

Analoghi dell'insulina prandiale: l'importanza della rapidità di azione

Carla Giordano

**Endocrinologo/Diabetologo
PROMISE**

Università di Palermo

DIABETE TIPO I
COME È CAMBIATO
IL TRATTAMENTO INSULINICO?

CATANIA | 24.25 MAGGIO 2019

Ringraziamento

Esprimo massima gratitudine alla **Società Italiana di Diabetologia** per avermi formata, guidata, stimolata, sostenuta e gratificata in oltre 35 anni di professione.

SID è la mia casa e SID è nel mio cuore.



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

Advisory Boards

ABBOTT, ASTRAZENECA, BOEHRINGER INGELHEIM, BRISTOL-MYERS SQUIBB, BRUNO FARMACEUTICI, JANSSEN, JOHNSON&JOHNSON, LILLY, MSD, NOVARTIS, NOVO NORDISK, ROCHE, SANOFI, SERVIER, TAKEDA

Research Grants

ASTRAZENECA, GENZYME, MENARINI DIAGNOSTICS, NOVO NORDISK, ROCHE, TAKEDA, SANOFI

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.).

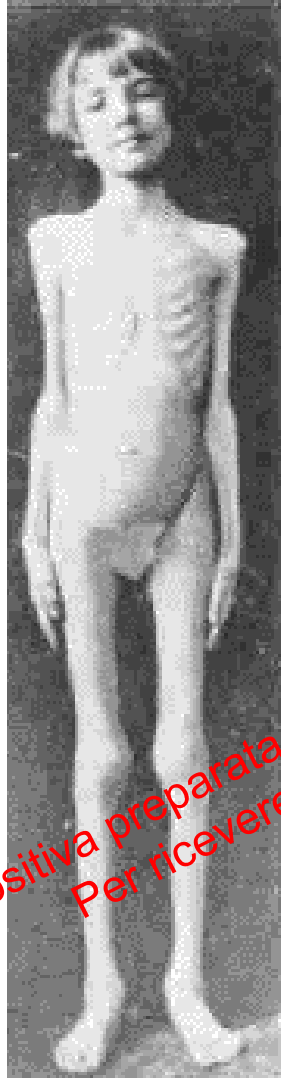
Diapositiva preparata da CARLA GIORDANO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



JL on 12/15/22 and 2 mos later

**Before insulin was discovered in 1921,
everyone with type 1 diabetes died within
weeks to years of its onset**

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



1923

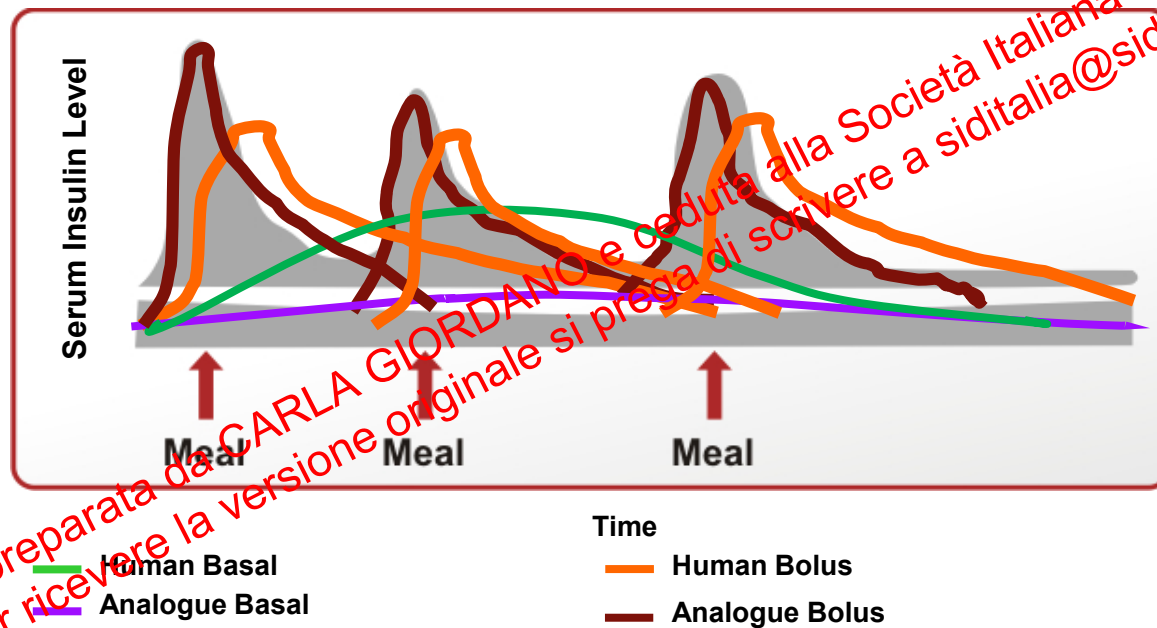
Banting and Best Awarded

Nobel Prize for Discovery

And Use of Insulin in the

Treatment of IDDM

Diapositiva preparata da CARLA GIORDANO e condotta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Types of insulin

Insulin type (trade name)	Onset	Peak	Duration
BOLUS (prandial or mealtime) insulins			
Rapid-acting insulin analogues (clear) - Insulin aspart - Insulin glulisine - Insulin lispro U-100 U-200 - Faster-acting insulin aspart	9–20min 10–15min 10–15min 4min	1–1.5h 1–1.5h 1–2h 0.5–1.5h	3–5h 3.5–5h 3–4.75h 3–5h
Short-acting insulins (clear) - Insulin regular - Insulin regular U-500	30min 15min	2–3h 4–8h	3–6h 17–24h
BASAL insulins			
Intermediate-acting (cloudy) Insulin neutral protamine NPH	1–3h	5–8h	Up to 18h
Long-acting insulin (clear) - Insulin detemir - Insulin glargine U-100 - Insulin glargine U-300 - Insulin glargine biosimilar - Insulin degludec U-100, U-200	1–2h	Not applicable	U-100 glargine 24h, detemir 16–24h U-300 glargine >30h degludec 42h
PREMIXED insulins			
Premixed regular insulin –NPH (cloudy) 30/70 50/50, 40/60, 50/50	A single vial or cartridge contains a fixed ratio of insulin (% of rapid-acting or short-acting insulin to % of intermediate-acting insulin)		
Premixed insulin analogues (cloudy) - Biphasic insulin aspart - Insulin lispro/lispro protamine (Mix25 and Mix50)			

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

Insulin Therapy in Type 1 Diabetes

BASAL – BOLUS INJECTION THERAPY

Bolus insulin at meal times + basal insulin once or twice a day

OR

CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION

“insulin pump therapy” with continuous subcutaneous infusion of insulin via a catheter

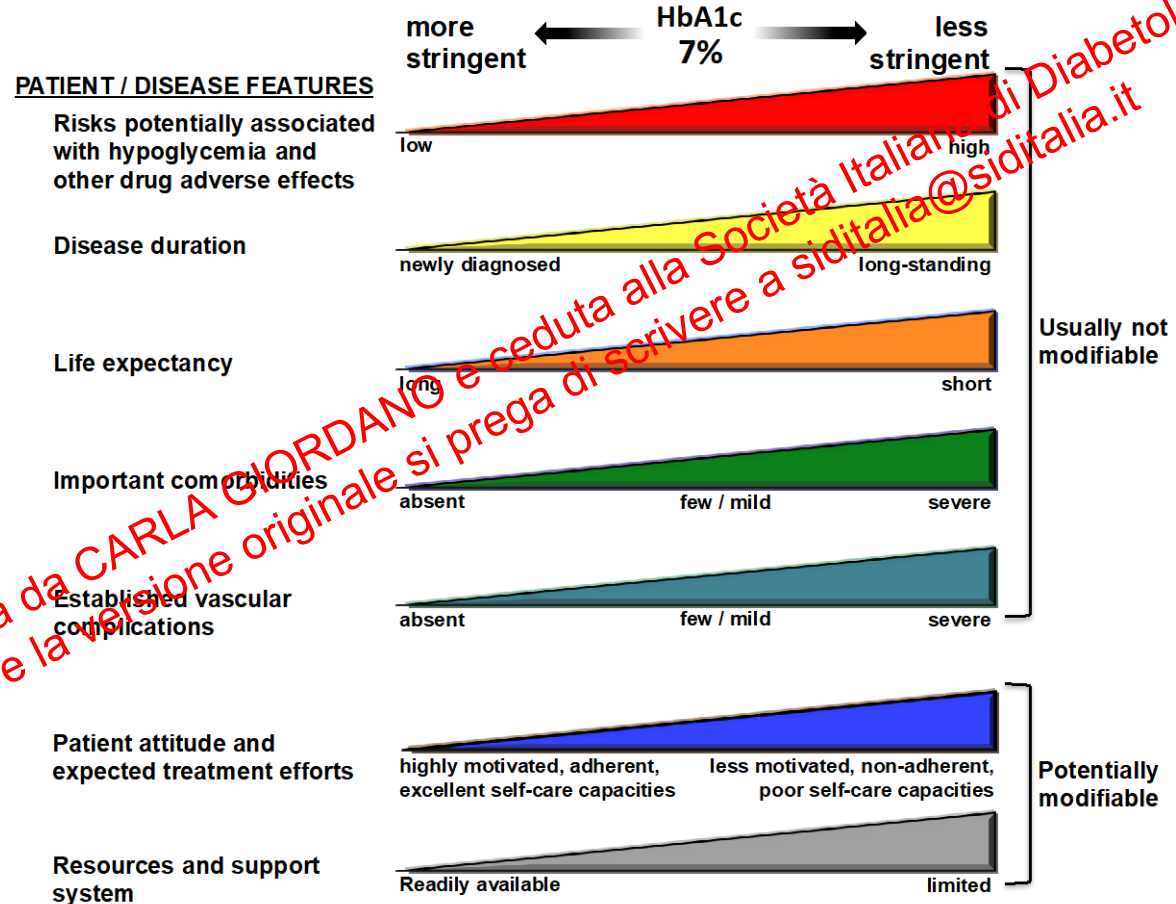
Diapositiva preparata da CARLA GIORDANO e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

UNMEETS nel DIABETE di TIPO 1 ?

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

Figure 1. Modulation of the intensiveness of glucose lowering therapy in T2DM

Approach to the management of hyperglycemia



Approach to the Management of Hyperglycemia

Risks
potentially
associated with
hypoglycemia,
other drug
adverse effects

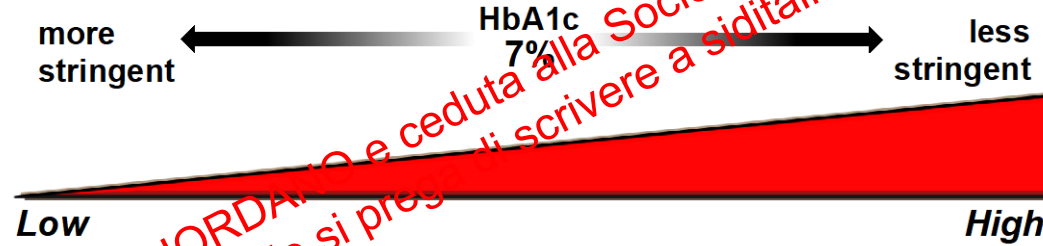


Figure 1. Modulation of the intensiveness of glucose lowering therapy in T2DM

Approach to the Management of Hyperglycemia

**Disease
duration**

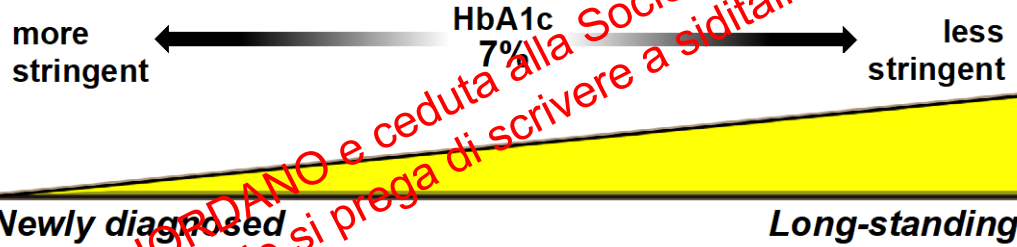


Figure 1. Modulation of the intensiveness of glucose lowering therapy in T2DM

Approach to the Management of Hyperglycemia

Life
expectancy

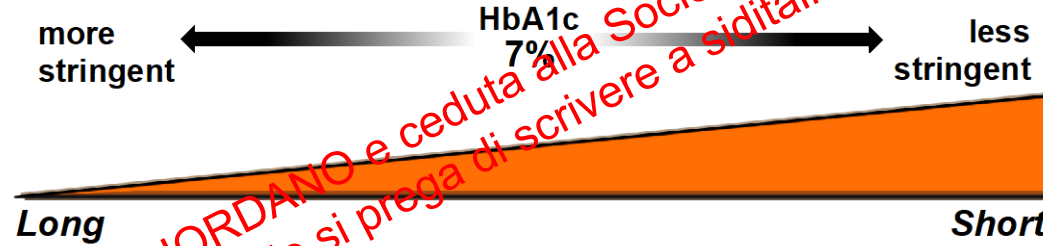


Figure 1. Modulation of the intensiveness of glucose lowering therapy in T2DM

Approach to the Management of Hyperglycemia

**Important
comorbidities**

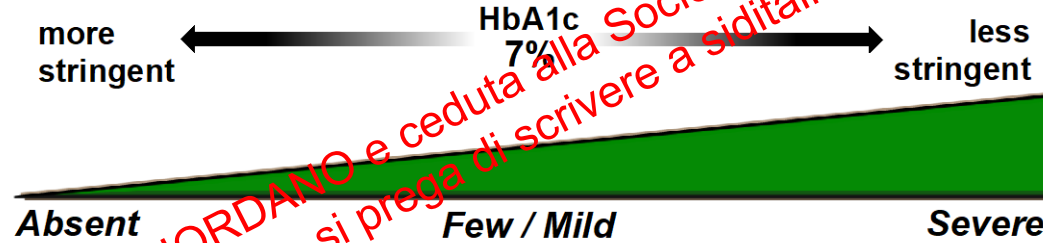


Figure 1. Modulation of the intensiveness of glucose lowering therapy in T2DM

Approach to the Management of Hyperglycemia

**Established
vascular
complications**

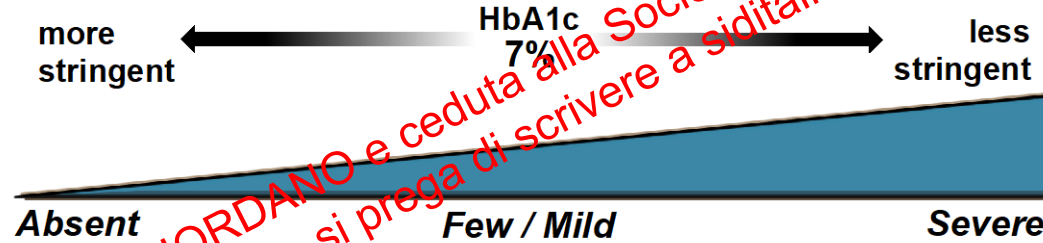
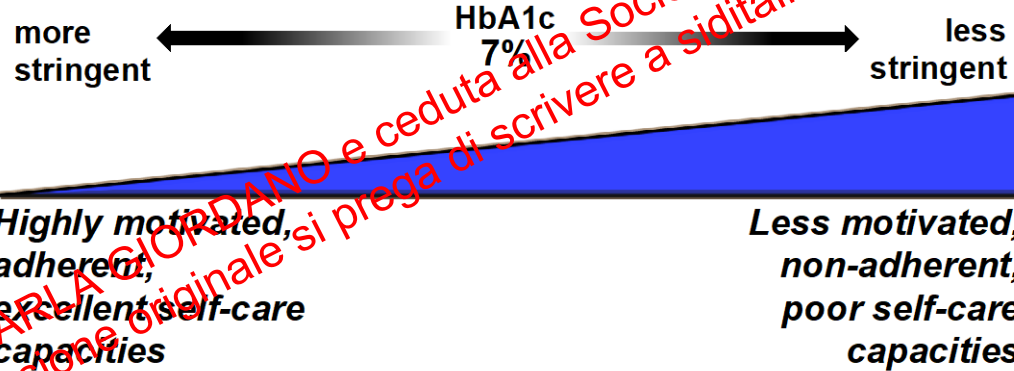


Figure 1. Modulation of the intensiveness of glucose lowering therapy in T2DM

Approach to the Management of Hyperglycemia

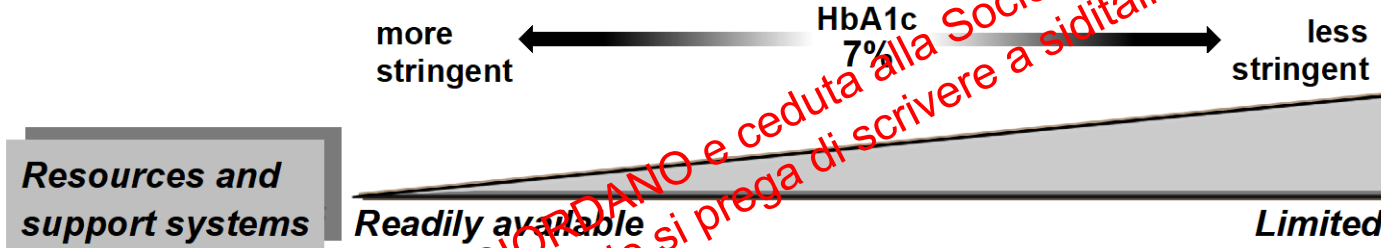
**Patient
attitude &
expected
treatment
efforts**



**POTENTIALLY
MODIFIABLE**

Figure 1. Modulation of the intensiveness of glucose lowering therapy in T2DM

Approach to the Management of Hyperglycemia

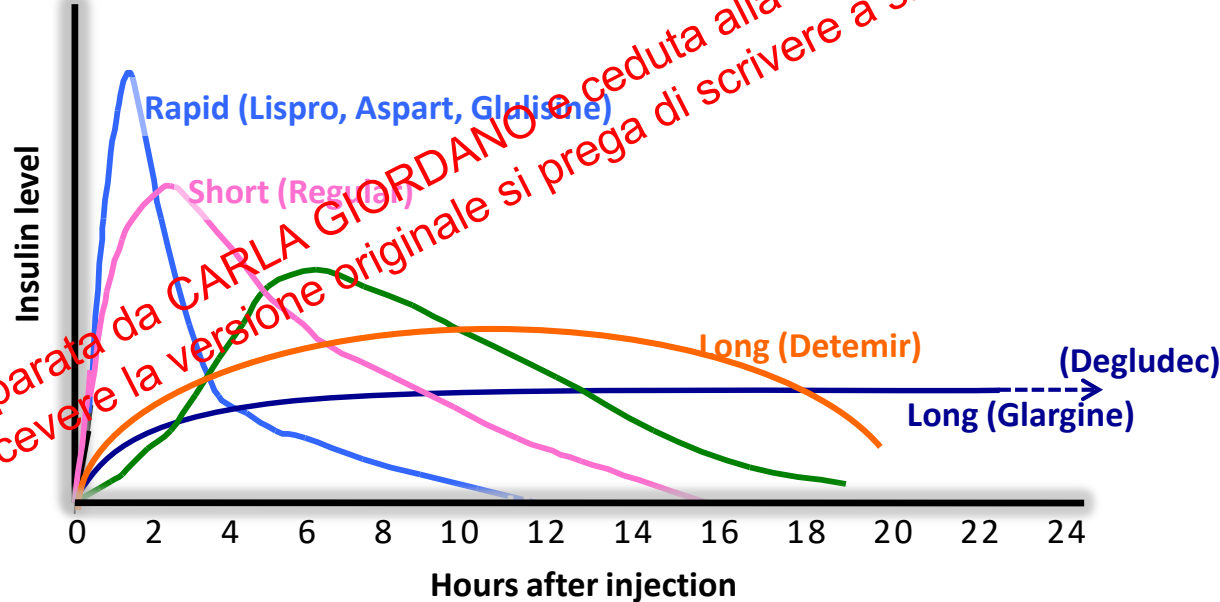


POTENTIALLY
MODIFIABLE

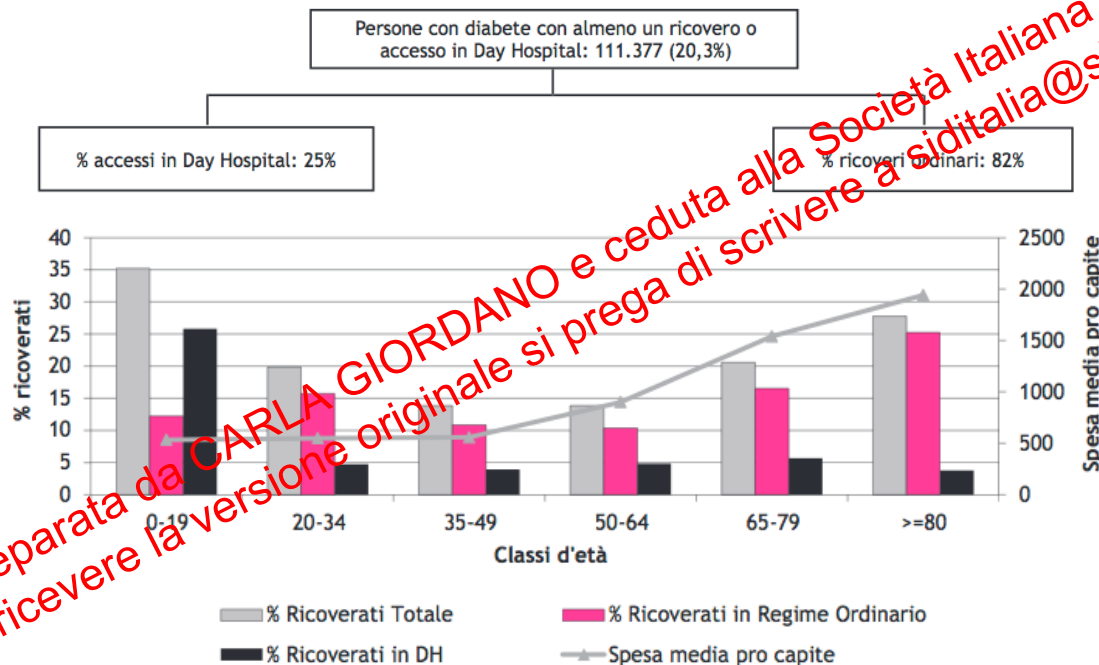
Figure 1. Modulation of the intensiveness of glucose lowering therapy in T2DM

ANTI-HYPERGLYCEMIC THERAPY

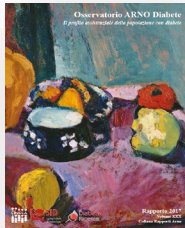
- Therapeutic options: *Insulins*



Ricoveri ospedalieri (Italia)



Probabilità di ricovero ospedaliero: diabetici vs non diabetici



Caratteristiche descrittive	Con diabete Casi (N=640.846)	Senza diabete Controlli (N=640.846)	Casi vs Controlli
Soggetti che hanno avuto almeno un ricovero	105.592	66.166	-
Ricoverati almeno una volta nell'anno in regime ordinario o di Day Hospital (%)	16,5	10,3	60%
Tasso di ricovero (per mille soggetti)	343	163	110%
Tasso di ricovero ordinario (per mille soggetti)	282	122	132%
Tasso di ricovero in Day Hospital (per mille soggetti)	61	42	46%
Ricoveri ordinari (totale e media per persona)	180.671 (2,1)	77.973 (1,6)	34%
Ricoveri in Day Hospital (totale e media per persona)	32.371 (1,5)	22.239 (1,3)	11%
Ricoverati in regime ordinario (numero persone e % del campione)	86.697 (82%)	50.173 (76%)	8%
Ricoverati in Day Hospital (numero persone e % del campione)	26.591 (25%)	20.238 (31%)	-23%
Degenza media nel ricovero ordinario (numero giornate)	11,2	10,2	10%

Quasi il 65% delle persone con diabete si trova nella fascia di età pari o superiore ai 65 anni

Le persone con diabete sono ricoverate molto più spesso di quelle senza diabete (in degenza ordinaria: + 132%).

La degenza media del diabetico è maggiore (+10%; circa 11.2 giorni)

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

Glucose Abnormalities Are Common in Hospitalized Patients

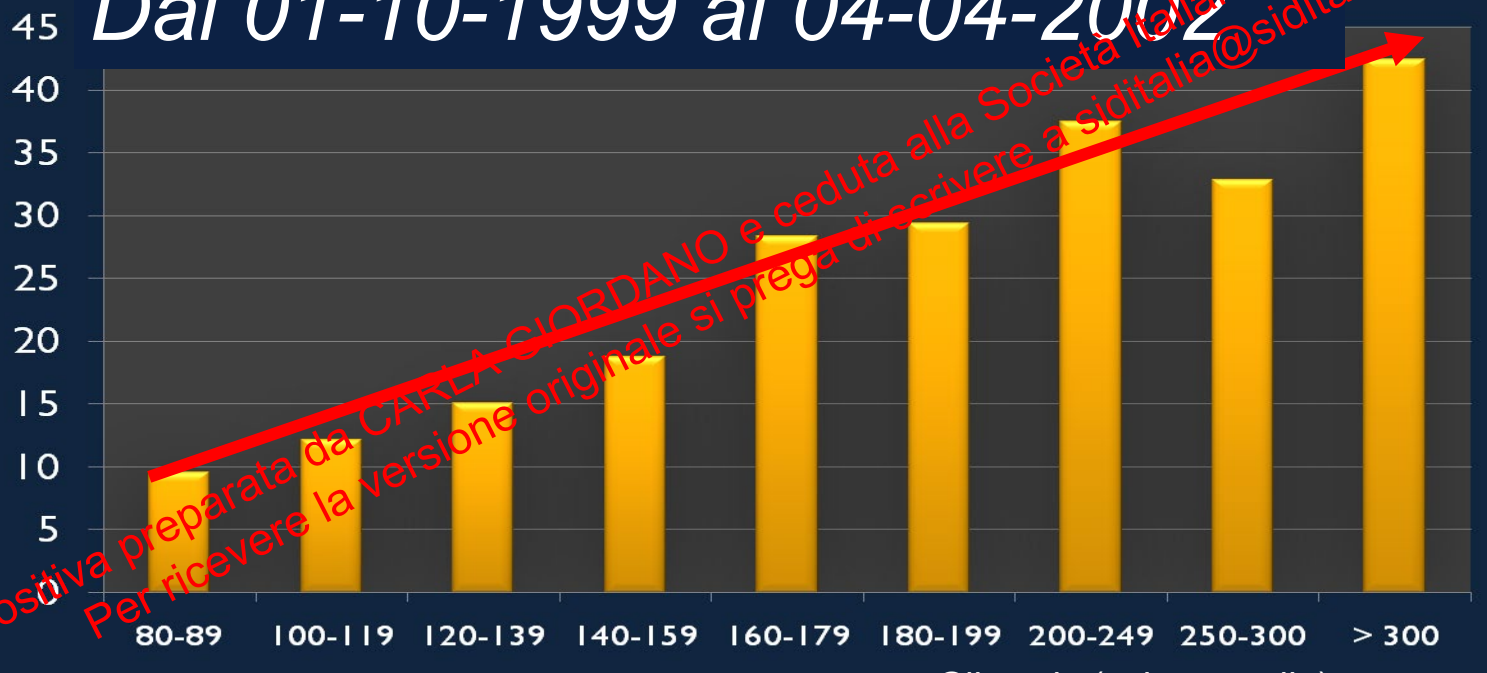
	Critically Ill	Noncritically Ill
Hyperglycemia (BG >180 mg/dL)	32.2% patient-days	32.0% patient-days
Hypoglycemia (BG <70 mg/dL)	6.5% patient-days	5.7% patient-days

Iperglicemia e mortalità intraospedaliera (ICU)

Stanford Hospital - 1826 pz

Dal 01-10-1999 al 04-04-2002

Mortalità
(%)

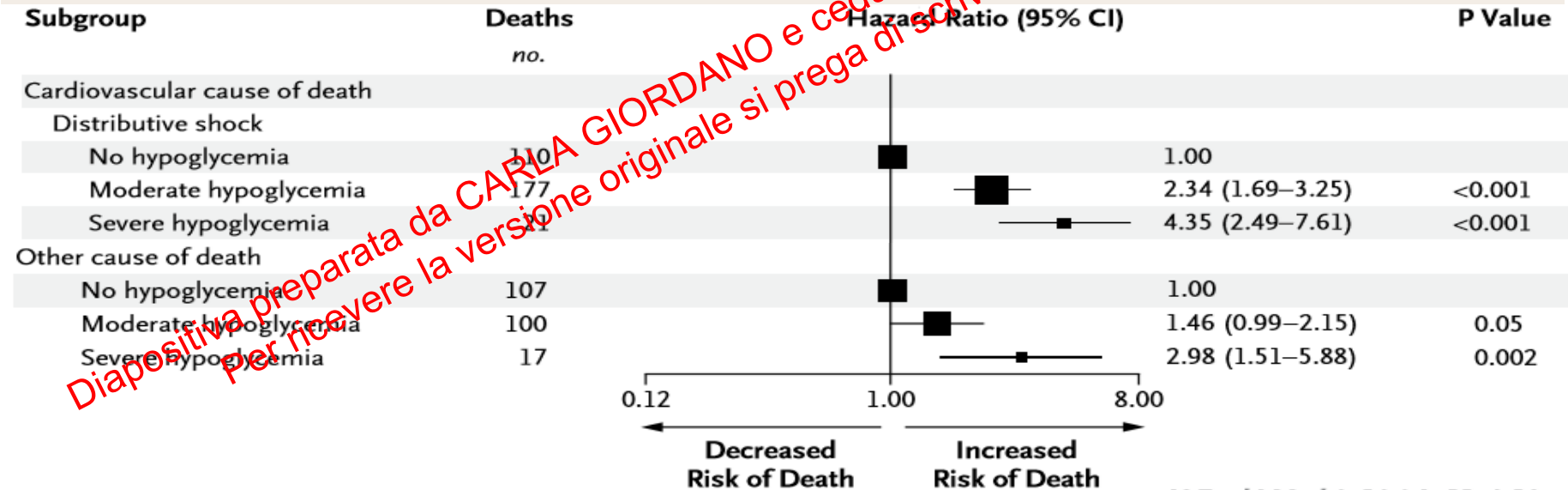


ORIGINAL ARTICLE

Hypoglycemia and Risk of Death
in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*

Hazard Ratio for Death from Specific Causes According to the Occurrence of Moderate or Severe Hypoglycemia.



LE FLUTTUAZIONI GLICEMICHE NELLE 24 ORE SONO PERICOLOSE

Mean HbA_{1c}, HbA_{1c} variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study

Angus Forbes, Trevor Murrells, Henrietta Mulnier, Alan J Sinclair

Summary

Background Glycaemic targets for older people have been revised in recent years because of concern that more stringent targets are associated with increased mortality. We aimed to investigate the association between glycaemic control (mean HbA_{1c}) and variability (variability of HbA_{1c} over time) and mortality in older people with diabetes.

Methods We did a 5-year retrospective cohort study using The Health Improvement Network database, which included data from 587 UK primary care practices. We included patients of either sex who were aged 70 years and older, with type 1 or type 2 diabetes. The primary outcome was time to all-cause mortality. Our primary exposure variables were mean HbA_{1c} and variability of HbA_{1c} over time. The observation included a 4-year run-in period (from 2003) as baseline, with a 5-year follow-up (from 2007 to 2012). We assessed mean HbA_{1c} in three models: a baseline mean HbA_{1c} for 2003–06 (model 1), the mean across the whole follow-up period (model 2), and four varying yearly calculated mean (model 3). A variability score (from 0 [low] to 100 [high]) was calculated on the basis of number of changes in HbA_{1c} of 0–5% (5–5 mmol/mol) or more from 2003 to 2012 or to the point of mortality, based on changes in the annual mean as per each model with a minimum of six readings.

Findings The cohort consisted of 54 803 people, of whom 7689 (614 [30–7%] men and 6947 women and 9066 [33–8%] of 26 786 men) died during the observation period. The overall mortality rate was 77 per 1000 person-years (73 per 1000 person-years for women and 80 per 1000 person-years for men). The data showed a J-shaped distribution for mortality risk in both sexes, with significant increases with HbA_{1c} values greater than 8% (64 mmol/mol) and less than 6% (42 mmol/mol), although excess mortality risk was non-significant in model 1 for men at HbA_{1c} values of 8% (64 mmol/mol) to less than 6% (<40 mmol/mol) and in models 1 and 3 for both sexes assessed individually at HbA_{1c} values less than 6% (42 mmol/mol). Mortality increased substantially with increasing HbA_{1c} variability in all models (overall and for both sexes). For the model 2 HbA_{1c} measure, the adjusted hazard ratios comparing patients with a glycaemic variability score of more than 80 to those with a score of 0 to 20 were 2.47 (95% CI 2.08–2.93) for women and 2.21 (1.87–2.61) for men. Fitting the mean HbA_{1c} models with the glycaemic variability score altered the risk distribution; this observation was most marked in the model 2 analysis, in which a significant increased risk was only apparent with HbA_{1c} values greater than 9.5% (80 mmol/mol) in women and 9% (75 mmol/mol) in men.

Interpretation Both low and high levels of glycaemic control were associated with an increased mortality risk, and the level of variability also seems to be an important factor, suggesting that a stable glycaemic level in the middle range is associated with lower risk. Glycaemic variability, as assessed by variability over time in HbA_{1c}, might be an important factor in understanding mortality risk in older people with diabetes.

Funding King's College London and Diabetes Frail.

Copyright © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Lancet Diabetes Endocrinol 2018

Published Online

April 16, 2018

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

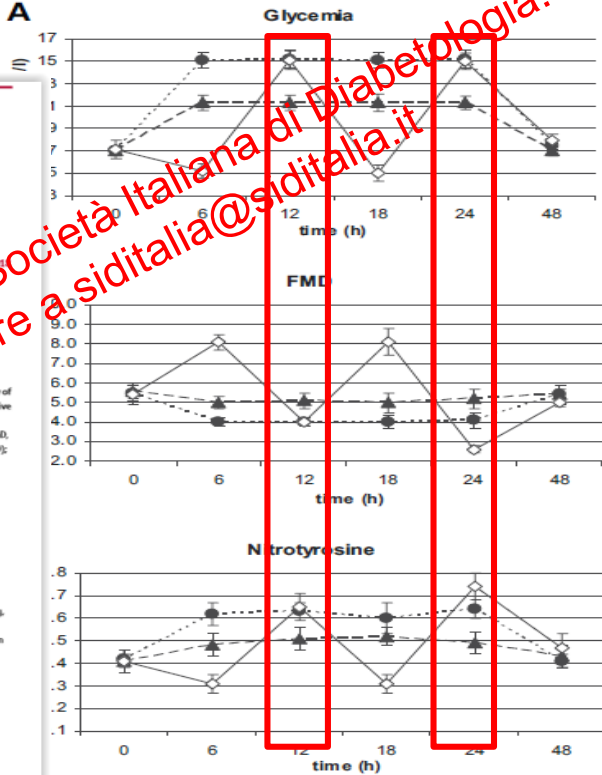
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30048-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30048-2)

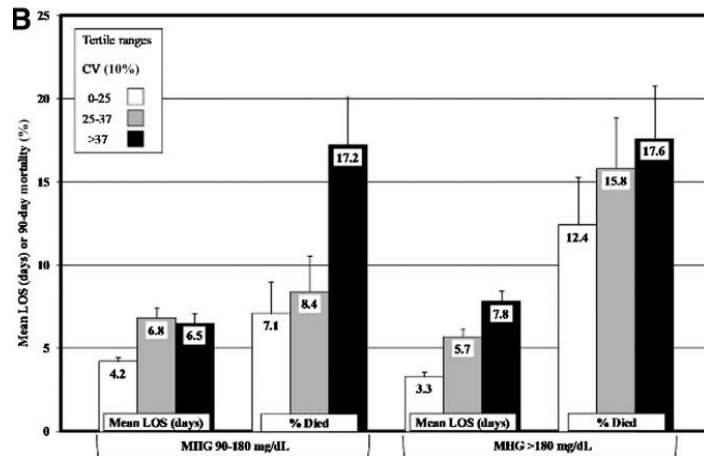
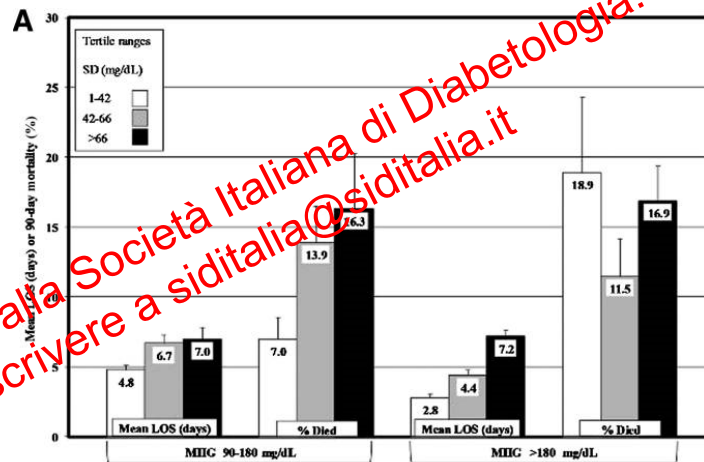


Hyperglycemic clamps in diabetic patients. For 24 h, glycemia 1) raised at 15 mmol/L every 6 h and normalized for the next 6 h (●) maintained at 15 mmol/L (●) (peak value), and 3) maintained 5 mmol/L (▲) (mean glycemia value/24 h of experiment 1). B and C: end nitrotyrosine measured during the experiments and 24 h after the end. Bars indicate SEM.

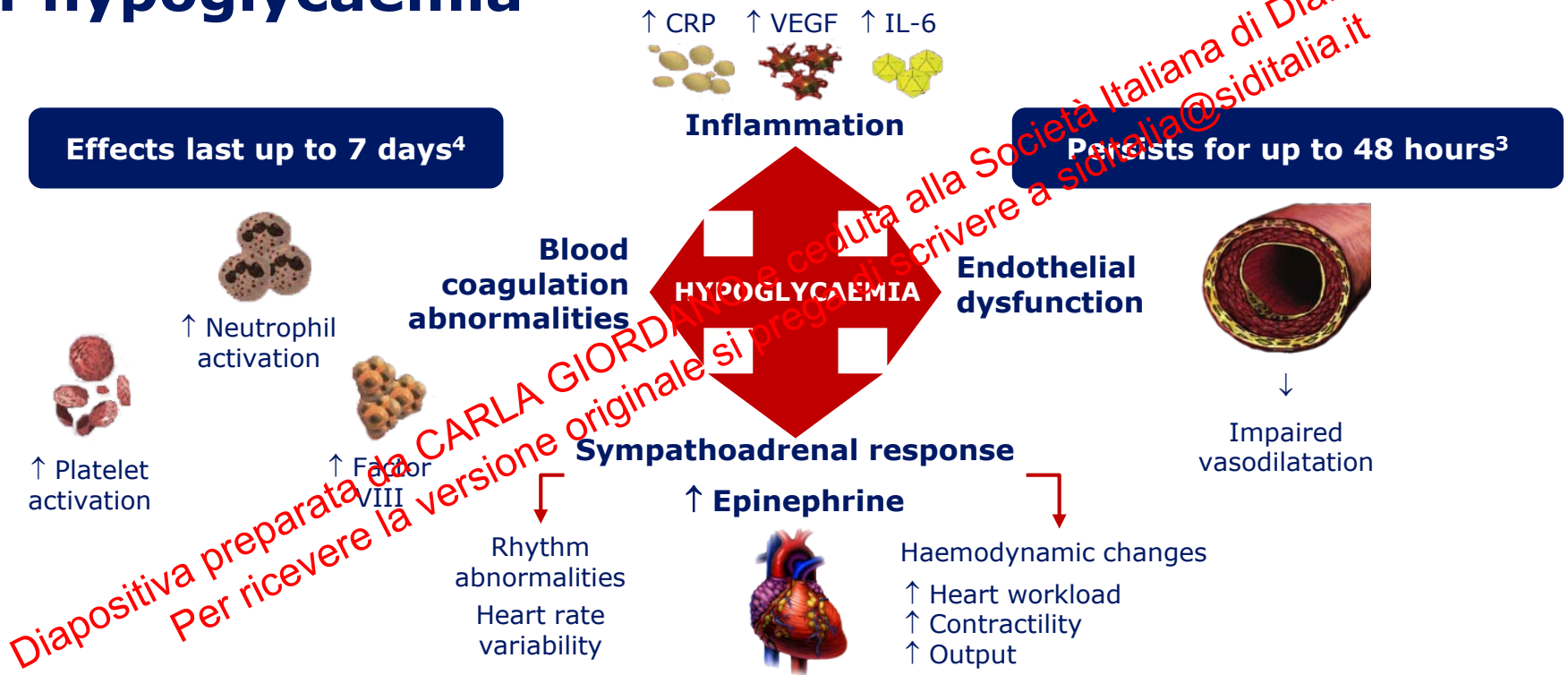
Increased Glycemic Variability Is Independently Associated With Length of Stay and Mortality in Noncritically Ill Hospitalized Patients

For every 10-mg/dL increase in SD and 10-percentage point increase in CV, **length of stay (LOS) increased by 4.4 and 9.7% respectively.**

Relative risk of death at 90 days also increased by 8% for every 10 mg/dL increase in SD



Pathophysiological cardiovascular consequences of hypoglycaemia

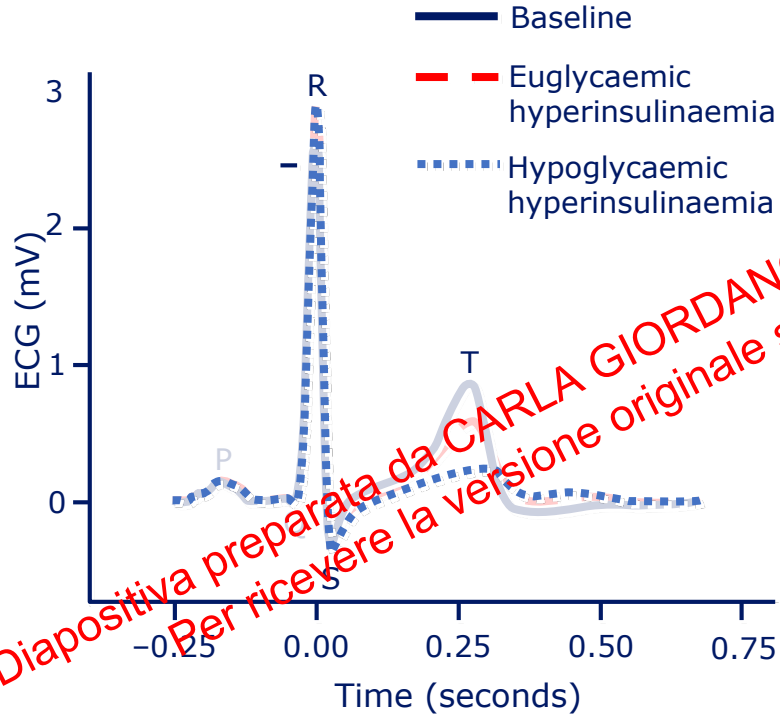


CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin 6; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Adapted from Desouza CV et al. *Diabetes Care* 2010;33:1389; 2. Frier BM et al. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl. 2):S132;

3. Wright RJ et al. *Diabetes Care* 2010;33:1591-7; 4. Chow EYK et al. *Diabetologia* 2013;56 (Suppl. 1):S243.

Hypoglycaemia is associated with ECG abnormalities



- Catecholamine release leads to ↓ plasma K^+
- Abnormalities in:
 - Atrioventricular conduction
 - Ventricular repolarisation
 - R-wave amplification
- T-wave flattening
- Depression of ST segment
- Prolongation of QT interval
- Risk of cardiac arrhythmia

L'IPERGLICEMIA POST-PRANDIALE CORRELA CON L'AUMENTO DEL RISCHIO DI IMA E DELLA MORTALITÀ

Review

The importance of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) and postprandial glucose (PPG) control on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes

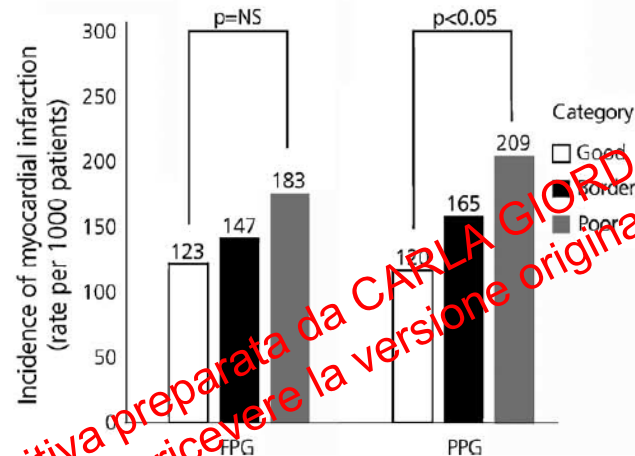
Pan Chang Yu^a, Zhen Zhenyak^b, Antonio Gostello^{c,*}

^aDepartment of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, China

^bYale University School of Medicine, Department of Endocrinology, New Haven, CT, USA

^cUnitat d'Endocrinologia i Diabetis, Hospital General de Catalunya, Sant Joan de Vilatorrada, Spain

(A) MYOCARDIAL INFARCTION



(B) MORTALITY

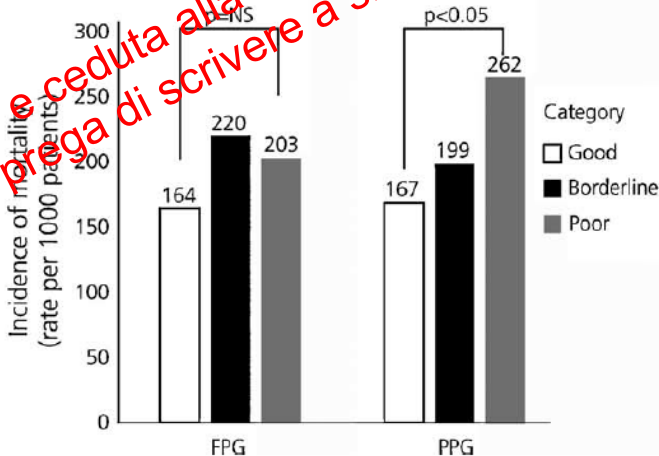
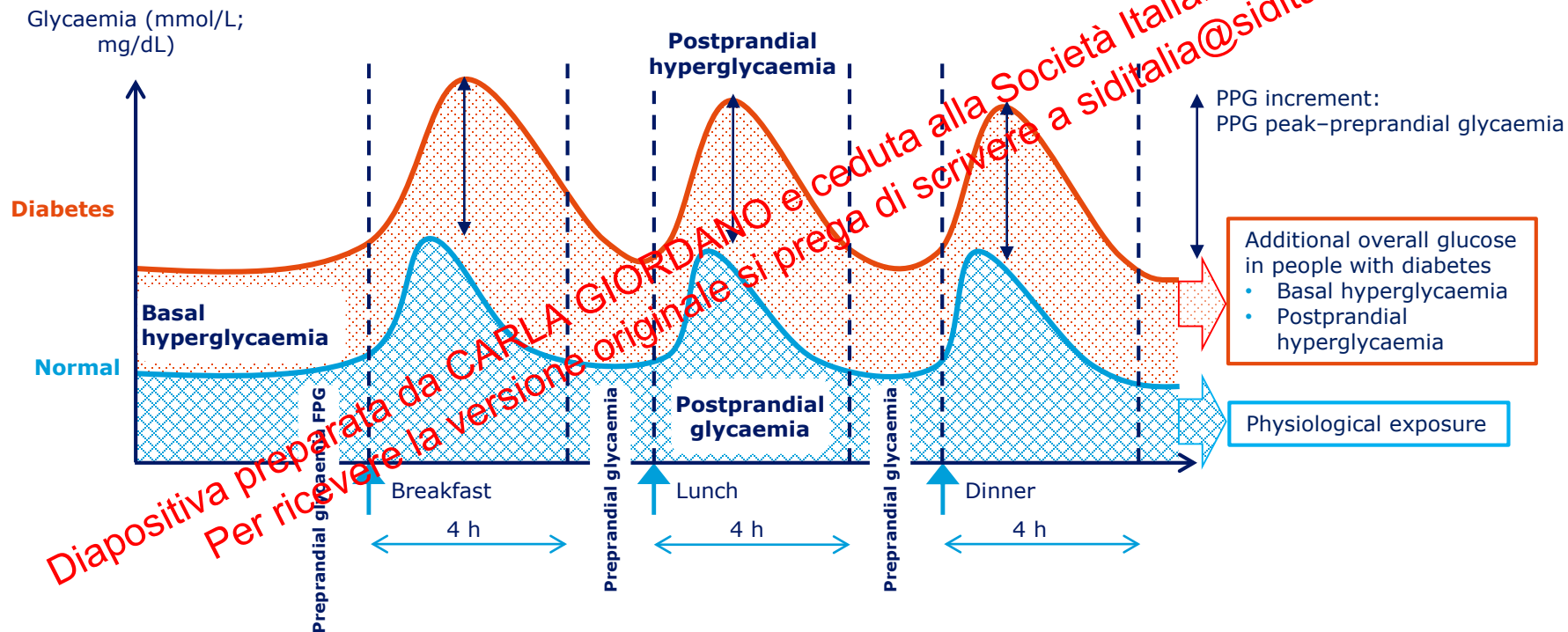
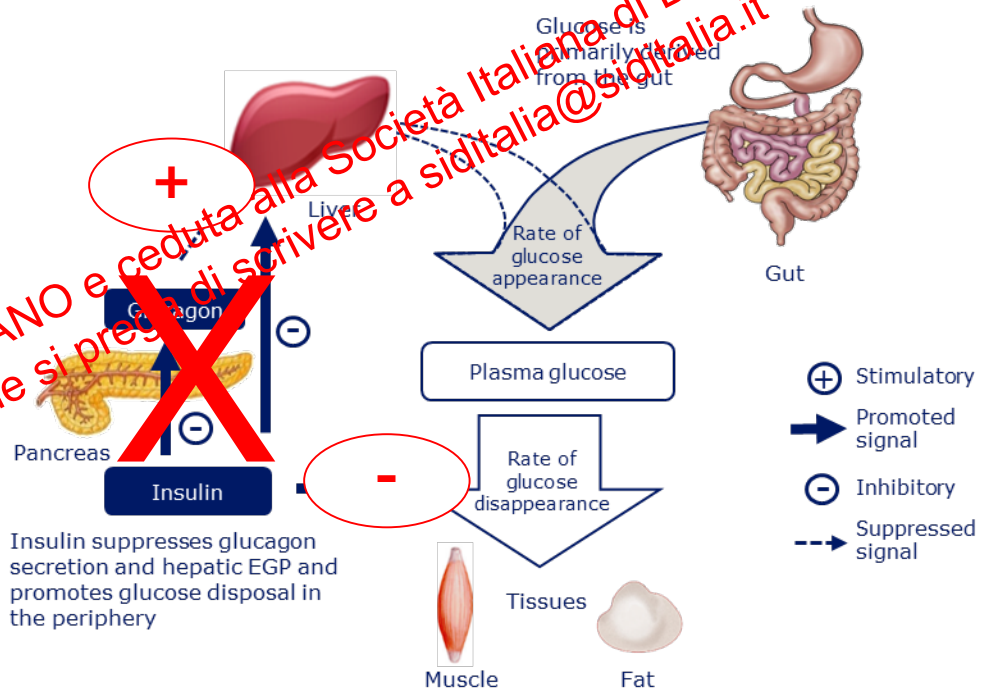
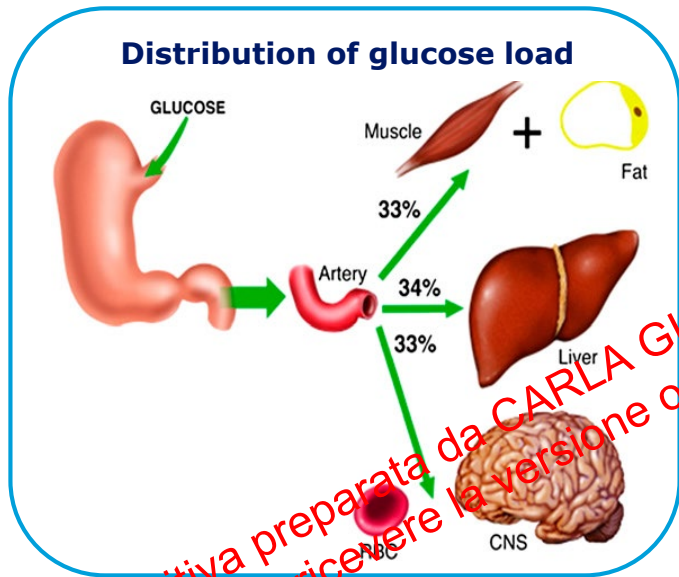


Fig. 2 – Incidence of myocardial infarction (A) and mortality (B) according to PPG and FPG levels [38]. The categories good, borderline and poor for blood glucose level were according to the cut-off limits of the NIDDM Policy Group. FPG: fasting plasma glucose; NS: not significant; PPG: postprandial glucose.

Esposizione glicemica



Omeostasi post-prandiale

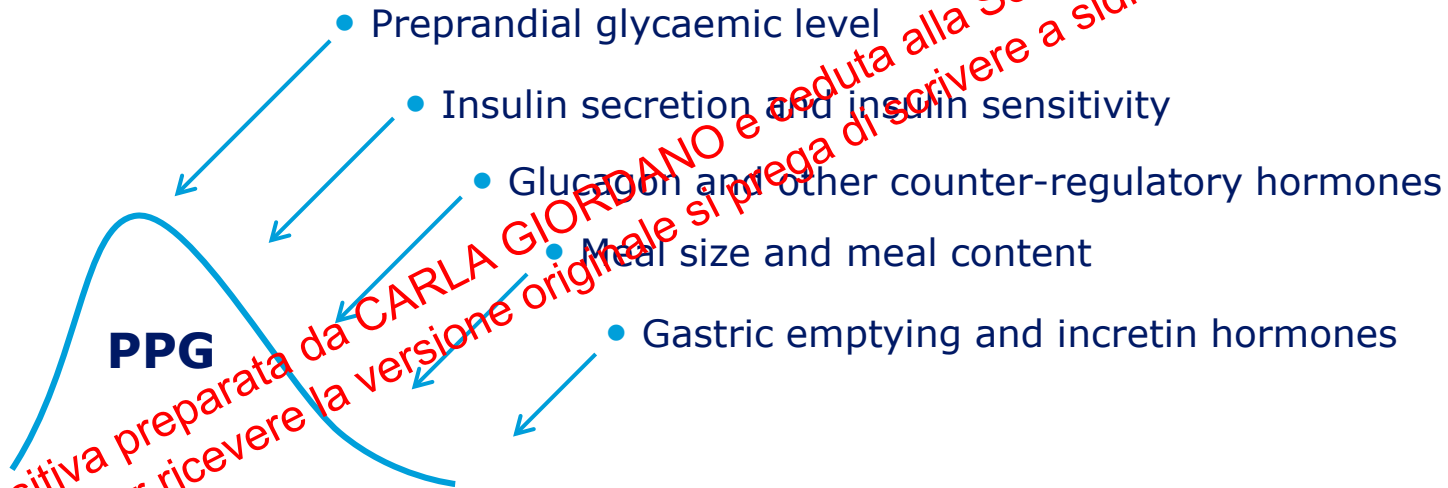


Shrayyef & Gerich. In Poretzky (ed.). Principles of Diabetes Mellitus. 2010. DOI:10.1007/978-0-387-09841-8_2

EGP, endogenous glucose production; PPG, postprandial plasma glucose
Adapted from Aronoff *et al. Diabetes Spectr* 2004;17:183-90

Determinants of PPG

Relatively complex network controlling PPG:



FPG, fasting plasma glucose; PPG, postprandial plasma glucose

1. Ceriello. *Int J Clin Pract* 2010;64:1705–11; 2. Alsahli & Gerich. *Ref Mod Biomed Res* 2014;doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.03827-7

Cosa si intende per PPG

Linee guida internazionali e nazionali

	ADA	AACE/ACE	ESC/EASD	IDF	SID/AMD
PPG (mg/dL)	<180	<140	<160–180	<160	<160
Tempo dal pasto, h	1-2	2	Non specificato	1-2	1-2

AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ACE, American College of Endocrinology; ADA, American Diabetes Association; CDA, Canadian Diabetes Association; EASD, European Association of the Study of Diabetes; ESC, European Society of Cardiology; FPG, fasting plasma glucose; IDF, International Diabetes Federation; PPG, postprandial glucose

ADA. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S1–119; CDA. *Can J Diabetes* 2013;37:S31–4; Handelsman *et al. Endocr Pract* 2015;21(Suppl. 1):1–87; Ryden *et al. Eur Heart J* 2013;34:3035–87; IDF. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:256–68; Standard italiani 2016

Conseguenze di un mancato controllo della PPG

L'iperglicemia postprandiale nelle persone con diabete si associa a:

- malattie cardiovascolari
- retinopatia
- tumori
- disturbi cognitivi
- aterosclerosi asintomatica
- stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale

2011 Guideline
for Management
of PostMeal Glucose
in Diabetes

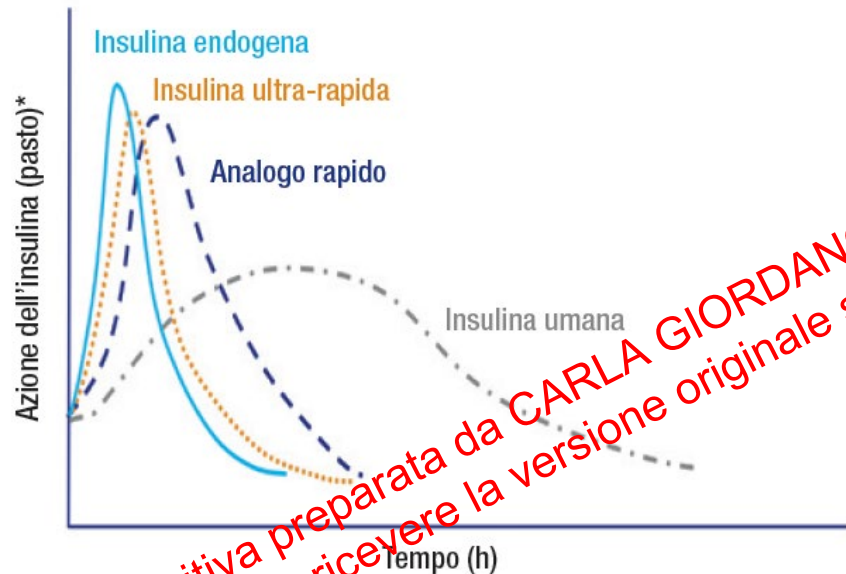


PPG, postprandial plasma glucose

Ceriello. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:S17-33

IDF. 2011 Guideline for Management of Postmeal Glucose in Diabetes. www.idf.org

Analogo dell'insulina ad azione ultra-rapida: verso un meccanismo d'azione più simile al profilo fisiologico



L'insulina ultra-rapida potrebbe:

- offrire un profilo d'azione più fisiologico nel soggetto con DT1
- mimare la prima fase di secrezione insulinica nel DT2
- avere un profilo d'azione migliore quando utilizzato in pompa

Diversi approcci sperimentali per ottenere un'insulina ultra-fast

Administration

- Sprinkler needle
- Pulmonary



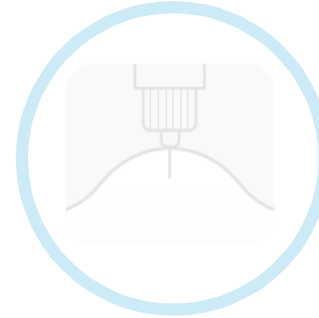
Formulation

- Additives, for example:
 - EDTA/citric acid
 - Magnesium
 - Bio-chaperone
 - Niacinamide
 - Other



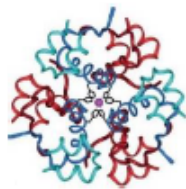
Injection site

- Application of heat
- Hyaluronidase



Ultra-fast-acting insulin: formulations

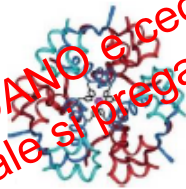
- **Biochaperone lispro¹**



Insulin lispro

BioChaperone: effects on stability and solubility

- **Treprostinil lispro²**

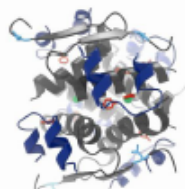


Insulin lispro

Treprostinil: local vasodilator

Citrate: increases vascular permeability

- **Fast-acting insulin aspart³**

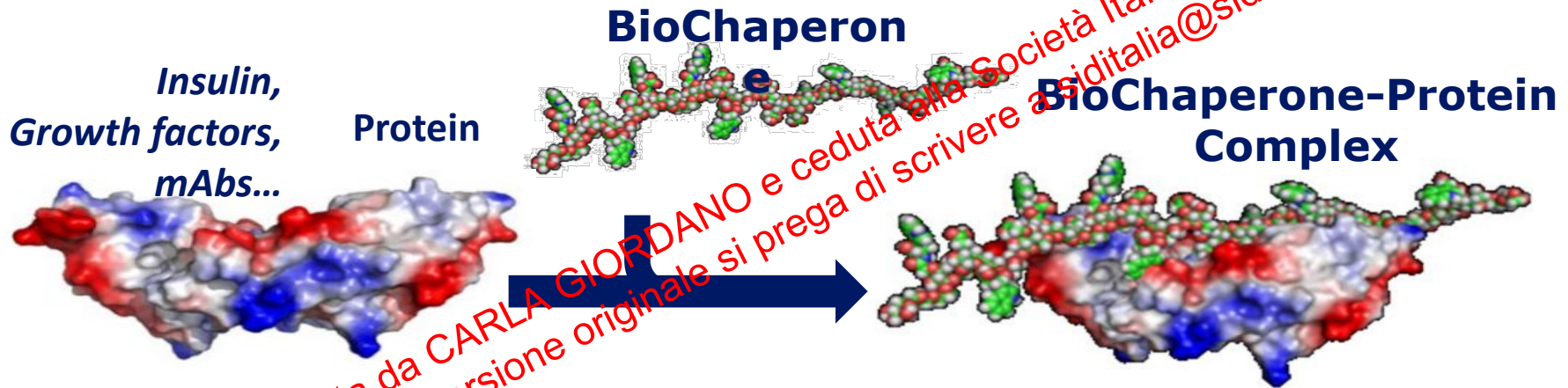


Insulin aspart

Niacinamide: absorption modifier

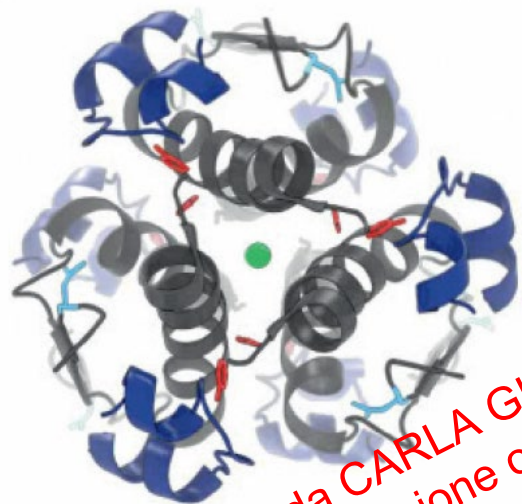
Arginine: increased stability

BioChaperone Technology



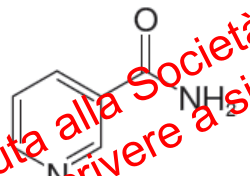
Fast-acting Insulin Aspart

Nuova formulazione di aspart



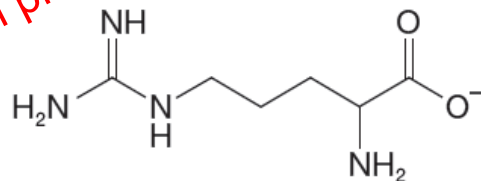
Insulina Aspart

Niacinamide: facilitatore dell'assorbimento



Vitamin B3

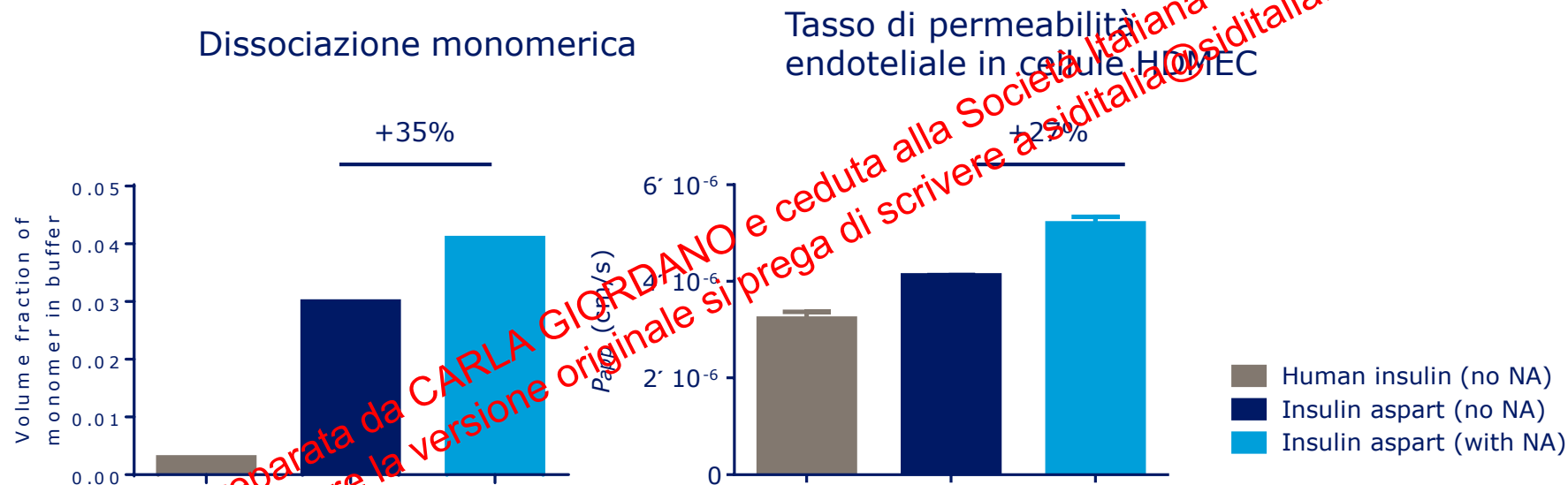
L-arginina: stabilizzatore dell'insulina



Ammino acido

«Fast-acting Insulin Aspart» è una formulazione di insulina aspart prandiale nella quale l'aggiunta di nicotinamide (vitamina B3) determina un assorbimento iniziale più rapido dell'insulina rispetto alla sola insulina aspart.

La vitamina B3 aumenta la dissociazione monomerica e il tasso di permeabilità endoteliale di insulina aspart



Elucidating the Mechanism of Absorption of Fast-Acting Insulin Aspart: The Role of Niacinamide

Jonas Kildegaard¹ • Stephen T. Buckley¹ • Rasmus H. Nielsen¹ • Gro K. Povlsen¹ • Torben Seested¹ • Ulla Fjelle¹ • Helle B. Olsen¹ • Svend Ludvigsen¹ • Claus B. Jeppesen¹ • Hanne H. F. Refsgaard¹ • Kristian M. Bendtsen¹ • Niels R. Kristensen¹ • Steffen Hostrup¹ • Jeppe Sturis¹

Received: 31 October 2018 / Accepted: 21 January 2019
© The Author(s) 2019

- La niacinamide è risultata aumentare il tasso di assorbimento di FA nei suini e dopo l'iniezione negli esseri umani i modelli di farmacocinetica hanno rilevato che questo effetto è più pronunciato a ~ 30-40 min.

Il meccanismo attraverso cui la niacinamide provoca un assorbimento più rapido dell'insulina aspart sembra essere dovuto a più meccanismi.

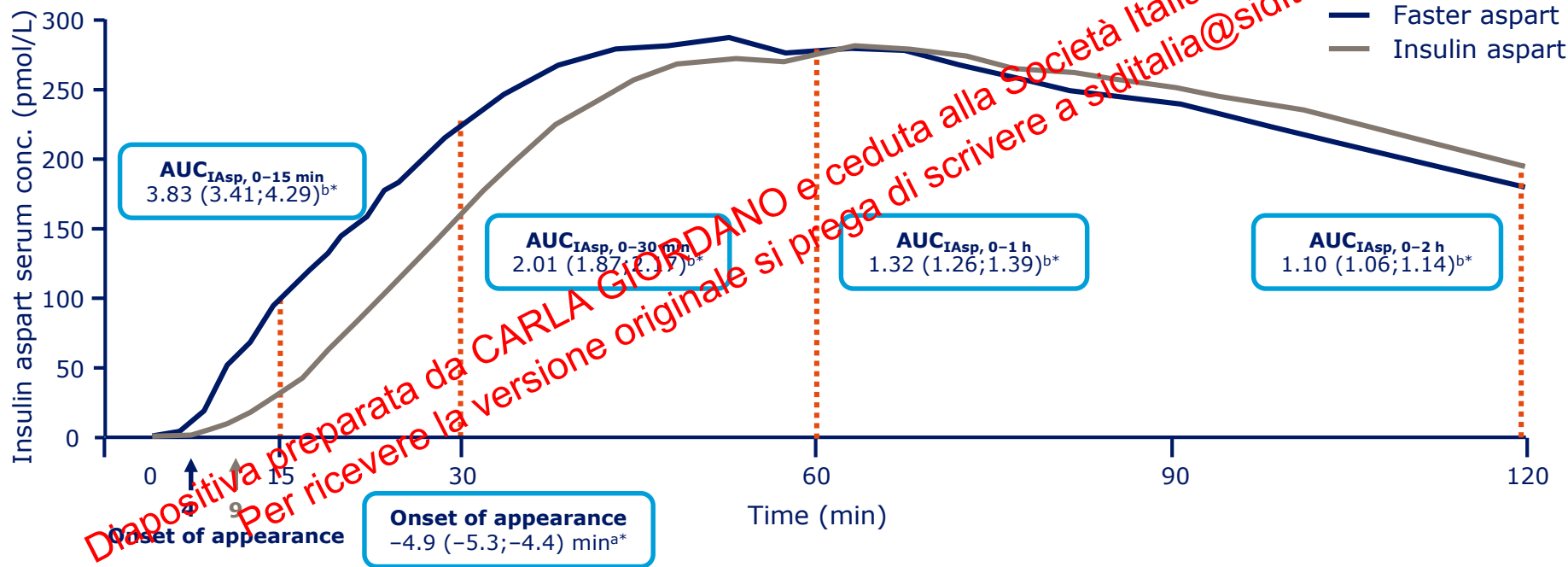
- La niacinamide aumenta il frazionamento monomerico di aspart di ~ 35% e la permeabilità dell'insulina aspart attraverso l'endotelio di ~ 27%.
- Le misurazioni SAXS (Small angle X-ray scattering) hanno mostrato che la niacinamide aumentata la frazione monomerica di insulina aspart in formulazioni diluite e questo è indipendente dalla presenza di fenolo e m-cresolo. È documentato da questi esperimenti SAXS che la niacinamide ha un forte effetto neutralizzante sulla oligomerizzazione Zn²⁺-indipendente di insulina aspart. Entro pochi minuti dall'esaurimento di eccipienti, come Zn²⁺, fenolo e m-cresolo, nel deposito di iniezione gli esameri di insulina si destabilizzano e il risultato è un aumento di dimeri e monomeri.
- È probabile la presenza di niacinamide influenza non solo la distribuzione iniziale di oligomeri nel deposito di iniezione, ma anche la distribuzione durante l'intero corso del processo di assorbimento dovuto all'assemblaggio gerarchico dell'insulina esamero e l'accoppiamento di equilibri tra gli oligomeri.
- Inoltre, le misurazioni delle resistenze vascolari delle arterie porcine sottocutanee isolate, del flusso sanguigno e della perfusione cutanea nei maiali indica che la niacinamide media un effimero effetto vasodilatatore locale (transitoria e concentrazione dipendente), che può aumentare l'assorbimento di insulina aspart.
- Volendo sintetizzare la niacinamide aumenta l'iniziale abbondanza di monomeri di insulina aspart e trasporto di insulina aspart dopo somministrazione sottocutanea e anche media un effetto vasodilatatore transitorio e locale.**

Early insulin exposure – pooled analysis

Twice as fast onset of appearance

Two-fold higher insulin exposure within the first 30 min

The pooled analysis showed an approximately 5 min earlier onset of appearance, a two times higher early insulin exposure and a 74% greater early glucose-lowering effect for faster aspart versus IAsp.



* $p < 0.001$; ^aTreatment difference, 95% CI; ^bTreatment ratio, 95% CI

Pooled analysis of six phase 1 randomised, double-blind, crossover trials: 3887, 3888, 3889, 3891, 3921, 3978; n=261 (faster aspart), n=256 (insulin aspart)

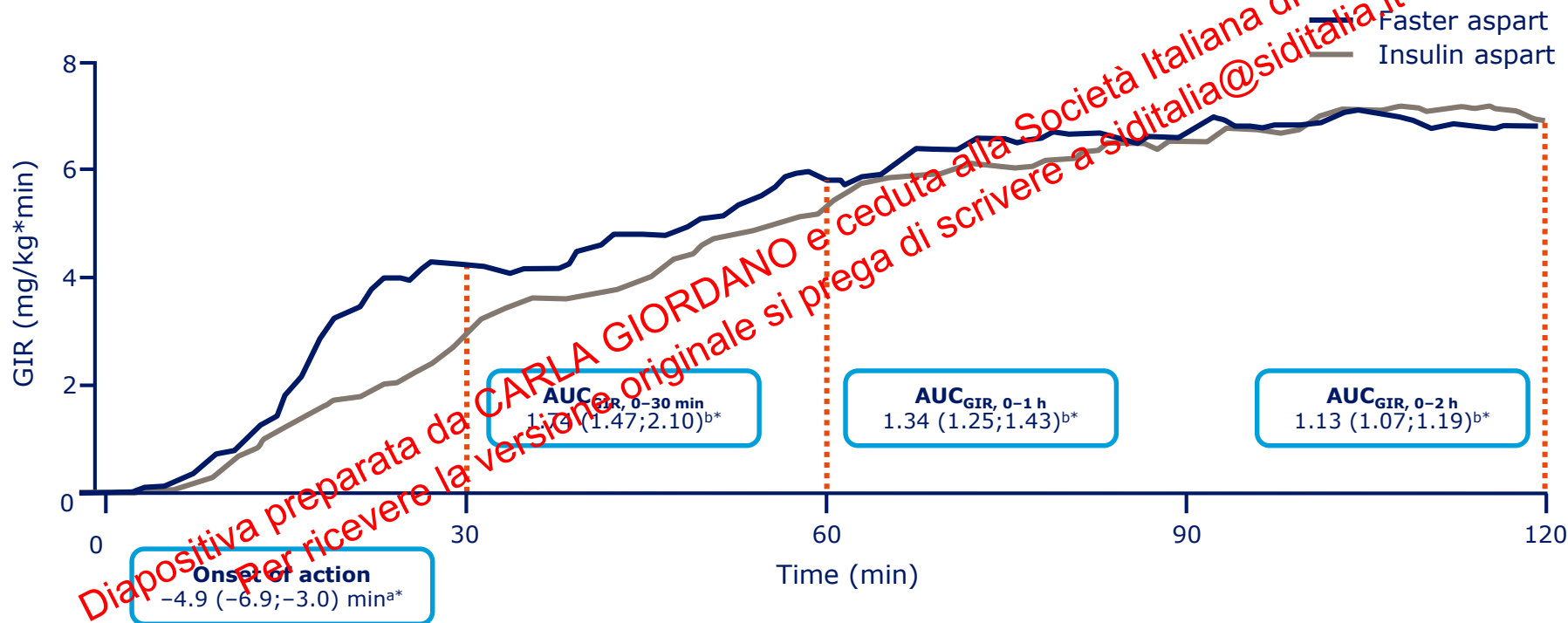
AUC, area under the curve; CI, confidence interval; faster aspart, fast-acting insulin aspart; IAsp, insulin aspart

Heise et al. Clin Pharmacokinet 2017;56:551-9

Early insulin action – pooled analysis

74% greater insulin action within the first 30 min

The pooled analysis showed an approximately 5 min earlier onset of appearance, a two times higher early insulin exposure and a 74% greater early glucose-lowering effect for faster aspart versus IAsp.



* $p < 0.001$; ^aTreatment difference, 95% CI; ^bTreatment ratio, 95% CI

Pooled analysis of three phase 1 randomised, double-blind, crossover trials: 3887, 3891, 3978; n=163 (faster aspart), n=160 (insulin aspart)

AUC, area under the curve; GIR, glucose infusion rate

Heise et al. Clin Pharmacokinet 2017;56:551–9

Fast- acting Insulin Aspart

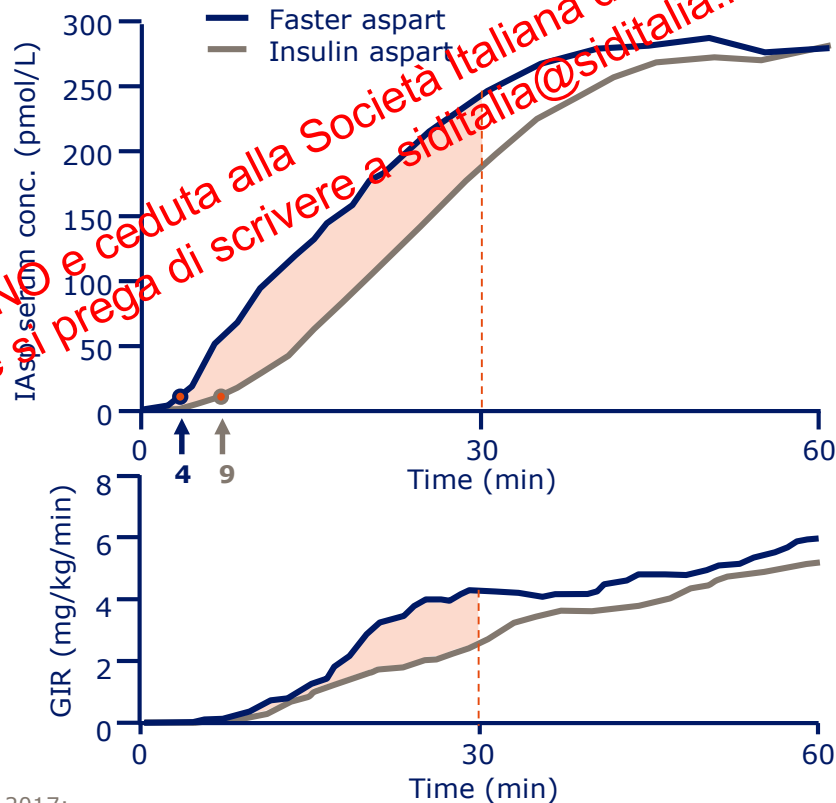
Proprietà farmacologiche

Fast- acting insulin aspart vs aspart presenta:

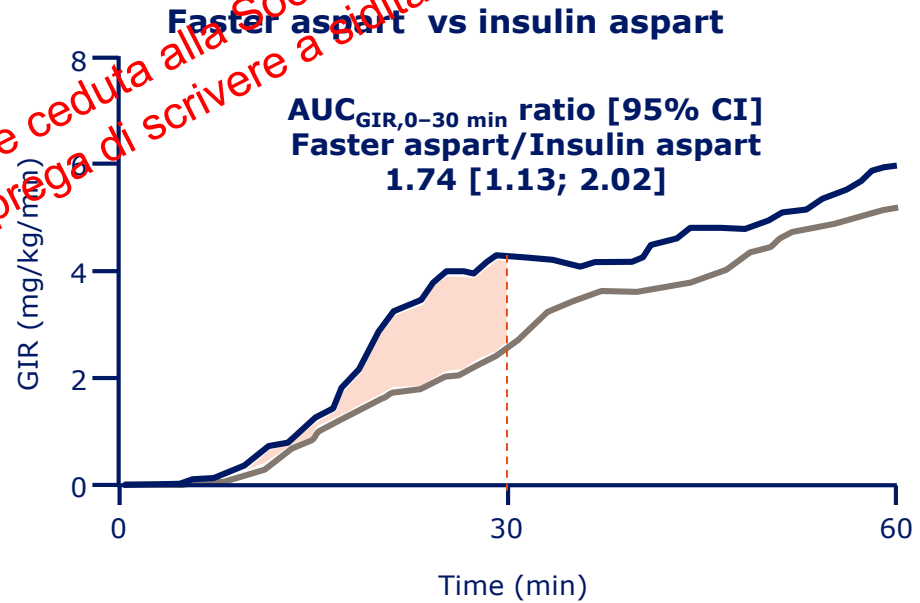
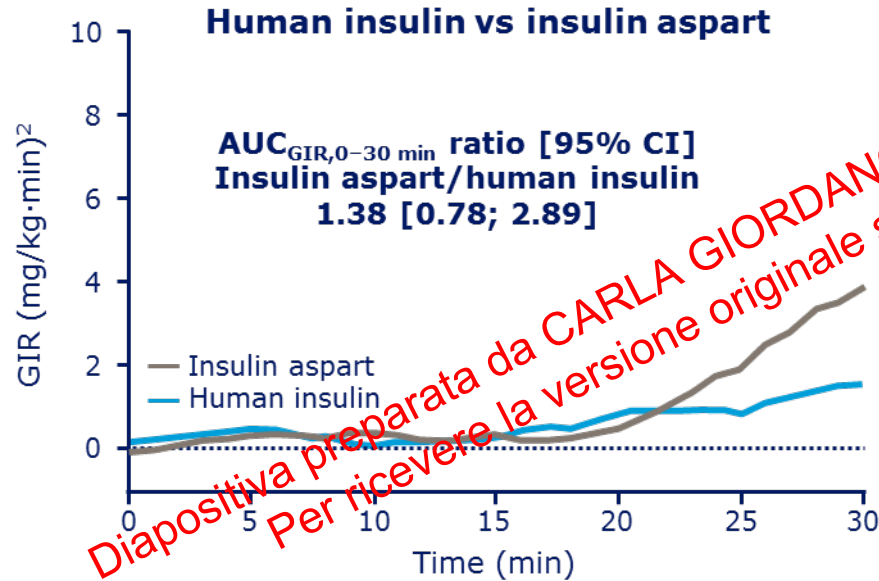
Comparsa in circolo 2 volte più veloce

Quantità di insulina disponibile in circolo due volte maggiore nei primi 30 minuti

Effetto ipoglicemizzante maggiore del 74% nei primi 30 minuti



Tre generazioni di insuline ai pasti: verso un profilo sempre più fisiologico



CI, confidence interval; GIR, glucose infusion rate; IAsp, insulin aspart; s.c., subcutaneous

Modified from Heinemann L et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:140-4; Heise T et al. *Diabetes* 2016;65(S1):A239; Heise T et al. *Clin Pharmacokinet* 2017

Overview of the onset programme for faster aspart

T1D

T2D

onset 1

T1D MDI
Faster aspart pre-meal
& post-meal vs.
insulin aspart

onset 3

T2D
Faster aspart MDI vs.
basal insulin

onset 2

T2D MDI
Faster aspart vs.
insulin aspart

onset 4

T1D Pump
6-week compatibility
faster aspart vs.
insulin aspart

onset 5

T1D Pump
Faster aspart vs. insulin
aspart

onset 8

T1D MDI
Basal insulin degludec
faster aspart vs.
insulin aspart

onset 7

T1D MDI
Children & adolescents
Faster aspart vs.
insulin aspart

onset 9

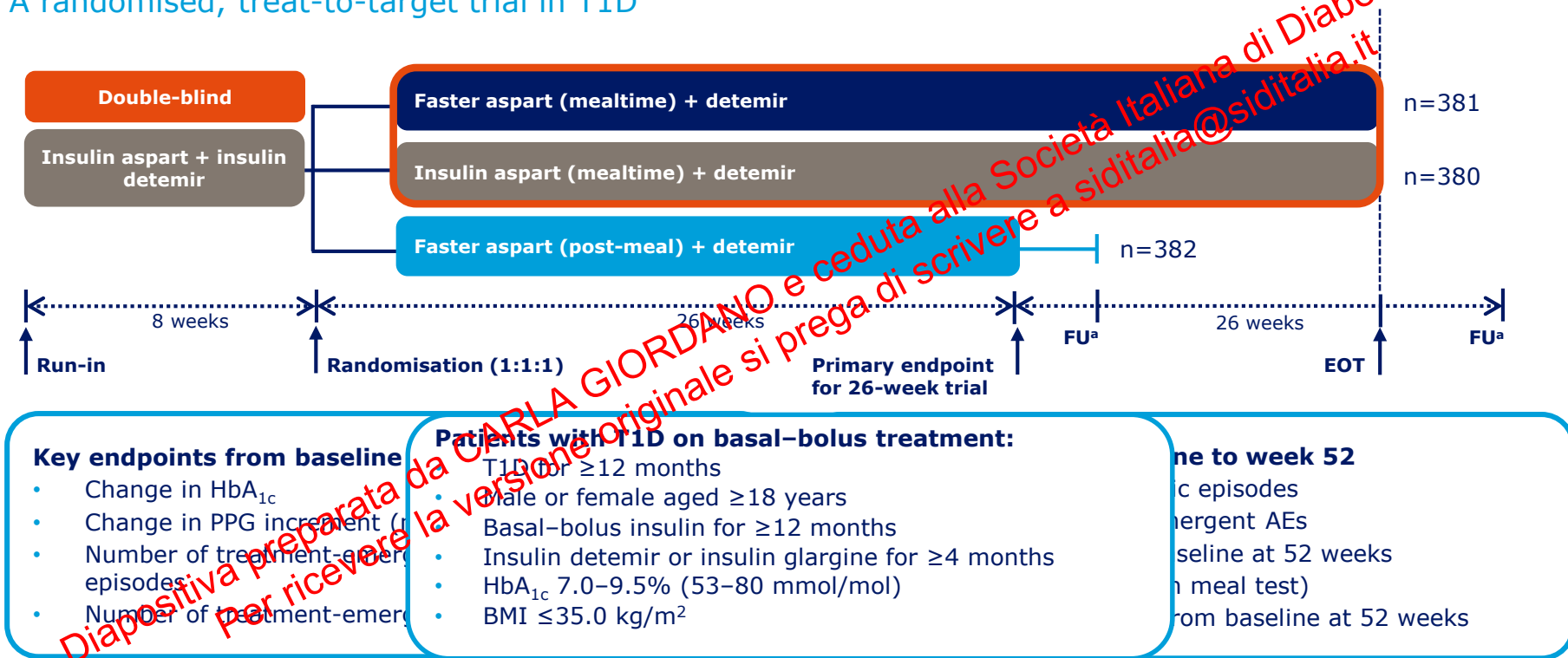
T2D MDI
Basal insulin degludec
faster aspart vs.
insulin aspart

■ Completed

■ Ongoing/in
planning

onset 1: trial design

A randomised, treat-to-target trial in T1D



This trial is registered at ClinicalTrials.gov: NCT01831765. ^aFU (7–30 days)

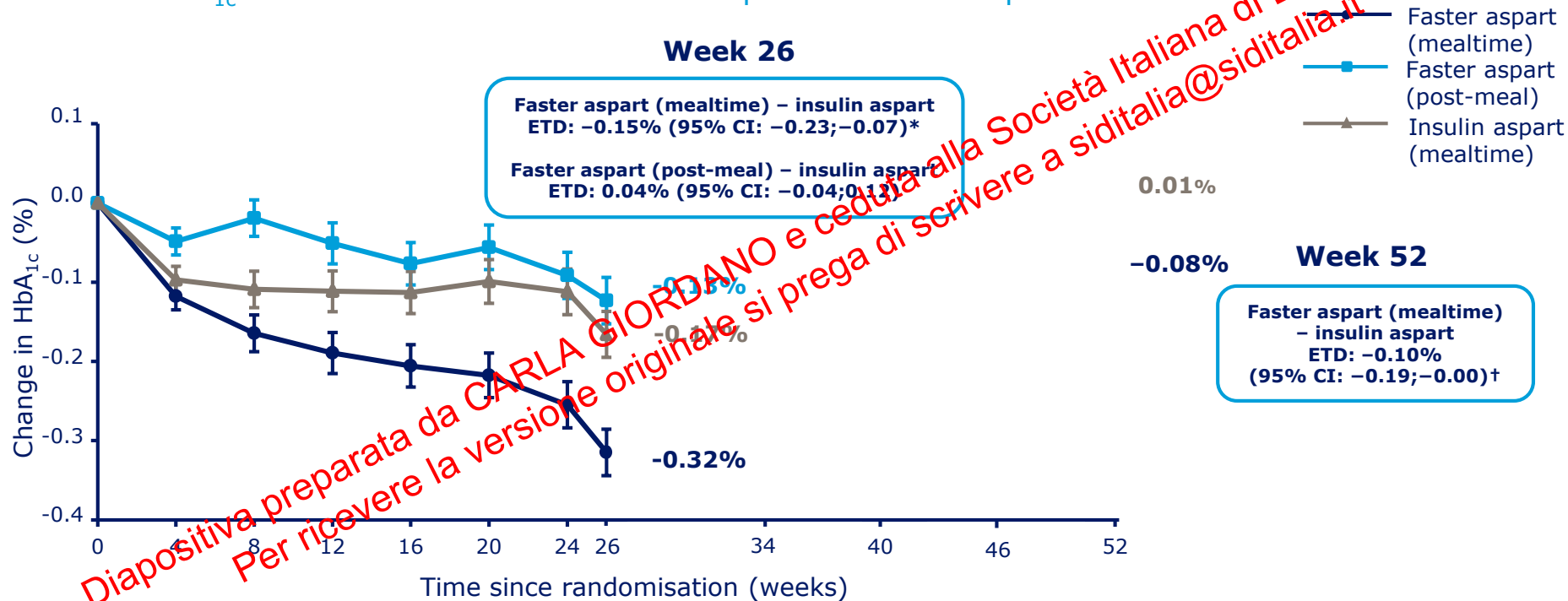
AE, adverse event; BMI, body mass index; DBL, database lock; faster aspart, fast-acting insulin aspart; FU, follow-up; PPG, postprandial plasma glucose;

T1D, type 1 diabetes

Russell-Jones *et al. Diabetes Care* 2017;40:943–950; Mathieu *et al. Diabetes* 2017;66(Suppl. 1):992–P

onset 1: estimated mean HbA_{1c} change from baseline^{1,2}

Greater HbA_{1c} reduction with mealtime faster aspart vs. insulin aspart



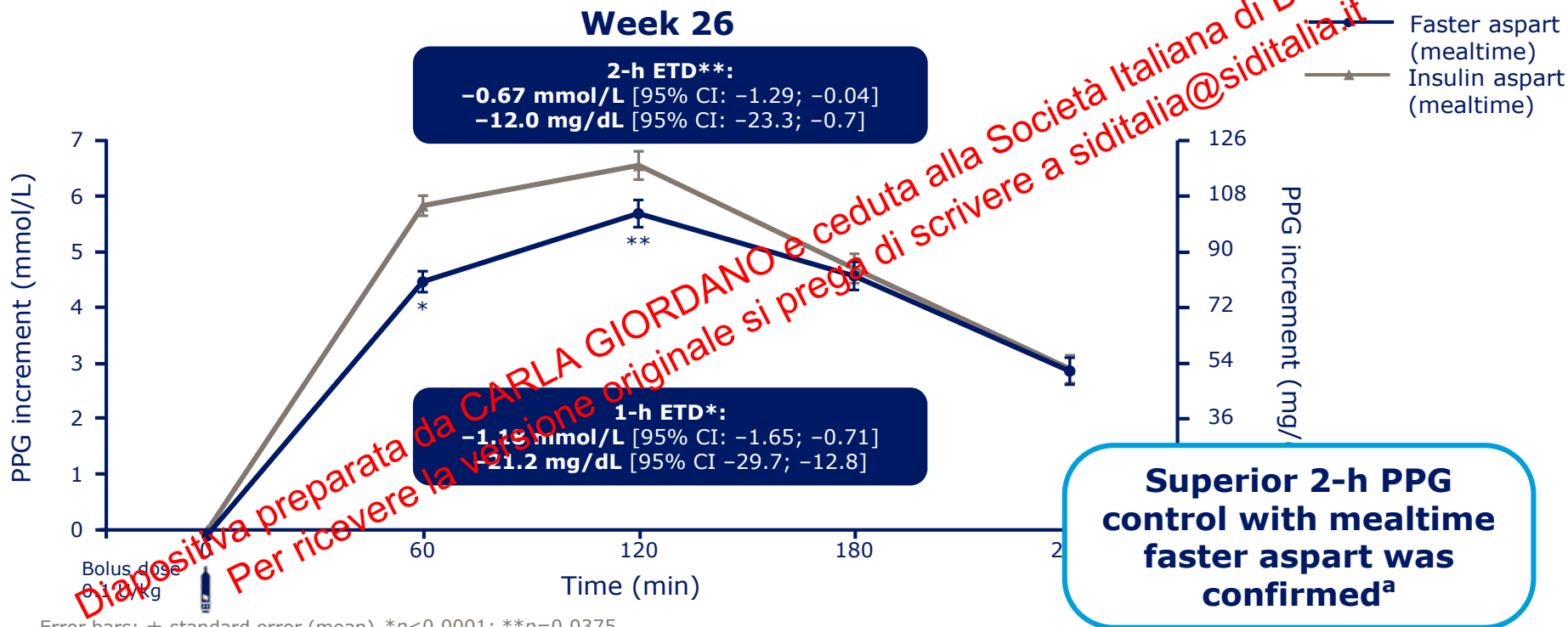
* $p=0.0003$; † $p=0.042$. Change from baseline in HbA_{1c} was analysed using an MMRM. Error bars: $\pm$ standard error from the MMRM

BMI, body mass index; CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference (faster aspart–insulin aspart); faster aspart, fast-acting insulin aspart; MMRM, mixed-effect model for repeated measurements

1. Russell-Jones *et al. Diabetes Care* 2017;40:943–950; 2. Mathieu *et al. Diabetes* 2017;66(Suppl. 1):992–P

onset 1: PPG increment at week 26

Standardised meal test: mealtime comparison



Error bars: $\pm$ standard error (mean). * $p < 0.0001$; ** $p = 0.0375$.

P-values are 2-sided. ETD represents PPG changes from baseline estimates. Changes from baseline in PPG increments were analysed based on an ANOVA model.

^aCompared with mealtime insulin aspart.

ANOVA, analysis of variance; CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference (faster aspart-insulin aspart); PPG, postprandial plasma glucose

Russell-Jones *et al. Diabetes Care* 2017;40:943-950

onset 1: conclusions

Faster aspart effectively improved glycaemic control in subjects with T1D

- Non-inferiority in HbA_{1c} reduction (mealtime and post-meal) to insulin aspart was confirmed after 26 weeks
- The reduction in HbA_{1c} with faster aspart (mealtime) was statistically significantly larger than with insulin aspart.
- Statistically significantly greater reduction in HbA_{1c} was maintained at week 52 with faster aspart (mealtime) vs. insulin aspart

At week 26, superior PPG control with mealtime faster aspart vs. insulin aspart (2-h PPG increment at meal test) was observed

- At week 52, a statistically significant difference was observed only for 1-h PPG increment

No statistically significant difference in the overall rate of hypoglycaemia

Similar overall safety profiles, and as expected for insulin aspart

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Efficacia e sicurezza clinica

■ è stato studiato in 2.068 pazienti adulti randomizzati con diabete mellito tipo 1 (1.143 pazienti) e con diabete mellito tipo 2 (925 pazienti) in 3 sperimentazioni di efficacia e sicurezza a lungo termine (18-26 settimane di trattamento).

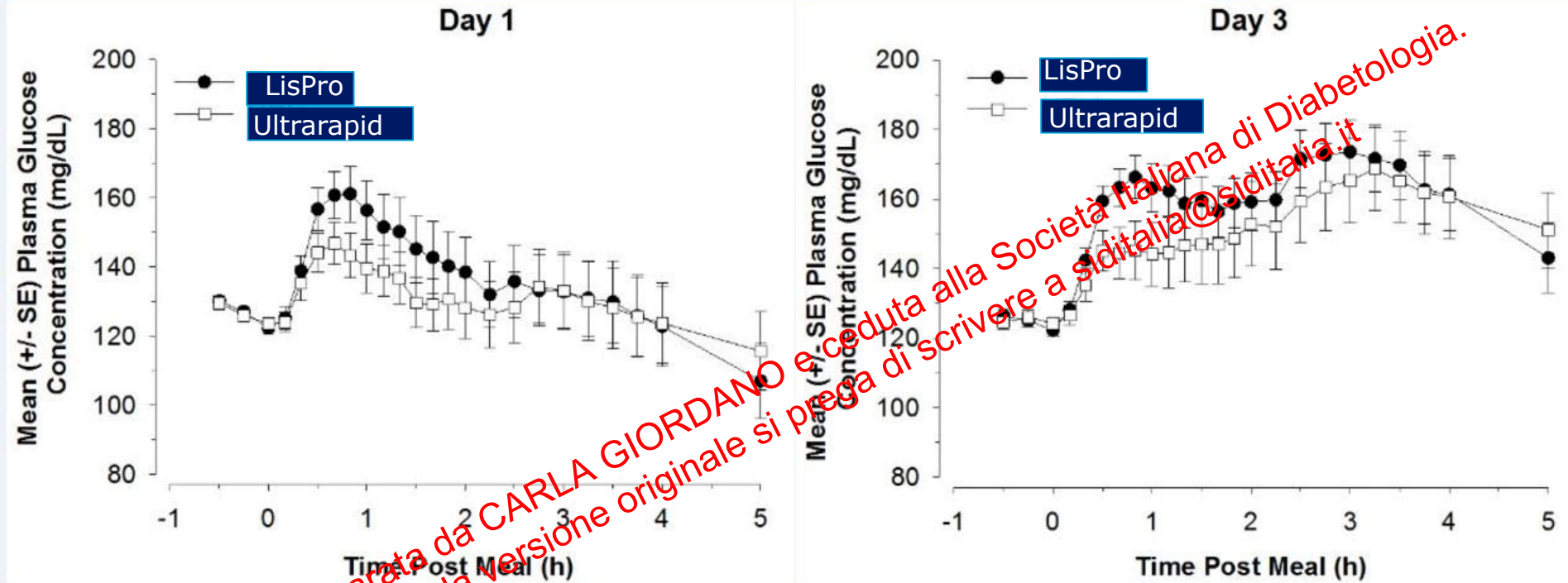
Pazienti con diabete mellito tipo 1

L'effetto del trattamento di ■ è stato valutato nel raggiungere il controllo glicemico quando somministrato ai pasti o dopo ■. ■ somministrato ai pasti è risultato non inferiore a ■ nel ridurre l'HbA_{1c}, e il miglioramento dell'HbA_{1c} è risultato statisticamente significativo a favore di ■ somministrato dopo i pasti ha permesso di ottenere una riduzione dell'HbA_{1c} simile a quella di ■ somministrato ai pasti (Tabella 3).

Il 33,3% dei pazienti trattati con ■ prandiale ha raggiunto una HbA_{1c} target < 7% rispetto al 23,3% dei pazienti trattati con ■ post-prandiale e al 28,2% dei pazienti trattati con ■ prandiale. La probabilità stimata di raggiungere una HbA_{1c} < 7% era maggiore in modo statisticamente significativo con ■ prandiale rispetto a ■ prandiale (odds ratio: 1.47 [1.02; 2.13]_{0.5% IC}). Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra ■ post-prandiale e ■ prandiale.

■ somministrato ai pasti ha fornito un aumento del glucosio post-prandiale significativamente inferiore a 1 ora e 2 ore rispetto a ■ somministrato ai pasti. ■ somministrato dopo i pasti ha determinato un aumento del glucosio post-prandiale a 1 ora più elevato e un aumento del glucosio post prandiale a 2 ore sovrapponibile rispetto a ■ somministrato ai pasti (Tabella 3).

UltraRapid Lispro



Abbreviations: H = Hour; SE = Standard Error; SS = Standard Single-Wave Bolus; [redacted]

Figure: Mean plasma glucose concentration over time for [redacted] Company) on Day 1 (left) vs. Day 3 (right).

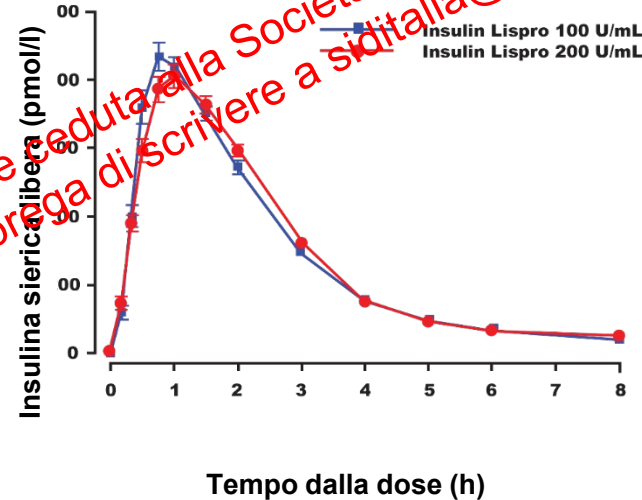
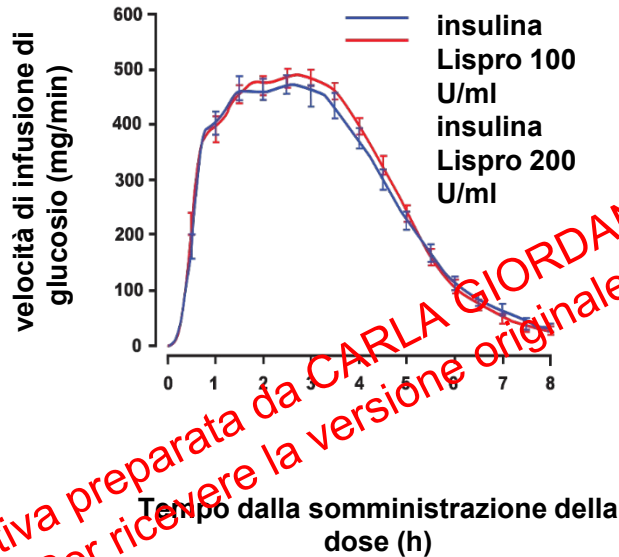
Il panorama delle insuline concentrate

Non tutte le insuline concentrate sono uguali

	Insuline rapide	Insuline basali
Bioequivalenti	U-200 lispro	U-200 degludec
Non Bioequivalenti	U-500 humulin R	U-300 glargine

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

Farmacocinetica e farmacodinamica di Lipro 200 V/s Lispro 100



LisPro 200 U/ml vs. LisPro 100 U/ml

Insulina Lispro 200 U/ml è disponibile solo nella formulazione 200 U/ml penna preriempita (non sono prodotte le formulazioni in flacone ed in cartuccia)

- ◆ 3 ml di insulina lispro 200U/ml
- ◆ 600 unità in 1 penna
- ◆ Stessa lunghezza del pistone a parità di dose selezionata
- ◆ Metà volume da iniettare a parità di dose selezionata

Es. Dose insulinica 40 U

- Selezionare 40 U
- Uguale lunghezza del pistone
- 0,2 ml di insulina iniettata

- ◆ 3 ml di insulina lispro 100U/ml
- ◆ 300 unità in 1 penna
- ◆ Stessa lunghezza del pistone a parità di dose selezionata
- ◆ Doppio volume da iniettare a parità di dose selezionata

Es. Dose insulinica 40 U

- Selezionare 40 U
- Uguale lunghezza del pistone
- 0,4 ml di insulina iniettata

Equivalenza 1:1 tra i dosaggi di IL 200 U/ml e IL 100 U/ml

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

Vantaggi e Benefici LisPro 200 U/ml

Metà Volume



Metà liquido da iniettare

BENEFICI

- Maggiore velocità nel fare l'iniezione
- Maggiore sicurezza nel fare l'iniezione fino in fondo e non tirare via troppo presto l'ago
- Produrre ponfi più piccoli
- Minor percezione di «invasività» durante l'iniezione
- Il paziente accetta meglio un aumento del dosaggio perché ha la sensazione di iniettarsi meno "farmaco" di prima



Benefici LisPro 200 U/ml

Minor Forza di iniezione

BENEFICI

- Facilita la somministrazione al paziente con problematiche artrosiche o con scarsa manualità
- Maggiore sicurezza di arrivare fino in fondo all'iniezione... sentendo meno resistenza
- Il paziente percepisce una minore «invasività», dovendo esercitare minore forza

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

Benefici LisPro 200 U/ml

Metà penne

BENEFICI

- Metà penne da portarsi dietro in caso di viaggio
- Metà scorte da tenersi in frigo
- Metà richieste di prescrizione (meno volte dal medico)
- Metà volte dal farmacista
- Metà penne da smaltire

30U/giorno x 30 gg = 900U

1,5 vs 3 penne

40U/giorno x 30 gg = 1200U

2 vs 4 penne

Là dove c'è un ticket sulle confezioni ci potrebbe essere una minima convenienza

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

Insulina Glulisina

Catena-A

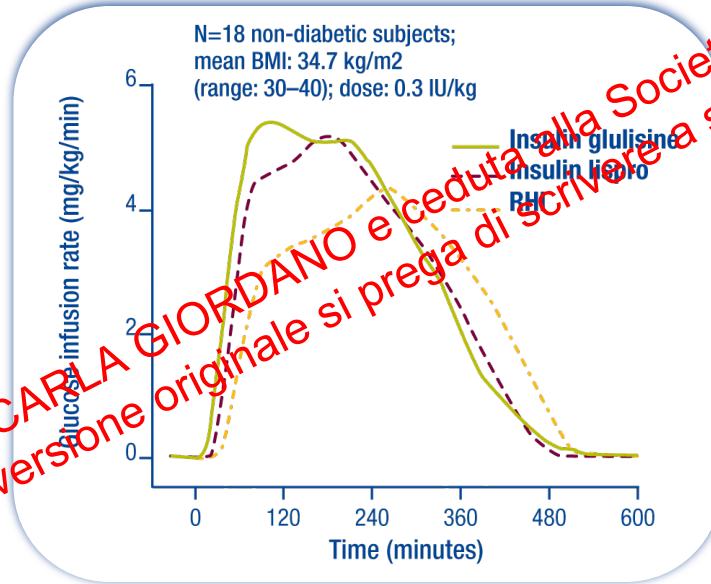


Catena-B

*Aminoacidi responsabili del legame insulina-recettore : A1 Gly; A2 Ile; A3 Val; A19 Tyr; B6 Leu; B12 Val; B23 Gly; B24 Phe; B25 Phe.

Diapositiva preparata da CARLA GIORDANO & consulti alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Insulin glulisine ha un profilo d'azione più rapido vs. RHI e insulin lispro in soggetti obesi non diabetici



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

Azione più rapida di insulina glulisina Vs insulina aspart in volontari sani

Randomized, double-blind, crossover euglycemic clamp study comparing the PK/PD profile of insulin glulisine vs. insulin aspart in 12 healthy volunteers

Mean (SD) or median (range)- in case of time parameters- Metabolic Effects

Variable	Insulin glulisine	Insulin aspart	P-value
AUC-GIR _{0-30 min} (mg/kg)	20 (26)	16 (18)	0.0421
GIR _{max} -t _{10%} (min)	8 (3-23)	17 (3-20)	0.0146
INS _{max} -t _{10%} (min)	3 (0-15)	12 (1-15)	0.0005

AUC-GIR_{0-30 min} = Area under the glucose infusion rate curve from 0 to 30 min after drug administration

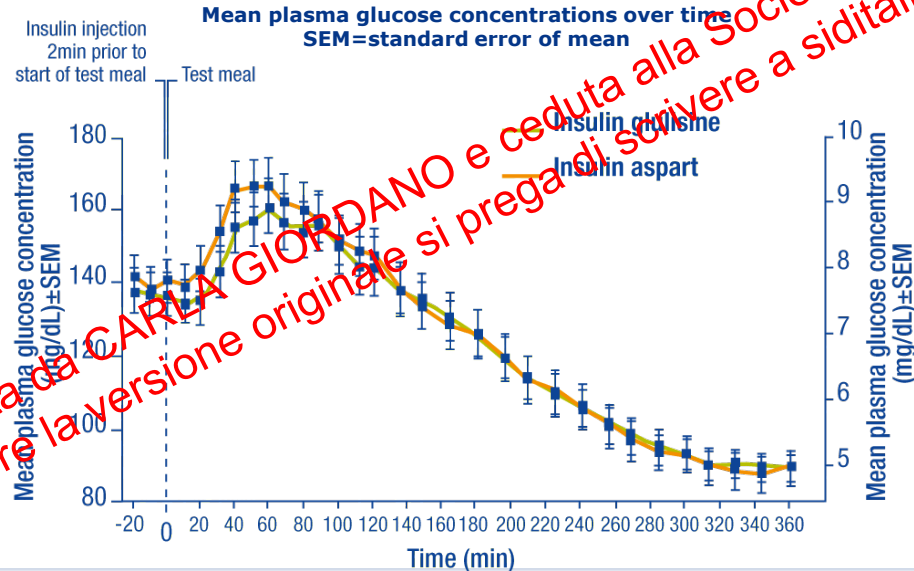
GIR_{max}-t_{10%} (min) = Time to 10% of the maximum glucose infusion rate

INS_{max}-t_{10%} (min) = Time to 10% of the maximum observed insulin concentration

**Insulin glulisine had a significantly higher early metabolic effect,
an earlier onset of action and a faster absorption compared
with insulin aspart**

Livelli più bassi di glucosio con glulisina Vs aspart dopo la prima ora dopo il pasto in soggetti obesi con DMT2

Randomized, double-blind, crossover study comparing the PK/PD profile of insulin glulisine with insulin aspart in 30 insulin-naïve, obese subjects with type 2 diabetes



Lispro® and SAR342434

The same chemical structure

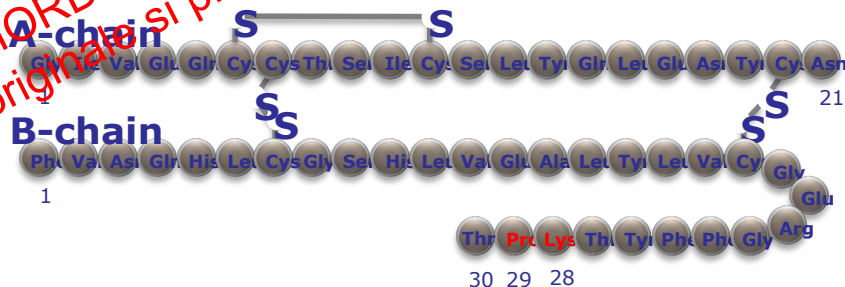
1996

Insulin lispro



2017

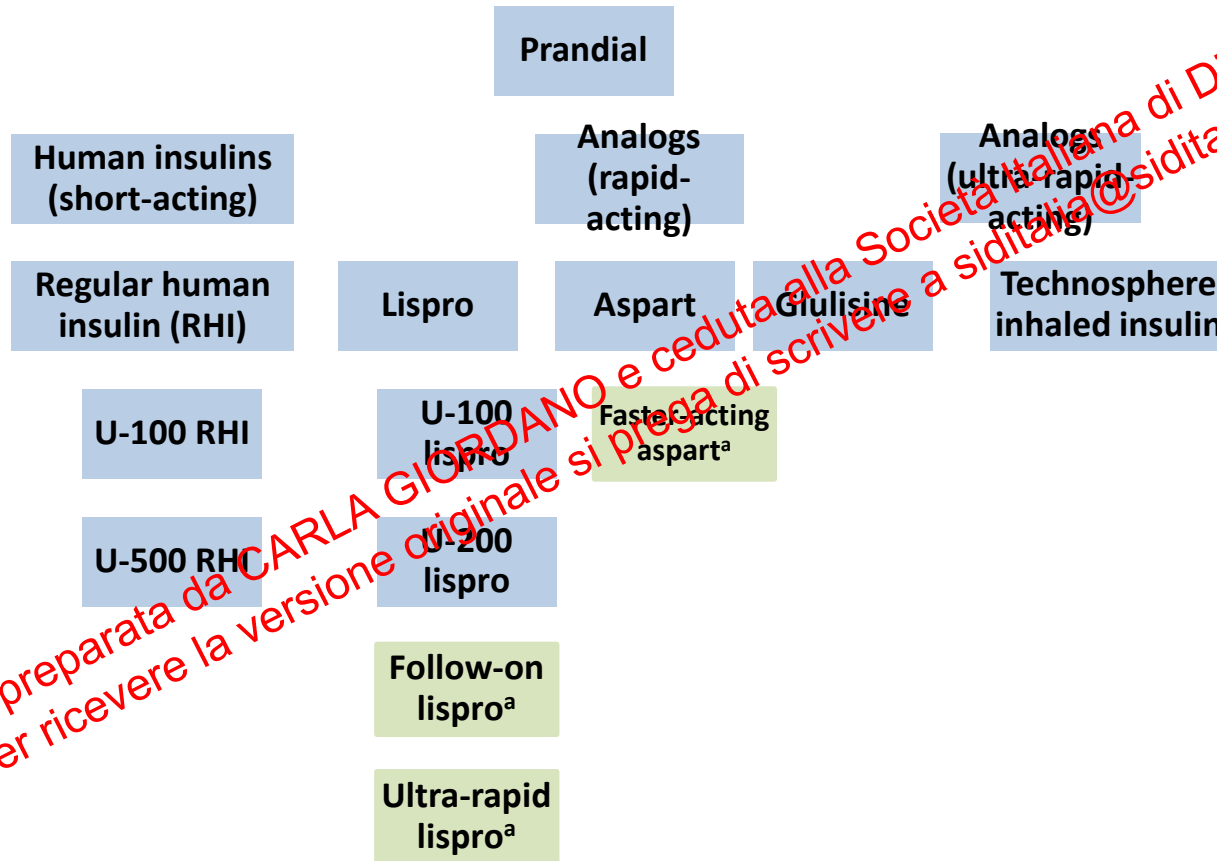
Insulin lispro
Biosimilars



Positions of proline and lysine in human insulin are reversed at B28 and B29

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

Current and Emerging Prandial Insulins





Thanks to all

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

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

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 payor
- ◆ 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 payor
- ◆ 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

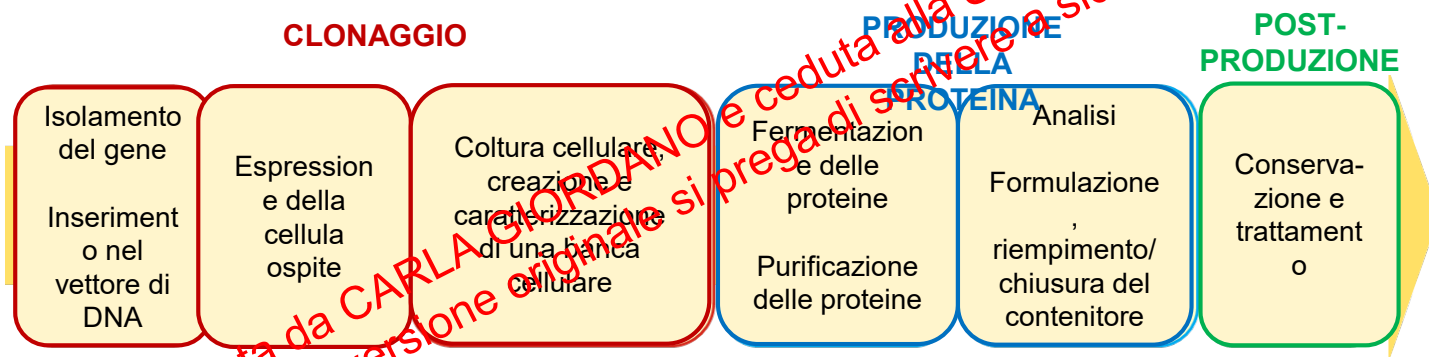
BIOSIMILARI

- 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

Produzione di prodotti biologici

- ♦ La produzione su vasta scala di proteine viene eseguita principalmente mediante l'utilizzo di batteri, lievito e linee cellulari di mammiferi^{1,2}

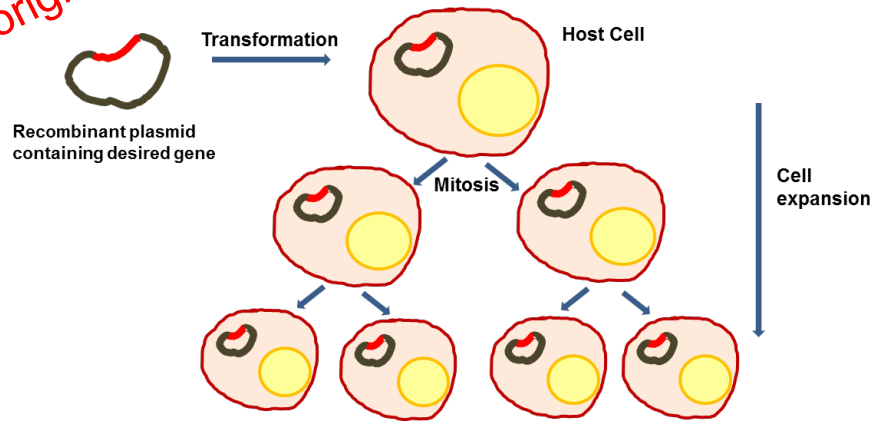


Tutti i prodotti biologici attualmente disponibili come biosimilari vengono prodotti usando la tecnologia del DNA ricombinante³

1. Sekhon BS and Saluja V. *Biosimilars* 2011;1:1-11
2. Owens DR et al. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(11):989-96
3. <http://goo.gl/x8LP6Z>

Il processo inizia con una linea cellulare

- ◆ Il processo inizia con una banca primaria delle cellule prodotte biologicamente
- ◆ Le cellule vengono modificate per produrre la proteina desiderata
- ◆ Le cellule producono la proteina in condizioni specifiche



La fermentazione aumenta il volume cellulare della proteina desiderata

- ◆ Inizialmente, le cellule vengono fatte crescere in beute per aumentare il volume di lavoro
- ◆ Con l'aumento del volume, le beute vengono trasferite in cisterne sempre più grandi
- ◆ I reattori per la fermentazione finale in genere sono alti quanto una casa a due piani!



Isolamento e purificazione della proteina

- ♦ La proteina può essere separata dal materiale cellulare con metodi diversi (ad es., centrifugazione, filtrazione)¹
- ♦ Fasi di purificazione sono usate per rimuovere le impurità legate al prodotto e al processo; la formulazione può avvenire durante questo passaggio
- ♦ Dopo la purificazione, la proteina viene inserita in un contenitore per la formulazione finale²
 - Spesso questi passaggi vengono eseguiti in una struttura separata



API: formulazione finale e riempimento

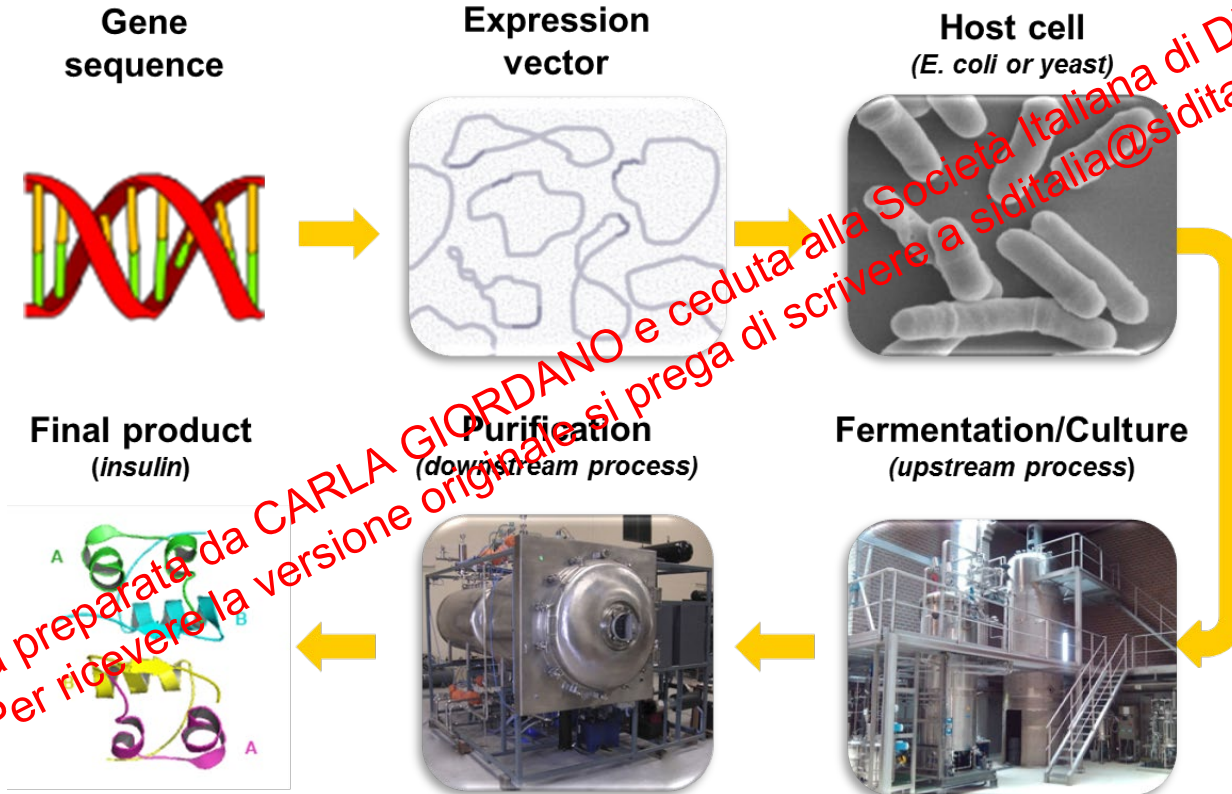
- ◆ Il lavoro di formulazione viene effettuato in condizioni specifiche per evitare la contaminazione
- ◆ La formulazione viene trasferita in una linea di riempimento e riempita in condizioni asettiche
- ◆ Tutti i farmaci destinati ai pazienti devono superare rigorosi test analitici



APT=Active Pharmaceutical Ingredient

Sharma B. *Biotechnol Adv* 2007;25(3):325-31

Tipico processo per la produzione di insulina



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

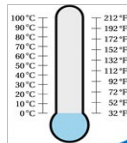
Impatto del processo di produzione sullo sviluppo dei prodotti biologici¹⁻³

Cellula ospite: influenza la sequenza aminoacidica e la modificazione post-traslazionale, come glicosilazione e deaminazione

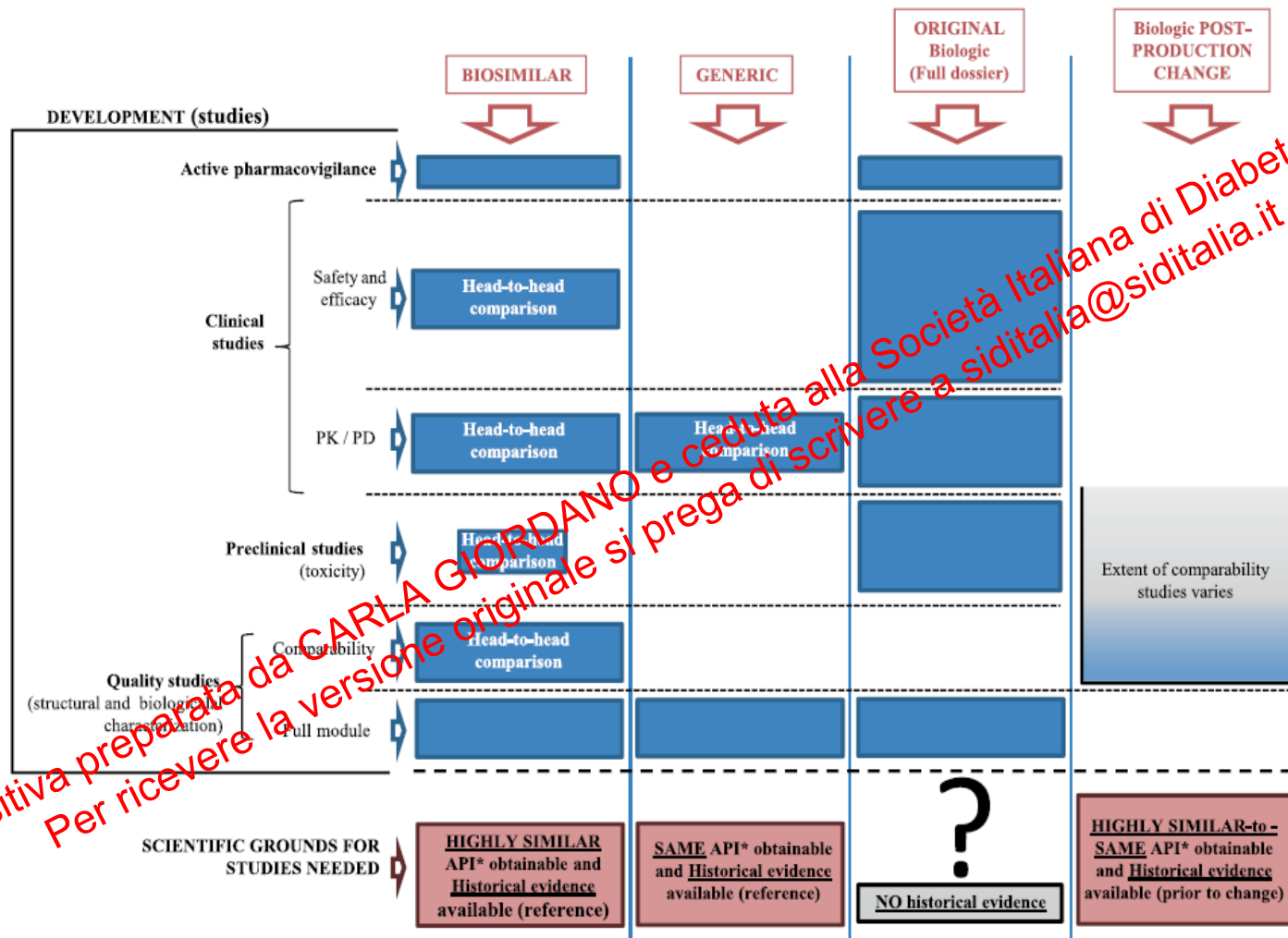
Processo di purificazione: incide su livello e tipo di impurità

Differenze in formulazione, eccipienti e sistema di chiusura del contenitore: influenzano gli attributi qualitativi del prodotto

Conservazione, spedizione e catena del freddo: influenzano gli attributi qualitativi del prodotto



1. Mellstedt H et al. *Ann Oncol* 2008;19:411-9
2. Owens DR et al. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:989-96
3. Sharma B. *Biotechnol Adv* 2007;25(3):325-31



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

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

Nessun prodotto biofarmaceutico, che sia originale o biosimilare, è privo di rischi; tuttavia, **quando a un biosimilare viene concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio in un'area sottoposta a una regolamentazione molto rigida come l'EU, l'approvazione si fonda su un solido processo scientifico di sviluppo** che garantisce un equilibrio rischi/benefici comparabile.

Pertanto, un biosimilare approvato sotto l'egida dell'EMA, o di un ente regolatorio con criteri simili, è semplicemente **un altro prodotto biologico di alta qualità** che, una volta autorizzato, segue il proprio percorso terapeutico e commerciale.

Estrapolazione Indicazioni

- L'estrapolazione delle indicazioni si riferisce al principio normativo per cui **un prodotto approvato come biosimilare per una indicazione (ad esempio in una particolare popolazione di pazienti) è approvato per l'uso in tutte le popolazioni di pazienti e gli stati di malattia in cui l'originator è stato autorizzato.**¹
- L'estrapolazione dei dati è **un principio normativo e scientifico stabilizzato che è già stato esercitato per molti anni** ad esempio, in caso di importanti cambiamenti nei processi produttivi dei farmaci biologici originator.²
- Nel caso dei biosimilari, **l'estrapolazione dei dati di efficacia e sicurezza da una indicazione ad un'altra può essere considerata se la biosimilarità al prodotto di riferimento è stata dimostrata attraverso un esercizio di comparabilità completo**, che include sicurezza, efficacia ed immunogenicità in una indicazione chiave che è adatta a rilevare potenziali differenze clinicamente rilevanti.²

Che cos'è un “biosimilare”?

Il termine “biosimilare” rappresenta per lo più una designazione normativa

Un farmaco biologico ottenuto mediante processi di produzione biotecnologici, la cui qualità produttiva è fondamentale^{3,4}

Un prodotto biologico contenente una versione del principio attivo del farmaco biologico originale già autorizzato (prodotto di riferimento) nel SEE ¹

Una molecola proteica che deve avere una sequenza aminoacidica identica a quella del prodotto “di riferimento” già in commercio²

Nessuna differenza, né in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, sicurezza o efficacia rispetto al prodotto di riferimento, sulla base di un esercizio di comparabilità completo¹



1. M. Weise, EMA perspectives on Biosimilars. 37th National Congress SIF, 2015
2. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (Revision 1). 2012;
3. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products – Draft. 2013;
4. Sharma B. Biotechnol Adv. 2007;25(3):325-31

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

Inhaled Human Insulin

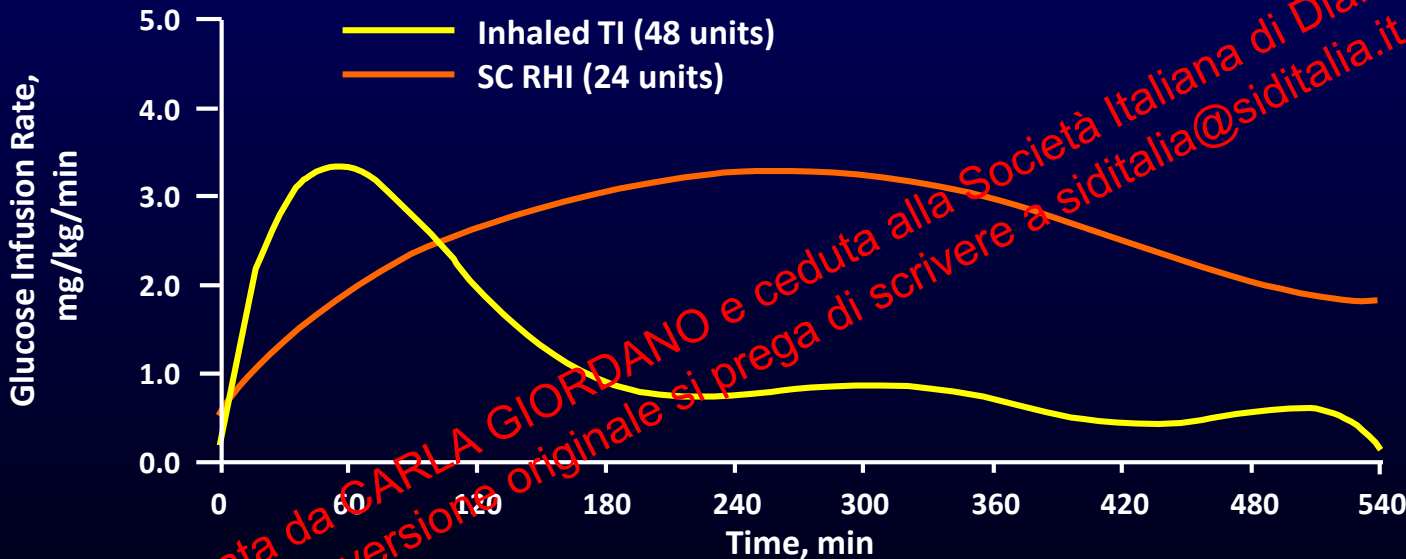
- Limitations of use
 - Adults
 - In T1DM, use with basal insulin
 - Not for diabetic ketoacidosis, persons who smoke
- Contraindicated in chronic lung disease
 - Assess lung function prior to and during treatment
- Hypokalemia- monitor at-risk persons
- Fluid retention/heart failure with concomitant TZD
- Most common adverse events
 - Hypoglycemia, cough, throat pain/irritation

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

Regular Human Insulin U-500

- Limitations of use
 - Use in adults/children requiring >200 units insulin/day
 - Safety/efficacy in combination with other insulins has not been determined
- If using vial/syringe, use only U-500 syringe
- Hypokalemia- monitor at risk persons
- Fluid retention/Heart failure with concomitant TZD
- Most common adverse events
 - Hypoglycemia, allergic reactions, injection site reactions, lipodystrophy, pruritus, rash

Inhaled Technosphere Insulin in T2DM



- Duration of action for inhaled insulin is much shorter than for RHI¹
- Almost complete PPG suppression has been observed in a double-blind, placebo-controlled trial in insulin-naïve patients with T2DM using OADs²

Properties of ideal analogues

Properties of an ideal mealtime (bolus) analogue:

- Fast onset
- Short duration of action
- Predictability

Properties of an ideal basal analogue:

- Long duration of action
- Flat profile (no peak)
- Predictability

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

Advantages of Insulin Analogues

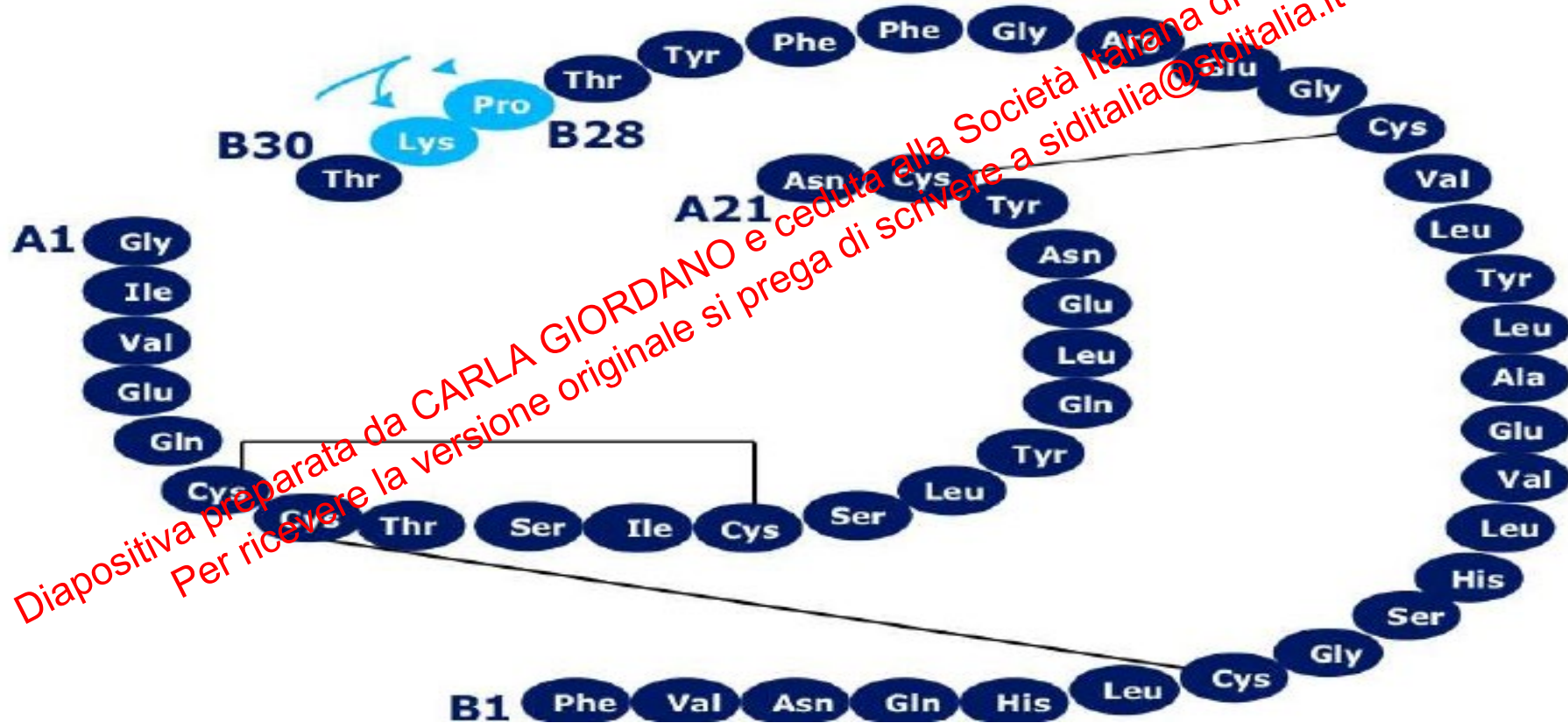
1. They provide better control of sugars
2. They carry low risk of hypoglycemia Particularly nocturnal hypoglycemia
3. They do not have to be injected half an hour before meals
4. Compliance is improved with long acting analogues as once a day the insulin
5. The need for snacks between meal may be reduced with short acting analogues

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

A. Lispro insulin

- first recommended DNA analogue.
- structurally modified human recombinant insulin.
- inversion of proline at position 28 with lysine at position 29.
- change eliminates the ability to dimerize results in faster absorption rates
- administer 0 - 15 min premeal vs. 30 - 45 min
- peak action in 0.5 - 1 h vs. 1.5 - 2 h.
- Insulin lispro has been tested for use in pregnancy and gestational diabetes.
- It was found to be as effective as regular insulin and no teratogenic effects were found

Insulin lispro

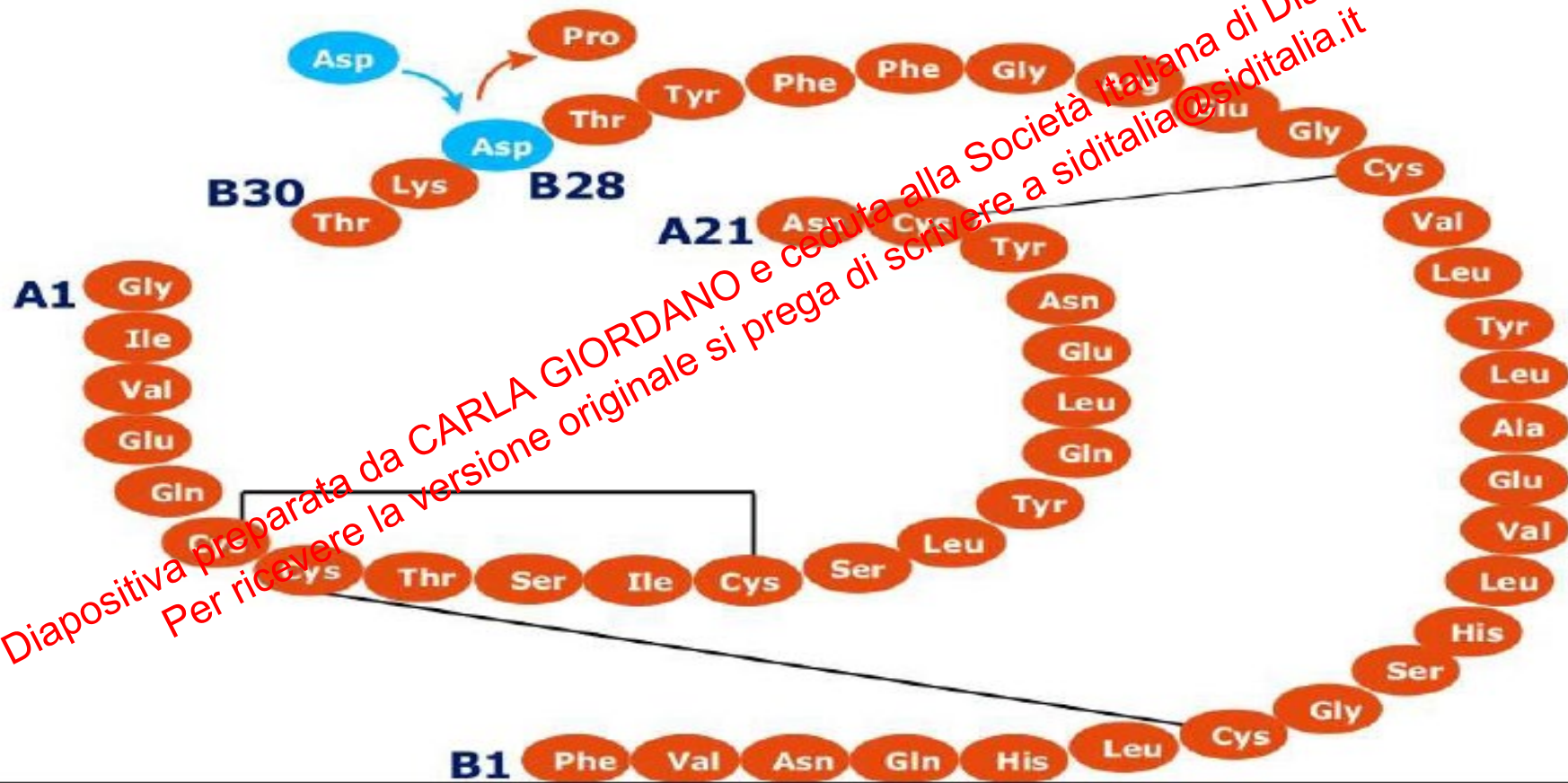


B. Insulin Aspart

- Substitution of proline at 28 position with aspartic acid.
- This analogue also prevents the formation of hexamers leading to rapid absorption from subcutaneous tissue than soluble insulin
- It has similar binding properties and mitogenicity characteristics as regular human insulin and has equivalent immunogenicity.
- Pregnancy cat B

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

Insulin aspart



Insulin aspart: safety issues

Insulin receptor affinity and mitogenicity

Mitogenic potency less than human insulin

Hypoglycaemia

Incidence similar or lower than with human insulin

Hypoglycaemic awareness

Physiological responses were preserved and equivalent for aspart compared with human insulin

Immunogenicity

Transient increase in antibodies. No correlation with efficacy or safety

Adverse events

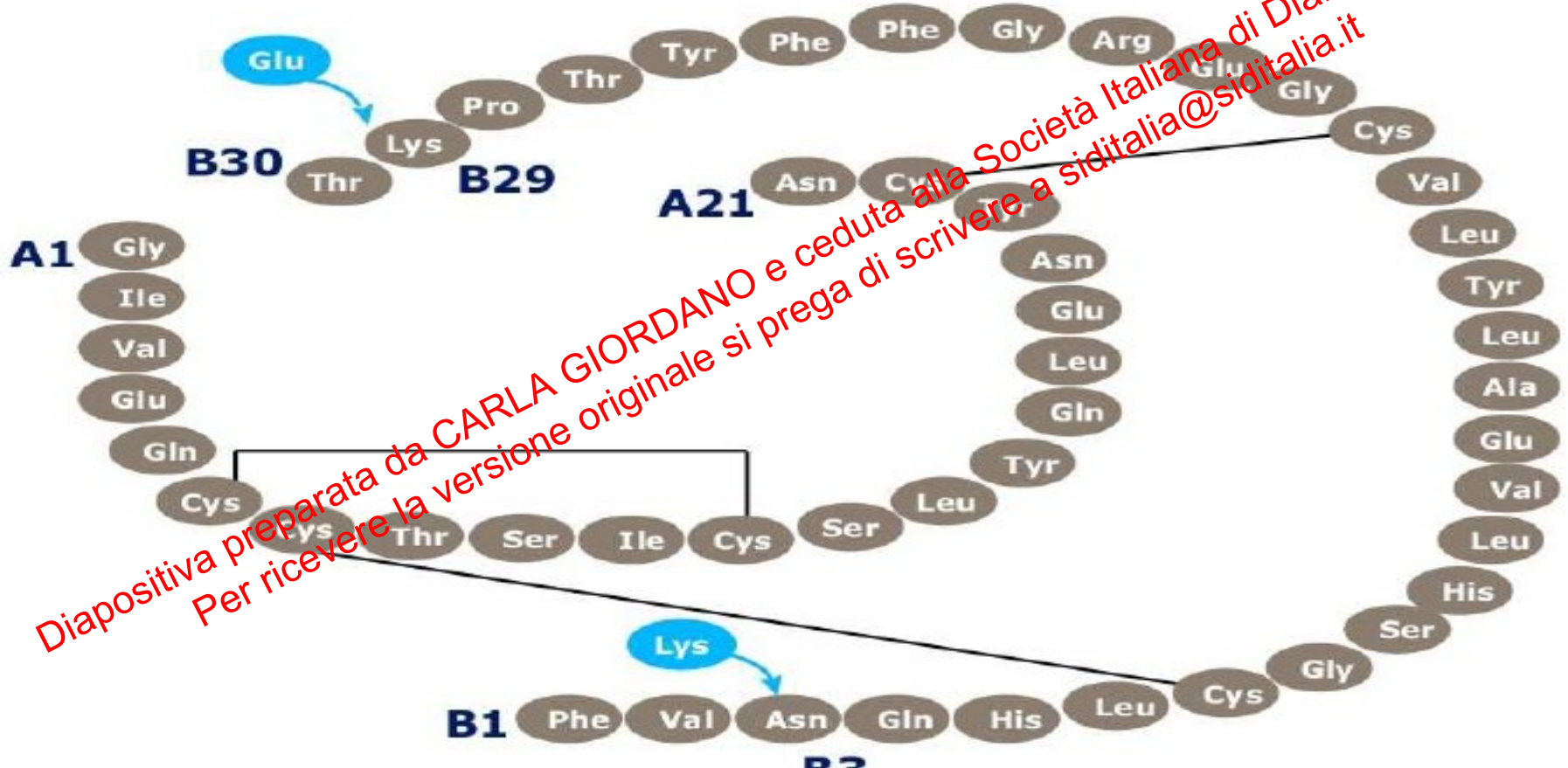
Similar to soluble human insulin

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

C. Insulin Glulisine

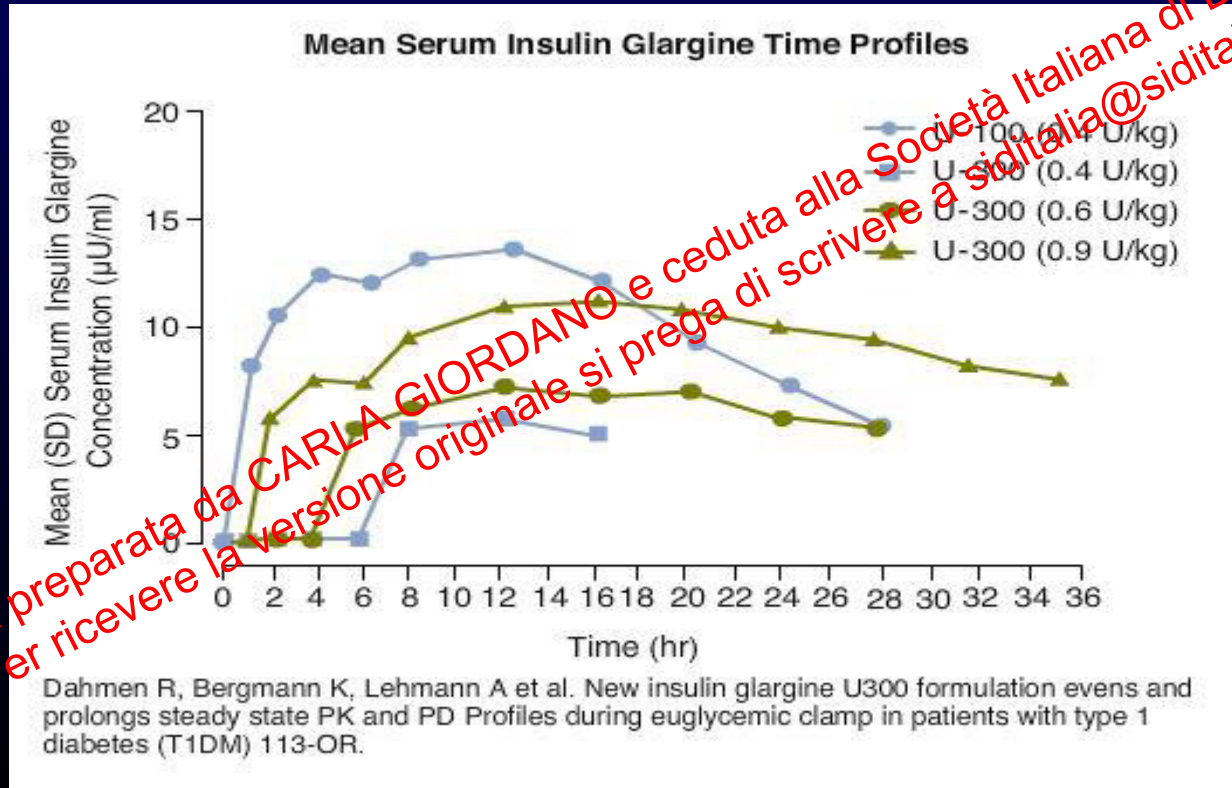
- Substitution of asparagine at position B3 by lysine and lysine at position B 29 by glutamine.
- It exerts its action by causing insulin receptor substrate-2 (IRS-2) phosphorylation and also has antiapoptotic activity against cytokine and fatty acid induced β -cell destruction.
- Due to antiapoptotic activity, it counteracts autoimmune and lipotoxicity induced β -cell destruction.
- But insulin glulisine carry the risk of tumorigenicity due to increased binding to IGF-1 receptor and increases mitogenic activity
- early trial results indicate less "clumping" - may be insulin of choice
- Pregnancy cat C

Insulin glulisine



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

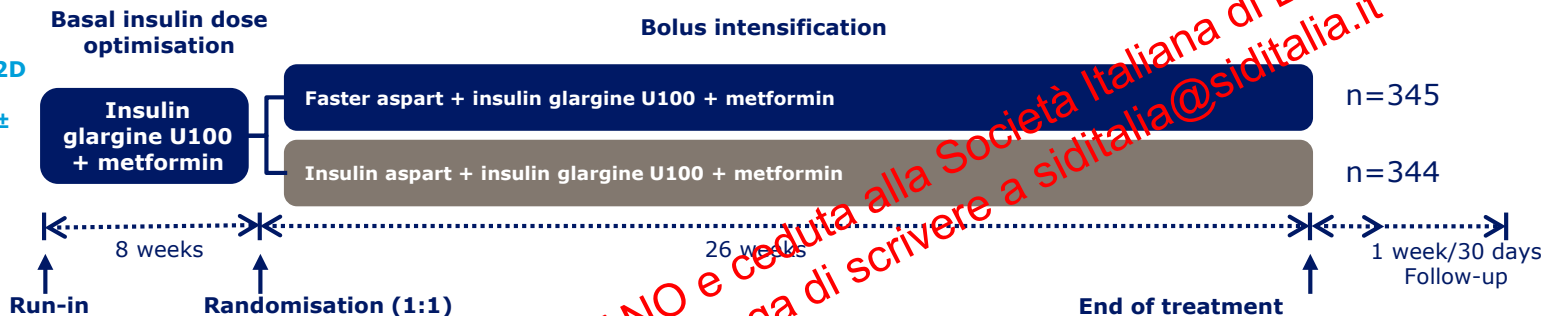
Glargine U300 vs Glargine U100



onset 2: trial design

A double-blind, treat-to-target trial in T2D

Patients with T2D
on basal insulin
and metformin ±
other OADs



Key endpoints

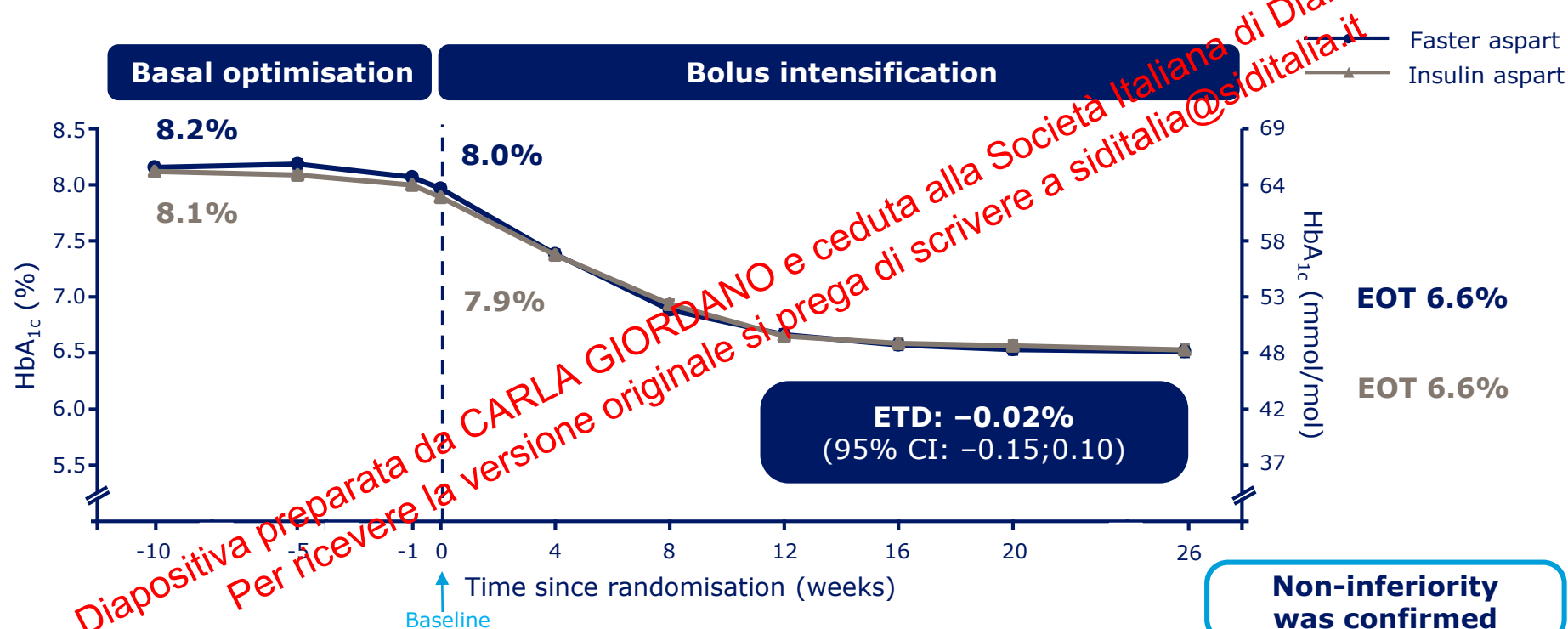
- Change in HbA_{1c}
- Change in PPG increment (meal test)
- Change in body weight
- Number of treatment-emergent hypoglycaemic episodes
- Number of treatment-emergent AEs

This trial is registered at ClinicalTrials.gov: NCT01819129

AE, adverse event; BMI, body mass index; faster aspart, fast-acting insulin aspart; OAD, oral antidiabetic drug; PPG, postprandial plasma glucose; T2D, type 2 diabetes

Bowering *et al. Diabetes Care* 2017;40:951–957

onset 2: mean HbA_{1c} over time¹



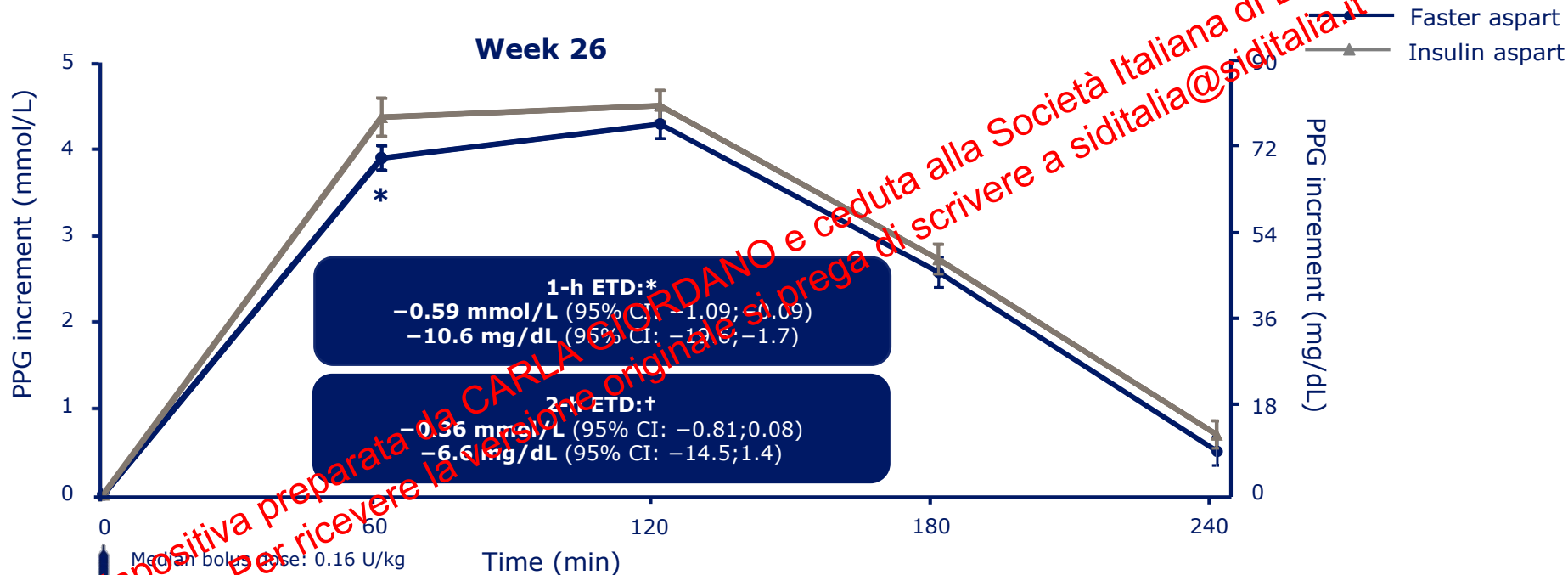
Change from baseline in HbA_{1c} was analysed using a mixed-effect model for repeated measurements
Error bars: $\pm$ standard error (mean)

BMI, body mass index; CI, confidence interval; EOT, end of trial; ETD, estimated treatment difference (faster aspart-insulin aspart); faster aspart, fast-acting insulin aspart

1. Bowering *et al. Diabetes Care* 2017;40:951-957

onset 2: PPG increment at week 26

Significantly greater reduction at 1 h with faster aspart vs. insulin aspart



* $p=0.0198$, †Confirmatory secondary endpoint, not statistically significant

ETD represents PPG change from baseline estimates. The analysis was based on an ANOVA model

Error bars: $\pm$ standard error (mean). ANOVA, analysis of variance; CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference (faster aspart–insulin aspart); faster aspart, fast-acting insulin aspart; PPG, postprandial plasma glucose

Bowering *et al. Diabetes Care* 2017;40:951–957

Insulina Aspart

Catena-A



Catena-B

*Aminoacidi responsabili del legame insulina-recettore : A1 Gly; A2 Ile; A3 Val; A19 Tyr; B6 Leu; B12 Val; B23 Gly; B24 Phe; B25 Phe.