

# **Les nouvelles insulines**

---

**En 2018**

**Dr Olivier Dupuy Hôpital Saint-Joseph**

# Déclaration de liens d'intérêts

Docteur Olivier Dupuy

L'orateur déclare avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de la plupart des firmes pharmaceutiques commercialisant des médicaments destinés au traitement des diabétiques et en particulier les laboratoires :

Astra Zeneca, Abbott, BD, BMS, Boehringer, Life Scan, Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis, Servier, .....

Ces interventions ont consisté en participations à des comités scientifiques, conférences, congrès, actions de formation, rédactions de brochures ..... avec, le cas échéant, facturation d'honoraires. Investigateur d'essais cliniques financés par les firmes.

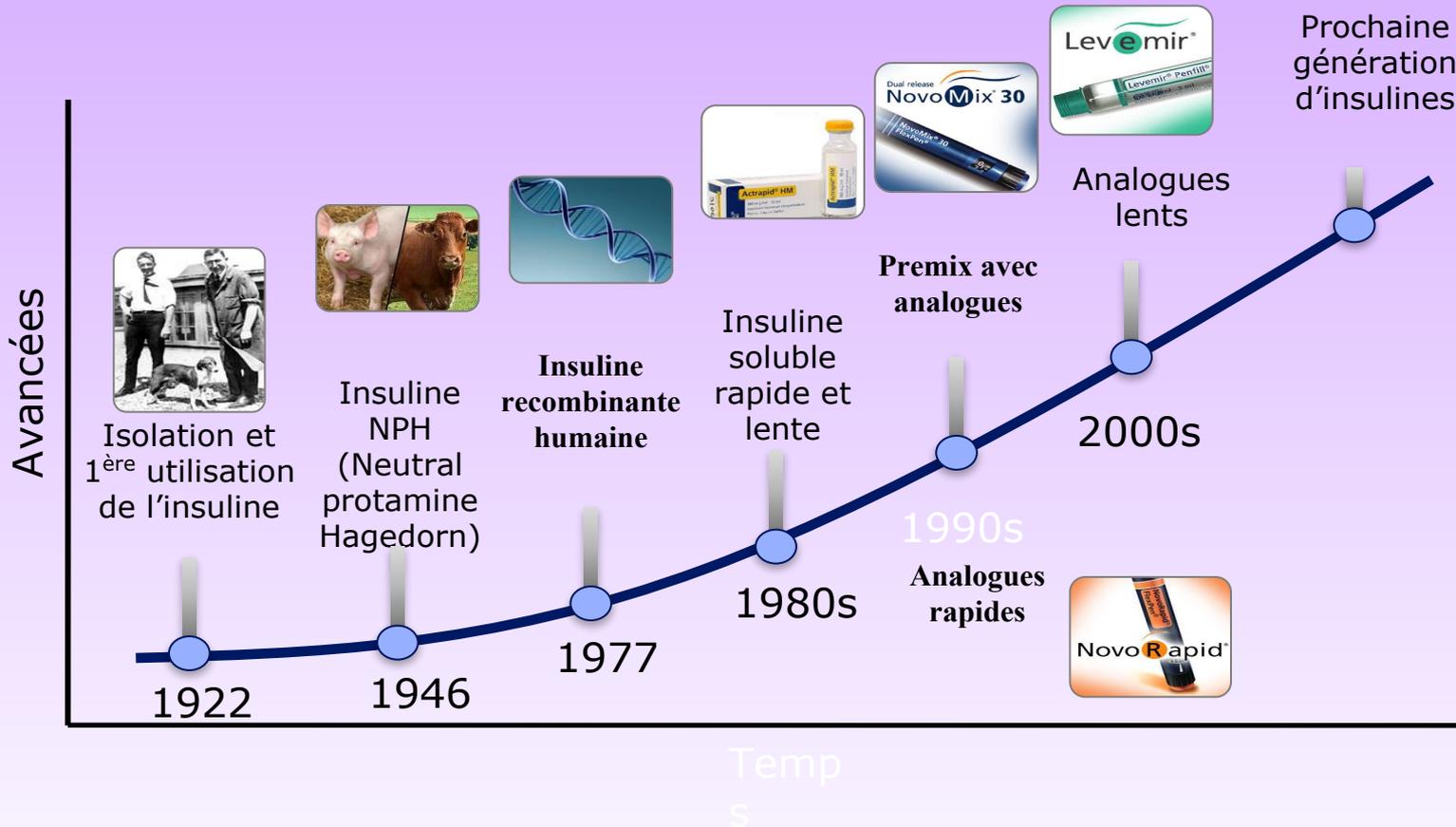
Aucune participation financière dans le capital ni de lien durable avec une entreprise liée au médicament.

Intérêts sans lien ni direct ni indirect avec cette présentation

# **De quoi parle t'on ?**

- 1. Histoire de l'insuline**
- 2. Les insulines actuelles**
- 3. Perspectives**
- 4. L'insuline pour qui ?**
- 5. Place pour de nouvelles insulines ?**

# Etapes importantes dans le développement de l'insuline



# De quoi parle t on ?

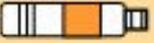
1. Histoire de l'insuline
- 2. Les insulines actuelles**
3. Perspectives
4. L'insuline pour qui ?
5. Place pour de nouvelles insulines ?

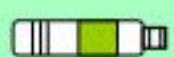
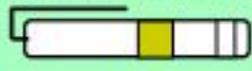
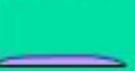
# Tableau des différentes insulines

dernière mise à jour 11/04/2011

[www.diamip.org](http://www.diamip.org)

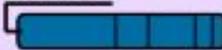
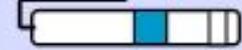
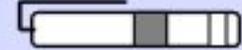
1/2

Insulines	Nom commercial	Flacon	Cartouche	Stylo jetable 100 U/ml 3ml	Action des insulines		Spécificités
	Laboratoire	100 U/ml	100 U/ml 3ml		délat	Durée	
Analogues d'insuline rapide : action très rapide 	NovoRapid® NOVONORDISK			NovoRapid FlexPen 	5 mn	+/- 3h	Injection à faire au moment du repas  compatible avec les pompes portables
	Humalog® LILLY			Humalog KwikPen Humalog Pen 			
	Apidra® SANOFI AVENTIS		ClikSTAR 	Apidra SoloSTAR 			
Insulines d'action rapide 	Umuline® Rapide LILLY				20 à 30 mn	4h à 6h	Injection à faire 20 à 30 mn avant le repas
	Insuman® Rapide SANOFI AVENTIS			Insuman Optiset Rapid 			
	Actrapid® NOVONORDISK		Actrapid Penfill® 				

<p>Insulines d'action intermédiaire</p> 	<p>Insulatard® NPH NOVONORDISK</p>   <p>Insulatard NPH InnoLet Insulatard FlexPen</p>  	1h	10h à 12h	<p>Injection soit au moment du repas soit indépendante des repas</p> <p>Insuline laiteuse : bien agiter avant injection</p>
	<p>Umuline® NPH LILLY</p>   <p>NPH Pen</p> 			
	<p>Insuman® Basal SANOFI AVENTIS</p>   <p>Insuman Basal Optiset</p> 			
<p>Analogues d'insuline d'action lente</p>	<p>Levemir® NOVONORDISK</p>   <p>Levemir InnoLet Levemir FlexPen</p>  	1h30	<p>Action &gt; à 14h et jusqu'à 24h selon dose d'insuline et type de diabète</p> <p>⚠ Ne pas mettre en contact avec autres insulines</p>	
<p>Analogues d'insuline d'action lente</p> 	<p>Lantus® SANOFI AVENTIS</p>  <p>ClikSTAR</p>  <p>Lantus SoloSTAR Lantus Optiset</p>  	1h30	<p>Jusqu' à 24h</p> <p>Injection indépendante des repas mais à heure régulière</p> <p>⚠ Ne pas mettre en contact avec d'autres insulines</p>	

## Il existe des mélanges préétablis de certaines des insulines ci dessus

Le chiffre indiqué représente le pourcentage d'insuline rapide

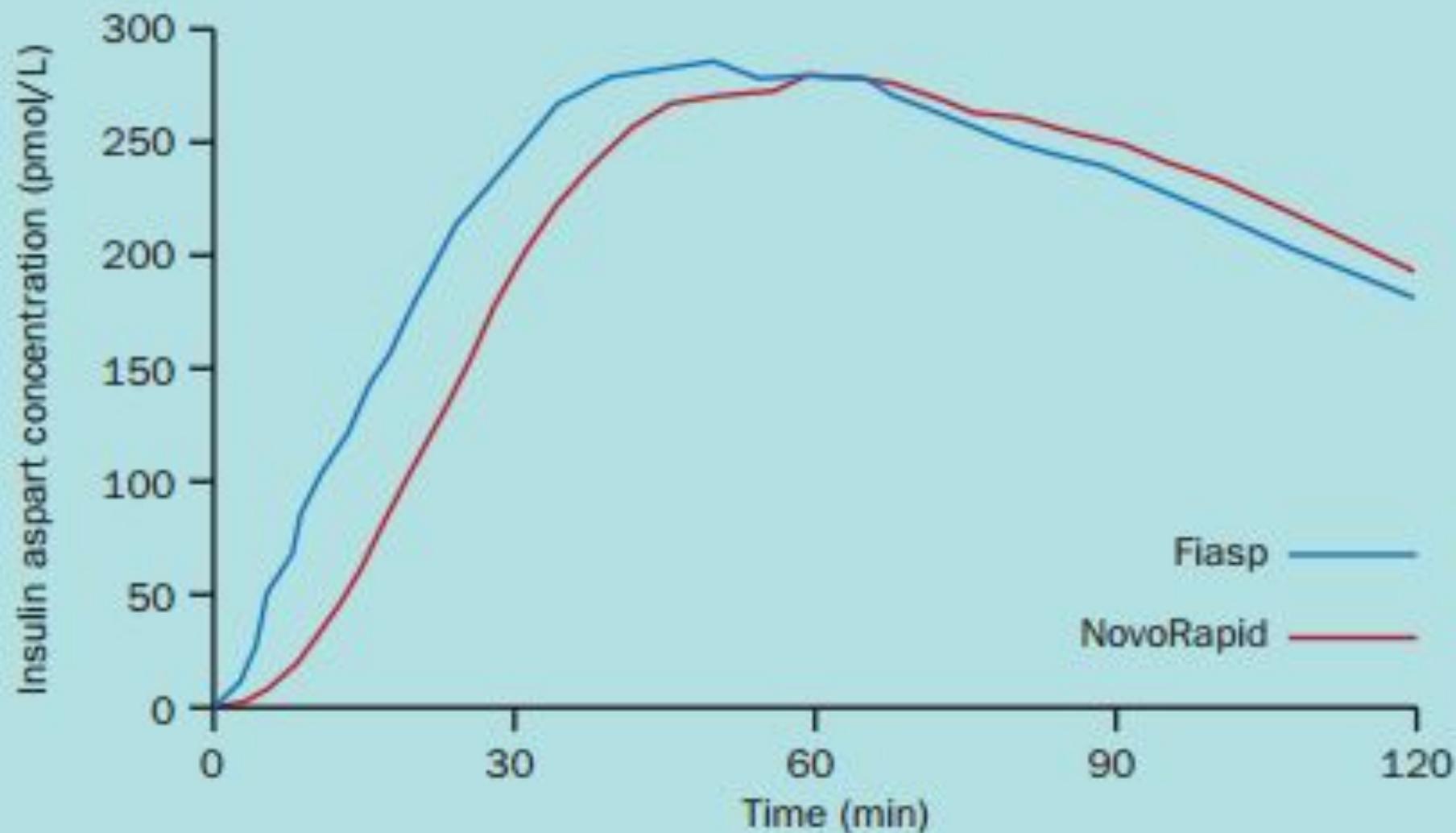
<p>Analogues d'insuline rapide + Insuline de durée d'action intermédiaire</p> 	<p>Novomix® 30</p>			<p>FlexPen</p> 	<p>5 mn</p>	<p>jusqu'à 10 à 12h</p>	<p>Injection au moment des repas. Agiter l'insuline avant l'injection</p>
	<p>Novomix® 50 Novomix® 70</p> <p>NOVONORDISK</p>						
	<p>Humalog® Mix 25 Mix 50</p> <p>LILLY</p>	 	<p>Humalog Mix25 Pen et KwikPen</p>  <p>Humalog Mix50 Pen et KwikPen</p> 				
<p>Insuline rapide + Insuline de durée d'action intermédiaire</p> 	<p>Mixtard® 30</p> <p>NOVONORDISK</p>				<p>20mn</p>	<p>Jusqu'à 10 à 12h</p>	<p>Injection 20 à 30 mn avant le repas. Agiter l'insuline avant l'injection</p>
	<p>Umuline® Profil 30</p> <p>LILLY</p>			<p>Umuline Profil 30 PEN</p> 			
	<p>Insuman® Comb 15</p> <p>SANOFI AVENTIS</p>			<p>Insuman OptiSet Comb 15</p> 			
	<p>Insuman® Comb 25</p> <p>SANOFI AVENTIS</p>			<p>Insuman OptiSet Comb 25</p> 			
	<p>Insuman® Comb 50</p> <p>SANOFI AVENTIS</p>			<p>Insuman OptiSet Comb 50</p> 			

## De quoi parle t on ?

1. Histoire de l'insuline
2. Les insulines actuelles
3. **Perspectives**
4. L'insuline pour qui ?
5. Place pour de nouvelles insulines ?

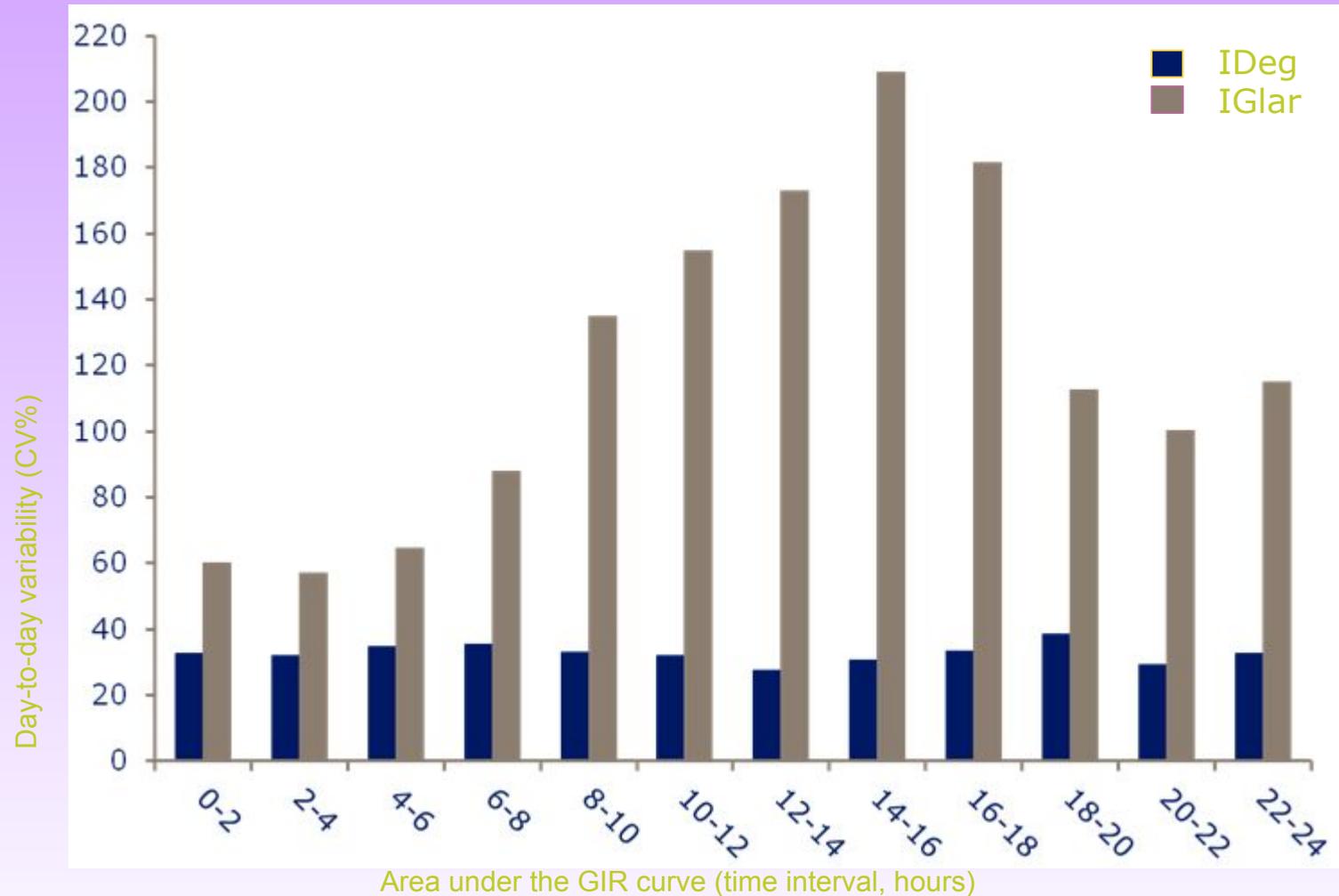
# **Nouveautés**

- 1. Nouveaux analogues de l'insuline rapide : FIASP Biochaperone Lispro**
- 2. Nouveaux analogues de l'insuline lente : Degludec, U300, U500,**
- 3. Biosimilaires de l'insuline**
- 4. Nouvelles formulations de l'insuline**

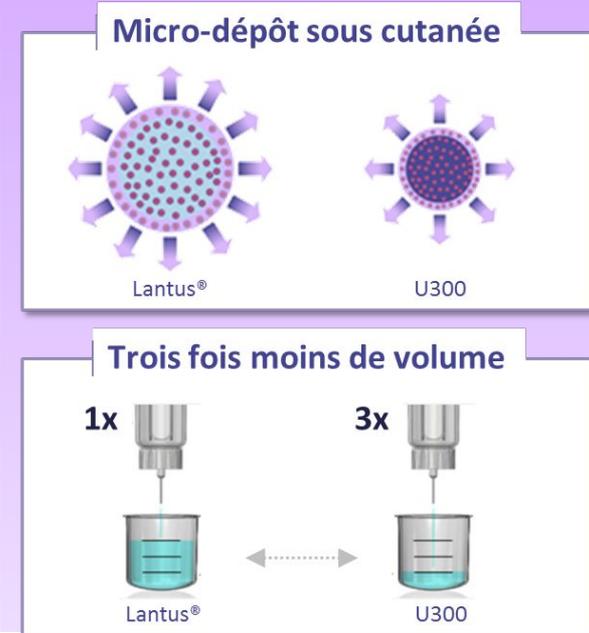
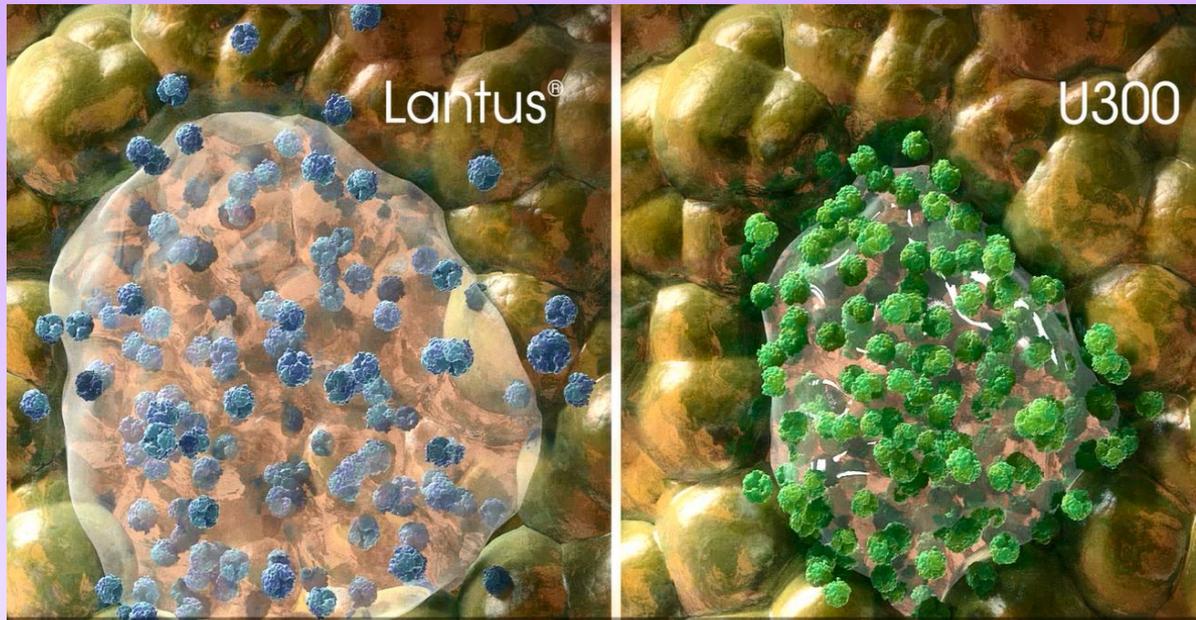


**Figure 1.** Blood insulin aspart concentration after subcutaneous injection of Fiasp and NovoRapid in patients with type 1 diabetes<sup>6</sup>

# Ideg vs Iglar : variabilité intra-individuelle d'un jour à l'autre à l'état d'équilibre (DT1)



# U300: 3 fois plus concentré pour une surface de diffusion diminuée par 2



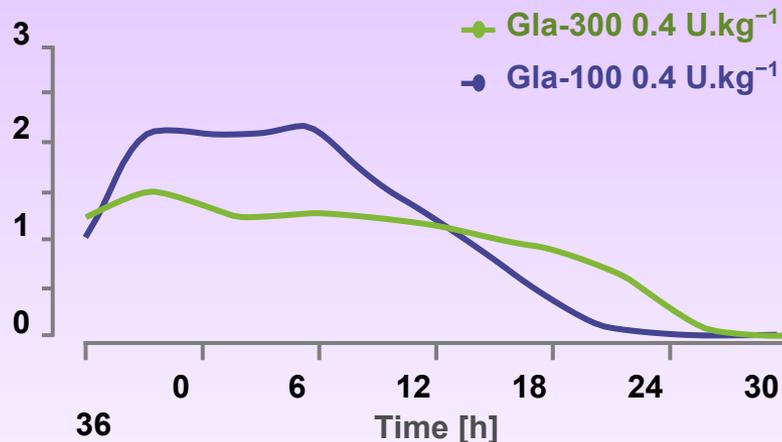
**La surface du dépôt sous cutané influence la diffusion de l'insuline  
(contact vasculaire)  
La surface de dépôt d'U300 est réduite et  
son absorption est prolongée**

# Results: Pharmacodynamics

- GIR profiles with Gla-300 in steady state represented a stable, constant activity over 24 h, with a slow decline beyond this time
- After an equal daily dose of  $0.4 \text{ U.kg}^{-1}$ , GIR was more evenly distributed with Gla-300 and remained at a higher level 24 h after dosing compared with Gla-100

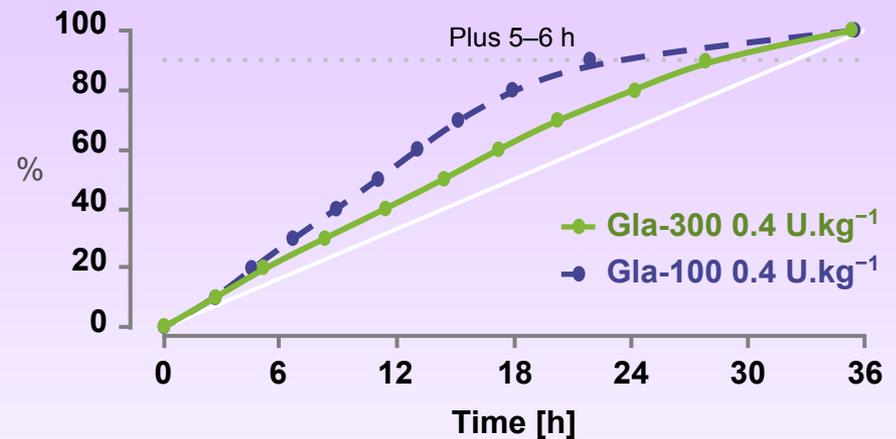
## PD profiles

GIR [ $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ]



## PD distribution

Percentage of GIR-AUC<sub>end</sub>



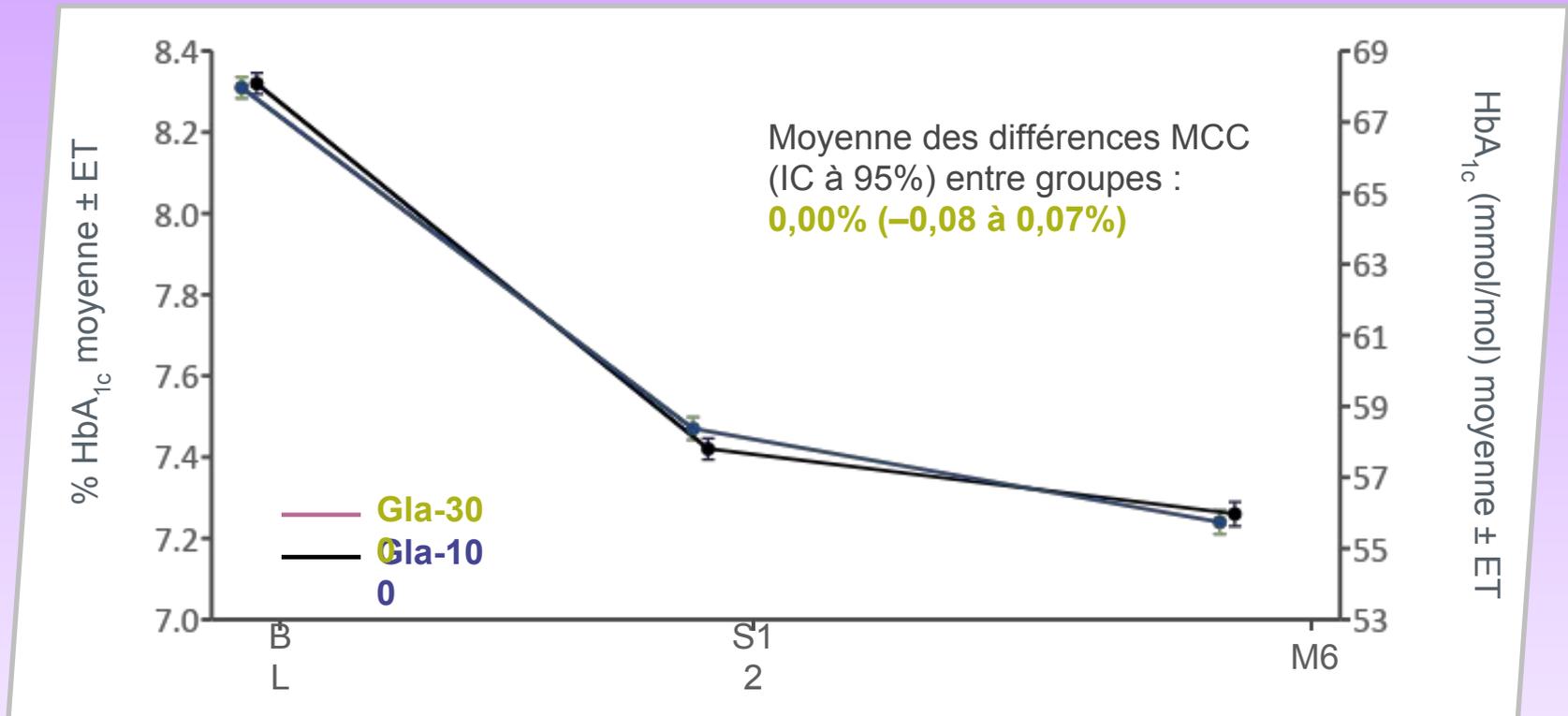
GIR profiles are smoothed (LOESS factor 0.15).

AUC, area under the curve; GIR, body weight standardized glucose infusion rate;

LOESS, locally weighted regression in smoothing scatterplots; PD, pharmacodynamic

# Contrôle glycémique

- Au mois 6, la diminution d'HbA<sub>1c</sub> (moyenne MMC) était comparable pour Gla-300 et Gla-100



→ La diminution de GAJ était comparable dans les deux groupes

	Diminution moyenne MMC (ET) au M6 [mmol/L]	Différence moyenne MMC (ET) [mmol/L]
Gla-300	-2,04 (0,07)	0,21 (0,10)
Gla-100	-2,26 (0,07)	

# Résumé

- Une méta-analyse des études EDITION 1, 2 and 3, menées sur 6 mois et sur une large population (cliniquement hétérogène) des patients DT2 a montré que :
  - La Gla-300 était aussi efficace que la Gla-100 sur le contrôle glycémique.
  - Les patients sous Gla-300 ont connu moins d'épisodes d'hypoglycémies confirmées ( $\leq 3,9$  mmol/l [ $\leq 70$  mg/dl]) ou sévères que ceux sous Gla-100, et cela :
    - A n'importe quel moment de la journée (24 h), en particulier durant la nuit
    - Tout au long de la période d'étude, et également durant les 8 premières semaines, au cours desquelles la dose d'insuline a été augmentée.
    - Avec une constante diminution aussi bien du taux annuel que du pourcentage de participants ayant  $\geq 1$  épisode hypoglycémique, pour toutes les définitions de l'hypoglycémie.
- La prise de poids a été moins importante avec Gla-300 qu'avec Gla-100

**Chez près de 2,500 patients avec un DT2, Gla-300 a permis un contrôle glycémique comparable à Gla-100, avec moins d'hypoglycémies survenues à n'importe quel moment de la journée (24 h) et une réduction plus prononcée des hypoglycémies au cours de la nuit et durant des 8 premières semaines**

## Biosimilaires : définition de la HAS

- **Le code de la santé publique (CSP) définit un médicament biosimilaire comme<sup>3</sup> :**

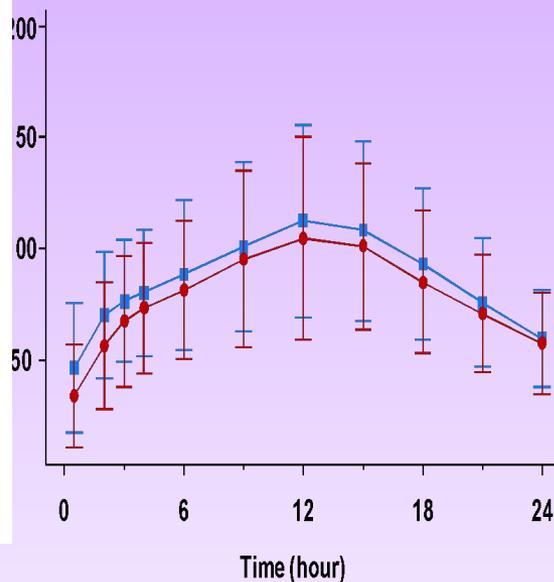
*« Un médicament biologique de **même composition qualitative et quantitative en substance active** et de **même forme pharmaceutique** qu'un médicament biologique de référence mais qui **ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique** en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des **données précliniques et cliniques supplémentaires** dans des conditions déterminées par voie réglementaire »* (article L5121-1-15).

# Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de LY IGlAr et de IGlAr ont été similaires dans l'étude pivot de phase I (ABEA)

Profil

pharmacocinétique

Concentration moyenne en insuline corrigée par le peptide C (pmol/l)

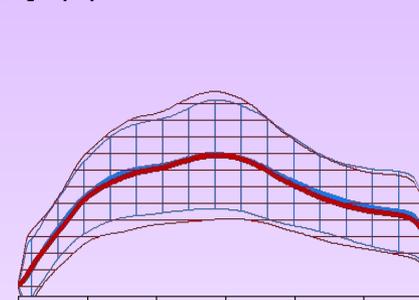


Profil

pharmacodynamique

(mg/kg/min)

Débit moyen de glucose



Time (hour)  
(heures)

**administration s/c d'une dose unique de 0,5 U/kg d'insuline glargine**

IC 90% du ratio des moyennes a été contenu dans l'intervalle [0,80 – 1,25] pour chacun des paramètres.

**Méthodologie de l'étude ABEA** : Etude de phase I, en double aveugle en cross-over comparant les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamique de LY IGlAr et du traitement de référence sur 24 heures. Etude menée chez 80 volontaires sains.

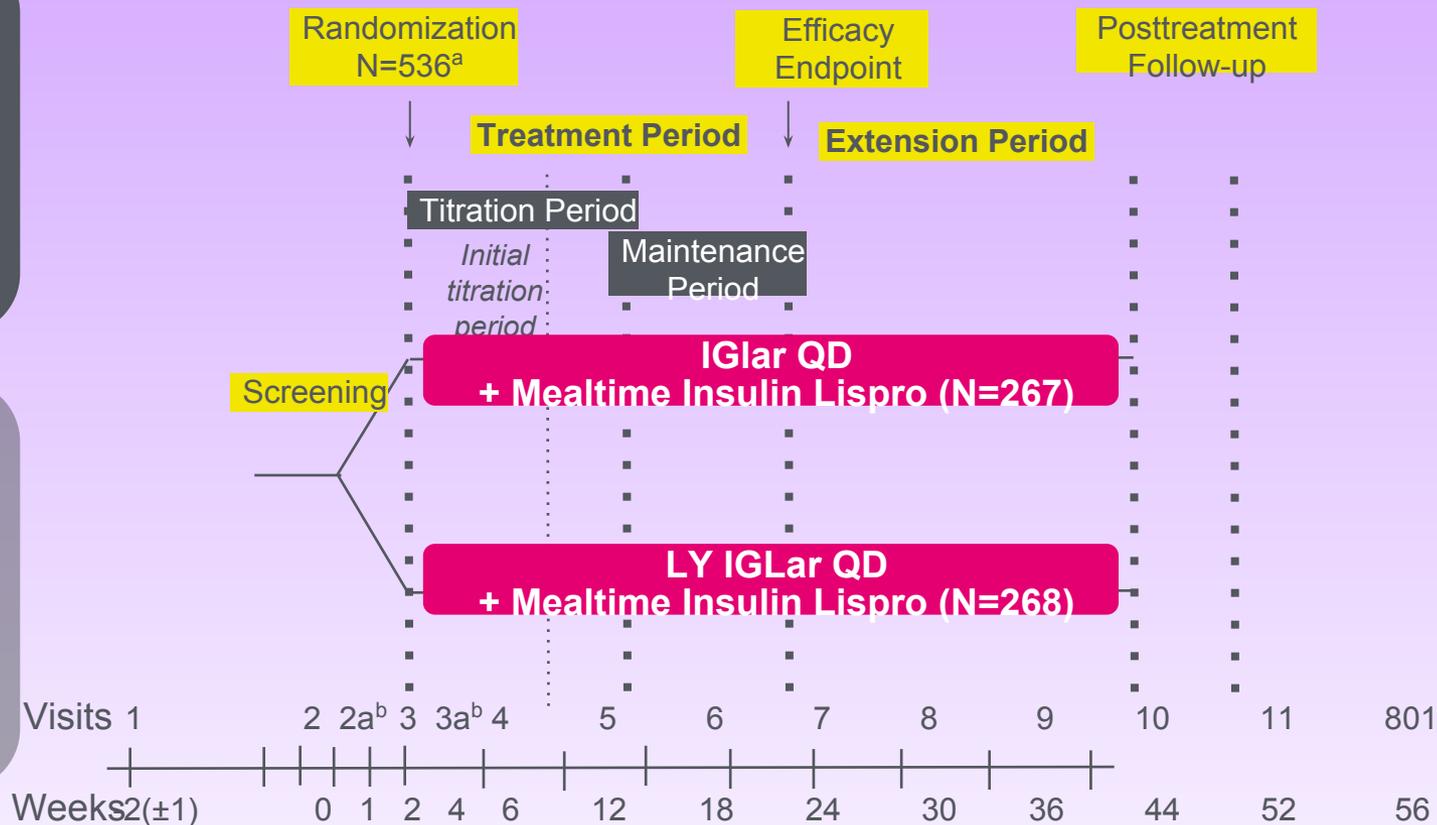
# ELEMENT-1: Etude de phase 3 : Design (étude en ouvert) –Diabète de type 1

## Key Inclusion Criteria

- T1DM for  $\geq 1$  year
- Receiving basal-bolus insulin therapy for  $\geq 1$  year prior
- HbA1c  $\leq 11\%$
- BMI  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup>

## Stratification Factors:

- Country
- HbA1c value (<8.5% versus  $\geq 8.5\%$ )
- Daytime or evening/bedtime basal insulin injection



<sup>a</sup>1 patient (LY IGLar) discontinued before receiving study drug; <sup>b</sup>Telephone visits

# Réflexions sur l'intérêt des nouvelles insulines

Diabète de type 1 : mimer la sécrétion physiologique  
preuves d'un bénéfice ? HbA1c/hypoglycémie/autre

Diabète de type 2 : l'insuline est irremplaçable en situation aiguë.  
En cas d'insulino résistance : autres outils  
Vérifier les marqueurs cliniques d'insulinopénie  
L'objectif justifie t'il une insulinothérapie intensive ?  
Rapport bénéfice/risque ?  
Réévaluation trimestrielle de l'intérêt de l'insuline  
(recommandation HAS )?

- Il faut fixer un objectif pour traiter le diabète AVANT de mettre en place les outils thérapeutiques**
  
- Le recours aux injectables et notamment à l'insuline est souvent inéluctable dans le diabète de type 2 MAIS :**
  - **Ce n'est pas un traitement « comme les autres »**
  - **Un apprentissage à l'autosurveillance, à l'injection, à l'adaptation est indispensable**
  - **La réévaluation du traitement est nécessaire et l'arrêt de l'insuline est parfois logique !!!**
  - **La mise à l'insuline justifie un renforcement des RHD pour limiter la prise de poids**
  - **Les hypoglycémies sont un des freins à une optimisation efficace de la basale**
  - **place pour les nouvelles insulines ? Probablement, même si cela ne règlera pas tous les problèmes mais peut aider à améliorer l'équilibre en réduisant les hypoglycémies par un profil plus plat (basales)**



**Merci pour votre attention**

**Questions?**

# Prise de position ADA-EASD 2012

Plus rigoureux

Moins rigoureux

Motivation du patient

Très motivé

peu motivé

Risque hypoglycémique

bas

Elevé

Durée du diabète

Diagnostic récent

Ancien

Espérance de vie

Elevé

Courte

Comorbidités

Absentes

Sévères

Complications CV

Absentes

Sévères

Ressources

Disponibles

Limitées

Chez le sujet âgé  
tenir compte aussi

État nutritionnel, cognition, autonomie, dépression

# Objectifs glycémiques recommandés par la HAS selon le profil du patient

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	$\leq 7 \%$
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est $>$ à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	$\leq 6,5 \%$
	DT2 - avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée ( $<$ 5 ans) - ou avec des complications macrovasculaires évoluées - ou ayant une longue durée d'évolution du diabète ( $>$ 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	$\leq 8 \%$

# U300: Quelle place dans la stratégie thérapeutique?

---

- **Un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique unique**
  - **Plus plat, plus lent > 24 h et plus stable** avec moins de fluctuations
  - Une **métabolisation comparable** à la glargine U100 mais **biodisponibilité différente** : cette différence nécessite une **titration adaptée**
  - Bénéficiant de la **sécurité d'emploi cardio-vasculaires** de l'insuline glargine
- **Basée sur les études EDITION / treat to target Toujeo :**
  - **Non-infériorité** par rapport à Lantus pour l'atteinte du contrôle glycémique,
  - A contrôle glycémique égal, **réduit la fréquence de survenue des hypoglycémies en particulier nocturnes.**
  - Réduit les événements hypoglycémiques **notamment durant les premières semaines d'initiation ou après substitution**
  - A un **effet moindre sur le poids** que Lantus
  - Résultats sont maintenus à 1 an.
  - Permet une flexibilité de l'horaire d'injection (**+/- 3 heures/ Horaire habituel**)

# Place dans la stratégie thérapeutique

Diabétiques de type 2 insulino-naïfs (tous, obèses, à risque hypoglycémique, fragiles..)

Diabétiques de type 2 sous insuline basale non contrôlés (amélioration contrôle glycémique +/- diminution risque hypo..)

Diabétiques de type 2 insulino-traités contrôlés

Diabétiques de type 1 non contrôlés (amélioration contrôle glycémique +/- diminution risque hypo..)

Diabétiques de type 1 contrôlés