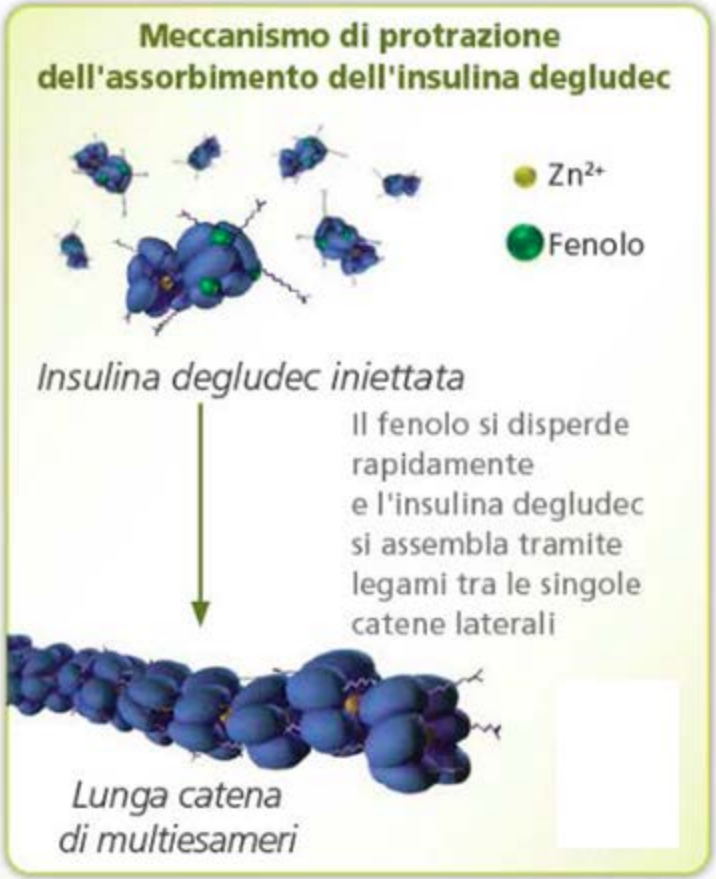
Proprietà Farmacocinetiche e Farmacodinamiche

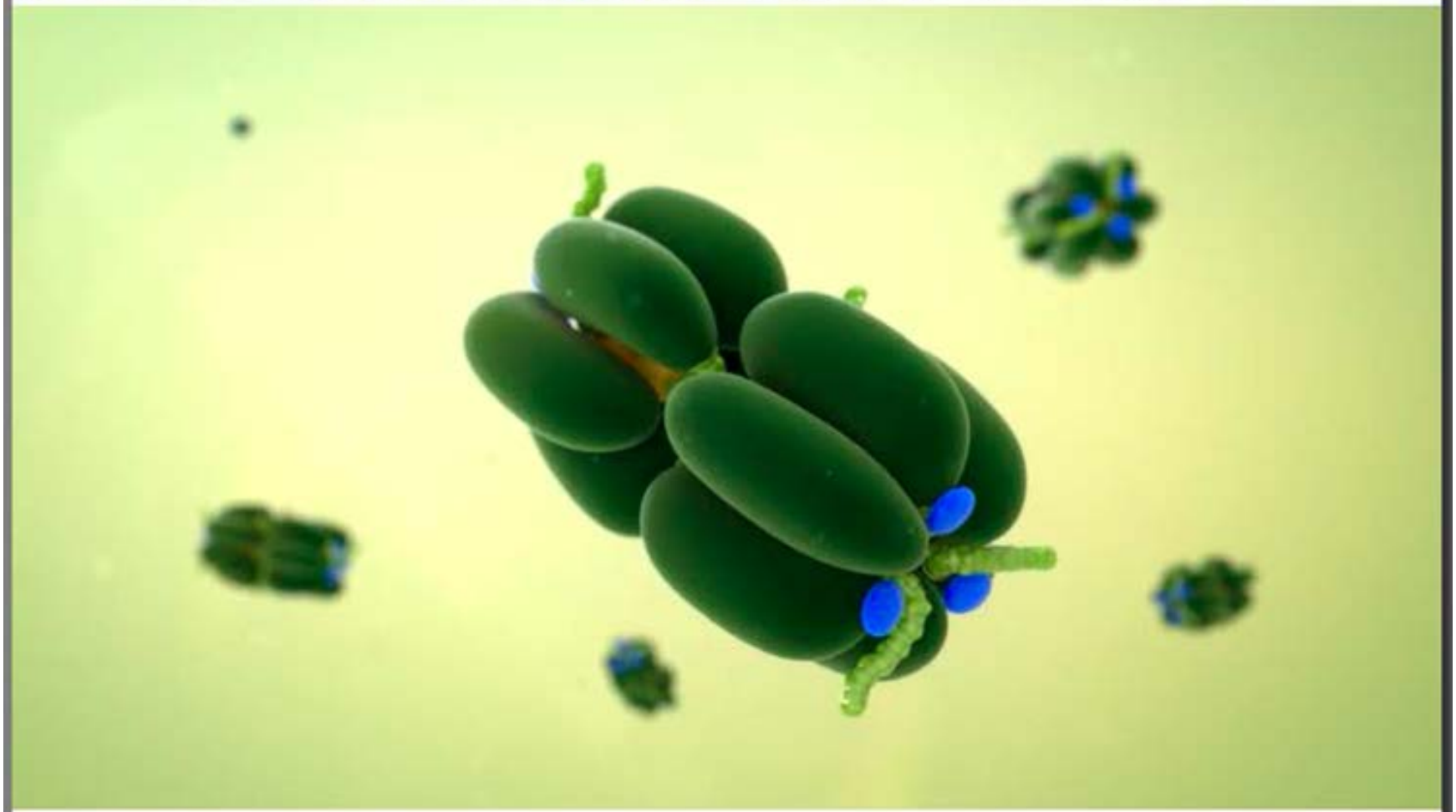


Ad oggi Tresiba® è l'unico analogo dell'insulina basale che dopo l'iniezione sottocutanea forma **multi-esameri solubili e stabili** che creano **un deposito di insulina** nel tessuto sottocutaneo. I monomeri di insulina degludec si separano gradualmente dai multi-esameri determinando così **un rilascio lento e continuo** di insulina degludec nella circolazione.[1,2]

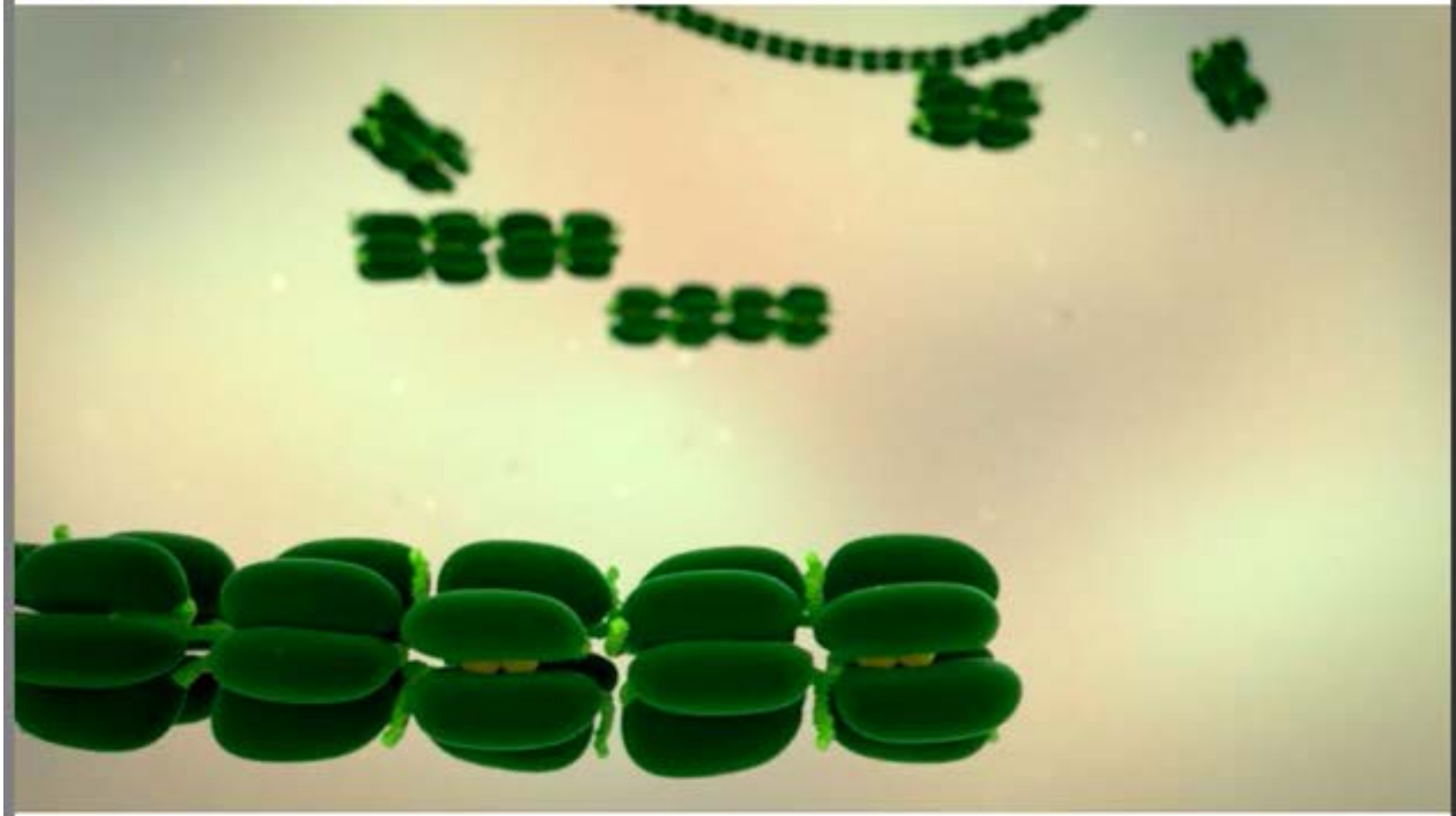
Questo meccanismo di protrazione si traduce in un'**emivita di 25 ore** rispetto alle 12,5 ore dell'insulina glargine.[1]
Il profilo farmacodinamico di Tresiba® **è piatto e stabile**, dimostrato da **una distribuzione uniforme dell'effetto ipoglicemizzante in un periodo di 24 ore** con una somministrazione una volta al giorno.[1,2]

In soluzione iniettabile, degludec si trova sotto forma di diesameri solubili e stabili, ...

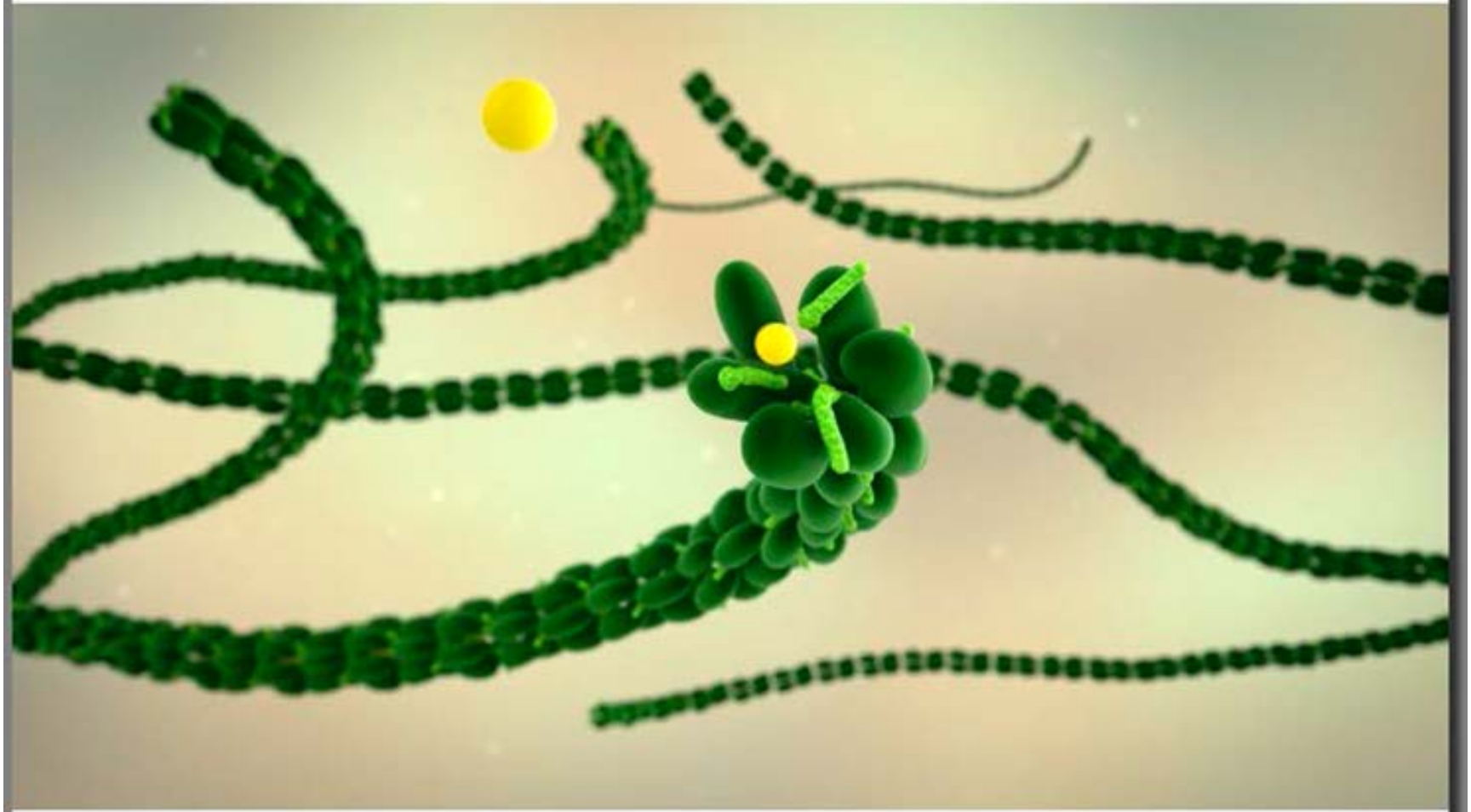
Prima dell'iniezione (nella penna) - formazione di diesameri stabili



Dopo l'iniezione - formazione di multi-esameri solubili



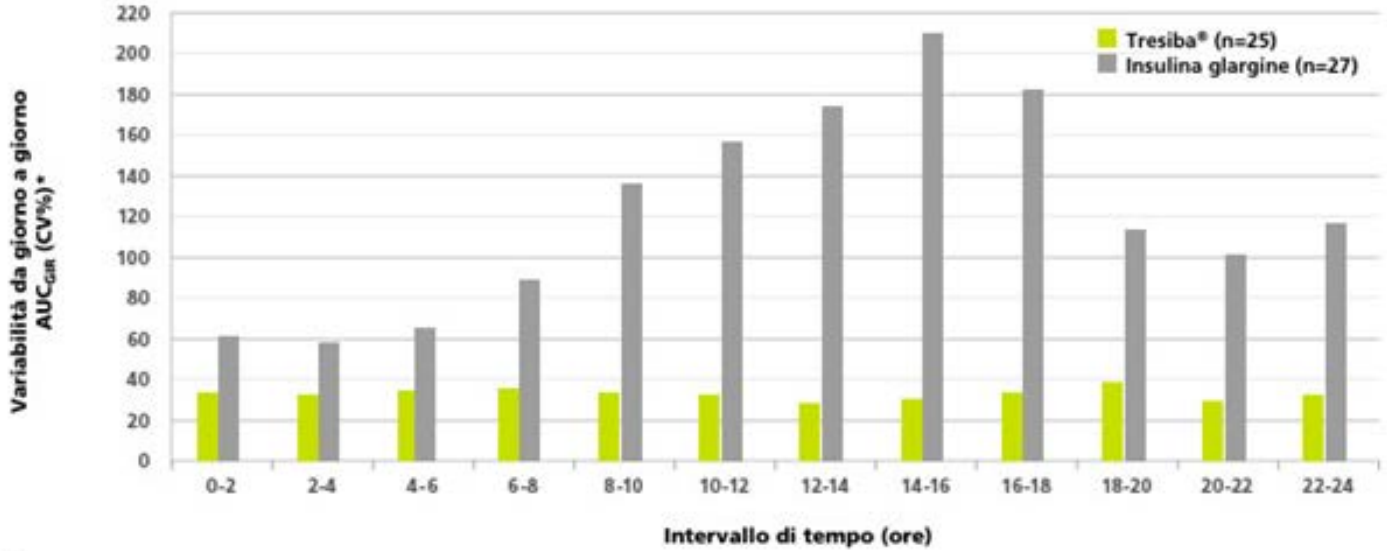
Assorbimento - liberazione di monomeri che possono così essere assorbiti



Tresiba® versus insulina glargine:

Minore variabilità intra-individuale nelle 24 ore[3]

Variabilità intra-individuale nelle 24 ore
calcolata ad intervalli di 2 ore in pazienti diabetici tipo 1[3]



75%
IN MENO DI VARIABILITÀ

Tresiba® versus insulina glargine:
meta-analisi pre-pianificata in pazienti con DMT2 insulin naïve

Riduzione significativa del rischio di ipoglicemia[20]

Riduzione dell'ipoglicemia in pazienti con diabete tipo 2 insulino-naïve vs insulina glargine[20]

Riduzione del rischio di ipoglicemia con Tresiba® vs insulina glargine	Totali confermate	Notturne confermate	Severe
Studio completo	17%	36%	86%
Periodo di mantenimento	28%	49%	N/A

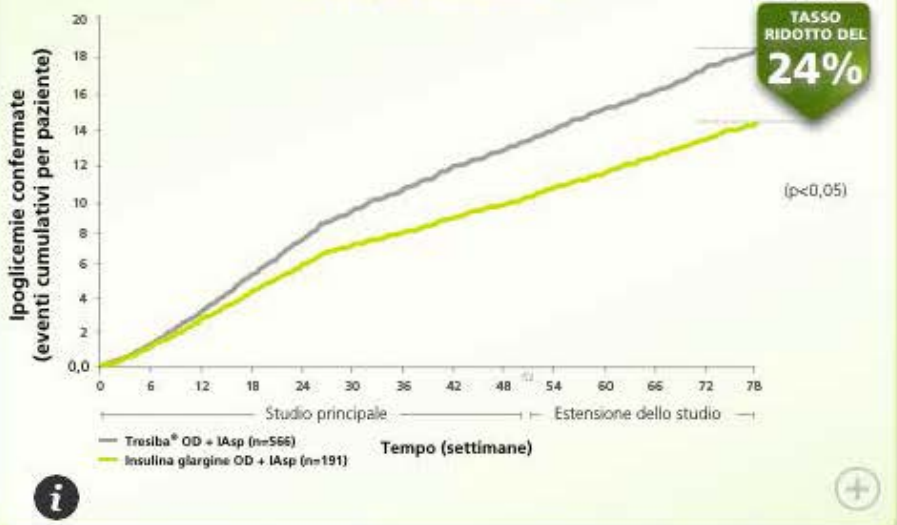
Tresiba® (n=1,290). Insulina glargine (n=632)
Periodo di mantenimento = da 16 settimane fino alla fine dello studio

Ipoglicemie totali confermate definite come episodi con valore glicemico <3,1 mmol/L o con necessità di assistenza da parte di terzi.
Ipoglicemia notturna confermata definita come episodio avvenuto tra la mezzanotte e le 6 del mattino.
Episodi gravi definiti come necessità di assistenza da parte di terzi nella somministrazione di carboidrati, glucagone o altri interventi di rianimazione del paziente.[20]

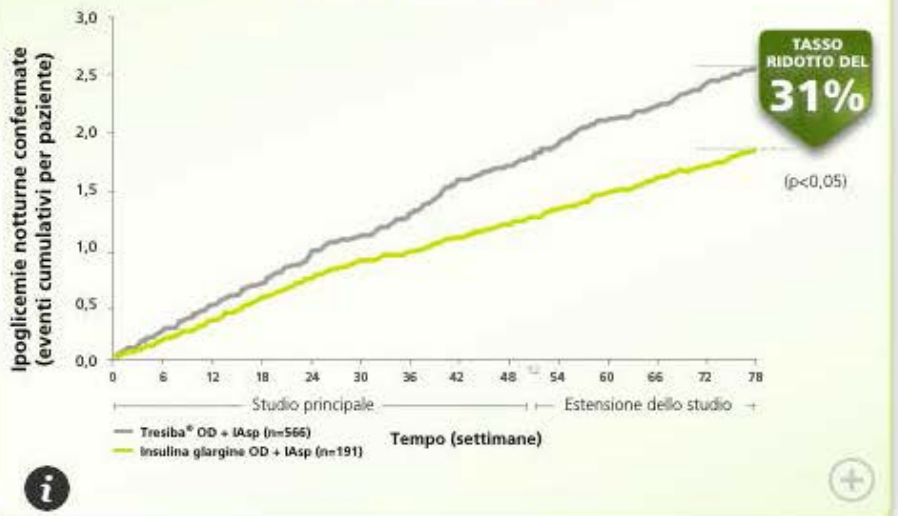
Tresiba® versus insulina glargine:
studio treat-to-target di 1 anno e mezzo in pazienti con DMT2 in basal-bolus

Rischio significativamente inferiore di episodi ipoglicemici totali e notturni[22]

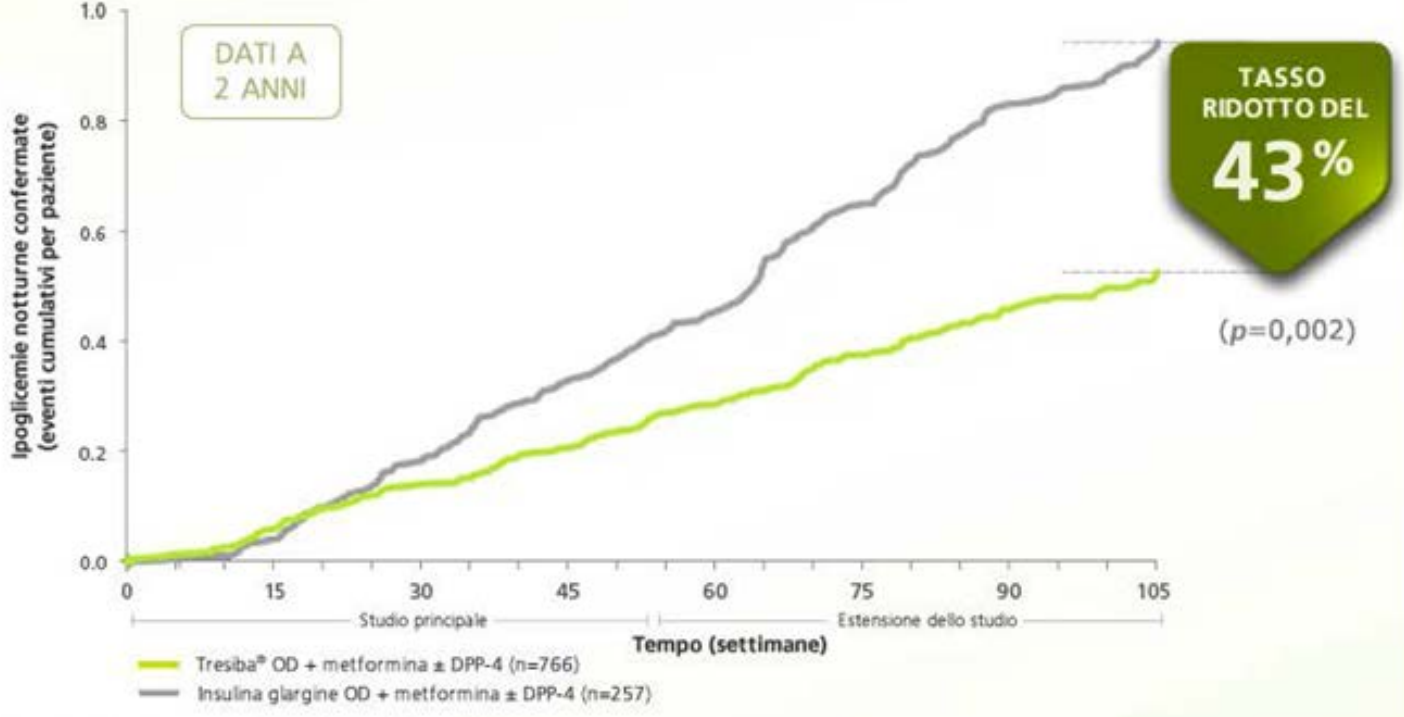
Ipoglicemie totali confermate in pazienti con diabete tipo 2 in terapia basal-bolus[22]



Ipoglicemie notturne confermate in pazienti con diabete tipo 2 in terapia basal-bolus[22]

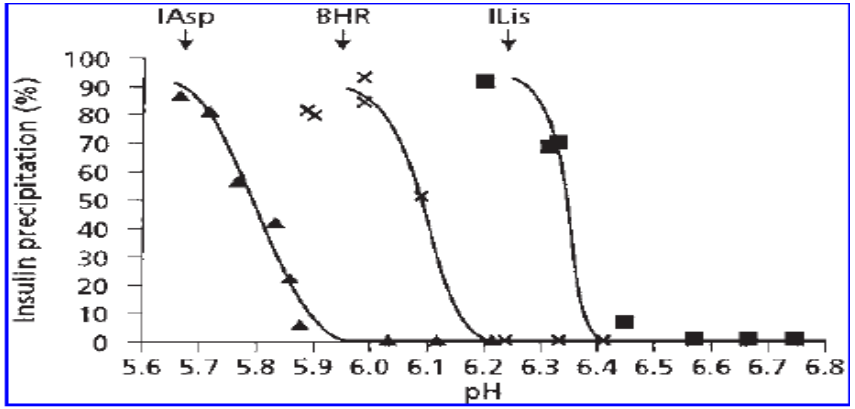


Ipoglicemie notturne confermate in soggetti con diabete tipo 2 insulino-naïve[8]



Dati provenienti dalla popolazione SAS (Safety Analysis Set).
Ipoglicemia confermata definita come episodio con valore glicemico <3,1 mmol/L o con necessità di assistenza da parte di terzi.
Ipoglicemia notturna confermata definita come episodio avvenuto tra la mezzanotte e le 6 del mattino.[8]

NovoRapid® in CSII: grado di precipitazione isoelettrica a pH più basso rispetto alle altre insuline

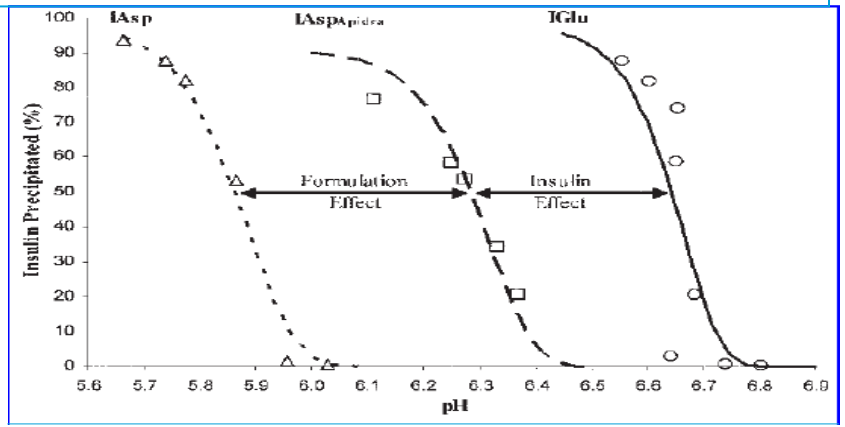


Better stability with pH lowering (acidification)
= lower risk of precipitation

Aspart (more stable) > BHR > Lispro > Glulisine

BHR = Buffered Human Regular

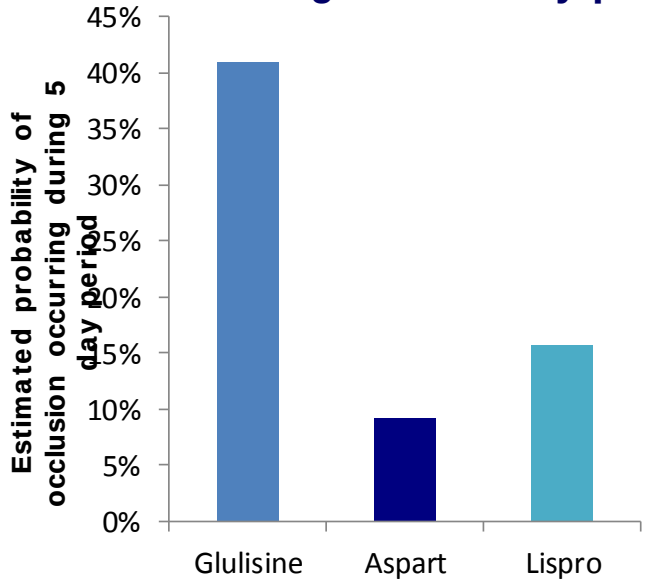
IAsp = Insulin Aspart
ILis = Insulin Lispro
IGlu = Insulin Glulisine



CHRISTIAN POULSEN, DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS - Volume 7, Number 1, 2005 : 142-150
CHRISTIAN POULSEN, DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS - Volume 9, Number 1, 2007:26-35

NovoRapid® in CSII: Minor tasso di occlusione delle pompe per micro

Occlusion risk during each 5-day period



Insulin	Estimated Odds ratio	95% IC of Odds ratio	p
Glulisine: Aspart	6.84	2.39 to 19.58	0.0003
Glulisine: Lispro	3.72	1.47 to 9.45	0.006
Lispro: Aspart	1.84	0.61 to 5.51	0.28

Significant difference in the occlusion risk between the 3 insulin analogs during the different periods (p=0.0005)

(1) Kerr D *et al*. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three Rapid-Acting Insulin Analogs in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Catheters Using Low Flow Rates. J Diabetes Sci Technol. 2008;2:450-455.

NovoRapid® in CSII: studi in vitro

Conclusioni

- L'insulina aspart è più resistente alla precipitazione isoelettrica rispetto all'insulina lispro, glulisina e HI in vitro
- La precipitazione isoelettrica altera le caratteristiche farmacocinetiche dell'insulina e questo potrebbe influenzare il tasso di occlusione del CSII
- Il rischio di occlusione è risultato minore con insulina aspart

CHRISTIAN POULSEN, DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS - Volume 7, Number 1, 2005 : 142-150
CHRISTIAN POULSEN, DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS - Volume 9, Number 1, 2007:26-35

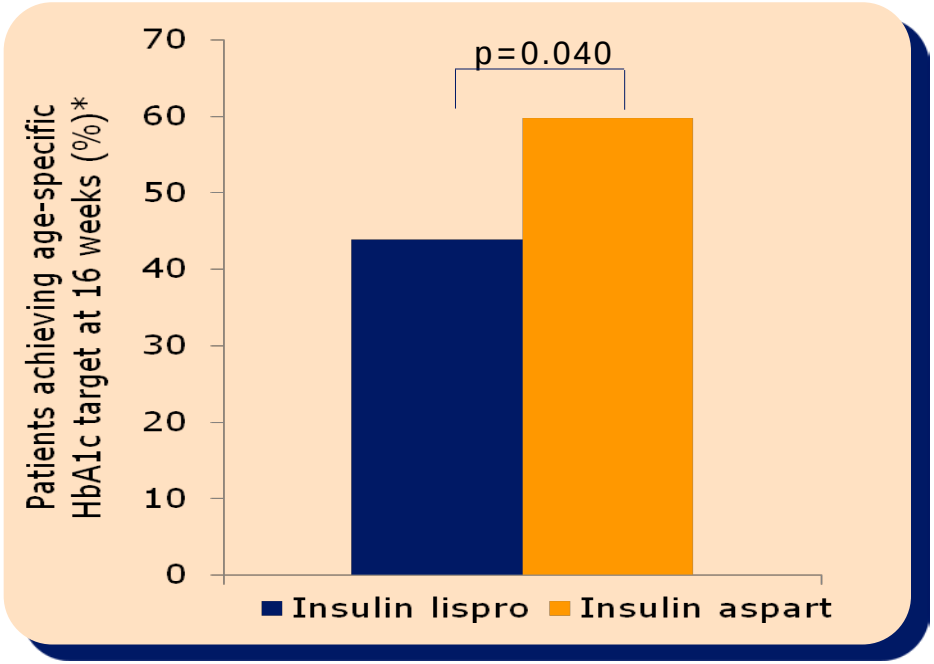
I dati in vitro relativi a NovoRapid® in CSII concordano con i dati in vivo?

Dati in vivo

NovoRapid® in CSII: raggiungimento del target di HbA1c (bambini e adolescenti)

Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research
ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial Comparing Continuous Subcutaneous Insulin Infusion of Insulin Aspart Versus Insulin Lispro in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes



- Studio randomizzato,aperto,a gruppi paralleli,multicentrico a 16 settimane(198 Aspart e 100 con Lispro)
- Randomizzati **bambini e adolescenti** dai 4-18 anni con diagnosi di DMT1 da almeno 1anno e da almeno 3 mesi con CSII

Risultati

- Una più alta % di soggetti ha raggiunto il Target HbA1c età specifica con Aspart
- La dose di insulina giornaliera era significativamente inferiore alla settimana 16 per I soggetti trattati con Aspart

*Age-specific HbA1c goals defined as: <8.5% for <6 years; <8.0% for 6-18 years (ADA guidelines 2006)

Weinzimer SA *et. al*. Diabetes Care. 2008;31:210-215

NovoRapid ® in CSII: dati di sicurezza nel periodo di mantenimento (adulti)

Comparison of Insulin Aspart With Buffered Regular Insulin and Insulin Lispro in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

A randomized study in type 1 diabetes

Table 2—*Hypoglycemic episodes*

	IAsp (n = 59)		BR (n = 59)		Lispro (n = 28)	
	Episodes	Rate*	Episodes	Rate*	Episodes	Rate*
All reported hypoglycemic episodes†						
Entire trial	1,580		2,240		1,159	
Dose-adjustment period	454	7.7 ± 6.4	577	10.3 ± 8.1	287	10.3 ± 8.2
Maintenance period	1,126	6.7 ± 5.4	1,663	10.5 ± 8.9 (P = 0.034)‡	872	10.5 ± 8.1 (P = 0.044)‡

Durante la fase di mantenimento:

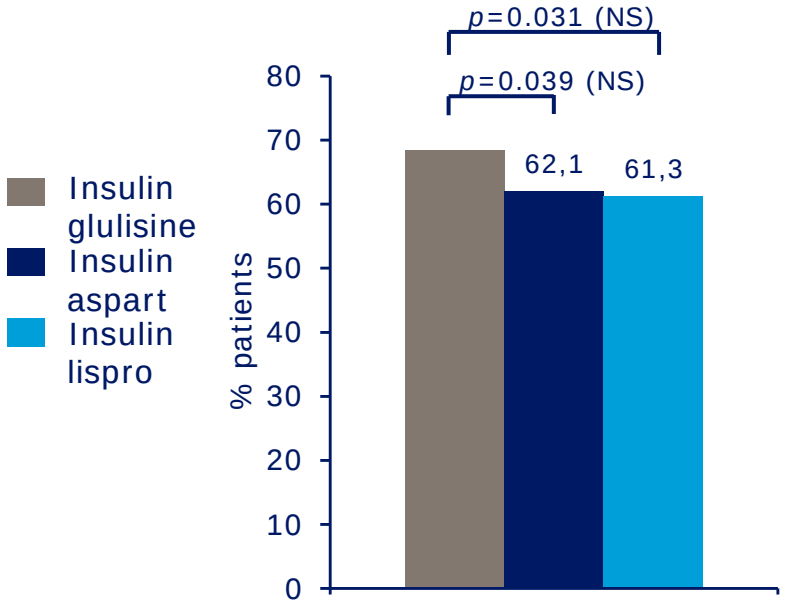
- Il 36% di episodi ipoglicemici sintomatici in meno con insulina aspart
- Il 41% dei pazienti in trattamento con aspart non ha riportato episodi ipoglicemici notturni (vs il 25% con lispro)

Bode B et. al. Diabetes Care 25:439–444, 2002

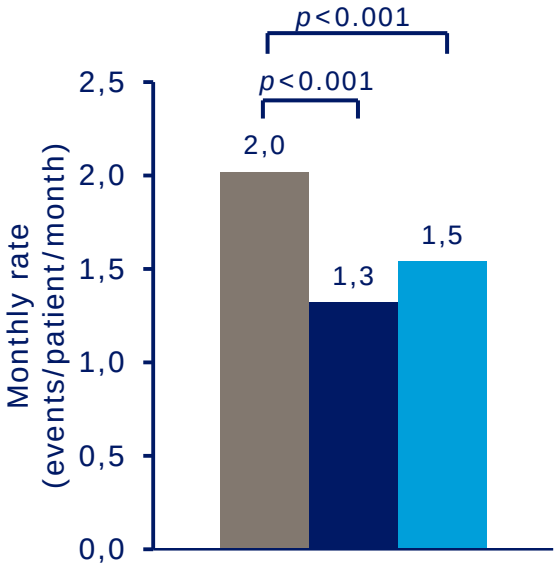
Tasso di iperglicemia inspiegata più basso con NovoRapid® rispetto a glulisina

Insulin Glulisine Compared to Insulin Aspart and to Insulin Lispro Administered by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Patients with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial

Patients with ≥1 unexplained hyperglycaemia event and/or perceived infusion set occlusion



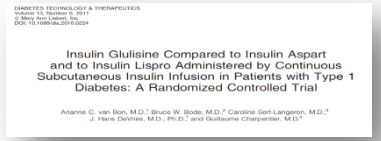
Monthly rate of unexplained hyperglycaemia and/or perceived infusion set occlusion



AP value below 0.025 was considered statistically significant

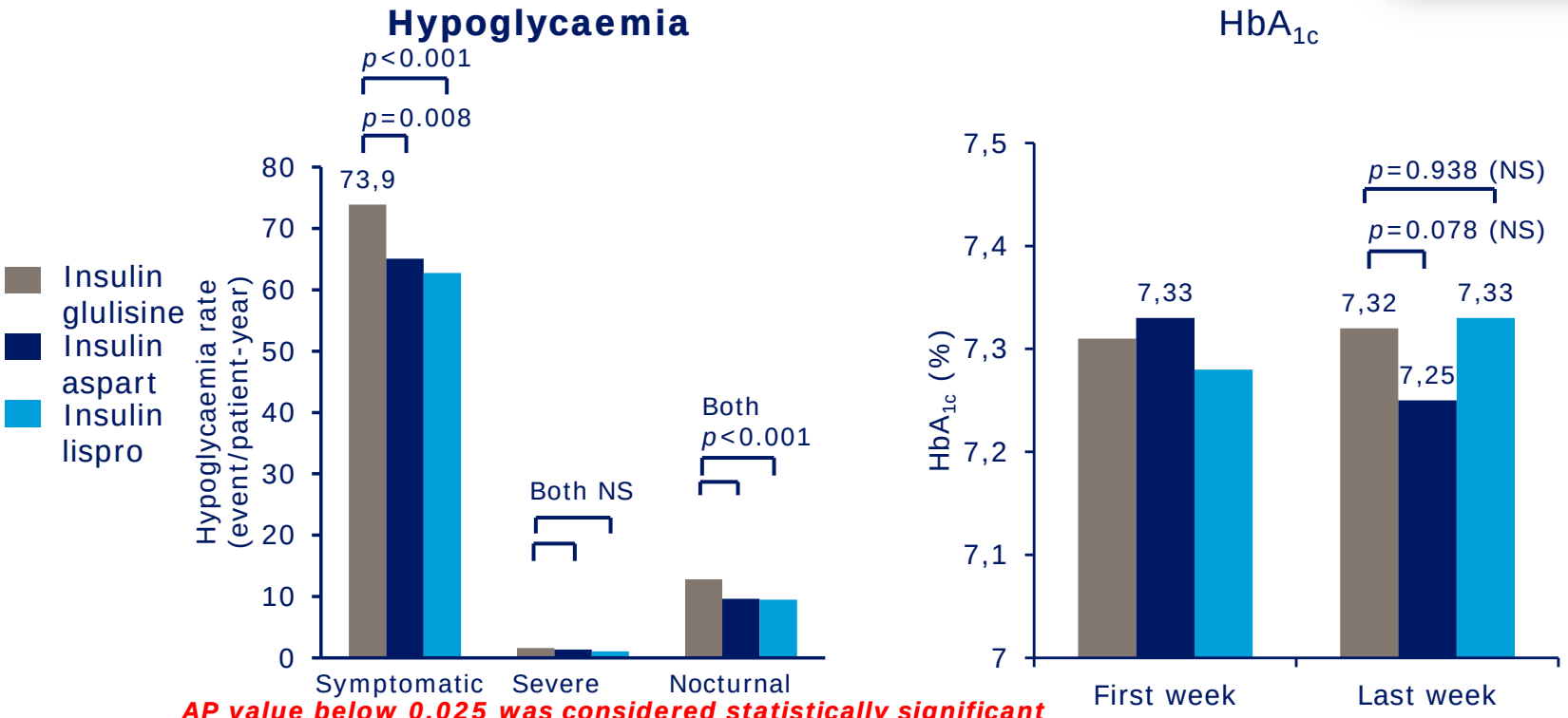
Van Bon et al. Diabetes Technol Ther 2011;13(6):607–14

Tasso di ipoglicemia sintomatica e notturna più basso con NovoRapid® rispetto a glulisina


DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS
Volume 13, Number 6, 2011
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/dia.2010.0224

Insulin Glulisine Compared to Insulin Aspart and to Insulin Lispro Administered by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Patients with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial

Arianne C. van Bon, M.D.,[1] Bruce W. Bode, M.D.,[2] Caroline Sert-Langeron, M.D.,[3] J. Hans DeVries, M.D., Ph.D.,[4] and Guillaume Charpentier, M.D.[5]



AP value below 0.025 was considered statistically significant

Van Bon et al. Diabetes Technol Ther 2011;13(6):607–14

Efficacia e sicurezza di NovoRapid

Stabilità rispetto ad altre insuline rapide

NovoRapid® ha minori probabilità di formare un precipitato

Minor tasso di ipoglicemie inattese mensili, rispetto a insulina glulisina e insulina lispro

Praticità, disponibile in NovoRapid® PumpCart® per una maggior semplicità di somministrazione