

il Diabete

Vol. 36, N. 3, ottobre 2024



– RASSEGNE

Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie

Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali

– EDITORIALI

Sempre più in basso: l’evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

L’Associazione Europea per lo Studio dell’Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell’obesità nell’adulto

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL

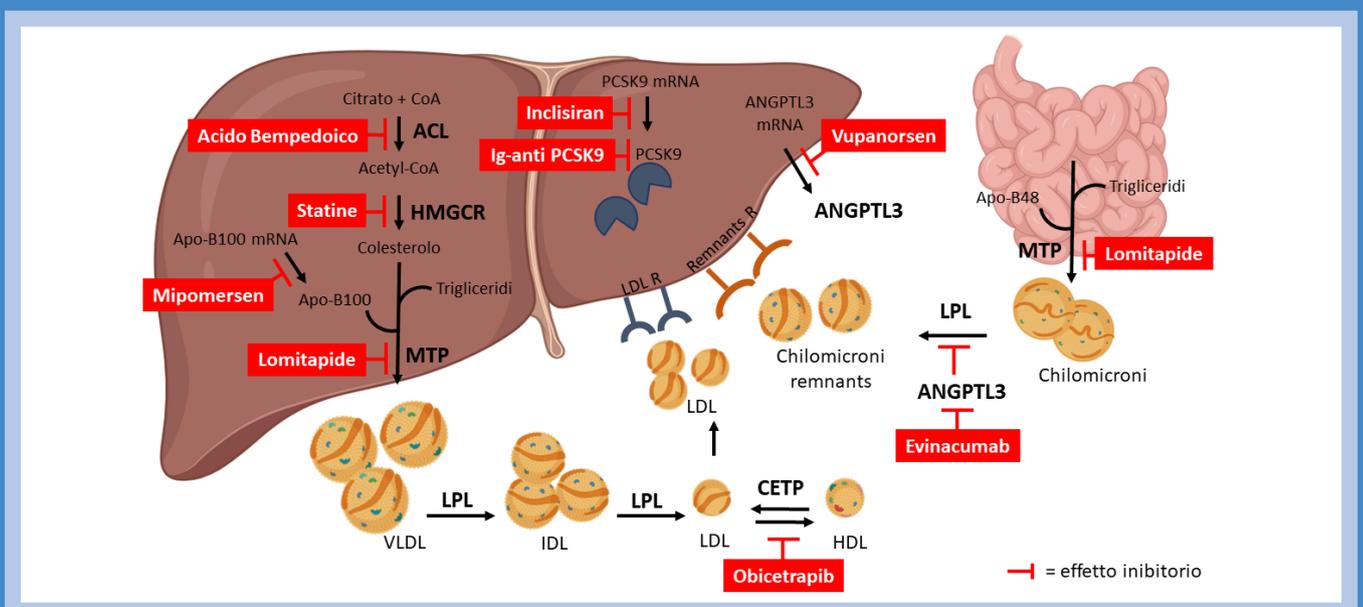
– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2”



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

151 **Farmaci innovativi per ridurre il colesterolo LDL: una nuova era nel campo delle dislipidemie**
Giuseppe Della Pepa

168 **Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali**
Paolo Di Bartolo

181 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

Sempre più in basso: l’evoluzione nel tempo dei target per il colesterolo LDL nel diabete
Edoardo Mannucci

187 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

L’Associazione Europea per lo Studio dell’Obesità (EASO) propone un nuovo schema per la diagnosi, la stadiazione ed il trattamento dell’obesità nell’adulto
Luca Busetto, Paolo Sbraccia

197 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Importanza dell’aderenza terapeutica nel raggiungimento del target di LDL-C: dati dal registro JET-LDL

199 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

203 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

Una finestra aperta sulla disfunzione endoteliale: il modello HUVEC

Federica Carrieri, Caterina Pipino, Nadia Di Pietrantonio, Giorgia Centorame, Maria Pompea Antonia Baldassarre

215 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D’ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

Un insolito tipo di diabete “non 1” e “non 2”

Ilaria Milani, Marianna Chinucci, Frida Leonetti, Danila Capoccia

il Diabete

Vol. 36, N. 3, ottobre 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-533-2

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2403

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Alla scoperta del “Nuovo Mondo”: le insuline basali settimanali

Exploring the “New World”: weekly basal insulins

Paolo Di Bartolo

UOC di Diabetologia, Dipartimento Medicine Specialistiche di Ravenna, Programma di Assistenza Diabetologica, AUSL della Romagna

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2403b>

ABSTRACT

Insulin remains a necessary, effective, and safe therapeutic option today, especially in specific clinical conditions, even in type 2 diabetes. Our country is approaching a new era in the history of insulin. We are indeed close to the availability of the first weekly basal insulin formulations.

The AMD annals present a unique chance to evaluate the evolution of pharmacological therapies for diabetes in recent years. The AMD annals confirm that in 2023 still more than 32% of the population with type 2 diabetes in Italy was treated with insulin, and more than 97% of subjects were treated with basal insulin. The appropriate prescription of insulin is hindered by numerous obstacles, resulting in therapeutic inertia. Among these, the non-acceptance of daily injection therapy and the difficulty in adherence justify the rationale for developing weekly basal insulin. Among the weekly basal insulins in development, icodec and efsitora are the closest to being introduced into our clinical practice. The development of new biotechnological approaches has resulted in the development of insulins with a half-life of 8 and 17 days for icodec and efsitora, respectively. Icodec and efsitora, in the QWINT and ONWARDS phase 3 programs, have been shown to be effective in achieving primary and secondary efficacy endpoints. The two weekly basal insulins have shown that in the context of an oral basal regimen for people with type 2 diabetes, the risk of hypoglycemia is not different from that of daily basal insulins. In studies in type 1 diabetes and in people with type 2 diabetes on basal bolus insulin therapy, the risk of hypoglycemia was found to be higher for new weekly basal insulins than for daily basal insulins, bringing up the need for more research and possibly a different prescribing approach for basal weekly insulins in this population. The reduction in the number of injections results in

patients being more satisfied with the treatment, this could result in a significant improvement in quality of life and an increase in acceptance and adherence to prescribed treatment, and finally, it responds to the urgent need to counter therapeutic inertia in the care of people with diabetes.

KEYWORDS

Innovation, type 2 diabetes, type 1 diabetes, insulins, pharmacologic approaches to diabetes, clinical inertia.

SCENARIO

Se è vero che non tutte le persone con diabete di tipo 2 (DMT2) necessitano, o necessiteranno di un trattamento insulinico, un ottimale controllo glicemico può essere infatti ottenuto attraverso interventi sullo stile di vita, con una terapia medica nutrizionale e con un trattamento farmacologico del diabete orale od iniettivo non insulinico, è anche vero che in questa popolazione l'insulina rimane oggi una opzione terapeutica necessaria, efficace e sicura, particolarmente in specifiche condizioni cliniche (1).

La storia della terapia insulinica è probabilmente una delle storie più belle ed incredibili della medicina, una storia caratterizzata da una inarrestabile progressione nella innovazione, che oltre aver salvato la vita a decine di milioni di pazienti, si è tradotta non raramente in una evoluzione per tutta la scienza medica e spesso in una vera e propria rivoluzione nella qualità della vita delle persone con diabete (2).

Siamo oggi, anche nel nostro paese, prossimi ad un nuovo capitolo di questa storia a noi cara, siamo infatti vicini alla disponibilità delle prime formulazioni di insulina basale settimanale (3).

LA TERAPIA INSULINICA NELLA NOSTRA PRATICA CLINICA ASSISTENZIALE ALLE PERSONE CON DIABETE DI TIPO 2

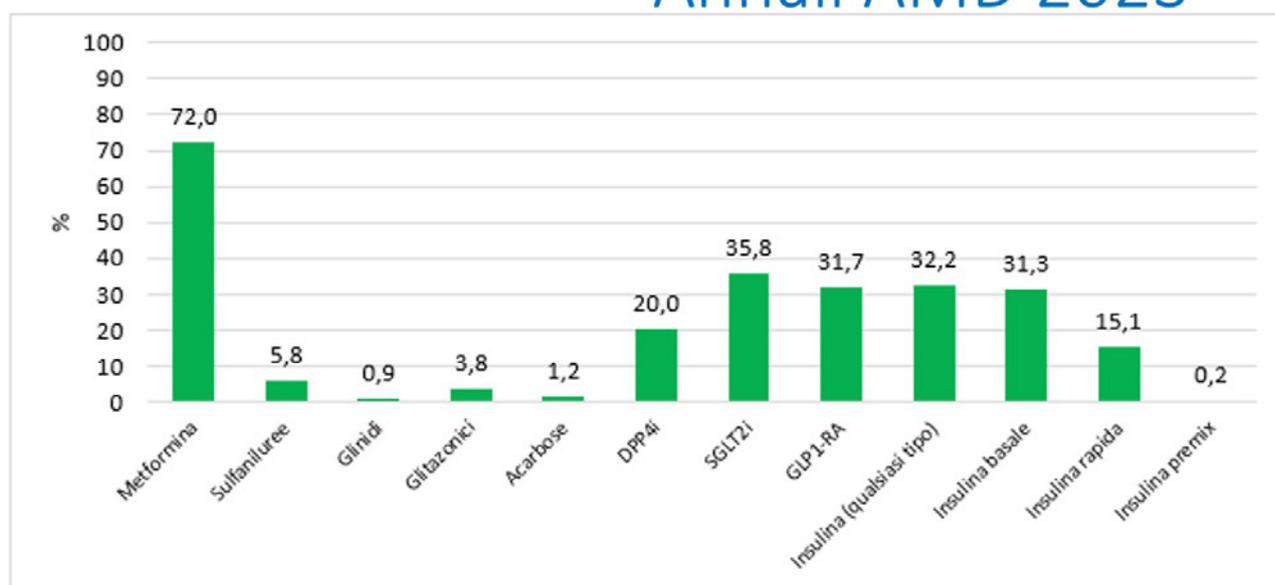
Per cercare di apprezzare al meglio quanto e come questa nuova opportunità terapeutica impatterà nella assistenza alle persone con diabete, vale la pena approfondire quale sia oggi il ruolo della insulina nella nostra attuale pratica clinica. Più specificatamente, al di là della scontata e irrinunciabile proposta di tale terapia alle persone con diabete di tipo 1 (DMT1), è opportuno soffermarsi, sull'impiego oggi nel nostro paese della terapia insulinica nelle persone con DMT2.

Gli annali AMD rappresentano una opportunità per valutare come le terapie farmacologiche del diabete si siano modificate negli ultimi anni (4). Appare evidente come l'appropriata ed auspicata esplosione delle terapie "innovative", inibitori dell'SGLT2 (SGLT2i) e agonisti del recettore del GLP1 (GLP1-RA), abbia coinvolto tutto il nostro

paese negli anni più recenti. Nel 2018 (5) gli annali AMD riportavano una prescrizione degli SGLT2i nel 4% delle persone con DMT2, i GLP1-RA nel 3.7% e la insulina risultava essere una scelta terapeutica nel 33% della popolazione. Nel 2020 (6) nonostante l'impatto della pandemia COVID, la quota di soggetti trattati con SGLT2i e GLP1-RA è passata al 16.3% e 15.7%, mentre la terapia insulinica è risultata essere adottata dal 34.6% dei pazienti. Se portiamo la nostra attenzione sulle scelte terapeutiche messe in atto dai diabetologi italiani nel 2023 (4) nel DMT2, apprezzeremo come gli SGLT2i siano passati al 35.8% (+219% rispetto al 2020), i GLP1-RA al 31,7% (+201% rispetto al 2020), mentre la terapia insulinica abbia resistito, accusando una lieve diminuzione passando al 32,3% (-6.4%). In altre parole, a fronte della esplosione di terapie che hanno dimostrato efficacia nella riduzione del rischio cardiovascolare, nella ottimizzazione del controllo glicemico, del peso e che quindi si ipotizzava potessero impattare sulla quota di soggetti con diabete di tipo 2 trattati con insulina, tale condizione non si è venuta ad evidenziare. Se si analizza, inoltre, come l'insulina sia stata proposta nel 2023 alle persone con DMT2 in Italia si apprezzerà come la insulina basale sia la scelta terapeutica presente nel 97% dei soggetti trattati con insulina (Fig. 1).

Figura 1 ♦ Prescrizione dei farmaci per il diabete di tipo 2, fotografia dagli Annali AMD 2023, dati da 296 centri su 573.164 pazienti (4)

Farmaci per il diabete (%)



Le informazioni ricavabili dall'analisi della nostra attuale pratica clinica ribadiscono, quindi, come la terapia insulinica, in particolare la terapia con insulina basale, abbia ancora oggi una posizione non marginale nell'algoritmo terapeutico nel DMT2.

BARRIERE ALLA TERAPIA INSULINICA ED INERZIA TERAPEUTICA

Nel contesto della assistenza alle persone con diabete l'inerzia clinica si manifesta quando nonostante un paziente presenti il bisogno dell'inizio o della intensificazione della terapia, questo non avviene (7). Questo fenomeno, molto presente anche nella nostra pratica assistenziale (8), determina in una elevata proporzione di pazienti anni di controllo glicemico sub ottimale (9).

L'inerzia terapeutica è un fenomeno multifattoriale sostenuta da cause correlate a noi clinici, ai pazienti ed infine da fattori correlati al sistema assistenziale all'interno del quale noi operiamo quotidianamente (8).

La misura della inerzia terapeutica nella pratica assistenziale nel nostro paese viene valutata fin dal 2006 nel contesto degli annali AMD attraverso due indicatori di inerzia nella implementazione della terapia insulinica nelle persone con DMT2. Nel 2023 (4) la quota di pazienti che non avevano ancora ricevuto una prescrizione di terapia insulinica nonostante una HbA1c >9% era pari al 28%, mentre il 15% dei soggetti, nonostante una terapia insulinica in atto, manteneva una HbA1c >al 9%. Risulta, quindi, proprio nell'ambito della terapia insulinica nelle persone con DMT2 iper-espressa la inerzia clinica e ha senso perciò riflettere su quali siano le barriere alla implementazione di tale approccio terapeutico come abbiamo visto ancora essenziale.

Nel 2024 Galdon Sanz Pastor A et al. hanno, in una revisione narrativa, descritto le barriere all'avvio della terapia insulinica (Tab. 1) (1). Tali barriere sono prevalentemente correlate ai pazienti, sensazione di fallimento, stigma sociali, paura della ipoglicemia, paura dell'acquisire peso, rifiuto del metodo e della frequenza di somministrazione, timore di difficoltà nella aderenza alla terapia, ecc. In tale documento, inoltre, gli autori ci ricordano quali e quante siano, oltre alla presenza in alcuni pazienti con DMT2 di un fenotipo associato a carente secrezione insulinica, le più comuni motivazioni cliniche per l'avvio di una terapia insulinica (Tab. 2).

Tabella 1 ◆ **Principali barriere all'avvio ed accettazione della terapia insulinica (1)**

Barriere correlate ai pazienti	Percezione di fallimento Difficoltà nella aderenza
Barriere correlate a determinanti sociali	Stigma sociale
Barriere correlate al trattamento	Ipoglicemia Incremento del peso Iniezione Necessità di titolare la dose
Barriere correlate ai clinici/professionisti della salute	Scarsa esperienza del team di cura Mancanza di esplicite linee guida

Tabella 2 ◆ **Principali condizioni cliniche per l'avvio della terapia insulinica nel DMT2 (1)**

HbA1c alla diagnosi >10 %
Scompenso glicemico acuto
Crisi iperglicemiche: DKA, iperglicemia iperosmolare
Fallimento o intolleranza altre terapie orali o iniettive non insuliniche
Ospedalizzazioni
Trattamenti prolungati con steroidi
Comorbidità (CKD/dialisi, cirrosi)
Gravidanze o diabete in persone sottoposte a trapianto di organo
Fenotipi associati con carente riserva funzionale beta-cellulare

Nelle persone con DMT2, infine, è bene sottolineare come nelle condizioni descritte le linee guida SID-AMD (10) e quelle ADA-EASD (11) raccomandino l'avvio della terapia insulinica proprio con insulina basale.

PERCHÉ UNA INSULINA BASALE SETTIMANALE

La disponibilità di una insulina basale settimanale come descritto da Julio Rosenstock e Stefano Del Prato (12) ha le potenzialità di dare una risposta alla difficoltà alla aderenza e alla persistenza alla terapia insulinica basale, oltre all'ovvio miglioramento della qualità della vita dei pazienti in terapia insulinica. Dobbiamo

pensare come una soluzione settimanale potrebbe facilitare, inoltre, l'accettazione di tale terapia da parte dei pazienti insulin naive, riducendone le resistenze e migliorandone la compliance, grazie ad una riduzione dell'85% della frequenza delle iniezioni. La disponibilità di una insulina basale settimanale andrebbe, ancora, ad allinearsi alle attuali terapie settimanali con agonisti del recettore GLP1 (13) che, come visto sopra, sono già pienamente adottate nel contesto dell'assistenza alle persone con DMT2 nella nostra attuale pratica clinica (4). Vi sono quindi ragionevoli possibilità affinché una terapia insulinica basale settimanale possa rappresentare, come descritto da Rosenstock e Del Prato, "a way of the future" (12).

LE INSULINE BASALI SETTIMANALI

È opportuno ricordare come le pietre miliari della evoluzione della insulina basale siano la disponibilità della prima insulina protamina già nel 1936, alla quale è seguita l'insulina NPH (Neutral Protamin Hagedorn) nel 1946, per arrivare al 2000 alla glargine U100, nel 2005 alla insulina detemir ed infine nel 2015 alle insuline degludec e glargine U300 (14).

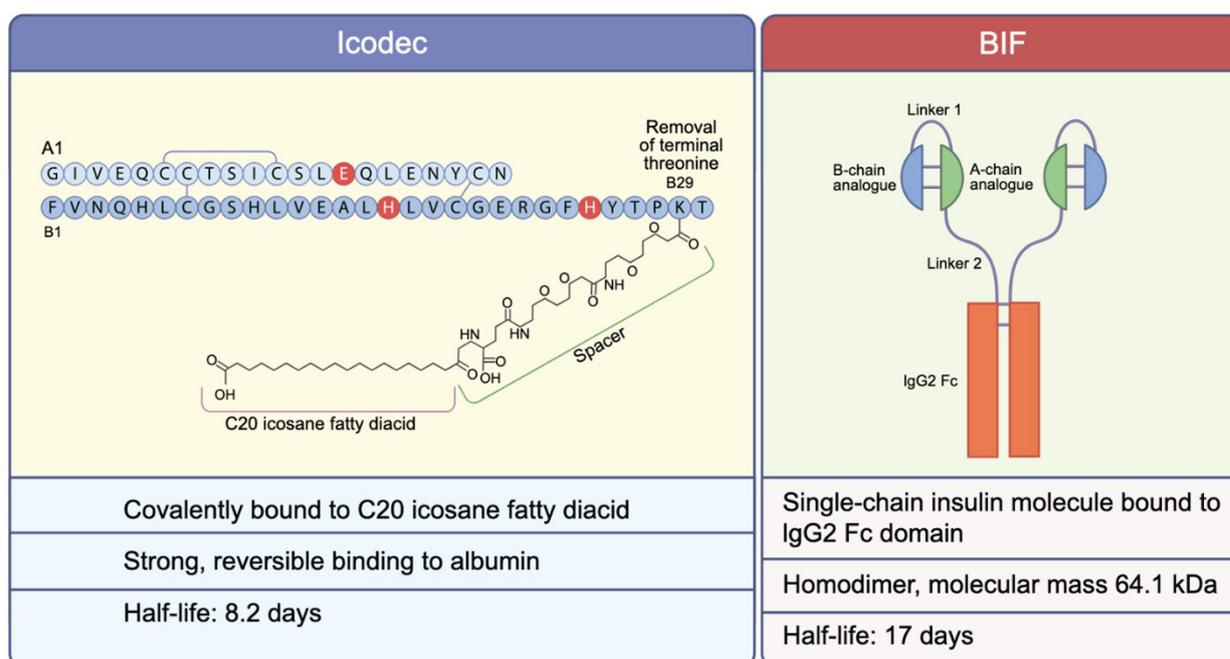
Oggi sono due le insuline basali settimanali che appaiono più prossime ad una loro applicazione in clinica, l'insulina icodec e l'insulina efsitora, BIF (12, 14).

L'insulina efsitora alfa o BIF (Basal Insulin Fc) è un nuovo analogo basale o, meglio, un agonista del recettore insulinico, sviluppato per una somministrazione settimanale nel trattamento dei soggetti con diabete di tipo 2 o di tipo 1 (15-16).

Efsitora è una proteina di fusione composta da un peptide biologicamente attivo, l'agonista del recettore dell'insulina umana e da un dominio del frammento cristallizzabile (Fc) dell'immunoglobulina G2 umana (IgG2) (Fig. 2). Questa si presenta in forma omodimerica; ogni monomero dell'omodimero è costituito da un analogo a catena singola di insulina, con la catena B collegata alla catena A da un breve linker di sette amminoacidi (Linker 1) ed un linker più lungo (Linker 2) che collega la catena A dell'insulina al dominio Fc dell'IgG2. Questa struttura conferisce a BIF un peso molecolare di 4.1 kDa.

A livello della catena di insulina sono state effettuate 9 sostituzioni amminoacidiche rispetto all'insulina umana per conferire stabilità chimica e fisica all'omodimero e per caratterizzarla dal punto di vista di affinità al recettore.

Figura 2 ♦ Molecole e farmacocinetica di icodec e BIF (efsitora) (15)



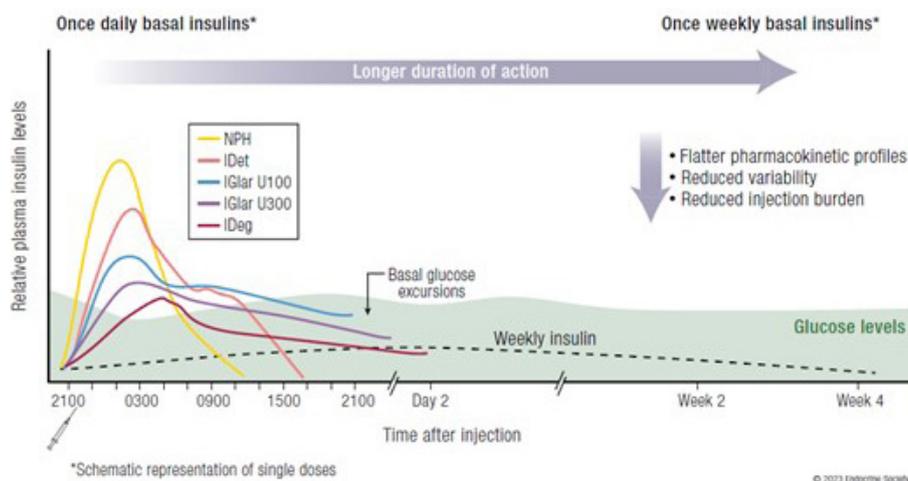
I dati in vitro hanno mostrato una ridotta affinità di legame con il recettore insulinico rispetto all'insulina umana (circa due ordini di fattore meno rispetto a quest'ultima) ma con pieno agonismo mantenendo pertanto proprietà funzionali simili all'insulina umana nativa. BIF è risultata altamente selettiva rispetto al recettore dell'IGF-1 con un legame marcatamente ridotto rispetto all'insulina umana rendendone difficile la misurazione e giustificando la ridotta mitogenicità della molecola.

La presenza del frammento Fc dell'immunoglobulina IgG2 e la ridotta affinità con il recettore insulinico (l'internalizzazione della molecola dopo il legame è la via principale di clearance) conferiscono alla molecola una emivita prolungata, 17 giorni, ed una ridotta risposta immunitaria.

Icodec è un analogo dell'insulina basale settimanale, la cui struttura è stata sviluppata attraverso la tecnologia di acilazione delle molecole proteiche di grosse dimensioni (Fig. 2) (16). Le modifiche strutturali chiave, che sono state apportate nell'insulina icodec, rispetto alla struttura originaria dell'insulina umana, riguardano: tre sostituzioni di amminoacidi che impediscono la degradazione enzimatica e assicurano stabilità e solubilità; l'aggiunta di una catena laterale, contenente un di acido grasso a 20 atomi di carbonio (C20), che conferisce alla molecola un forte legame reversibile all'albumina plasmatica e una ridotta clearance mediata dal recettore a livello dei tessuti bersaglio. Grazie a tali modifiche, gli esameri dell'insulina icodec si dissociano a livello del sito di iniezione lentamente in monomeri e si legano all'albumina dopo

l'assorbimento nel circolo ematico, formando un deposito essenzialmente inattivo di icodec. Il rilascio, lento e continuo dei monomeri di icodec da questo deposito circolatorio legato all'albumina, porta a una durata d'azione prolungata del farmaco la cui emivita risulta essere 8 giorni. Differentemente da altri analoghi basali dell'insulina il cui graduale rilascio e il conseguente meccanismo di protrazione si basava similmente su un legame inattivo all'albumina, l'insulina icodec non esprime il deposito sottocutaneo, in quanto il legame all'albumina ed il deposito, che ne consegue, si realizzano esclusivamente a livello circolatorio. Studi preclinici mostrano che l'insulina icodec mantiene un legame selettivo con il recettore dell'insulina umana ed induce i suoi stessi effetti metabolici, con una minore affinità per il recettore IGF-1 e, di conseguenza, una minore attività mitogenica. Julio Rosenstock recentemente ha estesamente descritto le evoluzioni delle evidenze disponibili per l'insulina icodec e efsitora e, in tentativo di estrema schematizzazione, ha sottolineato come nel tempo, muovendoci dalla Insulina NPH, a glargine U100, a glargine U300, degludec ed infine alle insuline basali settimanali, il prolungamento della durata di azione sia stato possibile grazie ad un profilo sempre più "piatto" e ad una sempre maggiore riduzione nella variabilità della farmacocinetica che ovviamente sono esitati in una riduzione del "peso" della somministrazione, iniezione, dapprima nella flessibilità dell'orario ed infine nel numero delle somministrazioni (Fig. 3) (16).

Figura 3 ♦ Rappresentazione schematica nelle modifiche della farmacocinetica delle insuline basali dalla insulina NPH alle insuline basali settimanali (16)



EVIDENZE CLINICHE DELLA TERAPIA INSULINICA BASALE SETTIMANALE

Al di là delle attese e delle aspettative derivanti da una rivoluzionaria farmacocinetica delle insuline basali settimanali, i risultati derivanti dagli studi di registrazione sono quelli che meglio ci permetteranno di identificare il reale “place in therapy” per questo innovativo approccio alla terapia insulinica basale.

Gli studi di registrazione di fase 3 per insulina icodec, programma ONWARDS, e per efsitora programma QWINT, hanno a noi restituito informazioni che di seguito verranno descritte e che ci permettono di immaginare già quali nuovi scenari terapeutici potremo percorrere insieme ai nostri pazienti avviati a terapia insulinica basale settimanale (15-16).

Insulina basale settimanale efsitora, BIF

Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di BIF sono state studiate in due studi di fase due su 106 individui, volontari sani e pazienti con diabete mellito di tipo 2, uno studio a dose singola e uno studio a dosi crescenti (17). In questi studi è stata documentata una bassa variabilità sia tra soggetti, sia tra giorni diversi nel profilo plasmatico di BIF a parità di dose, il raggiungimento dello steady state alla settimana 6 di trattamento, la presenza di un profilo plasmatico piatto durante tutto il periodo di osservazione indipendentemente dalla dose utilizzata, una farmacodinamica stabile con valori glicemici sovrapponibili ai controlli in glargine.

In questi studi i dati di sicurezza di BIF erano comparabili a quelli di glargine. In particolare, non ci sono state reazioni di immunogenicità, o reazioni gravi al sito di iniezione.

Insulina efsitora alfa è stata studiata nel programma di fase 3 QWINT, Once Weekly (QW) Insulin Therapy (18), che si compone di 5 studi multicentrici, randomizzati, controllati, in aperto, treat to target, della durata da 26 a 52 settimane, in individui adulti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza di efsitora rispetto ai comparatori attivi insulina glargine U100 o insulina degludec U100. Gli studi QWINT 1 e 2 sono stati condotti in soggetti con DMT2 insulin naive, i QWINT 3 e 4 in soggetti con DMT2 già in terapia con una basale mentre il QWINT 5 in adulti con diabete di tipo 1.

Al momento attuale sono stati pubblicati in esteso i risultati degli studi QWINT 2 e 5, presentati tra l'altro nel corso del recente 60° annual meeting EASD a Madrid.

Lo studio QWINT 2 (19) ha coinvolto oltre 900 pazienti con DMT2 insulin naive, trattati con farmaci orali, comprese le sulfaniluree, e i GLP1-RA. I soggetti arruolati sono stati randomizzati a ricevere BIF o insulina degludec U100. Alla settimana 52 la riduzione media della glicata era di -1,26% per BIF e -1,34% per degludec con una differenza tra trattamenti di 0,08% ($p=0,262$) confermando la non inferiorità di BIF, con un dosaggio medio giornaliero equiparabile di circa 45-48 U/die (dose media settimanale di BIF=270U). nessuna differenza era presente per l'incremento di peso che era di circa 3,5 kg in entrambi i gruppi di trattamento. Il time in range con BIF era del 64,3% rispetto al 61,2% con degludec ($P=NS$). Il tasso di combinato di ipoglicemie di livello 2 e 3 era di 0,58 e 0,45 eventi/paziente/anno rispettivamente con efsitora e degludec ma nessuna ipoglicemia grave è stata riportata con BIF rispetto ai 6 episodi riportati con degludec. Sovrapponibili anche gli eventi avversi seri e le reazioni al sito di iniezione.

Lo studio QWINT 5 (20) ha coinvolto circa 700 pazienti adulti con diabete di tipo 1 trattati per 52 settimane con BIF o insulina degludec. I pazienti trattati con BIF hanno mostrato una riduzione media di glicata di -0,51% rispetto a -0,56% con degludec (differenza 0,052, $p=0,43$) mostrando anche in questo caso la non inferiorità di BIF rispetto al comparatore attivo. Tuttavia in questo studio BIF mostrava un'incidenza di ipoglicemia di livello 2 e 3 combinati maggiore rispetto a degludec (14,03 vs 11,59 eventi/paziente/anno; $p=0,016$) confermando quanto già evidenziato nel tipo 1 nello studio analogo con insulina icodec. L'incidenza complessiva degli eventi avversi emergenti dal trattamento era simile tra i gruppi di trattamento.

Infine sono stati resi noti dallo sponsor anche i top line results di QWINT 1 e 3.

Lo studio QWINT 1 (21) ha coinvolto 796 adulti con DMT2 insulin naive randomizzati a ricevere BIF o insulina glargine. A 52 settimane lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di non inferiorità nella riduzione della HbA1c per BIF rispetto a glargine; 1,31% con BIF rispetto a -1,27% con glargine. Nello studio, la sicurezza complessiva e la tollerabilità dell'insulina efsitora alfa erano simili a quelle glargine: i tassi stimati combinati di eventi ipoglicemici severi o clinicamente significativi (glicemia

<54 mg/dL) per paziente-anno erano rispettivamente di 0,50 per i partecipanti trattati con insulina efsitora alfa e 0,88 per i partecipanti trattati con insulina glargine.

Lo studio QWINT 3 (22) ha coinvolto circa 1000 pazienti già in trattamento con varie formulazioni di insulina basale, randomizzati a ricevere BIF o insulina degludec U100. Lo studio alla settimana 26 ha raggiunto il suo endpoint primario di non inferiorità in termini di riduzione della glicata con insulina efsitora alfa (-0,86%) rispetto a insulina degludec (-0,75%).

I partecipanti che assumevano insulina efsitora alfa trascorrevano il 62,8% del time in range (TIR) (80-140 mg/dL) e il 38,3% del time in tight range (TITR) (70-140 mg/dL) nelle settimane 22-26 rispetto al 61,3% del tempo in range e il 36,8% del tempo in range ristretto per l'insulina degludec. La sicurezza complessiva e la tollerabilità dell'insulina efsitora alfa erano simili a quelle della insulina degludec. I tassi stimati combinati di eventi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi (glicemia <54 mg/dL) risultavano essere 0,84 per i partecipanti trattati con insulina efsitora alfa e 0,74 per i partecipanti trattati con insulina degludec.

Lo schema terapeutico adottato nel programma QWINT (18) prevedeva nei soggetti insulin naive, o una prima dose di 100 UI/settimana, seguita da una titolazione a schema fisso ogni 4 settimane a 150, 250 o 400 UI, QWINT 1, oppure una prima dose di 300 UI, tre volte la dose iniziale di 100 UI, la seconda settimana una dose da 100 UI e successivamente dalla terza settimana una titolazione basata sulla glicemia a digiuno con aumenti di 20 o 40 UI, QWINT 2. La iniziale "loading dose" facilitava il raggiungimento di una concentrazione "efficace" di efsitora più rapidamente. Negli studi in soggetti già in trattamento insulinico, QWINT 3, 4 e 5 (18), i partecipanti hanno ricevuto una prima dose di insulina efsitora che è stata calcolata moltiplicando per 7 la dose abituale di insulina basale giornaliera, ulteriormente moltiplicata per 3. Alla settimana successiva i partecipanti ricevevano una dose di efsitora uguale alla dose abituale di insulina basale moltiplicata per 7, e solo dalla terza settimana la dose di efsitora veniva infine titolata sulla base dei valori glicemici a digiuno, o su eventuali episodi ipoglicemici. Nell' studio QWINT 6, nei soggetti con DM1, la dose iniziale veniva eventualmente ulteriormente aggiustata sulla base della qualità del controllo glicemico alla baseline con aumenti del 10-20%, o 20-30% per glicemie a digiuno superiori a 140 mg/dL.

Negli studi QWINT 2, 3, 4 e 5, efsitora veniva somministrato attraverso un iniettore a penna con insulina U500/ml, che conteneva 1500 UI, con la capacità di somministrazione di una dose massima di insulina pari a 400 UI. Nello studio QWINT 1, efsitora veniva somministrato con un autoiniettore a penna in grado di somministrare 100, 150, 250 o 400 UI in 0.5 ml (18).

Insulina basale settimanale icodec

Il programma di sviluppo clinico della insulina icodec, ONWARDS (A ONce-Weekly insulin Analogue exploring new options for Diabetes treatment) è un programma di studi clinici di fase 3a, progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'insulina icodec in una vasta gamma di popolazioni di pazienti con diabete di tipo 2, ONWARDS 1-5 e di tipo 1, ONWARDS 6 (22). Esso consiste in 6 ampi studi e ha arruolato oltre 4000 soggetti, inclusi popolazioni di pazienti sia naive all'insulina, sia già trattati. Tutti gli studi sono randomizzati, controllati, a due braccia di trattamento, con controllo attivo e hanno previsto un approccio treat-to-target, in 2 diverse fasi: una fase di 2 settimane di screening, a cui faceva seguito il trattamento, la cui durata era variabile a seconda dello studio ed una fase di follow-up di 5 settimane. L'obiettivo primario di tutti gli studi ONWARDS è stata la riduzione della emoglobina alla fine dello studio, vs la baseline. Gli altri endpoint valutati nel programma di sviluppo clinico ONWARDS sono stati: superiorità nella variazione dell'emoglobina glicata; variazione alla fine dello studio vs il baseline della glicemia plasmatica a digiuno (FPG); PROs (patient reported outcomes), attraverso questionari come DTSQ e TRIM-D; proporzione del tempo trascorso nell'intervallo glicemico target; variazioni del peso corporeo; dose di insulina somministrata; tassi di ipoglicemie clinicamente significative e severe; percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target di HbA1c <7% e i target combinati di HbA1c <7%, senza ipoglicemie clinicamente significative o gravi (23).

In tutti gli studi nei pazienti con diabete di tipo 2 naive all'insulina, ONWARD 1, 3 e 5, icodec ha dimostrato superiorità statisticamente significativa nella riduzione della HbA1c (16). Nell'ONWARD 1 (23) la HbA1c è passata da 8.5%, o 8.4% alla baseline, a 6.9% e 7.1% rispettivamente per icodec e glargine U100, con una differenza stimata fra i trattamenti (ETD) pari a -0.19. Con la conferma sia della non inferiorità, sia della superiorità di icodec

Vs glargine U100 per la variazione della HbA1c. Il time in range (TIR) alla settimana 52 è risultato significativamente superiore per icodec, 71%, rispetto a glargine U100, 66%. Questa differenza significativa veniva mantenuta anche nella estensione dello studio, 74-78 settimane. Un significativo miglioramento nello studio ONWARD 1 è stato dimostrato anche nel time above range, TAR, che è risultato essere 27% e 32% rispettivamente per icodec e glargine U100. Nello studio a 26 settimane ONWARD 3 (24), icodec è stata confrontata con degludec, confermando anche in questo scenario una superiorità staticamente significativa per le variazioni della HbA1c, con un ETD al termine dello studio di 0.2%. Sia nello studio ONWARD 1, sia nel 3, una superiorità a favore di icodec nella variazione della HbA1c si è evidenziata nonostante valori di glicemia a digiuno (FBG) non differenti nei due gruppi. Lo studio ONWARD 5 (25) ha confrontato l'efficacia di icodec titolata grazie ad una app per il suggerimento della dose, con una insulina basale giornaliera scelta fra glargine U100, glargine U300 o degludec dallo sperimentatore e titolata secondo la locale pratica clinica standard. Questo studio presenta elementi di real world evidence (16) e ha confermato la superiorità di icodec, titolata grazie alla app, rispetto ad insuline basali giornaliere con un ETD alla 52 settimana per la variazione della glicata, di 0.36% a favore di icodec ($p < 0.009$). Complessivamente negli studi ONWARD 1, 3 e 5 le ipoglicemie di livello 2 (< 54 mg/dl) si sono dimostrate non frequenti, meno di un episodio/anno. Negli studi ONWARD 3 e 5 non vi sono stati episodi di ipoglicemia severa, nello studio ONWARD 1 sono stati riportati un episodio di ipoglicemia severa nel gruppo icodec e 7 in glargine U100 (16). Nonostante ognuno dei tre studi abbia documentato una percentuale superiore di pazienti in grado di raggiungere una HbA1c $< 7\%$ in assenza di episodi di ipoglicemia di livello 2 o 3, una tendenza ad una maggiore prevalenza di episodi di ipoglicemia, prevalentemente episodi di ipoglicemia di livello 2, senza episodi di ipoglicemia severa, è stata documentata con icodec, in particolare quando confrontata con degludec nei soggetti insuline naive (16). Interessante notare con nello studio ONWARD 5 (26, 16), dove la titolazione della dose avveniva grazie ad una app, una differenza negli episodi di ipoglicemia di livello 2 o 3 non risultasse evidente nei due gruppi, nonostante una proporzione maggiore di pazienti raggiungesse una

HbA1c $< 7\%$ in assenza di ipoglicemia e nonostante una dose di insulina superiore nei soggetti trattati con icodec. Nello studio ONWARD 5 (26, 16) sono stati valutati, inoltre, alcuni outcome centrati sui pazienti attraverso questionari validati (PROs). La soddisfazione sul trattamento è risultato superiore per icodec titolata grazie ad una app dedicata, così come l'accettazione della terapia è risultata significativamente superiore in questa insulina basale settimanale rispetto alle attuali insuline basali giornaliere.

Il programma ONWARD ha testato nello studio ONWARD 2 (26) ed ONWARD 4 (27) l'efficacia e la sicurezza di icodec in soggetti già trattati con insulina, sola insulina basale nello studio ONWARD 2, e insulina in un regime basal bolus nell'ONWARD 4.

ONWARD 2 è uno studio a 26 settimane ove è stato confrontato, in pazienti con DMT2 in terapia insulinica basale in non adeguato controllo glicemico, icodec VS degludec (27). Al termine del periodo di osservazione icodec ha colto la significatività statistica sia nella non inferiorità, sia nella superiorità rispetto a degludec per le variazioni della HbA1c, ETD -0.22%.

Alla 26 settimana il numero di ipoglicemie, livello 2 e 3, erano numericamente, ma non statisticamente, superiori per icodec, nonostante una percentuale superiore di soggetti in cui la insulina basale settimanale avesse raggiunto il target della HbA1c $< 7\%$ in assenza di ipoglicemia e il time below range (TBR) fosse non differente nei due trattamenti. Anche nello studio ONWARD 2 la soddisfazione sul trattamento, valutata attraverso questionario validato Diabetes, Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) ha dimostrato una maggiore soddisfazione dei soggetti quando trattati con icodec rispetto ad un'insulina basale giornaliera (27, 16).

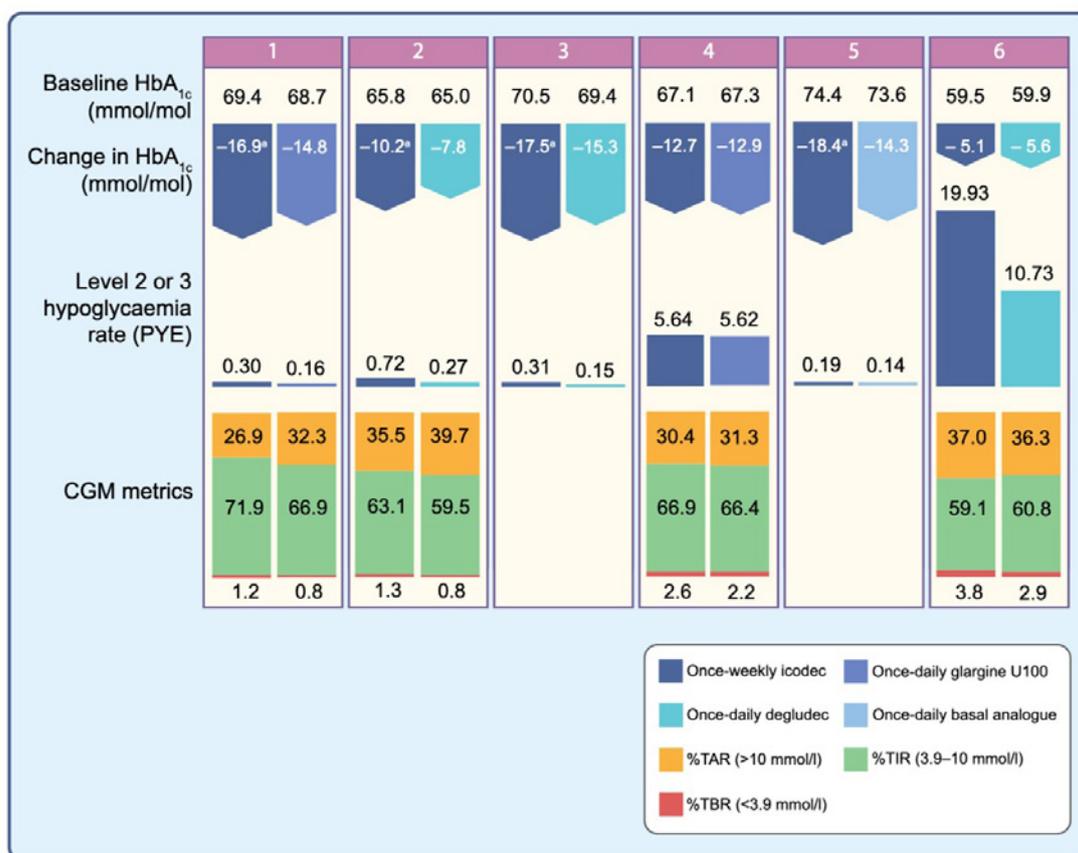
Lo studio ONWARD 4 (28) ha paragonato l'efficacia di icodec vs glargine U100 nel contesto di un regime di terapia insulinica basal bolus in pazienti con diabete di tipo 2 in controllo glicemico non adeguato. In entrambi i gruppi la glicata si è portata da 8.3% a 7.1% con una significatività statistica per la non inferiorità di icodec ($p < 0.0001$). La non inferiorità è stato confermata dalla assenza di differenze significative nel TIR e nel TAR fra icodec e glargine U100. Nello studio ONWARD 4 il rate di ipoglicemie di 1 livello si è dimostrato superiore per icodec rispetto a glargine U100. Il rate delle ipoglicemie di livello 2 e 3 non risultava differenti nei due gruppi, mentre gli episodi di

ipoglicemia severa sono risultati 7 nel gruppo icodec e 3 nel gruppo glargine U100. Anche nello studio ONWARD 4 il TBR non è risultato essere differente nei due gruppi di trattamento (28, 16).

Un'analisi post hoc delle metriche ottenute grazie al CGM negli studi ONWARD 2 e 4 (16, 28), ha confermato come in entrambi i trial il TIR, il TAR e la durata media delle ipoglicemie fossero non dissimili per icodec e la insulina basale giornaliera e come il TBR si mantenesse all'interno del target, <4%. Complessivamente il TBR è risultato non differente fra i trattamenti, il TBR <70 mg/dl è risultato superiore per icodec nell'ONWARD 2, mentre il TBR <54 mg/dl si è confermato non differente nelle due terapie. Come suggerito da Rosenstock nella sua più recente ed estesa revisione sulla efficacia delle insuline settimanali basali (16), questi dati sono rassicuranti perché confermano un non aumento del rischio di ipoglicemia adottando l'approccio alla identificazione della prima somministrazione e della progressiva titolazione nelle dosi, descritte nel corso del programma ONWARD.

Lo studio ONWARD 6 (29), 52 settimane con una fase principale di 26 settimane, ha valutato l'efficacia di icodec in una popolazione con diabete di tipo 1 vs degludec. L'ETD per L'HbA_{1c} al termine dello studio era 0.05% significativo per la non inferiorità di icodec rispetto a degludec. Le variazioni della HbA_{1c} e del FPG si sono rilevate inferiori per icodec rispetto alla insulina basale giornaliera, $p < 0.021$ e $p < 0.005$ rispettivamente. Alla 22-26 settimana il TIR ed il TAR si sono dimostrati simili nei due gruppi. I rate delle ipoglicemie livello 2 e 3 alla 26 settimana si sono evidenziate essere superiori per icodec vs degludec (19.93 vs 10.73 eventi/anno, $p < 0.0001$). Queste differenze si sono mantenute alla estensione dello studio per ulteriori 26 settimane. I rate delle ipoglicemie notturne, delle ipoglicemie severe ed il TBR si sono dimostrati superiori per la insulina basale settimanale icodec. La valutazione del DTSQ non ha confermato nelle persone con DMT1 i risultati ottenuti nella popolazione con diabete di tipo 2. In figura 4 sono riportati i principali risultati dello studio ONWARDS.

Figura 4 ◆ Principali risultati del programma di fase 3 ONWARD (15)



Negli studi in pazienti con diabete di tipo 2 naive all'insulina la dose iniziale è stata di 70 UI/settimana (16). Nei soggetti già in trattamento insulinico la dose iniziale è stata stimata moltiplicando per 7 la dose di basale giornaliera pre-trial con un ulteriore incremento del 50% come "loading dose". La titolazione progressiva della dose di icodec avveniva settimanalmente sulla base del FBG, target 80-130 mg/dl, con incrementi o decrementi di 20 UI. È interessante osservare la differenza nella

"loading dose" fra icodec ed efsitora, identica nei soggetti con DMT2 e DMT1; per efsitora 3 volte la dose settimanale stimata dalla moltiplicazione per 7 della dose giornaliera, per icodec 1.5 volte rispetto l'equivalente settimanale della dose giornaliera (Tab. 3) (16). Tale differente approccio nella dose iniziale trova una propria ragione nella differente emivita fra le due molecole e sarà uno degli aspetti più rilevanti da rivalutare in futuri studi.

Tabella 3 ◆ Formulazione e schemi di trattamento di icodec ed efsitora, prima e successiva titolazione della dose, in soggetti naive, o già in terapia insulinica (16, 18)

INSULINE BASALI SETTIMANALI	PAZIENTI INSULINE NAIVE	PAZIENTI GIÀ IN TERAPIA INSULINICA
Icodec	Formulazione 700 UI/ml, penne da 1, 1.5 o 3 ml	Formulazione 700 UI/ml, penne da 1, 1.5 o 3 ml
	<p>Avvio Prima dose 70 UI, corrispondenti a 10 UI di insulina basale giornaliera</p> <p>Titolazione Sulla base del FBG + 20 UI, - 20 UI rispetto al target 80-130 mg/dl</p>	<p>DMT2 Avvio L'ultima dose di insulina basale giornaliera, es 20 UI, X 7=140 UI, alla quale sommare, solo per la prima somministrazione, una "loading dose" corrispondente al 50 % della dose totale di icodec (ES: 20 X 7 X 1.5=210 UI)</p> <p>Titolazione Sulla base del FBG + 20 UI, - 20 UI rispetto al target, 80-130 mg/dl</p> <p>DMT1 Avvio Nei soggetti con DMT1 se HbA1c >8 %, solo alla prima somministrazione aumentare del 100 % la dose stimata di icodec</p> <p>Titolazione Sulla base del FBG +20 UI, -20 UI rispetto al target 80-130 mg/dl</p>
Efsitora	Formulazione: 100/150/250/400 UI in 0.5 ml autoiniettore, oppure 500/1000 UI/ml in penne da 3 ml	Formulazione 500/1000 UI/ml in penne da 3 ml
	<p>Schema 1 (dosi fisse) Avvio Prima dose 100 UI</p> <p>Titolazione Successivi aumenti, ogni 4 settimane, a dose fisse, 150 UI, 250 UI, 400 UI, sulla base FBG o eventuale ipoglicemia, target 80-130 mg/dl</p> <p>Schema 2 Avvio Prima dose 300 UI (loading dose)</p> <p>Titolazione Alla seconda settimana una dose di 100 UI. Dalla terza settimana +20/40 UI, -20/40 UI sulla base FBG o eventuale ipoglicemia, target 80-120 mg/dl</p>	<p>DMT2 Avvio L'ultima dose di insulina basale giornaliera, es 20 UI, X 7=140 UI, alla quale sommare, solo per la prima somministrazione, una "loading dose" corrispondente al 300 % della dose totale di icodec (ES: 20 X 7 X 3=420 UI).</p> <p>Titolazione Alla seconda settimana una dose pari alla dose abituale di insulina basale giornaliera x 7. Dalla terza settimana aggiustamenti +20/40 UI, -20/40 UI sulla base FBG o eventuale ipoglicemia, target 80-120 mg/dl</p> <p>DMT1 Avvio Nei soggetti con DMT1 se FBG >140 mg/dl, incremento della starting dose del 10-20/20-30%</p> <p>Titolazione + 20/40 UI, - 20/40 UI sulla base FBG o eventuale ipoglicemia, target 80-120 mg/dl</p>

CONCLUSIONI

I programmi QWINT e ONWARDS hanno dimostrato per efsitora e icodec efficacia nel conseguimento degli endpoint primari e secondari di efficacia (16). Le due insuline basali settimanali hanno confermato il profilo di sicurezza (16). Nel contesto di un regime terapeutico basal oral per le persone con diabete di tipo 2 (19, 21-22, 24- 27) il rischio di ipoglicemia non è risultato differente rispetto alle insuline basali giornaliere, questo nonostante una non inferiorità, o una superiorità nel portare i pazienti a target per la HbA1c sia stata dimostrata. Negli studi nella popolazione con diabete di tipo 1 e nelle persone con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal bolus, il rischio di ipoglicemia è risultato per le nuove insuline basali settimanali, superiore rispetto alle insuline basali giornaliere, portando alla nostra attenzione la necessità di un ulteriore approfondimento e di un differente approccio prescrittivo delle insuline basali settimanali in queste popolazioni, stima differente della dose iniziale, necessità di titolare icodec o efsitora non solo sulla base del FBG ma anche delle metriche del CGM, ecc. (16).

Negli studi nel DMT2 ove sono stati valutati i PROs (25, 27), i risultati riportati hanno dimostrato una significativa e maggiore preferenza dei pazienti per il trattamento settimanale con l'insulina basale settimanale, rispetto alle insuline basali giornaliere. Tale aspetto dimostra come una maggiore flessibilità e comodità, grazie alla somministrazione settimanale, abbia la potenzialità di migliorare il gradimento e l'accettazione della terapia insulinica, essa stessa caratterizzata da innumerevoli barriere e disagi per i pazienti (1). Grazie alla riduzione del numero di iniezioni, i pazienti risultano essere più soddisfatti del trattamento, questo potrebbe trascinare una percezione di semplificazione della terapia ed una migliore gestione della patologia. È verosimile che ciò potrà tradursi in un miglioramento importante della qualità di vita e in un incremento della accettazione, della aderenza al trattamento prescritto, dando infine una risposta alla impellente necessità di contrastare la inerzia terapeutica nella assistenza alle persone con diabete.

Gli scenari clinici di implementazione di icodec e efsitora paiono indicare come prime popolazioni alle quali andremo a proporre tali terapie, le persone con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal oral, o in terapia con una associazione insulina GLP1-RA.

In questa direzione siamo in attesa della pubblicazione dei primi studi del programma COMBINE, recentemente presentati al 60° meeting annuale EASD a Madrid, ove l'associazione icosema è stata testata in tre studi in soggetti con DMT2 vs icodec, vs semaglutide e vs terapia insulinica basal-bolus.

Quella che si prospetta è una svolta importante nell'approccio alla terapia insulinica basale. Avremo necessità di apprendere come gestire alcune situazioni che oggi ben gestiamo ma che potrebbero richiedere atteggiamenti differenti, il digiuno, l'esercizio fisico, le ospedalizzazioni, ecc. Dovremo prendere confidenza nel maneggiare somministrazioni di dosi di insulina che fino ad oggi non abbiamo mai somministrato in una unica iniezione. Dovremo capire se esistono giorni della settimana ove il rischio di ipoglicemia risulta essere superiore. Sarà necessario approfondire le differenze fra le due insuline basali settimanali, se esistono elementi per preferire l'una rispetto l'altra in determinate condizioni cliniche. Sarà fondamentale, inoltre, apprendere ove le insuline basali settimanali potrebbero non essere indicate, esempio nel caso di necessità di avvio di una terapia insulinica in ospedale, durante uno scompenso glicemico acuto, nel corso di una gravidanza, ecc.

Rimane infine aperta la riflessione sull'impatto delle insuline basali settimanali nelle persone con diabete di tipo 1 (16). È verosimile che approcci diversi alla titolazione della dose rispetto allo studio QWINT 5 (20) e ONWARD 6 (30) dovranno essere applicati. Sarà possibile che per alcuni pazienti con DMT1 questa soluzione potrà apparire meno praticabile e conveniente, soggetti con uno stile di vita erratico e con frequente necessità nella modifica della dose di insulina basale, pazienti con estrema insulino-sensibilità. Al contrario per altri soggetti con DMT1, questa opportunità potrebbe impattare significativamente, pazienti che spesso dimenticano od omettono la somministrazione della basale, pazienti ove una sola iniezione in più rappresenta un peso, viaggiatori per professione ecc.

Queste riflessioni opportune non devono frenare l'entusiasmo per questa nuova opportunità di cura per i nostri pazienti. Siamo all'inizio di una nuova era nella storia dell'insulina, una tappa ulteriore nella evoluzione della terapia insulinica che ancora oggi più che mai può essere descritta come "il miracolo della insulina". Noi clinici dobbiamo essere consapevoli del privilegio che abbiamo

avuto per essere stati spettatori, ed almeno in piccola parte attori, della meravigliosa storia della insulina, questa consapevolezza la dobbiamo condividere con i nostri pazienti affinché anche loro possano apprezzare da dove veniamo, dove ora siamo e quali incredibili nuove opportunità di cura si stanno prospettando (2).

BIBLIOGRAFIA

- Galdón Sanz-Pastor A, Justel Enríquez A, Sánchez Bao A, Ampudia-Blasco FJ. Current barriers to initiating insulin therapy in individuals with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 14; 15:1366368. Doi: 10.3389/fendo.2024.1366368.
- Di Bartolo P, Eckel RH. Living with Insulin: The story of insulin from people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jun; 176:108857. Doi: 10.1016/j.diabres.2021.108857. Epub 2021 May 7.
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/awiqli> (ultimo accesso: 23 settembre 2024).
- Russo G, De Cosmo S, Di Bartolo P, Lucisano G, Manicardi V, Nicolucci A, Rocca A, Rossi MC, Di Cianni G, Candido R; AMD Annals Study Group. The quality of care in type 1 and type 2 diabetes - A 2023 update of the AMD Annals initiative. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024 Jul; 213:111743. Doi: 10.1016/j.diabres.2024.111743.
- https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/11/Annali_AMD-_2018-prot.pdf (ultimo accesso: 23 settembre 2024).
- https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020_30k.pdf (ultimo accesso: 23 settembre 2024).
- Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Adv Ther*. 2018 Nov; 35(11):1735-1745. Doi: 10.1007/s12325-018-0819-5. Epub 2018 Oct 29.
- Andreozzi F, Candido R, Corrao S, Fornengo R, Giancaterini A, Ponzani P, Ponziani MC, Tuccinardi F, Mannino D. Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Jun 17; 12:52. Doi: 10.1186/s13098-020-00559-7.
- Khunti K, Seidu S. Therapeutic Inertia and the Legacy of Dysglycemia on the Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Diabetes Care* 2019 Mar; 42(3):349-351. Doi: 10.2337/dci18-0030.
- https://www.siditalia.it/pdf/LG_379_diabete_ed2022_feb2023.pdf (ultimo accesso: 23 settembre 2024).
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec; 65(12):1925-1966. Doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24.
- Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! *Metabolism*. 2022 Jan; 126:154924. Doi: 10.1016/j.metabol.2021.154924. Epub 2021 Oct 31.
- DiMarchi RD, Mayer JP. Icodec Advances the Prospect of Once-Weekly Insulin Injection. *J Med Chem*. 2021 Jul 8;64(13):8939-8941. Doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00983. Epub 2021 Jun 16.
- Retnakaran R, Zinman B. The ongoing evolution of basal insulin therapy over 100 years and its promise for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan; 24(Suppl 1):17-26. Doi: 10.1111/dom.14552. Epub 2021 Sep 28.
- Trevisan R, Conti M, Ciardullo S. Once-weekly insulins: a promising approach to reduce the treatment burden in people with diabetes. *Diabetologia*. 2024 Aug;67(8):1480-1492. Doi: 10.1007/s00125-024-06158-9. Epub 2024 Apr 29. PMID: 38679644; PMCID: PMC11343872.
- Rosenstock J, Juneja R, Beals JM, Moyers JS, Ilag L, McCrimmon RJ. The Basis for Weekly Insulin Therapy: Evolving Evidence With Insulin Icodec and Insulin Efsitora Alfa. *Endocr Rev*. 2024 May 7; 45(3):379-413. Doi: 10.1210/endrev/bnado37. Erratum in: *Endocr Rev*. 2024 May 7; 45(3):436. Doi: 10.1210/endrev/bnae012.
- Heise T, Chien J, Beals JM, Benson C, Klein O, Moyers JS, Haupt A, Pratt EJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin Fc (insulin efsitora alfa), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Apr; 25(4):1080-1090.
- Bergenstal RM, Philis-Tsimikas A, Wysham C, Carr MC, Bue-Valleskey JM, Botros FT, Blevins T, Rosenstock J. Once-weekly insulin efsitora alfa: Design and rationale for the QWINT phase 3 clinical development programme. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Aug; 26(8):3020-3030.
- Wysham C, Bajaj HS, Del Prato S, Franco DR, Kiyosue A, Dahl D, Zhou C, Carr MC, Case M, Firmino Gonçalves L; QWINT-2 Investigators. Insulin Efsitora versus Degludec in Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment.

- N Engl J Med. 2024 Sep 10. Doi: 10.1056/NEJMoa2403953. Epub ahead of print.
20. Bergenstal RM, Weinstock RS, Mathieu C, Onishi Y, Vijayanagaram V, Katz ML, Carr MC, Chang AM. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in adults with type 1 diabetes (QWINT-5): a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2024 Sep 9;S0140-6736(24)01804-X. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)01804-X. Epub ahead of print.
 21. In a first-of-its-kind fixed dose study, once weekly insulin icodec leads to A1C reduction similar to daily insulin. Press release. Eli Lilly and Company; September 5, 2024. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/first-its-kind-fixed-dose-study-once-weekly-insulin-icodec> (ultimo accesso: 5 settembre 2024).
 22. Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(2):331-341.
 23. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, et al. Weekly icodec versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. *N Engl J Med*. 2023; 389(4):297-308.
 24. Lingvay I, Asong M, Desouza C, et al. Once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin degludec in adults with insulin-naive type 2 diabetes: the ONWARDS 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023; 330(3):228-237.
 25. Bajaj HS, Aberle J, Davies M, et al. 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. *Ann Intern Med*. 2023; 176(11):1476-1485.
 26. 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; 11(6):414-425.
 27. Mathieu C, Asbjornsdottir B, Bajaj HS, 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*. 2023; 401(10392):1929-1940.
 28. Bajaj H, Ásbjörnsdóttir B, Lehrskov LL, et al. Continuous glucose monitoring in insulin-experienced individuals with type 2 diabetes switched to once-weekly insulin icodec versus once-daily comparators in on wards 2 and 4: post-hoc analysis. *OP032. Diabetes Technol Ther*. 2023; 25:A-1-A-269.
 29. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, et al. 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*. 2023; 402(10413):1636-1647.
 30. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analyst-comment/easd-2024-combined-approach-better-diabetes-management/> (ultimo accesso: 21 settembre 2024).