

Milano | Starhotels E.c.ho.
4 + 5 luglio 2025



Diagnosi precoce e
trattamento efficace
della patologia
**CARDIO NEFRO
METABOLICA**



LA TERAPIA INSULINICA NEL
DIABETE TIPO 2: BACK TO THE FUTURE

Insulina settimanale nel diabete tipo 2: come e quanto funziona

Roberto Trevisan

Università degli Studi di Milano Bicocca
SC Malattie Endocrine – Diabetologia,
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo



Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il dr. ROBERTO TREVISAN dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

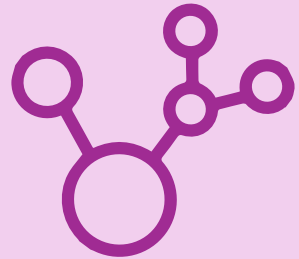
- NOVO
- SANOFI
- LILLY
- ASTRA ZENECA
- BAYER
- MERCK
- BOEHRINGER

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.).

Diapositivo preparato da ROBERTO TREVISAN e ceduto alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Once-weekly vs. once-daily basal insulin therapy

Molecular characteristics



Longer half-life



More stable
PK/PD



Slower
clearance rate

Clinical characteristics



Improved (or similar)
glycaemic control with
low hypoglycaemia risk



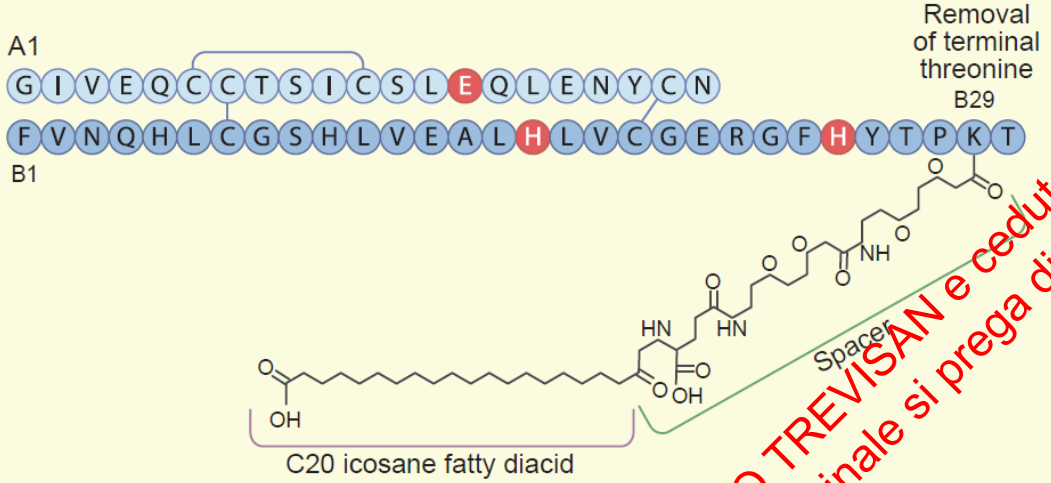
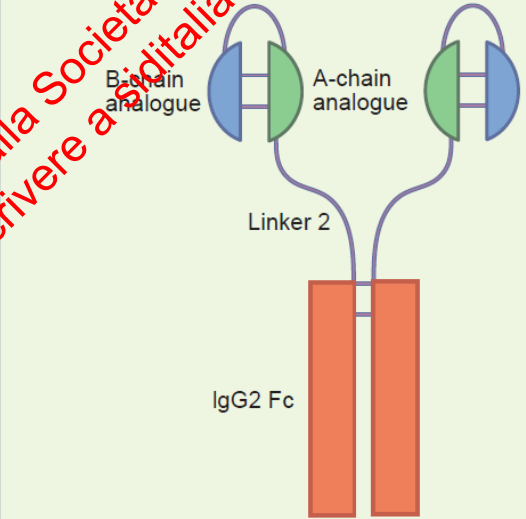
Potential to reduce
treatment burden



Potential to overcome
therapeutic inertia

Better treatment acceptance and adherence

Molecular and pharmacokinetic features of insulin icodec and basal insulin Fc (BIF; insulin efsitora alfa)

Icodec	BIF
 A1 GIVEQCCTSL(E)QLENYCN B1 FVNQHLCGSHLVEAL(H)LVCGERGF(H)YTPKT Removal of terminal threonine B29 C20 icosane fatty diacid Spacer	 Linker 1 B-chain analogue A-chain analogue Linker 2 IgG2 Fc
Covalently bound to C20 icosane fatty diacid	Single-chain insulin molecule bound to IgG2 Fc domain
Strong, reversible binding to albumin	Homodimer, molecular mass 64.1 kDa
Half-life: 8.2 days	Half-life: 17 days

Icodec

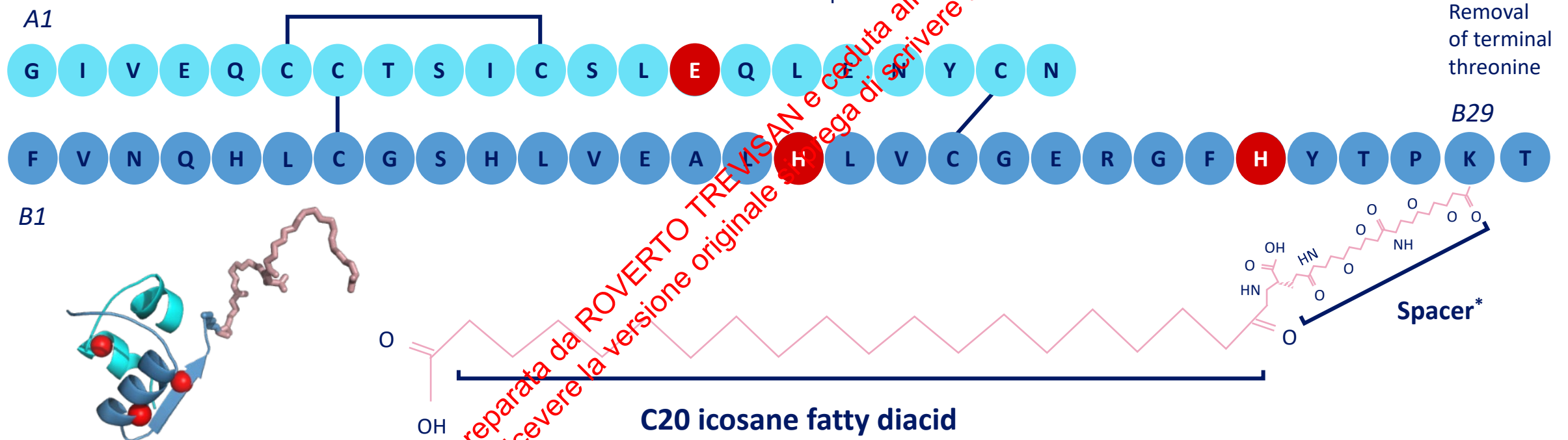
Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Insulin icodec

Designed to achieve a long half-life by changes to the human insulin molecule

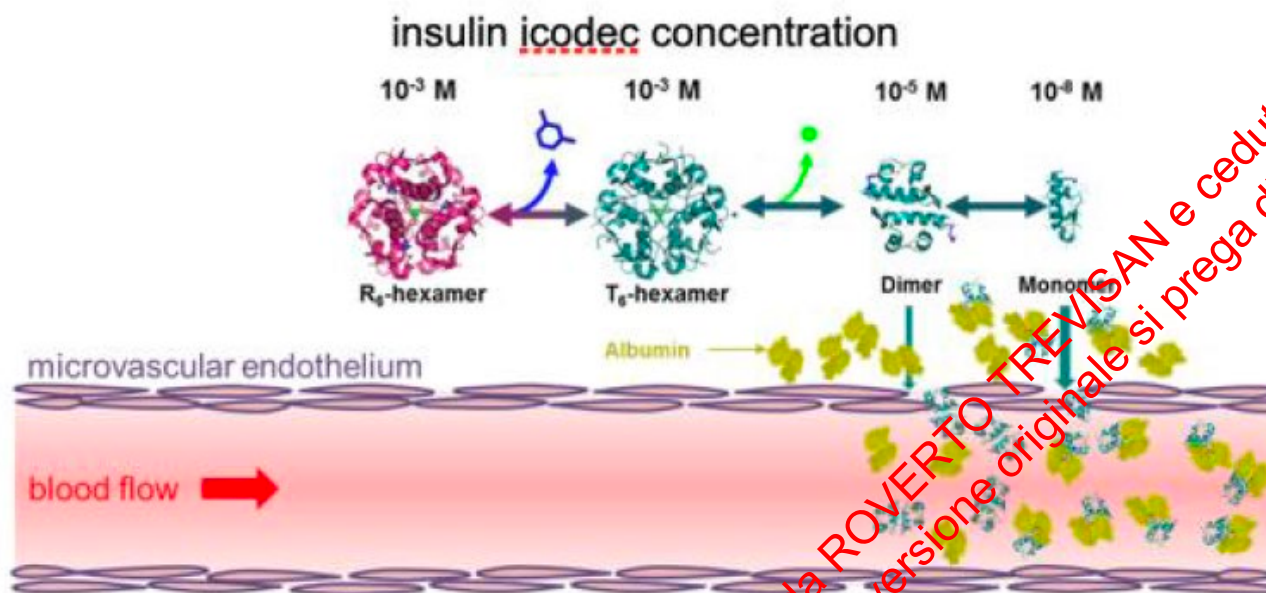
Three amino acid substitutions

- Molecular stability
- Reduced enzymatic degradation
- Reduced receptor-mediated clearance

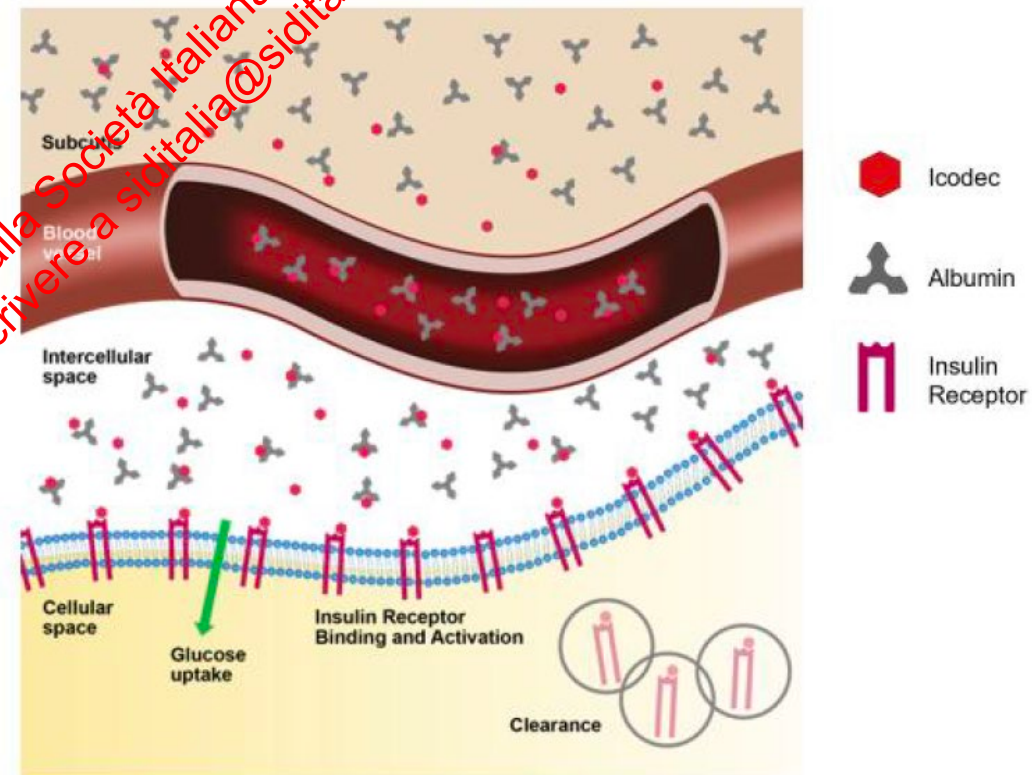


*2x (oligoethylene glycol(OEG) γ-L-Glu) spacer.

Icodec Absorption

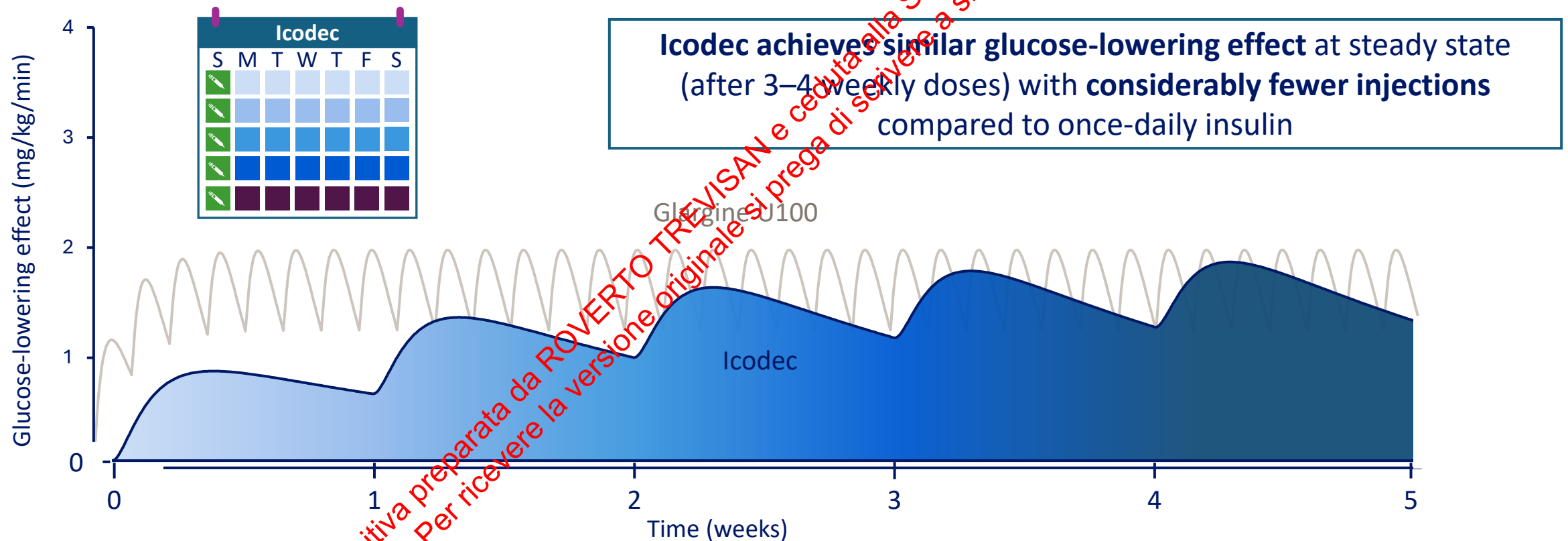


Icodec Distribution



Pharmacodynamic modelling showed an increase in glucose-lowering effect over time

Based on phase 1 clinical data

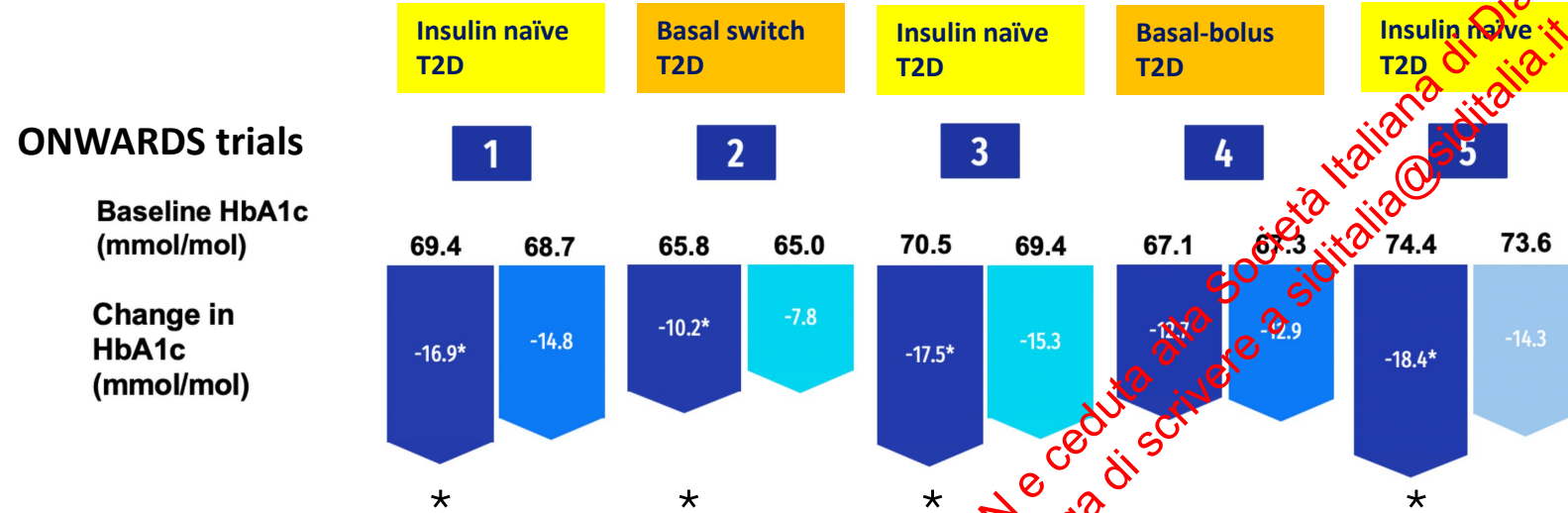


Simulated glucose-lowering effects at comparable insulin dose levels of icodec and glargine U100 (equivalent to 0.4 U/kg/day for both). U, unit(s).

1. Nishimura E. Expanding horizons of treating diabetes: Looking into newer possibilities. Lecture presented at 14th National Insulin Summit 2020; December 12, 2020.

<https://vimeo.com/489887511>. Accessed 11 Jun 2021.

Main results of the phase III ONWARDS program evaluating the safety and efficacy of insulin Icodec once-weekly in patient with type 1 and type 2 diabetes



■ Once weekly Icodec
■ Once daily Glargine U100
■ Once daily Degludec
■ Once daily basal analogue
■ %TAR (> 180 mg/dl)
■ %TIR (70-180 mg/dl)
■ %TBR (< 70 mg/dl)

*statistically significant for superiority

Efsitora

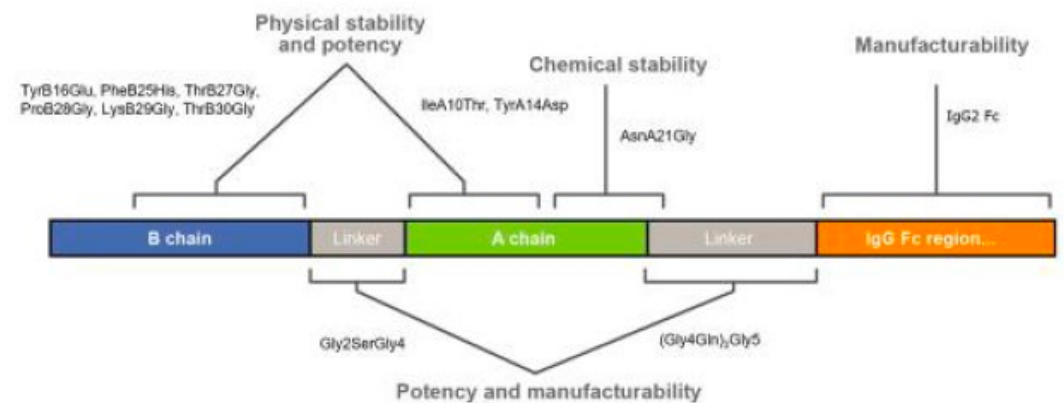
Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Efsitora is an insulin receptor agonist

(a novel single-chain variant of insulin fused to a human IgG2 Fc domain).

The insulin molecule has amino acid changes as shown in the figure to modulate IR affinity and **reduce postreceptor clearance**, as well as facilitate chemical stability and manufacturability.

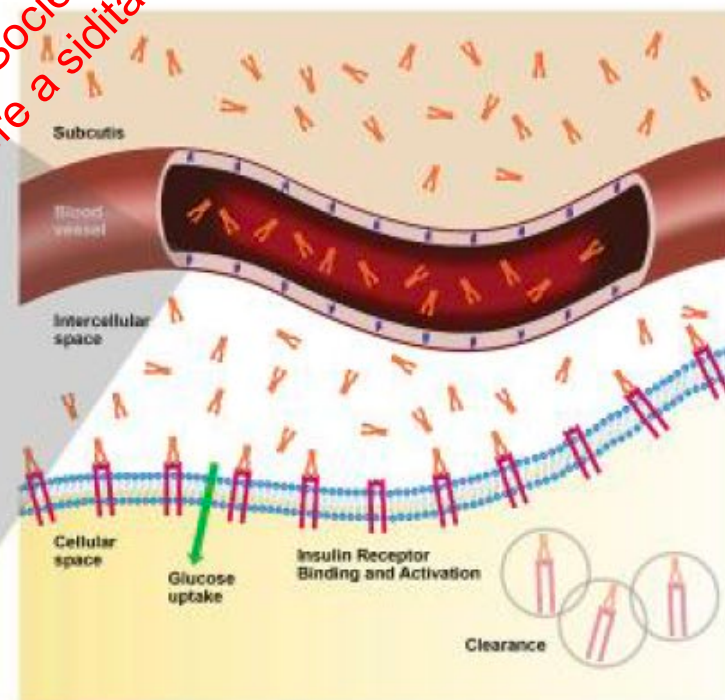
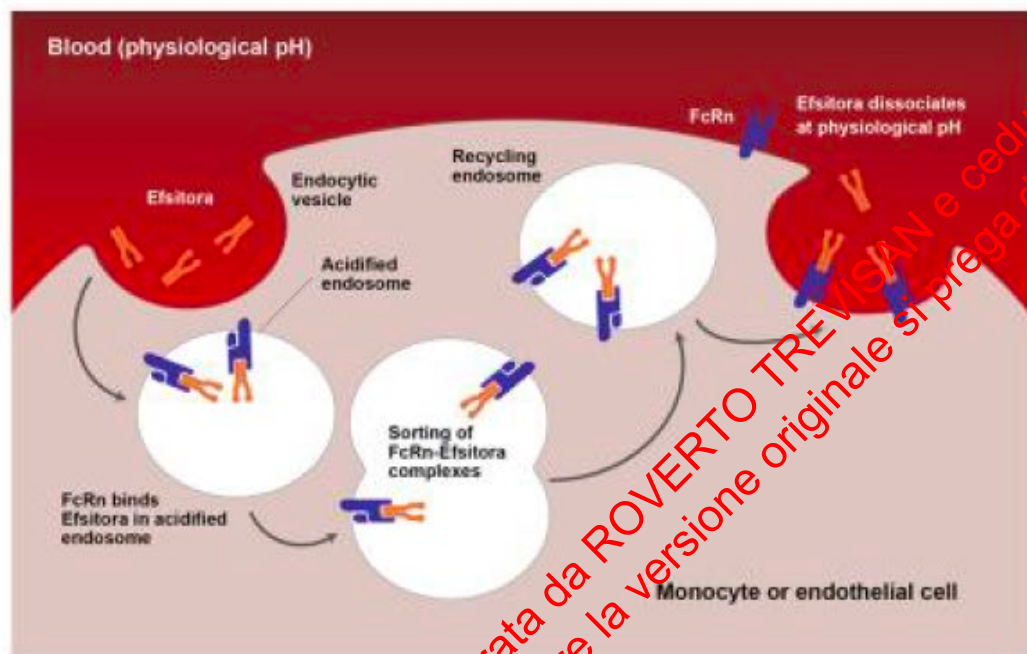
The reduced insulin IR affinity of efsitora regulates binding to the IR by requiring higher local concentration for IR engagement; thus, providing more control of glucose uptake in the parenchyma.



B

Efsitora Distribution

Endocrine Reviews, 2024, 00, 1–35
<https://doi.org/10.1210/endrev/bnad037>



Efsitora



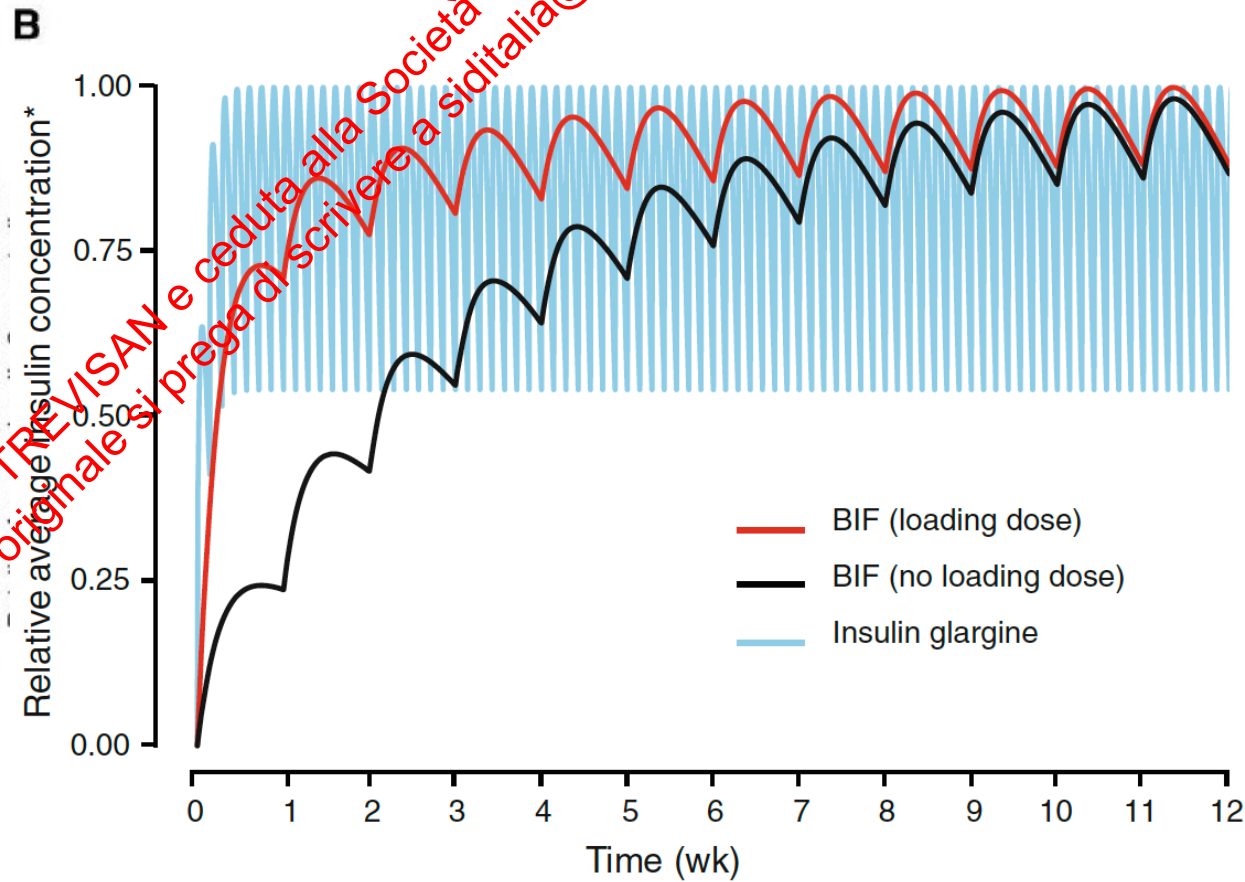
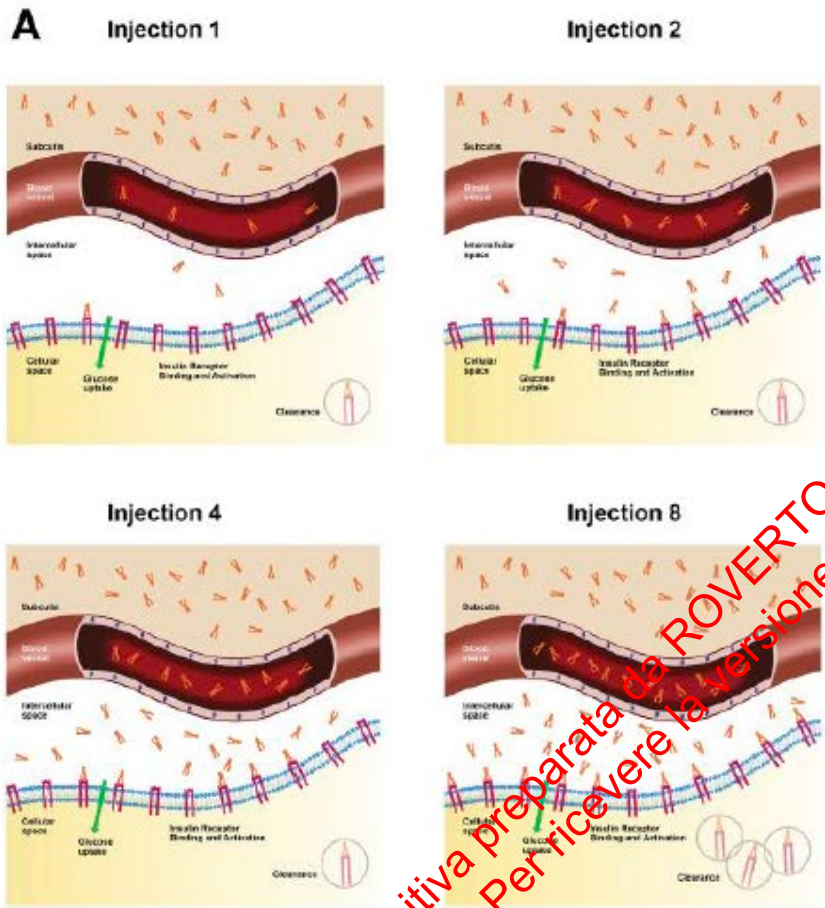
Neonatal Fc Receptor
(FcRn)



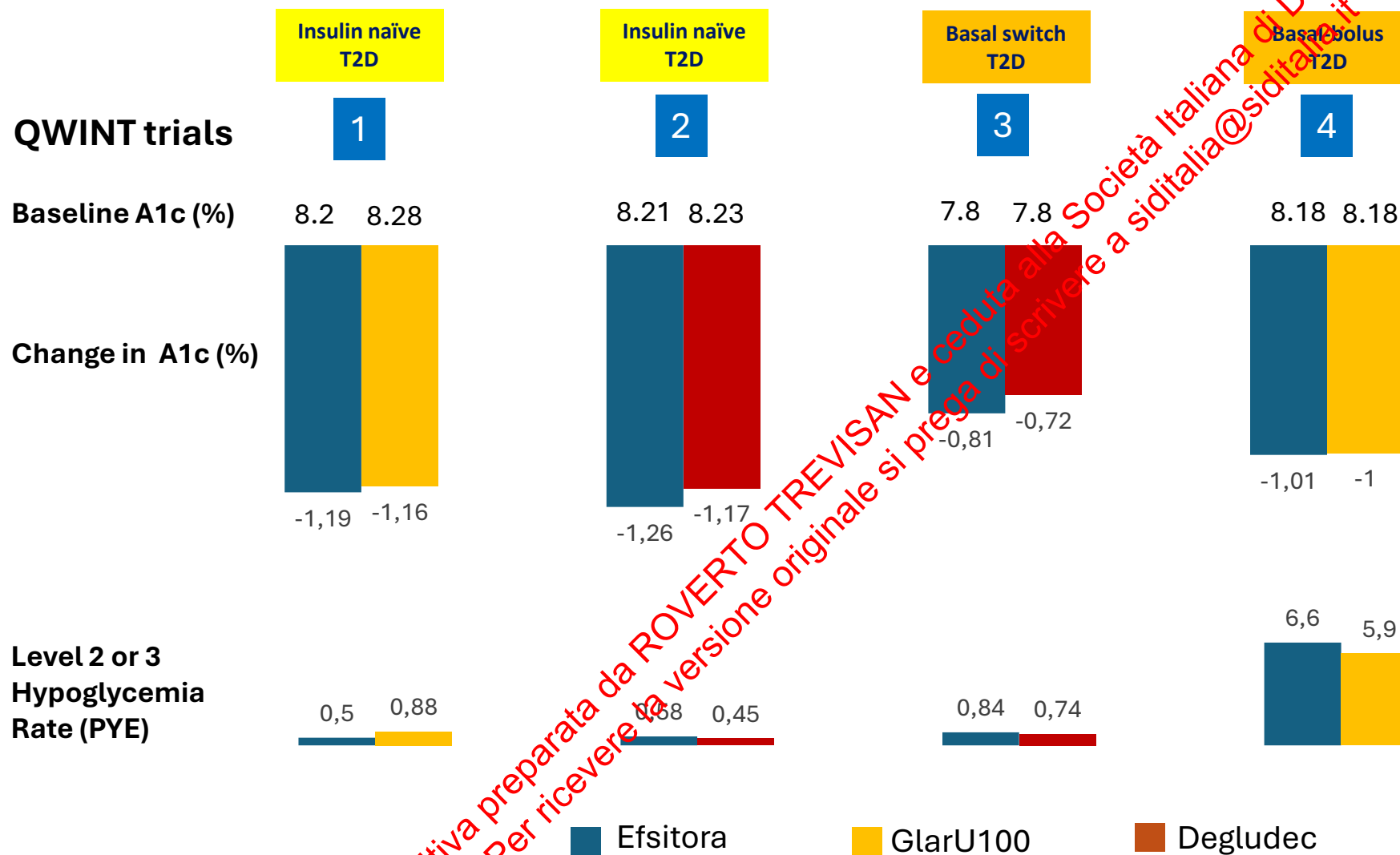
Insulin Receptor

Schematic depiction of the distribution of insulin in the different biological compartments over time from initiation of once-weekly dosing (injection 1) through injection 8, showing the gradual movement of insulin from the subcutis through the blood to the intercellular space where build-up occurs.

Model of insulin concentration when dosed without a loading dose (black dashed) and with a loading dose (black solid) compared to once-daily insulin glargine U100 (gray).



Main results of the phase III QWINT program evaluating the safety and efficacy of insulin Efsitora once-weekly in patient with type 1 and type 2 diabetes



A quale paziente?

- Se chiedete a qualsiasi persona con diabete se preferisce una insulina giornaliera o settimanale, quale pensate sia la scelta preferita?

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Insulina settimanale: quando e a chi?

- **Diabetici di tipo 2 già in trattamento con almeno 2-3 farmaci non insulinici (met, SGLT2i, GLP1 ra, Pio) con un controllo glicemico inadeguato.**
- **Diabetici di tipo 2 già in trattamento con insulina basale in **difficoltà** con la terapia quotidiana.**
- *Diabetici anziani/fragili che necessitano del caregiver per la terapia insulinica (in questo caso il target glicemico va individualizzato)*

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Insulina settimanale: In quali soggetti con diabete di tipo 2 non è indicato l'inizio della terapia basale con un analogo settimanale?

- **Diabetici di tipo 2 ospedalizzati in scompenso iperglicemico**
- In diabetici che giungono alla nostra osservazione con scompenso iperglicemico (soprattutto se all'esordio)
- Diabetici con instabilità (variabilità) glicemica ad elevato rischio di ipoglicemia/iperglicemia (oncologici, in terapia cortisonica ad alto dosaggio)

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a socialia@siditalia.it

Icodec

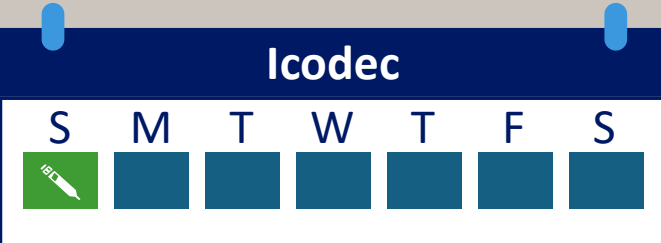
Come procedere?

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

From ONWARDS CLINICAL STUDIES: Initiation or switching to icodec



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Recommendation:
70 U/week

60U



Example

Daily dose
= 20 U

Weekly dose
= 140 U (20 U x 7)
+ a one-time additional 50%
icodec dose = 210 U

Initiation with icodec

- Start at 70 U for weekly coverage
 - in accordance with ADA guideline* for a OD insulin
 - a starting dose of 10 U once-daily basal insulin corresponds to 70 U once-weekly icodec

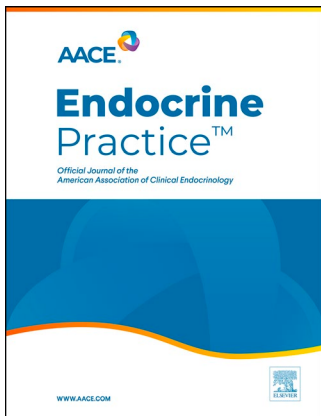
Switching from once-daily insulin

- Convert from daily basal insulin dose to weekly dose by **multiplying the daily dose by 7**
- For the first injection only**, add a one-time additional **50%** icodec dose (loading dose)

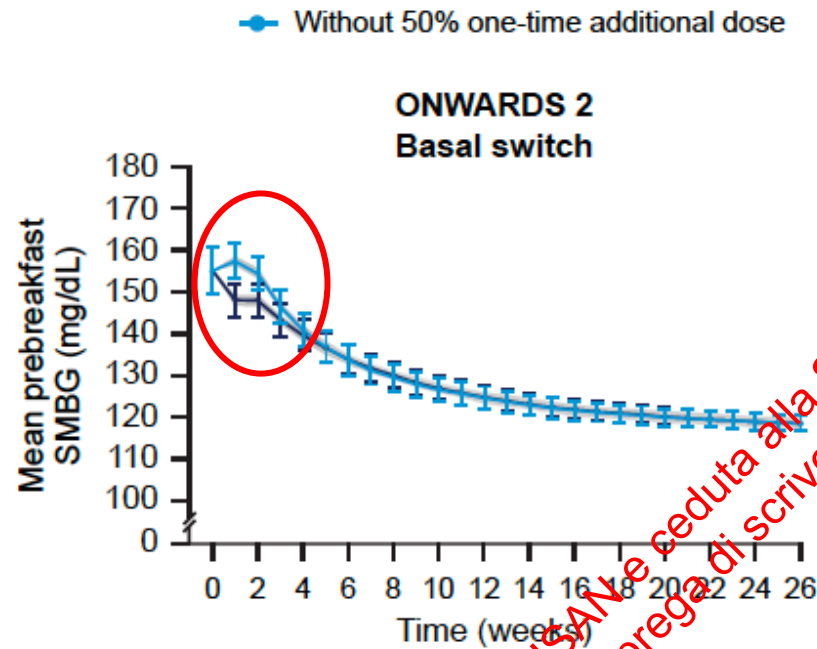
*ADA, Standards of Medical Care 2022. ADA, American Diabetes Association; OD, once-daily; U, unit(s).

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Efficacy and Hypoglycemia Rate When Switching From Once-Daily Basal Insulin to Once-Weekly Insulin Icodec Without or With a One-Time Additional Dose in Insulin-Experienced Individuals With Type 2 Diabetes

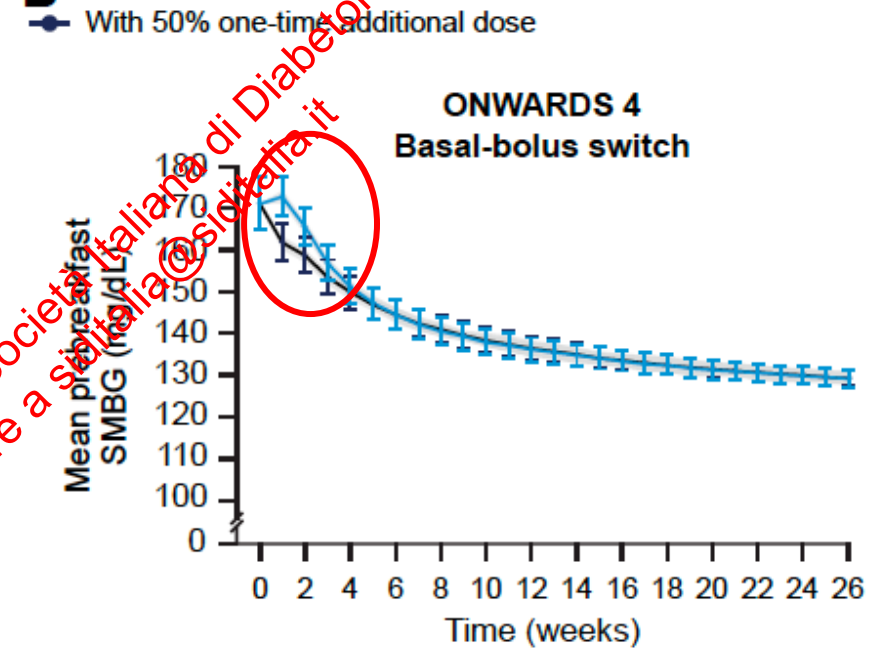
Ildiko Lingvay, MD, MPH, MSCS,
Björg Ásbjörnsdóttir, MD, PhD,
Niels R. Kristensen,
PhD, Christian Laugesen, MD,
PhD, André Vianna, MD, PhD,
Filip K. Knop, MD, PhD



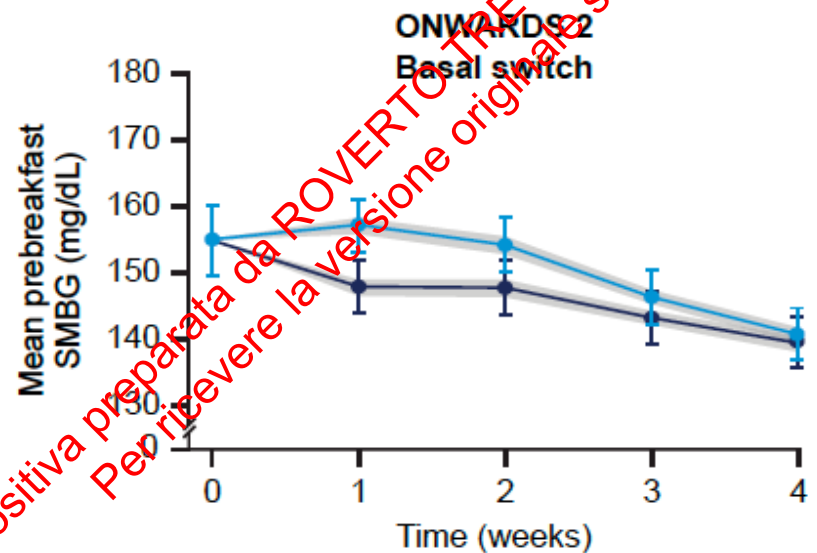
A



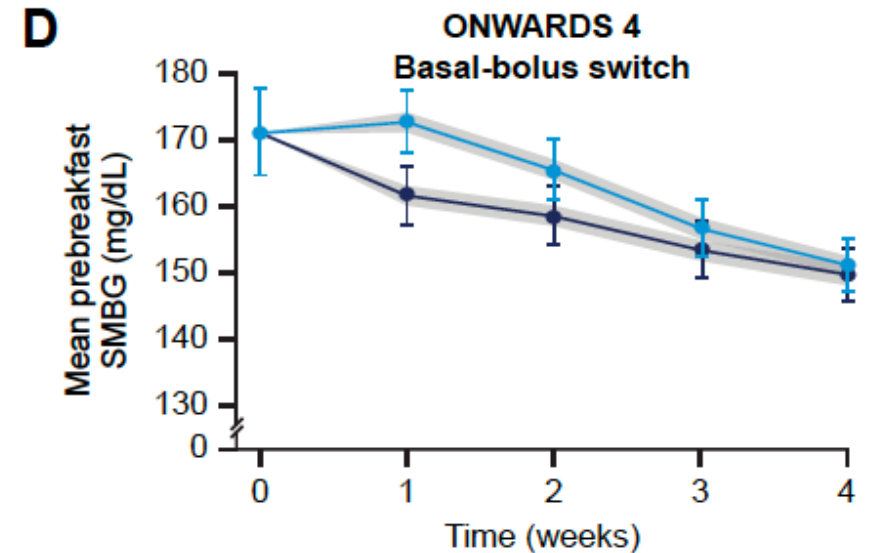
B



C



D



Come titolare?

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Titration algorithm in all ONWARDS studies

Icodec in **insulin-naïve T2D**

Icodec **basal switch in T2D**

Pre-breakfast SMBG		Icodec dose adjustment (U/week)
Up-titration	Mean of SMBG values (>130 mg/dL)	+20 U
Target	Mean of SMBG values (80–130 mg/dL)	0 U
Down-titration	Lowest SMBG value (<80 mg/dL)	–20 U

Dose adjustment was based on three pre-breakfast SMBG values, measured two days prior to and on the day of titration. If any of the three pre-breakfast SMBG values were below the lower limit of the target range, titration was based on the lowest recorded value. If all three SMBG values were above the lower limit of the target range, titration was based on the mean of the three measurements. Both insulins were titrated once-weekly. SMBG, self-measured blood glucose; U, unit(s).

1. Appendix to: Rosenstock J, et al. *N Engl J Med* 2023;10.1056/NEJMoa2303208.

Quale target per la glicemia a digiuno?

Nella maggior parte dei diabetici:

100-130 mg/dl

Nei diabetici con lunga durata di malattia,
rischio elevato di ipoglicemia:

110-140 mg/dl

Nei diabetici fragili/condotta aspettativa di
vita:

130-160 mg/dl



Diapositiva preparata da ROBERTO PREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

E se...?

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Dose dimenticata

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

- Se sono trascorsi **meno di 3 giorni** alla dose dimenticata, i pazienti con diabete di tipo 2 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 comunque somministrata il 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.
- Se si vuole **mantenere il giorno originale** della somministrazione una volta alla settimana, l'intervallo di tempo tra le dosi successive può essere successivamente prolungato fino ad ottenere infine lo stesso giorno di somministrazione.

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN, ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Icodec in Popolazioni speciali



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- **Anziani**

- **Non** è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani.

- **Compromissione renale (1)**

- **Non** è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale, si raccomanda un **monitoraggio glicemico più frequente**.

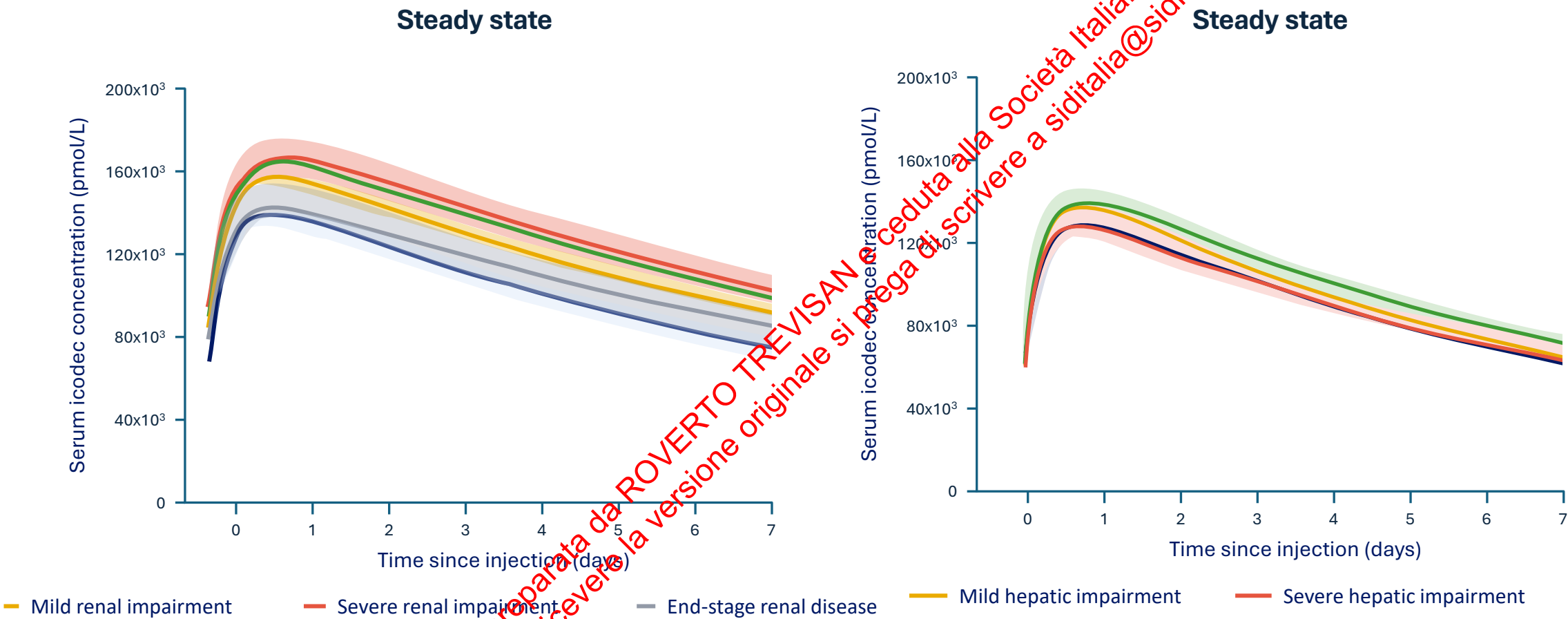
- **Compromissione epatica (2)**

- **Non** è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Nei pazienti con compromissione epatica, si raccomanda un **monitoraggio glicemico più frequente**.

1. Haahr H. et al, Clin Pharmacokinet 2024, DOI:10.1007/s40262-024-01375-2.

2. Pugh RN et al. Br J Surg 1973;60:646-92. Haahr H. et al, Clin Pharmacokinet 2024, DOI:10.1007/s40262-024-01375-2

Mean serum insulin icodec concentration during a dosing interval of one week



Insulin icodec dose: 1.5 U/kg.

1. Haahr H. et al, Clin Pharmacokinet. 2024, DOI:10.1007/s40262-024-01375-2.

Quali sono i principali timori del diabetologo con la terapia insulinica settimanale?

Rischio di ipoglicemia

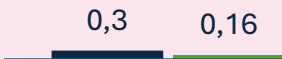
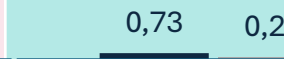
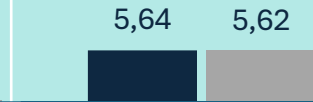
Durata e severità dell'episodio ipoglicemico

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ONWARDS T2D trials: hypoglycaemia

Estimated rate of clinically significant or severe hypoglycaemia* (events per PYE)

Endpoint assessed (week)

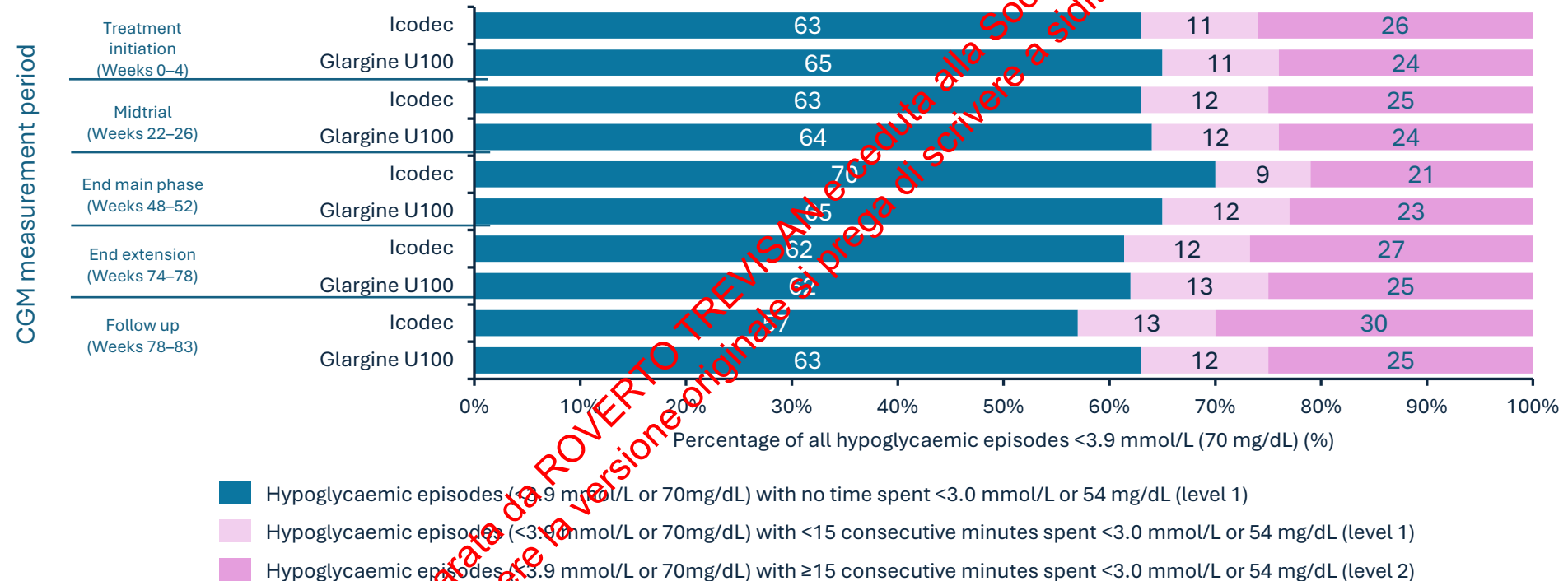
	ONWARDS 1 BASAL INITIATION	ONWARDS 3 BASAL INITIATION	ONWARDS 5 BASAL INITIATION	ONWARDS 7 BASAL SWITCH	ONWARDS 4 BASAL/BOLUS SWITCH
	 Icodec Glargine U100	 Icodec Degludec	 Icodec + dosing guide app OD basal insulins†	 Icodec Degludec	 Icodec Glargine U100
	0–52	0–31	0–57	0–31	0–31
	ERR [95% CI]: 1.64 [0.98 to 2.75]; p=0.06	ERR [95% CI]: 1.82 [0.87 to 3.80]; p=0.11	ERR [95% CI]: 1.17 [0.73 to 1.86]; p=0.52	ERR [95% CI]: 1.93 [0.93 to 4.02]; p=0.078	ERR [95% CI]: 0.99 [0.73 to 1.33]; p=0.93

*Clinically significant hypoglycaemia (level 2): blood glucose <3.0 mmol/L (<54 mg/dL) confirmed by blood glucose meter. Severe hypoglycaemia (level 3): hypoglycaemia with impairment requiring external assistance for recovery. † Insulin degludec or insulin glargine U100/U300; CI, confidence interval; ERR, estimated rate ratio; OD, once-daily; PYE, patient years of exposure.

1. Rosenstock J et al. *N Engl J Med.* 2020;383:2107–2116; 2. Lingvay I et al. *JAMA.* 2023;10.1001/jama.2023.11313; 3. Bajaj H. 2023 ADA Scientific Sessions. 803-P. 4. Philis-Tsimikas A et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(6):414–425. 5. Mathieu C et al. *Lancet.* 2023;401(10392):1929–40; 6. Rosenstock J et al. 2023 ADA Scientific Sessions. 179-OR; 7. Lingvay I et al. 2023 ADA Scientific Sessions. 178-OR; 8. Russell-Jones D et al. *Lancet.* 2023; DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.

Classification of CGM-derived overall hypoglycaemic episodes

Sensor glucose <3.9 mmol/L [<70 mg/dL] by time spent with sensor glucose <3.0 mmol/L (<54 mg/dL)



The majority of overall hypoglycaemic episodes included no time with sensor glucose <3.0 mmol/L (<54 mg/dL) for both groups during all five CGM periods, and the proportion of hypoglycaemic episodes with at least 15 consecutive minutes with sensor glucose <3.0 mmol/L (<54 mg/dL) was similar between the groups across all five periods

CGM, continuous glucose monitoring; Icodec, insulin icodec; Glargine U100; insulin glargine U100.

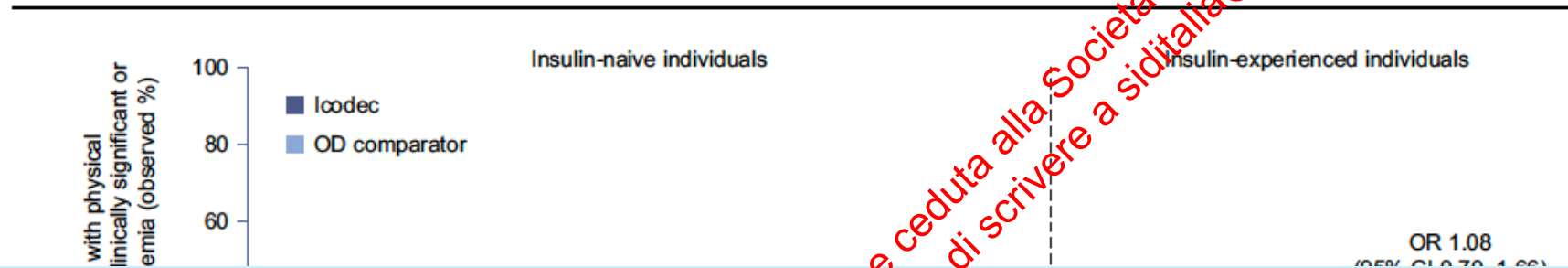
1. Appendix to: Bergenstal R. et al. *Lancet Diabet Endocrinol* 2024;12(11):799–810.

Quali sono i principali timori del diabetologo con la terapia insulinica settimanale?

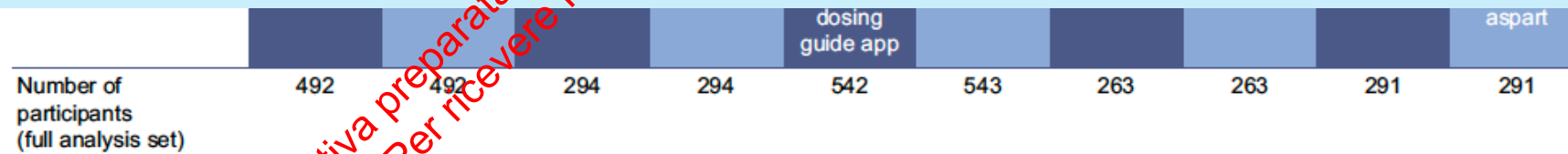
Rischio di ipoglicemia in caso di attività fisica

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Observed incidence of physical activity-attributed clinically significant or severe hypoglycaemia with icodec vs once-daily insulin comparators during the on-treatment period of ONWARDS 1–5



These findings do not suggest that an additional increase in hypoglycaemia risk attribute to physical activity with Icodec vs once-daily basal insulin comparators in adults with Type 2 diabetes



Cosa dice la RCP.....



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINE HEALTH

In caso di malattie acute, variazione dell'attività fisica o della dieta abituale?

A causa della lunga emivita dell'insulina icodex, non è consigliabile un aggiustamento della dose durante la malattia acuta né se i pazienti apportano cambiamenti a breve termine al loro livello di attività fisica o alla dieta abituale. In queste situazioni, i pazienti devono essere istruiti a consultare il proprio operatore sanitario per ricevere ulteriori indicazioni su altri aggiustamenti applicabili, ad es. l'assunzione di glucosio o modifiche ad altri farmaci ipoglicemizzanti.

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Quali sono i principali timori del diabetologo con la terapia insulinica settimanale?

Rischio di ipo- iperglicemia in caso di ricovero

Diapositiva preparata da ROBERTO PREVISAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Overview of hospitalisations

Icodec and hospitalisation: insights from the ONWARDS 1–5 trials

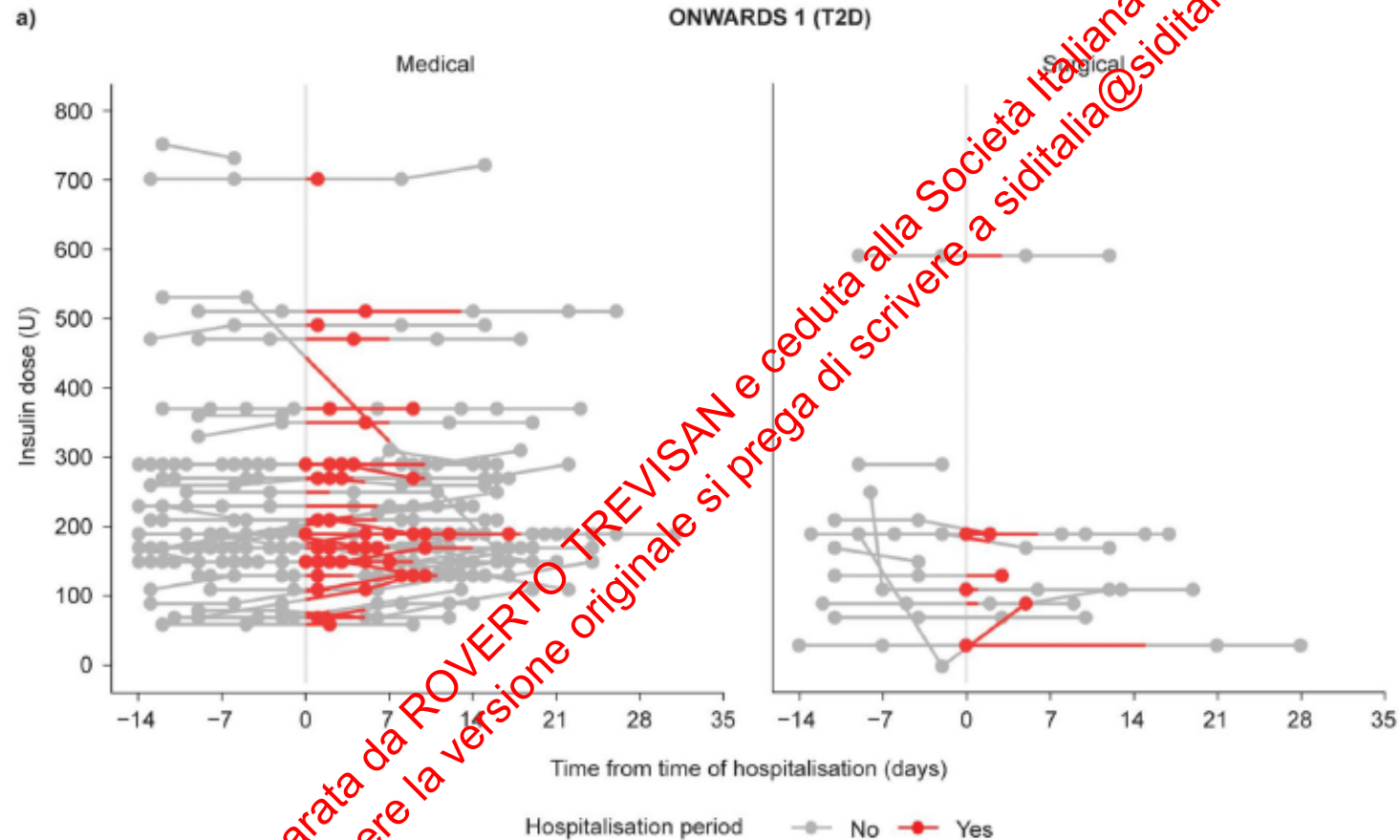
Parameter	ONWARDS 1–5 (T2D)
Participants randomised to icodec, n	1882
Participants on icodec who were hospitalised, n	127
Age, mean (SD), years	63.69 (8.47)
Number of hospitalisations, n	152
Medical cases, n	77
Surgical cases, n	75
Duration of hospitalisation, mean (SD), no. of days	
Medical cases	6.77 (4.70)
Surgical cases	9.43 (11.47)

- Most participants receiving icodec who were hospitalised (n=116 [85.9%]) completed end-of-trial^a visits without discontinuing icodec
- Icodec was permanently discontinued in 19 (14.1%) participants who were hospitalised
- For participants receiving icodec, the top three reasons for hospitalisation were COVID-19, COVID-19 pneumonia, and pneumonia

Most participants (85.9%) continued once-weekly icodec treatment despite hospitalisation

Icodec dose during and around hospitalisation

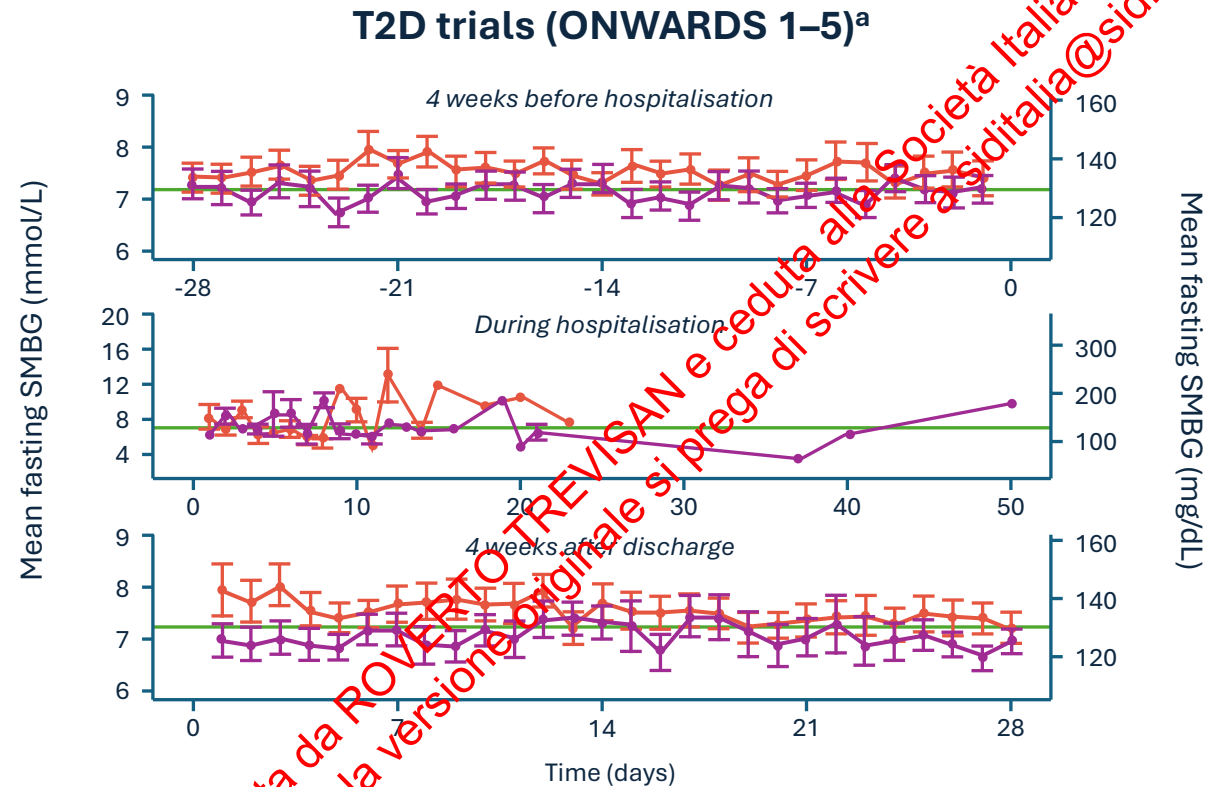
Icodec and hospitalisation: insights from the ONWARDS 1–6 trials



Overall, for participants receiving icodec, the **dose remained fairly stable and uninterrupted during hospitalisation**

Glycaemic control: SMBG levels

Icodec and hospitalisation: insights from the ONWARDS 1–5 trials



Few SMBG measurements were recorded during hospitalisation; based on available data, **no major impact on glycaemic control was observed**

Observed data shown as mean $\pm$ SEM. Horizontal grey lines at 7.5 mmol/L represent the pre-breakfast SMBG value above which an increase in treatment dose is required. SMBG assessed with a glucose meter as plasma equivalent values of capillary whole blood glucose.

^aGraphs present pooled data from ONWARDS 1–5.

SEM, standard error of the mean; SMBG, self-measured blood glucose.

1. Philis-Tsimikas A et al. EASD 2023 Annual Meeting. S04-01.

Participant-reported hypoglycaemia

Icodec and hospitalisation: insights from the ONWARDS 1

		T2D (ONWARDS 1-5)			
		Medical cases ^a (n = 77)		Surgical cases ^a (n = 75)	
	Hypoglycaemia	N (%)	E (R) ^b	N (%)	E (R) ^b
4 weeks before hospitalisation	Alert value ^c	15 (19.5)	34 (5.8)	14 (18.7)	41 (7.1)
	Severe ^d	0	0	0	0
	Clinically significant + severe ^{d,e}	2 (2.6)	4 (0.7)	2 (2.7)	6 (1.0)
During hospitalisation	Alert value ^c	9 (11.7)	17 (14.0)	9 (12.0)	14 (8.1)
	Severe ^d	0	0	0	0
	Clinically significant + severe ^{d,e}	0	0	1 (1.3)	5 (2.9)
4 weeks after hospitalisation	Alert value ^c	16 (20.8)	36 (6.3)	15 (20.0)	56 (10.5)
	Severe ^d	0	0	0	0
	Clinically significant + severe ^{d,e}	5 (6.5)	7 (1.2)	2 (2.7)	14 (2.6)

Reported hypoglycaemia rates were low, with no evidence to suggest differences before, during or after hospitalisation

Conclusioni

I dati disponibili dai trials clinici e dagli studi di farmacocinetica sono rassicuranti e suggeriscono che la maggior parte dei diabetici di tipo 2 non a target con una adeguata terapia non insulinica sono candidati all'insulina settimanale.

Analogamente non ci sono controindicazioni per proporla ai diabetici di tipo 2 già in terapia con analogo lento giornaliero, soprattutto se non sono a target.

Sicuramente non sono candidati diabetici di tipo 2 ricoverati in condizioni critiche o in situazioni con necessità di aggiustamenti frequenti della dose.

Una migliore compliance con conseguente maggiore aderenza alla terapia porterà a un migliore controllo glicemico con riduzione del rischio di complicanze a lungo termine.

Diapositiva preparata da ROBERTO TREVIGIAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it