

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

SGLT-2 inibitori alla luce delle nuove linee guida italiane per il trattamento del diabete di tipo 2: un trattamento costo-efficace?

Matteo Monami

SOD Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2104d>

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2, come noto, è uno dei principali fattori di rischio per malattie cerebro e cardiovascolari (1-2) e microvascolari (3-4). Le complicanze croniche del diabete, tuttavia, non contribuiscono soltanto ad aumentare significativamente il rischio di morte e di invalidità (<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/>), ma anche i costi socio-sanitari di tutti i sistemi sanitari mondiali (5). L'intensificazione del controllo glicemico sul rischio incidente di malattie cardiovascolari e di morte è stato oggetto di numerosi studi clinici tra il 1990 e i primi anni del 2000 (6-12); i trial che avevano come scopo quello di verificare l'importanza di un buon controllo glicemico nella riduzione del rischio cardiovascolare del soggetto con diabete di tipo 2 (13), hanno mostrato risultati positivi, senza tuttavia modificare la prognosi *quod vitam* della malattia diabetica (13). Tale paradossale risultato sembrava suggerire che la riduzione della morbilità cardiovascolare, ottenuto con una terapia ipoglicemizzante maggiormente aggressiva (cioè con target glicemici più ambiziosi), si accompagnasse ad un aumento di letalità degli eventi cardiovascolari. In alcuni studi (9-12) (uno dei quali interrotto prematuramente a causa di un significativo eccesso di mortalità nel braccio di trattamento [12]), in effetti, nonostante una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) non fatali, si è assistito ad un inatteso aumento della mortalità cardiovascolare. Questo sorprendente risultato trova un possibile razionale nell'eccesso di eventi ipoglicemici (totali e gravi) (13-14) e nell'aumento di peso dei soggetti trattati con protocolli di terapia ipoglicemizzante aggressivi, dove l'uso di insulina e insulino secretagoghi (13) era predominante. L'effetto deleterio dell'ipoglicemia e dell'aumento ponderale nel braccio di trattamento, piuttosto che quello del raggiungimento di target "troppo ambiziosi", è stato chiamato in causa per spiegare questo fenomeno (14-15).

Il fatto che raggiungere livelli di HbA_{1c} più bassi possibili fosse in realtà da perseguire e non da evitare, è stato confermato successivamente da trial clinici con endpoint cardiovascolari (CVOT) (16), che hanno dimostrato come l'ottenimento di un buon controllo glicemico senza ipoglicemie e aumento di peso, determinasse una riduzione di morbilità

Tabella 1 ♦ Revisione sistematica di letteratura: principali studi clinici e meta-analisi degli ultimi 10 anni su SGLT-2 inibitori

AUTHOR	COUNTRY/ CURRENCY	INTERVENTIONS	TYPE OF ANALYSIS	INCREMENTAL COST	INCREMENTAL COST (QALY)	INCREMENTAL COST PER QALY GAINED	AUTHORS' CONCLUSIONS
Johnston R 2017 (33)	Regno Unito, Sterline	Empagliflozin canagliflozin, dapagliflozin, esitagliptin, pioglitazone, gliclazide, repaglinide (pazienti intolleranti o con controindicazioni a metformina)	Costo-utilità, (lifetime e 40 anni)	Pioglitazone è l'opzione meno costosa; gliclazide e sitagliptin costano più del pioglitazone; canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin costano di più di pioglitazone, sitagliptin e gliclazide	Glicazide si associa a minori QALY vs pioglitazone; canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin si associano a QALYs maggiori di pioglitazone, sitagliptin e gliclazide	Pioglitazone costa meno e dà maggiori benefici di gliclazide e sitagliptin. Canagliflozin, empagliflozin e dapagliflozin hanno ICUR <20,000 €/QALY vs sitagliptin, ma 20,000 €/QALY vs gliclazide e pioglitazone se potrebbero essere competitivi	Dapagliflozin, canagliflozin e empagliflozin in monoterapia sono costo-efficaci rispetto a sitagliptin, ma non rispetto a gliclazide, pioglitazone o repaglinide, anche se potrebbero essere competitivi
Hong D 2019 (27)	Diversi sistemi sanitari, Dollari USA 2013	GLP-1, SGLT-2, DPP-4i vs altri farmaci (Review)	Costo-utilità	I nuovi farmaci aumentano i costi rispetto a TZD e SU, mentre i risultati rispetto a insulina sono variabili	I nuovi farmaci aumentano i QALY rispetto a TZD e SU, mentre i risultati rispetto a insulina sono variabili	ICUR favorevoli per costo-efficacia dei nuovi farmaci vs TZD e SU, variabili vs insulina	I nuovi farmaci sono generalmente costo- efficaci nei vari sistemi sanitari
Gu 2016 (34)	Cina, Yuan 2014	Exenatide vs Insulina glargine	Costo-utilità (40 anni)	Exenatide si associa a costi più bassi (-177,706 Y) per prezzo più basso per farmaci e ridotto costo per eventi	Exenatide: QALY +1.94, aspett. vita +0.03 anni	Exenatide è più vantaggiosa	Exenatide è superiore a glargine (con maggiori QALY e minori costi). I risultati sono confermati da analisi di sensibilità
Vega- Hernandez 2017 (32)	Regno Unito, Sterline 2016	Liraglutide 1.2/1.8 mg vs Dapagliflozin 10 mg (in duplice/ triplice terapia)	Costo-efficacia (lifetime)	Duplica terapia: liraglutide 1.2 mg - costi del trattamento più alti - costi complicanze più bassi - costi totali inferiori liraglutide 1.8 mg - costi del farmaco più alti - costi complicanze più bassi - costi totali superiori	Duplica terapia: liraglutide 1.2 e 1.8 mg: aumento di QALYs e aspettativa di vita Triplice terapia: lira 1.2 QALY +0.064 lira 1.8 QALY +0.067	Liraglutide 1.2 mg è superiore a dapagliflozin 10 mg per efficacia con costi minori. Liraglutide 1.8 è costo- efficace anche nella maggioranza delle analisi di sensibilità	Liraglutide 1.2 mg e 1.8 mg sono costo-efficaci rispetto a dapagliflozin 1.2 e 1.8 mg sia in duplice che in triplice terapia

AUTHOR	COUNTRY/ CURRENCY	INTERVENTIONS	TYPE OF ANALYSIS	INCREMENTAL COST	INCREMENTAL COST (QALY)	INCREMENTAL COST PER QALY GAINED	AUTHORS' CONCLUSIONS
Tzanetakos 2016 (31)	Grecia, Euro 2015	Dapagliflozin vs: - Sulfanilurea - DPP4i in aggiunta a metformina	Costo-efficacia (lifetime, 40 anni)	Costi diretti lifetime (€): Dapagliflozin vs Sulfanilurea 24,997 vs 19,855 Dapagliflozin vs DPP-4i 25,088 vs 24,332	Aspettativa vita (anni) Dapagliflozin vs SU 14.77 vs 14.76 Dapagliflozin vs DPP-4i 14.71 vs 14.70 QALYs Dapagliflozin vs SU 12.22 vs 11.73 Dapagliflozin vs DPP-4i 12.24 vs 12.19	ICER (€/QALY) - vs SU 10,623€ - vs DPP-4i 17,695€	Dapagliflozin ha il 79.7% di probabilità di essere costo-efficace rispetto a SU o DPP4i con una soglia di WTP di €34,000 /QALY
Sabapathy 2016 (38)	Canada, CAN\$	- Canagliflozin 300 mg - Canagliflozin 100 mg vs Sitagliptin 100 mg in aggiunta a metformina e sulfanilurea	Costo-efficacia (40 anni)	CANA 300 mg vs SITA 100 mg Costi totali (\$) 44,680 vs 46,897 (diff.: -2,217) CANA 100 mg vs SITA 100 mg 45,247 vs 47,807 (diff.: -2,560)	CANA 300 mg vs SITA Aspettativa vita (anni) 11.99 vs 11.76 (+0.23) QALYs 8.65 vs 8.35 (+0.31) CANA 100 mg vs SITA Aspettativa vita (anni) 12.04 vs 11.83 (+0.21) QALYs 8.64 vs 8.37 (+0.28)	Canagliflozin (300 mg e 100 mg) si associa a riduzione dei costi ed aumento dei QALY rispetto a sitagliptin	Canagliflozin ha il 100% di probabilità di essere costo-efficace rispetto a sitagliptin per qualsiasi WTP

sembrano, infatti, essere molto incoraggianti (35-37).

I risultati di tali analisi hanno mostrato che l'aumento dei costi di acquisizione del farmaco con la sostituzione delle sulfaniluree con gli SGLT-2i viene interamente compensato dalla riduzione degli eventi cardiovascolari (35-37), dei costi dell'auto-monitoraggio della glicemia e della gestione degli eventi ipoglicemici. Complessivamente, quindi, la sostituzione progressiva delle sulfaniluree con un SGLT-2i può avvenire non solo senza aggravio per il SSN, ma addirittura con un risparmio non indifferente, come suggerito da uno studio italiano di *budget impact* che ha mostrato la costo-efficacia della sostituzione di sulfaniluree, DPP-4 e glitazoni, con un SGLT-2i (29).

In ultimo, per onestà intellettuale, va ricordato il ben noto paradosso per cui un farmaco che prolunghi la sopravvivenza dei pazienti, sia gravato da maggiori costi per la gestione della cronicità "dei sopravvissuti". Tuttavia, riteniamo che l'inclusione esplicita della mortalità all'interno di un'analisi di budget impact per una patologia cronica sia non solo metodologicamente scorretta, ma anche di dubbia eticità.

CONCLUSIONI

In conclusione, le considerazioni di *budget impact* sopra elencate, dovrebbero portare a considerare gli SGLT-2i (così come i GLP-1RA) una valida opzione terapeutica, non solo dal punto di vista clinico, ma anche (e soprattutto!) economico, in particolar modo nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari. Il massivo utilizzo di questi farmaci innovativi potrebbe quindi avvenire senza un impatto negativo sul budget a carico del SSN, ma anzi probabilmente con cospicui risparmi a lungo termine. Per tali motivi, la sostituzione di farmaci obsoleti e dannosi, quali le sulfaniluree (23) (come richiesto dalle nuove linee guida italiane [26]), con gli inibitori della SGLT-2 potrebbe, alla luce di quanto detto, non solo essere economicamente sostenibile, ma addirittura auspicabile.

e mortalità cardiovascolare (17-21). Questi trial effettuati su nuove classi di farmaci quali gli agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1RA) e gli inibitori del Sodium.Glucose co-Transporter-2 (SGLT-2i) avevano nel disegno l'obbligo di minimizzare le differenze di controllo glicemico tra i due gruppi; tuttavia in nessuno dei CVOT si è ottenuto un compenso glicemico sovrapponibile con differenze di HbA1c medie durante il follow-up tra 0.3 e 0.7% a favore del gruppo di trattamento. Questo, unitamente ad effetti intrinseci e/o extra-glicemici di queste nuove molecole e al loro minor rischio ipoglicemico, hanno portato a risultati inaspettati, quanto eclatanti, osservati nei recenti trial CVOT. Qualunque sia il meccanismo con il quale avvenga tutto ciò, che non è argomento di questo lavoro, è innegabile che oggi abbiamo a nostra disposizione farmaci che hanno modificato significativamente la prognosi dei pazienti con diabete di tipo 2. Tali farmaci, ovvero gli SGLT-2i e i GLP-1RA, sono, rispetto a farmaci obsoleti quali le sulfaniluree, infatti, più sicuri (21-23) ed efficaci sulla glicemia (24) e hanno marcati effetti protettivi sulle complicanze micro (25), macrovascolari (20-21) e sulla mortalità (20-21).

Recentemente sono state pubblicate le nuove linee guida per il trattamento del diabete di tipo 2 da parte della Società Italiana di Diabetologia e dell'Associazione Medici Diabetologi (26), che impongono un'attenta riflessione sia clinica, sia medico legale. Infatti, in nessun caso le sulfaniluree, farmaci con bassi costi diretti, rientrano negli algoritmi terapeutici e pertanto sia la mancata prescrizione, che la loro deprescrizione hanno inevitabili riflessi sulla spesa sanitaria complessiva.

SOSTENIBILITÀ DELL'INNOVAZIONE

In quest'ottica, considerando anche la sostenibilità da un punto di vista economico dei farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2, vanno rivisitati i farmaci innovativi.

Infatti, gli effetti favorevoli, visti su morbidità e mortalità con SGLT-2i e GLP-1RA, comportano dei costi diretti molto più elevati di quelli necessari per sulfaniluree o pioglitazone, potendo mettere in dubbio la loro sostenibilità da parte dei sistemi sanitari.

Queste comprensibili preoccupazioni potrebbero, tuttavia, essere fuorvianti e non supportate dalle evidenze, in quanto i farmaci "innovativi" hanno non solo costi molto diversi tra loro (ad esempio gli SGLT-2i sono sicuramente più economici rispetto ai GLP-1RA), ma anche dei vantaggi in termini di risparmio sui costi indiretti, che non sono affatto trascurabili.

Molte analisi farmaco-economiche (Tab. 1) effettuate sulla base dei grandi trial CVOT e su studi osservazionali, hanno infatti mostrato in maniera quasi unanime gli ottimi profili di costo-efficacia dei nuovi farmaci, sia grazie alla riduzione dei ricoveri per gli eventi cardiovascolari e microvascolari (in particolar modo quelli renali) (27), sia per la minore spesa in termini di ipoglicemie (22-28) e automonitoraggio glicemico (29-30). Tali vantaggi sono stati evidenziati per tutti gli SGLT-2 inibitori nei confronti di quasi tutte le classi di farmaci ipoglicemizzanti, quali ad esempio l'insulina (27), le sulfaniluree (27, 31), gli inibitori della DPP-4 (4, 32-33), i tiazolidinedioni (27) e gli inibitori delle alfa-glucosidasi (34).

Non bisogna inoltre dimenticare come gli SGLT-2i siano in grado di modificare contestualmente più parametri clinici nei pazienti con DMT2: riducono molto efficacemente i valori di HbA1c, hanno effetti benefici, anche importanti, su peso corporeo e pressione arteriosa, migliorano l'assetto lipidico, riducendo l'impiego di altri farmaci, quali insulina, antipertensivi e ipolipemizzanti. Pertanto, i pazienti trattati con queste classi di farmaci, in particolare gli SGLT-2i, potrebbero determinare anche un risparmio indiretto della spesa farmaceutica (27), punto dolente di tutte le analisi farmaco-economiche.

Tutte queste considerazioni, dovrebbero incrementare l'utilizzo dei farmaci innovativi, sostituendoli a farmaci obsoleti, quali le sulfaniluree, che seppur molto economici, poco utili nel controllo glicemico a lungo termine (24) e potenzialmente dannosi per ipoglicemie e aumento di mortalità (23). Sarebbe quindi auspicabile, nei pazienti che necessitano di più farmaci, oltre la metformina, per il controllo della glicemia, sostituire le sulfaniluree, almeno con un SGLT-2 inibitore (meno costoso rispetto ai GLP-1RA). Le analisi di budget impact che abbiano preso in considerazione la sostituzione delle sulfaniluree (in monoterapia o in associazione con metformina e/o insulina) con SGLT-2 inibitore

BIBLIOGRAFIA

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama* 287(19): 2570-81, 2002.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 75(9733): 2215-22, 2010.
3. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 29(11): 1127-50, 2019.
4. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(2): 140-49, 2019.
5. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 41(5): 917-28, 2018.
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 352(9131): 854-65, 1998.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England) 352(9131): 837-53, 1998.
8. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 366(9493): 1279-89, 2005.
9. Duckworth W, Abairra C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 360(2): 129-39, 2009.
10. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice* 28(2): 103-17, 1995.
11. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358(24): 2560-72, 2008.
12. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364(9): 818-28, 2011.
13. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 19(9): 604-12, 2009.
14. Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 35(2): 409-14, 2012.
15. Basu S, Raghavan S, Wexler DJ, Berkowitz SA. Characteristics Associated With Decreased or Increased Mortality Risk From Glycemic Therapy Among Patients With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular Risk: Machine Learning Analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 41(3): 604-12, 2018.
16. Mannucci E, Monami M, Ceriello A, Rotella CM. Back to glycemic control: An alternative look at the results of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 27(4): 375-77, 2017.
17. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 377(13): 1228-39, 2017.
18. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 381(9): 841-51, 2019.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 375(19): 1834-44, 2016.

20. Fei Y, Tsoi MF, Cheung BM. Cardiovascular outcomes in trials of new antidiabetic drug classes: a network meta-analysis. *Cardiovascular diabetology* 18(1): 112, 2019.
21. Nreu B, Dicembrini I, Tinti E, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 30(7): 1106-14, 2020.
22. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 16(5): 457-66, 2014.
23. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintauro B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 30(10): 1601-08, 2020.
24. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 31(4): 1027-34, 2021.
25. Cha AS, Chen Y, Fazioli K, Rivara MB, Devine EB. Microvascular Benefits of New Antidiabetic Agents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Kidney Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 106(4): 1225-34, 2021.
26. Mannucci E, Candido R, delle Monache L, et al. Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. *Il Diabete Online* 33(3), 2021.
27. Hong D, Si L, Jiang M, et al. Cost Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists, and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics* 37(6): 777-818, 2019.
28. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 160(6): 909-17, 2009.
29. Mannucci E, Torre E, Berto P. Dapagliflozin in add-on a metformina: network metanalisi e analisi di impatto di budget. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2: 125-34, 2015.
30. Torre E, Bruno GM, Di Matteo S, et al. Economic Evaluation of Dulaglutide vs Traditional Therapies: Implications of the Outcomes of the Rewind Study. *Clinicoecon Outcomes Res* 12: 177-89, 2020.
31. Tzanetakos C, Tentolouris N, Kourlaba G, Maniadas N. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as Add-On to Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Greece. *Clin Drug Invest* 36(8): 649-59, 2016.
32. Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-Effectiveness of Liraglutide Versus Dapagliflozin for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes Ther* 8(3): 513-30, 2017.
33. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 21(2): 1-218, 2017.
34. Gu S, Mu Y, Zhai S, Zeng Y, Zhen X, Dong H. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin versus Acarbose as a Monotherapy in Type 2 Diabetes in China. *PLoS One* 11(11): e0165629, 2016.
35. Charokopou M, McEwan P, Lister S, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 32(7): 890-98, 2015.
36. Sabale U, Ekman M, Granström O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Prim Care Diabetes* 9(1): 39-47, 2015.
37. Salem A, Men P, Ramos M, Zhang YJ, Ustyugova A, Lamotte M. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin compared with glimepiride in patients with Type 2 diabetes in China. *J Comp Eff Res* 10(6): 469-80, 2021.
38. Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K, Teschemaker A, Johansen P, Willis M. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 23(2): e151-168, 2016.