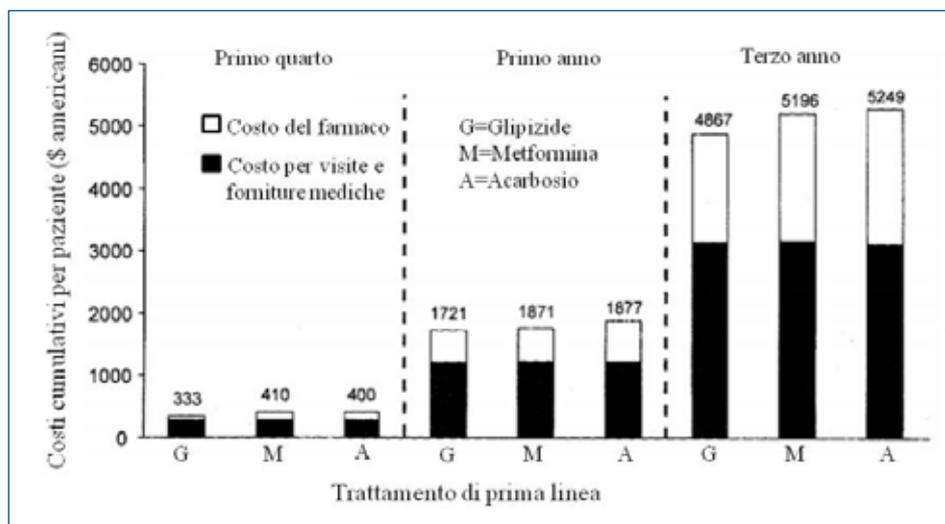


Secondo stime dell'ADA [4], il costo delle ospedalizzazioni dovute alle complicanze ammontava, al 2008, a 48 miliardi di dollari. Esse, dunque, rappresentano un aspetto essenziale nella definizione dei costi, e la loro prevenzione potrebbe ridurre la spesa sanitaria del DM2. Oltre alle complicanze croniche, un'area meno indagata ma di grande rilievo è rappresentata dalle ipoglicemie severe, spesso legate al trattamento, che rappresentano una importante causa di costi diretti e indiretti. Nel corso di un anno, un quinto dei soggetti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica presenta almeno un episodio di ipoglicemia severa, che spesso richiede l'ospedalizzazione [5] e può avere un impatto rilevante in termini di assenteismo [6] e di costi intangibili, legati all'impatto negativo sulla qualità della vita. Non meno significativi, tuttavia, risultano essere anche i costi dovuti ai farmaci specifici per il DM2. Infatti, tra il 1997 e il 2014 sono stati introdotti sul mercato farmaci sempre più costosi che hanno determinato un incremento significativo dei costi diretti della patologia. Il tentativo, dunque, di contenere la spesa relativa ai farmaci antidiabetici ha portato alla conduzione di numerosi studi farmacoeconomici, che hanno come obiettivo quello di definire, tra più strategie terapeutiche, quelle economicamente più vantaggiose per un sistema sanitario. Nella maggior parte dei casi si tratta di analisi di costo-efficacia, che definiscono un indice fondamentale detto ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), ossia il costo incrementale, per anno di vita guadagnato, per ogni singolo paziente sottoposto a un determinato trattamento, confrontato con una terapia definita di riferimento. Più frequentemente l'ICER viene calcolato considerando i QALY (quality-adjusted life years), ossia gli anni di vita corretti con un indicatore che esprime la qualità della vita, guadagnati con quel trattamento. Nella conduzione di un'analisi farmacoeconomica è necessario definire un oggetto di valutazione, che può essere uno specifico farmaco nuovo, unitamente con il suo comparatore, il quale può essere la terapia di riferimento o una di largo utilizzo. In secondo luogo è importante definire la prospettiva dello studio, che è spesso quella del SSN, e l'orizzonte temporale.

## Analisi farmacoeconomiche dei principali trattamenti del diabete di tipo 2

*Dal confronto tra le terapie di prima linea è emerso che la metformina è il farmaco più costo-efficace. Per quanto concerne le terapie di seconda linea, si può notare che quelle innovative, nonostante più costose, risultano costo-efficaci, soprattutto per un significativo guadagno di QALY. Quando l'aumento dei QALY non è significativo, invece, si ha una netta dominanza delle terapie meno innovative.*

Uno studio americano [7] ha confrontato 3 diverse strategie terapeutiche (metformina, acarbiosio e glipizide) mediante un modello statistico di Markov. I pazienti inclusi nell'analisi sono stati idealmente raggruppati in 3 diverse coorti, ognuna associata a un diverso trattamento. Per ogni braccio del modello sono stati stimati i costi per ogni paziente in una proiezione a 3 mesi, a 1 anno e 3 anni (**Figura 3**).



**Figura 3** Costi cumulativi per ogni trattamento di prima linea dopo 3 mesi, 1 anno e 3 anni di terapia.

Dall'analisi è emerso che glipizide determinava una riduzione dei costi sanitari, soprattutto quando il lasso di tempo era maggiore. Dal momento che le sulfoniluree e metformina sono più utilizzate come trattamento di prima linea rispetto ad acarbiosio, sono state condotte delle analisi addizionali per comparare glipizide a metformina. Anche in questo caso si è trattata di un'analisi *base-case*, in cui si è assunto che la percentuale di risposta fosse pari al 50% per entrambe le tipologie di trattamento. Una volta formulata tale ipotesi, si è riscontrata, in questa condizione di perfetta parità, una differenza di prezzo a favore di glipizide pari a 329 \$.

Negli studi più recenti le sulfoniluree sono state per lo più utilizzate come comparatori. Per esempio, lo studio di Coyle et al. [8], condotto dal punto di vista del sistema sanitario canadese, ha confrontato un tiazolidinedione (pioglitazone) con glibenclamide e metformina. La proiezione dello studio era pari all'intera durata della vita dei pazienti. La popolazione inclusa aveva le caratteristiche di quella del trial clinico UKPDS 68 [9]. L'ICER stimato per pioglitazone era molto elevato, sia nel confronto con metformina sia nella comparazione con glibenclamide, nonostante i migliori esiti clinici. Tutto ciò era dovuto ai costi molto elevati della terapia con il glitazone (**Tabella 1**).

**Tabella 1** Risultati dello studio di Coyle et al. in termini di costi, eventi e ICER.

	Glibenclamide	Metformina	Pioglitazone
Costi totali (\$Can)	42.644	43.896	50.923
<b>Eventi ogni 1000 pazienti</b>			
Grave ipoglicemia	465	303	122
Insufficienza renale in stato terminale	107	110	106
Infarto miocardico acuto	284	304	288
Aspettativa di vita (anni)	11,28	11,35	11,48
<b>ICER (\$Can/anno)</b>			
vs. metformina			52.000
vs. glibenclamide		18.000	41.000

L'attenzione si è inoltre focalizzata sul confronto tra due associazioni di farmaci: glibenclamide/pioglitazone e glibenclamide/metformina. La prima ha determinato una riduzione dell'incidenza dell'infarto e dell'insufficienza renale, ma anche un aumento del

rischio di grave ipoglicemia. L'ICER calcolato per la prima, comparata con la seconda, era 34.000 \$Can/anno. Allo stesso modo sono state determinate l'efficacia e la costo-efficacia dell'associazione metformina/pioglitazone, confrontata con la combinazione metformina/glibenclamide. Essa ha ridotto il rischio di grave ipoglicemia e l'incidenza di infarto, ma ha provocato anche un aumento del rischio di insufficienza renale. L'ICER calcolato per questa terapia era 111.000 \$Can/anno. Dall'analisi è emerso, dunque, che pioglitazone non era costo-efficace rispetto alle terapie tradizionali, a causa dei costi più elevati, non adeguatamente compensati dai migliori *outcome* clinici.

Molto importanti risultano anche le analisi incentrate su una classe di farmaci innovativi quali gli inibitori della DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*), o gliptine, oggetto di una review sistematica [10] di 11 studi. Di questi, 7 hanno comparato la terapia con inibitore della DPP-4/metformina con il regime sulfonilurea/metformina. Dei 5 studi che hanno considerato il saxagliptin, quello di Bergenheim et al. [11] ha mostrato un ICER di 14.227,04 \$/QALY a 5 anni, che si riduceva a 1114,45 \$/QALY spostando la prospettiva dello studio a 40 anni. Negli altri 4 studi, il rapporto variava da 7849,25 a 17.385,26 \$/QALY, per un lasso di tempo superiore a 20 anni, confermando la costo-efficacia della combinazione saxagliptin/metformina. Lo studio di Schwarz et al. [12], incentrato su sitagliptin associato a metformina, ha mostrato un ICER oscillante tra 9201,57 e 25.932,22 \$/QALY nello Scenario 1, in cui il confronto è stato effettuato con la combinazione sulfonilurea/metformina, e tra 9325,31 e 17.400,71 \$/QALY nello Scenario 2, in cui il confronto è stato effettuato con la combinazione rosiglitazone/metformina. Tutti questi valori di ICER erano inferiori ai valori soglia per l'accettabilità. Per quanto concerne il confronto tra inibitori della DPP-4 e gliptine, due studi [13, 14] hanno dimostrato una maggior costo-efficacia del saxagliptin, che ha determinato anche un guadagno di 0,127 e 0,13 QALY. Lo studio di Klarenbach et al. [15], al contrario, ha rivelato che il sitagliptin veniva dominato da pioglitazone. Tuttavia, come riportato anche dagli autori, questa situazione si verificava solo se l'uso del gliptine non comportava un aumento del rischio di insufficienza cardiaca. Dall'analisi è emerso che gli inibitori della DPP-4 sono più costo-efficaci delle sulfoniluree, mentre non tutti gli studi sono concordi sulla loro costo-efficacia rispetto ai tiazolidinedioni. Una delle classi più interessanti dal punto di vista farmacoeconomico è rappresentata dagli incretino-mimetici, specialmente la liraglutide, oggetto di uno studio condotto dalla prospettiva del sistema sanitario britannico [16] che ha considerato entrambi i dosaggi del farmaco. Si è trattata di un'analisi condotta mediante l'ausilio del *CORE Diabetes Model*, ossia un modello computerizzato per la simulazione. I comparatori considerati nell'analisi erano gliimepiride e sitagliptin. Tutti i farmaci in questione sono stati considerati in una terapia associativa con metformina. Oltre ai costi sanitari, sono stati stimati anche i QALY guadagnati con ogni regime terapeutico (**Tabella 2 e 3**). Sono stati stimati sia i valori medi sia le relative deviazioni standard. Dallo studio è emerso che la liraglutide, indipendentemente dal dosaggio, era costo-efficace rispetto alle terapie meno innovative, perché i costi più elevati erano compensati dal guadagno di QALY. L'associazione liraglutide/metformina mostrava un ICER accettabile in quanto inferiore alla soglia di *willingness to pay*, pari a 20.000-30.000 £.

**Tabella 2** Risultati dello studio in termini di QALY, costi e rapporto incrementale di liraglutide confrontata con gliimepiride.

	Liraglutide vs. Gliimepiride				
	Liraglutide 1,2 mg + metformina	Liraglutide 1,8 mg + metformina	Gliimepiride 4 mg + metformina	Differenza tra liraglutide 1,2 mg e gliimepiride	Differenza tra liraglutide 1,8 mg e gliimepiride
QALY	7,76 (0,11)	7,73 (0,10)	7,44 (0,11)	0,32 (0,15)	0,28 (0,14)
Costi (£)	22.122 (502)	23.807 (473)	19.119 (475)	3003 (678)	4688 (639)
ICER (£/QALY)	-	-	-	9449	16.501

**Tabella 3** Risultati dello studio in termini di QALY, costi e rapporto incrementale di liraglutide confrontata con sitagliptin.

	Liraglutide vs. Sitagliptin				
	Liraglutide 1,2 mg + metformina	Liraglutide 1,8 mg + metformina	Sitagliptin 100 mg + metformina	Differenza tra liraglutide 1,2 mg e sitagliptin	Differenza tra liraglutide 1,8 mg e sitagliptin
QALY	7,52 (0,11)	7,64 (0,11)	7,34 (0,11)	0,19 (0,15)	0,31 (0,15)
Costi (£)	21.793 (544)	23.175 (510)	19.951 (521)	1842 (751)	3224 (683)
ICER (£/QALY)	-	-	-	9851	10.465

La classe di antidiabetici più recente è rappresentata dagli inibitori del SGLT2 (*Sodium-glucose Cotransporter-2*). Uno dei più prescritti è il canaglifozin, approvato dall'FDA nel 2013, oggetto di uno studio [17] che ha comparato tale farmaco al sitagliptin, entrambi in associazione a metformina e a una sulfonilurea. I costi sono stati stimati attraverso un modello di simulazione di Markov. Per quanto riguarda i costi, essi sono stati assegnati individualmente per ogni paziente, sulla base del trattamento, delle complicanze micro- e macrovascolari, dei gravi episodi ipoglicemici e di altri eventi avversi verificatisi durante il trattamento. La prospettiva dello studio era quella del sistema sanitario canadese. I risultati sono forniti separatamente per i due dosaggi di canaglifozin (**Tabella 4**).

**Tabella 4** Risultati dello studio in termini di costi, aspettativa e qualità della vita.

	Canaglifozin 300 mg	Sitagliptin 100 mg	Diff	Canaglifozin 100 mg	Sitagliptin 100 mg	Diff
Costi totali (\$)	44.680	46.897	-2217	45.247	47.807	-2560
Anni di vita guadagnati	11,99	11,76	0,23	12,04	11,83	0,21
QALY	8,65	8,35	0,31	8,64	8,37	0,28
ICER per Canaglifozin (\$/anno)	-9639	-	-	-12.190	-	-

Il fatto che i costi per paziente fossero minori era da attribuire alla diminuita spesa sanitaria associata alle complicazioni, soprattutto dovuta alle nefropatie, la cui incidenza, infatti, era significativamente ridotta nel gruppo del canaglifozin, in virtù dell'effetto nefroprotettivo di quest'ultimo. Ciò che emerge da questa analisi è che il canaglifozin è dominante rispetto al sitagliptin, con una probabilità di costo-efficacia del 100% ad ogni valore di *willingness to pay*. I risultati ottenuti sono rimasti costanti quando sono state condotte le analisi di sensibilità. La dominanza del canaglifozin potrebbe essere ancora più evidente se si considerasse la riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari associata agli inibitori del SGLT2.

In conclusione, gli inibitori del SGLT2 rappresentano una classe di ipoglicemizzanti molto innovativa, che può risultare utile nella riduzione delle complicanze del DM2, soprattutto a livello renale, con conseguente riduzione dei costi sanitari ad esse associati. È necessario considerare, tuttavia, i possibili rischi che essi comportano, ad esempio l'ipoglicemia e la chetoacidosi diabetica, che riducono la qualità della vita.

Data la varietà delle terapie di seconda linea, la loro comparazione può servire ai sistemi sanitari per comprendere quali risultano più costo-efficaci di altre. A riguardo, uno studio molto significativo è quello di Klarenbach et al. [15], condotto dal punto di vista del sistema sanitario canadese, che ha confrontato diverse terapie di seconda linea quali sulfoniluree, meglitinide, inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi, glitazoni e inibitori della DPP-4. Inoltre sono state comprese nello studio anche l'insulina basale e l'insulina bifasica, normalmente impiegate come trattamento di quarta linea. È stato assunto che la popolazione inclusa nello studio avesse le stesse caratteristiche dello studio UKPDS 68 [9]. Le differenze nei QALY guadagnati tra i vari trattamenti di seconda linea erano minime, quindi la discriminante per la costo-efficacia era rappresentata dai diversi prezzi delle terapie (**Tabella 5**).

**Tabella 5** Risultati dello studio per le terapie di seconda linea quando confrontate con la sola metformina.

	Costi medi (\$)	QALY	ICER (\$/QALY)
Metformina	39.924	8,72	-
Metformina e sulfonilurea	40.669	8,78	12.757
Metformina e meglitinide	42.269	8,77	Meglitinide dominata dalla sulfonilurea
Metformina e inibitore dell' $\alpha$ -glucosidasi	42.797	8,78	939.479 (rispetto alla sulfonilurea)
Metformina e tiazolidinedione	46.202	8,78	4.621.828 (rispetto agli inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi)
Metformina e inibitore della DPP-4	47.191	8,78	Inibitore della DPP-4 dominato dal tiazolidinedione
Metformina e insulina basale	47.348	8,77	Insulina basale dominata dal tiazolidinedione
Metformina e insulina bifasica	52.367	8,78	Insulina bifasica dominata dal tiazolidinedione

Dall'analisi di Klarenbach et al. è emerso che l'associazione della sulfonilurea con la metformina era la strategia più costo-efficace in pazienti che non raggiungevano un adeguato controllo glicemico con la sola metformina. Gli agenti terapeutici di seconda

linea più innovativi, per poter essere definiti costo-efficaci, richiedono ulteriori analisi, dal momento che sono molto costosi. È evidente, però, che, in base a quanto emerso da altri studi, come ad esempio l'analisi di Davies et al. [16], le terapie innovative quali gli incretino-mimetici possono risultare molto costo-efficaci, in quanto riducono gli eventi avversi, permettono un miglior controllo del peso e aumentano la qualità della vita.

È possibile ricorrere anche alla terapia insulinica, solitamente impiegata come terza o quarta linea. Una delle insuline introdotte più recentemente per il trattamento del DM2 è l'insulina degludec, oggetto di un'analisi costo-efficacia [18], in cui è stata comparata con l'insulina glargine. Lo studio era basato su una metanalisi di 1922 pazienti che hanno partecipato a 3 trial clinici [19-21] incentrati sul confronto tra le due insuline. Sono stati utilizzati due differenti approcci per la determinazione dei QALY guadagnati, ed è stato calcolato l'ICER, per il quale sono stati determinati due valori, a seconda dell'approccio utilizzato: esso valeva, rispettivamente, 15.795,28 £/QALY con il primo e 13.077,75 £/QALY con il secondo. Per verificare la robustezza dei dati, sono state condotte delle analisi di sensibilità variando la frequenza degli episodi di ipoglicemia notturna e di eventi ipoglicemici non gravi, ed è stato riscontrato che l'ICER variava tra 12.705 e 24.035 £/QALY se si utilizzava il primo approccio, e tra 10.264 e 19.900 £/QALY se si ricorreva al secondo. L'ICER raggiungeva valori ai limiti dell'accettabilità (21.719 £/QALY e 16.892 £/QALY, rispettivamente con il primo e il secondo approccio) se solamente il 50% dei pazienti otteneva benefici dal trattamento. In alternativa è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica, che esprimeva la probabilità di costo-efficacia del trattamento con insulina degludec in relazione al valore soglia di *willingness to pay*, che corrispondeva all'intervallo 20.000-30.000 £/QALY. L'intervallo di probabilità era compreso tra 61,8% e 76,8% con il primo approccio e tra 73,4% e 85,1% con il secondo approccio. Dal punto di vista terapeutico, tuttavia, è possibile affermare che le insuline, soprattutto quelle di ultima generazione come la degludec, possono risultare molto efficaci nella riduzione delle complicanze del diabete. I migliori risultati clinici sono accompagnati da una riduzione complessiva dei costi delle complicanze, e da una costo-efficacia accettabile, nonostante i costi elevati.

## Conclusioni

***Tutti gli studi farmaceutici concordano sul fatto che l'intervento del farmacista nella gestione del paziente diabetico possa ridurre i costi sanitari del DM2. Questo conferisce al farmacista una nuova competenza, incentrata sulle attività di counselling.***

I sistemi sanitari hanno a disposizione molte strategie per la riduzione dei costi del DM2, incentrate sull'utilizzo degli studi farmaceutici, in particolare delle analisi costo-efficacia, per poter stabilire i regimi terapeutici economicamente più vantaggiosi. Nell'ambito delle terapie di prima linea, è emerso dagli studi che la metformina è il farmaco di elezione, in quanto ben tollerata e poco costosa. Per quanto concerne le terapie di seconda linea, invece, è difficile stabilire quale sia la strategia più facilmente percorribile. E' comunque possibile affermare che i farmaci più innovativi (es. incretino-mimetici), benché più costosi, risultano costo-efficaci per un sistema sanitario solo se determinano un aumento significativo di anni di vita e di QALY rispetto alle terapie tradizionali. Tuttavia, dal momento che la terapia è piuttosto complessa, molto spesso i pazienti sono poco aderenti ad essa, e ciò comporta il rischio di aumento delle complicanze, soprattutto di tipo cardiovascolare e, conseguentemente, dei costi associati ad esse. In questo contesto, può affermarsi una figura professionale a stretto contatto giornaliero con i pazienti diabetici, ossia il farmacista. Alcuni studi [22, 23], infatti, hanno dimostrato che l'intervento del farmacista nella gestione del paziente diabetico ha ridotto i costi sanitari del DM2. Tutto ciò si è verificato grazie alla capacità del farmacista di seguire i pazienti durante la terapia, fornendo consigli sul corretto utilizzo dei farmaci. Inoltre i servizi forniti in farmacia, come la misurazione della glicemia, permettono un monitoraggio, nel tempo, di questo parametro metabolico. Nello studio di Simpson et al. [23], inoltre, l'intervento del farmacista ha ridotto anche l'incidenza di complicanze cardiovascolari. Emergono, dunque, nuove competenze e responsabilità professionali per il farmacista, che non si deve limitare alla dispensazione di medicinali, ma deve fornire assistenza al diabetico mediante attività di *counselling*, per un corretto utilizzo dei farmaci e dei dispositivi per test autodiagnostici e per l'assunzione di uno stile di vita sano.

## Bibliografia

- [1] Songer TJ, Ettaro L, and the Economics of Diabetes Project Panel. Studies on the Cost of Diabetes, 1998. Prepared for Division of Diabetes Translation Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
- [2] American Diabetes Care, Standards of Medical Care in Diabetes-2013, *Diabetes Care*. 2013; 36(1): S11-S16.
- [3] Consoli A. L'impatto del diabete in Europa e in Italia. Italian Barometer Diabetes Report, 2013.
- [4] American Diabetes Care, Standards of Medical Care in Diabetes-2008, *Diabetes Care*. 2008; 31(1): S12-S54.
- [5] Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25(3): 245-54.
- [6] Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use, *Diabetes Care*. 2003; 26(4): 1176-80.
- [7] Ramsdell JW, Grossman JA, Stephens JM, et al. A short-term cost-of-treatment model for type 2 diabetes: comparison of glipizide gastrointestinal therapeutic system, metformin, and acarbose, *Am J Manag Care*. 1999; 5(8): 1007-24.
- [8] Coyle D, Palmer AJ, Economic evaluation of pioglitazone hydrochloride in the management of type 2 diabetes mellitus in Canada, *PharmacoEconomics*, 2002; 20 S1: 31-42.
- [9] Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68), *Diabetologia*. 2004; 47(10): 1747-59.
- [10] Geng J, Yu H, Mao Y, et al. Cost Effectiveness of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes, *PharmacoEconomics*. 2015; 33(6): 581-97.
- [11] Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, et al. US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes mellitus, *Am J Pharm Benefits*. 2012; 4(1): 20-8.
- [12] Schwarz B, Gouveia M, Chen J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy, *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10 (Suppl. 1): 43-55.
- [13] Cristiani M, Citarella M, Belisari A, et al. Valutazione economica dell'impiego di saxagliptin nel trattamento del diabete di tipo 2 in Italia, *Farmacoeconomia e Percorsi Terapeutici*, 2010; 11(2): 103-15.
- [14] Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, et al. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptin as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system, *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58(3): 294-301.
- [15] Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E, Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin, *CMAJ*. 2011; 183(16): E1213-20.
- [16] Davies MJ, Chubb MD, Smith JC, Valentine WJ, Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in type 2 diabetes mellitus, *Diabet Med*. 2012; 29(3): 313-20.
- [17] Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K, et al. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada, *J Popul Ther Clin Phaemacol*. 2016; 23(2): e151-68.
- [18] Evans M, Wolden M, Gundgaard J, et al. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin from the UK health care cost perspective, *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(4): 366-75.
- [19] Onishi Y, Woo Park S, Jib Yoo S, et al. Insulin degludec improves glycemic control in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: results of a randomised pan-Asian trial, presentato alla 72ª sessione scientifica annuale dell'ADA. 2012.
- [20] Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long), *Diabetes Care*. 2012; 35(12): 2464-71.
- [21] Gough SC, Bhargava A, Jain R, Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial, *Diabetes Care*. 2013; 36(9): 2536-42.
- [22] Ragucci KR, Fermo JD, Wessell AM, Chumney EC, Effectiveness of pharmacist-administered diabetes mellitus education and management services, *Pharmacotherapy*. 2005; 25(12): 1809-16.
- [23] Simpson SH, Lier DA, Majumdar RT, et al., Cost-effectiveness analysis of adding pharmacists to primary care teams to reduce cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetes: results from a randomized controlled trial, *Diabet Med*. 2015; 32(7): 899-906.