

Saxagliptina no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2 em Portugal: Estudo de Custo-Utilidade na Perspetiva da Sociedade

Saxagliptin in the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2 in Portugal: A Study of Cost-Utility in the Perspective of Society

D. Carvalho¹, M. Contente², C. Silva³, R. Trindade⁴

1- Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

2- Health Economics & Outcomes Research Manager, Bristol-Myers Squibb, Paço de Arcos, Portugal

3- Health Economics Country Manager, Eurotrials - Consultores Científicos, Lisboa, Portugal

4- Health Economics & Outcomes Research Manager, AstraZeneca, Barcarena, Portugal

Resumo

Introdução: A saxagliptina é um anti-diabético pertencente à inovadora classe terapêutica dos inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (IDPP-4), disponíveis no mercado português desde 2007.

Objectivos: Comparar custos e consequências resultantes da utilização de saxagliptina comparativamente a sulfonilureia em segunda linha na diabetes *mellitus* tipo 2, após insucesso com metformina, em Portugal.

Material e Métodos: Utilizou-se um modelo de simulação de eventos discretos (modelo Cardiff) para um horizonte de 40 anos, na perspetiva da sociedade. A progressão da doença foi simulada através das equações do *United Kingdom Prospective Diabetes Study 68*. As utilidades e os efeitos dos tratamentos foram extraídos de literatura publicada. Os custos foram extraídos de fontes oficiais nacionais. Foram realizadas análises de sensibilidade.

Resultados: Estimou-se um custo total de 21.959 € por doente tratado com saxagliptina *versus* 21.198 € com sulfonilureia e um ganho adicional de 0,01 anos de vida e de 0,14 QALYs, com saxagliptina. O rácio de custo-utilidade incremental foi de 5.307 €/QALY. As análises de sensibilidade confirmaram a robustez do modelo.

Conclusões: Saxagliptina em combinação com metformina é custo-efetiva, mediante os limiares de custo-efetividade existentes para outros países da União Europeia e comumente aceites em Portugal, em doentes não controlados em metformina.

Abstract

Introduction: Saxagliptin is an oral hypoglycemic of the new dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (IDPP-4) class of drugs, available in Portugal since 2007.

Objectives: To compare costs and outcomes of saxagliptin *versus* sulfonylurea as second-line therapy after failure of metformin in patients with type 2 diabetes *mellitus* in Portugal.

Methods: A discrete event simulation model was used (Cardiff model) over a 40 year time horizon considering society's perspective. Progression of disease was simulated using equations from the *United Kingdom Prospective Diabetes Study 68*. Utilities and treatment effects were taken from published literature and unitary costs from national official sources. Sensitivity analyses were performed.

Results: The model estimated a total cost of € 21,959 per treated patient with saxagliptin versus € 21,198 with sulfonylurea with an incremental benefit of 0.01 years of life and 0.14 QALYs. The incremental cost-utility ratio was 5,307 €/QALY. Sensitivity analyses confirmed the robustness of the model.

Conclusions: Saxagliptin added to metformin is cost-effective considering the current thresholds for other European Union countries and commonly accepted in Portugal, in non-controlled patients in metformin alone.

CORRESPONDÊNCIA

Rosário Trindade

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Rua Humberto Madeira, 7 - Queluz-de-Baixo

2730-097 Barcarena

Tel.: +351 214 346 100

E-mail: rosario.trindade@astrazeneca.com

> INTRODUÇÃO

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), a nível mundial, a diabetes atinge mais de 382 milhões de pessoas, correspondendo a 8,3% da população adulta (20-79 anos). Em aproximadamente 46% destas pessoas, a diabetes ainda não foi diagnosticada. Mesmo em países com elevados rendimentos, um terço das pessoas com diabetes desconhece ter esta doença. Mantendo-se a tendência de aumento de casos que se tem vindo a registar em todos os países, estima-se que em 2035, 1 em cada 10 adultos terá diabetes ^[1]. Portugal posiciona-se entre os países Europeus com as mais elevadas taxas de prevalência de diabetes.

Em Portugal, estimava-se em 2012, na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos uma prevalência da diabetes de 12,9% (7,3% diagnosticada), correspondendo a um total de 1 milhão de indivíduos ^[2].

Segundo dados do INE, em 2012, ocorreram 4.867 mortes por diabetes *mellitus* em Portugal, o que representa 4,5% da mortalidade total ^[3]. No entanto, o estudo "Os Custos e Carga da Diabetes Mellitus Tipo 2 em Portugal" ^[4], realizado em 2011, estima que ocorram anualmente 9 mil mortes relacionadas com a diabetes em Portugal (8,5% da mortalidade total). No que se refere aos anos de vida perdidos prematuramente e ajustados pela incapacidade (*Disability Adjusted Life Years - DALYs*), estimou-se, que em 2008, se tenham perdido 130.993 DALYs devido à diabetes, dos quais 23,2% por incapacidade e 76,8% por morte prematura ^[4].

A diabetes, sendo uma doença progressiva e debilitante e com uma expressão significativa em Portugal, contribui indubitavelmente para as despesas associadas aos cuidados de saúde, nomeadamente os relacionados com as complicações a longo-prazo designadamente disfunção renal, neuropática, oftálmica e aumento do risco cardiovascular. Prevê-se que, anualmente, os custos directos anuais para o sistema de saúde em Portugal associados a esta doença sejam de 616 milhões de euros: 17,6% em internamento e 82,4% em ambulatório, dos quais 47% em medicamentos. Paralelamente, os custos indirectos, relacionados com a perda de produtividade associada à doença, estimam-se em 336 milhões de euros por ano. Somando estas duas parcelas, a diabetes representa 952 milhões de euros por ano, ou seja, aproximadamente 5,5% das despesas de saúde e 0,55% do PIB de 2008 ^[4].

Atualmente, após o diagnóstico da DMT2, é recomendada a implementação de medidas corretivas do estilo de vida (exercício e dieta) e de educação terapêutica,

seguidas de tratamento farmacológico oral de 1ª linha com metformina ^[5-8]. Se ao fim de 3 meses após otimização das medidas não farmacológicas e confirmação da adesão à terapêutica, o controlo da glicemia for inadequado com a monoterapia, deverá considerar-se a combinação de dois antidiabéticos orais ^[7]. Caso, ao fim de 3 a 6 meses, o controlo metabólico permaneça inadequado, e tenha sido confirmada a adesão à terapêutica, deverá então adicionar-se um terceiro antidiabético oral ou insulina dependendo da redução do nível de HbA1c pretendida ^[7].

Encontra-se indubitavelmente estabelecido que o nível de HbA1c a ser considerado no controlo da glicemia deverá ser ajustado individualmente e são vários os elementos que deverão ser tidos em consideração para a tomada de decisão ^[5-8]. De acordo com a Norma da Direção-Geral da Saúde, na maioria dos indivíduos, o valor alvo será de HbA1c $\leq 7\%$ quando este objectivo for implementado logo após o diagnóstico de DMT2. Contudo, em alguns subgrupos de indivíduos, o objetivo principal pode ser um valor de HbA1c inferior 6,5 %, desde que este valor seja atingido sem hipoglicemias significativas ^[7].

A diabetes não-controlada com uma 2ª linha de tratamento revela a existência de uma lacuna terapêutica para muitos doentes que tem vindo a ser colmatada com o aparecimento de novos agentes tais como as terapêuticas baseadas nas incretinas, miméticos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), cuja importância tem vindo a aumentar no tratamento da DMT2 ^[9,10]. A saxagliptina é um inibidor da DPP-4 altamente potente, seletivo, reversível e competitivo especificamente desenvolvido para a inibição prolongada da atividade da enzima DPP-4, a qual cliva e inactiva rapidamente as hormonas incretinas circulantes ativas, incluindo GLP-1 e o polipeptídeo insulino-trópico dependente da glicose (GIP). Verifica-se ainda uma diminuição das concentrações de glucagon e um aumento da capacidade de resposta das células beta dependentes da glicose, resultando em concentrações superiores de insulina e C-peptídeo. O aumento de insulina das células β -pancreáticas e a diminuição de glucagon das células α -pancreáticas foram associados a baixas concentrações de glicose em jejum e a uma resposta de glicose reduzida após uma sobrecarga oral de glicose ou uma refeição ^[11-13]. Espera-se assim que esta abordagem terapêutica favoreça os indivíduos com DMT2, uma vez que os insucessos em se atingir os valores glicémicos desejáveis com os tratamentos atuais devem-se sobretudo a questões de segurança e perda de eficácia ao longo do tem-

po. A metformina e a saxagliptina funcionam complementarmente e os estudos têm vindo a demonstrar que a saxagliptina, em monoterapia ou em combinação com metformina, poderá ajudar a atingir o controlo glicémico apresentando ainda um bom perfil de tolerabilidade.

Até à data, foram realizados 6 ensaios clínicos aleatorizados [14-19], em dupla ocultação, controlados, para avaliar os efeitos de saxagliptina no controlo da glicemia. Verificou-se que o tratamento com saxagliptina 5 mg uma vez por dia resultou em melhorias clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na HbA1c, na glicose plasmática em jejum e glicose pós-prandial em comparação com placebo em monoterapia, em associação com metformina (terapêutica inicial ou de associação), em associação com sulfonilureia, e em associação com uma tiazolidinediona. Não se registou alteração aparente no peso corporal associado à saxagliptina. Numa análise combinada [20], a incidência global de acontecimentos adversos em doentes tratados com saxagliptina 5 mg foi semelhante à do placebo, mas a interrupção da terapêutica devido a acontecimentos adversos foi superior nos doentes que receberam saxagliptina 5 mg em comparação com placebo (3,3% em comparação com 1,8%).

Vários estudos têm sido publicados relativamente ao custo-efetividade da saxagliptina no tratamento da DMT2 [21-25]. De um modo geral, as conclusões são consistentes e indiciam que a saxagliptina é uma abordagem custo-efetiva face a outras alternativas no tratamento da DMT2. No entanto, estes resultados poderão não ser transponíveis para o contexto nacional, por terem sido realizados noutros países cujas práticas clínicas e custos poderão ser consideravelmente díspares dos esperados para a realidade portuguesa. Como tal, o objetivo da presente análise de custo-utilidade consiste em comparar para Portugal, custos e consequências decorrentes do tratamento em 2ª linha da DMT2 com saxagliptina comparativamente a sulfonilureia, ambas em combinação com metformina, após insucesso em monoterapia com metformina.

> MATERIAL E MÉTODOS

Descrição do Modelo

O modelo Cardiff na Diabetes (*Cardiff Diabetes Model*) é um modelo generalista desenvolvido para determinar a relação de custo-efetividade/utilidade entre abordagens terapêuticas alternativas na diabetes. Os detalhes relativamente a este modelo foram previamente

publicados [26-28]. Este modelo representa uma simulação estocástica com incrementos de tempo fixos (anos), que mimetiza a progressão de uma coorte de doentes com DMT2, durante um período máximo de 40 anos. A ocorrência das complicações relacionadas com a DMT2 é assegurada pelo modelo com base nas equações de risco mais recentes do estudo UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) 68 [29] nomeadamente para doença coronária isquémica, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral (AVC), amputação, doença renal terminal, cegueira e hipoglicemia. O modelo incorpora ainda um perfil de factores de risco que é dinamicamente modificável ao longo do tempo e onde se inclui a pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL, HbA1c e peso.

Aquando do início de cada simulação, o modelo gera uma coorte com um perfil médio mediante a definição das suas características demográficas, factores de risco e história clínica (Figura 1): (a) os factores de risco são definidos inicialmente para gerar o perfil de risco de ocorrência de eventos, o qual será continuamente atualizado ao longo da simulação. A estatura e o peso serão utilizados apenas no cálculo do índice de massa corporal. A idade e a duração da doença são atualizadas anualmente ao longo da simulação; (b) a proporção de indivíduos com história clínica prévia é utilizada na simulação para acomodar os custos associados à monitorização/manutenção destes eventos e o impacto na qualidade de vida da coorte modelada. O modelo não considera a ocorrência de eventos subsequentes para um doente que inicia a simulação com história de complicações. Este perfil é ajustado de modo a considerar o efeito de cada abordagem terapêutica no peso (e consequentemente no IMC), no colesterol total, colesterol-HDL, pressão sistólica e HbA1c. Cada indivíduo pertencente a este coorte irá progredir ao longo do modelo em incrementos anuais. No início de cada ano, o modelo verifica a ocorrência de eventos fatais e não-fatais, sendo a ordem em que os mesmos ocorrem aleatória. Após a ocorrência de um evento fatal, todos os custos, anos de vida e os QALYs são acumulados e a simulação para esse indivíduo é terminada. O modelo selecciona então o indivíduo seguinte e todo o processo é repetido. Caso o indivíduo não morra num determinado ano, e após a verificação de ocorrência de eventos, o estado do doente é atualizado, com o cálculo da utilidade respectiva, acumulando-se o custo correspondente ao evento (complicação) e ao tratamento. A simulação irá decorrer até ao final do horizonte temporal ou à morte do indivíduo, terminando a simulação para esse indivíduo e

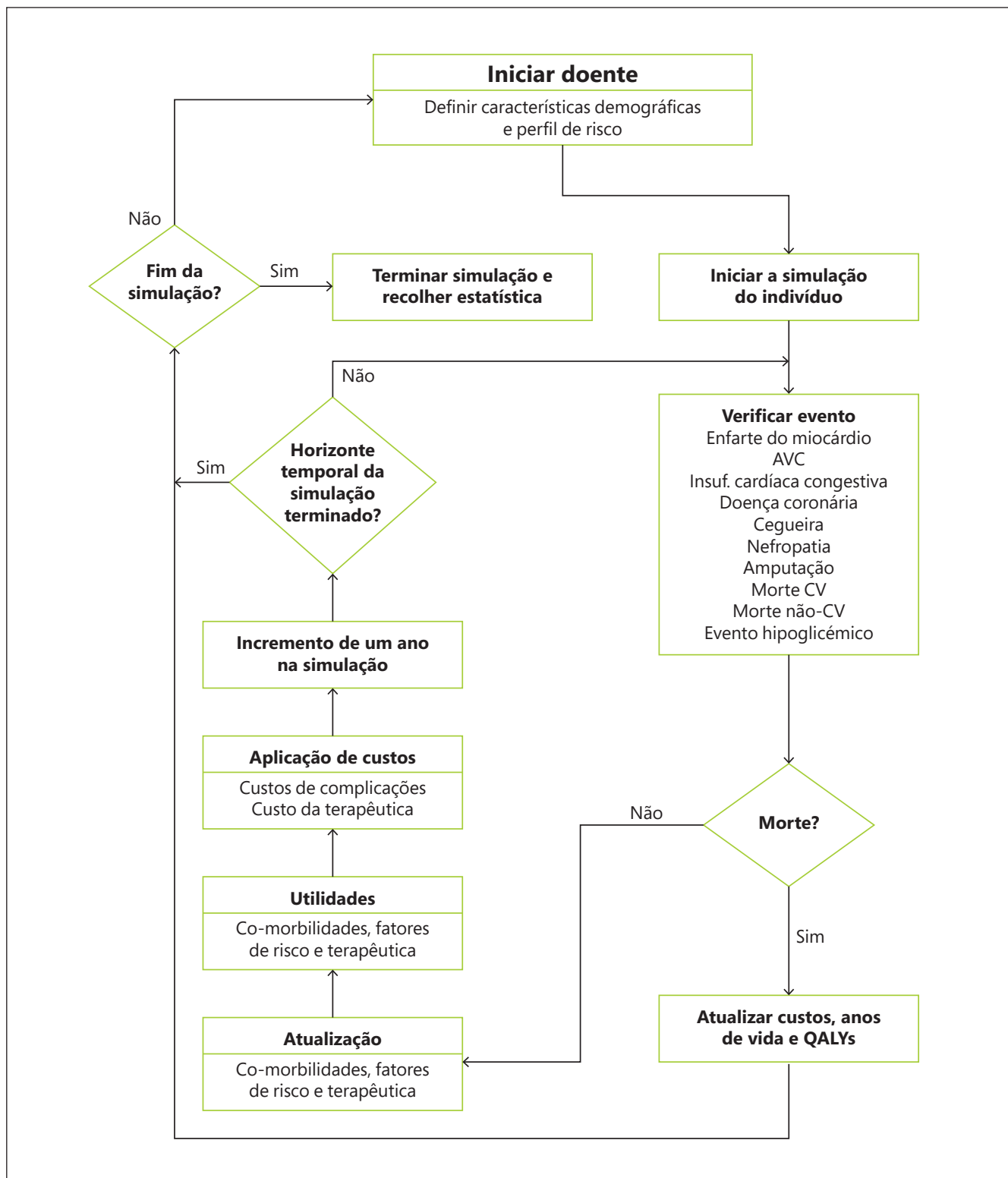


Figura 1 - Esquematisação do modelo de Cardiff.

reiniciando-se todo o processo para o indivíduo seguinte. Após todos os indivíduos terem entrado e terminado a simulação, o processo termina e as estatísticas são re-

colhidas para essa coorte. Este processo é repetido para cada uma das abordagens que se encontram em avaliação.

Quadro I - Características basais da coorte no início da simulação.

Parâmetros	Média/ proporção
Características demográficas	
Idade (anos)	53
Mulheres, %	33,6%
Duração da DMT2 (anos)	0
Estatura (m)	1,66
Caucasianos, %	93,0%
Fumadores, %	8,8%
Fatores de risco modificáveis	
HbA1c (%)	7,0
Colesterol total (mg/dl)	207,7
Colesterol HDL (mg/dl)	41,2
Pressão arterial sistólica (mmHg)	136
Peso (kg)*	77
História clínica	
Fibrilhação auricular	0,0%
Doença vascular periférica	0,0%
Doença coronária isquémica	15,0%
Enfarte do miocárdio	0,0%
Insuficiência cardíaca congestiva	0,0%
AVC	0,0%
Amputação	0,0%
Cegueira	15,0%
Doença renal terminal	0,0%

*O peso é utilizado no modelo, conjuntamente com a estatura, para o cálculo do IMC.

Comparadores

A população considerada nesta análise inclui os doentes com DMT2 que recebem uma 2ª linha de tratamento com saxagliptina ou sulfonilureia, em combinação com metformina, após insucesso terapêutico em monoterapia com metformina em Portugal. Como tal, no início da sequência terapêutica, mimetizada pelo modelo, todos os doentes iniciam metformina em 1ª linha. Os doentes que necessitem posteriormente de uma 2ª linha iniciarão saxagliptina em combinação com metformina ou uma sulfonilureia em combinação com metformina. Os doentes que necessitem de escalada de terapêutica iniciarão uma 3ª linha com insulina em combinação com metformina e manter-se-ão neste tratamento até ao final da simulação. O valor alvo para a HbA1c considerado na análise-base foi de 6,5% mediante a opinião de perito e a Norma da DGS [7].

Perspetiva, Horizonte Temporal e Atualização

A análise foi conduzida na perspetiva da sociedade considerando um horizonte temporal de 40 anos (tempo de

vida), o qual se mostra adequado mediante uma doença crónica cujas complicações ocorrem a longo-prazo, permitindo assim também a inclusão dos custos decorrentes do tratamento dessas complicações. Os custos e consequências foram atualizados considerando-se uma taxa anual de 5%, de acordo com as orientações metodológicas para condução de avaliações farmacoeconómicas em Portugal [30].

Parametrização do Modelo

Características dos doentes

Mediante a inexistência de dados específicos para Portugal para esta coorte, as características foram obtidas a partir do estudo UKPDS [29,31] e validadas por um perito clínico como sendo sobreponíveis às características expectáveis da população de doentes portugueses, com exceção da proporção de mulheres e de fumadores, que foram obtidas a partir de um estudo nacional [2]. Para além de enfarte do miocárdio e da cegueira, considerou-se que estes doentes ao iniciar a simulação não tinham história clínica de outros eventos [29,31]. As características da coorte considerada no modelo no início da simulação encontram-se descritas no Quadro I.

Dados clínicos

(efeito do tratamento e eventos adversos)

Os efeitos dos tratamentos considerados na análise de custo-utilidade foram as alterações nos valores de HbA1c e no peso, e a taxa de ocorrência de hipoglicemia. Estes efeitos encontram-se descritos no Quadro II. Assumiu-se, na análise-base, que os tratamentos anti-diabéticos não produzem alterações na pressão sistólica e no perfil lipídico, dada a inexistência de dados publicados, com exceção do efeito da metformina na redução da pressão sistólica (-4 mmHg) [32]. Relativamente aos eventos adversos, considerou-se apenas a hipoglicemia como sendo relevante para a análise, uma vez que a incidência de outros eventos adversos poderá ser considerada similar entre as alternativas comparadas [14]. Pela mesma razão, os eventos adversos gastrointestinais associados à metformina foram desprezados, sobretudo porque o custo associado ao seu tratamento é baixo. Os efeitos do tratamento de 1ª linha foram retirados de uma revisão sistemática [33]. Para a 2ª linha, consideraram-se os resultados clínicos descritos no único ensaio comparativo de saxagliptina *versus* sulfonilureia (neste caso, glipizida) [14] enquanto

Quadro II - Parâmetros associados ao efeito dos tratamentos.

	1ª linha	2ª linha		3ª linha
	Metformina ^[33,34]	Saxagliptina + metformina ^[14]	Sulfonilureia + metformina ^[14]	Insulina + metformina ^[23,35]
HbA1c				
Redução no 1º ano (%)	-1,06%	-0,57%	-0,66%	-1,10%
Meses com redução no 1º ano ^a	12	12	12	12
Atraso na alteração de HbA1c ^b (anos)	0	0	0	0
Aumento de HbA1c/ano ^c	0,759%	0,759%	0,759%	0,759%
Fatores de risco^d				
Pressão arterial sistólica (mmHg)	0	0	0	0
Colesterol total (mg/dl)	0	0	0	0
Colesterol HDL (mg/dl)	0	0	0	0
Peso (kg)	0	-1,10 kg	+1,10 kg	+1,70 kg
Eventos adversos - Hipoglicemia				
Nº de hipoglicemias sintomáticas ^e	0,003	0,04	1,70	0,94
Nº de hipoglicemias noturnas ^e	0	0	0	0
Probabilidade de hipoglicemia grave ^f	0,001	0	0,016	0,033

a) Número de meses no 1º ano em que se mantém a redução descrita para a HbA1c.

b) Número de anos durante os quais o valor de HbA1c mantém-se inalterado (até ocorrer um aumento).

c) Aumento anual da HbA1c estimado a partir da equação UKPDS 68 [29], que estima os valores de HbA1c ao longo do tempo.

d) Alterações previstas, em cada um dos factores de risco, no 1º ano de tratamento.

e) Número de eventos/ano/doente.

f) Probabilidade anual de ocorrer uma hipoglicemia grave.

para a 3ª linha utilizaram-se os resultados obtidos numa meta-análise [35]. A Figura 2 apresenta a variação dos valores de HbA1c ao longo do horizonte temporal consoante a abordagem terapêutica considerada.

Mortalidade

A probabilidade de um indivíduo morrer foi derivada a partir das tabelas de vida disponibilizadas pelo Instituto Nacional de Estatística para 2012 [36], obtidas por sexo.

Custos

Esta análise incluiu custos diretos, relacionados com a aquisição dos medicamentos anti-diabéticos, tratamento de hipoglicemia e das complicações da DMT2, e custos indiretos associados à perda de produtividade devido à DMT2. O custo dos tratamentos foi calculado com base nos preços de referência dos medicamentos sempre que existentes ou, em alternativa, nos preços de venda ao público, ambos extraídos a partir do INFOMED (Janeiro 2014) [37]. Foram consideradas as doses diárias descritas nos respectivos resumos das características dos medicamentos. O custo da insulina baseou-se no preço da insulina NPH mais barata, não se tendo incluído o custo de tiras de teste ou outros custos de moni-

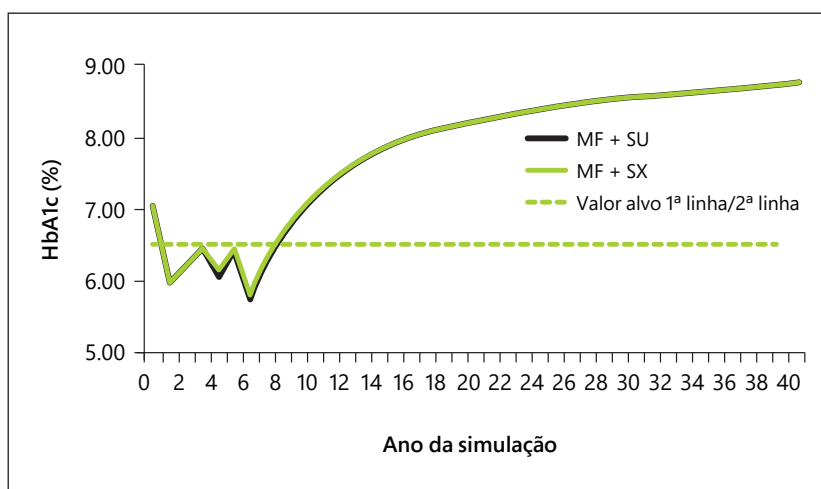


Figura 2 - Progressão dos níveis de HbA1c ao longo do horizonte temporal da simulação na sequência terapêutica com saxagliptina em combinação com metformina (MF+SX) e na com sulfonilureia em combinação com metformina (MF+SU); valor alvo 1ª linha/2ª linha indica o limite a partir do qual deverá ocorrer substituição de terapêutica.

Quadro III - Custo das complicações associadas à doença, medicamentos anti-diabéticos e eventos adversos.

Complicações	Custo anual/evento			
	Fatal	Não-fatal	Seguimento	Perda de produtividade por internamento
Doença coronária isquémica	n.a.	3.649 €	1.621 €	220 €
Enfarte do miocárdio	7.163 €	8.650 €	1.934 €	353 €
Insuficiência cardíaca congestiva	1.961 €	3.722 €	2.350 €	482 €
AVC	2.022 €	4.236 €	1.599 €	341 €
Amputação	6.040 €	9.632 €	1.527 €	1.156 €
Cegueira	n.a.	1.540 €	1.239 €	14.904 €
Doença renal terminal	n.a.	17.524 €	17.524 €	339 €
Medicamentos ^a	Custo anual de aquisição			
Metformina				37,47 €
Saxagliptina + metformina				646,89 €
Sulfonilureia + metformina				135,48 €
Insulina + metformina				373,16 €
Eventos adversos	Custo por evento			
Hipoglicemia grave				2.194 €
Hipoglicemia sintomática				0 €
Hipoglicemia nocturna				0 €

n.a. – Não aplicável.

a) Dose diária média: metformina 2000 mg; saxagliptina 5 mg; glipizida 15 mg; insulina NPH 46 UI.

torização. Os custos associados às complicações e hipoglicemia foram obtidos a partir de painéis de peritos realizados em Portugal [39,41]. Os custos indiretos, decorrentes da perda de produtividade devido a incapacidade pelas complicações no 1º ano, foram calculados considerando-se o método do capital humano. Devido à inexistência de dados sobre o absentismo em Portugal após complicações na DMT2, optou-se por se considerar exclusivamente a potencial perda de produtividade associada aos internamentos, ou seja, multiplicando a demora média pura do internamento associado a cada uma das complicações [42] pelo custo da produtividade diária de um indivíduo, calculada com base no salário médio líquido em Portugal [43]. Após cegueira, considerou-se que o indivíduo abandona a atividade profissional.

Todos os custos foram calculados para 2014, tendo sido inflacionados sempre que necessário [44], e expressos em euros (Quadro III).

Utilidades

Devido à inexistência de estimativas de utilidade, na área da diabetes em Portugal, as mesmas foram extraídas a partir de literatura publicada. A utilidade basal,

para cada doente a iniciar a simulação, foi modelada com base nas utilidades médias obtidas por classe etária em doentes diabéticos sem complicações cardiovasculares *major* [45]. Mediante a idade média da coorte, considerou-se uma utilidade basal de 0,884.

Quanto às desutilidades (ou decréscimos da utilidade) associadas à ocorrência de complicações e hipoglicemia, estas foram retiradas do estudo UKPDS 62 [46] (estudo que incluiu 3667 doentes com DM tipo 2 e no qual se estimou o impacto de complicações nas utilidades estimadas a partir do EQ-5D), com exceção das associadas à doença renal terminal [47] (estudo sobre um repositório de resultados em saúde, incluindo qualidade de vida medida através do EQ-5D, relativo a 16.188 internamentos e 4476 atendimentos em ambulatório relacionados com 2000 diagnósticos, incluindo a diabetes, no Reino Unido) e ao aumento de IMC [48] (estudo de custo-utilidade sobre o tratamento da obesidade e que estimou utilidades em doentes com elevado risco cardiometabólico, nomeadamente com diabetes, no Reino Unido) (Quadro IV). Na ocorrência de múltiplas complicações, o modelo adiciona as respetivas desutilidades. O modelo utiliza ainda equações multivariadas que relacionam o receio de ocorrência de hipoglicemia e valores de utilidade estimados com base no EQ-5D [49].

Quadro IV - Redução da utilidade no primeiro ano e nos anos subsequentes.

Utilidade no início da simulação: 0,884	Redução na utilidade/ano
Doença coronária isquémica	-0,090
Enfarte do miocárdio	-0,055
Insuficiência cardíaca congestiva	-0,108
AVC	-0,164
Pré-cegueira	-0,029
Cegueira	-0,074
Doença renal terminal	-0,263
Transplante renal	-0,075
Amputação	-0,280
Por unidade ganha de IMC	-0,014

Resultados do Modelo

Os resultados estimados pelo modelo incluem a ocorrência de complicações microvasculares e macrovasculares ao longo do horizonte temporal, o número de anos de vida ganhos, os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), e os custos associados às alternativas. Para além disso, custos e QALYs resultantes da abordagem com saxagliptina comparativamente com a sulfonilureia são ainda combinados através do rácio de custo-utilidade incremental (RCUI), calculado usando a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Custo}_{\text{saxa}} - \text{Custo}_{\text{sulf}}}{\text{QALY}_{\text{saxa}} - \text{QALY}_{\text{sulf}}}$$

Análises de Sensibilidade

Dada a incerteza associada aos parâmetros/pressupostos considerados na análise-base, efetuaram-se análises de sensibilidade univariadas mediante variações plausíveis nos seguintes parâmetros: horizonte temporal, taxa de atualização, valores alvo de HbA1c, características da coorte (história de eventos), custo da hipoglicemia grave, custo das complicações, preço da sulfonilureia, utilidade associada a um aumento do IMC e custos indiretos. Foi ainda conduzida uma análise de sensibilidade probabilística, através de simulação de Monte Carlo. Os efeitos na HbA1c associados à 2ª linha, variação no peso e eventos hipoglicémicos foram obtidos probabilisticamente assumindo uma distribuição Normal enquanto os eventos hipoglicémicos graves e as desutilidades associadas ao ganho de IMC foram extraídas a partir de uma distribuição Beta. Os resultados obtidos na análise probabilística com 1.000 simulações foram sumariados

através de um plano de custo-efetividade e respectiva curva de aceitabilidade.

> RESULTADOS

Análise-base

Na análise-base, os doentes mantêm-se em metformina em monoterapia durante aproximadamente 3,5 anos, em saxagliptina ou sulfonilureia em 2ª linha por 2 anos e nos restantes 34,5 anos da simulação em insulina (Figura 2).

Ao longo do tempo de vida dos doentes, a incidência de complicações macrovasculares revelou-se inferior nos doentes tratados com metformina e saxagliptina em 2ª linha comparativamente a metformina e sulfonilureia, registando-se a maior diferença no número de casos de insuficiência cardíaca congestiva (aproximadamente 5 casos evitados). O número de hipoglicemias sintomáticas e graves também se revelou inferior (-3.165 hipoglicemias sintomáticas e -30 hipoglicemias graves no braço de metformina e saxagliptina em 2ª linha). No Quadro V encontram-se os resultados obtidos na análise-base para uma coorte de 1.000 indivíduos hipotéticos e considerando 10.000 simulações dessa mesma coorte. Em média, um doente com DMT2 custará à sociedade, ao longo de 40 anos, 21.959 € e 21.198 € se tratado com metformina e saxagliptina ou metformina e sulfonilureia, respetivamente. Em ambas as alternativas, o custo associado ao tratamento das complicações macrovasculares corresponde a aproximadamente metade do custo total (48% e 50% para os braços saxagliptina e sulfonilureia, respetivamente) e o custo do tratamento das complicações microvasculares a um terço do custo total (28%

Quadro V - Resultados da análise de custo-efetividade.

	Seqüência com saxagliptina + metformina em 2ª linha	Seqüência com sulfonilureia + metformina em 2ª linha
Anos de vida	13,58	13,57
Δ anos de vida	+0,01	-
QALYs	11,80	11,65
Δ QALY	+0,14	-
Custo	21.959 €	21.198 €
Δ Custo	+761 €	-
Δ Custo / Δ anos de vida	95.098 €/ano de vida	-
Δ Custo / Δ QALY	5.307 €/QALY	-

Quadro VI - Resultados das análises de sensibilidade univariada determinísticas.

	Δ QALY	Δ Custo	RCUI
Horizonte temporal: 20 anos	+0,12	+755 €	6.512 €/QALY
Taxa de atualização: 0%	+0,27	+793 €	2.889 €/QALY
Valor alvo de HbA1c em 1ª/2ª linha: 7%/ 7,5%	+0,14	+1.597 €	11.323 €/QALY
Valor alvo de HbA1c em 1ª/2ª linha: 7,5%/ 8%	+0,12	+1.875 €	15.423 €/QALY
Coorte: sem história clínica de eventos	+0,15	+773 €	5.254 €/QALY
Custo da hipoglicemia grave: -50%	+0,14	+764 €	5.344 €/QALY
Custo da hipoglicemia grave: 500 €	+0,14	+780 €	5.451 €/QALY
Custo das complicações: -25%	+0,14	+751 €	5.247 €/QALY
Custo das complicações:+25%	+0,14	+722 €	5.046 €/QALY
Preço da sulfonilureia: gliclazida (80 mg/dia)	+0,14	+855 €	5.977 €/QALY
Preço da sulfonilureia: glibenclamida (5 mg/dia)	+0,14	+848 €	5.928 €/QALY
Utilidade por unidade adicional de IMC: -50% (0,007)	+0,08	+736 €	8.972 €/QALY
Utilidade por unidade adicional de IMC: +50% (0,021)	+0,20	+736 €	3.608 €/QALY
Custos indiretos: não incluídos	+0,14	+735 €	5.136 €/QALY
Custos indiretos: 1 ano de absentismo após complicação	+0,14	+691 €	4.829 €/QALY

e 29%, respectivamente). O custo associado à hipoglicemia grave constitui 3% do custo total, enquanto o custo dos anti-diabéticos corresponderá a 21% e 18% do custo total relativamente aos braços saxagliptina e sulfonilureia, respetivamente.

Relativamente à efetividade/utilidade, verifica-se que a abordagem com saxagliptina induz um ganho adicional de 0,01 anos de vida e de 0,14 QALYs comparativamente à sulfonilureia, em 40 anos. Este benefício associa-se a um gasto adicional de 761 € por doente. Pela ponderação destes dois diferenciais, obteve-se um RCUI de 5.307 €/QALY.

Análises de Sensibilidade

Os resultados obtidos nas análises de sensibilidade univariada encontram-se no Quadro VI. Verifica-se que o valor alvo da HbA1c é uma variável com um impacto considerável nos resultados do estudo, pois embora a saxagliptina permaneça como uma alternativa custo-efetiva, o RCUI aumenta significativamente com o aumento deste valor alvo. Nas restantes análises de sensibilidade, a conclusão obtida na análise-base também é corroborada, com RCUIs muito próximos do obtido na

análise-base, nomeadamente considerando preços mais baixos de sulfonilureias alternativas à gliclazida, como a gliclazida ou a glibenclamida, ou desprezando os custos indiretos (perspetiva dos pagadores). Realce-se ainda que a escolha de um horizonte temporal mais curto (20 anos) não se repercute em alterações significativas em termos de efetividade nem de custos, indicando que as complicações macro e microvasculares ocorrerão maioritariamente nos 20 anos após início de metformina.

Na análise de sensibilidade probabilística, o custo estimado médio foi de 18.552 € para a sequência com saxagliptina e de 17.800 € para sulfonilureia ($\Delta=+752$ €), os anos de vida foram de 14,23 em ambos os braços e os QALYs de 12,49 e 12,35 ($\Delta=0,15$ QALYs), respetivamente. Os benefícios e custos adicionais mostram-se assim sobreponíveis aos da análise-base. Os RCUIs obtidos em cada uma das simulações (Figura 3) encontram-se distribuídos pelos quatro quadrantes. A grande maioria encontra-se nos quadrantes superior-direito e inferior-direito, sugerindo um benefício em termos de ganho de QALYs com saxagliptina *versus* sulfonilureia em 2ª linha. De acordo com a Figura 4, a probabilidade da sequência com saxagliptina em 2ª linha ser custo-efetiva comparativamente à sequência com sulfonilureia é de 84,5%

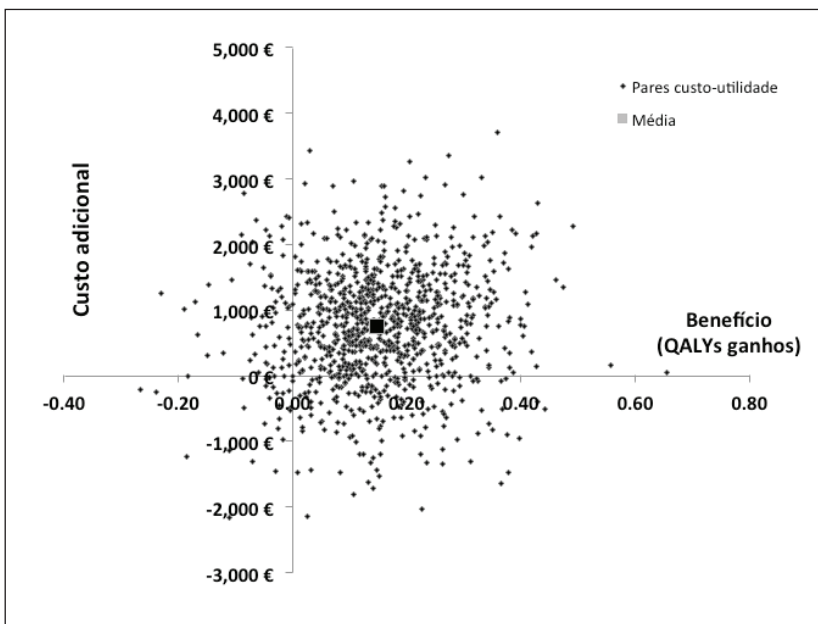


Figura 3 - Plano de custo-efetividade dos rácios de custo-utilidade incrementais na comparação da sequência terapêutica com saxagliptina versus sulfonilureia, ambas em combinação com metformina, obtidos na análise probabilística.

para um limiar de disposição a pagar de 20.000 €/QALY e de 87,0% para um limiar de 30.000 €/QALY.

> DISCUSSÃO

Quando se objectiva a condução de um estudo de custo-efetividade/utilidade para Portugal, como ferramen-

ta facilitadora para a tomada de decisão por parte dos decisores em saúde, o que se desejaria ter seriam dados de efetividade e de custos referentes ao mundo real, passíveis de serem recolhidos a partir de bases de dados/registos nacionais ou no âmbito de um estudo observacional nacional. No entanto, a inexistência deste tipo de registos e a dificuldade de implementação de um estudo observacional no contexto da DMT2, nomeadamente face à necessidade de se ter um horizonte temporal que corresponda ao tempo de vida do doente, impôs o recurso ao modelo Cardiff na diabetes, o qual mimetiza a progressão da doença e avalia quais as repercussões, clínicas e económicas, ao se optar por diferentes abordagens terapêuticas no tratamento desta doença. Este modelo encontra-se validado e publicado, tendo sido adaptado para a realidade de vários países, nomeadamente na Europa.

Os resultados apresentados vêm demonstrar que a combinação de saxagliptina com metformina conduz a mais anos de vida ajustados pela qualidade comparativamente a metformina com sulfonilureia. No entanto, o benefício resultante da abordagem com saxagliptina associa-se igualmente a um custo mais elevado do que o do comparador, resultando num RCUI de 5.307 €/QALY adicional versus sulfonilureia, na perspectiva da sociedade portuguesa. Aquando da revisão bibliográfica efectuada em Janeiro de 2014, no Pubmed e no Índice de Revistas Médicas Portuguesas, não foram encontrados estudos nacionais farmaco-económicos que utilizassem a saxagliptina como comparador face a outras abordagens terapêuticas anti-diabéticas. Relativamente a outros estudos internacionais ^[21,25], a conclusão obtida neste estudo é concordante com os mesmos, de que a saxagliptina é custo-efetiva, embora os RCUIs não possam ser diretamente comparáveis devido às diferenças nas perspetivas e comparadores considerados, tal como devido aos custos associados às complicações e medicamentos serem específicos de cada país. Encontram-se publicados três estudos farmaco-económicos realizados em Portu-

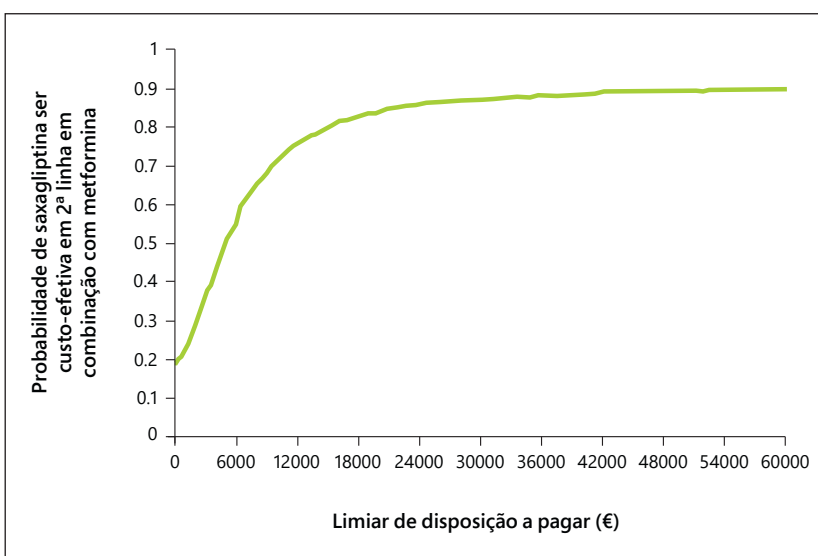


Figura 4 - Curva de aceitabilidade para a probabilidade da sequência terapêutica com saxagliptina+metformina ser custo-efetiva comparativamente a sulfonilureia+metformina.

gal com outros iDPP-4 [38-40]. Dois estudos avaliam o custo-efetividade de sitagliptina em combinação com metformina *versus* sulfonilureia em combinação com metformina e apresentam estimativas para o RCU de 5.949 €/QALY e 11.198 €/QALY para valores alvo de HbA1c de 6,5% e 8,5%, respetivamente [38,39]. O terceiro estudo [40] avaliou o custo-efetividade da vildagliptina em combinação com metformina comparativamente a sulfonilureia em combinação com metformina, estimando um RCU de 9.072 €/QALY para um valor alvo <7,5%. Na realidade, os valores alvo considerados nos últimos dois estudos representam um limiar consideravelmente menos exigente dos que o que as normas/orientações aconselham para a maioria dos doentes diabéticos [5-8].

A sequência terapêutica considerada na análise-base desta avaliação económica pretende reflectir a prática clínica atual em Portugal e as normas orientadoras existentes no tratamento da DMT2).

Conduziram-se análises de sensibilidade exaustivas que vieram demonstrar inequivocamente a robustez do modelo face a variações plausíveis nos parâmetros/pressupostos considerados no mesmo. O valor alvo da HbA1c revelou-se como o parâmetro com maior impacto nos resultados da análise, embora se preveja que, mediante práticas clínicas alternativas (limiares de 7%/7,5% ou de 7,5%/8% para substituição de 1ª/2ª linha), o RCU manter-se-á favorável à saxagliptina.

Aquando da condução deste estudo, várias limitações foram identificadas, as quais são em geral transversais a todas as análises farmacoeconómicas. A primeira prende-se com a inexistência de bases de dados/fontes oficiais que capturem e disponibilizem recursos e/ou custos associados ao tratamento das complicações da DMT2 e eventos adversos decorrentes dos anti-diabéticos. De facto, na presente avaliação os custos foram calculados com base em dois estudos publicados [39,41], que recorrem a painéis de peritos para estimar o consumo de recursos em saúde em cada uma das complicações da diabetes. A validade externa destas estimativas poderá ser questionada. No entanto, estes painéis foram realizados com especialistas na área e constituem as melhores fontes de dados disponíveis para Portugal. O custo da hipoglicemia é um parâmetro relevante, sobre o qual há incerteza sobre o seu verdadeiro valor em Portugal. De facto, é reconhecido, que a mensuração do custo associado a esta complicação é frequentemente dificultada por vários obstáculos [50]. Por outro lado, o valor que se utilizou na análise-base mostra-se de certa forma suportado por não exceder valores apresentados noutros estudos [50] sendo igual ao considerado ao estudo publicado para outro iDPP-4, em Portugal [39]. Veri-

ficou-se, também, nas análises de sensibilidade, que o modelo é pouco sensível a variações neste parâmetro e como tal o seu impacto é considerado baixo.

Outra limitação deste estudo reside no facto de não existirem ensaios comparativos diretos de saxagliptina com outras sulfonilureias que não a glipizida. De facto, verifica-se a existência de uma única publicação relativa à comparação directa de saxagliptina com metformina *versus* glipizida [14] a partir da qual foi possível calibrar o modelo. Esta limitação obrigou a que o comparador escolhido na análise-base fosse a glipizida. Em Portugal, a utilização de sulfonilureias é muito variável, mas as análises de sensibilidade demonstraram que o custo da sulfonilureia não impacta nos resultados da análise. Resta ainda mencionar que este ensaio internacional inclui doentes de vários países, e embora maioritariamente constituída por indivíduos europeus (apenas 15,3% asiáticos). Infelizmente, Portugal não participou e como tal não existem dados específicos para um subgrupo de doentes portugueses.

A inclusão de custos indiretos neste estudo parece-nos válida já que a coorte que inicia a simulação apresenta uma idade média de 53 anos e, assumindo que as complicações surgem após 10 anos de doença, os indivíduos terão em média 63 anos aquando da ocorrência dos eventos, ou seja, ainda estarão em idade ativa. No entanto, pensamos que a nossa abordagem foi conservadora no sentido dos custos estarem subestimados, uma vez que apenas se considerou o período de internamento no cálculo da perda de produtividade. Dada a elevada incerteza associada a estes pressupostos, procedeu-se à condução de uma análise de sensibilidade onde se excluíram os custos indirectos, e que veio corroborar a conclusão obtida na análise-base.

A maioria dos tratamentos para a DMT2 associa-se a uma incidência de hipoglicemias não negligenciável (sulfonilureias, glinidas e insulina) ou a um aumento indesejável de peso devido à medicação anti-diabética (sulfonilureias, glinidas, tiazolidinedionas e insulina). Assim, a prevenção de hipoglicemias e de ganho de peso são objectivos terapêuticos importantes que se confirma serem atingidos pela combinação de saxagliptina com metformina.

Os resultados do presente estudo de custo-utilidade sugerem que a utilização de saxagliptina em combinação com metformina em doentes não controlados com metformina poderá estar associada a benefícios clínicos, nomeadamente anos de vida e de QALYs ganhos, com um custo ligeiramente superior que a alternativa, mas notavelmente inferior aos limiares de disposição-a-pagar definidos em vários países, incluindo Portugal. A con-

dução exaustiva de análises de sensibilidade vem assegurar a robustez desta conclusão mediante variados cenários alternativos que poderão ser válidos a nível nacional. <

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edition. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2013.
2. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2013 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 02/2013. Lisboa, Portugal: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2013.
3. INE [Internet]. Óbitos por Sexo e principais causas de morte (desde 1970). Disponível em: www.ine.pt.
4. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa e Centro de Estudos Aplicados da Universidade Católica Portuguesa. Os Custos e Carga da Diabetes Mellitus Tipo 2 em Portugal. Lisboa, Portugal; 2011. [Relatório em arquivo].
5. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2012.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1: S14-80.
7. Direção Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes tipo 2. Norma nº 052/2011; Lisboa, Portugal: Direção Geral da Saúde; 2013.
8. Duarte R, Silva Nunes J, Dores J, Rodrigues E, Raposo JF, Carvalho D, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2013; 8 (1): 4-29.
9. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab*. 2012; 38(2): 89-101.
10. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: how to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013; 74(5-6): 515-22.
11. Tahrani AA, Piya MK, Barnett AH. Saxagliptin: a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther*. 2009; 26(3): 249-62.
12. Borja-Hart NL, Whalen KL. Saxagliptin: a new dipeptidyl peptidase 4 inhibitor for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2010; 44(6): 1046-53.
13. Resumo das Características do Medicamento: Onglyza® (saxagliptina).
14. Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 1619-31.
15. Jadzinsky M, Pfutzner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11: 611-22.
16. Pfutzner A, Paz-Pacheco E, Allen E, Frederich R, Chen R. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13: 567-76.
17. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9): 1395-406.
18. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 4810-9.
19. Barnett AH, Charbonnel B, Li J, Donovan M, Fleming D. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. *Diabetologia*. 2011; 54(Suppl. 1): S108-9.
20. Davidson JA. Tolerability of saxagliptin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results from 6 phase III studies. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20(2): 120-9.
21. Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. *Health Econ Rev*. 2013; 3(1): 11.
22. Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M, 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.
23. Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. *Clin Drug Investig*. 2012; 32(3): 189-202.
24. Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14(1): 65-73.
25. Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. *Prim Care Diabetes*. 2012; 6(2): 127-36.
26. Mount Hood 4 Modeling Group. Computer modeling of diabetes and its complications: A report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1638-46.
27. McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 121-9.
28. McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision: a

- case study comparing an interpreted versus compiled programming language using a stochastic simulation model in diabetes care. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28: 665-74.
29. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, 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: 1747-59.
 30. Silva E, Pinto C, Sampaio C, Pereira J, Drummond M, Trindade R. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos. Lisboa, Portugal: INFARMED; 1999.
 31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352(9131): 837-53.
 32. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med*. 1991; 229: 181-7.
 33. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD002966.
 34. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355(23): 2427-43.
 35. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81(2): 184-9.
 36. INE [Internet]. Tábuas completas de mortalidade, 2012. Disponível em: www.ine.pt.
 37. INFARMED [Internet]. Base de dados INFOMED. Disponível em: www.infarmed.pt.
 38. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook 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.
 39. Pereira R, Gouveia M, Martins P. Análise custo-efectividade de sitagliptina quando adicionada a metformina em doentes com diabetes tipo 2 em Portugal. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2012; 7(1): 13-23.
 40. Viriato D, Calado F, Gruenberger JB, Ong SH, Carvalho D, Silva-Nunes J, et al. Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese health-care system perspective. *J Med Econ*. 2014. Em impressão.
 41. Silva C, Cardoso C, Fonseca MA, Langer J. Long-term cost-utility of liraglutide versus iglar for type 2 diabetes patients in portuguese NHS. Poster apresentado na 13ª Conferência Nacional de Economia da Saúde, 10 - 12 Outubro 2013, Braga, Portugal (Poster nº 1722815).
 42. Diário da República, 1ª série - Portaria nº 20, 29 de janeiro de 2014.
 43. INE [Internet]. Estatísticas do Emprego, 2013. Disponível em: www.ine.pt.
 44. Comissão Europeia [Internet]. Eurostat. Disponível em: epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home.
 45. National Centre for Social Research, Department of Epidemiology and Public Health at the Royal Free and University College Medical School. Health Survey for England 2003. Londres, Reino Unido: England's Department of Health; 2003.
 46. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002; 22(4): 340-9.
 47. Currie C, McEwan P, Peters J, Patel T, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value Health*. 2005; 8: 581-90.
 48. Caro J, Stillman I, Danel A, Getsios D, McEwan P. Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. *J Med Econ*. 2007; 10: 239-54.
 49. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(8): 1523-34.
 50. Esteves C, Neves C, Carvalho D. A hipoglicemia no diabético: controvérsia na avaliação, à procura das suas implicações. *Acta Med Port*. 2012; 25(6): 454-60.