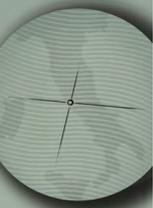


HEALTH TECHNOLOGY
ASSESSMENT DI ICODEC
PER LA GESTIONE DEI
PAZIENTI AFFETTI DA
DIABETE IN ITALIA

Il presente documento deve essere citato come:

Basile M., Fortunato A., Antonini D., Di Brino E., Di Pippo S., Falasca G., Rumi F., Refolo P., Spagnolo A.G., Sacchini D., Health Technology Assessment di Icodec per la gestione dei pazienti affetti da diabete in Italia, Altems Advisory, 2024.



AUTORI

**Basile M.¹, Fortunato A.¹, Antonini D.¹, Di Brino E.¹, Di Pippo S.¹, Falasca G.¹, Rumi F.¹,
Refole P.², Spagnolo A.G.², Sacchini D.^{1,2}**

¹Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

²Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

CORRESPONDING AUTHOR

Michele Basile

(michele.basile@altemsadvisory.it)

ADVISORY BOARD

Francesco Giorgino

Professore Ordinario di Endocrinologia Direttore U.O. complessa di
Endocrinologia, Università degli Studi di Bari Aldo Moro - A.O.U. Policlinico Consorziale di Bari

Andrea Giaccari

Professore Associato di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina e chirurgia
traslazionale, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

Raffaele Napoli

Professore Associato di Medicina Interna, Università Federico II,
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Napoli

Emilio Augusto Benini

Presidente Associazione Italiana Diabetici (FAND)

Stefano Nervo

Presidente di Diabete Italia

Paolo Sciattella

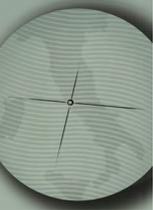
CEIS-EEHTA Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Disclosure

Questo lavoro è stato reso possibile grazie al supporto non condizionante di Novo Nordisk Spa, Italy. La pubblicazione dei risultati non è stata condizionata dall'approvazione degli sponsor. Pertanto, i risultati riportati rappresentano il punto di vista degli autori e non necessariamente quello degli sponsor.

Abbreviazioni

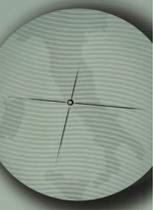
ACAR	Acarbosio
ACE/ARB	ACE-inibitori e i bloccanti del recettore per l'angiotensina
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
BIA	Analisi di impatto sul budget (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CEA	Analisi di Costo-Efficacia (<i>Cost-effectiveness Analysis</i>)
CEAC	<i>Cost-effectiveness Acceptability Curve</i>
CGM	Monitoraggio Continuo del Glucosio
CHF	Insufficienza cardiaca congestizia (<i>Congesting Heart Failure</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CPR	Comitato Prezzi e Rimborso
CTS	Commissione Tecnico-Scientifica
CUR	Problema di salute e uso attuale della tecnologia
CVD	Malattia cardiovascolare
DPP-4i	Inibitori della DiPeptidyl Peptidase-4
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i>
DSA	Analisi di sensibilità deterministica (<i>Deterministic Sensitivity Analysis</i>)
DTS	<i>Diabetes Technology Society</i>
DTSQ	<i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
eGFR	Tasso di Filtrazione Glomerulare (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
GLP1RA	Agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1
GRP	Peptide di rilascio della gastrina
ECO	Costi ed efficacia economica
EFF	Efficacia clinica
EI	Impatto ambientale (<i>Enviromental impact</i>)
ELSI	(Dominio) Etico, Legale e Sociale
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
ETH	Analisi etica
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
GAD	Autoanticorpi contro l'enzima decarbossilasi dell'acido glutammico
GLP-1RA	Agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone
GRP	Peptide di rilascio della gastrina (<i>Gastrin Releasing Peptide</i>)
HbA1c	Emoglobina glicata (<i>Glycated hemoglobin</i>)
HD	Diabete epatogeno
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IA2	Antigene associato all'insulinoma 2
ICA	Anticorpi anti-insula pancreatica
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
IFG	Alterata Glicemia a Digiuno
IGT	Alterata Tolleranza al Glucosio
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Indice di massa corporea



INAHTA	<i>International Network for Agencies in HTA</i>
INS.	Insulina
ISS	Istituto Superiore di Sanità
ISTAT	Istituto Italiano di Statistica
LG	Linee Guida
MCDA	<i>Multi-Criterial decision analysis</i>
MET.	Metformina
MI	Infarto del miocardio (<i>Myocardial Infarction</i>)
NpH	Neutra protamina Hagedorn (<i>Neutral protamine Hagedorn</i>)
NSHE	Eventi ipoglicemici non gravi
OGTT	<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
ORG	Aspetti organizzativi
PASSI	Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia
PD	Malattia di Parkinson
PDR	Retinopatia diabetica proliferativa
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PFS	<i>Progression-free-survival</i>
PIO	Pioglitazione
PS	Pronto Soccorso
PSA	Analisi di sensibilità probabilistica (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PVD	Malattia vascolare periferica
PZI	Insulina zinco protamina
QALY	Anni di vita aggiustati per qualità (<i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QoL	Qualità della vita
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RCT	Studi randomizzati-controllati (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
SAF	Sicurezza
SGLT2i	Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2
SID	Società Italiana di Diabetologia
SMBG	<i>Self-Monitoring of Blood Glucose</i>
SOC	<i>Standard of Care</i>
SOC	Aspetti sociali e del paziente
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SVC	Complessi vascolari superficiali
TEC	Descrizione e caratteristiche tecniche
TIR	<i>Time in range</i>
TRIM-D	<i>Treatment Related Impact Measure for Diabetes</i>
T1DM	Diabete mellito di tipo 1 (<i>Type 1 diabetes mellitus</i>)
T2DM	Diabete mellito di tipo 2 (<i>Type 2 diabetes mellitus</i>)
UE	Unione Europea
UI	Unità Internazionali
ZnT8	Trasportatore di zinco 8
WHO	<i>World Health Organization</i>

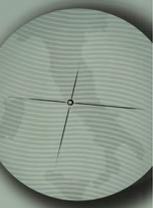
Indice

PREFAZIONE	1
OBIETTIVO	2
EXECUTIVE SUMMARY	3
PROBLEMA DI SALUTE E USO ATTUALE DELLA TECNOLOGIA (CUR)	3
DESCRIZIONE E CARATTERISTICHE TECNICHE (TEC).....	3
SICUREZZA (SAF)	4
EFFICACIA CLINICA (EFF)	5
COSTO ED EFFICACIA ECONOMICA (ECO)	5
ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG)	6
ANALISI ETICA (ETH) E SOCIALE (SOC).....	7
IMPATTO AMBIENTALE (ENV).....	7
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH VERSION)	9
HEALTH PROBLEM AND CURRENT USE OF THE TECHNOLOGY (CUR).....	9
DESCRIPTION AND TECHNICAL CHARACTERISTICS OF TECHNOLOGY (TEC).....	9
SAFETY (SAF)	10
CLINICAL EFFECTIVENESS (EFF).....	11
COST AND ECONOMIC EVALUATION (ECO).....	11
ORGANIZATIONAL ASPECTS (ORG).....	12
ETHICAL (ETH) AND SOCIAL (SOC)	12
ENVIRONMENTAL IMPACT (ENV)	13
REVISIONE DELLA LETTERATURA	15
METODI	15
CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	16
RISULTATI DELLA REVISIONE DELLA LETTERATURA	16
PROBLEMA DI SALUTE E USO ATTUALE DELLA TECNOLOGIA (CUR)	18
POPOLAZIONE TARGET	19
A007 - QUAL È LA POPOLAZIONE TARGET DI QUESTA VALUTAZIONE?.....	19
A0023 - QUANTE PERSONE APPARTENGONO ALLA POPOLAZIONE TARGET?.....	19
CONDIZIONE TARGET.....	20
A0002 - QUAL È LA MALATTIA O LA CONDIZIONE DI SALUTE OGGETTO DI QUESTA VALUTAZIONE?.....	20
A0003 - QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO NOTI PER LA MALATTIA O LA CONDIZIONE DI SALUTE?.....	21
A0004 - QUAL È IL DECORSO NATURALE DELLA MALATTIA O DELLA CONDIZIONE DI SALUTE?	22
A0005 - QUALI SONO I SINTOMI E LA GRAVITÀ DELLA MALATTIA O CONDIZIONE DI SALUTE PER IL PAZIENTE?	22
GESTIONE ATTUALE DELLA PATOLOGIA.....	23
A0018 - QUALI SONO LE ALTRE TIPICHE O COMUNI ALTERNATIVE ALLA TECNOLOGIA CORRENTE?	23

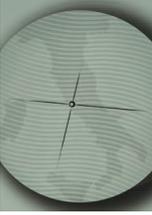


A0024 - COME LA MALATTIA O CONDIZIONE DI SALUTE È DIAGNOSTICATA IN ACCORDO CON LE LINEE GUIDA?	23
A00025 - COME LA MALATTIA O CONDIZIONE DI SALUTE È GESTITA IN ACCORDO CON LE LINEE GUIDA.....	24
UTILIZZO.....	26
A0001 - PER QUALE SCOPO, CONDIZIONE DI SALUTE E POPOLAZIONE È UTILIZZATA LA TECNOLOGIA?.....	26
DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA (TEC).....	27
CARATTERISTICHE DELLA TECNOLOGIA.....	28
B0001 - CHE TIPO DI TECNOLOGIA È E QUALI SONO I COMPARATORI?.....	28
B0002 - QUAL È IL BENEFICIO DICHIARATO DELLA TECNOLOGIA IN RELAZIONE AI COMPARATORI?.....	30
B0003 - DESCRIZIONE TEMPI DI SVILUPPO.....	31
B0004 - CHI PUÒ DECIDERE ED UTILIZZARE LA NUOVA TECNOLOGIA?.....	32
STATO REGOLATORIO.....	32
A0020 - PER QUALI INDICAZIONI LA NUOVA TECNOLOGIA HA RICEVUTO L'AUTORIZZAZIONE O IL MARCHIO CE?.....	32
ALTRO.....	33
A0022 - CHI PRODUCE LA TECNOLOGIA?	33
SICUREZZA (SAF).....	34
SICUREZZA DEL PAZIENTE.....	35
C0008 - QUANTO È SICURA LA TECNOLOGIA RISPETTO AL/I COMPARATORE/I?.....	35
C0002 - I DANNI SONO CORRELATI AL DOSAGGIO O ALLA FREQUENZA DI APPLICAZIONE DELLA TECNOLOGIA?.....	41
C0005 - QUALI SONO I GRUPPI DI PAZIENTI SUSCETTIBILI CHE HANNO MAGGIORI PROBABILITÀ DI ESSERE DANNEGGIATI DALL'USO DELLA TECNOLOGIA?.....	42
C0007 - LA TECNOLOGIA E IL/I COMPARATORE/I SONO ASSOCIATI A DANNI DIPENDENTI DALL'UTENTE?.....	42
SICUREZZA AMBIENTALE.....	43
C0040 - QUALI RISCHI PER IL PUBBLICO E L'AMBIENTE POSSONO VERIFICARSI CON L'USO DELLA TECNOLOGIA?	43
EFFICACIA CLINICA (EFF).....	44
MORTALITÀ.....	45
D0001 - QUAL È L'EFFETTO BENEFICO ATTESO DELLA TECNOLOGIA SULLA MORTALITÀ?.....	45
MORBILITÀ.....	45
D0005 - IN CHE MODO LA TECNOLOGIA INFLUISCE SUI SINTOMI E SUI RISULTATI (GRAVITÀ, FREQUENZA) DELLA MALATTIA O DELLA CONDIZIONE DI SALUTE?.....	45
QUALITÀ DI VITA CORRELATA ALLA SALUTE.....	46
D0012 - QUAL È L'EFFETTO DELLA TECNOLOGIA SULLA QUALITÀ DI VITA GENERICA CORRELATA ALLA SALUTE?.....	46
D0013 - QUAL È L'EFFETTO DELLA TECNOLOGIA SULLA QUALITÀ DI VITA SPECIFICA DELLA MALATTIA?.....	47
SODDISFAZIONE DEL PAZIENTE.....	47
D0017 - I PAZIENTI ERANO SODDISFATTI DELLA TECNOLOGIA?.....	47
BILANCIO BENEFICI-DANNI.....	50

D0029 - QUALI SONO I BENEFICI E I DANNI COMPLESSIVI DELLA TECNOLOGIA SUGLI ESITI DI SALUTE?.....	50
COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA (ECO)	52
UTILIZZO DELLE RISORSE	53
E0001 - QUALI TIPI DI RISORSE VENGONO UTILIZZATE DURANTE LA FORNITURA DELLA TECNOLOGIA VALUTATA E DEI SUOI COMPARATORI (IDENTIFICAZIONE DELL'USO DELLE RISORSE)?	53
E0002 - QUALI QUANTITÀ DI RISORSE VENGONO UTILIZZATE DURANTE LA FORNITURA DELLA TECNOLOGIA VALUTATA E DEI SUOI COMPARATORI (MISURAZIONE DELL'USO DELLE RISORSE)?	53
E0009 - QUALI SONO STATI I COSTI MISURATI E/O STIMATI DELLA TECNOLOGIA VALUTATA E DEI SUOI COMPARATORI (VALUTAZIONE DELL'USO DELLE RISORSE)?.....	53
D0023 - IN CHE MODO LA TECNOLOGIA MODIFICA LA NECESSITÀ DI ALTRE TECNOLOGIE E L'USO DELLE RISORSE?	68
G0007 - QUALI SONO I PROBABILI IMPATTI SUL BUDGET DERIVANTI DALL'IMPLEMENTAZIONE DELLE TECNOLOGIE CONFRONTATE?.....	68
MISURAZIONE E STIMA DEI RISULTATI.....	70
E0005 - QUAL È/QUALI SONO RISULTATO/I MISURATO/I E/O STIMATO/I IN TERMINI DI SALUTE DELLA TECNOLOGIA VALUTATA E DEL/I SUO/I COMPARATORE/I. (IDENTIFICAZIONE, MISURAZIONE E VALUTAZIONE DEGLI ESITI)?.....	70
ESAME DEI COSTI E DEI RISULTATI	75
E0006 - QUALI SONO LE DIFFERENZE STIMATE NEI COSTI E NEI RISULTATI TRA LA TECNOLOGIA E I SUOI COMPARATORI?.....	75
CARATTERIZZAZIONE DELL'INCERTEZZA.....	78
E0010 - QUALI SONO LE INCERTEZZE CHE CIRCONDANO I COSTI E LE VALUTAZIONI ECONOMICHE DELLA TECNOLOGIA E DEI SUOI COMPARATORI?	78
ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG)	81
SVILUPPO DEL PROCESSO DI CURA.....	82
G0001 - COME LA TECNOLOGIA INFLUISCE SUGLI ATTUALI PROCESSI LAVORATIVI?	82
G0004 - QUALE TIPO DI COLLABORAZIONE E COMUNICAZIONE DELLE ATTIVITÀ DEVE ESSERE MOBILITATO?.....	82
G0100 - QUALE TIPO DI FLUSSO PAZIENTE/PARTICIPANTE È ASSOCIATO CON LA NUOVA TECNOLOGIA?	82
COSTI RELATIVI AL PROCESSO	82
G0006 - QUALI SONO I COSTI DEI PROCESSI LEGATI ALL'ACQUISIZIONE E AL "SETTING UP" DELLA NUOVA TECNOLOGIA?	82
D0023 - COME LA TECNOLOGIA MODIFICA IL BISOGNO DI ALTRE TECNOLOGIE E/O L'UTILIZZO DI RISORSE SUPPLEMENTARI?	82
ANALISI ETICA (ETH) E SOCIALE (SOC)	86
METODO	87
MATERIALI	87
RAPPORTO RISCHI-BENEFICI	87
F0010 - QUALI SONO I BENEFICI E RISCHI CONOSCIUTI E STIMATI PER I PAZIENTI ALLORCHÉ LA TECNOLOGIA VENGA IMPLEMENTATA/NON IMPLEMENTATA?.....	87
AUTONOMIA.....	88



F0004 - L'IMPLEMENTAZIONE O USO DELLA TECNOLOGIA HA EFFETTI SULLA CAPACITÀ O POSSIBILITÀ DI ESERCITARE L'AUTONOMIA?	88
F0006 - C'È BISOGNO DI INTERVENTI SPECIFICI O AZIONI DI SUPPORTO RIGUARDANTI L'INFORMATIVA AL FINE DI RISPETTARE L'AUTONOMIA DEL PAZIENTE ALLORCHÉ LA TECNOLOGIA VIENE UTILIZZATA?.....	88
GIUSTIZIA ED EQUITÀ	88
F0012 - IN CHE MODO L'IMPLEMENTAZIONE DELLA TECNOLOGIA PRODUCE EFFETTI SULLA DISTRIBUZIONE DELLE RISORSE?	88
PROSPETTIVA DEL PAZIENTE	89
H0100 - QUALI SONO LE ASPETTATIVE E I DESIDERI DEI PAZIENTI RIGUARDO ALLA TECNOLOGIA E COSA SI ATTENDONO DI OTTENERE DA ESSA.....	89
H0002 - QUALE CARICO PER I CAREGIVERS?.....	89
ASPETTI RELATIVI AI GRUPPI SOCIALI	89
H0201 - ESISTONO PAZIENTI CHE ALLO STATO ATTUALE NON HANNO UN ADEGUATO ACCESSO ALLE TERAPIE DISPONIBILI?	89
QUESTIONI LEGATE ALLA COMUNICAZIONE.....	90
H0203 - QUALI SPECIFICI ASPETTI POSSONO NECESSITARE DI ESSERE COMUNICATI AI PAZIENTI PER MIGLIORARNE L'ADERENZA?	90
ANALISI AMBIENTALE (ENV)	91
BIBLIOGRAFIA	97



PREFAZIONE

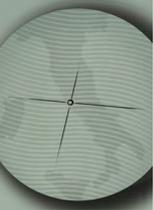
Il gruppo di ricerca di ALTEMS Advisory, *spin-off* dell'Università Cattolica del Sacro Cuore - Sede di Roma, ha prodotto il seguente rapporto di Health Technology Assessment (HTA), che consiste in un'analisi di icodex in pazienti affetti da diabete mellito.

L'obiettivo è quello di fornire una panoramica del potenziale impatto che l'utilizzo di questa alternativa farmacologica potrebbe avere nel trattamento della malattia, sulla qualità di vita dei pazienti e sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in termini organizzativi ed economici.

A tal fine, è stata effettuata una revisione della letteratura esistente. Le evidenze sono state selezionate in base a criteri di inclusione prestabiliti e organizzate sulla base

dei principali domini di HTA seguendo il *framework* dell'*European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Core Model®* (versione 3.0). Durante lo sviluppo di questo documento, è stata condotta una valutazione approfondita delle evidenze ottenute da un gruppo di esperti provenienti da diversi settori. Questo gruppo di esperti ha fornito preziose intuizioni e prospettive, aiutando a perfezionare e organizzare i risultati dello studio. Il loro contributo è stato determinante per raccogliere le opportune interpretazioni delle evidenze generate e per garantire un approccio completo e articolato al documento, analizzando domini clinici imprescindibili e domini non clinici, includendo per la prima volta l'impatto che la tecnologia avrà sull'ambiente e sull'intera società al fine di considerare aspetti fino ad oggi sottovalutati.





OBIETTIVO

Il presente documento mira ad elaborare un rapporto di Health Technology Assessment sull'introduzione di icodec tra le alternative terapeutiche disponibili per la gestione dei pazienti con diabete mellito. Il documento si compone dei seguenti capitoli, coerentemente con HTA Core Model® 3.0 di EUnetHTA:

- Problema sanitario e uso attuale della tecnologia (CUR);
- Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC);
- Sicurezza (SAF);
- Efficacia Clinica (EFF);
- Costi e valutazione economica (ECO);
- Analisi etica (ETH) e sociale (SOC);
- Aspetti organizzativi (ORG);
- Impatto ambientale (ENV).



EXECUTIVE SUMMARY

Problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR)

Il diabete rappresenta uno dei disturbi metabolici più comuni al mondo. Esistono due forme primarie di diabete, il diabete mellito insulino-dipendente (diabete mellito di tipo 1 – T1DM) ed il diabete mellito non insulino-dipendente (diabete mellito di tipo 2 – T2DM). Se il T1DM rappresenta una patologia di tipo cronico, autoimmune, dipendente da un'alterazione del sistema immunitario e rappresenta circa il 10% dei casi di diabete, il restante 90% è invece rappresentato dal cosiddetto diabete dell'adulto, ovvero il T2DM. Il T2DM rappresenta una malattia cronica, non trasmissibile, che risulta caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue. I principali sintomi associati a tale patologia comprendono: l'aumento della produzione di urina, la costante sensazione di sete, perdita di peso (talvolta con un notevole aumento dell'appetito) e visione offuscata. La diagnosi del diabete avviene coerentemente alle Linee Guida (LG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il numero di persone nel mondo affette da diabete è in costante aumento. L'International Diabetes Federation (IDF) ha rilevato che, al 2021, circa 537 milioni di persone di età compresa tra i 20 ed i 70 anni erano affette da diabete, e che circa 1,2 milioni di bambini e adolescenti (0-19 anni) erano affetti da diabete mellito di tipo 1 (T1DM). Un trend in crescita ha visto la prevalenza del diabete passare dai 108 milioni nel 1980 ai 463 milioni nel 2019. In Italia, secondo l'Istituto Italiano di Statistica (ISTAT), nel 2022 circa 3,9 milioni di persone, pari al 6,6% della popolazione, hanno dichiarato di avere il diabete, con un incremento di circa 400.000 casi dopo la pandemia da Covid-19. L'aumento è attribuibile sia all'invecchiamento della popolazione sia al peggioramento di fattori di rischio durante la pandemia, come l'aumento del peso e la riduzione dell'attività fisica, oltre a una tendenza a diagnosi più precoci. Lo 0,5% della popolazione italiana è affetto da T1DM, mentre l'incidenza di diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è nettamente superiore, circa il 6%.

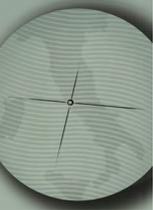
Fattori ambientali esterni, come l'inquinamento, influenzano anche il numero

di casi di diabete. L'insulina icodec, un analogo sperimentale dell'insulina basale ad azione ultralunga, con un'emivita plasmatica superiore a otto giorni, è indicata per i pazienti affetti da diabete. Questa insulina è la prima del suo genere formulata per essere somministrata una volta a settimana, differenziandosi dalle altre insuline basali che generalmente richiedono iniezioni quotidiane. La formulazione settimanale di icodec mira a migliorare l'aderenza al trattamento e la qualità della vita dei pazienti con diabete, rendendo il regime di trattamento più conveniente e meno oneroso. La disponibilità di questa alternativa ha aperto nuovi orizzonti nella gestione del diabete, offrendo significativi vantaggi rispetto alle tradizionali terapie insuliniche. La sua lunga durata d'azione elimina la necessità di frequenti iniezioni giornaliere, migliorando notevolmente la qualità della vita dei pazienti e aumentando l'aderenza al trattamento. Inoltre, l'utilizzo di icodec permette di stabilizzare in modo più efficace i livelli di zucchero nel sangue, riducendo i picchi iperglicemici e minimizzando il rischio di complicanze a lungo termine. La sua formulazione avanzata rappresenta un passo avanti nell'ottimizzazione della gestione del diabete, offrendo un approccio più comodo ed efficiente che potrebbe rivoluzionare il panorama terapeutico per i pazienti affetti da questa patologia.

Descrizione e caratteristiche tecniche (TEC)

L'insulina icodec è un analogo dell'insulina umana a lunga durata d'azione, somministrata per via sottocutanea una volta a settimana. Trattasi di un analogo dell'insulina acilato con una catena laterale diacidica grassa C20 (acido icosanedioico) e tre sostituzioni aminoacidiche, TyrA14Glu (A14E), TyrB16His (B16H) e PheB25His (B25H). L'Insulina icodec, ingegnerizzata per una durata prolungata e maggiore stabilità, rappresenta un passo significativo per ridurre le barriere legate al numero di iniezioni, aumentare l'aderenza e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Lo studio Plum-Mörschel et al. (2023), condotto su 25 pazienti con T2DM, ha valutato gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici in diverse zone di somministrazione sottocutanea (coscia, addome, braccio). Lo studio ha dimostrato che icodec può essere



somministrato per iniezione sottocutanea nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio senza differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione e con un effetto analogo di riduzione del glucosio.

Come comparatori, si riportano preparazioni di insulina a breve durata d'azione, ad azione rapida, ad azione intermedia e a lunga durata d'azione.

In data 21 marzo 2024, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha espresso una valutazione positiva per il medicinale Awiqli per il trattamento del diabete mellito, concedendone l'autorizzazione all'immissione in commercio.

La tecnologia in esame è prodotta e commercializzata da Novo Nordisk. Tra i suoi scopi principali, l'azienda promuove il cambiamento per sconfiggere il diabete e altre gravi malattie croniche come l'obesità e rare patologie del sangue e del sistema endocrino.

Dal punto di vista del meccanismo farmacologico, l'icodec si distingue per la sua struttura molecolare che consente un rilascio dell'insulina in modo più controllato ed esteso nel tempo rispetto alle alternative esistenti. La sua formulazione permette una liberazione graduale dell'insulina nel corso di una settimana, garantendo una copertura costante delle esigenze insuliniche senza i picchi e i cali repentini tipici delle terapie convenzionali. Questa caratteristica non solo ottimizza il controllo glicemico, ma riduce anche il rischio di ipoglicemia. Inoltre, la maggiore stabilità di icodec contribuisce a semplificare la gestione del trattamento, offrendo ai pazienti una soluzione farmacologica più prevedibile e meno intrusiva nella loro vita quotidiana. L'approccio farmacologico innovativo di icodec rappresenta dunque una pietra miliare nella terapia insulinica, promettendo un miglioramento sostanziale nell'efficacia e nella convenienza per coloro che vivono con il diabete.

Sicurezza (SAF)

La revisione sistematica della letteratura condotta da Singh A.K. et al nel 2022, incentrata sull'analisi e comparazione dei risultati di sicurezza ed efficacia degli studi di fase 2 e 3 sull'insulina settimanale icodec, ha sottolineato come icodec si presenti come un trattamento promettente per i pazienti con T2DM.

Sebbene la valutazione del suo profilo di sicurezza richieda ulteriori indagini per determinare con precisione la sua posizione rispetto ai principali comparatori, come glargine (U-100) e degludec, le informazioni attuali indicano comunque un profilo di sicurezza positivo.

Di fatto, indagando gli *endpoint* di sicurezza dello studio ONWARD 1, il quale ha visto il coinvolgimento di 984 pazienti affetti da T2DM, insulina-naïve, randomizzati 1:1 nei due gruppi di trattamento, non sono state riscontrate differenze significative tra icodec e glargine U-100 nella percentuale di tempo trascorso con livelli di glucosio bassi e nella variazione di peso corporeo. Inoltre, dal valore basale alla settimana 52, i tassi di ipoglicemia clinicamente significativa sono rimasti al di sotto di un evento per paziente all'anno in entrambi i gruppi di trattamento (0,29 con icodec vs 0,15 con glargine U100), così come i tassi combinati di ipoglicemia clinicamente significativa o grave (0,30 con icodec vs 0,16 con glargine U100). Simili risultati sono stati osservati alla settimana 83. Gli eventi avversi riscontrati all'interno dello studio sono stati prevalentemente di grado lieve o moderato. Similmente, indagando gli endpoint di sicurezza dello studio ONWARD 3 (icodec vs degludec), il quale ha visto il coinvolgimento di 588 pazienti affetti da T2DM insulina-naïve randomizzati 1:1 nei due gruppi di trattamento, non sono state riscontrate differenze significative nella variazione di peso corporeo e nei tassi di ipoglicemia di livello 2 e 3. Si è osservato che il tasso combinato di ipoglicemia presenta una differenza tra i trattamenti, con 0,35 eventi all'anno per paziente trattato con icodec rispetto a 0,12 eventi all'anno per paziente trattato con degludec. Tuttavia, è importante sottolineare che la maggior parte degli eventi avversi riscontrati nello studio sono stati di natura lieve o moderata, e la frequenza di eventi avversi gravi è risultata simile nei due gruppi di trattamento, suggerendo un profilo di sicurezza perfettamente sovrapponibile per icodec e degludec. Esaminando più nel dettaglio gli eventi avversi correlati all'utilizzo della tecnologia, emerge come l'insorgenza di eventi avversi gravi è stata ritenuta improbabilmente correlata al trattamento oggetto di indagine.

Dall'analisi delle attuali evidenze in letteratura, in particolare dalla comparazione dei risultati degli studi di fase 3 su icodec in pazienti con T2DM e T1DM, si è notato che

L'utilizzo di icodec può presentare differenze nei pazienti con T1DM rispetto a quelli con T2DM. Questa osservazione è in parte attribuibile alle diverse esigenze terapeutiche dei due sottogruppi di pazienti. Inoltre, considerando che sia icodec che i comparatori vengono somministrati per via sottocutanea, è stata indagata anche la possibilità di infezioni nel sito di iniezione, problemi legati alle medicazioni e all'ipersensibilità. Tuttavia, è rassicurante notare che, in base alla comparazione dei risultati di vari studi, non è emersa una differenza significativa tra i trattamenti in termini di complicazioni derivate dall'uso della tecnologia, indicando un buon profilo di sicurezza per icodec.

Efficacia clinica (EFF)

La revisione sistematica della letteratura condotta da Singh A.K. et al. nel 2022, la quale aveva come obiettivo l'analisi, nonché la comparazione, dei risultati di sicurezza ed efficacia degli studi di fase 2 e 3 condotti sull'insulina settimanale icodec nei pazienti affetti da T2DM e T1DM, ha mostrato come nel complesso l'insulina settimanale icodec risulti essere un trattamento insulinico promettente in termini di efficacia per i pazienti affetti da T2DM (insulino-naïve e non) e T1DM. Di fatto, in tutti gli studi indagati, il gruppo trattato settimanalmente con icodec raggiunge l'*endpoint* primario degli studi (riduzione dell'emoglobina glicata - HbA1c) definendo la non inferiorità di icodec rispetto ai comparatori glargine U-100 e degludec. Inoltre, negli studi ONWARD 1, 2, 3 e 5, il trattamento con icodec ha dimostrato alla fine del periodo di *follow-up*, non solo la non-inferiorità, ma la superiorità rispetto ai diversi comparatori per quanto riguarda l'*endpoint* primario.

Gli studi esaminati nella revisione della letteratura, mirati a valutare l'efficacia di icodec rispetto ai principali comparatori per il trattamento del T2DM e T1DM, pur non includendo nell'analisi *endpoint* specifici sulla qualità di vita correlata alla salute, hanno evidenziato risultati promettenti per icodec. In particolare, la revisione di Singh A.K. et al. nel 2022 ha messo in luce come icodec, mostrando un'efficacia notevole e un profilo di sicurezza paragonabile ai trattamenti attualmente disponibili (glargine U-100 e degludec), e richiedendo significativamente

un minor numero di somministrazioni (solo 52 all'anno rispetto a 365), possa migliorare notevolmente l'aderenza e la *compliance* al trattamento. Questi aspetti si traducono in un impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti con T2DM.

Per quanto riguarda la soddisfazione dei pazienti con T2DM, l'utilizzo del "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire" (DTSQ) negli studi ONWARD 2 e 5 ha rivelato che il trattamento settimanale con icodec offre un livello di soddisfazione superiore rispetto ai trattamenti insulinici giornalieri.

Anche se al momento queste considerazioni non sono del tutto estendibili ai pazienti con T1DM data anche la diversa natura delle loro esigenze terapeutiche, è fondamentale sottolineare che i risultati positivi di icodec in termini di efficacia offrono una prospettiva promettente per future ricerche e potenziali benefici anche per i pazienti con T1DM.

Costo ed efficacia economica (ECO)

L'analisi di impatto sul budget (BIA) esplora l'introduzione dell'insulina icodec confrontata con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, con una particolare attenzione sull'assorbimento di risorse sanitarie e sui costi associati nel corso di un orizzonte temporale di 5 anni. Attraverso un'analisi differenziale tra due scenari – uno attuale, denominato "AS IS", che riflette la pratica clinica vigente, e un secondo, "TO BE", che prevede l'adozione di icodec – è stato possibile delineare l'impatto economico derivante dall'implementazione di icodec per il trattamento di pazienti con diabete di tipo 1 e 2. Dall'analisi dei risultati è emerso come, nonostante l'introduzione di icodec porti ad un incremento nei costi totali legati ai trattamenti del diabete, vi sia una compensazione attraverso la riduzione della spesa per la somministrazione, grazie alla minore frequenza di iniezioni necessarie. In termini numerici, la spesa per la somministrazione diminuisce di circa ~€35,13 milioni. Questa analisi sottolinea che, nonostante variazioni nei singoli componenti di costo, l'introduzione di icodec non genererebbe nessun incremento netto della spesa sanitaria, considerando, in mancanza di un riferimento in Gazzetta Ufficiale, un prezzo ipotetico di icodec del +37% rispetto all'insulina

ad esso più assimilabile (degludec), riflettendo un differenziale di spesa neutro.

L'analisi di costo-efficacia (CEA) condotta nel documento ha esplorato in modo approfondito l'impiego dell'insulina icodec in confronto con un mix di trattamenti comparatori basati su insulina glargine U100, U300, e degludec. Sebbene da un punto di vista farmacologico, degludec si configura come il comparatore più appropriato, nell'analisi è stato considerato come confronto il mix di trattamenti utilizzati nello studio clinico. L'obiettivo principale era di valutare la relativa convenienza economica di icodec, prendendo in considerazione diversi aspetti legati ai costi e agli esiti di salute. La metodologia impiegata ha incluso un'analisi di sensibilità probabilistica (PSA) per testare la robustezza dei risultati al variare dei parametri chiave, utilizzando 1.000 simulazioni probabilistiche. I risultati hanno mostrato che, in termini di costi totali annui, l'insulina icodec presenta un costo leggermente superiore rispetto al mix di comparatori, ma ciò è compensato da una maggiore efficacia in termini di progressione della malattia libera da sopravvivenza (PFS). Circa il 75% delle simulazioni ha confermato che icodec rientra nel *range* di accettabilità considerando un valore soglia di €30.000 per QALY ed anche la curva di accettabilità della costo-efficacia (CEAC) ha confermato la robustezza delle analisi, indicando che icodec ha una probabilità consistente di essere costo-efficace rispetto all'alternativa considerata per un valore soglia di €30.000/QALY. Coerentemente con la BIA, è stata considerato un prezzo ipotetico per icodec pari al 37% in più rispetto a degludec, l'insulina più assimilabile in termini di caratteristiche tecniche. I pazienti trattati con icodec hanno mostrato un vantaggio in termini di anni di vita guadagnati rispetto al mix di comparatori (14.602 anni contro 14.550), con un differenziale di 0,053 anni. I QALY per i pazienti trattati con icodec sono stati maggiori rispetto a quelli del mix di comparatori (9.676 contro 9.643), indicando una migliore qualità di vita. Pur nell'ipotesi di un prezzo più alto, rispetto al comparatore, icodec è risultata una strategia costo-efficace con un ICER di €20.701,58, inferiore alla soglia di disponibilità a pagare di €30.000. Questi risultati suggeriscono che, anche considerando un prezzo più elevato per icodec, questo approccio rimarrebbe comunque costo-efficace per la disponibilità di spesa del setting di riferimento rappresentando un valore

aggiunto significativo sia in termini di esiti di salute per i pazienti che di risorse assorbite da parte del settore sanitario.

Aspetti organizzativi (ORG)

L'introduzione della nuova terapia insulinica, icodec, comporterebbe una serie di implicazioni positive date dalla minore frequenza di somministrazione prevista per l'utilizzo. Tra queste emergono esternalità di tipo organizzativo, in quanto semplificherebbe la gestione delle terapie insuliniche per i pazienti, riducendo la frequenza delle iniezioni richieste, e ridurrebbe il tempo dedicato alla somministrazione e alle attività correlate, come il controllo dei livelli di glucosio nel sangue e la preparazione delle siringhe, favorendo una maggiore comodità e flessibilità nella gestione della patologia. Tali riduzioni potrebbero ridurre il carico mentale e l'impatto psicologico del paziente associati ad una gestione quotidiana del diabete, semplificando la pianificazione delle attività quotidiane e migliorando il benessere generale rispetto alla condizione. Il paziente, inoltre, potrebbe essere più incentivato a mantenere un elevato livello di aderenza e persistenza, grazie ad una terapia più semplice da seguire. Tale formulazione potrebbe favorire una maggiore accessibilità anche per quei pazienti che vivono in aree remote con limitato accesso ai servizi sanitari. Inoltre, una maggiore aderenza potrebbe avere un impatto sulle risorse richieste per il controllo della condizione clinica del paziente, dal momento che un'attenta e precisa aderenza alla terapia potrebbe comportare un minor numero di visite/esami supplementari per la gestione di specifiche complicanze o eventi acuti. Ciò comporterebbe una riduzione del carico assistenziale per il personale sanitario, soprattutto in quelle strutture sanitarie con in carico un alto numero di pazienti diabetici, e una riduzione dei ricoveri ospedalieri dovuti per gravi episodi ipoglicemici. Un miglior controllo glicemico e una minore incidenza di complicanze potrebbero contribuire, nel lungo periodo, ad alleviare il burden economico associato al management del diabete, comportando risparmi significativi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Un'ulteriore esternalità positiva derivante dalle ridotte somministrazioni riguarda l'impatto ambientale. Di fatto, con la riduzione del numero di *device*/

penne e aghi utilizzati per la gestione della patologia, si ha una contestuale diminuzione nella produzione di rifiuti medici. Tali aspetti contribuirebbero positivamente ad una migliore sostenibilità ambientale del settore sanitario.

In definitiva, l'introduzione di icodec potrebbe comportare miglioramenti non solo nei risultati clinici, ma anche nell'organizzazione territoriale, ospedaliera e nella gestione del diabete, offrendo una prospettiva interessante per i pazienti affetti da questa condizione, ai loro caregivers, con impatto estendibile all'intera società.

Analisi etica (ETH) e sociale (SOC)

Nel valutare l'eticità di impiego di un determinato intervento sanitario occorre anzitutto verificare che i potenziali danni siano i minori possibili e risultino inferiori rispetto ai benefici attesi. Sulla base delle evidenze disponibili, l'implementazione di icodec per i pazienti affetti da T2DM è eticamente accettabile

ed auspicabile, essendo il profilo di sicurezza sovrapponibile ed emergendo guadagni in termini di efficacia e qualità della vita. L'implementazione di icodec per i pazienti affetti da T1DM ha dimostrato caratteristiche di efficacia sovrapponibili a quegli degli analoghi giornalieri, per quanto potrebbe richiedere ulteriori indagini sugli *outcome* di sicurezza, al fine di disporre di informazioni complete ed esaustive. Si segnala, tuttavia, che il CHMP ha approvato l'utilizzo di icodec in tutta la popolazione diabetica, sia nei pazienti con T1DM che quello con T2DM, per quanto si prevede un suo utilizzo principalmente in questi ultimi. Un altro elemento essenziale che fonda l'eticità dell'impiego di una determinata tecnologia sanitaria è dato dal rispetto dell'autonomia del paziente. Sotto questo aspetto, l'esercizio della pratica del consenso informato in riferimento a icodec è la medesima di qualsiasi altro trattamento terapeutico per il diabete e non presenta particolari criticità. Un ulteriore elemento per giudicare l'eticità nell'uso di un determinato trattamento sanitario riguarda la giusta allocazione delle risorse. Sotto questo profilo, icodec può essere considerato in linea con i criteri di un'equa allocazione delle risorse.

Sotto il profilo dell'analisi sociale, la prospettiva del paziente in ordine alle loro aspettative indica quanto segue:

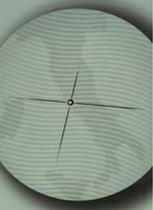
- l'innovatività della somministrazione

settimanale può indurre un incremento significativo della qualità della vita dei pazienti e, pertanto, una migliore "adherence" dei pazienti in ragione della importante semplificazione nella gestione quotidiana del diabete nonché della riduzione delle complicanze legate sia alla tradizionale somministrazione quotidiana dei farmaci insulinici correnti sia alla formulazione di icodec;

- va segnalata talora tra i pazienti sia la preoccupazione riguardo al passaggio a un regime settimanale, principalmente legata al controllo del diabete e al potenziale di dimenticanza o errori, sia i possibili fattori mitiganti. Tuttavia, tale aspetto è stato riportato da un numero limitato di pazienti che non conoscono i vantaggi della nuova terapia o non hanno mai testato il farmaco, pertanto, si tratterebbe comunque di una percezione legata solo ad una fase iniziale della terapia insulinica, come per tutte le altre insuline;
- rimane cruciale la valutazione nel tempo delle aspettative dei pazienti sulla tecnologia in oggetto;
- la prospettiva dei *caregiver* indica che il carico emotivo e di stress per gli eventuali *caregivers* può essere alleggerito;
- relativamente all'accesso alla tecnologia in oggetto, alla luce dei dati disponibili, la sua introduzione non dovrebbe risentire negativamente né di problematiche economiche, né organizzative, ma è importante focalizzare l'attenzione su campagne che possano informare adeguatamente il paziente e risolvere eventuali e comprensibili preoccupazioni relative ad una mancata aderenza associata al nuovo regime insulinico;
- riguardo alla comunicazione personale e sociale ai pazienti così come le istanze a carico degli eventuali *caregivers*, non si presentano allo stato attuale particolari criticità, raccomandando comunque che la comunicazione sia improntata a puntualità, comprensibilità, ed aggiornamento.

Impatto ambientale (ENV)

Il cambiamento climatico e le avversità ambientali pongono sfide significative con impatti su vari settori, inclusi quelli economici,



politici, sociali e sanitari. Nonostante la chiara interrelazione tra salute e ambiente, spesso vengono trattati separatamente, suggerendo la necessità di un approccio unificato che integri azioni per la mitigazione dell'impatto ambientale del miglioramento della salute umana. La discussione internazionale su questi temi appare frammentata, con alcuni piccoli stati insulari che guidano l'interesse per una collaborazione in materia di salute e cambiamento climatico. Diversi fattori, oltre quelli biologici, influenzano la salute individuale e collettiva, come: gli stili di vita, le condizioni economiche, gli spetti sociali e ambientali. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riconosce i fattori ambientali come significativi per la salute, evidenziando come l'inquinamento e l'urbanizzazione influenzino condizioni come il diabete, attraverso meccanismi quali la disfunzione endoteliale e l'insulino-resistenza.

Sulla base di tali considerazioni, è stata realizzata un'analisi specifica al fine di indagare il possibile impatto in termini ambientali del ricorso a icodec per la gestione dei pazienti con diabete mellito. In tale analisi è stato calcolato, in considerazione dei dati utile a

disposizione in merito all'impatto ambientale, l'impatto relativo al ricorso agli aghi utilizzati per la somministrazione di insulina. L'impatto ambientale che si avrebbe considerando anche il ricorso al *device* si tradurrebbe, invece, in una riduzione più marcata sulle emissioni di CO₂. Dall'analisi dei risultati è emerso come vi sia una riduzione totale delle emissioni di CO₂, stimata in -865.047 kg in 5 anni. Ciò equivale a 433 auto a benzina che circolano per un anno intero, al consumo medio annuo di 4.000 kWh per famiglia, l'equivalente corrisponderebbe al consumo di elettricità di circa 562 famiglie per un anno, a seconda dell'efficienza energetica degli elettrodomestici e dell'isolamento dell'abitazione; 62.278 viaggi (andata e ritorno) da Amsterdam a Parigi in un'auto di media efficienza. Questa è una riduzione sostanziale, che indica un potenziale impatto ambientale positivo notevole dell'adozione di icodec. Dalla valutazione complessiva di tali risultati emerge come tali dati potrebbero avere implicazioni importanti in termini di politica sanitaria, sottolineando il valore aggiunto di considerare l'impatto ambientale nella scelta dei trattamenti.



EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH VERSION)

Health problem and current use of the technology (CUR)

Diabetes represents one of the most common metabolic disorders in the world. There are two primary forms of diabetes, insulin-dependent diabetes mellitus (type 1 diabetes mellitus – T1DM) and noninsulin-dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus – T2DM). If T1DM represents a chronic, autoimmune pathology, dependent on an alteration of the immune system and represents approximately 10% of diabetes cases, the remaining 90% is instead represented by the so-called adult diabetes, i.e. T2DM. T2DM represents a chronic, non-communicable disease characterized by high blood glucose levels. The main symptoms associated with this pathology include: increased urine production, constant feeling of thirst, weight loss (sometimes with a noticeable increase in appetite) and blurred vision. Diabetes is diagnosed in accordance with the Guidelines (IG) of the Istituto Superiore di Sanità (ISS).

According to the World Health Organization (WHO), the number of people in the world suffering from diabetes has significantly increased in recent years. In 2021, globally, approximately 537 million people were affected by this pathology. To date in Italy, the population, aged between 16 and 69, who has received a diagnosis of diabetes is approximately 4.7%, with a greater prevalence among the older population. This pathology is more frequent in males (over 15%) than in women (6.1%). Although the risk factors for T1DM and T2DM differ from each other, in general it is possible to state that diabetes is more widespread among socially disadvantaged groups, as it is linked to the socioeconomic context, living and working conditions, as well as psychosocial factors. According to the Italian Diabetes Guidelines (2021), depending on the severity of diabetes and taking into account concomitant diseases, different treatment options can be used, such as glycemic control, dietary treatment, physical exercise, educational therapy or pharmacological therapy. icodec insulin is indicated for patients with diabetes and represents an experimental analogue of ultra-long-acting basal insulin, with a plasma

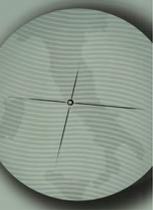
half-life of more than eight days. The main feature that makes icodec unique is the fact that it is the first long-acting basal insulin formulated to be administered once a week. In fact, this feature sets it apart from other basal insulins currently available, which generally require daily injections. icodec's weekly formulation aims to improve treatment adherence and quality of life for patients with diabetes by making the treatment regimen more convenient and less burdensome. The availability of this alternative has therefore opened up new horizons in the management of diabetes, offering a series of significant advantages compared to traditional insulin therapies. Its long duration of action eliminates the need for frequent daily injections, significantly improving patients' quality of life and increasing treatment adherence. Furthermore, the use of icodec allows blood sugar levels to be stabilized more effectively, reducing hyperglycemic peaks and minimizing the risk of long-term complications. Its advanced formulation represents a step forward in optimizing diabetes management, offering a more convenient and efficient approach that could revolutionize the therapeutic landscape for patients suffering from this disease.

Description and technical characteristics of technology (TEC)

Insulin icodec is a long-acting human insulin analogue, administered subcutaneously once a week. It is an acylated insulin analog with a C20 fatty diacid side chain (icosanedioic acid) and three amino acid substitutions, TyrA14Glu (A14E), TyrB16His (B16H) and PheB25His (B25H). icodec Insulin, engineered for extended shelf life and greater stability, represents a significant step in reducing barriers related to the number of injections, increasing adherence and improving patients' quality of life.

The Plum-Mörschel et al. study (2023), conducted on 25 patients with T2DM, evaluated the pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects in different areas of subcutaneous administration (thigh, abdomen, arm). The study demonstrated that icodec can be administered by subcutaneous injection into the thigh, abdomen or upper arm without clinically relevant differences in exposure and with a similar glucose-lowering effect.

As comparators, short-acting, rapid-acting,



intermediate-acting and long-acting insulin preparations are reported.

On 21 March 2024, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) expressed a positive assessment for the medicine Awiqli for the treatment of diabetes mellitus, granting its marketing authorisation.

The technology in question is produced and marketed by Novo Nordisk. Among its main purposes, the company promotes change to defeat diabetes and other serious chronic diseases such as obesity and rare blood and endocrine system diseases.

From the point of view of the pharmacological mechanism, icodec stands out for its molecular structure which allows a more controlled and extended release of insulin over time compared to existing alternatives. Its formulation allows for a gradual release of insulin over the course of a week, ensuring constant coverage of insulin needs without the sudden peaks and drops typical of conventional therapies.

This feature not only optimizes glycemic control, but also reduces the risk of hypoglycemia. Furthermore, the greater stability of icodec helps to simplify treatment management, offering patients a more predictable and less intrusive pharmacological solution in their daily lives. icodec's innovative pharmacological approach therefore represents a milestone in insulin therapy, promising a substantial improvement in efficacy and convenience for those living with diabetes.

Safety (SAF)

The systematic literature review conducted by Singh A.K. et al in 2022, focused on the analysis and comparison of the safety and efficacy results of phase 2 and 3 studies on the weekly insulin icodec, highlighted how icodec presents itself as a promising treatment for patients with T2DM. Although the evaluation of its safety profile requires further investigation to precisely determine its position compared to key comparators, such as glargine (U-100) and degludec, current information nevertheless indicates a positive safety profile.

In fact, investigating the safety endpoints of the ONWARD 1 study, which involved 984 insulin-naïve patients with T2DM, randomized 1:1 into the two treatment groups, no significant differences were found between icodec and

glargine U-100 in percentage of time spent with low glucose levels and in body weight change. Furthermore, from baseline to week 52, clinically significant hypoglycemia rates remained below one event per patient per year in both treatment groups (0.29 with icodec vs 0.15 with glargine U100), so such as combined rates of clinically significant or severe hypoglycemia (0.30 with icodec vs 0.16 with glargine U100). Similar results were observed at week 83. Adverse events encountered within the study were predominantly mild or moderate. Similarly, investigating the safety endpoints of the ONWARD 3 study (icodec vs degludec), which involved 588 insulin-naïve T2DM patients randomized 1:1 into the two treatment groups, no significant differences were found in body weight change and levels 2 and 3 hypoglycemia rates. The combined hypoglycemia rate was observed to have a difference between treatments, with 0.35 events per year per patient treated with icodec compared to 0.12 events every year per patient treated with degludec. However, it is important to underline that the majority of adverse events found in the study were mild or moderate in nature, and the frequency of serious adverse events was similar in the two treatment groups, suggesting a perfectly comparable safety profile for icodec and degludec. Examining in more detail the adverse events related to the use of the technology, it emerges that the onset of serious adverse events was considered unlikely to be related to the treatment under investigation.

From the analysis of current evidence in the literature, from the comparison of the results of phase 3 studies on icodecs in patients with T2DM and T1DM, it was noted that the use of icodecs may present differences in patients with T1DM compared to those with T2DM. This observation is partly attributable to the different therapeutic needs of the two subgroups of patients. Furthermore, considering that both icodec and comparators are administered subcutaneously, the possibility of infections at the injection site, problems related to medications and hypersensitivity was also investigated. However, it is reassuring to note that, based on the comparison of the results of various studies, there was no significant difference between treatments in terms of complications resulting from the use of the technology, indicating a good safety profile for icodec.

Clinical effectiveness (EFF)

The systematic literature review conducted by Singh A.K. et al. in 2022, which aimed at the analysis, as well as the comparison, of the safety and efficacy results of the phase 2 and 3 studies conducted on icodec weekly insulin in patients suffering from T2DM and T1DM, showed how overall the icodec weekly insulin appears to be a promising insulin treatment in terms of efficacy for patients suffering from T2DM (insulin-naïve and non-insulin-naïve) and T1DM. In fact, in all the studies investigated, the group treated weekly with icodec reaches the primary endpoint of the studies (reduction in glycated hemoglobin - HbA1c), defining the non-inferiority of icodec compared to the comparators glargine U-100 and degludec. Furthermore, in the ONWARD 1, 2, 3 and 5 studies, treatment with icodec demonstrated at the end of the follow-up period, not only non-inferiority, but superiority compared to different comparators regarding the primary endpoint.

The studies examined in the literature review, aimed at evaluating the efficacy of icodec compared to the main comparators for the treatment of T2DM and T1DM, while not including specific endpoints on

health-related quality of life in the analysis, highlighted promising results for icodec. In particular, the review by Singh A.K. et al. in 2022 highlighted how icodec, showing remarkable efficacy and a safety profile comparable to currently available treatments (glargine U-100 and degludec), and requiring significantly fewer administrations (only 52 per year compared to 365), can significantly improve adherence and compliance with treatment. These aspects translate into a positive impact on the quality of life of patients with T2DM.

Regarding the satisfaction of patients with T2DM, the use of the "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire" (DTSQ) in the ONWARD 2 and 5 studies revealed that weekly icodec treatment offers a higher level of satisfaction than daily insulin treatments.

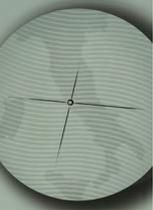
Even if at the moment these considerations are not entirely extendable to patients with T1DM given the different nature of their therapeutic needs, it is essential to underline that the positive results of icodec in terms of efficacy offer a promising perspective for future research and potential benefits also for patients with T1DM.

Cost and economic evaluation (ECO)

The budget impact analysis (BIA) explores the introduction of insulin icodec compared to the therapeutic options currently available in the context of the Italian National Health Service (NHS), with a particular focus on the absorption of healthcare resources and associated costs over a 5-year time horizon. Through a differential analysis between two scenarios - a current one, called "AS IS", which reflects current clinical practice, and a second, "TO BE", which involves the adoption of icodecs - it was possible to outline the economic impact resulting from the implementation of icodecs for the treatment of patients with type 1 and 2 diabetes. From the analysis of the results it emerged that, although the introduction of icodecs leads to an increase in the total costs linked to diabetes treatments, there is a compensation through the reduction of administration costs, thanks to the lower frequency of injections required. In numerical terms, administration spending decreases by approximately €35.13 million. This analysis underlines that, despite variations in the individual cost components, the introduction of icodecs would not generate any net increase in healthcare spending, considering, in the absence of a reference in the Official Journal, a hypothetical price of icodec of +37% compared to insulin more comparable to it (degludec), reflecting a neutral spending differential.

The cost-effectiveness analysis (CEA) conducted in the paper thoroughly explored the use of icodec insulin compared to a mix of comparator treatments based on insulin glargine U100, U300, and degludec.

Although from a pharmacological point of view, degludec appears to be the most appropriate comparator, in the analysis the mix of treatments used in the clinical study was considered as a comparison. The main objective was to evaluate the relative cost-effectiveness of icodecs, taking into account various aspects related to costs and health outcomes. The methodology employed included a probabilistic sensitivity analysis (PSA) to test the robustness of the results to varying key parameters, using 1,000 probabilistic simulations. The results showed that, in terms of total annual costs, icodec insulin has a slightly higher cost than the comparator mix, but this is offset by greater efficacy in terms of PFS progression. Approximately 75% of the simulations confirmed



that icodec falls within the acceptability range considering a threshold value of €30,000 per QALY and also the cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) confirmed the robustness of the analyses, indicating that icodec has a probability consistent with being cost-effective compared to the alternative considered for a threshold value of €30,000/QALY. Consistent with the BIA, a hypothetical price for icodec was considered equal to 37% more than degludec, the most comparable insulin in terms of technical characteristics. Patients treated with icodec showed an advantage in terms of years of life gained compared to the mix of comparators (14,602 years versus 14,550), with a differential of 0.053 years. QALYs for patients treated with icodec were higher than those for the comparator mix (9,676 vs. 9,643), indicating improved quality of life. Even in the hypothesis of a higher price than the comparator, icodec proved to be a cost-effective strategy with an ICER of €20,701.58, lower than the willingness to pay threshold of €30,000. These results suggest that, even considering a higher price for icodec, this approach would still remain cost-effective given the availability of spending in the reference setting, representing a significant added value both in terms of health outcomes for patients and resources absorbed by part of the healthcare sector.

Organizational aspects (ORG)

The introduction of the new insulin therapy, icodec, would entail a series of positive implications given the lower frequency of administration expected for use. Among these, organizational externalities emerge, as it would simplify the management of insulin therapies for patients, reducing the frequency of injections required, and would reduce the time dedicated to administration and related activities, such as controlling blood glucose levels and preparation of the syringes, promoting greater convenience and flexibility in the management of the pathology. Such reductions could reduce the patient's mental burden and psychological impact associated with daily management of diabetes, simplifying planning of daily activities and improving overall well-being with the condition. Furthermore, the patient could be more incentivized to maintain a high level of adherence and persistence, thanks to a therapy that is simpler to follow.

This formulation could promote greater accessibility also for those patients who live in remote areas with limited access to healthcare services. Furthermore, greater adherence could have an impact on the resources required for the control of the patient's clinical condition, since careful and precise adherence to therapy could lead to fewer additional visits/exams for the management of specific complications or events acute. This would lead to a reduction in the care burden for healthcare personnel, especially in those healthcare facilities that handle a high number of diabetic patients, and a reduction in hospital admissions due to severe hypoglycaemic episodes. Better glycemic control and a lower incidence of complications could contribute, in the long term, to alleviating the economic burden associated with diabetes management, resulting in significant savings for the National Health System (NHS). A further positive externality deriving from the reduced administration concerns the environmental impact. In fact, with the reduction in the number of devices/pens and needles used for the management of the pathology, there is a simultaneous decrease in the production of medical waste. These aspects would contribute positively to better environmental sustainability of the healthcare sector.

Ultimately, the introduction of icodec could lead to improvements not only in clinical results, but also in territorial and hospital organization and in the management of diabetes, offering an interesting perspective for patients suffering from this condition and their caregivers, with an impact extendable to the entire society.

Ethical (ETH) and social (SOC)

When evaluating the ethical nature of using a specific health intervention, it is necessary first of all to verify that the potential harm is as minimal as possible and is lower than the expected benefits. Based on the available evidence, the implementation of icodecs for patients with T2DM is ethically acceptable and desirable, as the safety profile is comparable and gains emerge in terms of efficacy and quality of life. The implementation of icodecs for patients with T1DM has demonstrated efficacy characteristics comparable to those of daily analogues, although it may require further investigations into safety outcomes in order to have complete and exhaustive information. It

should be noted, however, that the CHMP has approved the use of icodec in the entire diabetic population, although its use is expected mainly in patients with T2DM and it should only be used in patients with T1DM for whom a clear benefit from weekly administration. Another essential element that establishes the ethical nature of the use of a certain healthcare technology is given by respect for the patient's autonomy. In this respect, the exercise of the practice of informed consent in reference to icodec is the same as any other therapeutic treatment for diabetes and does not present any particular critical issues. A further element for judging the ethics of the use of a certain healthcare treatment concerns the correct allocation of resources. From this perspective, icodec can be considered in line with the criteria of a fair allocation of resources:

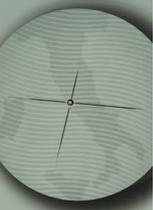
- from the point of view of social analysis, the patient's perspective regarding their expectations indicates the following:
- the innovativeness of weekly administration can induce a significant increase in the quality of life of patients and, therefore, a better "adherence" of patients due to the important simplification in the daily management of diabetes as well as the reduction of complications linked to both traditional daily administration of current insulin drugs and the formulation of icodec;
- sometimes, concerns about switching to a weekly regimen, mainly linked to diabetes control and the potential for forgetfulness or errors, and possible mitigating factors should be reported among patients. However, this aspect was reported by a limited number of patients who do not know the advantages of the new therapy or have never tested the drug, therefore, it would still be a perception linked only to an initial phase of insulin therapy, such as for all other insulins;
- the evaluation of patients' expectations on the technology in question over time remains crucial;
- the caregivers' perspective indicates that the emotional and stress burden for any caregivers can be lightened;
- in relation to access to the technology in question, in light of the available data, its introduction should not be negatively affected by either economic

or organizational problems, but it is important to focus attention on campaigns that can adequately inform the patient and resolve any and understandable concerns regarding non-adherence associated with the new weekly dosing regimen;

- regarding personal and social communication to patients as well as requests for any caregivers, at present there are no particular critical issues, however it is recommended that communication be based on punctuality, comprehensibility, and updating.

Environmental impact (ENV)

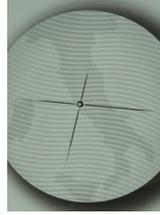
Climate change and environmental adversities pose significant challenges with impacts on various sectors, including economic, political, social and health. Despite the clear interrelationship between health and the environment, they are often treated separately, suggesting the need for a unified approach that integrates actions to mitigate the environmental impact of improving human health. The international discussion on these issues appears fragmented, with a few small island states leading the interest in collaboration on health and climate change. Various factors, in addition to biological ones, influence individual and collective health, such as: lifestyles, economic conditions, social and environmental aspects. The World Health Organization (WHO) recognizes environmental factors as significant for health, highlighting how pollution and urbanization influence conditions such as diabetes, through mechanisms such as endothelial dysfunction and insulin resistance. Based on these considerations, a specific analysis was carried out in order to investigate the possible impact in environmental terms of the use of icodec for the management of patients with diabetes mellitus. In this analysis, the impact relating to the use of needles used for the administration of insulin was calculated, taking into account the useful data available regarding the environmental impact. The environmental impact that would also occur considering the use of the device would, however, translate into a more marked reduction in CO₂ emissions. From the analysis of the results it emerged that there is a total reduction in CO₂ emissions, estimated at -865,047 kg in 5 years. This is equivalent to



433 petrol cars circulating for an entire year, at an average annual consumption of 4,000 kWh per family, the equivalent would correspond to the electricity consumption of approximately 562 families for a year, depending on the energy efficiency of household appliances and home insulation; 62,278 trips (return) from Amsterdam to Paris in a medium-efficiency

car. This is a substantial reduction, indicating a potentially notable positive environmental impact of icodec adoption. From the overall evaluation of these results it emerges that these data could have important implications in terms of health policy, underlining the added value of considering the environmental impact in the choice of treatments.





REVISIONE DELLA LETTERATURA

Nell'ambito del progetto è stata condotta una revisione della letteratura scientifica attualmente disponibile, i cui risultati sono stati ulteriormente arricchiti in un successivo momento da fonti di letteratura grigia e da evidenze scientifiche identificate attraverso una ricerca manuale.

Metodi

La domanda di ricerca è stata formulata utilizzando il modello PICO, che comprende la popolazione dello studio (P), l'intervento valutato (I), il comparatore (C) e l'esito di interesse (O).

La Tabella 1 descrive il modello PICO alla

base di questa ricerca. Il quesito di ricerca mirava a indagare gli aspetti di sicurezza, di efficacia, nonché del profilo di impatto organizzativo ed economico di icodec nel confronto con i principali comparatori attualmente disponibili nella pratica clinica italiana.

Al fine di raccogliere le evidenze utili per una completa valutazione della tecnologia oggetto di indagine, a settembre 2023, sui principali database scientifici, è stata lanciata la stringa di ricerca definita sulla base del modello PICO delineato. La stringa di ricerca è riportata nella Tabella 2.

Di seguito si riporta l'elenco delle banche dati utilizzate:

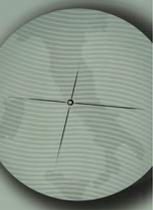
- PubMed;
- EBSCO - MedLine;
- International Network for Agencies in HTA (INAHTA).

TABELLA 1

PICO MODEL	
Popolazione	Pazienti adulti affetti diabete mellito
Intervento	icodec
Comparatori	glargine
	degludec
	detemir
Outcome	sicurezza
	efficacia
	impatto economico
	impatto organizzativo
	impatto etico-sociale

TABELLA 2

STRINGA DI RICERCA
(((((((((((((((((((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR ("Diabetes Mellitus") OR ("DM")) OR ("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR ("Type 1 Diabetes Mellitus") OR ("Type 1 Diabetes")) OR ("IDDM")) OR ("Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1")) OR ("Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1")) OR ("Insulin-Dependent Diabetes Mellitus") OR ("Juvenile-Onset Diabetes")) OR ("Juvenile-Onset Diabetes Mellitus")) OR ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR ("Type 2 Diabetes Mellitus")) OR ("Type 2 Diabetes")) OR ("NIDDM")) OR ("Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus")) OR ("Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus")) OR ("Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus")) OR ("Adult-Onset Diabetes Mellitus")) AND (((("insulin icodec" [Supplementary Concept]) OR ("icodec")))) OR ("ultra-long acting insulin") AND (((((((((((((((((((("Insulins"[Mesh]) OR ("insulin*")) OR ("Continuous subcutaneous insulin infusion")) OR ("CSII")) OR ("basal bolus")) OR ("basal plus")) OR ("Insulin Infusion Systems"[Mesh]) OR ("Insulin Infusion Systems")) OR ("insulin pump")) OR ("Insulin Glargine"[Mesh]) OR ("Insulin Glargine")) OR ("Glargine")) OR ("Lantus Solostar")) OR ("Lantus")) OR ("Basaglar")) OR ("Semglee")) OR ("Insulin Glargine-yfgn")) OR ("Insulin Glargine-aglr")) OR ("Rezvoglar")) OR ("insulin degludec" [Supplementary Concept]) OR ("degludec")) OR ("Insulin Detemir"[Mesh]) OR ("Insulin Detemir")) OR ("Basal Insulin Detemir")) OR ("Levemir")) OR ("Insulin, Isophane"[Mesh]) OR ("Isophane Insulin")) OR ("Neutral Protamine Hagedorn Insulin")) OR ("Neutral Protamine Hagedorn")) OR ("NPH")) OR ("Protamine Hagedorn Insulin")))))))



In riferimento al limite temporale, alla lingua o al tipo di studio da identificare, non è stato definito alcun filtro di ricerca.

Criteri di inclusione ed esclusione

Le evidenze scientifiche identificate attraverso la strategia di ricerca sono state considerate idonee a meno che non soddisfacessero uno o più dei seguenti criteri di esclusione:

- studi duplicati;
- studi aventi ad oggetto una tecnologia non oggetto di indagine;
- studi riguardanti condizioni di salute non oggetto di indagine;
- studi riguardanti una popolazione non oggetto di indagine;
- tipologia di studio non rilevante ai fini dell'analisi (editoriale, studio preclinico);
- informazioni riportate nello studio insufficienti su uno qualsiasi degli aspetti indagati;
- *abstract/full-text* non disponibile;
- studio non disponibile in lingua inglese o italiana.

Gli studi identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel® contenente, per ogni studio:

- un codice identificativo per riportare la banca dati di provenienza dell'evidenza;
- se si trattava di un duplicato;
- il primo autore;
- l'anno di pubblicazione;
- il titolo;
- il riferimento al DOI del documento;
- il link all'*abstract*.

All'interno del foglio di calcolo Excel® erano inoltre indicati il nome del primo revisore, le ragioni dell'esclusione e le note utili ai fini della ricerca.

Il primo *screening*, condotto da quattro ricercatori *junior* e basato essenzialmente sulla

valutazione del titolo e dell'*abstract*, è stato completato da una seconda valutazione dei testi completi condotta da quattro ricercatori *junior* in doppio cieco. I conflitti sono stati risolti da un ricercatore *senior*.

I domini considerati per lo sviluppo di questo *Full-HTA report* sono indicati di seguito:

- problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR);
- descrizione e caratteristiche tecniche (TEC);
- sicurezza (SAF);
- efficacia clinica (EFF);
- costo ed efficacia economica (ECO);
- aspetti organizzativi (ORG);
- analisi etica (ETH);
- aspetti sociali e del paziente (SOC);
- analisi ambientale (ENV).

I risultati di questa revisione della letteratura, sulla base della loro coerenza con gli argomenti e le questioni definite dal Core Model® 3.0 di EuNetHTA, sono stati discussi e suddivisi nei domini più appropriati.

Risultati della revisione della letteratura

La strategia di ricerca ha identificato in data 5 settembre 2023 un totale di 68 *records*. In base ai criteri di esclusione sopra definiti, sono stati esclusi dalla prima valutazione un totale di 41 *records* per le seguenti motivazioni: tecnologia non oggetto di indagine (37); popolazione non oggetto di indagine (1); tipologia di studio non rilevante (1); *abstract* non disponibile (2). Nel secondo screening, secondo gli stessi criteri di esclusione, sono stati esclusi un totale di ulteriori 3 studi. In conclusione, sono stati inclusi nella revisione un totale di 24 studi, suddivisi nei domini CUR (5), TEC (7), SAF/EFF (18), ECO (1), ORG (2), ETH/SOC (0); alcuni studi sono stati inclusi in più di un dominio. Inoltre, è stata condotta una ricerca manuale, mentre alcuni documenti sono stati condivisi dall'azienda.

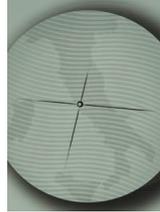
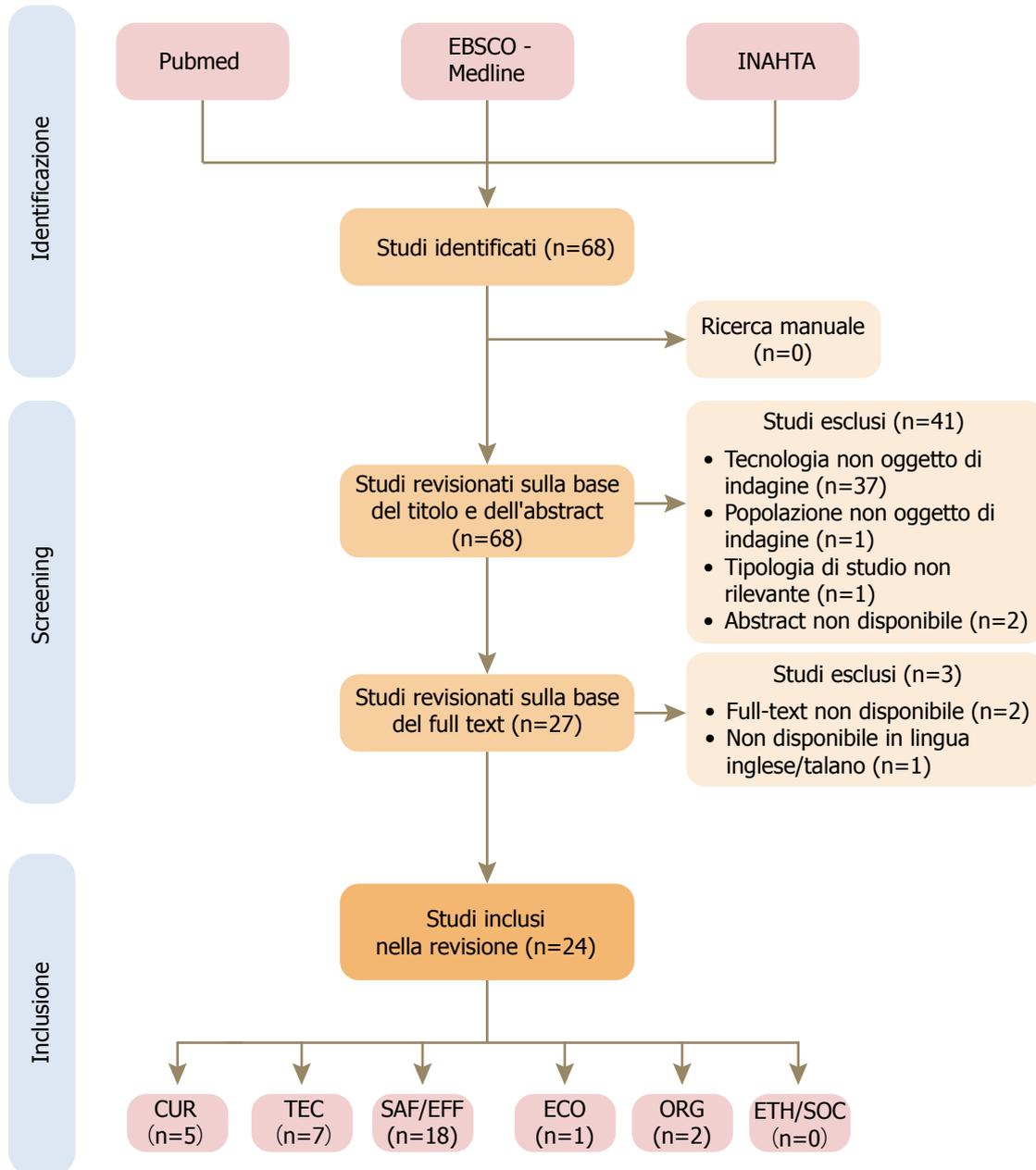
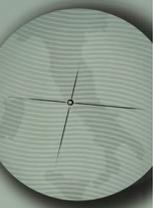


FIGURA 1

PRISMA MODEL. SCHEMA ILLUSTRATIVO DEL PROCESSO DI REVISIONE DELLA LETTERATURA

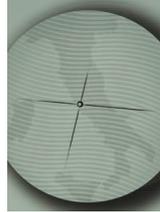




DOMINIO CUR
PROBLEMA DI SALUTE E USO ATTUALE DELLA TECNOLOGIA
TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

TABELLA 3

TOPIC & ISSUES PROBLEMA CLINICO E GESTIONE CORRENTE DELLA TECNOLOGIA (CUR)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Popolazione Target	Qual è la popolazione target di questa valutazione?	A0007
	Quante persone appartengono alla popolazione target?	A0023
Condizione Target	Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?	A0002
	Quali sono i fattori di rischio noti per la malattia o la condizione di salute?	A0003
	Qual è il decorso naturale della malattia o della condizione di salute?	A0004
	Quali sono i sintomi e il peso della malattia o della condizione di salute per il paziente?	A0005
Gestione attuale della patologia	Quali sono le altre alternative tipiche o comuni alla tecnologia attuale?	A0018
	Come viene attualmente diagnosticata la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?	A0024
	Come viene gestita attualmente la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?	A0025
Utilizzo	Per quali condizioni di salute e popolazioni e per quali scopi viene utilizzata la tecnologia?	A0001



Popolazione target

A007 - Qual è la popolazione target di questa valutazione?

In Italia, secondo i dati derivanti dal sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), circa il 4,7% della popolazione con un'età compresa tra i 16 ed i 69 anni ha ricevuto una diagnosi di diabete. Per gli ultra 65enni i valori salgono addirittura al 20%. Risulta evidente che la prevalenza sia strettamente correlata all'invecchiamento della popolazione; infatti, circa il 3% delle persone con un'età inferiore ai 50 anni presenta la condizione, mentre aumenta per gli individui con età compresa tra i 50 ed i 69 anni, fino a raggiungere valori di incidenza significativi per le persone con età maggiore di 65 anni (oltre il 15%). Tale patologia risulta inoltre essere più frequente negli uomini (6,6%) rispetto che nelle donne (6,1%) [1].

Altro elemento da tenere in considerazione è rappresentato dalla realtà in cui si vive, l'incidenza di questa patologia risulta infatti essere maggiore nelle Regioni italiane meridionali, rispetto a quelle del Centro e del Nord, nonché maggiormente riscontrata nella popolazione italiana rispetto agli stranieri [2]. È infine importante tenere in considerazione che l'età di esordio della patologia varia a seconda

del tipo di diabete, di tipo 1 o di tipo 2. Il primo è infatti più comune nei bambini o nei giovani adulti con un'età inferiore ai 30 anni, mentre il secondo inizia a presentarsi comunemente intorno ai 40 anni.

A0023 - Quante persone appartengono alla popolazione target?

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il numero di persone nel mondo affette da diabete è significativamente aumentato negli ultimi anni [1]. L'*International Diabetes Federation* (IDF), ha mostrato che al 2021, a livello mondiale, circa 537 milioni di persone con età compresa tra i 20 ed i 70 anni, erano affette da diabete, e che circa 1,2 milioni di bambini e adolescenti (0-19) erano affetti da diabete mellito di tipo 1 (T1DM). L'IDF ha mostrato anche un trend della prevalenza del diabete in forte crescita, passando dai 108 milioni nel 1980, ai 463 milioni nel 2019 [3]. In Italia, secondo i dati dell'Istituto Italiano di Statistica (ISTAT), sono circa 3,9 milioni le persone che hanno dichiarato di avere il diabete nel 2022, ovvero il 6,6% della popolazione, con un incremento di circa 400mila casi dopo la pandemia da Covid-19. L'aumento è attribuibile per metà al continuo invecchiamento della popolazione, mentre per l'altra metà è ipotizzabile sia correlato da un lato al peggioramento di alcuni fattori di rischio

FIGURA 2

TREND PREVALENZA DIABETE PER CLASSI DI ETÀ E PER SESSO IN ITALIA, ANNO 2021 [1]

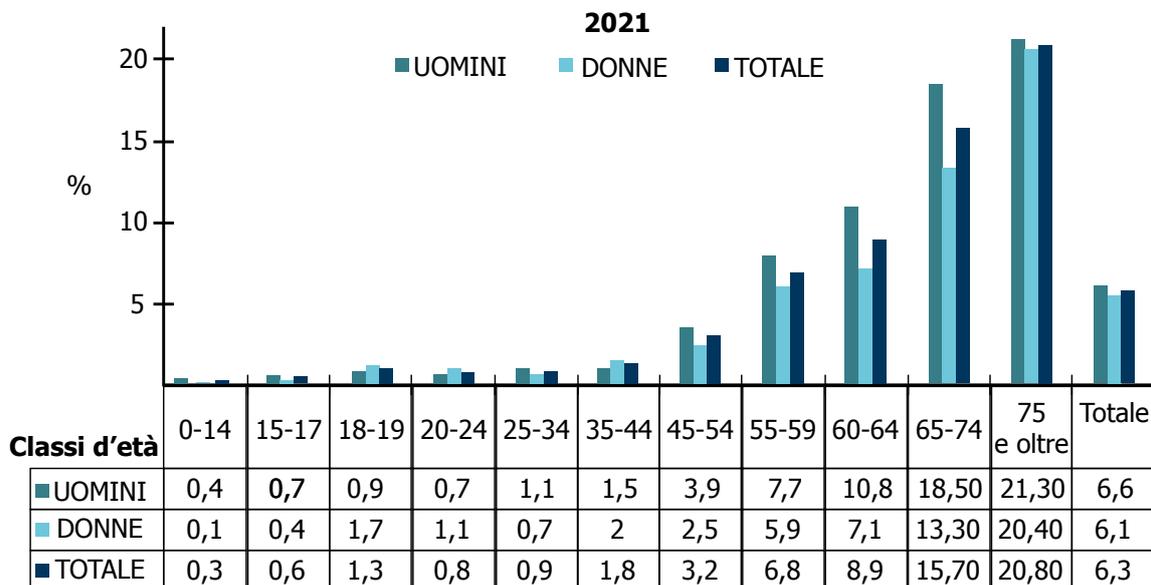
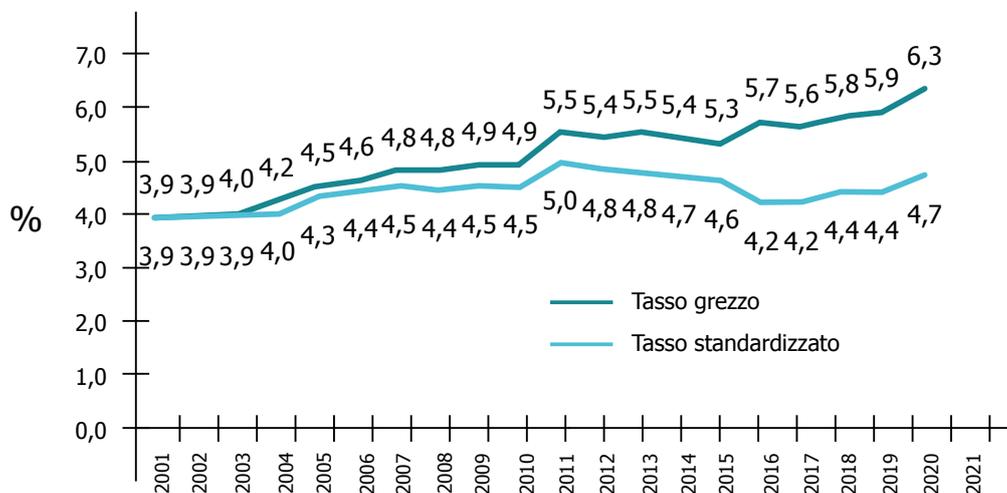


FIGURA 3

TREND PREVALENZA DIABETE IN ITALIA, 2001-2021



nel periodo della pandemia, come l'aumento di eccesso di peso e la riduzione dell'attività fisica, e dall'altro alla tendenza di diagnosi di diabete più precoci. Secondo i dati ISTAT 2022 circa lo 0.5% della popolazione italiana è affetta da T1DM, mentre l'incidenza per il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è nettamente superiore (circa 6%) [4]. Da segnalare che numero di casi di diabete risulta correlato anche a fattori ambientali esterni quali l'inquinamento ambientale [5].

Condizione target

A0002 - Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?

Il diabete rappresenta uno dei disturbi metabolici più comuni al mondo [6]. Il diabete mellito è caratterizzato da iperglicemia cronica e alterazione del metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine causata da un'insufficienza completa o parziale della secrezione di insulina e/o dell'azione dell'insulina. Esistono due forme primarie di diabete, il diabete mellito insulino-dipendente (T1DM) ed il diabete mellito non insulino-dipendente (T2DM) [7].

Il T1DM è una patologia cronica, autoimmune, dipendente da un'alterazione del sistema immunitario, che comporta la distruzione di cellule dell'organismo riconosciute come estranee e verso le quali vengono prodotti degli anticorpi (autoanticorpi). Il T1DM rappresenta circa il 10% dei casi di diabete, ed è anche detto diabete giovanile o insulinodipendente.

Nei pazienti affetti da T1DM, la gestione della terapia è incentrata sulle necessità di controllare in modo efficiente i valori glicemici, mitigare il rischio di complicanze a lungo termine e di migliorare la qualità della vita. I pazienti con T1DM spesso necessitano di iniezioni multiple di insulina al giorno. Ciò può comportare l'iniezione di una combinazione di insulina a rapida azione (prima dei pasti) e insulina a lenta azione - basale (per il controllo dei livelli di glucosio a digiuno e notturni). L'introduzione dell'insulina icodec, analogo dell'insulina basale a lunga durata d'azione, potrebbe rappresentare per questa popolazione di pazienti un significativo passo in avanti.

Con la somministrazione di icodec, infatti, oltre ad avere un controllo glicemico stabile, si riduce la frequenza delle iniezioni di insulina basale, che passano da giornaliere a settimanali, e ciò potrebbe comportare l'aumento di aderenza al trattamento.

Il restante 90% dei casi di diabete è invece rappresentato dal cosiddetto diabete dell'adulto, ovvero il T2DM. Si tratta di una malattia cronica non trasmissibile caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue ed è dovuta a un'alterazione nel processo di sintesi dell'insulina [8,9]. Il T2DM si presenta tipicamente in età adulta, ma nel corso degli ultimi anni sta diventando sempre più frequente anche tra i giovani, probabilmente a causa di stili di vita sempre meno salutari. Tale tipologia di diabete è infatti fortemente correlata a sovrappeso e obesità, scorretta alimentazione, sedentarietà e condizioni socio-

economiche svantaggiate. Nel T2DM il need terapeutico è diverso in quanto è richiesta una gestione personalizzata che vada oltre il semplice controllo glicemico. In tali casi, infatti, è necessario intervenire sullo stile di vita dei pazienti, oltre a ricorrere a terapie farmacologiche. Nei pazienti con T2DM, la gestione delle iniezioni rispetto ai pazienti con T1DM può essere meno intensiva all'inizio della terapia insulinica, ma può diventare più complessa con il tempo. Può essere necessario monitorare attentamente i livelli di glucosio nel sangue e adattare le dosi di insulina in base alla risposta individuale del paziente. Icodec si presenta come un'opzione flessibile ed adattabile, che offre la possibilità di somministrazione settimanale semplificando la gestione quotidiana della malattia, soprattutto nei pazienti che ricorrono ad una sola iniezione giornaliera basale.

A0003 - Quali sono i fattori di rischio noti per la malattia o la condizione di salute?

I fattori di rischio del T1DM e T2DM differiscono tra di loro. In generale è possibile affermare che, come per altre patologie croniche, pur essendo in parte prevedibile, il diabete è più diffuso tra i gruppi socialmente sfavoriti, in quanto fattori legati al contesto socioeconomico, alle condizioni di vita e di

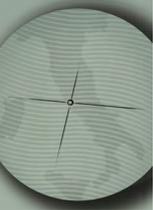
lavoro, nonché fattori psicosociali assumono un ruolo rilevante nella storia naturale della patologia.

Il T1DM dipende da una complessa interazione tra fattori genetici ed ambientali, ma ancora a distanza di molti anni dalla sua scoperta non sono state individuate con certezza le cause scatenanti. Tra i principali fattori di rischio si riscontrano sicuramente:

- **Fattori genetici:** la presenza di determinati geni aumenta il rischio di sviluppare la malattia. Per questo motivo è importante tener presente la componente ereditaria della malattia stessa.
- **Fattori geografici:** risulta una maggiore incidenza del diabete nei Paesi più lontani dall'equatore. In particolare, l'incidenza più alta si registra nei paesi del Nord Europa, ed eccezione della Sardegna, che rappresenta una delle regioni con maggiore incidenza a livello mondiale.
- **Fattori infettivi:** nei soggetti geneticamente predisposti l'esposizione ad alcune tipologie di virus può scatenare una risposta autoimmunitaria contro il pancreas.
- **Fattori dietetici:** nei soggetti geneticamente predisposti, l'assunzione di alcuni alimenti tipici della dieta neonatale potrebbero aumentare il rischio di sviluppare il diabete.

TABELLA 4

DIFFERENZE TRA DIABETE TIPO 1 E TIPO 2		
	Tipo 1	Tipo 2
Prevalenza	Circa 0,5 % (dati ISTAT)	Circa 6% (dati ISTAT)
Causa	Distribuzione cellule beta del pancreas	Ridotta sensibilità e resistenza all'insulina
Sintomatologia	Sempre presente	Spesso modesta o assente o sfumata
	Spesso eclatante e a inizio brusco	
Tendenza alla chetosi	Presente	Assente
Peso	Generalmente normale	Generalmente in eccesso
Età dell'esordio	Bambini o più comunemente <30 anni	Più comunemente >40 anni
Complicanze croniche	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presenti al momento della diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
Autoimmunità	Presente	Assente
Terapia	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, iniettivi, terapia sostitutiva con insulina, attività fisica



Lo sviluppo del T2DM può a sua volta dipendere da una serie di fattori, tra cui:

- **Fattori genetici:** è importante sottolineare a tal proposito una predisposizione genetica nello sviluppo della patologia, soprattutto nei soggetti con familiarità alla malattia. È dimostrato, infatti, che circa il 40% dei parenti di primo grado di pazienti con T2DM può sviluppare la patologia, rispetto al 6% della popolazione generale.
- **Fattori legati allo stile di vita:** la sedentarietà, l'obesità, il fumo e l'assunzione di alcol svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo del T2DM. Ulteriore aspetto da tenere in considerazione è sicuramente legato alla tipologia di dieta che l'individuo conduce. L'assunzione di fibre e di grassi, infatti, sono spesso correlati allo sviluppo della malattia.
- **Fattori ambientali:** dieta, inattività fisica, esposizione a inquinanti e sostanze chimiche, stress, fumo, disturbi del sonno, inquinamento sono fattori che, indipendentemente o interagendo tra loro, possono predisporre un individuo allo sviluppo del diabete. La prevenzione attraverso scelte di vita sane, come una dieta equilibrata, attività fisica regolare e il controllo del peso, può ridurre significativamente il rischio di diabete [5].

Oltre ai fattori sopra elencati l'insorgere della patologia è correlato anche a bassi livelli di vitamina D e vitamina K [7].

A0004 - Qual è il decorso naturale della malattia o della condizione di salute?

La sintomatologia del T1DM varia a seconda che si tratti di bambini o adolescenti. Nei bambini la comparsa dei sintomi è improvvisa e, a volte, drammatica, in quanto le cellule beta-pancreatiche vengono distrutte velocemente, causando in tal modo un rapido aumento dello zucchero nel sangue. In questo caso avviene spesso la cosiddetta "chetoacidosi" che può portare al coma.

Nei giovani adolescenti e negli adulti, i sintomi di esordio si presentano in modo più graduale, in quanto la distribuzione delle cellule beta avviene più lentamente. Tra i sintomi di esordio in età adolescenziale e adulta si rilevano solitamente un senso di sete intensa e frequente bisogno di urinare, perdita rapida di peso, stanchezza frequente. In caso di

sviluppo di chetoacidosi si possono presentare inoltre ulteriori sintomi tra cui: offuscamento della vista, perdita di concentrazione, respiro pesante e faticoso, alito acetone, nausea e vomito, dolori addominali, sonnolenza fino alla perdita di coscienza (come chetoacidotico).

Rispetto al T1DM, i sintomi del tipo 2 sono meno evidenti. La malattia per molto tempo può infatti restare asintomatica con uno sviluppo progressivo dei sintomi, rendendoli più difficili da correlare all'insorgenza della patologia. Tra i sintomi più comuni associati al T2DM si rilevano: sete intensa e frequente bisogno di urinare, perdita di zuccheri nelle urine (glicosuria), aumento dell'appetito, senso di affaticamento e vista sfocata, aumento delle infezioni dei genitali e delle vie urinarie (cistiti, ecc.), taglietti o piccole ferite che guariscono più lentamente, nei casi più manifesti si può presentare disfunzione erettile e secchezza vaginale nelle donne [8,9]. In generale, alle due patologie sono associate cause, età di insorgenza e trattamenti terapeutici distinti. Se infatti il T1DM rappresenta una condizione autoimmune che si sviluppa tipicamente nell'infanzia e richiede una terapia insulinica permanente, il T2DM è causato principalmente da fattori legati allo stile di vita condotto e può essere spesso gestito grazie al cambiamento delle proprie abitudini quotidiane, nonché all'utilizzo di farmaci. Tali differenze nella natura e nell'esordio della malattia hanno un impatto significativo sul trattamento della patologia. Nel primo caso, infatti, è richiesta una gestione insulinica immediata, mentre nel secondo caso è permesso un approccio diversificato prima di ricorrere a terapie più intensive.

A0005 - Quali sono i sintomi e la gravità della malattia o condizione di salute per il paziente?

I sintomi di una marcata iperglicemia comprendono: l'aumento della produzione di urina, la costante sensazione di sete, perdita di peso (talvolta con un notevole aumento dell'appetito) e visione offuscata. La persistente iperglicemia può anche portare a disturbi della crescita e rendere l'organismo più vulnerabile a infezioni. Le persone affette da diabete presentano un rischio maggiore di sviluppare malattie aterosclerotiche, cardiovascolari, arteriose periferiche e cerebrovascolari. La maggior parte dei casi di diabete rientra in due principali categorie. Nel T1DM, la causa

principale è una carenza assoluta di insulina dovuta a un processo autoimmune che colpisce le isole pancreatiche e a fattori genetici. Nel caso del T2DM, la forma di malattia più comune, la causa è una combinazione di resistenza all'insulina e una risposta inadeguata da parte del corpo all'insulina. In questa categoria, livelli elevati di zuccheri nel sangue possono persistere per un lungo periodo senza sintomi evidenti, ma causando alterazioni patologiche e funzionali in vari tessuti bersaglio. Queste alterazioni possono essere rilevate tramite misurazioni della glicemia a digiuno o dopo un carico di zucchero, anche in assenza di sintomi clinicamente evidenti.

Gestione attuale della patologia

A0018 - Quali sono le altre tipiche o comuni alternative alla tecnologia corrente?

L'introduzione degli analoghi dell'insulina ha rappresentato una vera rivoluzione, superando quelli che sono i limiti dell'insulina tradizionale. Gli analoghi dell'insulina sono versioni modificate di quest'ultima, ottenute mediante ingegneria genetica e tecnologia del DNA ricombinante. Queste modifiche mirano a conferire alle molecole di insulina proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche diverse da quelle dell'insulina normale, pur mantenendo la loro biologicità e stabilità. La somministrazione dell'insulina umana tradizionale in bolo comporta un aumento del rischio di ipoglicemia. Gli analoghi dell'insulina superano queste limitazioni, migliorando l'esperienza terapeutica nel trattamento insulinico durante i pasti grazie a un maggiore tasso di assorbimento dal sito di iniezione rispetto all'insulina umana normale. Successivamente, sono stati introdotti sul mercato analoghi dell'insulina ad azione rapida, come l'insulina aspart e l'insulina glulisina, che, a differenza dell'insulina umana, agiscono più velocemente e sono quindi più adatti per la somministrazione durante i pasti.

La disponibilità di nuove insuline ad azione ultra-rapida, che superano in rapidità gli analoghi ad azione rapida e consentono la somministrazione prima o durante il pasto, rappresenta un progresso notevole nel controllo dei picchi glicemici postprandiali. Inoltre, la necessità di una soluzione ancora più innovativa, come l'insulina settimanale, diventa evidente quando consideriamo le sfide quotidiane dei pazienti affetti da diabete. Di fatto, nonostante

i benefici degli analoghi dell'insulina in termini di minor rischio di ipoglicemia, miglior controllo dei livelli di zucchero postprandiali, prevenzione dell'aumento di peso e miglioramento dell'aderenza al trattamento, restano ancora alcune criticità significative. In particolare, il numero di iniezioni richieste può rimanere elevato, complicando la gestione della politerapia e incidendo negativamente sull'aderenza del paziente. Questa realtà quotidiana può portare a una percezione aumentata del disagio associato alla patologia, influenzando la qualità di vita e la soddisfazione complessiva del paziente nel trattamento del diabete. L'insulina settimanale, quindi, rappresenta una svolta potenziale, promettendo di ridurre drasticamente il numero di iniezioni necessarie, semplificare la gestione del trattamento, e migliorare significativamente la percezione del paziente rispetto al proprio regime terapeutico.

Queste caratteristiche sottolineano il *need* urgente e rivoluzionario di un'opzione di trattamento come l'insulina settimanale, con potenziali benefici a lungo termine sulla qualità della vita dei pazienti.

A0024 - Come la malattia o condizione di salute è diagnosticata in accordo con le Linee Guida?

I criteri utilizzati per la diagnosi del diabete possono essere classificati a seconda della tipologia di diabete sospetta, se di tipo 1 o di tipo 2. Al Congresso dell'*American Diabetes Association* (ADA), è stato presentato il nuovo *Consensus Report* congiunto ADA/EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) per il trattamento del T1DM che ha rivisto l'algoritmo per la diagnosi della patologia [10]. Tale algoritmo:

- prevede il dosaggio degli autoanticorpi (somministrazione di autoanticorpi contro l'enzima decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD); se negativo, un successivo approccio terapeutico consiste nella somministrazione dell'antigene associato all'insulinoma 2 (IA2) e/o il trasportatore di zinco 8 (ZnT8); non sono consigliati gli anticorpi anti-insulina pancreatica (ICA)).
- Nell'ipotesi di un 5-10% di soggetti con un risultato negativo degli autoanticorpi specifici per il diabete, è previsto un algoritmo che prende in considerazione la diagnosi differenziale con diabete

monogenico e T2DM, utilizzando soprattutto come criterio l'età e la misurazione del C-peptide sierico non a digiuno.

Sono stati, inoltre, introdotti parametri legati all'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (emoglobina glicata <7%; valori pre-prandiali di glicemia 80-130 mg/dl; valori di glicemia a 1-2 ore dopo il pasto <180 mg/dl; variabilità glicemica <36%).

In relazione al T2DM, coerentemente con quanto indicato nelle Linee Guida (LG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) [11], i criteri diagnostici sono i seguenti:

- Se una persona presenta i sintomi tipici del diabete, come eccessiva produzione di urina (poliuria), sete eccessiva (polidipsia) e perdita di peso inspiegabile, e ha un valore casuale di glicemia (indipendentemente dall'assunzione di cibo) uguale o superiore a 200 mg/dl, allora si può porre la diagnosi di diabete.
- In assenza di sintomi tipici del diabete, la diagnosi di diabete può essere stabilita posto il riscontro confermato nelle seguenti occasioni [12]:
 - se la glicemia a digiuno (dopo almeno 8 ore senza cibo) è uguale o superiore a 126 mg/dl;
 - se la glicemia è uguale o superiore a 200 mg/dl durante una curva da carico di glucosio, che viene effettuata somministrando 75 g di glucosio;
 - se il test dell'emoglobina glicata (HbA1c) risulta uguale o superiore a 48 mmol/mol (6,5%) a condizione che il dosaggio sia standardizzato e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio.
- Inoltre, ci sono situazioni cliniche in cui i livelli di glicemia non raggiungono la soglia per la diagnosi di diabete, ma comunque non rientrano nei valori normali. In queste circostanze, si utilizzano i termini *Alterata Glicemia a Digiuno* (IFG) quando i valori di glicemia a digiuno sono compresi tra 100 e 125 mg/dl e *Alterata Tolleranza al Glucosio* (IGT) quando la glicemia due ore dopo il carico di glucosio è compresa tra 140 e 200 mg/dl. Queste condizioni sono spesso denominate *pre-diabete* e indicano un elevato rischio di sviluppare la patologia, anche se non costituiscono una condizione di malattia. Spesso sono

associate a sovrappeso, dislipidemia (alterazioni dei livelli di grassi nel sangue) e/o ipertensione, aumentando anche il rischio di eventi cardiovascolari.

A00025 - Come la malattia o condizione di salute è gestita in accordo con le Linee Guida

Le nuove LG 2021 [13] elencano diverse opzioni di trattamento a seconda della gravità del diabete e tengono conto di malattie concomitanti come problemi cardiaci, insufficienza cardiaca, malattie renali, rischio di ipoglicemia e altre condizioni che influenzano i target terapeutici e la scelta della terapia farmacologica più appropriata. Questi fattori hanno un impatto significativo sulla qualità di vita e sulle aspettative dei pazienti. Le LG affrontano i seguenti argomenti.

- **Controllo glicemico:** è efficace nel ridurre le complicanze croniche del T2DM ed è raccomandato per raggiungere gli obiettivi terapeutici. Il monitoraggio avviene tramite l' valutazione dell'HbA1c.
- **Trattamento dietetico:** ha la massima priorità nella pratica clinica e può migliorare notevolmente il decorso e il controllo della malattia nel lungo periodo, potendo addirittura portare alla remissione del diabete entro un anno. Un intervento nutrizionale strutturato, che include una fase di valutazione nutrizionale, diagnosi, intervento e monitoraggio, si è dimostrato più efficace rispetto a indicazioni generali e consulenza, migliorando sia l'HbA1c che l'Indice di Massa Corporea (IMC). Gli studi mostrano i benefici di terapie nutrizionali bilanciate sul controllo glicemico rispetto a diete a basso contenuto di carboidrati come quelle iperproteiche, chetogeniche o paleolitiche. Sebbene queste ultime sembrano più efficaci nel breve termine per la perdita di peso, non mantengono i risultati a lungo termine. L'obiettivo principale è ottenere un miglioramento metabolico duraturo nel tempo.
- **Esercizio fisico:** l'attività fisica aerobica di almeno 150 minuti a settimana ha benefici noti per le persone con T2DM, influenzando positivamente parametri come l'HbA1c, l'IMC e la massa grassa. Identificare la durata minima e il tipo di

attività fisica è una priorità clinica per ottenere effetti terapeutici significativi nei pazienti con T2DM.

- **Terapia educativa:** la terapia educativa è un aspetto fondamentale della gestione del paziente con T2DM. Diversi studi hanno dimostrato che la terapia educativa strutturata ha effetti positivi sulla salute, inclusi la riduzione dell'HbA1c e del peso corporeo. Il suo obiettivo principale è sensibilizzare i pazienti sui diversi aspetti della malattia, fornendo loro le competenze necessarie per gestire attivamente la loro condizione, promuovendo autonomia, consapevolezza e controllo del diabete.
- **Terapia farmacologica:** le LG delineano le scelte relative ai farmaci di prima, seconda e terza linea e quelli da evitare, considerando le diverse condizioni concomitanti che influenzano la scelta appropriata dei farmaci. In particolare, la Nota 100 dell'AIFA sottolinea come la terapia insulinica rappresenti una opzione terapeutica in tutte le fasi del T2DM e costituisce l'opzione di scelta per il trattamento dell'emergenza glicemica.

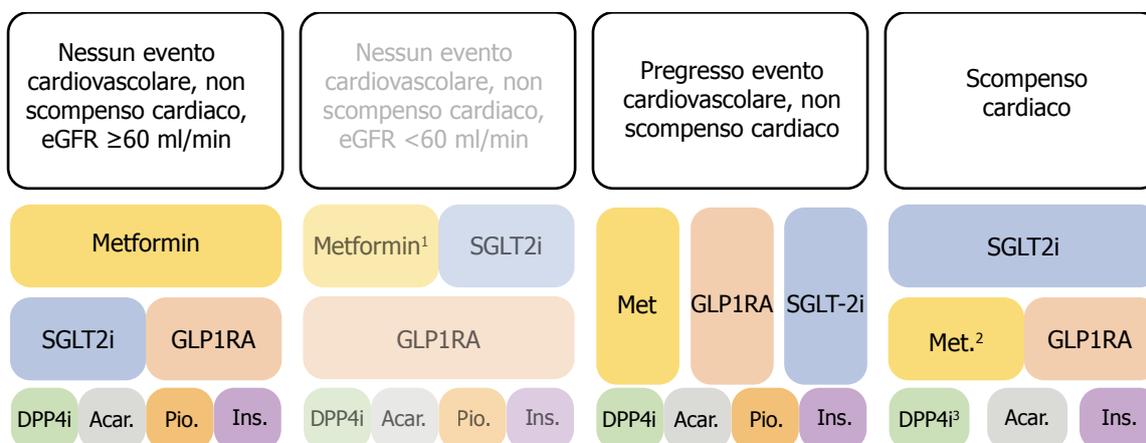
Nello specifico, la Figura 4 illustra come le LG [13] raccomandano come trattamento principale l'uso di metformina in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi

cardiovascolari e con il tasso di filtrazione glomerulare (*Estimated Glomerular Filtration Rate* - eGFR) >60 ml/min l'uso degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT-2) come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con T2DM con scompenso cardiaco. Relativamente all'utilizzo dell'insulina in terza linea, le LG raccomandano sia gli analoghi lenti che quelli a maggiore durata di azione, rispettivamente verso l'insulina neutra protamina *Hagedorn* (NpH) e a quelli di minore durata d'azione, per tutti i pazienti con T2DM che necessitano di insulina basale. Tale raccomandazione è spiegata tramite la loro minore associazione ad un rischio di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi a parità di controllo metabolico e senza aumenti di peso corporeo. Inoltre, si è osservato un modesto, ma significativo, effetto positivo anche su HbA1c e glicemie a digiuno a favore degli analoghi lenti dell'insulina (detemir e glargine U100). Per i seguenti motivi, le raccomandazioni presenti nella LG estendono l'utilizzo degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina NpH, a tutte le formulazioni esistenti in commercio [13].

Infine, si suggerisce un monitoraggio glicemico strutturato (con uno schema predefinito di glicemie capillari da eseguire) per i soggetti con T2DM.

FIGURA 4

TERAPIA FARMACOLOGICA

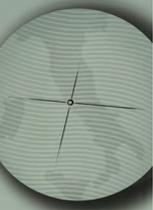


¹Se la metformina non è controindicata per ridotto eGFR.

²Se la metformina non è controindicata per ridotta funzione cardiaca.

³Eccetto saxagliptin che non è indicato in caso di scompenso cardiaco.

La raccomandazione sui pazienti con eGFR <60ml/min è debole per carenza di studi clinici effettuati su questa popolazione. Si raccomanda la deprescrizione di sulfanilurre e glinidi.



Utilizzo

A0001 - Per quale scopo, condizione di salute e popolazione è utilizzata la tecnologia?

L'insulina icodec rappresenta un avanguardistico passo avanti nel campo degli analoghi dell'insulina basale. La sua caratteristica principale è l'azione ultralunga, sostenuta da un'emivita plasmatica superiore agli otto giorni, che la posiziona come la prima insulina basale somministrabile soltanto una volta a settimana. Questa innovazione è particolarmente rilevante per i pazienti affetti da T2DM, che possono beneficiare enormemente della riduzione del numero di iniezioni richieste, un cambio significativo rispetto all'attuale *Standard of Care* (SOC). Per questi pazienti, icodec non solo semplifica il regime di trattamento ma offre anche un controllo glicemico più costante e meno intrusivo nella vita quotidiana.

Per quanto riguarda il T1DM, l'innovazione più rilevante rimane l'utilizzo dei microinfusori, che forniscono un rilascio continuo di insulina regolato automaticamente in base ai livelli di glucosio. Tuttavia, l'introduzione di un trattamento come icodec apre nuove prospettive anche per

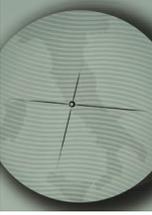
questi pazienti, grazie alle sue caratteristiche uniche.

In aggiunta al vantaggio della somministrazione settimanale, icodec dimostra una riduzione significativa dell'emoglobina glicata, un indicatore chiave del controllo glicemico, rispetto ai comparatori. Questo si traduce in una migliore gestione della malattia a lungo termine. L'aderenza al trattamento ne risulta potenziata, grazie alla riduzione della frequenza delle iniezioni, che alleggerisce il carico di gestione quotidiana per i pazienti. Questo aspetto è fondamentale, in quanto una migliore aderenza è strettamente correlata a risultati terapeutici migliori e a una qualità di vita migliorata.

Infine, icodec è associato anche a un minor rischio di ipoglicemia, un aspetto critico nella gestione del diabete.

Questo riduce non solo il rischio di eventi avversi gravi ma anche l'ansia correlata alla gestione della malattia, contribuendo ulteriormente a migliorare l'esperienza complessiva del paziente nel suo percorso di trattamento del diabete. In sintesi, l'insulina icodec è un innovativo trattamento che porta con sé promettenti sviluppi nel campo della diabetologia, migliorando non solo i parametri clinici ma anche la qualità di vita dei pazienti.





DOMINIO TEC

DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA

TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

TABELLA 5

TOPIC & ISSUES DESCRIZIONE E CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA (TEC)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Caratteristiche della tecnologia	Che tipo di tecnologia è e quali sono i comparatori?	B0001
	Qual è il beneficio dichiarato della tecnologia in relazione ai comparatori?	B0002
	Descrizione tempi di sviluppo	B0003
	Chi può decidere ed utilizzare la nuova tecnologia?	B0004
Stato Regolatorio	Per quali indicazioni la nuova tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione o il marchio CE?	A0020
Altro	Chi produce la tecnologia?	A0022

Caratteristiche della tecnologia

B0001 - Che tipo di tecnologia è e quali sono i comparatori?

L'insulina icodec è un analogo dell'insulina umana a lunga durata d'azione, somministrata per via sottocutanea una volta a settimana.

Nello studio randomizzato in aperto e crossover di Plum-Mörschel et al. (2023) [15] sono stati indagati gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici della molecola in 25 soggetti con T2DM dopo aver ricevuto singole iniezioni sottocutanee di icodec (5,6 U/kg) nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio separati da 9-13 settimane di *washout*.

Farmacocinetica

Nella Figura 6 sono riassunti gli *endpoint* farmacocinetici indagati per ogni zona di somministrazione presa in esame (coscia, addome e parte superiore del braccio).

Farmacodinamica

L'effetto ipoglicemizzante dopo una singola dose di icodec da 36 a 60 ore non differiva tra l'iniezione sottocutanea nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. La media geometrica dell'AUCGIR_{36-60h}, SD (e del coefficiente di variazione in percentuale) è stata di 1961 mg/kg (51%) per la coscia, 2130

FIGURA 5

STRUTTURA DELL'INSULINA ICODEC [14]

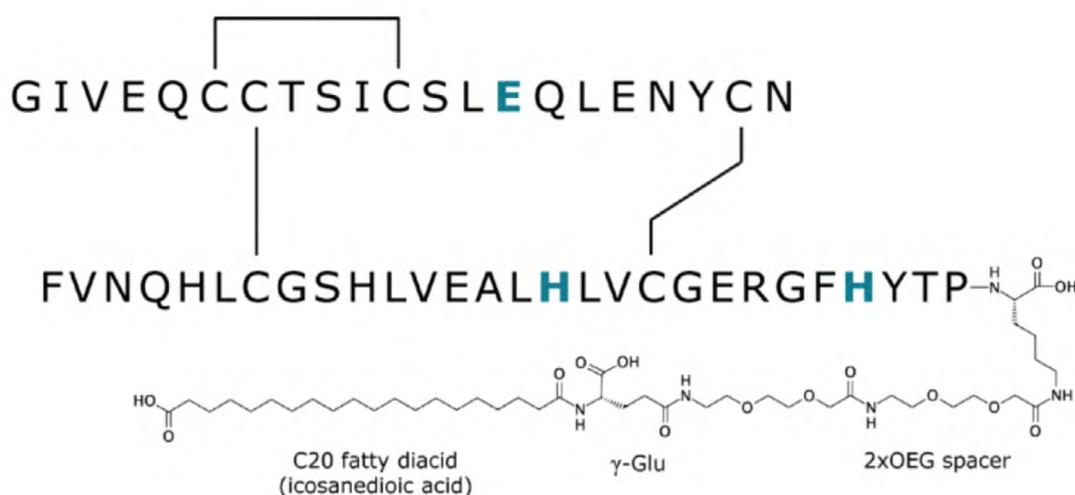


FIGURA 6

ENDPOINT FARMACOCINETICI DOPO L'INIEZIONE SOTTOCUTANEA DI INSULINA ICODEC (5,6 U/KG) NELLA COSCIA, NELL'ADDOME O NELLA PARTE SUPERIORE DEL BRACCIO [15]

	Thigh	Abdomen	Upper arm
Single dose			
AUC _{0-∞,SD} , 10 ⁵ pmol h/L	682 (18.6)	695 (22.2)	713 (17.1)
C _{max,SD} , 10 ⁵ pmol h/L	2.92 (24.3)	3.38 (23.8)	3.65 (19.6)
t _{max,SD} , h	27 (21-96)	24 (12-48)	24 (12-30)
Steady state			
C _{max,SS} , 10 ⁵ pmol h/L	5.08 (19.2)	5.59 (20.4)	5.94 (16.5)
t _{max,SS} , h	20 (17-42)	17 (12-26)	16 (13-19)

mg/kg (52%) per l'addome e 2391 mg/kg (40%) per il braccio superiore.

Lo studio dimostra che icodect può essere somministrato per iniezione sottocutanea nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio senza differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione e con un effetto analogo di riduzione del glucosio.

Comparatori

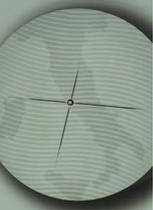
Gli analoghi dell'insulina sono progettati con un obiettivo chiaro e specifico: replicare il più fedelmente possibile il modo naturale con cui il pancreas umano rilascia l'insulina. Questo processo biologico, cruciale per il mantenimento di un equilibrio salutare del glucosio nel sangue, viene imitato con grande precisione dagli analoghi dell'insulina per fornire un trattamento efficace per coloro che ne necessitano. Le terapie sostitutive dell'insulina si dividono in diverse categorie, ognuna con caratteristiche e tempi d'azione specifici: ci sono preparazioni di insulina a breve durata d'azione per un effetto immediato, quelle ad

azione rapida per un intervento veloce ma non istantaneo, quelle ad azione intermedia per un controllo prolungato nel corso della giornata, e infine quelle a lunga durata d'azione per un rilascio costante e sostenuto che copre un arco di tempo più esteso. Tra queste ultime, degludec spicca come l'insulina con caratteristiche più vicine a quelle di icodect, l'innovativo analogo dell'insulina basale ad azione ultralunga. Degludec, con la sua lunga durata d'azione, si avvicina più di qualsiasi altro analogo attualmente disponibile sul mercato alle proprietà di icodect, che si distingue per la possibilità di somministrazione settimanale, un aspetto che rappresenta una svolta nel panorama delle terapie insuliniche. La Figura 7, nel dettagliare gli analoghi dell'insulina e il loro profilo farmacologico, mette in evidenza questo paragone, evidenziando la posizione unica di icodect nel contesto dei trattamenti insulinici esistenti.

La Figura 7 riepiloga dettagliatamente le caratteristiche degli analoghi dell'insulina disponibili e del loro profilo farmacologico, permettendo così una comprensione

FIGURA 7

ANALOGHI DELL'INSULINA [16]					
Insulin preparation	Onset (h)	Peak (h)	Duration (h)	Timing of administration	T1/2 (h)
Short-Acting Insulins Insulin Regular	0.5 ¹⁸	1.5 - 3.5 ¹⁸	7 - 8 ¹⁸	30-60 minutes before a meal	SubQ: 1.5 ⁴⁷
Rapid-Acting Insulins Lispro Aspart Glulisine	0.25 ¹⁸ SubQ: 0.16 - 0.33 ^{18,49} 0.16-0.33 ¹⁸	0.5 - 1,2,5 ¹⁸ 1 - 3 ¹⁸ Fiasp: ~1,0,5 ⁴⁹ NovoLog: 0.66-0.83 ⁴⁹ ~ 0.96 ¹⁸	2 - 5 ¹⁸ 3 - 5 ¹⁸ 6 ¹⁸	at the start of a meal ⁴⁶ at the start of a meal ⁴⁶ at the start of a meal ⁴⁶	1 ⁴⁸ SubQ: Fiasp: ~ 5-7 NovoLog: 3-5 ⁴⁹ SubQ: 0.7 ⁵⁰
Intermediate-Acting Insulins Isophane insulin; NPH	1,5-4 ¹⁸	2,8-13 ¹⁸	up to 24 ¹⁸	2 divided doses daily (equal division, or 2/3 dose given before breakfast, and 1/3 dose before dinner or at bedtime) ⁵¹	
Long-Acting Insulins Glargine Determir	1-3 ¹⁸ 1-2 ¹⁸	no peak ¹⁸ 6-8 ¹⁸	up to 24 ¹⁸ up to 24 ¹⁸	once a day but maybe given twice a day ⁴⁶ once a day but maybe given twice a day ⁴⁶	13.5 ⁵² 5-7 (dose-dependent)
Ultra-Long Acting Insulins Degludec	0.5-1.5 ¹⁸	no peak ¹⁸	up to 48 ¹⁸	once-daily dosing ⁵⁴ once every 4 days ⁴⁶	25 ⁵⁵



approfondita e una scelta informata per i professionisti del settore sanitario e i pazienti, guidandoli nella selezione dell'insulina più adatta alle loro esigenze specifiche [16].

B0002 - Qual è il beneficio dichiarato della tecnologia in relazione ai comparatori?

Sebbene le attuali formulazioni di insulina basale siano efficaci, la loro somministrazione presenta spesso ostacoli principalmente a causa dell'inerzia clinica e in parte per le preoccupazioni dei pazienti e degli operatori sanitari, determinando spesso episodi di ipoglicemia nei pazienti. La scarsa aderenza alla somministrazione quotidiana è comune ed è associata a uno scarso controllo glicemico e a costi sanitari elevati. Inoltre, la terapia insulinica basale è spesso attuata con metodi di titolazione inefficienti, il che può portare a risultati clinici incompleti [17,18].

Negli ultimi 20 anni, un vasto corpo di ricerca si è concentrato sulla produzione di analoghi dell'insulina basale a lunga durata d'azione con profili di farmacodinamica e farmacocinetica più affidabili, che hanno ridotto notevolmente il rischio di ipoglicemia rispetto alle insuline basali sviluppate in precedenza [18].

Tra queste si identifica icodec, la prima formulazione ad azione ultra-lunga con un'emivita ultra-estesa pari a 196 ore (circa 8 giorni) nell'uomo: una singola iniezione può quindi coprire il fabbisogno basale di insulina per una settimana. Tra le caratteristiche favorevoli della molecola si ritrova anche che, a differenza delle altre formulazioni a lunga durata d'azione, come le insuline glargine (unica insulina classificata come *long acting*), e degludec (classificata come *ultra-long acting*), non si verifica l'agglomerazione degli esameri perché il meccanismo di lento rilascio avviene interamente nel flusso sanguigno, in cui i monomeri di icodec si attaccano e si staccano dall'albumina. L'assenza di un deposito sottocutaneo minimizza così il potenziale di irritazione locale e il rischio di immunogenicità associato a presenza prolungata. Inoltre, la molecola di icodec mostra un'affinità di legame con l'albumina circa sette volte e mezzo superiore rispetto a quella con l'insulina degludec e circa nove volte e mezzo più forte di quella osservata con l'insulina detemir [19].

Per tale motivo, la disponibilità dell'insulina

monosettimanale icodec, analogo dell'insulina basale a lunga durata d'azione, dimostra un'efficacia superiore in particolar modo nei pazienti con T2DM, aiutando a superare molte delle barriere legate all'insulina basale. Oltre alla comodità di un minor numero di iniezioni, icodec aumenta l'aderenza al trattamento e migliora significativamente la qualità di vita dei pazienti, offrendo un controllo del glucosio ottimizzato e riducendo il rischio di complicazioni associate al diabete [17,18].

In qualità di innovativo analogo dell'insulina basale con dosaggio settimanale, rivoluziona non solo la gestione del diabete ma apporta anche significativi benefici in termini di qualità della vita (QoL) e sostenibilità, impattando positivamente sui pazienti, sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e sulla società nel suo complesso. Per i pazienti, la riduzione del numero di iniezioni da quotidiane a settimanali si traduce in una maggiore facilità e convenienza nel regime terapeutico, diminuendo lo stress e migliorando l'aderenza al trattamento. Questo si riflette in un controllo glicemico più efficace e una riduzione delle complicanze a lungo termine, aspetti cruciali per una vita più sana e soddisfacente. Dal punto di vista del SSN, icodec rappresenta un potenziale strumento di ottimizzazione delle risorse. La semplificazione del regime terapeutico può ridurre il bisogno di frequenti consulenze mediche e assistenza sanitaria correlata alle complicazioni del diabete, alleggerendo il carico sui servizi sanitari e potenzialmente riducendo i costi complessivi per la gestione del diabete. In termini di impatto sociale, l'adozione di un trattamento come icodec può avere riflessi positivi. Riducendo il numero di iniezioni e semplificando la gestione della malattia, i pazienti possono godere di una maggiore indipendenza e partecipazione attiva nella società. Ciò include miglioramenti nella capacità di mantenere un impiego stabile e nell'interazione sociale, fattori che influenzano positivamente il benessere emotivo e psicologico. Inoltre, l'approccio meno invasivo di icodec può contribuire a una percezione sociale più positiva del diabete, riducendo lo stigma associato alla malattia e ai suoi trattamenti. In sintesi, icodec non solo rappresenta un progresso nel trattamento del diabete, ma offre anche una visione olistica dei benefici in termini di QoL e sostenibilità, con impatti positivi che si estendono dai singoli pazienti al sistema sanitario e alla società nel suo insieme.

B0003 - Descrizione tempi di sviluppo

All'inizio degli anni Venti, i primi trattamenti insulinici consistevano in preparazioni grezze di pancreas bovino o suino. Queste erano però associate a scarsi risultati di compliance e di controllo glicemico nei pazienti con diabete per diffuse reazioni collaterali quali lipodistrofia e reazioni allergiche e per la loro breve durata d'azione, che costringeva il paziente a prevedere somministrazioni fino a quattro volte al giorno. Le successive tecniche di cristallizzazione dell'insulina hanno permesso di realizzare preparazioni più pure e modificare la formulazione della stessa, per allungare il profilo di attività temporale. La prima insulina commerciale ad azione prolungata è stata l'insulina zinco protamina (PZI). A questa ha fatto seguito, nel 1950, l'insulina NpH, la prima insulina ad azione intermedia; aveva una durata d'azione più breve della PZI e poteva essere combinata con l'insulina umana ad azione breve. A partire dalla metà degli anni Cinquanta, sono state prodotte una serie di insuline con diverse caratteristiche di durata d'azione (ultralente, lente e semilente). Negli anni Sessanta, la filtrazione su gel e poi lo scambio ionico sono stati introdotti come tecniche di purificazione migliori per la produzione di massa di insulina monocomponente e meno antigenica [18].

In seguito, l'introduzione degli analoghi dell'insulina ha segnato una svolta nella cura del

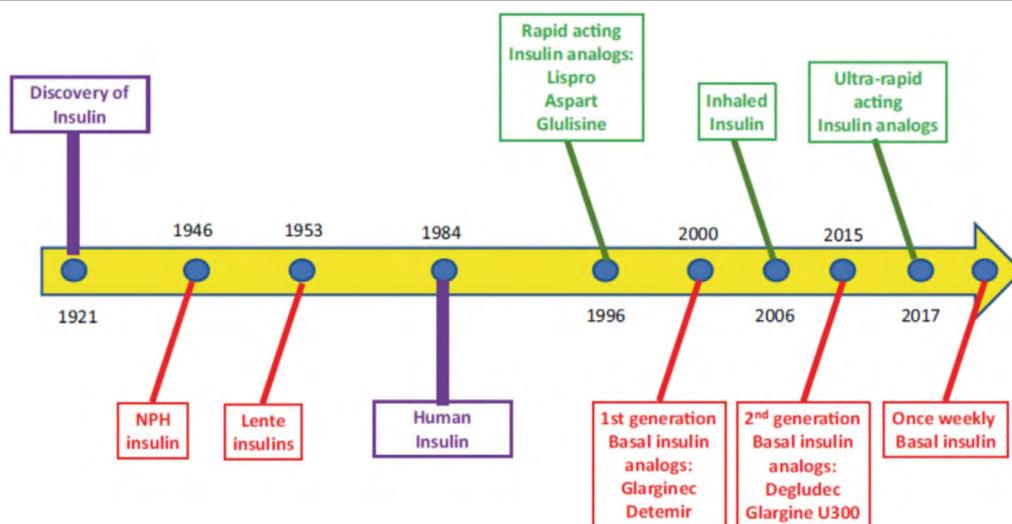
diabete: esse consistono in molecole di insulina modificate attraverso tecniche di ingegneria genetica e DNA ricombinante per migliorare l'esperienza terapeutica della terapia insulinica e al contempo, preservando le caratteristiche biologiche e la stabilità della molecola. Il primo analogo dell'insulina è stato approvato nel 1996 (l'insulina lispro) dalla *Food and Drug Administration* (FDA), introdotta sul mercato come Humalog®. Successivamente, sono stati resi disponibili altri analoghi dell'insulina ad azione rapida come l'insulina aspart e l'insulina glulisina. Ad oggi sono disponibili anche nuove insuline dette *ad azione ultrarapida*: queste consentono il dosaggio all'inizio o durante il pasto per controllare meglio i picchi di glucosio postprandiali. A 100 anni dall'introduzione dell'insulina, il mondo scientifico è ancora alla ricerca di suoi nuovi analoghi e di altre tecniche innovative per superare gli effetti negativi del suo uso a lungo termine [16].

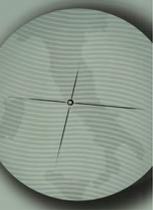
L'insulina icodec è strutturalmente correlata a una serie di analoghi dell'insulina progettati per la somministrazione orale [20,21], e rappresenta una pietra miliare nella ricerca di un'insulina a lunga durata che non comporti un rischio ipoglicemico maggiore rispetto agli analoghi convenzionali a più breve durata d'azione [21].

L'ingegnerizzazione di una molecola di insulina adatta alla somministrazione una volta alla settimana prevede non solo un'emivita molto lunga, ma soprattutto un meccanismo che

FIGURA 8

CRONOLOGIA DEI PRINCIPALI SVILUPPI CLINICI NELL'EVOLUZIONE DELL'INSULINA [22]





garantisce un effetto di riduzione del glucosio quasi uniformemente distribuito nell'arco della settimana. Per raggiungere questo obiettivo, l'insulina icodec è stata progettata per essere caratterizzata da quattro elementi chiave: elevata affinità per l'albumina, migliore stabilità, bassa affinità di legame IR ed elevata solubilità [14].

Precedenti studi hanno sottolineato come aumentando la lunghezza della frazione acilica di diacido grasso C18 a una frazione acilica di diacido grasso C20 (acido 1,20-icosanedioico), l'emivita dell'insulina aumenti notevolmente come conseguenza del più forte legame reversibile con l'albumina [20].

Tuttavia, il solo diacido grasso C20 non è sufficiente a prolungare l'emivita nella misura necessaria per il dosaggio con cadenza settimanale. Sono state quindi introdotte tre sostituzioni aminoacidiche, TyrA14Glu (A14E), TyrB16His (B16H) e PheB25His (B25H), al fine di ridurre il legame con l'IR e conseguente abbassamento della clearance mediata dall'IR per conferire un'emivita più lunga. Inoltre, le modifiche aminoacidiche conferiscono stabilità molecolare riducendo al minimo la degradazione enzimatica.

L'insulina icodec ha dimostrato una durata d'azione estremamente lunga, con un'emivita di 196 ore nell'uomo (8 giorni) [14] [20,21].

I risultati degli studi clinici, che hanno evidenziato sia l'efficacia che la sicurezza di icodec, insieme alle sue innovative caratteristiche farmacologiche, non solo pongono aspettative importanti su questo farmaco, ma aprono la strada a potenziali cambiamenti rivoluzionari nel trattamento del diabete. In particolare, si prevede che icodec possa rivoluzionare significativamente aspetti cruciali nella gestione del diabete, enfatizzando una *compliance* al trattamento senza precedenti e migliorando drasticamente la QoL dei pazienti. Non solo, ma è atteso che icodec influenzi positivamente altri aspetti fondamentali, come la riduzione dei costi sanitari complessivi e un impatto ambientale più sostenibile. In sintesi, icodec si prospetta come una svolta nel campo della diabetologia, con effetti trasformativi a 360 gradi [19].

B0004 - Chi può decidere ed utilizzare la nuova tecnologia?

A livello europeo, l'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicine Agency* – EMA) è l'ente che garantisce la valutazione scientifica,

la supervisione e il controllo della sicurezza dei medicinali per uso umano e veterinario nell'Unione Europea (UE). In particolare, è il Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use* – CHMP) che valuta le domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate attraverso la procedura centralizzata, cioè valida per tutti i Paesi facenti parte l'UE [23-24].

In data 21 marzo 2024, il CHMP ha espresso una valutazione positiva per il medicinale Awiqli® per il trattamento del diabete mellito, concedendone l'autorizzazione all'immissione in commercio [25]. Una volta espresso il parere del CHMP, è l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) l'ente predisposto per l'Italia a garantire l'accesso al farmaco e il suo impiego sicuro ed appropriato come strumento di difesa della salute [26].

L'ente gestisce anche le domande di rimborsabilità e prezzo da parte delle aziende attraverso un'unica commissione denominata *Commissione Scientifica ed Economica del Farmaco* (CSE) [27].

Stato regolatorio

A0020 - Per quali indicazioni la nuova tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione o il marchio CE?

L'insulina icodec è attualmente in fase di studio per la cura del diabete. Sei studi clinici randomizzati multicentrici (programma ONWARDS) hanno confrontato icodec con l'insulina glargine U100 o con degludec, in aggiunta ad altri ipoglicemizzanti, o con analoghi dell'insulina basale, in persone con T2DM (ONWARDS 1-2-3-4-5) e T1DM (ONWARDS 6). L'insulina icodec ha mostrato un profilo di efficacia clinica superiore a quello degli analoghi dell'insulina basale nei pazienti con T2DM, ed un profilo paragonabile nei T1DM, indipendentemente dal fatto che i pazienti fossero stati precedentemente trattati con insulina basale o meno. In particolare, un'efficacia clinica superiore di insulina icodec rispetto al trattamento standard con insulina basale attualmente disponibile è stata dimostrata negli ONWARDS 1, 2, 3 e 5, in cui i pazienti arruolati erano in trattamento con insulina basale/antidiabetico orale [16,17] [19].

Icodec promette così una migliore QoL ed aderenza terapeutica, riducendo il numero di iniezioni richieste ai pazienti. Le prove

scientifiche raccolte fino a oggi possono considerarsi rassicuranti per quanto riguarda il rischio ipoglicemico, a parità di dose ed efficacia, rispetto agli analoghi giornalieri [19].

Il passaggio dall'assunzione giornaliera a quella settimanale rappresenta un enorme vantaggio per i pazienti diabetici di tipo 2, spesso anziani con comorbidità e in politerapia [19].

Tali studi inoltre sottolineano l'opportunità di prevedere icodex anche per pazienti affetti da T1DM, in quanto un minor numero di iniezioni per pazienti che ricevono una terapia iniettiva a dosi multiple è intrinsecamente auspicabile e può migliorare l'aderenza e il controllo del glucosio nei pazienti che rischiano di non rispettare le dosi prescritte. Inoltre, un livello relativamente costante di insulina può ridurre

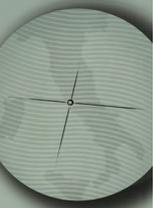
la frequenza della chetoacidosi diabetica, uno dei principali problemi del T1DM [18] [21].

Altro

A0022 - Chi produce la tecnologia?

La tecnologia in esame è prodotta e commercializzata da Novo Nordisk, un'azienda sanitaria leader a livello mondiale, fondata nel 1923 e con sede in Danimarca. Tra i suoi scopi principali, l'azienda promuove il cambiamento per sconfiggere il diabete e altre gravi malattie croniche come l'obesità e rare patologie del sangue e del sistema endocrino. Novo Nordisk impiega circa 50.800 persone in 80 Paesi e commercializza i suoi prodotti in circa 170 Paesi [28].





DOMINIO SAF

SICUREZZA

TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

TABELLA 6

TOPIC & ISSUES SICUREZZA (SAF)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Sicurezza del paziente	Quanto è sicura la tecnologia rispetto al/i comparatore/i?	C0008
	I danni sono correlati al dosaggio o alla frequenza di applicazione della tecnologia?	C0002
	Quali sono i gruppi di pazienti suscettibili che hanno maggiori probabilità di essere danneggiati dall'uso della tecnologia?	C0005
	La tecnologia e il/i comparatore/i sono associati a danni dipendenti dall'utente?	C0007
Sicurezza ambientale	Quali rischi per il pubblico e l'ambiente possono verificarsi con l'uso della tecnologia?	C0040

Sicurezza del paziente

C0008 - Quanto è sicura la tecnologia rispetto al/i comparatore/i?

La revisione sistematica della letteratura condotta da Singh A.K. et al nel 2022 [29], incentrata sull'analisi e comparazione dei risultati di sicurezza ed efficacia degli studi di fase 2 e 3 sull'insulina settimanale icodec, ha sottolineato che questo approccio rappresenta un trattamento promettente per i pazienti con diabete.

Al fine di indagare più nel dettaglio il profilo di sicurezza della tecnologia oggetto di indagine, si riportano di seguito i principali risultati di sicurezza emersi dagli studi di fase 2 e 3 condotti sull'insulina settimanale icodec.

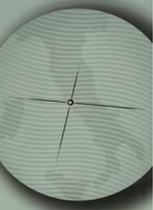
La revisione condotta da Rosenstock et al. nel 2022 [18], la quale aveva come obiettivo fornire considerazioni pratiche sul potenziale utilizzo dell'insulina settimanale, mostra come complessivamente dagli studi di fase 2 presenti in letteratura [30-32] i risultati del profilo di sicurezza dell'insulina icodec sono paragonabili a quelli ottenuti per l'insulina glargine U-100 (Tabella 7). Più nel dettaglio, lo studio di fase 2 condotto

da Rosenstock J. et al. [30], il quale aveva come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'insulina settimanale icodec rispetto all'insulina giornaliera glargine U100 in pazienti che non avevano precedentemente assunto insulina ed il T2DM non era adeguatamente controllato durante l'assunzione di metformina con o senza inibitore della dipeptidil peptidasi 4, ha riportato come il 16,0% (20 pazienti) ha avuto ipoglicemia clinica significativa o severa con una frequenza di 0,53 eventi per paziente all'anno. Inoltre, all'interno dello studio, lo 0,8% (1 paziente) ha sperimentato eventi severi, riportando una frequenza di 0,01 eventi per paziente all'anno (Tabella 7). All'interno dello studio di fase 2 condotto da Lingvay I. et al. [31], il quale aveva come obiettivo l'analisi del profilo di sicurezza ed efficacia di icodec in pazienti con T2DM utilizzando diversi algoritmi di titolazione, il 9,8% (12 pazienti) ha presentato eventi di ipoglicemia clinica significativa o severa con una frequenza di 0,46 eventi per paziente all'anno. Inoltre, all'interno dello studio non sono stati registrati eventi severi di livello 3 (Tabella 7).

Infine, lo studio di fase 2 condotto da Bajaj H.S. et al. [32], il quale aveva come obiettivo la

TABELLA 7

RIELABORAZIONE TABELLA RIASSUNTIVA DEGLI STUDI DI FASE 2 DI ROSENSTOCK ET AL. [18]							
Parametro	Rosenstock J. et al. [29]		Lingvay I et al. [30]		Bajaj H.S. et al. [31]		
	Insulina icodec (n=125)	Insulina glargine U-100 (n=122)	Titolazione dell'insulina icodec A (n=51s) B (n=51) C (n=52)	Insulina glargine U-100 (n=51)	Icodec con 100% dose di carico (n=54)	Icodec senza dose di carico (n=50)	Insulina glargine U-100 (n=50)
Durata (sett)	26		16		16		
Eventi avversi, n. pazienti (%) / n. di eventi per paziente all'anno							
Tutti	65 (52,0)/3,17	62 (50,8)/2,25	25 (49,0)/2,14 28 (54,9)/3,24 25 (48,1)/2,76	24 (47,1)/2,19	28 (51,9)/3,90	30 (60,0)/3,80	23 (46,0)/3,77
Severità alta	2 (1,6)/0,03	3 (2,5)/0,17	3 (5,9)/0,19 1 (2,0)/0,05 0	2 (3,9)/0,10	2 (3,7)/32,1	0	1 (2,0)/0,05
Ipoglicemia, n. pazienti (%) / n. di eventi per paziente all'anno							
Clinicamente significativi (livello 2) o Severi (livello 3)	20 (16,0)/0,53	12 (9,8)/0,46	1 (2,0)/0,05 3 (5,9)/0,15 4 (7,7)/0,38	0	4 (7,4)/0,78	2 (4,0)/0,15	6 (12,0)/0,79
Severi (livello 3)	1 (0,8)/0,01	0	0 0 0	0	0	0	0



valutazione dell'effetto sul controllo glicemico e la sicurezza di due diversi approcci di passaggio all'insulina settimanale icodec (con e senza dose di carico) rispetto all'insulina giornaliera glargine U100 in persone affette da T2DM non adeguatamente controllato con insulina basale ed almeno un farmaco orale per la riduzione del glucosio, ha evidenziato come il 2,0% (1 paziente) ha avuto ipoglicemia clinica significativa o severa con una frequenza di 0,05 eventi per paziente all'anno, mentre il 12,0% (6 pazienti) ha avuto eventi di ipoglicemia di livello 2 con una frequenza di 0,79 eventi per paziente all'anno.

Indagando più nel dettaglio i risultati degli *endpoint* di sicurezza dello studio di fase 3 ONWARD 1, condotto da Rosenstock et al. nel 2023 [33], il quale ha visto il coinvolgimento per l'intero periodo di *follow-up* di un totale di 953 pazienti insulino-naïve affetti da T2DM (476 nel gruppo trattato con icodec e 477 nel gruppo trattato con glargine U-100), si evidenzia come non sia stata rilevata alcuna differenza significativa tra icodec e glargine U-100 nella percentuale di tempo trascorso con livelli di glucosio inferiori a 54 mg per decilitro alle settimane 48-52 e nella variazione media del peso corporeo stimato dal basale alla settimana 52 e 78. Dalla settimana 48 a 52 la percentuale di tempo trascorso con livelli di glucosio superiori a 180 mg per decilitro è risultata inferiore con icodec rispetto a glargine U-100, risultato che si traduce in circa 1 ora e 6 minuti in meno al giorno di tempo trascorso con livelli di glucosio superiori all'intervallo glicemico *target*; risultati simili sono stati osservati dalla settimana 74 alla 78. Inoltre, dal valore basale alla settimana 83, si sono verificati un totale 226 eventi ipoglicemici clinicamente significativi in 61 pazienti del gruppo trattato con icodec (12,4%), rispetto a 114 eventi in 66 pazienti del gruppo trattato con glargine U-100 (13,4%). Rispetto a tali risultati, è inoltre importante evidenziare come il tasso di ipoglicemia clinicamente significativa nel gruppo trattato con icodec (12,4%) è stato influenzato dal fatto che 3 dei 492 partecipanti (0,6%) hanno avuto complessivamente 105 dei 226 eventi ipoglicemici clinicamente significativi (54, 37 e 14 eventi, rispettivamente). Dunque, è da segnalare che il profilo di sicurezza di icodec risulta alterato da una piccola porzione di pazienti (0,6% - 3/492) che hanno sviluppato eventi di ipoglicemia clinicamente significativa: in assenza tali 3 pazienti, il tasso di ipoglicemie

clinicamente significative sarebbe stato per icodec significativamente più basso. Un solo episodio di ipoglicemia grave si è verificato nel gruppo trattato con icodec, mentre si sono verificati 7 eventi nel gruppo trattato con glargine U-100. Le incidenze di eventi ipoglicemici erano simili nei due gruppi alla settimana 52 e alla settimana 83. Infine, dal basale alla settimana 52, i tassi di ipoglicemia clinicamente significativa sono stati di 0,29 eventi per paziente trattato con icodec all'anno e 0,15 eventi paziente trattato con glargine U-100 all'anno. Alla settimana 83, i tassi di ipoglicemia clinicamente significativa sono rimasti al di sotto di un evento per paziente all'anno sia nel gruppo icodec che nel gruppo glargine U-100 (0,30 vs 0,15 eventi per paziente all'anno rispettivamente), così come i tassi combinati di ipoglicemia clinicamente significativa o grave (0,30 vs 0,16 eventi per paziente all'anno rispettivamente nel gruppo trattato con icodec e glargine U100).

In riferimento gli eventi avversi, dai risultati dello studio è emerso come dal basale alla settimana 83, si sono verificati in totale 1.882 eventi avversi in 397 partecipanti del gruppo trattato con icodec e 1.823 eventi in 389 partecipanti del gruppo trattato con glargine U-100. La maggior parte degli eventi avversi verificatosi è stata di gravità lieve o moderata, ed è stato ritenuto improbabile dai ricercatori che tali eventi avversi fossero correlati al trattamento oggetto di indagine. In riferimento all'insorgenza di eventi avversi gravi, all'interno dello studio si sono verificati 95 eventi avversi gravi in 64 partecipanti del gruppo trattato con icodec, e 119 eventi in 71 partecipanti del gruppo trattato con glargine U-100. Gli eventi avversi gravi riscontrati nel gruppo icodec sono stati ritenuti improbabilmente correlati al trattamento oggetto di indagine. Infine, durante il trattamento, si sono verificati cinque decessi nel gruppo icodec e quattro nel gruppo glargine U100. Maggiori dettagli in riferimento agli eventi avversi sono riportati in Tabella 8.

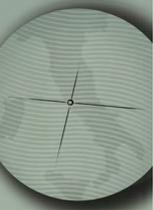
Lo studio ONWARD 3 [34], che ha coinvolto 588 pazienti non precedentemente trattati con insulina, ha confrontato icodec e degludec, con il 96% dei partecipanti che ha completato le 26 settimane di *follow-up*. Da questo studio non emerge una differenza significativa nel cambiamento medio del peso corporeo né nei tassi combinati di ipoglicemia di livello 2 e 3 alla settimana 31 tra i due trattamenti. Specificatamente, il gruppo icodec ha avuto

una leggera differenza nel numero di episodi di ipoglicemia di livello 2 rispetto a degludec, ma non si sono verificati episodi di ipoglicemia di livello 3 in nessuno dei due gruppi. Quanto

agli eventi avversi, questi si sono manifestati in maniera simile tra i due gruppi, essendo per la maggior parte di grado lieve o moderato e con un'incidenza paragonabile di eventi avversi

TABELLA 8

RIELABORAZIONE TABELLA "SINTESI DEGLI EVENTI AVVERSI" DELLO STUDIO CONDOTTO DA ROSENSTOCK J. ET AL. [33]		
Variabile	Icodec (n=492)	Glargine U100 (n=492)
Eventi complessivi alla settimana 78 - n. di partecipanti (%) [dati eventi]		
Complessivi	397 (80,7) [1.882 eventi; 2,46/PYE]	397 (80,7) [1.882 eventi; 2,46/PYE]
Gravi	64 (13,0) [95 eventi; 0,12/PYE]	71 (14,4) [119 eventi; 0,16/PYE]
Severità - n. di partecipanti (%) [dati eventi]		
Severi	26 (5,3) [38 eventi; 0,05/PYE]	36 (7,3) [61 eventi; 0,08/PYE]
Moderati	192 (39,0) [401 eventi; 0,52/PYE]	183 (37,2) [397 eventi; 0,52/PYE]
Lievi	351 (71,3) [1.443 eventi; 1,88/PYE]	340 (69,1) [1.365 eventi; 1,78/PYE]
In relazione all'insulina basale - n. di partecipanti (%) [dati eventi]		
Probabile	30 (6,1) [43 eventi; 0,06/PYE]	33 (6,7) [51 eventi; 0,07/PYE]
Possibile	46 (9,3) [67 eventi; 0,09/PYE]	39 (7,9) [60 eventi; 0,08/PYE]
Area di interesse per la sicurezza - n. di partecipanti (%) [dati eventi]		
Ipersensibilità		
Complessiva	33 (6,7) [48 eventi; 0,06/PYE]	39 (7,9) [61 eventi; 0,08/PYE]
Grave	0	1 (0,2) [1 eventi; <0,01/PYE]
Reazione sul sito di iniezione		
Complessiva	7 (1,4) [7 eventi; 0,01/PYE]	12 (2,4) [12 eventi; 0,02/PYE]
Grave	0	0
Errori medici, inclusi abuso ed uso improprio		
Complessiva	4 (0,8) [4 eventi; <0,01/PYE]	1 (0,2) [2 eventi; <0,01/PYE]
Grave	0	0
Eventi riconosciuti - n. di partecipanti (%)		
Sindrome coronarica acuta		
Infezione acuta del miocardio: STEMI	4	3
Infezione acuta del miocardio: NSTEMI	4	4
Ricovero per angina pectoris instabile	3	0
Eventi cerebrovascolari		
Ictus ischemico	1	4
Ictus emorragico	1	0
Insufficienza cardiaca: ricovero per insufficienza cardiaca	2	2
Evento mortale		
Morte per cause cardiovascolari	1	3
Morte per cause non cardiovascolari	4	1



gravi. Tra gli eventi più comuni si sono annoverati COVID-19, influenza e retinopatia diabetica. La retinopatia diabetica o la maculopatia sono state osservate in una percentuale maggiore nel gruppo icodec, mentre le reazioni al sito di iniezione sono state leggermente più frequenti rispetto al gruppo degludec, per quanto non significative. Gli eventi di ipersensibilità o di errori di medicazione sono stati poco frequenti in entrambi i gruppi. Gli eventi clinici gravi, inclusi i decessi, non sono stati associati ai trattamenti in studio. In sintesi, i dati del trial ONWARD 3 indicano che icodec è un trattamento comparabile a degludec per sicurezza e tollerabilità, con eventi avversi gestibili, segnalando la sua potenziale utilità come alternativa nel trattamento del diabete.

Da sottolineare che gli studi randomizzati-controllati (RCT) sono tendenzialmente caratterizzati da criteri di inclusione ristretti e monitoraggi frequenti che ne limitano la generalizzabilità. Al contrario, gli studi *real-world* offrono una migliore generalizzabilità dei risultati; tuttavia, la mancanza di randomizzazione e standardizzazione dei dati limitano la solidità delle valutazioni negli studi osservazionali. Dunque, per tali considerazioni, i disegni degli studi che combinano elementi sia degli RCT che degli studi *real-world* possono migliorare la generalizzabilità, fornendo al contempo una solida valutazione dell'efficacia e della sicurezza. Da tali considerazioni, Bajaj H.M. et al. nel 2023 [35] hanno condotto lo studio ONWARD 5, il quale aveva l'obiettivo di indagare il profilo di sicurezza ed efficacia dell'insulina settimanale icodec (con l'utilizzo di un'applicazione di guida al dosaggio) rispetto agli analoghi dell'insulina basale somministrati una volta al giorno nei pazienti adulti affetti da T2DM insulino-naïve. Lo studio ha previsto un periodo di *screening* di 2 settimane, un periodo di trattamento di 52 settimane e un periodo di *follow-up* di 5 settimane, ed il coinvolgimento di 1250 pazienti affetti da T2DM (542 randomizzati nel gruppo trattato con icodec ed app e 543 trattati con trattamenti insulinici giornalieri analoghi, ovvero 378 con degludec, 69 con glargine-U100, e 69 con glargine U-300). I risultati dello studio, in riferimento agli *outcome* secondari indagati relativi al profilo di sicurezza dei diversi trattamenti oggetto di analisi, ovvero i tassi e l'incidenza degli episodi ipoglicemici e degli eventi avversi, sono riportati nel dettaglio in Tabella 9. Dall'analisi di tali risultati è emerso come i tassi di ipoglicemia

combinata clinicamente significativa o grave sono stati bassi (0,19 e 0,14 eventi per paziente-anno, rispettivamente nel gruppo trattato con icodec ed i trattamenti insulinici giornalieri analoghi). Inoltre, all'interno dello studio non sono stati segnalati episodi ipoglicemici gravi nel gruppo trattamento con icodec ed app; al contrario, nel gruppo di pazienti sottoposti ai trattamenti insulinici giornalieri analoghi sono stati segnalati 5 eventi in 4 partecipanti. In riferimento agli eventi avversi, lo studio ha riscontrato complessivamente l'insorgenza di eventi avversi nel 51,5% e nel 50,2% dei pazienti trattati rispettivamente con icodec e con i trattamenti insulinici giornalieri analoghi. L'evento avverso più frequentemente riportato ($\geq 5\%$ dei partecipanti) è stato il COVID-19, riscontrato nel 7,9% e nel 10,2% dei pazienti trattati rispettivamente con icodec ed app ed i trattamenti insulinici giornalieri analoghi. Le reazioni al sito di iniezione sono state riportate nello 0,9% dei pazienti trattati con icodec ed app e nell'1,3% del gruppo trattato con gli analoghi trattamenti insulinici giornalieri; tutte le reazioni al sito di iniezione riscontrate sono state di grado lieve, ad eccezione di una reazione nel gruppo trattato con gli analoghi insulinici giornalieri valutato come di grado moderato.

Gli eventi di ipersensibilità sono stati riportati nel 2,6% dei pazienti di entrambi i gruppi di trattamento. Gli eventi avversi gravi sono stati riscontrati nel 8,3% dei pazienti trattati con icodec con app (69 eventi in 45 pazienti) e nel 10,6% dei pazienti nel gruppo trattato con i trattamenti insulinici giornalieri analoghi (85 eventi in 57 pazienti).

Due eventi avversi gravi in ciascun gruppo di trattamento sono stati valutati come probabilmente correlati ai trattamenti somministrati. Infine, durante lo studio sono stati registrati 10 decessi (3 nel gruppo icodec con app e 7 nel gruppo dei pazienti trattati con gli analoghi), ma nessuno è stato considerato probabilmente correlato al trattamento dello studio.

In aggiunta a tali analisi, condotte su pazienti non in precedenza trattati con l'insulina, sono stati condotti due studi di fase 3, lo studio ONWARD 2 [36] e lo studio ONWARD 4 [37], in pazienti affetti da T2DM in corso di trattamento con insulina basale.

Più nel dettaglio, lo studio ONWARD 2, condotto da Philis-Tsimikas A. et al. nel 2023 [36], ha visto il coinvolgimento, nel periodo di

TABELLA 9

RIELABORAZIONE TABELLA "TASSI E INCIDENZA DI EPISODI IPOGLICEMICI (COMPLESSIVI E NOTTURNI) ED EVENTI AVVERSI DURANTE IL PERIODO DI TRATTAMENTO. (SET DI ANALISI DI SICUREZZA)" DELLO STUDIO CONDOTTO DA BAJAJ H.S. ET AL. [35]

	Icodec con app (n = 542)		Trattamenti insulinici giornalieri analoghi (n = 538)	
	Partecipanti N (%)	Episodi N (per paziente- anno)	Partecipanti N (%)	Episodi N (per paziente- anno)
Episodi ipoglicemici				
Complessivi				
Valore di allarme per ipoglicemia	200 (36,9)	1,028 (1,84)	153 (28,4)	851 (1,52)
Ipoipoglicemia clinicamente significativa	64 (11,8)	104 (0,19)	42 (7,8)	76 (0,14)
Ipoipoglicemia grave	0	-	4 (0,7)	5 (0,009)
Ipoipoglicemia combinata clinicamente significativa o grave	64 (11,8)	104 (0,19)	45 (8,4)	81 (0,14)
Notturni				
Valore di allarme per ipoglicemia	48 (8,9)	107 (0,19)	46 (8,6)	213 (0,38)
Ipoipoglicemia clinicamente significativa	11 (2,0)	13 (0,02)	11 (2,0)	18 (0,03)
Ipoipoglicemia grave	0	-	1 (0,2)	1 (0,002)
Ipoipoglicemia combinata clinicamente significativa o grave	11 (2,0)	13 (0,02)	12 (2,2)	19 (0,03)
Eventi avversi				
Qualunque evento avverso	279 (51,5)	819 (1,46)	270 (50,2)	795 (1,42)
Evento avverso importante	45 (8,3)	69 (0,12)	57 (10,6)	85 (0,15)
Evento avverso grave	28 (5,2)	34 (0,06)	38 (7,1)	63 (0,11)
Evento avverso probabilmente correlato all'insulina basale	15 (2,8)	19 (0,03)	9 (1,7)	33 (0,06)
Evento avverso possibilmente correlato all'insulina basale	14 (2,6)	19 (0,03)	15 (2,8)	21 (0,04)
Evento avverso importante probabilmente correlato all'insulina basale	1 (0,2)	1 (0,002)	1 (0,2)	1 (0,002)
Evento avverso importante possibilmente correlato all'insulina basale	1 (0,2)	1 (0,002)	1 (0,2)	1 (0,002)
Morte	3 (0,6)	3 (0,005)	7 (1,3)	8 (0,014)
Eventi avversi identificati tramite ricerca predefinita su MedDRA				
Evento di ipersensibilità	14 (2,6)	17 (0,03)	14 (2,6)	16 (0,03)
Reazione al sito di iniezione	5 (0,9)	6 (0,01)	7 (1,3)	28 (0,05)
Errori di medicazione, compreso l'uso improprio	1 (0,2)	1 (0,002)	3 (0,6)	3 (0,005)

follow-up pari a 26 settimane, di 526 pazienti (263 pazienti nel gruppo di trattamento con icodec e 263 pazienti nel gruppo trattato con degludec) affetti da T2DM ed in corso di trattamento con l'insulina basale. Da tale studio è emerso, in riferimento al profilo di sicurezza dell'insulina settimanale icodec rispetto all'insulina giornaliera degludec, come non vi sia alcuna differenza statisticamente significativa nei tassi stimati del composito di ipoglicemia di livello 2 o 3 rispetto il comparatore (0,73 eventi vs. 0,27 eventi per pazienteanno,

rispettivamente). Si riportano maggiori dettagli del profilo di sicurezza dell'insulina settimana icodec rispetto il comparatore degludec nella Tabella 10 di seguito riportata.

Similmente, i risultati dello studio di fase 3 ONWARD 4, condotto da Mathieu C. et al. nel 2023 [37], il quale ha visto il coinvolgimento nel periodo di *follow-up* pari a 26 settimane di 582 pazienti affetti da T2DM in trattamento in regime di bolo-basale, hanno mostrato come non vi sia alcuna differenza statisticamente significativa nei tassi stimati del composito di ipoglicemia di

TABELLA 10

RIELABORAZIONE TABELLA TASSI E NUMERI DI EPISODI IPOGLICEMICI (COMPLESSIVI E NOTTURNI) ED EVENTI AVVERSI DURANTE IL PERIODO DI TRATTAMENTO DELLO STUDIO CONDOTTO DA PHILIS-TSIMIKAS A. ET AL. [36]

	Insulina icodec (n = 262)		Insulina degludec (n = 263)	
	Partecipanti (%)	Episodi (tasso per paziente all'anno)	Partecipanti (%)	Episodi (tasso per paziente all'anno)
Episodi ipoglicemici (tutti)				
Valore di allarme per l'ipoglicemia (livello 1)	145 (55%)	1.209 (7,79)	118 (45%)	589 (3,86)
Ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2)	37 (14%)	113 (0,73)	19 (7%)	41 (0,27)
Ipoglicemia grave (livello 3)	0	-	1 (<1%)	1 (0,01)
Ipoglicemia clinicamente significativa combinata (livello 2) o Ipoglicemia grave (livello 3)	37 (14%)	113 (0,73)	19 (7%)	42 (0,27)
Episodi ipoglicemici (notturni)				
Valore di allarme per l'ipoglicemia (livello 1)	60 (23%)	144 (0,93)	35 (13%)	102 (0,67)
Ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2)	16 (6%)	32 (0,21)	9 (3%)	13 (0,09)
Ipoglicemia grave (livello 3)	0	-	0	-
Ipoglicemia clinicamente significativa combinata (livello 2) o Ipoglicemia grave (livello 3)	16 (6%)	32 (0,21)	9 (3%)	13 (0,09)
Eventi avversi				
Totale eventi avversi	161 (61%)	466 (3,00)	134 (51%)	328 (2,15)
Evento avverso grave	22 (8%)	30 (0,19)	16 (6%)	20 (0,13)
Evento avverso severo	11 (4%)	17 (0,11)	11 (4%)	13 (0,09)
Evento avverso probabilmente correlato con l'insulina basale	9 (3%)	9 (0,06)	6 (2%)	13 (0,09)
Evento avverso possibilmente correlato con l'insulina basale	16 (6%)	26 (0,17)	7 (3%)	7 (0,05)
Evento avverso grave probabilmente correlato con l'insulina basale	0	-	0	-
Evento avverso grave possibilmente correlato con l'insulina basale	0	-	1 (<1%)	1 (0,01)
Morti (tutte valutate probabilmente non correlate con l'insulina basale)	2	-	2	-

livello 2 o 3 rispetto glargine U-100 (5,64 eventi per pazienti l'anno vs 5,62 eventi per paziente l'anno, rispettivamente). Si riportano maggiori dettagli del profilo di sicurezza dell'insulina settimana icodec rispetto il comparatore nella Tabella 11 di seguito riportata.

Infine, il profilo di sicurezza di icodec è stato indagato nei pazienti affetti da T1DM all'interno dello studio ONWARD 6 [38]. I risultati dello studio hanno mostrato, per il gruppo trattato con icodec, tassi superiori statisticamente significativi di ipoglicemia di livello 2 o 3 rispetto all'insulina degludec

(rispettivamente 19,93 eventi vs. 10,37 eventi per paziente all'anno). I risultati relativi al profilo di sicurezza dell'insulina settimanale icodec, sebbene non forniscano un quadro definitivo rispetto all'insulina giornaliera degludec nella popolazione con T1DM, non evidenziano significative discrepanze che indichino una chiara inferiorità o superiorità. Questo si pone in contrasto con i dati relativi ai pazienti con T2DM, dove si osservano risultati diversi. In tale contesto, è importante sottolineare che l'efficacia di icodec resta un fattore chiave, e ulteriori ricerche potrebbero

TABELLA 11

RIELABORAZIONE TABELLA TASSI E NUMERI DI EPISODI IPOGLICEMICI (COMPLESSIVI E NOTTURNI) ED EVENTI AVVERSI DURANTE IL PERIODO DI TRATTAMENTO DELLO STUDIO CONDOTTO DA MATHIEU C. ET AL. [37]

	Insulina icoddec (n = 291)		Insulina glargine U-100 (n=291)	
	Partecipanti (%)	Episodi (tasso per paziente all'anno)	Partecipanti (%)	Episodi (tasso per paziente all'anno)
Episodi ipoglicemici (tutti)				
Valore di allarme per l'ipoglicemia (livello 1)	244 (84%)	5.264 (31,45)	251 (86%)	4.145 (24,85)
Ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2)	148 (51%)	937 (5,60)	160 (55%)	935 (5,61)
Ipoglicemia grave (livello 3)	4 (1%)	7 (0,04)	2 (1%)	3 (0,02)
Ipoglicemia clinicamente significativa combinata (livello 2) o Ipoglicemia grave (livello 3)	150 (51%)	944 (5,64)	162 (56%)	938 (5,62)
Episodi ipoglicemici (notturni)				
Valore di allarme per l'ipoglicemia (livello 1)	108 (37%)	380 (2,27)	132 (45%)	440 (2,64)
Ipoglicemia clinicamente significativa (livello 2)	54 (19%)	131 (0,78)	71 (24%)	171 (1,02)
Ipoglicemia grave (livello 3)	0	-	1 (<1%)	2 (0,01)
Ipoglicemia clinicamente significativa combinata (livello 2) o Ipoglicemia grave (livello 3)	54 (19%)	131 (0,78)	72 (25%)	173 (1,04)
Eventi avversi				
Totale eventi avversi	171 (59%)	455 (2,72)	167 (57%)	550 (3,30)
Evento avverso grave	22 (8%)	35 (0,21)	25 (9%)	33 (0,20)
Evento avverso severo	13 (4%)	20 (0,12)	12 (4%)	14 (0,08)
Evento avverso probabilmente correlato con l'insulina basale	9 (3%)	13 (0,08)	7 (2%)	8 (0,05)
Evento avverso possibilmente correlato con l'insulina basale	23 (8%)	34 (0,20)	17 (6%)	43 (0,26)
Evento avverso grave probabilmente correlato con l'insulina basale	0	-	0	-
Morti (tutte valutate probabilmente non correlate con l'insulina basale)	2 (1%)	2 (0,01)	2 (1%)	3 (0,02)

chiarire meglio la posizione del suo profilo di sicurezza in relazione a degludec nei pazienti con T1DM [29]. Tuttavia, è cruciale riconoscere che le limitazioni intrinseche al disegno dello studio, come la selezione della dose e altri protocolli sperimentali, possono enfatizzare questi tassi di ipoglicemia rispetto a ciò che si verificherebbe nella pratica clinica usuale.

C0002 - I danni sono correlati al dosaggio o alla frequenza di applicazione della tecnologia?

Negli studi di fase 3 ONWARD [33-37] un'esterna commissione giudicante l'insorgenza

degli eventi avversi gravi, ovvero gli eventi avversi di maggiore interesse come sindrome coronarica acuta, eventi cerebrovascolari, infarti e morte, ha ritenuto gli eventi avversi improbabilmente correlati al trattamento dello studio. In riferimento agli eventi avversi di grado lieve e moderato, all'interno degli studi identificati in letteratura, non è presente alcuna analisi che vada ad analizzare se la causa di insorgenza di tali eventi avversi sia correlata al dosaggio o alla frequenza di applicazione del trattamento. Lo studio condotto da Pieber T.R. et al nel 2023 [39] ha evidenziato come, la somministrazione di doppie o triple dosi dell'insulina settimanale

icodec rispetto l'insulina giornaliera glargine U-100 in pazienti affetti da T2DM in trattamento con l'insulina basale, non comporti un aumento del rischio di ipoglicemia. Inoltre, sia i tempi di sviluppo dell'ipoglicemia che di recupero dall'ipoglicemia sono risultati essere simili nei due gruppi di trattamento.

Tali evidenze forniscono dunque ulteriori informazioni sul profilo di sicurezza di icodec, ed in particolare suggeriscono come il rischio dell'insorgenza di possibili eventi ipoglicemici non sono correlati alla frequenza di applicazione della tecnologia.

C0005 - Quali sono i gruppi di pazienti suscettibili che hanno maggiori probabilità di essere danneggiati dall'uso della tecnologia?

Dall'esame delle evidenze disponibili e dal confronto tra i dati di sicurezza di icodec in studi di fase 3, si è notato che i pazienti con T1DM potrebbero incontrare differenze rispetto ai pazienti con T2DM quando trattati con icodec.

I risultati dello studio ONWARD 6 [29] riportano un aumento nel tasso di ipoglicemia di livello 2 o 3 per i pazienti con T1DM rispetto a quelli trattati con l'insulina giornaliera degludec. Tuttavia, è cruciale riconoscere che le limitazioni intrinseche al disegno dello studio, come la selezione della dose e altri protocolli sperimentali, possono enfatizzare questi tassi di ipoglicemia rispetto a ciò che si verificherebbe nella pratica clinica usuale.

Inoltre, va evidenziato che l'insulina settimanale icodec ha dimostrato non-inferiorità nell'endpoint primario di efficacia, ossia la riduzione dell'HbA1c, rispetto all'insulina giornaliera degludec alla settimana 26. Questa efficacia, combinata con il vantaggio di una minor frequenza di somministrazione, potrebbe portare a miglioramenti significativi nell'aderenza terapeutica e nel controllo del diabete. Data l'importanza di tali benefici, icodec rimane una proposta terapeutica promettente con ulteriori studi sul suo ruolo anche nel trattamento del T1DM. In aggiunta a tali considerazioni, lo studio condotto da Plum-Mörschel et al. nel 2022 [15], il quale aveva l'obiettivo di indagare se la scelta della regione di iniezione influenzasse o meno le proprietà farmacologiche di icodec, ha confrontato, in soggetti affetti da T2DM, l'esposizione e l'effetto di riduzione parziale del glucosio a

seguito della somministrazione di un'iniezione sottocutanea di icodec in tre diverse regioni: la coscia, l'addome o la parte superiore del braccio. Lo studio ha visto il coinvolgimento di 25 pazienti, di cui 23 hanno completato il periodo di *follow-up* di 15 settimane.

I risultati dello studio hanno evidenziato come icodec sia stato ben tollerato dai pazienti. Di fatto, durante i periodi di trattamento, sono stati segnalati 28 eventi avversi da 12 pazienti. La cefalea ed il mal di schiena sono stati gli eventi avversi più frequentemente segnalati, mentre non sono state segnalate reazioni al sito di iniezione. Infine, durante i periodi di trattamento sono stati segnalati in totale 27 episodi ipoglicemici di livello 1, 3 episodi ipoglicemici di livello 2, e nessun episodio ipoglicemico di livello 3. Pertanto, la somministrazione di icodec per via sottocutanea nelle tre diverse regioni indagate è risultata essere sicura e ben tollerata. Tali risultati, congiuntamente alle valutazioni del profilo di efficacia, hanno dimostrato come le persone affette da T2DM possono scegliere tra diverse regioni di iniezione per la somministrazione sottocutanea di icodec una volta alla settimana, ottenendo i medesimi risultati in termini di efficacia e sicurezza.

C0007 - La tecnologia e il/i comparatore/i sono associati a danni dipendenti dall'utente?

Essendo la tecnologia oggetto di studio, nonché i comparatori, trattamenti somministrati per via sottocutanea, all'interno degli studi di fase 2 e 3 sviluppati per valutare il profilo di sicurezza ed efficacia della tecnologia, è stato indagato il tasso di infezione legato al sito in cui si effettuava la somministrazione del farmaco, nonché le medicazioni, e l'ipersensibilità. Tuttavia, dalla comparazione dei risultati dei diversi studi condotti, è emerso come attualmente non vi sia una differenza significativa in riferimento ai danni derivanti dall'utilizzo diretto della tecnologia del paziente. Al fine di esplicitare al meglio tale aspetto, di seguito si riportano i risultati di due studi di fase 3 attualmente presenti in letteratura: ONWARD 1 e ONWARD 3.

In particolare, nello studio condotto da Lingvay et al. nel 2022 [34], l'8,5% (62 eventi) ed il 4,4% (22 eventi) dei pazienti che sono stati trattati rispettivamente con icodec e degludec hanno manifestato reazioni al sito di

iniezione del farmaco. Due eventi nel gruppo icodec sono stati di grado moderato, mentre i restanti eventi sono stati classificati di grado lieve. L'incidenza di eventi di ipersensibilità o di errori di medicazione (compreso l'uso improprio e l'abuso) è stata inferiore al 5% in ciascun gruppo di trattamento. Un errore di medicazione, nel gruppo degludec è stato considerato grave.

Lo studio condotto da Rosenstock et al. nel 2023 [33], ha invece registrato come l'1,4% (7 eventi) ed il 2,4% (12 eventi) dei pazienti trattati rispettivamente con icodec e glargine U-100 hanno manifestato reazioni al sito di iniezione del farmaco. Nessuna reazione del sito in somministrazione è stata valutata con un grado alto di severità.

In riferimento agli eventi di ipersensibilità, lo studio ha registrato nel gruppo trattato con icodec un'insorgenza dell'evento nel 6,7% (48 eventi) dei pazienti, e nel 7,9% (61 eventi) dei pazienti trattati con glargine U-100; un evento di ipersensibilità nel gruppo trattato con glargine U-100 è stato ritenuto di alta severità. Infine, lo studio ha indagato il tasso di errore legato alle medicazioni (compreso l'uso improprio e l'abuso).

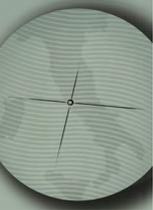
Sicurezza ambientale

C0040 - Quali rischi per il pubblico e l'ambiente possono verificarsi con l'uso della tecnologia?

I dispositivi associati al trattamento del diabete mellito, come le penne per l'insulina, i sensori per il monitoraggio continuo del glucosio interstiziale, le strisce per la misurazione della glicemia capillare e le cannule dei dispositivi per l'infusione sottocutanea di

insulina, offrono vantaggi in termini di efficacia per il trattamento della patologia incontestabili, ricoprendo dunque un ruolo fondamentale per un'adeguata assistenza dei pazienti affetti da questa condizione. Tuttavia, considerando i cambiamenti climatici attuali e la necessità di preservare le risorse naturali per le generazioni future, non può essere ignorato l'impatto ambientale negativo derivante dall'uso di queste tecnologie monouso [40]. Di fatto, la terapia insulinica richiede la frequente misurazione della glicemia e l'utilizzo di dispositivi monouso per iniezione/infusione, i quali generano una considerevole quantità di rifiuti [41]. Per tale ragione la *Diabetes Technology Society* (DTS) ha dichiarato che la sua principale priorità è sostenere lo sviluppo e la diffusione di tecnologie ecologiche per il trattamento del diabete, con lo scopo di diminuire la produzione di rifiuti medici connessi alla gestione della malattia diabetica [42]. Partendo da tali considerazioni, è di fondamentale importanza effettuare delle valutazioni in riferimento all'impatto che l'utilizzo di icodec comporterebbe per l'ambiente (Ved. capitolo su impatto ambientale). Di fatto, seppur non sono presenti attualmente evidenze scientifiche a supporto del ridotto impatto ambientale che l'utilizzo di icodec potrebbe comportare, è indubbio che, rispetto agli attuali trattamenti insulinici giornalieri, l'utilizzo di trattamenti a regime settimanale comporti una più bassa produzione di rifiuti. Pertanto, si può concludere che verosimilmente l'utilizzo di icodec, presumendo una riduzione nella quantità di rifiuti prodotti dall'utilizzo dei dispositivi monouso per la somministrazione di insulina, comporterebbe un impatto positivo per l'ambiente.





DOMINIO EFF
EFFICACIA CLINICA
TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

TABELLA 12

TOPIC & ISSUES SICUREZZA (SAF)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Mortalità	Qual è l'effetto benefico atteso della tecnologia sulla mortalità?	D0001
Morbilità	In che modo la tecnologia influisce sui sintomi e sui risultati (gravità, frequenza) della malattia o della condizione di salute?	D0005
Qualità di vita correlata alla salute	Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita generica correlata alla salute?	D0012
	Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita specifica della malattia?	D0013
Soddisfazione del paziente	I pazienti erano soddisfatti della tecnologia?	D0017
Bilancio benefici-danni	Quali sono i benefici e i danni complessivi della tecnologia sugli esiti di salute?	D0029

Mortalità

D0001 - Qual è l'effetto benefico atteso della tecnologia sulla mortalità?

Dalla revisione della letteratura è emerso come all'interno dei principali trial di fase 3 [33-38], condotti al fine di indagare il profilo di sicurezza ed efficacia di icodec rispetto ai trattamenti attualmente disponibili nella pratica clinica (glargine U-100 e degludec), l'utilizzo della tecnologia oggetto di studio non ha un beneficio atteso sulla mortalità, coerentemente con gli *outcome* considerati.

Morbilità

D0005 - In che modo la tecnologia influisce sui sintomi e sui risultati (gravità, frequenza) della malattia o della condizione di salute?

La revisione sistematica della letteratura condotta da Singh A.K. et al nel 2022 [29] ha evidenziato come nel complesso, ovvero dalla comparazione dei risultati degli *outcome* di efficacia indagati nei cinque studi di fase 3 [33-38], è chiaro come icodec sia un trattamento insulinico promettente per i pazienti affetti da T2DM. Le ragioni che hanno portato gli autori a tale affermazione sono riportate di seguito:

- la somministrazione di icodec ha dimostrato un'efficacia glicemica superiore rispetto a glargine U-100, sia per quanto riguarda l'abbassamento dell'HbA1c che la % di "Time in range" (TIR) [33], e rispetto a degludec [34] [36], senza comportare contestualmente ad un aumento eccessivo del livello 2 e/o 3 di ipoglicemia.
- Il numero sostanzialmente inferiore di punture (52 iniezioni invece di 365 all'anno) che richiede il trattamento con icodec rispetto a glargine U-100 o degludec aumenterà probabilmente sia l'aderenza che la *compliance* al trattamento, aspetti fondamentali per un'adeguata gestione sintomatologica della patologia.

Gli studi ONWARDS [33-38] si basano sulla verifica della prima ipotesi statistica definita, ovvero la non inferiorità dell'insulina settimanale icodec rispetto ai principali comparatori (ovvero i trattamenti insulinici giornalieri come degludec e glargine U100) in

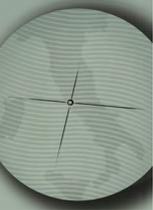
relazione alla riduzione dell'HbA1c nel periodo di *follow-up*. Qualora venga confermata tale ipotesi, l'analisi volterà al verificare la seconda ipotesi definita, ovvero la superiorità dello stesso rispetto ai comparatori.

Nello studio randomizzato, in aperto, *treat-to-target*, della durata di 52 settimane (con un'ulteriore estensione di 26 settimane) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'insulina settimanale icodec rispetto all'insulina giornaliera glargine U-100 in 984 pazienti insulino-naïve con T2DM (ONWARD 1), l'insulina settimanale icodec ha raggiunto l'endpoint primario (riduzione dell'HbA1c) dimostrando la non inferiorità. Ha inoltre mostrato una superiorità nella riduzione dell'HbA1c alla settimana 52 (1,55% vs. 1,35% rispettivamente) rispetto all'insulina glargine U-100.

Inoltre, con l'insulina icodec è stato ottenuto un TIR superiore rispetto al comparatore, senza alcuna differenza statisticamente significativa nel profilo di sicurezza [33].

Similmente, nello studio randomizzato, in doppio cieco, *treat-to-target*, della durata di 26 settimane (ONWARD 3), il quale aveva come obiettivo la valutazione del profilo di efficacia dell'insulina settimanale icodec rispetto all'insulina giornaliera degludec in 588 pazienti affetti da T2DM insulino-naïve, i risultati hanno dimostrato come l'insulina icodec non solo ha raggiunto l'endpoint primario (riduzione dell'HbA1c) dimostrando la non inferiorità, ma ha anche dimostrato la superiorità rispetto al comparatore nella riduzione dell'HbA1c alla settimana 26 (1,57% vs. 1,36% rispettivamente). Tali risultati sono stati raggiunti senza l'insorgenza di differenze statisticamente significative nel profilo di sicurezza tra i trattamenti oggetto di indagine [34].

Inoltre, al fine di riportare una quanto più robusta e generalizzabile valutazione del profilo di efficacia dell'insulina settimanale icodec rispetto agli analoghi trattamenti insulinici giornalieri, è stato condotto lo studio di fase 3, randomizzato, aperto, multicentrico, della durata di 52 settimane (ONWARD 5) [35]. Lo studio aveva l'obiettivo di valutare il profilo di sicurezza ed efficacia dell'insulina settimanale icodec (con l'utilizzo aggiuntivo di un'applicazione di guida al dosaggio) rispetto agli analoghi dell'insulina basale somministrati una volta al giorno in 1.085 pazienti adulti affetti da T2DM insulino-naïve.



I risultati riportati hanno verificato non solo la non inferiorità dell'insulina settimanale icodec rispetto ai comparatori nella riduzione dell'HbA1c (*endpoint* primario dello studio), ma anche la sua superiorità rispetto il medesimo *endpoint* (1,68% vs 1,31%).

In aggiunta a tali risultati, anche nello studio ONWARD 2 (studio randomizzato, in aperto, con *endpoint* in doppio cieco), il quale aveva come obiettivo indagare in termini di efficacia e sicurezza il passaggio per i pazienti affetti da T2DM dall'insulina basale all'insulina icodec o degludec, l'insulina settimanale icodec non solo ha raggiunto l'*endpoint* primario (riduzione dell'HbA1c) dimostrando la non inferiorità rispetto il comparatore, ma ha anche dimostrato la superiorità nella riduzione dell'HbA1c alla settimana 26 (0,93% vs. 0,71% rispettivamente). Tali risultati in termini di efficacia sono stati raggiunti sottolineando un profilo di sicurezza in linea con quello dei comparatori oggetto di indagine [36].

Nello studio ONWARD 4 (studio randomizzato, in aperto, *treat-to-target*, della durata di 26 settimane), il quale aveva come obiettivo la valutazione del profilo di efficacia e sicurezza dell'insulina settimanale icodec rispetto all'insulina giornaliera glargine U-100 in 582 pazienti affetti da T2DM e precedentemente trattati in regime bolobasale, l'insulina settimanale icodec ha raggiunto la non-inferiorità sull'*endpoint* primario (riduzione dell'HbA1c) alla settimana 26 rispetto al comparatore (1,16% vs. 1,18% rispettivamente) [37].

Nello studio ONWARD 6, di natura randomizzata e aperta della durata di 26 settimane, l'insulina settimanale icodec ha dimostrato di essere non inferiore all'insulina giornaliera degludec riguardo l'*endpoint* primario (riduzione dell'HbA1c) nei pazienti con T1DM. Questo risultato rileva l'efficacia di icodec nel raggiungere gli obiettivi glicemici. Nonostante l'osservazione di un incremento nel tasso composto di ipoglicemia di livello 2 o 3, è importante considerare che tali risultati devono essere interpretati nel contesto di un protocollo di studio controllato e potrebbero non riflettere pienamente l'esperienza nel contesto della pratica clinica quotidiana. Inoltre, i dati raccolti offrono preziose informazioni per ottimizzare ulteriormente l'uso di icodec e la sua gestione nella popolazione di pazienti con T1DM [38].

Qualità di vita correlata alla salute

D0012 - Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita generica correlata alla salute?

Gli studi individuati all'interno della revisione della letteratura, che avevano come obiettivo la valutazione dell'efficacia di icodec rispetto i principali comparatori attualmente disponibili nella pratica clinica per il trattamento del T2DM e T1DM, non hanno incluso nell'analisi *endpoint* relativi alla qualità di vita generica correlata alla salute.

Tuttavia, dalla revisione di letteratura condotta da Singh A.K. et al. nel 2022 [29], è emerso come, l'utilizzo di icodec, presentando una non inferiorità dal profilo di sicurezza rispetto agli attuali trattamenti utilizzati nella pratica clinica (glargine U-100 e degludec), e comportando complessivamente un minor numero di punture (52 iniezioni invece di 365 all'anno), comporterebbe un auspicabile aumento dell'aderenza e della *compliance* al trattamento. In aggiunta a tali risultati, più nel dettaglio, lo studio ONWARD 5 ha indagato, attraverso la somministrazione del "Treatment Related Impact Measure for Diabetes" (TRIM-D), il livello di *compliance* alla settimana 52 di icodec e degli analoghi dell'insulina basale giornaliera. Dai risultati è emerso come i punteggi di *compliance* TRIM-D sono stati elevati in entrambi i gruppi di trattamento, seppur più elevati nel gruppo icodec con app (90,42) rispetto al gruppo trattato con i trattamenti insulinici giornalieri analoghi (87,37). Tali risultati indicando complessivamente un alto livello di *compliance* nei diversi gruppi di trattamento, nonostante lo studio sia caratterizzato da un basso numero di visite programmate e dalla mancanza di una guida al dosaggio obbligatoria per i partecipanti in trattamento con gli analoghi trattamenti insulinici giornalieri. Il maggior livello di *compliance*, riscontrato all'interno dello studio, è indice di un miglioramento in termini di aderenza al trattamento, con una conseguente ottimizzazione del controllo glicemico nella pratica clinica [35].

Dalla complessiva analisi dei risultati emersi dalla revisione della letteratura condotta da Singh A.K. et al. [29] (in termini di sicurezza e numero di somministrazioni), e dallo studio ONWARD 5 [35] (in termini di *compliance* ed aderenza al trattamento, nonché di efficacia del trattamento), in assenza di specifiche evidenze

in riferimento alla QoL, è ragionevole sostenere che l'utilizzo di icodec vada ad impattare positivamente nella QoL dei pazienti affetti da T2DM.

D0013 - Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita specifica della malattia?

Gli studi individuati in letteratura relativi all'efficacia e la sicurezza di icodec per il trattamento del T1DM e T2DM, non hanno incluso endpoint relativi alla qualità di vita specifica della malattia.

Tuttavia, dalla valutazione complessiva dei promettenti risultati in termini di efficacia ottenuti degli studi di fase 3, nonché la non inferiorità del profilo di sicurezza di icodec rispetto gli attuali trattamenti utilizzati nella pratica clinica, è ragionevole sostenere che l'utilizzo di icodec impatterà positivamente la QoL specifica della malattia dei pazienti affetti da T2DM.

Soddisfazione del paziente

D0017 - I pazienti erano soddisfatti della tecnologia?

Attualmente, in letteratura, la soddisfazione del paziente è stata indagata in tre studi ONWARDS, ovvero lo studio condotto da Russell-Jones D. et al nel 2023 (ONWARDS 6) [38], lo studio condotto da Bajaj H.S. et al. nel 2023 (ONWARD 5) [35] e lo studio condotto da Philis-Tsimikas A. et al. nel 2023 (ONWARDS 2) [36], attraverso la somministrazione del questionario "Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire" (DTSQ). Di fatto, il DTSQ è uno strumento riconosciuto per misurare la soddisfazione del trattamento di cura nelle persone affette da diabete.

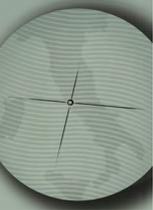
Il punteggio totale di soddisfazione del trattamento, ottenuto attraverso la somministrazione di 6 domande, valuta la convenienza, la flessibilità, la soddisfazione e la probabilità di raccomandare il trattamento indagato ad altri.

Più nel dettaglio, lo studio condotto da Philis-Tsimikas A. et al. nel 2023 (ONWARDS 2) [36], il quale aveva l'obiettivo di indagare il profilo di sicurezza ed efficacia di icodec rispetto degludec nei pazienti affetti da T2DM precedentemente trattati con insulina basale giornaliera, ha evidenziato come il livello di soddisfazione dei pazienti nell'utilizzo del

trattamento settimanale icodec fosse più alto e statisticamente significativo rispetto il livello di soddisfazione attribuito al trattamento con degludec. Tali risultati sono risultati essere in linea con quanto presente in letteratura, ed evidenziano come ad una migliore soddisfazione del trattamento è spesso associata a una maggiore aderenza al trattamento.

Lo studio condotto da Bajaj H.S. et al. nel 2023 (ONWARD 5) [35], il quale aveva l'obiettivo di valutare il profilo di sicurezza ed efficacia di icodec con app rispetto i trattamenti insulinici giornalieri analoghi nei pazienti affetti da T2DM insulino-naïve, ha evidenziato come la variazione del livello di soddisfazione dei pazienti nell'utilizzo del trattamento settimanale icodec con app fosse più alto rispetto il livello di soddisfazione attribuito ai comparatori indagati. La variazione ottenuta dallo studio ONWARD 5 è tuttavia risultata essere più bassa di quanto riportato nello studio ONWARD 2. Tale differenza è stata giustificata in ragione della popolazione indagata, definendo come i pazienti già in trattamento con l'insulina giornaliera, e che effettuano uno *switch* terapeutico, attribuiscono un livello più alto di soddisfazione al trattamento insulinico settimanale rispetto al trattamento insulinico giornaliero.

Infine, lo studio condotto da Russell-Jones D. et al nel 2023 (ONWARDS 6) [38], il quale aveva l'obiettivo di valutare il profilo di efficacia e sicurezza del trattamento settimanale icodec rispetto il trattamento con degludec nei pazienti affetti da T1DM, ha evidenziato un incremento del livello di soddisfazione, rispetto il valore basale, in entrambi i gruppi di trattamento. Tuttavia, la variazione media percentuale del livello di soddisfazione alla settimana 26 tra i due trattamenti ha evidenziato un livello statisticamente significativo più basso per icodec rispetto degludec; simili risultati sono stati osservati anche al termine del periodo di *follow-up* (52 settimane). Tuttavia, occorre sottolineare come tali risultati potrebbero essere condizionati dal diverso need terapeutico che i pazienti affetti da T1DM richiedono. A conferma di tale considerazione, indagando più nel dettaglio le singole domande del questionario DTSQ somministrato all'interno dello studio, è emerso come la variazione del punteggio della "flessibilità" dal valore basale alla settimana 26 è risultata inferiore per icodec rispetto a degludec. Dall'analisi di tali risultati è possibile dunque evidenziare come di fatto per i pazienti



affetti da T1DM sia maggiormente difficoltoso adattare la componente basale del loro regime insulinico al loro stile di vita quotidiano. Inoltre, è ipotizzabile che il beneficio derivante da un minor numero di iniezioni di insulina basale possa essere inferiore per i pazienti il cui regime terapeutico è caratterizzato da diverse iniezioni giornaliere di insulina rapida.

In aggiunta a tali considerazioni, lo studio ONWARD 5 ha altresì indagato, attraverso la somministrazione del TRIM-D, la *compliance* al trattamento per il periodo di *follow-up* dello studio (52 settimane). In particolare, lo studio ha evidenziato come al termine del periodo di *follow-up* lo *score* attribuito al livello della *compliance* al trattamento fosse più alto per l'insulina settimanale icodec con app (90,42) rispetto ai trattamenti insulinici giornalieri analoghi (87,37) [35].

Infine, i risultati emersi dalla revisione della letteratura in termini di soddisfazione del paziente sono stati integrati con l'evidenza emersa dalla survey somministrata ai pazienti affetti da T1DM e T2DM nel passaggio all'utilizzo della tecnologia oggetto di indagine. L'indagine è stata condotta tra i pazienti affetti da entrambe le tipologie di diabete mediante il coinvolgimento di alcune associazioni pazienti operanti nel setting assistenziale italiano e mira a gettare luce sui costi indiretti associati alla gestione quotidiana del diabete. Al di là dei diretti oneri finanziari legati alle terapie e agli strumenti di monitoraggio, la *survey* ha esplorato come il diabete impatti sulla vita quotidiana dei pazienti, includendo aspetti come la perdita di produttività lavorativa, le spese aggiuntive non mediche e il benessere psicologico. Inoltre, l'indagine si è focalizzata sulla percezione dei pazienti riguardo alla transizione verso un regime insulinico settimanale, valutando la loro apertura verso nuove modalità di trattamento che potrebbero offrire una migliore QoL. Tale approccio fornisce una visione più ampia degli oneri che i pazienti con diabete

devono affrontare, evidenziando l'importanza di strategie di gestione della malattia più integrate e sostenibili.

Più nel dettaglio, la Tabella 13 mostra la sicurezza percepita nella gestione del diabete, valutata su una scala da 1 (poco sicuro) a 5 (molto sicuro). I risultati sono suddivisi in base al tipo di diabete e tra pazienti e *caregiver*. La sicurezza percepita complessiva è di 3,79, indicando un livello di sicurezza moderatamente alto nella gestione del diabete. Questo suggerisce che, in generale, i rispondenti si sentono relativamente sicuri nella gestione della loro condizione o di quella della persona assistita. I rispondenti con T1DM hanno riportato una maggiore sicurezza nella gestione della patologia (media di 4,14), sia per i pazienti (4,25) che per i *caregiver* (4,00). Questo potrebbe riflettere una maggiore familiarità con la gestione quotidiana dell'insulina o una maggiore attenzione e formazione data dalla diagnosi precoce. Per il T2DM, la percezione di sicurezza è leggermente inferiore (media di 3,43), con i pazienti che riportano una media di 3,20. Questo potrebbe essere dovuto a vari fattori, come una diagnosi più tardiva, la gestione di altre comorbidità o una minore familiarità con la gestione del diabete. I *caregiver*, in generale, hanno riportato una sicurezza percepita più alta (4,00) rispetto ai pazienti (3,67). Questo potrebbe essere dovuto a una visione esterna e di supporto del *caregiver*, che potrebbe sentirsi più sicuro nella gestione della patologia rispetto ai pazienti, che vivono direttamente la condizione e le sue sfide quotidiane. La sicurezza moderata percepita, specialmente tra i pazienti T2DM, sottolinea la necessità di ulteriore supporto educativo e psicologico per i pazienti e i loro *caregiver*. La differenza nella sicurezza percepita tra i tipi di diabete evidenzia l'importanza di approcci personalizzati nella gestione del diabete, tenendo conto delle diverse sfide e necessità dei pazienti.

La Figura 9 mostra i risultati della *survey* effettuata su pazienti diabetici e *caregiver*,

TABELLA 13

SICUREZZA PERCEPITA NELLA GESTIONE DELLA PATOLOGIA PER TIPO DI DIABETE E CATEGORIA DI RISPONDENTE			
	Overall	Tipo 1	Tipo 2
Overall	3,79	4,14	3,43
Paziente	3,67	4,25	3,20
Caregiver	4,00	4,00	4,00

utilizzando una scala di valutazione da 1 (molto in disaccordo) a 5 (molto in accordo) per misurare il livello di consenso su varie affermazioni riguardanti l'impatto del diabete e del *caregiving*. I *caregiver* hanno espresso un livello medio-alto di difficoltà nel bilanciare le proprie esigenze emotive con le responsabilità del *caregiving*, con un punteggio di 3,00. La necessità di supporto psicologico è stata valutata con un punteggio di 2,00, suggerendo un consenso moderato sull'importanza di questo aspetto. La gestione dello stress ha ricevuto un punteggio di 3,20, indicando una percezione relativamente alta dello stress nel *caregiving*. Simili livelli di ansia e depressione legati al *caregiving* sono stati espressi, con un punteggio di 3,25. Il punteggio di 3,40 suggerisce che i *caregiver* possono sperimentare un impatto emotivo negativo considerevole nel fornire supporto. Inoltre, con un punteggio di 3,20, i *caregiver* hanno riconosciuto che il diabete influisce sulle dinamiche sociali. Il punteggio di 2,80 indica un impatto moderato sulla QoL del *caregiver*. I pazienti hanno espresso un'elevata preoccupazione riguardo alle complicanze del diabete, con un punteggio di 3,56. Un punteggio di 3,78 suggerisce che i pazienti trovano piuttosto stressante gestire il diabete. L'autostima dei pazienti sembra essere meno influenzata, come indicato da un punteggio inferiore di 1,67. I pazienti hanno riportato sintomi di ansia o depressione con un punteggio di 2,11, suggerendo un impatto

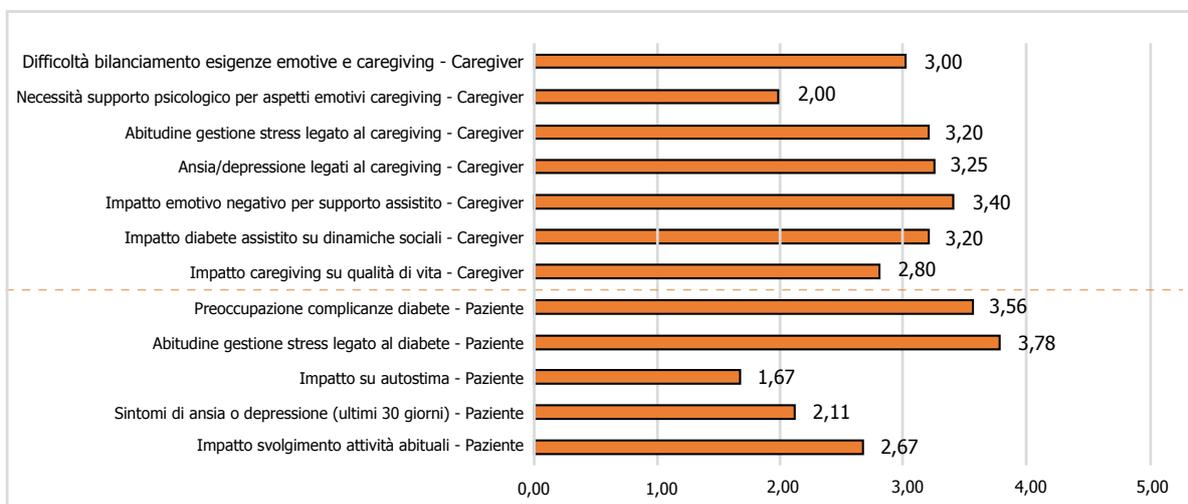
moderato. Infine, il diabete ha un impatto moderatamente alto sull'esecuzione delle attività quotidiane con un punteggio di 2,67.

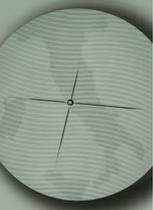
In generale, i *caregiver* sembrano riscontrare una sfida significativa nel gestire il bilanciamento emotivo e le responsabilità del *caregiving*. Il supporto psicologico è considerato meno critico, ma c'è ancora riconoscimento della necessità di gestire lo stress e l'impatto emotivo negativo. Per i pazienti, la gestione dello stress e la preoccupazione per le complicanze del diabete sono i fattori più rilevanti. Interessante notare che l'impatto sulla loro autostima è relativamente basso, il che potrebbe suggerire che, nonostante le sfide, i pazienti mantengono un certo livello di resilienza. Tuttavia, ansia, depressione e l'impatto sulle attività quotidiane sono presenti e riconosciuti dai pazienti.

Il passaggio da un regime insulinico giornaliero ad un regime settimanale potrebbe avere un impatto positivo su molti degli aspetti rilevati dalla *survey*. Più nel dettaglio, il minor numero di iniezioni potrebbe semplificare la *routine* di *caregiving*, riducendo il carico di stress quotidiano e le esigenze emotive associate al supporto di una gestione intensiva del diabete. Di conseguenza, i *caregiver* potrebbero sentirsi meno sopraffatti, percependo una minore necessità di supporto psicologico. Di fatto una *routine* di trattamento meno invasiva e di più facile gestione potrebbe ridurre l'impatto emotivo negativo derivante dal supporto al proprio assistito. Pertanto, anche i *caregiver*

FIGURA 9

IMPATTO DEL DIABETE SUL PAZIENTE E DELL'ASSISTENZA SUL CAREGIVER





potrebbero sperimentare, come il paziente, un miglioramento della propria QoL grazie ad una routine di trattamento semplificata.

Per i pazienti, una migliore aderenza al trattamento e una gestione più stabile della glicemia potrebbero ridurre le preoccupazioni riguardanti le complicanze del diabete, ed alleviare parte dello stress associato al ricordo quotidiano delle iniezioni e della loro esecuzione. Inoltre, una gestione più semplice della malattia potrebbe ridurre i sintomi di ansia e depressione, dato che i pazienti potrebbero sentirsi più sicuri e meno ansiosi riguardo alla loro salute, e comportare meno interruzioni dovute alle iniezioni quotidiane, in quanto i pazienti potrebbero trovare più facile mantenere le proprie routine abituali. Infine, la maggiore indipendenza e controllo sulla propria salute potrebbe contribuire a migliorare l'autostima dei pazienti.

La Tabella 14 illustra le preoccupazioni e le attitudini dei pazienti diabetici riguardo al potenziale passaggio da un regime di terapia insulinica giornaliera a una settimanale. Una percentuale (44,44%) di pazienti non conosce bene la terapia insulinica settimanale e ritiene di avere bisogno di ulteriori informazioni, rivelando una carenza di conoscenza o di comunicazione che potrebbe essere colmata con educazione terapeutica adeguata. Nessun paziente ha espresso una preferenza o un comfort specifico per la terapia giornaliera, indicando che non ci sono barriere attitudinali legate all'abitudine che impediscono il passaggio a una terapia settimanale. Una piccola minoranza (11,11%) preferisce le iniezioni giornaliere a quelle settimanali. Tale percentuale spiega l'inerzia

clinica riportata anche in letteratura [43-45] e che rappresenta una delle principali barriere che ostacolano l'aderenza terapeutica.

Questi aspetti possono essere mitigati attraverso:

- **Educazione e informazione:** fornire ai pazienti informazioni complete e comprensibili sulla terapia settimanale, inclusi benefiche strategie per gestire il cambiamento;
- **supporto nella transizione:** assistere i pazienti nel periodo di transizione con *follow-up* frequenti e supporto psicologico, se necessario;
- **dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza:** presentare dati clinici che dimostrino l'efficacia e la sicurezza del regime settimanale, rassicurando i pazienti sulla gestione efficace della loro condizione;
- **gestione delle preoccupazioni sugli effetti collaterali:** discutere apertamente gli effetti collaterali e fornire LG su cosa fare in caso di reazioni avverse.

Tali azioni faciliteranno i professionisti sanitari ad una transizione più fluida per i pazienti a riprova del fatto che l'adecod, faciliterà il superamento dell'inerzia clinica grazie ad un regime terapeutico di più semplice gestione.

Bilancio benefici-danni

D0029 - Quali sono i benefici e i danni complessivi della tecnologia sugli esiti di salute?

Dalla revisione condotta da Singh A.K. et al. nel 2022 [29] è stato possibile definire come

TABELLA 14

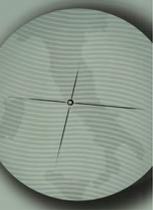
ATTITUDINI DEI PAZIENTI DIABETICI RIGUARDO AL POTENZIALE PASSAGGIO AD UN REGIME INSULINICO SETTIMANALE	
Dimensione	
Mi preoccupa che il regime settimanale possa influire negativamente sul controllo del diabete	55,56%
Abitudine alla terapia giornaliera: sono abituato/a alla terapia insulinica giornaliera e mi sento a mio agio con essa	0,00%
Paura di errori o omissioni: temo di dimenticare di somministrare l'insulina o di fare errori nel regime settimanale	44,44%
Preferenza per l'iniezione giornaliera: preferisco le iniezioni giornaliere rispetto a quelle settimanali	0,00%
Mancanza di familiarità con la terapia settimanale: Non conosco bene la terapia insulinica settimanale e ho bisogno di ulteriori informazioni	44,44%
Preoccupazioni sugli effetti collaterali: sono preoccupato/a per gli eventuali effetti collaterali o reazioni avverse legati al regime settimanale	22,22%
Preferenza per l'iniezione giornaliera: preferisco le iniezioni giornaliere rispetto a quelle settimanali	11,11%

l'utilizzo di icodec comporti un miglior risultato in termini di efficacia sul livello di glicemia, rispetto glargine U-100 e degludec.

Dall'analisi del profilo di sicurezza del trattamento è emerso come non vi sono rischi superiori rispetto ai trattamenti utilizzati

nell'attuale pratica clinica, sia in termini di tasso di insorgenza degli eventi avversi derivanti dall'utilizzo del farmaco che dalla modalità di somministrazione (infezione del sito di iniezione, ipersensibilità ed errori di medicazione) per i pazienti affetti da T2DM.





DOMINIO ECO

COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA

TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

TABELLA 15

TOPIC & ISSUES COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA (ECO)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Utilizzo delle risorse	Quali tipi di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?	E0001
Utilizzo delle risorse	Quali quantità di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?	E0002
Utilizzo delle risorse	Quali sono stati i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?	E0009
Utilizzo delle risorse	In che modo la tecnologia modifica la necessità di altre tecnologie e l'uso delle risorse?	D0023
Utilizzo delle risorse	Quali sono i probabili impatti sul budget derivanti dall'implementazione delle tecnologie confrontate?	G0007
Misurazione e stima dei risultati	Qual è/quali sono risultato/i misurato/i e/o stimato/i in termini di salute della tecnologia valutata e del/i suo/i comparatore/i. (identificazione, misurazione e valutazione degli esiti)?	E0005
Esame dei costi e dei risultati	Quali sono le differenze stimate nei costi e nei risultati tra la tecnologia e i suoi comparatori?	E0006
Caratterizzazione dell'incertezza	Quali sono le incertezze che circondano i costi e le valutazioni economiche della tecnologia e dei suoi comparatori?	E0010

Utilizzo delle risorse

E0001 - Quali tipi di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?

Nell'analisi dell'uso delle risorse all'interno del SSN per la gestione dei pazienti affetti da diabete mellito, è fondamentale considerare una varietà di risorse impiegate per fornire la tecnologia sanitaria valutata e i suoi comparatori. Queste risorse si estendono oltre i confini stretti dell'assistenza medica diretta, abbracciando una più ampia gamma di risorse, che include sia costi diretti che indiretti, nonché aspetti meno tangibili ma altrettanto significativi.

Le risorse dirette sanitarie sono le risorse direttamente associate alla fornitura di cure ai pazienti, ricomprendendo al suo interno il costo dei farmaci, sia insulinici che orali, le visite mediche specialistiche, una vasta gamma di test diagnostici, le eventuali ospedalizzazioni per complicanze, l'utilizzo di dispositivi medici specifici per il monitoraggio ed il trattamento del diabete.

Oltre a questi costi diretti sanitari, vi sono spese dirette non sanitarie che, pur non essendo strettamente legate all'assistenza medica, sono necessarie per la gestione quotidiana della malattia. Queste includono il trasporto ai centri di cura e l'assistenza domiciliare, quando richiesta, i quali rappresentano un onere significativo per i pazienti e le loro famiglie.

L'analisi dei costi ha tenuto altresì in conto delle risorse indirette, che riflettono la perdita di produttività risultante dalla malattia o dal suo trattamento. Ciò comprende le assenze dal lavoro da parte dei pazienti o dei *caregiver* e una generale riduzione dell'efficienza lavorativa, sottolineando l'impatto economico complessivo del diabete sulla società.

Complessivamente, questa analisi sottolinea la necessità di un approccio integrato nella gestione del diabete, che consideri non solo l'efficacia clinica e i costi diretti ma anche l'impatto più ampio sulla vita dei pazienti e sulla società.

E0002 - Quali quantità di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?

La misurazione dell'uso delle risorse nella fornitura di tecnologie sanitarie e dei loro comparatori, soprattutto nel contesto della gestione del diabete mellito, richiede un'attenta valutazione quantitativa di vari elementi. Questa valutazione si focalizza sull'entità delle risorse impiegate per garantire un trattamento efficace e sostenibile per i pazienti.

Per quantificare l'uso delle risorse dirette sanitarie, si considerano variabili come il numero di dosi di farmaci prescritti, sia antidiabetici orali che insulinici, la frequenza delle visite mediche, il numero di test di laboratorio e di *screening* effettuati (per esempio, controlli dell'emoglobina glicata, *screening* per complicanze come la retinopatia diabetica), e i giorni di ricovero ospedaliero dovuti a complicanze. Inoltre, si valuta il numero di dispositivi medici consumati, inclusi misuratori di glicemia e siringhe per insulina.

La misurazione delle risorse dirette non sanitarie comprende la quantificazione dei chilometri percorsi per raggiungere le strutture sanitarie e le ore dedicate all'assistenza domiciliare. Questi dati forniscono una stima dei costi di trasporto e di assistenza che gravano sui pazienti e sulle loro famiglie.

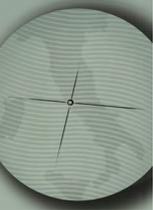
Per le risorse indirette, la valutazione si concentra sulla perdita di produttività. Ciò include il calcolo dei giorni di lavoro persi sia dai pazienti che dai loro *caregiver* a causa della malattia o delle visite mediche, e l'analisi della riduzione della capacità lavorativa legata agli stati di malessere o alle complicanze del diabete.

La quantificazione dell'uso delle risorse richiede una raccolta dettagliata di dati e un'analisi accurata per capire l'impatto economico totale delle tecnologie sanitarie e dei loro comparatori nel trattamento del diabete mellito.

Questo processo è fondamentale per guidare le decisioni in ambito sanitario, promuovendo l'adozione di trattamenti che offrono il miglior rapporto costo-efficacia.

E0009 - Quali sono stati i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?

Nell'analizzare i costi associati all'insulina icodec e ai suoi comparatori per la gestione del diabete, è importante tenere conto di un insieme complesso di fattori che influenzano



sia l'immediato dispendio economico che gli effetti a lungo termine sul sistema sanitario e sui pazienti. La valutazione economica di icodec si confronta con i trattamenti standard, generalmente insuline con somministrazione giornaliera, attraverso diverse dimensioni di costo.

La prima considerazione è focalizzata sul costo diretto dei farmaci, sottolineando in particolare che l'insulina icodec, pur presentando un costo per dose singola superiore, del 37% rispetto a quello dell'insulina degludec, in virtù della sua formulazione innovativa, che necessita di una somministrazione meno frequente, offre una prospettiva di valutazione del costo complessivo decisamente più favorevole nel lungo termine. Infatti, nonostante l'apparente onere finanziario iniziale maggiore, i benefici economici di icodec si concretizzano attraverso la significativa riduzione nell'utilizzo dei materiali di consumo e la potenziale diminuzione delle visite mediche richieste per il monitoraggio e l'assistenza continua del paziente. Questi fattori, combinati, contribuiscono a un profilo costo-efficacia estremamente vantaggioso, riflettendo un approccio olistico al calcolo dei costi nel trattamento del diabete.

Un altro aspetto critico riguarda le risorse utilizzate per la gestione quotidiana della malattia. L'efficacia di icodec nel mantenere stabili i livelli di glucosio nel sangue influenza positivamente la frequenza delle visite mediche, dei test di laboratorio e delle consulenze specialistiche, traducendosi in un risparmio di risorse a lungo termine.

La questione delle complicanze legate al diabete è altrettanto rilevante. Un controllo glicemico ottimale è fondamentale per minimizzare il rischio di sviluppare complicanze a lungo termine, che rappresentano un onere significativo sia per i pazienti che per il sistema sanitario in termini di costi di trattamento e ospedalizzazione. In questo contesto, una terapia che offre un miglior controllo glicemico, come potrebbe essere icodec, assume un ruolo cruciale nel ridurre tali costi futuri.

Infine, non si possono trascurare i costi indiretti legati alla gestione del diabete, inclusa la perdita di produttività dovuta ad assenze dal lavoro o a una ridotta capacità lavorativa. L'impiego di icodec, migliorando l'aderenza al trattamento e la qualità di vita dei pazienti, potrebbe contribuire significativamente a ridurre questi costi indiretti, offrendo benefici sia ai pazienti che alla società nel suo complesso.

In conclusione, la valutazione economica di icodec rispetto ai suoi comparatori non si limita a un semplice confronto dei costi iniziali, ma richiede un'analisi approfondita che consideri l'impatto complessivo sulla spesa sanitaria, sugli outcome clinici e sulla QoL dei pazienti. Questo approccio olistico è essenziale per comprendere il vero valore di icodec come opzione terapeutica innovativa nella gestione del diabete.

Inoltre, quando si esplora l'impiego di nuove tecnologie sanitarie per la gestione del diabete mellito, diventa essenziale comprendere l'impatto economico di tali innovazioni rispetto ai trattamenti tradizionali. A questo scopo, due approcci analitici, l'Analisi dell'Impatto sul Budget (BIA) e l'Analisi di Costo-Efficacia (CEA), offrono una visione approfondita dei costi coinvolti.

La BIA si focalizza sull'impatto finanziario che l'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria può avere sul budget del SSN o di altre entità sanitarie, nel breve termine. Questa analisi quantifica i costi complessivi derivanti dall'adozione della tecnologia valutata, coprendo un'ampia gamma di spese. Tra queste, si considerano il prezzo dei farmaci, tenendo conto dei diversi dosaggi e schemi terapeutici necessari, i costi legati all'acquisto di dispositivi medici specifici per il trattamento del diabete, le spese per le visite specialistiche e i test diagnostici richiesti per un adeguato monitoraggio dei pazienti. Inoltre, vengono valutati i costi associati ai ricoveri ospedalieri e ai trattamenti d'urgenza per la gestione delle complicanze, nonché le spese per la formazione del personale sanitario sull'uso della nuova tecnologia.

Parallelamente, la CEA valuta i costi di una tecnologia sanitaria rispetto ai benefici clinici che apporta, fornendo così una misura del rapporto costo-efficacia. Quest'analisi include la valutazione dei costi diretti sanitari e non, aggiungendo a questi i costi indiretti legati alla perdita di produttività dei pazienti e ai costi associati alla malattia e alla mortalità prematura. Un elemento distintivo della CEA è la sua capacità di quantificare gli esiti clinici in termini di miglioramenti nella QoL e nel prolungamento della sopravvivenza, espressi attraverso indicatori come gli anni di vita aggiustati per la qualità (*Quality-Adjusted Life Year* - QALYs). Ciò permette un confronto diretto tra i costi aggiuntivi e i benefici clinici offerti dalla tecnologia valutata rispetto ai suoi

comparatori.

Attraverso l'impiego congiunto di BIA e CEA, si ottiene una visione completa dell'impatto economico delle nuove opzioni terapeutiche per il diabete, consentendo ai decisori di valutare accuratamente i costi in relazione ai benefici clinici e alla sostenibilità finanziaria delle scelte terapeutiche. Questo approccio integrato è indispensabile per guidare l'allocazione delle risorse in modo informato, promuovendo l'adozione di trattamenti che offrono il massimo valore in termini di salute e benessere per i pazienti affetti da diabete mellito.

Analisi di impatto sul budget Trattamenti farmacologici

All'interno della BIA, coerentemente con la prospettiva del SSN, sono state indagate e valorizzate le alternative farmacologiche utilizzate per il trattamento del diabete.

Più nel dettaglio, per la stima del costo di acquisizione delle alternative oggetto di analisi, è stato reperito il costo *ex-factory* di ciascuna strategia dalle Liste dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per i farmaci in

Classe di rimborsabilità A [46] al netto degli sconti obbligatori di legge (5%+5%). I prezzi considerati nell'analisi di Budget Impact sono, dunque, i prezzi *ex-factory* al netto degli sconti di legge. Per quanto concerne il costo di acquisizione di icodec, in considerazione delle evidenze emerse dalla letteratura in riferimento al profilo di efficacia e al migliore impatto sulla gestione e sull'aderenza terapeutica in virtù del regime di somministrazione settimanale che contraddistingue tale approccio, è stata fatta l'ipotesi che questo fosse pari al ~37% in più rispetto a quello di degludec. La Tabella 16 mostra i costi associati ai diversi tipi di trattamento con insulina partendo dal costo/UI (Unità Internazionali) e, mediante determinazione del dosaggio medio, la stima del costo annuale di ogni trattamento. I dosaggi sono stati validati da esperti di comprovata esperienza nella gestione dei pazienti affetti da diabete nel setting assistenziale italiano. I dosaggi di ciascuna alternativa sono stati definiti mediante reperimento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ciascun farmaco.

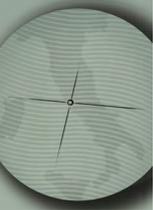
La Tabella 17 fornisce informazioni sui costi giornalieri, anch'essi estrapolati dalle Liste dell'AIFA per i farmaci in Classe di

TABELLA 16

COSTO DI ACQUISIZIONE PER UI E ANNUALE DELLE ALTERNATIVE FARMACOLOGICHE			
Trattamenti insulina basale	Costo/unità [46]	Dosaggio medio (IU) (settimanale/giornaliero)	Costo annuale
Insulina icodec	€ 0,0758	205,80	€ 814,23
Insulina glargine U100	€ 0,0306	29,40	€ 329,06
Insulina glargine U300	€ 0,0306	32,34	€ 361,99
Insulina degludec	€ 0,0554	29,40	€ 594,61
Degludec + liraglutide	€ 0,1424	24,99	€ 1.299,42
Insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL)	€ 0,0216	29,40	€ 232,07

TABELLA 17

COSTO DI ACQUISIZIONE GIORNALIERO DELLE TERAPIE CONCOMITANTI	
Terapia concomitante	Costo giornaliero [46]
Metformina	€ 0,0918
Sulphonylurea(s)	€ 0,1213
GLP-1RA(s)	€ 1,0227
SGLT-2	€ 0,3330
DPP-4i(s)	€ 0,7504



rimborsabilità A [46], associati alle varie terapie concomitanti utilizzate nel trattamento del diabete. Ogni terapia rappresenta un diverso tipo di farmaco o approccio terapeutico, e i costi indicati riflettono il prezzo medio giornaliero di ciascuna di esse. Tali terapie, seppur non utilizzate nella pratica clinica nella popolazione di pazienti affetti da T1DM, sono state considerate al fine di ottenere conservativamente una stima più accurata del costo reale di gestione della patologia nei pazienti in gestione con l'approccio icodec.

Monitoraggio

In aggiunta alle alternative terapeutiche, all'interno dell'analisi sono stati indagati i costi relativi ai dispositivi utilizzati per il monitoraggio della condizione. Più nel dettaglio, la Tabella 18 presenta informazioni riguardanti il costo annuale associato a una specifica unità di autocontrollo per il diabete, il Monitoraggio Continuo del Glucosio (CGM), una tecnologia che permette alle persone con diabete di monitorare i loro livelli di glucosio nel sangue in tempo reale. Questo dispositivo, indossato sul corpo, misura continuamente i livelli di glucosio nel fluido interstiziale e trasmette i dati a un ricevitore o a un dispositivo intelligente, consentendo un monitoraggio costante che può aiutare nella gestione più efficace del diabete. Il costo annuale per l'utilizzo di un sistema CGM è di €1.962,00 [47].

Questo importo riflette il costo complessivo dell'utilizzo del dispositivo per un anno intero,

includendo i sensori di ricambio, il ricevitore (se non utilizza uno smartphone o un altro dispositivo compatibile), e qualsiasi altra spesa operativa o di manutenzione necessaria per mantenere il sistema funzionante.

La Tabella 19 fornisce un'analisi dettagliata dei costi associati a diverse unità di autocontrollo e somministrazione per la gestione del diabete, specificando il prezzo per confezione, la dimensione della confezione e il costo unitario di ogni materiale. Gli aghi da insulina giornalieri hanno un prezzo per confezione di €30,00 [48] e ogni confezione contiene 100 aghi. Ciò porta a un costo unitario di €0,30 per ago. Gli aghi da insulina giornalieri sono essenziali per chi deve iniettarsi insulina quotidianamente e il costo unitario riflette il prezzo per ogni singola iniezione. Gli aghi da insulina settimanali sono i medesimi utilizzati per le somministrazioni giornaliere con le alternative escluso icodec. Le fascette, usate per il prelievo di sangue per i test di glicemia, hanno un prezzo per confezione di €10,20 [49] e una confezione contiene 204 fascette. Il costo unitario è di €0,05 per lancetta. Le striscette per l'automonitoraggio delle strisce reattive per la glicemia (*Self-Monitoring of Blood Glucose* - SMBG) sono usate per misurare i livelli di glucosio nel sangue ed hanno un prezzo per confezione di €21,00 [46], con ogni confezione contenente 50 strisce. Il costo unitario è di €0,42 per striscia. Le strisce reattive per la glicemia sono un componente essenziale per l'automonitoraggio giornaliero per molti diabetici, e questo costo unitario riflette il

TABELLA 18

COSTO ANNUALE DEI DISPOSITIVI DI AUTOCONTROLLO E SOMMINISTRAZIONE DELLE TERAPIE INSULINICHE	
Unità di autocontrollo e amministrazione	Costo annuale
Monitoraggio continuo del glucosio (CGM)	€ 1.962,00 [43]

TABELLA 19

COSTO ANNUALE DEI DISPOSITIVI DI AUTOCONTROLLO E SOMMINISTRAZIONE DELLE TERAPIE INSULINICHE			
Unità di autocontrollo e amministrazione	Prezzo/conf.	Pack size	Costo
Aghi da insulina giornalieri	€ 30,00 [48]	100	€ 0,30
Aghi da insulina settimanali	€ 30,00 [48]	100	€ 0,30
Fascette	€ 10,20 [49]	204	€ 0,05
Automonitoraggio delle strisce reattive per la glicemia (SMBG)	€ 21,00 [50]	50	€ 0,42

prezzo per ogni test di glicemia effettuato.

La Tabella 20 descrive i costi annuali associati alla gestione del T2DM utilizzando diverse terapie insuliniche. Più nel dettaglio, sono analizzati i costi relativi all'utilizzo di aghi, fascette e test SMBG su base settimanale, nonché i costi annuali complessivi per la somministrazione di insulina e per i test SMBG. La somministrazione di icodex richiede l'utilizzo di un ago, una fascetta e un test SMBG settimanali. Il costo annuale per la somministrazione di insulina è di €18,26, mentre quello per i test SMBG è di €21,92, portando a un costo totale annuo di €40,18. Questo è significativamente più basso rispetto alle altre terapie elencate, indicando un minor onere di monitoraggio e somministrazione. Le insuline glargine U100, U300, degludec, degludec + liraglutide sono caratterizzate dal seguente schema di somministrazione e monitoraggio: 7 aghi, 7 lancette e 7 test SMBG alla settimana (uno al giorno). Questo comporta un costo annuale per la somministrazione di insulina di €127,84 e un costo annuale per i test SMBG di €153,41. Il costo totale annuo per ciascuna di queste terapie è quindi pari a €281,24.

In confronto, l'insulina icodex si distingue per la sua maggiore efficienza in termini di costi e minor frequenza di somministrazione e monitoraggio. Per le altre terapie, il regime più frequente di somministrazione e monitoraggio porta a costi annuali significativamente più elevati.

La Tabella 21 fornisce un dettagliato confronto dei costi annuali associati alla gestione del T2DM in regime basalebolus, utilizzando diverse combinazioni di insulina. Sono in

particolare specificati i costi relativi all'uso settimanale di aghi, fascette e test SMBG, oltre ai costi annuali per la somministrazione di insulina e per i test SMBG.

Indipendentemente dall'insulina considerata, il regime terapeutico prevede l'uso di *insulin aspart* in combinazione con un altro tipo di insulina. Si noti che il regime di somministrazione e il costo associato sono uniformi per tutte le combinazioni di insulina esaminate. Per tutte le combinazioni di insulina, sono richiesti 21 aghi, 21 fascette e 21 test SMBG alla settimana. Questo indica un regime di monitoraggio e somministrazione intensivo, tipico dei trattamenti basal-bolus. Il costo annuale per la somministrazione di insulina è pari a €383,51, indipendentemente dalla combinazione di insulina utilizzata. Analogamente, il costo annuale per i test SMBG è di €460,22 per ogni combinazione di insulina. Il costo totale annuale per la gestione del regime basal-bolus, che include sia la somministrazione di insulina sia i test SMBG, con l'esclusione della combinazione degludec + liraglutide, è di €843,73 per tutte le combinazioni di insulina considerate.

Eventi avversi

Coerentemente con la prospettiva del SSN, all'interno della BIA sono stati indagati e valorizzati gli eventi avversi legati alla condizione. Più nel dettaglio, i dati sulle complicanze correlate al trattamento sono stati incorporati nel modello per tenere conto dei relativi costi di gestione dei pazienti che soffrono di queste complicanze. Questi costi sono distinti in diverse

TABELLA 20

REGIME DI MONITORAGGIO E SOMMINISTRAZIONE E RELATIVO COSTO ANNUALE DELLE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE NEL T2DM

Diabete mellito - Tipo 2	Aghi settimanali	Lancette settimanali	Test SMBG settimanali	Somminist. insulina / anno	SMBG tests / anno	Costo somministr. / anno
Insulina icodex	1	1	1	€ 18,26	€ 21,92	€ 40,18
Insulina glargine U100	7	7	7	€ 127,84	€ 153,41	€ 281,24
Insulina glargine U300	7	7	7	€ 127,84	€ 153,41	€ 281,24
Insulina degludec	7	7	7	€ 127,84	€ 153,41	€ 281,24
Degludec + liraglutide	7	7	7	€ 127,84	€ 153,41	€ 281,24
Insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL)	7	7	7	€ 127,84	€ 153,41	€ 281,24

TABELLA 21

REGIME DI MONITORAGGIO E SOMMINISTRAZIONE E RELATIVO COSTO ANNUALE DELLE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE NEL T2DM NEI PAZIENTI IN <i>BASAL BOLUS</i>						
Diabete mellito - Tipo 2 - <i>Basal-Bolus only</i>	Aghi settimanali	Lancetti settimanali	Test SMBG settimanali	Costo annuale		Costo somministr. / anno
				Insulin admin	SMBG tests	
Insulina icodect	21	21	21	€ 383,51	€ 460,22	€ 843,73
Insulina glargine U100	21	21	21	€ 383,51	€ 460,22	€ 843,73
Insulina glargine U300	21	21	21	€ 383,51	€ 460,22	€ 843,73
Insulina degludec	21	21	21	€ 383,51	€ 460,22	€ 843,73
Degludec + liraglutide	0	0	0	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL)	21	21	21	€ 383,51	€ 383,51	€ 843,73

macrocategorie, riflettendo la vasta gamma di complicazioni potenziali che possono insorgere in pazienti con diabete. L'Ipoglicemia grave, una condizione comune nei pazienti diabetici, soprattutto quelli in terapia insulinica, ha un costo di gestione di €32,73, secondo il Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali [51]. Per quanto concerne le complicanze di riguardano il sistema microvascolare, l'analisi considera una varietà di condizioni legate al danno retinico, una complicanza frequente del diabete. I costi variano notevolmente, con la retinopatia di fondo che richiede €90,38 per evento, mentre condizioni più gravi, come la retinopatia proliferativa o l'edema maculare, presentano costi di gestione significativamente più elevati, rispettivamente di €1.491,00 e €994,00 [52]. Questo incremento nel costo riflette la maggiore complessità e gravità di queste condizioni. La malattia microvascolare degli arti inferiori comprende la neuropatia sintomatica, la malattia vascolare periferica, e l'amputazione degli arti inferiori, con costi che variano da €109,64 per la neuropatia a €11.031,00 per un'amputazione, indicando l'enorme impatto economico e personale delle complicanze più severe.

Tra le malattie renali microvascolari, i costi per la gestione della microalbuminuria e macroalbuminuria sono relativamente bassi (€4,11 e €1,42), ma aumentano drasticamente per la malattia renale allo stadio terminale (€2.043,68), evidenziando l'importanza della prevenzione e del controllo precoce. Infine, le complicanze macrovascolari come la cardiopatia ischemica, gli infarti miocardici e l'ictus presentano costi elevati per evento, con il primo

evento ischemico che raggiunge €6.073,00 (Tabella 22).

Analisi di Costo-Efficacia

All'interno della CEA, la valorizzazione dei parametri di costo considerati all'interno dell'analisi è stata realizzata facendo riferimento, per i farmaci, ai prezzi *ex-factory* al netto degli sconti obbligatori (AIFA – Elenco Farmaci Classe A) [46], mentre, per le prestazioni specialistiche, a tariffari quali il Tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali [51] e il Tariffario delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (Sistema *Diagnosis Related Groups* – DRG) [52]. Relativamente al costo dei farmaci, è stato assunto per icodect lo stesso prezzo teorico considerato nell'analisi di Budget Impact, corrispondente ad un incremento del 37% del prezzo/IU dell'insulina più assimilabile (degludec). Sono stati poi calcolati i costi annuali sulla base della posologia giornaliera/settimanale considerata nell'analisi di budget impact considerando anche il costo di somministrazione delle terapie, pari a €40,18 per icodect e a €281,24 per alternative a regime giornaliero. Nello specifico, si stima un costo annuale di €854,41, di cui €814,23 i costi di acquisizione del farmaco, e di €799,31, di cui €518,06 di acquisizione farmaco, per le alternative icodect e mix di trattamenti rispettivamente (Tabella 23). Il modello considera, inoltre, il consumo di risorse derivante dagli altri driver di assorbimento delle risorse sanitarie, come i costi di monitoraggio della terapia, i costi di monitoraggio della condizione clinica del paziente ed i costi degli eventi avversi.

TABELLA 22

COSTO DEGLI EVENTI AVVERSI CORRELATI ALLA SOMMINISTRAZIONE DELLE TERAPIE INSULINICHE		
Macrocategoria	Evento avverso	Costo per evento
Ipoglicemia	Evento di ipoglicemia grave	€ 32,73 [51]
Microvascolare - Malattia degli occhi	Retinopatia di fondo	€ 90,38 [51]
	Retinopatia proliferativa	€ 1.491,00 [52]
	Edema maculare	€ 994,00 [52]
	Retinopatia proliferativa ed edema maculare	€ 1.491,00 [52]
	Grave perdita visiva	€ 130,14 [51]
Malattia microvascolare degli arti inferiori	Neuropatia sintomatica	€ 109,64 [51]
	Malattia vascolare periferica	€ 2.199,00 [52]
	Amputazione degli arti inferiori	€ 11.031,00 [52]
Microvascolare - Malattia renale	Microalbuminuria	€ 4,11 [51]
	Macroalbuminuria	€ 1,42 [51]
	Malattia renale allo stadio terminale	€ 2.043,68 [51]
Macrovascolare - Malattia cardiaca	Cardiopatía ischemica	€ 2.543,00 [51]
	Primo infarto miocardico	€ 4.031,67 [51]
	Secondo o successivo infarto miocardico	€ 4.031,67 [51]
Macrovascolare - Ictus	Primo evento ischemico	€ 6.073,00 [51]
	Recidiva evento ischemico	€ 2.967,00 [51]
	Insufficienza cardiaca	€ 3.052,00 [51]

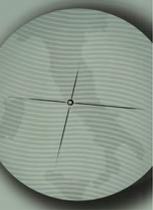
TABELLA 23

COSTI ANNUALI DI ACQUISIZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEGLI APPROCCI TERAPEUTICI [38]			
Trattamento	Farmaco	Somministrazione	Costo totale annuale
Icodec	€ 814,23	€ 40,18	€ 854,41
Comparatori	€ 518,06	€ 281,24	€ 799,31

La Tabella 24 elenca dettagliatamente i costi di management del T2DM e delle complicanze ad esso associate, sottolineando l'ampio spettro di spese mediche necessarie per la gestione di questa malattia cronica e delle sue conseguenze. Si notano i costi annuali per farmaci comunemente usati nel trattamento del diabete e nella prevenzione delle sue complicanze, come le statine (€107,49), le aspirine (€17,16) e gli ACE-I/ARB (€94,14). I costi di *screening*, inclusi quelli per la microalbuminuria (€15,17) e per il peptide di rilascio della gastrina (GRP) (€140,28), riflettono l'importanza della diagnosi precoce e del monitoraggio continuo per prevenire le complicanze.

I costi legati a eventi cardiovascolari come l'infarto del miocardio e l'angina pectoris sono significativi, soprattutto nei primi anni dopo l'evento: l'infarto del miocardio nel primo anno costa €6.967,00, aumentando a €8.535,00 negli anni successivi.

Questi costi sottolineano l'importanza della prevenzione primaria e secondaria nelle malattie cardiovascolari associate al diabete. Le terapie per le complicanze renali, come l'emodialisi e la dialisi peritoneale, comportano costi elevati, consistenti in ogni anno successivo (~€29.000), e riflettono l'onere significativo della gestione della malattia renale in stadio avanzato, che è



una complicanza comune del T2DM a lungo termine. Gli eventi acuti legati al diabete, come gli eventi ipoglicemici non gravi e gravi, hanno costi diversi, con eventi gravi che costano notevolmente di più (€360,67) rispetto agli eventi non gravi (€20,66). Le malattie oculari, come la terapia laser e l'intervento di cataratta,

insieme alla gestione della neuropatia e del piede diabetico, includendo trattamenti per ulcere attive e amputazioni, rappresentano un altro importante settore di spesa. I costi post-intervento e per la gestione a lungo termine di queste condizioni sono anch'essi significativi (Tabella 24).

TABELLA 24

COSTI DI MANAGEMENT DELLA PATOLOGIA E DELLE COMPLICANZE ASSOCIATE AL T2DM	
Costi di management	Valore
Statine	€ 107,49 [46]
Aspirine	€ 17,16 [46]
ACE-I/ARB	€ 94,14 [46]
Screening per microalbuminuria	€ 15,17 [51]
Screening per Peptide di rilascio della gastrina (GRP)	€ 140,28 [51]
Interruzione ACE-I/ARB a causa di A	€ 98,20 [51]
Screening oculare	€ 140,28 [51]
Costi diretti - complicanze cardiovascolari	Valore
Infarto del miocardio - 1° anno	€ 6.967,00 [53]
Infarto del miocardio - 2° anno e successivi	€ 8.535,00 [53]
Angina pectoris - 1° anno	€ 1.870,00 [52]
Angina pectoris - 2° anno e successivi	€ 2.213,55 [52]
Insufficienza cardiaca cronica - 1° anno	€ 3.052,00 [52]
Insufficienza cardiaca cronica - 2° anno e successivi	€ 3.612,70 [52]
Ictus ischemico - 1° anno	€ 3.377,00 [52]
Ictus ischemico - 2° anno e successivi	€ 4.700,00 [52]
Decesso post-evento ischemico entro 30 giorni	€ 4.018,00 [52]
Malattia vascolare periferica (PVD) - 1° anno	€ 12.004,00 [54]
Malattia vascolare periferica (PVD) - 2° anno e successivi	€ 14.209,30 [54]
Costi diretti - Complicanze renali	Valore
Emodialisi - 1° anno	€ 29.028,48 [55]
Emodialisi - 2° anno e successivi	€ 29.028,48 [55]
Dialisi peritoneale - 1° anno	€ 31.152,75 [55]
Dialisi peritoneale - 2° anno e successivi	€ 31.152,75 [55]
Terapia renale sostitutiva del rene - 1° anno	€ 30.090,62 [55]
Terapia renale sostitutiva del rene - 2° anno e successivi	€ 30.090,62 [55]
Costi diretti - Eventi acuti	Valore
Eventi ipoglicemici non gravi (NSHE)	€ 20,66 [51]
Eventi ipoglicemici gravi	€ 360,67 [52]
Chetoacidosi	€ 360,67 [52]
Costi diretti - Malattie oculari	Valore
Terapia laser	€ 68,16 [51]

TABELLA 24

COSTI DI MANAGEMENT DELLA PATOLOGIA E DELLE COMPLICANZE ASSOCIATE AL T2DM	
Costi diretti - Malattie oculari	Valore
Intervento di cataratta	€ 895,00 [52]
Post-intervento di cataratta	€ 61,98 [51]
Iprovisione - 1° anno	€ 130,14 [51]
Iprovisione - 2° anno e successivi	€ 61,98 [51]
Costi diretti - Neuropatia/piede diabetico	Valore
Neuropatia - 1° anno	€ 1.266,30 [51]
Neuropatia - 2° anno e successivi	€ 103,30 [51]
Ulcera attiva	€ 3.230,00 [52]
Amputazione	€ 7.698,00 [52]
Post-amputazione	€ 412,68 [51]

Survey ai pazienti

L'analisi, condotta mediante il coinvolgimento delle principali associazioni pazienti per il diabete in Italia, offre un'esplorazione dettagliata e multidimensionale delle dinamiche legate alla gestione del diabete, focalizzandosi su vari aspetti che includono le caratteristiche demografiche dei pazienti e dei *caregiver*, la gestione della patologia, il profilo lavorativo, i costi diretti sanitari, le spese *out-of-pocket* e l'impatto delle nuove tecnologie nella cura del diabete. Dall'analisi emerge una predominanza di rispondenti maschili, sia tra i pazienti sia tra i *caregiver*, con una distinzione nell'incidenza e nella gestione del T1DM e T2DM. I dati suggeriscono significative implicazioni sociali e familiari nella gestione del diabete, evidenziando come caratteristiche come lo stato civile e il genere possano influenzare l'accesso alla cura e le dinamiche di supporto.

Dall'analisi delle evidenze si rilevano differenze nel regime di trattamento tra T1DM e T2DM, con un focus particolare sulla frequenza delle iniezioni, gli episodi di ipoglicemia e le relative conseguenze. Ciò sottolinea la complessità della gestione quotidiana del diabete e il peso che essa rappresenta per i pazienti e i loro supporti.

L'analisi del profilo lavorativo dei rispondenti illustra come il diabete influisca sul contesto occupazionale, con una notevole percentuale di pazienti e *caregiver* in pensione. Tuttavia, i dati mostrano anche come la gestione del diabete si interfacci con la vita lavorativa attiva, evidenziando sfide specifiche per coloro

che sono ancora inseriti nel mondo del lavoro.

L'analisi dei costi diretti sanitari e delle spese *out-of-pocket* fornisce una prospettiva sui costi finanziari associati alla gestione del diabete, incluse le visite specialistiche, i trasporti e i ricoveri ospedalieri. Questa sezione mette in luce le pressioni economiche che gravano sui pazienti e le loro famiglie, nonché le potenziali aree di intervento per ridurre tali oneri.

Infine, l'analisi illustra come l'innovazione possa ridurre la necessità di gestioni quotidiane intensive e migliorare l'adesione al trattamento. Ciò apre a riflessioni sull'uso ottimale delle risorse sanitarie e sulla necessità di integrare tali innovazioni in un approccio olistico alla cura del diabete.

Complessivamente, l'analisi del documento fornisce una visione approfondita delle sfide e delle opportunità nella gestione del diabete, sottolineando l'importanza di strategie di cura personalizzate, il supporto alle famiglie dei pazienti e l'integrazione di nuove tecnologie per migliorare la QoL dei pazienti.

Caratteristiche demografiche

La maggioranza dei rispondenti, indipendentemente dal tipo di diabete, è di sesso maschile (71,43%). Questo dato è uniforme sia per il T1DM che per T2DM, e potrebbe indicare una maggiore propensione degli uomini a partecipare alla *survey* o riflettere una maggiore incidenza del diabete tra gli uomini nelle popolazioni campionate. La distribuzione tra i sessi varia maggiormente tra i *caregiver*. Più nel dettaglio, per il T1DM, i *caregiver* maschi sono

più numerosi (75% contro 25% di femmine), mentre per il T2DM, la distribuzione è più equilibrata (60% maschi contro 40% femmine). È tuttavia interessante notare come per il T2DM, c'è un *caregiver* maschile per ogni paziente, indicando forse un maggiore coinvolgimento diretto dei *partner* maschili nella cura dei pazienti T2DM (Tabella 25).

Dall'analisi delle caratteristiche dei rispondenti è altresì emerso come la maggior parte dei pazienti, sia T1DM (71,43%) che T2DM (85,71%), è coniugata. Questo potrebbe riflettere l'età media dei pazienti, suggerendo che molti di loro sono adulti in età lavorativa o anziani. In aggiunta a tali aspetti, dalla *survey* è emerso come la percentuale di pazienti celibi/nubili è maggiore tra i pazienti affetti da T1DM (28,57%) rispetto a quelli con T2DM (14,29%), il che potrebbe indicare una età media più giovane dei pazienti T1DM. Anche tra i *caregiver*, la maggioranza è coniugata, con un 100% per i *caregiver* di pazienti T2DM. Questo dato suggerisce un forte coinvolgimento dei partner nei processi di cura, specialmente nel caso del T2DM (Tabella 25).

Questi dati possono fornire *insight* utili per comprendere meglio le dinamiche sociali e familiari che influenzano la gestione del diabete. Di fatto, la preponderanza di pazienti maschi e coniugati, e il coinvolgimento significativo dei *caregiver* maschi (soprattutto nei pazienti T2DM), può suggerire la necessità di strategie di supporto e comunicazione mirate a questi gruppi. Inoltre, la diversa distribuzione di età e stato sociale tra i pazienti può influenzare le loro esigenze specifiche e le modalità di

gestione della malattia.

La media d'età complessiva dei rispondenti è di 61,36 anni (Tabella 26), con pazienti T1DM più giovani (media di 55,14 anni) rispetto ai pazienti T2DM (media di 67,57 anni). Questo rispecchia la tipica insorgenza precoce del T1DM rispetto al T2DM. I pazienti con T1DM hanno avuto la malattia per più tempo (media di 34 anni) rispetto a quelli con T2DM (media di 20,71 anni).

Gestione della patologia

Dall'analisi dei risultati della *survey*, in riferimento alla gestione della patologia, è emerso come in media, si registrano 71,78 iniezioni al mese. Ciò indica come i pazienti, in generale, possono richiedere più di due iniezioni al giorno. Per i T1DM, la frequenza media delle iniezioni è notevolmente più alta, con 101,25 iniezioni al mese, il che corrisponde a circa tre o più iniezioni al giorno, riflettendo la natura intensiva della terapia insulinica per questi pazienti. I T2DM hanno una frequenza media mensile di iniezioni di 48,2, che è inferiore a quella dei T1DM. Ciò può derivare dal fatto che molti pazienti T2DM possono essere gestiti con regimi di insulina meno intensivi o con altri tipi di farmaci.

Inoltre, dall'analisi dei risultati è emerso come in media, si verificano 33,71 episodi di ipoglicemia leggera all'anno.

Più nel dettaglio, gli episodi di ipoglicemia leggera sono più frequenti nei T1DM, con una media di 61,14 episodi all'anno, il che potrebbe essere dovuto dalla più complessa

TABELLA 25

DISTRIBUZIONE PER SESSO E STATO CIVILE DEI RISPONDENTI ALLA SURVEY

Sesso	Overall	Pazienti		Caregiver			
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 1	Tipo 2		
Maschi	71,43%	71,43%	71,43%	75,00%	60,00%	66,67%	100,00%
Femmine	28,57%	28,57%	28,57%	25,00%	40,00%	33,33%	0,00%
Totale	100,00%						
Stato sociale	Overall	Pazienti		Caregiver			
		Tipo 1	Tipo 2	Tipo 1	Tipo 2		
Coniugato/a	78,57%	71,43%	85,71%	50,00%	80,00%	100,00%	100,00%
Celibe/nubile	21,43%	28,57%	14,29%	50,00%	20,00%	0,00%	0,00%
Totale	100,00%						

TABELLA 26

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE PER TIPO DI DIABETE E CATEGORIA DI RISPONDENTE			
Età	Media	Tipo 1	Tipo 2
Overall	61,36	55,14	67,57
<i>Paziente</i>	60,67	25	3
<i>Caregiver</i>	62,6	N/A	N/A
Anni di diabete	Media	Tipo 1	Tipo 2
Overall	27,36	34	20,71
<i>Paziente</i>	28,11	38,75	19,6
<i>Caregiver</i>	26	27,67	23,5

TABELLA 27

PROFILO DI GESTIONE DELLA PATOLOGIA PER TIPO DI DIABETE E CATEGORIA DI RISPONDENTE			
Frequenza iniezioni / mese	Overall	Tipo 1	Tipo 2
Overall	71,78	101,25	48,2
<i>Paziente</i>	71,78	101,25	48,2
<i>Caregiver</i>	N/A	N/A	N/A
Ipoglicemia leggera / anno	Overall	Tipo 1	Tipo 2
Overall	33,71	61,14	6,29
<i>Paziente</i>	45,33	93	7,2
<i>Caregiver</i>	4	18,67	4
Ipoglicemia grave / anno	Overall	Tipo 1	Tipo 2
Overall	3,14	4,57	1,71
<i>Paziente</i>	4,89	8	2,4
<i>Caregiver</i>	0	0	0

gestione dei livelli di glucosio nel sangue. Per i pazienti con T2DM, la frequenza è significativamente più bassa, con una media di 6,29 episodi all'anno, suggerendo un migliore controllo della glicemia o una minore severità nella variabilità glicemica. I pazienti diabetici riportano una media più alta di episodi (45,33) rispetto al totale complessivo, mentre i *caregiver* segnalano una media di 4 episodi di ipoglicemia leggera all'anno, indicando che i *caregiver* possono avere meno episodi da gestire direttamente. Si verifica una media di 3,14 episodi di ipoglicemia grave all'anno. Gli episodi gravi sono maggiori nei T1DM, con una media di 4,57 all'anno. Per i pazienti affetti da T2DM, gli episodi gravi sono meno frequenti, con una media di 1,71 all'anno. I pazienti riportano un numero significativamente più

alto di episodi gravi (4,89) rispetto alla media complessiva (Tabella 27).

Profilo lavorativo

La Tabella 28 fornisce informazioni sulla distribuzione occupazionale e sulle ore lavorative settimanali dei rispondenti alla *survey*, suddivisi in tre categorie: in pensione, libero professionista e lavoratore dipendente. Questi dati sono ulteriormente divisi tra il complesso dei rispondenti, i pazienti diabetici e i loro *caregiver*. La maggior parte dei rispondenti, sia nel complesso (57,14%) che tra i pazienti (55,56%) e i *caregiver* (60,00%), è in pensione. Questo potrebbe riflettere l'età media dei pazienti diabetici e dei loro *caregiver*, suggerendo che una significativa porzione

TABELLA 28

DISTRIBUZIONE OCCUPAZIONALE E ORE LAVORATIVE SETTIMANALI PER TIPO DI DIABETE E CATEGORIA DI RISPONDENTE		
Overall	Distribuzione per attività lavorativa	Ore lavor./settimanali
In pensione	57,14%	N/A
Libero professionista	28,57%	50
Lavoratore dipendente	14,29%	38
Totale	100,00%	
Pazienti	Distribuzione per attività lavorativa	Ore lavor./settimanali
In pensione	55,56%	N/A
Libero professionista	33,33%	53,33
Lavoratore dipendente	11,11%	40
Totale	100,00%	
Caregiver	Distribuzione per attività lavorativa	Ore lavor./settimanali
In pensione	60,00%	N/A
Libero professionista	20,00%	40
Lavoratore dipendente	20,00%	36
Totale	100,00%	

di questa popolazione è anziana. Una quota minore dei rispondenti lavora come libero professionista o come lavoratore dipendente. Tra i liberi professionisti, si nota una differenza nelle ore lavorative medie settimanali tra pazienti (53,33 ore) e *caregiver* (40 ore), suggerendo che i pazienti in questa categoria potrebbero essere più impegnati lavorativamente. Per i lavoratori dipendenti, le ore medie settimanali sono leggermente superiori per i pazienti (40 ore) rispetto ai *caregiver* (36 ore). Questi dati evidenziano come la gestione del diabete debba tener conto di contesti di vita diversi: i pazienti diabetici che sono anche lavoratori attivi (sia dipendenti che autonomi) possono affrontare sfide diverse nella gestione della patologia rispetto a coloro che sono in pensione. Per i lavoratori attivi, sia pazienti che *caregiver*, la gestione del diabete potrebbe presentare sfide aggiuntive, come la necessità di monitorare la glicemia durante l'orario lavorativo o la gestione di appuntamenti medici intorno agli impegni di lavoro. La presenza di *caregiver* che sono ancora attivi nel mondo del lavoro suggerisce la necessità di fornire un supporto adeguato anche a loro, specialmente considerando che potrebbero dover bilanciare le responsabilità di cura con gli impegni lavorativi.

Questi dati possono essere utili per

sviluppare politiche di lavoro più inclusive e con maggiori supporti sul posto di lavoro, sia per i pazienti diabetici che per i loro *caregiver*, consentendo loro di gestire meglio la loro salute e le loro responsabilità lavorative.

Da quanto emerso in termini di profilo lavorativo e percentuale di rispondenti attivi lavorativamente, è stato possibile dall'analisi dei risultati è stato possibile estrapolare i dati riportati in Tabella 29 che mostra la distribuzione per *seniority* lavorativa e il guadagno orario dei rispondenti [56], differenziando tra libero professionista e lavoratore dipendente. Nel complesso, una maggioranza (66,67%) dei rispondenti lavora come libero professionista, con un guadagno orario medio di €20,82. I lavoratori dipendenti costituiscono il 33,33%, con un guadagno orario inferiore, pari a €15,57. In media, i rispondenti lavorano 46 ore a settimana con un guadagno orario di €19,07. Tra i pazienti, è emersa una prevalenza maggiore di liberi professionisti (75%) rispetto ai lavoratori dipendenti (25%). Il guadagno orario è leggermente inferiore per i pazienti libero professionisti (€19,52) rispetto alla media generale. Dall'analisi è altresì emerso come i pazienti diabetici lavorano in media 50 ore a settimana, più della media generale, ma con un guadagno orario inferiore (€18,34).

TABELLA 29

DISTRIBUZIONE OCCUPAZIONALE E ORE LAVORATIVE SETTIMANALI PER TIPO DI DIABETE E CATEGORIA DI RISPONDENTE		
Overall	Distribuzione per <i>seniority</i> lavorativa	Guadagno orario
Libero professionista	66,67%	€ 20,82
Lavoratore dipendente	33,33%	€ 15,57
Media ore lavorative/settimana & guadagno orario	46,00	€ 19,07
Pazienti	Distribuzione per <i>seniority</i> lavorativa	Guadagno orario
Libero professionista	75,00%	€ 19,52
Lavoratore dipendente	25,00%	€ 14,79
Media ore lavorative/settimana & guadagno orario	50,00	€ 18,34
Caregiver	Distribuzione per <i>seniority</i> lavorativa	Guadagno orario
Libero professionista	66,67%	€ 26,03
Lavoratore dipendente	33,33%	€ 16,44
Media ore lavorative/settimana & guadagno orario	38,67	€ 22,83

La distribuzione tra libero professionista e lavoratore dipendente tra i *caregiver* è simile a quella generale. Tuttavia, il guadagno orario è significativamente più alto per i *caregiver* liberi professionisti (€26,03), rispetto sia alla media generale che ai pazienti. Anche i *caregiver* lavoratori dipendenti guadagnano di più (€16,44) rispetto alla media generale. Più nel dettaglio, dall'analisi è emerso come i *caregiver* lavorano in media meno ore settimanali (38,67) rispetto alla media generale e ai pazienti, ma con un guadagno orario medio più alto (€22,83).

In generale, i dati suggeriscono che i pazienti diabetici tendono a lavorare più ore rispetto alla media generale, ma con un guadagno orario inferiore. Questo potrebbe riflettere l'impatto del diabete sulla loro capacità di guadagno o sulla scelta della carriera. Il maggiore guadagno orario dei *caregiver* potrebbe indicare una maggiore esperienza o *seniority* nel loro campo. Tuttavia, il minor numero di ore lavorative potrebbe riflettere la necessità di bilanciare il lavoro con le responsabilità di cura (Tabella 29).

Costi diretti sanitari

La Tabella 30 fornisce dati specifici sull'accesso al pronto soccorso (PS) e sui ricoveri

ospedalieri seguenti a episodi di ipoglicemia grave nei pazienti diabetici, suddivisi per T1DM e T2DM e a seconda che il rispondente fosse direttamente il paziente o il *caregiver*. Circa il 28,57% dei pazienti in generale ha necessitato di accesso al PS a seguito di un episodio di ipoglicemia grave. Questa percentuale è significativamente più alta nei T1DM (42,86%) rispetto ai T2DM (14,29%). Questo potrebbe riflettere la maggiore complessità nella gestione dell'insulina nei T1DM, che può portare a un rischio più elevato di ipoglicemia grave. Il costo medio di un accesso al PS è di €74,67.

Anche in questo caso, il costo è più alto per i T1DM (€112,01) rispetto ai T2DM (€37,34). Questa differenza potrebbe essere dovuta dalla maggiore complessità dei casi T1DM, i quali richiedono interventi più intensivi. La percentuale generale di ricoveri post-accesso al PS è del 7,14%, con una differenza notevole tra i tipi di diabete: nessun T1DM ha avuto un ricovero, mentre la percentuale sale al 14,29% per i T2DM. Questo potrebbe indicare che, nonostante gli episodi di ipoglicemia grave siano più frequenti nel T1DM, i pazienti T2DM potrebbero avere condizioni complessive più fragili che richiedono ricoveri. Il costo medio di un ricovero è di €92,30 [52], ma è rilevante solo per i pazienti T2DM (€184,60), poiché non

TABELLA 30

PROFILO DI GESTIONE DELLA PATOLOGIA PER TIPO DI DIABETE E CATEGORIA DI RISPONDENTE							
Accesso PS post-ipoglicemia grave	Media	Tipo 1	Tipo 2	Costo di accesso PS	Media	Tipo 1	Tipo 2
Overall	28,57%	42,86%	14,29%	Overall	€ 74,67	€ 112,01	€ 37,34
Paziente	44,44%	75,00%	20,00%	Paziente	€ 116,16	€ 196,01	€ 52,27
Caregiver	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	Caregiver	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Ricovero post-accesso PS	Media	Tipo 1	Tipo 2	Costo di ricovero	Media [48]	Tipo 1	Tipo 2
Overall	7,14%	0,00%	14,29%	Overall	€ 92,30	0,00%	€ 184,60
Paziente	7,14%	0,00%	14,29%	Paziente	€ 92,30	0,00%	€ 184,60
Caregiver	N/A	N/A	N/A	Caregiver	N/A	N/A	N/A

ci sono stati ricoveri per pazienti T1DM.

Questi dati evidenziano come la gestione del diabete, in particolare le complicanze legate all'ipoglicemia, abbiano un impatto significativo sia dal punto di vista della salute che economico. Di fatto, la maggiore frequenza di accesso al PS e i costi associati nei pazienti T1DM sottolineano la necessità di strategie di gestione del diabete mirate a ridurre il rischio di ipoglicemia in questo gruppo. Allo stesso tempo, l'alta percentuale di ricoveri post-PS nei pazienti T2DM suggerisce una maggiore vulnerabilità di questi pazienti, forse dovuta ad altre condizioni di salute concomitanti.

Spese out-of-pocket

In media, i pazienti affetti da diabete ed i loro *caregiver* viaggiano circa 12,79 km per raggiungere il centro di cura, con quelli T1DM che percorrono distanze maggiori. La frequenza media delle visite al centro (3,14) è più alta per i pazienti affetti da T2DM, il che potrebbe essere correlato a una gestione più intensiva dovuta all'età media più avanzata e alla possibile presenza di complicanze. I dati sulla distanza media dal centro di cura e la frequenza annuale, pesata per la percentuale di pazienti che si recano presso la struttura in auto (92,86%) hanno consentito di calcolare le emissioni di CO₂ ed i costi necessari per il trasporto, e di stimare come i *caregiver* abbiano mediamente emissioni e costi di trasporto generalmente più alti rispetto ai pazienti: in particolare, considerando che il 46,30% e il 44,4% dei veicoli ad oggi in circolazione sono a benzina e a gasolio rispettivamente, con la restante parte costituita da veicoli a metano/GPL o elettrici [57],

e che il costo di percorrenza di un km sia pari in media a €0,114 e €0,090 per i veicoli a benzina e diesel rispettivamente [58], il costo annuale di trasporto per le visite specialistiche per ciascun paziente/*caregiver* è stimabile intorno ai €6,92 all'anno [59] (Tabella 31).

Inoltre, considerando un costo medio per la visita specialistica pari a ~€100, la spesa annuale media per la consulenza di uno specialista privato è di €122,15 per i pazienti affetti da T2DM. Al contrario, all'interno della *survey*, per i pazienti affetti da T1DM, non sono stati registrati costi relativi alle visite specialistiche. Ciò potrebbe indicare che i pazienti affetti da T1DM non utilizzino servizi di specialisti privati o che tali spese siano coperte da altri mezzi, come l'assicurazione sanitaria pubblica o altri programmi di assistenza. La spesa stimata per i pazienti T2DM è significativamente più alta, con una media annuale di €293,99. I pazienti diabetici spendono in media €222,23 all'anno per la consulenza di uno specialista privato. La spesa indicata dai pazienti T2DM è di €400,00, il che implica un maggiore onere finanziario per tali pazienti. La spesa indicata da parte dei *caregiver* risulta così inferiore a quella indicata dai pazienti, con una media di €80,00 all'anno. Secondo la stima di frequenza annuale di visite riportate dai pazienti affetti da T2DM, i *caregiver* indicano una spesa media annuale di €200,00. La *survey* rileva, inoltre, un uso più frequente di specialisti privati tra i pazienti T2DM: questo potrebbe riflettere una maggiore necessità di cure specialistiche o una preferenza per il trattamento privato in questa fascia di età.

In riferimento alla frequenza di monitoraggio, nonostante non sia direttamente

correlabile con il regime terapeutico, è lecito pensare che la migliore aderenza garantita dalla somministrazione settimanale di icodec possa essere associata ad una riduzione delle visite di controllo, e dunque ad una minore spesa *out-of-pocket* per i pazienti in riferimento al trasporto, con un conseguente migliore impatto ambientale grazie ai minori livelli di CO₂ prodotta.

In considerazione di quanto emerso dalla *survey*, la transizione ad un regime di somministrazione settimanale del farmaco per il diabete, anziché giornaliero, potrebbe avere un impatto significativo sulla riduzione degli accessi al PS, dei ricoveri ospedalieri e dei relativi costi. Più nel dettaglio, uno dei maggiori vantaggi di un regime settimanale è il miglioramento dell'adesione al trattamento. Di fatto, molte persone con diabete trovano sfidante seguire un regime quotidiano a causa di vari fattori come la dimenticanza, la difficoltà di gestione o lo stress emotivo associato all'iniezione frequente. Al contrario, un regime

settimanale ridurrebbe significativamente questi ostacoli, portando potenzialmente ad un miglior controllo glicemico. Inoltre, un minor numero di iniezioni necessarie, comporterebbe una minore probabilità di errori di dosaggio, un fattore comune nelle ipoglicemie gravi che portano a visite al PS.

In aggiunta, una somministrazione settimanale del trattamento potrebbe fornire un rilascio più uniforme del farmaco, contribuendo a mantenere i livelli di glucosio più stabili, e riducendo così gli episodi di ipo- e iperglicemia.

La stabilizzazione del controllo glicemico può ridurre significativamente gli episodi di ipoglicemia, uno dei motivi principali per i quali i pazienti diabetici ricorrono al PS. La riduzione della frequenza delle iniezioni può, inoltre migliorare la QoL dei pazienti, riducendo lo stress e l'ansia associati alla gestione quotidiana del diabete. Questo può essere particolarmente rilevante per i bambini e gli adolescenti, nonché per gli anziani o per

TABELLA 31

PROFILO DI GESTIONE DELLA PATOLOGIA PER TIPO DI DIABETE E CATEGORIA DI RISPONDENTE			
Km centro di cura	Media	Tipo 1	Tipo 2
Overall	12,79	20,57	5,00
<i>Paziente</i>	12,78	25,00	3,00
<i>Caregiver</i>	12,8	14,67	10,00
Frequenza centro / anno	Overall	Tipo 1	Tipo 2
Overall	3,14	2,29	4,00
<i>Paziente</i>	2,67	1,00	4,00
<i>Caregiver</i>	4,00	4,00	4,00
Costo trasporto / anno	Overall	Tipo 1	Tipo 2
Overall	€ 6,92	€ 8,72	€ 3,18
<i>Paziente</i>	€ 5,62	€ 4,64	€ 1,78
<i>Caregiver</i>	€ 9,50	€ 10,88	€ 7,42
Specialista privato (%)	Overall	Tipo 1	Tipo 2
Overall	71,43%	57,14%	85,71%
<i>Paziente</i>	88,89%	75,00%	100,00%
<i>Caregiver</i>	40,00%	33,33%	50,00%
Specialista privato (%)	Overall	Tipo 1	Tipo 2
Overall	1,71	0,00	3,43
<i>Paziente</i>	2,50	0,00	4,00
<i>Caregiver</i>	2,00	0,00	4,00

coloro che dipendono da un *caregiver* per la somministrazione del farmaco. Minori accessi al PS e meno ricoveri si tradurrebbero in un risparmio significativo per il sistema sanitario. Inoltre, una migliore gestione del diabete potrebbe ridurre le complicanze a lungo termine, portando a risparmi sostanziali in termini di costi di gestione della salute a lungo termine. Come precedentemente affermato, riducendo la frequenza delle iniezioni, i pazienti potrebbero richiedere meno supporto clinico e meno visite di controllo, alleggerendo il carico sulle risorse sanitarie.

D0023 - In che modo la tecnologia modifica la necessità di altre tecnologie e l'uso delle risorse

L'introduzione di nuove tecnologie nel campo della salute, come nel caso dell'insulina icodec per la gestione del diabete, porta con sé trasformazioni sostanziali nella necessità di altre tecnologie e nell'uso complessivo delle risorse sanitarie. Queste innovazioni non solo offrono nuove opportunità terapeutiche ma possono anche ridisegnare il panorama delle cure disponibili, influenzando come e quando altre risorse vengono impiegate.

Prendiamo, ad esempio, l'impatto di un'insulina a rilascio prolungato che richiede somministrazioni meno frequenti.

Questo tipo di trattamento riduce la necessità quotidiana di monitoraggio dei livelli di glucosio da parte dei pazienti, alleggerendo la routine di controllo e diminuendo la domanda di strisce reattive e altri materiali di consumo. Inoltre, la somministrazione settimanale dell'insulina cambia il paradigma nell'uso dei dispositivi per la somministrazione di farmaci, spostando l'attenzione da quelli progettati per l'uso quotidiano a soluzioni più adatte a dosaggi meno frequenti.

Oltre agli aspetti pratici della gestione quotidiana del diabete, l'efficacia migliorata nel controllo della glicemia offerta da tecnologie avanzate come icodec può avere effetti a cascata sull'intero sistema sanitario. Di fatto, con pazienti che richiedono meno visite mediche per il controllo del diabete, i professionisti sanitari possono redistribuire le loro risorse verso casi più complessi o dedicarsi maggiormente alla prevenzione e all'educazione sanitaria, ottimizzando così l'uso delle risorse sanitarie disponibili.

Un ulteriore aspetto rilevante è la potenziale

riduzione delle complicanze a lungo termine del diabete. Un controllo glicemico efficace e costante può significativamente abbassare il rischio di sviluppare problemi legati al diabete, come malattie cardiovascolari e retinopatie. Ciò, a sua volta, riduce la necessità di trattamenti avanzati e costosi, alleviando ulteriormente il carico sulle risorse sanitarie.

Infine, l'arrivo di tecnologie rivoluzionarie stimola la ricerca e lo sviluppo in tutto il settore sanitario, promuovendo l'innovazione in aree che vanno dall'aderenza ai trattamenti fino alle soluzioni personalizzate per la cura. Questo non solo apre la strada a trattamenti ancora più efficaci e convenienti ma invita anche a una riflessione più ampia su come le nuove tecnologie possano essere integrate per fornire una cura olistica e centrata sul paziente.

G0007 - Quali sono i probabili impatti sul budget derivanti dall'implementazione delle tecnologie confrontate?

La BIA è finalizzata alla determinazione dell'impatto, in termini di risorse assorbite, associato all'introduzione di icodec nel confronto con le alternative attualmente disponibili per la gestione dei pazienti con T1DM e T2DM nell'orizzonte temporale considerato, ovvero pari a 5 anni. I risultati dell'analisi di basano sul confronto tra due scenari alternativi:

- un primo scenario basato sull'attuale *real practice* clinica e dunque all'effettivo ricorso alle alternative terapeutiche disponibili nel *setting* assistenziale italiano;
- uno scenario alternativo che prevede l'introduzione della strategia terapeutica basata sul ricorso ad icodec nel contesto sanitario italiano per il trattamento dei pazienti affetti da T1DM e T2DM.

I risultati dell'analisi sono espressi in termini di assorbimento di risorse totale associato ai due scenari oggetto di analisi nonché in termini di differenziale di spesa dato dal confronto tra gli stessi.

Inoltre, al fine di valutare l'impatto dell'incertezza dei risultati ottenuto dalla BIA, è stata realizzata un'analisi di sensibilità deterministica univariata, in cui è stato ipotizzato un grado di incertezza per i parametri considerati all'interno del modello di valutazione economica pari al 25% del loro valore medio considerato nello scenario base: tale analisi ha consentito di determinare i *driver*

la cui variazione comporta lo scostamento maggiore dai risultati ottenuti nello scenario di riferimento.

Infine, al fine di valutare l'impatto economico-finanziario derivante dall'introduzione di icodex nel contesto sanitario italiano, la BIA ha individuato come strategie terapeutiche di confronto ad icodex gli analoghi dell'insulina glargine (U100 e U300), insulina degludec e degludec + liraglutide, ovvero quelle che detengono la quasi totalità delle quote di mercato nella *real-practice* clinica italiana.

Popolazione eleggibile

Per la determinazione della popolazione eleggibile ai trattamenti oggetto di analisi, riferimento è stato fatto ai dati ISTAT 2022 [60] proiettati sulla base dell'incidenza media degli ultimi 4 anni, per gli anni 2025-2029 per l'anno 2023 pesando il dato relativo ai residenti con età maggiore di 18 anni (84,6% [60]) per la prevalenza di diabete mellito in Italia, pari a 7,78% [1]. La popolazione così individuata è stata stratificata in base alla tipologia di diabete

considerando una prevalenza del 10,00% [8] e 90,00% [9] rispettivamente per il T1DM e il T2DM (Tabella 32).

Di tali pazienti, sono l'80,4% e il 9,20% quelli che ricevono insulina basale nei due sottogruppi di diabete [61]. Per quanto concerne i pazienti con T1DM che ricevono insulina basale, si è assunto che il 90% assumessero analoghi a lunga durata d'azione: sono stati così individuati 332.340 pazienti eleggibili (Tabella 33).

Nel sottogruppo di pazienti affetta da T2DM che ricevono insulina basale, si è considerato che il 32,80% e il 67,20% assumessero insulina basale e basal-bolus rispettivamente [61]. Per i pazienti gestiti con terapia basal-bolus, si è inoltre assunto che il 100% facesse ricorso analoghi a lunga durata d'azione, portando all'individuazione di 229.999 pazienti eleggibili a terapia con icodex. Similmente, nel sottogruppo di coloro trattati con insulina basale, si è assunto che il 100% facessero ricorso analoghi a lunga durata d'azione e che, di questi, l'80% siano pazienti *naïve* all'insulina (89.809) e il rimanente 20% siano *switchers* da altra insulina (22.452).

TABELLA 32

IDENTIFICAZIONE DELLA POPOLAZIONE ELEGGIBILE AI TRATTAMENTI IN ANALISI		
	Valore	Pazienti
Popolazione italiana (2023)		58.850.717 [60]
Popolazione adulta	84,60% [60]	49.786.127
Pazienti affetti da diabete mellito [A-B]	7,78% [1]	3.873.581
Diabete Tipo 1 [A]		
Pazienti che ricevono insulina basale	10,00% [8]	413.358
Pazienti che ricevono analoghi basali a lunga durata d'azione	80,40% [9]	332.340
Diabete Tipo 2 [B]		
Pazienti che ricevono insulina basale	90,00%	3.720.223
Pazienti Basal-Only [B ₁]	32,80%	112.261
Pazienti che ricevono analoghi dell'insulina basale a lunga durata d'azione	100,00%	112.261
Insulina naïve	80,00%	89.809
Insulina switchers	20,00%	22.452
Pazienti Basal-bolus [B ₂]	67,20%	229.999
Pazienti che ricevono analoghi dell'insulina basale a lunga durata d'azione	100,00%	229.999

TABELLA 33

PROIEZIONE DELLA POPOLAZIONE ELEGGIBILE NELL'ORIZZONTE TEMPORALE DI ANALISI					
Popolazione	2025	2026	2027	2028	2029
Diabete mellito di Tipo 2 (T2DM)					
Basal-Only: insulina naïve (eleggibile a trattamento)	89.809	92.416	95.099	97.860	100.701
<i>Basal-Only: Insulina switchers (eleggibili a trattamento)</i>	22.452	23.104	23.775	24.465	25.175
<i>Basal-Bolus (eleggibili a trattamento)</i>	229.999	236.676	243.547	250.617	257.893
Diabete mellito di Tipo 1 (T1DM)					
Eleggibili a trattamento	332.340	341.988	351.916	362.132	372.645
Popolazione totale	674.600	694.184	714.337	735.075	756.414

L'analisi, inoltre, considera un tasso di incidenza annuale nella popolazione della popolazione italiana del diabete del diabete nella popolazione italiana pari a 2,9% [60]. In virtù di tale andamento annuale, è stato possibile definire la popolazione eleggibile ai trattamenti in analisi per ciascun anno di analisi nell'orizzonte temporale considerato, ovvero pari a 5 anni (Tabella 33).

Quote di mercato

Le quote di mercato utilizzate nella BIA sono suddivise per Scenario 1 "Senza Icodec" (AS IS) e Scenario 2 "Con Icodec" (TO BE). La Tabella 34 descrive la previsione di ricorso ai diversi tipi di insulina per il trattamento del T1DM e T2DM, suddivisa tra i due scenari nel periodo dal 2025 al 2029.

In particolare, nello scenario AS IS per il T1DM, si prevede che: il ricorso all'insulina glargine U100 diminuisca progressivamente dal 17,6% nel 2025 al 14,6% nel 2029; il ricorso all'insulina glargine U300 aumenti dal 50,0% nel 2025 al 56,3% nel 2029; l'utilizzo dell'insulina degludec rimanga stabile seppure con qualche minima fluttuazione negli anni al ~20,6%; infine, che l'insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL) diminuisca dall'11,8% del 2025 all'8,3% del 2029. Per i pazienti affetti da T2DM, si ipotizza che: l'insulina glargine U100 diminuisca dal 14,3% nel 2025 all'11,7% nel 2029; l'insulina glargine U300 aumenti dal 40,5% al 45,0%; l'insulina degludec subisca leggeri scostamenti ma che rimanga stabile intorno al 16,7%; il ricorso alla combinazione degludec + liraglutide aumenti dal 19,0% al

20,0%; l'utilizzo di insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL) diminuisca dal 9,5% del 2025 al 6,7% del 2029.

Nello scenario TO BE per i pazienti con T1DM si assume che il tasso di ricorso ad insulina icodec sia pari allo 0,6% nel 2025 e che aumenti al 4,2% nel 2029, le insuline glargine U100 e U300 subiscano tendenze opposte con l'insulina glargine U100 in diminuzione dal 17,6% nel 2025 al 14,4% nel 2029 e l'insulina glargine U300 in aumento dal 50,0% nel 2025 al 56,0% nel 2029, l'insulina degludec diminuisca al 17,1% nel 2029 e che l'insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL) diminuisca a sua volta. Per il sottogruppo di pazienti con T2DM si assume che l'insulina icodec sia associata ad un tasso di ricorso pari al 5,4% al primo anno dalla sua introduzione, arrivando al 25,0% nel 2029 con le altre forme di insulina caratterizzate da tendenze decrescenti, tranne l'insulina glargine U300, il cui suo tasso di utilizzo si assume aumenti leggermente nel tempo.

Misurazione e stima dei risultati

E0005 - Qual è/quali sono risultato/i misurato/i e/o stimato/i in termini di salute della tecnologia valutata e del/i suo/i comparatore/i. (identificazione, misurazione e valutazione degli esiti)?

Nell'ambito della CEA dell'insulina icodec e dei suoi comparatori per la gestione del diabete mellito, gli esiti di salute rappresentano una componente cruciale della valutazione. Di fatto, la CEA mira a identificare, misurare e valutare gli esiti di salute derivanti dall'uso

TABELLA 34

DISTRIBUZIONE DELLE QUOTE DI MERCATO PRIMA E DOPO L'INTRODUZIONE DI ICODEC						
Scenario AS IS (senza icodec)	Diabete Tipo 1 (Basal-Bolus)	2025	2026	2027	2028	2029
	Insulina icodec	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Insulina glargine U100	17,6%	15,0%	13,5%	14,0%	14,6%
	Insulina glargine U300	50,0%	53,3%	57,7%	56,0%	56,3%
	Insulina degludec	20,6%	20,0%	19,2%	20,0%	20,8%
	Degludec + liraglutide	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL)	11,8%	11,7%	9,6%	10,0%	8,3%
	Totale	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Diabete Tipo 2 (Basal-Only-naïve, switcher & Basal-Bolus)	2023	2024	2025	2026	2027
	Insulina icodec	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Insulina glargine U100	14,3%	12,0%	10,6%	11,1%	11,7%
	Insulina glargine U300	40,5%	42,7%	45,5%	44,4%	45,0%
	Insulina degludec	16,7%	16,0%	15,2%	15,9%	16,7%
	Degludec + liraglutide	19,0%	20,0%	21,2%	20,6%	20,0%
Insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL)	9,5%	9,3%	7,6%	7,9%	6,7%	
Totale	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	
Scenario TO BE (con icodec)	Diabete Tipo 1 (Basal-Bolus)	2023	2024	2025	2026	2027
	Insulina icodec	0,6%	1,3%	1,9%	2,9%	4,2%
	Insulina glargine U100	17,6%	14,9%	13,4%	13,9%	14,4%
	Insulina glargine U300	50,0%	53,3%	57,6%	55,9%	56,0%
	Insulina degludec	20,1%	18,8%	17,5%	17,4%	17,1%
	Degludec + liraglutide	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL)	11,8%	11,7%	9,6%	10,0%	8,3%
	Totale	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Diabete Tipo 2 (Basal-Only -naïve, switcher & Basal-Bolus)	2023	2024	2025	2026	2027
	Insulina icodec	5,4%	13,3%	20,5%	22,7%	25,0%
	Insulina glargine U100	14,0%	11,3%	9,6%	10,0%	10,4%
	Insulina glargine U300	40,2%	42,0%	44,4%	43,3%	43,8%
	Insulina degludec	13,4%	8,0%	2,9%	2,3%	1,7%
	Degludec + liraglutide	17,4%	16,0%	15,1%	13,8%	12,5%
Insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL)	9,5%	9,3%	7,6%	7,9%	6,7%	
Totale	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	

di queste tecnologie per informare decisioni sanitarie basate sull'efficienza. Gli esiti di salute sono indagati per determinare non solo l'efficacia clinica delle opzioni terapeutiche ma anche per valutare il loro valore in termini di

miglioramenti nella qualità di vita dei pazienti e nella prevenzione delle complicanze associate al diabete.

Gli esiti misurati e/o stimati includono indicatori clinici diretti come il controllo

della glicemia, misurato attraverso livelli di HbA1c, e la riduzione degli episodi di ipo e iperglicemia, che hanno implicazioni dirette sulla gestione quotidiana del diabete e sul rischio di complicanze a lungo termine. Oltre a questi, vengono valutati esiti più ampi, come la prevenzione o il ritardo nello sviluppo di complicanze diabetiche gravi (ad esempio, malattie cardiovascolari, nefropatie, retinopatie e neuropatie), che sono cruciali per comprendere l'impatto complessivo della terapia sulla salute e sul benessere del paziente.

Un altro aspetto fondamentale degli esiti di salute valutati nella CEA riguarda la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). Questo aspetto si rivela particolarmente rilevante quando si considerano le caratteristiche della somministrazione di icodec, come la frequenza ridotta di iniezioni, che si traduce in un migliore adattamento alla vita quotidiana dei pazienti e in una riduzione del carico psicologico associato alla gestione del diabete.

La misurazione di questi esiti spesso si avvale di QALYs, una metrica che combina la durata della vita con la QoL, permettendo così di comparare l'efficacia relativa di diversi interventi sanitari in termini sia di quantità che di qualità della vita guadagnata. La valutazione degli esiti espressa in QALYs facilita la comparazione tra la tecnologia valutata e i suoi comparatori, offrendo una base per giudicare quale opzione terapeutica fornisca il miglioramento più significativo in termini di salute per unità di costo.

In particolare, lo scopo dello studio condotto è stato quello di valutare il rapporto costo-efficacia della strategia basata sul ricorso a icodec nei pazienti affetti da diabete mellito T2DM rispetto a quella che prevede l'utilizzo delle alternative insuliniche attualmente disponibili nel *setting* assistenziale italiano considerando la prospettiva del SSN, ed utilizzando i dati di efficacia del trial clinico ONWARDS 5 [35], uno studio di fase 3a focalizzato sull'efficacia e la sicurezza del trattamento con insulina icodec somministrata una volta a settimana a individui con T2DM, della durata di 52 settimane, che ha incluso 1.085 partecipanti che non erano stati precedentemente trattati con insulina.

Tale RCT rappresenta lo studio che ha coinvolto il più ampio numero di pazienti, l'unico che permette il confronto con le insuline basali giornaliere maggiormente utilizzate nella pratica clinica e che include elementi della *real-practice* clinica. Il principale obiettivo del trial

era quello di dimostrare la non inferiorità nella riduzione dei livelli di HbA1c alla settimana 52 utilizzando insulina icodec rispetto a insuline basali somministrate una volta al giorno, come l'insulina degludec o l'insulina glargine U100/U300. I risultati hanno mostrato come l'insulina icodec abbia ottenuto una riduzione superiore dell'HbA1c stimata di -1,68 punti percentuali rispetto ai -1,31 punti percentuali delle insuline giornaliere, indicando come l'insulina icodec fosse superiore in termini di controllo glicemico rispetto alle insuline giornaliere. Inoltre, lo studio ONWARD 5 non ha riscontrato differenze significative nei tassi stimati di ipoglicemia grave o clinicamente significativa tra i due gruppi di trattamento, indicando come il profilo di sicurezza dell'insulina icodec settimanale fosse paragonabile a quello dei regimi di insulina giornaliere. Il programma ONWARDS, di cui questo *trial* fa parte, comprende una serie di sei trial clinici di fase 3a a livello globale, che coprono vari scenari di cura del diabete e coinvolgono oltre 4.000 pazienti adulti con T1DM e T2DM. La natura comprensiva di questo programma mira a coprire vari scenari clinici e raccogliere dati estesi sull'efficacia e la sicurezza dell'insulina icodec.

Il modello farmacoeconomico si basa, dunque, su un'analisi comparativa tra icodec ed un profilo di trattamento basato sul mix dei seguenti analoghi dell'insulina per il trattamento di pazienti adulti affetti da T2DM:

- Insulin glargine U100 (17,70%);
- Insulin glargine U300 (12,70%);
- Insulin degludec (69,60%) [35].

Popolazione

Il modello considera le caratteristiche della popolazione caratterizzanti il *pool* di pazienti inclusi nello studio di Russel-Jones (2023) [38]. In particolare, la media dell'età di partenza è di 62,20 anni, con una deviazione standard di 6,90 anni, che suggerisce una moderata variabilità nell'età dei pazienti. Circa il 52,3% del campione di studio è composto da maschi (Tabella 35).

Modello di Markov

La Figura 10 illustra la struttura del modello di Markov utilizzato per la realizzazione della CEA. Il modello si compone di 17 stati di salute per l'analisi dell'impatto delle alternative in studio sul decorso della storia clinica di

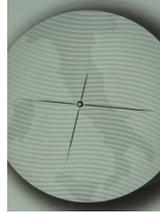
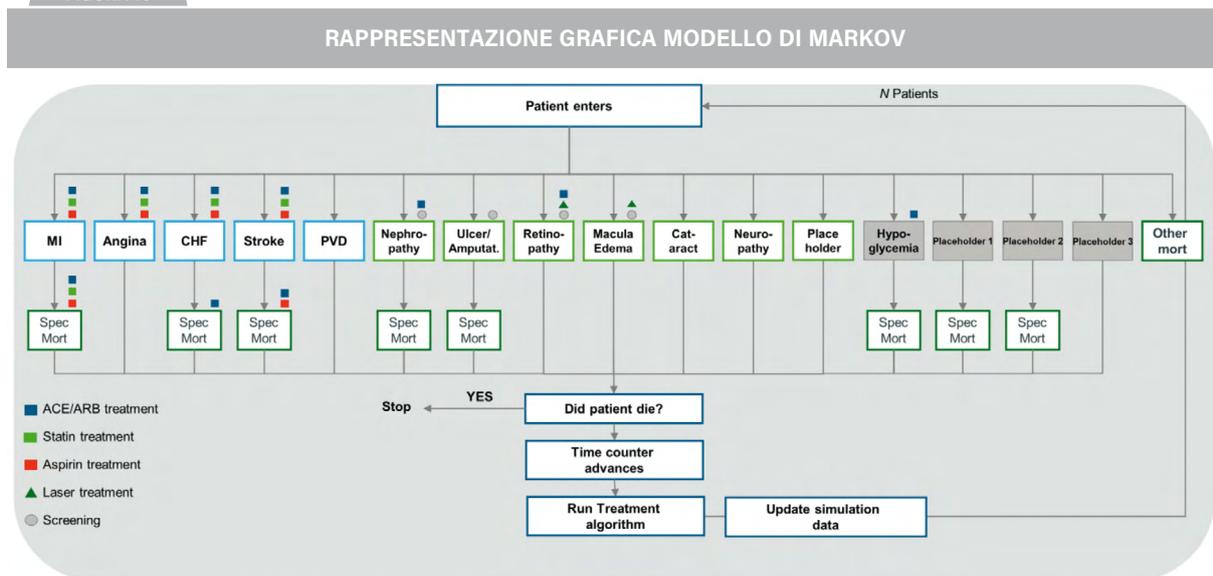


TABELLA 35

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEI PAZIENTI CON T2DM [38]		
	Media	Deviazione (errore) standard
Età di partenza	62,20	6,90
Durata del diabete 10,00 0,00	10,00	0,00
% maschi	52,3%	

FIGURA 10



MI = myocardial infarction; CHF = congesting heart failure; PVD = peripheral vascular disease; Mort = mortality; "Spec mort" = specific mortality (i.e. condition-related deaths)

pazienti con T2DM. All'interno del modello, ogni stato rappresenta una possibile condizione di salute di un paziente o un evento clinico. I pazienti possono passare da uno stato all'altro in base alle probabilità calcolate dal modello, che simula l'evoluzione della malattia e gli interventi terapeutici nel tempo. Il modello considera dei cicli della durata di un anno, durante i quali i pazienti possono rimanere nello stesso stato di salute o passare a uno stato migliorativo/peggiorativo (es.: altro problema di salute o la morte con tassi di mortalità correlati o non correlati alla condizione clinica del paziente). Gli stati di salute considerati includono eventi gravi e comuni nel T2DM tra cui: l'infarto miocardico (MI), l'angina, l'insufficienza cardiaca congestizia (CHF), l'ictus, lo sviluppo di malattia vascolare periferica (PVD), la nefropatia, l'amputazione per ulcere, la retinopatia, l'edema maculare diabetico, la cataratta e la neuropatia.

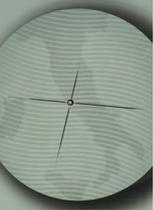
Il modello tiene anche conto del trattamento ricevuto dai pazienti, tra cui gli ACE-inibitori

e i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ACE/ARB), statine e aspirina per la gestione delle condizioni cardiache, oltre al trattamento laser per la retinopatia e lo *screening*. Il modello considera, inoltre, la possibilità che il paziente continui o interrompa un particolare trattamento basandosi sul fatto che lo stesso sia deceduto o meno: se il paziente non è deceduto al termine di un dato ciclo, l'orizzonte temporale avanza e il modello procede con l'algoritmo di trattamento e l'aggiornamento dei dati di simulazione. Le icone e i colori aiutano a distinguere rapidamente tra i diversi trattamenti e le valutazioni.

Utilità/disutilità degli stati di salute

La Tabella 36 presentata fornisce una panoramica dei valori di utilità e disutilità associati a diversi stati di salute correlati al diabete.

Lo stato di salute legato al T2DM con complicanze [62-63] è associato ad una utilità



di 0,7850, con una deviazione standard di 0,0531. Da tali dati emerge come, nonostante la presenza di complicanze, i pazienti possono ancora sperimentare una QoL relativamente buona, anche se con una certa variabilità. Gli stati di salute post-evento cardiaco, come post lesione miocardica e angina pectoris, hanno valori di utilità di 0,7300 e 0,6950, rispettivamente, indicando una diminuzione della QoL dopo questi eventi. Condizioni come CHF e post evento ischemico mostrano valori di utilità più bassi (rispettivamente 0,6770 e 0,6210), riflettendo un impatto maggiore sulla QoL. Altre condizioni legate al diabete, come la PVD e la microalbuminuria, hanno valori di utilità relativamente alti (rispettivamente pari

a 0,7240 e 0,7850), suggerendo un impatto meno severo sulla QoL. Condizioni gravi, come l'amputazione, mostrano un valore negativo di utilità (-0,2800), che è indicativo di una significativa diminuzione della QoL. L'utilità post-amputazione (0,5050), conseguentemente, rispecchia la riduzione della QoL rispetto allo stato di salute normale.

Altri eventi negativi, come la lesione miocardica e gli eventi ischemici, hanno valori di disutilità di -0,0550 e -0,1640, rispettivamente, sottolineando ancora una volta l'impatto negativo sulla qualità di vita. L'ulcera attiva ha un valore di disutilità di -0,1700, riflettendo l'effetto negativo che questa condizione può avere sulla vita quotidiana di un paziente.

TABELLA 36

QUALITÀ DI VITA (QoL) PER STATO DI SALUTE DEI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO

Utilità	Media	Deviazione (errore) standard
T2DM complicanze	0,7850 [62-63]	0,0531 [62-63]
Post lesione miocardica	0,7300 [62]	0,0066 [62]
Angina pectoris	0,6950 [62]	0,0184 [62]
Insufficienza cardiaca cronica (CHF)	0,6770 [62]	0,0306 [62]
Post eventi ischemico	0,6210 [62]	0,0301 [62]
Malattia vascolare periferica (PVD)	0,7240 [62]	0,0286 [62]
Microalbuminuria	0,7850 [62]	0,0531 [62]
Gastrin Releasing Peptide (GRP)	0,7370 [62]	0,0219 [62]
Diabete epatogeno (HD)	0,6210 [62]	0,0561 [62]
Malattia di Parkinson (PD)	0,5810 [62]	0,1378 [62]
Radioterapia	0,7620 [62]	0,0531 [62]
Retinopatia diabetica	0,7450 [62]	0,0617 [62]
Retinopatia diabetica proliferativa (PDR) trattata con laser	0,7150 [62]	0,0148 [62]
Retinopatia diabetica proliferativa (PDR) non trattata con laser	0,7150 [62]	0,0148 [62]
Complessi vascolari superficiali (SVC)	0,7110 [62]	0,0250 [62]
Cataratta	0,7690 [62]	0,0077 [62]
Neuropatia	0,7010 [62]	0,0138 [62]
Post-amputazione	0,5050 [62]	0,0561 [62]
Disutilità	Media	Deviazione (errore) standard
Amputazione	-0,2800 [62]	0,0561 [62]
Lesione miocardica	-0,0550 [62]	0,0066 [62]
Evento ischemico	-0,1640 [62]	0,0301 [62]
Ulcera attiva	-0,1700 [62]	0,01890 [62]

Esame dei costi e dei risultati E0006 - Quali sono le differenze stimate nei costi e nei risultati tra la tecnologia e i suoi comparatori?

L'analisi effettuata attraverso i documenti fornisce un'illuminazione approfondita sul confronto tra l'insulina icodec e i suoi comparatori nel trattamento del diabete, sottolineando le notevoli differenze nei costi e nei risultati associati. La tecnologia di somministrazione settimanale dell'insulina icodec rappresenta un significativo passo avanti rispetto alle opzioni esistenti, che includono l'insulina glargine U100 e U300, insulina degludec, e la combinazione degludec + liraglutide. La distintiva modalità di somministrazione settimanale di icodec non solo si traduce in un potenziale miglioramento nell'adesione al trattamento da parte dei pazienti, ma propone anche una riduzione nella frequenza degli episodi di ipoglicemia e una minore necessità di monitoraggio costante.

Da un punto di vista economico, in mancanza di un riferimento in Gazzetta Ufficiale, è stato considerato un prezzo

ipotetico di icodec del +37% rispetto all'insulina ad esso più assimilabile (degludec). Dall'analisi BIA emerge infatti (vedi paragrafo successivo) che dal confronto tra gli scenari presi in esame, l'introduzione di icodec non risulta associata ad una variazione in termini di risorse assorbite da parte dell'SSN (impatto neutro: €0,00). Di fatto, icodec, con il suo regime di somministrazione ridotto rispetto alle formulazioni combinate, necessita di un numero inferiore di aghi, lancette e test di monitoraggio della glicemia rispetto alle alternative quotidiane, portando ad un costo annuo di gestione significativamente più basso. Questo aspetto, in combinazione con un potenziale decremento delle visite al PS e dei ricoveri ospedalieri dovuti a complicazioni legate all'ipoglicemia, suggerisce che icodec potrebbe rappresentare una scelta economicamente vantaggiosa nel lungo termine.

Il confronto tra i costi di gestione del diabete associati all'uso di icodec e dei comparatori evidenzia la complessità della valutazione economica in ambito sanitario. Non si tratta solo di analizzare i costi iniziali di acquisizione dei farmaci, ma anche di prendere in considerazione l'intero spettro dei costi associati alla gestione della patologia, come quelli legati al monitoraggio della malattia, al trattamento delle complicanze e

alla gestione delle emergenze mediche. Inoltre, l'impatto sulla QoL dei pazienti e sulla loro capacità di gestire efficacemente la patologia nel contesto della vita quotidiana gioca un ruolo cruciale nella determinazione del valore globale di nuove opzioni terapeutiche come l'insulina icodec.

In conclusione, l'adozione dell'insulina icodec potrebbe segnare un passo importante verso una gestione più efficace e meno onerosa del diabete, migliorando non solo gli esiti clinici per i pazienti ma anche ottimizzando l'utilizzo delle risorse nel sistema sanitario. La decisione di includere l'insulina icodec come opzione terapeutica nel trattamento del diabete dovrebbe quindi considerare un bilancio tra i costi iniziali di acquisizione ed i benefici a lungo termine in termini di miglioramento della gestione della patologia, di riduzione degli eventi avversi, e di impatto sul sistema sanitario nel suo complesso.

Analisi di Impatto sul budget

Sulla base della popolazione eleggibile e del tasso di uptake considerato per ciascun anno di analisi per icodec nell'intervallo temporale considerato nell'analisi (5 anni), è stato possibile determinare l'assorbimento di risorse associato ai due scenari. In particolare, nello scenario AS IS, si registra un generale incremento nel costo dei trattamenti, che passa da circa €321,64 milioni nel 2025 a circa €368,08 milioni nel 2029, per un valore totale del mercato pari a circa €1,73 miliardi. I trattamenti concomitanti mostrano anch'essi un incremento, partendo da circa €229,16 milioni nel 2025 e salendo a €256,96 milioni nel 2029. La spesa per la somministrazione risulta essere inizialmente pari a circa €674,93 milioni nel 2025, ed aumenta gradualmente fino a €754,49 milioni nel 2029. La spesa relativa alla gestione delle complicanze correlate al diabete presenta una riduzione progressiva, passando da circa €16,20 milioni a €18,17 milioni nello stesso periodo.

Nello scenario TO BE, si osserva un andamento simile per i trattamenti, con un incremento complessivo per un totale nel periodo considerato di circa €1,75 miliardi. I trattamenti concomitanti e la somministrazione mostrano una tendenza in aumento meno marcata rispetto allo scenario AS IS, con costi di somministrazione che aumentano a circa €743,00 milioni nel 2029.

TABELLA 37

ASSORBIMENTO RISORSE "SCENARIO SENZA ICODEC" (AS IS), "SCENARIO CON ICODEC" (TO BE) E ANALISI DIFFERENZIALE						
Scenario AS IS						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Trattamenti	€ 321.641.987	€ 333.803.702	€ 348.377.537	€ 357.265.056	€ 368.081.644	€ 1.729.169.926
Trattamenti concomitanti	€ 229.164.873	€ 235.558.051	€ 242.063.296	€ 249.290.286	€ 256.956.938	€ 1.213.033.445
Somministrazione	€ 674.934.186	€ 692.419.983	€ 709.760.640	€ 731.718.121	€ 754.491.514	€ 3.563.324.444
Compl. diabete	€ 16.205.163	€ 16.675.608	€ 17.159.709	€ 17.657.864	€ 18.170.481	€ 85.868.826
Totale	€1.241.946.210	€1.278.457.344	€1.317.361.181	€1.355.931.328	€1.397.700.577	€6.591.396.640
Scenario TO BE						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Trattamenti	€ 322.729.340	€ 336.453.254	€ 352.457.186	€ 362.645.146	€ 375.052.754	€ 1.749.337.680
Trattamenti concomitanti	€ 230.041.376	€ 237.776.777	€ 245.581.103	€ 253.299.638	€ 261.497.845	€ 1.228.196.738
Somministrazione	€ 672.985.038	€ 687.593.300	€ 702.234.275	€ 722.378.715	€ 742.998.923	€ 3.528.190.251
Compl. diabete	€ 16.193.788	€ 16.646.817	€ 17.114.066	€ 17.605.812	€ 18.111.489	€ 85.671.971
Totale	€1.241.949.542	€1.278.470.148	€1.317.386.631	€1.355.929.310	€1.397.661.010	€6.591.396.640
Analisi differenziale						
	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Trattamenti	€ 1.087.353	€ 2.649.551	€ 4.079.650	€ 25.450	€ 6.971.111	€ 20.167.754
Trattamenti concomitanti	€ 876.503	€ 2.218.726	€ 3.517.807	€ 4.009.351	€ 4.540.906	€ 15.163.293
Somministrazione	-€ 1.949.149	-€ 4.826.683	-€ 7.526.364	-€ 9.339.405	-€ 11.492.591	-€ 35.134.192
Compl. diabete	-€ 11.376	-€ 28.791	-€ 45.643	-€ 52.053	-€ 58.993	-€ 196.855
Totale	€ 3.331	€ 12.804	€ 25.450	-€ 2.018	-€ 39.567	0

L'analisi differenziale tra i due scenari indica che, dal 2025 in poi, emergono variazioni significative, in quanto il costo dei trattamenti subisce un aumento complessivo di circa €20,17 milioni. I trattamenti concomitanti mostrano un aumento di circa €15,16 milioni, mentre i costi di somministrazione si riducono di circa €35,13 milioni. Infine, i costi associati alla gestione delle complicanze del diabete diminuiscono di circa €196,85 mila rispetto allo scenario AS IS. In definitiva, l'introduzione dell'insulina settimanale icodec nello scenario assistenziale italiano per la gestione dei pazienti con T1DM e T2DM comporta un leggero incremento dei costi per i trattamenti e per la gestione delle complicanze associate al diabete, oltre che per i trattamenti concomitanti, ed una riduzione della spesa per la somministrazione

rispetto allo scenario AS IS. Tuttavia, è cruciale sottolineare che la compensazione tra le diverse voci di costo risulta del tutto bilanciata e l'introduzione di icodec non comporta, dunque, alcun incremento nella spesa complessiva per l'erogazione delle terapie nella gestione del diabete. In altre parole, il differenziale di spesa associato all'uso di icodec risulta essere esattamente neutro (pari a €0,00). Questo equilibrio dimostra che, nonostante un più elevato costo di acquisizione per icodec, gli effetti combinati della riduzione nei consumi di materiali, il minor ricorso alle visite mediche ed il più basso tasso di insorgenza di complicanze correlate alla terapia compensano completamente tale spesa, mantenendo invariato il budget sanitario destinato al trattamento del diabete – Figura 11).

FIGURA 11

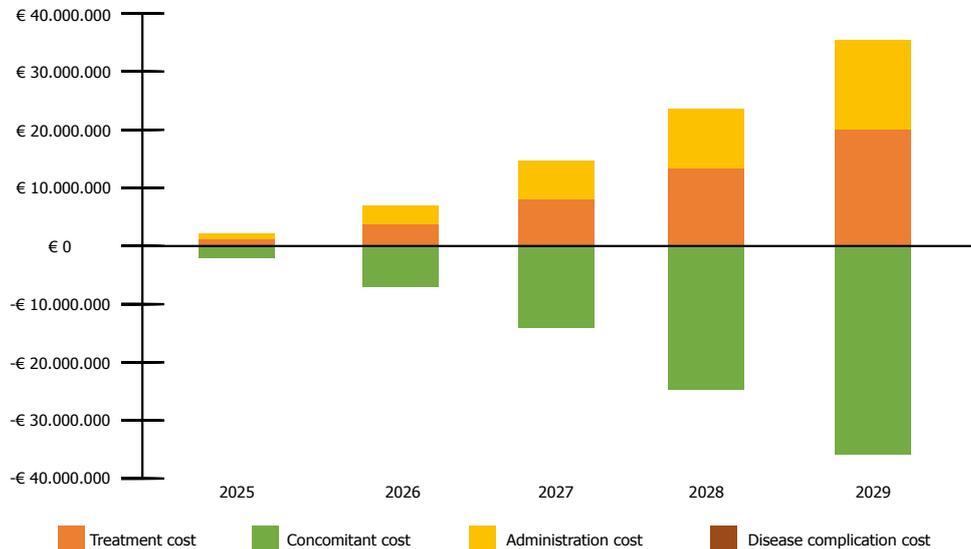
 RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DELL'IMPATTO SULLE RISORSE ASSOCIATO ALL'INTRODUZIONE DI ICODEC
PER ANNO DI ANALISI E DRIVER DI COSTO


TABELLA 38

RISULTATI ANALISI DI COSTO-EFFICACIA

Macro-voci di costo	Icodec	Mix comparatori
Trattamenti	€ 12.942,32	€ 12.066,82
Management della patologia	€ 2.702,090	€ 2.690,370
Malattia cardiovascolare (CVD)	€ 16.328,460	€ 16.293,010
Complicanze apparato renale	€ 1.109,01	€ 1.291,71
Ulcere/amputazioni/Neuropatie	€ 886,87	€ 997,87
Complicanze oculari	€ 210,00	€ 227,11
Evento ipoglicemico non severo	€ 636,00	€ 516,17
Evento ipoglicemico severo - no assistenza medica	€ 0,00	€ 0,00
Evento ipoglicemico severo - assistenza medica	€ 0,00	€ 48,51
Eventi avversi di Grado 1-3 & chetoacidosi	€ 0,00	€ 0,00
Costo totale	€ 34.814,73	€ 34.131,58

Analisi di Costo-Efficacia

In riferimento ai risultati della CEA condotta, la Tabella 38 presenta un confronto tra le macro-voci di costo per i due approcci, icodec vs il mix di trattamenti basati su degludec, glargine U100 e glargine U300. Dall'analisi dei risultati emerge che la maggiore spesa rilevata è quella relativa alla macro-voce "Trattamenti", ovvero i costi di acquisizione

delle alternative farmacologiche, che ammonta a €12.942,32 per icodec e €12.066,82 per il mix di comparatori. I due approcci, dunque, si rivelano essere sovrapponibili dal punto di vista delle risorse totali. In particolare, le differenze sui costi delle complicanze, ottenuti dal modello, sono dovute al maggior numero di anni di vita guadagnati dai pazienti in trattamento con icodec rispetto ai comparatori.

La Tabella 39 fornisce il confronto

TABELLA 39

RISULTATI ANALISI DI COSTO-EFFICACIA				
	Anni di vita	QALYs	Costi totali	ICER
Icodec	14,602	9,676	€ 34.814,73	
Mix comparatori	14,550	9,643	€ 34.131,58	
Costo totale	0,053	0,033	€ 683,15	€ 20.701,58

in termini di risultati di efficacia e costi caratterizzanti i due trattamenti in termini di anni di vita guadagnati, qualità di questi anni (misurata in QALY), i costi totali associati e l'ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), che aiuta a determinare la relativa convenienza economica tra i due interventi sanitari.

Per quanto concerne gli anni di vita, sia icodec che il mix di comparatori presentano risultati molto simili, con icodec che risulta associato ad un valore leggermente più elevato (14,602 anni vs 14,550 anni), con un differenziale pari a 0,0053 anni.

Icodec risulta associato ad un numero maggiore di QALY (9,676) rispetto al mix di comparatori (9,643), indicando che i pazienti in trattamento con icodec sperimentano una migliore QoL rispetto a quelli trattati con le terapie convenzionali, con un differenziale pari a 0,033 QALYs. Inoltre, icodec è associato ad un costo totale di €34.814,73, leggermente più alto di €683,15 rispetto al mix dei comparatori (€34.131,58). Tali risultati configurano icodec come una strategia costo-efficace nel confronto con l'alternativa considerata in un orizzonte *lifetime* con un ICER pari a €20.701,58, dunque inferiore alla soglia di disponibilità a pagare per singolo QALY guadagnato pari a €30.000.

Caratterizzazione dell'incertezza

E0010 - Quali sono le incertezze che circondano i costi e le valutazioni economiche della tecnologia e dei suoi comparatori?

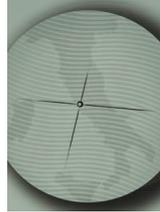
Nel contesto delle valutazioni economiche delle tecnologie sanitarie, come l'analisi dei costi e dei benefici dell'insulina icodec rispetto ai suoi comparatori, due tipi principali di analisi vengono comunemente impiegati per la valutazione della robustezza dei risultati ottenuti: l'analisi di sensibilità deterministica (DSA - *Deterministic Sensitivity Analysis*), e l'analisi di sensibilità probabilistica (PSA - *Probabilistic Sensitivity Analysis*). Entrambe le

metodologie sono fondamentali per affrontare e quantificare le incertezze che naturalmente circondano i costi e le valutazioni economiche di nuove tecnologie sanitarie, ma ciascuna presenta caratteristiche distintive nell'approccio a tali incertezze.

La DSA-univariata, utilizzata nella BIA, permette di esplorare come le variazioni in specifici parametri di *input*, come il costo dei farmaci, la frequenza di somministrazione, o le tariffe delle visite mediche, possano influenzare l'*outcome* economico totale. Questo approccio offre una visione chiara dell'impatto che variazioni precise nei parametri possono avere sul *budget* complessivo, permettendo ai *decision maker* di identificare quali sono i fattori che hanno la maggiore leva sui costi totali. Tuttavia, l'incertezza in questa analisi è trattata in modo unidimensionale, modificando un solo parametro alla volta, il che può non catturare pienamente l'interdipendenza tra variabili.

D'altra parte, la PSA-multivariata, applicata nelle CEA, affronta le incertezze in modo più complesso e realistico. In questa analisi, tutti i parametri di *input* vengono variati simultaneamente secondo distribuzioni di probabilità predefinite, riflettendo l'incertezza intrinseca nei dati di costo, negli esiti di efficacia ed in altri fattori chiave. Questo permette di generare una distribuzione di possibili risultati economici, offrendo una visione più olistica e probabilistica dell'incertezza che circonda la valutazione economica. Tale approccio facilita la comprensione del grado di fiducia che si può avere nei risultati dell'analisi e della probabilità che una tecnologia sia costo-efficace rispetto ai suoi comparatori.

Entrambi gli approcci, pur con le loro specificità, svolgono un ruolo critico nel fornire ai decisori sanitari le informazioni necessarie per navigare l'incertezza intrinseca alle valutazioni economiche. La DSA offre una comprensione immediata dell'importanza relativa dei diversi input nei calcoli del budget, mentre la PSA



fornisce una valutazione complessiva del rischio e della variabilità. Entrambe sono comunque essenziali per prendere decisioni informate in un contesto di risorse limitate e di bisogni sanitari in evoluzione.

Analisi di Impatto sul budget

All'interno della BIA, al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini impatto sulla spesa sanitaria derivante dall'introduzione della strategia che prevede un ricorso anticipato a icodec nel confronto con gli analoghi dell'insulina già disponibili nel setting assistenziale italiano, è stata condotta una DSA-univariata che tiene conto dei *range* di scostamento dei parametri analizzati, ipotizzando un livello di incertezza pari al 25% del valore medio di ciascun parametro.

In Figura 12 è possibile osservare come il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base è il prezzo per unità di insulina icodec con una correlazione diretta rispetto al risultato dell'analisi: una riduzione di tale parametro determina, infatti, un aumento del risparmio

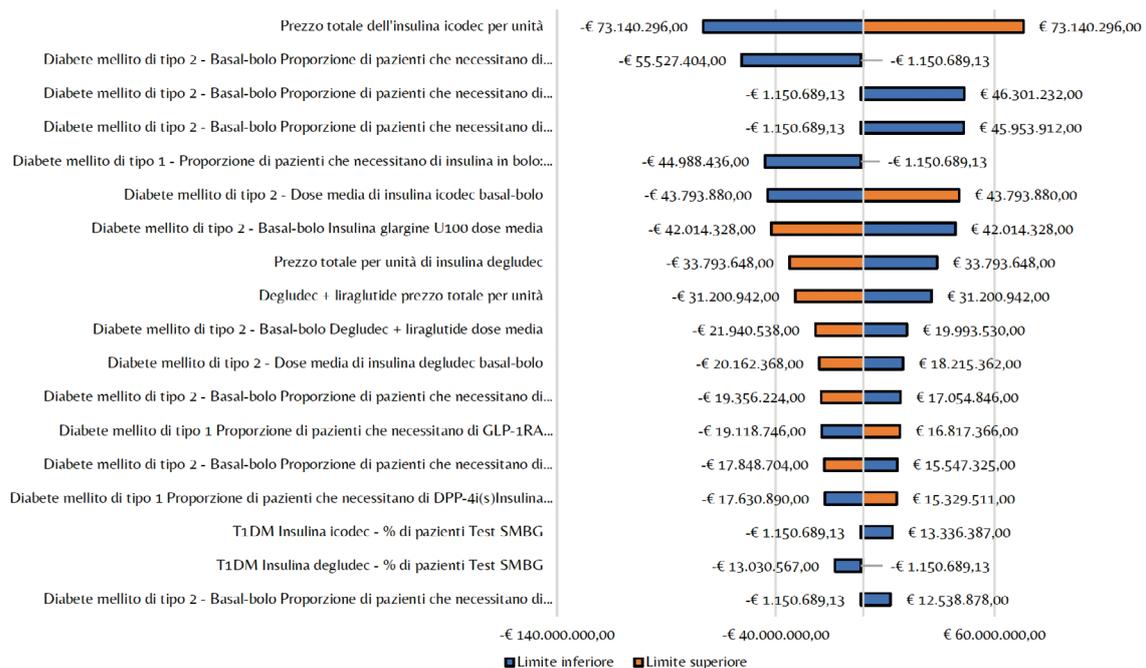
fino a ~€73,14 milioni; al contrario, un aumento in tale parametro comporta un aggravio di spesa pari a ~€73,14 milioni rispetto al risultato ottenuto nello scenario *base-case*. La variazione nel valore assoluto degli altri parametri indagati comporta uno scostamento meno significativo sui risultati ottenuti nello scenario di riferimento.

Analisi di Costo-Efficacia

All'interno della CEA, è stata realizzata una PSA-multivariata al fine di verificare la robustezza dei risultati al variare del valore dei parametri considerati per la stima del risultato dello scenario *base-case*. In particolare, è stato considerato un livello di incertezza pari al 25% del valore medio di ciascun parametro per la realizzazione di 1.000 simulazioni probabilistiche. I risultati dell'analisi di sensibilità sono stati rappresentati in termini di scostamento dell'ICER sul piano della costo-efficacia (Figura 13), nonché mediante la rappresentazione di una curva di accettabilità della costo-efficacia dei trattamenti (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve* - CEAC), al fine di determinare per quali livelli di disponibilità a pagare nel *setting* di riferimento la strategia basata sul ricorso ad icodec risulta

FIGURA 12

ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA (DSA - DETERMINISTIC SENSITIVITY ANALYSIS)



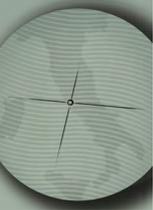


FIGURA 13

ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA (PSA - PROBABILISTIC SENSITIVITY ANALYSIS)

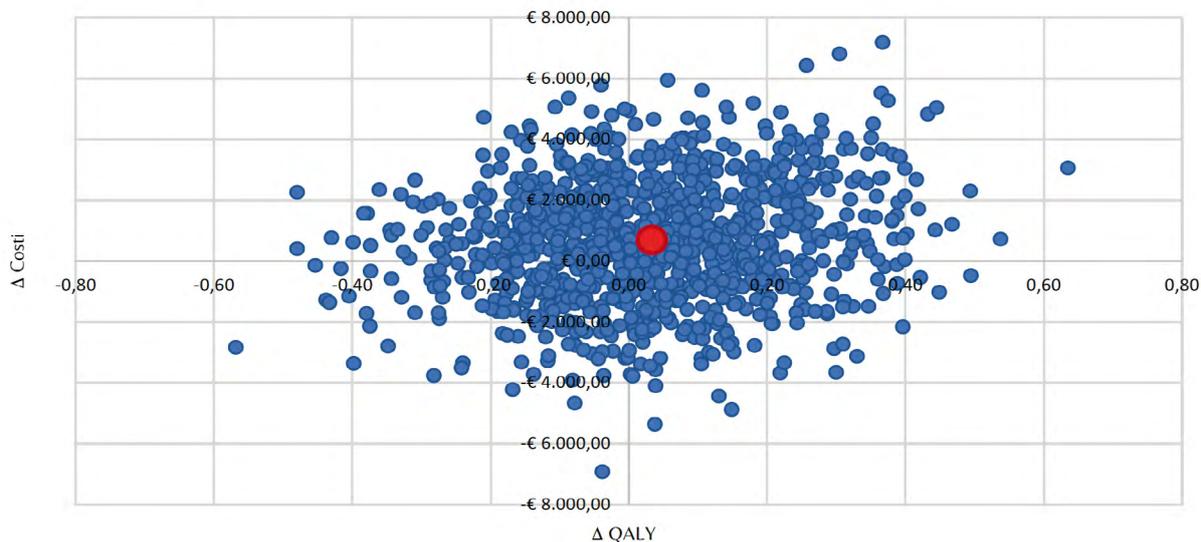
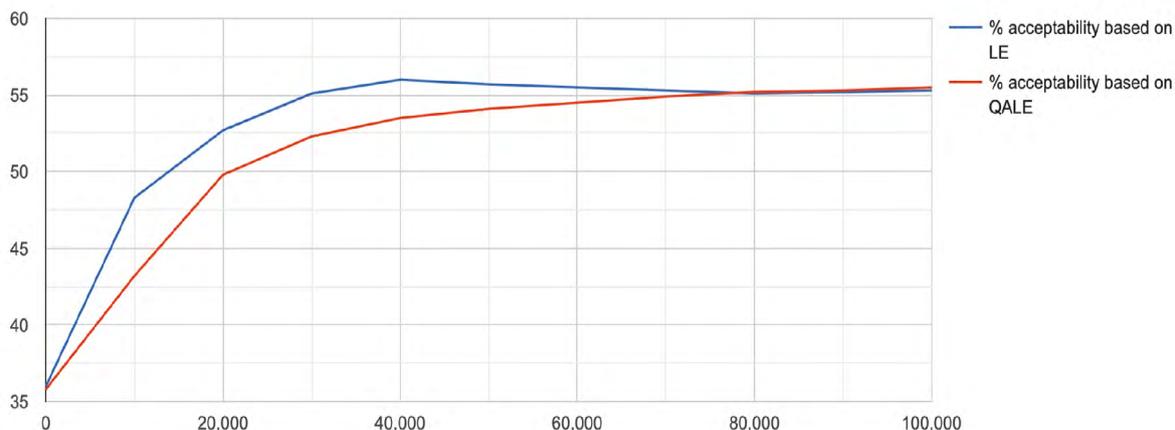


FIGURA 14

CURVA DI ACCETTABILITÀ DELLA COSTO-EFFICACIA (CEAC - COST-EFFECTIVENESS ACCEPTABILITY CURVE)



accettabile, considerando un valore soglia di accettabilità pari a €30.000/QALY.

Come è possibile osservare in Figura 13, circa il 75% delle simulazioni ricadono nel range dell'accettabilità con costi mediamente più alti per la strategia basata sul ricorso ad icodex, compensati dalla sua maggiore efficacia in termini di *Progression-free-survival* (PFS) raggiunta.

La CEAC (Figura 14) mostra come, per

valori prossimi al valore soglia considerato (€30.000/QALY), il trattamento ha una probabilità di circa il 55% di essere costo-efficace rispetto all'alternativa considerata e del 48,5% di essere dominante (*cost-saving*). Questi risultati sono stati ottenuti considerando un prezzo ipotetico di icodex pari al ~37% in più del comparatore degludex e per tale livello di prezzo il trattamento si rivela un approccio costo-efficace rispetto al mix considerato.



DOMINIO ORG
ASPETTI ORGANIZZATIVI
TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

TABELLA 40

TOPIC & ISSUES ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Sviluppo del processo di cura	Come la tecnologia influisce sugli attuali processi lavorativi?	G0001
	Quale tipo di collaborazione e comunicazione delle attività deve essere mobilitato?	G0004
	Quale tipo di flusso paziente/partecipante è associato con la nuova tecnologia?	G0100
Costi relativi al processo	Quali sono i costi dei processi legati all'acquisizione e al "setting up" della nuova tecnologia?	G0006
	Come la tecnologia modifica il bisogno di altre tecnologie e/o l'utilizzo di risorse supplementari?	D0023

Sviluppo del processo di cura G0001 - Come la tecnologia influisce sugli attuali processi lavorativi?

L'utilizzo del farmaco icodec non influisce direttamente sugli attuali processi lavorativi, ma comporta una serie di potenziali esternalità positive, in seguito alle differenti modalità di somministrazione. Tra queste è possibile elencare:

- *Implicazioni organizzative:* semplificando la gestione della terapia insulinica (somministrazione settimanale), comporta una riduzione della frequenza e di conseguenza riduce il tempo dedicato alle attività correlate, come il controllo dei livelli di glucosio nel sangue e la preparazione delle siringhe.
- *Implicazioni ambientali:* riducendo il numero di siringhe e di aghi si riduce di conseguenza la quantità di produzione di rifiuti e il consumo di risorse. Ciò potrebbe contribuire a rendere il settore sanitario sostenibile a livello ambientale.
- *Implicazioni sul paziente:* a seguito di un periodo di adattamento da parte del paziente, i pazienti potrebbero essere più incentivati a mantenere un elevato livello di aderenza e persistenza grazie ad una terapia più semplice da seguire, migliorando al contempo anche la QoL degli stessi.
- *Implicazioni sul controllo di risorse:* l'adozione di icodec potrebbe avere un impatto sulle risorse richieste per il controllo della condizione clinica del paziente, dal momento che un più elevato livello di aderenza alla terapia potrebbe comportare un minor numero di visite/esami supplementari per la gestione di specifici eventi acuti.

G0004 - Quale tipo di collaborazione e comunicazione delle attività deve essere mobilitato?

L'introduzione di icodec potrebbe semplificare la comunicazione e la collaborazione tra il paziente e il clinico di riferimento. Grazie alla sua modalità di somministrazione settimanale il paziente potrebbe essere incentivato a seguire il piano terapeutico prescritto senza perdere il livello di aderenza desiderato. Ciò risulta essere vero

anche per quei pazienti che hanno difficoltà a seguire un piano terapeutico "difficile" in termini di numero di somministrazioni, avendo una maggiore flessibilità nel programma settimanale. Ciò si traduce in un miglioramento del benessere generale, e in un livello di *follow-up* più trasparente e semplice per entrambe le parti.

G0100 - Quale tipo di flusso paziente/partecipante è associato con la nuova tecnologia?

L'insulina icodec è associata principalmente a pazienti affetti da T2DM. Secondo le LG della SID [13] l'utilizzo di icodec, e in generale dell'inizio di un trattamento farmacologico, si pone laddove le terapie nutrizionali, educazionali e l'esercizio fisico non siano risultati sufficienti a mantenere il livello del glucosio stabile sotto le soglie stabilite dalle stesse LG. Icodec, però, rispetto alle terapie insuliniche tradizionali, riduce il flusso ospedaliero derivante da complicazioni, o mancata aderenza, e si pone come formulazione particolarmente vantaggiosa per i pazienti che hanno difficoltà ad aderire a piani terapeutici complessi o che vivono in aree remote con limitato accesso ai servizi sanitari.

Costi relativi al processo

G0006 - Quali sono i costi dei processi legati all'acquisizione e al "setting up" della nuova tecnologia?

L'introduzione di icodec può portare a sostanziali benefici economici, poiché potrebbe essere utile a correggere un uso delle risorse inappropriato e un impiego sproporzionato delle risorse ospedaliere. In particolare, un migliore controllo glicemico e una minore incidenza di complicanze del diabete possono contribuire a ridurre i costi a lungo termine associati alla gestione del diabete. Inoltre, la somministrazione settimanale fornisce la possibilità di gestire in maniera ottimale le risorse utilizzate, come aghi e siringhe, riducendo gli sprechi e la quantità di rifiuti prodotti.

Ciò, oltre a semplificare la gestione del diabete mediante la riduzione del numero di iniezioni ed essere associata a un costo minore rispetto alle terapie insuliniche standard, favorisce la sostenibilità ambientale.

D0023 - Come la tecnologia modifica il

bisogno di altre tecnologie e/o l'utilizzo di risorse supplementari?

La somministrazione dell'insulina icodex avviene in monoterapia e non comporta la modifica del bisogno di altre tecnologie/farmaci. In merito all'utilizzo di risorse supplementari, invece, permettendo un'importante riduzione del processo di somministrazione, comporta di ridurre il carico assistenziale per il personale sanitario, soprattutto nelle strutture sanitarie che gestiscono un alto numero di pazienti diabetici, una riduzione dei ricoveri ospedalieri, ottenendo un migliore controllo glicemico può contribuire a ridurre il rischio di gravi episodi ipoglicemici e complicazioni legate al diabete. Ciò potrebbe tradursi in un minor numero di ricoveri ospedalieri e una minore pressione sulle risorse ospedaliere. Queste riduzioni apportano benefici in termini economici e organizzativi per il sistema, con conseguenti miglioramenti nei risultati.

Inoltre, al fine di offrire in questa sezione un panorama completo, sono stati riportati di seguito degli spunti emersi dalle nuove LG della SID.

La SID ha fornito delle LG [13] come riferimento per il trattamento, farmacologico e non, del T2DM nell'adulto.

Le raccomandazioni si applicano a pazienti ambulatoriali (non ricoverati in ospedale) sia per le cure primarie, che per quelle specialistiche. Dal documento sono stati esplorati i seguenti temi: obiettivi terapeutici, terapia nutrizionale, esercizio fisico, interventi educativi, terapia farmacologica, e monitoraggio del glucosio. Relativamente agli obiettivi terapeutici, le raccomandazioni suggeriscono un *target* dell'esame HbA1c tra 49 mmol/mol (6,6%) e 58 mmol/mol (7,5%) in pazienti con T2DM trattati con farmaci associati ad ipoglicemia, mentre raccomanda un target inferiore ai 53 mmol/mol (7%) nei pazienti trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia. Le LG inoltre suggeriscono, prima dell'inizio di un trattamento farmacologico, laddove possibile, la definizione di:

- una **terapia nutrizionale**, la quale potrebbe comportare piccoli ma significativi miglioramenti del controllo glicemico e del peso corporeo;
- un **esercizio fisico**, che determina una riduzione di HbA1c e massa grassa, senza alcun effetto sfavorevole;

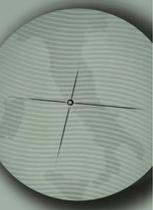
- una **terapia educativa**, con lo scopo di sensibilizzare i pazienti sui diversi aspetti della malattia, fornendo loro le competenze necessarie per gestire attivamente la loro condizione, promuovendo autonomia, consapevolezza e controllo del diabete.

Se utilizzati congiuntamente, tali approcci hanno il potenziale di migliorare i risultati clinici e metabolici con conseguente riduzione dei tassi di ospedalizzazione correlati alla patologia.

Quando gli interventi sullo stile di vita non sono in grado di ottenere un controllo metabolico entro i valori citati, occorre intraprendere un trattamento farmacologico, senza far perdere l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita. La terapia farmacologica varia a seconda se il paziente abbia sperimentato o meno condizioni pregresse o concomitanti:

- in assenza di eventi pregressi o concomitanti, si raccomanda l'uso di metformina come farmaco di *prima scelta* per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari e con eGFR>60 ml/min. SGLT-2i, GLP-1 RA sono raccomandati come farmaci di *seconda scelta*. DPP-4i, acarbosio, pioglitazone ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di *terza scelta*.
- in caso di eventi pregressi o concomitanti, sulfaniluree e glinidi non sono raccomandati per la terapia del diabete di tipo 2. Si raccomanda invece l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di *prima scelta* per pazienti senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbosio ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta. Sulfaniluree e glinidi non sono raccomandati per la terapia del T2DM. Si raccomanda l'uso degli inibitori di SGLT-2 come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con T2DM con scompenso cardiaco. Gli analoghi recettoriali di GLP-1 e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di *seconda scelta*, mentre gli DPP-4i, acarbosio ed insulina come farmaci di *terza scelta*. Sulfaniluree e glinidi non sono raccomandati per la terapia del T2DM associato a scompenso cardiaco.

Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina NpH, per tutti



i pazienti con T2DM che necessitano di insulina basale. Si raccomanda l'uso degli analoghi lenti dell'insulina a maggiore durata di azione, rispetto a quelli a minore durata di azione, per tutti i pazienti con T2DM che necessitano di insulina basale. Infine, si raccomanda un controllo glicemico per ridurre le complicanze croniche del T2DM per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

In aggiunta alle LG nazionali, in letteratura è stato reperito un *Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale* (PDTA) per la presa in carico e gestione del paziente affetto da T2DM, utilizzato dall'Azienda Unità Sanitaria Locale di Latina [12].

Il presente PDTA evidenzia l'efficacia di un'identificazione dei pazienti a elevato rischio di sviluppare il diabete, essendo una condizione silente per lunghi periodi. I test di screening si basano sull'*Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT) e recentemente sul test HbA1c. In presenza di sintomi caratteristici della malattia, sono effettuati esami diagnostici quali la glicemia casuale, a digiuno, o il test HbA1c. Qualora il paziente risulti negativo a tali test, dovrà sottoporsi a controlli annuali in base alle condizioni esistenti. Se, invece, al paziente è diagnosticato il diabete mellito, è necessario valutare se di tipo 1 o 2 per una corretta gestione della condizione. Nel caso di T1DM, risulta indispensabile fornire al paziente un continuo programma educativo associato ad uno stile di vita salutare per un corretto monitoraggio glicemico e di gestione della terapia insulinica. Questa è il trattamento di prima linea, secondo lo schema basal-bolus. Nel caso di T2DM, come descritto nelle LG della SID, il trattamento consiste principalmente in modifiche allo stile di vita e il trattamento farmacologico non prevede inizialmente una terapia a base di insulina, ma di ipoglicemizzanti orali. Solo in caso di assenza di risposta a tali approcci, si ricorre al trattamento insulinico.

In tale contesto si inserisce icodec, formulazione di insulina ad azione prolungata, progettata per essere somministrata settimanalmente, potenzialmente associata ad un impatto significativo sulla gestione dei pazienti affetti da diabete e sulla loro QoL. I principali vantaggi sono:

- **riduzione del carico assistenziale:** la somministrazione settimanale di icodec riduce la frequenza delle iniezioni rispetto alle formulazioni tradizionali di insulina,

che spesso richiedono dosaggi giornalieri singoli o multipli. È ragionevole pensare che ciò ridurrà il carico di lavoro per il personale sanitario, soprattutto nelle strutture sanitarie che gestiscono un alto numero di pazienti diabetici;

- **miglioramento dell'aderenza del paziente:** i pazienti potrebbero essere più inclini a seguire il trattamento e dunque a migliorare l'aderenza alla terapia insulinica, con un conseguente migliore controllo glicemico e una riduzione delle complicanze correlate alla patologia;
- **riduzione dei ricoveri ospedalieri:** un migliore controllo glicemico può contribuire a ridurre il rischio di gravi episodi ipoglicemici e complicazioni legate al diabete. Ciò potrebbe tradursi in un minor numero di ricoveri ospedalieri e una minore pressione sulle risorse ospedaliere;
- **miglioramento della QoL del paziente:** la somministrazione settimanale può migliorare la QoL del paziente, riducendo la frequenza delle iniezioni e permettendo una maggiore flessibilità nel programma quotidiano. Questo potrebbe avere un impatto positivo sulla gestione del diabete e sulla soddisfazione del paziente;
- **riduzione dei costi a lungo termine:** un migliore controllo glicemico ed una minore incidenza di complicanze del diabete possono contribuire a ridurre i costi a lungo termine associati alla gestione del diabete. Ciò potrebbe comportare risparmi significativi per il SSN.
- **Maggiore accessibilità alla terapia insulinica:** una formulazione settimanale potrebbe essere particolarmente vantaggiosa per i pazienti che hanno difficoltà ad aderire a piani terapeutici complessi o che vivono in aree remote con limitato accesso ai servizi sanitari.
- **Implicazioni ambientali:** semplificare la gestione della terapia insulinica comporta una riduzione della frequenza delle somministrazioni e di conseguenza del numero di aghi e della quantità di rifiuti prodotta. Ciò potrebbe contribuire a rendere il settore sanitario sostenibile a livello ambientale, tramite un minore e più oculato consumo di risorse.

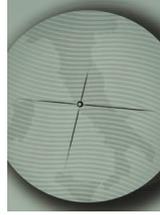
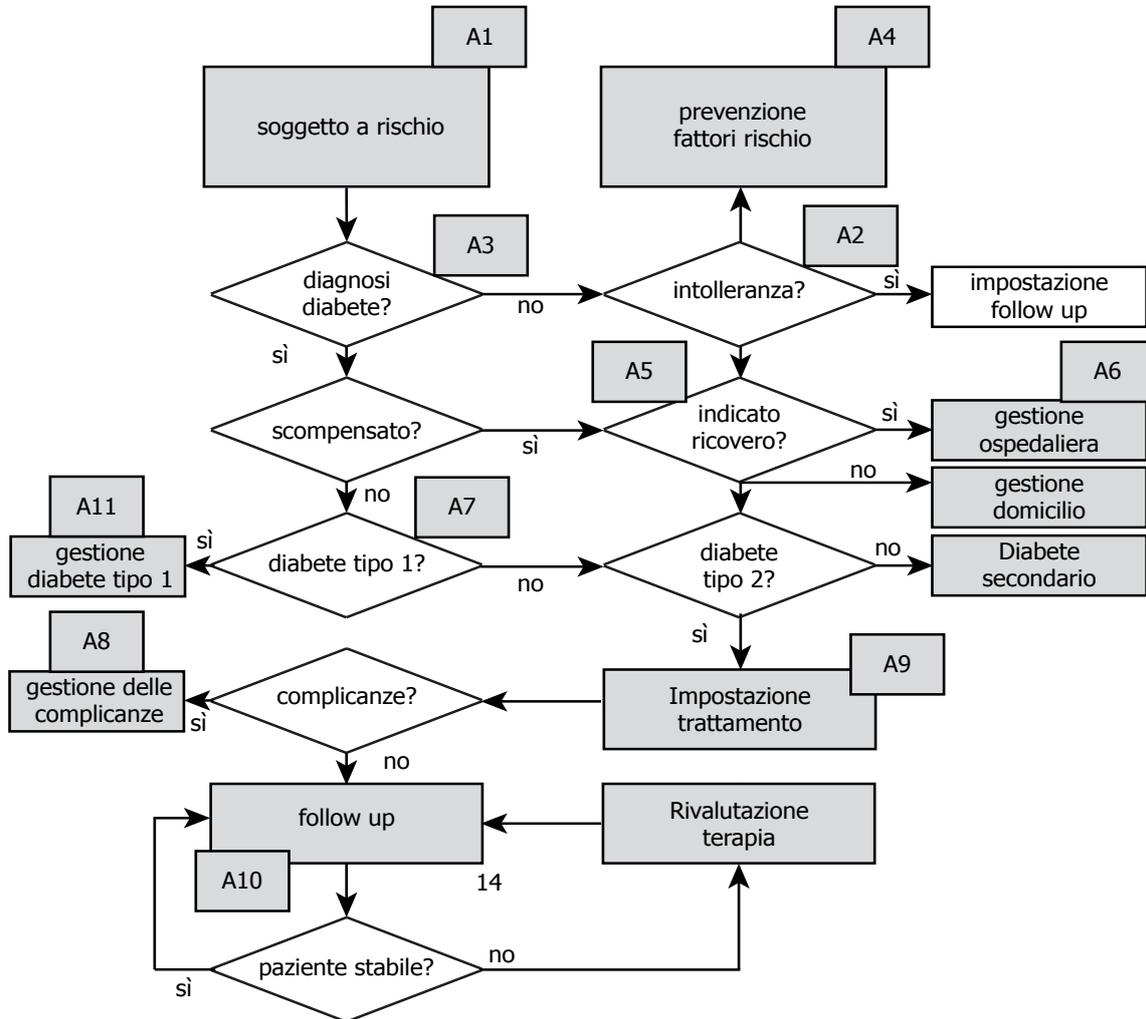
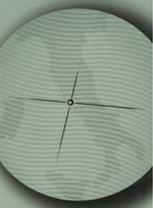


FIGURA 15

DIAGRAMMA DI FLUSSO





DOMINIO ETH E SOC
ANALISI ETICA (ETH) E SOCIALE (SOC)
TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

TABELLA 41

TOPIC & ISSUES ANALISI ETICA (ETH) E SOCIALE (SOC)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Rapporto rischi-benefici	Quali sono i benefici e rischi conosciuti e stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata/non implementata?	F0010
Autonomia	L'implementazione o uso della tecnologia ha effetti sulla capacità o possibilità di esercitare l'autonomia?	F0004
Autonomia	C'è bisogno di interventi specifici o azioni di supporto riguardanti l'informativa al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la tecnologia viene utilizzata?	F0006
Giustizia ed equità	In che modo l'implementazione della tecnologia produce effetti sulla distribuzione delle risorse?	F0012
Prospettiva del paziente	Quali sono le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa? Quale carico per i <i>caregivers</i> ?	H0100 H0002
Aspetti relativi a gruppi sociali	Esistono pazienti che allo stato attuale non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili?	H0201
Questioni legate alla comunicazione	Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne l'aderenza?	H0203

Metodo

In letteratura è reperibile un vasto numero di modelli e *framework* tramite cui condurre le analisi etiche nei processi di HTA [64-65]. Inoltre, nello specifico il dominio etico può, o limitarsi a identificare e discutere le questioni etiche sollevate dall'uso di una determinata tecnologia sanitaria (*assessment*), o esitare nell'elaborazione di giudizi morali/raccomandazioni sulla eticità del suo impiego (*appraisal*). Per altro verso, il dominio SOC considera la prospettiva di pazienti/soggetti/*caregivers* e gruppi sociali che usano e/o sono coinvolti a vario titolo nell'utilizzo di una determinata tecnologia oggetto di HTA, segnatamente in relazione alle esperienze, attitudini, preferenze, valori ed aspettative riguardanti i problemi di salute e la sua erogazione da parte di un servizio sanitario, nonché gli aspetti inerenti alla comunicazione sull'uso efficace della tecnologia considerata da parte dei singoli e/o di gruppi sociali [66-68]. Ne consegue che il dominio SOC si interfaccia con gli altri domini HTA, ed in particolare con i domini SAF, EFF, ECO, ORG, ETH e LEG [69].

La presente analisi ETH e SOC utilizza come *framework* di riferimento l'EUNETHTA Core Model Version 3.0. Esso prevede:

- per il dominio ETH un'analisi effettuata dando risposta a un set di 20 domande predefinite. Ai fini della presente analisi, di queste 4 (F0010; F0004; F0006; F0012) state ritenute rilevanti; alcune non sono state prese in considerazione in quanto oggetto di analisi in altri domini; altre non sono state prese in considerazione per evitare un *overlapping* e ripetizione di informazioni già incluse in altri domini.
- per il dominio SOC un'analisi incentrata su un set di 8 domande, tra le quali ne sono state selezionate quattro, a cura degli autori, avendo cura di evitare items già oggetto di trattazione in altri domini:
 - due dall'area "prospettiva del paziente": Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa? (H0100); Quale carico per i *caregivers*? (H0002);
 - una dall'area "questioni legate alla comunicazione": Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per

migliorarne l'aderenza? (H0203);

- una dall'area "aspetti relativi ai gruppi sociali": Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili? (H0201).

Il lavoro è stato condotto da tre bioeticisti, due con formazione medica e uno con formazione filosofica.

Materiali

La ricerca del materiale per condurre l'analisi si è basata su due strategie:

- la segnalazione da parte degli altri ricercatori coinvolti nel processo di HTA di contributi sugli aspetti etici eventualmente reperiti identificati nel corso della ricerca. Nessuna segnalazione è stata effettuata.
- La consultazione di PubMed, EBSCO – MedLine ed INAHTA. Nessun articolo è stato identificato.

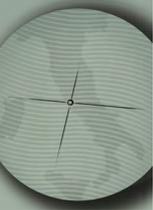
Pertanto, il materiale per svolgere l'analisi etica è rappresentato dalle evidenze acquisite negli altri domini. In aggiunta, è stata utilizzata letteratura secondaria, identificata manualmente, su *topic* collegati all'impiego della tecnologia oggetto di indagine.

Analisi etica

Rapporto rischi-benefici

F0010 - Quali sono i benefici e rischi conosciuti e stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata/non implementata?

Nel valutare l'eticità di impiego di un determinato intervento sanitario occorre anzitutto verificare che i potenziali danni siano i minori possibili e risultino inferiori rispetto ai benefici attesi. Quando si decide di utilizzare un trattamento per un paziente, o quando viene commercializzato un nuovo farmaco, si ricerca infatti un beneficio ben preciso. Per raggiungere questo obiettivo si è disposti ad accettare di esporre il paziente a potenziali danni/effetti collaterali/eventi avversi, anche se essi devono essere i minori possibili. Ciò significa che i benefici attesi devono superare, per natura ed entità, i possibili rischi di danni/eventi avversi/effetti collaterali e, in questo caso, si può affermare che il farmaco possiede "un rapporto danni/benefici favorevole". Ciò



vale sia nella sperimentazione della tecnologia sia nella prassi clinica.

Dall'analisi condotta da Singh A.K. et al. nel 2022 [29], emerge che l'impiego dell'insulina settimanale icodec produce risultati superiori in termini di efficacia nel controllo del livello di glicemia, rispetto a glargine U-100 e degludec. L'esame del profilo di sicurezza del trattamento evidenzia l'assenza di rischi maggiori rispetto alle terapie attualmente adottate in ambito clinico, sia per quanto riguarda la frequenza degli eventi avversi legati all'uso del farmaco, sia per la modalità di somministrazione (quali infezione del sito di iniezione, ipersensibilità ed errori di medicazione) nei pazienti affetti da T2DM. L'implementazione di icodec per i pazienti affetti da T1DM ha dimostrato caratteristiche di efficacia sovrapponibili a quegli degli analoghi giornalieri, per quanto potrebbe richiedere ulteriori indagini sugli *outcome* di sicurezza, al fine di disporre di informazioni complete ed esaustive. Si segnala, tuttavia, che il CHMP ha approvato l'utilizzo di icodec in tutta la popolazione diabetica, per quanto si prevede un suo utilizzo principalmente nei pazienti con T2DM. Sulla base delle caratteristiche, è verosimile che icodec migliori la QoL dei pazienti e aumenti l'aderenza al trattamento.

Pertanto, sulla base delle evidenze disponibili, l'implementazione di icodec per i pazienti affetti da T2DM è eticamente accettabile ed auspicabile, essendo il profilo di sicurezza sovrapponibile ed emergendo guadagni in termini di efficacia e QoL.

Autonomia

F0004 - L'implementazione o uso della tecnologia ha effetti sulla capacità o possibilità di esercitare l'autonomia?

Un altro elemento essenziale che fonda l'eticità dell'impiego di una determinata tecnologia sanitaria è dato dal rispetto dell'autonomia del paziente. È ben noto che, oltre che dal principio del non arrecare danni/procurare benefici (non maleficità/beneficità), ogni atto medico deve essere ispirato dal principio del rispetto dell'autonomia del soggetto nella gestione della propria salute. Da un punto di vista operativo, ciò si esplica nell'esercizio della pratica del consenso informato, ossia di quell'atto con cui il paziente, dopo aver ricevuto una adeguata informazione e dopo averla compresa, esprime il proprio

consenso a ricevere un determinato trattamento diagnostico o terapeutico. In particolare, una corretta osservanza del consenso informato prevede che esso sia specifico, libero e consapevole: il paziente deve conoscere l'oggetto del trattamento sul proprio corpo, i rischi che comporta e le eventuali alternative, le conseguenze derivanti dal mancato intervento, cui corrisponde l'obbligo del sanitario di informare.

L'esercizio della pratica del consenso informato in riferimento all'insulina settimanale icodec è la medesima di qualsiasi altro trattamento terapeutico per il diabete.

F0006 - C'è bisogno di interventi specifici o azioni di supporto riguardanti l'informativa al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la tecnologia viene utilizzata?

È stata evidenziata l'assenza di rischi maggiori rispetto alle altre terapie, per i T2DM il profilo di sicurezza non è risultato incerto. L'informativa deve essere chiara, così come avviene con gli altri analoghi dell'insulina, dettagliata ed esaustiva sugli effetti collaterali di questa classe di farmaci e la verifica della sua comprensione da parte dei pazienti ad opera dei medici particolarmente scrupolosa.

Giustizia ed equità

F0012 - In che modo l'implementazione della tecnologia produce effetti sulla distribuzione delle risorse?

Un ulteriore elemento per giudicare l'eticità dell'uso di un determinato trattamento sanitario riguarda la giusta allocazione delle risorse [70-71] e, pertanto, la sostenibilità economico-finanziaria.

Senza entrare nel dettaglio dell'indagine filosofica che è piuttosto articolata, essendo la giustizia declinabile secondo diverse concezioni, a livello generale, si può affermare che, in Italia, alla luce dei principi ispiratori del SSN, il valore giustizia è determinato attraverso lo sviluppo della CEA e della BIA. L'impiego di un intervento è cioè giudicato positivamente in termini di giustizia, allorché riceva una valutazione positiva in riferimento a questi due tipi di analisi economiche.

Sulla base dei risultati ottenuti dalla BIA è emerso come l'introduzione dell'insulina settimanale icodec nello scenario assistenziale

italiano per la gestione dei pazienti con T1DM e T2DM, complessivamente determina una riduzione della spesa per la somministrazione rispetto allo scenario senza icodec. I risultati definiti dalla CEA configurano icodec come una strategia costo-efficace nel confronto con l'alternativa considerata. Pertanto, icodec può essere considerato in linea con i criteri di un'equa allocazione delle risorse.

Inoltre, dal punto di vista della sostenibilità organizzativa e, pertanto, della equità di accesso ai servizi sanitari ed alla tecnologia in oggetto, i dati disponibili non sembrano evidenziare particolari criticità. Anzi, la somministrazione settimanale di icodec impatta in modo positivamente significativo, organizzativamente parlando, relativamente alla riduzione del carico assistenziale per i pazienti e per il personale sanitario; la riduzione dei ricoveri ospedalieri per le complicazioni legate al diabete; la maggiore accessibilità alla terapia insulinica, particolarmente per pazienti che risiedono in aree remote rispetto a servizi sanitari locali.

Analisi sociale

Prospettiva del paziente

H0100 - Quali sono le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa?

Gli studi disponibili indicano che l'innovatività della somministrazione settimanale possa indurre un incremento significativo della QoL dei malati e, pertanto, una migliore "adherence" dei pazienti in ragione della importante semplificazione nella gestione quotidiana del diabete, nonché della riduzione delle complicanze legate sia alla tradizionale somministrazione quotidiana dei farmaci insulinici correnti sia alla formulazione di icodec. La survey, illustrata nel presente report HTA, ha evidenziato una possibile resistenza da parte di alcuni pazienti al passaggio a un regime settimanale, principalmente legata "al controllo del diabete e al potenziale di dimenticanza o errori".

Tuttavia, tale aspetto è stato registrato nell'ambito di una survey somministrata ad un numero limitato di pazienti che ancora non conoscono i vantaggi della nuova terapia o non sono in terapia con la tecnologia in oggetto, si tratta, quindi, di una percezione legata anche alla preoccupazione iniziale e

generale della terapia insulinica, aspetto che caratterizza tutte le insuline. Tale aspetto, infatti, è una caratteristica intrinseca dell'inerzia terapeutica del paziente, una delle principali barriere che ostacolano un buon controllo glicemico, l'aderenza terapeutica, il rischio di complicanze del diabete, che necessita di essere abbattuta [43-45]. La stessa fonte indica i possibili fattori mitiganti tali preoccupazioni a cura dei professionisti sanitari: educazione e informazione; supporto nella transizione; dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza; gestione delle preoccupazioni sugli effetti collaterali. Rimane pertanto cruciale la valutazione nel tempo delle aspettative dei pazienti sulla tecnologia in oggetto, laddove si rendessero disponibili nuovi dati "real life" sul profilo efficacia/sicurezza forniti da una appropriata farmacovigilanza.

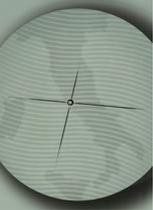
H0002 - Quale carico per i caregivers?

In conseguenza di quanto sopra affermato, il carico emotivo e di stress per gli eventuali caregivers – in caso di disabilità/inabilità/interdizione del paziente – può essere alleggerito. Si legge infatti nel capitolo ECO del presente rapporto HTA quanto segue: "Un passaggio da un regime insulinico giornaliero a uno settimanale potrebbe avere un impatto positivo su molti degli aspetti rilevati dalla survey. Il minor numero di iniezioni potrebbe semplificare la *routine* di *caregiving*, riducendo il carico di stress quotidiano e le esigenze emotive associate al supporto di una gestione intensiva del diabete. I *caregiver* potrebbero sentirsi meno sopraffatti e quindi potrebbero percepire una minore necessità di supporto psicologico. Una routine di trattamento meno invasiva e più facile da gestire potrebbe ridurre l'impatto emotivo negativo derivante dal supporto all'assistito. I *caregiver* potrebbero sperimentare un miglioramento della propria QoL grazie ad una *routine* di trattamento semplificata".

Aspetti relativi ai gruppi sociali

H0201 - Esistono pazienti che allo stato attuale non hanno un adeguato accesso alle terapie disponibili?

La giustizia sociale improntata ai principi ispiratori del SSN e del Servizio Sanitario Regionale (SSR) giustifica in linea di principio la disponibilità universale di farmaci efficaci



e sicuri per la cura del diabete, assicurando al contempo la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari preposti. Ne consegue pertanto la necessaria verifica, per ogni persona eleggibile alla tecnologia in oggetto, dell'*eguale accesso alla medesima tecnologia in oggetto per uguali bisogni clinici*, cioè la capacità del SSN/SSR di garantire equitativamente nei territori regionali la disponibilità del farmaco e, conseguentemente, i necessari requisiti ordinamentali e strutturali/organizzativi. Dal punto di vista organizzativo, la tecnologia in oggetto può avvalersi della specifica struttura organizzativa già a disposizione così come dei requisiti ordinamentali "ad hoc" predisposti, consentendo una riduzione dei costi a lungo termine legati alla gestione del diabete, nonché degli sprechi e dei rifiuti prodotti.

In conclusione, l'accesso alla tecnologia in oggetto non dovrebbe risentire negativamente né di problematiche economiche, né organizzative, ma solo di eventuali (e superabili) *deficit* di comunicazione e da mancata adesione del paziente. Di fatto, una comunicazione chiara ed esaustiva deve essere realizzata con tutte le terapie insuliniche attualmente disponibili nella pratica clinica, al fine di fornire al paziente un servizio completo ed efficiente che assicuri una corretta comprensione del trattamento, con una conseguente maggiore aderenza terapeutica.

Questioni legate alla comunicazione H0203 - Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne l'aderenza?

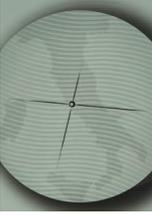
Aspettative, bisogni e preferenze dei pazienti eleggibili alla terapia in oggetto fanno riferimento alla singolarità della persona e, dunque, della capacità di costruire una alleanza terapeutica con il medico curante, che richiede un ruolo proattivo del paziente stante la cronicità della condizione diabetica.

Detto ciò, è pertanto indispensabile che i pazienti siano adeguatamente informati ed aggiornati, puntualmente e realisticamente in ordine alla tecnologia in oggetto.

Inoltre, nell'ambito della comunicazione istituzionale, data la tecnologia in oggetto così come le aspettative verso di essa, è auspicabile un continuo implemento della informazione/comunicazione/educazione [13], come pure periodiche *surveys* sulle preferenze dei cittadini, al fine di ottimizzare l'aderenza al trattamento.

Alla luce di quanto argomentato, la comunicazione personale e sociale ai pazienti così come le istanze a carico degli eventuali *caregivers*, non presentano allo stato particolari criticità, raccomandando comunque che la comunicazione sia improntata a puntualità, comprensibilità, aggiornamento.





DOMINIO ENV

ANALISI AMBIENTALE

TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

Nel panorama attuale, la salute e l'ambiente, con particolare enfasi sul cambiamento climatico, emergono come argomenti centrali nel dibattito politico. La recente storia ha messo in luce l'importanza della salute come motore essenziale per il progresso e la sostenibilità globale, evidenziando come un incremento nella sicurezza sanitaria rafforzi l'infrastruttura economica e sociale. Parimenti, le crescenti avversità climatiche e le nuove sfide globali interrelate disegnano un futuro incerto con significative conseguenze su più fronti: economico, politico, sociale e sanitario. La profonda connessione tra salute e ambiente sottolinea l'importanza di preservarli per garantire il benessere delle generazioni presenti e future.

Nonostante le evidenze empiriche e scientifiche confermino l'intreccio tra salute e ambiente, spesso questi temi proseguono su percorsi distinti. È cresciuto l'appello a un approccio unificato che contempra salute, ambiente e cambiamento climatico, promuovendo azioni immediate per mitigare l'impatto ambientale e migliorare la salute umana.

Il dibattito internazionale evidenzia una prevalente unilateralità e la mancanza di un dialogo integrato. L'interesse per una collaborazione in materia di salute e cambiamenti climatici è stato, fino ad ora, principalmente promosso da piccoli Stati insulari, i più vulnerabili agli effetti del cambiamento climatico.

La salute individuale e collettiva è influenzata da una vasta gamma di determinanti, che vanno oltre l'aspetto biologico. Stili di vita, condizioni economiche, sociali e ambientali giocano un ruolo cruciale. Sorprendentemente, l'accesso ai servizi sanitari contribuisce in misura minore rispetto ad altri fattori nel determinare lo stato di salute.

L'OMS identifica i fattori ambientali come elementi significativi che impattano sulla salute, evidenziando l'importanza di un ambiente salubre per il benessere fisico e mentale. La prevalenza di malattie legate a fattori ambientali

rafforza l'urgenza di indirizzare questi rischi modificabili.

Il T2DM, dominante tra le patologie croniche, risulta dall'interazione di molteplici fattori di rischio, sia ambientali che comportamentali. La dieta e l'inattività fisica emergono come principali fattori di rischio, evidenziando l'importanza di stili di vita salutari.

L'approccio dell'esposoma offre una prospettiva innovativa sull'interazione tra individuo e ambiente, delineando

come i fattori ambientali influenzano direttamente e indirettamente la salute.

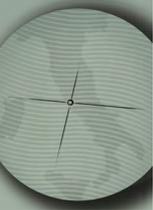
L'inquinamento, sia atmosferico che acustico, si rivela un fattore di rischio significativo per il diabete, agendo attraverso meccanismi come la disfunzione endoteliale e l'insulino-resistenza. Anche l'inquinamento luminoso e le alte temperature sono stati collegati a disturbi metabolici, evidenziando una complessa interazione tra ambiente e salute.

Le strategie di urbanizzazione influenzano direttamente la salute pubblica, con la progettazione urbana che può favorire o ostacolare stili di vita sani. La presenza di spazi verdi e infrastrutture per il tempo libero come leve chiave per contrastare l'obesità e il T2DM.

La progettazione urbana responsabile e inclusiva emerge come una strategia vitale per promuovere la salute pubblica, offrendo soluzioni concrete per mitigare l'incidenza di malattie croniche. Il verde urbano, in particolare, si dimostra un alleato prezioso nel ridurre il rischio di diabete, migliorando la qualità dell'aria e incentivando l'attività fisica.

L'insicurezza alimentare rappresenta un ulteriore fattore critico, sottolineando l'importanza di un accesso equo a cibi sani e nutritivi per prevenire malattie cardio-metaboliche. Le politiche urbane e le pratiche di pianificazione devono quindi tener conto dell'accessibilità economica e fisica a una dieta equilibrata per tutti i cittadini [19] [72-73].

La produzione, distribuzione, utilizzo e smaltimento delle tecnologie sanitarie rappresentano, dunque, fasi con un significativo



impatto ambientale e tale aspetto è stato riconosciuto come un importante dominio da valutare all'interno della definizione aggiornata di HTA, evidenziando la necessità di integrare la valutazione dell'impatto ambientale (*environmental impact* – EI) nei processi di HTA. Nonostante l'importanza riconosciuta, esistono notevoli lacune nei metodi attuali per incorporare l'EI nelle valutazioni HTA in tutte le fasi del ciclo di vita della tecnologia, dalla produzione al consumo fino allo smaltimento, e ciò è coerente con le difficoltà da affrontare per l'inclusione di tale aspetto nell'HTA: la definizione di un dominio chiaro, la determinazione della prospettiva e dell'orizzonte temporale appropriati per la valutazione, nonché la scarsità di dati disaggregati sulle emissioni di inquinanti sono tutti aspetti che contribuiscono a rallentare la valutazione dell'impatto ambientale dato dal ricorso a determinati approcci terapeutici. Per superare tali sfide, sono state proposte in letteratura diversi approcci metodologici. Alcune di queste strategie si appoggiano a metodi di valutazione già consolidati, come l'analisi del costo-utilità "arricchita", l'adattamento della *willingness-to-pay* e l'analisi decisionale multicriterio (*multi-criterial decision analysis* – MCDA). Altri approcci suggeriscono metodologie più specifiche. Nonostante le diverse proposte, resta evidente la necessità per il quadro HTA di subire aggiustamenti al fine di incorporare efficacemente le informazioni ambientali, compreso l'impatto delle tecnologie sanitarie sull'ambiente. Questo implica che le agenzie HTA e le società internazionali dovrebbero fornire metodologie chiare e robuste per la valutazione dell'EI e per la sua integrazione nel processo di HTA. In aggiunta, è fondamentale che i produttori migliorino la raccolta di dati sull'EI dei loro prodotti, promuovendo studi capaci di generare dati a livello individuale sull'impatto ambientale delle tecnologie sanitarie [74].

Tenuto conto delle correlazioni tra i fattori ambientali e l'insorgenza di condizioni di salute che influiscono negativamente sulla QoL dei pazienti affette, il presente capitolo si propone di stimare l'impatto in termini di produzione di CO₂ dato dall'introduzione di un approccio terapeutico come icodec, con regime di somministrazione settimanale, che, dunque, è associato ad un minor consumo di materiali per la somministrazione della terapia [5].

Infine, è di fondamentale importanza,

effettuare delle valutazioni in riferimento all'impatto che l'utilizzo dell'insulina settimanale icodec comporterebbe per l'ambiente. Di fatto, seppur non sono presenti attualmente evidenze scientifiche a supporto del più basso impatto ambientale che l'utilizzo di icodec potrebbe comportare, è evidente che, rispetto agli attuali trattamenti insulinici giornalieri, l'utilizzo di trattamenti insulinici settimanali comporterebbe una più bassa produzione di quantità di rifiuti.

Tali aspetti sono stati indagati all'interno della survey condotta con il coinvolgimento delle associazioni pazienti operanti in Italia, da cui è emerso come, in media, i pazienti viaggiano circa 12,79 km per raggiungere il centro di cura, con i pazienti affetti da T1DM che percorrono distanze maggiori. La frequenza media delle visite al centro (3,14) è più alta per i pazienti T2DM, il che potrebbe essere correlato a una gestione più intensiva dovuta all'età media più avanzata e alla possibile presenza di complicanze. I dati sulla distanza media dal centro di cura e la frequenza annuale, pesata per la percentuale di pazienti che si recano presso la struttura in auto (92,86%) hanno consentito di calcolare le emissioni di CO₂ associate al trasporto e di stimare come i caregiver abbiano mediamente emissioni generalmente più alte rispetto ai pazienti: in particolare, considerando che il 46,30% e il 44,4% dei veicoli ad oggi in circolazione sono rispettivamente a benzina e gasolio, con la restante parte costituita da veicoli a metano/GPL o elettrici [57], l'impatto ambientale annuale di trasporto per il monitoraggio di ciascun paziente è stimabile intorno ai ~8,6 chilogrammi all'anno [59] (Tabella 42). Se si considera che le visite ripetute al centro di cura possono essere conseguenza di un controllo glicemico non ottimale e di una mancata aderenza a regimi terapeutici complessi, l'adozione di trattamenti innovativi come icodec potrebbe rappresentare un cambiamento significativo. Icodec, offrendo un regime di somministrazione meno frequente e più gestibile, potrebbe ridurre la necessità per i pazienti di recarsi frequentemente al centro di cura. Questo, a sua volta, potrebbe diminuire le distanze percorse e, quindi, le emissioni di CO₂ associate ai viaggi. Da una stima iniziale, se i pazienti potessero ridurre anche solo del 30% le visite al centro, ciò potrebbe tradursi in una diminuzione significativa dell'impatto ambientale, stimabile in una riduzione delle emissioni di circa 2,58 chilogrammi di CO₂ per paziente all'anno,

TABELLA 42

EMISSIONI DI CO ₂ PER LE VISITE DI MONITORAGGIO DELLA PATOLOGIA PER TIPO DI DIABETE E CATEGORIA DI RISPONDENTE			
Emissioni grammi CO ₂ / anno	Media	Diabete Tipo 1 (T1DM)	Diabete Tipo 2 (T2DM)
Overall	8.616,92	10.858,59	3.958,86
<i>Paziente</i>	6.994,53	5.773,34	2.216,96
<i>Caregiver</i>	11.823,80	13.548,10	9.237,34

TABELLA 43

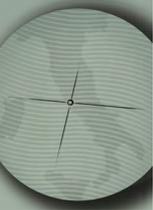
EMISSIONI DI CO ₂ PER IL CONSUMO DI AGHI PER LA SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA		
Trattamento	N° aghi / anno	CO ₂ kg / anno
Insulina icodec	52,18	0,40
Insulina glargine U100	365,25	2,81
Insulina glargine U300	365,25	2,81
Insulina degludec	365,25	2,81
Degludec + liraglutide	365,25	2,81
Insulina glargine (Abasaglar e Humalog NPL)	365,25	2,81

contribuendo a un miglioramento generale della sostenibilità ambientale nel settore della salute. Questo aspetto meriterebbe ulteriori indagini per valutare l'effettivo impatto di tali cambiamenti nel regime di cura sui parametri ambientali a lungo termine.

La Tabella 43 mostra il numero di aghi utilizzati all'anno e le stime delle emissioni di CO₂ associate per diversi tipi di trattamenti insulinici, considerando un'impronta di CO₂ pari a 8 grammi per ciascun ago. I dati indicano che il passaggio all'insulina settimanale icodec potrebbe portare a significative riduzioni sia nell'uso di aghi che nelle emissioni di CO₂ rispetto alle insuline che richiedono somministrazioni giornaliere. Di fatto, con solo 52,18 aghi utilizzati all'anno, l'insulina icodec si distingue per il suo basso impatto in termini di consumo di materiale e di emissioni di CO₂ (solo 0,42 kg all'anno). Questo è coerente con un regime di somministrazione settimanale. Tutti gli altri trattamenti insulinici elencati richiedono 365,25 aghi all'anno. Le emissioni di CO₂ per questi trattamenti sono tutte stimate in 2,92 kg all'anno, significativamente superiori rispetto all'insulina settimanale icodec. Pertanto, passare all'insulina icodec potrebbe notevolmente ridurre i rifiuti generati dagli aghi usati. Questo è importante non solo per l'impatto ambientale, ma anche per ridurre il

carico gestionale dei rifiuti sanitari. Le emissioni di CO₂ sono una preoccupazione crescente, e la riduzione da 2,92 kg a 0,42 kg all'anno per paziente può contribuire ad una significativa diminuzione dell'impronta di carbonio legata al trattamento del diabete. La scelta di un trattamento insulinico con minori esigenze di somministrazione può essere una decisione più sostenibile sia per i singoli pazienti che per le strutture sanitarie. Quando i medici considerano le opzioni di trattamento, l'impatto ambientale può diventare un fattore rilevante nella decisione, insieme all'efficacia del trattamento, alla tollerabilità, e alle preferenze del paziente. Si evidenzia, dunque, un potenziale impatto positivo di un regime di trattamento insulinico settimanale come l'insulina icodec sul ridotto uso di consumabili e sulla diminuzione delle emissioni di CO₂, contribuendo a un approccio più sostenibile alla cura del diabete.

La Tabella 44 rappresenta il confronto tra le emissioni di CO₂ in chilogrammi per l'uso di insuline tradizionali e l'insulina icodec negli scenari in cui questa alternativa non è stata ancora introdotta nel *setting* assistenziale italiano e quello in cui si assume un ricorso progressivo a tale approccio. Il numero totale di CO₂ in chilogrammi rimane costante dal 2025 al 2029 senza l'uso di icodec. Al contrario, l'introduzione dell'insulina settimanale icodec sembra ridurre



progressivamente le emissioni totali di CO₂ nel tempo. Più nel dettaglio, si nota una riduzione significativa delle emissioni di CO₂ rispetto allo scenario senza icodec indicando che l'adozione di tale approccio terapeutico come trattamento *standard* potrebbe avere benefici ambientali significativi nel tempo. La riduzione totale delle emissioni di CO₂ rispetto allo scenario senza icodec è stimata in -865.047 kg sull'arco del periodo considerato. Ciò equivale a 433 auto a benzina medie circolanti per un anno, al consumo di elettricità per 562 famiglie per un anno o a 62.278 viaggi da Amsterdam a Parigi. Questa è una riduzione sostanziale, che indica un potenziale impatto ambientale positivo notevole dell'adozione dell'insulina settimanale icodec. Inoltre, l'impronta di carbonio associata all'utilizzo di icodec e al suo device (FlexTouch®) è quantificabile in 4,6 kg di CO₂ all'anno, per singolo paziente: confrontando questo dato con l'impronta di carbonio di un'insulina giornaliera, che è pari a 12 kg di CO₂ all'anno, ne risulterebbe una riduzione del 62% di emissioni. I dati prendono in considerazione l'impatto dell'intero processo produttivo di queste tecnologie (principio attivo, dispositivo di somministrazione e ago). Ciò significa che in Italia, per ogni 100.000 pazienti in trattamento giornaliero per un anno, il passaggio ad un regime settimanale comporterebbe un risparmio di 740 tonnellate di CO₂, ovvero il consumo elettrico di 100 famiglie o 671 viaggi Andata/Ritorno Roma-New York in aereo.

Queste evidenze potrebbero avere implicazioni importanti per la politica sanitaria, sottolineando il valore aggiunto di considerare l'impatto ambientale nella scelta dei trattamenti. Le istituzioni sanitarie e i decisori potrebbero essere incoraggiati da questi dati a promuovere l'uso dell'insulina settimanale icodec per i suoi benefici ambientali oltre che per i suoi potenziali vantaggi clinici. Mentre i benefici ambientali sono chiari, l'adozione del paziente dipenderà

anche dalla percezione del trattamento, dalla sua efficacia, dal costo e dalla facilità di transizione da un regime quotidiano ad uno settimanale. Per massimizzare l'adozione dell'insulina icodec, i pazienti avranno bisogno di informazioni chiare sull'efficacia del trattamento, sul supporto per la transizione e sull'impatto ambientale del loro regime di trattamento.

La transizione a un regime di somministrazione settimanale del farmaco per il diabete può, dunque, avere un impatto positivo anche dal punto di vista ambientale, in particolare per quanto riguarda la riduzione delle emissioni di CO₂ e l'utilizzo di materiali, comportando meno iniezioni e, di conseguenza, un minor utilizzo di aghi e fascette e, dunque, la riduzione nella produzione e nello smaltimento di questi materiali, che hanno un impatto ambientale in termini di produzione e gestione dei rifiuti sanitari. Meno iniezioni implicano anche una riduzione nella quantità di imballaggi necessari per i farmaci e i materiali di somministrazione, contribuendo ulteriormente alla diminuzione dell'impatto ambientale e della necessità per i pazienti di recarsi frequentemente in farmacia o al centro di cura per rifornimenti o controlli: questo diminuirebbe il numero di viaggi in auto o altri mezzi di trasporto, che a loro volta contribuiscono a una riduzione delle emissioni di CO₂. Da un punto di vista della logistica, minori rifornimenti di farmaci possono anche significare una maggiore efficienza nei trasporti e nella distribuzione, con un conseguente impatto positivo sulla riduzione delle emissioni di gas serra. Oltre a beneficiare i pazienti e il sistema sanitario, una riduzione nell'uso di materiali e nelle emissioni di CO₂ è in linea con gli obiettivi di sostenibilità ambientale. In un momento in cui l'impatto ambientale della sanità sta ricevendo sempre più attenzione, ogni passo verso la riduzione dell'impronta ecologica è significativo. La transizione a un regime settimanale può anche incoraggiare la

TABELLA 44

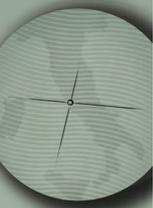
EMISSIONI DI CO₂ PER IL CONSUMO DI AGHI PESATO PER LA POPOLAZIONE ELEGGIBILE NEGLI SCENARI "CON ICODEC" E "SENZA ICODEC"

	2025	2026	2027	2028	2029	Totale
Senza icodec	1.894.799	1.949.806	2.006.410	2.064.657	2.124.595	10.040.267
Con icodec	1.845.580	1.826.243	1.811.712	1.835.454	1.856.231	9.175.220
Impatto CO ₂ kg	-49.220	-123.563	-194.698	-229.203	-268.364	-865.047

ricerca e lo sviluppo di soluzioni più sostenibili in ambito farmaceutico e sanitario, stimolando innovazioni che considerano l'ambiente oltre all'efficacia clinica e può, dunque, avere un impatto positivo non solo sulla salute e sul

benessere dei pazienti, ma anche sull'ambiente. Riducendo l'uso di materiali monouso e la necessità di spostamenti frequenti, questo approccio può contribuire a una sanità più sostenibile e rispettosa dell'ambiente.



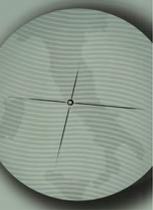


QIIPH - 2024, Volume 12, Number 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

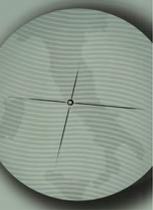
Bibliografia

- [1] Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito - Ministero della Salute. Disponibile presso: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&id=5900. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [2] Aspetti epidemiologici - Diabete - Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. Disponibile presso: <https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [3] IDF Diabetes Atlas 2021. Disponibile presso: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Ultima visita: 16 aprile 2024
- [4] Diabete, 400mila casi in più dopo la pandemia. I dati del Rapporto Ibd0 - Sanità 33. Disponibile presso: <https://www.sanita33.it/studi-e-analisi/1478/diabete-400mila-casi-in-piu-dopo-la-pandemia-i-dati-del-rapportoibdo.html>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [5] Innovazione, salute e sostenibilità nell'ambito del diabete - The European House, Ambrosetti healthcare. Disponibile presso: <https://healthcare.ambrosetti.eu/it/incontri/view/12954>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [6] Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 87(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>;
- [7] Wu Y., Ding Y., Tanaka Y., Zhang W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International journal of medical sciences*, 11(11), 1185–1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>;
- [8] Diabete mellito tipo 1 - Ministero della Salute. Disponibile presso: <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=5546&area=nutrizione&menu=cr oniche>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [9] Diabete mellito tipo 2 - Ministero della Salute. Disponibile presso: <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=5511&area=nutrizione&menu=cr oniche#>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [10] ADA/EASD Consensus Report on adults with type 1 diabetes focuses on individualized care - American Diabetes Association (ADA). Disponibile presso: <https://www.adameetingnews.org/ada-easd-consensus-report-on-adults-withtype-1-diabetes-focuses-on-individualized-care/>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [11] Informazioni generali - Diabete, Istituto Superiore di Sanità - EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. Disponibile presso: <https://www.epicentro.iss.it/diabete/>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [12] Percorso diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione integrata del paziente con diabete Mellito - Azienda Sanitaria Locale (ASL) Latina. Disponibile presso: <https://www.ausl.latina.it/attachments/article/2092/PDTA%20Diabete%20Mellito.pdf>. Ultima visita: 16 aprile 2024
- [13] Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) - La terapia del diabete mellito di tipo 2. Disponibile presso: https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_ed2022_feb2023.pdf. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [14] Nishimura E., Pridal L., Glendorf T., et al. (2021). Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ open diabetes research & care*, 9(1), e002301. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002301>;
- [15] Plum-Mörschel L., Andersen L. R., Hansen S., et al. (2023). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Insulin Icodec After Subcutaneous Administration in the Thigh, Abdomen or Upper Arm in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical drug investigation*, 43(2), 119–127. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01243-6>;
- [16] Sebastian S. A., Co E. L., Mehendale M., Hameed M. (2023). Insulin analogs in the treatment of type II diabetes and future perspectives. *Disease-a-month: DM*, 69(3), 101417. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101417>;
- [17] Bajaj H. S., Goldenberg R. M. (2023). Insulin Icodec Weekly: A Basal Insulin Analogue for Type 2 Diabetes. *TouchREVIEWS in endocrinology*, 19(1), 4–6. <https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.1.4>;
- [18] Rosenstock J., Del Prato S. (2022). Basal weekly insulins: the way of the future!. *Metabolism: clinical and experimental*, 126, 154924. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154924>;
- [19] Ingrasciotta Y, Vitturi G, Trifirò G. Pharmacological and Benefit-Risk Profile of Once-Weekly Basal Insulin Administration (Icodec): Addressing Patients' Unmet Needs and Exploring Future Applications. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(7):2113. <https://doi.org/10.3390/jcm13072113>;
- [20] Kjeldsen T. B., Hubálek F., Hjørringgaard C. U., et al. (2021). Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *Journal of medicinal chemistry*, 64(13), 8942–8950. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00257>;
- [21] DiMarchi R. D., Mayer J. P. (2021). Icodec Advances the Prospect of Once-Weekly Insulin Injection. *Journal of medicinal chemistry*, 64(13), 8939–8941.



- <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00983>;
- [22] Efficacia delle Insuline basali di seconda e terza generazione, Congresso SID-AMD Regione Emilia Romagna: Terapie innovative e medicina di precisione: verso la "decronicizzazione" del diabete - Massimo Michelini. Disponibile presso: <https://www.siditalia.it/pdf/emiliaromagna/ottobre2022/Michelini%20Massimo.pdf>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [23] What we do, European Medicines Agency (EMA). Disponibile presso: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/whatwe-do>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [24] Medicines for human use under evaluation, European Medicines Agency (EMA). Disponibile presso: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation>. Ultima visita: 16 aprile 2024
- [25] Awikli (Insulin icodec) Overview, European Medicines Agency. Disponibile presso: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/awikli>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [26] Missioni e valori, Agenzia Italiana del Farmaco. Disponibile presso: <https://www.aifa.gov.it/mission>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [27] Decreto 8 gennaio 2024, n.3 - Regolamento recante modifiche al regolamento sull'organizzazione e sul funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). (24G00012) (GU Serie Generale n.11 del 15-01-2024). Disponibile presso: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2024/01/15/24G00012/sg>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [28] Chi siamo, Novo Nordisk. Disponibile presso: <https://www.novonordisk.it/about/who-we-are.html>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [29] Singh A. K., Singh A., Singh R., Misra, A. (2022). Once-weekly basal insulin icodec: Looking ONWARDS from pharmacology to clinical trials. *Diabetes & metabolic syndrome*, 16(9), 102615. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102615>;
- [30] Rosenstock J., Bajaj H. S., Janež A., et al. (2020). Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *The New England journal of medicine*, 383(22), 2107–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022474>;
- [31] Lingvay I., Buse J. B., Franek E., et al. (2021). A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100. *Diabetes care*, 44(7), 1595–1603. <https://doi.org/10.2337/dc20-2878>;
- [32] Bajaj H. S., Bergenstal R. M., Christoffersen A., et al. (2021). Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*, 44(7), 1586–1594. <https://doi.org/10.2337/dc20-2877>;
- [33] Rosenstock J., Bain S. C., Gowda A., et al. (2023). Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *The New England journal of medicine*, 389(4), 297–308. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303208>;
- [34] Lingvay I., Asong M., Desouza C., et al. (2023). Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(3), 228–237. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11313>;
- [35] Bajaj H. S., Aberle J., Davies M., et al. (2023). Once-Weekly Insulin Icodec With Dosing Guide App Versus Once-Daily Basal Insulin Analogues in Insulin-Naive Type 2 Diabetes (ONWARDS 5): A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*, 176(11), 1476–1485. <https://doi.org/10.7326/M23-1288>;
- [36] Philis-Tsimikas A., Asong M., Franek E., et al., Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Jun;11(6):414–25;
- [37] Mathieu C., Ásbjörnsdóttir B., Bajaj H.S., et al., Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2023 Jun 10;401(10392):1929–40;
- [38] Russell-Jones D., Babazono T., Cailleteau R., et al. (2023). Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet (London, England)*, 402(10413), 1636–1647. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02179-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02179-7);
- [39] Pieber T. R., Arfelt K.N., Cailleteau R., et al. (2023). Hypoglycaemia frequency and physiological response after double or triple doses of once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia*, 66(8), 1413–1430. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05921-8>;
- [40] Lopes V., Sousa Lages A.D. Waste associated to diabetes management: The elephant in the room of technology? *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Mar;185:109780;
- [41] Pfützner A., Musholt P.B., Malmgren-Hansen B., Nilsson N. H., Forst T. (2011). Analysis of the environmental impact of insulin infusion sets based

- on loss of resources with waste. *Journal of diabetes science and technology*, 5(4), 843–847. <https://doi.org/10.1177/193229681100500403>;
- [42] Klonoff D.C., Heinemann L., Cook C.B., et al. (2020). The Diabetes Technology Society Green Diabetes Initiative. *Journal of diabetes science and technology*, 14(3), 507–512. <https://doi.org/10.1177/1932296820904175>;
- [43] Annali AMD 2022 - Diabete Tipo 1, Associazione Medici Diabetologi. Disponibile presso: https://aemmedi.it/wpcontent/uploads/2023/07/Annale_2023_diabete1-prot.pdf. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [44] Annali AMD 2022 - Diabete Tipo 2, Associazione Medici Diabetologi. Disponibile presso: https://aemmedi.it/wpcontent/uploads/2023/10/Annali_2022_diabete_T2_prot_v2.pdf. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [45] Piano sulla malattia diabetica, Ministero della Salute. Disponibile presso: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [46] Elenchi farmaci di classe A e H, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Disponibile presso: <https://www.aifa.gov.it/listefarmaci-a-h>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [47] Dispositivi real time per il monitoraggio continuo della glicemia con sensore a lunga durata (superiore a tre mesi) in pazienti con diabete mellito, Ministero della Salute - Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). Disponibile presso: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ReportDispositivi_45_0_documentoITA.pdf. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [48] Determina n.24/U.O.C. Provv. del 20/04/2020 - Aggiudicazione procedura negoziata Mepa per la fornitura annuale di Aghi penna per insulina con dispositivo di sicurezza CIG Z3F2C6B7F0, Azienda Ospedaliera di rilievo nazionale e di alta specializzazione. Disponibile presso: <https://www.arnascivico.it/attachments/article/20156/DETERMINA%2024%20DEL%2020%2004%202020.pdf>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [49] Società Regionale per la Sanità (SoReSa); disponibile a: https://www.soresa.it/application/CTL_Library/functions/field/DisplayAttach.ASP?OPERATION=DISPLAY&FIELD=Allegato&PATH=%2E%2E%2F&TECHVALUE=A%20-%20Disciplinare%20di%20gara_Diabetologia%20Territoriale.pdf*pdf*820162*97B457ED9C604931997C12601D4D38DA*SHA256*1A08FA4932C31320C23A4921B68C6ADC21FCD10796B592226ADFFF725F6AE1CB;
- [50] Determina di impegno - fornitura di nr. 29 confezioni di strisce reattive per la misurazione del glucosio nel sangue destinate alle Sedi della Lombardia e CPDR, INAIL - direzione Regionale Lombardia. Disponibile presso: https://www.inail.it/cs/internet/docs/ammt-aff-dir-form-29-conf-str-mis-gluc-sedi-lomb-cdprdet_6443156598915.pdf. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [51] Nomenclatore dell'assistenza specialistica ambulatoriale, Ministero della Salute. Disponibile presso: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [52] Principali caratteristiche Diagnosis Related Groups (DRG), Ministero della Salute. Disponibile presso: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1349&area=ricoveriOspedali&menu=sistema. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [53] Seghieri C., Berta P., Nuti S. (2019). Geographic variation in inpatient costs for Acute Myocardial Infarction care: Insights from Italy. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 123(5), 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2019.01.010>;
- [54] Lucioni C., Mazzi S., Rossi E., et al. Therapeutic Strategies and Health Costs of Patients Admitted for a Cardiovascular Event in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2016 Jul 18;3(2):80–91;
- [55] Vaccaro C. M., Sopranzi F. (2017). A comparison between the costs of dialysis treatments in Marche Region, Italy: Macerata and Tolentino hospitals. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 53(4), 344–349. https://doi.org/10.4415/ANN_17_04_12;
- [56] Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: <https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/>;
- [57] Quante (e quali) auto circolano in Italia?, AGI. Disponibile presso: https://www.agi.it/fact-checking/news/2019-12-22/parco_circolante_auto_dati_italia-6779841/. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [58] Auto a benzina, diesel, GPL, metano o elettrica: quanto si spende. Disponibile presso: <https://it.motor1.com/features/575642/costi-chilometrici-auto-confronto-alimentazione/>;
- [59] Average CO2 emissions from new cars and new vans increased again in 2019, European Environment Agency. Disponibile presso: <https://www.eea.europa.eu/highlights/average-co2-emissions-from-new-cars-vans-2019#>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [60] Popolazione residente al 1° gennaio 2024, Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Disponibile presso: <https://demo.istat.it/app/?i=POS&l=it>. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [61] Le Monografie degli Annali - Associazione Medici Diabetologi (AMD) 2022. Disponibile presso: <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2020/05/AMD->



- Monografia-V6-web-prot.pdf. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [62] Peasgood T., Brennan A., Mansell P., et al. (2016). The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. *Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 36(8), 1020–1033. <https://doi.org/10.1177/0272989X16658660>;
- [63] Beaudet A., Clegg J., Thuresson P. O., et al. (2014). Review of utility values for economic modelling in type 2 diabetes. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 17(4), 462–470. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.003>;
- [64] Assasi N., Schwartz L., Tarride J.E., Campbell K., Goeree R. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Apr;14(2):203–20;
- [65] Hofmann B., Lysdahl K.B., Droste S. Evaluation of ethical aspects in health technology assessment: more methods than applications? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Feb;15(1):5–7;
- [66] Bridges J.F.P., Jones C. Patient based health technology assessment: A vision for the future. *Int J Technology Assess Health Care.* 2007; 23:30-35;
- [67] Facey K. et al. Patients' perspectives in health technology assessment: A route to robust evidence and fair deliberation. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* 2010, 26: 334-340. Cambridge University Press;
- [68] Facey K. et al. Patient Involvement in HTA: What added value. *Pharmaceutical Policy and Law.* 2011; 13: 245-251
- [69] Lehoux P., Williams-Jones B. Mapping the integration of social and ethical issues in Health Technology Assessment. *Int J Technology Assess Health Care;* 2007, 23(1): 9-16;
- [70] Palazzani L. Teorie della giustizia e allocazione delle risorse sanitarie. *Med E Morale.* 1996 Oct 31;45(5):901–21;
- [71] Sacchini D., Refolo P., Minacori R., Comoretto N., Pietro M.L.D., Spagnolo A.G. Etica e allocazione delle risorse in sanità. *Med E Morale [Internet].* 2010 Dec 30 [cited 2024 Feb 21];59(6). Available from: <https://medicinaemorale.it/index.php/mem/article/view/191>;
- [72] Ingrasciotta Y., Vitturi G., Trifirò, G. Pharmacological and Benefit-Risk Profile of Once-Weekly Basal Insulin Administration (Icodec): Addressing Patients' Unmet Needs and Exploring Future Applications. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 2113. <https://doi.org/10.3390/jcm13072113>;
- [73] Le Sezioni del CSS - Sezione I, Ministero della Salute. Disponibili presso: https://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_5_2_7_1.jsp?lingua=italiano&label=consigliosuperioresanita&menu=consigliosuperioresanita&id=1328&tab=2. Ultima visita: 16 aprile 2024;
- [74] Antonazzo I.C., Cortesi P., Ferrara P., et al. HTA179 Environmental Impact and Health Technology Assessment: State of Art and Future Perspectives. *Value Health.* 2023 Dec 1;26(12):S353.