UNIVERSITÀ CAMPUS BIO-MEDICO DI ROMA

Tra terapia insulinica tradizionale e nuove formulazioni di combinazioni

Dott.ssa Daria Maggi

UOC Endocrinologia e Diabetologia

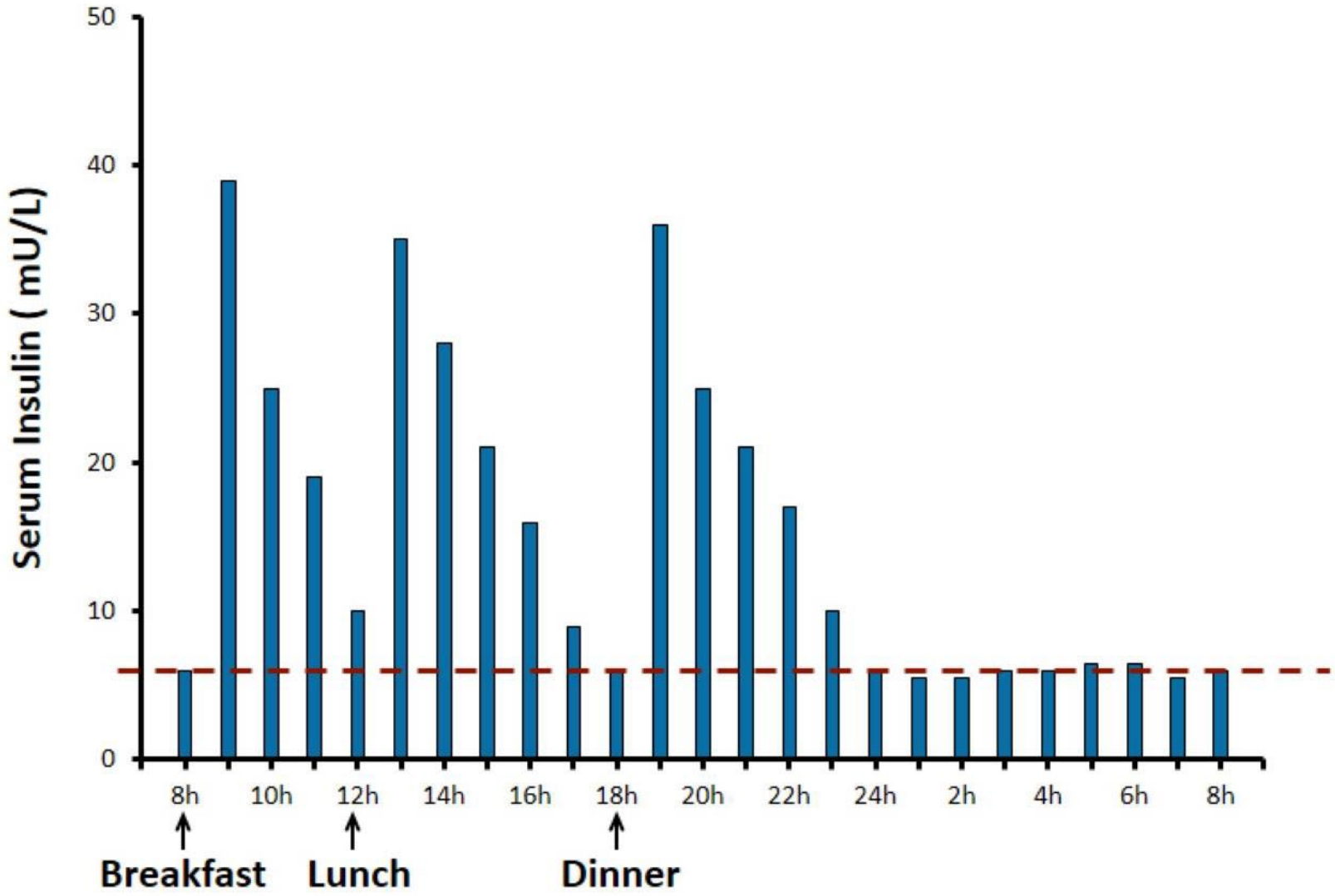
Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma

Disclosure

La dott.ssa Maggi dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche: DYNAMICOM EDUCATION S.R.L. e I&C S.R.L

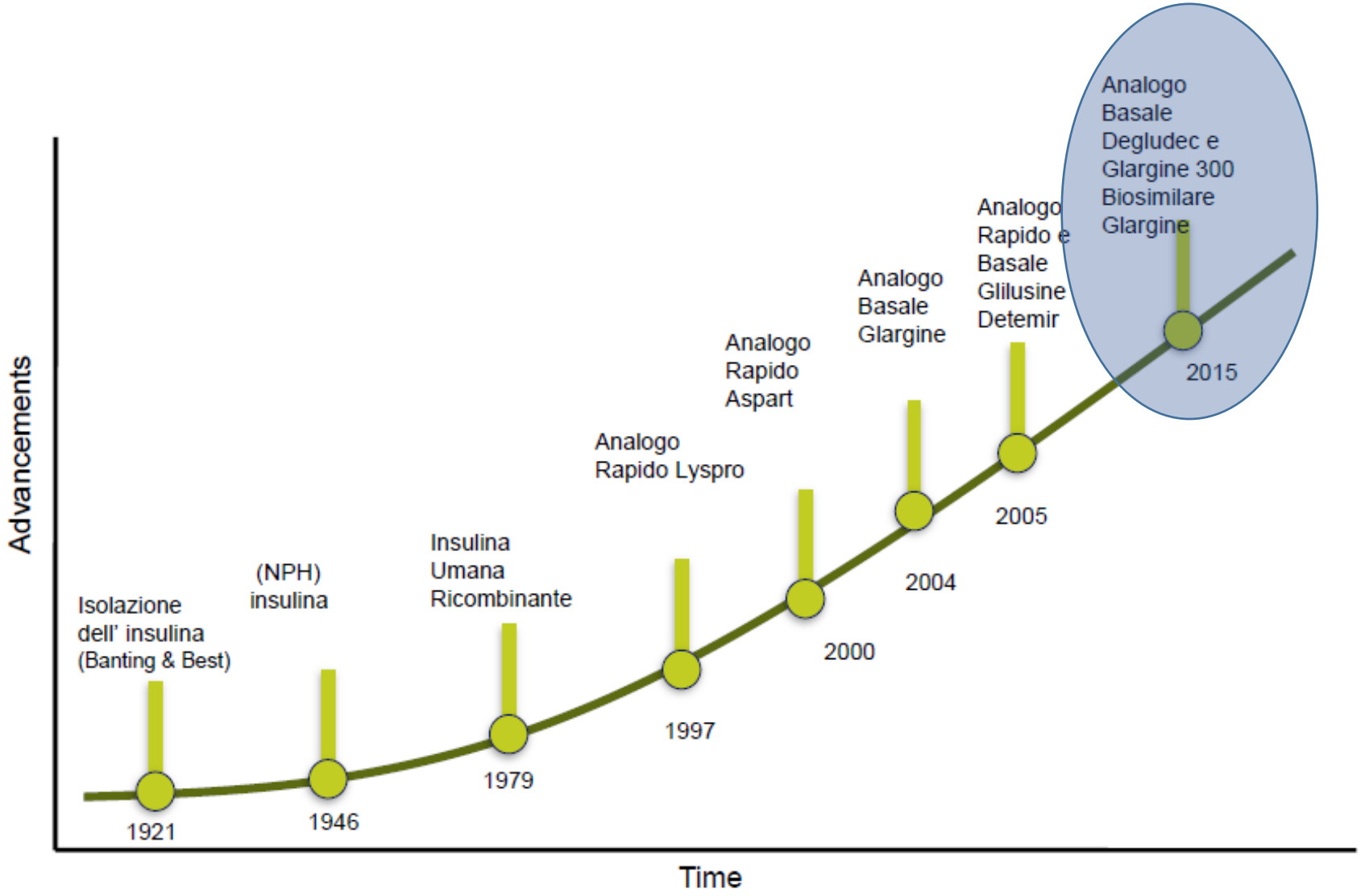
Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.

La secrezione insulinica nel soggetto sano

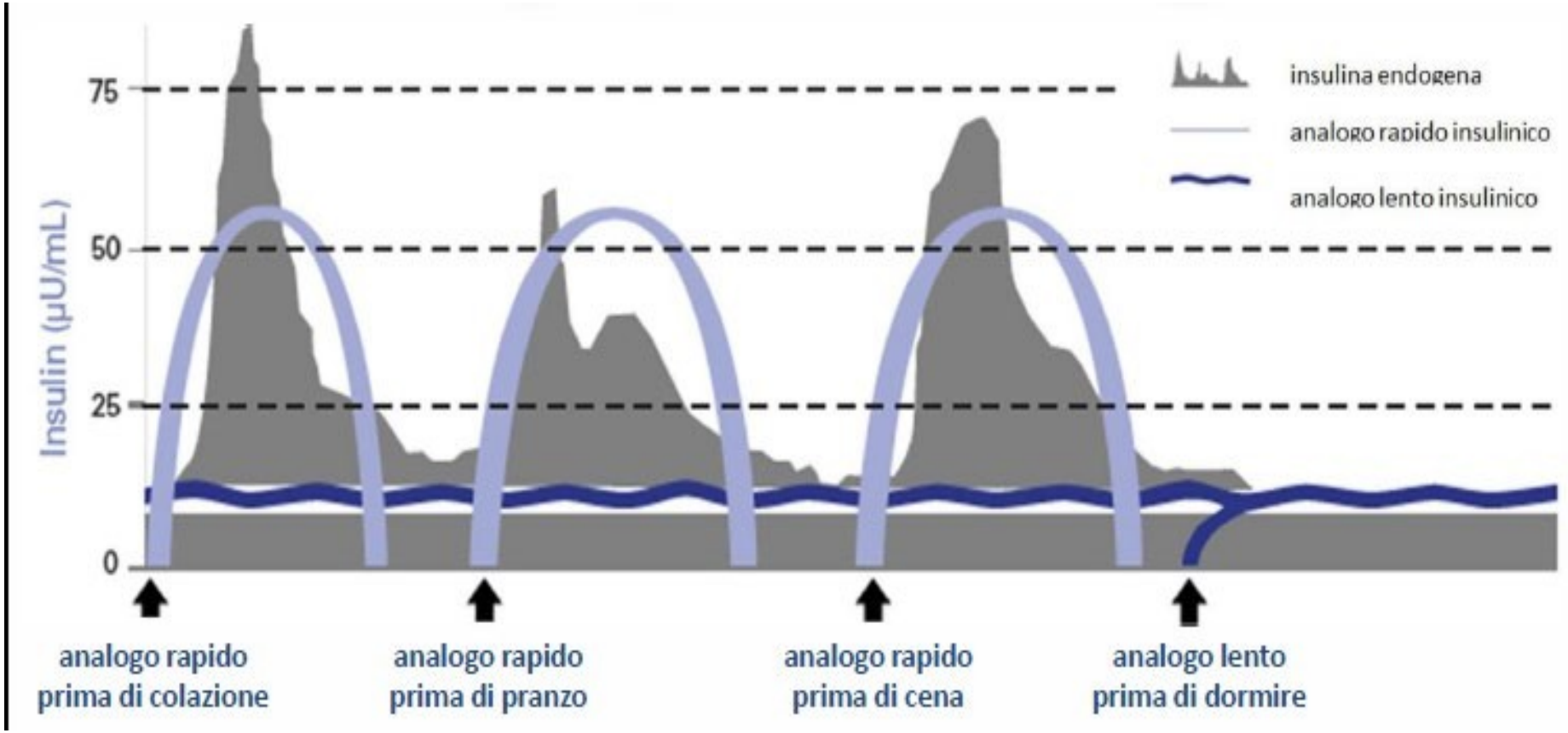


KruszynskaY, et al. Diabetologia. 1987; 30: 16-21.

Sviluppo continuo della terapia insulinica



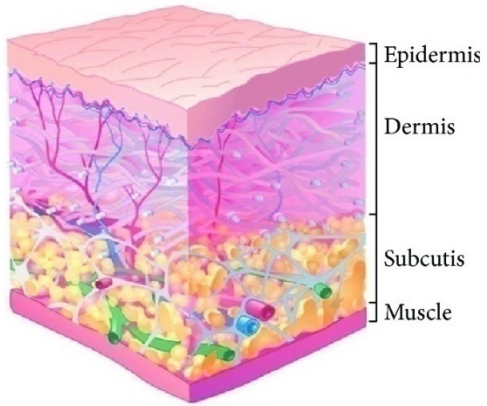
Mimare il profilo fisiologico



Modifiche dell'assorbimento sottocutaneo

SLOWER

- Modifiche del punto isoelettrico e formazione di microprecipitati (**glargine**)
- Acilazione con acido grasso e legame con albumina circolante (**detemir**)
- Aggiunta di zinco e fenoli (**degludec**)
- Modifiche della concentrazione (**glargine U 300**)



FASTER

- Modifiche minori della sequenza aminoacidica (**aspart, lispro, glulisne**)
- Aggiunta di "facilitatori" dell'assorbimento (**faster aspart**)
- Riduzione del volume di assorbimento (**insulin pumps**)

Gradel AKJ et al. J Diabetes Res. 2018 Jul 4;2018:1205121

Analoghi lenti di nuova generazione

- Insulina degludec
- Insulina glargine U-300

Insuline basali a confronto

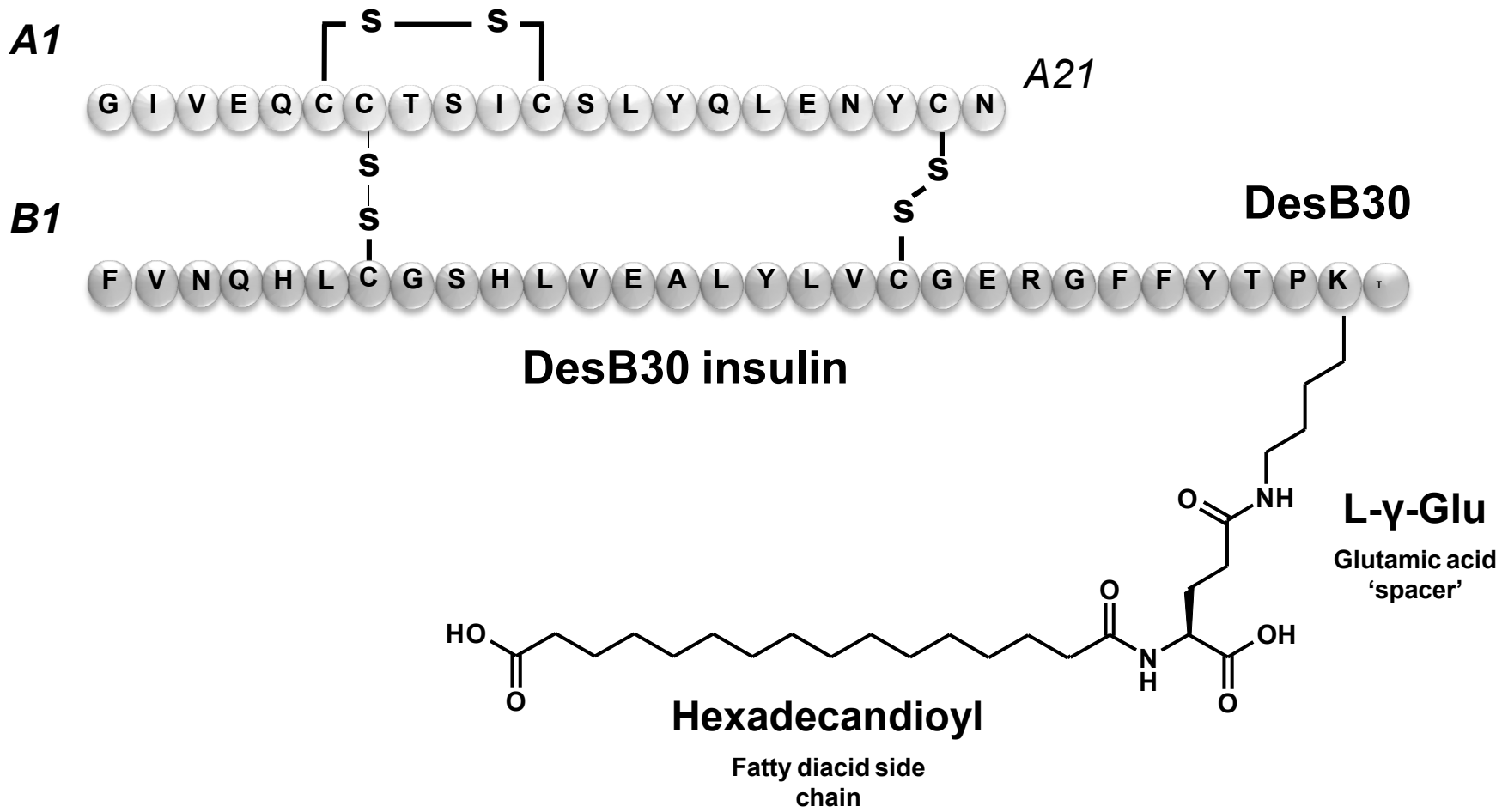
	Insulina NPH	Insulina glargine U-100	Insulina detemir	Insulina glargine U-300	Insulina degludec
Onset	2-4 ore	1.3 ore	1.3 ore	6 ore	1 ora
Picco	4-10 ore	Picco non pronunciato	Picco non pronunciato	Piatto	Piatto
Durata effettiva	10-16 ore	Sino a 24 ore	Inferiore a 24 ore	≤ 36 ore	≤ 42 ore
Emivita	Non nota	14 ore	5-7 ore	~ 23 ore	~ 25 ore
Tempo per lo steady-state	Non noto	2 giorni	2 giorni	4 giorni	2-3 giorni

Porcellati F. et al. Diabetes Care 2007; 30(10):247-252. Lucidi P. et al. Diabetes Care 2011; 34(6):1312-1314. Niswender K. Clin Diab 2009; 27:60-68. Becker RH et al. Diabetes Care 2015; 38:637-643. Heise T. et al. Diabetes Obes Metab 2012; 14(10):944-950.

Degludec

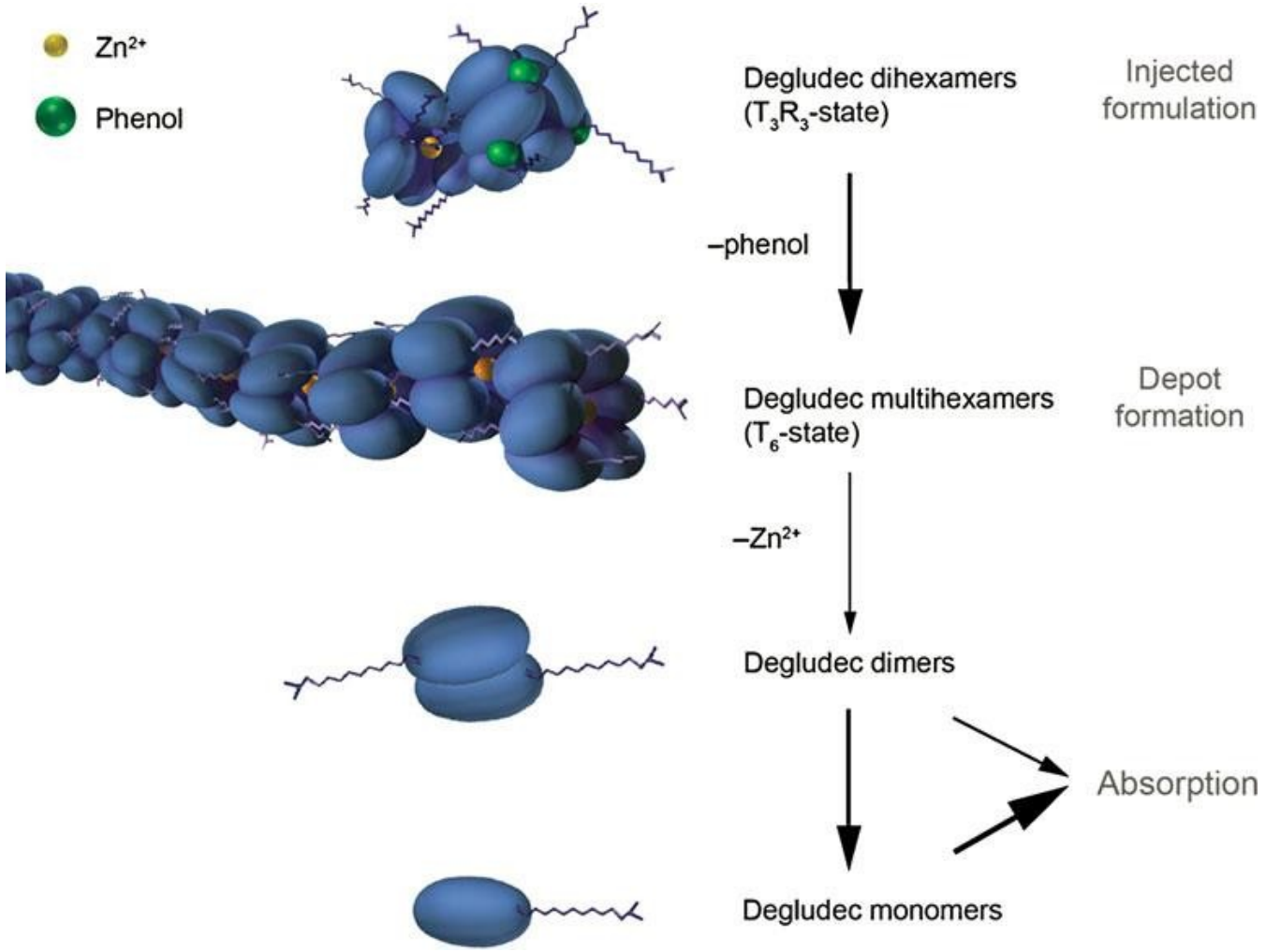
Si caratterizza per l'aggiunta di una porzione di acido grasso al termine della catena B e altre modifiche conformazionali (delezione Treonina in posizione 30 catena B)

Des(B30) LysB29(γ-Glu Nε-hexadecandioyl) human insulin



Jonassen et al. Pharm Res 2012;29:2104–14

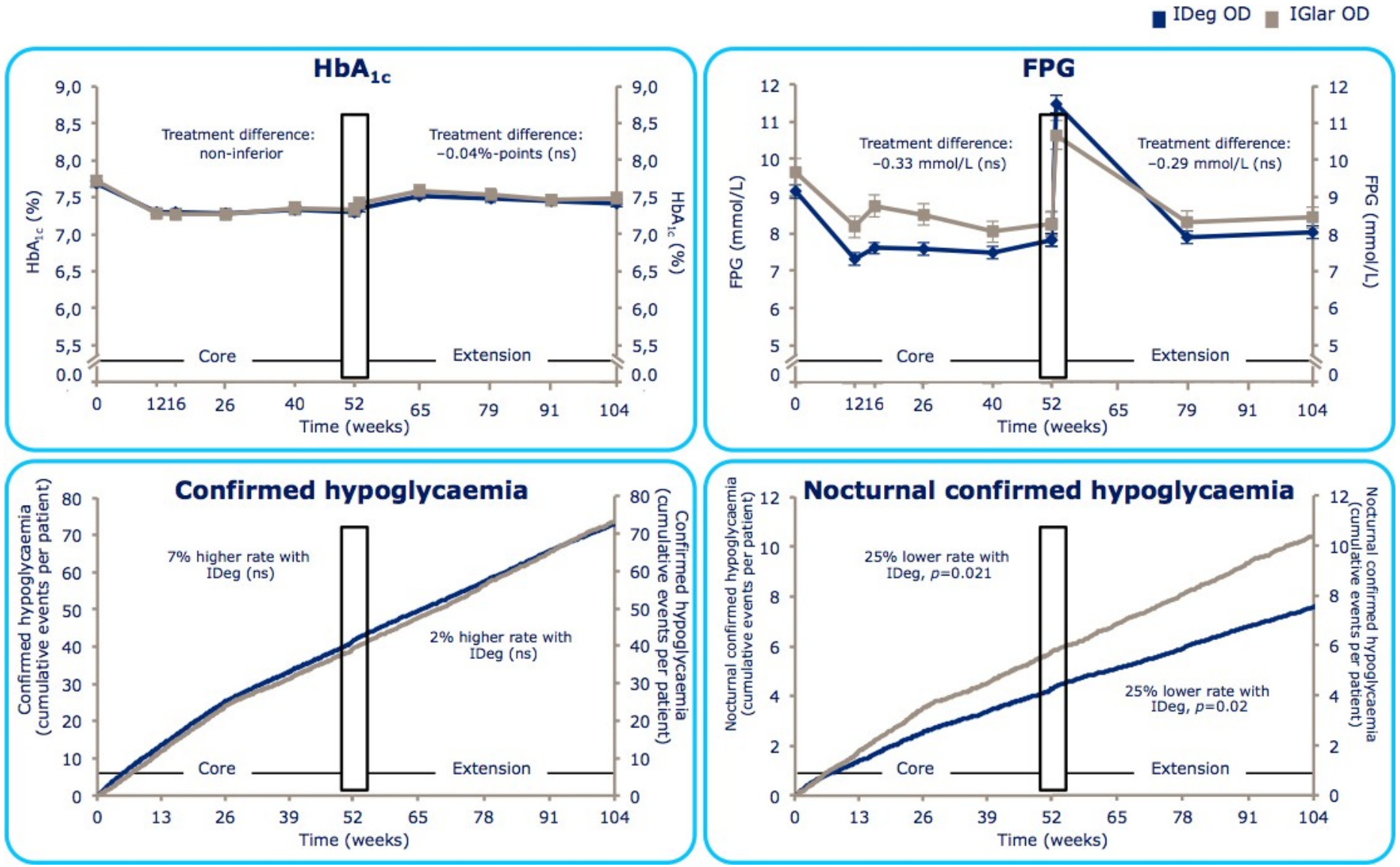
Degludec: proprietà farmacologiche



Degludec è un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando viene iniettato per via sottocutanea, determinando un deposito da cui l'insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile di degludec

Degludec RCP
Jonassen et al. Pharm Res 2012;29:2104–14

BEGIN programme: Basal–bolus in T1D – 2 years results



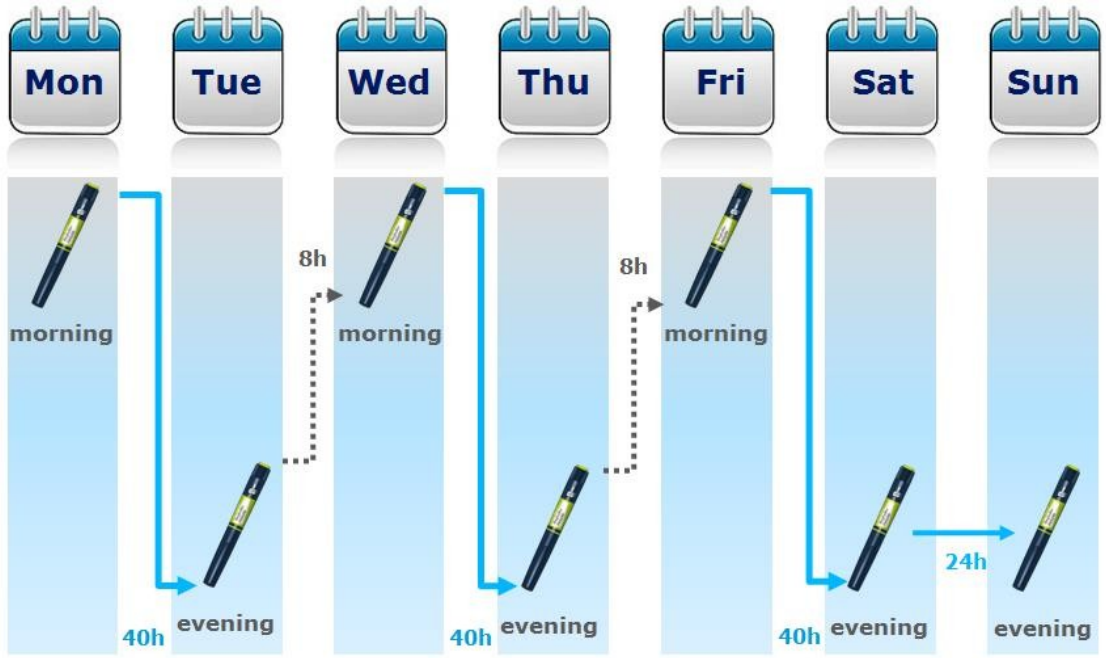
Heller et al. Lancet 2012;379:1489–97; Bode et al. Diabetic Med 2013;30:1293–7

Degludec: Proprietà Farmacologiche

Flessibilità degli orari di somministrazione

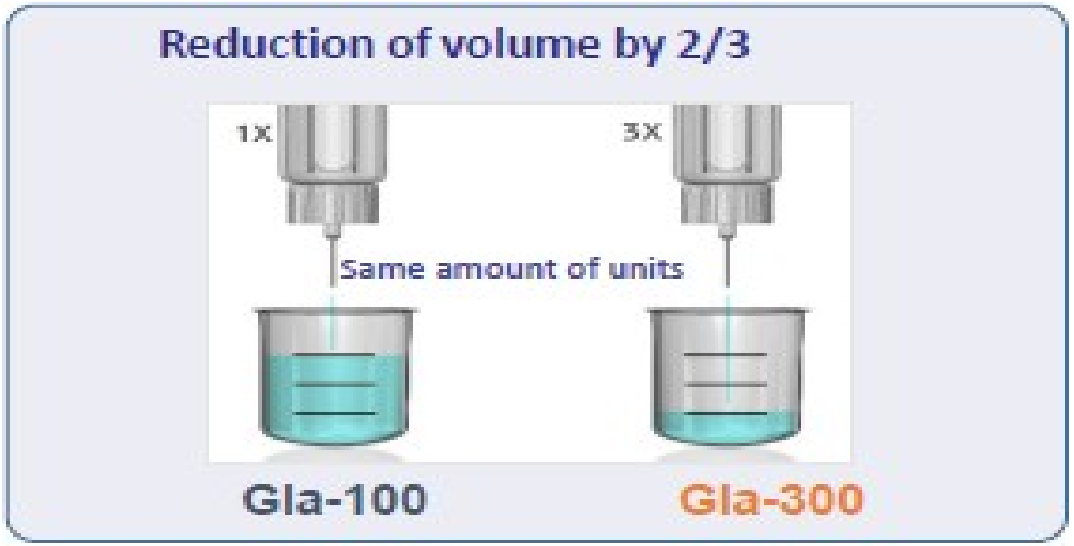
•Per i casi in cui la somministrazione allo stesso orario del giorno non è possibile, degludec offre la flessibilità di orario di somministrazione dell'insulina. Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra.

•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.



Meneghini et al. Diab Care 2013; 36:858-64; Mathieu et al. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1154-62

Insulina glargine 300 (GLA-300)



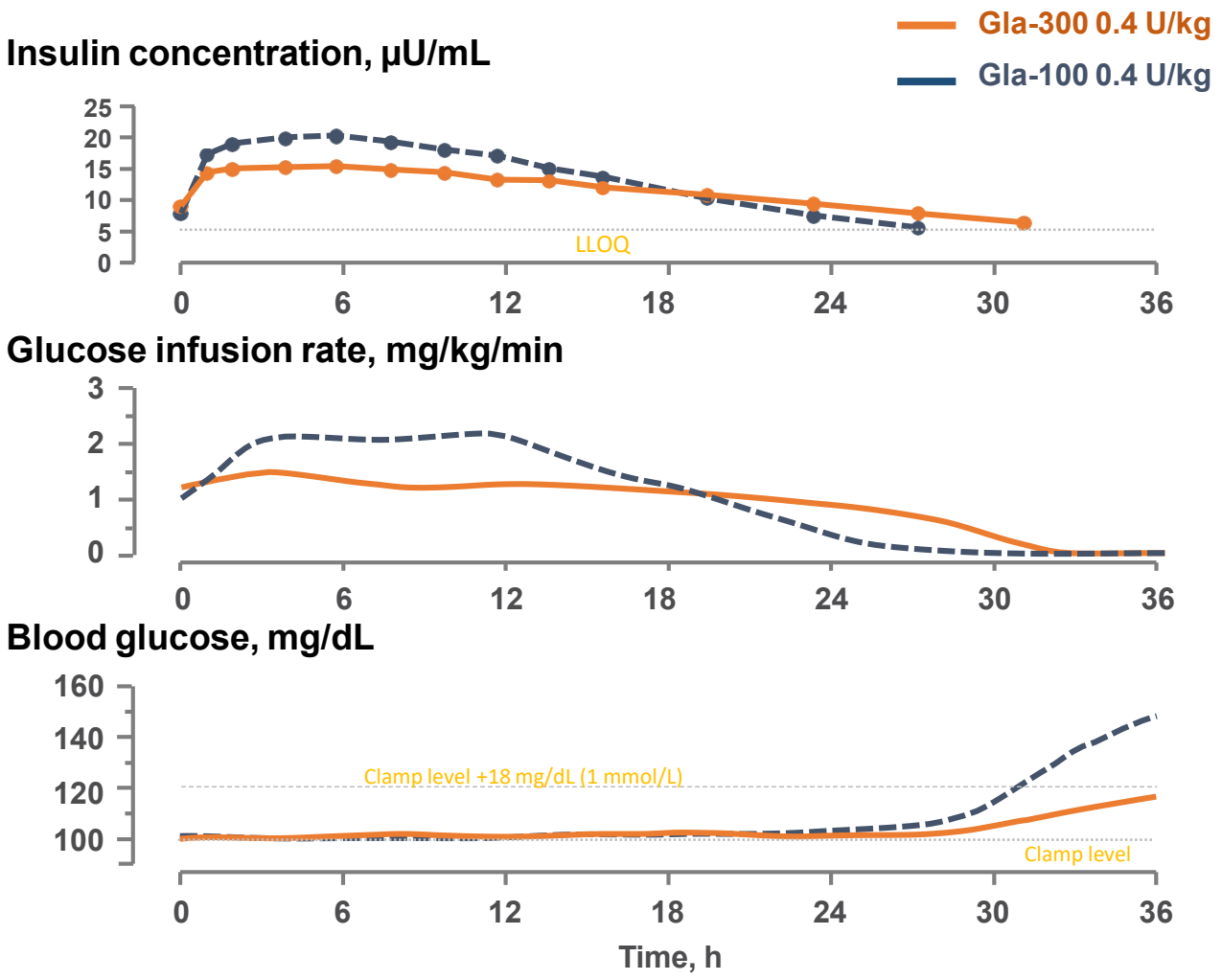
Stesso numero di Unità in un terzo del volume

Riduzione della superficie del precipitato

Assorbimento protratto e uniforme nel tempo

Owens D et al. Diabetes Metab Res Rev 2014; 30: 104-119. Sutton G et al Expert Opin Biol Ther 2014: 14(12): 1849-1860

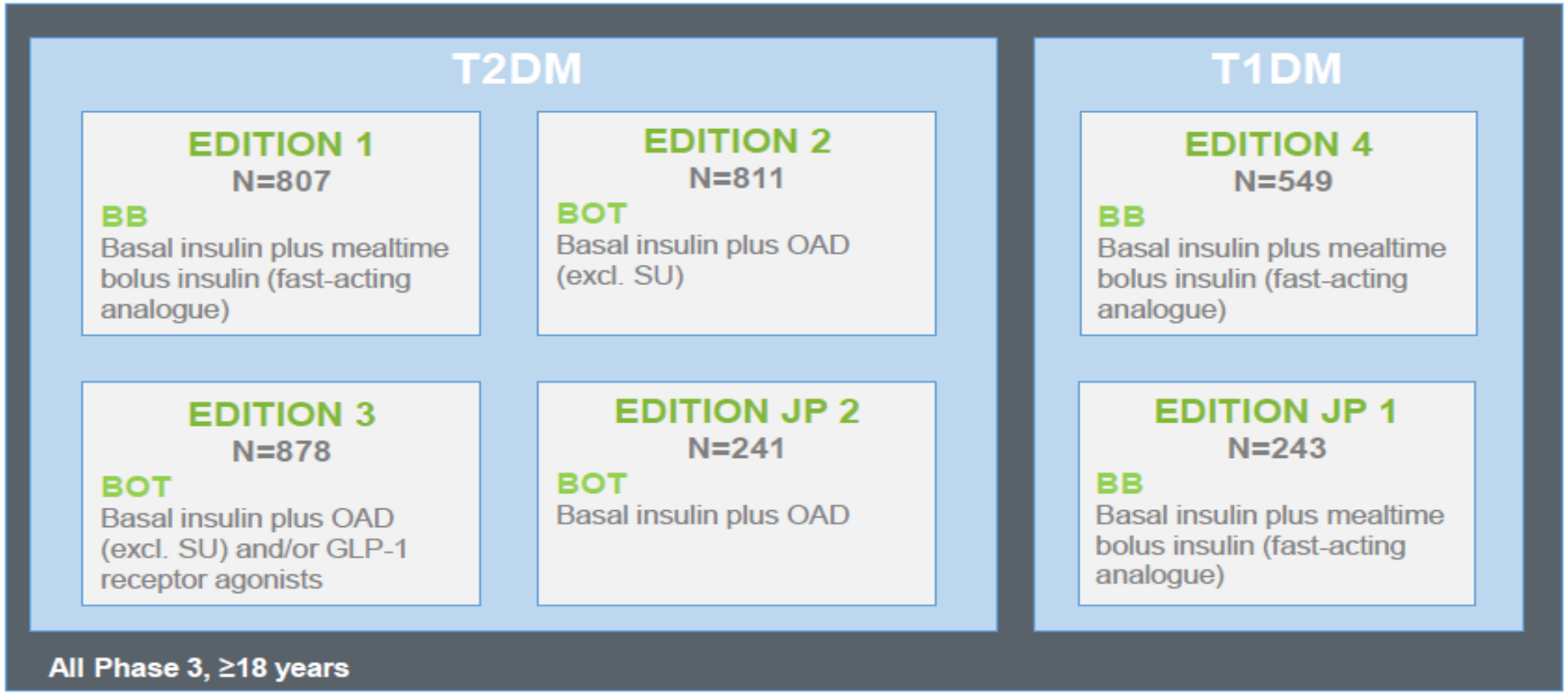
Gla-300 vs Gla-100: profilo glicemico più costante e prolungato dopo 8 giorni di terapia in DM1



Becker RHA et al. Diabetes Care 2015;38:637-643

EDITION program

Testing Gla-300 vs Gla-100 in several populations



BB, basal-bolus therapy; BOT, basal only therapy

Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62

Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care 2014; 37:3235-3243

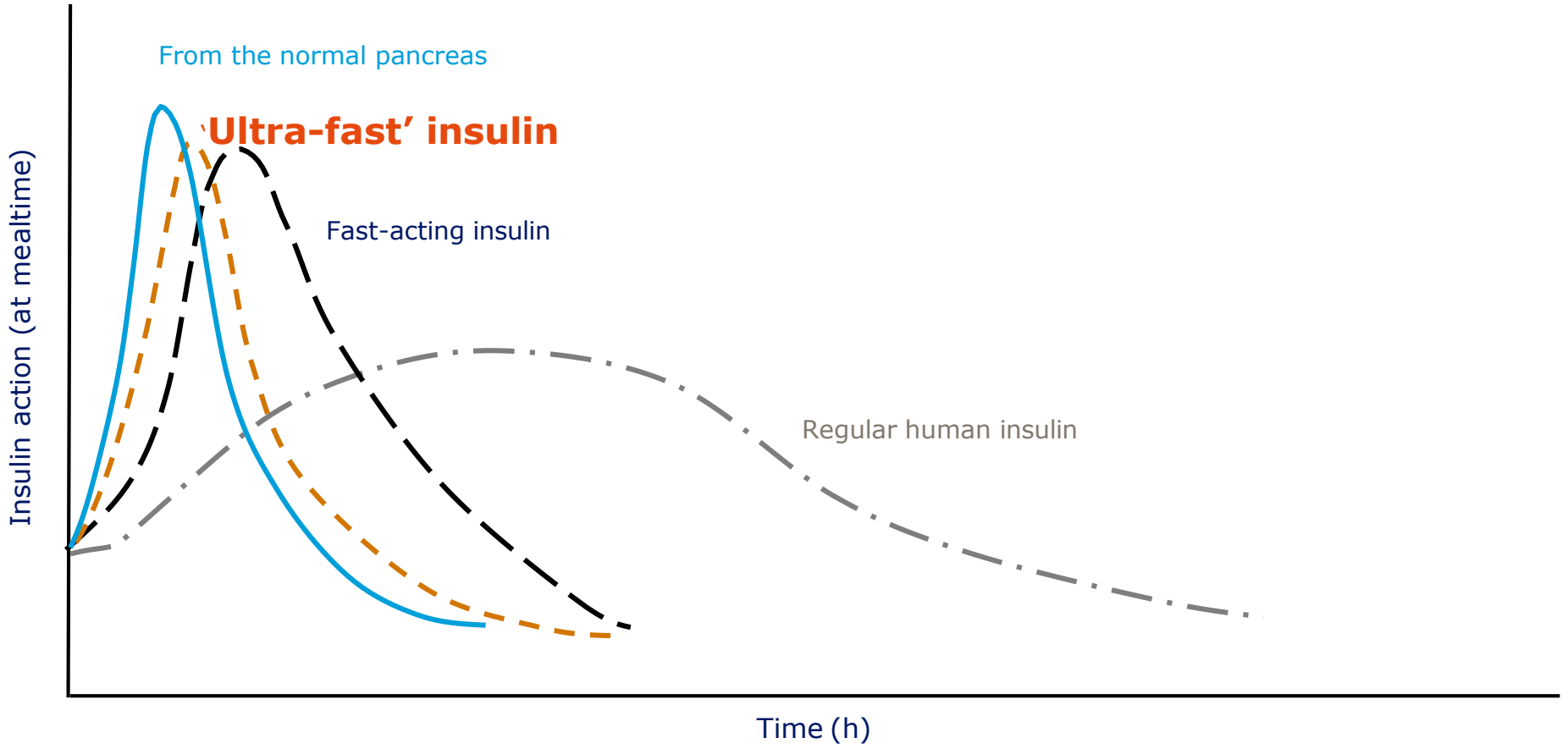
Bolli G.B. et al, Diabetes, Obes Metab 17: 386-394, 2015

Terauchi Y et al., Diabetes Obes Metab 18: 366-374, 2016

Matsuhisa M et al., Diabetes Obes Metab 18: 375-383, 2016

Home PD et al., Diabetes Care 2015; doi: 10.2337/dc15-0249

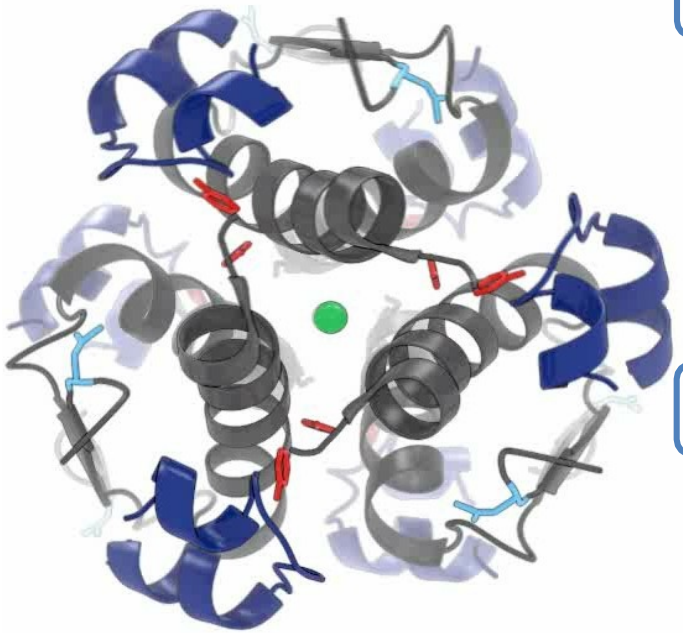
Insulina ultrarapida



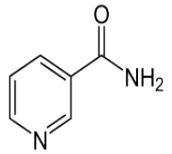
Adapted from Home PD. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1011–20

La prima insulina Ultra-fast: Faster Aspart

La **niacinamide** accelera la velocità di formazione dei monomeri determinandone un incremento del tasso di assorbimento attraverso l'epitelio endoteliale e induce anche una transitoria vaso-dilatazione concentrazione-dipendente.

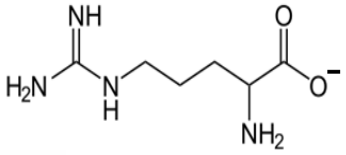


Niacinamide: Modifica dell'assorbimento



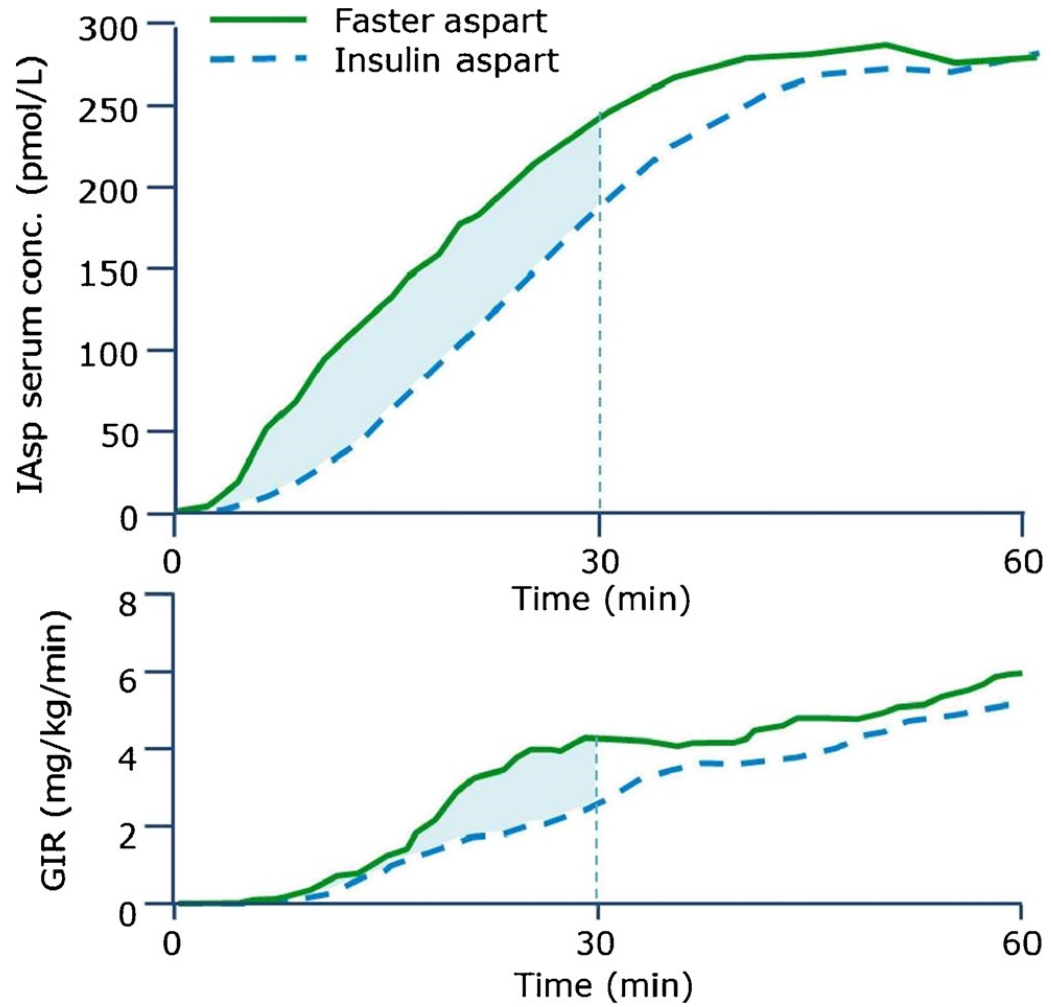
Vitamin B3

L-Arginina: aggiunto per la stabilità



Aminoacido naturalmente presente

Faster Aspart vs Insulina Aspart (IAsp) per via sottocutanea



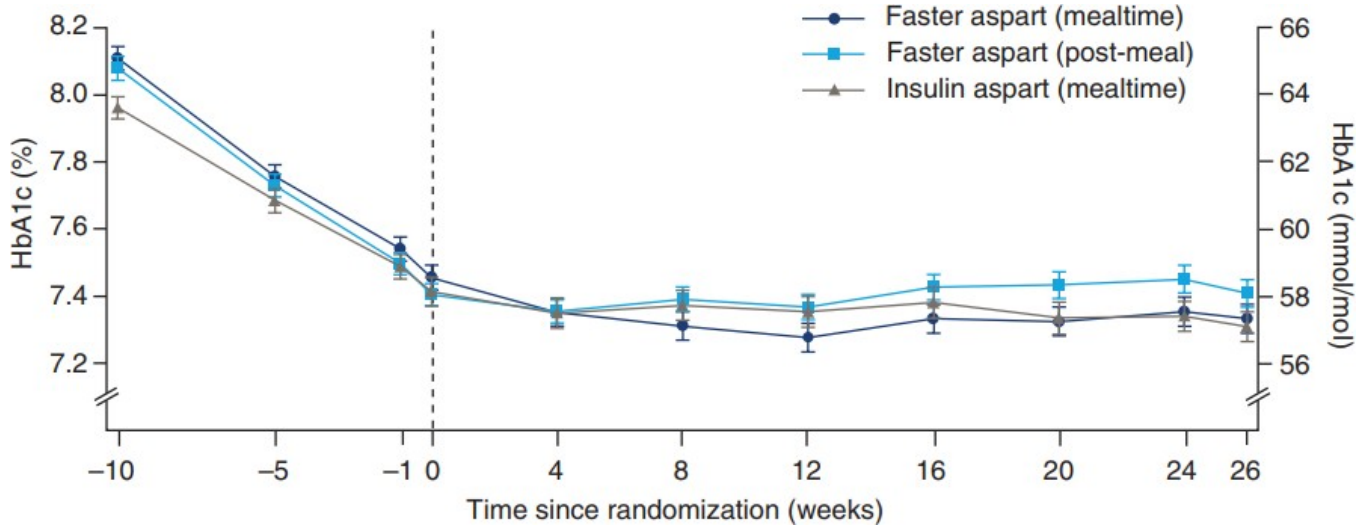
✓Esposizione all'insulina **due volte** maggiore nei primi 30 minuti

✓ Inizio dell'effetto ipoglicemizzante **14.3 minuti** prima (23% più veloce)

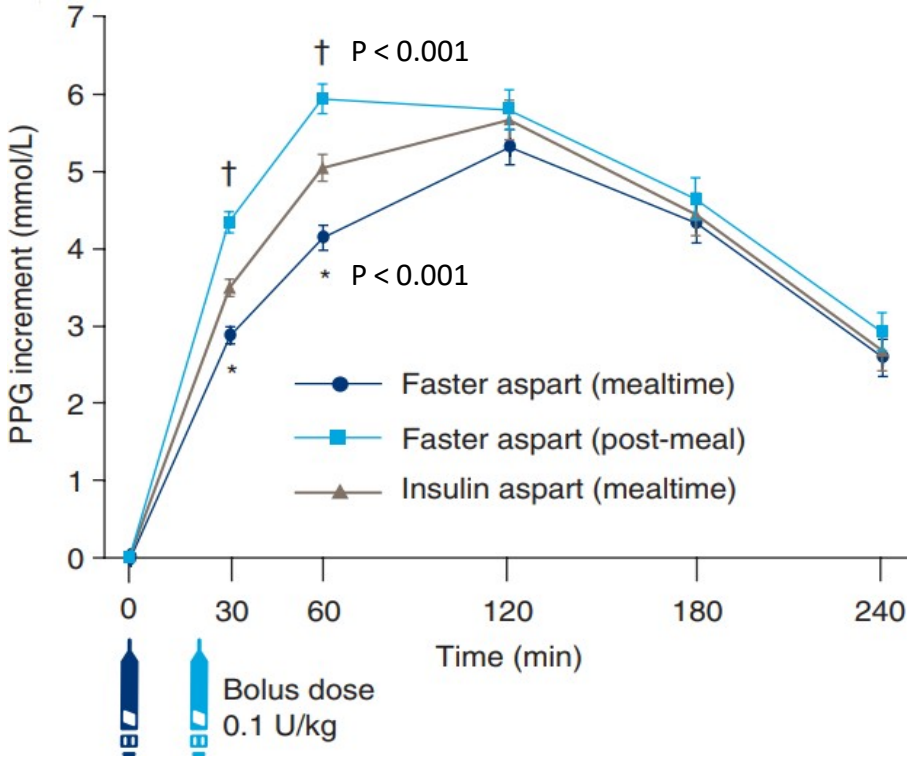
✓Effetto ipoglicemizzante precoce (primi 30 minuti) **superiore del 74%**

Biester T. Et al. Curr Diab Rep 2017;17:101

Faster Aspart vs Iasp: ONSET 8



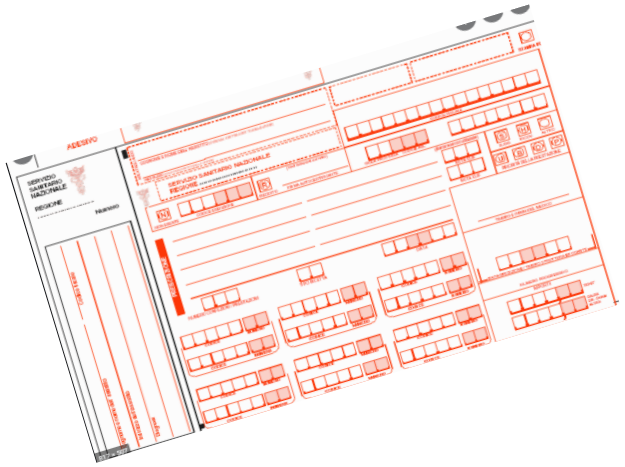
Variazioni di HbA1c: non inferiorità di faster aspart (sia mealtime che postmeal) vs insulina aspart ($P < 0.001$) nella riduzione della HbA1c in pazienti con DM1.



Variazioni di PPG:
rispetto ai valori al baseline, confermata la **superiorità di faster aspart mealtime vs insulina aspart nella riduzione della PPG a 30 minuti e a 1 ora dal pasto** ($P < 0.001$), indipendentemente dal valore di glicemia pre-prandiale. Si ha, invece, superiorità di insulina aspart vs faster aspart post-meal ($P < 0.001$) nelle variazioni di PPG a 1 ora.

Buse et al. Diabetes Obes Metab.2018;20:2885–2893

- Che ruolo ha la terapia insulinica nel diabete tipo 2?
- Quali combinazioni terapeutiche adottare?



Standard italiani di cura SID-AMD

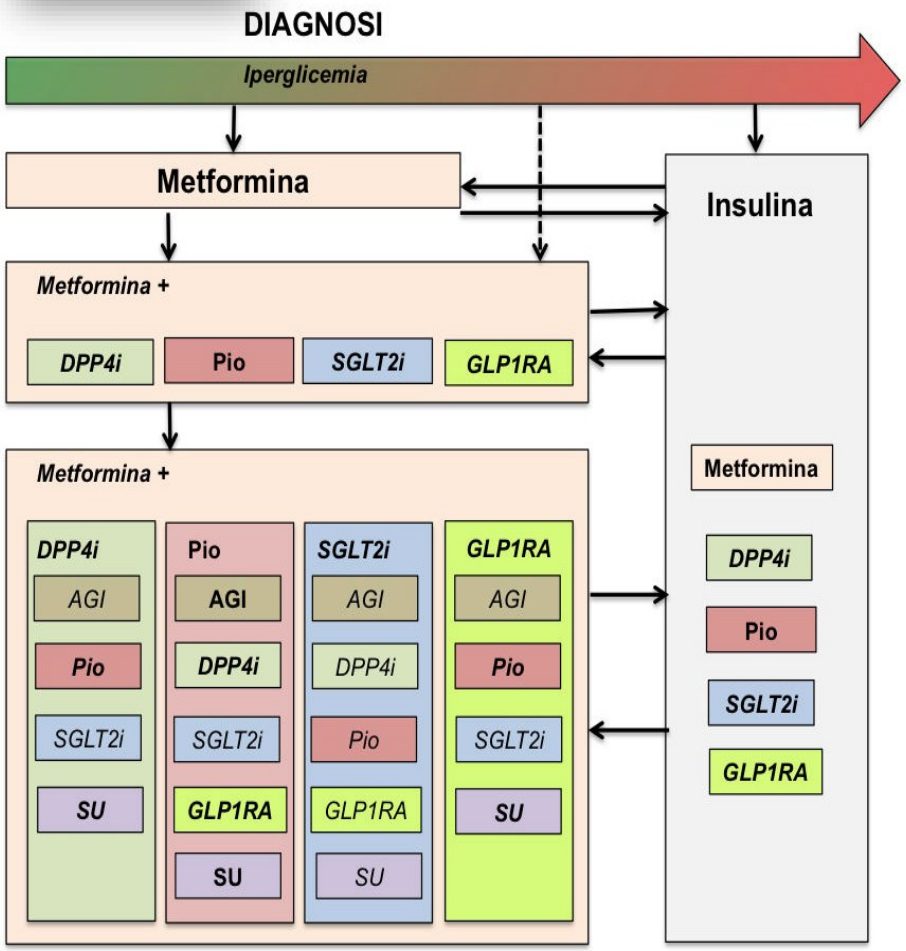
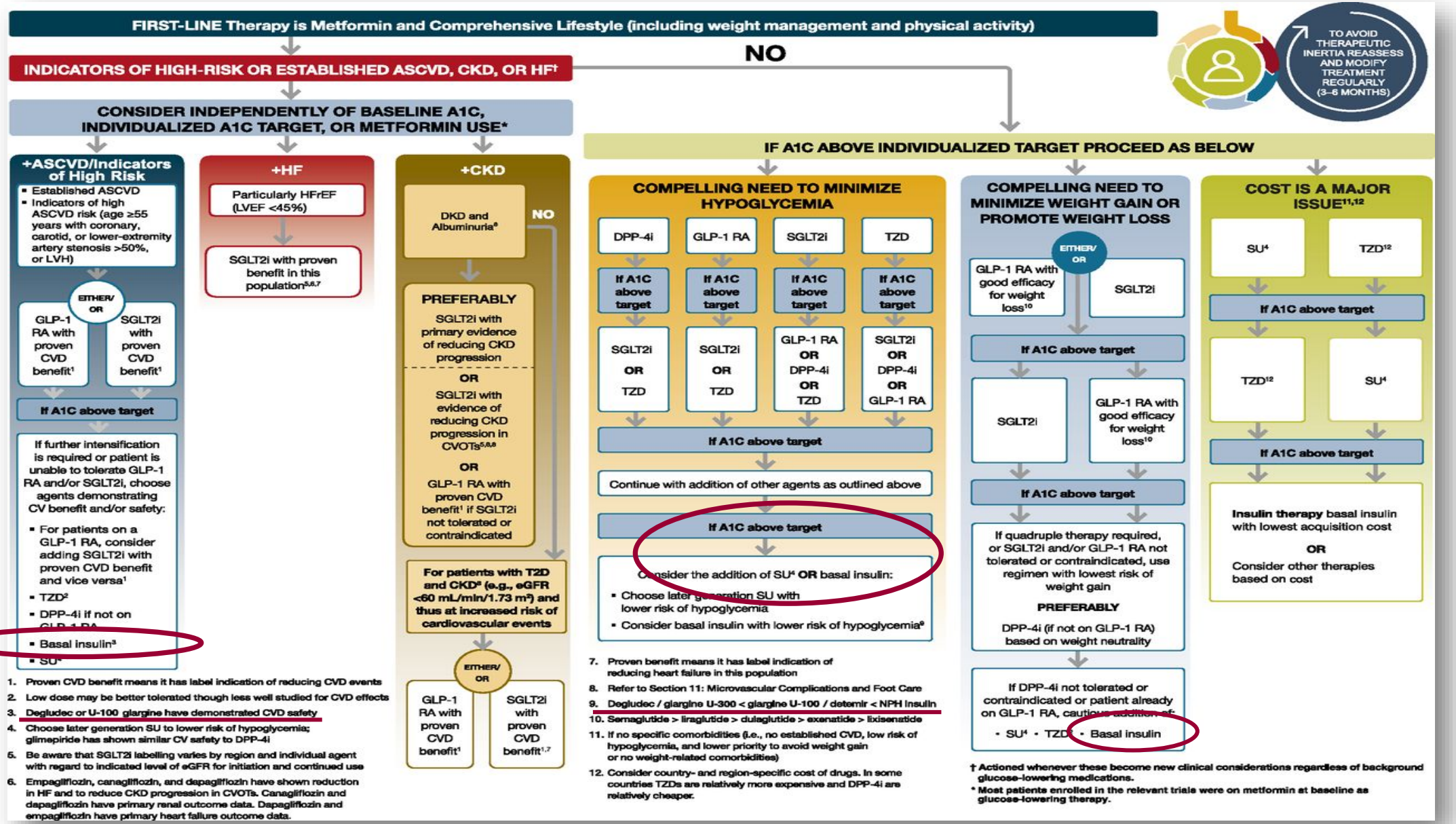


Tabella 4.H4. Terapia insulinica nel diabete di tipo 2.

Iniziare la terapia insulinica secondo uno schema adeguato all'andamento delle glicemie del paziente. Gli schemi possibili comprendono: 1. La somministrazione di sola insulina lenta, preferibilmente serale (schema più frequente) 2. La somministrazione di sola insulina rapida a uno o più pasti 3. La somministrazione di insulina lenta associata ad insulina rapida a uno o più pasti In generale, è consigliabile iniziare con gli schemi più semplici possibili per poi aumentare il numero di somministrazioni se necessario.
Nel caso sia necessaria la sola insulina lenta e non si reputi utile una dose massimale di agonisti del recettore del GLP-1, considerare come opzione alternativa l'associazione precostituita di liraglutide e degludec o di lixisenatide e glargine.
Istruire il paziente adeguatamente sulla tecnica di iniezione al momento della prescrizione.
Verificare che il paziente sia ben addestrato all'automonitoraggio della glicemia e che sia in grado di riconoscere e trattare adeguatamente l'ipoglicemia.
Se non controindicata, associare all'insulina la metformina. Anche l'associazione di inibitori DPP4, inibitori SGLT2 e agonisti GLP1, con o senza metformina, è vantaggiosa, in quanto consente di contrastare l'aumento di peso, ridurre il fabbisogno di insulina e, in qualche caso, di ridurre anche il numero di iniezioni necessarie. Qualora si intenda associare all'insulina il pioglitazone, sorvegliare l'eventuale comparsa di edemi. Qualora si intenda associare all'insulina l'acarbose, informare il paziente che eventuali ipoglicemie vanno corrette con glucosio e non con saccarosio. La terapia combinata di insulina e sulfaniluree o glinidi è sconsigliabile per l'elevato rischio di ipoglicemia.
Titolare le dosi di insulina sulla base delle glicemie domiciliari del paziente, fino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Per una titolazione efficace, si devono prevedere contatti frequenti, o in alternativa istruire il paziente ad effettuare una auto-titolazione.

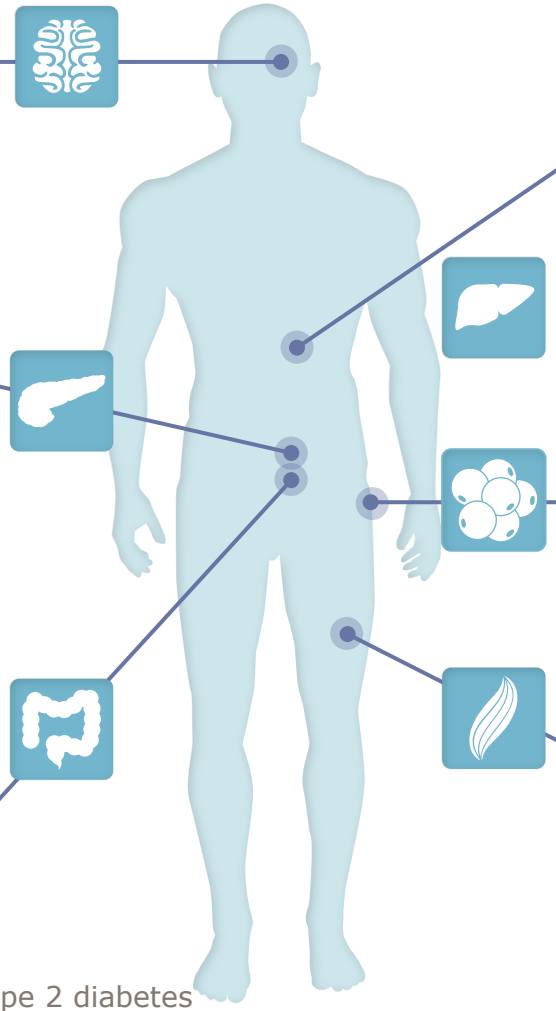
American Diabetes Association.



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
2. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
3. Degludec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety
4. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
5. Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
6. Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.
7. Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population
8. Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care
9. Degludec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH insulin
10. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
11. If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
12. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

† Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.
* Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

Complementarietà d'azione insulina basale e analogo del GLP1 nel DM2



BRAIN

GLP-1 analogue

Decreased energy intake
Increased satiety

PANCREAS

GLP-1 analogue

Glucose-dependent insulin and glucagon secretion
Insulin synthesis

GI TRACT

GLP-1 analogue

Inhibition of gastric emptying

LIVER

Inhibition of hepatic glucose production — **Basal insulin**

Inhibition of hepatic glucose production — **GLP-1 analogue**

ADIPOSE TISSUE

Insulin receptor activation — **Basal insulin**

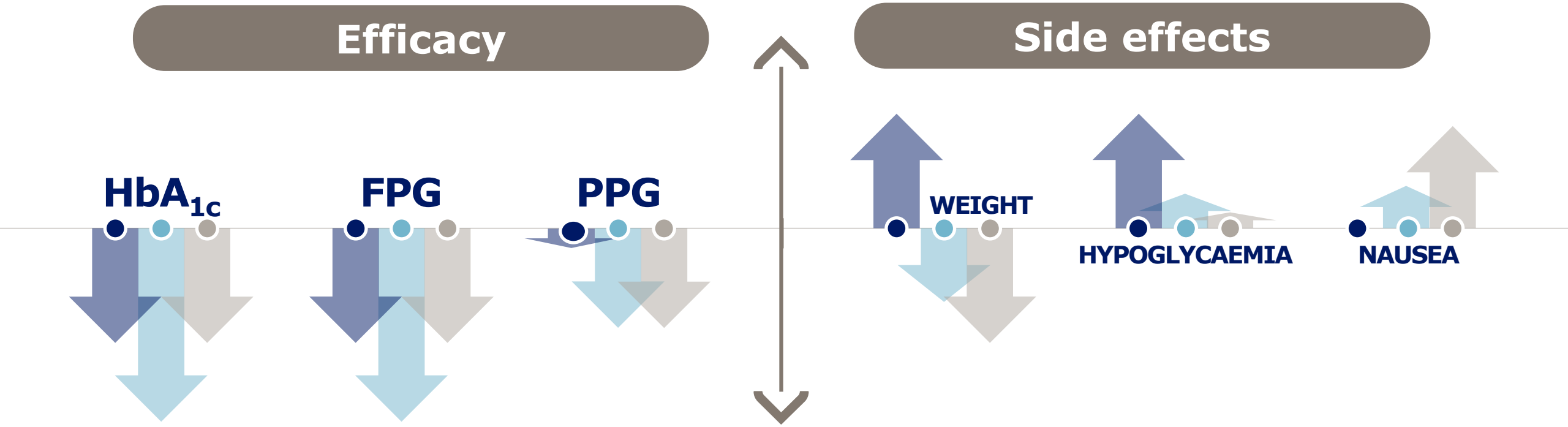
SKELETAL MUSCLE

Increased glucose disposal — **Basal insulin**

GI, gastrointestinal; GLP-1, glucagon-like peptide-1; T2D, type 2 diabetes

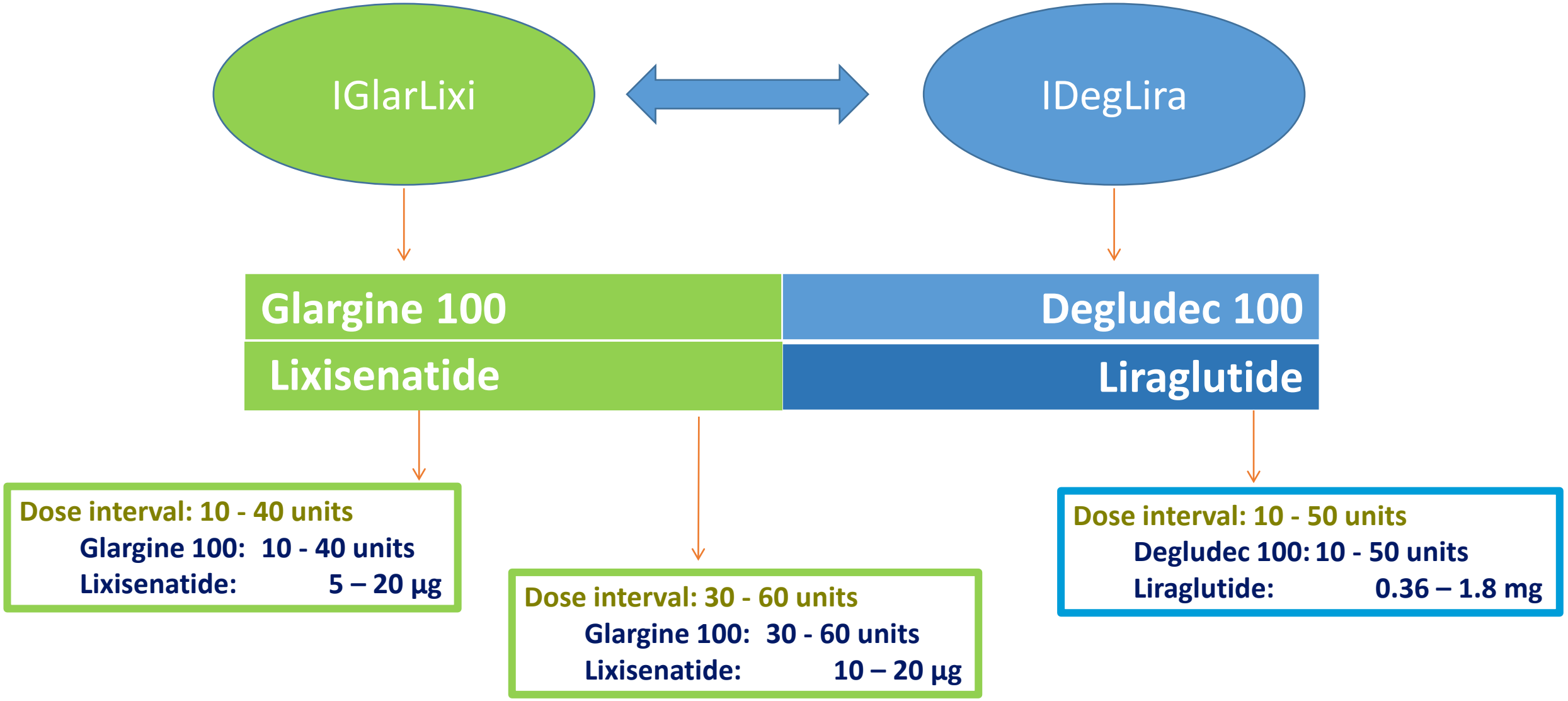
1. Baggio & Drucker. Gastroenterol 2007;132:2131–57; 2. Niswender. Postgrad Med 2011;123:27–37

La combinazione GLP1RA/Insulina rafforza l'efficacia e riduce o neutralizza gli effetti collaterali

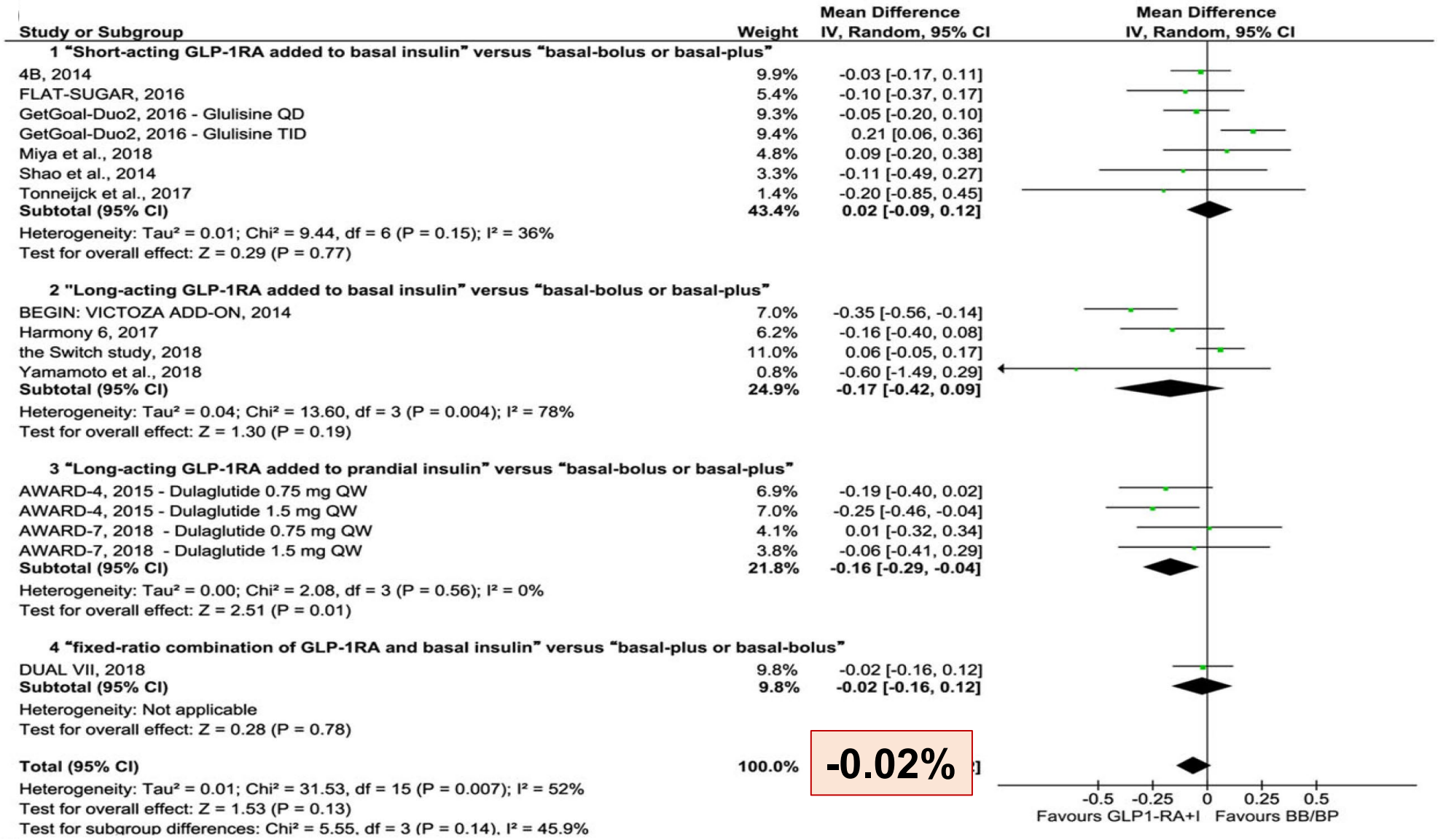


For illustrative purposes only, not drawn to scale
FPG, fasting plasma glucose; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; PPG, postprandial glucose

Associazione insulina e GLP1



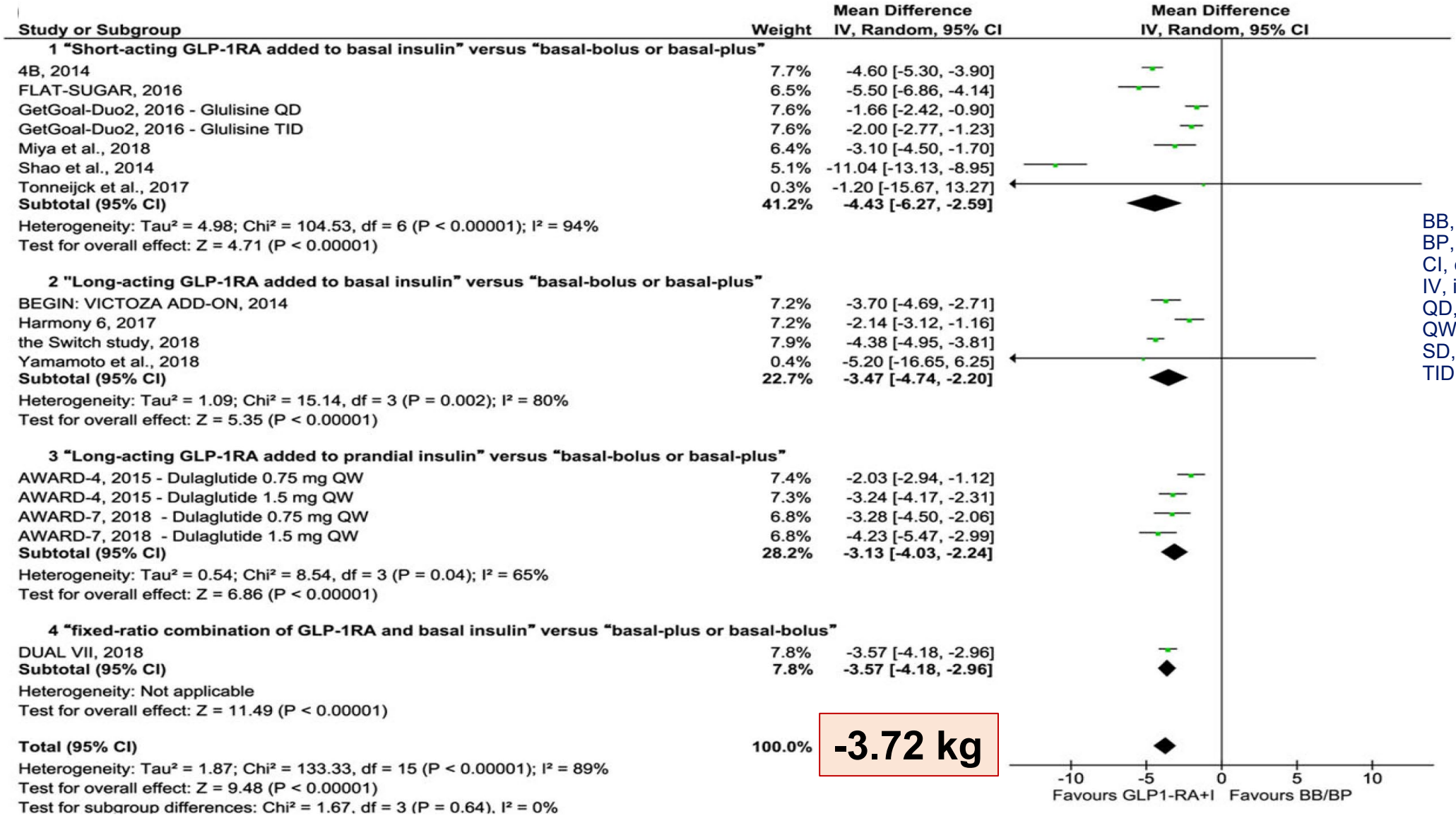
GLP-1 RA Added to Insulin vs Basal-bolus or Basal-plus Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: HbA1c



BB, basal-bolus;
BP, basal-plus;
CI, confidence interval;
IV, inverse variance;
QD, once daily;
QW, once weekly;
SD, standard deviation;
TID, three times daily

Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Jan;35(1):e3082.

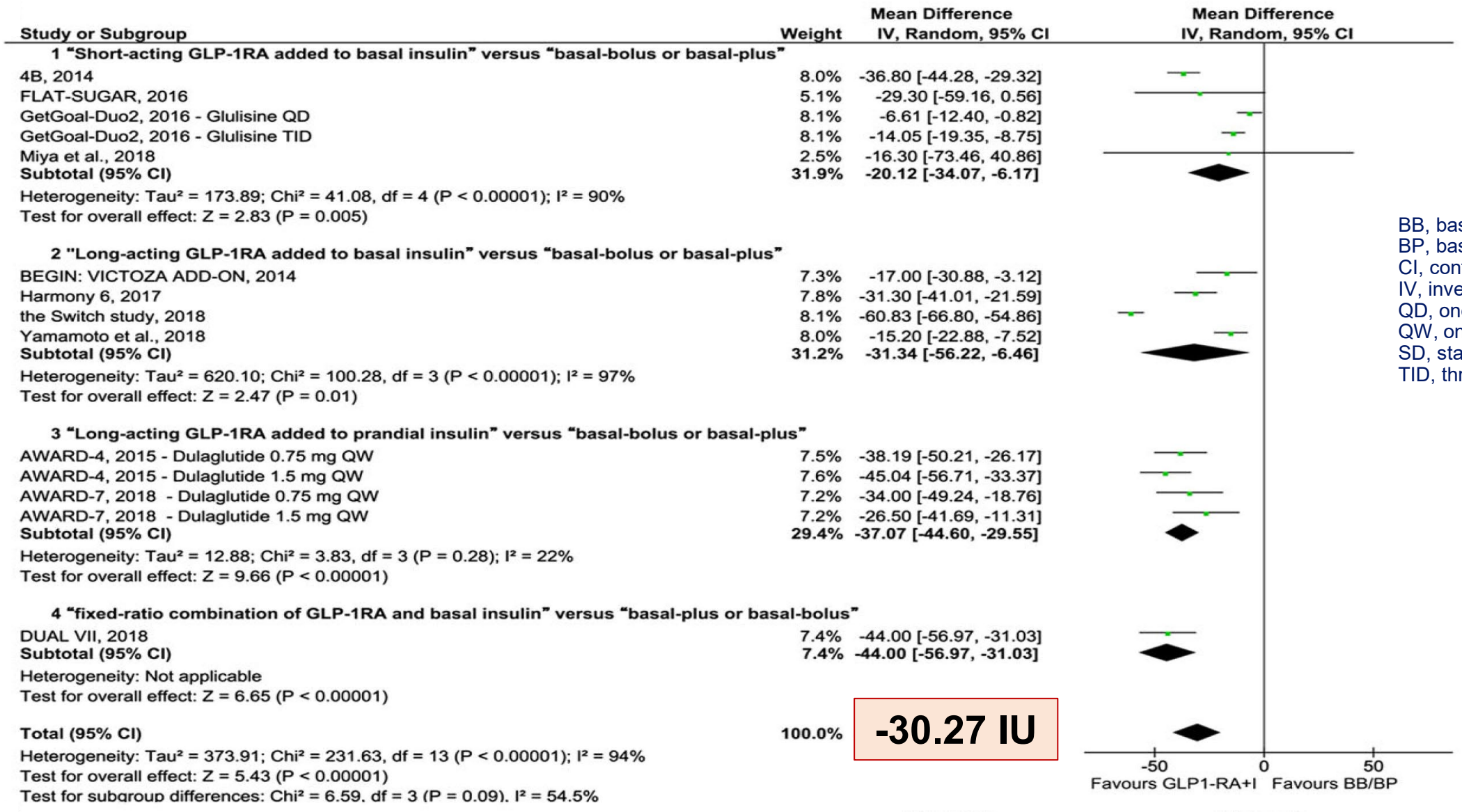
GLP-1 RA Added to Insulin vs Basal-bolus or Basal-plus Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: Body Weight



BB, basal-bolus;
BP, basal-plus;
CI, confidence interval;
IV, inverse variance;
QD, once daily;
QW, once weekly;
SD, standard deviation;
TID, three times daily

Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Jan;35(1):e3082.

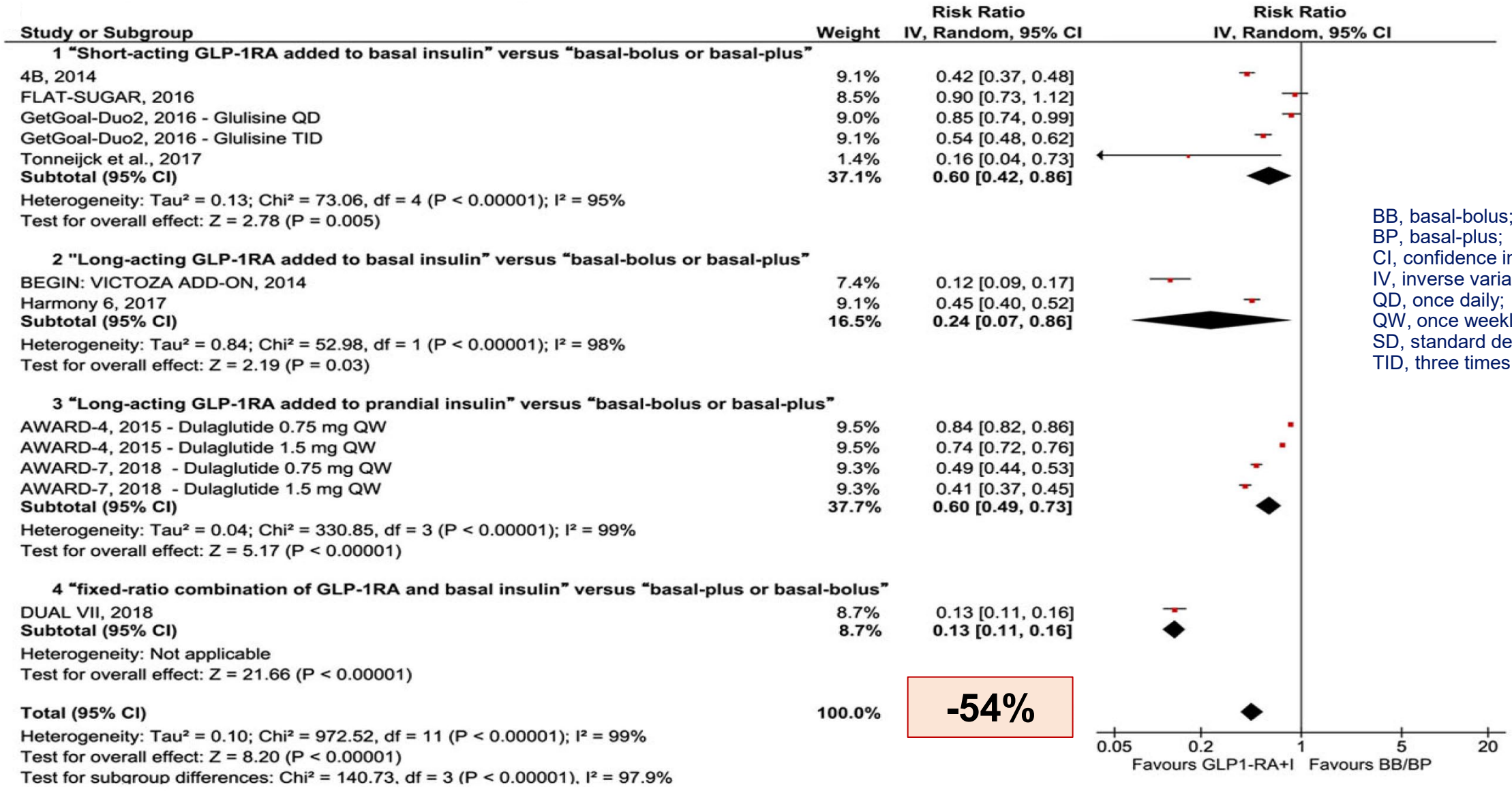
GLP-1 RA Added to Insulin vs Basal-bolus or Basal-plus Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: Daily Insulin Dose at Follow-up



BB, basal-bolus;
BP, basal-plus;
CI, confidence interval;
IV, inverse variance;
QD, once daily;
QW, once weekly;
SD, standard deviation;
TID, three times daily

Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Jan;35(1):e3082.

GLP-1 RA Added to Insulin vs Basal-bolus or Basal-plus Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: Incidence of Hypoglycemia



BB, basal-bolus;
BP, basal-plus;
CI, confidence interval;
IV, inverse variance;
QD, once daily;
QW, once weekly;
SD, standard deviation;
TID, three times daily

Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. Diabetes Metab Res Rev. 2019 Jan;35(1):e3082.

PROGRAMMA DI SVILUPPO CLINICO

LixiLan-O [1]

iGlarLixi ha dimostrato la superiorità di iGlar o lixisenatide sulla riduzione di HbA1c in pazienti **precedentemente trattati con metformina ± altri OAD**, con un profilo di sicurezza che riflette quelli di iGlar e lixisenatide[1]

LixiLan-L [2]

iGlarLixi ha dimostrato la superiorità di iGlar sulla riduzione di HbA1c in pazienti **precedentemente trattati con iGlar**, con un profilo di sicurezza che riflette quelli di iGlar e lixisenatide[2]

LixiLan- G [3]

Efficacia e sicurezza di iGlarLixi in pazienti adulti con DMT2 **inadeguatamente controllati con precedente terapia GLP1-RA** (long/short) e **metformin ± pioglitazone e/o SGLT2**.

1- Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2016
2- Aroda VR, et al. Diabetes Care 2016
3- LixiLan-G Diabetes Care 2019;

iGlarLixi vs iGlar+Bolus

Diabetes Ther (2020) 11:305–318
https://doi.org/10.1007/s13300-019-00735-7

ORIGINAL RESEARCH

Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis

Ádám G. Tabák · John Anderson · Pablo Aschner · Minzhi Liu · Aramesh Saremi · Peter Stella · Francisco J. Tinahones · Carol Wysham · Juris J. Meier

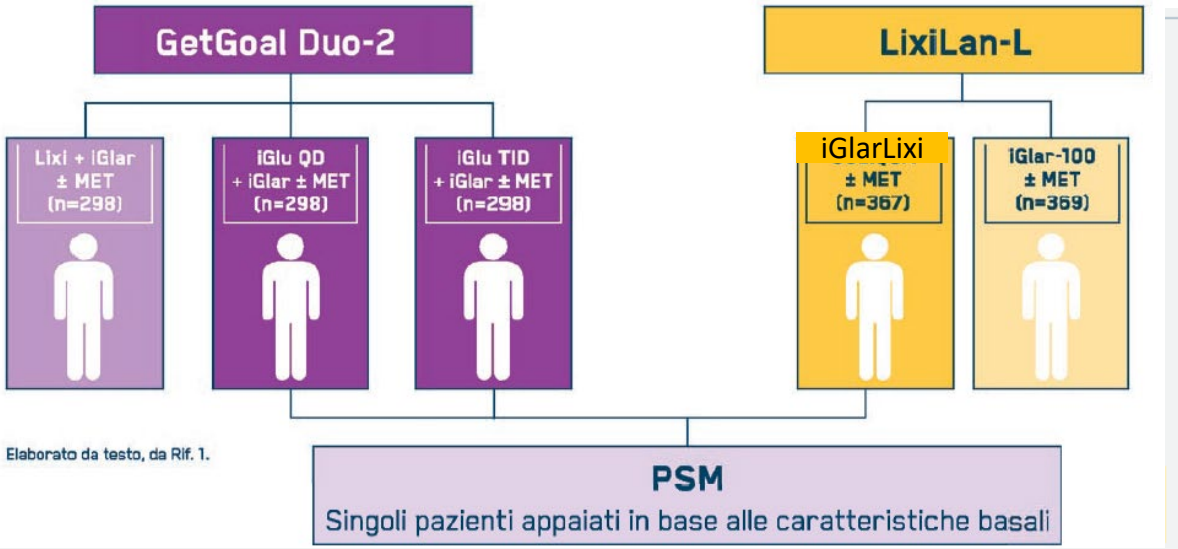
Received: October 15, 2019 / Published online: December 17, 2019

iGlarLixi vs iGlar+Bolus

Data from two Phase III clinical trials were used: LixiLan-L and GetGoal Duo-2[1,2]

Patients treated with iGlarLixi in the LixiLan-L study and those treated with mealtime insulin in GetGoal Duo-2 were compared. Patients were matched using PSM.

Baseline characteristics used for matching included age, race, diabetes duration, baseline body mass index, blood sugar levels and fasting plasma glucose (FPG).

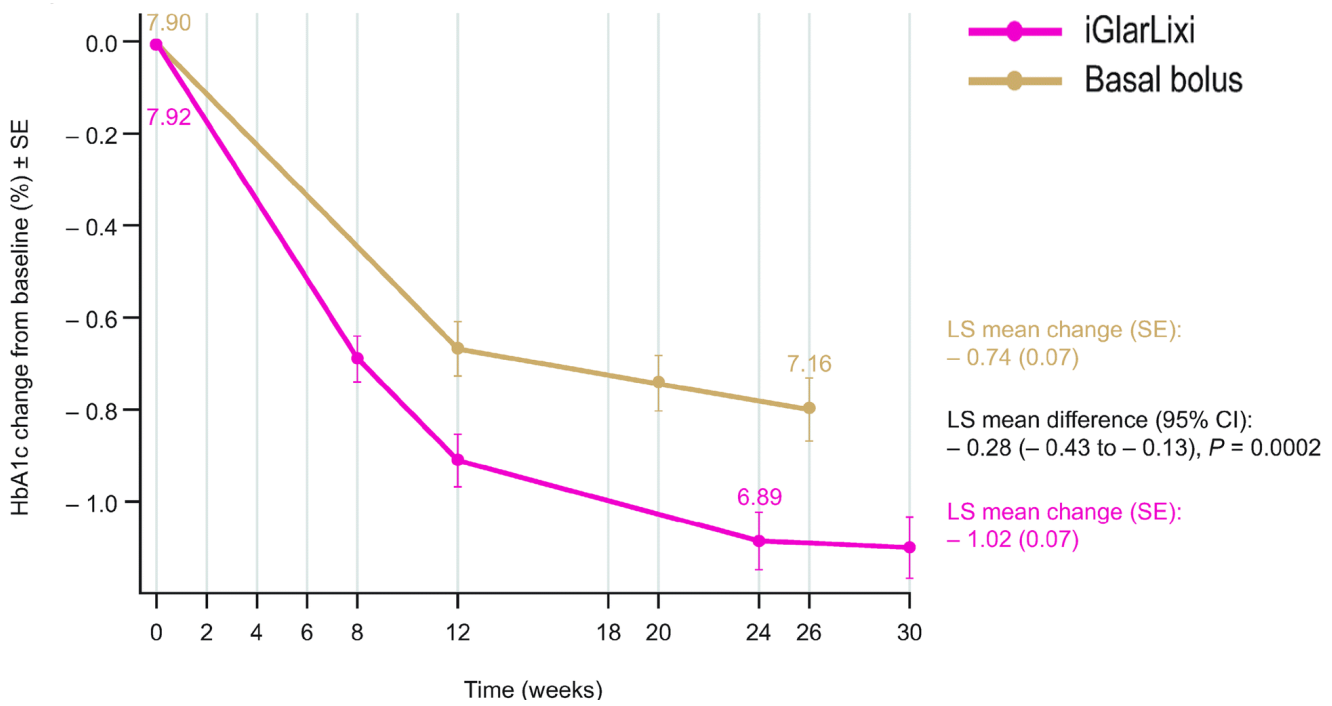


GetGoal Duo-2 and LixiLan-L Differences	
GGD2: 26 weeks, with 12 weeks' run-in to optimize BI	LixiLan-L: 30 weeks, with 6 weeks' run-in to optimize BI
GGD2: 3-arm (lixisenatide once daily or insulin glulisine given 1x or 2x daily, added to glargine, with or without metformin)	LixiLan-L: 2-arm (iGlarLixi or iGlar, with or without metformin)

Tabák ÁG et al. *Diabetes Ther*. 2020;11:305–318

Fixed-ratio combinations were associated with greater HbA1c reduction compared with basal-bolus

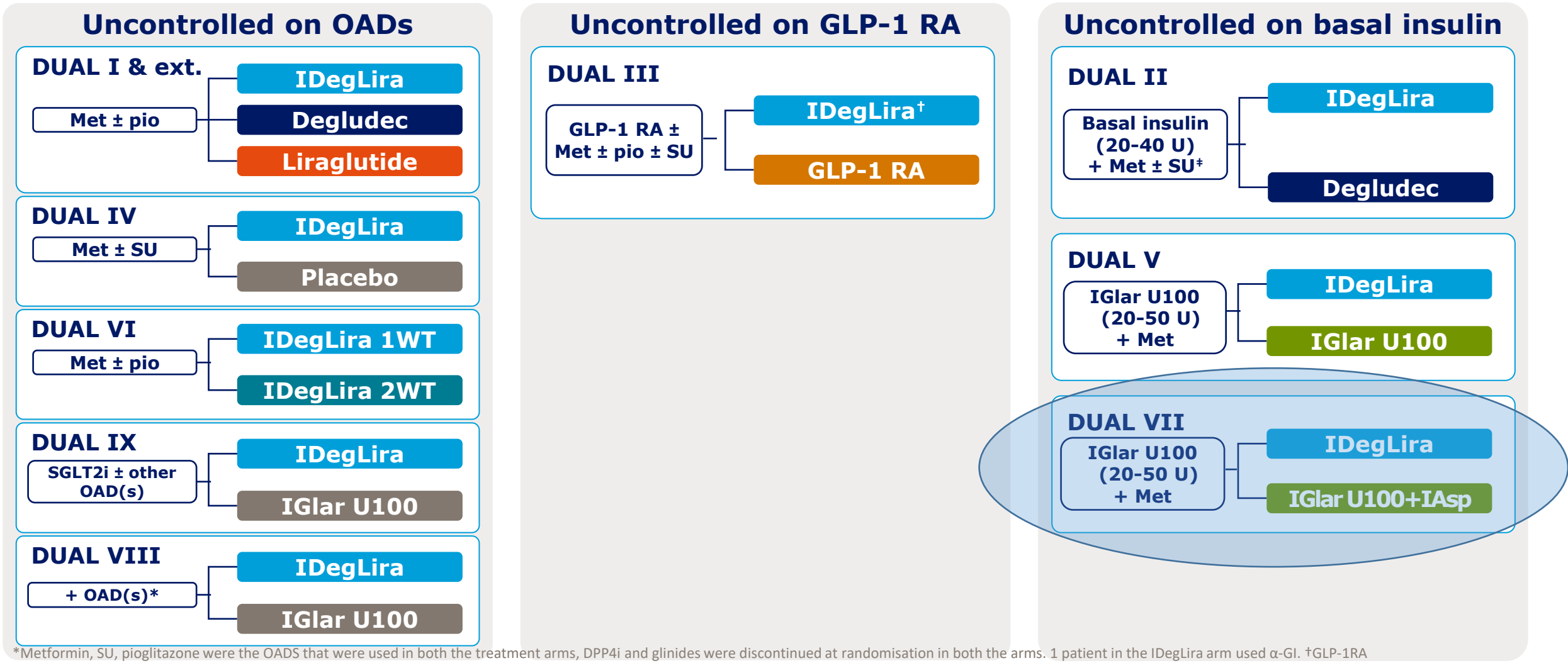
An indirect propensity score-matched comparison analysis using arms from two separate RCTs was used to select individuals receiving iGlarLixi in LixiLan-L (n=195) or basal bolus in GetGoal Duo 2 (n=195) on the basis of BMI, HbA1c, FPG, iGlar dose and metformin use



- Study limitations: These were post-hoc analyses separate trials with different protocols. Therefore, the results should be considered hypothesis-generating. BMI, body mass index; CI, confidence interval; FPG, fasting plasma glucose; iGlar, insulin glargine; LS, least squares

- Tabak A, et al. Diabetes Ther 2020;11:305–18

IDegLira phase 3 clinical development programme overview



*Metformin, SU, pioglitazone were the OADS that were used in both the treatment arms, DPP4i and glinides were discontinued at randomisation in both the arms. 1 patient in the IDegLira arm used α-GI. †GLP-1RA discontinued. ‡SU was discontinued at randomisation.

α-GI, alpha-glucosidase inhibitor; ext., extension; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; IAsp, insulin aspart; IGlar U100, insulin glargine U100; Met, metformin; OAD, oral anti-diabetic drug; Pio, pioglitazone; SGLT2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SU, sulphonylurea; 1WT, once-weekly titration; 2WT, twice-weekly titration

www.clinicaltrials.gov. Last accessed May 2019

DUAL VII

Study design

Subjects with T2D uncontrolled on basal insulin
(N=506)

- **IDegLira + metformin (n=252)**
- **IGlar U100 + IAsp (≤4 times) + metformin (n=254)**

IDegLira
Starting dose: 16 dose steps
Maximum dose: 50 dose steps

IGlar U100
Starting dose: Pre-trial dose
Maximum dose: None

IAsp
Starting dose: 4 U†
Maximum dose: None

Inclusion criteria

- Type 2 diabetes
- Age ≥18 years
- HbA_{1c} 7.0–10.0%
- IGlar U100 20–50 U + metformin
- BMI ≤40 kg/m²

Titration algorithm: IDegLira and IGlar U100

Mean fasting PG mmol/L	Dose change dose steps or U
<4.0	–2
4.0–5.0	0
>5.0	+2

Titration algorithm: IAsp

Mean pre-prandial and bedtime PG mmol/L	Dose change U
<4.0	–1*
4.0–6.0	0**
>6.0	+1***

†each meal when necessary; * In case of ≥1 SMBGs below target; ** 0–1 SMBG above target, no SMPGs below target; ***in case of ≥2 SMBGs above target, no SMBGs below target

BG, blood glucose; BMI, body mass index; FU, follow-up; IAsp, insulin aspart; IGlar U100, insulin glargine U100; PG, plasma glucose; SMBG, self measured blood glucose; T2D, type 2 diabetes; U, units

Billings et al. *Diabetes Care* 2018;41(5):1009-1016

Comparing daily treatment with IDegLira and Basal-Bolus

IDegLira

1 pen[1]

1 Injection[1]

1 SMBG test[2]

Daily Regimen

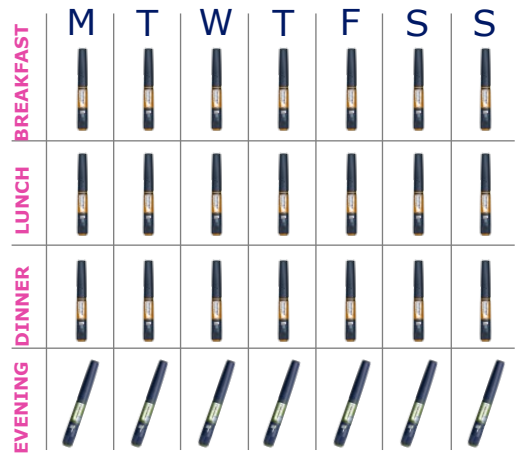
Basal - Bolus

2 pens

2-4 *Injections[3]

2-4 *SMBG test[2]

Daily Regimen



*Based on the number of meals

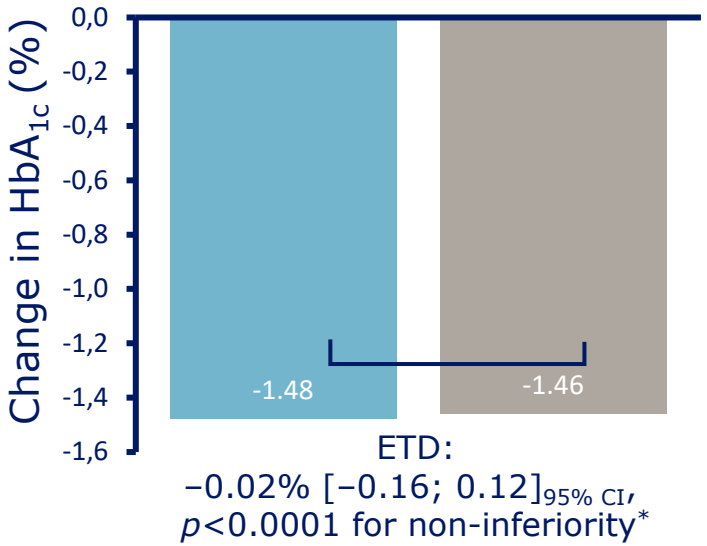
SMBG, self measured blood glucose

1. Buse JB et al. Diabetes Care 2014;37: 2926-2933; 2. Owens D et al. Diabetes and Primary Care 2004; 6(1): 8-16; 3. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – Insulin glargine. Technology Appraisal number 53 December, 2002

DUAL VII

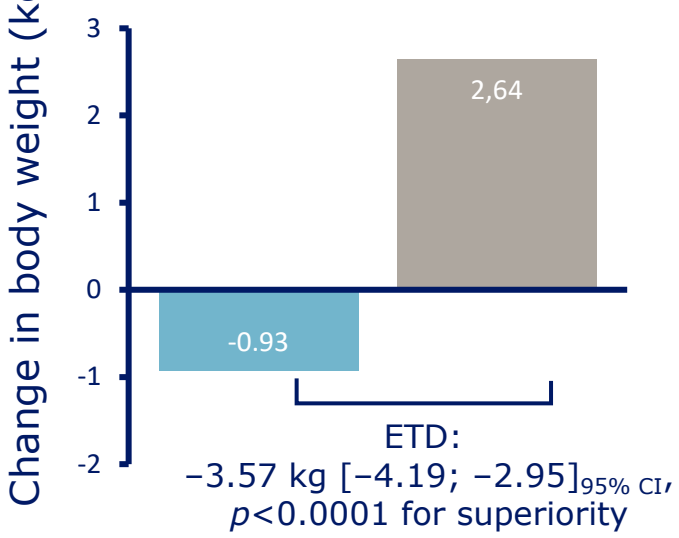
Key clinical findings

HbA_{1c}

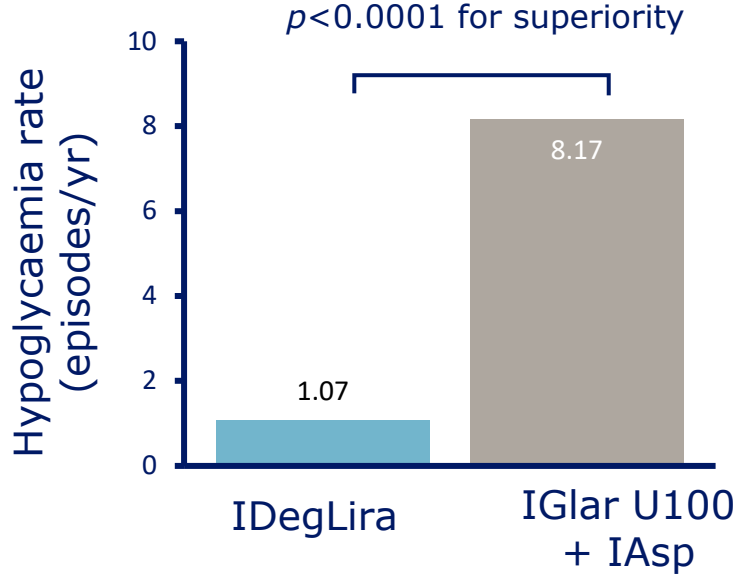


Baseline HbA_{1c}	8.2%	8.2%
EOT HbA_{1c}	6.7%	6.7%

Weight



Confirmed hypoglycaemia†



*Billings et al. *Diabetes Care* 2018;41(5):1009-1016

Take home messages: combinazione GLP1RA/Insulina

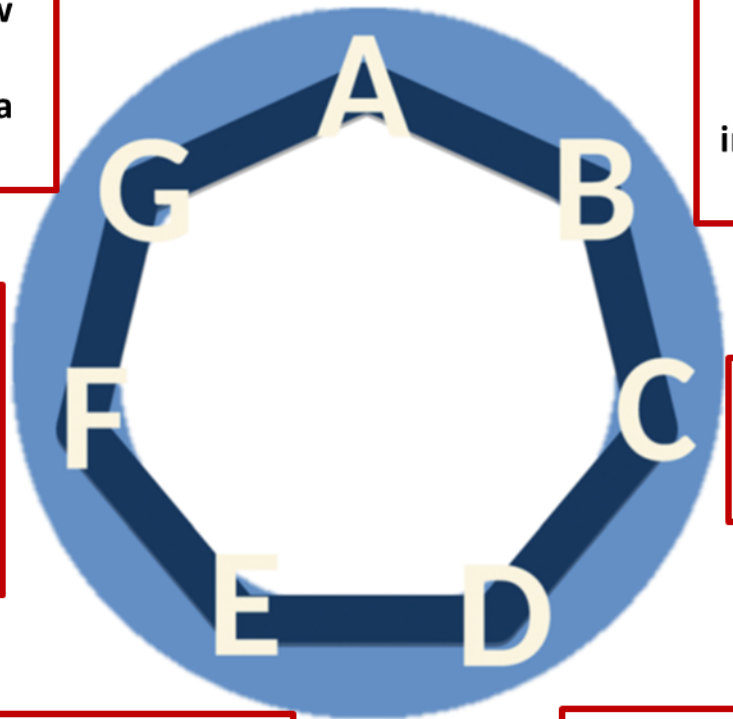
- Azione sia sulla glicemia a digiuno che postprandiale con meccanismi complementari
- Minor rischio di ipoglicemia
- Effetti extraglicemici protettivi a livello cardiovascolare e renale
- Riduzione del numero di somministrazioni sottocutanee giornaliere
- Non necessaria intensificazione dell'automonitoraggio glicemico
- Semplice titolazione della dose
- Buona tollerabilità

The ABCDEFG algorithm to guide diabetes therapy

Geography: Knowledge of the differences among ethnicity, SES and habits, like diet or belief, will help to adopt new strategies for a better management of diabetes in a globalized world.

Age: the biological age is crucial to set up the right glycaemic target

Body Weight: response to lifestyle changes and to drugs varies as body weight varies. Body weight should be taken into account when choosing the right molecule



Frailty: in Frail patients overlapping conditions such as cognitive impairment, depression, polypharmacy and malnutrition influence the choice of therapy

Complications: diabetic complications influence A1c targets, drug choice and QoL.

Empowerment: patients should learn how to manage and cope with their disease to achieve optimal glycaemic control.

Duration of disease: duration of diabetes impacts on beta cell function and on benefits of tight glucose control.

Pozzilli P. et al., Diabetes Metab ResRev. 2010

Maddaloni E.,…,Pozzilli P.et al., Diabetes Metab Res Rev. 2016

Khazrai YM,…Pozzilli P.et al., J Diabetes Complications 2015