

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi del percorso terapeutico e del consumo di risorse sanitarie in pazienti diabetici in trattamento insulinico: uno studio di *real-world evidence* su un campione di ASL della regione Sicilia

*Analysis of the treatment pathway and healthcare resource consumption in diabetic patients undergoing insulin treatment: a real-world evidence study on a sample of Local Health Units in the Sicily region*





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu)

#### Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

#### Associate Editors

Davide Croce  
Luca Degli Esposti  
Francesco S. Mennini

#### Project Assistant

M. Chiara Valentino

#### Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

**Progetto grafico e impaginazione:** newattitude comunicazione



[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2024

Volume n. 19/2024 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia -www.clinicoeconomics.info**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# Analisi del percorso terapeutico e del consumo di risorse sanitarie in pazienti diabetici in trattamento insulinico: uno studio di *real-world evidence* su un campione di ASL della regione Sicilia

*Analysis of the treatment pathway and healthcare resource consumption in diabetic patients undergoing insulin treatment: a real-world evidence study on a sample of Local Health Units in the Sicily region*

V. Provenzano<sup>1</sup> | M. Anzaldi<sup>2</sup> | M. Dovizio<sup>3</sup> | C. Veronesi<sup>3</sup> | M. Leogrande<sup>3</sup> | M. Pastorello<sup>4</sup> | C. Russo<sup>5</sup> | L. Degli Esposti<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medicina diabetologia c/o Azienda Sanitaria ASP Palermo, Palermo

<sup>2</sup> U.O.C. di Malattie Endocrine A.O.E. Cannizzaro, Catania

<sup>3</sup> CliCon S.r.l. Società Benefit Health, Economics & Outcomes Research, Bologna

<sup>4</sup> Dipartimento Farmaceutico ASP Palermo, Palermo

<sup>5</sup> U.O.C. Farmacia Territoriale ASP Enna, Enna

Corresponding author

Luca Degli Esposti. E-mail: luca.degliestposti@clicon.it

Running header (shortened title)

Analisi real-word dei pazienti diabetici in terapia insulinica in Sicilia (*Real-word analysis of diabetic patients on insulin therapy in Sicily*)

## ABSTRACT ENG

### BACKGROUND

Italian reports indicate that more than one-third of patients with type 2 diabetes (T2D) require insulin therapy within 8 years of diagnosis, and commonly basal insulin represents the front-line option. An observational analysis was conducted with the aim of investigating patients treated with basal insulin alone in a sample of Local health Units of Sicily region, to evaluate their characteristics and treatment pathway, healthcare resource consumption, and related direct costs.

## ABSTRACT ITA

### BACKGROUND

Dati italiani indicano come oltre un terzo dei pazienti con diabete di tipo 2 (type 2 diabetes, T2D) necessiti di terapia insulinica entro 8 anni dalla diagnosi, e comunemente l'insulina basale rappresenta l'opzione di prima linea. È stata condotta un'analisi osservazionale con lo scopo di stimare i pazienti in trattamento con la sola insulina basale in un campione di ASL della regione Sicilia, di valutarne le caratteristiche e il percorso terapeutico, il consumo di risorse sanitarie e i costi diretti correlati.

## METHODS

The analysis retrospectively examined the administrative databases of a sample of health-care entities of Sicily, covering around 1.45 million health-assisted subjects. From January to December 2021, all patients with at least one basal insulin prescription and no short-acting insulin prescription during the entire year 2021 were identified and included. The date of the last basal insulin prescription recorded during 2021 was the index-date. The treatment pattern was examined considering the entire available period before date-index. The analysis of healthcare resource consumption and the related direct costs focused on the 12 months preceding the date-index.

## RESULTS

Out of a sample of approximately 1.45 million residents, 6,903 patients treated with basal insulin alone during 2021 were included in the analysis: 54.8% were male, mean age at index-date was  $70.3 \pm 11.8$  years, and most of the patients presented comorbidities, mainly cardiovascular. Considering the one-year available period prior to index date, 54% of the patients arrived at basal insulin therapy during 2021 after being treated with an oral drug and by basal insulin; 33% of patients arrived at basal insulin after being treated with an oral drug and by basal plus rapid insulin. Among concomitant treatments, the most frequent was metformin (52.9%), followed by GLP1 analogues (24.3%), sulfonylureas (13%) and SGLT2 inhibitors (3.6% dapagliflozin and 3.5% empagliflozin). The analysis of healthcare resource consumption during the year preceding inclusion showed an average number per patient of 22.8 drug prescriptions, 0.1 hospital admissions (for any cause) and 2.2 specialist outpatient services or diagnostic tests. In the year

## METODI

L'analisi ha esaminato retrospettivamente i database amministrativi di un campione di enti della regione Sicilia, su un totale di oltre 1,45 milioni di assistibili. Da gennaio a dicembre 2021, sono stati identificati ed inclusi tutti i pazienti che presentavano almeno una prescrizione di insulina basale e che non avevano alcuna prescrizione di insulina rapida durante l'intero anno 2021. La data dell'ultima prescrizione di insulina basale registrata durante il 2021 rappresentava la data-indice. Il pattern terapeutico è stato esaminato considerando tutto il periodo disponibile precedente la data-indice. L'analisi del consumo di risorse sanitarie e dei costi diretti associati si è focalizzata sui 12 mesi precedenti la data-indice.

## RISULTATI

Su un campione di oltre 1,45 milioni di assistibili, sono stati inclusi nell'analisi 6.903 pazienti in trattamento con la sola insulina basale durante l'anno 2021: il 54,8% era di sesso maschile, l'età media alla data-indice era  $70,3 \pm 11,8$  anni, e la maggioranza dei pazienti presentava comorbidità soprattutto cardiovascolari. Considerando tutto il periodo disponibile precedente la data-indice, il 54% dei pazienti inclusi arrivava alla terapia con insulina basale durante il 2021 dopo essere stato trattato con un farmaco orale e da una insulina basale; il 33% dei pazienti arrivava all'insulina basale dopo essere stato trattato con un farmaco orale e da insulina basale più una rapida. Tra i trattamenti concomitanti, il più frequente era la metformina (52,9%), seguita da analoghi del GLP1 (24,3%), sulfaniluree (13%) e gliflozine (3,6% dapagliflozina e 3,5% empagliflozina). L'analisi del consumo di risorse sanitarie ha evidenziato durante l'anno precedente l'inclusione un numero medio per paziente di 22,8 prescrizioni di farmaci, 0,1 ricoveri ospedalieri (per

prior to inclusion, 45.8% of patients treated with basal insulin alone had at least one diabetology visit, and 22.8% had at least one cardiological visit. The analysis of direct healthcare costs in patients treated with basal insulin alone showed a total cost of € 2.827/patient, largely driven by drug expenses (€ 2.272 of which € 1.342 for anti-diabetic drugs). A similar pattern was observed in patients treated with combined basal and rapid insulin (total cost per patient: € 2,852/patient, € 2,153 related to pharmaceutical expenditures of which € 996 for antidiabetic drugs).

### CONCLUSIONS

The present real-world analysis on a sample of healthcare entities in the Sicily region shows that the diabetic population on basal insulin therapy alone is relatively old (>70 years), burdened by a complex comorbidity profile, previously treated with innovative antidiabetics, with more than 50% patients having a suboptimal frequency of follow-up visits with respect compared guidelines, with suboptimal taking charge. The direct healthcare costs of the population on basal insulin alone were comparable with those associated with combined basal and rapid insulin treatment with hospitalization expenses as the most impactful cost item, indicating the need for the same level of attention in order to improve patients' management, also in view of the high costs sustained by the NHS.

### KEYWORDS

Type 2 diabetes; Basal insulin; Insulin therapy; Blood glucose lowering drugs; Real world evidence.

qualsiasi causa) e 2,2 prestazioni specialistiche ambulatoriali o test diagnostici. Nell'anno precedente l'inclusione il 45,8% dei pazienti trattati con sola insulina basale aveva effettuato almeno una visita diabetologica, ed il 22,8% almeno una visita cardiologica. L'analisi dei costi diretti sanitari nei pazienti trattati con la sola insulina basale ha evidenziato un costo totale di 2.827 € per paziente, prevalentemente trainato dalle spese per farmaci (2.272 €, di cui 1.342 € per i farmaci antidiabetici). Un quadro simile è stato osservato nei pazienti in trattamento con insulina basale più rapida (costo totale: 2.852 € per paziente; 2.153 € per la spesa farmaceutica di cui 996 € per i farmaci antidiabetici).

### CONCLUSIONI

Dalla presente analisi di real-world, su un campione di ASL della regione Sicilia, si evince come la popolazione diabetica in sola terapia insulinica basale sia relativamente anziana (>70 anni), gravata da un complesso profilo di comorbidità e trattata precedentemente con antidiabetici innovativi, e più del 50% ha una frequenza subottimale relativamente alle visite di controllo rispetto alle linee guida, con una presa in carico subottimale. I costi diretti sanitari della popolazione in trattamento con la sola insulina basale sono sovrapponibili a quelli relativi al trattamento combinato di insulina basale ed insulina rapida, con la voce relativa alle ospedalizzazioni preponderante, indicando la necessità di un medesimo livello di attenzione, in quanto popolazioni fragili, al fine di migliorare la gestione dei pazienti, anche in considerazione degli elevati costi a carico del SSN.

### KEYWORDS

Diabete di tipo 2; Insulina basale; Terapia insulinica; Terapia ipoglicemizzante; *Real world evidence*.

## INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 2 (*type 2 diabetes*, T2D) è una malattia cronica e progressiva caratterizzata da insulino-resistenza che può comportare la necessità di un'integrazione di insulina in caso in cui gli interventi sullo stile di vita e/o l'utilizzo di altri farmaci ipoglicemizzanti non riescano a raggiungere i target glicemici raccomandati.<sup>1,2</sup>

Dai risultati degli Annali AMD (Associazione Medici Diabetologi), che monitorano la qualità dell'assistenza e gli *outcome* clinici per il T2D in Italia, è emerso che oltre un terzo dei pazienti con T2D necessita del trattamento con l'insulina entro 8 anni dalla diagnosi.<sup>3</sup> L'insulina si colloca tra i farmaci ipoglicemizzanti più efficaci e, in particolare, l'insulina basale rappresenta spesso la prima linea di terapia insulinica raccomandata nella gestione del T2D.<sup>4-7</sup> Le evidenze *real life* sulla gestione dei pazienti diabetici con insulina basale in Italia sono tuttavia limitate e frammentarie.<sup>8</sup>

L'obiettivo della presente analisi retrospettiva su un campione di aziende sanitarie locali (ASL) della regione Sicilia era pertanto di descrivere la popolazione di pazienti con T2D in trattamento con la sola insulina basale, esaminando le caratteristiche demografiche e cliniche, il percorso terapeutico, nonché il consumo di risorse sanitarie e i costi diretti sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) correlati alla gestione di tali pazienti.

## MATERIALI E METODI

### FONTI DEI DATI

È stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva sui dati estratti dai flussi amministrativi di un campione di ASL afferenti alle Regione Sicilia, corrispondenti ad un bacino di assistiti di oltre 1,45 milioni, ovvero il 30% della popolazione della regione. In particolare, l'analisi si è basata su dati estrapolati dai seguenti database amministrativi:

- » Archivio Anagrafe Assistiti, per le caratteristiche demografiche (sesso, età) ed eventuale data di decesso;

- » Anagrafe Esenzioni che contiene i codici di esenzione per ciascuna specifica patologia;
- » Assistenza Farmaceutico Territoriale (AFT) e Farmaci ad Erogazione Diretta (FED) da cui sono stati ottenuti i dati (tra cui i codici di autorizzazione all'immissione in commercio AIC e l'*Anatomical Therapeutic Chemical*, ATC) dei trattamenti farmacologici erogati in regime di rimborsabilità da parte del SSN;
- » Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) contenenti le informazioni standardizzate che descrivono i ricoveri effettuati dai pazienti oggetto dello studio, tra cui le diagnosi codificate mediante il sistema ICD-9-CM (*International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> revision - Clinical Modification*);
- » Specialistica Pubblica Ambulatoriale, in cui sono riportati i dati riguardanti le visite specialistiche e i test laboratoristici e strumentali a cui il soggetto in studio è stato sottoposto e che sono stati erogati in regime di convenzione con il SSN.

L'integrazione dei flussi amministrativi consente, nel pieno rispetto delle normative sulla privacy (D.lgs. 196/03 e successive modificazioni, GDPR 2016/679), di ottenere una rappresentazione di tutta la storia clinica del paziente e non solo delle singole prescrizioni. I dati sono stati raccolti in forma anonimizzata, e assegnando un codice identificativo anonimo ad ogni paziente per permettere il data linkage tra i vari database. Inoltre, ai soggetti incaricati del trattamento di tali dati ai fini dell'analisi non è stata fornita alcuna informazione dalla quale fosse possibile risalire in modo diretto o indiretto all'identità del paziente. Il database integrato, così ottenuto, ha permesso di costruire una banca dati contenente il profilo individuale cronologico e analitico dell'intera popolazione analizzata. I risultati sono presentati in forma aggregata e mai riconducibili ad un singolo ente, reparto, medico, individuo o ai singoli comportamenti prescrittivi. L'analisi è stata condotta nel pieno rispetto della normativa vigente per gli studi retrospettivi, il progetto da cui sono state tratte queste analisi è stato notificato al Comitato Etico Locale di ogni Ente sanitario coinvolto.

## POPOLAZIONE IN STUDIO

Durante il periodo di studio (l'intero anno 2021, dal 1° gennaio 2021 al 31 dicembre 2021) sono stati selezionati tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci antidiabetici identificati, come precedentemente descritto da Perrone et al.,<sup>9</sup> tramite i seguenti codici ATC: A10B (altri farmaci ipoglicemizzanti); A10AB (insulina rapida); A10AE (insulina long-acting o basale), con l'esclusione dei codici A10AE54 (glargine e lixisenatide) e A10AE56 (degludec e liraglutide). La data dell'ultima prescrizione registrata di farmaci antidiabetici durante l'anno 2021 è stata considerata come data-indice. Le analisi del pattern terapeutico e del consumo di risorse sono state elaborate nella sotto-coorte dei pazienti che presentavano alla data-indice una prescrizione per insulina basale e risultavano in trattamento con la sola insulina basale (e quindi in assenza di trattamento con insulina rapida) durante tutto l'anno 2021.

## CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE AL BASELINE

Alla data-indice sono state analizzate le variabili demografiche, ovvero età e genere. Durante il periodo di caratterizzazione della durata di almeno un anno precedente alla data-indice e nei soli pazienti che avessero dati disponibili all'interno dei database per almeno un anno prima della data-indice, è stato calcolato il *Charlson Comorbidity Index (CCI)*,<sup>10</sup> che assegna un punteggio per specifiche comorbidità (ricercate nell'anno precedente la data-indice attraverso farmaci e ricoveri). Inoltre, durante tutto il periodo di caratterizzazione sono stati raccolti i dati relativi alle seguenti condizioni concomitanti e ai seguenti trattamenti farmacologici: presenza di eventi cardiovascolari, identificati mediante i codici di diagnosi di dimissione ospedaliera per ischemia cardiaca (ICD-9-CM 410, 411, 412, 413, 414), per aritmie cardiache (ICD-9-CM 427), scompenso cardiaco (ICD-9-CM 428), malattia cerebrovascolare (ICD-9-CM 430-438), aterosclerosi ed altre patologie vascolari periferiche (ICD-9-CM 440,443); ipertensione, identificata mediante almeno una prescrizione di farmaci antiiper-

tensivi (ATC C02, C03; C07; C08; C09) oppure almeno un ricovero con diagnosi di dimissione per ipertensione con codice ICD-9-CM 401 oppure un codice esenzione A31; malattia cronica renale, identificata per la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di dimissione con codice ICD-9-CM 585 oppure da codice esenzione 023; broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), identificata dalla presenza di almeno una prescrizione di farmaci specifici (ATC R03) oppure da codice esenzione 057; trattamento con farmaci antiipiastrinici (presenza di almeno una prescrizione di farmaci con codice ATC B01); trattamento con farmaci ipolipemizzanti (presenza di almeno una prescrizione di farmaci con codice ATC C10).

## ANALISI DEL PERCORSO TERAPEUTICO

Considerando l'intero periodo di caratterizzazione disponibile, il percorso terapeutico è stato esaminato mediante la valutazione dei farmaci più prescritti (i primi 10), delle sequenze di trattamento e dei co-trattamenti, cioè dei farmaci più frequentemente prescritti nel periodo di  $\pm 30$  giorni rispetto alla data-indice.

## ANALISI DEI CONSUMI SANITARI E DEI COSTI DIRETTI SOSTENUTI DAL SSN

L'utilizzo delle risorse sanitarie per paziente è stato valutato nell'anno precedente la data-indice sul numero di trattamenti farmacologici totali e per il diabete, ricoveri ospedalieri, servizi ambulatoriali/test diagnostici e visite specialistiche.

I costi medi annuali diretti sono stati valutati durante gli ultimi 12 mesi di caratterizzazione in termini di: 1) trattamenti prescritti, considerando il prezzo di fustella al momento dell'acquisto del farmaco); 2) ricoveri per tutte le cause, considerando la tariffa della singola ospedalizzazione che deriva direttamente dai raggruppamenti omogenei di diagnosi (*DRG, Diagnosis Related Groups*), assegnati regionalmente; 3) prestazioni ambulatoriali, valorizzate tramite nomenclatore tariffario regionale. L'analisi economica è stata condotta utilizzando le risorse assorbite rimborsabili dal SSN riferite al momento

della dispensazione/utilizzo della risorsa sanitaria e i costi sono stati riportati in Euro (€). I risultati sono riferiti ai pazienti in trattamento durante il 2021 solamente con insulina basale ± ipoglicemizzanti orali/iniettivi e nei pazienti in co-trattamento con insulina basale e insulina rapida ± ipoglicemizzanti orali/iniettivi.

## ANALISI STATISTICA

È stata condotta un'analisi statistica descrittiva. Le variabili continue sono presentate come media ± deviazione standard (DS), mentre quelle categoriche come numeri e percentuali. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando STATA SE, versione 17.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

## RISULTATI

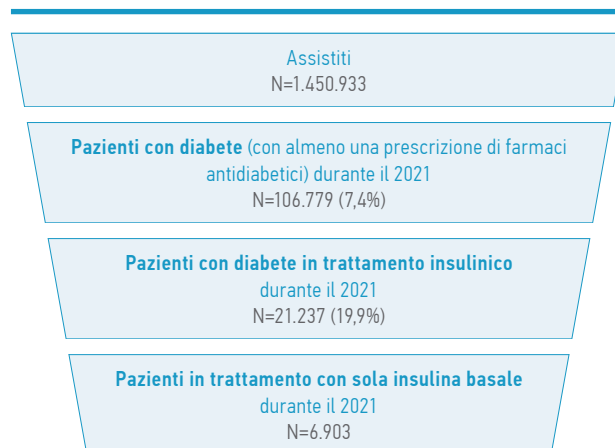
### CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE

L'analisi è stata condotta su un campione di 1.450.933 assistibili di ASL afferenti alla regione Sicilia, con età media (±DS) di 47,9 ± 26,3 anni ed una percentuale del 48,8% di maschi. Da questa popolazione, sono stati identificati 106.779 pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici, pari a circa il 7,4% della popolazione in studio. Di questi, 21.237 erano in trattamento insulinico, e tra questi 6.903 pazienti, che durante il 2021 erano stati trattati unicamente con un'insulina basale (senza alcuna prescrizione di insulina rapida), e con almeno un anno di dati disponibili prima della data-indice, sono stati presi in esame (Figura 1).

Nei 6.903 pazienti in trattamento con sola insulina basale durante l'anno 2021 sono state valutate le caratteristiche demografiche e cliniche al baseline. Come riportato in Tabella 1, l'età media alla data-indice era di 70,3 anni (con il 91,2% dei pazienti di età superiore ai 55 anni) e il 54,8% era di sesso maschile. Lo stato clinico dei pazienti all'inclusione è stato investigato ricercando le comorbidità e i trattamenti più frequenti il periodo di caratterizzazione descritto: è emerso che l'85,5% dei pazienti presentava ipertensione, il 45,2% almeno un evento cardiovascolare pregresso, e il 15,8%

**FIGURA 1**

Flow chart per l'identificazione della popolazione in esame



BPCO (identificata tramite codice di esenzione o farmaci specifici come proxy di diagnosi). Inoltre, il 69,8% ed il 60,8% era in trattamento con agenti ipolipemizzanti e anti-piastrinici, rispettivamente (Tabella 1).

### ANALISI DEI PATTERN TERAPEUTICI

Nei pazienti inclusi, sono stati analizzati i farmaci più frequentemente prescritti durante il periodo precedente la data-indice (cioè precedente l'ultima prescrizione di insulina basale del 2021). Essendo il periodo di disponibilità dei dati variabile tra i pazienti inclusi, tale analisi è stata condotta considerando il periodo di un anno precedente la data indice, dato disponibile per tutti i pazienti inclusi. Come riportato in Tabella 2, tra i quattro trattamenti pregressi più frequenti vi erano le biguanidi nel 65,1% dei pazienti, insuline a lunga durata d'azione (29,5%), analoghi del peptide-1 glucagone-simile (GLP-1) (27,0%), e sulfaniluree (22,4%).

In Tabella 3 vengono riportati i pattern di trattamento più frequenti che portano i pazienti ad essere trattati con la sola insulina basale, definiti come la presenza/assenza di tali trattamenti. Considerando tutto il periodo pregresso rispetto la data-indice, il 54,5% dei pazienti arrivava al trattamento con la sola insulina basale durante il 2021 dopo aver ricevuto almeno una terapia con un farmaco ipoglicemizzante orale ed almeno una insulina basale, mentre il 33,2% dei pazienti arrivava



**TABELLA 1**

Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti in solo trattamento con insulina basale durante l'anno 2021

Pazienti in trattamento con sola insulina basale durante il 2021 (N=6.903)	
Sesso maschile, n (%)	3.784 (54,8%)
Età alla data indice, anni, media ± DS	70,3 ± 11,8
Gruppi di età	
<18 anni, N (%)	5 (0,1%)
18-24 anni, N (%)	7 (0,1%)
25-34 anni, N (%)	50 (0,7%)
35-44 anni, N (%)	108 (1,6%)
45-54 anni, N (%)	437 (6,3%)
55-64 anni, N (%)	1.373 (19,9%)
65-74 anni, N (%)	2.298 (33,3%)
75-84 anni, N (%)	1.948 (28,2%)
≥85 anni, N (%)	677 (9,8%)
Charlson index, media ± DS	0,7±1,0
<b>Comorbidità e prescrizioni di farmaci</b>	
Ipertensione, N (%)	5.899 (85,5%)
Malattie cardiovascolari, N (%)	3.122 (45,2%)
BPCO, N (%)	1.094 (15,8%)
Malattia renale cronica, N (%)	509 (7,4%)
Agenti modificatori dei lipidi, N (%)	4.816 (69,8%)
Agenti antiaggreganti piastrinici, N (%)	4.196 (60,8%)

**TABELLA 2**

Lista dei farmaci più frequentemente prescritti nei pazienti diabetici trattati solo con insulina ad azione prolungata durante i 12 mesi precedenti la data-indice. I dati sono stati riportati come numero (%) di pazienti con almeno una prescrizione

ATC	Farmaco/terapia	Pazienti in trattamento con sola insulina basale durante il 2021 (N=6.903)
A10BA	Biguanidi	4.491 (65,1%)
A10AE	Insuline e analoghi per iniezione, a lunga durata	2.039 (29,5%)
A10BJ	GLP1 analoghi	1.865 (27,0%)
A10BB	Sulfoniluree	1.545 (22,4%)
A10BX	Altri ipoglicemizzanti escluse le insuline	825 (12,0%)
A10BD	Associazioni di ipoglicemizzanti orali	794 (11,5%)
A10BK	Inibitori di SGLT2	745 (10,8%)
A10BF	Inibitori dell'alfa glucosidasi	552 (8,0%)
A10BH	Inibitori di DPP-4	481 (7,0%)
A10AB	Insuline e analoghi per iniezione, ad azione rapida	254 (3,7%)

**TABELLA 3**

Pattern terapeutici nei pazienti diabetici trattati solo con insulina ad azione prolungata prima della data indice

Pattern terapeutici nei 6.903 pazienti inclusi nel periodo precedente la data-indice	N (%)
Terapia orale + insuline e analoghi per iniezione, a lunga durata	3.764 (54,5%)
Terapia orale + insuline e analoghi iniettabili, a lunga durata + insuline e analoghi iniettabili, ad azione rapida	2.295 (33,2%)
Solo terapia orale	521 (7,5%)
Insuline e analoghi iniettabili a lunga durata + insuline e analoghi iniettabili a rapida durata	78 (1,1%)
Insuline e analoghi per iniezione, a lunga durata	64 (0,9%)
Terapia orale + insuline e analoghi per iniezione, ad azione rapida	43 (0,6%)
Insuline e analoghi per iniezione, ad azione rapida	4 (0,1%)

all'insulina basale dopo aver ricevuto terapia ipoglicemizzante orale, insulina basale ed insulina rapida.

Dall'analisi dei trattamenti concomitanti (valutati in un periodo di  $\pm 30$  giorni rispetto alla data-indice) emergeva come il 53% dei pazienti in trattamento con insulina basale era in co-trattamento con metformina, il 24% con GLP1 inibitori, il 13% con sulfaniluree, il 3,6% con dapagliflozina (SGLT2) e il 3,5% con empagliflozina (SGLT2) (Tabella 4).

#### CONSUMI DI RISORSE SANITARIE E COSTI DIRETTI PER IL SSN

L'analisi del consumo di risorse sanitarie è stata condotta durante i 12 mesi precedenti la data-indice sul totale dei pazienti che durante il 2021 erano in trattamento con la sola insulina basale (N=6.903) e in quelli trattati con insulina basale + insulina ad azione rapida (N=6.898).

Il numero medio di prescrizioni di farmaci per paziente era di 22,8 nei trattati con sola insulina basale e 22,3 in coloro che ricevevano insulina basale più insulina rapida, mentre la media annua per paziente dei ricoveri da tutte le cause, delle prestazioni ambulatoriali erogate e delle visite specialistiche mostravano numeri comparabili tra le due coorti (Tabella 5).

Dettagliando la tipologia delle visite specialistiche più frequentemente prescritte nell'anno precedente l'inclusione (escluse quelle in libera professione che non

sono tracciabili nei database amministrativi), è emerso come solo il 45,8% dei pazienti in trattamento con la sola insulina ed il 41,8% dei pazienti in trattamento con insulina rapida e basale, avesse effettuato almeno una visita diabetologica. Inoltre, rispettivamente il 22,8% ed il 20,7% di pazienti dei due gruppi invece presentavano almeno una visita cardiologica (Tabella 6).

L'analisi dei costi diretti sanitari nell'anno precedente la data-indice ha evidenziato un costo totale nei pazienti trattati con la sola insulina basale di 2.827 € per paziente: 2.272 € relativi alla spesa farmaceutica (di cui 1.342 € per i farmaci antidiabetici), 314 € relativi alle ospedalizzazioni e 241 € relativi ai servizi ambulatoriali e test diagnostici e 34 € per le visite specialistiche. I costi calcolati nello stesso periodo nei pazienti in trattamento con insulina basale più insulina rapida erano analoghi: il totale era pari a 2.852 € per paziente, di cui 2.153 € per le spese farmaceutiche (di cui 996 € per i farmaci antidiabetici), 454 € per le ospedalizzazioni, 245 € per prestazioni ambulatoriali e test diagnostici e 32 € per le visite specialistiche (Figura 2).

## DISCUSSIONE

La presente analisi ha considerato un campione di oltre 1,45 milioni di assistiti in un pool di ASL siciliane, con età media pari a 47,9 anni e una proporzione di sesso maschile del 48,8%. Tale popolazione era comparabile in termini di variabili demografiche con i dati nazionali

**TABELLA 4**  
Trattamenti concomitanti all'insulina basale nei pazienti diabetici trattati solo con insulina ad azione prolungata nel mese prima e dopo la data indice

ATC	Farmaco	N (%) ( $\pm 30$ giorni dalla data-indice)
A10BA02	Metformina	3.653 (52,9%)
A10BJ05	Dulaglutide (analoghi del GLP-1)	998 (14,5%)
A10BB09	Gliclazide (sulfoniluree)	886 (12,8%)
A10BX02	Repaglinide (altro)	531 (7,7%)
A10BF01	Acarbose (inibitori dell'alfa-glucoosidasi)	408 (5,9%)
A10BJ06	Semaglutide (analoghi del GLP-1)	316 (4,6%)
A10BJ02	Liraglutide (analoghi del GLP-1)	314 (4,5%)
A10BK01	Dapagliflozina (inibitori SGLT-2)	250 (3,6%)
A10BK03	Empagliflozina (inibitori SGLT-2)	240 (3,5%)
A10BD15	Metformina e dapagliflozina (combinazioni ipoglicemizzanti orali)	207 (3,0%)

**TABELLA 5**

Consumo di risorse sanitarie durante l'anno di caratterizzazione precedente la data indice. I numeri per paziente per anno sono riportati come media  $\pm$  DS.

	Pazienti in trattamento con sola insulina basale (N=6.903)	Pazienti in trattamento con insulina basale + insulina rapida (N=6.898)
Numero di prescrizioni di farmaci	22,8 $\pm$ 12,4	22,3 $\pm$ 14,0
Numero di prescrizioni di ipoglicemizzanti (ATC A10)	10,3 $\pm$ 5,7	7,8 $\pm$ 5,0
Numero di prescrizioni di altri farmaci	12,5 $\pm$ 11,0	14,4 $\pm$ 12,8
Numero di ricoveri per tutte le cause	0,1 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,6
Numero di servizi specialistici ambulatoriali	6,1 $\pm$ 5,5	6,0 $\pm$ 6,6
Numero di visite specialistiche	2,2 $\pm$ 2,5	2,0 $\pm$ 2,4

**TABELLA 6**

Visite specialistiche più frequenti durante un anno di caratterizzazione precedente la data indice

	Pazienti in trattamento con sola insulina basale (N=6.903)	Pazienti in trattamento con insulina basale + insulina rapida (N=6.898)
Diabetologia	3.164 (45,8%)	2.882 (41,8%)
Cardiologia	1.575 (22,8%)	1.427 (20,7%)
Oftalmologia	1.127 (16,3%)	1.089 (15,8%)
Odontostomatologia	434 (6,3%)	356 (5,2%)
Medicina fisica e riabilitazione	408 (5,9%)	368 (5,3%)
Ortopedia e traumatologia	387 (5,6%)	382 (5,5%)
Altro	373 (5,4%)	511 (7,4%)
Neurologia	336 (4,9%)	391 (5,7%)
Otorinolaringoiatria	323 (4,7%)	290 (4,2%)
Nefrologia	304 (4,4%)	420 (6,1%)

dell'ISTAT riferiti allo stesso anno che hanno riportato un'età media su scala nazionale di 46 anni ed una distribuzione maschi/femmine pari al 48,8%/51,2%;<sup>11</sup> pertanto la rappresentatività del campione in analisi può considerarsi adeguata.

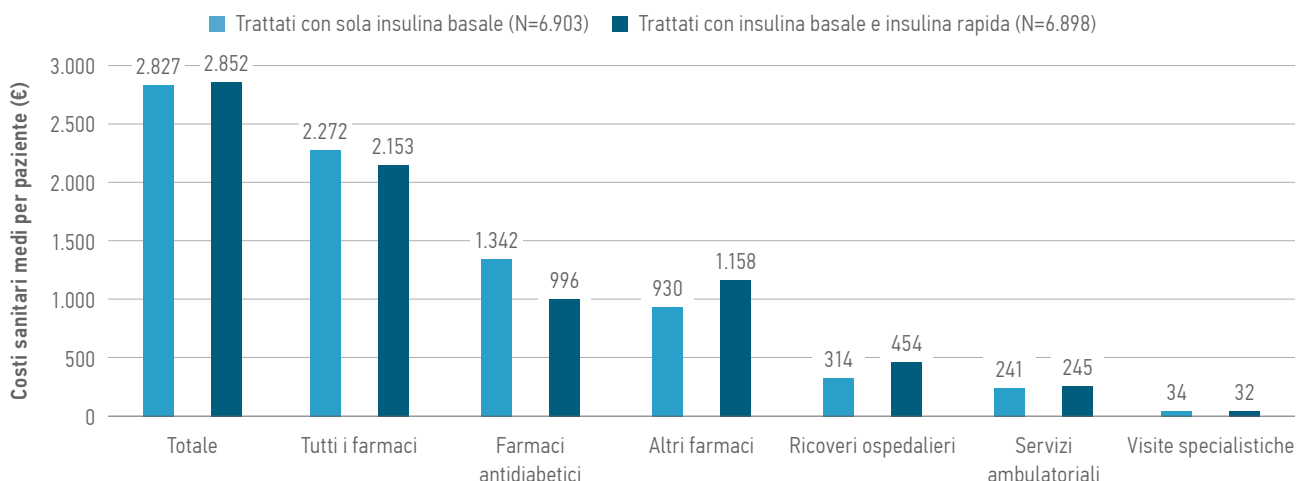
Da tale campione, sono stati poi identificati 106.779 pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici, pari a circa il 7,4% del totale. Questi dati risultano essere in linea le stime ISTAT del 2020 e con il report dell'Istituto Superiore di Sanità che hanno descritto una prevalenza del diabete sulla popolazione adulta nel 2020 del 5,9%, con un trend in crescita negli ultimi anni, soprattutto nella popolazione anziana, fino al 21% tra gli over 75. Inoltre, la prevalenza risultava mediamente più bassa nelle Regioni del Nord-ovest (5,4%), del Nord-est (5,3%) e del Centro (5,5%), rispetto a quelle del Sud (7%) e delle Isole (6,7%).<sup>12</sup> In particolare, i dati del sistema di sorveglianza PASSI relativi al periodo 2017-2020 hanno evidenziato come il diabete sia strettamente correlato

con l'età con una prevalenza inferiore al 3% nelle persone con meno di 50 anni e superiore al 9% di età 50-69 anni, nelle fasce di popolazione socio-economicamente più svantaggiate, e nelle regioni meridionali rispetto a quelle del centro e del nord.<sup>13</sup>

Nella popolazione in analisi, circa un paziente su 5 (19,9%) risultava in trattamento con insulina, e anche questo dato è allineato con evidenze di letteratura a livello nazionale.<sup>9</sup> I dati che emergono dalla presente analisi confermano come la popolazione diabetica che arriva al trattamento con insulina basale sia relativamente anziana, senza una particolare prevalenza di genere (età media: 70 anni, 55% maschi) e gravata da un importante profilo di comorbidità, soprattutto cardiovascolare. Recentemente, è stato riportato che tra i pazienti diabetici trattati con insulina glargine ad azione prolungata in Italia, l'età media dei pazienti inclusi variava da 68 a 72 anni, con una percentuale di maschi tra il 48% e il 56%, ed una frequenza di ipertensione

**FIGURA 2**

Analisi descrittiva sui costi sanitari medi diretti stimati durante un anno di caratterizzazione precedente la data-indice nei pazienti diabetici in trattamento con la sola insulina basale e in trattamento con insulina basale e rapida



nel range 62-83%, di dislipidemia nel range 33-67%, di asma/BPCO nel range 5,4-10%, e di malattia renale nel range 3-8,5%.<sup>14</sup>

Durante i 12 mesi precedenti la data-indice, il 65% dei pazienti aveva una prescrizione di biguanidi, e la metformina rappresentava il trattamento concomitante più frequente registrato nel 53% dei pazienti inclusi, confermando evidenze note in letteratura che riportano come la metformina (appartenente alla classe dei biguanidi) rappresenti il principale farmaco utilizzato nella gestione (non solo di prima linea) del diabete.<sup>15</sup> Il tasso di visite diabetologiche e cardiologiche dispensate era al di sotto delle raccomandazioni delle linee guida, ma tale dato potrebbe risultare sottostimato dal momento che le visite erogate in regime di libera professione non sono estrapolabili nei database amministrativi. I nostri dati sembrano comunque supportati da quanto riportato negli Annali dell'AMD che hanno descritto un incremento nell'utilizzo di insulina di oltre il 60% negli ultimi due decenni,<sup>16</sup> con una riduzione dei pazienti che presentano uno scarso controllo glicemico, indipendentemente dall'uso dell'insulina. Questa discrepanza potrebbe essere legata ad una "inerzia terapeutica" causata da una crescente domanda, contestuale ad una diminuzione del numero di specialisti nei centri per la cura del diabete. Inoltre, come suggerito nel report

dell'AMD sulla valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete in Italia nel 2021, la riduzione delle visite diabetologiche potrebbe anche essere in parte spiegata dall'emergenza COVID-19.<sup>17</sup>

La spesa sanitaria media annua è risultata pari a 2.827 €, con la voce più incisiva rappresentata dalla prescrizione di farmaci. Diverse evidenze hanno descritto in un contesto di reale pratica clinica il burden economico dei pazienti diabetici in Italia. Nella recente analisi di Bonora et al.<sup>18</sup> si riporta come il costo sanitario medio di un paziente diabetico fosse di 2.833 € nell'anno 2018, con la spesa farmaceutica che rappresenta circa il 34% del totale.

Per avere un riferimento cronologicamente coerente con la nostra analisi, ci si è confrontati con il rapporto OsMed del 2021, che ha attestato come in generale la spesa pro-capite relativa a tutti i farmaci antidiabetici abbia visto un aumento dell'8,4% rispetto al 2020.<sup>19</sup> I farmaci più impattanti sulla spesa erano le insuline e la metformina, che rappresentavano circa i tre quarti della spesa totale relativa ai farmaci per il diabete. Anche se la nostra analisi è stata condotta su un campione di popolazione della Sicilia, i dati emersi hanno confermato come l'elevata prevalenza del diabete nelle regioni meridionali rispetto alle regioni del centro e nord

e rispetto alla media nazionale, si riflettano su elevati consumi e costi sanitari. Dal rapporto OsMed del 2021, infatti, il Sud Italia presentava i maggiori incrementi di spesa (+9,0%) e di consumi (1,9%) raffrontati all'anno precedente. Come atteso, le variazioni nei consumi si ripercuotevano su costi per i farmaci: infatti, le regioni del Sud presentavano la spesa pro capite più elevata (22,84 €) per gli antidiabetici rispetto alle altre aree geografiche, in aumento del 9% rispetto al 2020.<sup>19</sup>

Nella nostra popolazione, i costi diretti sanitari della popolazione in trattamento con la sola insulina basale erano sovrapponibili ai costi sanitari diretti per la gestione dei pazienti in trattamento combinato di insulina basale ed insulina rapida, inoltre la spesa sanitaria relativa alle ospedalizzazioni rappresenta la voce di costo preponderante dopo quella per i farmaci. Considerati insieme, questi dati sembrano suggerire che sia i pazienti in trattamento con la sola insulina basale che quelli in combinazione con insulina basale più rapida necessiterebbero del medesimo livello di attenzione, al fine di migliorarne la gestione in considerazione anche dei costi sanitari a carico del SSN.

I risultati ottenuti dalla presente analisi devono essere interpretati alla luce di alcuni limiti, dovuti alla natura osservazionale dello studio basato sui database amministrativi. In primo luogo, un limite è rappresentato dalla mancanza di informazioni cliniche riguardanti la severità e lo stato della patologia, e altri possibili fattori confondenti che potrebbero aver influenzato i risultati. Inoltre, i numeri delle visite specialistiche, soprattutto diabetologie e cardiologica, risultano particolarmente ridotti, ma questo potrebbe verosimilmente essere spiegato da una sottostima legata al fatto che le visite in regime di libera professione non rimborsate dal SSN non sono tracciabili nei database amministrativi. Infine, i risultati dell'analisi, condotta in un campione di

ASL corrispondenti al 30% degli assistiti della Sicilia, localizzate nel centro-nord della regione, potrebbero non essere generalizzabili al contesto regionale o nazionale. Pertanto, analisi su campioni più ampi saranno necessarie per confermare i risultati emersi in questa popolazione ristretta.

In conclusione, dalla presente analisi di dati real-world si evince come i pazienti in sola terapia insulinica basale abbiano un'età maggiore di 70 anni, presentino un complesso profilo di comorbidità e risultino in trattamento con antidiabetici innovativi. Inoltre, pur non potendo estrapolare le visite specialistiche in regime di libera professione dai database amministrativi, questi dati sembrano suggerire come una quota non trascurabile di pazienti si sottoponga a visite di controllo con una frequenza al di sotto di quanto previsto dalle linee guida,<sup>14</sup> evidenziando dunque una presa in carico subottimale. Infine, i costi diretti sanitari della popolazione in trattamento con la sola insulina basale sono sovrapponibili a quelli per la gestione dei pazienti in trattamento combinato di insulina basale ed insulina rapida e la spesa sanitaria relativa alle ospedalizzazioni rappresenta la seconda voce di costo dopo quella per i farmaci. Pertanto, questi risultati indicherebbero come sia i pazienti in trattamento con la sola insulina basale che quelli in combinazione con insulina basale più rapida hanno caratteristiche simili e pertanto necessiterebbero del medesimo livello di attenzione in quanto popolazioni fragili, al fine di migliorarne la gestione in considerazione anche degli elevati costi sanitari generati a carico del SSN.

## CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti gli autori dichiarano che non vi sono conflitti di interessi relativi al presente manoscritto.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17-S38.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S125-S143.
3. Gentile S, Strollo F, Viazzi F, et al; The Amd-Annals Study Group. Five-Year Predictors of Insulin Initiation in People with Type 2 Diabetes under Real-Life Conditions. *J Diabetes Res*. 2018 Sep 19;2018:7153087.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S1-110.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
6. American Diabetes Association. (7) Approaches to glycaemic treatment. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S41-8.
7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701.
8. Fadini GP, Buzzetti R, Fittipaldi MR, et al; REX study group. IDegLira for the Real-World Treatment of Type 2 Diabetes in Italy: Protocol and Interim Results from the REX Observational Study. *Diabetes Ther*. 2022 Aug;13(8):1483-1497.
9. Perrone V, E. Giacomini E, Veronesi C, et al. Analisi del consumo di risorse sanitarie e costi diretti sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale nei pazienti con diabete in terapia insulinica in relazione al diverso monitoraggio della glicemia. *ClinicoEconomics*, vol 17, 2022, pag. 89-106.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
11. ISTAT. Popolazione residente e dinamica demografica: Anno 2021. Disponibile su: <https://www.istat.it/it/files/2022/12/CENSIMENTO-E-DINAMICA-DEMOGRAFICA-2021.pdf>
12. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica: Diabete. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia>
13. Istituto Superiore di Sanità -EpiCentro: L'epidemiologia per la sanità pubblica. Sorveglianza PASSI. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/diabete?tab-container-1=tab1>
14. Degli Esposti L, Perrone V, Saragoni S, et al. Insulin Glargine U100 Utilization in Patients with Type 2 Diabetes in an Italian Real-World Setting: A Retrospective Study. *J Diabetes Res*. 2019 Dec 30;2019:3174654.
15. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). Disponibile su: [https://www.iss.it/documenti/20126/8331678/LG\\_379\\_diabete\\_tipo2\\_ed2022](https://www.iss.it/documenti/20126/8331678/LG_379_diabete_tipo2_ed2022)
16. Annali AMD 2012. Disponibile su: <https://aemmedi.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf>
17. Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza al diabete di tipo 1 e di tipo 2 in Italia. Disponibile su: <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2022/05/AMD-Annali-2022-italia-2022-prot.pdf>
18. Bonora E, Cataudella S, Marchesini G, et al; under the mandate of the Italian Diabetes Society. Clinical burden of diabetes in Italy in 2018: a look at a systemic disease from the ARNO Diabetes Observatory. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jul;8(1):e001191.
19. Rapporto OsMed 2021: L'uso dei Farmaci in Italia (Rapporto Nazionale Anno 2021). Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>





CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)