



Roma, 9-12 novembre 2017

LA NUOVA INSULINA GLARGINE 300:
3 PASSI AVANTI NELLA TERAPIA DEL DIABETE



ITALIAN CHAPTER



Caso Clinico Interattivo nel DMT1

V. Fiore

UOS Diabetologia Clinica
UOC Medicina-Geriatria Tivoli (RM)



Roma, 9-12 novembre 2017

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Astra-Zeneca - Boehringer Ingelheim - Eli Lilly - Mercks Sharp and Dohme - Novartis – Novo Nordisk - Sanofi Aventis - Sigma Tau



Storia Clinica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

EMMA



- 26 anni; con DMT1 da 15 anni circa
- Donna in carriera che svolge regolare attività fisica (3 volte/settimana)
- Fabbisogno Insulinico (glargine 100 U/mL + insulina glulisina ai pasti (BB): 54-58 UI/die
- Riporta HbA_{1c} vicina al target, **con variabilità glicemica e occasionali ipoglicemie mattutine**



Roma, 9-12 novembre 2017

Storia Clinica



ITALIAN CHAPTER



EMMA



- Monitoraggio glicemia capillare con collegamento in remoto
- Il glucometro riporta una DS di 70 mg/dL
- Nessuna complicanza
- Ha in previsione una gravidanza (insieme al compagno stanno valutando la possibilità di avere un figlio)



Caratteristiche Cliniche al Basale



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- HbA1c: 7,6%;
- FPG: 138 mg/dL;
- Peso: 65 kg, altezza 168 cm,
- BMI: 23 kg/m²;
- PA: 127/78 mmHg;
- Esami di laboratorio: nella norma.



Storia Clinica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Insulina Glargine 100 U/mL: 22 U/ die prima di coricarsi;
 - Insulina Glulisina: 1 U/15 g di carboidrati (approx 8 U; 14 U; 10 U)
 - Target glicemici relativamente adeguati (FPG media e glicata), ma l'ampia deviazione standard (DS) delle glicemie capillari riflette un'Eccessiva Variabilità Glicemica
- Le glicemie a digiuno e preprandiali sono relativamente nella norma, ma trend della glicemia prima di cena a essere elevata con occasionali ipoglicemie mattutine



Roma, 9-12 novembre 2017

Profilo glicemico

(andamento temporale 1/12/2016 – 22/02/2017)

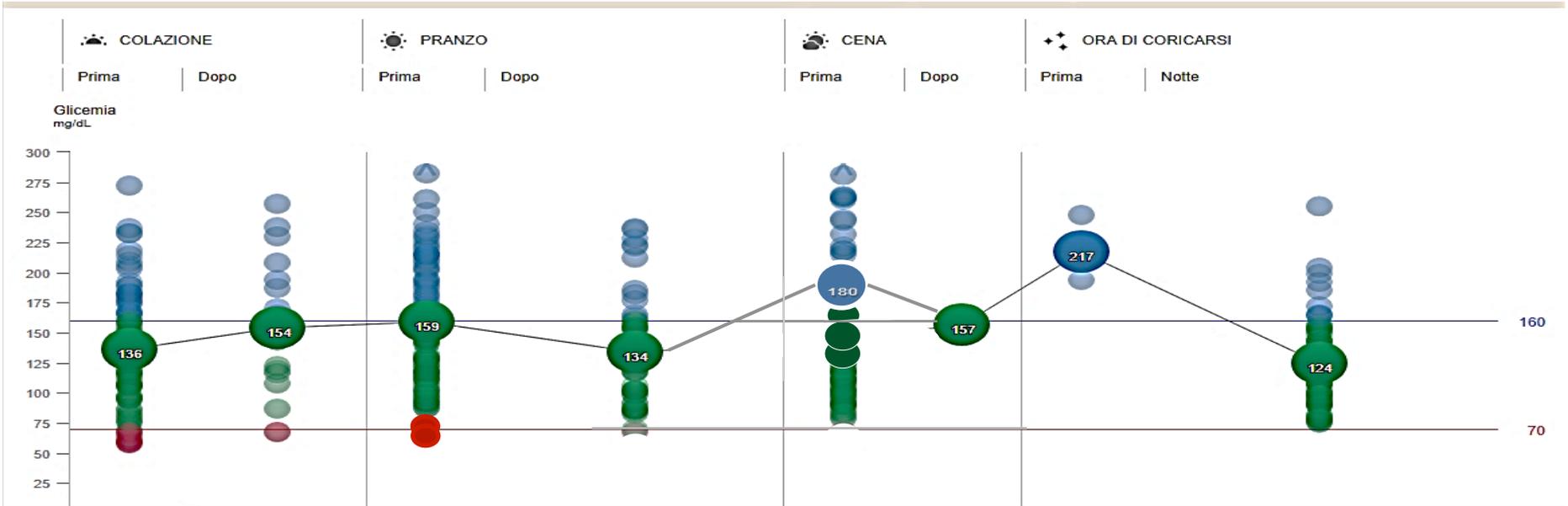


ITALIAN CHAPTER



Andamento giornaliero

Intervallo temporale di 12 settimane





Roma, 9-12 novembre 2017

In sintesi



ITALIAN CHAPTER



- Era stato modificato l'orario di somministrazione della insulina basale al mattino ma con scarsi risultati.
- Pertanto, si è tornati alla somministrazione serale, aumentando la dose di i. rapida prima di cena
- Nell'ultimo periodo si è verificato qualche episodio ipoglicemico, di solito al mattino, prima di colazione, facilmente risolvibile

- Tuttavia, questi episodi non sono prevedibili (apparentemente non correlati alla dieta o attività fisica) e questa situazione le crea ansia e insicurezza, anche perché vede compromessa la sua qualità di vita



Roma, 9-12 novembre 2017

iPad



ITALIAN CHAPTER





Come modificare la terapia insulinica?

- A** Modificare i boli di insulina rapida
- B** Sostituire i. glargine 100 U/mL con una insulina di nuova generazione
- C** Effettuare una doppia somministrazione di insulina basale
- D** Altro

Donna, **26 anni**; con DMT1 da 15 anni circa; trattata con una dose di 22 U/die di i. glargine 100 U/mL + i. glulisina ai pasti (BB), in **buon controllo**, con **eccessiva variabilità glicemica** e **occasionalipoglicemie mattutine**, ha in **previsione una gravidanza**



Come modificare la terapia insulinica?

- A Modificare i boli di insulina rapida
- B Sostituire i. glargine 100U/mL con una insulina di nuova generazione**
- C Effettuare una doppia somministrazione di insulina basale
- D Altro

Donna, **26 anni**; con DMT1 da 15 anni circa; trattata con una dose di 22 U/die di i. glargine 100 U/mL + i. glulisina ai pasti (BB), in **buon controllo**, con **eccessiva variabilità glicemica e occasionali ipoglicemie mattutine**, ha in **previsione una gravidanza**



Roma, 9-12 novembre 2017

DISCUSSIONE

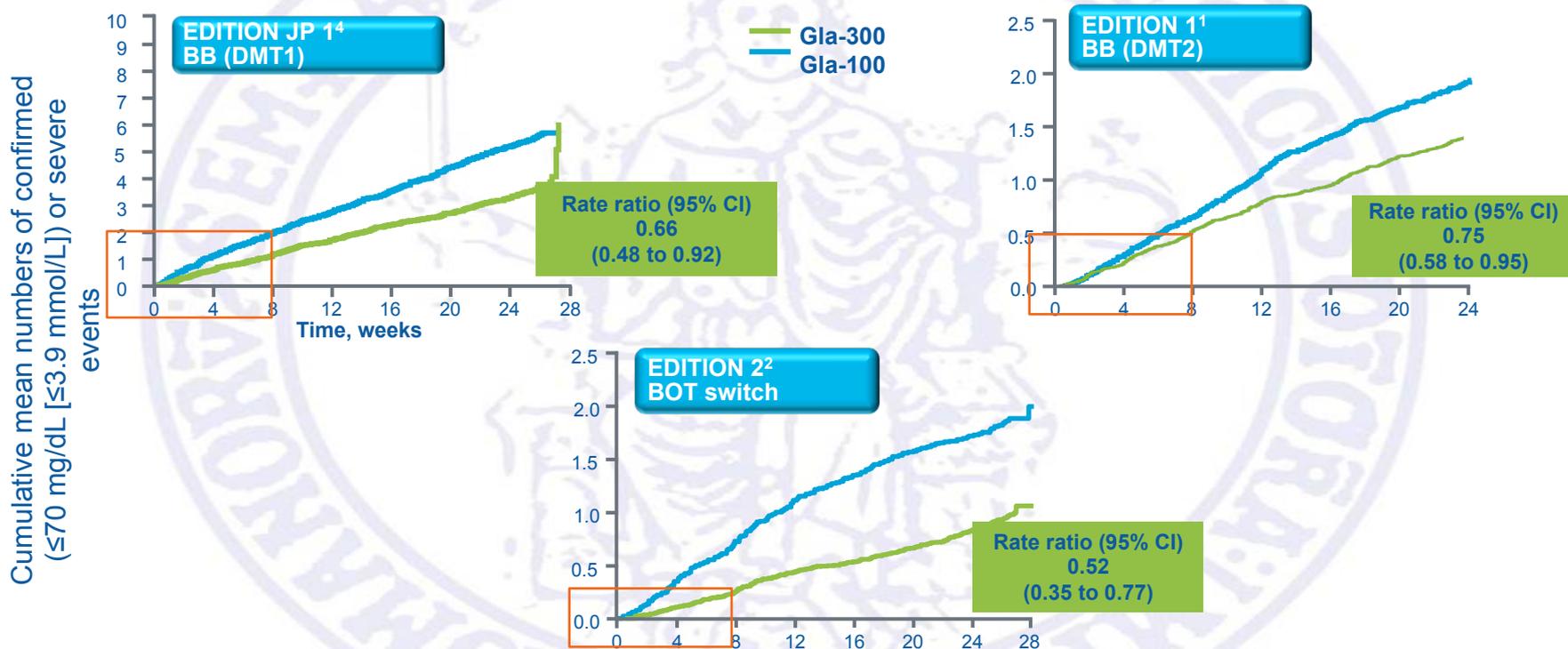


ITALIAN CHAPTER

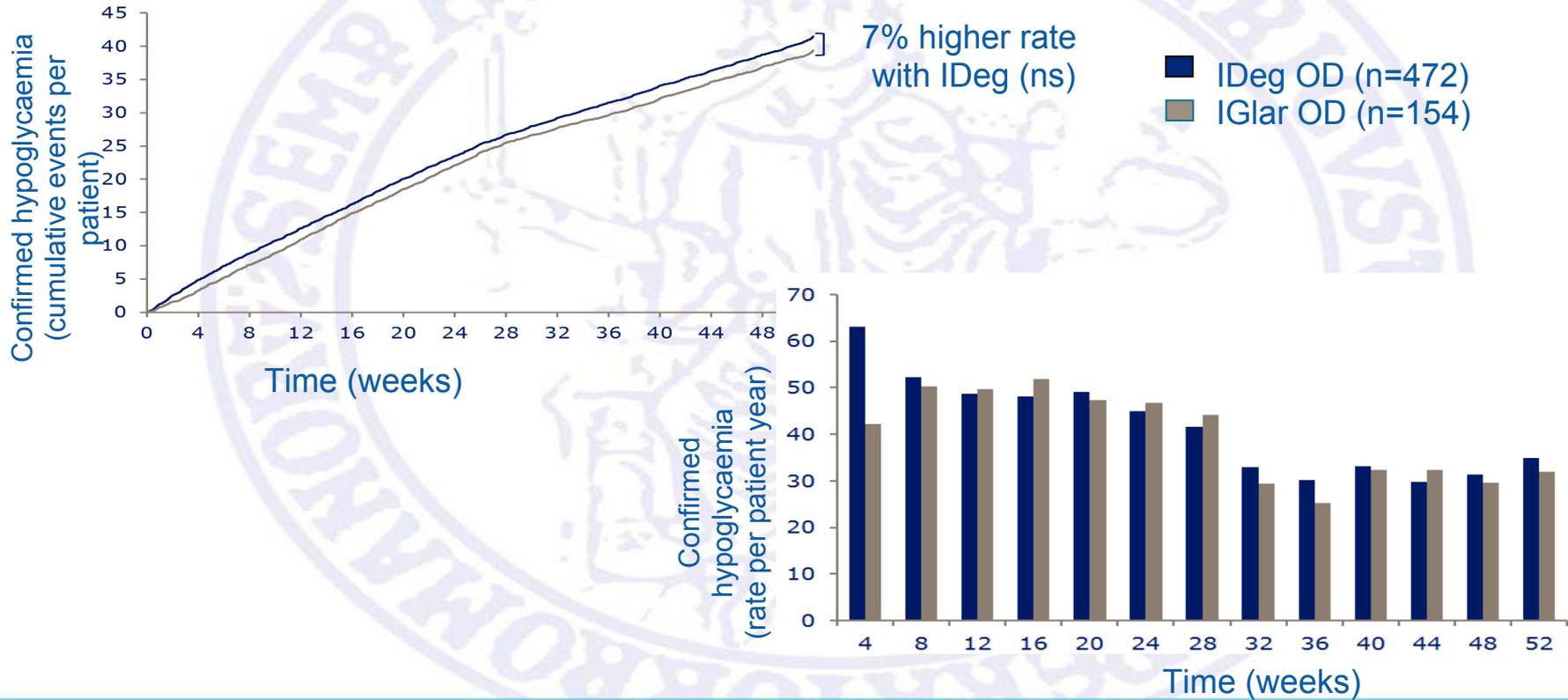


Le insuline di nuova generazione presentano minore variabilità e un miglior profilo di rischio ipoglicemico. Quale scegliere?

GLA-300: Lower hypo starting from first 8 weeks



Confirmed hypoglycaemia

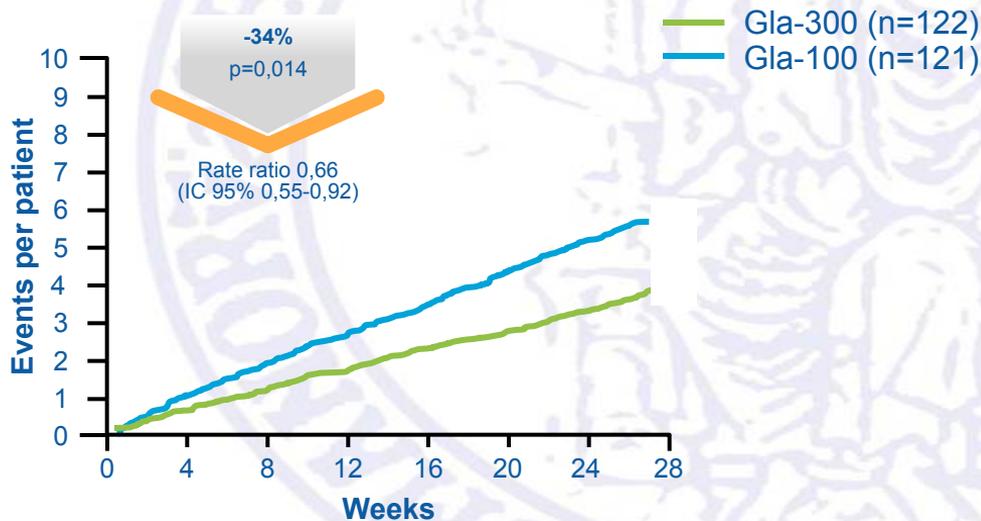


Since wk 8 Lower Risk of Hypo with Gla-300

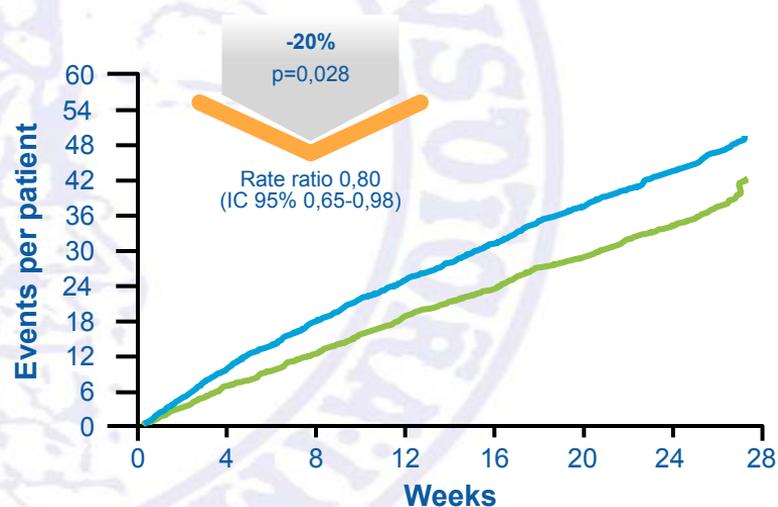
T1D in JP1

Severe or confirmed (≤ 70 mg/dL) hypoglycemic events

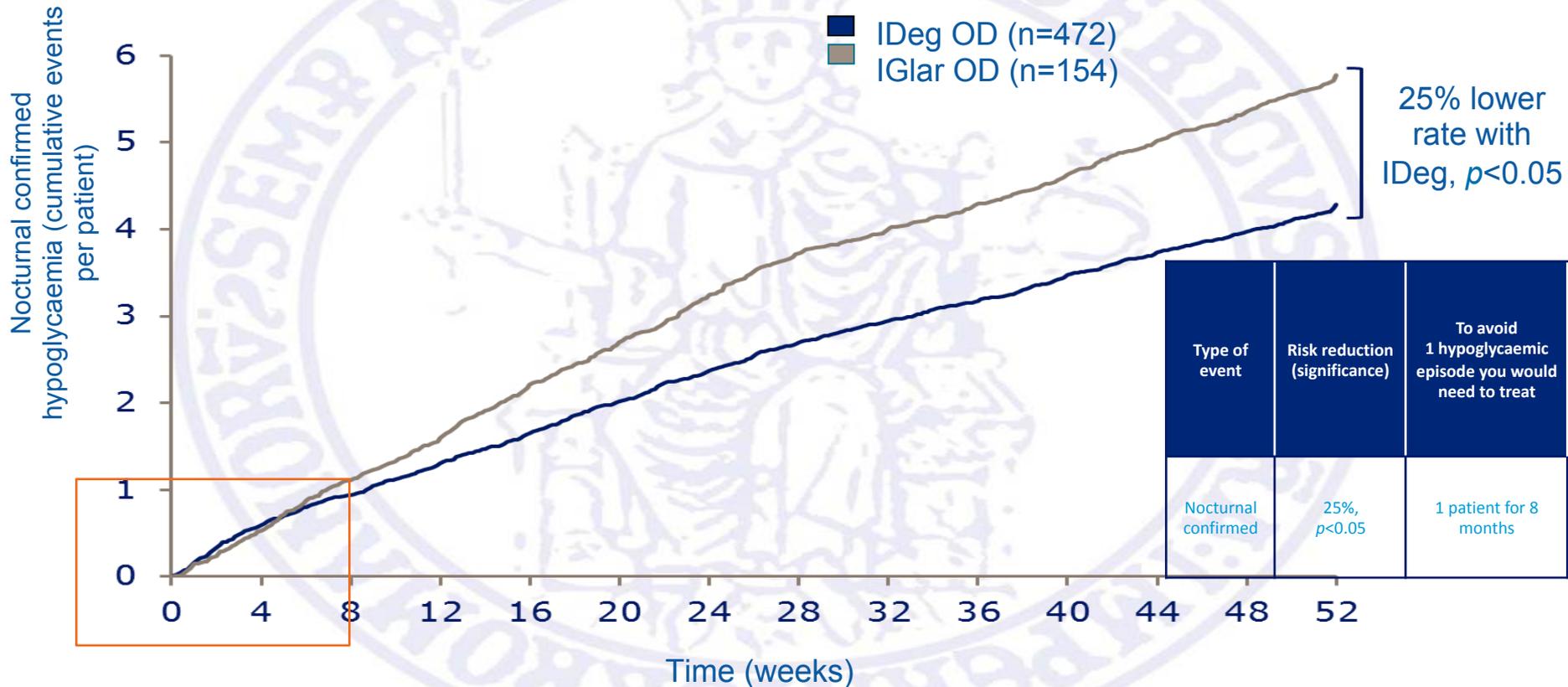
Nocturnal hypoglycemia



Anytime (24h) hypoglycemia

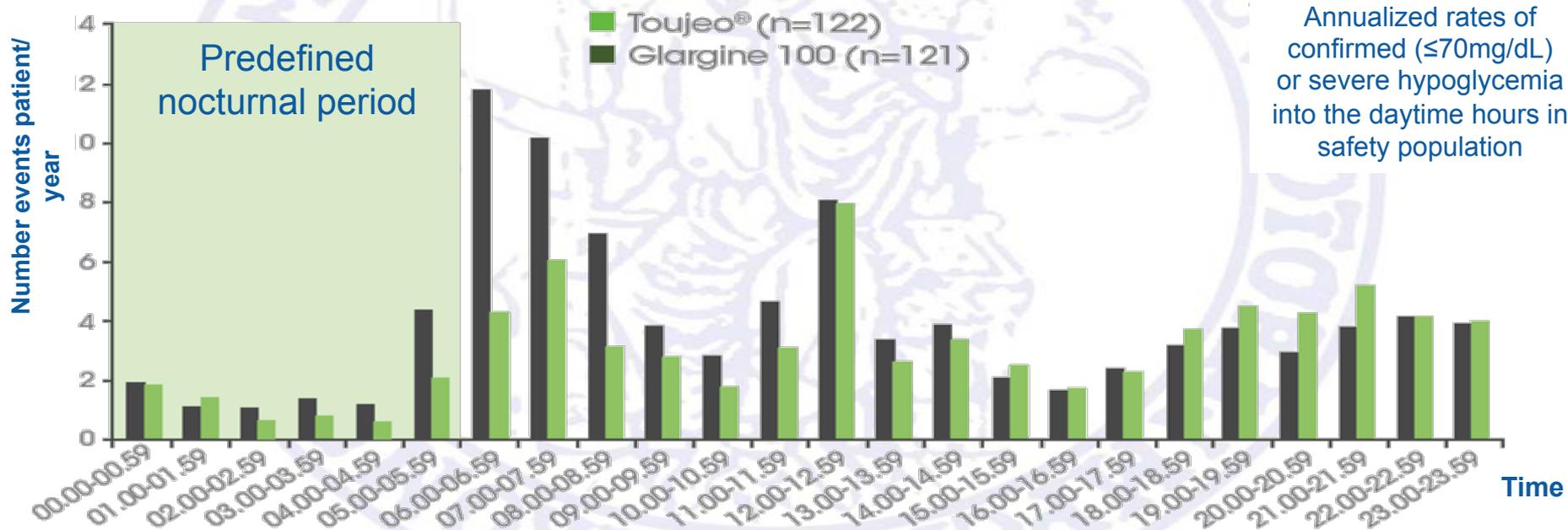


Nocturnal confirmed hypoglycaemia



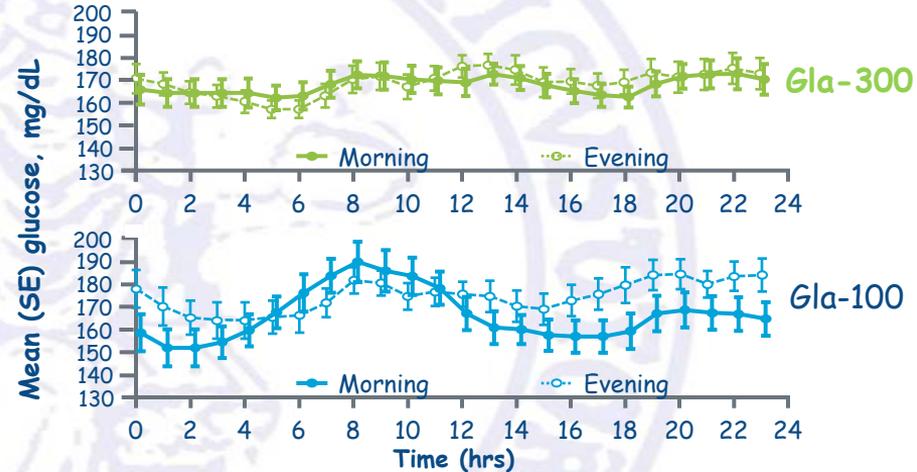
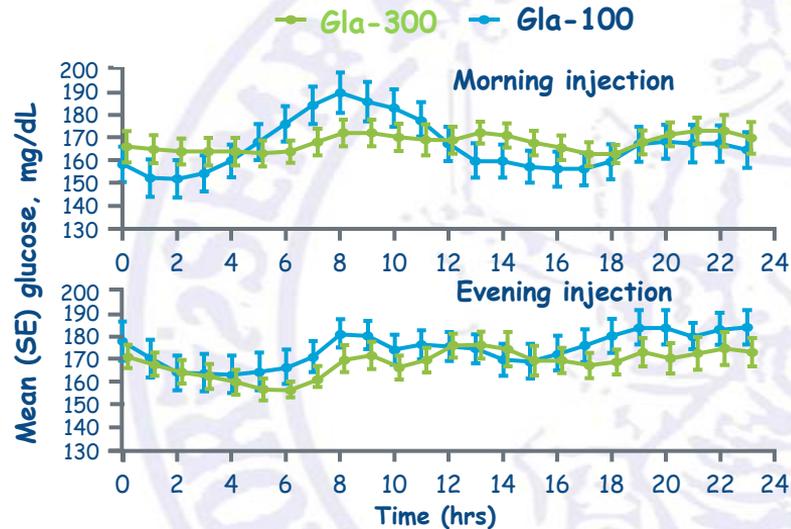
Wider windows to evaluate nocturnal hypoglycemia events

T1D in JP1



Constant glucose profile of Gla-300 in the morning or evening

CGM T1D

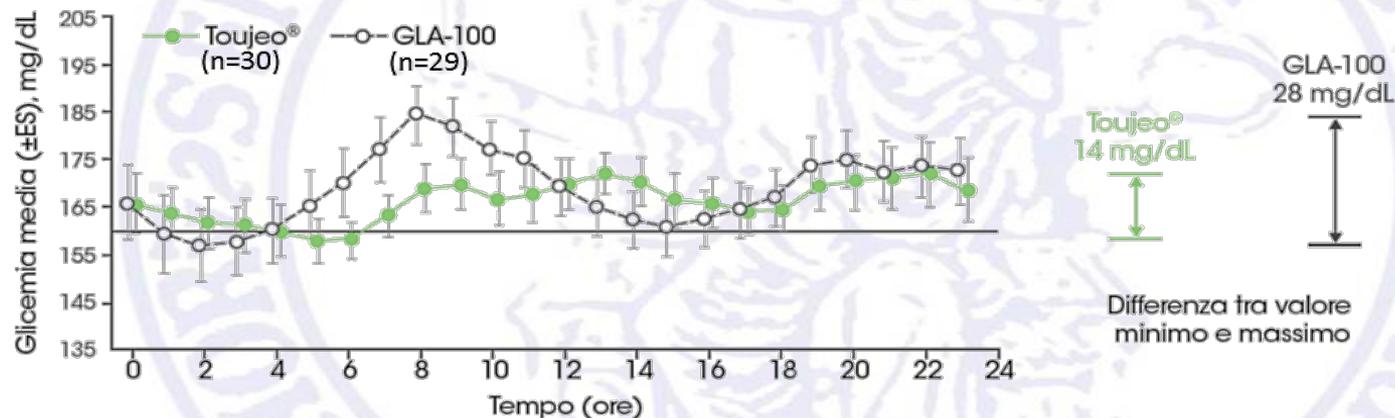


Intra-subject variability was lower with Gla-300

Average 24-h glucose profiles during the last 2 weeks of each treatment period (CGM population; pooled data period A + B)

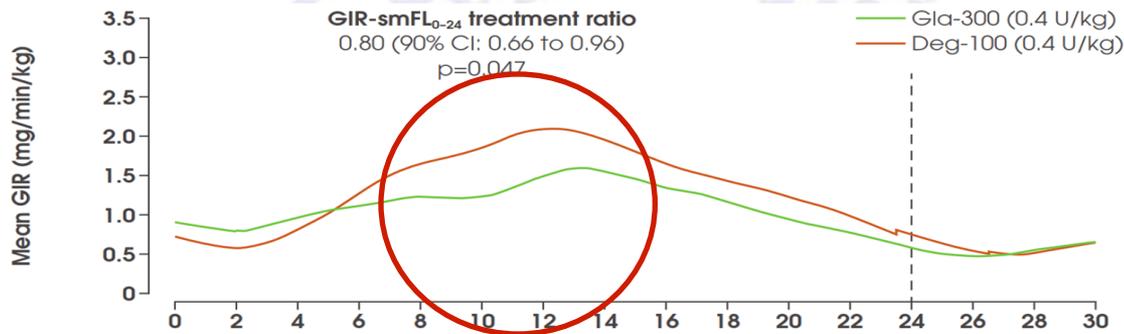
The profiles were smoother with Gla-300

Gla-300 T1D, CGM



Profili glicemici medi nelle 24 ore relativi alle ultime 2 settimane di ogni fase di trattamento. Risultati della popolazione CGM*

Gla-300 Provides More Even 24-h PK and PD Profiles vs Deg-100 in T1DM

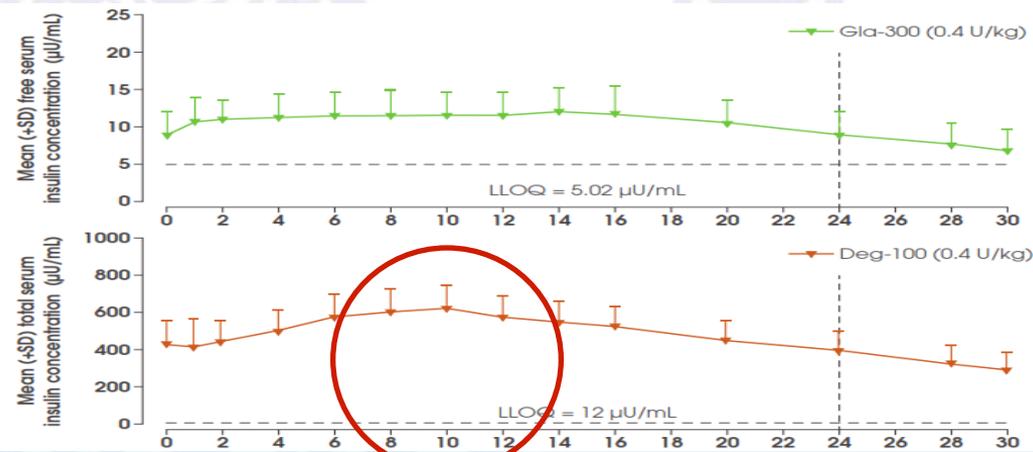


Bailey study Gla-300 vs Deg-100

- **Within-day variability of the smoothed GIR (GIR-smFL₀₋₂₄) was significantly lower (20%) with Gla-300 versus Deg 100 at the 0.4 U/kg/day dose**

For GIR data a smoothing factor (LOESS factor 0.15) was applied.

Randomized, double-blind, two-treatment, two-period, two-sequence crossover euglycemic clamp study in parallel cohorts with two dose levels in 48 patients with T1DM



Rates of pregnancy outcomes with Gla-100 or -300

Rates of **spontaneous abortions and congenital anomalies** were low for Gla-100 and Gla 300 and consistent with rates in the general population.

These results indicate that the use of insulin glargine during pregnancy is not associated with any specific adverse effects on pregnancy and no fetal malformations or neonatal toxicity.

MedDRA search term	Gla-100		Gla-300	
	Number of events (%) ^{ac}	Reporting Rate ^{bd} (per 1,000,000 patient-years)	Number of events (%) ^{ac}	Reporting Rate ^{be} (per 1,000,000 patient-years)
Total number of pregnancy exposures	2681 (N/A)	29.51	42 (N/A)	73.34
Abortion induced	12 (0.4)	0.13	0 (0.0)	N/A
Abortion spontaneous	114 (4.3)	1.25	0 (0.0)	N/A
Congenital, familial, and genetic disorders	82 (3.1)	0.9	0 (0.0)	N/A
Ectopic pregnancy	5 (0.2)	0.06	0 (0.0)	N/A
Exposures via breast milk	78 (2.9)	0.86	2 (5.0)	3.49
Premature birth	82 (3.1)	0.9	1 (2.0)	1.75
Exposure via father	5 (0.2)	0.06	2 (5.0)	3.49
Stillbirth	19 (0.7)	0.21	0 (0.0)	N/A
Live birth/Unknown outcome	2284 (85.2)	25.14	37 (88.0)	64.61

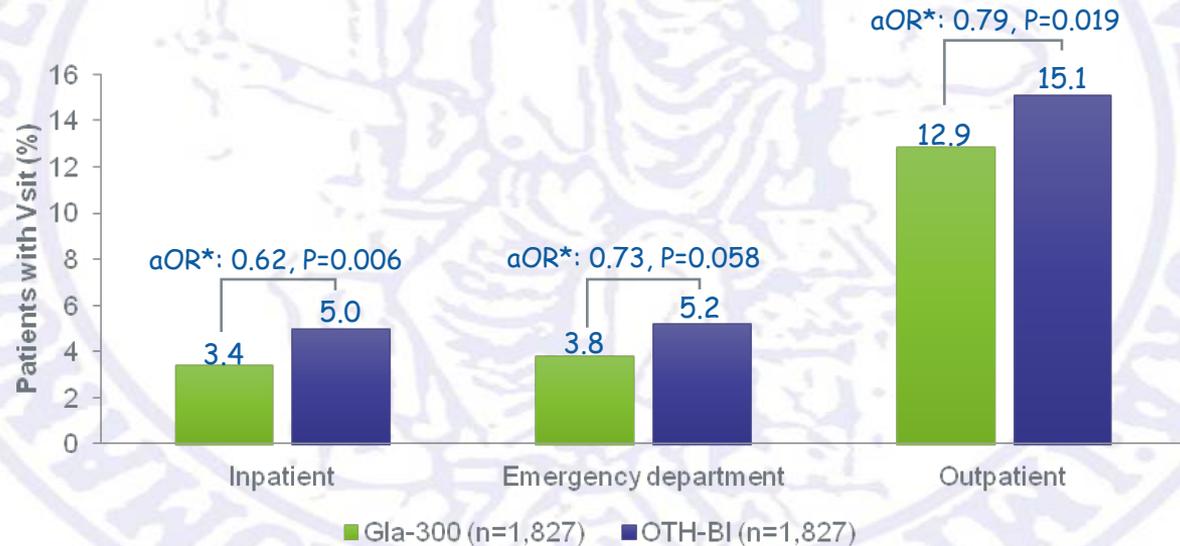
^aSome cases may be counted more than once owing to multiple events reported in one case
^bThe reporting rate is based on cumulative exposure as there are no data by gender
^cPercentage calculation is based on total number of pregnancy/lactation related cases and events
^dGla-100 sales data cumulative to 30 June 2016 (8,290,997,962 counting units sold = 90,860,252 patient-years, data collected from IMS Health)
^eGla-300 sales data cumulative to 30 June 2016 (17,418,926 counting units sold = 572,677 patient-years, data collected from IMS Health)

DELIVER 2

Real-world cost benefits with Gla-300 vs other basal insulins

Participants receiving Gla-300 vs other basal insulins showed a reduction in:

- Hypoglycemia-related health care utilization totalling over \$ 1,500 per patient per year
- All-cause healthcare resource utilization totalling over \$ 2,000 per patient per year



* Odds ratio, adjusted for baseline hypoglycemia incidence

Prezzi Analoghi Insulina in Campania

Prezzi per CONFEZIONE	Lantus 100 unità/ml 5 penne preriempite 3ml	Abasaglar 100 unità/ml 5 penne preriempite 3ml	Tresiba 100 unità/ml 5 penne pre-riempite 3 ml	Toujeo 300 unità/ml 3 penne pre-riempite 1,5 ml
PREZZO AL PUBBLICO in Gazzetta Ufficiale, al lordo degli sconti obbligatori di legge	€ 84,05	€ 67,24	€ 151,88	€ 75,65
PREZZO AL PUBBLICO, al netto degli sconti obbligatori di legge	€ 75,86	€ 60,68	€ 144,29	€ 68,27
PREZZO EX FACTORY in Gazzetta Ufficiale, al lordo degli sconti obbligatori di legge	€ 50,93	€ 40,74	€ 92,03	€ 45,84
PREZZO EX FACTORY al netto degli sconti obbligatori di legge (RETAIL)	€ 45,51	€ 36,40	€ 82,23	€ 40,96
PREZZO EX FACTORY al netto degli sconti <u>confidenziali</u> di legge (DNPC)	€ 39,99	€ 30,59	€ 48,09	€ 27,00

Prezzi per 1000UI	Lantus	Abasaglar	Tresiba	Toujeo
PREZZO AL PUBBLICO in Gazzetta Ufficiale, al lordo degli sconti obbligatori di legge	€ 56,03	€ 44,83	€ 101,25	€ 56,03
PREZZO AL PUBBLICO, al netto degli sconti obbligatori di legge	€ 50,57	€ 40,46	€ 91,38	€ 50,57
PREZZO EX FACTORY in Gazzetta Ufficiale, al lordo degli sconti obbligatori di legge	€ 33,95	€ 27,16	€ 61,35	€ 33,95
PREZZO EX FACTORY al netto degli sconti obbligatori di legge (RETAIL)	€ 30,33	€ 24,27	€ 54,81	€ 30,34
PREZZO EX FACTORY al netto degli sconti <u>confidenziali</u> di legge (DNPC)	€ 26,66	€ 20,39	€ 32,06	€ 20,00

Costi trattamento annuo farmaci per paziente

Prodotto	Prezzo per 1000 U (€)	Prezzo per U (€)	Dose Media al Giorno	Costo annuo insulina/pz	Costo aghi per anno	Costo annuo/pz
Toujeo®	€ 20,00	€ 0,02	23,53	€ 171,77	€ 82,13	€ 253,90
Lantus®	€ 26,66	€ 0,03	20,9	€ 203,38	€ 82,13	€ 285,51
Levemir®	€ 26,66	€ 0,03	20,9	€ 203,38	€ 82,13	€ 285,51
Tresiba®	€ 32,06	€ 0,03	20,9	€ 244,57	€ 82,13	€ 326,70
Abasaglar®	€ 20,39	€ 0,02	20,9	€ 162,72	€ 82,13	€ 244,85

Costi trattamento annuo per ipoglicemie per pz

Prodotto	Ipoglicemia grave		OBI	Ricovero		
	Frequenza evento	Frequenza evento	Costo per evento (€)	Frequenza evento	Costo per evento (€)	Costo annuo/ pz
Toujeo®	0,107	0,172	20,66	0,331	1.398,40	49,91
Lantus®	0,125	0,172	20,66	0,331	1.398,40	58,30
Levemir®	0,069	0,172	20,66	0,331	1.398,40	32,18
Tresiba®	0,102	0,172	20,66	0,331	1.398,40	47,58
Abasaglar®	0,125	0,172	20,66	0,331	1.398,40	58,30

Costi trattamento annuo totale per paziente

Farmaci e somministrazione		Eventi ipoglicemici	TOTALE
Prodotto	Costo annuo/pz (€)	Costo annuo/pz (€)	Costo annuo/pz (€)
Toujeo®	253,90	49,91	€ 303,81
Lantus®	285,51	58,30	€ 343,81
Levemir®	285,51	32,18	€ 317,69
Tresiba®	326,70	47,58	€ 374,27
Abasaglar®	244,85	58,30	€ 303,15



Roma, 9-12 novembre 2017

iPad



ITALIAN CHAPTER





#2



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Come fare lo switch da I. Glargine 100 U/mL a I. Glargine 300 U/mL?

A

Aumento dose del 18% rispetto alla dose di partenza mantenendo lo stesso momento di somministrazione

B

Lascio rapporto 1:1 mantenendo lo stesso momento di somministrazione

C

Riduco del 20% rispetto alla dose di partenza mantenendo lo stesso momento di somministrazione

Donna, **26 anni**; con DMT1 da 15 anni circa; trattata con una dose di 22 U/die di i. glargine 100 U/mL + i. glulisina ai pasti (BB), in **buon controllo**, con **eccessiva variabilità glicemica** e **occasionalipoglicemie mattutine**, ha in **previsione una gravidanza**



#2



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Come fare lo switch da I. Glargine 100 U/mL a I. Glargine 300 U/mL?

A

Aumento dose del 18% rispetto alla dose di partenza mantenendo lo stesso momento di somministrazione

B

Lascio rapporto 1:1 mantenendo lo stesso momento di somministrazione

C

Riduco la dose del 20% rispetto alla dose di partenza mantenendo lo stesso momento di somministrazione

Donna, **26 anni**; con DMT1 da 15 anni circa; trattata con una dose di 22 U/die di i. glargine 100 U/mL + i. glulisina ai pasti (BB), in **buon controllo**, con **eccessiva variabilità glicemica** e **occasionalipoglicemie mattutine**, ha in **previsione una gravidanza**



Roma, 9-12 novembre 2017

DISCUSSIONE



ITALIAN CHAPTER



Come effettuare la titolazione?

ADA Standard of Care (T2D)

Initiate Basal Insulin

Usually with metformin +/- other noninsulin agent

Start: 10 U/day or 0.1-0.2 U/kg/day

Adjust: 10-15% or 2-4 units once or twice weekly to reach FBG target

For hypo: Determine & address cause; if no clear reason for hypo,
↓ dose by 4 units or 10-20%

Titolazione Studi EDITION 4 e JP1 nel T1D

Mediana della FPG del SMPG degli ultimi 3 giorni nel range:	Aggiustamento della dose, U/giorno EDITION 4 e JP 1	
	Gla-300	Gla-100
> 130 mg/dL > 7.2 mmol/L o > target individuale	≥ 10% della dose giornaliera nel range da +1.5 a +4.5 U	≥ 10% della dose giornaliera nel range da +1.0 a +4.0 U
Target glicemico: 80–130 mg/dL (4.4–7.2 mmol/L) o entro il target individuale	Nessuna modifica	Nessuna modifica
< 80 mg/dL (< 4.4 mmol/L) o sotto il target individuale	-1.5 U a discrezione dello sperimentatore	-1.0 U a discrezione dello sperimentatore
< 60 mg/dL (<3.3 mmol/L) o presenza di episodio ipoglicemico severo senza un'adeguata spiegazione nella settimana precedente	Stop all'aumento della titolazione per 1 settimana, riduzione della dose a discrezione dello sperimentatore	Stop all'aumento della titolazione per 1 settimana, riduzione della dose a discrezione dello sperimentatore

- L'aggiustamento della dose dovrebbe essere eseguito una volta a settimana, ma non più spesso di ogni 3 o 4 giorni
- La dose dell'insulina basale era generalmente immoificata all'inizio dello studio; tuttavia era ridotta del 20% se il paziente era in trattamento con NPH o detemir BID

Algoritmi di Titolazione Gla-300 (EDITION & ITAS) nel DMT2

EDITION 1, 2 e 3

SMPG a digiuno mediana degli ultimi 3 giorni (incluso giorno corrente) compresa nell'intervallo:	Aggiustamento del dosaggio di Gla-100 o Gla-300, U/die
≥ 140mg/dL	+6
> 100 e < 140 mg/dL	+3
Target : 80-100 mg/dL	Nessuna modifica
≥ 60 e < 80 mg/dL	-3
< 60 mg/dL o evenienza di ≥ 2 episodi di ipoglicemia sintomatica o di 1 episodio di ipoglicemia grave nella settimana precedente	-6 o a discrezione dello sperimentatore

ITAS

Mediana FPG di 3 giorni consecutivi	Algoritmo gestito dal medico	Algoritmo gestito dal paziente
> 180 mg/dL	+ 4	+ 4
> 110-180 mg/dL	+ 2	+ 2
Target glicemico: 80 -110 mg/dL	Nessuna modifica	Nessuna modifica
< 80 mg/dL	- 2	- 2
≤ 54 mg/dL o ≥ 2 episodi di ipoglicemia sintomatica o 1 episodio di ipoglicemia grave nella settimana precedente	A discrezione del medico	Contattare il medico

$T_{1/2}$ - Steady State - Titration

After about 4-5 plasma half lives the steady state is achieved. Drugs having longer half lives take longer time to reach the steady state.

Gla-100 vs Gla-300

IDeg

<i>n</i>	17‡	16‡§
INS- C_{max} , $\mu\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ *	23.4 ± 8.4	18.1 ± 6.5
INS-AUC ₀₋₂₄ , $\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ *	389 ± 141	331 ± 140
INS-AUC ₀₋₃₆ , $\mu\text{U}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ *	438 ± 167	418 ± 186
$T_{50\%}$ -INS-AUC ₀₋₂₄ , h†	9.6 (9-10)	10.4 (10-11)
$T_{50\%}$ -INS-AUC ₀₋₃₆ , h†	10.9 (10-12)	14.0 (12-15)
INS- $t_{1/2}$, h*	13.5 ± 6.9	19.0 ± 6.4

Table 3. Half-life for IDeg and IGlar at steady state.

	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
Half-life (h)	25.9	27.0	23.6	11.5	12.9	11.9
Mean (h)		25.4			12.1	

Data are harmonic means.
IDeg: Insulin degludec; IGlar: Insulin glargine.

Time to steady state ($4 \times t_{1/2}$), h2 54

76
↓

3 days

Gla-300 should be titrated twice a week

IDeg: time to steady state ($4 \times t_{1/2}$), h
→ (4×26)= 104h => 4 days



Roma, 9-12 novembre 2017

Rimodulazione del Fabbisogno Insulinico



ITALIAN CHAPTER



- Per stabilire gli obiettivi ed effettuare il cambio di terapia, si segue **il target di FPG di 80-130 mg/dL.**
- Per quanto riguarda la titolazione, sono state seguite le raccomandazioni del Position statement ADA/EASD per il DMT2, 2 volte alla settimana. Secondo la curva di farmacocinetica, I. Glargine 300 U/mL impiega circa 3 giorni per raggiungere lo stato stazionario.
- **Prima di cambiare terapia, questo paziente assumeva 22 U/die di I. Glargine 100 U/mL prima di coricarsi, pertanto prosegue con 22 U/die di I. Glargine 300 U/mL prima di coricarsi e ha mantenuto uguali i boli di insulina prandiale.**
- **Nelle settimane successive il paziente ha titolato la dose di insulina basale seguendo il seguente schema per la FPG (media nei 3-4 gg precedenti).**
 - > 130 mg/dl: aumento di 2 U
 - **80-130 mg/dl: dose attuale**
 - < 80 mg/dl: riduzione di 2 U



Roma, 9-12 novembre 2017

Media dei controlli di glicemia capillare (mg/dL) dopo lo switch



ITALIAN CHAPTER



Settimana	Prima di colazione	2 h dopo colazione	Prima di pranzo	2 h dopo pranzo	Prima di cena	2 h dopo la cena
Il paziente inizia con 22 U/die di Gla-300 e mantiene boli di RAI (8-14-10)						
3	136	156	143	103	108	114
Il paziente incrementa la dose di Gla-300 arrivando a 24 U/die; invariate le RAI						
4	134	116	102	122	123	107
Il paziente incrementa la dose di Gla-300 arrivando a 26 U/die; invariate le RAI						



Profilo glicemico (situazione al: 7/09/2017)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

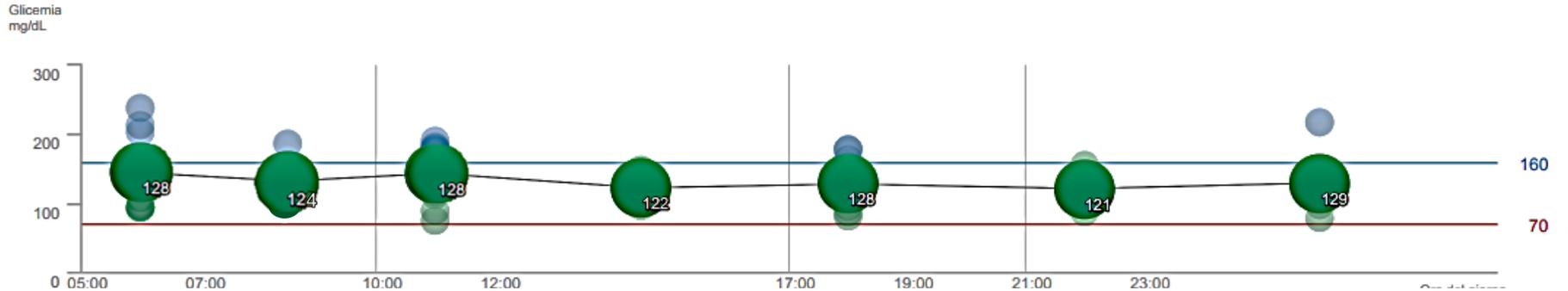
- **i. glargine 300 U/mL: 30 U/die**

Glicemia media (mg/dL) **126** \pm 32 56 valori glicemici

■ Carboidrati
 ■ Insulina totale del bolo tramite iniezione / microinfusore
 ▬ Intervallo ideale 70 - 160 mg/dL
 ● Media
 ■ Ipo
 ■ Entro
 ■ Sopra

Distribuzione dei valori glicemici (%)

Colazione		Pranzo		Cena		Ora di coricarsi	
Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Notte



- **HbA_{1c} dopo circa 6 mesi: 6.4% (48 mmol/mol)**



Insulina Gla 300 intercetta le caratteristiche di una Insulina Basale Ideale nel T1DM

- Profilo Farmacocinetico più «Flat» e Prolungato
 - Minore Variabilità Glicemica
 - Minore incidenza di Ipoglicemie
 - Minore Incremento di Peso