

PASSATO... “Il passato mi ha rivelato la struttura del futuro”

Pierre Teilhard de Chardin

Moderatori: Dr. Giuseppe Bargerò, Prof. Paolo Cavallo Perin

“ Insulina... dal passato al futuro ”

Francesco Tassone, MD, PhD,
S.C. Diabetologia Territoriale, ASL TO5

AUTOCERTIFICAZIONE ASSENZA CONFLITTO DI INTERESSE

Il sottoscritto in qualità di Relatore ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 18, 19 dell'Accordo Stato-Regione del 19 aprile 2012, consapevole delle sanzioni penali richiamate all'art. 76 del D.P.R. 28/12/2000 n. 445

DICHIARA

che negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

SANOFI, NOVONORDISK, LILLY, MSD, BOEHRINGHER, ASTRA ZENECA, GUIDOTTI, VIATRIS, DAICHI SANKIO, NOVARTIS

Dichiara inoltre che gli eventuali rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario **non influenzeranno** comunque l'attività formativa che svolgo in occasione di questo specifico Evento Formativo

“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

AGENDA





“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

*Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia*



Centro Congressi
The Place TORINO

11-12 ottobre
2024



Early Research

- In 1798, John Rollo documented excess sugar in the blood and urine
- In 1813, Claude Bernard linked diabetes to glycogen metabolism
- In 1869, Paul Langerhans, a German medical student, discovered islet cells in the pancreas
- In 1889, Joseph von Mehring and Oskar Minkowski created diabetes in dogs by removing the pancreas
- In 1910, Sharpey-Shafer of Edinburgh suggested a single chemical was missing from the pancreas. He proposed calling this chemical "insulin."

Nel 1922, esattamente il giorno 3 gennaio,
divenne
improvvisamente disponibile l'**estratto
pancreatico di
Toronto** per la cura della chetoacidosi diabetica (il
Nobel fu assegnato a Fredrick **Banting** e John
McLeod; il primo lo divide con Charles **Best**, il
secondo con James Collip).

Leonard Thompson, la prima
persona con diabete mellito di tipo 1
trattata con insulina al mondo, il 23





Sir Frederick Banting



J.J.R. Macleod



Charles Best

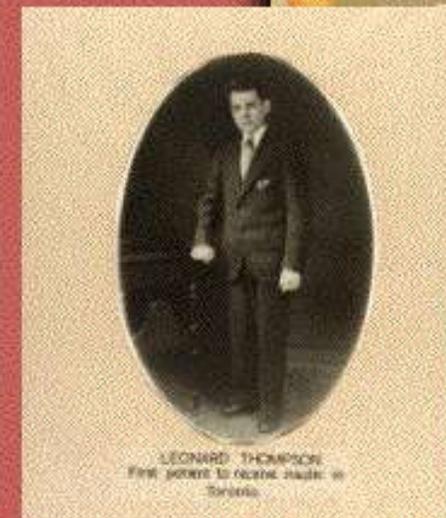


James Collip

Figure 3. Frederick Banting, Charles Best, J.J.R. Macleod, and James Collip photographs.

1922 Leonard Thompson

- In Jan, 1922, Banting and Best injected a 14-year-old "charity" patient who weighed 64 lb with 7.5 ml of a "thick brown muck" in each buttock
- Abscesses developed and he became more acutely ill
- However, his blood glucose had dropped enough to continue refining what was called "iletin" insulin
- 6 weeks later, a refined extract caused his blood glucose to fall from 520 to 120 mg/dL in 24 hours
- Leonard lived a relatively healthy life for 13 years before dying of pneumonia (no Rx then) at 27

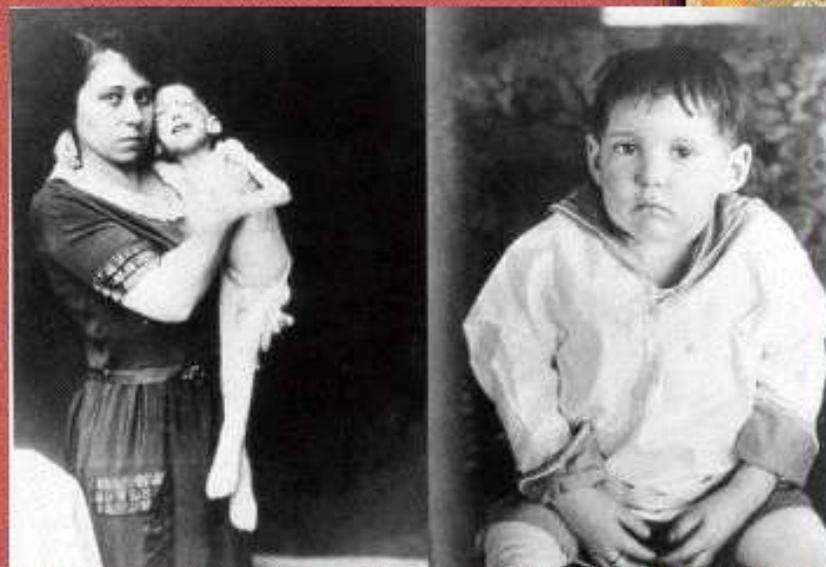


“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

Before Insulin



JL on 12/15/22 and 2 mos later

Before insulin was discovered in 1921,
everyone with type 1 diabetes died
within weeks to years of its onset

“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:

Il futuro della Diabetologia

Impact Of Insulin On Life Expectancy By The 1940's

Age at start of diabetes	50	30	10
Avg. age of death in 1897	58.0	34.1	11.3
Avg. age of death in 1945	65.9	60.5	45.0
Years Gained	8	26	34

Insulin Production Begins

- First produced as “Connaught” by the Univ of Toronto
- On May 30, 1922, Eli Lilly signed an agreement to pay royalties to the University to increase production
- First bottles contained U-10 insulin
- 3 to 5 cc were injected at a time
- Pain and abscesses were common until purer U-40 insulin became available



70's- 80's

Negli anni e decenni successivi, fino al 1980, **l'insulina è stata sempre estratta da pancreas di animali** (più spesso maiale, ma anche bue).

I progressi nel processo di estrazione hanno portato a disporre di insuline sempre più purificate da contaminanti, con conseguente riduzione di allergia e immunogenicità.

- fine degli anni '70 : **insuline monocomponenti** (Novo), quelle altamente

purificate di Nordisk e la “**pork purified**” di Eli Lilly

Nel **1980**, Eli Lilly introdusse sul mercato l'insulina “**umana**”.. non era estrattiva, ma prodotta in laboratorio con la **moderna tecnica del DNA ricombinante**.

Nella struttura primaria era identica all'insulina umana.

le ditte **Novo e Nordisk** produssero anch'esse insulina “umana” con tecnica di laboratorio simile, ma diversa da quella di Eli Lilly (semi-sintetica).

Il 1980 segna l'inizio del declino dell'insulina di estrazione animale e il rapido espandersi della disponibilità di insulina “umana”.

MERITI

- grande merito l'insulina umana l'ha avuto, al di là di garantire la standardizzazione della produzione di **quantità teoricamente illimitate** e la sua **indipendenza dalla disponibilità di animali (suini)**.
- Ha avuto il merito di sfruttare la tecnica del DNA ricombinante che ha **consentito di produrre molecole “diverse” dall'insulina umana: gli analoghi**.
- Senza la **tecnica del DNA ricombinante**, la sintesi in laboratorio di un analogo ad azione rapida o ritardata non si sarebbe tradotta in realtà terapeutica per i pazienti diabetici.



“ Happy Birthday: ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia



Centro Congressi
The Place TORINO

11-12 ottobre
2024

40's- 50's LE PRIME «LENTE»

In the years that followed, further improvements in **removing impurities** made the multiple insulin injections easier to tolerate for patients.

Research competition between Nordisk and Novo as well as Lilly and others helped develop **protamine zinc long-acting insulin (PZI)** in or around **1936** and then what became known as **NPH, neutral protamine Hagedorn** as an intermediate-acting insulin in or around **1946**.

In **1954**, different formulations of zinc were used to change the time course of insulin into an alternative intermediate-acting insulin called lente insulin, combining proportions of a shorter acting **semilente** insulin with the longer-acting **ultralente** insulin.



Hans Christian
Hagedorn's

“Happy Birthday:”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

LE PRIME «LENTE»



Figure 10. Novolin Lente and Novolin NPH insulin vials.



Hans Christian Hagedorn's



Figure 11. Lilly Lente, NPH, Regular, and PZI insulin u100 vials as well as u500 vial.

PENNE !!!

In **1985**, insulin pens became available, first in Denmark, then in the rest of Europe, and afterward in America and around the world. Such pens used **smaller needles**, were therefore **less painful** than syringes, easier to use, **and easier to carry** around as multiple injection therapy was becoming more popular and attempts at **improving overall glycemic control in conjunction with self-monitoring of blood glucose**



The multicentered Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)

DCCT Trial

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (1983 – 1993)

- Multi-center, randomized clinical trial
 - 1,441 Type 1 patients with diabetes participated
 - **Bio-Rad HPLC** technology used for HbA_{1c} testing
 - Subjects were randomly assigned to either intensive or conventional therapy
 - Considered a “landmark study”
- 3 o 4 MDI o CSII

DCCT Conclusion

- Showed therapy **dramatically** reduced risks for development and/or progression of chronic complications
- Benefit was directly related to glycemic control using HbA_{1c} as an index

90'S ANALOGHI RAPIDI : Fast-Acting Lispro, Aspart, and Glulisine

Lilly produced the first available such rapid-acting insulin analog, **lispro, (Humalog®)** in 1996,

followed thereafter by aspart insulin (**Novolog® or Novorapid®**) by Novo Nordisk in 1999

and **glulisine (Apidra®)** by Sanofi-Aventis.

All Three were available in pen or syringe and vial format coupled with improvements in pen



Figure 15. Humalog pen.

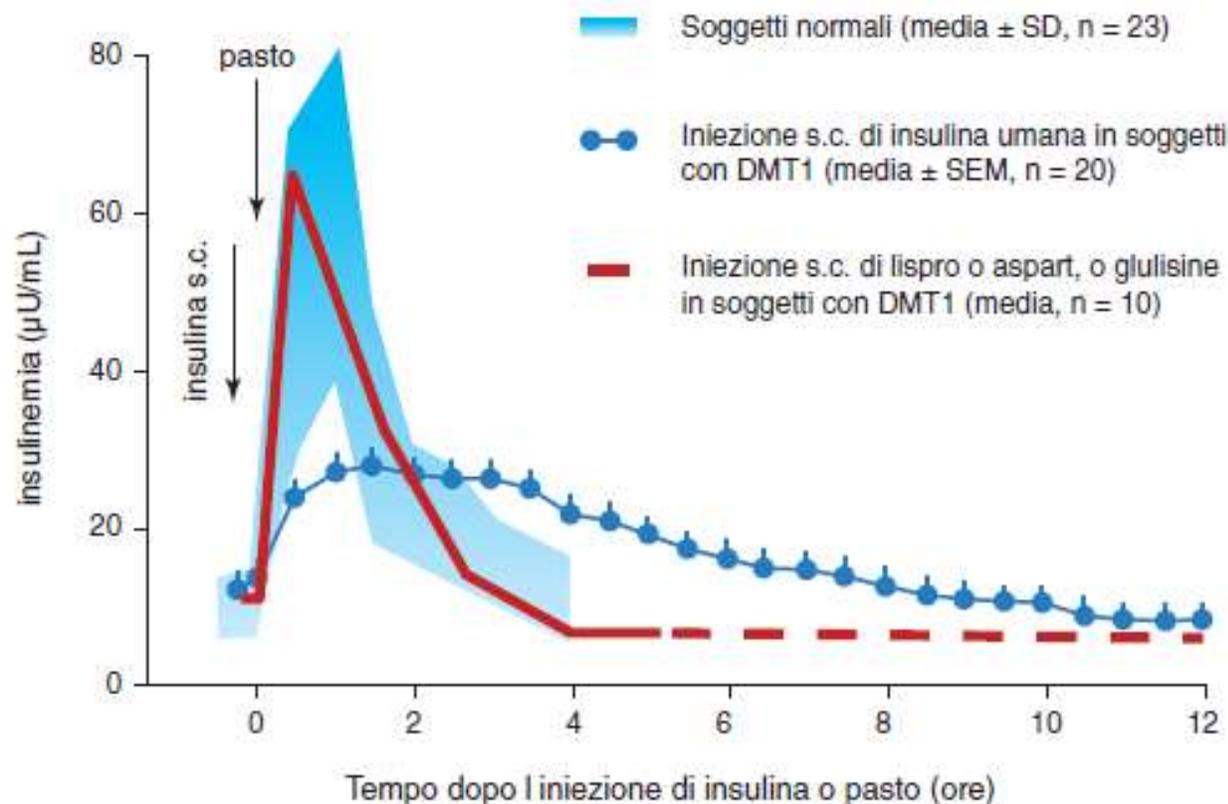


Figure 20. Novolog pen.



Figure 22. Apidra® glulisine pen.

Figura 1 Insulinemia plasmatica periferica



Insulinemia plasmatica periferica in soggetti normali non diabetici dopo pasto, e in pazienti con diabete mellito tipo 1 dopo iniezione sc di 0,15 U/kg di insulina umana regolare o analogo ad azione rapida.
Mod. da (1, 2).

2000's Analoghi insulinici LENTI: Basal Slow-Acting Glargine and Detemir

Hoechst began clinical trials in 1998 with what was then called HOE 901, later glargine

insulin. **Glargine (Lantus®)** was genetically modified human insulin with an A-21 glycine substitution for the A-chain end terminal amino acid ASN in addition to an arginine-arginine addition to the end of the B-chain of the insulin molecule.

Glargine had a flatter action curve compared to NPH, lente, or ultralente insulin at the same time; it was “**relatively peakless**”,

and this was especially important for their success in documenting **less nocturnal hypoglycemia**

Study results comparing earlier NPH peak and shorter duration effects on glucose levels compared to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII; insulin pump) vs. glargine insulin (more similar to CSII results) vs. ultralente insulin (longer effects than NPH but shorter duration than glargine or CSII)

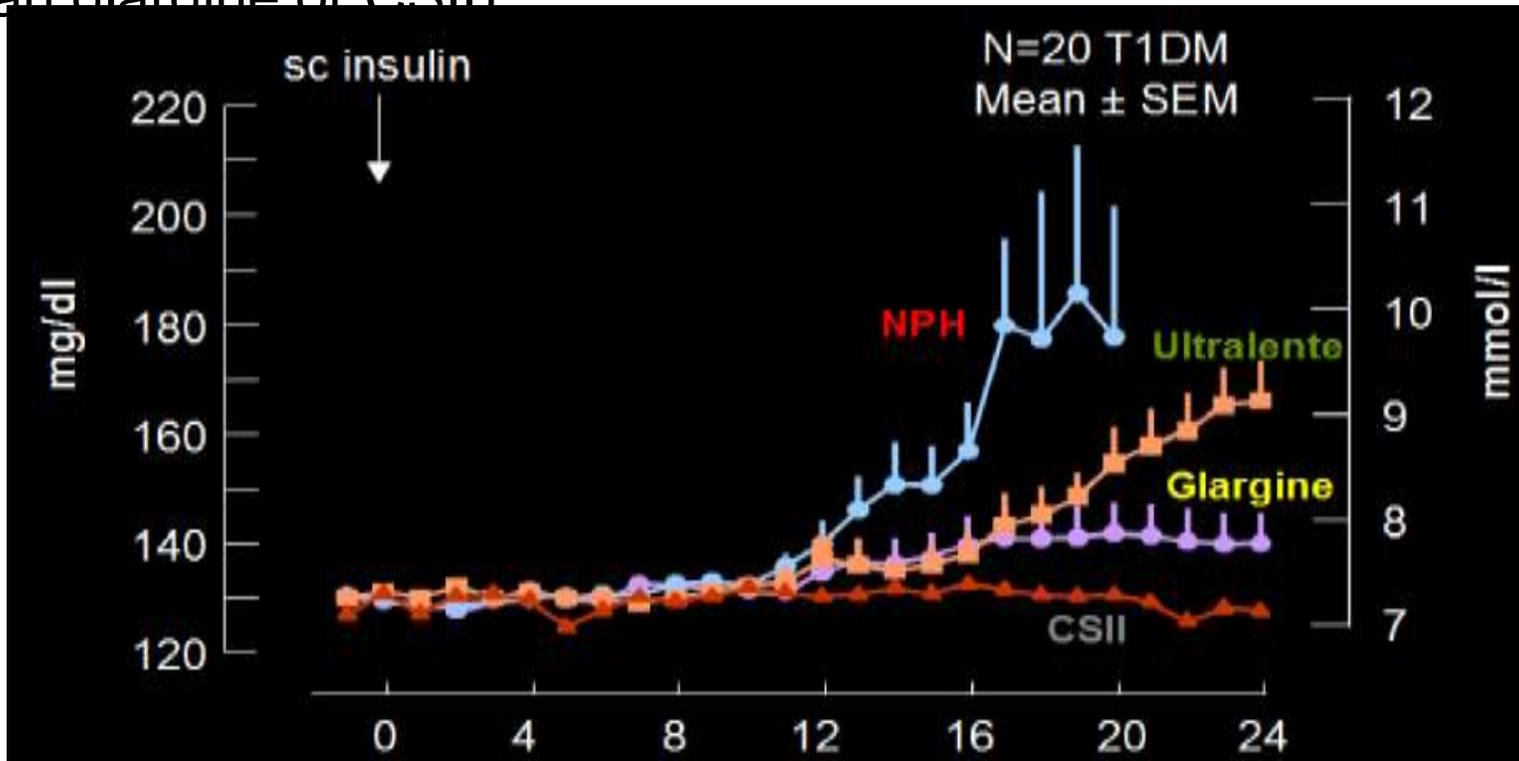


Figure 25. Lantus® pen.

2000's Analoghi insulinici LENTI: Basal Slow-Acting Glargine and Detemir

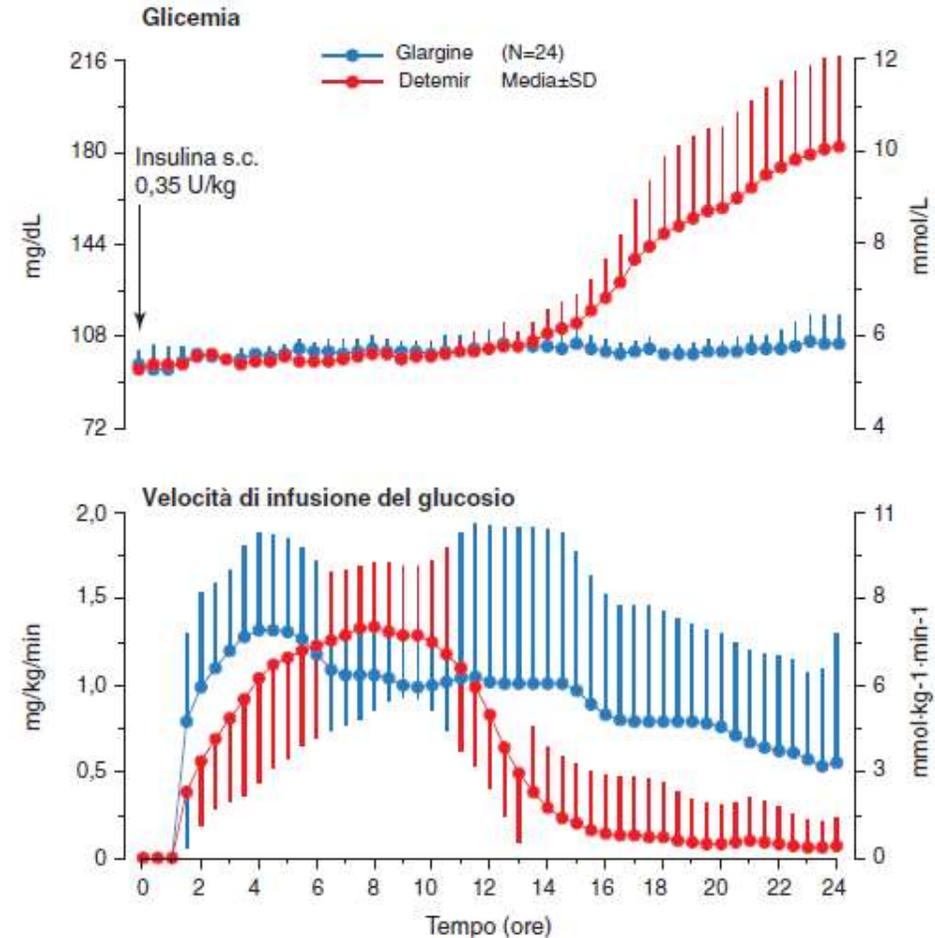
Novo Nordisk entered the insulin market with their basal insulin, detemir, in 2005.

Detemir (Levemir®) substituted a threonine for the terminal B29 lysine amino acid and attached a C14 fatty acid chain (myristic acid) to the threonine.

Through this process, the **detemir insulin molecule binds to albumin** in tissue and blood and is therefore **very slowly released to the general circulation**. Detemir became the second basal bioengineered insulin to be made available with similar favorable clinical results plus it **had “less binding” to the IGF-1 receptors, and so there was potentially less mitogenicity associated with**

Glargine vs. detemir insulin comparison effects.

Figura 4 Confronto fra la farmacodinamica dell'insulina glargine e detemir



Confronto fra la farmacodinamica dell'insulina glargine e detemir in soggetti con diabete tipo 1 dopo iniezione di 0,35 U/kg.
Mod. da (5)



“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia



Centro Congressi
The Place TORINO

11-12 ottobre
2024



Ultra-Slow-Acting Insulins

Novo Nordisk's degludec (Ideg or Tresiba®) has completed proof of concepts studies as well as initial safety and efficacy trials with approval by some authorities already obtained in **2013** and with two pen dose formulations available.

The half-life for degludec is about 25 h.



Degludec consists of **multiple hexamers** with very slow release to monomers from the subcutaneous depot through adding a **fatty acid side chain** to the terminal aminoacid of the B chain of the human insulin molecule. The result is insulin with twice the duration of activity of glargine or detemir and **a flatter, smoother profile** of effect as well—both desirable properties for basal insulin.

23/02/2017 - Diabete: **Toujeo®** disponibile anche in Italia, in fascia A

News

Stampa

Email

A seguito della Determina n. 90/2017, Supplemento ordinario n. 9 alla GU Serie generale - n. 34, Riclassificazione del medicinale per uso umano «Toujeo», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, **da sabato 11 febbraio 2017 è disponibile anche in Italia, in fascia A, senza piano terapeutico**, l'insulina basale di nuova generazione **Toujeo**, insulina glargine 300 unità/ml in soluzione iniettabile, per il trattamento del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 **negli adulti**.

Toujeo e glargine 100 unità/ml **non sono bioequivalenti** e non sono direttamente intercambiabili.

Toujeo ha infatti un profilo PK/PD più costante e più prolungato rispetto a glargine 100 unità/ml con un effetto che perdura oltre 24 ore, ridotte fluttuazioni durante la giornata e una elevata riproducibilità tra giorni.

In studi clinici di fase III che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della nuova formulazione glargine 300 unità/ml rispetto a insulina glargine 100 unità/ml in oltre 3.500 adulti con diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2, glargine 300 unità/ml ha dimostrato:

- Non-inferiorità in termini di riduzione della HbA1c.
- Riduzione dell'incidenza di ipoglicemia notturna confermata (≤ 70 mg/dl) e/o grave nei pazienti con diabete tipo 2.
- Incidenza sovrapponibile di ipoglicemia notturna confermata e/o grave nel diabete tipo 1.
- Incidenza di ipoglicemia a qualsiasi ora (24 h) sovrapponibile o inferiore sia nel diabete tipo 2 che tipo 1.
- Efficacia e sicurezza simili con ora di somministrazione flessibile (± 3 ore) rispetto a somministrazione ad orari fissi.
- Variazioni di peso inferiori o simili
- Modesto aumento del dosaggio di insulina basale (10-18%) per un fenomeno di ridotta biodisponibilità.



SICUREZZA CV . (ORIGIN)

“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia



Centro Congressi
The Place TORINO

11-12 ottobre
2024



FIASP

... Fiasp è una formulazione di insulina aspart prandiale nella quale **l'aggiunta di nicotinamide (vitamina B3)** determina un assorbimento iniziale più rapido dell'insulina rispetto a NovoRapid.

L'insorgenza di azione è risultata 5 minuti più rapida e il tempo alla velocità massima di infusione di glucosio è risultato 11 minuti inferiore con Fiasp rispetto a NovoRapid.

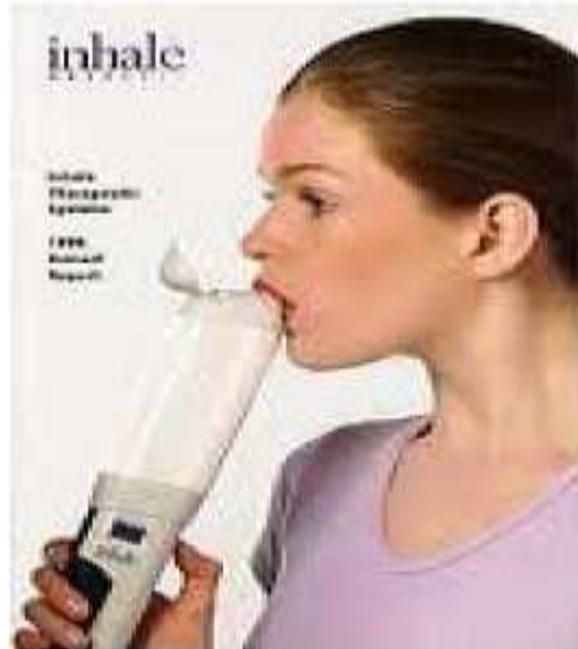
L'effetto ipoglicemizzante massimo di Fiasp è stato ottenuto tra 1 e 3 ore dopo l'iniezione, con un'insorgenza d'azione più rapida rispetto a NovoRapid, con un successivo aumento dell'effetto ipoglicemizzante precoce. Fiasp somministrato ai pasti ha fornito un aumento del glucosio post-prandiale significativamente inferiore a 1 ora e 2 ore rispetto a NovoRapid somministrato ai pasti; dopo la somministrazione di Fiasp, la comparsa **è attesa la commercializzazione dell'insulina ultra-rapida lispro (UrLi)** indipendentemente dal sito di iniezione.



nel 2014 FDA ha approvato Afrezza[®], un'insulina umana inalatoria basata sull'utilizzo di tecnosfere (TI, *technosphere insulin*), somministrabile con un pratico dispositivo tascabile.

Tuttavia, a circa 10 anni dalla sua commercializzazione

INHALED INSULINS



“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia

Tecnologie per il diabete





“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:
Il futuro della Diabetologia



Centro Congressi
The Place TORINO

11-12 ottobre
2024

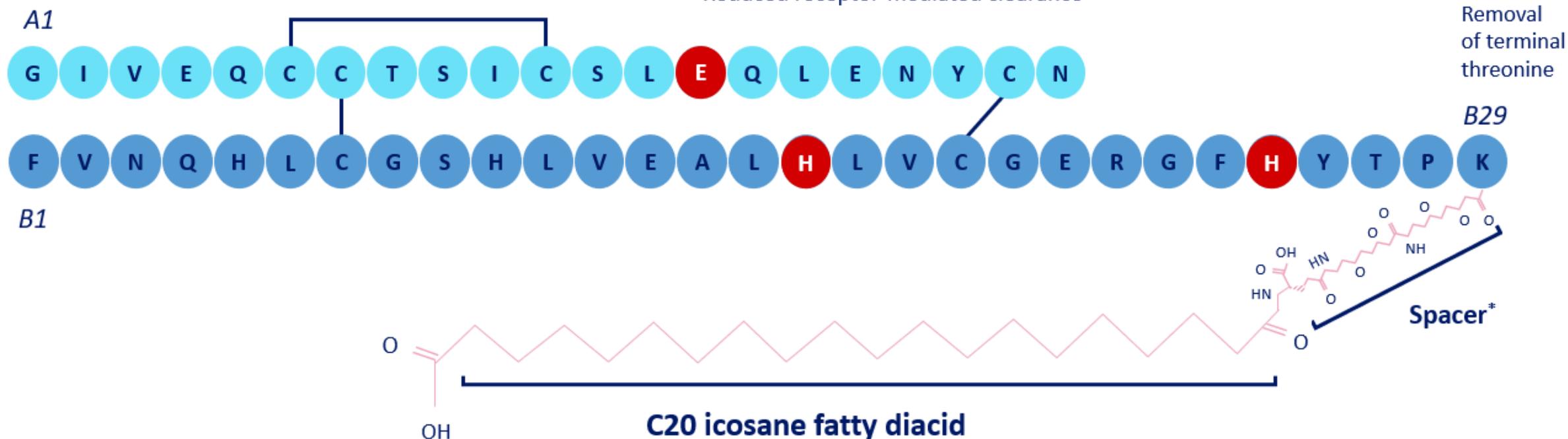


Insulin icodec

Designed to achieve a long half-life by changes to the human insulin molecule

Three amino acid substitutions

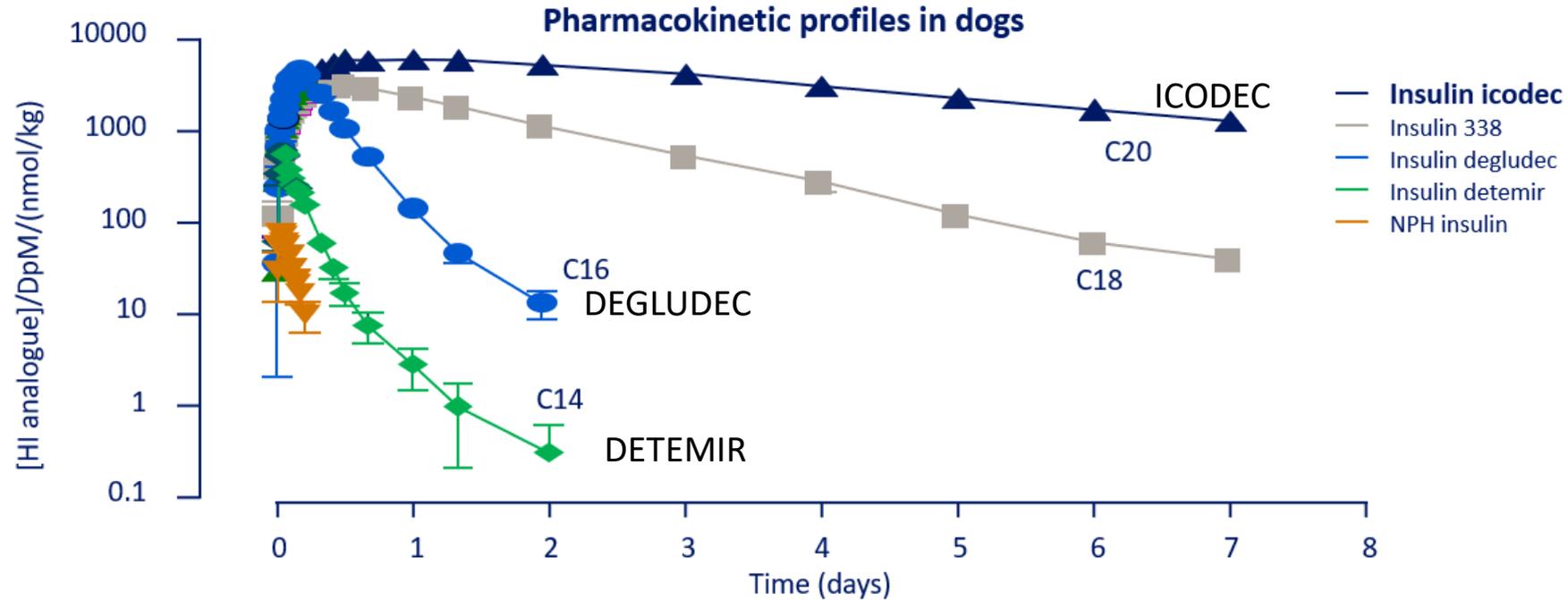
- Molecular stability
- Reduced enzymatic degradation
- Reduced receptor-mediated clearance



- Strong, reversible binding to albumin
- Reduced receptor-mediated clearance

*2x (oligoethylene glycol(OEG) γ -L-Glu) spacer.

Preclinical studies show increased albumin binding with icodec gives longer half-life



	detemir	degludec	Icodec
fatty acid chain	miristic acid (C14)	hexadecanoic diacid (C16)	icosane (C20)
half life	5 - 7 h	25.4 h	196 h



Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin

Results

Change in HbA_{1c} from baseline

- Estimated mean change in HbA_{1c} from baseline to week 52 was **-1.55%-points** with icodec and **-1.35%-points** with glargine U100 (ETD [95% CI]: -0.19 [-0.36, -0.03] %-points)
- **Noninferiority (P < 0.001) and superiority (P = 0.02) of icodec to glargine U100 were confirmed**

Birthday: ”

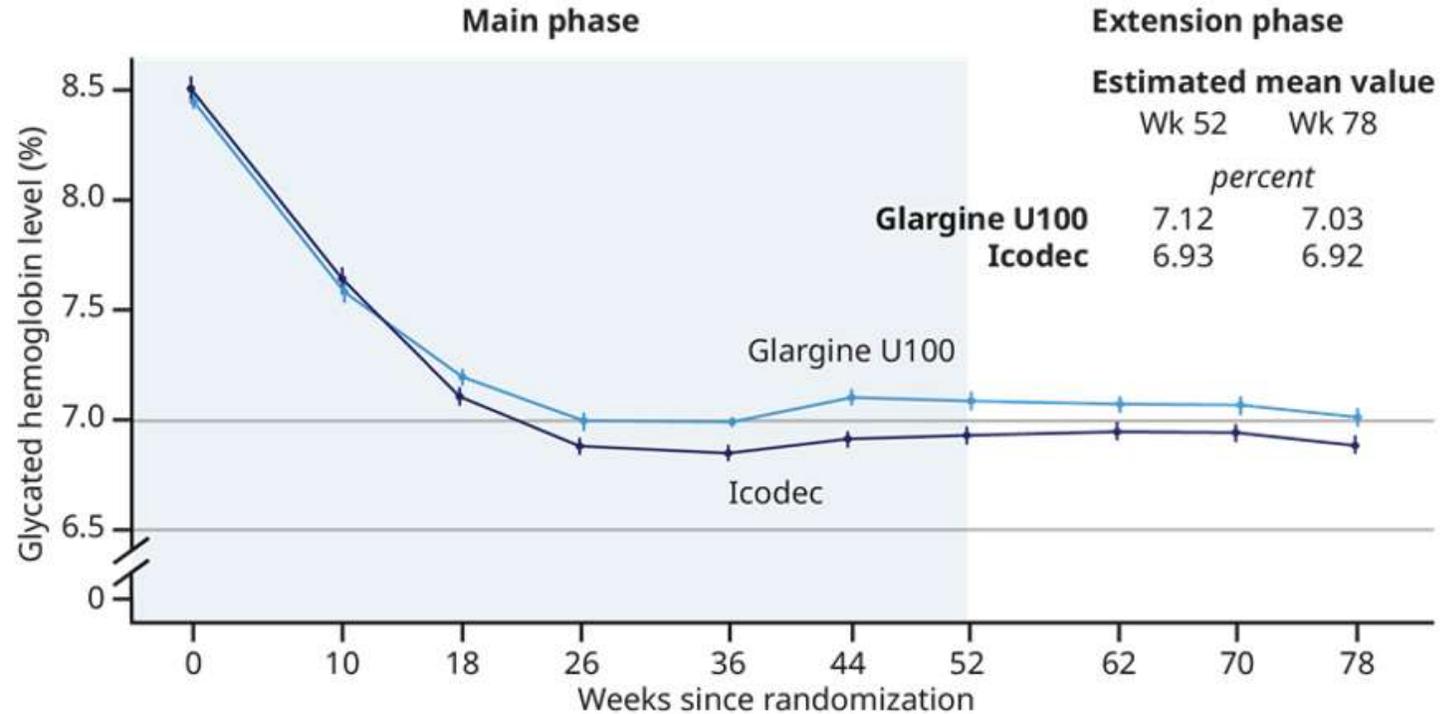
young

ologica e tecnologica:
Diabetologia



Centro Congressi
The Place TORINO

11-12 ottobre
2024

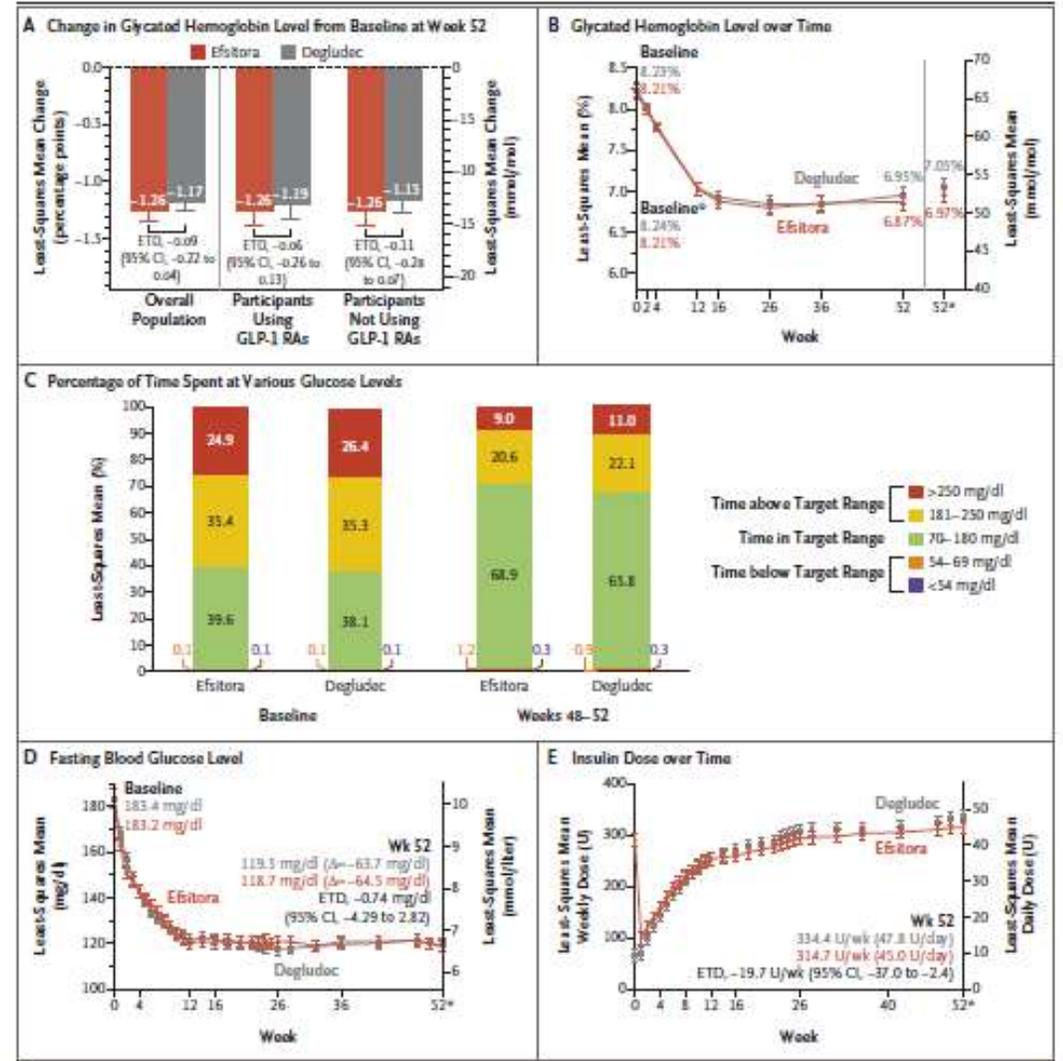


ORIGINAL ARTICLE

Insulin Efsitora versus Degludec in Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment

Carol Wysham, M.D., Harpreet S. Bajaj, M.D., M.P.H., Stefano Del Prato, M.D., Denise Reis Franco, M.D., Arihiro Kiyosue, M.D., Ph.D., Dominik Dahl, M.D., Chunmei Zhou, M.S., Molly C. Carr, M.D., Michael Case, M.S., and Livia Firmino Gonçalves, M.D., for the QWINT-2 Investigators*

proteina di fusione, ottenuta da una singola catena di insulina e la frazione cristallizzabile (Fc) di un'immunoglobulina umana IgG2 modificata.



INSULINA: 100 ANNI E NON SENTIRLI! → M. VALENZANO

Tabella 1 | Dati a confronto per i due analoghi sperimentali ad azione settimanale: Efsitora e Icodec.

	Efsitora (BIF)	Icodec
Meccanismo	Rilascio protratto dalla sede di iniezione grazie alla fusione con immunoglobulina umana (modifica della farmacocinetica)	Persistenza in circolo per maggiore affinità di legame con albumina e minore con recettore, grazie ad acilazione e sostituzione aminoacidica (modifica della farmacodinamica)
Farmacocinetica	Picco di concentrazione: 4 giorni Emivita: 17 giorni	Picco di concentrazione: 16 ore Emivita: 196 ore (8 giorni)
Farmacodinamica	Durata d'azione: > 5 giorni Steady state: non disponibile	Durata d'azione: 7 giorni Steady state: 3-4 settimane
Studi di fase 3 in corso	QWINT-2 (DM2 naïve vs Degludec) ⁽¹¹⁾ QWINT-3 (DM2 basalizzati) ⁽¹²⁾ QWINT-5 (DM1) ⁽¹³⁾ Studio su popolazione giapponese	ONWARDS 1 (DM2 naïve vs Glargine) ⁽¹⁵⁾ ONWARDS 2 (DM2 basalizzati) ⁽¹⁶⁾ ONWARDS 3 (DM2 naïve vs Degludec) ⁽¹⁷⁾ ONWARDS 4 (DM2 in multiniettiva) ⁽¹⁸⁾ ONWARDS 5 (DM2, titolazione con ausilio applicazione per smartphone) ⁽²⁰⁾ ONWARDS 6 (DM1) ⁽²⁰⁾

CONCLUSIONI

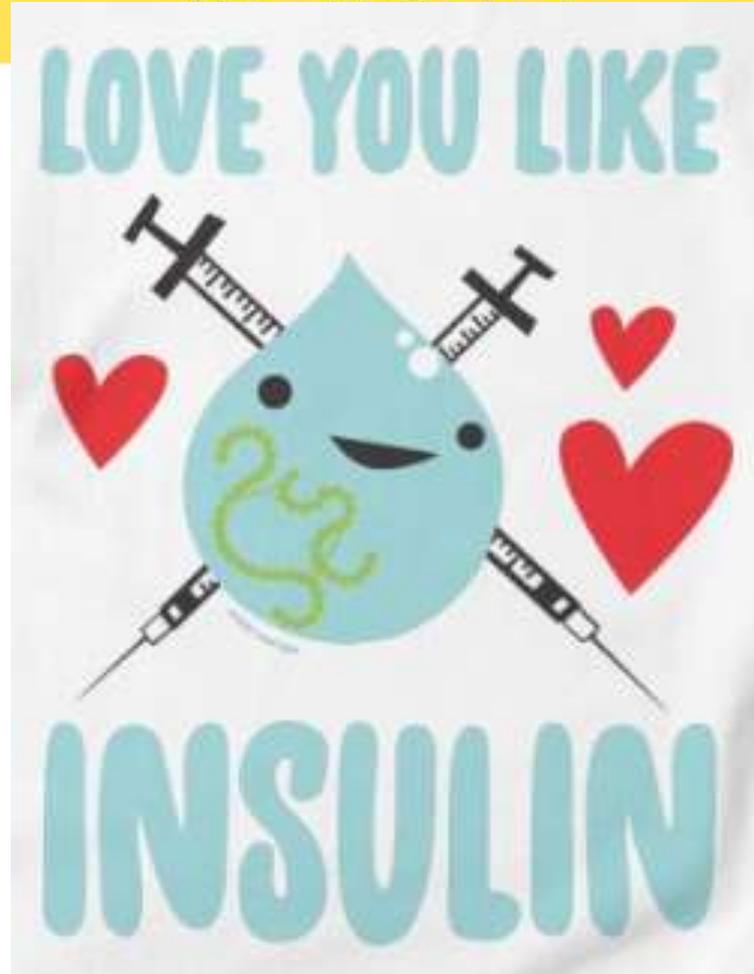
- 1. Sistemi di somministrazione avanzati:** Sono in fase di sviluppo **dispositivi** di somministrazione dell'insulina più evoluti, come le penne insulina intelligenti e i microinfusori con intelligenza artificiale, che possono monitorare i livelli di glucosio e regolare automaticamente la somministrazione di insulina.
- 2. Terapie basate su insuline intelligenti:** Si stanno sviluppando **formulazioni di insulina "intelligenti"** che possono rispondere ai livelli di glucosio nel sangue. Queste insuline potrebbero migliorare l'efficacia del trattamento e ridurre il rischio di ipoglicemia.
- 3. Genetica e terapia genica:** Sebbene ancora in fase esplorativa, la ricerca sulla terapia genica per il diabete potrebbe un giorno portare a opzioni di trattamento che correggono le cause alla base del diabete stesso, piuttosto che trattarne solo i sintomi.
- 4. Focus sulla personalizzazione della terapia:** Si prevede un crescente orientamento verso la medicina personalizzata, con trattamenti su misura basati sulle caratteristiche genetiche, sullo stile di vita e sul profilo metabolico del paziente.

In conclusione, le prospettive future della terapia insulinica sono caratterizzate

“ *Happy Birthday:* ”

Forever young

Innovazione farmacologica e tecnologica:



GRAZIE PER L'ATTENZIONE !!!