



*Convegno Macroregionale Nord AME Day
20-21 Maggio 2016*

**DIABETE TIPO 1 E DIABETE TIPO 2:
NUOVI FARMACI E NUOVE TECNOLOGIE**

Le Nuove Insuline

Dr Antonio Ciccarelli

SC Medicina Interna - Diabetologia e Endocrinologia

Ospedale "U. Parini" Aosta

21-05-2016



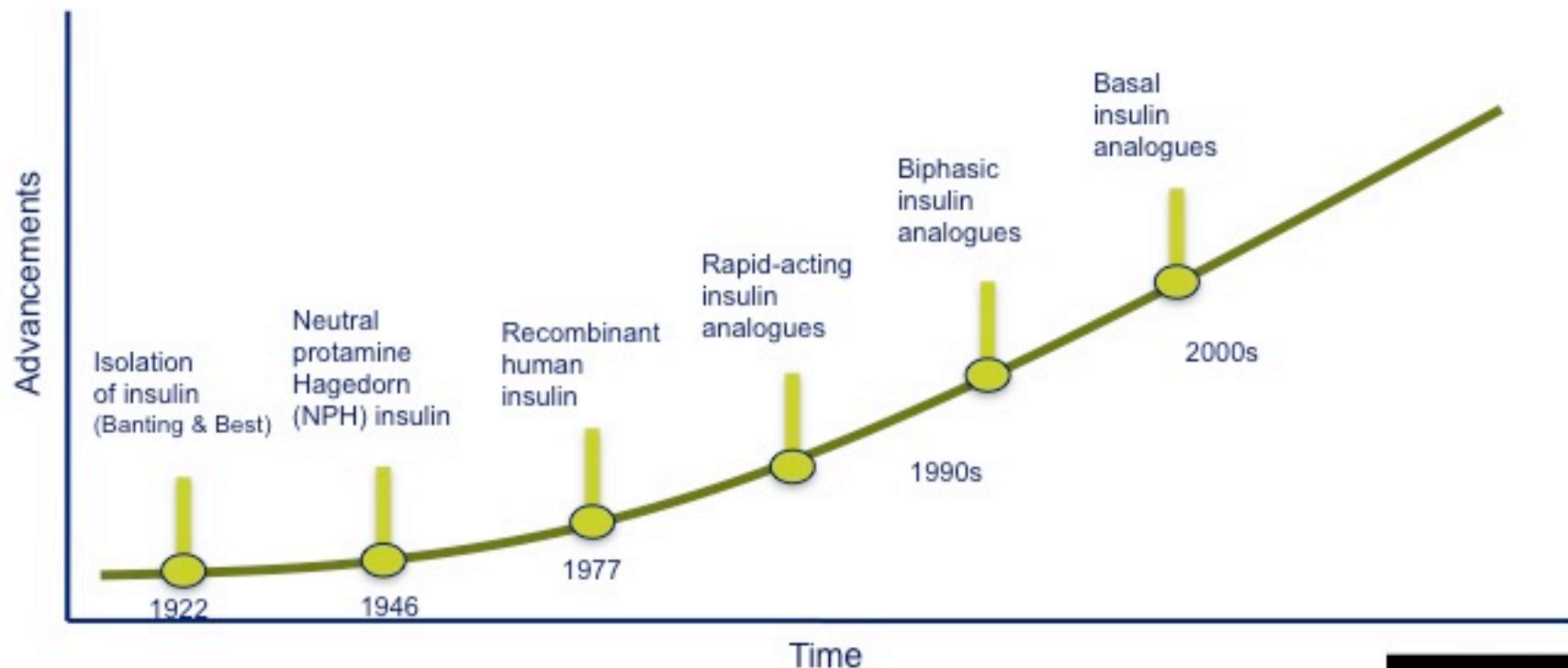


LEONARD THOMPSON
First patient to receive insulin in
Toronto.

- Il primo paziente che ricevette l'ormone fu un ragazzo di 14 anni, ricoverato all'ospedale di Toronto l'11 gennaio 1922, affetto da diabete mellito da due anni e mezzo ed un peso di soli 29 Kg
- Il ragazzo fu dimesso il 15 maggio 1922, in seguito visse una vita relativamente normale, facendo sport e lavorando saltuariamente. Morì a 27 anni per broncopolmonite.



History of insulins



Problematiche della terapia insulinica nel diabete mellito oggi

- Ipoglicemie
- Non perfetta copertura nel post-prandiale e h24
- Variabilità glicemica
- Aumento peso corporeo
- Costi

Insulina basale ideale

Longer duration of action

Control fasting blood glucose with one injection per day for all individuals

Flat time-action profile

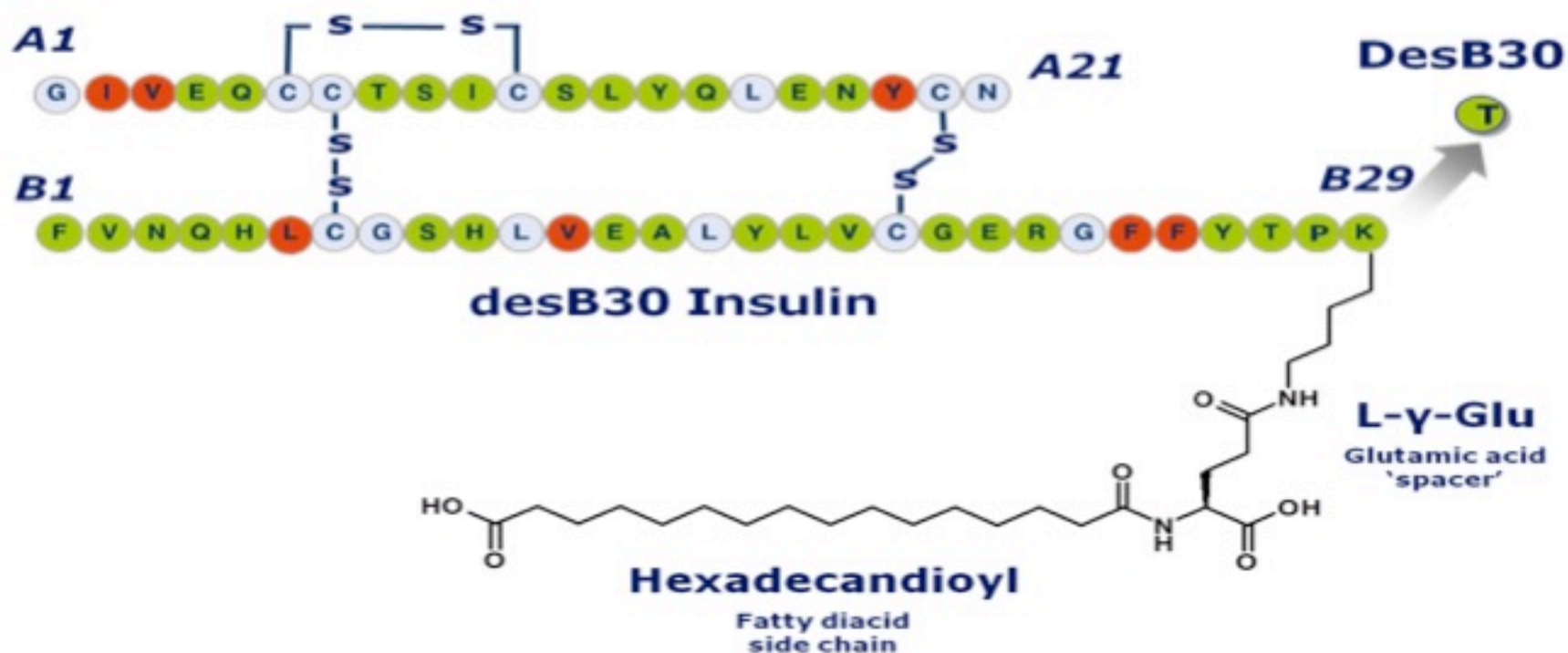
Lower risk of hypoglycaemia

Less day-to-day variability

Potential for titration to lower FPG target without hypoglycaemia

Degludec structure

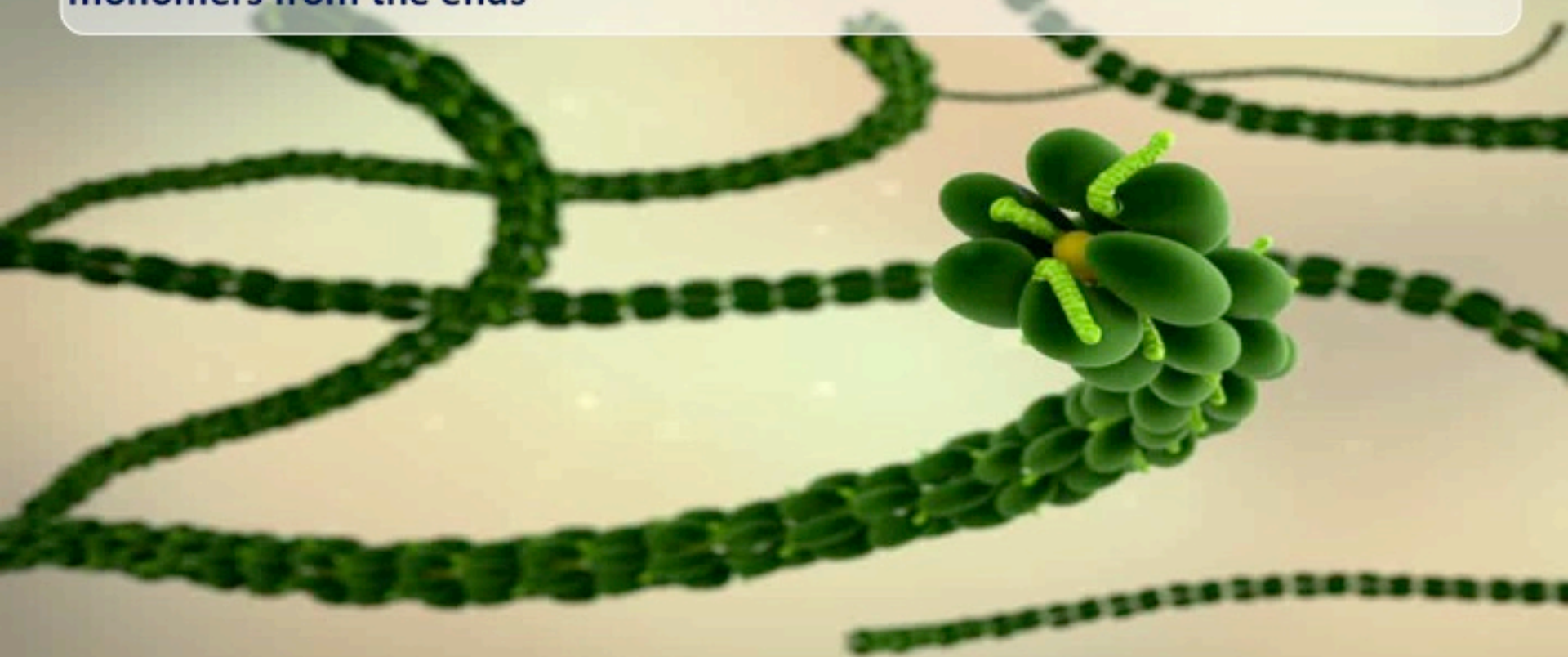
Des(B30) LysB29(γ -Glu $N\epsilon$ -hexadecandioyl) human insulin



Insulin degludec multi-hexamer formation at the injection site

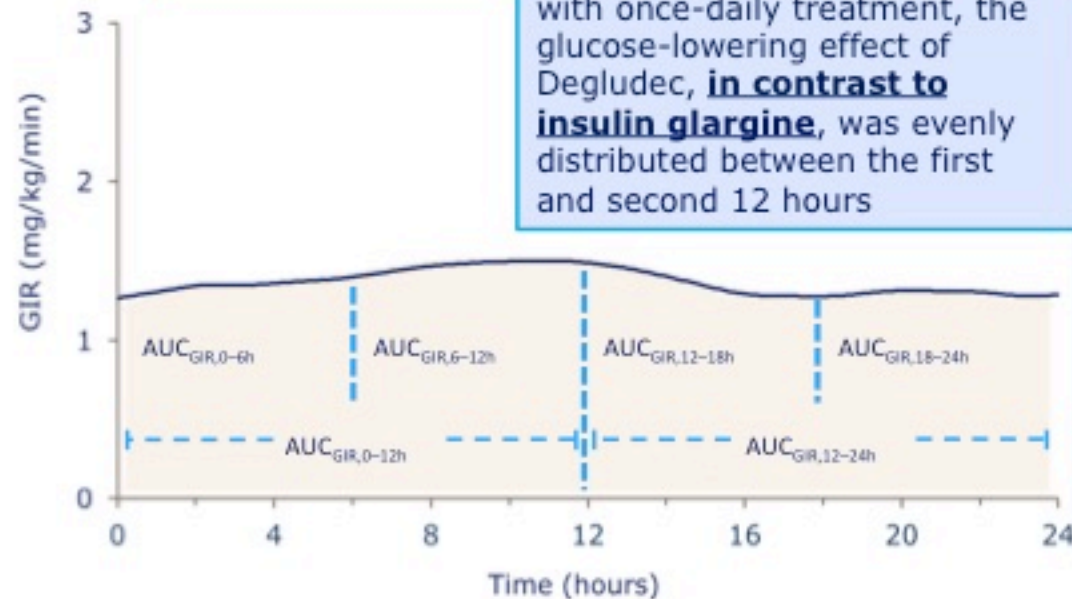


As the zinc concentration decreases, insulin degludec multi-hexamers release monomers from the ends

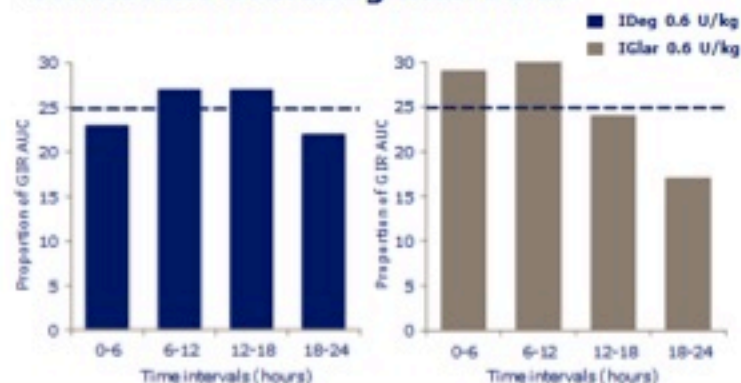


Degludec : PK e PD

	Insulin degludec			Insulin glargine		
	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg
Half-life (hours)				11.5	12.9	11.9
Mean half-life	<i>RCP</i> ... During a period of 24 hours with once-daily treatment, the glucose-lowering effect of Degludec, in contrast to insulin glargine , was evenly distributed between the first and second 12 hours			12.1		

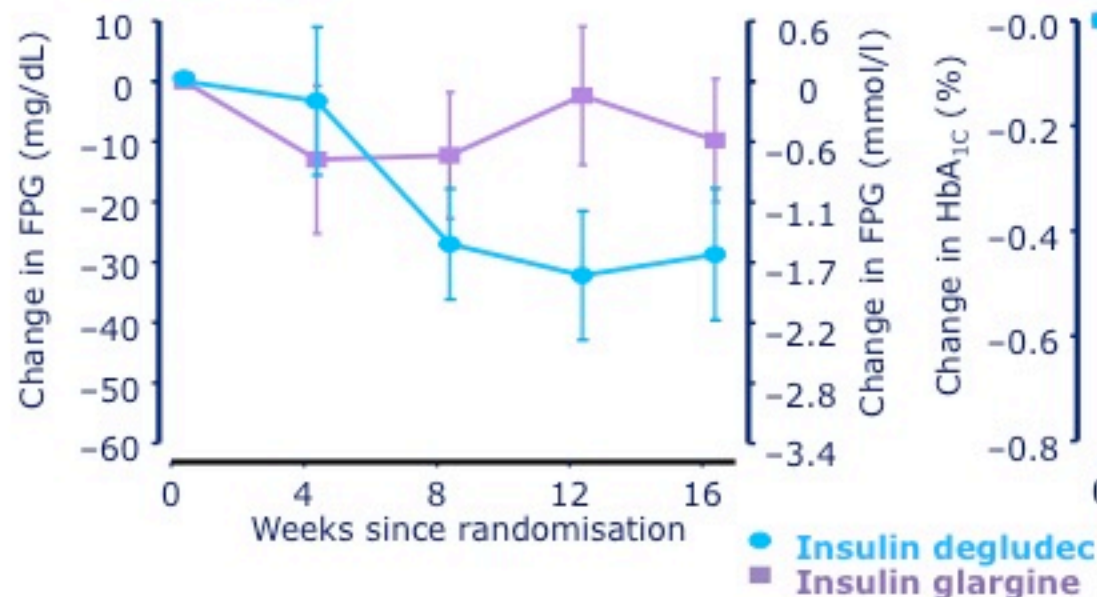


Glucose-lowering effect is more consistent with IDeg than IGlar

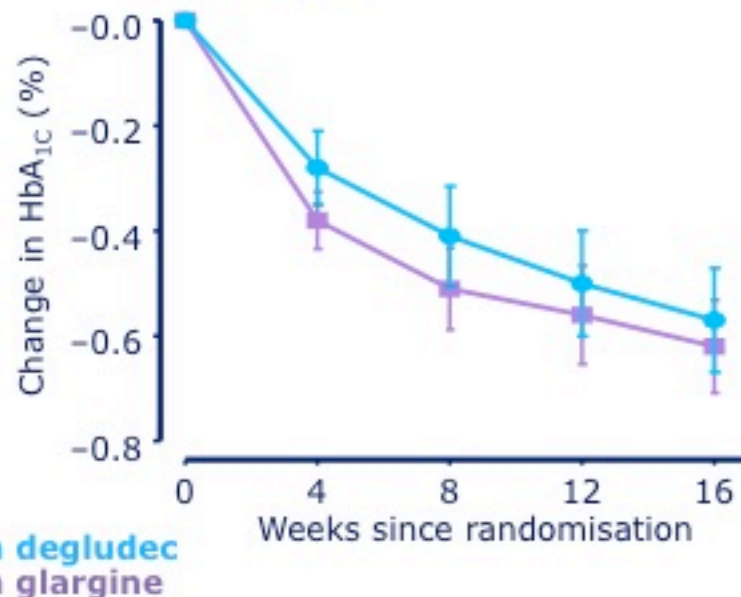


Glycaemic control improved in patients with type 1 diabetes

FPG – mean change over time

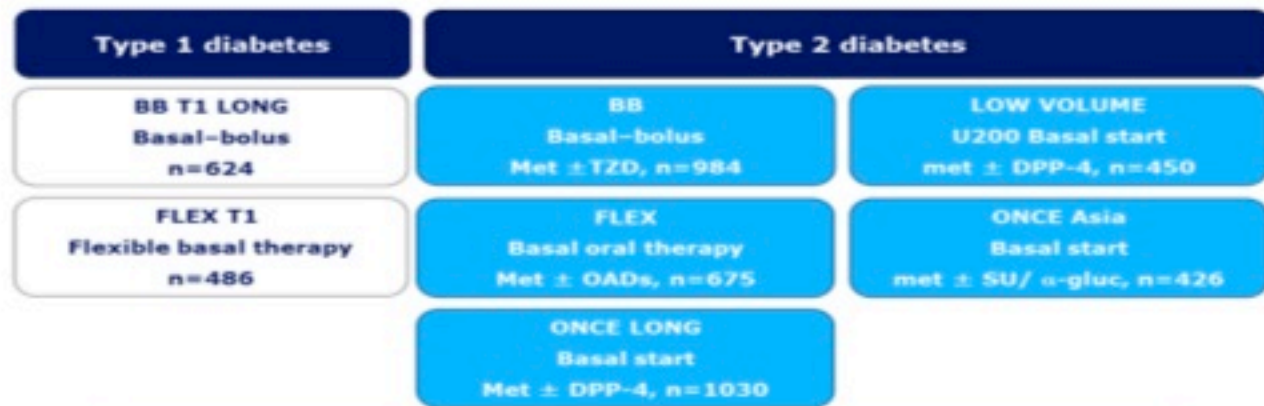


HbA_{1c} – mean change over time



Mean (SEM) for all randomised subjects; last observation carried forward
FPG, fasting plasma glucose

Degludec: meta analisi studi fase 3



Forced flexible regimens in FLEX and FLEX T1 are NOT included

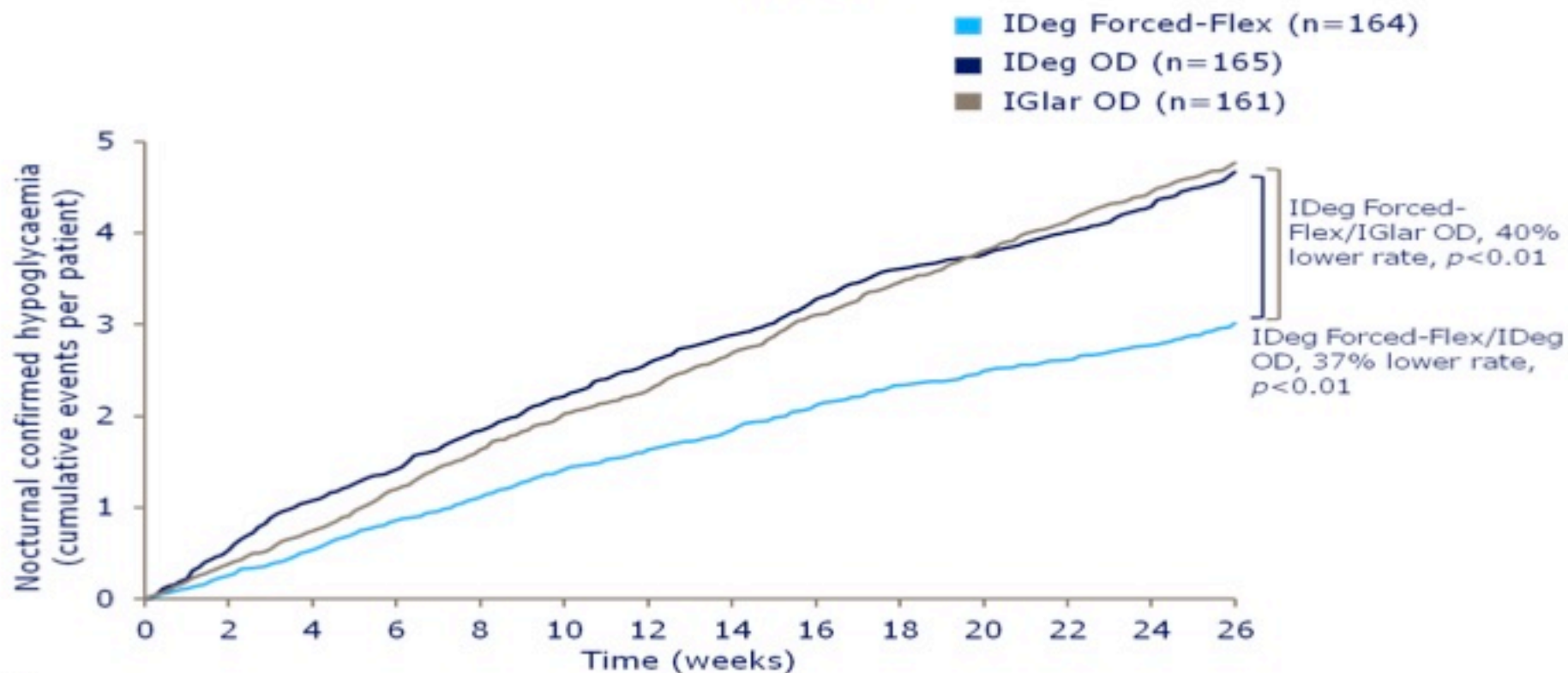
α-gluc, alpha glucosidase inhibitor; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; met, metformin; OAD, oral antidiabetic drugs; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; T1, type 1 diabetes; T2, type 2 diabetes

RCP

...In a **prospectively planned meta-analysis** across seven treat-to-target confirmatory trials in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, **Degludec was superior** in terms of a lower number of treatment emergent **confirmed hypoglycaemic episodes** (driven by a benefit in type 2 diabetes mellitus, see table 2) and **nocturnal confirmed hypoglycaemic episodes compared to insulin glargine**

...the reduction in hypoglycaemia was achieved at a **lower average FPG level** with Degludec **than with insulin glargine**.

Nocturnal confirmed hypoglycaemia



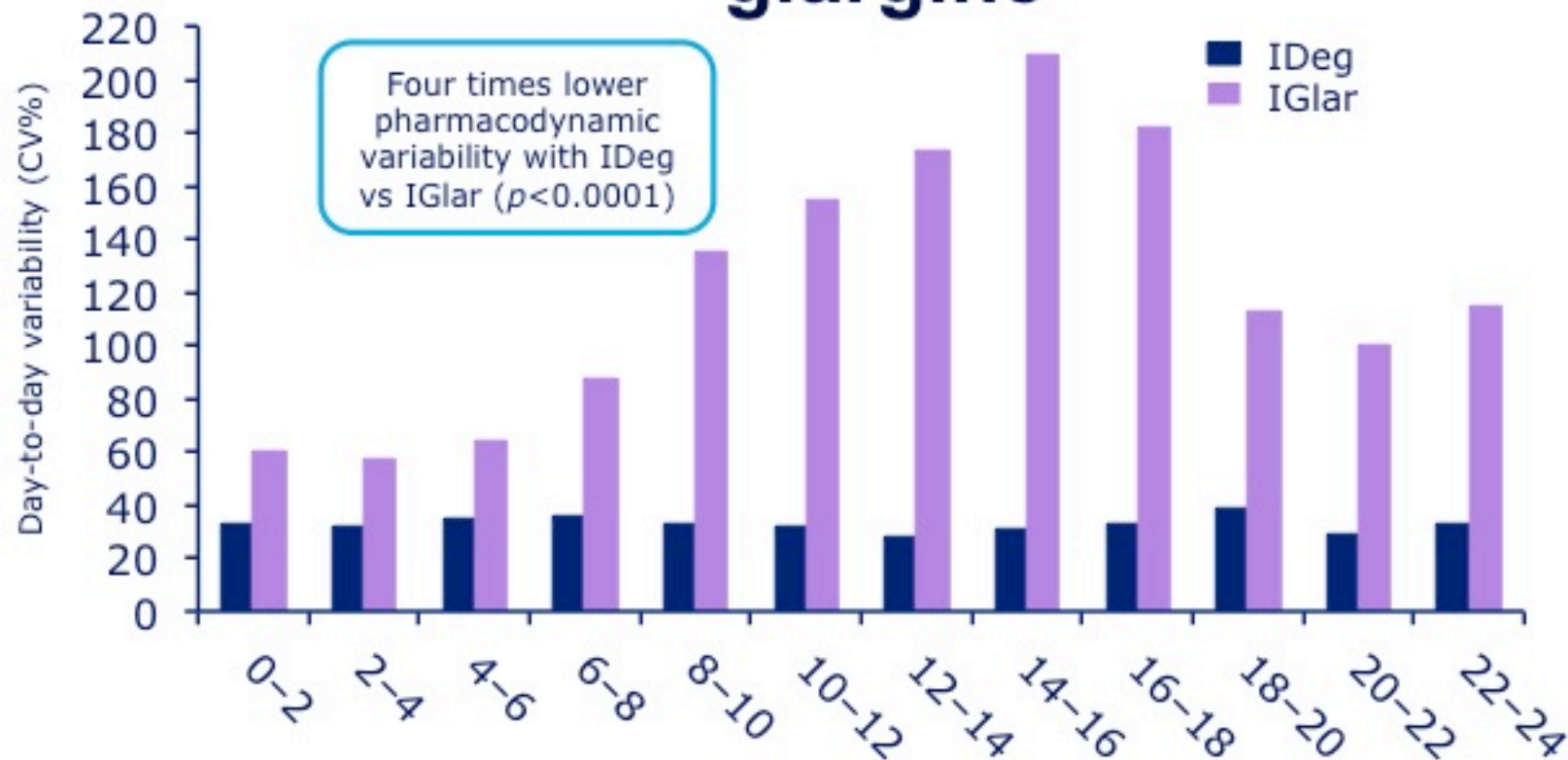
SAS

Comparisons: estimates adjusted for multiple covariates

Mathieu et al., J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print February 7, 2013 as doi:10.1210/jc.2012-3249

Clinical trial.gov identifier: NCT01079234

Degludec: variabilita' ridotta di 4 volte vs glargine



GIR, Glucose infusion rate

Area under the GIR curve (time interval, hours)

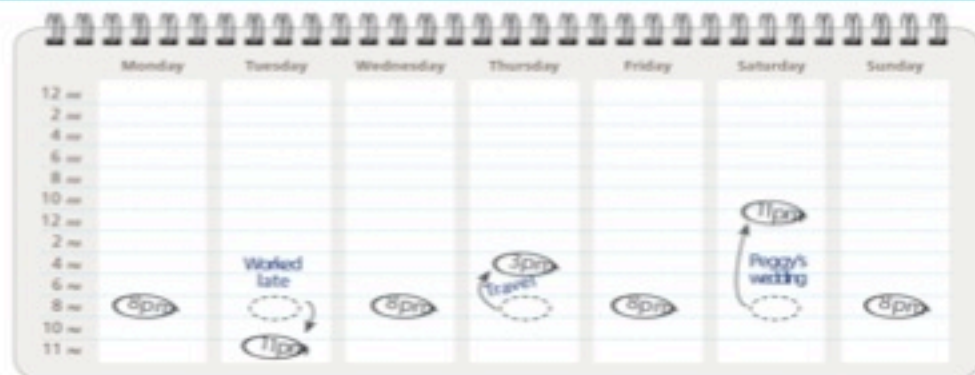
Heise et al. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64

Degludec: flessibilita' di somministrazione

Flessibilita' degli orari di somministrazione

Per i casi in cui la somministrazione allo stesso orario del giorno non è possibile, Tresiba offre la flessibilità di orario di somministrazione dell'insulina (vedere paragrafo 5.1). Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra.

I pazienti che dimenticano una dose, sono tenuti a iniettarla non appena se ne accorgono e a riprendere quindi lo schema di monosomministrazione giornaliera abituale.



Date

Degludec: inizio trattamento

Pazienti con diabete mellito di tipo 1

- Tresiba deve essere usato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale e necessita di successivi aggiustamenti posologici individuali

Pazienti con diabete mellito di tipo 2

- La dose iniziale giornaliera totale raccomandata è di **10 unità**, seguita da aggiustamenti posologici individuali.

Degludec: switch da altre basali

Pazienti con diabete mellito di tipo 1

- Per la maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale con successivi aggiustamenti posologici individuali. Per i pazienti con diabete di tipo 1 che passano dall'insulina basale due volte al giorno o che presentano HbA1c < 8,0% al momento del passaggio, la dose di Tresiba deve essere determinata su base individuale. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose seguita da un aggiustamento posologico individuale sulla base della risposta glicemica

Pazienti con diabete mellito di tipo 2

- Per i pazienti con diabete di tipo 2 che usano una terapia insulinica basale, basal/bolus, premiscelata o automiscelata, il passaggio dall'insulina basale a Tresiba può essere effettuato unità per unità in base alla dose precedente di insulina basale, seguita da aggiustamenti posologici individuali

ONCE SIMPLE USE: Titration algorithm for IDeg

Pre-breakfast plasma glucose		Adjustment IDeg Simple ^a	Adjustment IDeg Step-wise ^b
mmol/L	mg/dL	U	U
<3.1	<56	-4	-4
3.1-3.9	56-70		-2
4.0-5.0	71-90	0	0
5.1-7.0	91-126	+4	+2
7.1-8.0	127-144		+4
8.1-9.0	145-162		+6
>9.0	>162		+8

^aBased on a single weekly assessment on the day of titration.

^bBased on the lowest of 3 consecutive days' measurements.

Same amount of units but in a lower volume

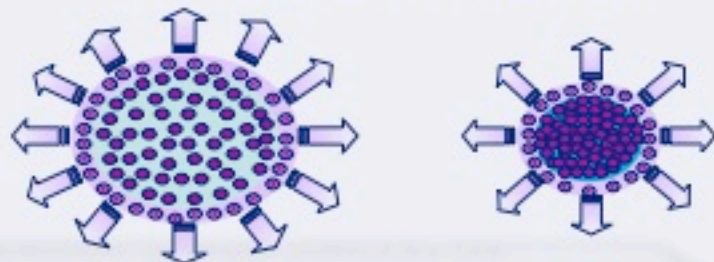
Reduction of volume by 2/3



Gla-100

Gla-300

Reduction of depot surface by 1/2

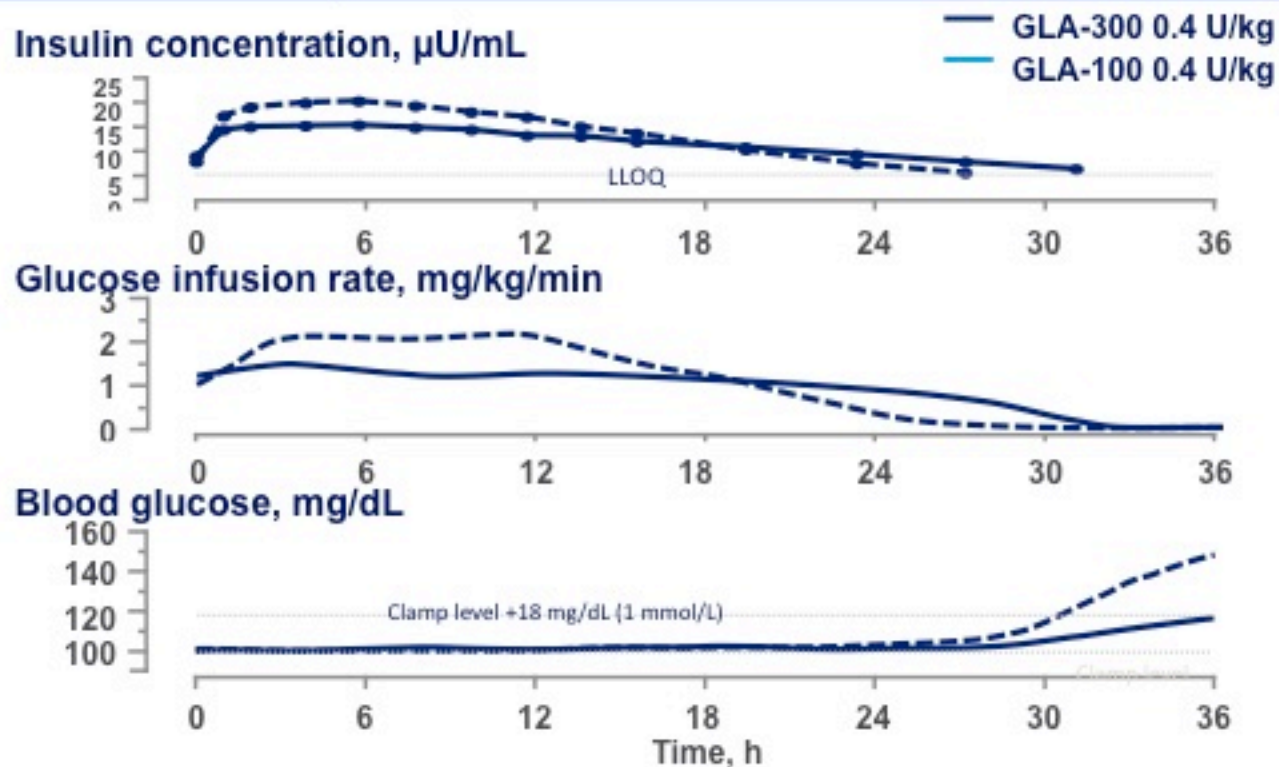


Gla-100

Gla-300

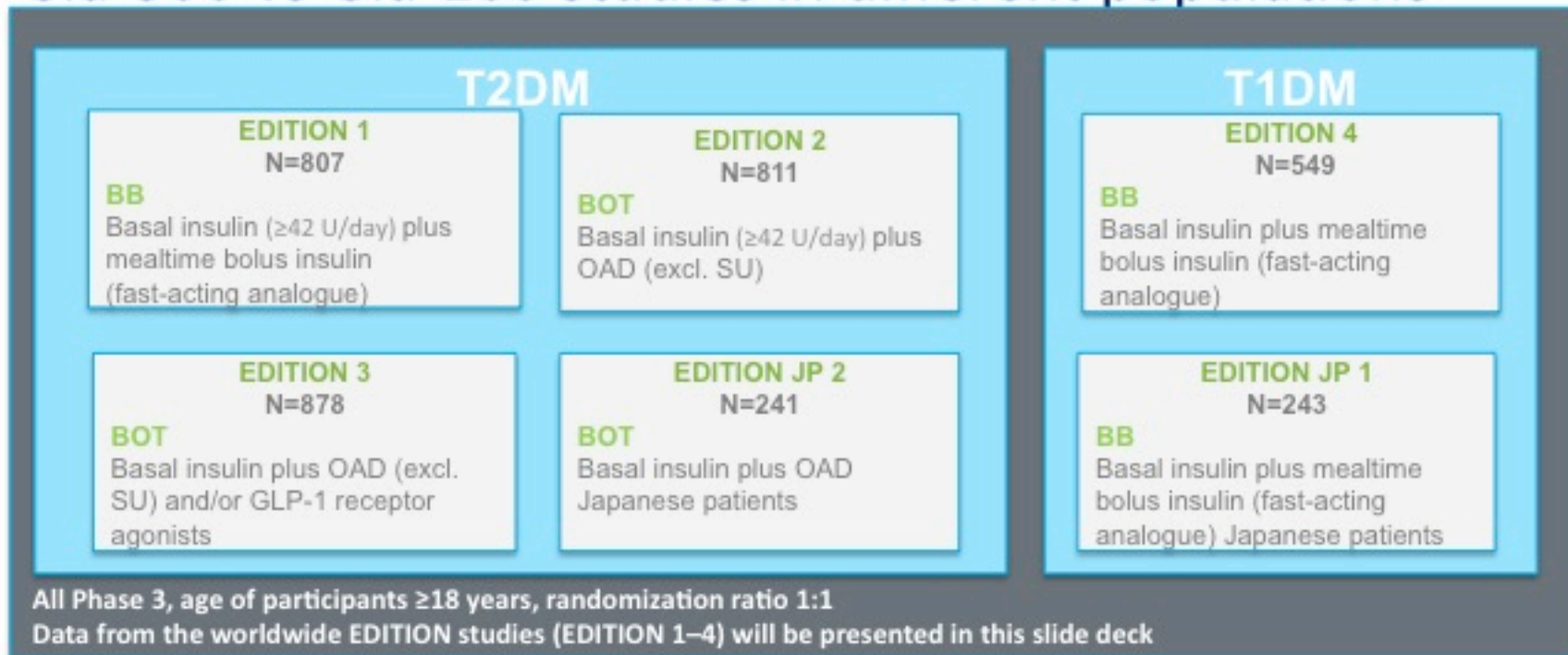
Smaller subcutaneous depot with a smaller surface area

More stable and prolonged (beyond 24 hours) PK/PD profile with Gla-300 vs Gla-100



EDITION program

Gla-300 vs Gla-100 studies in different populations

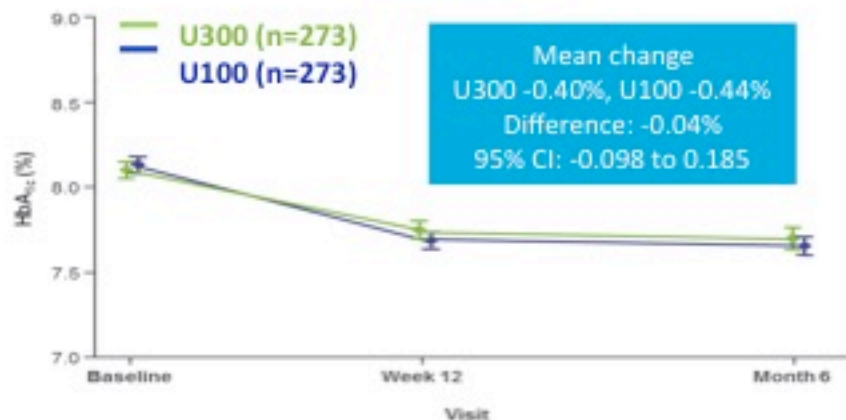


BB, basal-bolus therapy; BOT, basal only therapy; GLP-1, glucagon-like peptide-1; OAD, oral antihyperglycemic drug; SU, sulfonylurea; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus

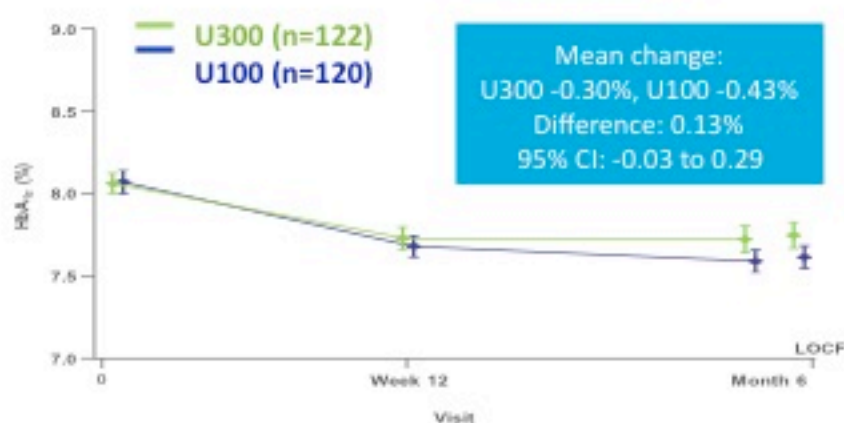
Riddle MC et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2755-62; Yki-Järvinen H et al. *Diabetes Care*. 2014;37:3235-43;
Bolli GB et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:386-94; Home PD et al. *Diabetes Care*. 2015 Jun 17. pii: dc150249. [Epub ahead of print];
Terauchi Y et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 976; Matsuhisa M et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 975

HbA_{1c} during 6-month period

EDITION 4



EDITION JP 1



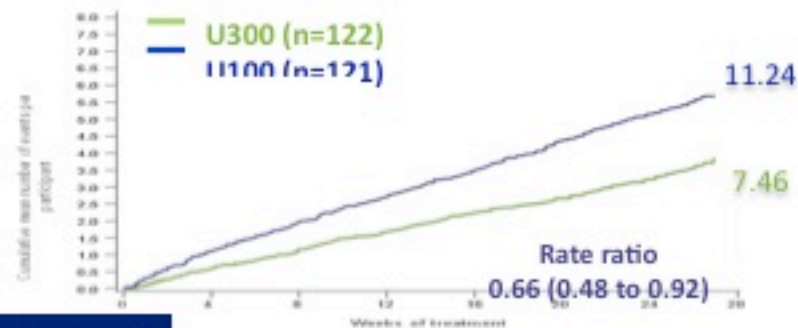
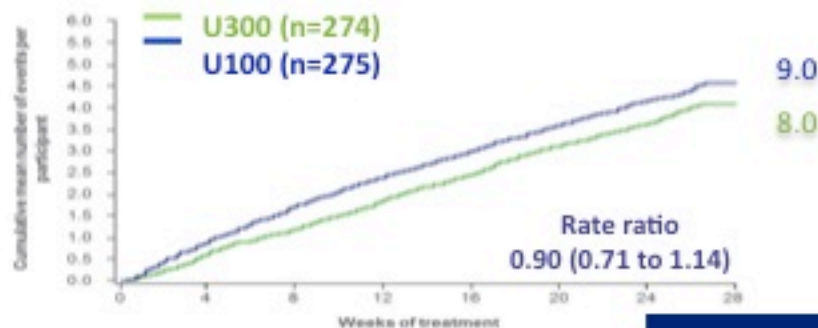
Primary endpoint of non-inferiority in change in HbA_{1c} was met for each study

Cumulative events per participant of confirmed (≤ 3.9 mmol/L [70 mg/dL]) or severe hypoglycemia

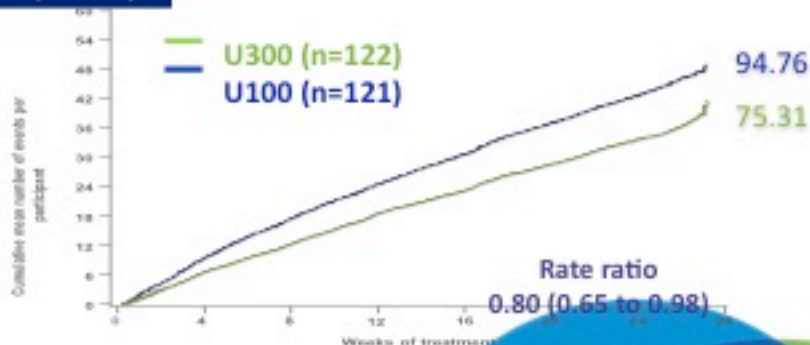
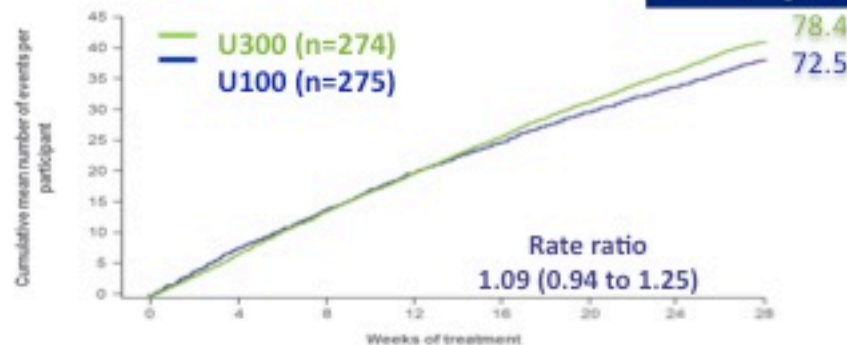
EDITION 4

EDITION JP1

Nocturnal



At any time (24 h)




Summary

U300 compared with Lantus, demonstrated at 6 months:

EDITION 4

- **Met the primary endpoint of non-inferiority in change of HbA1c**
- Similar proportions of people with ≥ 1 hypoglycemic event
- Lower risk for nocturnal hypoglycemia during the titration phase
- Less weight gain
- Other safety and tolerability endpoints were comparable

EDITION JP1

- **Met the primary endpoint of non-inferiority in change of HbA1c**
 - A greater reduction in pre-injection plasma glucose levels
 - Lower rate of nocturnal hypoglycemia
 - Significant difference in weight (slight weight loss overall)
 - Other safety and tolerability endpoints were comparable
- 

EDITION 1,2,3 & JP2

EDITION 1

6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of U300 and Lantus® Both **Plus Mealtime Insulin** in Patients With T2DM With a 6-Month Safety Extension Period

EDITION 2

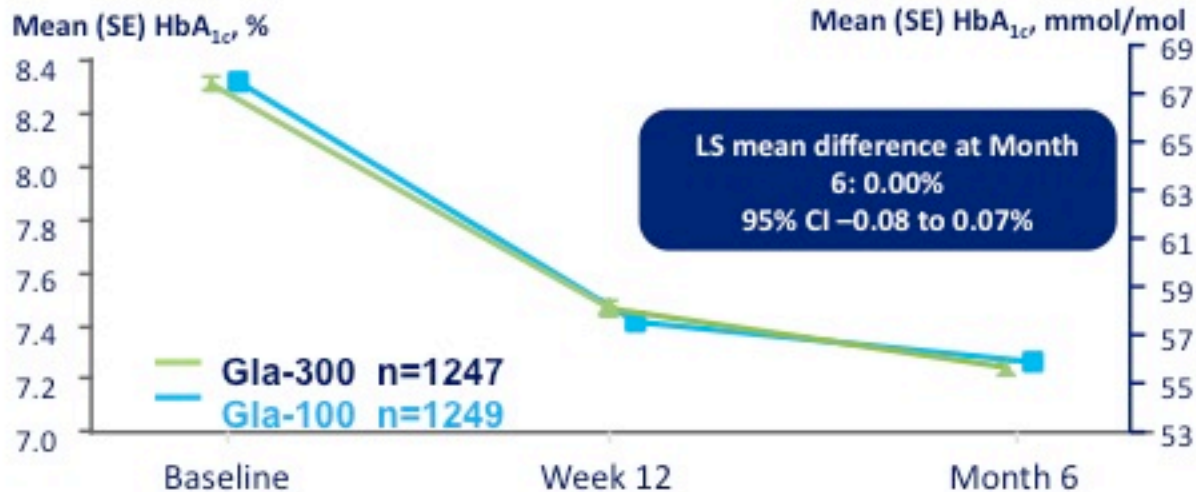
6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of U300 and Lantus® both in Combination With **Oral Antihyperglycemic Drug(s)** in Patients With T2DM With a 6-Month Safety Extension Period

EDITION 3

6-month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of U300 and Lantus® **in Insulin-Naïve Patients** with T2DM not Adequately Controlled with Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs with a 6-month Safety Extension Period

Similar reductions in HbA_{1c} vs Gla-100 in all T2DM trials

EDITION 1-2-3 T2DM Pooled Analysis



Individual EDITION study data:

EDITION 1

Difference: 0.00%
95% CI -0.11 to 0.11%

EDITION 2

Difference: -0.01%
95% CI -0.14 to 0.12%

EDITION 3

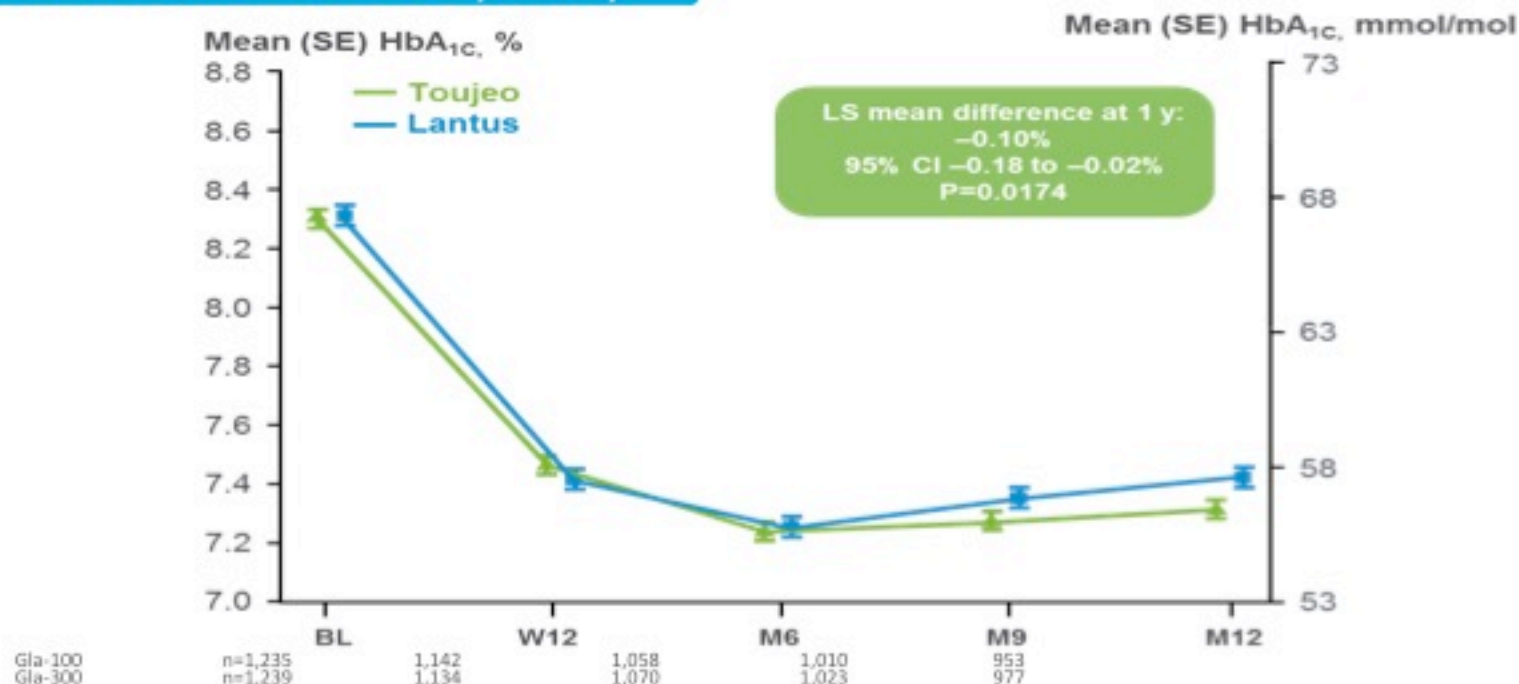
Difference: 0.04%
95% CI -0.09 to 0.17%

Improvement in HbA_{1c} was not affected by gender, age, diabetes duration (<10 years and ≥10 years), HbA_{1c} value at baseline (<8% or ≥8%) or baseline BMI

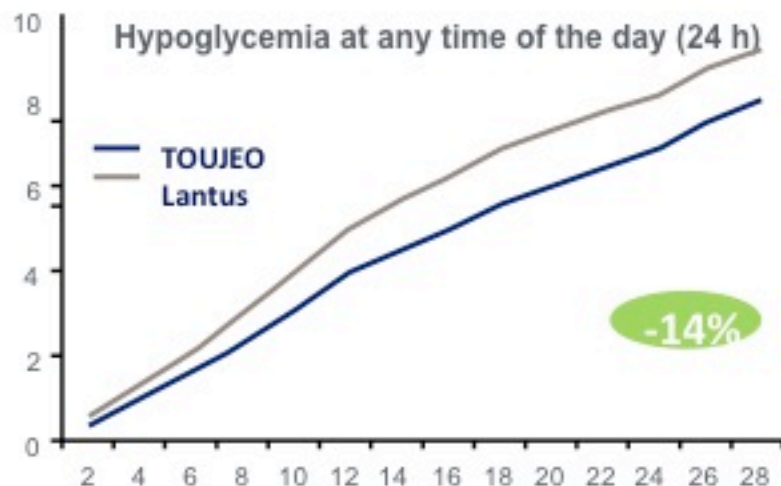
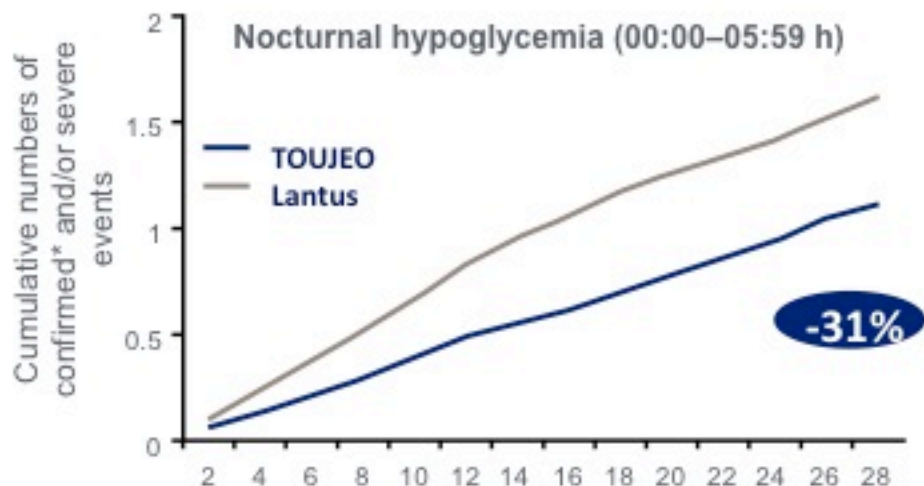
Modified intention-to-treat (mITT) population; LS, least squares

More sustained HbA_{1c} reduction at 1 year with Gla-300 vs Gla-100

EDITION 1-2-3 T2DM Pooled Analysis at 1 y



Confirmed or severe events/patient-year was significantly lower at any time of the day (24 h) as well as during the night with TOUJEO



Rate per patient-year

TOUJEO

2.10

Lantus

3.06

RR (95% CI) vs U100

0.69 (0.57 to 0.84)

P value

0.0002

TOUJEO

15.22

Lantus

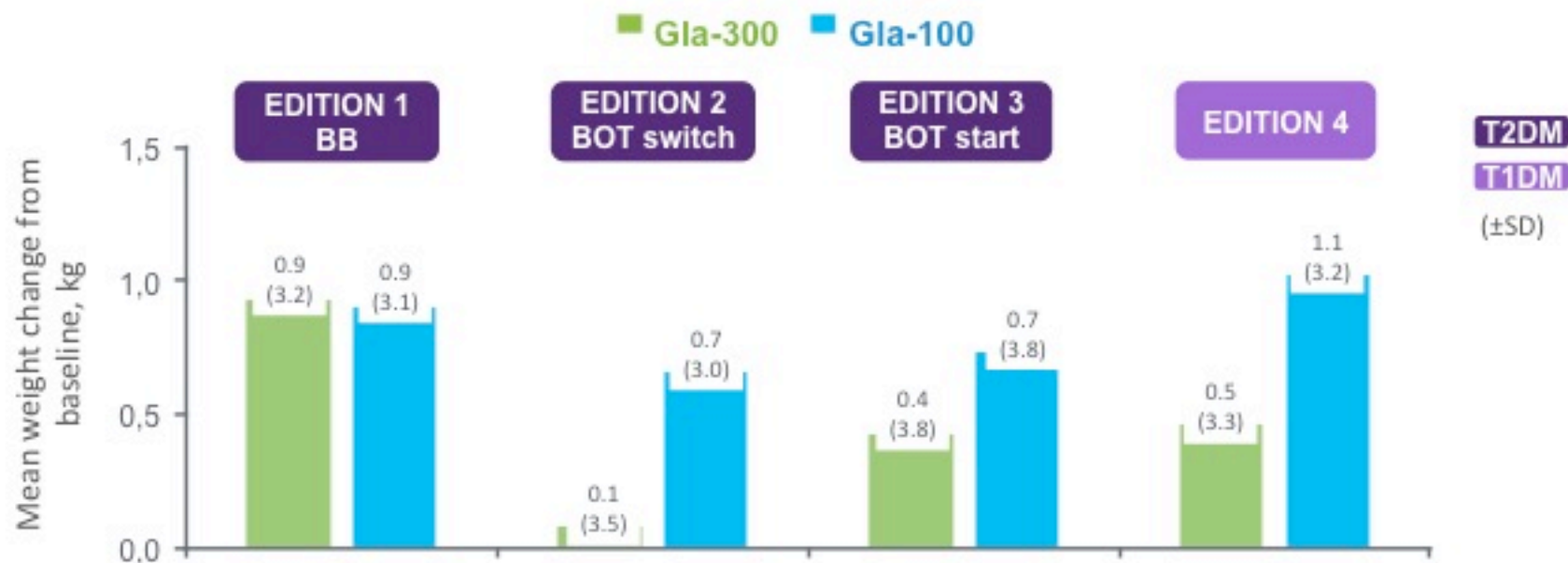
17.73

0.86 (0.77 to 0.97)

0.0116

*Confirmed events based on plasma glucose ≤ 3.9 mmol/L (≤ 70 mg/dL)

Weight changes at Month 6



TOUJEO: initiation dose was 0.2 U/kg in insulin-naïve patients

Median fasting SMPG self-measured plasma glucose from last 3 days in the range of:	Gla-300 or Gla-100 Dose adjustments, U/day
≥140 mg/dL (≥7.8 mmol/L)	+6
>100 and <140 mg/dL (5.6–7.8 mmol/L)	+3
Glycemic target: 80–100 mg/dL (4.4–5.6 mmol/L)	No change
<80 mg/dL (<4.4 mmol/L)	-3 or at investigator's discretion

- **Flessibilità nell'orario di somministrazione:** Quando necessario, i pazienti possono assumere Toujeo fino a 3 ore prima o dopo l'orario di somministrazione abituale
- **Passaggio tra insulina glargine 100 unità/ml e Toujeo:** L'insulina glargine 100U/ml e Toujeo non sono bioequivalenti e non sono direttamente intercambiabili. Quando si passa da insulina glargine 100 U/ml a Toujeo può essere effettuato sulla base di unità per unità.
- Una dose più alta di Toujeo (approssimativamente 10-18%) potrebbe essere necessaria per raggiungere gli intervalli prefissati per i livelli di glicemia.
- L'aggiustamento della dose viene fatto generalmente una volta a settimana, comunque non più frequentemente di ogni 3-4 giorni.

INSULINA PEGGLISPRO



- Azione prevalentemente epatica
- Minore azione a livello periferico con minor incremento ponderale
- Stabile con minore variabilità glicemica e minori ipoglicemie notturne
- Per effetti collaterali epatici nel dicembre 2015 la casa farmaceutica (Lilly) blocca lo sviluppo e la commercializzazione della molecola

9 milioni
Il risparmio fino ad oggi la Regione spera di ogni anno per il rimborsato dell'insulina

60.000 pazienti
Il numero dei diabetici di tipo 1 e 2 interessati dal cambio del farmaco

15 milioni
Il risparmio massimo a cui può arrivare la Regione in tre anni con il nuovo bando

30,90 EURO
La cifra massima della Regione per ogni singolo cartoncino di biosimilare

il caso

Gara pilota
La Regione punta a spendere di meno per i pazienti più bisognosi



Altre due gare bloccate dai ricorsi delle case farmaceutiche Cambia l'insulina il costo è dimezzato

Il farmaco biosimilare fa risparmiare 5 milioni l'anno

Sulla Stampa

La gara per l'insulina è il primo passo di una strategia che punta ad abbassare i prezzi mettendo in concorrenza i produttori.

Cinque milioni l'anno: è il risparmio sperato ottenuto dalla Regione con il nuovo bando farmaceutico sull'insulina. Il risparmio è stato di 30,90 euro a confezione. Ad aggiudicarsi l'appalto di rimborsare il 50% della cifra sino ad oggi pagata per l'insulina farmacia della Biogen, è stato proprio quello a cui mirava l'Amministrazione: mettere in concorrenza le case farmaceutiche e ottenere il prezzo migliore. Preoccupati i diabetici, che hanno paura di vedere l'Amministrazione da un giorno all'altro. Saranno in 60 mila ad essere toccati dal cambiamento. Ma Antonio Sallusti, amministratore delegato di una delle case farmaceutiche, non potrà continuare con il vecchio farmaco, ma i medici dovranno fornire adeguato monitoraggio. Il risparmio è notevole e la cifra verrà rimborsata per l'acquisto di farmaci innovativi. Ed è solo un primo passo per ridurre i costi della spesa farmaceutica. Intanto che i bandi che prevedono biosimilari sono stati bloccati dai ricorsi di quattro case farmaceutiche: domani l'andata al Tar.

56 per cento di sconto
Con questo nuovo bando, in questi tre anni la Regione potrà risparmiare sino a 15 milioni. Il Lantus costava alle casse regionali 70 euro a confezione, ovvero 14 euro a prima d'insulina che vale cinque giorni di terapia. Ora la Biogen è scesa a 40 euro, e sarà questa la cifra che la Regione sborserà per chi continuerà a usare il vecchio farmaco. Ma a vincere la gara è stata la Lilly, che per il biosimilare è scesa a 30,90 euro a confezione. Se da oggi tutti i pazienti cambiano terapia, in un anno il Piemonte spen-

derebbe 4 milioni. Se confrontata con la vecchia, 0,5 milioni. Un risparmio considerevole, visti i 9 milioni di euro l'anno che ha speso sino a oggi.

Bando pilota
La prima insulina biosimilare è stata approvata da Aifa lo scorso 9 febbraio. Viene prodotta interamente in Italia, nella stabilimento di Biadene, Faventino, e la sua efficacia è comprovata a livello internazionale. A essere preoccupati del cambiamento non sono tanto i medici, quando i pazienti che si confrontano con una patologia cronica come il diabete, e le case farmaceutiche originatrici, ovvero i de-

tenitori del brevetto, che si vedono portare via un'importante fetta di mercato. E questa gara indetta dal Piemonte sarà un precedente che influenzerà anche gli appalti nei comitati di altre Regioni italiane.

I ricorsi
Ma se su questa gara non sono stati presentati ricorsi, non è successo lo stesso per l'ordine della crescita ed eritropoietina banditi dalla Regione lo scorso autunno. Quattro case farmaceutiche si sono opposte al bando: solo ora il Tar è giudicario. L'appello sarà in un'altra sede, il 20 aprile.

«Il risultato e l'efficienza del biosimilare sono identici»

3 domande a
Alberto Bruno diabetologo

«Non esulta proprio niente. Il biosimilare viene prodotto diversamente ma il risultato e l'efficienza sono identici», sostiene il dottor Alberto Bruno, responsabile del centro diabetico Caviglioglio che è il Diabeto della Città della Salute.
«Con noi il diabetico»
«Il biosimilare» che in questi ha introdotto la cura del diabetico, essendo stato il primo ad offrire una lunga esperienza internazionale con elevata variabilità nel metabolismo. L'insulina Caviglioglio viene usata da chi ha il diabete di tipo 1 che il diabete 2, probabilmente la più prevalente, proprio per le sue peculiarità. Sì, dovrà da una manipolazione di batteri, quindi già il farmaco precedente potrebbe essere definito il biosimilare di se stesso, non avendo un'origine chimica. Cambierà qualcosa per i diabetici?»



«La scelta del prodotto spetta solo al medico»

3 domande a
Enzo Laboggeri Coriatologo

«Ritardate le introduzioni di Aifa: è questo stampa. Sisto Laboggeri, presidente del Comitato di esperti, non ha mai parlato con il diabetico del Piemonte e Valle d'Aosta, per l'ordine del biosimilare di Caviglioglio ora adottato dalla Regione.
«Come dovrebbe essere impostato il nuovo farmaco?»
«Aggiusta l'ordine del farmaco e il prezzo chiaramente, e il diabetico che la scelta tra biosimilare o farmaco di riferimento spetta esclusivamente al medico. Il diabetologo ha più responsabilità per il bene del paziente. Il numero di pazienti malati è in crescita, ovvero il caso di nuovo diabetico, e per coloro che hanno problemi con il farmaco che già stanno usando. Qual è il nuovo diabetico?»
«Che il farmaco venga distribuito a tutti i diabetici, non meno che Biogen ha il segreto di questo. Il diabetico, se non, proprio come è stato fatto per il diabete e gli altri. Un cambiamento del genere consentirà un più grande numero di malati, collegando anche il rapporto che c'è tra medico e paziente. Il risparmio sarà notevole.»
«Non siamo fortemente contrari all'implementazione dell'insulina che ha consentito che i diabetici possano affidarsi per i farmaci innovativi e per l'ordine C. La rete diabetologica è necessaria e se si avrà una minore spesa con l'uso del biosimilare è giusto che venga tutto reinvestito per la cura di questa malattia.»



«Non esulta proprio niente. Il biosimilare viene prodotto diversamente ma il risultato e l'efficienza sono identici», sostiene il dottor Alberto Bruno, responsabile del centro diabetico Caviglioglio che è il Diabeto della Città della Salute.
«Con noi il diabetico»
«Il biosimilare» che in questi ha introdotto la cura del diabetico, essendo stato il primo ad offrire una lunga esperienza internazionale con elevata variabilità nel metabolismo. L'insulina Caviglioglio viene usata da chi ha il diabete di tipo 1 che il diabete 2, probabilmente la più prevalente, proprio per le sue peculiarità. Sì, dovrà da una manipolazione di batteri, quindi già il farmaco precedente potrebbe essere definito il biosimilare di se stesso, non avendo un'origine chimica. Cambierà qualcosa per i diabetici?»

Definizione di **biologico** e **biotecnologico**

FARMACI BIOLOGICI sono macromolecole (es. proteine, glicoproteine o polisaccaridi) ottenuti mediante procedimenti di produzione diversi dalla sintesi chimica, utilizzando processi estrattivi da fonti biologiche (es. colture di cellule procariotiche o eucariotiche non modificate, plasma).

FARMACI BIOTECNOLOGICI sono una sottocategoria di farmaci biologici a struttura macromolecolare (proteine, glicoproteine) ottenuti mediante processi di estrazione e purificazione a partire da substrati cellulari/animali che hanno subito un procedimento di ingegnerizzazione genetica (inserzione del gene di interesse) o modifica (fusione cellulare, linee continue, monoclonali) di varia entità.

I farmaci biologici sono più complessi delle molecole di sintesi chimica

Aspirin



Small Chemical Molecule

MW = 180 Da
0 amino acids

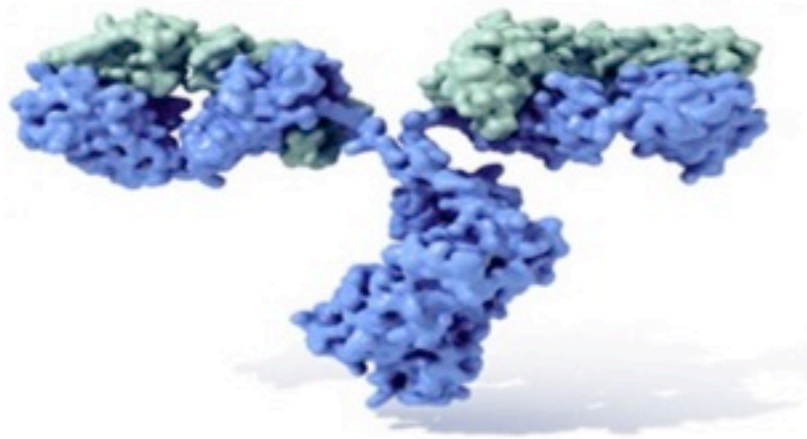
Insulin



Simple Biologic

MW = ~5800 Da
51 amino acids

Monoclonal Antibody



Complex Biologic

MW = ~150,000 Da
>1000 amino acids

Biosimilare: definizione



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 October 2014
CHMP/437/04 Rev 1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on similar biological medicinal products

Un farmaco biosimilare è un prodotto biologico contenente **una versione del principio attivo del farmaco biologico originale già autorizzato** (prodotto di riferimento) nel SEE.

La similarità al prodotto di riferimento in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, sicurezza ed efficacia deve essere stabilita sulla base di un **esercizio di comparabilità completo**

Panoramica dei biosimilari approvati in EU¹

- Human growth hormone (somatropin)
- Erythropoietin (epoetin alpha, zeta)
- Granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim)
- Anti-TNF- α monoclonal antibody (infliximab)
- Follicle-stimulating hormone (follitropin alpha)
- Insulin analogue (insulin glargine)²
- Human TNF receptor p75 Fc fusion protein (etanercept)



Current as of February 2016

1. <http://goo.gl/x8LP6Z>;

2. Abasaglar[®] Summary of Product Characteristics

Razionale dello sviluppo di biosimilari

Razionale dell'introduzione dei biosimilari

- ◆ Possono aumentare il numero di opzioni terapeutiche disponibili per i pazienti, i medici prescrittori e i payor¹
- ◆ I biosimilari potrebbero disporre di un particolare dispositivo di somministrazione che può essere diverso/migliore da quello del prodotto di riferimento^{2,3}
- ◆ Possono ampliare la gamma di programmi di supporto/educazionali disponibili per i pazienti, i medici prescrittori e i payor¹
- ◆ Contribuiscono ad incrementare la concorrenza e la maggiore sostenibilità del SSN²

1. Rotenstein LS et al. *Clin Diabetes* 2012;30:138-50

2. De Vries H. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 445-451, 2015

3. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM273001.pdf>

Differenze tra generico e biosimilare

GENERICI

- Copie di farmaci a basso peso molecolare che derivano da processi di produzione chimici¹
- Strutture chimiche identiche a quelle dei prodotti già in commercio¹
- Facile stabilire la riproducibilità¹

BIOSIMILARI

- Prodotti da cellule o organismi viventi tramite biotecnologia^{1,4}
- La sequenza aminoacidica deve essere identica a quella del farmaco originatore²
- Le differenze nei processi di produzione biotecnologici tra le aziende fanno sì che i prodotti biosimilari non possano essere considerati identici^{1,3}
- Complesso stabilire la riproducibilità¹

1. Sekhon BS, Saluja V. Biosimilars 2011;1:1-11;

2. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (Revision 1). 2012;

3. Owens DR et al. Diabetes Technol Ther 2012;14:989-996

4. Declerck PJ. GaBI J 2012;1:13-6

Sintesi normativa: requisiti per la biosimilarità^{1,2}

Similarità dimostrata in studi preclinici *in vitro* e *in vivo* di PD e tossicologia



Similarità dimostrata in studi clinici disegnati per valutare PK e PD secondo limiti di accettabilità standard



Nessuna differenza clinicamente significativa in termini di immunogenicità



Studio o studi clinici comparativi volti a individuare differenze rilevanti in termini di efficacia o sicurezza correlata al farmaco



1. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>

2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf

Gli studi di fase III

Studi globali, randomizzati, con lo scopo di dimostrare la non-inferiorità di LY IGlAr rispetto a IGlAr nella variazione di HbA_{1c} dal baseline a 24 settimane e di identificare eventuali differenze rilevanti in efficacia e sicurezza tra le due glargine in pazienti con

T1DM o T2DM

ELEMENT 1¹

(Study ABEB³)

T1DM patients

Randomised

Open-label

24-week treatment period

28-week extension

(52-week total)

ELEMENT 2²

(Study ABEC³)

T2DM patients

Randomised

Double-blind

24-week treatment period

4-week post-treatment
follow-up

1. Blevins TC et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:726–33;

2. Rosenstock J et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:734–41;

3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002835/WC500175383.pdf

ELEMENT 1: variazione dell'HbA_{1c} rispetto al baseline e nel tempo con LY IGlar e IGlar

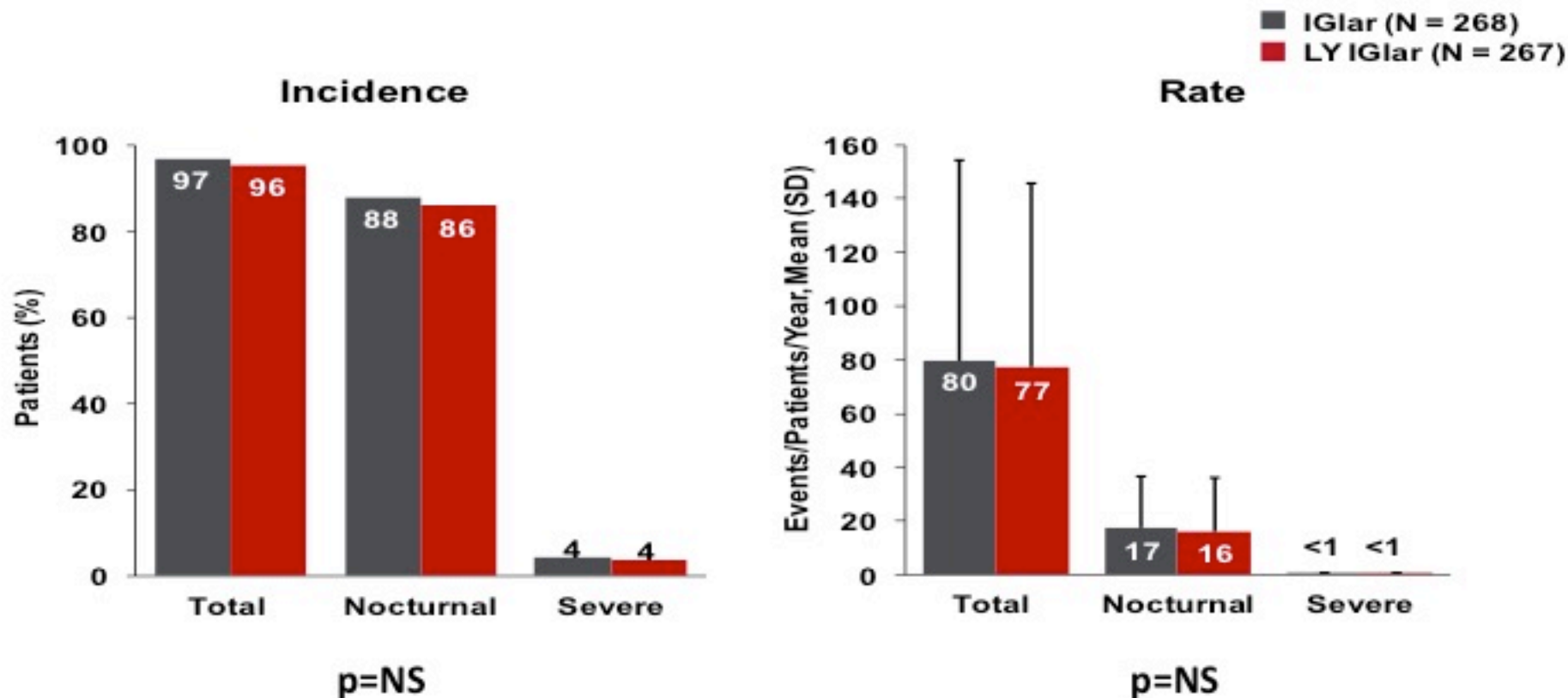


HbA _{1c} %	24 weeks		52 weeks	
	IGlar N=267*	LY IGlar N=268*	IGlar N=267*	LY IGlar N=268*
End point	7.31 ± 0.05	7.42 ± 0.05	7.50 ± 0.06	7.52 ± 0.06
Change from baseline	-0.46 ± 0.05	-0.35 ± 0.05	-0.28 ± 0.06	-0.26 ± 0.06
LSM difference (95% CI)	0.108 (-0.002, 0.219)		0.020 (-0.099, 0.140)	

Data are LSM ± SE unless otherwise indicated; data are from LOCF unless otherwise indicated. *P*>0.05 for all treatment comparisons.

*Full analysis set; N numbers reflect maximum sample size

ELEMENT 1: ipoglicemia totale, notturna e grave



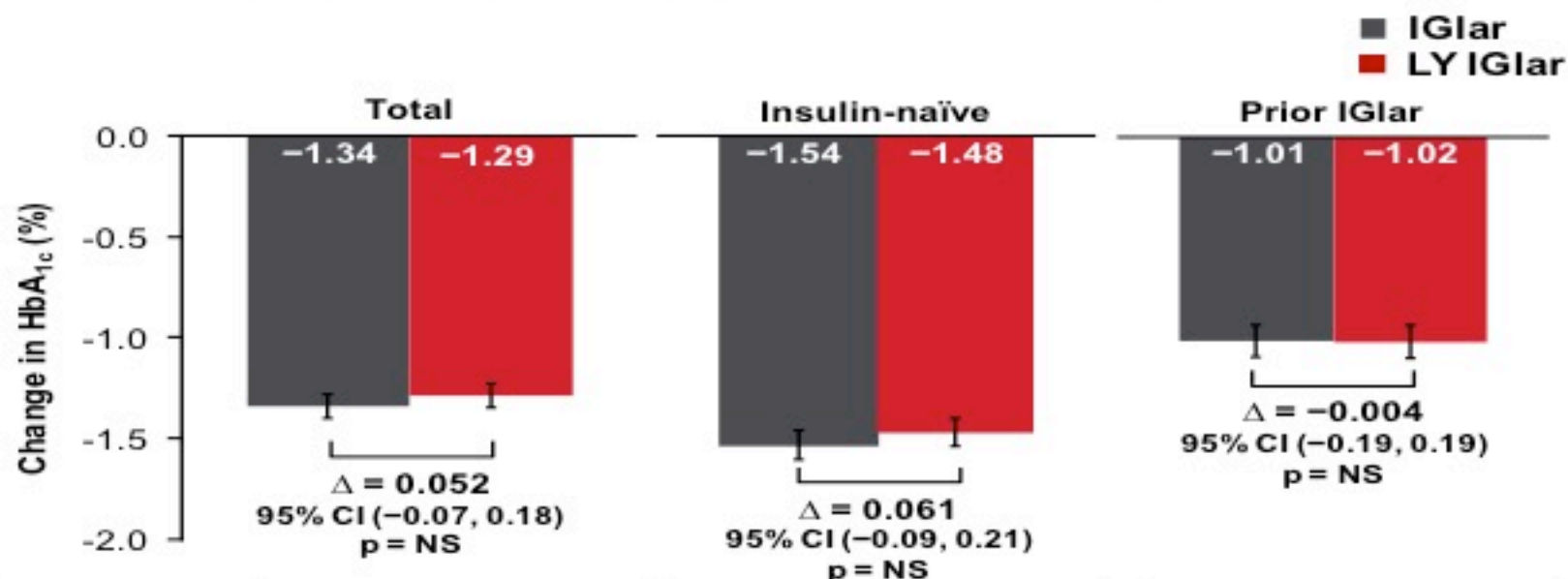
Riepilogo dei risultati di ELEMENT 1

- LY IGLar confrontata con IGLar ha mostrato, a 24 e 52 settimane, una similarità in termini di:
 - effetto ipoglicemizzante (HbA_{1c}, glicemia a digiuno, glicemia media)
 - dosi di insulina (basale, prandiale, totale)
 - variazioni del peso corporeo
 - incidenza e tasso di ipoglicemia
 - profilo degli eventi avversi
 - reazioni allergiche e reazioni al sito di iniezione
 - incidenza della risposta anticorpale emersa con il trattamento

ELEMENT 1: conclusioni

LY IGlAr confrontata con IGlAr, in combinazione con insulina lispro, è stata associata a un profilo di efficacia equivalente e a un profilo di sicurezza simile, senza differenze clinicamente significative, nei pazienti con diabete mellito di tipo 1

ELEMENT 2: variazione dell'HbA1c al termine dello studio e % di pazienti che hanno raggiunto i livelli target di HbA1c

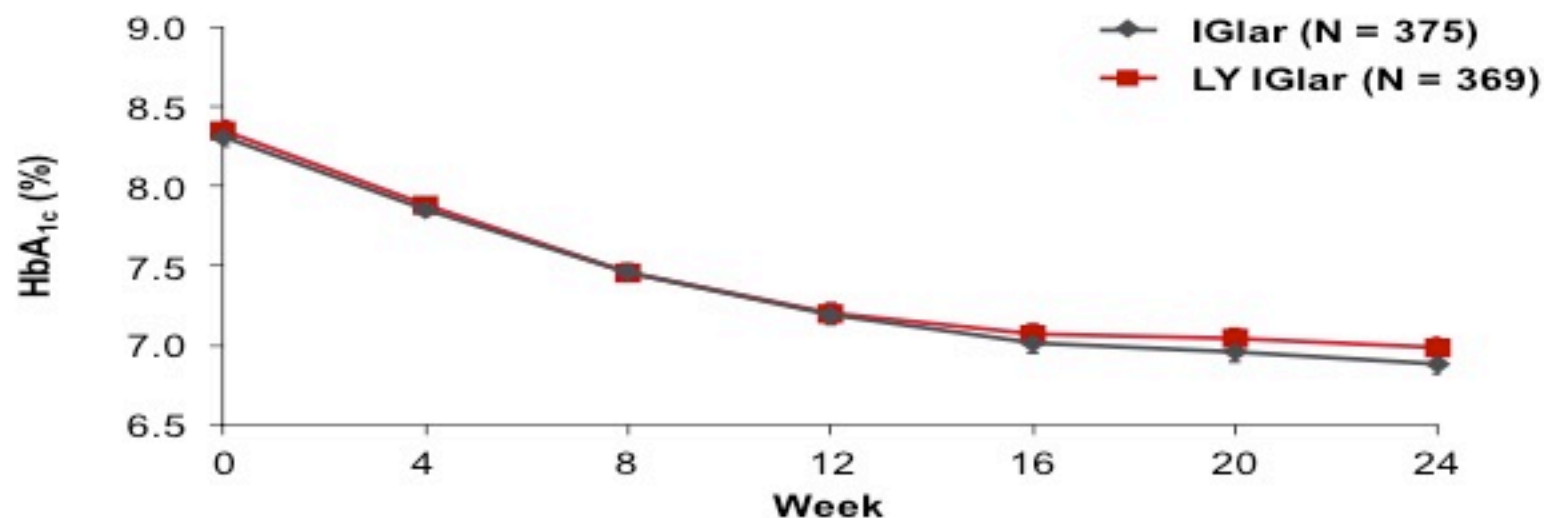


	Total	
	IGlar (N = 375)	LY IGLar (N = 369)
HbA _{1c} <7%	53%	49%

	Insulin-naïve	
	IGlar (N = 232)	LY IGLar (N = 217)
HbA _{1c} <7%	60%	54%

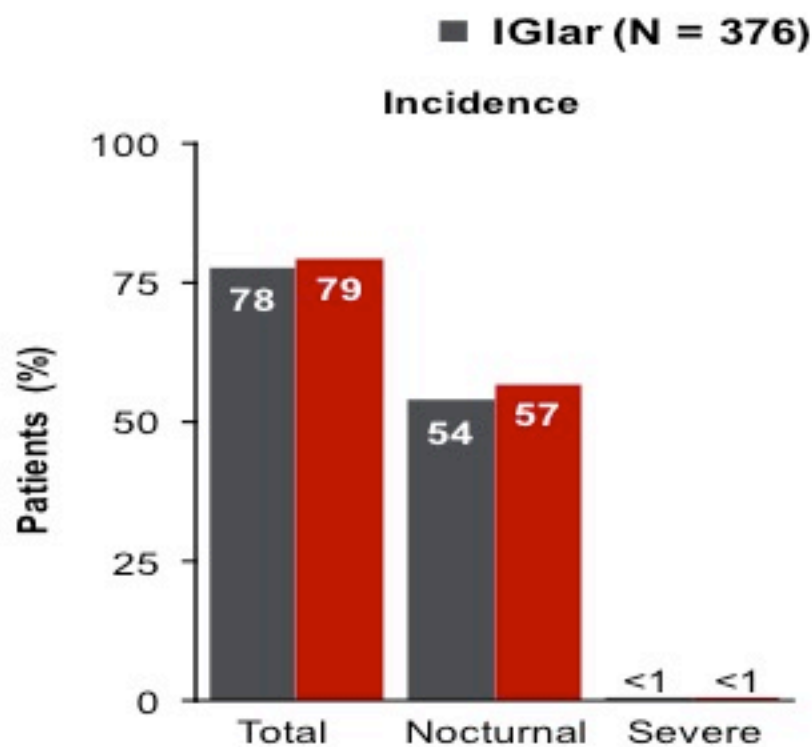
	Prior IGLar	
	IGlar (N = 143)	LY IGLar (N = 152)
HbA _{1c} <7%	41%	41%

ELEMENT 2: variazioni dell'HbA_{1c} nel tempo

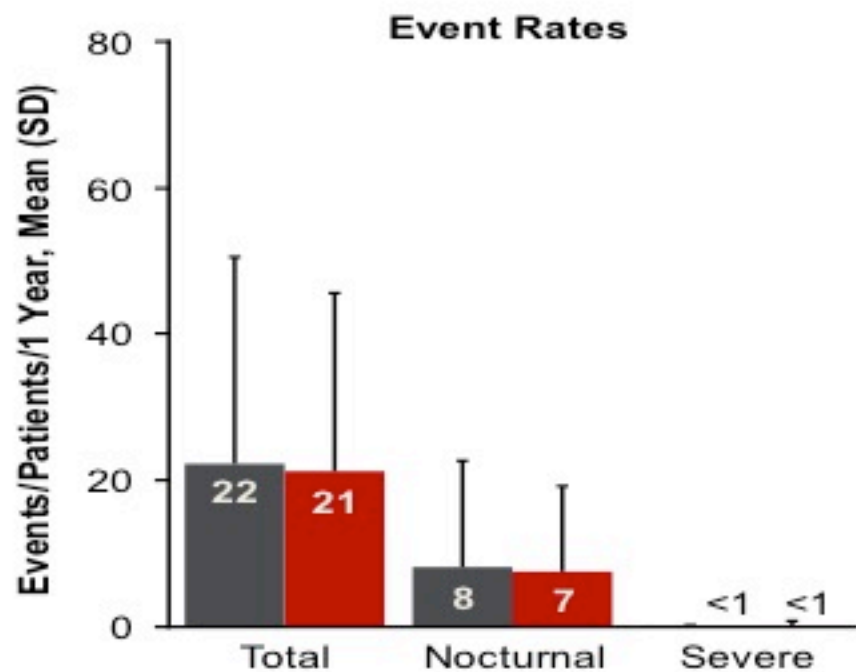


		IGlar	LY IGlAr	p value
HbA _{1c} , %	Baseline	8.31 ± 0.06	8.35 ± 0.06	0.61
LSM ± SE	Endpoint LOCF	6.99 ± 0.06	7.04 ± 0.06	0.40

ELEMENT 2: ipoglicemia totale, notturna e grave



p=NS



p=NS

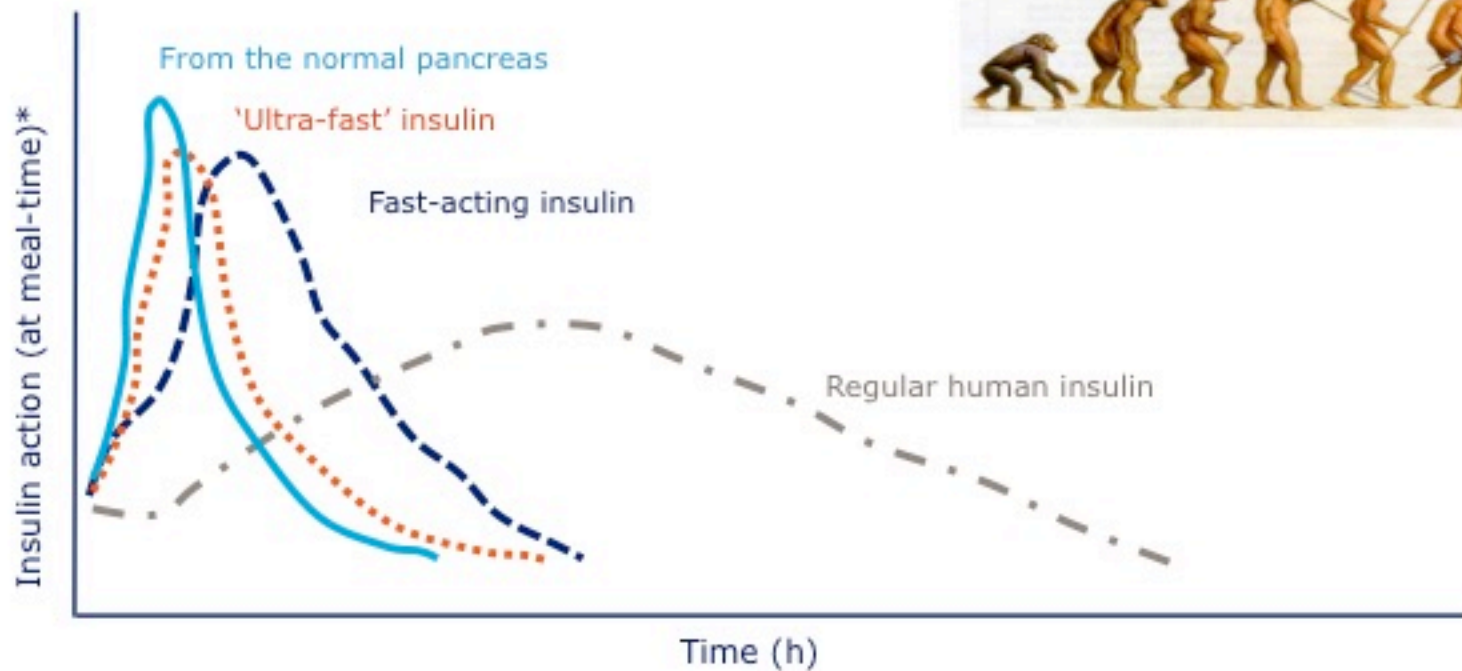
ELEMENT 2: riepilogo

- LY IGlAr confrontata con IGlAr ha mostrato una similarità in termini di:
 - effetto ipoglicemizzante (glicemia a digiuno, automonitoraggio glicemico, HbA_{1c})
 - dosi di insulina
 - variazioni del peso corporeo
 - incidenza e tassi di ipoglicemia
 - profilo degli eventi avversi
 - reazioni allergiche e reazioni al sito di iniezione
 - incidenza della risposta anticorpale emersa con il trattamento

ELEMENT 2: conclusioni

LY IGlAr confrontata con IGlAr, in combinazione con antidiabetici orali, è stata associata a un profilo di efficacia equivalente e a un profilo di sicurezza simile, senza differenze clinicamente significative, nei pazienti con diabete mellito di tipo 2

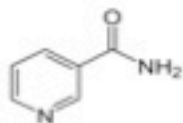
Il concetto di insulina Ultra-fast



La prima insulina Ultra-fast: Faster Aspart

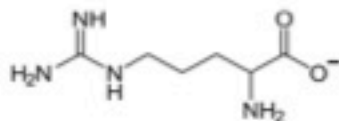


Niacinamide*: modificatore dell'assorbimento

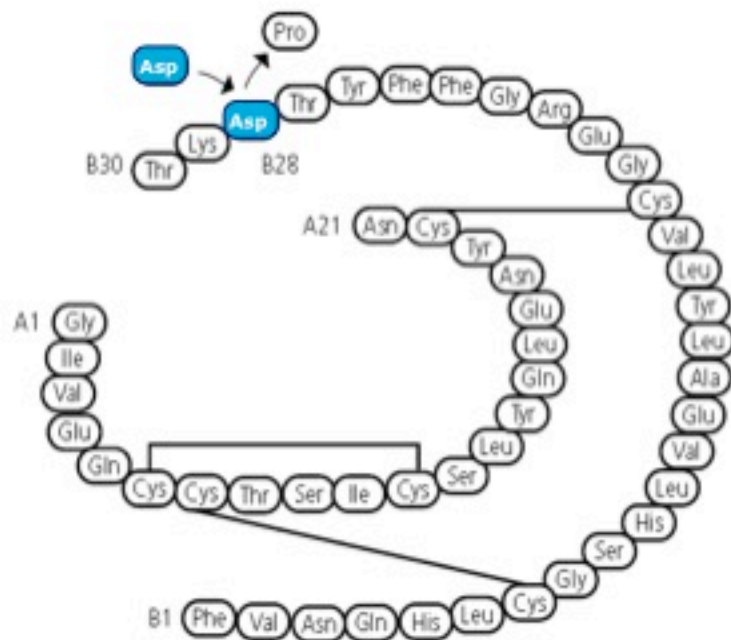


Responsabile dell'assorbimento più veloce

Arginina: potenziatore di stabilità



Aumenta la stabilità molecolare



Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspartT. Heise¹, U. Hövelmann¹, L. Brandstedt², C. L. Adrian², L. Nosek¹ & H. Haahr²¹Freiburg, Baden-Württemberg, Germany
²Novo Nordisk A/S, Søborg, DenmarkORIGINAL
ARTICLE

	Faster-acting insulin aspart (N = 51) LS mean (CV or s.e.m.%)	Insulin aspart (N = 51) LS mean (CV or s.e.m.%)	Treatment ratio (95% CI) faster-acting insulin aspart/insulin aspart
Onset of insulin exposure, min			
Onset of appearance	4.9 (0.45)*	11.2 (0.45)*	0.43 (0.36; 0.51)
t50%C _{max}	20.7 (1.03)*	31.6 (1.03)*	0.65 (0.59; 0.72)
t _{max}	62.9 (3.73)*	69.7 (3.73)*	0.90 (0.79; 1.03)
Early insulin exposure, pmol × h/l			
AUC _{0-15 min}	14.0 (0.12)	3.1 (0.12)	4.53 (3.62; 5.66)
AUC _{0-30 min}	59.9 (0.09)	29.2 (0.09)	2.05 (1.76; 2.38)
AUC _{0-1 h}	196.5 (0.07)	153.4 (0.07)	1.28 (1.15; 1.43)
AUC _{0-1.5 h}	328.8 (0.06)	295.4 (0.06)	1.11 (1.01; 1.22)
AUC _{0-2 h}	441.9 (0.06)	424.5 (0.06)	1.04 (0.95; 1.14)
Overall exposure			
AUC _{0-12 h} , pmol × h/l	755.7 (0.05)	786.9 (0.05)	0.96 (0.87; 1.06)
C _{max} , pmol/l	318.5 (0.06)	324.4 (0.06)	0.98 (0.90; 1.07)

LS means with CVs (calculated as the standard error of the log-transformed endpoints) or *s.e.m. values, and treatment comparisons with two-sided 95% CIs are presented. Fieller treatment ratio and 95% CIs were calculated for onset of appearance, t50%C_{max} and t_{max}. AUC, area under the curve; CI, confidence interval; C_{max}, maximum concentration; CV, coefficient of variation; LS, least squares; s.e.m., standard error of the mean; t_{max}, time to maximum concentration; t50%C_{max}, time to reach 50% maximum concentration.

**Inizio di comparsa in circolo due volte più veloce
Esposizione insulinica due volte maggiore**

Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspartT. Heise¹, U. Hövelmann¹, L. Brandsted², C. L. Adrian², L. Nosek¹ & H. Haahr²¹Peoli, Mainz, Germany²Novo Nordisk A/S, Søborg, DenmarkORIGINAL
ARTICLE

In conclusion, the results of the present study, in conjunction with those from the meal challenge study [27], indicate that faster-acting insulin aspart had twice as fast an onset of appearance and a twofold higher insulin concentration, in addition to a 50% greater glucose-lowering effect within the first 30 min, in subjects with type 1 diabetes, compared with the currently available rapid-acting insulin analogue insulin aspart.

“SMART” BASAL INSULIN FORMULATION THAT RELEASES INSULIN IN RESPONSE TO CHANGING BLOOD GLUCOSE CONCENTRATIONS



Nandini Kashyap, MS; Roderike Pohl, PhD; Kristina Bruen, BS and Solomon S. Steiner, PhD
 Biodel Inc., Danbury, CT 06810

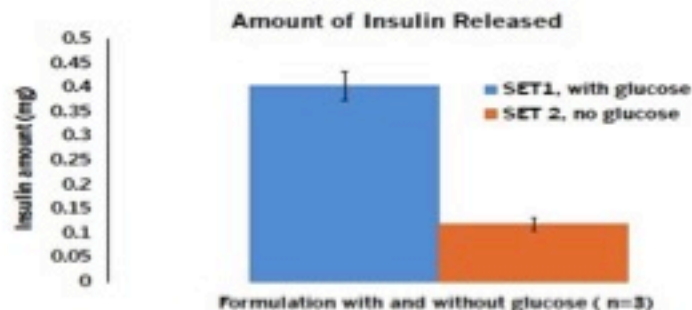


Fig 1: Mean insulin amounts released at 6 hours from Smart Basal insulin, BIOD620 formulation in presence and absence of glucose.

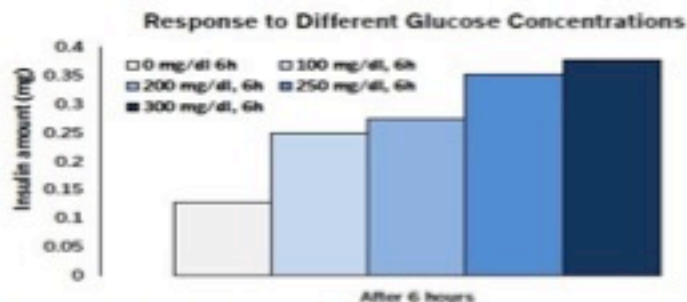


Fig 2: Insulin amounts released from Smart Basal insulin BIOD620 formulation in response to different glucose concentrations.

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**
 Kashyap et al.

(10) **Pub. No.: US 2009/0175840 A1**
 (43) **Pub. Date: Jul. 9, 2009**

(54) **INSULIN FORMULATIONS FOR INSULIN
 RELEASE AS A FUNCTION OF TISSUE
 GLUCOSE LEVELS**

(52) **U.S. Cl. 424/94.4; 514/4; 424/94.1**

(57) **ABSTRACT**



...UNA PAZIENTE PRATICAVA L'INIEZIONE SENZA TOGLIERE IL CORRI'AGRO DI SICUREZZA....

...UNA PAZIENTE RISPONDE AL MEDICO DI NON POTER AUMENTARE LA DOSE PERCHÉ È TROPPO APPASSIONATA!!



...UN PAZIENTE PUNTAVA IL SELEZIONATORE SULLA QUANTITÀ PRESCRITTA, POI LO RIPUNTAVA SULLO ZERO E PRATICAVA L'INIEZIONE....



...ESSENDO LA PAZIENTE ANALFABETA, GIÀ IL SELEZIONATORE SULL'UNITÀ 1 E PRATICA L'INIEZIONE ... DI ① UNITÀ AL GIORNO PER 4 ANNI CONSECUTIVI !!!

Dr.ssa Lucia Briatore

"Insulina: dove, come, quanta?", ovvero: i modi più bizzarri per (non) iniettare l'insulina

Il Giornale di AMD 2015;18:197-199

Disegnatrice Ilaria Pozzi

GRAZIE