



Barriere alla terapia insulinica: quali sono e come abbatterle

Ernesto Maddaloni, MD PhD

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienze dell'Alimentazione ed Endocrinologia

UOC Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I, Roma

ernesto.maddaloni@uniroma1.it



Ernesto Maddaloni dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- Abbott
- AstraZeneca
- Aurora BioPharma
- Boehringer Ingelheim
- Eli Lilly
- MSD
- MTD
- NovoNordisk

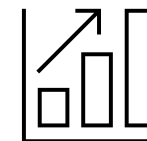
Dichiaro, inoltre, che i contenuti formativi esposti sono indipendenti da interessi commerciali.



AGENDA

01

Le dimensioni del problema



02

Le barriere alla terapia insulinica:

- **2A:** barriere all'inizio della terapia insulinica
- **2B:** barriere alla titolazione della terapia insulinica



03

Come abbattere le barriere

- **4A:** corrette strategie per iniziare la terapia insulinica
- **4B:** corrette strategie per la titolazione della terapia insulinica



01

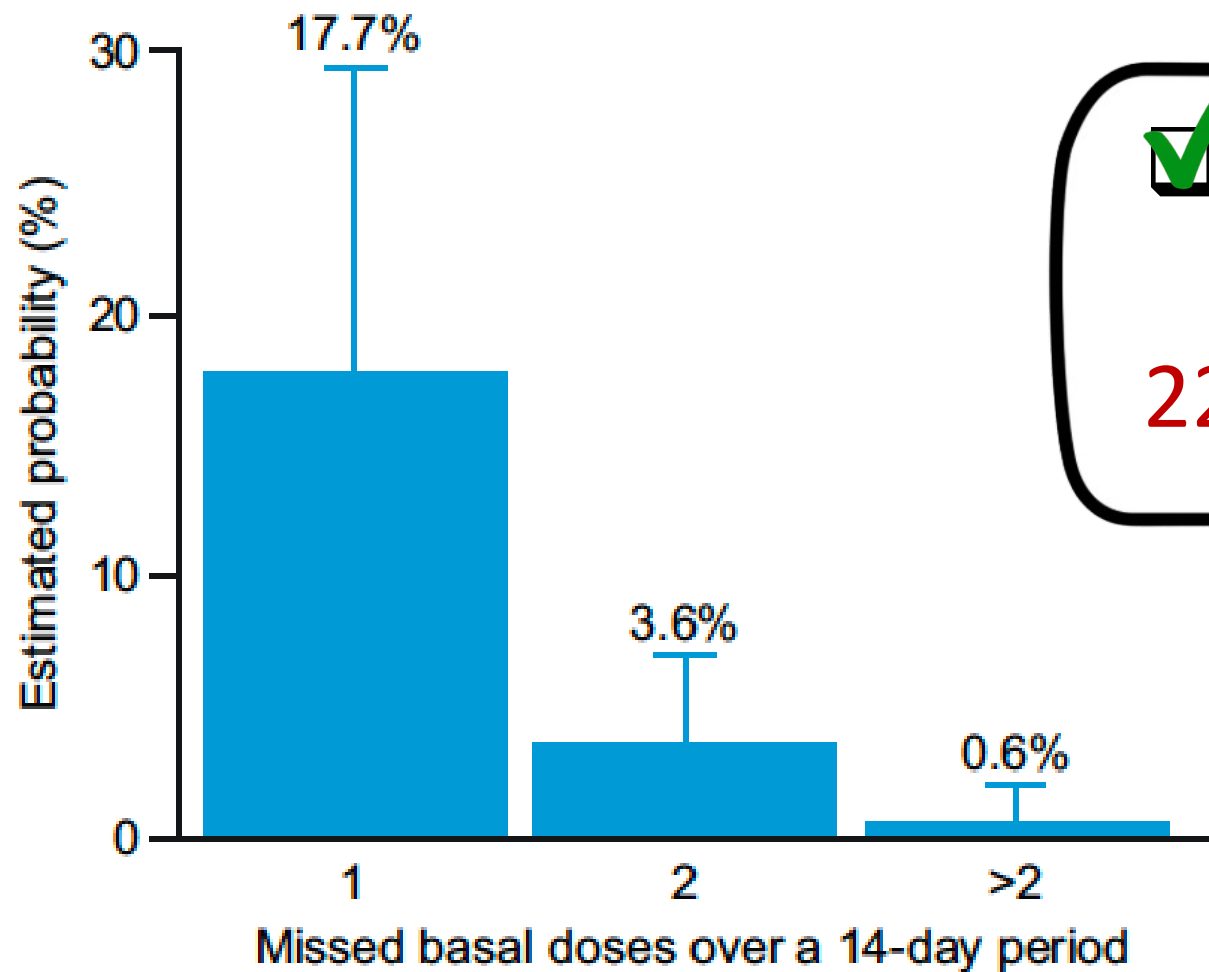
Qual è la probabilità che una dose di **insulina basale** venga mancata (nell'arco di 14 giorni)?

- ☐ 0-10%
- ☐ 10-20%
- ☐ 20-30%
- ☐ >50%



01

Qual è la probabilità che ≥ 1 dose di **insulina basale** venga mancata (nell'arco di 14 giorni)?



✓ 10-20%

22% [10-40]



01

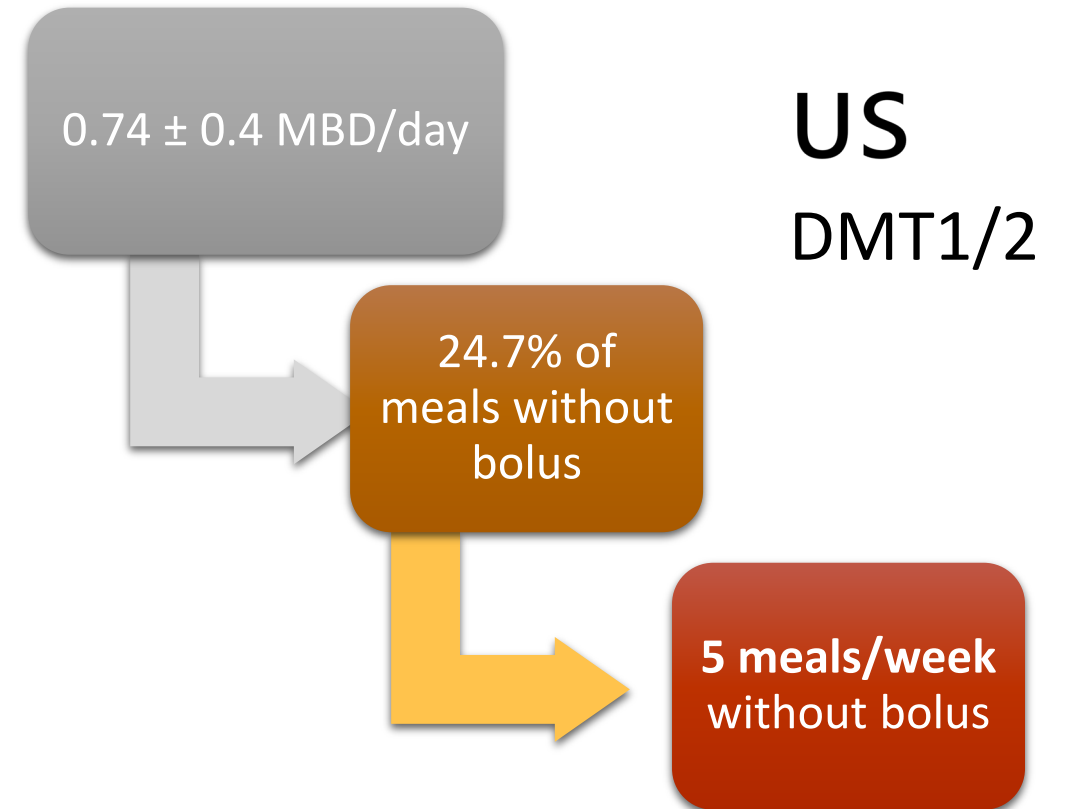
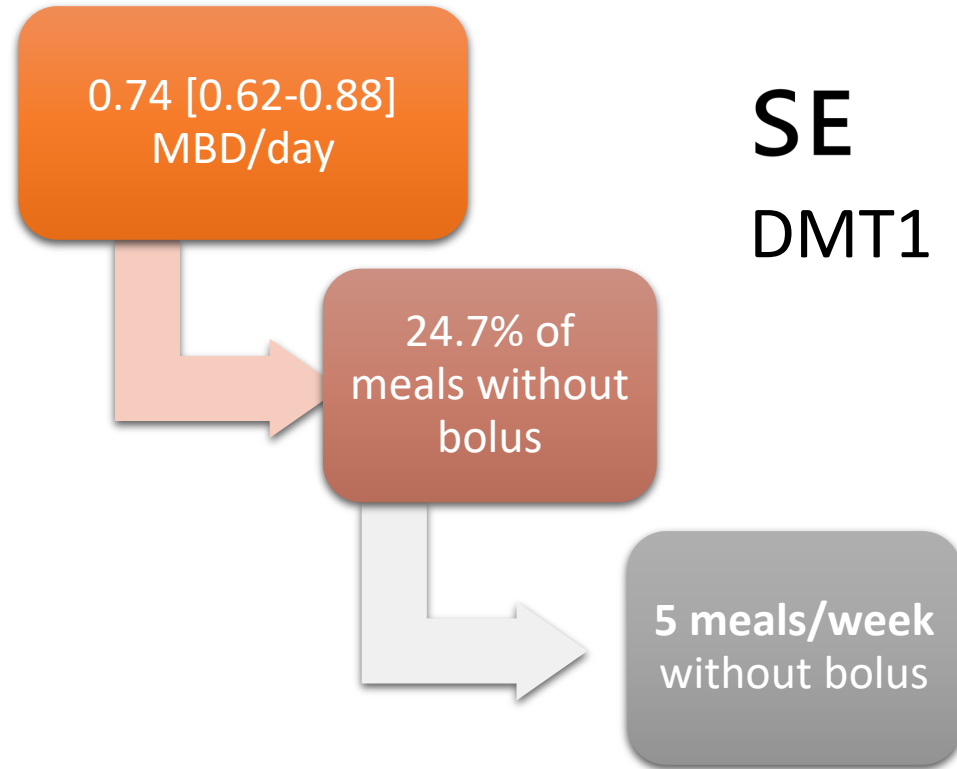
Quante volte le persone con diabete in terapia insulinica multiniettiva saltano un **bolo prandiale** di insulina?

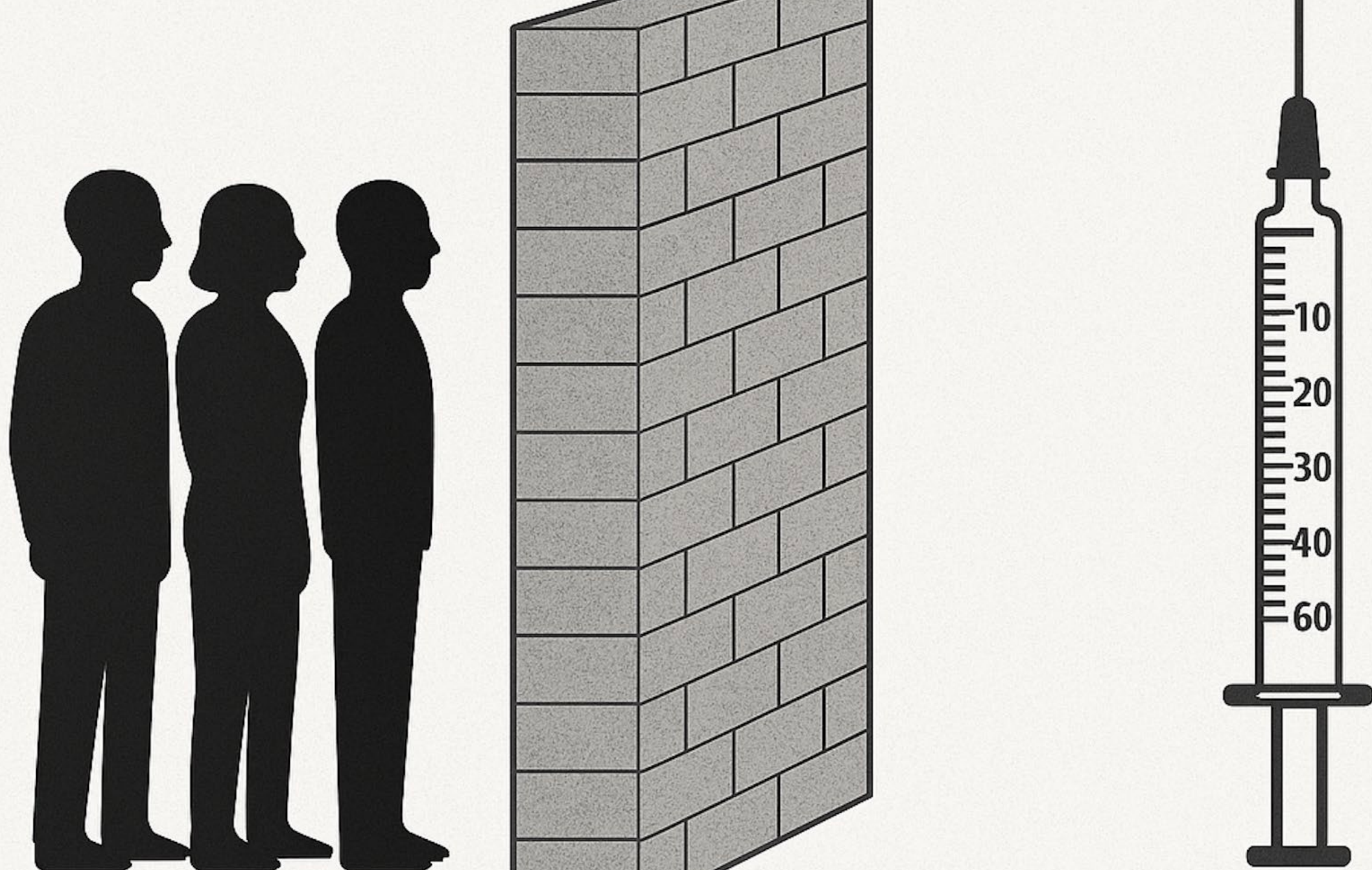
- ☐ 1 pasto/settimana
- ☐ 3 pasto/settimana
- ☒ 5 pasto/settimana
- ☐ 7 pasto/settimana



01

Dose di bolo mancata (MBD— missed basal dose): pasti senza iniezione di bolo entro una finestra temporale compresa tra **15 minuti prima e 60 minuti dopo l'inizio del pasto.**



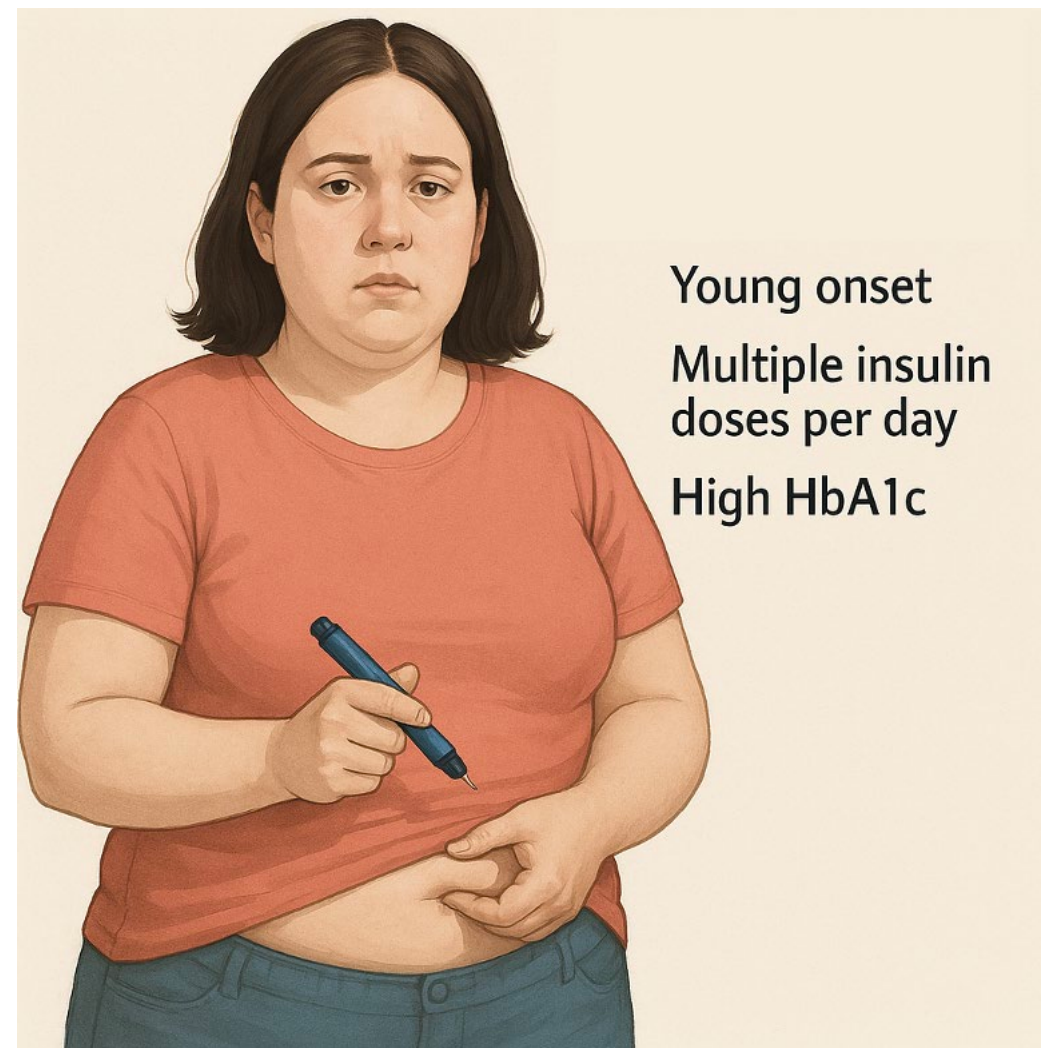


Qual è il **fenotipo** del paziente non aderente?

Table 1 Demographic characteristics and diabetes treatment details and segregated by adherence

Demographic details	All (n= 1099)	Adherence <80% (n= 737)	Adherence ≥ 80% (n= 362)	p
Age at baseline (years)	61.5 (11.9)	60.7 (11.6)	63.4 (12.1)	0.0004
Sex				0.0966
Males	574 (52.2)	365 (49.5)	160 (44.2)	
Females	525 (47.8)	372 (50.5)	202 (55.8)	
Body mass index (kg/m ²)	29.7 (5.9)	30.0 (5.8)	29.1 (6.0)	0.0188
HbA _{1c} (%)	8.5 (1.3)	8.7 (1.3)	8.1 (1.3)	<0.0001
Carstairs deprivation score				0.0205
1	86 (7.8)	57 (7.7)	29 (8.0)	
2	151 (13.7)	92 (12.5)	59 (16.3)	
3	237 (21.6)	157 (21.3)	80 (22.1)	
4	233 (21.2)	156 (21.2)	77 (21.3)	
5	105 (9.6)	86 (11.7)	19 (5.3)	
6	287 (26.1)	189 (25.6)	98 (27.1)	
Diabetes treatment				
Age at diagnosis (years)	51.5 (11.9)	50.6 (11.8)	53.1 (12.0)	0.0010
Duration of diabetes at baseline (years)	10.1 (7.4)	10.0 (7.2)	10.2 (7.8)	0.6692
Daily insulin dose prescribed (IU/day)	58.0 (33.3)	66.4 (34.6)	40.8 (21.9)	<0.0001
Daily insulin dose collected (IU/day)	53.6 (27.1)	51.6 (25.9)	57.7 (28.8)	0.0004
Number of daily injections				<0.0001
1	126 (11.5)	58 (7.9)	68 (18.8)	
2	902 (82.1)	624 (84.7)	278 (76.8)	
3	44 (4.1)	33 (4.5)	11 (3.0)	
4	27 (2.5)	22 (3.0)	5 (1.4)	

Data are means (SD) or n (%). Tests are χ^2 for categorical data and t-test for continuous data.

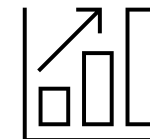




AGENDA

01

Epidemiologia



02

Le barriere alla terapia insulinica:

- **2A:** barriere all'inizio della terapia insulinica
- **2B:** barriere alla titolazione della terapia insulinica



03

Come abbattere le barriere

- **4A:** corrette strategie per iniziare la terapia insulinica
- **4B:** corrette strategie per la titolazione della terapia insulinica



Gli ostacoli all'inizio della terapia insulinica— ITA4P study

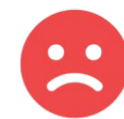
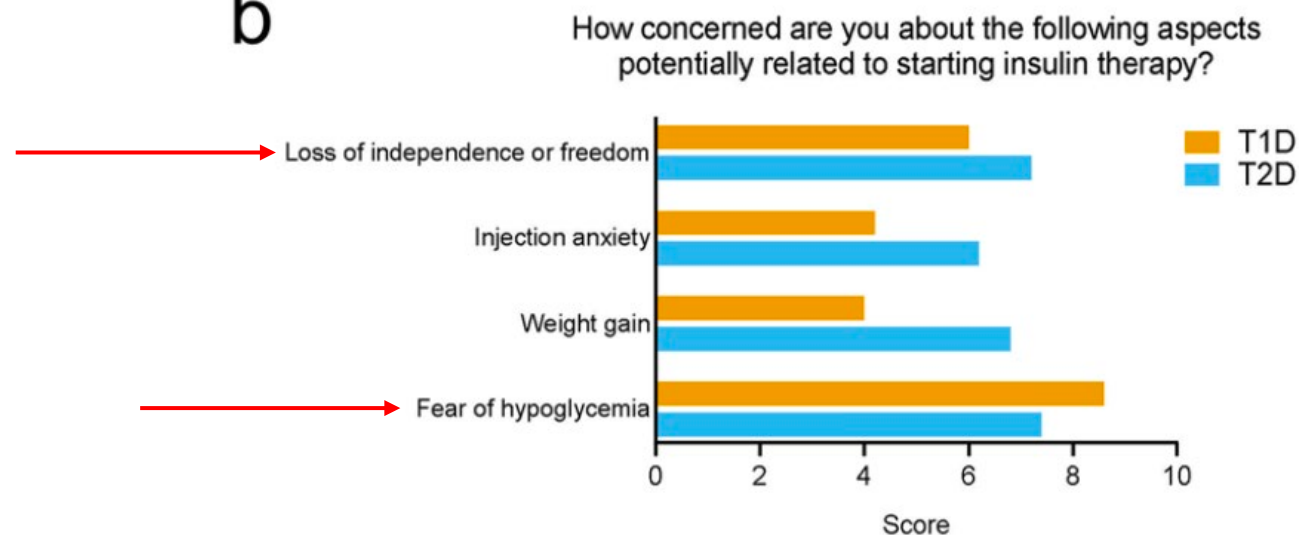
Una vasta indagine online a livello nazionale ha utilizzato tre questionari rivolti a:

1. pazienti (1094, di cui 560 con T1D; 490 con T2D)

2. medici (468, prevalentemente endocrinologi e diabetologi)

3. payer (100, farmacisti territoriali, farmacisti ospedalieri, personale coinvolto nel monitoraggio dei costi)

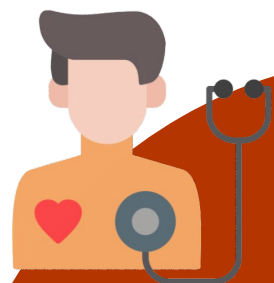
b



Gli ostacoli all'inizio della terapia insulinica— ITA4P study

✓ Principali fattori di burden

- Iniezioni quotidiane (*lo svantaggio più rilevante*)
- Paura dell'ipoglicemia
- Monitoraggio glicemico frequente
- Impatto su indipendenza e libertà



Prospettiva
del
PAZIENTE



Prospettiva
del
MEDICO



Prospettiva del
PAYER

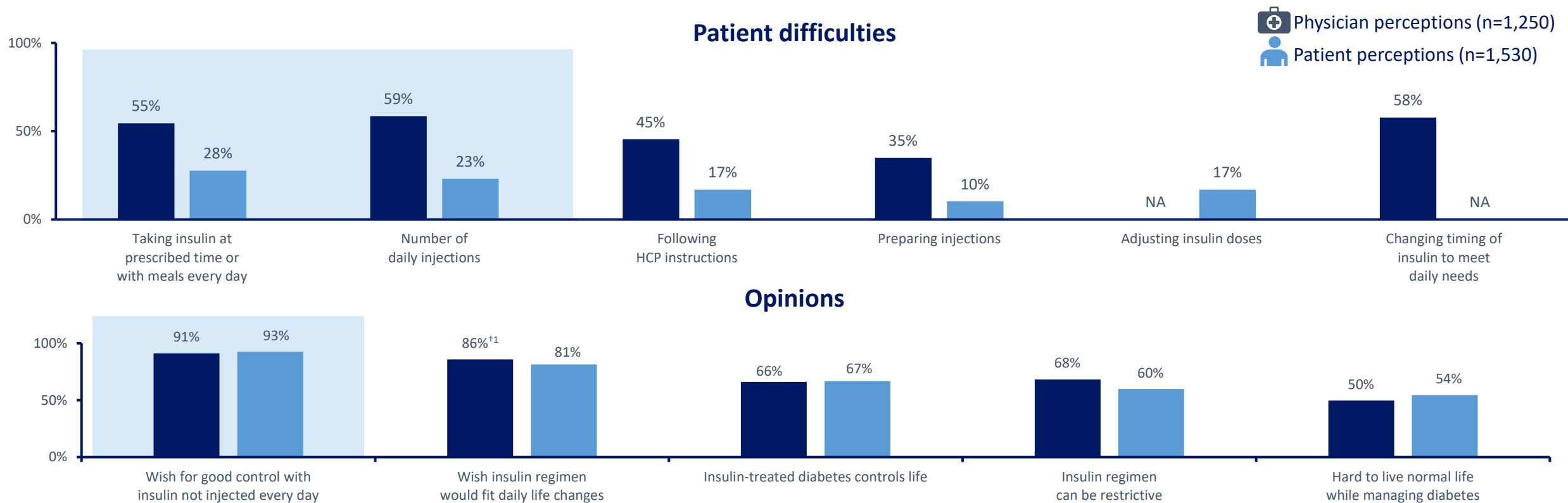
✓ Barriere che ritardano l'inizio della terapia

- Aumento di peso
- Necessità di effettuare iniezioni
- Somministrazione quotidiana
- Ipoglicemie notturne

✓ Preoccupazioni principali

- Ipoglicemia
- Necessità di programmi educativi
- Costi

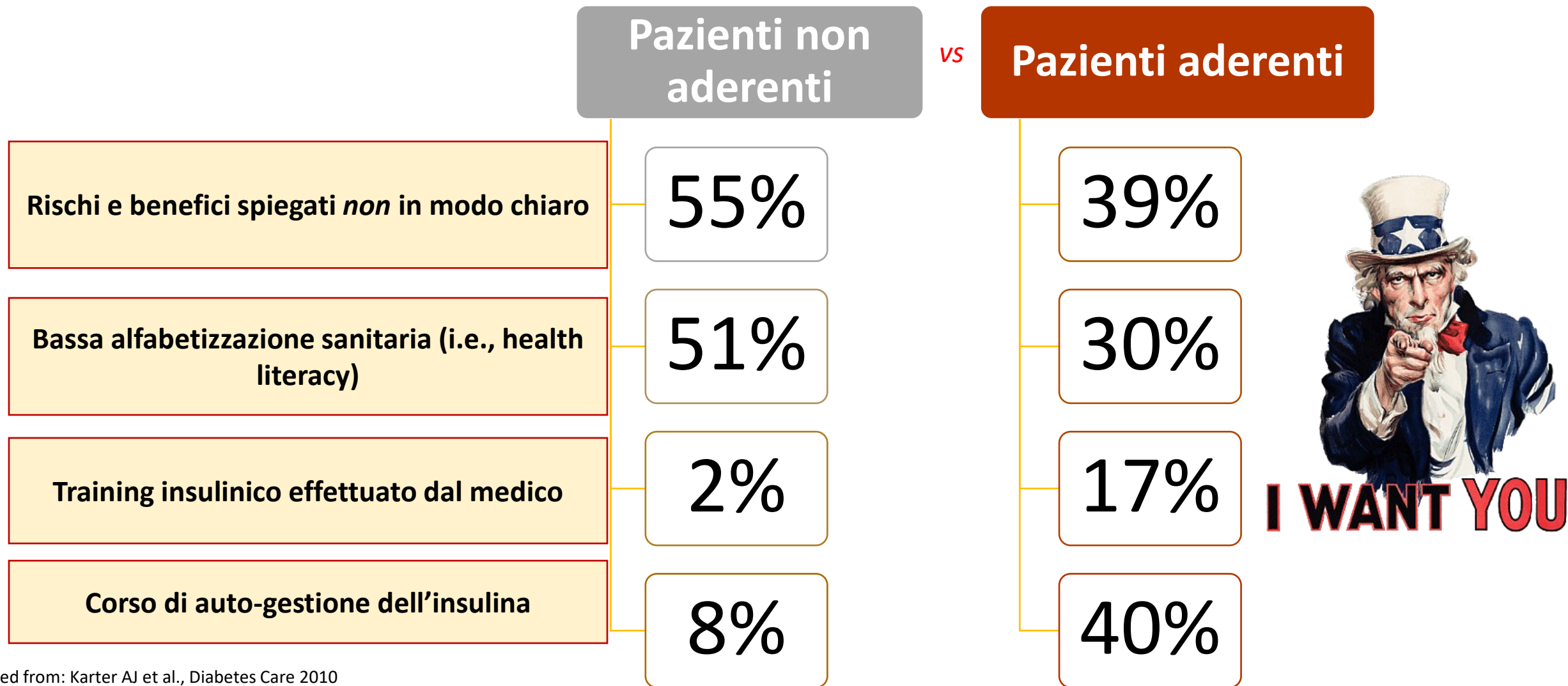
La frequenza delle iniezioni è un problema



Peyrot M et al. Diabet Med. 2012;29(5):682–689.

2A

Gli ostacoli all'**inizio** della terapia insulinica – barriere legate alla **comunicazione**



Adapted from: Karter AJ et al., Diabetes Care 2010

2B

Iniziare non basta!

Insulin treatment consists of two distinct phases:^{1,2}

1

INITIATION AND TITRATION



Titration period defined as first
8–12 weeks after insulin initiation in
clinical trials

(This may be longer in real-life, but data are not available in real-world studies due to the nature of the studies)

MAINTENANCE

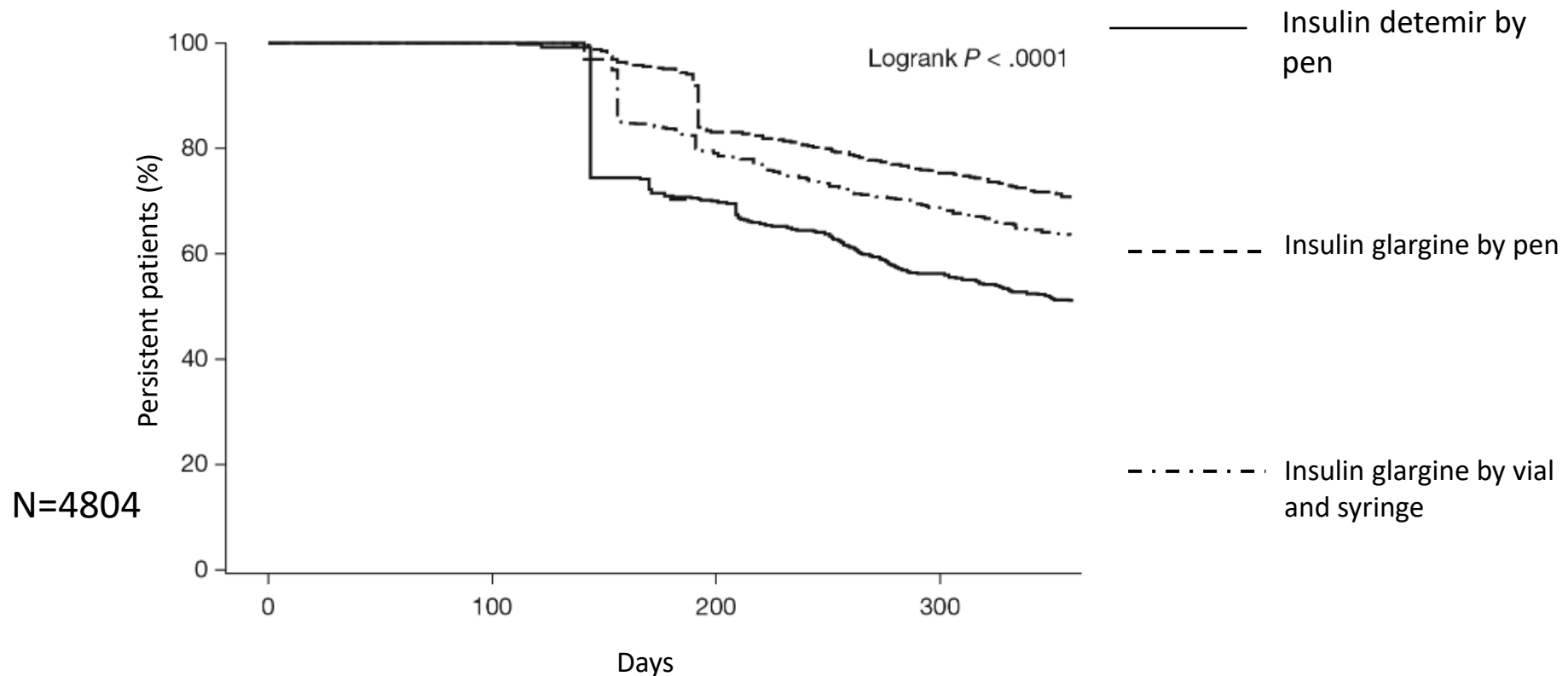


Maintenance period often defined as a period where the insulin **dose is kept stable**, unless a dose adjustment is necessary for safety reasons
(e.g. hypoglycaemia)

2

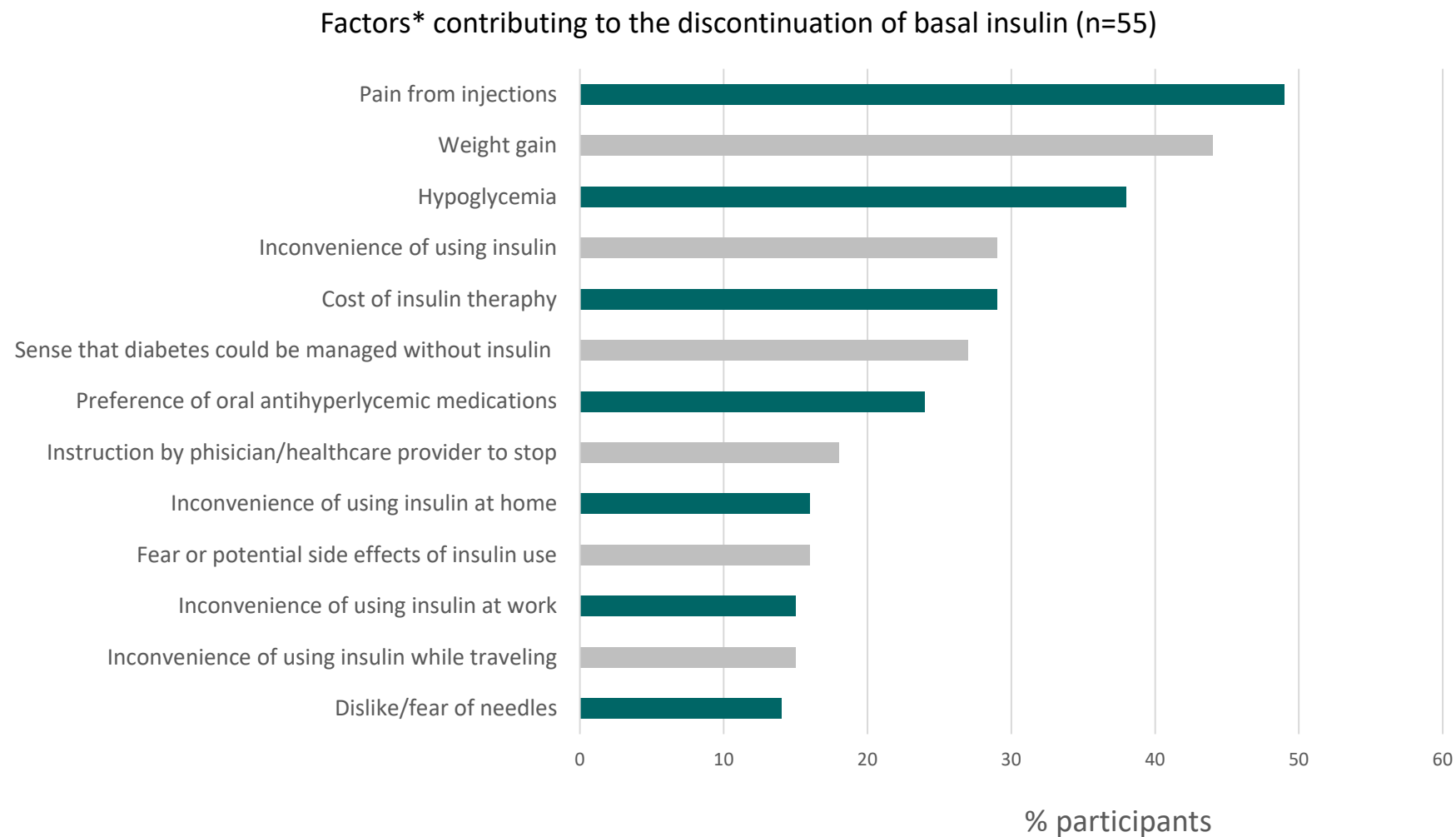
Persistenza della terapia con insulina basale a 12 mesi

The average insulin persistence rate over the 1-year follow-up period was 65.0%.



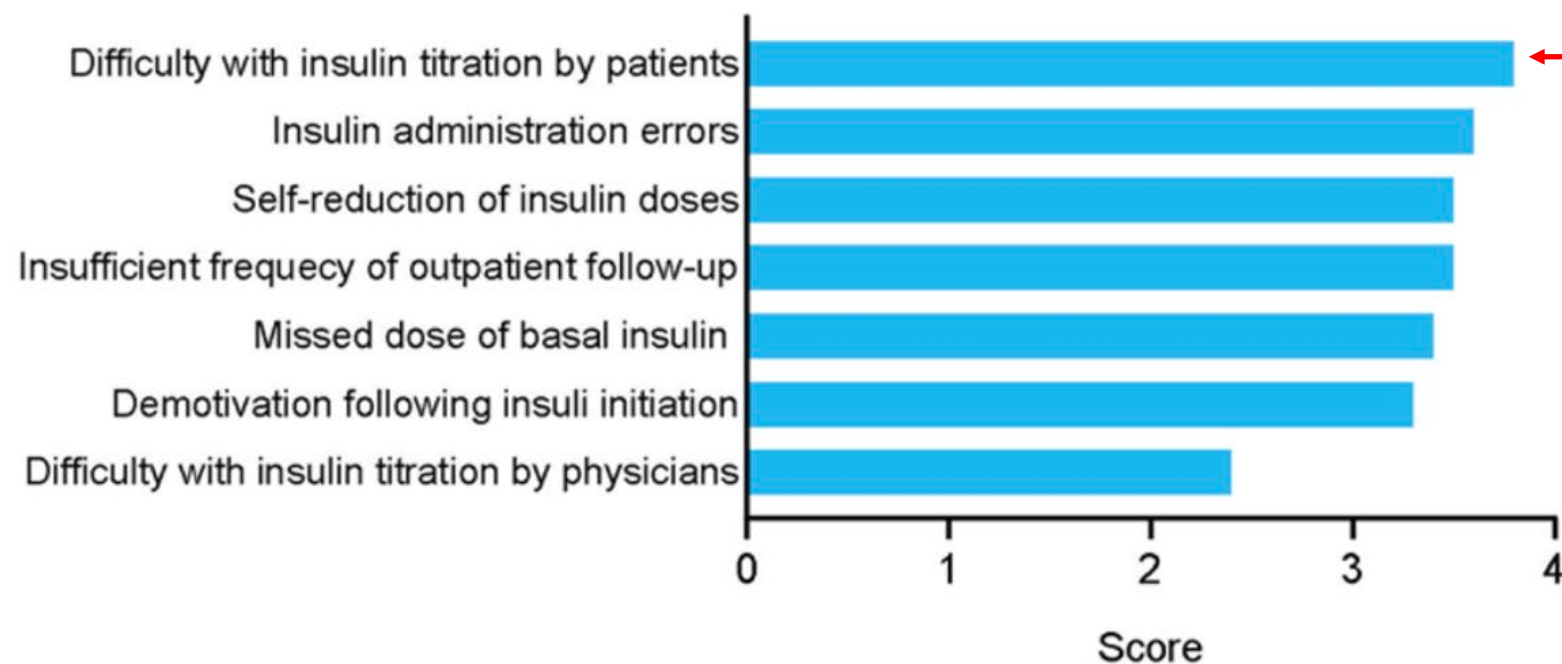
Higher insulin treatment persistence was also associated with lower hemoglobin A_{1c} (A1C) at follow-up, a greater reduction in A1C from baseline, and lower health care utilization.

Perché i pazienti interrompono l'insulina basale?



Gli ostacoli alla **titolazione** della terapia insulinica – **ITA4P study**

How much impact do the following patient-experienced challenges have on the effectiveness of basal insulin therapy?



Gli ostacoli alla **titolazione** della terapia insulinica – predittori positivi & negativi

HCP: health care professional

Barriere alla titolazione dell'insulina



Mancanza di risorse, assistenza ed educazione da parte degli HCP



Paure del paziente: ipoglicemia e aumento di peso → sotto-titolazione



Preoccupazioni legate alla vita quotidiana → omissione dell'insulina, automonitoraggio glicemico infrequente

Predittori **negativi** dell'aderenza:

- Essere uno studente
- Elevato carico di iniezioni
- Diagnosi di diabete di tipo 2



Predittori **positivi** dell'aderenza:

- Supporto da parte di un infermiere specializzato in diabete
- Consapevolezza dell'ipoglicemia
- Alimentazione sana
- Pregressa esperienza con psichiatria / coinvolgimento in CBT (terapia cognitivo-comportamentale)



Adapted from: Russel-Jones D et al., Diabetes Obesity and Metabolism 2018

AGENDA



01

Epidemiologia



02

Le barriere alla terapia insulinica:

- **2A:** barriere all'inizio della terapia insulinica
- **2B:** barriere alla titolazione della terapia insulinica



03

Come abbattere le barriere

- **4A:** corrette strategie per **iniziare** la terapia insulinica
- **4B:** corrette strategie per la **titolazione** della terapia insulinica



3A Quando iniziare la terapia insulinica e quali target raggiungere

	T1D	T2D
Quando iniziare l'insulina	Inizio alla diagnosi	Iniziare insulina quando: • Target glicemici non raggiunti con terapia orale/non-insulinica • Iperglicemia severa (HbA1c >10%) • Iperglicemia sintomatica • Segni di catabolismo • Malattia acuta
Target glicemici ADA	Fasting / Pre-meal: 80–130 mg/dL 1–2h Post-prandiale: <180 mg/dL	Fasting / Pre-meal: 80–130 mg/dL 1–2h Post-prandiale: <180 mg/dL
Dose insulinica iniziale	TDD (Total Daily Dose): 0.4–0.5 U/kg/die Distribuzione: 50% basale / 50% bolo	Basale standard: 0.1–0.2 U/kg/die oppure dose fissa di 10 U In iperglicemia marcata: 0.3–0.4 U/kg/die
Note aggiuntive	Aggiustare per età, comorbidità e quadro clinico	In anziani, insufficienza renale o alto rischio di ipoglicemia → iniziare 0.1–0.2 U/kg/die

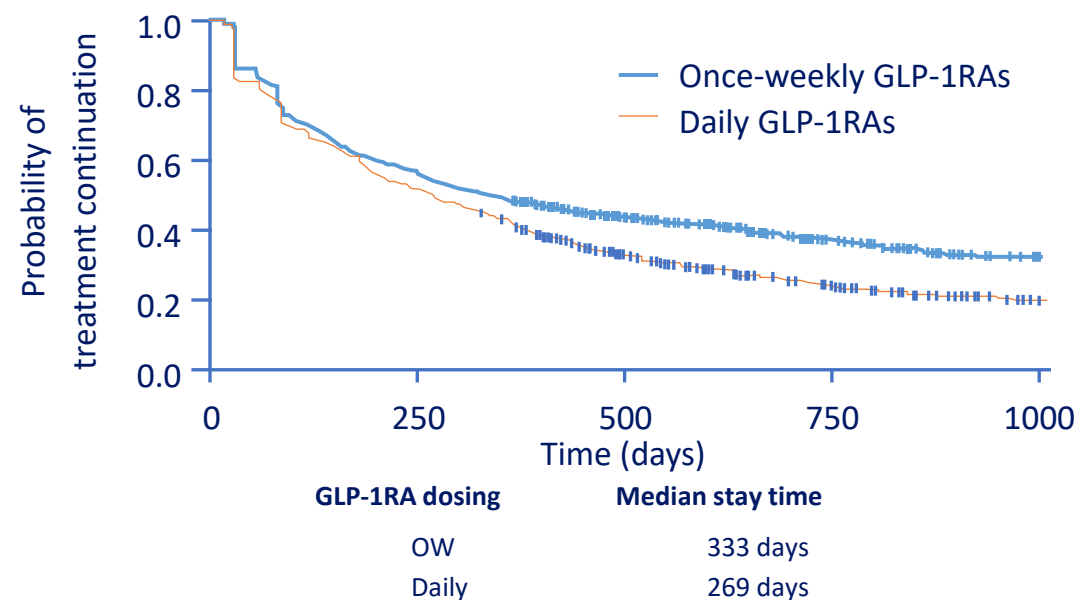


La **settimanalizzazione** delle iniezioni migliora la soddisfazione dei pazienti: l'esperienza con i GLP-1 RA

Improvement in treatment satisfaction with OW exenatide: results from RCTs¹

	Exenatide BID → OW	
	n*	Change in DTSQ scores
Treatment convenience	123	$0.42 \pm 1.6^{\dagger}$
Satisfaction continuing treatment	123	$0.24 \pm 1.3^{\ddagger}$

Time to treatment discontinuation with people treated with OW versus daily injectable GLP-1RAs

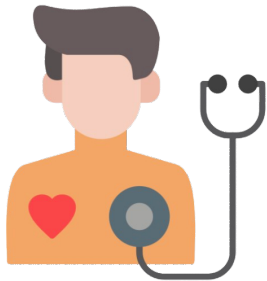


People treated with OW GLP-1RAs were 20% less likely to discontinue treatment than those treated daily (HR: 0.80 [95% CI: 0.71; 0.90]; $p < 0.01$)

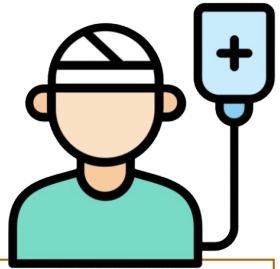
1. Best JH et al. Diabet Med. 2009;26(7):722–728; 2. Nguyen H et al. Adv Ther. 2017;34(3):658–673; 3. Polonsky WH et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(2):144–149.

**✓ Pazienti: l'insulina settimanale...**

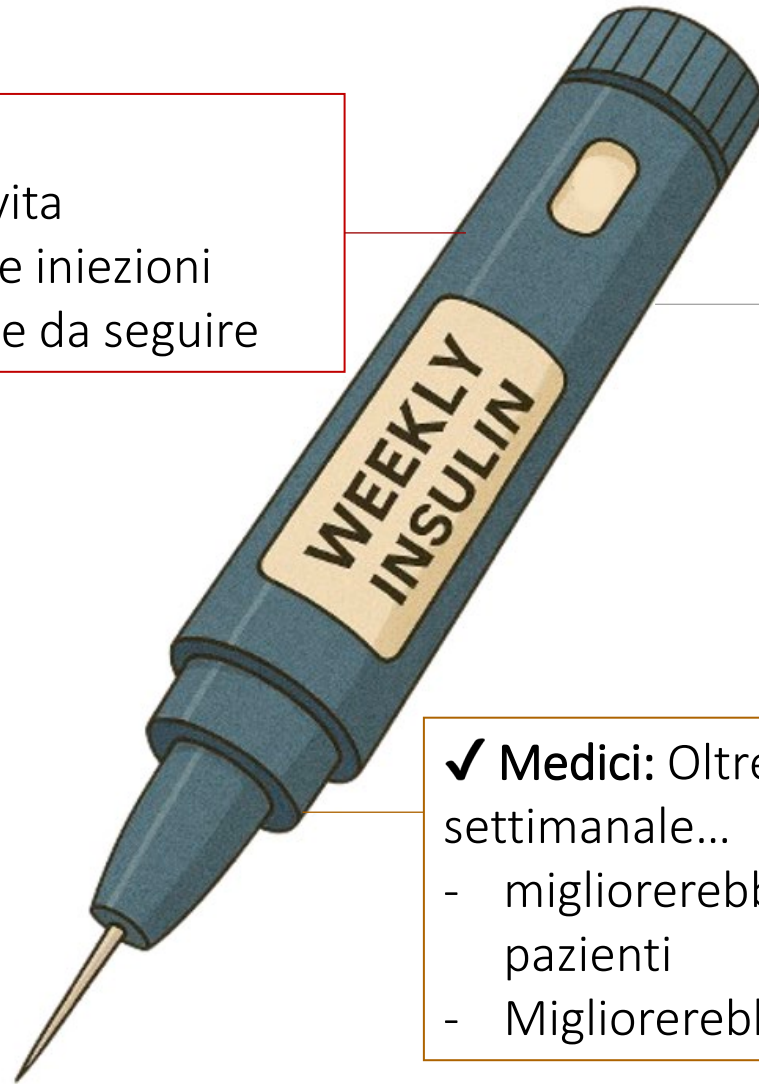
- Migliorerebbe la qualità della vita
- Ridurrebbe il burden legato alle iniezioni
- Renderebbe la terapia più facile da seguire



✓ Payer: considerano il **miglioramento della qualità di vita** come il **beneficio n.1** dell'insulina settimanale



- ✓ Medici:** Oltre il **90%** concorda sul fatto che l'insulina settimanale...
- migliorerebbe l'accettazione delle iniezioni da parte dei pazienti
 - Migliorerebbe l'aderenza alla terapia



3A

Insulina settimanale: **Delphy-like consensus** of the Italian T2D once-Weekly Insulin Expert Panel Group

%
achieved
consensus

Statement

100%

In T2D once-weekly basal insulin can replace daily basal therapy, **making disease management less burdensome**

100%

The lower injection frequency (52 vs. 365 injections per year) **will improve adherence and facilitate acceptance**

100%

Once-weekly basal insulin may contribute to promote earlier initiation of basal insulin therapy thus **reducing therapeutic inertia**

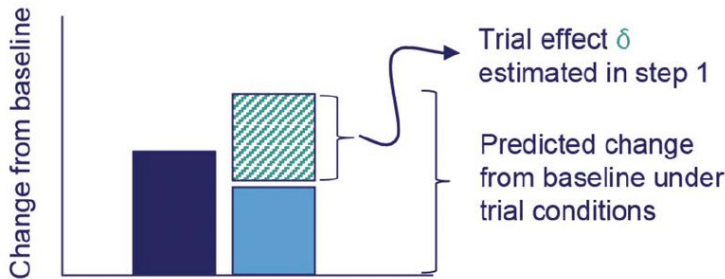
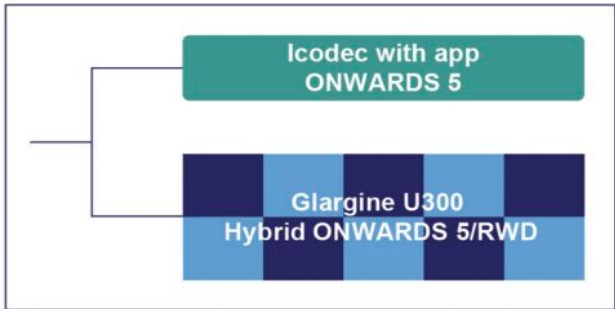
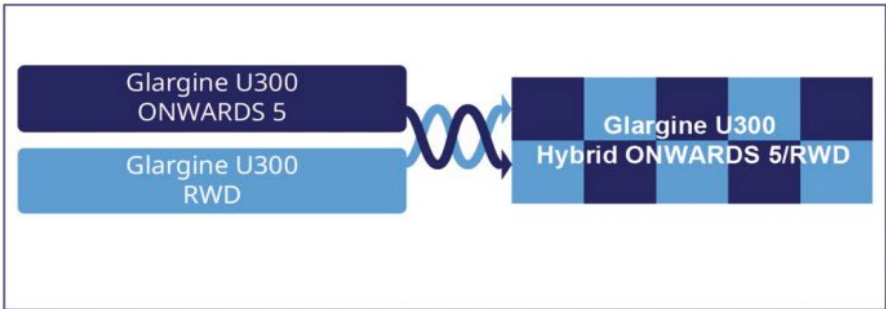
3A

Insulina ICODEC vs GlaU300: lo studio AUGMENTed

LO STUDIO AUGMENTed

Augment glargine U300 from ONWARDS 5 with RWD

Comparative analysis



Treatment contrasts

Glargine U300 stratum: icodec with app vs glargine U300 (RCT only) without trial effect adjustment^b

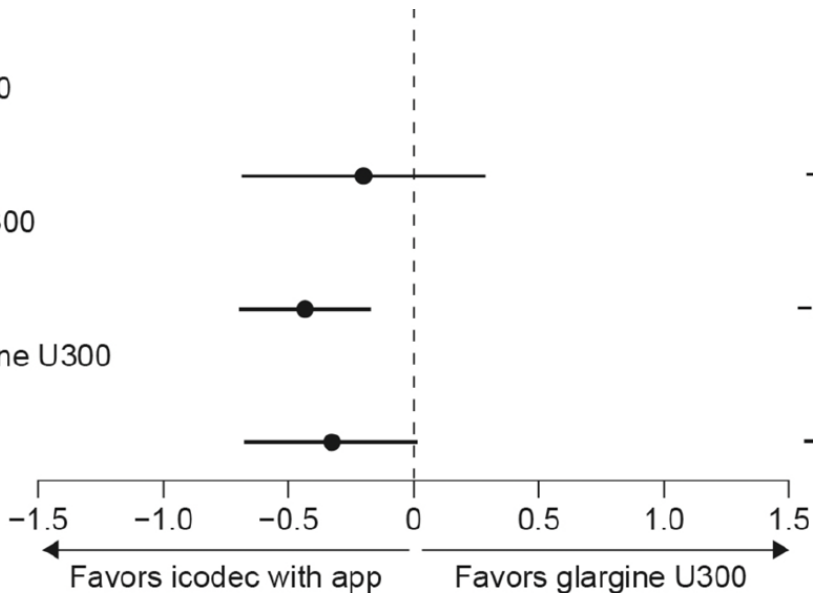
69 83

Augmented comparison: icodec with app vs glargine U300 (RWD and RCT) without trial effect adjustment^b

459 69 542

Fully augmented comparison: icodec with app vs glargine U300 (RWD and RCT) with trial effect adjustment^c

1001 542 542



-0.21 (-0.70 to 0.28)

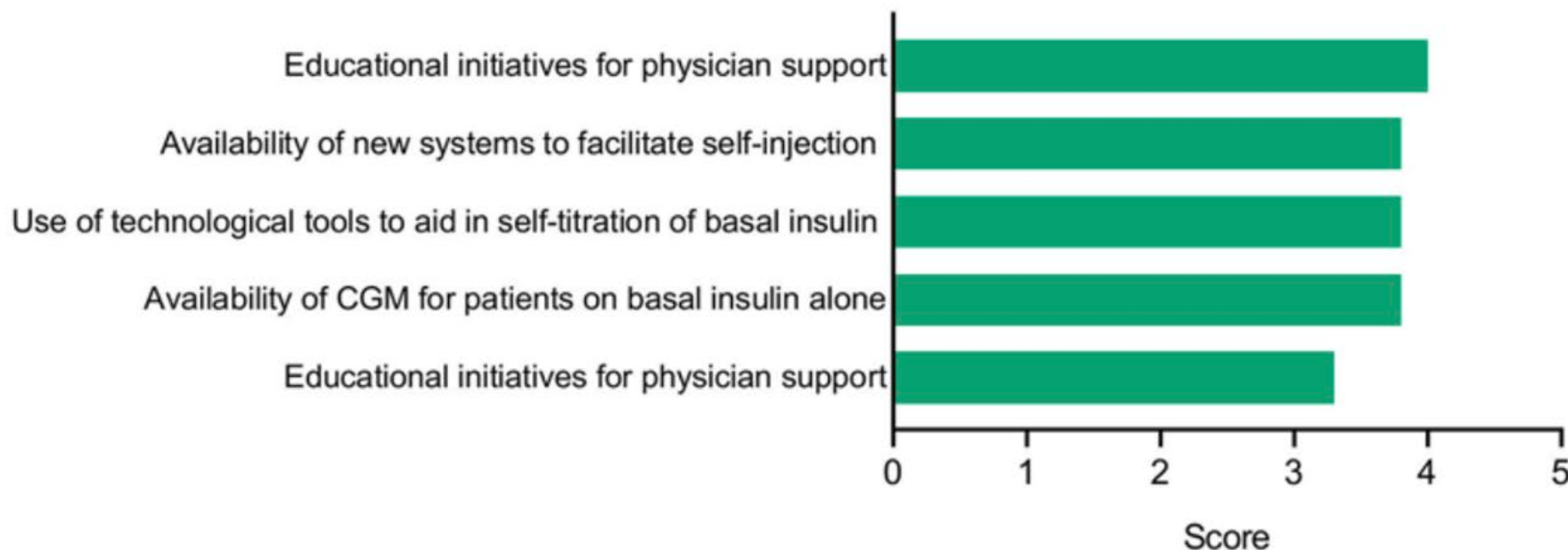
-0.44 (-0.70 to -0.18)

-0.33 (-0.68 to 0.01)

3B

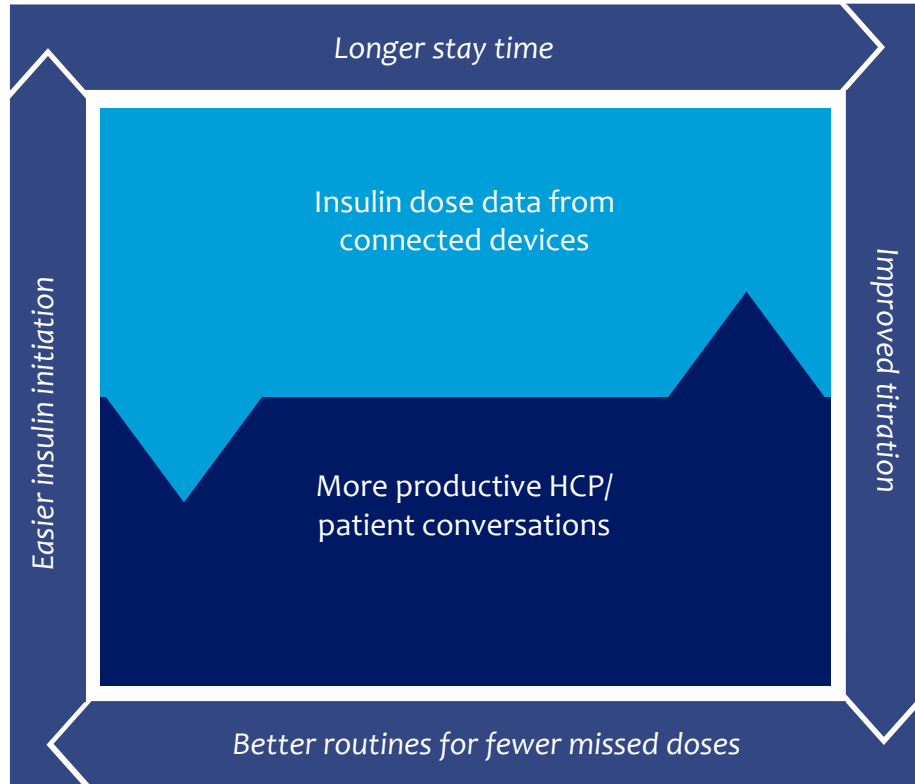
Soluzioni alla **titolazione** della terapia insulinica – **ITA4P study**

How effective might the following actions be in reducing therapeutic inertia among physicians in initiating basal insulin therapy for Type 2 diabetes?

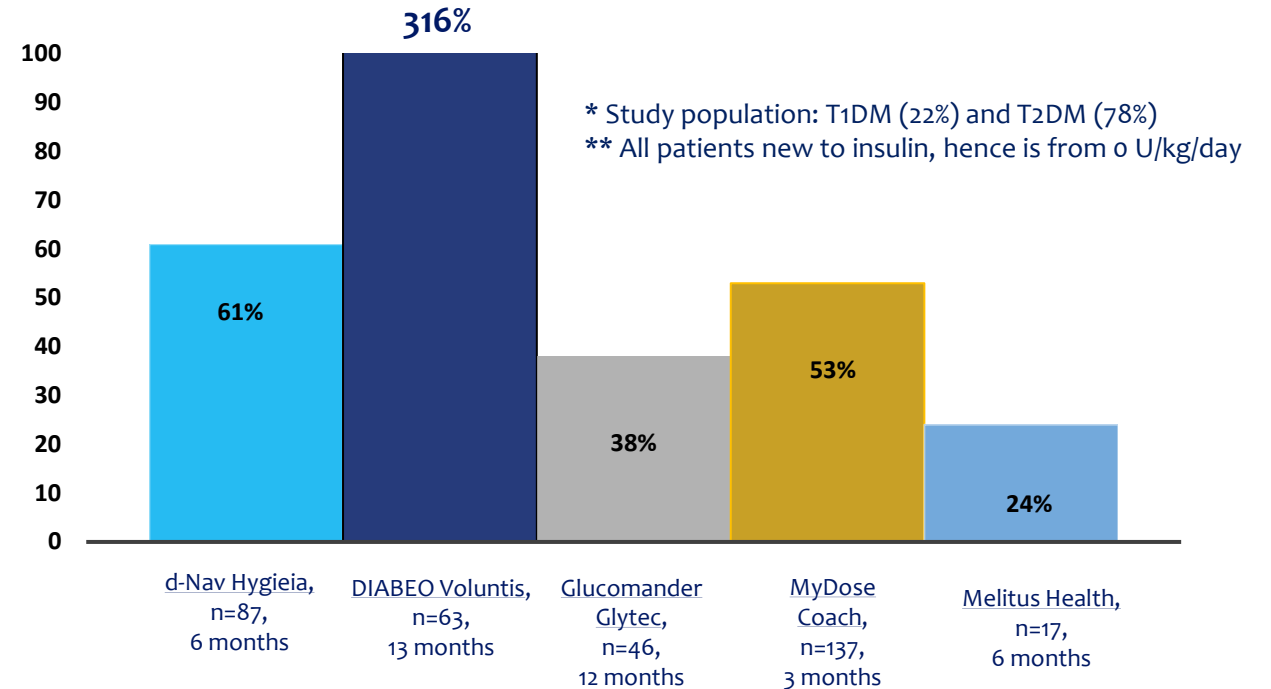


3B

Supporto **digitale** alla titolazione



Change in insulin dose observed in patients with T2DM after use of digital dosing support (%)



Davidson et al. Diabetes Tech & Ther 2018; d-Nav: Hodish et al. Diabetes 2018; DIABEO: Daoudi et al. Diabetologia 2013; Glucomander: Bode et al. JDST 2018; MyDose Coach: Shah et al. J Diabetes Investig 2018; Melitus Health: Duggins et al., WCCTD 2018.

Take home messages

Le barriere iniziano prima dell'insulina: Paura, burden quotidiano, ipoglicemia → ritardo nell'avvio.

Le barriere continuano nella titolazione– Aderenza bassa, dosi mancate, titolazione lenta.

ITA4P study– Pazienti, medici e payer riconoscono ostacoli diversi ma convergenti.

Insulina settimanale– Semplifica, riduce il burden, migliora aderenza e soddisfazione.

Supporto digitale– Migliora titolazione e controllo glicemico.



