

I° CONVEGNO REGIONALE SIFO "MEETING DI PRIMAVERA"  
– "IL FARMACISTA CLINICO E I NUOVI MODELLI DI CURA"  
Taormina, 11/12/13 maggio 2017



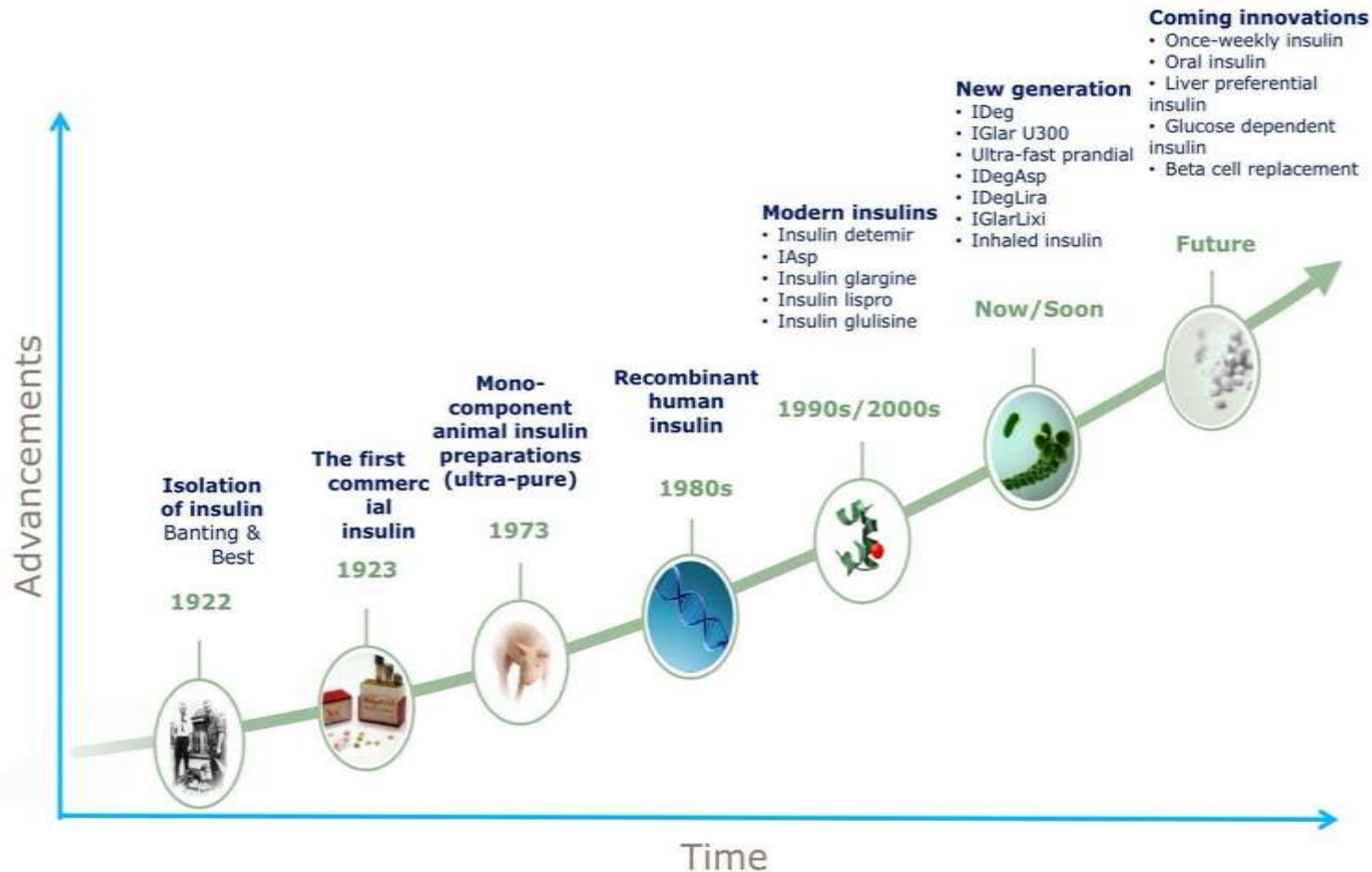
DIABETE TIPO1 EPIDEMIOLOGIA E TERAPIA:  
NUOVE INSULINE E NUOVI SISTEMI DI  
MONITORAGGIO QUALI VANTAGGI?

**Fortunato Lombardo**

Centro di Riferimento Regionale di  
Diabetologia Pediatrica  
Università di Messina



# Insulin therapy development: A rich history, a good present, a bright future



# “La possibilità di modificare la molecola dell’insulina ha permesso di

1. Abbreviare il tempo di assorbimento dell’insulina regolare per ridurre il picco glicemico postprandiale;
2. Ridurre l’emivita dell’insulina regolare per diminuire il rischio di ipoglicemia tardiva;
3. Ridurre il picco dell’insulina intermedia per prevenire l’ipoglicemia notturna;
4. Aumentare la durata dell’insulina intermedia per prevenire l’iperglicemia al risveglio e migliorare l’insulinizzazione basale;
5. Ridurre la variabilità nell’assorbimento dell’insulina  
.....creando schemi adattabili alle varie fasi della vita.”



# DIVERSI SCHEMI e DIVERSE MODALITA' di SOMMINISTRAZIONE per FASCE d'ETA'



Tabella 5 regimi insulinici raccomandati per fasce di età

	CSII	Basale bolo con analoghi	Basale bolo con Insulina umana regolare e NPH
Neonato			L bassi fabbisogni insulinici nei bambini di pochi mesi possono richiedere l'uso di appositi diluenti (forniti dalle aziende che producono la relativa
Lattante	L'utilizzo del microinfusore (CSII) si è dimostrato efficace e sicuro anche nei neonati e lattanti sia prima che dopo il divezzamento. L'uso della CSII dev'essere riservato a Centri qualificati e con comprovata esperienza.	<b>Neonato-Lattante</b>	
Divezzamento			La terapia si avvicina progressivamente a quella delle età successive, con più frequente utilizzo di insulina rapida/analogo rapido associate (1-2 volte al giorno, ad insulina ad azione prolungata (NPH). L'analogo rapido è preferito prima del pasto serale per ridurre le ipoglicemie notturne.
Età prescolare	La terapia di scelta in questa fascia d'età dovrebbe essere CSII, come ampiamente documentato dalle linee NICE e da numerosi lavori pubblicati negli ultimi anni.	L'uso degli analoghi, non solo ad azione rapida, ma anche lenta, è stata autorizzata anche nei bambini in età prescolare.	In casi selezionati (scarsa compliance), per andare incontro alle esigenze terapeutiche, si possono pensare a schemi terapeutici che prevedono l'uso di una miscela di insulina NPH e regolare, associata a un analogo rapido che potrebbe pregiudicare l'aderenza al trattamento, che per coprire gli spuntini di metà mattina e merenda. Rimane comunque di prima scelta l'uso dell'analogo rapido prima del pasto serale per ridurre il rischio di ipoglicemie notturne.
Età scolare	La terapia con Microinfusore è indicata per ridurre il rischio di ipoglicemia, migliorare la qualità della vita, migliorare il controllo glicemico nei bambini e le famiglie motivate ed adeguatamente istruite.	La terapia basal bolus con un analogo lento e 3-4 iniezioni giornaliere di analogo rapido prima dei pasti è la prima scelta terapeutica. È possibile prevedere l'uso di insulina regolare a colazione quando in orario scolastico non è possibile.	L'uso dell'insulina rapida dev'essere contemplata per migliorare la compliance della famiglia e dei bambini quando somministrazioni regolari non sono tollerate dai pazienti o non possono essere garantite (orario scolastico, lavoro dei genitori). L'uso di insulina regolare riduce il rischio di ipoglicemie notturne.
Adolescenza		In questa fascia di età si preferisce l'analogo ad azione rapida. Molti teenagers consumano snack durante il giorno, e un ideale schema basal-bolus può comprendere anche 6-7 somministrazioni di insulina al giorno.	
		<b>Età Scolare-Adolescenza</b>	



## Le insuline biosimilari



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

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

**FARMACI BIOSIMILARI** sono prodotti biologici contenenti una versione del principio attivo del farmaco biologico originale (*originator*) già autorizzato nel SEE. La similarità al prodotto di riferimento in termine di caratteristiche produttive, attività biologica, sicurezza e efficacia deve essere stabilita sulla base di un *esercizio di compatibilità completo*.

## **FARMACI A CONCENTRAZIONE MAGGIORE**

1. M. Weise, *EMA Perspectives on Biosimilars*. 37th National Congress SIF, 2015
2. De la Peña A. et al. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2016, 5: 69–75



# *Razionale dello sviluppo dei biosimilari*



- Contribuiscono ad incrementare la concorrenza e la maggiore sostenibilità del SSN.
- Possono rendere disponibile un particolare dispositivo di somministrazione che può essere diverso/migliore da quello del prodotto di riferimento.
- Favoriscono l'ampliamento della gamma di programmi di supporto e di educazione terapeutica disponibili.

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

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

# *Bioequivalenza: cosa comporta?*



**Nessuna differenza** è attesa nei profili farmacocinetici e farmacodinamici della nuova formulazione a **dosaggi più alti o più bassi** rispetto a quello studiato per dimostrare la bioequivalenza

Quando due formulazioni sono bioequivalenti, l'aver effettuato lo studio su volontari sani (limitando le interferenze che possono essere causate dalla fisiopatologia della condizione morbosa di riferimento) garantisce **la estensione dei risultati alle popolazioni di riferimento per le quali l'utilizzo di quel farmaco è stato approvato**

La **sicurezza e l'efficacia già consolidate** per la concentrazione base possono quindi applicarsi alla nuova

Quando si passa da una formulazione ad un'altra bioequivalente si deve attuare una **conversione 1 a 1**



# Biosimilar insulin products in development.

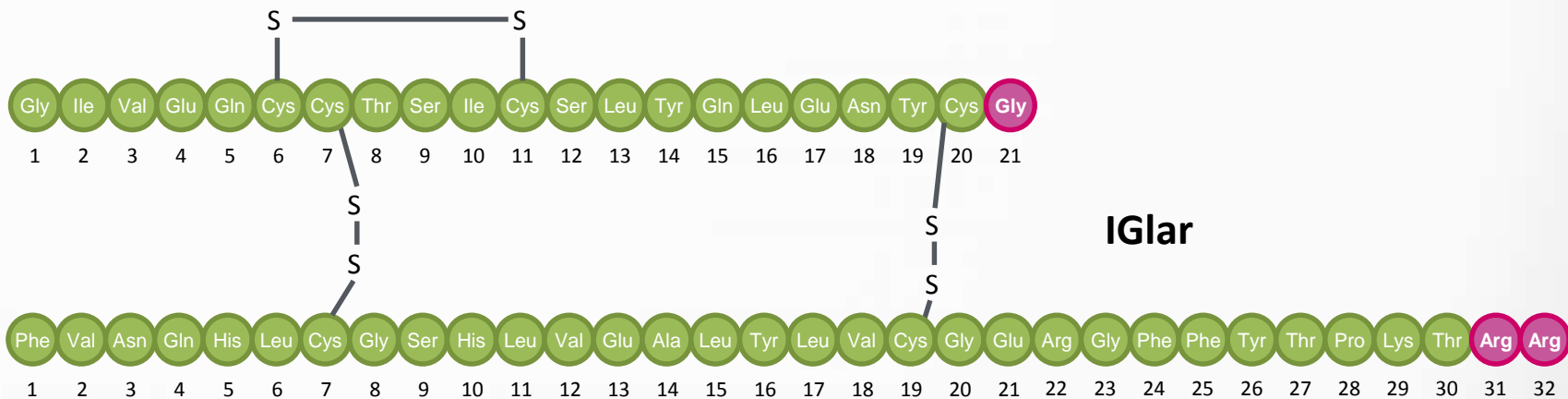
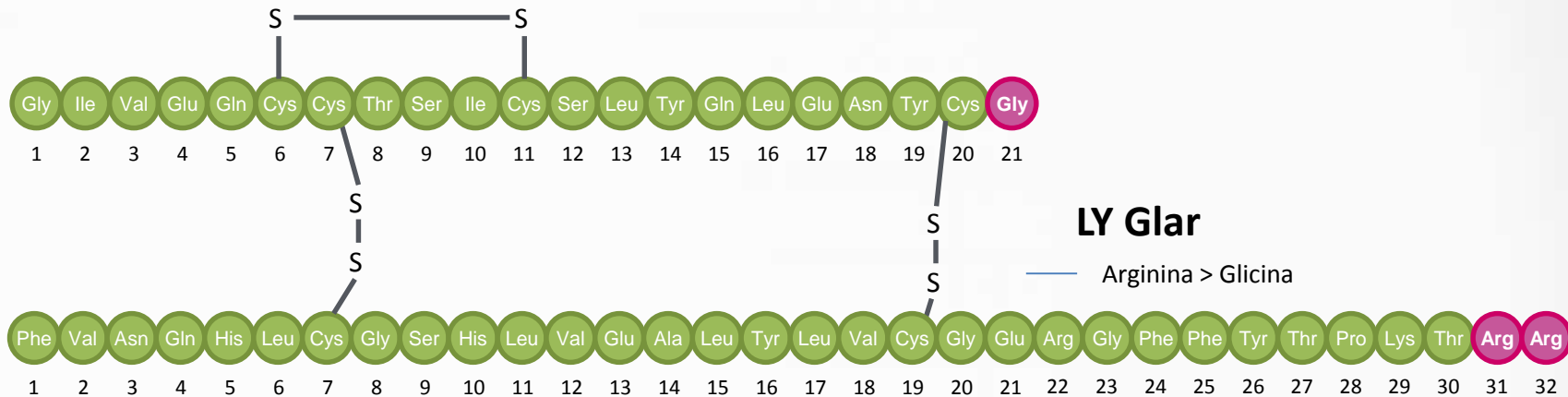


Biosimilar product	Original product	Registered clinical trials	Comments
LY2963016 insulin glargine	Insulin glargine	NCT01634165 NCT01600950 NCT01476345  NCT01688635 NCT01374178 NCT01421459 NCT01421147 NCT02302716	Received tentative approval from the FDA through a New Drug Application; not considered a biosimilar in the United States [149] Approved in the European Union, under conditions of additional monitoring [150]
MK-1293	Insulin glargine	NCT02059174 NCT02059161 NCT02059187	Undergoing clinical trials
Glaritus®	Insulin glargine	NCT01357603 NCT01352663 Clinical Trials Registry – India CTRI/2011/11/002173	Undergoing clinical trials Marketed in India, Nepal, Sri Lanka and Myanmar
Glarvia®/Basalog® Basalin®/Bonglixan®	Insulin glargine Insulin glargine		Marketed in India Marketed in several regions and countries, including South East Asia and Latin America





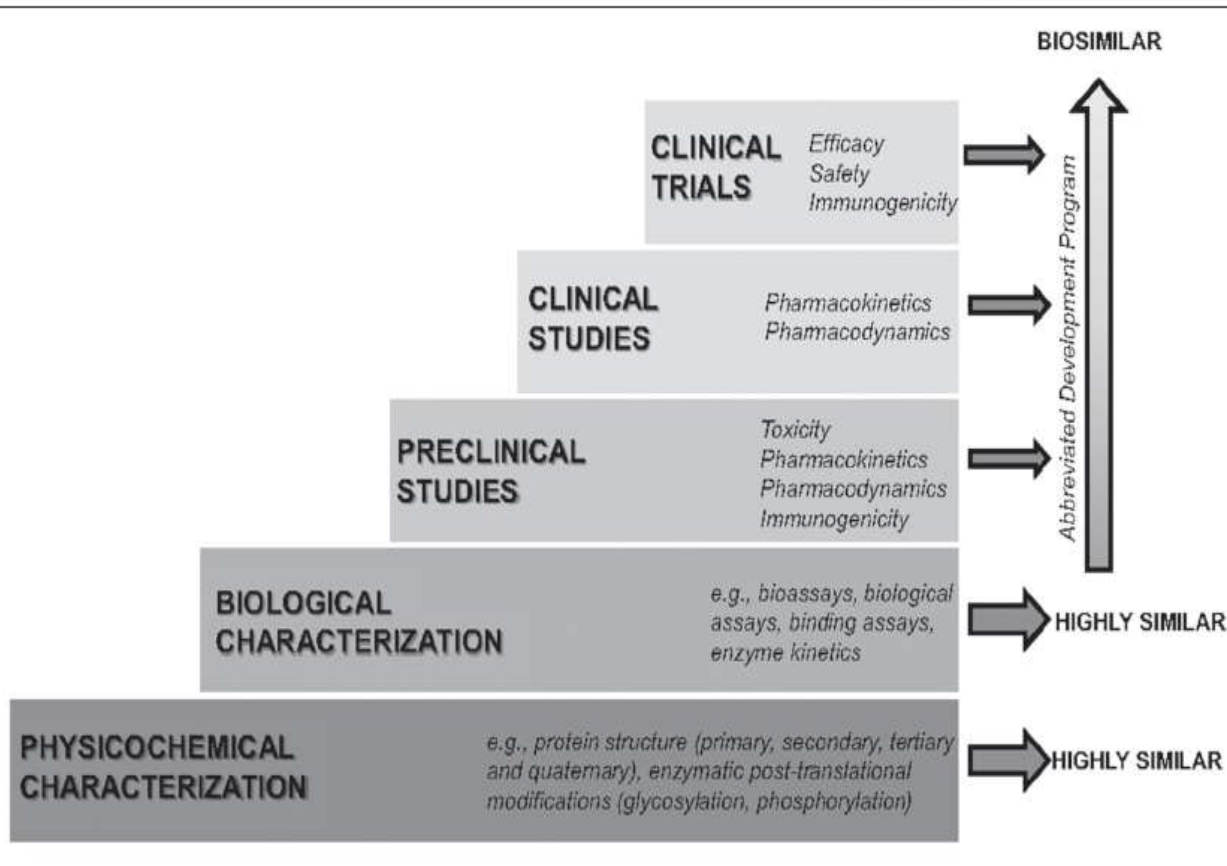
# LY IGlar: identica struttura primaria



1 Lantus. EPAR PI EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000284/WC500036082.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf)

2 Abasaglar EPAR PI EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002835/WC500175381.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf)

# Esercizio di compatibilità completa per LY Iglar (Abasalglar)



**2 Studi di fase III<sup>1-3</sup>**  
ELEMENT 1 (DMT1)  
ELEMENT 2 (DMT2)

**5 Studi di fase I<sup>4-6</sup>**  
PK/PD di LY IGLar vs. IGLar

**Circa 80 Studi preclinici**  
Caratterizzazione biochimica  
e fisicochimica

1. Blevins et al., *Diabetes Obes Metab.* 2015 - 2. Rosenstock et al., *Diabetes Obes Metab* 2015.
  3. Ilag et al., *Diabetes Obes Metab.* 2015. [ 4. Linnebjerg et al., *Diabetes Care.* 2015
  5. Zhang et al. ADA 2014: 890-P; 6. Heise et al. ADA 2014: 891-P
- ENDOCRINE PRACTICE 2015



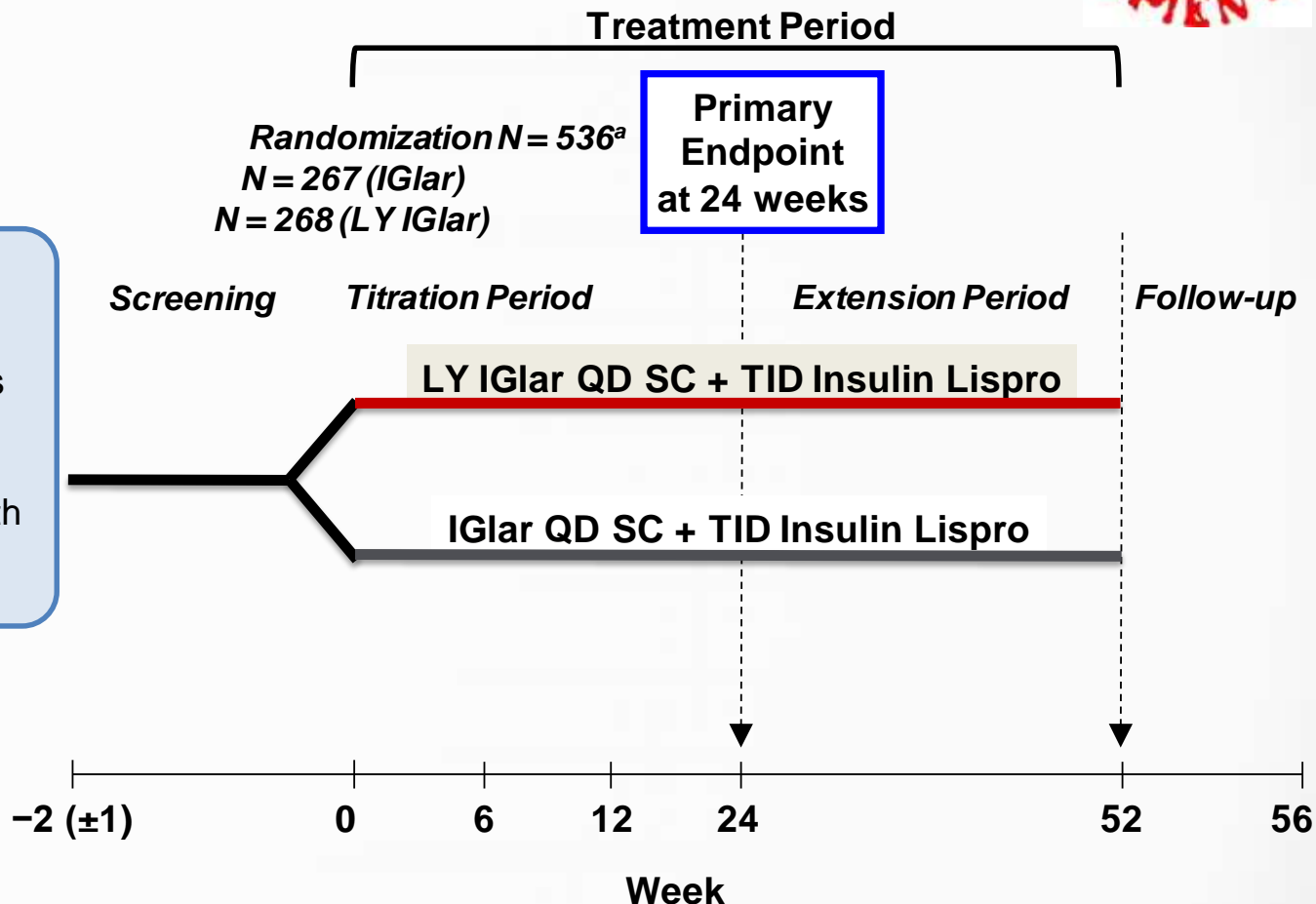
# **Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study**

- Thomas Blevins<sup>1</sup>, Dominik Dahl<sup>2</sup>, Julio Rosenstock<sup>3</sup>, Liza L. Ilag<sup>4</sup>, William J. Huster<sup>4</sup>, Robyn K. Pollom<sup>4</sup>, Melvin J. Prince<sup>4</sup>  
for the ELEMENT 1 Study Group
- <sup>1</sup>Texas Diabetes & Endocrinology, Texas, USA;  
<sup>2</sup>Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin und Diabetologie, Hamburg, Germany;  
<sup>3</sup>Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Texas, USA;  
<sup>4</sup>Eli Lilly and Company, Indiana, USA

# Phase 3 Open-label Study in T1DM (ELEMENT 1): Design



- Study Criteria**
- ≥18 years
  - T1DM ≥1 years
  - HbA<sub>1c</sub> ≤11%
  - BMI ≤35 kg/m<sup>2</sup>
  - Basal-bolus with QD NPH, IGLar or detemir



<sup>a</sup>1 patient (LY IGLar) discontinued before receiving study drug  
 BMI=body mass index; HbA<sub>1c</sub>=glycosylated hemoglobin; IGLar=Lantus® insulin glargine; LY IGLar=LY2963016 insulin glargine;  
 NPH=Neutral Protamine Hagedorn; QD=once daily; SC=subcutaneous; T1DM; type 1 diabetes mellitus; TID=thrice daily

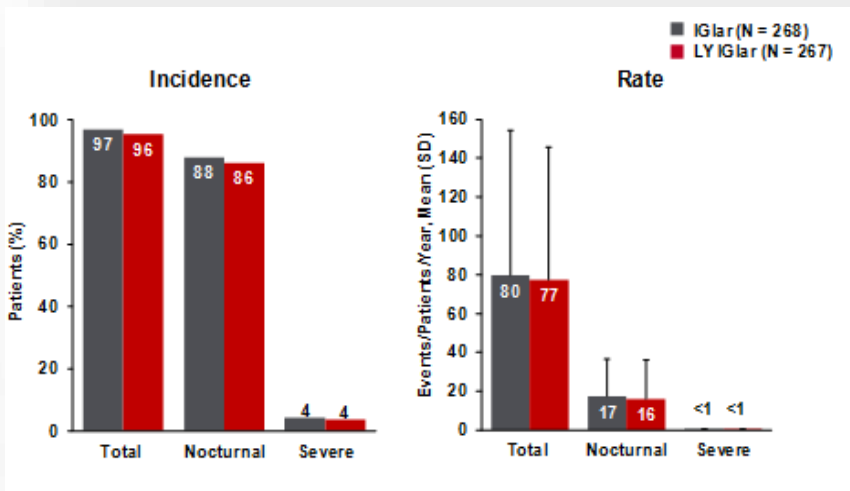
# Studio ELEMENT1: risultati



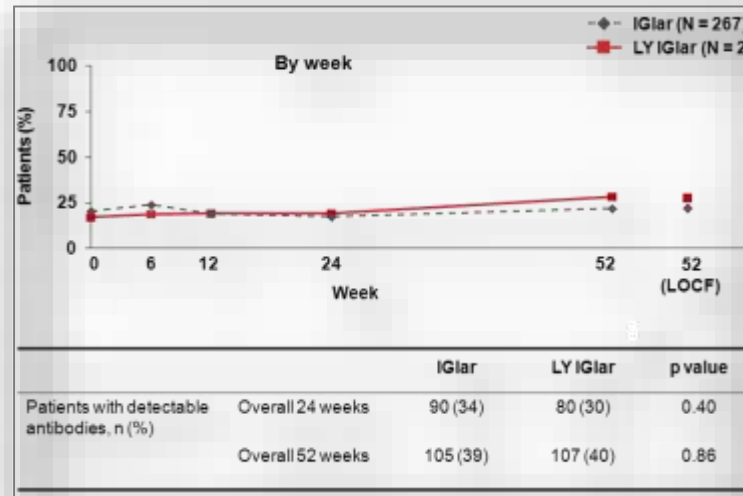
Variatione HbA1c vs baseline



Ipoglicemie



Immunogenicità



Blevins et al. Diabetes Obes Metab 2015;17(8):726-33  
 Ilag et al., Diabetes Obes Metab. 2015



# Studio *ELEMENT1*: conclusioni



- LY IGLar confrontata con IGLar ha mostrato, a 24 e 52 settimane, una similarità in termini di:
  - effetto ipoglicemizzante ( $HbA_{1c}$ , glicemia a digiuno, glicemia media)
  - dosi di insulina (basale, prandiale, totale)
  - variazioni del peso corporeo
  - incidenza e tasso di ipoglicemia
  - profilo degli eventi avversi
  - reazioni allergiche e reazioni al sito di iniezione
  - incidenza della risposta anticorpale emersa con il trattamento
- **LY IGLar confrontata con IGLar, in combinazione con insulina lispro, è stata associata a un profilo di efficacia equivalente e a un profilo di sicurezza simile, senza differenze clinicamente significative, nei pazienti con diabete mellito di tipo 1**
- **LY IGLar e IGLar presentano un profilo di immunogenicità simile, e gli anticorpi anti-insulina glargine non hanno alcun effetto sugli outcome di efficacia e sicurezza nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2**



## **Le insuline concentrate**

**Lispro 200**

**Degludec 200**

**Humulin 500**

# Razionale dello sviluppo delle insuline concentrate



- L'aumento progressivo della prevalenza di sovrappeso ed obesità ha portato nel corso degli anni anche ad un **aumento della percentuale di pazienti che necessita di dosaggi alti di insulina** sia nel tipo 1 che nel tipo 2.<sup>1</sup>
- I pazienti con diabete mellito presentano rispetto alla popolazione non diabetica a parità di età, una prevalenza maggiore delle problematiche muscoloscheletriche; una **ridotta funzionalità manuale** può alterare la capacità di manipolare il device<sup>2</sup>.
- Uno dei principali problemi della terapia insulinica nel diabete Tipo 2 è la **bassa aderenza terapeutica**<sup>3</sup> (tasso di non aderenza intorno al 30% in diversi studi); non aderenza terapeutica è stata riscontrata anche nel Tipo 1 con conseguenze cliniche sia nel lungo termine che in acuto (es. chetoacidosi). La modalità di somministrazione insulinica e le caratteristiche del device utilizzato possono influenzare l'aderenza terapeutica.
- L'introduzione delle **penne** ed in particolare di quelle **preriempite**, ha migliorato gli aspetti psicosociali della malattia ed ha incrementato la soddisfazione per il trattamento <sup>4,5</sup> con conseguente maggiore accettazione/adesione

## Obiettivo dello sviluppo della nuova formulazione:

Migliorare l'esperienza e la semplicità della gestione della terapia insulinica per aumentare l'aderenza

1. Watson L, et al. Diabetes Obes Metab. 2011;13(9):823-831  
2. Papanas N et al. J Diabetes Complications 2010 May-Jun;24(3):154-62  
3. Doggrell et al, 2015; 7(3):315-21

4. Sucic M et al. Medical Science Monitor. 2002;8:I21-I26  
5. Lee WC et al. Clin Ther 2006;28(10):1712-25



- Concentrazione insulinica aumentata da 100 U/ml a 200 U/ml<sup>1</sup>
- Rapporto Zinco/insulina aumentato<sup>2</sup>
  - La concentrazione di zinco influenza la stabilità del prodotto; gli ioni di zinco sono necessari per la stabilizzazione degli esameri di insulina.<sup>3,4</sup>
- È cambiato l'agente tempone da **sodio fosfato dibasico** a **trometamolo**<sup>2</sup>:
  - Si adatta alla necessità di un più alto contenuto di zinco per un'insulina più concentrata<sup>2</sup>
  - Non forma complessi insolubili con lo zinco a differenza del fosfato<sup>5</sup>
  - Ha un profilo di sicurezza ben noto essendo usato in numerose formulazioni parenterali.<sup>6</sup>

1. Humalog [SmPC]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company, 2014  
2. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000088/WC500176634.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf)  
3. Brange J and Langkjaer L. *Acta Pharm Nord* 1992;4:149-58

4. Dunn MF. *Biomaterials* 2005;18:295-303  
5. Fischer BE et al. *Eur J Biochem* 1979;94:523-30  
6. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6503?from=sunmary#section=Use-and-Manufacturing>

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



- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 3 ml di insulina lispro 200U/ml</li> <li>◆ 600 unità in 1 penna</li> <li>◆ Stessa lunghezza del pistone a parità di dose selezionata</li> <li>◆ Metà volume da iniettare a parità di dose selezionata</li> <li>• Es. Dose insulinica 40 U             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Selezionare 40 U</li> <li>- Uguale lunghezza del pistone</li> <li>- 0,2 ml di insulina iniettata</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 3 ml di insulina lispro 100U/ml</li> <li>◆ 300 unità in 1 penna</li> <li>◆ Stessa lunghezza del pistone a parità di dose selezionata</li> <li>◆ Doppio volume da iniettare a parità di dose selezionata</li> <li>• Es. Dose insulinica 40 U             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Selezionare 40 U</li> <li>- Uguale lunghezza del pistone</li> <li>- 0,4 ml di insulina iniettata</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|

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

# Quale paziente?



- Trattamento di adulti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog 200 unità/ml KwikPen è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.
- Humalog 200 unità/ml KwikPen deve essere riservata al trattamento di pazienti con diabete che richiedono dosi giornaliere superiori alle 20 unità di insulina ad azione rapida

## «*ma attenzione*»

- **Per evitare potenziali spechi di insulina legati a dosaggi molto bassi, non è stato registrato per l'uso pediatrico.** *(negli USA invece il prodotto è registrato anche per l'uso pediatrico)*
- A causa della doppia concentrazione non deve essere usato con il **microinfusore**, non deve essere trasferito ad **altro device**, non deve essere usato per soluzioni da infondere per **via endovenosa** *(in tutti i casi si ragiona per volumi e quindi si corre il rischio di una dose doppia)*

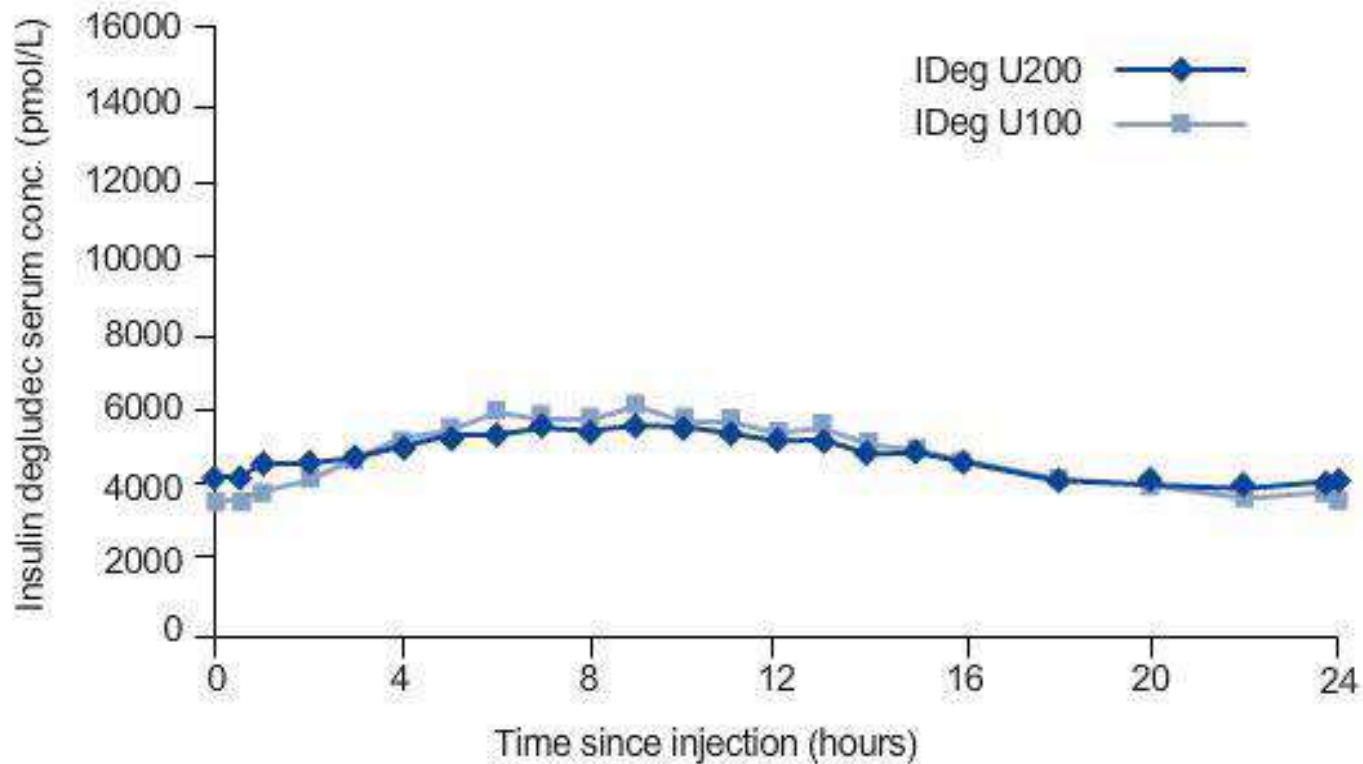


# Insuline concentrate

## I Degludec U200/ml vs I Degludec U100/ml

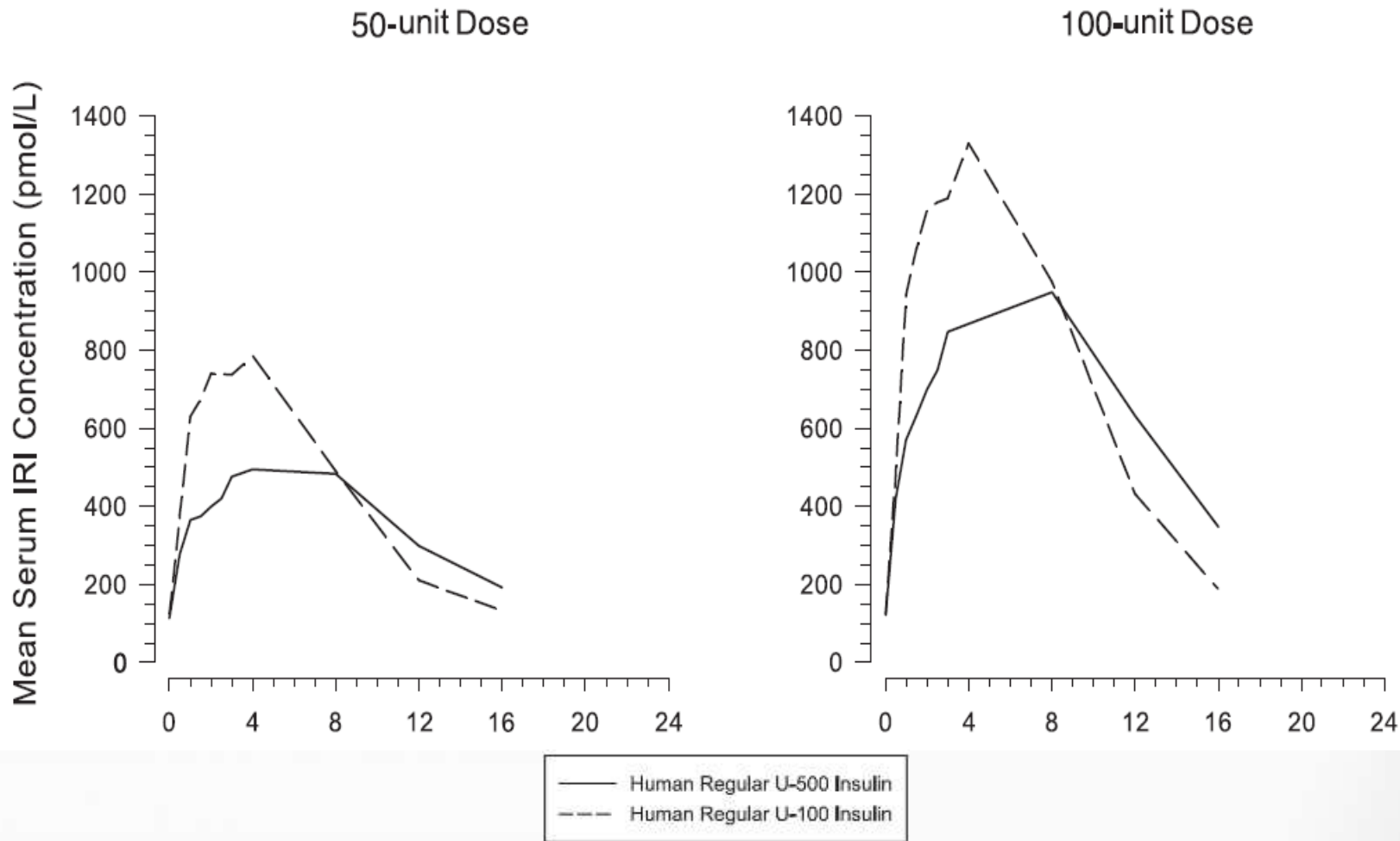


24-Hour Mean Concentration-Time Profiles  
Insulin Degludec U-100 and U-200 at Steady State



# Insuline concentrate

## Humalog U500/ml vs Humalog U100/ml





## Le nuove insuline ad azione prolungata

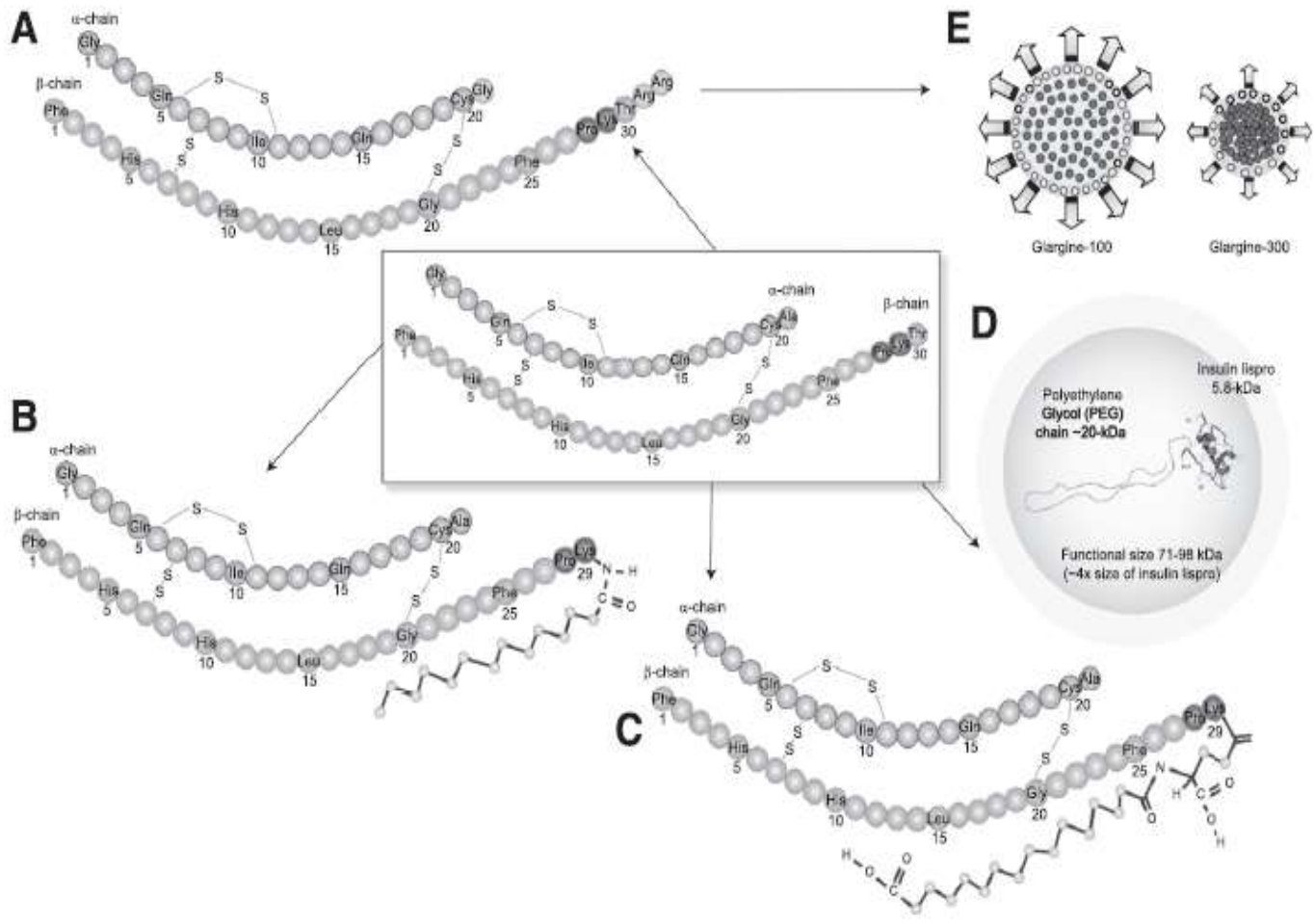
# Struttura chimica derivata dalla molecola dell'insulina umana degli analoghi a azione prolungata.



(A: I. Glargina, B: I. Detemir, C: I. Degludec, D: I. Pegilata, E: I. Glargina 300).

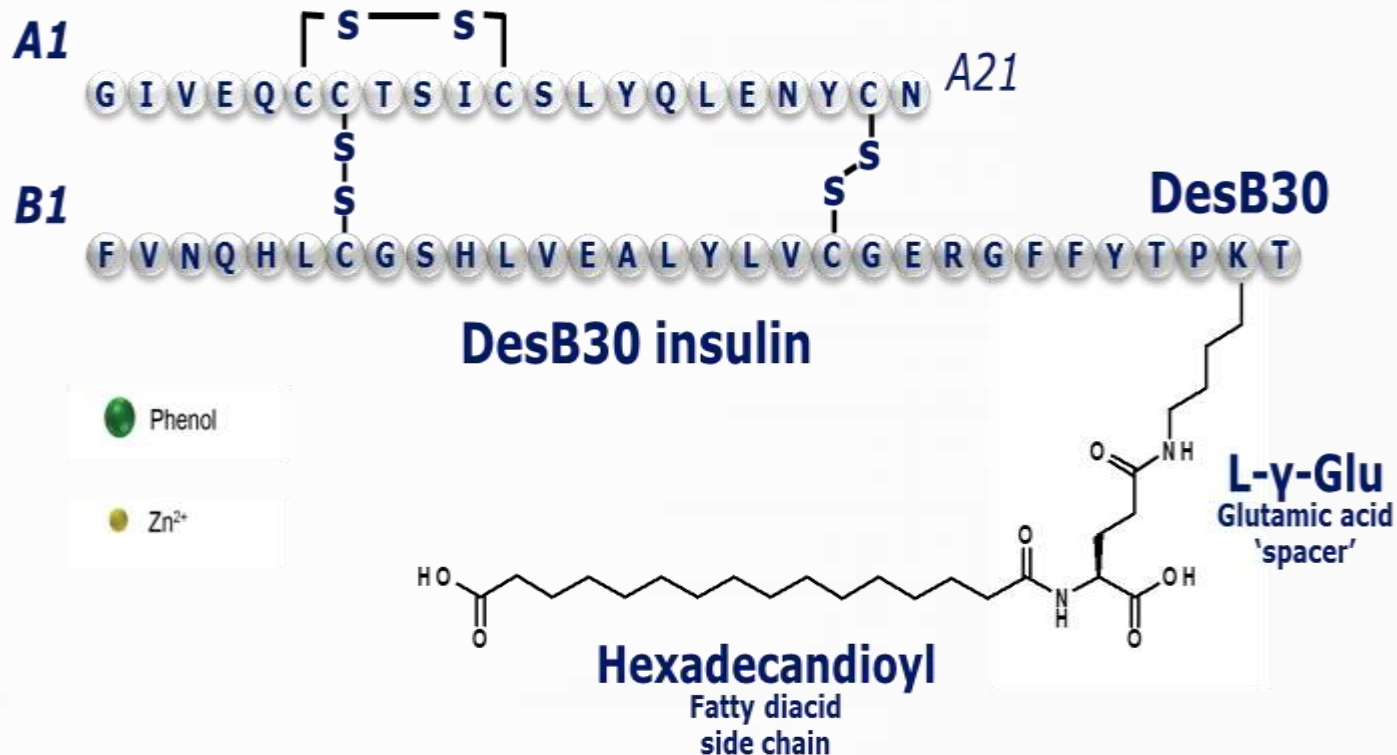
Standl E – Diabetes Care

2016;39:S172



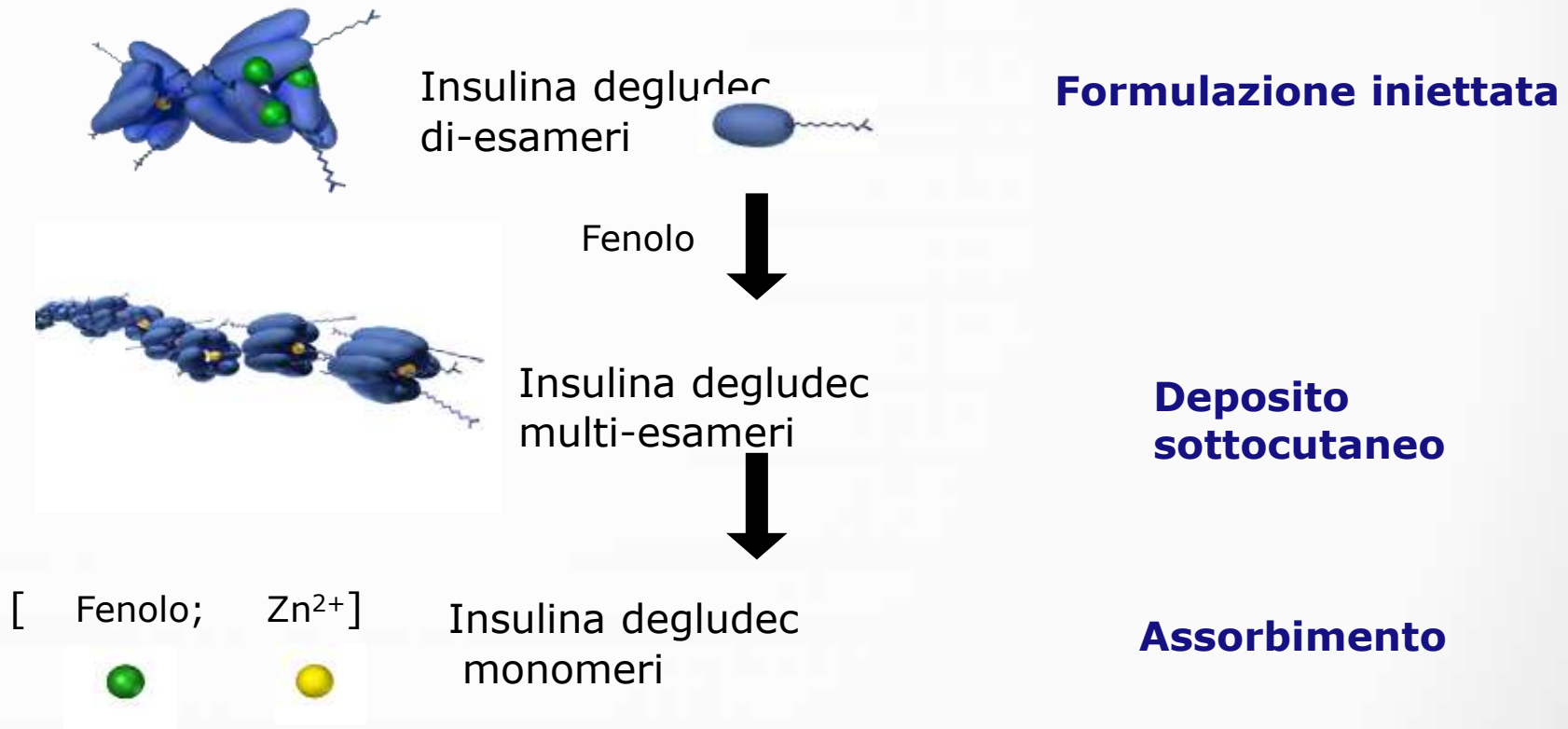


# Degludec, ideata per oltrepassare i limiti delle attuali insuline basali



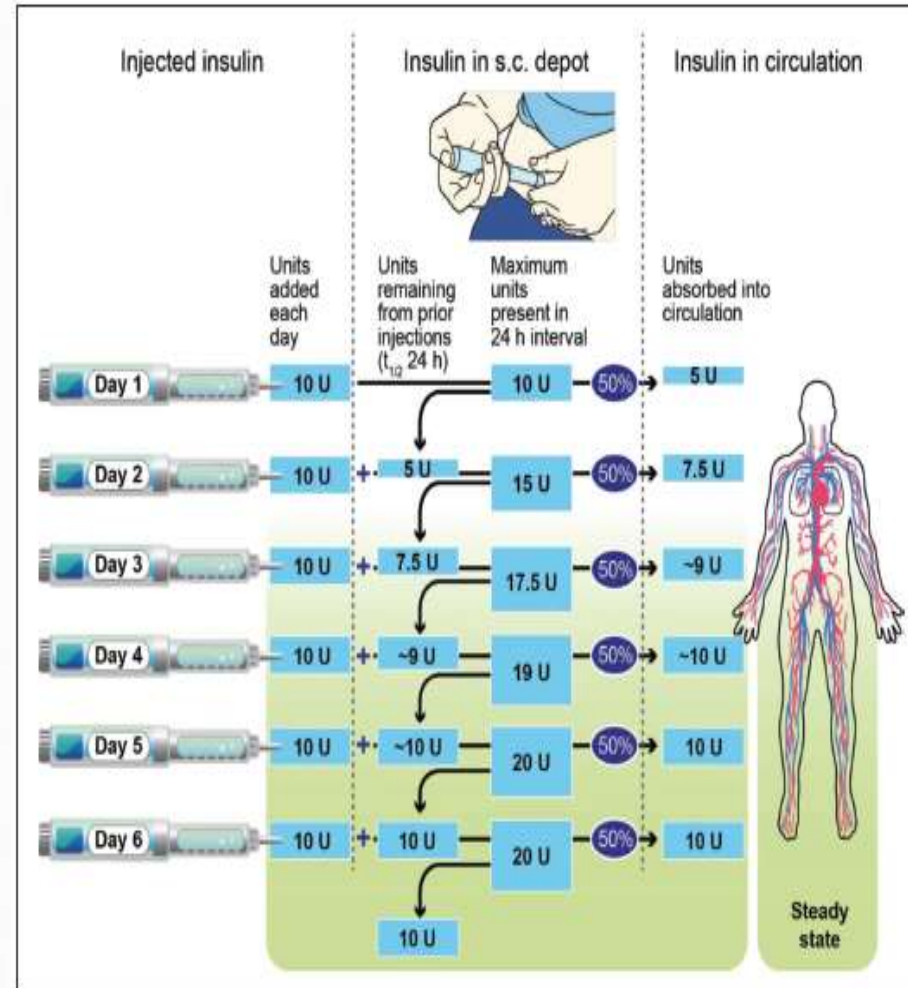
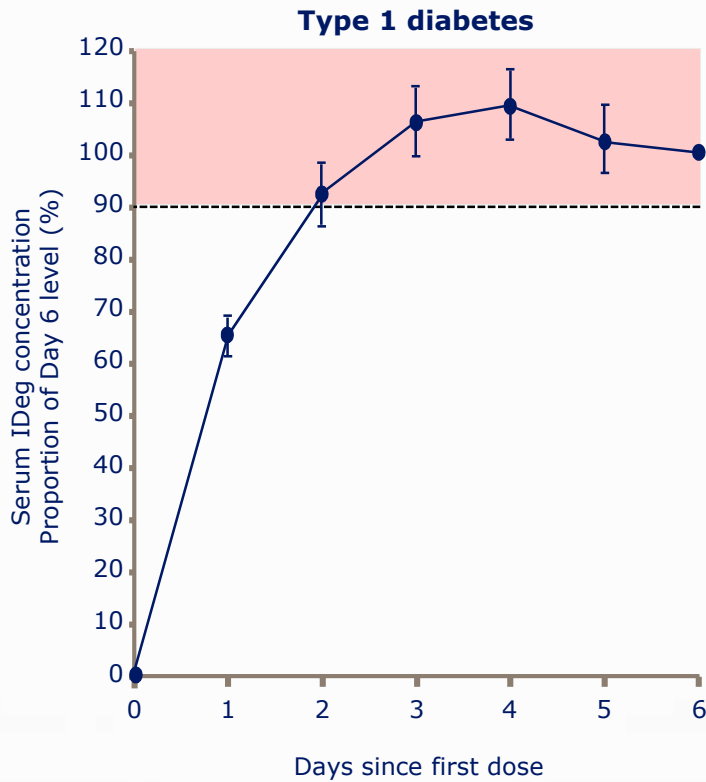


- Dopo l'iniezione sottocutanea, si formano **multi-esameri solubili e stabili** che creano un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo
- I monomeri di insulina degludec si separano gradualmente dai multi-esameri determinando così un **rilascio lento e continuo** di insulina degludec nella circolazione.

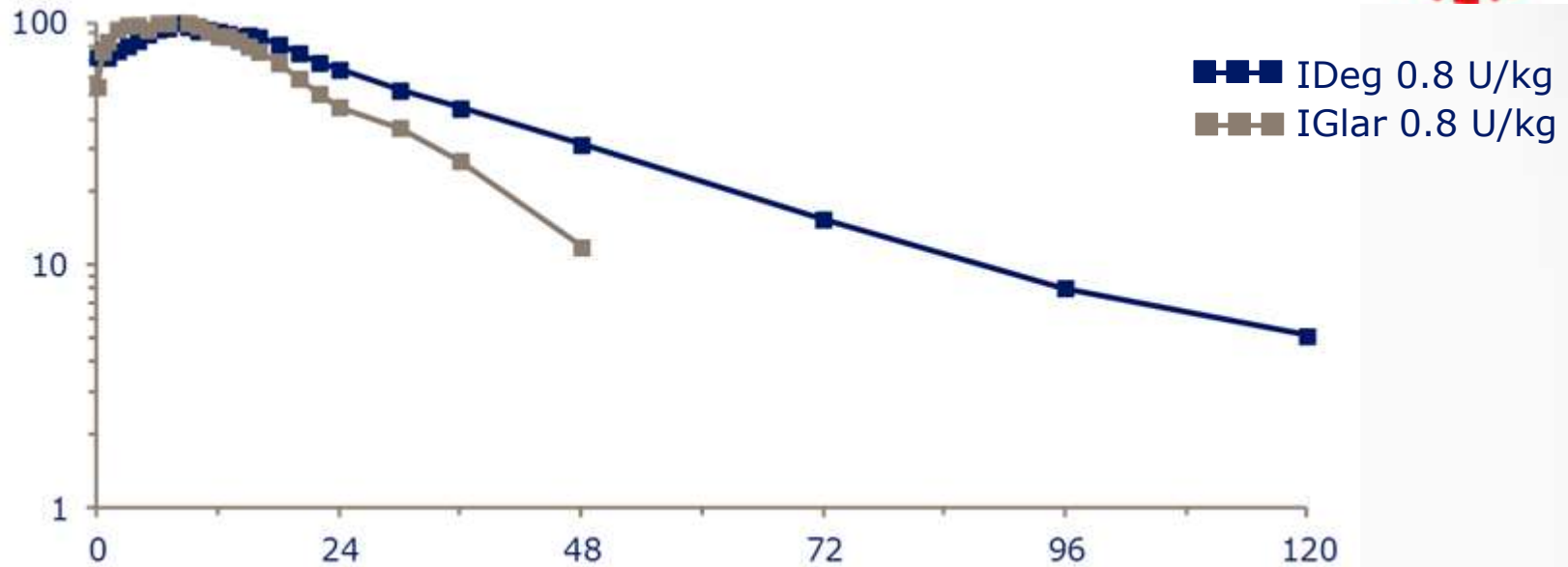




# Ideg raggiunge lo steady state in 3 giorni



# Concentrazione sierica ed emivita di IDeg vs IGlar



	IDeg			IGlar		
	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg
<b>Half-life</b> (hours)	25.9	27.0	23.9	11.8	14.0	11.9
<b>Mean half-life</b>	<b>25.4</b>			<b>12.5</b>		

# *Efficacia Clinica e Sicurezza*



Sono state condotte 11 sperimentazioni cliniche internazionali della durata di 26 o 52 settimane in aperto, randomizzate, parallele, treat-to-target in cui 4275 pazienti sono stati trattati con Ideg (1102 con diabete mellito di tipo 1 e 3173 con diabete mellito di tipo 2)

L'effetto di IDeg è stato valutato in pazienti con diabete mellito di tipo 1, in pazienti naïve (inizio del trattamento con insulina nel diabete mellito di tipo 2) e in precedenti utilizzatori di insulina (intensificazione di insulina in diabete mellito di tipo 2) con orari di somministrazione sia fissi che flessibili; **la riduzione dell'HbA1c dal baseline alla fine della sperimentazione è risultata essere non inferiore rispetto a tutti i prodotti di confronto (insulina detemir e insulina glargine) in tutte le sperimentazioni**

# Efficacy studies with IDeg



Degludec studies	Study participants	Study duration and design	Treatment arms	HbA1c reduction with ETD	Hypoglycaemia	Comments
Heller <i>et al</i> <sup>B2</sup>	T1DM individuals (n=629)	52-week, open-label, treat-to-target, non-inferiority trial	IDeg+aspart vs Gla+aspart	0.40% vs 0.39% (ns) ETD (IDeg—IGlar)= −0.01% (95% CI −0.14% to 0.11%), p<0.0001	Nocturnal confirmed hypoglycaemia: 4.41 vs 5.86† episodes per patient-year of exposure	25% lower rates of nocturnal confirmed hypoglycaemia with IDeg compared to Gla
Zinman <i>et al</i> <sup>B3</sup>	T2DM individuals (n=1030)	52-week, open-label, treat-to-target, non-inferiority trial	IDeg+Met vs Gla+Met	1.06% vs 1.19% (ns) ETD (IDeg—IGlar) =−0.09% (95% CI −0.04% to 0.22%)	Nocturnal confirmed hypoglycaemia: 0.25 vs 0.39† episodes/patient-year	Comparable glycaemia with lower rates of nocturnal hypoglycaemia with IDeg
Gough <i>et al</i> <sup>B4</sup>	T2DM individuals (n=457)	26-week open-label treat-to-target	IDeg U200 vs Gla	1.3±1.01%, for both (ns) ETD (IDeg—IGlar) =−0.04% (95% CI −0.11% to 0.19%)	Nocturnal confirmed hypoglycaemia: 0.18 vs 0.28 <sup>ns</sup> episodes/patient-year	Lower mean insulin dose (↓11%) with IDeg U200 compared to Gla
Garber <i>et al</i> <sup>B5</sup>	T2DM individuals (n=1006)	52-week, open-label, treat-to-target, non-inferiority trial	IDeg+asp±OADs vs Gla+asp± OADs	1.1% vs 1.2% (ns) ETD (IDeg—IGlar) =−0.08% (95% CI −0.05% to 0.21%)	Overall hypoglycaemia risk 11.1 vs 13.6† episodes per patient-year of exposure Nocturnal confirmed hypoglycaemic episodes: −1.4 vs 1.8† episodes per patient-year of exposure	IDeg compared to Gla demonstrates non-inferiority with lower rates of hypoglycaemia

†Signifies p<0.05 for between treatment differences.

ETD, estimated treatment difference; Gla, glargine; IDeg, insulin degludec; IGlar, insulin glargine; ns, non-significant; OADs, oral antidiabetes drugs; T1DM, type 1 diabetes; T2DM, type 2 diabetes.

# Principali risultati ottenuti dagli studi di paragone



- L'emivita dopo somministrazione sottocutanea di IDeg è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita è di circa 25 ore indipendentemente dalla dose
- Durante un periodo di 24 ore con trattamento una volta al giorno, **l'effetto ipoglicemizzante di IDeg contrariamente a IGlar era distribuito in modo uniforme tra le prime e le seconde 12 ore**
- La durata di azione di Ideg supera le 42 ore nell'intervallo posologico terapeutico
- L'azione ipoglicemizzante di Ideg allo *steady state* mostra una **variabilità da giorno a giorno quattro volte inferiore** in termini di coefficienti di variazione (CV) per l'effetto ipoglicemizzante in 0-24 hours (AUCGIR, $\tau$ ,SS) e 2-24 hours (AUCGIR2-24h,SS) **rispetto all'insulina glargine**

# Basal–bolus in T1D: study design

## BEGIN BB T1D – 2 years



Core phase – 52 weeks

Extension phase – 52 weeks

Patients with  
type 1 diabetes  
(n=629)

IDeg OD + IAsp (n=472)

Continue core phase  
treatment (n=351)

IGlar OD + IAsp (n=157)

Continue core phase  
treatment (n=118)

### Inclusion criteria

- Type 1 diabetes  $\geq 12$  months
- Previously treated with any basal–bolus regimen  $\geq 12$  months
- $HbA_{1c} \leq 10\%$
- $BMI \leq 35 \text{ kg/m}^2$
- Age  $\geq 18$  years

Randomised 3:1 (IDeg OD:IGlar OD)

\*: 1 week wash out at week 52 and week 105 to allow for antibody measurement  
105 weeks = 104 weeks exposure

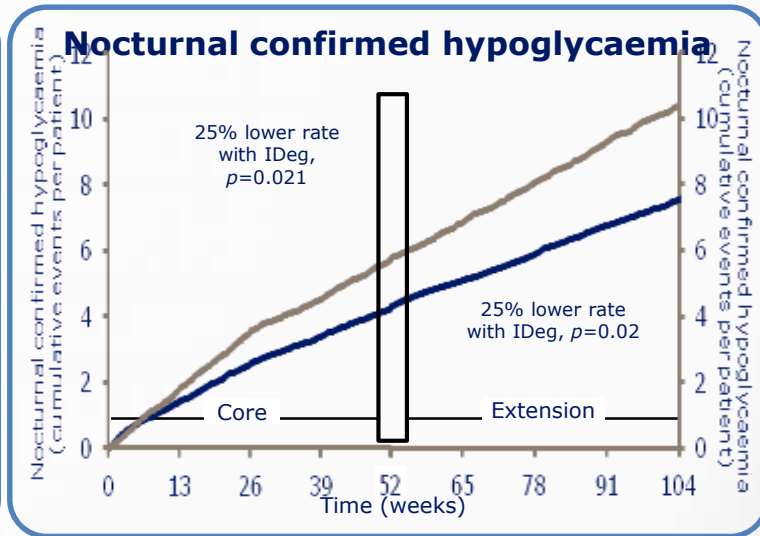
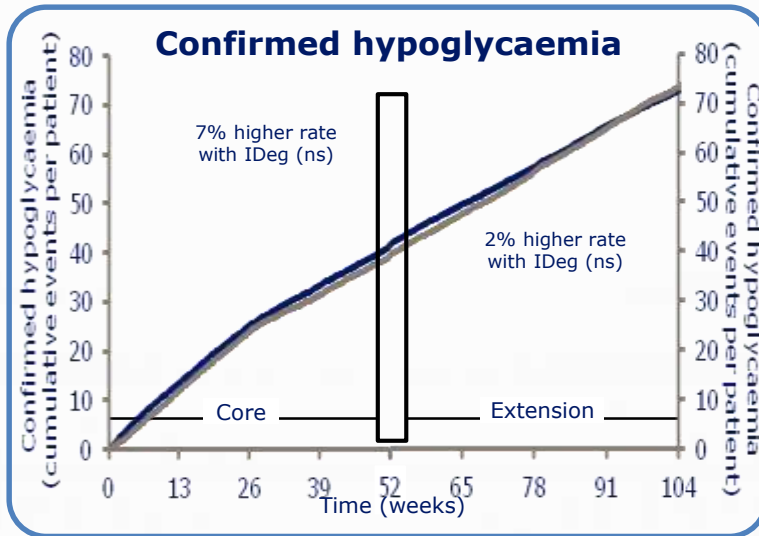
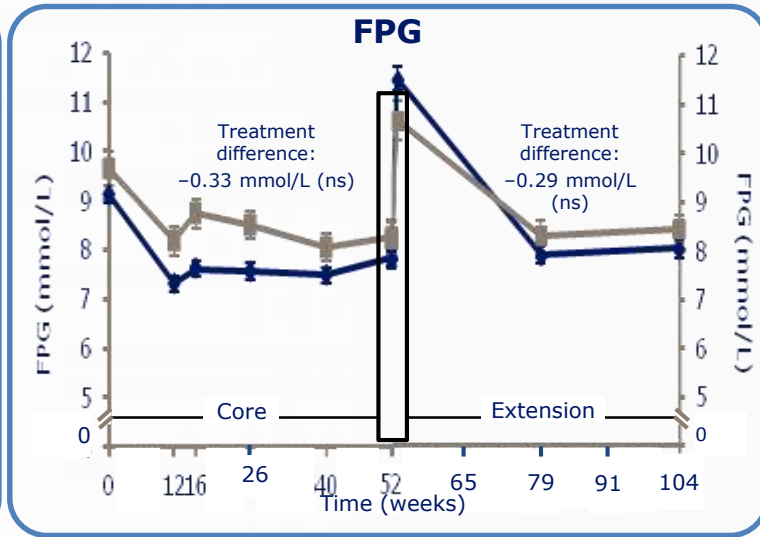
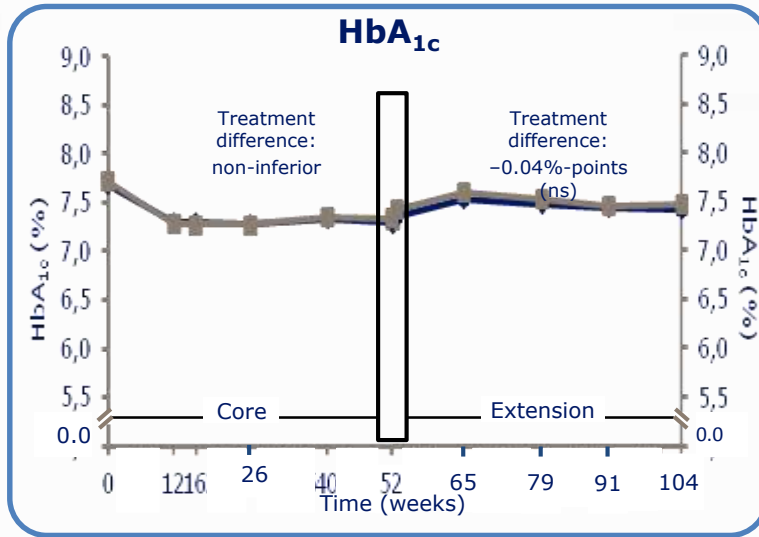
*Heller et al. Lancet 2012;379:1489–97*

*Bode et al. Diabetic Med 2013;30:1293–7*





■ IDeg OD    ■ IGlAr OD



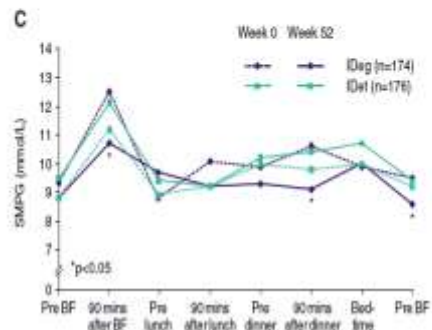
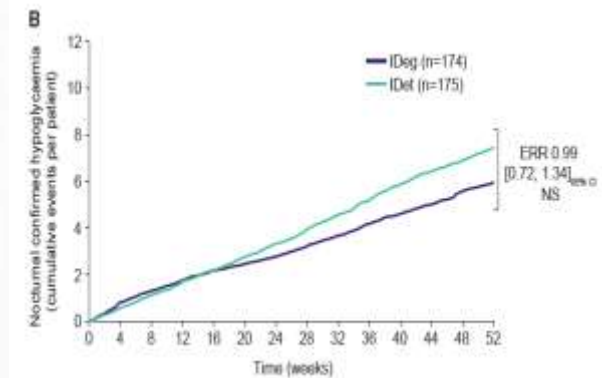
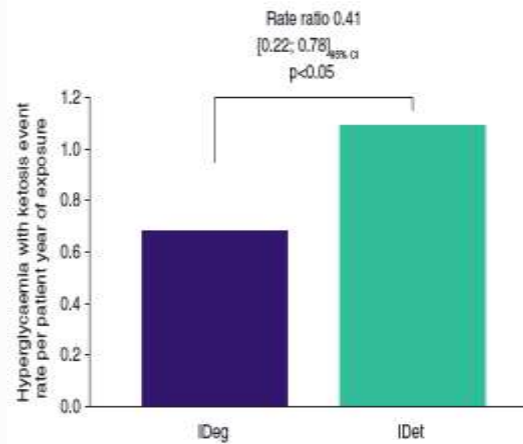
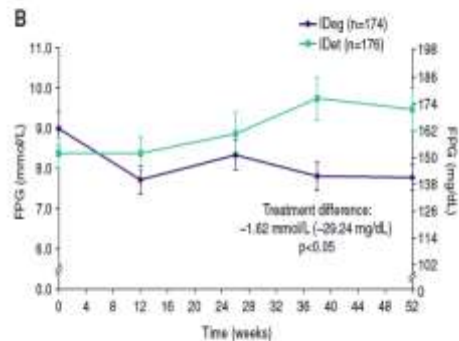
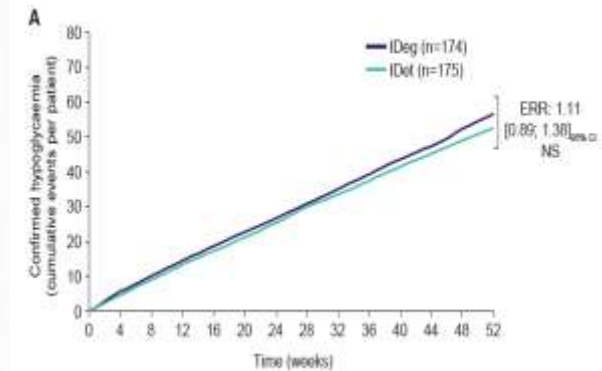
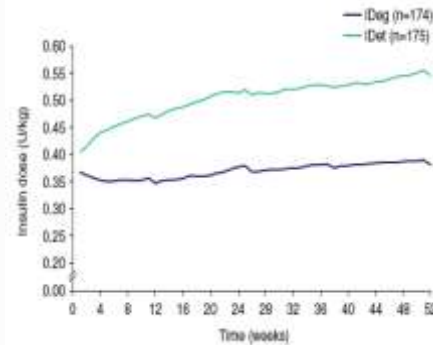
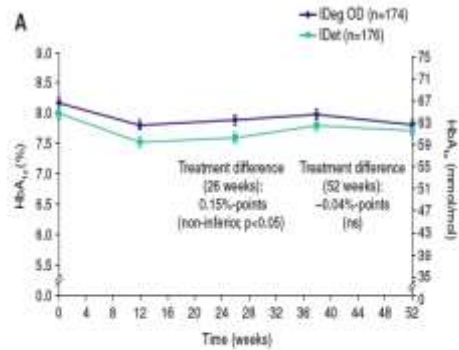
# Indicazioni terapeutiche



## *Popolazione Pediatrica*

- Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina degludec in bambini (6-11 anni) e adolescenti (12-18 anni) sono state analizzate e confrontate con quelle osservate in adulti affetti da diabete di tipo 1. L'esposizione totale dopo una dose singola è, tuttavia, più elevata nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti con diabete mellito di tipo 1.
- La sicurezza e l'efficacia di Tresiba in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

# Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes



Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A, Silverstein J, Tumini S, Ocampo Francisco A-M, Kinduryte O, Danne T.

*Pediatric Diabetes* 2015  
doi: 10.1111/pe.12263  
All rights reserved

# Aggiustamento della dose

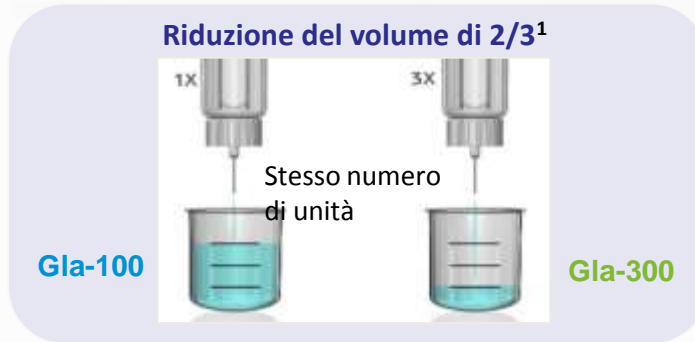


- **1 U insulina degludec = 1 UI insulina umana = 1 U insulina glargine/detemir**
- Il dosaggio di Tresiba deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante **aggiustamenti della dose sulla base del glucosio plasmatico a digiuno**

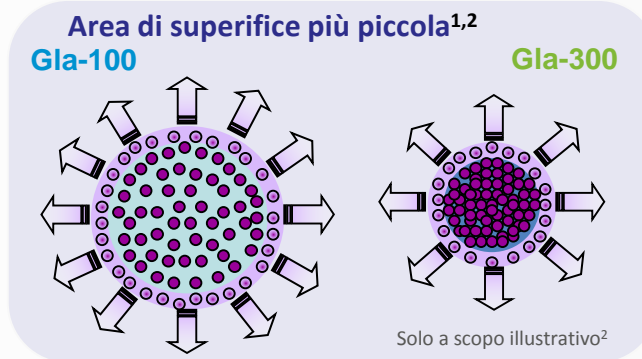
# IGlar -300 Caratteristiche



**Volume di iniezione più piccolo per Gla-300 vs Gla-100<sup>1</sup>**



**Un depot SC più piccolo e compatto con Gla-300 vs Gla-100<sup>1,2</sup>**



**Differente cinetica di assorbimento: rilascio più lento e graduale<sup>1-4</sup>**

**Gla-300 mostra un profilo PK/PD differente vs Gla 100: durata di azione più stabile e prolungata, oltre le 24 ore<sup>4</sup>**

- Il metabolismo di insulina glargine è lo stesso indipendentemente dalla somministrazione di Gla-100 o Gla-300; il metabolita M1 è stato confermato come la principale parte attiva circolante nel sangue<sup>3</sup>

PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic; SC, subcutaneous

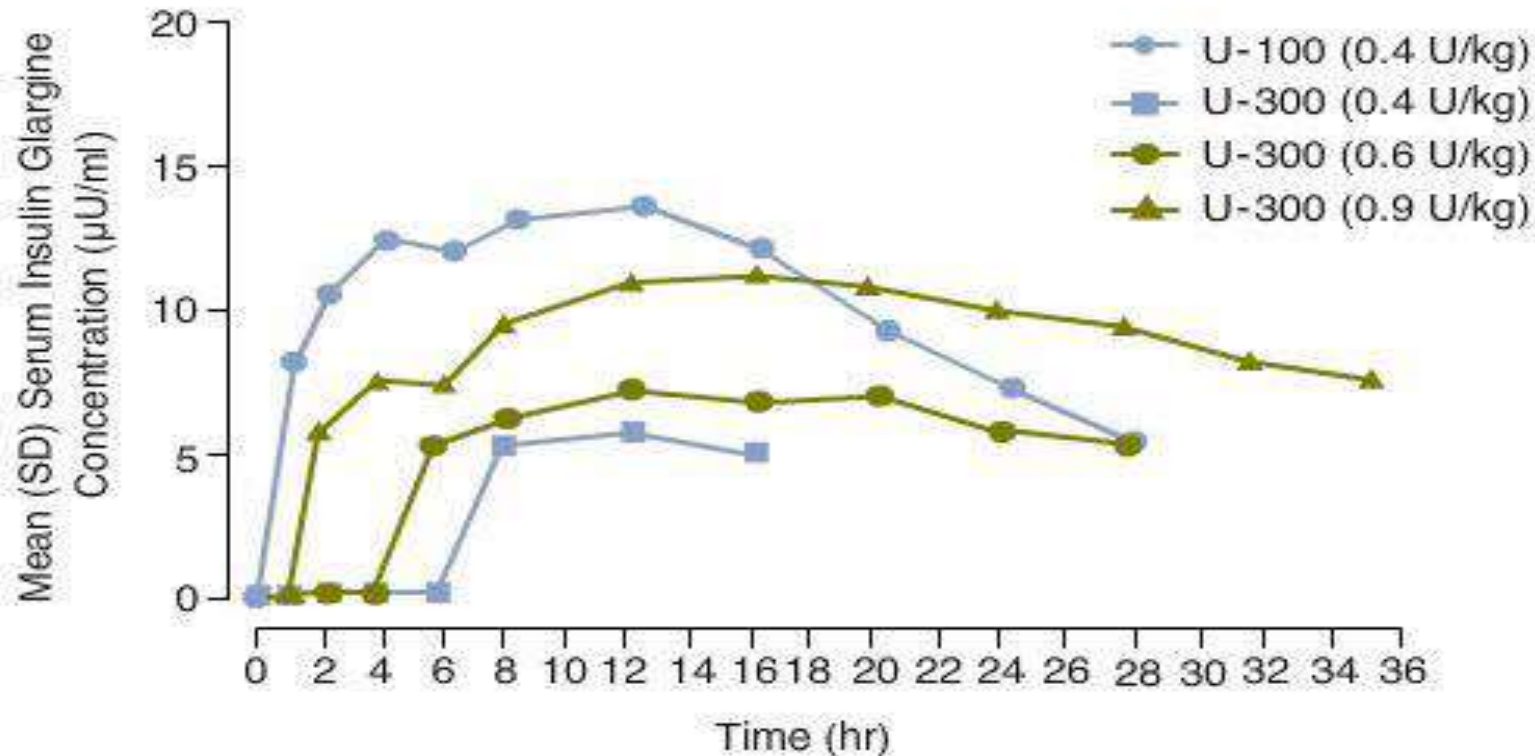
1. Pettus J, et al. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 Oct 28. doi: 10.1002/dmrr.2763. [Epub ahead of print]; 2. Adapted from Sutton G et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:1849-60; 3. Steintraesser A et al. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:873-6; 4. Becker RH et al. *Diabetes Care.* 2015;38:637-43

# *IGlar U300/ml vs IGlar U100ml*

## *Farmacocinetica con differenti dosaggi*



**Mean Serum Insulin Glargine Time Profiles**

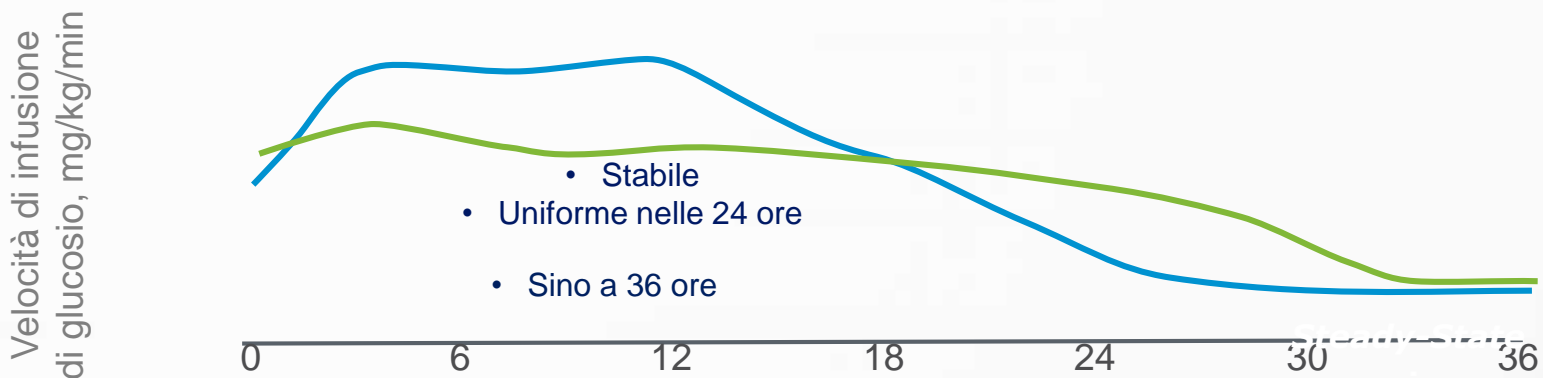
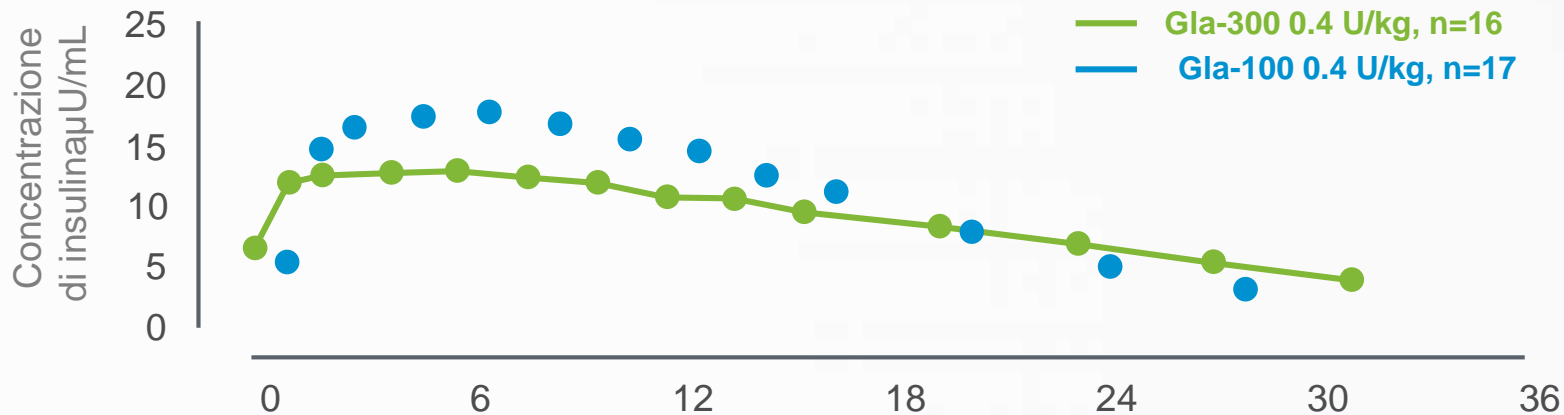




# Insulina Glargine 300: le indicazioni da studi clinici



Presenta un profilo farmacocinetico e farmacodinamico più costante e prolungato rispetto a insulina glargine 100 U/ml



Studio in DMT1  
Steady-State

Steady-State

## *Insulina Glargine 300: le indicazioni dagli studi*



- Nuova formulazione, con profilo cinetico-dinamico più costante ed uniforme e **un'attività insulinica sino a 36 ore**
- Controllo glicemico con **ridotto rischio di ipoglicemie**
  - ✓ **sia notturne che in ogni momento della giornata**
  - ✓ in modo coerente attraverso le diverse definizioni
  - ✓ **particolarmente durante le prime 8 settimane, periodo critico per la titolazione**
  - ✓ oltre il periodo notturno standard predefinito (00.00-06.00)
- **Flessibilità di somministrazione (+/- 3 ore, al mattino o alla sera)**
- Minor incremento del peso corporeo
- Possibilità di raggiungere un miglior controllo glicemico nel lungo termine grazie alla riduzione delle ipoglicemie



## Le insuline ad azione ultrarapida



## Razionale dello sviluppo delle insuline ultrarapide: riprodurre il profilo di secrezione insulinica in modo sempre più vicino alla fisiologia.

- **FIAsp (Fast-acting Insulin Aspart):** la coniugazione di Iasp con L-arginina e nicotinamide (utile per stabilizzare la molecola) determina più rapida formazione di monomeri e passaggio in circolo.
- **BioChaperone Lispro:** è costituita da complesso di polisaccaridi, che forma complessi molecolari con ormoni o fattori di crescita. L'associazione con insulina ne migliora l'attività aumentandone la solubilità, proteggendola dalla degradazione enzimatica e prolungando la durata di azione.
- **VIAsject:** è un'insulina modificata dalla rimozione di una parte dello Zinco che inibisce la formazione s.c. degli esameri di insulina iniettata, rendendola più prontamente disponibile.



## Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

Bruce W. Bode, MD, FACE<sup>1</sup>; Joseph A. Johnson, PA-C,<sup>1</sup> Liselotte Hyveled, MSc, Pharm, MMBA,<sup>2</sup> Søren C. Tamer, MSc,<sup>2</sup> and Marek Demissie MD, PhD<sup>2</sup>

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS  
Volume 19, Number 1, 2017  
Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/dia.2016.0350

### Abstract

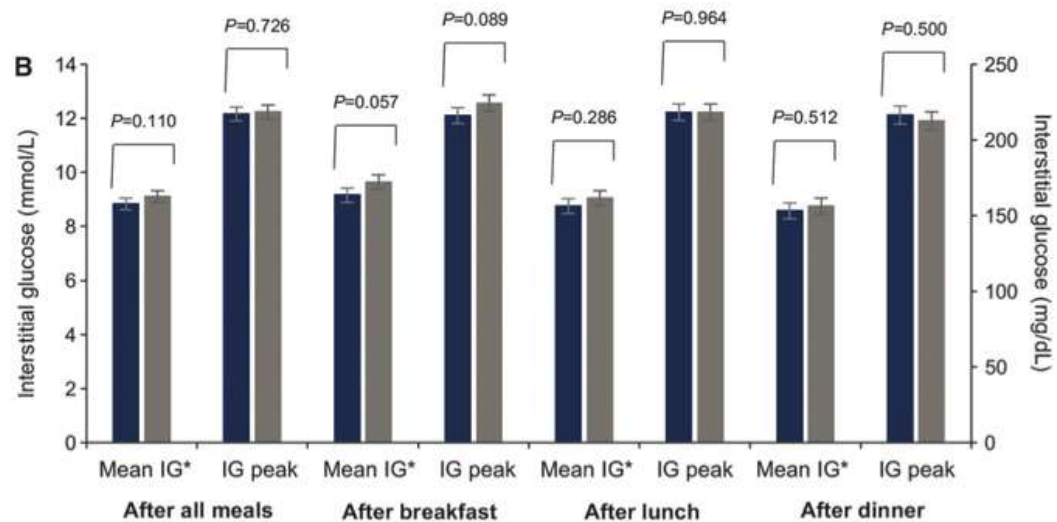
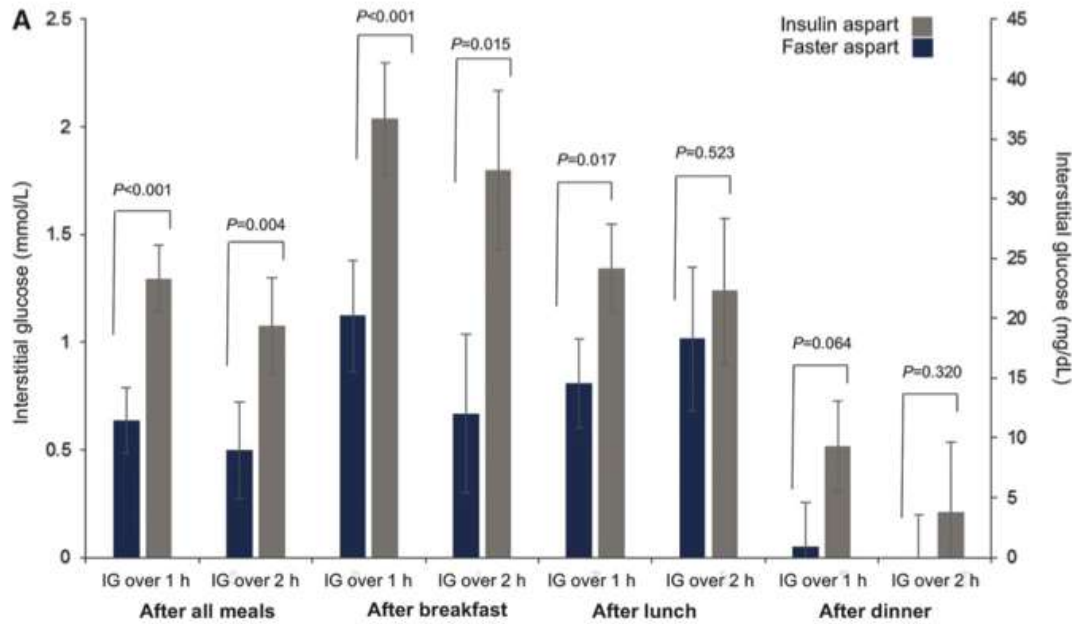
**Background:** Faster aspart is insulin aspart (IAsp) in a new formulation, which in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in subjects with type 1 diabetes has shown a faster onset and offset of glucose-lowering effect than IAsp.

**Methods:** This double-blind, randomized, crossover active-controlled trial compared 2-h postprandial plasma glucose (PPG) response, following 2 weeks of CSII with faster aspart or IAsp. Primary endpoint: mean change in PPG 2 h after a standardized meal test ( $\Delta\text{PG}_{\text{av},0-2\text{h}}$ ). Subjects ( $n=43$ ) had masked continuous glucose monitoring (CGM) throughout.

**Results:** Faster aspart provided a statistically significantly greater glucose-lowering effect following the meal versus IAsp:  $\Delta\text{PG}_{\text{av},0-2\text{h}}$ : 3.03 mmol/L versus 4.02 mmol/L (54.68 mg/dL vs. 72.52 mg/dL); estimated treatment difference (ETD) [95% CI]:  $-0.99$  mmol/L [ $-1.95$ ;  $-0.03$ ] ( $-17.84$  mg/dL [ $-35.21$ ;  $-0.46$ ];  $P=0.044$ ). One hour postmeal, PG levels were  $-1.64$  mmol/L ( $-29.47$  mg/dL) lower with faster aspart versus IAsp ( $P=0.006$ ). Interstitial glucose (IG) profiles supported these findings; the largest differences were observed at breakfast: 9.08 versus 9.56 mmol/L (163.57 vs. 172.19 mg/dL; ETD [95% CI]:  $-0.48$  mmol/L [ $-0.97$ ;  $0.01$ ];  $-8.62$  mg/dL [ $-17.49$ ;  $0.24$ ];  $P=0.057$ ). Duration of low IG levels ( $\leq 3.9$  mmol/L [70 mg/dL] per 24 h) was statistically significantly shorter for faster aspart versus IAsp (2.03 h vs. 2.45 h; ETD [95% CI]:  $-0.42$  [ $-0.72$ ;  $-0.11$ ];  $P=0.008$ ). No unexpected safety findings were observed.

**Conclusions:** CSII delivery of faster aspart had a greater glucose-lowering effect than IAsp after a meal test. CGM results recorded throughout all meals supported this finding, with less time spent with low IG levels.










## Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Maryam Fath<sup>1</sup> | Thomas Danne<sup>1</sup>  | Torben Biester<sup>1</sup> | Lars Erichsen<sup>2</sup> | Olga Kordonouri<sup>1</sup> | Hanne Haahr<sup>3</sup>

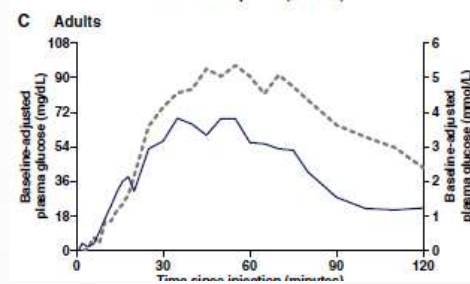
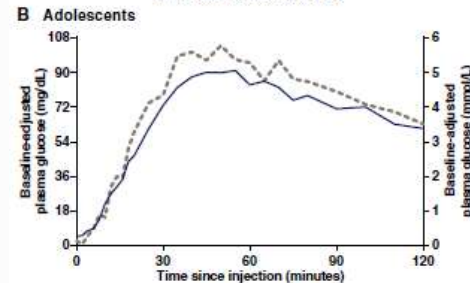
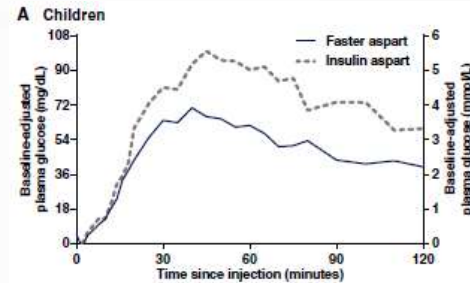
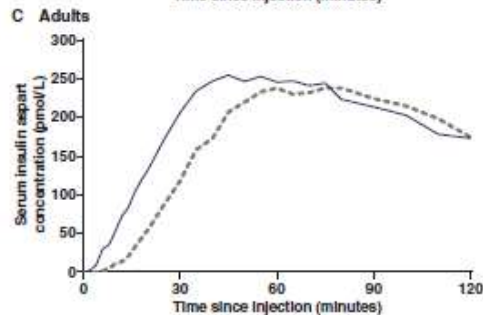
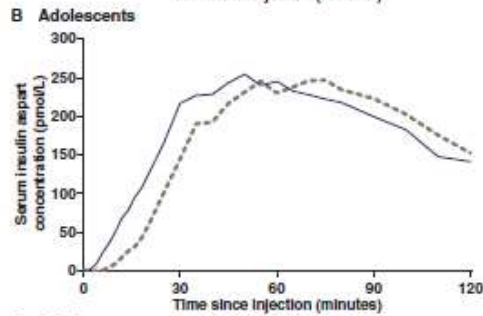
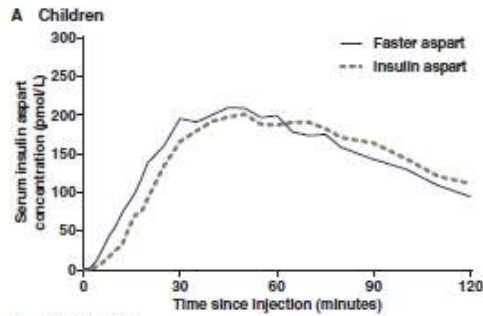
**Aim:** This randomized, double-blind, 2-period crossover trial investigated the pharmacological properties of faster aspart vs IAsp in 12 children (6-11 years), 13 adolescents (12-17 years), and 15 adults (18-64 years) with type 1 diabetes mellitus.

**Methods:** Subjects received 0.2 U/kg subcutaneous dosing (mean of 8.3, 12.8, and 15.6 U, respectively) immediately prior to a standardized meal (17.3 g carbohydrate/100 mL; amount adjusted by body weight).

**Results:** Consistently across age groups, onset of appearance occurred approximately twice-as-fast (5-7 minutes earlier) and early exposure ( $AUC_{IAsp,0-30min}$ : area under the IAsp curve from 0 to 30 minutes) was greater (by 78%-147%) for faster aspart vs IAsp, with no treatment differences in total exposure ( $AUC_{IAsp,0-t}$ ) or maximum concentration ( $C_{max}$ ). Two-hour postmeal plasma glucose excursion was reduced for faster aspart vs IAsp (although only reaching statistical significance in children). In accordance with the absolute dose administered for each age group,  $AUC_{IAsp,0-t}$  for faster aspart was lower in children (estimated ratio children/adults [95% confidence interval]: 0.59 [0.50;0.69],  $P < .001$ ) and adolescents (0.78 [0.67;0.90],  $P = .002$ ) vs adults. No age group differences were seen in  $C_{max}$  (0.91 [0.70;1.17],  $P = .445$ , and 0.99 [0.77;1.26],  $P = .903$ ). The age effect on  $AUC_{IAsp,0-t}$  and  $C_{max}$  did not differ statistically significantly between treatments. Faster aspart and IAsp were well-tolerated.

**Conclusion:** The current findings in children and adolescents suggest a potential for faster aspart to improve postprandial glycemia over current rapid-acting insulins also in younger age groups. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02035371.

# Concentrazioni medie nelle prime 2h dopo iniezione di IAsp e Flasp e profili glicemici conseguenti



Endpoint (mg/dL)	Treatment difference Faster aspart - insulin aspart [95% CI]	P-value
$\Delta PG_{\text{average},0-1h}$	-21.2 [-34.7; -7.7]	0.005
$\Delta PG_{\text{average},0-2h}$	-27.0 [-50.2; -3.6]	0.028
$\Delta PG_{\text{max}}$	-28.1 [-55.1; -0.9]	0.044

Endpoint (mg/dL)	Treatment difference Faster aspart - insulin aspart [95% CI]	P-value
$\Delta PG_{\text{average},0-1h}$	-4.9 [-17.1; 7.2]	0.391
$\Delta PG_{\text{average},0-2h}$	-3.6 [-27.9; 20.7]	0.751
$\Delta PG_{\text{max}}$	-10.3 [-26.1; 5.6]	0.182

Endpoint (mg/dL)	Treatment difference Faster aspart - insulin aspart [95% CI]	P-value
$\Delta PG_{\text{average},0-1h}$	-5.6 [-26.6; 15.5]	0.572
$\Delta PG_{\text{average},0-2h}$	-10.3 [-32.9; 12.4]	0.345
$\Delta PG_{\text{max}}$	-14.0 [-38.7; 10.8]	0.240

# ITALIAN CONSENSUS GUIDELINES ON GLUCOSE SELF MONITORING



SOCIETA' ITALIANA ENDOCRINOLOGIA E  
DIABETOLOGIA PEDIATRICA

*Presidente Giorgio Rodetti*

Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica

*Coordinatore Valentino Cherubini*

## CONSENSUS GUIDELINES: RACCOMANDAZIONI PER L'AUTOMONITORAGGIO E L'AUTOCONTROLLO IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON DIABETE TIPO 1

GRUPPO DI STUDIO SUL DIABETE (V. APPENDICE)

EXPERT PANEL: RICCARDO BONFANTI, PIETRO BUONO, FRANCESCA CARDELLA, VALENTINO  
CHERUBINI, GIUSEPPE D'ANNUNZIO, ELDA FREZZA, ANNA PAOLA FRONGIA, DARIO  
IAFUSCO, FORTUNATO LOMBARDO, ANNA MARIA MARINIARO, CARLA MARIA MONCIOTTI,  
IVANA RABONE, ANDREA SCARAMUZZA, RICCARDO SCHIAFFINI, SONIA TONI, STEFANO  
TUMINI, STEFANO ZUCCHINI

COORDINATORI: DARIO IAFUSCO, ANDREA SCARAMUZZA



# Consensus guidelines



CGM can be either retrospective (R) or real-time (RT).

## **Recommended in case of:**

- 1. Frequent and/or severe and/or asymptomatic hypoglycemic episodes (R/RT)**
- 2. High HbA1c levels (>8.5%) despite intensive insulin therapy , in patients/families with adequate Intellectual and emotional capacity to deal with the technology (R/RT)**

## **Useful in case of:**

- 1. Children and adolescents with too frequent SMBGi (> 10/day) (RT)**
- 2. Optimization of insulin therapy irrespective of HbA1c level (RT)**
- 3. Uncover cheating (R)**
- 4. Surgical procedures (RT)**



**Accu-Chek Insight CGM**





# Accuracy Timeline

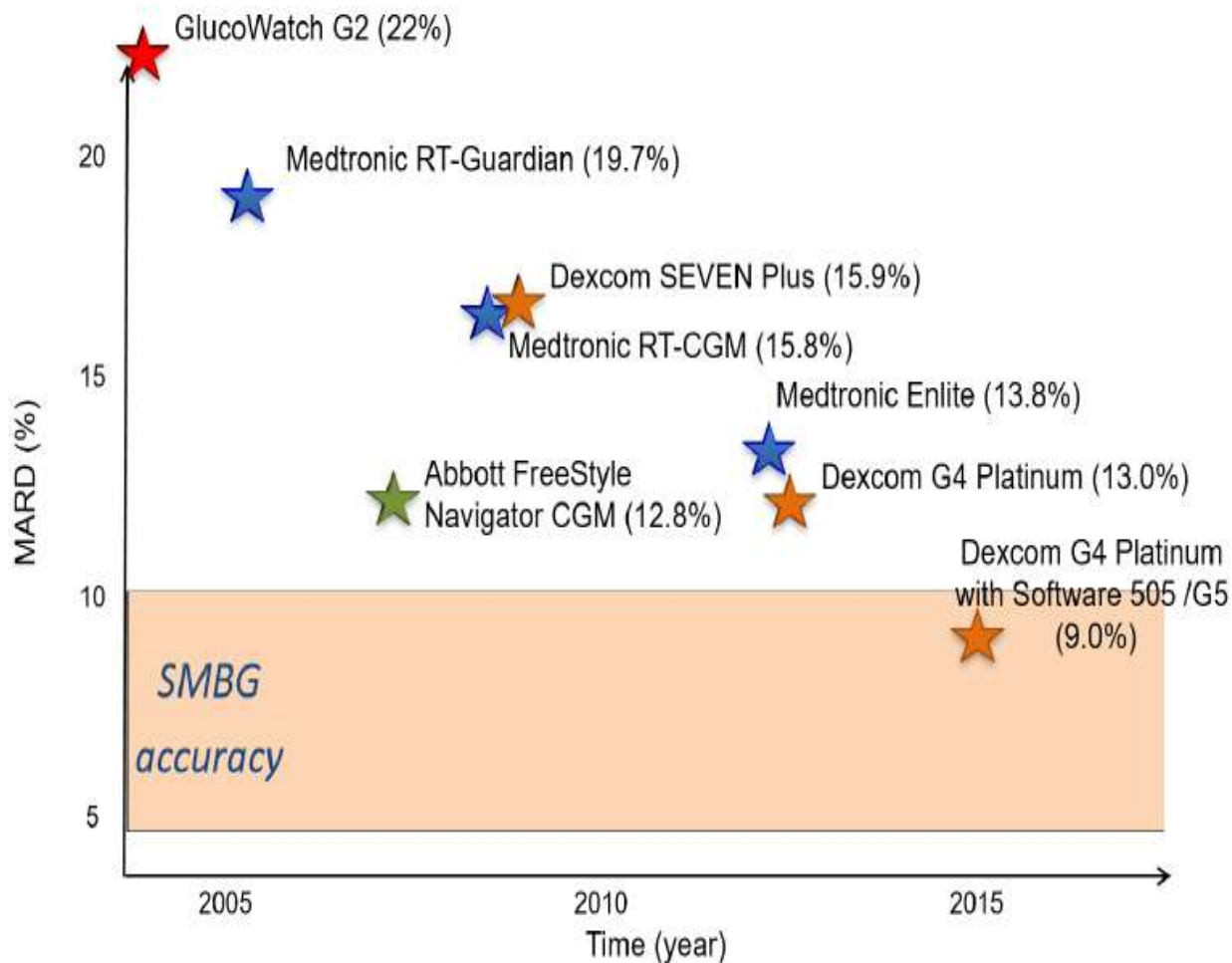
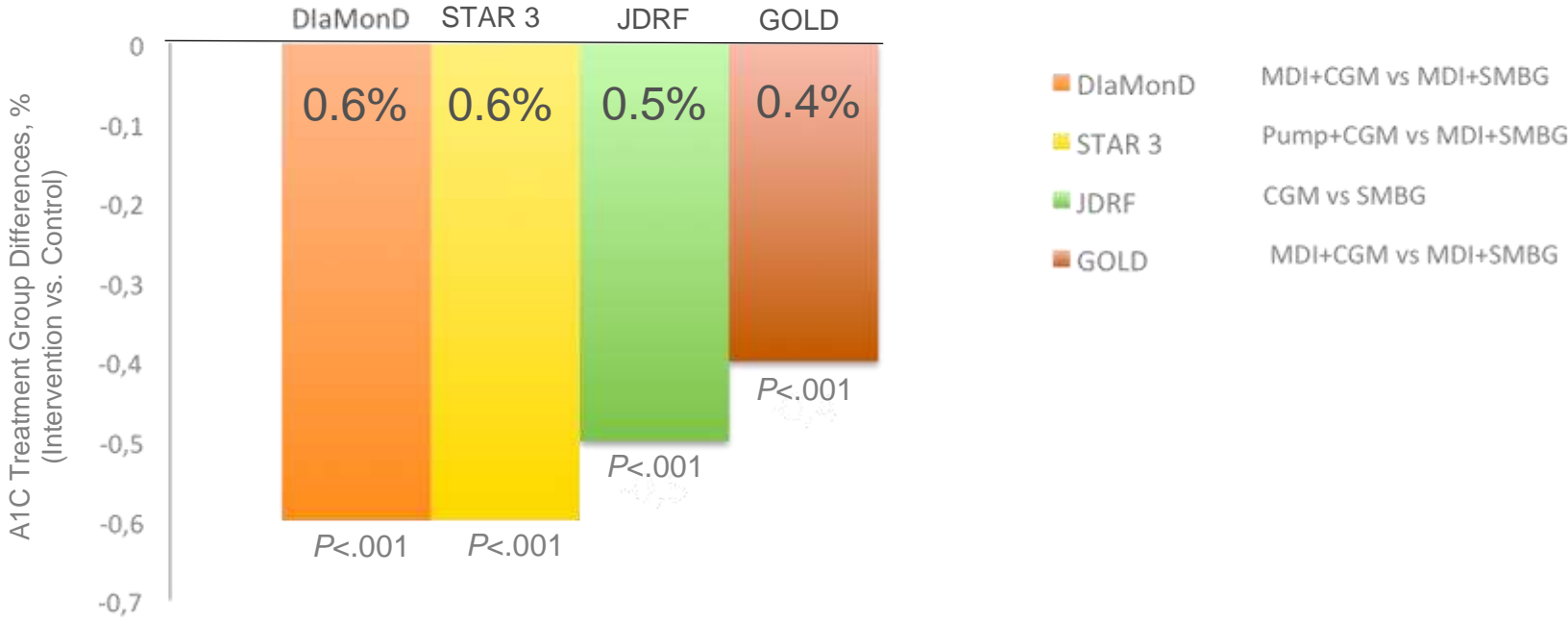


Figure 1. The accuracy timeline of CGM sensors over the last 15 years.



# Primary Endpoint: A1C Reduction DiaMonD, STAR 3, JDRF, GOLD



Bergenstal RM, et al. *N Engl J Med.* 2010;363:311-320  
 JDRF CGM Study Group. *N Engl J Med.* 2008;359:1464-1467  
 Beck RW, et al. *JAMA.* 2017;317(4):371-378.  
 Lind M, et al *JAMA.* 2017;317(4):363-364.

# FGM vs CGM



## **LIBRE (Flash Glucose M)**

- Is a very simple, small portable device
- Not needed calibration
- No Allarm
- Very discrete
- High acceptation
- 1 value each 15 min
- Last 2 weeks
- Roc arrow
- Represent the entry level

## **CGM (continuous glucose M)**

- Less portable device
- Bigger transitter
- Continuous
- Allarm High and Low
- Allarm velocity of change
- Lower acceptation
- 1 value each 5 min
- Last 1-2 week
- Roc arrow
- Trasmitter last 3-6 months



**PROCEEDINGS FROM THE  
AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND  
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY  
CONSENSUS CONFERENCE ON GLUCOSE MONITORING**

*George Grunberger, MD, FACP, FACE, Chair<sup>1</sup>;  
Timothy Bailey, MD, FACP, FACE, ECNU<sup>2</sup>; Pauline M. Camacho, MD, FACE<sup>3</sup>;  
Daniel Einhorn, MD, FACP, FACE<sup>4</sup>; Alan J. Garber, MD, PhD, FACE<sup>5</sup>;  
Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE, FNLA<sup>6</sup>; R. Mack Harrell, MD, FACP, FACE, ECNU<sup>7</sup>;  
Howard M. Lando, MD, FACP, FACE<sup>8</sup>; Bill Law Jr., MD, FACE, FACP<sup>9</sup>;  
Jonathan D. Leffert, MD, FACP, FACE, ECNU<sup>10</sup>; Eric A. Orzeck, MD, FACP, FACE<sup>11</sup>;  
For the Glucose Monitoring Consensus Conference Writing Committee*

CGM usage has improved clinical diabetes outcomes by reducing hypoglycemia (1). CGM **is recommended in all patients with type 1 diabetes** and should be available to all type 2 diabetes on multiple insulin injections, basal insulin, or sulfonylureas. CGM should be used in all patients who are **at risk for hypoglycemia and/or have hypoglycemia unawareness** (10).

# Freestyle Libre

## *Flash Glucose Monitoring*

Il Freestyle Libre è un sistema di monitoraggio della glicemia basato su un sensore che misura costantemente i livelli di glucosio nel fluido interstiziale. Costituito da:

### **Sensore**

- Applicabile sulla superficie posteriore del braccio
- Monouso
- Resistente all'acqua

### **Letto**

- Rilevamento dati tramite NFC
- Glucosio corrente
- 8 ore precedenti (trend)
- Freccia di tendenza





## Freestyle Libre

### *Flash Glucose Monitoring*

- Indicazione pediatrica 4-17 anni
- Progettato per sostituire il test della glicemia capillare
- Necessaria verifica con SMBG:
  - Glucosio in **rapido cambiamento**
  - Conferma di una **ipoglicemia**
  - **Sintomi** non corrispondenti al valore visualizzato sul monitor

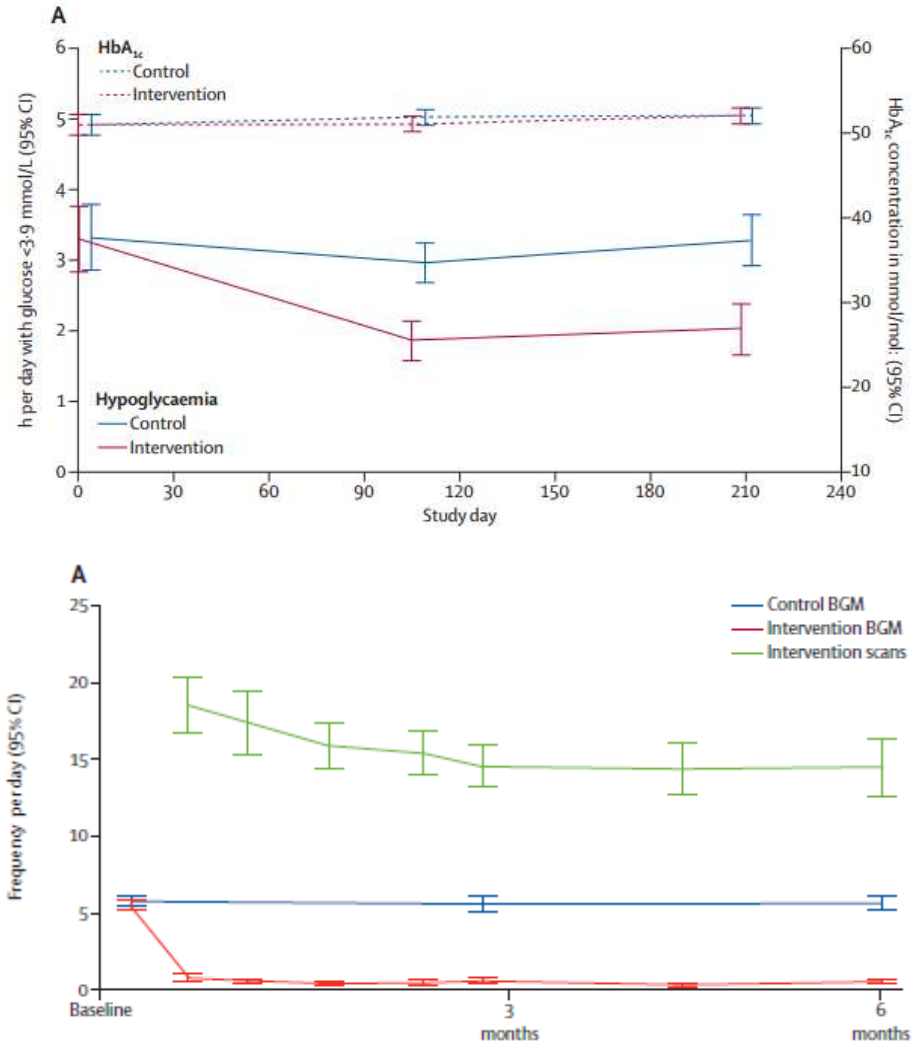
# STUDIO IMPACT

## Freestyle Libre Studio di Efficacia

- Multicentrico 23 sedi europee
- Randomizzato caso / controllo
- Durata 6 mesi
- 211 pazienti affetti da T1DM

### Risultati:

- ↓ tempo medio ipoglicemia: da 3,38 h/die a 2,03 h/die
- ↓ numero episodi di ipoglicemia
- ↓ tempo in iperglicemia
- ↑ significativo tempo in range
- ↓ Numero medio di glicemie capillari da 5,5/die a 0,5/die



*Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non masked, randomised controlled trial.*

**Bolinder J et al Lancet – Set 2016**



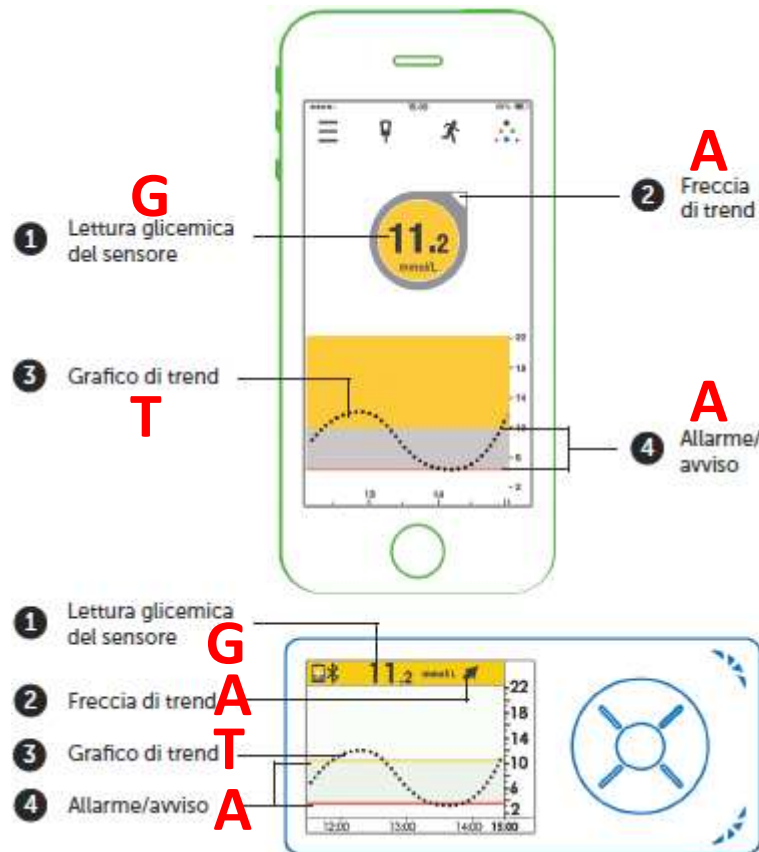
# Dexcom G5 Mobile

**dexcom** | G5™  
mobile

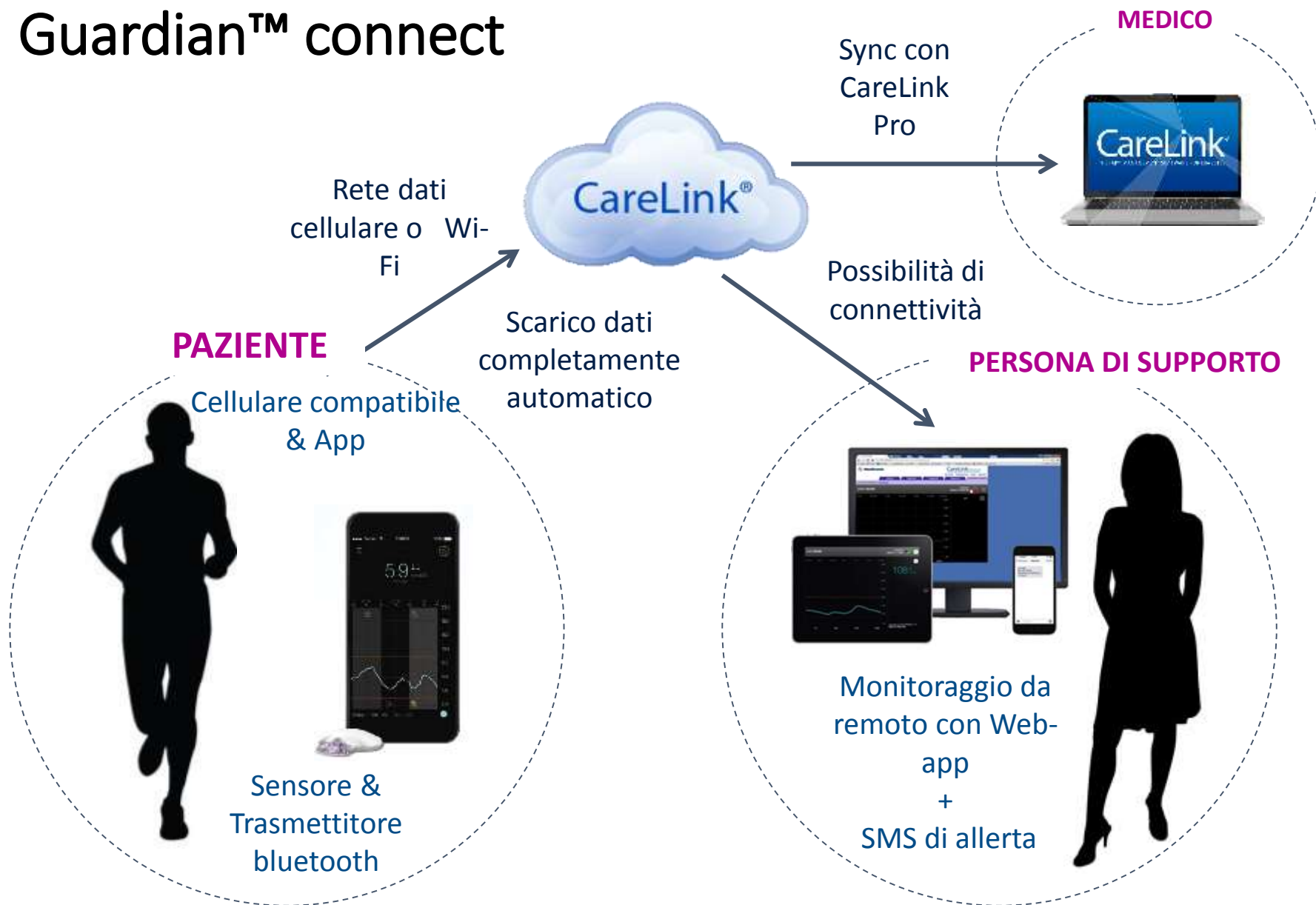


# 4. DECISIONI DI TRATTAMENTO

Non un valore, ma un TAG



# Guardian™ connect







Eversense

# In attesa del sensore *impiantabile* che durerà 90 giorni



...







# CONCLUSIONI

- \* Tutte le tecnologie di cui abbiamo parlato oggi sono dipendenti dall'abilità del soggetto nell'applicarle
- \* Quindi attualmente fondamentale è la selezione del paziente
- \* Determinante il lavoro educativo
- \* Rimane centrale il lavoro della psicologa
- \* Abbiamo necessità di automazione, che ci faccia superare il rapporto costo/beneficio