

workshop

I PERCORSI ASSISTENZIALI OSPEDALE-TERRITORIO: CIRCOLO VIRTUOSO PER LA PERSONA CON DIABETE



Confronto fra gli analoghi dell'insulina umana *RCP e Position Statement*

31 gennaio 2015

ROMA NH Leonardo Da Vinci



categoria terapeutica omogenea: definizione AIFA

“gruppi di farmaci che, in rapporto all’indicazione terapeutica principale hanno in comune il meccanismo d’azione e ***sono caratterizzati da un’efficacia clinica e da un profilo d’azione pressoché sovrapponibile, pur potendo diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive*** “

I tre analoghi rapidi dell'insulina sono farmaci equivalenti? Farmacocinetica e farmacodinamica

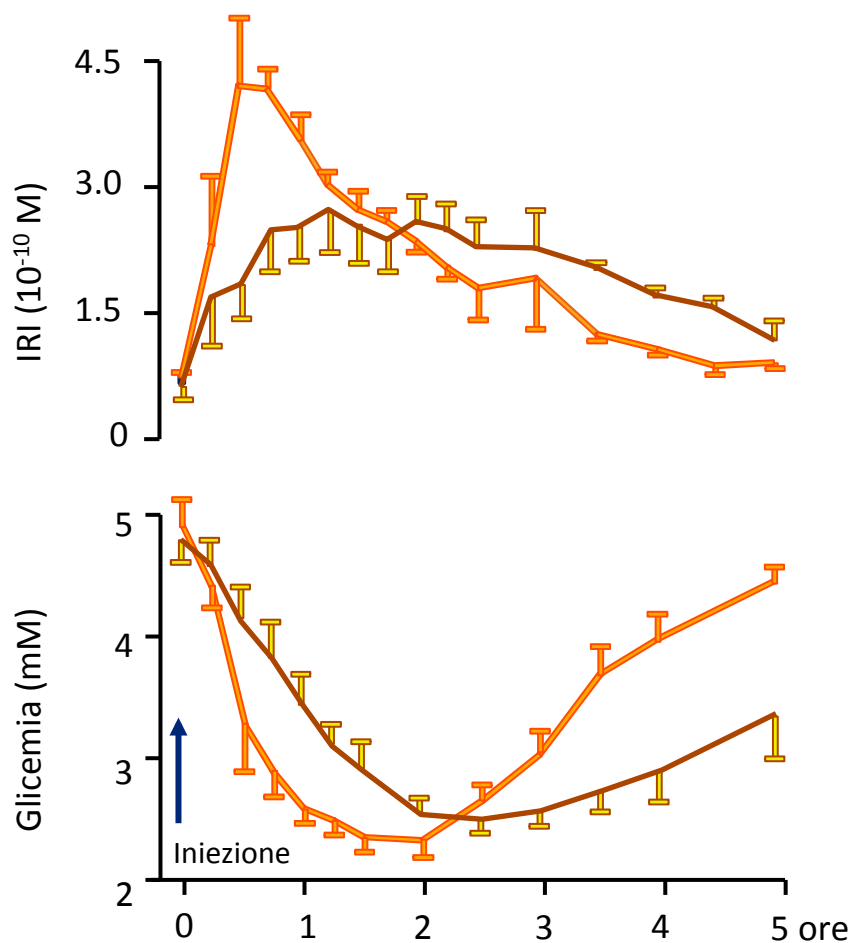
Insulina	Azione			Nome commerciale
	Inizio	Picco (h)	Durata (h)	
Lispro	< 15'	0,5 – 1	2 - 5	Humalog
Aspart	< 15'	0,5 – 1	2 - 5	Novorapid
Glulisine	< 15'	0,5 – 1	2 - 5	Apidra

....non esistano evidenze scientifiche significative che dimostrino differenze tra le insuline glulisina (Apidra®), lispro (Humalog®) e aspart (NovoRapid®) rispetto al principio sopra enunciato ¹

1 Position Statement SID AMD SIEDP sul principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina, giugno 2012

analogo rapido:

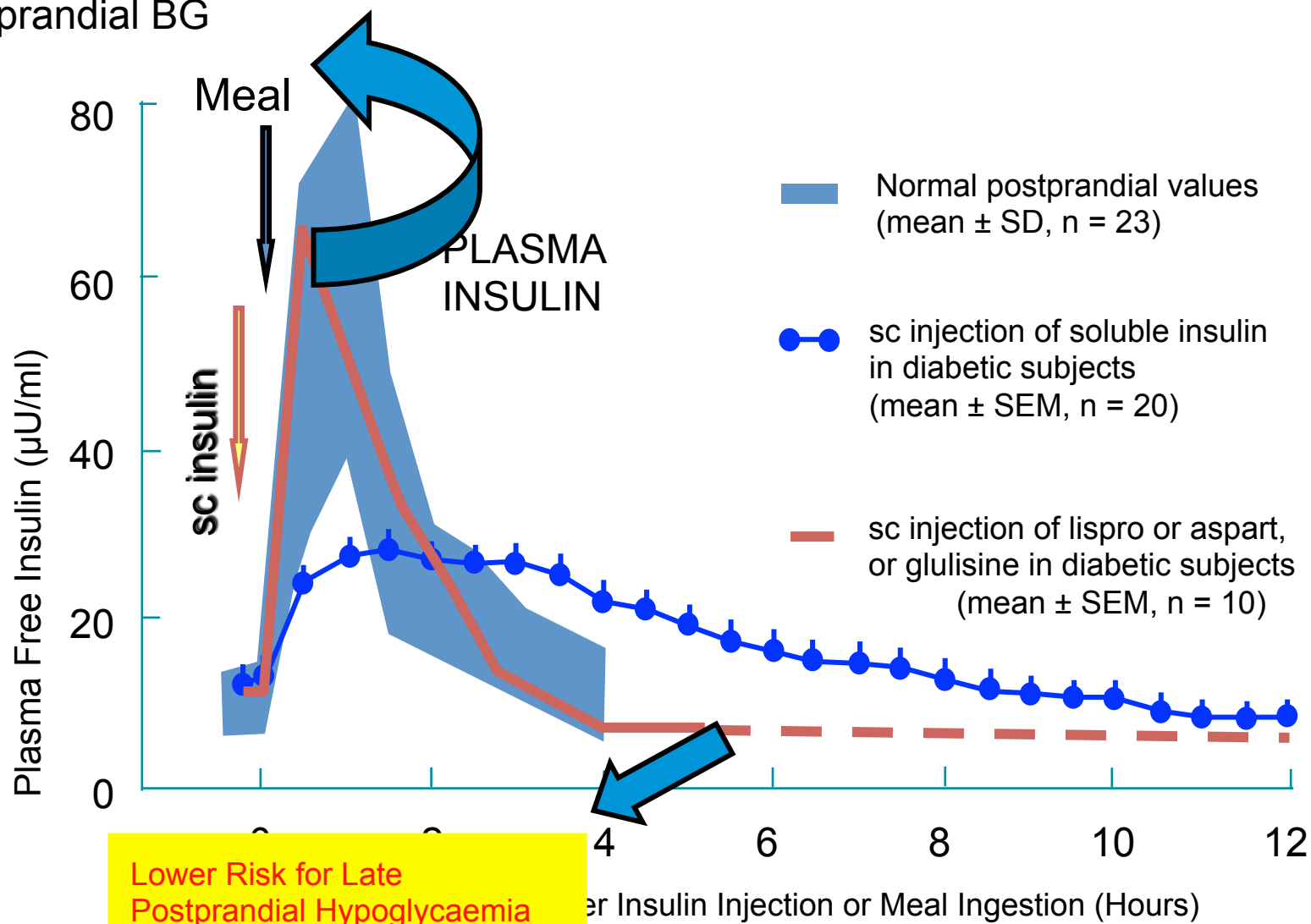
caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche rispetto all'insulina umana



— analogo rapido
— Insulina umana solubile

- Farmacocinetica (PK): l'analogo rapido è assorbito più velocemente dell'insulina umana e raggiunge concentrazioni plasmatiche più elevate in minor tempo
- Farmacodinamica (PD): l'analogo rapido riduce la glicemia plasmatica più velocemente dell'insulina umana ed ha una minore durata d'azione

Better
Postprandial BG



I tre analoghi rapidi dell'insulina sono farmaci equivalenti? Farmacocinetica e farmacodinamica

*Dal punto di vista di farmacocinetica e farmacodinamica esistono alcune evidenze, secondo le quali l'insulina **glulisina** e' caratterizzata, rispetto a **lispro** e **aspart**, da **un'insorgenza di effetto leggermente più rapido**, con una riduzione del picco glicemico post-prandiale, del tempo al picco iperglicemico e dell'escursione glicemica complessiva nei primi 30-60 minuti dalla somministrazione . Tale effetto, riferibile all'assenza di zinco nella formulazione dell'insulina glulisina (stabilizzata con polisorbato 20), sembra più evidente tra i soggetti obesi (BMI 30-40 kg/m²)[8 , **senza** peraltro che ciò si traduca in un **beneficio clinico dimostrabile***

Vi sono altre differenze?

- *Modalità di somministrazione*
- *Indicazioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti*
- *Indicazioni terapeutiche in condizioni patologiche specifiche*

Modalità di somministrazione

Infusione endovenosa



APIDRA - Glulisina

HUMALOG - Lispro

NOVORAPID - Aspart

UTILIZZO IN SOLUZIONE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ può essere somministrata per via endovenosa. ▪ Apidra® non deve essere miscelata con soluzione glucosata 5% o soluzione di Ringer in quanto risultata incompatibile con queste soluzioni, o con altre insuline. ▪ l'uso di altre soluzioni non è stato studiato. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ l'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica per le somministrazioni endovenose, per esempio mediante bolo endovenoso o tramite un dispositivo per infusione. ▪ è richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ se necessario, NovoRapid può essere somministrato per via endovenosa da personale sanitario.
STABILITÀ IN SOLUZIONE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 Unità/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ i dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/ml in soluzione di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ per uso endovenoso, i sistemi di infusione con NovoRapid 100 U/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 U/ml a 1,0 U/ml in soluzioni di infusione al 0,9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio, al 40 mmol/l di cloruro di potassio, sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore usando sacche per infusione in polipropilene.

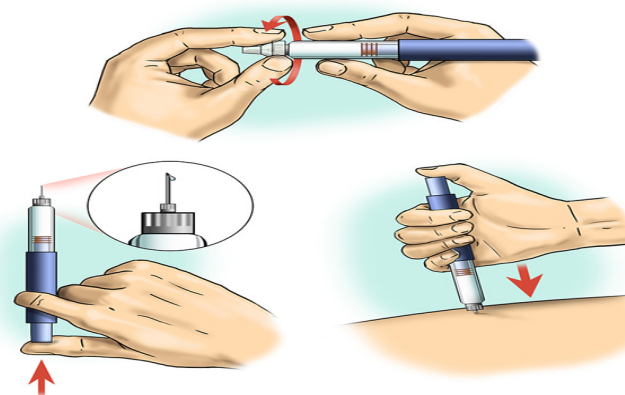
1 RCP Apidra

2 RCP Humalog

3 RCP Novorapid

Modalità di somministrazione

Mediante specifici devices



APIDRA - Glulisina

HUMALOG - Lispro

NOVORAPID - Aspart

PENNE

Penne pre-riempite OptiSet e SoloStar. Nessuno dei prodotti può dispensare mezza unità. I device contenenti glulisina non sono stati progettati specificatamente per nessun tipo di aghi e nella scheda tecnica si raccomanda solo l'utilizzo di aghi compatibili ¹

Dal 2014 disponibile penna con mezza unità *

Penna pre-riempita KwikPen. La penna Humapen Luxura HD è in grado di somministrare mezza unità, indispensabile per bambini o adulti insulino- sensibili. Non vengono prodotti aghi dedicati ²

Penna pre-riempita Novorapid Flexpen
Cartucce per penne ricaricabili NovoPen Junior, con possibilità di somministrare mezza unità. L'azienda produttrice produce aghi NovoTwist e NovoFine (disponibili in lunghezze da 5, 6 e 8 mm) compatibili solo al sistema Flexpen/Novopen Junior ed aghi autocover per uso ospedaliero ³

le penne delle diverse aziende produttrici non sono perfettamente identiche ⁴

*** Non presente nella position statement**

1 RCP Apidra

2 RCP Humalog

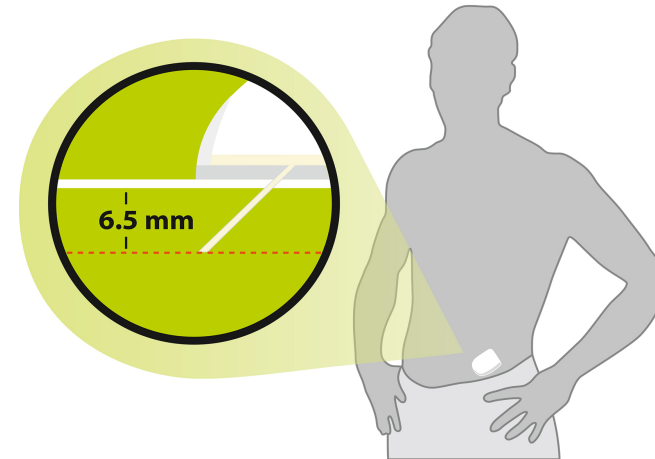
3 RCP Novorapid

Modalità di somministrazione

Mediante specifici devices



Infusione sottocutanea



- **Tutti e tre gli analoghi possono essere somministrati con infusione sottocutanea continua mediante microinfusore (CSII) ^{1,2,3}**
- **Alcuni studi evidenziano che Glulisina si associa ad una maggiore incidenza di iperglicemia, di occlusione di catetere e di ipoglicemie sintomatiche totali e notturne rispetto ad Aspart e Lispro ⁵**

1 RCP Apidra

2 RCP Humalog

3 RCP Novorapid

4 Position Statement SID AMD SIEDP sul principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina, giugno 2012

5 Van Bon et al, 2012

Indicazioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti



APIDRA - Glulisina

HUMALOG - Lispro

NOVORAPID - Aspart

GRAVIDANZA	<p>Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso in donne in gravidanza ¹</p>	<p>I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato ²</p>	<p>NovoRapid® può essere utilizzata durante la gravidanza. Dati da 2 trials clinici controllati non indicano effetti avversi dell'insulina aspart sulla gravidanza e sul feto/neonato in confronto all'insulina solubile umana ³</p>
ALLATTAMENTO	<p>Non è noto se l'insulina glulisina sia escreta nel latte umano materno e se venga assorbita dopo la somministrazione orale ¹</p>	<p>Non vi sono specifiche relative all'allattamento nell'RCP di humalog ²</p>	<p>Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid® durante l'allattamento ³⁻⁴</p>

1 RCP Apidra

2 RCP Humalog

3 RCP Novorapid

4 Position Statement SID AMD SIEDP sul principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina, giugno 2012



Farmaci in gravidanza: FDA

Pregnancy category A	Adequate and well-controlled human studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters).
Pregnancy category B	Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.
Pregnancy category C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks
Pregnancy category D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
Pregnancy category X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.
Pregnancy category N	FDA has not classified this drug.

Insuline in gravidanza: FDA

- Categoria A
- Categoria B
- Categoria C
- Categoria D
- Categoria X



Indicazioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti



APIDRA - Glulisina

HUMALOG - Lispro

NOVORAPID - Aspart

PEDIATRIA	<p>Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra® in bambini al di sotto di 6 anni</p>	<p>Studi clinici sono stati condotti in bambini (2- 11 anni) e adolescenti (9- 19 anni). In tali popolazioni le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina lispro sono identiche a quelle della popolazione adulta</p>	<p>Non sono stati condotti studi su bambini di età inferiore ai 2 anni</p>
------------------	---	---	--

- 1 RCP Apidra
- 2 RCP Humalog
- 3 RCP Novorapid

Position Statement SID AMD SIEDP sul principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina, giugno 2012



ANZIANO	<p>Nei pazienti anziani con diabete mellito vi sono dati limitati di farmacocinetica.</p>	<p>Non sono indicate limitazioni di uso in pazienti anziani.</p>	<p>Può essere usato in pazienti anziani.</p>
----------------	---	--	--

- 1 RCP Apidra
- 2 RCP Humalog
- 3 RCP Novorapid



Indicazioni terapeutiche in condizioni patologiche specifiche

APIDRA - Glulisina

HUMALOG - Lispro

NOVORAPID - Aspart

INSUFFICIENZA EPATICA	<p>Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica ¹</p>	<p>La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità epatica. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile ²</p>	<p>In soggetti con disfunzione epatica moderata e grave la velocità di assorbimento risulta diminuita (da 50 fino a 85 minuti) e più variabile rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale ³</p>
	INSUFFICIENZA RENALE	<p>Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale ¹</p>	<p>La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale ²</p>

1 RCP Apidra

2 RCP Humalog

3 RCP Novorapid

Indicazioni terapeutiche

A titolo esemplificativo, immaginiamo degli scenari che vedessero la necessita di prescrivere un solo analogo rapido.

- **Qualora l'analogo unicamente disponibile fosse Apidra® :**
 - Non vi è indicazione per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento
 - Non può essere infuso in soluzione glucosata o di Ringer
 - Non vi è esperienza in pazienti con insufficienza epatica
 - Non vi è esperienza in bambini al di sotto dei 6 anni
 - I dati di farmacocinetica relativi all'uso nella popolazione anziana sono limitati
 - Non è possibile somministrare mezze unità
 - Non sono disponibili aghi specificamente dedicati

- **Qualora l'analogo prescelto fosse Humalog®**
 - Non vi sono dati sull'uso durante l'allattamento
 - Non esistono aghi dedicati prodotti dall'azienda, con caratteristiche peculiari

- **Qualora l'analogo prescelto fosse NovoRapid®**
 - In Pazienti con insufficienza epatica la velocità di assorbimento risulta diminuita
 - Gli aghi specificamente dedicati, previsti nella RCP, hanno un range di lunghezza limitato a 5-8 mm
 - Potrebbero verificarsi problemi di stabilità nelle soluzioni infusionali per via endovenosa utilizzate oltre le 24 ore (es. pompe-siringhe)

Gli analoghi lenti dell'insulina

Un confronto fra RCP

Uso in popolazioni speciali

RCP LISPRO PROTAMINA (HUMALOG BASAL)

RCP GLARGINE (LANTUS)

RCP DETEMIR (LEVEMIR)

PEDIATRIA	<p>Non vengono riportati limiti inferiori d'età per l'utilizzo</p>	<p>Non utilizzabile in bambini con età inferiore a 6 anni</p> <p>4.1 Indicazioni terapeutiche: <i>Trattamento di adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età con diabete mellito, quando sia necessario un trattamento insulinico.</i></p> <p>La farmacocinetica non è stata valutata in bambini e adolescenti</p>	<p>Indicata solo al di sopra dei 2 anni di età</p> <p>4.1 Indicazioni terapeutiche: <i>•Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini all'età di 2 anni in poi.</i></p>
GRAVIDANZA	<p>I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.</p>	<p>Per insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati....</p> <p>Durante la gravidanza può essere preso in considerazione l'utilizzo di Lantus, se necessario.</p>	<p>Il trattamento con Levemir può essere considerato in gravidanza, ma qualsiasi potenziale beneficio deve essere valutato rispetto ad un possibile aumento del rischio di un esito negativo della gravidanza.</p>

Uso in popolazioni speciali: Insufficienza renale ed epatica

RCP LISPRO PROTAMINA (HUMALOG BASAL)

- La risposta glucodinamica all'insulina Lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica.

RCP GLARGINE (LANTUS)

- A causa della limitata esperienza, l'efficacia e la sicurezza di Glargine non sono state dimostrate nei seguenti gruppi di pazienti:
 - pazienti con ridotta funzionalità epatica
 - pazienti con una insufficienza renale media/grave.

RCP DETEMIR (LEVEMIR)

- Non è stata rilevata alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica dell'insulina Detemir tra soggetti con insufficienza renale o epatica e soggetti sani.
- E' consigliabile intensificare il monitoraggio di queste popolazioni

Indicazioni terapeutiche in condizioni patologiche specifiche: *utilizzo in monoterapia*

APIDRA - Glulisina

HUMALOG - Lispro

NOVORAPID - Aspart

Prescrivibilità solo in associazione con insulina ad azione intermedia o prolungata ¹	Nessuna limitazione al suo utilizzo legato alla contemporaneità con insulina basale ²	“In genere” deve essere associata ad insulina ad azione intermedia o prolungata ³
--	--	--

1 RCP Apidra

2 RCP Humalog

3 RCP Novorapid

Conclusioni

I tre prodotti non possono essere considerati sostituibili e l'identificazione del prodotto e dei devices più appropriati in funzione delle diverse caratteristiche del paziente è compito del clinico, il quale deve poter scegliere nell'ambito di tutte le opzioni disponibili e nel pieno rispetto delle indicazioni, senza vincoli di tipo amministrativo.



Indicazioni terapeutiche

Anche in considerazione delle differenze precedentemente sottolineate, le schede di RCP sottolineano (nelle avvertenze speciali e precauzioni di impiego) che il trasferimento di un paziente in terapia insulinica a un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca, tipo, specie e/o metodo di produzione possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio e quindi di maggiori controlli dei profili glicemici, per evitare fasi di peggioramento del compenso.

Confronto fra gli analoghi dell'insulina umana *RCP e Position Statement*

grazie per l'attenzione