

Giuseppe Papa

Centro Catanese Di Medicina E Chirurgia

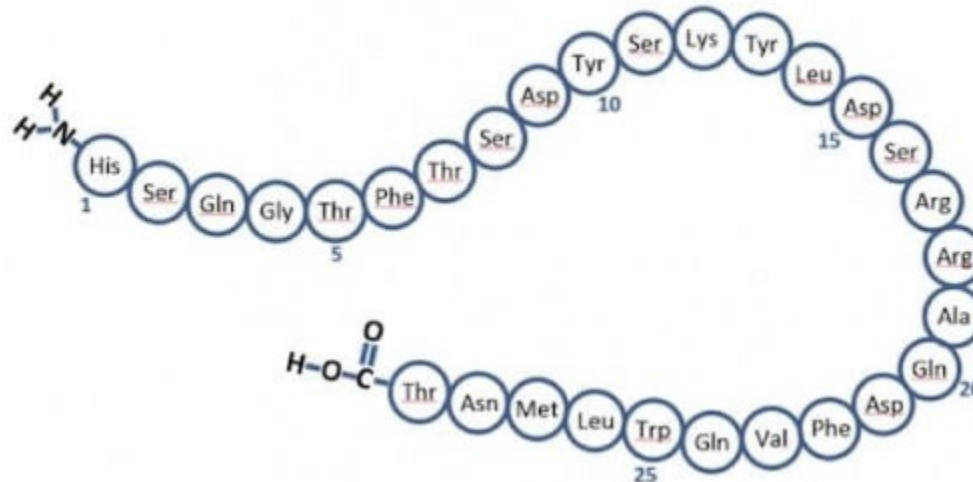


Il Dr. Giuseppe Papa dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi da Aziende farmaceutiche e/o Diagnostiche

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020



Glucagone nasale: è una nuova opportunità terapeutica?

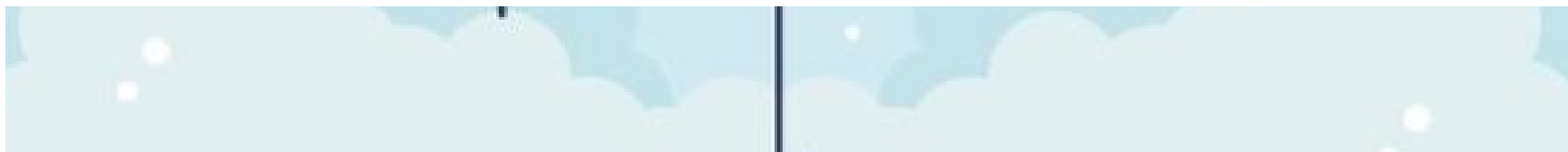




American Diabetes Association¹

Concentrazioni plasmatiche del glucosio	Livello	
<3,9 mmol/L (<70 mg/dL) ≥3,0 mmol/L (≥54 mg/dL)	1	Ipoglicemia clinicamente importante¹ Ritenuta clinicamente importante, a prescindere dalla gravità dei sintomi ipoglicemici acuti
<3,0 mmol/L (<54 mg/dL)	2	Inizio della neuroglicopenia¹ Soglia a cui iniziano a manifestarsi i sintomi della neuroglicopenia; è necessaria un'azione immediata per risolvere l'evento ipoglicemico
Nessuna soglia glicemica specificata	3	Ipoglicemia severa¹ Caratterizzata da uno stato mentale e/o fisico alterato, per la cui risoluzione è richiesta l'assistenza esterna di un'altra persona

ADA. Diabetes Care. 2020;43:S66-S76; International Hypoglycemia Study Group. Diabetes Care. 2017;40:155-161



Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

Per quanto le **nuove tecnologie**, la **moderna terapia insulinica**, la **forte riduzione nell'utilizzo delle SUs** abbiano ridotto notevolmente il *rischio ipoglicemico* nel Diabete Tipo 1 e nel Diabete tipo 2.....



CGM con allarmi anche predittivi

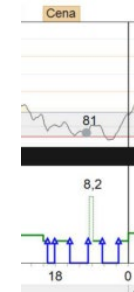
Solo CSII



CSII + CGM (SAP)

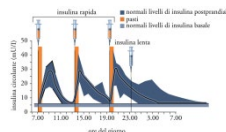


CSII + LGS/PLGS



Smart Pens con calcolatore del bolo

CSII-HCL



Basal-bolus "moderna"



Ipoglicemia severa nei pazienti con DMT1

Study	Patients (N)	Age in Years (Median [Range] or Mean $\pm$ SD)	Follow-Up R = Retrospective P = Prospective	Frequency (per person-year)	Proportion of Patients Affected (%)
MacLeod, 1993 (Scotland)	600	41 (14-79)	12 months (R)	1.6	29
ter Braak, 2000 (the Netherlands)	195	41 $\pm$ 14	12 months (R)	1.5	41
Pedersen- Bjergaard, 2004 (Denmark)	1076	40 (18-81)	12 months (R)	1.3	37
Leiter, 2005 (Canada)	202	44 $\pm$ 12	12 months (R)	2.6	27
UK Hypoglycaemia Study Group, 2007 (UK)	100 (46 <5 years; 54 >15 years)	<5; 41 $\pm$ 13 >15; 53 $\pm$ 10	9-12 months (P)	1.1 3.2	22 46
Kristensen, 2012 (Denmark)	3813	48 $\pm$ 15	12 months (R)	1.2	31



1-3 episodi anno 20-40% pz. coinvolti

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

Ipoglicemia severa nei pazienti con DMT2 in trattamento insulinico o con SUs

	Ipoglicemia severa nei pazienti insulino-trattati	Ipoglicemia severa nei pazienti in trattamento con sulfaniluree
Prevalenza	21%	5%
Incidenza	1 evento per person-year	0.01 evento per person-year

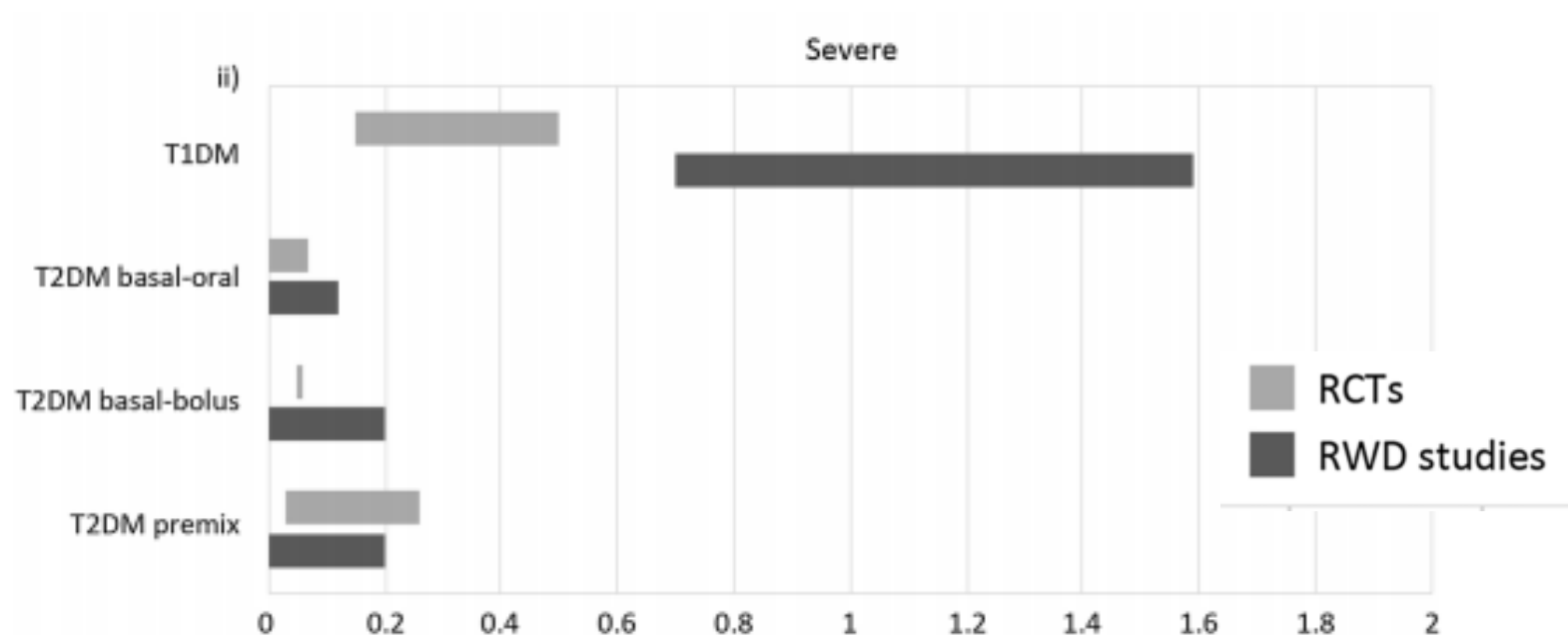
Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

Incidenza dell'ipoglicemia severa in Italia

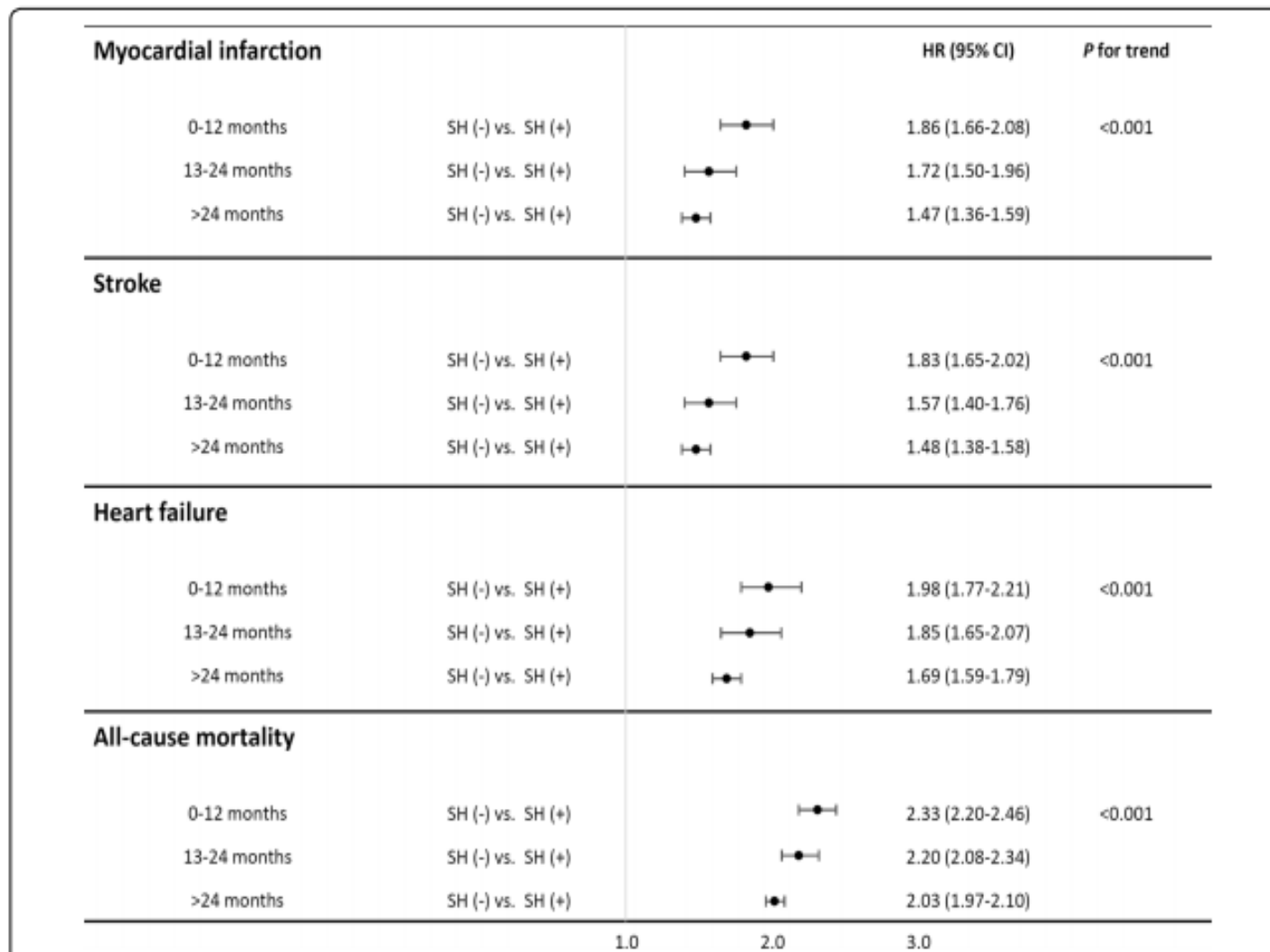
	T2DM	N	Incidence (episodi/paziente /anno)	% pt > 1 episodio/anno
Hypos - 1 ²	T1DM	206	0.49	16.5
Hypos – 1 ¹	T2DM	2023	0.09	4.7

1. Giorda CB et al., J Diabetes Metab, 2014
2. Giorda CB et al., Acta Diabetologica, 2015

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020



L'ipoglicemia
lungo te



*Entro 1 ar
QoL = Qua
7 Frier BM

Severe Hypoglycemia and the risk of CVD and mortality in T2DM: a nationwide population-based cohort study. Yun JS et al. Cardiovascular Diabetology (2019)

FATTORI DA CONSIDERARE PER DETERMINARE IL RISCHIO DI IPOGLICEMIA SEVERA

	Rischio basso no	Rischio moderato si	Rischio alto si
Terapia insulinica o con SUs 			Lunga durata di malattia e della terapia insulinica
Eventi ipoglicemici 	Infrequenti (≤ 3 sett) con BG <70 ma >54 mg/dl Tutti gli eventi sono sintomatici e “self-treated”	Frequenti (≥ 3 /sett) ma BG >54 mg/dl	Frequenti (≥ 3 /sett) con BG <54 mg/dl
Ipoglicemia “awareness”	NO , classici sintomi a 54 mg/dL	Riduzione dei classici sintomi d’allarme; episodi di ipoglicemia >54 mg/dl senza sintomi	Alterata
Ipoglicemia severa nell’ultimo anno 	Nessuna	1	>1
Aspetti comportamentali 			Non modifiche di terapia per i pasti o l’esercizio fisico No consapevolezza dell’ipoglicemia severa e fallimento nel cambiare i comportamenti a rischio
Altri fattori			Età avanzata (> 70 anni), alterazione della memoria e/o demenza Politerapia

1° TAKE-HOME MESSAGE



L'ipoglicemia di LIVELLO 3, che può potenzialmente mettere in pericolo la vita del paziente oltre a causare problematiche a lungo termine, è un **problema frequente da non sottovalutare** nel diabete tipo 1, ma anche nel diabete tipo 2 insulino-trattato.

In ambulatorio è necessario eseguire la **profilazione del rischio per ipoglicemia di livello 3** in tutti i soggetti diabetici tipo 1 e nei pazienti diabetici tipo 2 insulino-trattati (o in trattamento con SUs)

Raccomandazioni dell'American Diabetes Association per la gestione dell'ipoglicemia nel T1D e nel T2D¹



Parlare dell'ipoglicemia

I soggetti a rischio di ipoglicemia e i loro caregiver devono essere interrogati sull'ipoglicemia sintomatica e asintomatica **a ogni visita**.



Glucosio

Il glucosio (15-20 g) rappresenta il trattamento da preferire per l'ipoglicemia nei **soggetti coscienti** (glicemia $<3,9$ mmol/L [<70 mg/dL]).



Glucagone

Il glucagone è indicato per il trattamento dell'ipoglicemia in tutti i soggetti che non sono in grado o non sono disposti ad assumere glucosio orale.

Il glucagone deve essere prescritto e prontamente disponibile per **tutti i soggetti a rischio di ipoglicemia di livello 2** ($<3,0$ mmol/L [<54 mg/dL]).

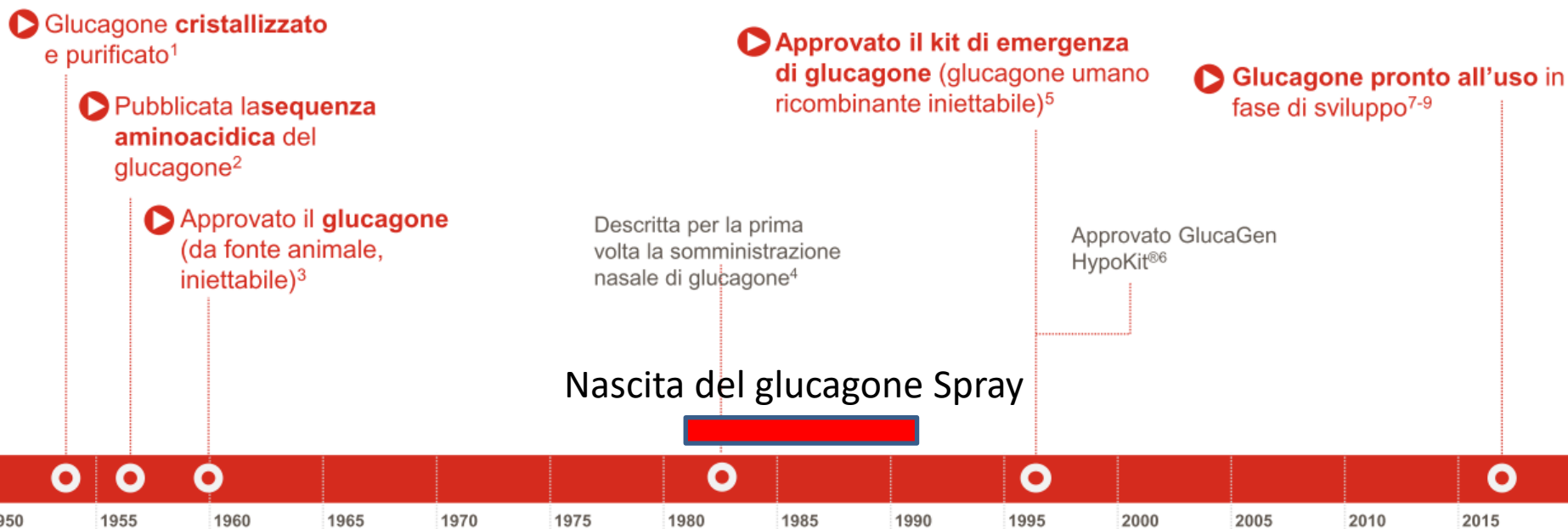


Caregiver

I caregiver devono essere **istruiti** su quando e come somministrare il glucagone.

Il glucagone deve essere prontamente **accessibile** ai caregiver.

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020



1. Staub A, et al. *J Biol Chem*. 1955;214(2):619-632. 2. Bromer WW, et al. *Diabetes*. 1957;6(3):234-238. 3. *Food and Drug Administration* statunitense. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=012122>. Ultimo accesso: settembre 2017. 4. Pontiroli AE, et al. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6390):462-463. 5. Glucagone iniettabile [Scheda tecnica]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 1998. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20928.pdf. Ultimo accesso: aprile 2018. 6. GlucaGen iniettabile [Scheda tecnica]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk Inc.; 1998. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/020918s000_glucagentoc.cfm. Ultimo accesso: aprile 2018. 7. Reno F, et al. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015;16(29). doi: 10.1186/s40360-015-0026. 8. Haymond MW, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(3):465-468. 9. US NLM. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03216226>. Ultimo accesso: novembre 2017.

FDA NEWS RELEASE

FDA approves first treatment for severe hypoglycemia that can be administered without an injection

Share Tweet LinkedIn Email Print

For Immediate Release: July 24, 2019



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH

Medicines Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

Baqsimi <share >RSS

glucagon

Table of contents

- Overview
- Authorisation details
- Product information
- Assessment history

AUTHORISED
This medicine is authorised for use in the European Union.

24-7-2019

16-12-2019

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

Studi registrativi

Registrativo adulti

Efficacia di glucagone nasale 3 mg vs. glucagone IM nel trattamento dell'ipoglicemia indotta da insulina in adulti con T1D

Registrativo pediatrico

PK/PD (obiettivo primario) e sicurezza ed efficacia (obiettivi secondari) di glucagone nasale vs. glucagone IM in bambini e adolescenti con T1D

Studi confermativi

Confermativo adulti

Efficacia di glucagone nasale 3 mg (preparazione per uso commerciale) vs. glucagone IM nel trattamento dell'ipoglicemia indotta da insulina in adulti con T1D

Studi sull'uso nel mondo reale

Uso nel mondo reale negli adulti

Efficacia e facilità d'uso di glucagone nasale nell'ipoglicemia moderata o severa in adulti con T1D

Uso nel mondo reale nei bambini

Efficacia e facilità d'uso di glucagone nasale nell'ipoglicemia moderata o severa in bambini e adolescenti con T1D

Studi di uso simulato

Esperienza dell'utilizzatore

Successo della somministrazione e tempo medio alla somministrazione di glucagone nasale vs. glucagone IM da parte di caregiver e conoscenti in corso di eventi di ipoglicemia severa simulati

Studi di supporto

Congestione nasale

Effetto della congestione nasale e dei decongestionanti su PK/PD di glucagone nasale in adulti sani con raffreddore comune

Altri

- Determinazione del dosaggio in adulti sani
- PK/PD e sicurezza di dosi singole vs. ripetute in adulti con T1D/T2D
- Determinazione del dosaggio in adulti con T1D
- Immunogenicità di glucagone nasale vs. IM in adulti con T1D/T2D

IM = intramuscolare; PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica

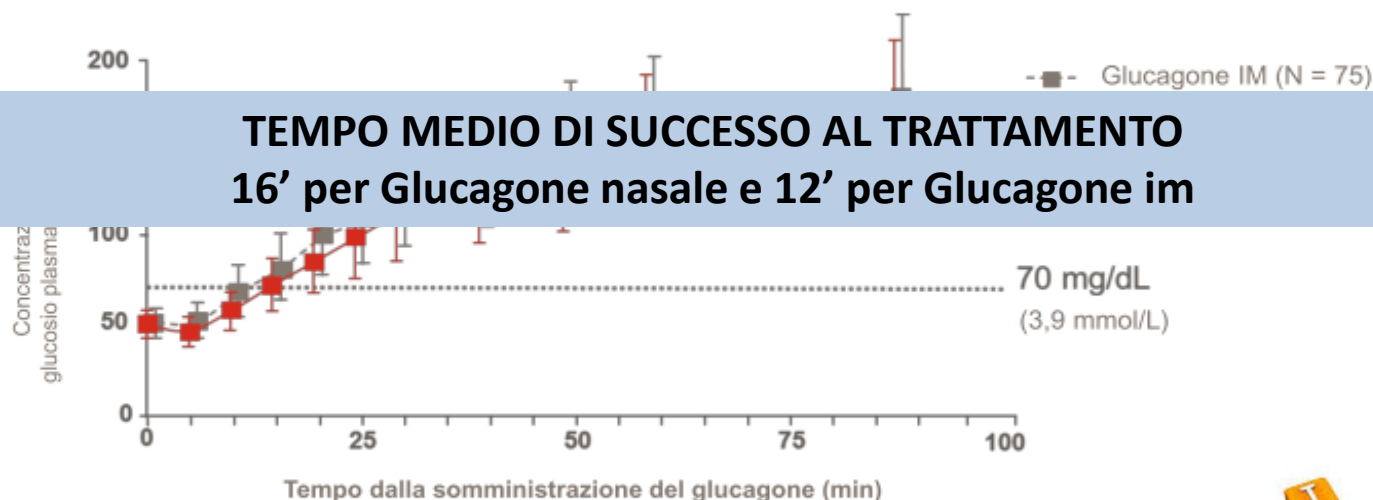


Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

STUDIO REGISTRATIVO PER GLI ADULTI: studio cross-over di efficacia e sicurezza del Glucagone nasale (3 mg) vs. Glucagone im (1 mg) nel trattamento dell'ipoglicemia indotta da insulina

Glucagone nasale e glucagone IM hanno determinato un effetto di aumento del glucosio simile

Concentrazione del glucosio plasmatico nel tempo per gruppo di trattamento



*I dati si intendono come media $\pm$ DS.

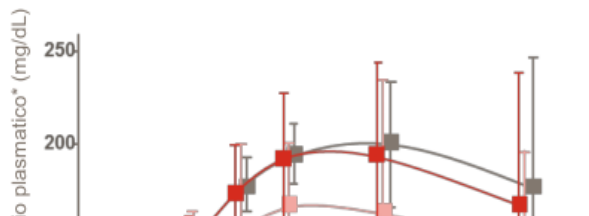
Rickels MR, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(2):264-270.

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

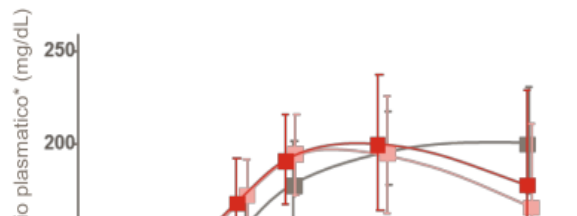
STUDIO REGISTRATIVO PEDIATRICO: confronto di PK/PD, sicurezza ed efficacia del Glucagone nasale (2 e 3 mg) vs. Glucagone im (1 mg) (per motivi etici non è stata indotta l'ipoglicemia)

Concentrazione del glucosio plasmatico nel tempo per visita di trattamento

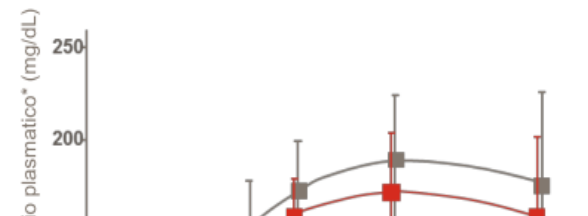
Da 4 a < 8 anni



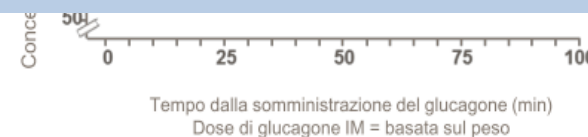
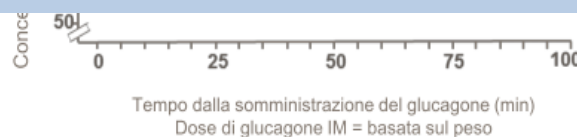
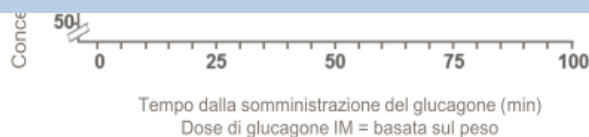
Da 8 a < 12 anni



Da 12 a < 17 anni



Il tempo medio dell'aumento di 25 mg/dl rispetto al nadir è stato da 11,7 -15,8 minuti per il glucagone nasale e di 10 -15 minuti per il glucagone im; successo del trattamento 100% dei casi



*I dati si intendono come media $\pm$ DS.

Sherr JL, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(4):555-562.

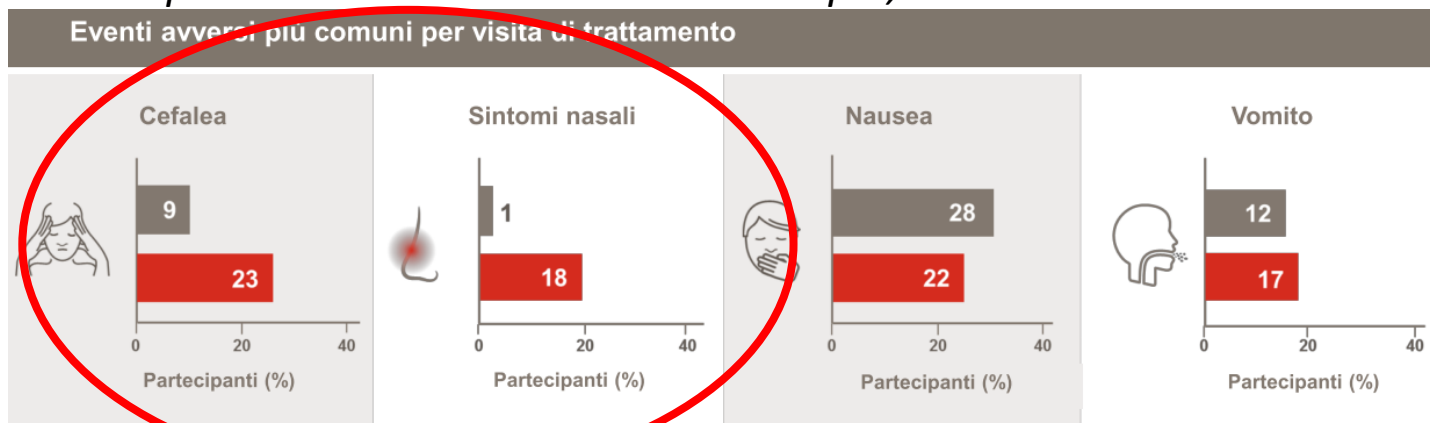


■ Glucagone IM ■ Glucagone nasale 2 mg ■ Glucagone nasale 3 mg

5° Congresso congiunto SID-AMD Sicilia 2020

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

ADULTI



Cefalea e sintomi nasali si sono verificati più frequentemente con **glucagone nasale**, ma nella maggior parte dei casi si sono **risolti entro 1 giorno**.

Nausea e vomito si sono verificati con una **frequenza simile** con glucagone nasale e IM e nella maggior parte dei casi si sono **risolti entro 1 giorno**.

In nessuno dei gruppi di trattamento sono stati riferiti eventi avversi seri.

Rickels MR, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(2):264-270.

BAMBINI ADOLESCENTI

Eventi avversi n (%)		Coorte 1 Età da 4 a < 8 anni			Coorte 2 Età da 8 a < 12 anni			Coorte 3 Età da 12 a < 17 anni	
		Glucagone nasale		Glucagone IM (n = 6)	Glucagone nasale		Glucagone IM (n = 6)	Glucagone nasale 3 mg (n=12)	Glucagone IM (n = 13)
		2 mg (n = 12)	3 mg (n = 12)		2 mg (n=11)	3 mg (n = 12)			
	Cefalea	2 (17)	1 (8)	0	2 (18)	4 (33)	2 (33)	4 (31)	1 (8)
	Sintomi nasali	1 (8)	2 (17)	0	0	1 (8)	0	3 (23)	0
	Nausea	4 (33)	2 (17)	4 (67)	1 (9)	1 (8)	3 (50)	3 (23)	1 (8)
	Vomito	1 (8)	3 (25)	1 (17)	3 (27)	4 (33)	3 (50)	4 (31)	5 (42)

Sherr JL, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(4):555-562.

2° TAKE-HOME MESSAGE

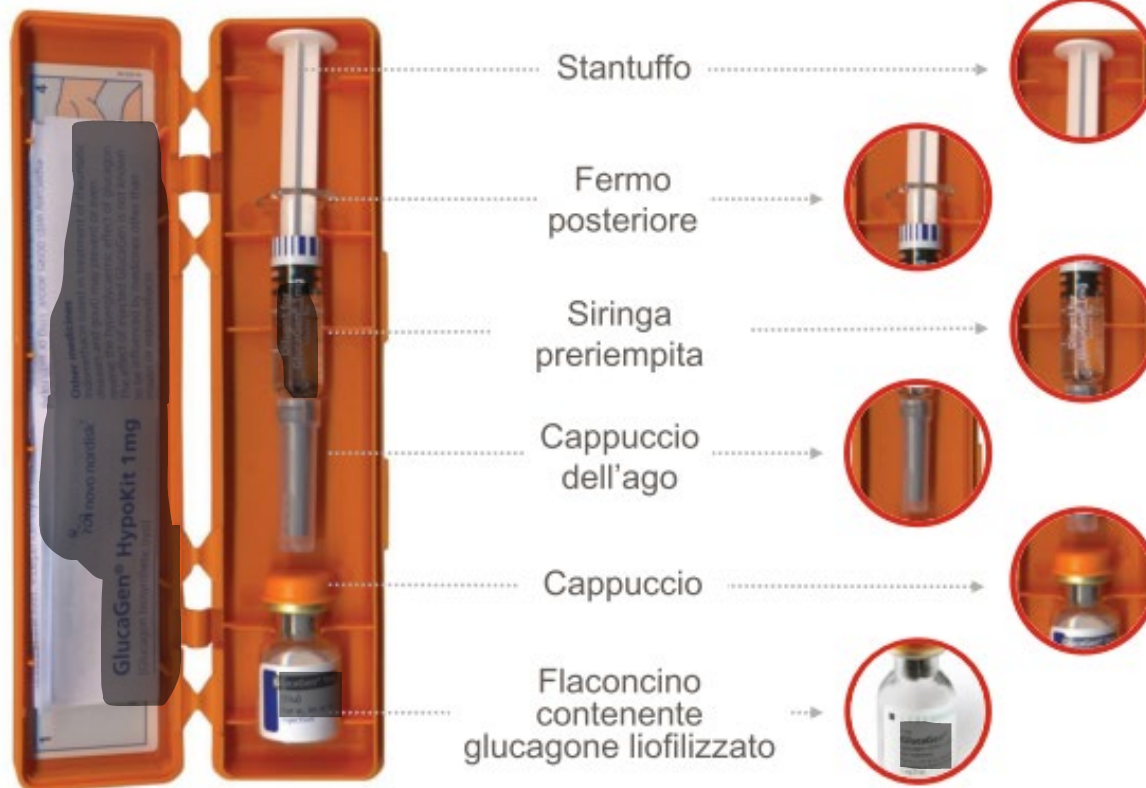


Glucagone nasale (3 mg) si è dimostrato non inferiore al glucagone IM (1 mg) nel trattamento dell'ipoglicemia sia nei soggetti adulti che in quelli adolescenti/pediatrici con DMT1 (**risoluzione delle ipo nel 100% degli eventi**)

Cefalea e sintomi nasali si sono verificati più frequentemente con glucagone nasale e nella maggior parte dei casi si sono risolti in prima giornata

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

Gli attuali kit di glucagone contengono diverse componenti



Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

I passaggi per utilizzare il farmaco: confronto tra fogli illustrativi

GLUCAGONE INIETTIVO ¹	GLUCAGONE NASALE ²
1. Tolga dai flaconcini i cappucci protettivi di plastica	1. Rimuovere la pellicola di plastica tirando la striscia rossa.
2. Tolga il cappuccio dell'ago dalla siringa	2. Aprire il coperchio e tirare fuori il dispositivo
3. Inserisca l'ago nel tappo di gomma (dentro il cerchio segnato) del flaconcino contenente GlucaGen	3. Tenere il dispositivo tra le dita.
4. Inietti nel flaconcino tutto il liquido contenuto nella siringa	4. Inserire delicatamente l'estremità in una narice fino a quando il dito non tocca la parte esterna del naso.
5. Agiti delicatamente il flaconcino finché GlucaGen non si sia completamente disciolto	5. Premere il pistone fino in fondo con il pollice.
6. Mantenendo l'ago nel liquido, aspiri lentamente tutta la soluzione entro la siringa	
7. Tenendo l'ago rivolto verso l'alto, picchietti la siringa con le dita	
8. Prema lo stantuffo leggermente per fare uscire l'aria	
9. Continui a spingere lo stantuffo finché non raggiunge la corretta dose	
10. Inietti la dose sotto la pelle o nel muscolo	

1. Novo Nordisk.
<http://www.glucagenhypokit.com/>
 . Ultimo accesso: ottobre 2017.
 2. RCP approvato da EMA il
 17/10/19 (Decisione
 Commissione EU del 16/12/19).

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

Le persone con T1D o T2D che hanno iniziato la terapia insulinica spesso non acquistano dopo la prescrizione il glucagone

Tasso di acquisto dietro prescrizione di glucagone*

T1D

Regime insulinico bolo-basale

(N = 8336)

Il 51,5%
dei partecipanti
ha acquistato
dietro
prescrizione
il
glucagone



Il 48,5%
dei partecipanti non
ha acquistato dietro
prescrizione il
glucagone

T2D

Regime insulinico bolo-basale

(N = 23.310)

L'1,4%
dei partecipanti ha
acquistato dietro
prescrizione il
glucagone



Il 98,6%
dei partecipanti
non ha
acquistato dietro
prescrizione il
glucagone

Regime insulinico bolo-basale

(N = 21.664)

Il 3,6%
dei partecipanti ha
acquistato dietro
prescrizione il
glucagone



Il 96,4%
dei partecipanti
non ha acquistato
dietro prescrizione
il glucagone

*Fino a 4 anni.

Mitchell BD, et al. *Endocr Pract.* 2016;22(2):123-135.

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

***Il bisogno non soddisfatto
nel trattamento
dell'ipoglicemia severa***



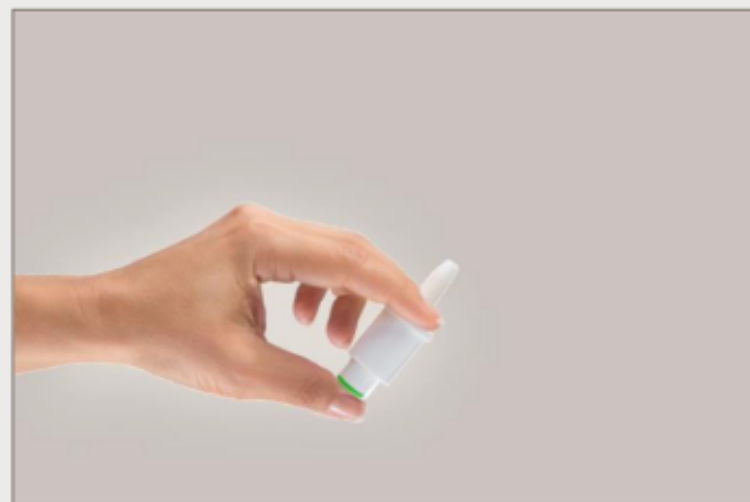
Fino a poco tempo fa era quello di **avere un presidio semplice da preparare** che possa essere **somministrato rapidamente**

L'unico forma disponibile di glucagone doveva infatti essere ricostituita e quindi somministrata attraverso iniezione sc/im in una situazione molto stressante da parte di un membro della famiglia o di un caregiver

Glucagone nasale per l'ipoglicemia severa

Panoramica sul prodotto

- ▶ Polvere secca per somministrazione nasale (glucagone 3 mg)¹⁻⁵
- ▶ Combinazione farmaco/dispositivo monouso, compatta e portatile¹⁻⁵
- ▶ Pronto all'uso, non è necessaria la ricostituzione¹⁻⁵
- ▶ Assorbimento passivo nel naso; non è necessario inalare¹⁻⁵
- ▶ Può essere usato in presenza di congestione nasale⁶
- ▶ Concepito per essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30°C)⁷



Il Glucagone nasale è indicato per il trattamento della ipoglicemia severa negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età uguale o superiore a 4 anni con diabete mellito⁷

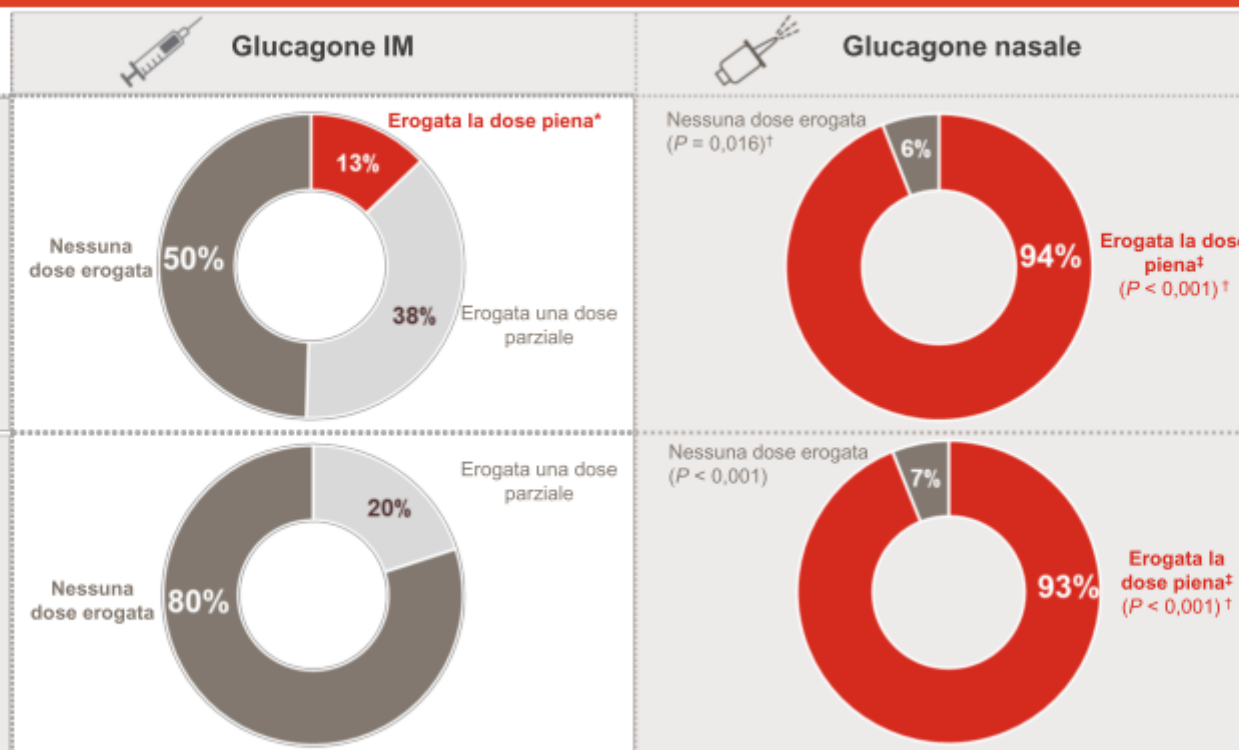
1. Sherr JL, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(4):555-62. 2. Rickels MR, et al. *Diabetes Care*. 2016;39(2):264-70. 3. Seaquist ER, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1316-20. 4. Deeb LC, et al. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):1007-13. 5. Yale JF, et al. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(7):423-32. 6. Guzman CB, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:646-53. 7. RCP approvato da EMA il 17/10/19 (Decisione Commissione EU del 16/12/19).

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

STUDIO DI USABILITA' SIMULATO



La somministrazione di glucagone nasale ha fatto rilevare un tasso di successo superiore rispetto a glucagone IM tra le persone prive di un addestramento medico



Più del **90%** dei partecipanti ha erogato dosi piene di glucagone nasale.

I conoscenti senza istruzioni hanno avuto un **tasso di successo simile** ai caregiver con istruzioni nella somministrazione di glucagone nasale.

È possibile che la somma delle percentuali non sia 100% a causa degli arrotondamenti.

*La dose piena di glucagone IM è erogata quando si somministra $\geq 90\%$ della dose prefissata di 1 mg; †Vs. glucagone IM; ‡La dose piena di glucagone nasale è erogata quando si preme lo stantuffo fino in fondo.

Yale JF, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(7):423-432.

Motivi degli errori di somministrazione



Glucagone iniettabile

Errori di preparazione

- Non è stata prelevata nella siringa tutta la soluzione contenuta nel flaconcino
- La siringa non è stata svuotata del tutto durante l'iniezione

Errore di ricostituzione

- Il glucagone in polvere non si è dissolto completamente

Errori di iniezione

- È stato iniettato il diluente e la siringa si è piegata
- L'iniezione è stata praticata con la siringa vuota
- Rifiuto di praticare l'iniezione
- L'insulina è stata confusa con il glucagone e usata al posto del glucagone

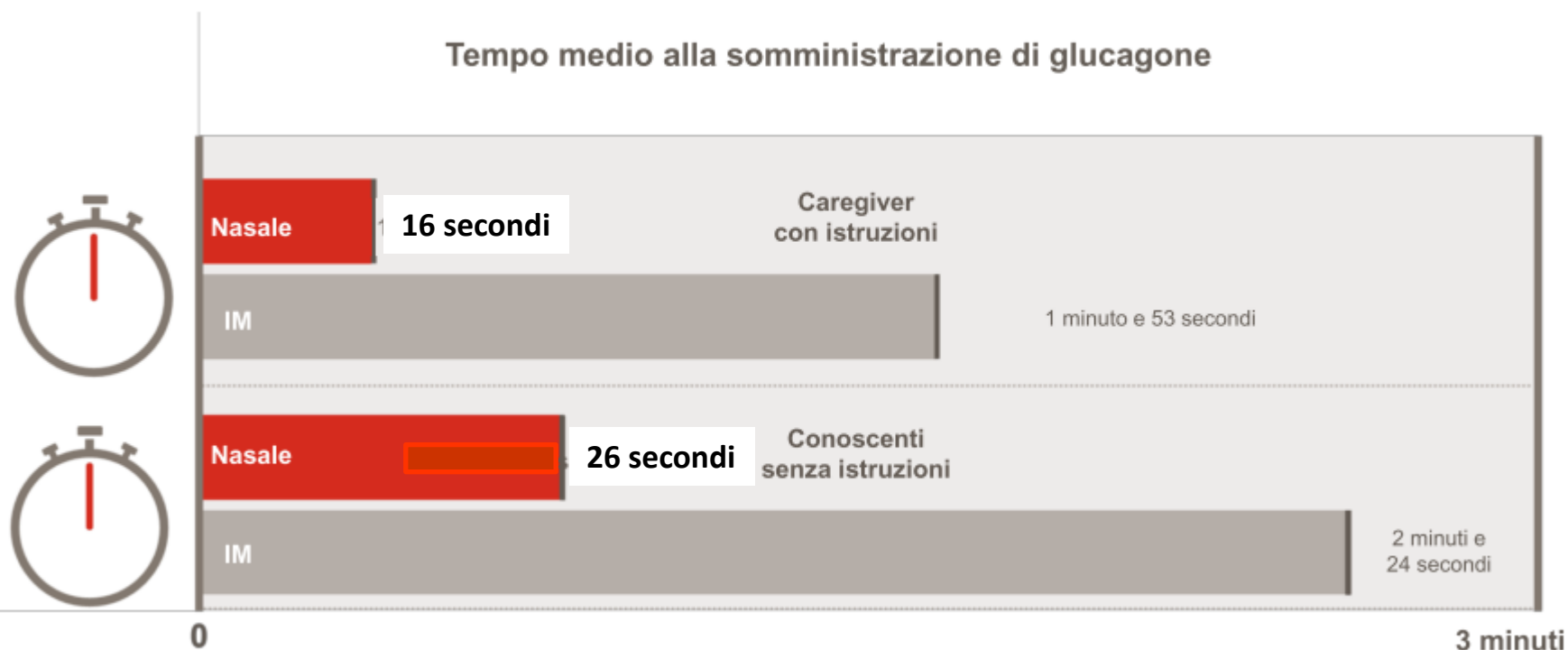


Glucagone nasale

Lo stantuffo non è stato premuto fino in fondo.

Due caregiver hanno somministrato deliberatamente l'insulina insieme al glucagone nasale perché ritenevano che l'insulina sia sempre utile nei diabetici.

Tempo alla somministrazione di glucagone nasale e IM



15 secondi di tempo effettivo trascorsi = 1 minuto illustrato nel grafico sopra.

Yale JF, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(7):423-432.

3° TAKE-HOME MESSAGE



La somministrazione di glucagone nasale vanta un **tasso di successo di gran lunga superiore** sia tra i caregiver *“formati”* sia tra persone *non addestrate* all’uso del *device*, *rispetto al glucagone im*

Il **tempo medio** prima che il glucagone nasale venga somministrato è inferiore ai **30 secondi** sia tra i **caregivers “formati”** che tra quelli che **non hanno mai avuto alcun tipo di istruzione** (*da 2 a 12 minuti invece il glucagone im*)

Il diabete in Sicilia: dalle problematiche territoriali alla terapia, 19-20 novembre 2020

THANK YOU

