

Insuline settimanali: dall'innovazione alla pratica clinica

Problemi e dubbi pratici

Stefano Allasia



S.S.D. di Diabetologia e Malattie Metaboliche
A.S.L. TO4



Il dr. Stefano Allasia dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche.

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Rovesciare la prospettiva: la terapia insulinica da “ultima spiaggia” a scelta consapevole di massima efficacia e sicurezza

- La **terapia insulinica nel DMT2** è generalmente iniziata quando gli obiettivi glicemici non vengono più raggiunti con farmaci ipoglicemizzanti non insulinici o in caso di severa iperglicemia con scompenso metabolico.
- In Italia **1** paziente su **3** con DMT2 **non è ancora trattato con insulina** malgrado valori di **HbA1c $\geq 9\%$** .
- Il trattamento insulinico inizia solitamente con **insulina basale**.
- Nonostante la **comprovata efficacia** delle **insuline basali**, la necessità di **somministrazioni quotidiane** rappresenta ancora una **barriera per molti pazienti**, influenzando l'aderenza al trattamento e, di conseguenza, il controllo glicemico.
- Più del **90% di medici e pazienti** spera in un controllo glicemico senza iniezioni giornaliere di insulina basale.

I risvolti clinici dell'inerzia terapeutica

Il ritardo nell'avvio della terapia insulinica può aumentare il rischio di complicanze micro- e macro-vascolari correlate al diabete

Il possibile impatto di **1 anno non a target glicemico**



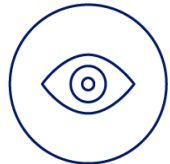
Nefropatia

+18%



Neuropatia

+8%



Retinopatia

+7%



Infarto
miocardico

+67%



Insufficienza
cardiaca

+64%



Ictus

+51%

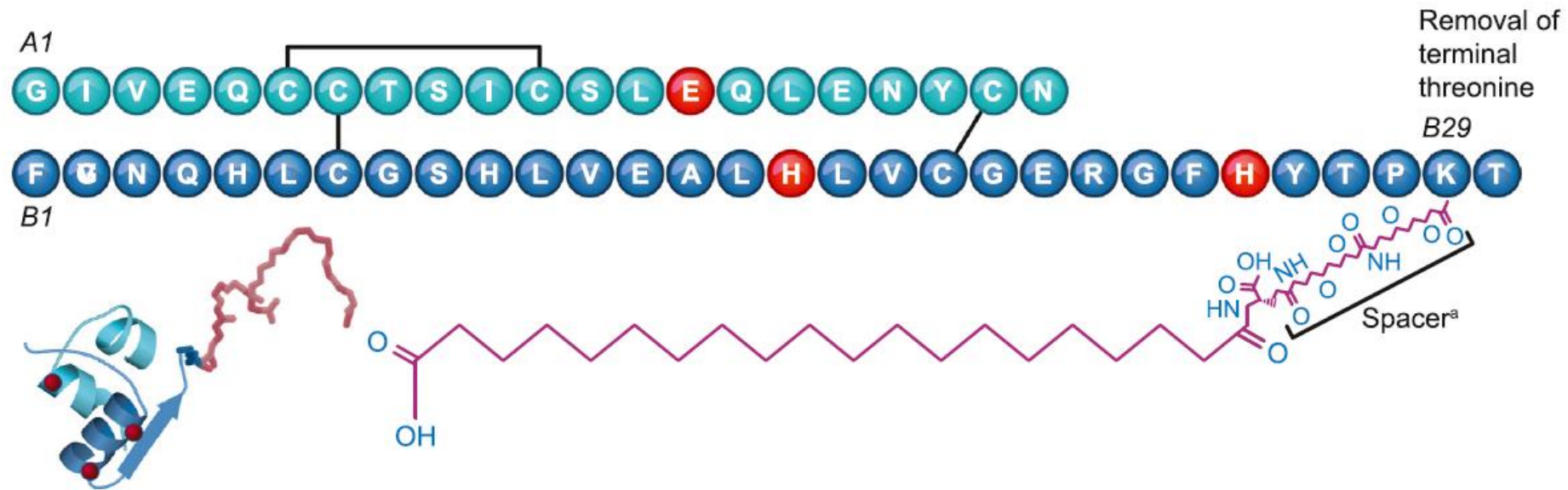


Eventi cardiovascolari
compositi

+62%

La nuova grammatica della terapia insulinica

L'insulina **icodec** è un **analogo basale** dell'insulina caratterizzato da modifiche strutturali mirate a prolungarne l'emivita (**196 ore**).



Sostituzione di tre aminoacidi

- Stabilità molecolare
- Riduzione degradazione enzimatica
- Lenta clearance mediata dal recettore
- Minore affinità di legame al recettore

Acilazione con un di-acido grasso C20

- Legame forte, reversibile all'albumina
- Lenta clearance mediata dal recettore

Deposito circolante inattivo di insulina

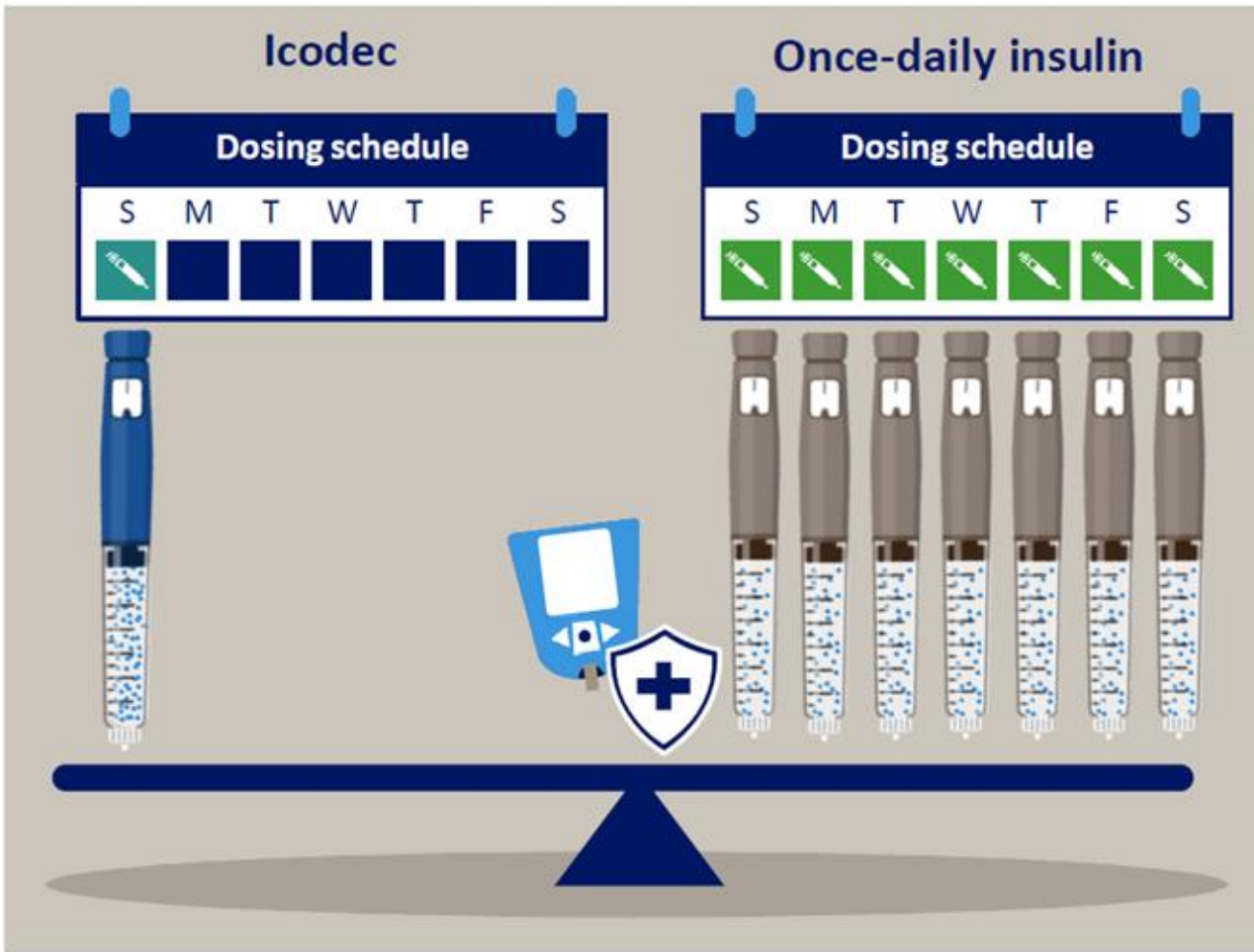
Razionale d'uso per insuline settimanali

Le **iniezioni frequenti** possono rappresentare un **carico fisico e psicologico oneroso** da sostenere per le persone con diabete, contribuendo all'**inerzia clinica** o a una **scarsa aderenza terapeutica**.

Le **insuline settimanali** possono offrire la possibilità di una **maggiore aderenza terapeutica** e una **migliore qualità di vita**, riducendo il numero di iniezioni settimanali **da 7 a 1** o da **365 a 52** in un anno.

Efficacia nel controllo glicemico comparabile se non superiore vs. insuline basali giornaliere, con profilo di sicurezza favorevole e basso rischio di ipoglicemia.

Persone che potrebbero trarre vantaggio dall'uso di insulina settimanale



- **Anziani**, in cui la somministrazione dell'insulina è gestita da familiari o caregivers.
- **Adulti in età lavorativa** per i quali è necessaria maggiore flessibilità nella gestione della terapia insulinica.
- **Persone con DMT2** in follow-up ambulatoriale che **non raggiungono un adeguato controllo glicemico**.
- **Persone con DMT2** con **ridotta riserva pancreatica** e con **prolungato scompenso glicemico**.
- Pazienti in buon controllo glicemico e in trattamento con **dosi stabili** di insulina basale giornaliera.
- **Persone naive all'insulina** per le quali un regime di terapia insulinica basale a **somministrazione settimanale** può risultare **maggiormente accettabile**.

Programma di sviluppo clinico ONWARDS: suggerimenti per la gestione pratica dell'insulina settimanale

PAZIENTE
INSULINO-
NAÏVE



ONWARDS 1

DMT2 insulino-naïve,
n=984, 78 settimane

DMT2 insulino-naïve

Insulina Icodec + farmaco ipoglicemizzante
diverso da insulina

IGlar U100 + farmaco ipoglicemizzante
diverso da insulina

Endpoint primario: variazione dell'HbA_{1c}



ONWARDS 3

DMT2 insulino-naïve,
n=588, 26 settimane

DMT2 insulino-naïve

Insulina Icodec + farmaco ipoglicemizzante
diverso da insulina

Degludec + farmaco ipoglicemizzante diverso
da insulina

Endpoint primario: variazione dell'HbA_{1c}

ONWARDS 5

RTC con elementi *real-world*
DMT2 insulino-naïve, n=1085, 52 settimane

DMT2 insulino-naïve

Insulina Icodec con app per guidare
la somministrazione

Analogo dell'insulina basale con
somministrazione giornaliera

Endpoint primario: variazione dell'HbA_{1c}



ONWARDS 2

DMT2 switch da insulina basale,
n=526, 26 settimane

DMT2 insulino-trattato

Insulina Icodec + farmaco ipoglicemizzante
diverso da insulina

Degludec ± farmaco ipoglicemizzante diverso
da insulina

Endpoint primario: variazione dell'HbA_{1c}



ONWARDS 4

DMT2 in terapia Basal-Bolus,
n=582, 26 settimane

DMT2 insulino-trattato

Insulina Icodec + insulina aspart ± farmaco
ipoglicemizzante diverso da insulina

IGlar U100 + insulina aspart ± farmaco
ipoglicemizzante diverso da insulina

Endpoint primario: variazione dell'HbA_{1c}



ONWARDS 6

DMT1 in terapia Basal-Bolus, n=582,
52 settimane

DMT1 insulino-trattato

Insulina Icodec + insulina aspart

Degludec + insulina aspart

Endpoint primario: variazione dell'HbA_{1c}

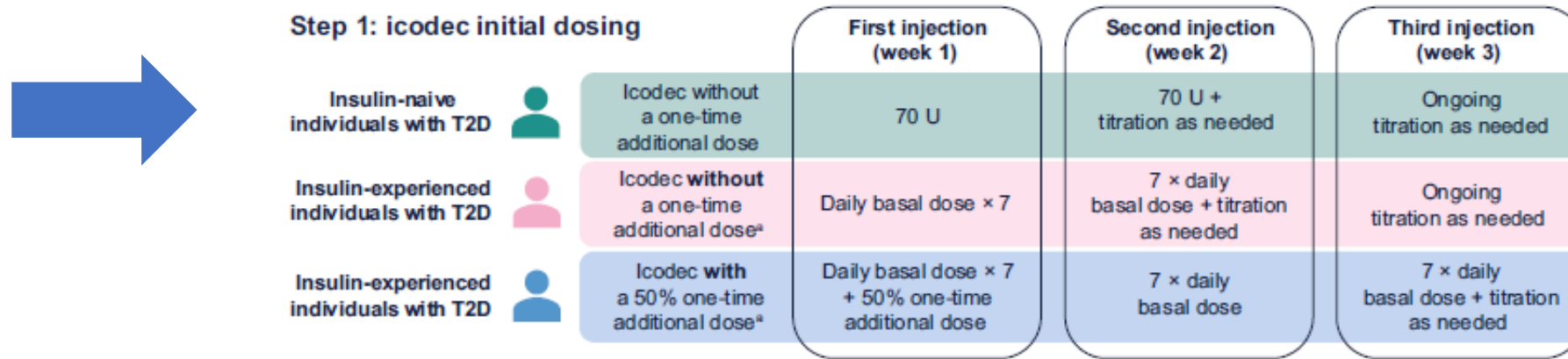


CGM (continuous glucose monitoring)



Raccolta di PRO (PatientRelated Outcomes)

Come inizio la terapia con icodec nel paziente insulino-naive



- La **dose iniziale di icodec** nel paziente **insulino-naive** è di **70 unità (10 U x 7 giorni)**, considerando un fabbisogno insulinico iniziale di **10 U al giorno**, come raccomandato anche per gli analoghi basali a somministrazione giornaliera.
- Dalla **settimana 2 titolazione** una volta alla settimana fino al raggiungimento del target personalizzato.



Clinical Use of Once-Weekly Insulin Icodec: Translating Clinical Trial Data into Practical Guidance for Diabetes Management

Athena Philis-Tsimikas¹ · Jens Aberle² · Harpreet Bajaj³ · Ildiko Lingvay⁴ · Yiming Mu⁵ · Shehla Shaikh⁶ · André Vianna⁷ · Hirotaka Watada⁸ · Stefano Del Prato⁹

Accepted: 23 May 2025 / Published online: 13 August 2025
© The Author(s) 2025, corrected publication 2025

Higher starting doses of icodec might be preferred, particularly among individuals with high levels of insulin resistance or a high HbA1c. However, icodec may not be the most suitable option when rapid glycemic control is required.

Icodec starting doses may also need to be adjusted for certain clinical situations^c

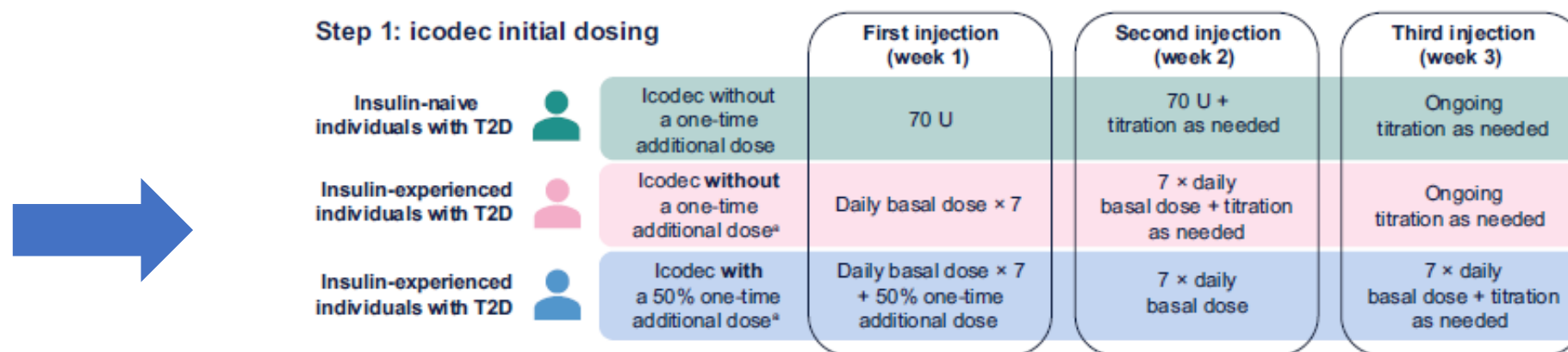


Expert opinions^b



For certain individuals with T2D, such as those who also have chronic kidney disease with a reduced glomerular filtration rate or low BMI, a lower starting dosage (e.g., 50 U/week) may be appropriate.

Come inizio la terapia con icodec nel paziente insulino-trattato

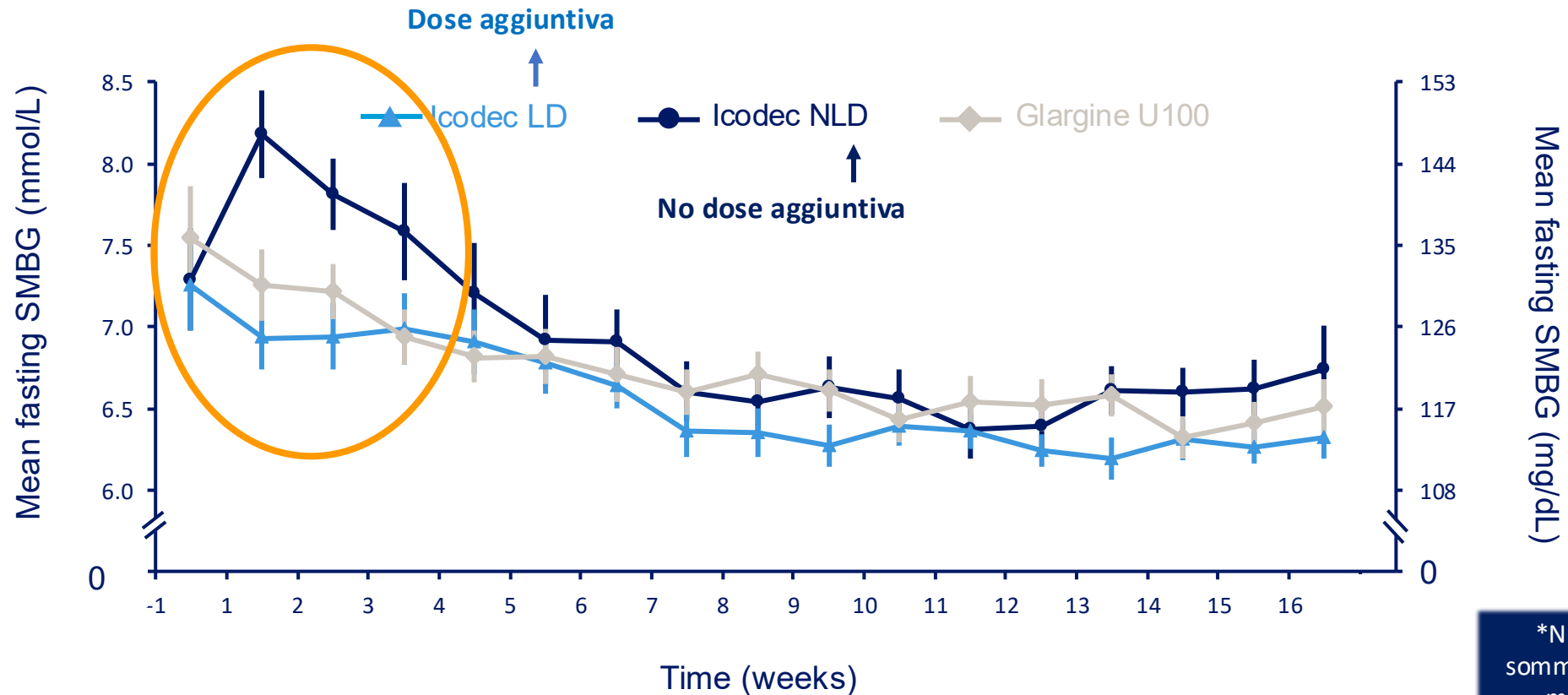


- La dose iniziale di icodec nel paziente insulino-trattato è **la dose della basale giornaliera moltiplicata x 7** (arrotondata alle 10 unità più vicine).
- Solo per la **prima iniezione** si raccomanda un'ulteriore **dose aggiuntiva del 50%** di icodec se si ricerca un raggiungimento più rapido del controllo glicemico.
- La **settimana 2** si torna alla dose della basale giornaliera moltiplicata x 7, per poi titolare **dalla settimana 3**.



Fasting SMBG for dose adjustment over time

Switching from OD/BID basal insulin to OW icodec

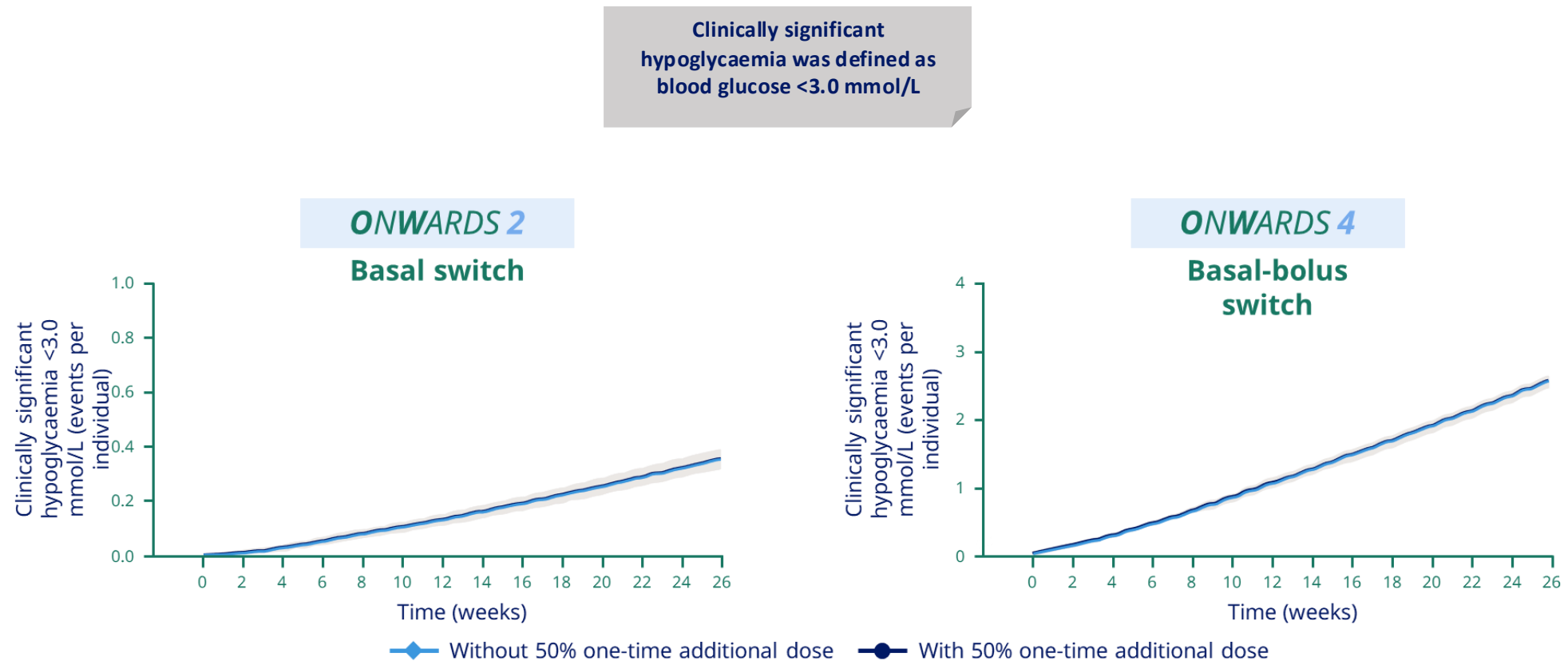


*Numero di molecole somministrate = numero di molecole eliminate.

- Lo **steady state*** si raggiunge dopo **3-4 settimane**, allo steady state l'efficacia sul controllo glicemico di icodec è comparabile agli analoghi basali giornalieri.
- La **dose aggiuntiva del 50%** ha l'obiettivo di raggiungere **più rapidamente un controllo glicemico efficace**. L'unica variabile è quindi il **TEMPO** in cui si raggiunge il compenso glicemico ma non il raggiungimento del target stesso.

Sicurezza della Dose Aggiuntiva

E' stato dimostrato che la dose aggiuntiva del 50% di icodec è sicura, **senza alcun incremento di ipoglicemie.**
Le curve di ipoglicemia mostrate nei 2 studi effettuati **su pazienti in switch da precedente terapia con basale** **sono sovrapponibili nel gruppo con e senza dose aggiuntiva del 50%.**



Come si titola icodec?

Lo schema di titolazione seguito durante il programma di studi **ONWARDS 1-5** prevedeva una **riduzione** o un **aumento** di **20 unità**, in base alla **media dei tre valori di glicemia capillare pre-colazione** auto-monitorati il giorno stesso della titolazione e nei due giorni precedenti.

Step 2: icodec titration



Prebreakfast SMBG		Icodec weekly dose adjustment		Individuals at a greater hypoglycemia risk: icodec weekly dose adjustment ^d
Up-titration	Mean SMBG values > 7.2 mmol/L (> 130 mg/dL)	+20 U		+10 U
Target	Mean SMBG values 4.4–7.2 mmol/L (80–130 mg/dL)	0 U		0 U
Down-titration	Lowest SMBG values < 4.4 mmol/L (< 80 mg/dL)	-20 U		-10 U



Clinicians may decide to titrate less aggressively for individuals who are at greater risk of hypoglycemia, such as those with preserved insulin sensitivity, hepatic or renal impairment, or elderly individuals [expert opinion].



Dose dimenticata.

Se una dose viene saltata, si raccomanda di somministrarla il prima possibile.

- ☐ Se sono trascorsi **meno di 3 giorni dalla dose dimenticata**, i pazienti possono riprendere il programma di dosaggio originale una volta a settimana. Deve essere effettuato il monitoraggio della glicemia a digiuno.
- ☐ Se sono trascorsi **più di 3 giorni**, la dose dimenticata deve essere somministrata prima possibile. Lo schema di dosaggio una volta alla settimana **verrà quindi modificato per ripartire dal giorno della settimana in cui è stata somministrata la dose dimenticata**.



In caso di sovra-dosaggio

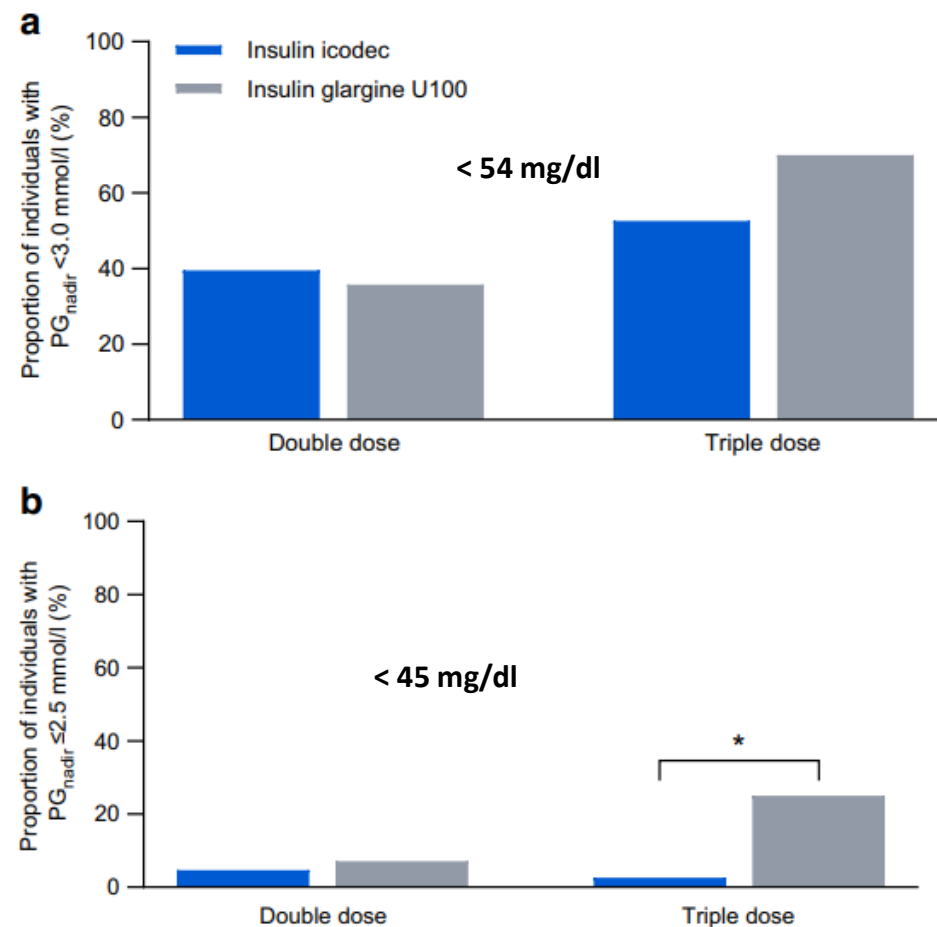
Proportion of individuals with clinically significant hypoglycaemia following double or triple doses of insulin icodec vs glargine U100.

Double or triple doses of once-weekly icodec lead to a similar risk of hypoglycaemia compared with double or triple doses of once-daily glargine U100.

La durata dell'ipoglicemia di icodec è **sovrapponibile** a quella delle basali giornaliere e dura **circa 35 minuti**.

La gestione delle ipoglicemie con icodec è esattamente **identica** a quella attuata per gli analoghi basali giornalieri.

Regola del 15 (assumendo 15 g di carboidrati semplici).



Popolazioni speciali

- **Anziano**

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose

- **Compromissione renale**

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose

- **Compromissione epatica**

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose



Per l'aumentata esposizione a icodec in presenza di compromissione epatica o renale si raccomanda un monitoraggio glicemico più frequente



Paziente ipo-albuminemico

Il profilo farmacocinetico-farmacodinamico di icodec non si modifica nel paziente ipo-albuminemico in quanto icodec occupa meno dello 0.05% del pool di albumina disponibile.

Infatti:

- Vi è un eccesso di albumina di oltre 2000 volte superiore rispetto ad icodec nel torrente ematico (**circa 2000:1 molecole albumina/insulina icodec**).
- Questo significa che icodec allo steady state **occupa meno dello 0,05%** del pool di albumina disponibile.
- Inoltre, ci sono **7 siti di legame per icodec** (per l'acido grasso icosanedioico) su ciascuna molecola di albumina, il che espande ulteriormente la capacità di legame dell'albumina (**circa 14.000:1 siti di legame sull'albumina:icodec**).

Malattia intercorrente



A causa della lunga emivita dell'insulina icodec, non è consigliabile un aggiustamento della dose durante la malattia acuta. **In situazioni di iperglicemia severa si raccomanda la somministrazione di insulina ad azione rapida.**



Perioperative and Periprocedural Management of Once-Weekly Insulin Treated Patients

Procedure/interventi

Robyn L Houlden ¹, Jeremy D Gilbert ², Tayyab S Khan ³, C David Mazer ⁴, Jill Trinacty ⁵, Subodh Verma ⁶, Ronald M Goldenberg ⁷

- Per la maggior parte delle procedure programmate non è necessario attendere cessazione dell'effetto basale settimanale o modificare la dose di insulina settimanale.
- Programmare gli interventi chirurgici nelle prime ore del mattino per **ridurre i tempi di digiuno**.
- Se si verifica **ipoglicemia peri-operatoria**, trattarla secondo il consueto protocollo.
- Se si verifica **iperglicemia peri-operatoria**, utilizzare insulina ad azione rapida per correzioni a breve termine.

Perioperative and Periprocedural Management of Once-Weekly Insulin Treated Patients

Procedure/interventi

Robyn L Houlden ¹, Jeremy D Gilbert ², Tayyab S Khan ³, C David Mazer ⁴, Jill Trinacty ⁵,
Subodh Verma ⁶, Ronald M Goldenberg ⁷

Per procedure maggiori con necessità di preparazione nutrizionale con dieta liquida ≥ 2 giorni/digiuno pre-operatorio prolungato



Valutare switching da insulina settimanale a insulina basale giornaliera



Clinical Use of Once-Weekly Insulin Icodec: Translating Clinical Trial Data into Practical Guidance for Diabetes Management

Athena Philis-Tsimikas¹ · Jens Aberle² · Harpreet Bajaj³ · Ildiko Lingvay⁴ · Yiming Mu⁵ · Shehla Shaikh⁶ · André Vianna⁷ · Hirotaka Watada⁸ · Stefano Del Prato⁹

Guidance based on the ONWARDS protocols (step 3)

Step 3: stopping icodec (if needed) and transitioning to daily basal insulin



Si aspettano due settimane dall'ultima somministrazione di icodec. In caso di scompenso (**glicemia a digiuno > 180 mg/dl**), l'insulina giornaliera può essere iniziata sin da subito.

Ospedalizzazione

In reparto, all'ingresso



Verificare la data dell'ultima somministrazione di icodec.



- Se l'ultima iniezione è avvenuta $\leq 3-4$ giorni prima, non somministrare basali e usare correzioni prandiali/rapide ai pasti se necessario.
- Se > 7 giorni e iperglicemia significativa, somministrare la dose settimanale appena possibile e ripianificare il giorno settimanale, oppure passare temporaneamente a una dose di insulina basale giornaliera.

Durante il ricovero

- Se la persona è stabile, proseguire la terapia con icodec, con eventuali **correzioni con insuline rapide** se necessario.
- Se necessità di protocolli di trattamento con insulina endovenosa, considerare icodec precedentemente somministrata come «**basalizzazione**» di fondo.

Farmaci concomitanti che cambiano il fabbisogno

- **Glucocorticoidi:** introdurre/modulare insuline rapide/correttivi più che modificare il dosaggio di insulina settimanale.

Dimissione

- Se effettuata conversione a basale quotidiana, **riproporre icodec** (dose settimanale = dose giornaliera x 7 arrotondata alle 10 U più vicine).

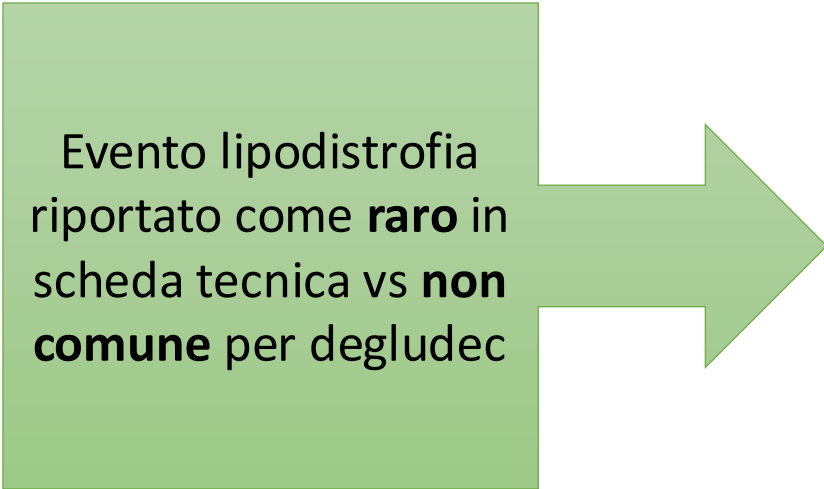


Esercizio fisico

- Non ci sono ancora molti dati su tipologie specifiche di esercizio.
- Intensificare il monitoraggio glicemico nei giorni di attività fisica.
- Attenzione alle ipoglicemie tardive post-esercizio.
- Evitare esercizi ad alta intensità o di lunga durata specialmente nei giorni di variazione del dosaggio.

Icodec causa lipodistrofie?

In misura inferiore rispetto **agli altri analoghi basali a somministrazione giornaliera**, grazie alla minore frequenza di somministrazione, settimanale anziché giornaliera.



Evento lipodistrofia
riportato come **raro** in
scheda tecnica vs **non
comune** per degludec

- La **formulazione (700 U/mL)** garantisce che il volume di iniezione sia simile all'insulina basale somministrata una volta al giorno.
- **Icodec** non forma nessun deposito sottocutaneo e soprattutto non precipita (a differenza di glargine U100 e U300), **il deposito che va a formare con l'albumina è esclusivamente circolatorio** (deposito inattivo).

Icodec rappresenta un'innovazione significativa nella terapia del diabete, con il potenziale di migliorare **l'aderenza al trattamento e il controllo metabolico** grazie alla sua **somministrazione settimanale**.

Questa caratteristica **riduce il burden terapeutico** per i pazienti, semplificando la gestione quotidiana della malattia e migliorando la qualità della vita.

Efficacia e sicurezza dimostrata dal programma di studi clinici **ONWARDS**.

L'emivita lunga della molecola è un vantaggio ma anche un **vincolo da conoscere** in **alcuni contesti specifici**: anziani, nefropatici, ricoverati, necessità di ottenere un rapido miglioramento del compenso glicemico o in corso di procedure.

Lavoro in team tra diabetologi e infermieri: fondamentale educare i pazienti sulle differenze di azione rispetto alle insuline tradizionali, al fine di prevenire errori di somministrazione e dosaggio.

Torino 28-29 novembre

Grazie per
l'attenzione

