Valutazione delle conseguenze cliniche ed economiche derivanti dal trattamento con IcoSema (insulina icodec/semaglutide) nei pazienti con diabete di tipo 2 in Italia

A cura di:
Paolo Sciattella, Chiara Bini

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Indice

Introduzione 5

Metodo 7

Valorizzazione economica degli esiti clinici 10

Quota di pazienti che ha raggiunto un livello di HbA1c < 7,0% all'ultima settimana di osservazione dello studio clinico 10

Dose settimanale di insulina basale durante le ultime due settimane del periodo di osservazione dello studio clinico 19

Episodi di ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2) o grave (livello 3) in un anno 19

Risultati 20

Aderenza 29

Conclusioni 30

Bibliografia 31

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Indice delle tabelle

Tabella 1. Dati clinici osservati negli studi clinici COMBINE 1, COMBINE 2, COMBINE 3 e COMBINE 4 utilizzati ai fini dell'analisi economica 9

Tabella 2. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con icodec (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 1 [1] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Ceriello et al. 2023 [7]) – 10.000 pazienti trattati 13

Tabella 3. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con semaglutide (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 2 [2] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Ceriello et al. 2023 [7]) – 10.000 pazienti trattati 13

Tabella 4. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con basal-bolus (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 3 [3] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Ceriello et al. 2023 [7]) – 10.000 pazienti trattati 14

Tabella 5. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con insulina glargine (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 4 [4] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Ceriello et al. 2023 [7]) – 10.000 pazienti trattati 14

Tabella 6. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con icodec (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 1 [1] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Mount et al. 2026 [8]) – 10.000 pazienti trattati 15

Tabella 7. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con semaglutide (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 2 [2] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Mount et al. 2026 [8]) – 10.000 pazienti trattati 15

Tabella 8. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con insulina glargine (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 4 [4] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Mount et al. 2026 [8]) – 10.000 pazienti trattati 16

Tabella 9. Stima del costo annuo per paziente con CVD – costi diretti 17

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Tabella 10. Stima del costo annuo per paziente con CVD – costi indiretti 18

Tabella 11. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva SSN** 23

Tabella 12. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva SSN** e assunzione di riduzione dell'insulina basale costante per 6 mesi 23

Tabella 13. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva sociale** 24

Tabella 14. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva sociale** e assunzione di riduzione dell'insulina basale costante per 6 mesi 24

Tabella 15. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva SSN** e stime di associazione tra HbA1c e rischio cardiovascolare da Mount et al. 2026 25

Tabella 16. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva SSN** e stime di associazione tra HbA1c e rischio cardiovascolare da Mount et al. 2026 e assunzione di riduzione dell'insulina basale costante per 6 mesi 26

Tabella 17. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva sociale** e stime di associazione tra HbA1c e rischio cardiovascolare da Mount et al. 2026 27

Tabella 18. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva sociale** e stime di associazione tra HbA1c e rischio cardiovascolare da Mount et al. 2026 e assunzione di riduzione dell'insulina basale costante per 6 mesi 28

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Introduzione

IcoSema è un'associazione precostituita a rapporto fisso, contenente insulina basale icodec e semaglutide, indicata per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato come complemento alla dieta e all'esercizio fisico in aggiunta a medicinali antidiabetici orali. L'efficacia e la sicurezza di IcoSema sono state valutate nell'ambito del programma clinico di fase 3 COMBINE, articolato in quattro studi randomizzati, multicentrici e in aperto, che hanno coinvolto complessivamente 3.138 adulti con diabete di tipo 2. La durata degli studi era compresa tra 40 e 52 settimane. Gli studi hanno confrontato IcoSema con insulina icodec, semaglutide 1 mg, terapia insulinica basal-bolus e insulina glargine U100, includendo pazienti nelle diverse fasi del percorso terapeutico. Tutti e quattro gli studi hanno raggiunto l'endpoint primario, documentando benefici differenziati secondo il trattamento di confronto.

Nello studio COMBINE 1, condotto in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato nonostante il trattamento con insulina basale giornaliera, IcoSema ha dimostrato una riduzione dell'HbA1c superiore rispetto a insulina icodec, con una quota maggiore di pazienti che ha raggiunto il target glicemico. Il trattamento ha inoltre evidenziato una riduzione del peso corporeo, una minore incidenza di episodi di ipoglicemia clinicamente significativa o severa e un minore fabbisogno insulinico [1].

Nel COMBINE 2, condotto in pazienti non adeguatamente controllati con un agonista del recettore del GLP-1, con o senza antidiabetici orali, IcoSema ha dimostrato una riduzione dell'HbA1c superiore a semaglutide 1 mg e una maggiore proporzione di pazienti al target glicemico. I tassi di ipoglicemia clinicamente significativa o severa sono risultati simili, mentre la perdita di peso è stata inferiore rispetto a semaglutide [2].

Nel COMBINE 3, condotto in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato nonostante il trattamento con insulina basale giornaliera, IcoSema ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla terapia insulinica basal-bolus in termini di controllo glicemico. Inoltre, il trattamento ha determinato una riduzione del peso corporeo, una minore incidenza di episodi ipoglicemici e un ridotto fabbisogno insulinico complessivo. Il monitoraggio continuo del glucosio ha inoltre evidenziato una minore esposizione agli episodi ipoglicemici. Questi risultati sono stati ottenuti con un'unica iniezione settimanale di IcoSema, rispetto alle molteplici somministrazioni giornaliere

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

previste dal regime basal-bolus, e si sono associati ad una maggiore soddisfazione dei pazienti nei confronti del trattamento [3].

Nello studio COMBINE 4, condotto nei pazienti con diabete di tipo 2 non trattati in precedenza con insulina e non adeguatamente controllati con antidiabetici orali, IcoSema ha dimostrato una riduzione dell'HbA1c superiore rispetto a insulina glargine U100, associata a una maggiore proporzione di pazienti che ha raggiunto il target glicemico. Il trattamento ha inoltre evidenziato benefici sul peso corporeo e una minore incidenza di episodi di ipoglicemia clinicamente significativa o severa, a fronte di un minore fabbisogno insulinico. Sono stati inoltre osservati miglioramenti nei parametri rilevati mediante monitoraggio continuo del glucosio, con un aumento del tempo trascorso nell'intervallo glicemico target e una riduzione del tempo in iperglicemia. È emerso, inoltre, un miglioramento della soddisfazione dei pazienti nei confronti del trattamento, in particolare per quanto riguarda la praticità e la flessibilità dello schema terapeutico [4].

Nel complesso, i risultati del programma COMBINE evidenziano come IcoSema possa associare un efficace controllo glicemico a una semplificazione dello schema terapeutico, favorendo il raggiungimento degli obiettivi glicemici da parte di una maggiore percentuale di pazienti, senza incremento ponderale e con una minore incidenza di ipoglicemie clinicamente significative o severe, nei confronti in cui tali parametri sono stati valutati. Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello dei singoli componenti, senza evidenza di nuovi segnali di sicurezza.

La semplificazione dello schema terapeutico rappresenta un elemento rilevante per favorire l'aderenza al trattamento e la continuità delle cure nei pazienti con diabete di tipo 2. La letteratura disponibile evidenzia che le associazioni precostituite di insulina basale e agonisti del recettore del GLP-1, sono associate a maggiore aderenza e persistenza terapeutica rispetto alla somministrazione dei due farmaci in combinazione libera, sostenendo il valore di un regime terapeutico in grado di ridurre la complessità gestionale per il paziente [5,6]. In questo contesto, IcoSema, combinando i due componenti in un'unica iniezione settimanale, rappresenta un'opportunità per semplificare ulteriormente il regime terapeutico, riducendone il carico gestionale e facilitando l'integrazione del trattamento nella quotidianità del paziente. Tale potenziale dovrà essere confermato da dati *real-world*, specifici per la pratica clinica nel contesto italiano.

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Alla luce del miglioramento degli esiti clinici osservato negli studi clinici condotti su pazienti trattati con IcoSema, il presente studio si è posto l'obiettivo di valutarne il potenziale impatto, nel contesto sanitario nazionale, sull'utilizzo delle risorse sanitarie e sui relativi costi diretti associati al trattamento e alla gestione dei pazienti con diabete mellito di tipo 2. I costi indiretti stimati in termini di perdita di produttività a causa della malattia sono stati valutati in un'analisi di scenario.

Metodo

È stato sviluppato un modello economico di *cost-consequence* volto a stimare l'impatto economico derivante dall'impiego di IcoSema nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 in Italia, in termini di costi diretti sanitari. L'analisi è stata condotta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e considerando un orizzonte temporale pari ad un anno. È stata inoltre sviluppata un'analisi di scenario al fine di considerare i costi indiretti stimati in termini di giorni di lavoro persi a causa della malattia. L'analisi economica è stata condotta considerando tre popolazioni di pazienti con diabete mellito di tipo 2:

- soggetti con controllo glicemico inadeguato nonostante il trattamento con insulina basale giornaliera (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 1 e COMBINE 3);
- soggetti non adeguatamente controllati con un agonista del recettore del GLP-1, con o senza antidiabetici orali (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 2);
- soggetti in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti orali (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 4).

Il modello economico ha confrontato due scenari:

i) scenario in cui IcoSema non risulta presente sul mercato;

ii) scenario in cui IcoSema risulta presente sul mercato.

Per ciascun braccio di trattamento sono stati assunti 10.000 pazienti trattati. Il differenziale di costo tra i due scenari (con e senza IcoSema) riflette l'impatto economico derivante dall'impiego della nuova opzione terapeutica.

I costi diretti sanitari sono stati stimati valorizzando le risorse sanitarie utilizzate per il trattamento e la gestione dei pazienti. Tali risorse sanitarie sono state stimate a partire dagli esiti clinici osservati

all'interno degli studi clinici e ritenuti valorizzabili da un punto di vista economico. Gli esiti clinici considerati ai fini dell'analisi sono i seguenti:

- quota di pazienti che ha raggiunto un livello di HbA1c < 7% all'ultima settimana di osservazione dello studio clinico (*endpoint* di efficacia);
- dose settimanale di insulina basale durante le ultime due settimane del periodo di osservazione dello studio clinico (*endpoint* di efficacia);
- episodi di ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2) o grave (livello 3), in un anno (*endpoint* di sicurezza).

Gli studi clinici hanno fatto emergere come il trattamento con IcoSema abbia permesso di ottenere una quota maggiore di pazienti con HbA1c < 7,0% all'ultima settimana di osservazione (*Estimated odds ratio (EOR)* vs icodec: 4,6; IC 95%: 3,6 – 5,9; p<0,0001 [1]; *EOR* vs semaglutide: 3,0; IC 95%: 2,1 – 4,2; p<0,0001 [2]; *EOR* vs basal-bolus: 1,59; IC 95%: 1,13 – 2,25; p=0,0086 [3]; *EOR* vs Insulina glargine: 4,08; IC 95%: 2,6 – 6,4; p<0,0001 [4]), una riduzione della dose settimanale di insulina basale durante le ultime due settimane di osservazione (*Estimated treatment difference (ETD) in weekly basal insulin* vs icodec -173; p<0,0001 [1]; *ETD* vs basal-bolus -89; p<0,0001 [3]; *ETD* vs insulina glargine: -126; p<0,0001 [4]) e una riduzione del numero di eventi di ipoglicemia nell'intero periodo di osservazione (*Estimated rate ratio (ERR)* vs icodec: 0,22; p<0,0001 [1]; *ERR* vs basal-bolus: 0,12; p<0,0001 [3]; *ERR* vs insulina glargine: 0,56; p=0,0381 [4]). I dati clinici utilizzati ai fini della valutazione economica sono riportati in tabella 1.

Tabella 1. Dati clinici osservati negli studi clinici COMBINE 1, COMBINE 2, COMBINE 3 e COMBINE 4 utilizzati ai fini dell'analisi economica

Pazienti con diabete di tipo 2 con controllo glicemico inadeguato nonostante il trattamento con insulina basale giornaliera					
Endpoint di efficacia	**IcoSema**	**Icodec**	***Estimated odds ratio***	**p-value**	**Fonte**
Quota di pazienti che ha raggiunto un livello di HbA1c < 7,0% alla settimana 52	71,70%	35,50%	4,60	< 0,0001	COMBINE 1 [1]
Endpoint secondari di efficacia	**IcoSema**	**Icodec**	***Estimated treatment difference***	**p-value**	
Dose settimanale di insulina basale durante le settimane 50–52, U	182,00	355,00	-173,00	< 0,0001	
Endpoint di sicurezza	**IcoSema**	**Icodec**	***Estimated rate ratio***	**p-value**	
Tasso di episodi di ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2) o grave (livello 3) per 100 PYE	13,77	62,62	0,22	< 0,0001	
Pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con un agonista del recettore del GLP-1, con o senza antidiabetici orali					
Endpoint di efficacia	**IcoSema**	**Semaglutide**	***Estimated odds ratio***	**p-value**	**Fonte**
Quota di pazienti che ha raggiunto un livello di HbA1c < 7,0% alla settimana 52	73,5%	48,0%	3,01	< 0,0001	COMBINE 2 [2]
Pazienti con diabete di tipo 2 con controllo glicemico inadeguato nonostante il trattamento con insulina basale giornaliera					
Endpoint di efficacia	**IcoSema**	**Basal-bolus**	***Estimated odds ratio***	**p-value**	**Fonte**
Quota di pazienti che ha raggiunto un livello di HbA1c < 7,0% alla settimana 52	66,9%	56,0%	1,59	0,0086	COMBINE 3 [3]
Endpoint secondari di efficacia	**IcoSema**	**Basal-bolus**	***Estimated treatment difference***	**p-value**	
Dose settimanale di insulina basale durante le settimane 50–52, U	196,00	285,00	-89,00	< 0,0001	
Endpoint di sicurezza	**IcoSema**	**Basal-bolus**	***Estimated rate ratio***	**p-value**	
Tasso di episodi di ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2) o grave (livello 3) per 100 PYE	21,47	222,72	0,12	< 0,0001	

Pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti orali					
Endpoint di efficacia	**IcoSema**	**Insulina glargine**	***Estimated odds ratio***	**p-value**	**Fonte**
Quota di pazienti che ha raggiunto un livello di HbA1c < 7,0% alla settimana 40	80,00%	49,50%	4,08	< 0,0001	COMBINE 4 [4]
Endpoint secondari di efficacia	**IcoSema**	**Insulina glargine**	***Estimated treatment difference***	**p-value**	
Dose settimanale di insulina basale durante le settimane 38–40, U	234	360	-126	< 0,0001	
Endpoint di sicurezza	**IcoSema**	**Insulina glargine**	***Estimated rate ratio***	**p-value**	
Tasso di episodi di ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2) o grave (livello 3) per 100 PYE	28,98	59,00	0,56	0,0381	

PYE: Person-years of exposure

Valorizzazione economica degli esiti clinici

Quota di pazienti che ha raggiunto un livello di HbA1c < 7,0% all'ultima settimana di osservazione dello studio clinico

La valorizzazione economica del raggiungimento di un valore di HbA1c < 7% è stata effettuata tenendo conto dell'associazione, presente in letteratura, tra la riduzione del livello di HbA1c e la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (CV). Nell'analisi del caso-base, lo studio utilizzato a tal fine è lo studio di Ceriello et al. 2023, condotto utilizzando i dati provenienti dal registro clinico italiano di persone con diabete di tipo 2 [7]. In particolare, lo studio è stato condotto su 251.339 soggetti di nuova diagnosi e senza malattie cardiovascolari (*cardiovascular disease*, CVD) al baseline. Tale studio aveva valutato l'associazione tra livelli di HbA1c e insorgenza di eventi CV considerando valori di HbA1c compresi tra il 7,1% e l'8% oppure superiori all'8%, rispetto al valore di riferimento fissato come ≤ 7%. L'endpoint cardiovascolare composito, oggetto di analisi, comprendeva infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica o periferica e interventi di bypass coronarico o periferico. Lo studio ha fatto emergere come i soggetti con un valore medio di HbA1c compreso tra il 7,1% e l'8% e quelli con un valore > 8%, rispetto ai pazienti con un valore medio di HbA1c ≤ 7%, avessero un rischio maggiore di sviluppare l'endpoint cardiovascolare a uno,

due e tre anni di osservazione. In particolare, ad un anno di osservazione, i pazienti con HbA1c compreso tra il 7,1% e l'8% e nei pazienti con HbA1c > 8% è stato stimato un aumento del rischio CV rispettivamente pari al 14% e pari al 19% rispetto al rischio osservato nei pazienti con HbA1c ≤ 7% (HR 7,1-8,0% vs ≤ 7% = 1,14; IC 95%: 1,10 – 1,19); HR > 8,0% vs ≤ 7%: 1,19; IC 95%: 1,14 – 1,26) [7]. Tali risultati sono stati impiegati al fine di stimare il numero di pazienti con CVD tra la quota di pazienti a target (HbA1c < 7%) e non a target osservata negli studi clinici COMBINE (Tabelle 2-5). In particolare, a partire dalla quota di pazienti con HbA1c < 7% e CVD ad anno di follow-up pari al 5,2% e osservata nello studio di Ceriello et al. 2023, attraverso gli HR sono state stimate la quota di pazienti con HbA1c 7,1-8,0% e con CVD (5,9%) e la quota di pazienti con HbA1c > 8,0% e con CVD (6,2%) (Tabelle 2-5).

Poiché nello studio di Ceriello et al. 2023 i pazienti arruolati non avevano malattie cardiovascolari al baseline, al fine di tener conto anche della presenza di questa condizione, è stata condotta un'analisi di scenario utilizzando come riferimento bibliografico per l'associazione tra livello di HbA1c e rischio di eventi cardiovascolari lo studio di Mount et al. 2026 [8], il quale, rispetto allo studio di Ceriello et al. 2023 (utilizzato nell'analisi del caso-base), aveva arruolato pazienti di nuova diagnosi senza escludere quelli con malattia cardiovascolare al baseline (17,1% dei casi). Lo studio utilizzava inoltre un livello di target glicemico pari a HbA1c ≤ 6,5%. Lo studio di Mount et al. 2026 è uno studio osservazionale condotto su dati di registro svedesi al fine di valutare l'associazione tra il livello di HbA1c e l'incidenza delle complicanze a lungo termine nei pazienti con diabete di tipo 2. Tale studio (utilizzato nell'analisi di scenario come riferimento per l'associazione tra livello HbA1c e numero di pazienti con eventi CV) ha fatto emergere come l'incidenza di qualsiasi complicanza macrovascolare sia aumentata all'aumentare dei livelli di HbA1c. Rispetto al livello target di HbA1c considerato nello studio (HbA1c dal 6,0% al <7,0%), un livello di HbA1c tra 7 e <8% è risultato associato ad un incremento del rischio di complicanze macrovascolari pari all'8% (HR 1,08; IC 95% 1,05–1,11), un livello di HbA1c tra 8 e <9% è risultato associato ad un incremento del rischio di complicanze macrovascolari pari al 16% (HR 1,16; IC 95% 1,12–1,20), mentre un livello di HbA1c ≥ 9% è risultato associato ad un incremento del rischio di complicanze macrovascolari pari al 36% (HR 1,36; IC 95% 1,30–1,41) [8]. A partire dalla quota di pazienti che negli studi clinici COMBINE avevano raggiunto un livello di HbA1c ≤ 6,5% (47,7% e 17,0% rispettivamente nel braccio IcoSema e icodec

[OR 4,45; p<0,0001], 48,0% e 28,8% rispettivamente nel braccio IcoSema e semaglutide [OR 2,28; p<0,0001] e 73,2% e 30,6% rispettivamente nel braccio IcoSema e insulina glargine [OR 6,20; p<0,0001]) e applicando gli HR di incremento del rischio CV per i pazienti non a target al tasso di incidenza di qualsiasi complicanza macrovascolare osservato nei pazienti a target (HbA1c ≤ 6,5%) e pari al 2,51%, è stata stimata la quota di pazienti con evento macrovascolare tra la quota di pazienti a target e non a target (Tabelle 6-8). La simulazione effettuata utilizzando i dati di Mount et al. non è stata condotta per il confronto di IcoSema con la terapia basal-bolus in quanto la differenza nel raggiungimento di un livello di HbA1c ≤ 6,5% tra i due bracci di trattamento non è risultata statisticamente significativa (42,4% e 37,3% rispettivamente nel braccio IcoSema e basal-bolus [OR 1,23; p=0,2119]).

Il costo associato al paziente con CVD è stato stimato considerando sia il costo di ospedalizzazione, sia il costo delle altre risorse sanitarie impiegate per la gestione del paziente con CVD. Per il costo di ospedalizzazione è stato considerato il costo per paziente ospedalizzato per MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) stimato in un recente studio pubblicato con riferimento al contesto nazionale [9] (Tabella 9). Il costo delle altre risorse sanitarie è stato stimato a partire da uno studio osservazionale pubblicato in letteratura con riferimento al contesto spagnolo condotto in pazienti che avevano manifestato un episodio nuovo o ricorrente di ASCVD (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) (Tabella 6) [10]. L'utilizzo delle risorse sanitarie nell'anno successivo alla diagnosi di ASCVD riportato nello studio è stato valorizzato attraverso i tariffari nazionali e regionali (Tabella 9) [11–13]. Il costo totale per paziente con evento cardiovascolare è risultato pari a 6.063,5 € (Tabella 9). Nella prospettiva sociale, sono stati considerati anche i costi indiretti relativi ai giorni di lavoro persi per i ricoveri per MACE (in media 9 giorni di degenza per ricovero [9]) e i giorni di lavoro persi dai pazienti che effettuano l'accesso in pronto soccorso (PS) (il 68,20% dei pazienti effettua 1,1 accessi in PS nel follow-up di 12 mesi dopo l'insorgenza di ASCVD [10]). Tali costi sono stati stimati solo per i pazienti occupati con età ≥ 55 anni (32,9% [14,15]), moltiplicando i giorni di lavoro persi per il reddito giornaliero corrispondente alla medesima fascia d'età (133,6 € [14]); ai fini dei calcoli è stato inoltre assunto che circa il 60% dei pazienti fossero uomini (da studi clinici COMBINE) (Tabella 10). Infine, è stata considerata anche la perdita di produttività di un caregiver che assiste il paziente, tenendo conto dello stesso numero di giorni di lavoro persi dal paziente (Tabella 10).

Tabella 2. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con icodec (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 1 [1] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Ceriello et al. 2023 [7]) – 10.000 pazienti trattati

	Rischio cumulativo		**IcoSema**			**Icodec**			**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
COMBINE 1	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–<8%**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–8%**	**Totale**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–8%**	**Totale**	
Follow-up 1 anno	5,20%	5,93%	372,8	167,8	540,6	184,6	382,4	567,0	-26,4
	Rischio cumulativo		**IcoSema**			**Icodec**			**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
COMBINE 1	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**Totale**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**Totale**	
Follow-up 1 anno	5,20%	6,19%	372,8	175,1	548,0	184,6	399,1	583,7	-35,8

Tabella 3. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con semaglutide (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 2 [2] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Ceriello et al. 2023 [7]) – 10.000 pazienti trattati

	Rischio cumulativo		**IcoSema**			**Semaglutide**			**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
COMBINE 2	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–<8%**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–8%**	**Totale**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–8%**	**Totale**	
Follow-up 1 anno	5,20%	5,93%	382,2	157,1	539,3	249,6	308,3	557,9	-18,6
	Rischio cumulativo		**IcoSema**			**Semaglutide**			**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
COMBINE 2	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**Totale**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**Totale**	
Follow-up 1 anno	5,20%	6,19%	382,2	164,0	546,2	249,6	321,8	571,4	-25,2

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Tabella 4. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con basal-bolus (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 3 [3] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Ceriello et al. 2023 [7]) – 10.000 pazienti trattati

	Rischio cumulativo		IcoSema			Basal-bolus			Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema
COMBINE 3	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–<8%**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–8%**	**Totale**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–8%**	**Totale**	
Follow-up 1 anno	5,20%	5,93%	347,9	196,2	544,1	291,2	260,8	552,0	-7,9
	Rischio cumulativo		**IcoSema**			**Basal-bolus**			**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
COMBINE 3	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**Totale**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**Totale**	
Follow-up 1 anno	5,20%	6,19%	347,9	204,8	552,7	291,2	272,3	563,5	-10,8

Tabella 5. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con insulina glargine (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 4 [4] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Ceriello et al. 2023 [7]) – 10.000 pazienti trattati

	Rischio cumulativo		IcoSema			Insulina glargine			Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema
COMBINE 4	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–8%**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–<8%**	**Totale**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c 7,1–8%**	**Totale**	
Follow-up 1 anno	5,20%	5,93%	416,0	118,6	534,6	257,4	299,4	556,8	-22,2
	Rischio cumulativo		**IcoSema**			**Insulina glargine**			**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
COMBINE 4	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**Totale**	**HbA1c ≤7%**	**HbA1c >8%**	**Totale**	
Follow-up 1 anno	5,20%	6,19%	416,0	123,8	539,8	257,4	312,5	569,9	-30,1

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Tabella 6. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con icodec (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 1 [1] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Mount et al. 2026 [8]) – 10.000 pazienti trattati

	Rischio cumulativo		IcoSema			Icodec			
COMBINE 1	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 7–<8%**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 7–<8%**	**Totale**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 7–<8%**	**Totale**	**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
Follow-up 1 anno	2,51%	2,71%	119,7	141,8	261,5	42,7	225,0	267,7	-6,2
COMBINE 1	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 8–<9%**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 8–<9%**	**Totale**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 8–<9%**	**Totale**	**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
Follow-up 1 anno	2,51%	2,91%	119,7	152,3	272,0	42,7	241,7	284,3	-12,3
COMBINE 1	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c ≥9%**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c ≥9%**	**Totale**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c ≥9%**	**Totale**	**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
Follow-up 1 anno	2,51%	3,41%	119,7	178,5	298,3	42,7	283,3	326,0	-27,7

Tabella 7. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con semaglutide (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 2 [2] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Mount et al. 2026 [8]) – 10.000 pazienti trattati

	Rischio cumulativo		IcoSema			Semaglutide			
COMBINE 2	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 7–<8%**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 7–<8%**	**Totale**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 7–<8%**	**Totale**	**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
Follow-up 1 anno	2,51%	2,71%	120,5	141,0	261,4	72,3	193,0	265,3	-3,9
COMBINE 2	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 8–<9%**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 8–<9%**	**Totale**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c 8–<9%**	**Totale**	**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
Follow-up 1 anno	2,51%	2,91%	120,5	151,4	271,9	72,3	207,3	279,6	-7,7
COMBINE 2	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c ≥9%**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c ≥9%**	**Totale**	**HbA1c ≤6,5%**	**HbA1c ≥9%**	**Totale**	**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
Follow-up 1 anno	2,51%	3,41%	120,5	177,5	298,0	72,3	243,0	315,3	-17,3

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Tabella 8. Stima della riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema rispetto al trattamento con insulina glargine (popolazione arruolata nello studio clinico COMBINE 4 [4] e dati di associazione tra livello di HbA1c e rischio CV da Mount et al. 2026 [8]) – 10.000 pazienti trattati

	Rischio cumulativo		**IcoSema**			**Insulina glargine**			
COMBINE 4	**HbA1c ≤6.5%**	**HbA1c 7–<8%**	**HbA1c ≤6.5%**	**HbA1c 7–<8%**	**Totale**	**HbA1c ≤6.5%**	**HbA1c 7–<8%**	**Totale**	**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
Follow-up 1 anno	2,51%	2,71%	183,7	72,6	256,4	76,8	188,1	264,9	-8,6
COMBINE 4	**HbA1c ≤6.5%**	**HbA1c 8–<9%**	**HbA1c ≤6.5%**	**HbA1c 8–<9%**	**Totale**	**HbA1c ≤6.5%**	**HbA1c 8–<9%**	**Totale**	**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
Follow-up 1 anno	2,51%	2,91%	183,7	78,0	261,8	76,8	202,1	278,9	-17,1
COMBINE 4	**HbA1c ≤6.5%**	**HbA1c ≥9%**	**HbA1c ≤6.5%**	**HbA1c ≥9%**	**Totale**	**HbA1c ≤6.5%**	**HbA1c ≥9%**	**Totale**	**Riduzione del numero di pazienti con CVD con IcoSema**
Follow-up 1 anno	2,51%	3,41%	183,7	91,5	275,2	76,8	236,9	313,7	-38,5

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Tabella 9. Stima del costo annuo per paziente con CVD – costi diretti

	Costo medio ricovero per MACE	**Numero medio annuo di ospedalizzazioni per paziente**	**Fonte**	
Ricovero per MACE	3.726 €	1,5	Scortichini et al. [9]	
Costo annuo per paziente ospedalizzato per MACE	-	**5.512,3 €**	-	
Altre risorse sanitarie impiegate nel follow-up di 1 anno dall'insorgenza di CVD	**Quota di utilizzo[10]**	**Frequenza annua di utilizzo [10]**	**Costo unitario**	**Fonte costo**
Visite	86,50%	3,2	17,9 €	Tariffario nazionale specialistica ambulatoriale (89.01.3 VISITA CARDIOLOGICA DI CONTROLLO) [13]
Accessi in PS	68,20%	1,1	317,0 €	Tariffa 2014 regione Lazio. Delibera del consiglio dei ministri (attualizzato al 2025) [12]
Esami del sangue	80,20%	2,4	4,3 €	Tariffario nazionale specialistica ambulatoriale (90.62.2 EMOCROMO e 90.25.5 GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASI - gamma GT) [13]
Radiografia	25,70%	0,5	15,5 €	Tariffario nazionale specialistica ambulatoriale (87.44.1 RX DEL TORACE) [13]
Tomografia computerizzata	54,30%	0,8	162,7 €	Tariffario nazionale specialistica ambulatoriale (87.42.6 TC CORONAROGRAFIA. Non associabile a TC del cuore senza e con mdc[13]
Risonanza magnetica	58,80%	0,7	133,2 €	Tariffario nazionale specialistica ambulatoriale (88.92 RM DEL TORACE [mediastino, esofago, polmoni, parete toracica]. Incluso: relativo distretto vascolare) [13]
Altre procedure diagnostiche	71,60%	3,1	57,7 €	Media tra: 88.72.2 ECO(COLOR)DOPPLERGRAFIA CARDIACA A riposo; 89.41 TEST CARDIOVASCOLARE DA SFORZO CON CICLOERGOMETRO O CON PEDANA MOBILE; 89.50 ELETTROCARDIOGRAMMA DINAMICO (secondo Holter)) [13]
Costo per paziente con CVD nel follow-up di 1 anno per altre risorse sanitarie	-	-	**551,2 €**	-

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Tabella 10. Stima del costo annuo per paziente con CVD – costi indiretti

Perdita di produttività	**Stima**	**Fonte**
Giorni di lavoro persi dal paziente in un anno	14,4	Giorni di lavoro persi per le ospedalizzazioni (13,3) [9] e per gli accessi in PS (1,1) [10]
Giorni di lavoro persi dal caregiver in un anno	14,4	Giorni di lavoro persi per le ospedalizzazioni (13,3) [9] e per gli accessi in PS (1,1) [10]
Occupazione pazienti	32,9%	Quota di soggetti occupati con età ≥ 55 anni da INPS 2024 [14], ponderata per i residenti ISTAT 2024 con età ≥ 55 anni [15], assumendo che il 60% siano uomini
Occupazione caregiver	52,3%	Quota di soggetti occupati con età ≥ 15 anni da INPS 2024 [14], ponderata per i residenti ISTAT 2024 con età ≥ 15 anni [15]
Reddito giornaliero paziente	133,61 €	Reddito giornaliero degli occupati con età ≥ 55 anni da INPS 2024 [14], assumendo che il 60% siano uomini, ponderata per i residenti ISTAT 2024 con età ≥ 55 anni [15]
Reddito giornaliero caregiver	62,34 €	Reddito giornaliero degli occupati con età ≥ 15 anni da INPS 2024, ponderata per i residenti ISTAT 2024 con età ≥ 15 anni [15]

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Dose settimanale di insulina basale durante le ultime due settimane del periodo di osservazione dello studio clinico

La valorizzazione economica della riduzione settimanale dell'insulina basale osservata nelle ultime due settimane degli studi clinici per i pazienti in trattamento con IcoSema è stata effettuata moltiplicando il prezzo per unità (U) dell'insulina, per il differenziale settimanale di insulina osservato negli studi clinici. Il prezzo medio per U, pari a 0,05 € è stato calcolato a partire dai prezzi ex-factory delle insuline *long-acting* (insulina glargine, insulina degludec, insulina detemir e insulina icodec). In particolare, poiché da un punto di vista clinico è plausibile assumere che questo differenziale possa essere osservato anche nelle altre settimane di trattamento, è stata condotta un'analisi di scenario per valutare l'impatto di una riduzione dell'insulina basale nei pazienti trattati con IcoSema costante per 6 mesi di trattamento. È importante evidenziare che l'insulina è già inclusa nella formulazione di IcoSema; pertanto, per una valutazione più accurata dell'impatto economico di questo *endpoint*, sarebbe opportuno considerare anche il costo complessivo di acquisizione del trattamento.

La valorizzazione economica della riduzione del fabbisogno insulinico non è stata effettuata per lo studio COMBINE 2 poiché il comparatore era semaglutide, un agonista del recettore del GLP-1 e non prevedeva pertanto una componente insulinica.

Inoltre, è importante considerare che la riduzione del fabbisogno insulinico, oltre a comportare un beneficio economico, si associa a un minor rischio di incremento ponderale e di episodi ipoglicemici.

Episodi di ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2) o grave (livello 3) in un anno

La valorizzazione degli episodi di ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2) o grave (livello 3) annui è stata effettuata considerando i costi per episodio di ipoglicemia stimati nello studio di Giorda et al. 2017 [17], uno studio condotto con riferimento al contesto nazionale utilizzando i dati dello studio HYPOS-1, uno studio di coorte multicentrico retrospettivo che ha analizzato i dati di 2.229 pazienti consecutivi afferenti a 18 centri diabetologici. I dati relativi all'utilizzo delle risorse sanitarie e ai costi indiretti, distinti per tipologia di diabete (tipo 1 e 2), sono stati raccolti mediante un questionario. Lo studio ha stimato un costo per episodio di ipoglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 pari a 806 € e pari a 276 € rispettivamente in termini di costi diretti e indiretti, per un totale

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

pari a 1.082 € considerando sia i costi diretti, sia i costi indiretti. La valorizzazione economica degli episodi annui di ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2) o severa (livello 3) non è stata effettuata per lo studio COMBINE 2 in considerazione del basso rischio intrinseco di ipoglicemia associato a semaglutide, coerente con il suo meccanismo d'azione glucosio-dipendente, e dei tassi di tali eventi risultati simili nei due gruppi di trattamento (4,18 per 100 PYE per IcoSema e 3,56 per 100 PYE per semaglutide, *ETR* IcoSema vs semaglutide: 1,20; IC 95% 0,53 – 2,69; p=0,6646). Tale evidenza supporta il favorevole profilo di sicurezza di IcoSema rispetto al rischio ipoglicemico, pur in presenza della componente insulinica.

Nell'analisi di scenario in cui è stata adottata la prospettiva sociale, sono stati inclusi anche i costi indiretti associati alla gestione dell'ipoglicemia.

Risultati

I risultati del modello economico, relativi sia all'analisi del caso-base, sia agli scenari alternativi, sono stati espressi in termini di costi evitati associati al trattamento con IcoSema, derivanti dalla maggiore quota di pazienti che raggiungono il target di HbA1c, dalla riduzione del fabbisogno di insulina basale e dalla minore incidenza di eventi ipoglicemici rispetto ai trattamenti comparatori.

Assumendo per ciascun braccio di trattamento 10.000 pazienti trattati, l'analisi economica ha fatto emergere come il trattamento con IcoSema possa generare una riduzione del consumo annuo di risorse sanitarie per la gestione dei pazienti con diabete di tipo 2, quindi un risparmio economico per il SSN pari a circa € 4,2 milioni, € 16,3 milioni € 2,6 milioni rispettivamente nel confronto con icodec, terapia basal-bolus e insulina glargine (Tabella 11). Tale riduzione dei costi risulta principalmente associata alla riduzione degli eventi ipoglicemici, la quale genera una riduzione dei costi pari a circa € 3,9, € 16,2 e € 2,4 milioni rispettivamente nel confronto con icodec, terapia basal-bolus e insulina glargine. Nel confronto con semaglutide, i costi evitati in termini di riduzione del numero di pazienti con malattie cardiovascolari sono risultati compresi in un range pari a 112.563 € e 152.764 € (Tabella 11). Considerando una riduzione settimanale dell'insulina basale per 6 mesi di trattamento (circa 26 settimane), il risparmio annuo a carico del SSN potrebbe risultare pari a circa € 6,4, € 17,4 e € 4,2 milioni rispettivamente nel confronto con icodec, terapia basal-bolus e insulina glargine (Tabella 12). Nella prospettiva sociale, il risparmio economico annuo risulterebbe pari a € 5,6, € 21,9 e € 3,5 milioni

rispettivamente nel confronto con icodec, terapia basal-bolus e insulina glargine (Tabella 13) e pari a € 7,8, € 23 e € 5,1 milioni rispettivamente nel confronto con icodec, terapia basal-bolus e insulina glargine considerando una riduzione settimanale dell'insulina basale per 6 mesi di trattamento (Tabella 14). Nel confronto con semaglutide, i costi evitati in termini di riduzione del numero di pazienti con malattie cardiovascolari sono risultati compresi in un range pari a 132.574 € e 179.922 € nella prospettiva sociale (Tabella 13).

Considerando come riferimento bibliografico per l'associazione tra livello di HbA1c ed eventi cardiovascolari lo studio di Mount et al. 2026, quindi considerando come livello target di HbA1c un valore ≤ 6,5%, l'impatto economico di IcoSema rispetto a icodec e insulina glargine è risultato simile rispetto a quanto stimato considerando come riferimento bibliografico lo studio di Ceriello et al.. Il risparmio economico a carico del SSN associato al trattamento con IcoSema risulterebbe compreso in un range tra € 4,1 e € 4,2 milioni nel confronto con icodec, rispettivamente confrontando il rischio cardiovascolare del livello target di HbA1c (≤ 6,5%) con un livello di HbA1c 7–<8% e HbA1c ≥9%, mentre risulterebbe compreso in un range tra € 2,5 e € 2,7 milioni nel confronto con insulina glargine, rispettivamente confrontando il rischio cardiovascolare del livello target di HbA1c (≤ 6,5%) con un livello di HbA1c 7–<8% e HbA1c ≥9% (Tabella 15).

Sempre considerando lo studio di Mount et al. 2026 e assumendo una riduzione settimanale dell'insulina basale per 6 mesi di trattamento, il risparmio economico a carico del SSN risulterebbe compreso in un range tra € 6,2 e € 6,4 milioni nel confronto con icodec, rispettivamente confrontando il rischio cardiovascolare del livello target di HbA1c (≤ 6,5%) con un livello di HbA1c 7–<8% e HbA1c ≥9%; tale risparmio risulterebbe compreso in un range tra € 4,1 e € 4,3 milioni nel confronto con insulina glargine, rispettivamente confrontando il rischio cardiovascolare del livello target di HbA1c (≤ 6,5%) con un livello di HbA1c 7–<8% e HbA1c ≥9% (Tabella 16).

Infine, considerando lo studio di Mount et al. 2026 e la prospettiva sociale, il risparmio economico annuo risulterebbe compreso in un range tra € 5,4 e € 5,6 milioni nel confronto con icodec, rispettivamente confrontando il rischio cardiovascolare del livello target di HbA1c (≤ 6,5%) con un livello di HbA1c 7–<8% e HbA1c ≥9%; tale risparmio risulterebbe compreso in un range tra € 3,4 e € 3,6 milioni nel confronto con insulina glargine, rispettivamente confrontando il rischio cardiovascolare del livello target di HbA1c (≤ 6,5%) con un livello di HbA1c 7–<8% e HbA1c ≥9%

(Tabella 17). Considerando una riduzione settimanale dell'insulina basale per 6 mesi di trattamento, il risparmio economico, sempre nella prospettiva sociale, risulterebbe compreso in un range pari a € 7,6 a € 7,7 milioni rispetto ad icodec e compreso in un range € 5 e € 5,2 milioni rispetto a insulina glargine (Tabella 18).

Nel confronto con semaglutide, i costi evitati stimati in termini di riduzione del numero di pazienti con malattie cardiovascolari sono risultati leggermente inferiori rispetto a quelli stimati nell'analisi del caso-base. In particolare, sono risultati compresi in un range pari a 23.377 € e 105.196 € nella prospettiva del SSN (Tabella 15) e compresi in un range pari a 27.533 € e 123.898 € nella prospettiva sociale (Tabella 17). Il confronto con la terapia con basal-bolus tenendo conto dello studio di Mount et al. 2026 non è stato effettuato in quanto, come riportato in precedenza, la differenza nel raggiungimento di un livello di HbA1c $\leq$ 6,5% tra i due bracci di trattamento non è risultata statisticamente significativa. Tuttavia, IcoSema ha dimostrato una riduzione significativa del fabbisogno settimanale di insulina basale e dei tassi di ipoglicemia clinicamente significativa o severa rispetto alla terapia basal-bolus, con conseguenti benefici economici stimati in termini di costi sanitari evitati compresi in un range pari a € 16,3-17,4 milioni nella prospettiva del SSN (Tabelle 11 e 12) e costi sociali evitati compresi in un range pari a € 21,8-22,9 milioni nella prospettiva sociale (Tabelle 13 e 14).

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

*Tabella 11. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva SSN***

	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 3**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 7% vs HbA1c 7,1–<8%)	159.795 €	112.563 €	48.115 €	134.634 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	45.230 €	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	16.223.165 €	2.419.972 €
Totale	**4.185.610 €**	**112.563 €**	**16.316.510 €**	**2.618.640 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 3**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 7% vs HbA1c >8%)	216.864 €	152.764 €	65.299 €	182.717 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	45.230 €	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	16.223.165 €	2.419.972 €
Totale	**4.242.680 €**	**152.764 €**	**16.333.694 €**	**2.666.723 €**

*Tabella 12. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva SSN** e assunzione di riduzione dell'insulina basale costante per 6 mesi*

	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 3**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 7% vs HbA1c 7,1–<8%)	159.795 €	112.563 €	48.115 €	134.634 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.163.059 €	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	16.223.165 €	2.419.972 €
Totale	**6.358.469 €**	**112.563 €**	**17.434.339 €**	**4.201.184 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 3**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 7% vs HbA1c >8%)	216.864 €	152.764 €	65.299 €	182.717 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.163.059 €	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	16.223.165 €	2.419.972 €
Totale	**6.415.539 €**	**152.764 €**	**17.451.523 €**	**4.249.268 €**

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

*Tabella 13. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva sociale***

	COMBINE 1	COMBINE 2	COMBINE 3	COMBINE 4
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 7% vs HbA1c 7,1–<8%)	188.203 €	132.574 €	56.669 €	158.569 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	45.230 €	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	21.768.609 €	3.247.173 €
Totale	**5.560.080 €**	**132.574 €**	**21.870.508 €**	**3.469.776 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 3**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 7% vs HbA1c >8%)	255.418 €	179.922 €	76.908 €	215.201 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	45.230 €	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	21.768.609 €	3.247.173 €
Totale	**5.627.295 €**	**179.922 €**	**21.890.747 €**	**3.526.407 €**

*Tabella 14. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva sociale** e assunzione di riduzione dell'insulina basale costante per 6 mesi*

	COMBINE 1	COMBINE 2	COMBINE 3	COMBINE 4
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 7% vs HbA1c 7,1–<8%)	188.203 €	132.574 €	56.669 €	158.569 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.163.059 €	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	21.768.609 €	3.247.173 €
Totale	**7.732.939 €**	**132.574 €**	**22.988.337 €**	**5.052.320 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 3**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 7% vs HbA1c >8%)	255.418 €	179.922 €	76.908 €	215.201 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.163.059 €	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	21.768.609 €	3.247.173 €
Totale	**7.800.154 €**	**179.922 €**	**23.008.576 €**	**5.108.952 €**

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

*Tabella 15. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva SSN** e stime di associazione tra HbA1c e rischio cardiovascolare da Mount et al. 2026*

	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c 7–<8%)	37.379 €	23.377 €	51.868 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	2.419.972 €
Totale	**4.063.194 €**	**23.377 €**	**2.535.873 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c 8–<9%)	74.757 €	46.754 €	103.735 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	2.419.972 €
Totale	**4.100.573 €**	**46.754 €**	**2.587.741 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c ≥9%)	168.204 €	105.196 €	233.404 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	2.419.972 €
Totale	**4.194.020 €**	**105.196 €**	**2.717.410 €**

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

*Tabella 16. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva SSN** e stime di associazione tra HbA1c e rischio cardiovascolare da Mount et al. 2026 e assunzione di riduzione dell'insulina basale costante per 6 mesi*

	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c 7–<8%)	37.379 €	23.377 €	51.868 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	2.419.972 €
Totale	**6.236.053 €**	**23.377 €**	**4.118.418 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c 8–<9%)	74.757 €	46.754 €	103.735 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	2.419.972 €
Totale	**6.273.432 €**	**46.754 €**	**4.170.286 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c ≥9%)	168.204 €	105.196 €	233.404 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	3.937.896 €	-	2.419.972 €
Totale	**6.366.879 €**	**105.196 €**	**4.299.955 €**

*Tabella 17. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva sociale** e stime di associazione tra HbA1c e rischio cardiovascolare da Mount et al. 2026*

	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c 7–<8%)	44.024 €	27.533 €	61.089 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	3.247.173 €
Totale	**5.415.901 €**	**27.533 €**	**3.372.296 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c 8–<9%)	88.048 €	55.066 €	122.177 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	3.247.173 €
Totale	**5.459.925 €**	**55.066 €**	**3.433.384 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c ≥9%)	198.108 €	123.898 €	274.899 €
Riduzione dell'insulina basale (1 settimana)	87.919 €	-	64.034 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	3.247.173 €
Totale	**5.569.985 €**	**123.898 €**	**3.586.105 €**

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

*Tabella 18. Costi evitati per i pazienti in trattamento con IcoSema – **Prospettiva sociale** e stime di associazione tra HbA1c e rischio cardiovascolare da Mount et al. 2026 e assunzione di riduzione dell'insulina basale costante per 6 mesi*

	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c 7–<8%)	44.024 €	27.533 €	61.089 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	3.247.173 €
Totale	**7.588.760 €**	**27.533 €**	**4.954.840 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c 8–<9%)	88.048 €	55.066 €	122.177 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	3.247.173 €
Totale	**7.632.784 €**	**55.066 €**	**5.015.929 €**
	COMBINE 1	**COMBINE 2**	**COMBINE 4**
Pazienti con CVD (HbA1c ≤ 6,5% vs HbA1c ≥9%)	198.108 €	123.898 €	274.899 €
Riduzione dell'insulina basale (26 settimane)	2.260.778 €	-	1.646.578 €
Eventi di ipoglicemia	5.283.958 €	-	3.247.173 €
Totale	**7.742.844 €**	**123.898 €**	**5.168.650 €**

Via Columbia, 2
00133 Roma (RM),
ITALY

Tel. +39 06 72 59 56 42
Fax +39 06 233 245 536

Aderenza

La non aderenza terapeutica rappresenta una criticità sia sul piano clinico, sia su quello economico per il SSN. I costi complessivamente associati alla mancata aderenza ai trattamenti farmacologici sono stimati in circa € 2 miliardi l'anno [18]. Un miglioramento dell'aderenza del 15% potrebbe tradursi in una riduzione dei costi assistenziali pari a circa € 300 milioni annui, senza considerare gli ulteriori costi di natura sociale [18]. Nel diabete di tipo 2, evidenze relative al contesto nazionale associano una maggiore aderenza terapeutica a migliori esiti clinici e a un minore ricorso all'assistenza ospedaliera, con potenziali benefici per il SSN [19].

La difficoltà nel mantenere una regolare assunzione della terapia è documentata. Nel 2021, in particolare nelle popolazioni anziane, la non aderenza variava dal 13% al 64% per gli ipoglicemizzanti orali e dal 19% al 46% per la terapia insulinica. Tra i fattori associati figurano la politerapia, la complessità del regime terapeutico, gli eventi avversi e le difficoltà cognitive o funzionali [20]. La semplificazione terapeutica costituirebbe pertanto una strategia rilevante per superare alcune delle principali barriere che ostacolano l'aderenza e la continuità delle cure.

In questo contesto, l'associazione precostituita a rapporto fisso (*Fixed-Ratio Combination*, FRC) di insulina basale icodec e semaglutide (agonista del recettore del GLP-1), consente di somministrare entrambi i componenti attraverso un'unica iniezione settimanale, semplificando il regime terapeutico rispetto alla loro somministrazione in combinazione libera.

Attualmente, l'unico riferimento disponibile in letteratura in cui è stata valutata l'aderenza terapeutica delle FRC è uno studio osservazione retrospettivo, condotto in Giappone su 4.449 adulti con diabete di tipo 2 [5]. L'aderenza ottimale era definita mediante un *Medication Possession Ratio* (MPR) ≥80%. A un anno, il trattamento con la combinazione fissa risultava associato ad una maggiore aderenza ottimale (OR aggiustato: 1,96; IC95%: 1,73–2,23) e a un minore rischio di interruzione del trattamento (HR aggiustato: 0,66; IC95%: 0,61–0,71), corrispondente a una riduzione relativa del rischio del 34%. Infatti, la percentuale di partecipanti che aveva raggiunto un'aderenza ottimale era inferiore nel gruppo trattato con la combinazione libera rispetto al gruppo trattato con FRC: 28,7% (n = 592) rispetto al 43,4% (n = 1.036). Lo studio ha quindi evidenziato che le associazioni precostituite a rapporto fisso (FRC) giornaliere di insulina basale e agonista del recettore del GLP-1

erano associate a una maggiore aderenza e persistenza terapeutica e a un minor rischio di interruzione rispetto alla somministrazione separata dei due componenti [5]. Questi risultati evidenziano come la semplificazione del regime terapeutico possa favorire l'aderenza e la continuità del trattamento con IcoSema. Ulteriori studi condotti nella pratica clinica italiana saranno necessari per verificare la replicabilità di questi risultati, quantificare l'impatto di IcoSema sull'aderenza e sulla persistenza terapeutica e stimare i relativi benefici clinici e i potenziali risparmi per il SSN, tenendo conto delle caratteristiche della popolazione e dei percorsi assistenziali italiani, nonché dell'orientamento delle preferenze dei pazienti verso regimi terapeutici settimanali [21].

Conclusioni

Lo studio offre una valutazione integrata del valore clinico, economico e sociale di IcoSema nel trattamento del diabete di tipo 2 in Italia.

I risultati suggeriscono che i benefici di IcoSema in termini di una maggiore quota di pazienti a target glicemico (HbA1c ≤ 7%) con complicanze CV potenzialmente evitate, minori ipoglicemie e minor fabbisogno insulinico possono generare circa € 23,3-28,2 milioni di costi sanitari diretti evitati in un anno (considerando una riduzione settimanale dell'insulina basale associata al trattamento con IcoSema per 1 settimana o 6 mesi di trattamento), a cui si aggiungono circa € 7,8 milioni di costi indiretti potenzialmente evitati, per un totale di € 31,1-36 milioni di risparmi per il SSN e la società nel suo complesso. Tali risultati sono stati ottenuti assumendo 10.000 pazienti trattati per ciascun braccio di trattamento considerato nell'analisi.

Il valore del trattamento risiede anche nella possibilità di concentrare la somministrazione in un'unica iniezione settimanale, riducendo il carico gestionale per pazienti e caregiver e favorendo una maggiore accettabilità della terapia e la continuità assistenziale. La riduzione del ricorso ai servizi sanitari per la gestione di eventi acuti contribuisce inoltre ad alleggerire il carico assistenziale e a contenere la pressione sulle strutture sanitarie. È tuttavia importante sottolineare che l'analisi non ha incluso i costi di acquisizione dei trattamenti farmacologici, poiché, al momento della sua conduzione, il prezzo di IcoSema non era ancora noto. La futura disponibilità del prezzo permetterà di approfondire i risultati dell'analisi e di delineare una valutazione più completa dell'impatto economico del trattamento, integrando i risparmi già stimati per le componenti di costo considerate.

Bibliografia

1. Mathieu C, Giorgino F, Kim SG, Larsen JH, Philis-Tsimikas A, Ramachandran A, et al. Once-weekly IcoSema versus once-weekly insulin icodec in type 2 diabetes management (COMBINE 1): an open-label, multicentre, treat-to-target, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00096-8

2. Lingvay I, Benamar M, Chen L, Fu A, Jódar E, Nishida T, et al. Once-weekly IcoSema versus once-weekly semaglutide in adults with type 2 diabetes: the COMBINE 2 randomised clinical trial. Diabetologia. 2025;68. https://doi.org/10.1007/s00125-024-06348-5

3. Billings LK, Andreozzi F, Frederiksen M, Gourdy P, Gowda A, Ji L, et al. Once-weekly IcoSema versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes management (COMBINE 3): an open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority, randomised, phase 3a trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00052-X

4. Ji L, Benamar M, Mohan V, Pletsch-Borba L, Porcellati F, Wang N, et al. Once-weekly IcoSema versus once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes management (COMBINE 4): an open-label, multicentre, treat-to-target, randomised, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2026;14. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(26)00136-1

5. Miyatsuka T et al. Adherence and Persistence Among Individuals Living With Type 2 Diabetes and Using a Free Combination of Basal Insulin and an Injectable Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Versus a Fixed-Ratio Combination Therapy: A Japanese Database Study. Diabetes Obes Metab. 2026;1–10.

6. Lokhandwala T, Smith N, Sternhufvud C, Sörstadius E, Lee WC, Mukherjee J. A retrospective study of persistence, adherence, and health economic outcomes of fixed-dose combination vs loose-dose combination of oral anti-diabetes drugs. J Med Econ. 2016;19. https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1109518

7. Ceriello A, Lucisano G, Prattichizzo F, La Grotta R, Frigé C, De Cosmo S, et al. The legacy effect of hyperglycemia and early use of SGLT-2 inhibitors: a cohort study with newly-diagnosed people

with type 2 diabetes. The Lancet Regional Health - Europe. 2023;31. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100666

8. Mount J, Boye K, Lebrec J, Wilkes E, Ranta K, Toll A, et al. Impact of early and tight HbA1c control on the risk of long-term complications and cardiovascular death in patients with type 2 diabetes from the Swedish National Diabetes Register. Diabetes Obes Metab. 2026;28. https://doi.org/10.1111/dom.70584

9. Scortichini et al. Eventi Cardiovascolari Avversi Maggiori (MACE) in Italia. Valutazione del burden epidemiologico ed economico e stima dell'impatto delle nuove terapie nei pazienti con obesità. https://ceistorvergata.it/public/files/2025/Report_MACE.pdf.

10. Martínez López I, Gómez Cerezo JF, Gámez JM, Egocheaga Cabello I, Castellanos M, Campuzano Ruiz R, et al. Post-event follow-up costs in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Spain. Front Cardiovasc Med. 2024;11. https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1324537

11. Ministero Della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero.

12. Decreto del Commissario ad acta. Oggetto: Rettifica Decreto commissariale n.U00265 del 1 settembre 2014. https://www.regione.lazio.it/sites/default/files/decreti-commissario-ad-acta/SAN_DCA_U00064_18_02_201

13. Ministero della Salute. DECRETO 25 novembre 2024. Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica. 2024.

14. INPS. Totale Lavoratori, redditi da lavoro e settimane lavorate nell'anno 2024. https://servizi2.inps.it/servizi/osservatoristatistici/99/o/465.

15. ISTAT. Popolazione residente al 1 gennaio 2024. https://esploradati.istat.it/databrowser/#/it/dw/categories/IT1,POP,1.0/POP_POPULATION/DCIS_POPRES1/IT1,22_289_DF_DCIS_POPRES1_24,1.0.

16. Decreto del Ministro della Salute del 25 novembre 2024. Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=104476&parte=1%20&serie=null.

17. Giorda CB, Rossi MC, Ozzello O, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A, et al. Healthcare resource use, direct and indirect costs of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes, and nationwide projections. Results of the HYPOS-1 study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2017;27. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.10.005

18. AIFA. La scarsa aderenza alle terapie costa due miliardi l'anno, al via il Tavolo AIFA su Medicina di Precisione e Prescrittomica per migliorarla. Roma: AIFA; 2024 nov 11. [cited 2026 Nov 6]. https://www.aifa.gov.it/-/la-scarsa-aderenza-alle-terapie-costa-due-miliardi-l-anno-al-via-il-tavolo-aifa-su-medicina-di-precisione-e-prescrittomica-per-migliorarla. Accessed 6 Nov 2026

19. Ciardullo S, Savaré L, Rea F, Perseghin G, Corrao G. Adherence to GLP1-RA and SGLT2-I affects clinical outcomes and costs in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2024;40. https://doi.org/10.1002/dmrr.3791

20. AIFA. Rapporto OSMED 2021. [cited 2026 Nov 6]. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf. Accessed 6 Nov 2026

21. Kendal H. et al. Quantifying preferences for type 2 diabetes treatments amongst individuals in Italy: a discrete choice experiment [poster]. ISPOR Europe 2026; 2026 Nov 8–11; Vienna, Austria. Poster PCR56.