

COMMISSIONE FARMACI INFORMA - NUOVA INSULINA LONG-ACTING CON SOMMINISTRAZIONE SETTIMANALE

Il 28 maggio 2024, l'Agencia Europea per i medicinali (EMA) ha autorizzato l'immissione in commercio dell'**insulina Icodec**, la **prima insulina al mondo a uso settimanale** per il trattamento del diabete mellito nell'adulto. Prodotta da Novo Nordisk con il nome commerciale di Awiqli sarà disponibile come soluzione da 700 U/ml in penna preriempita per l'iniezione sottocutanea una volta alla settimana.

Le modifiche molecolari introdotte alla molecola di insulina umana determinano una serie di proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche che rendono Icodec adatta all'uso settimanale. Tre sostituzioni amminoacidiche forniscono stabilità, ridotta degradazione enzimatica e una lenta clearance mediata dal recettore insulinico, mentre l'aggiunta di un acido grasso icosano a 20 atomi di carbonio alla catena B della molecola garantisce un legame forte e reversibile all'albumina e ciò contribuisce a ridurre il legame al recettore e a rallentare la clearance della molecola (1). La lunga emivita di Icodec (di circa 196 ore, cioè 8,1 giorni) rende possibile un *effetto sulla glicemia lungo e costante*. Inoltre, il forte legame all'albumina e la bassa affinità per il recettore insulinico assicurano che, nonostante la dose alta di insulina somministrata in una singola inoculazione, *non sia immediato l'effetto ipoglicemizzante*.

In seguito alla somministrazione sottocutanea, Icodec si lega all'albumina e forma un deposito che si distribuisce nel circolo e nei compartimenti interstiziali. Lo *steady state* viene raggiunto nella maggioranza dei pazienti dopo le prime 3-4 iniezioni settimanali, a seguito delle quali il deposito del complesso Icodec-albumina è sufficiente a garantire un rilascio lento e graduale di insulina attiva e un effetto ipoglicemizzante omogeneo durante la settimana.

La **dose iniziale** di Icodec nei pazienti insulin-naive è di 70 unità a settimana (corrispondente alle 10 unità della basale giornaliera), **da titolare di 20 unità alla volta**. Nei pazienti in cui si effettua lo switch da insulina basale giornaliera a settimanale, le unità di Icodec si ottengono **moltiplicando la basale giornaliera per 7**; nel caso della *prima iniezione*, è necessario **aggiungere il 50% della dose di insulina calcolata al totale** delle unità da somministrare.

I vantaggi associati all'uso della somministrazione settimanale di insulina sono numerosi, tra cui il numero di iniezioni (52 vs 365 l'anno), la *semplificazione della terapia* e di conseguenza una *maggiore compliance* e un *miglioramento della qualità di vita*, oltre che una *migliore sostenibilità ambientale*.

Potranno utilizzare Icodec diverse categorie di pazienti: soggetti con diabete tipo 2 che non raggiungono un buon controllo glicemico con metformina, SGLT2-inibitori e/o gli agonisti recettoriali del GLP1RA, coloro che assumono insulina una volta al giorno e per i quali lo schema insulinico "tradizionale" risulta complesso, ma anche le persone anziane dipendenti dall'aiuto di un familiare o un caregiver, per i quali la somministrazione settimanale di insulina basale potrebbe facilitare la gestione di una politerapia.

Cinque studi del programma ONWARDS (1-5) hanno dimostrato la non inferiorità e superiorità di Icodec nel ridurre l'emoglobina glicata rispetto alle insuline basali giornaliere (Glargine e Degludec) nel paziente con diabete tipo 2 (insulin-naive o già in terapia insulinica multiniettiva). L'ipoglicemia è risultata il più comune evento avverso, ma senza differenze significative rispetto all'uso delle basali giornaliere (2-6). ONWARDS 6 ha incluso i soggetti con diabete tipo 1, per i quali Icodec è risultata non inferiore all'insulina Degludec nel controllo glicemico a 26 settimane di trattamento, a fronte di un maggiore numero di eventi di ipoglicemia (7).

Al momento, l'FDA non ha approvato l'utilizzo di Icodec per il paziente con diabete tipo 1 in considerazione del maggior rischio di ipoglicemia emerso dallo studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Nishimura E, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002301.
2. Rosenstock J et al. *N Engl J Med*. 2020;383:2107–2116.
3. Lingvay I et al. *JAMA*. 2023;10.1001/jama.2023.11313; Lingvay I et al. 2023 ADA Scientific Sessions. 178-OR.
4. Bajaj H. 2023 ADA Scientific Sessions. 803-P
5. Philis-Tsimikas A et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(6):414-425
6. Mathieu C et al. *Lancet*. 2023;401(10392):1929-40
7. Russell-Jones D et al. *Lancet*. 2023; DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.