

LE MÉDICAMENT DU MOIS

L'INSULINE «FASTER ASPART» (FIASP®)

PAQUOT N (1), SCHEEN AJ (2)

RÉSUMÉ : L'insuline aspart ultra-rapide («faster aspart»), commercialisée sous le nom de Fiasp®, est de l'insuline aspart modifiée dans le but de reproduire, de manière plus proche que ne le font les préparations d'insuline à action rapide actuellement disponibles, la sécrétion physiologique prandiale d'insuline. Fiasp® est constituée d'insuline aspart (commercialisée sous le nom de NovoRapid®) à laquelle deux excipients (L-arginine et nicotinamide) ont été ajoutés, la L-arginine comme agent stabilisateur de la préparation et la nicotinamide pour favoriser une absorption initiale accélérée après administration sous-cutanée. Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'insuline faster aspart présentent le potentiel de mieux mimer la sécrétion précoce d'insuline qui suit le repas et, de ce fait, de contrôler, de manière plus efficace, l'hyperglycémie postprandiale en comparaison à ce que l'on observe avec de l'insuline aspart. Le programme onset d'études cliniques de phase 3 vise à comparer directement l'insuline faster aspart à l'insuline aspart. Ces études ont démontré une réduction significative des augmentations de la glycémie postprandiale (chez les sujets diabétiques de type 1 et de type 2) et de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}, dans le diabète de type 1), sans augmenter sensiblement le risque d'hypoglycémie. Une analyse *post hoc* de données rassemblées à partir de six études cliniques réalisées dans le diabète de type 1 a confirmé le bénéfice du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'insuline faster aspart par rapport à l'insuline aspart (apparition plasmatique plus précoce de l'insuline et exposition initiale à l'insuline deux fois plus importante, avec une durée d'exposition raccourcie).

MOTS-CLÉS : *Insuline prandiale – Glycémie postprandiale – Hypoglycémie – Analogues de l'insuline – Insuline aspart – Diabète sucré – Pompe à insuline*

INTRODUCTION

Il est bien démontré qu'un meilleur contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques réduit le risque de développer des complications microvasculaires (1, 2), mais aussi macrovasculaires (3, 4). Dans ce but, les recommandations concernant le contrôle glycémique tendent à obtenir une valeur d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) proche de la normale, inférieure à 7 % dans toute la mesure du possible (5). Les élévations de la glycémie postprandiale sont importantes à considérer, d'une part, pour le contrôle glycémique global, en particulier chez les patients qui présentent une hyperglycémie

(1) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Professeur ordinaire honoraire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

FASTER ASPART INSULIN (FIASP®)

SUMMARY : Fast-acting insulin aspart (faster aspart), commercialized under the trade name of Fiasp®, is insulin aspart in a new formulation aiming to mimic the physiologic prandial insulin release more closely than currently available rapid-acting insulin products. Fiasp® is insulin aspart (NovoRapid®) in which two excipients (L-arginine and niacinamide) have been added, L-arginine serving as a stabilising agent, while niacinamide being responsible for accelerated initial absorption after subcutaneous administration. The pharmacokinetic characteristics of insulin faster aspart have the potential to better reproduce the fast endogenous prandial insulin secretion and thereby to improve postprandial glucose control compared with insulin aspart. The onset phase 3 programme compares head-to-head insulin faster aspart to insulin aspart. Studies showed significant reductions in postprandial glucose increment (in type 1 and type 2 diabetic patients), and glycated haemoglobin (HbA_{1c}, in type 1 diabetes), without markedly increasing the risk of hypoglycaemia. A *post hoc* analysis of pooled data from six clinical trials conducted in patients with type 1 diabetes confirmed the beneficial pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin faster aspart (earlier plasma insulin appearance, early insulin exposure two times greater and earlier offset of exposure of insulin faster aspart *versus* insulin aspart).

KEYWORDS : *Prandial insulin – Postprandial glycaemia – Hypoglycaemia – Insulin analogue – Aspart insulin – Insulin therapy – Diabetes mellitus – Insulin pump*

modérée (6) et, d'autre part, pour l'implication des pics glycémiques suivant les repas dans la pathogénie des complications diabétiques (7). Dès lors, un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale semble constituer une nécessité pour atteindre les objectifs glycémiques chez la majorité des patients diabétiques (8).

Chez un sujet sain qui ingère un repas, la sécrétion immédiate d'insuline endogène conduit à une puissante inhibition de la production hépatique de glucose, ce qui est déterminant pour le contrôle de la glycémie postprandiale (9, 10). En conséquence, chez le patient diabétique, une absorption rapide et une action précoce de l'insuline administrée par voie sous-cutanée au moment du repas représentent des objectifs essentiels pour le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale grâce, pour une bonne part, à l'inhibition de la production hépatique de glucose. Un autre objectif est d'obtenir une durée d'action suffisamment courte de l'insuline, afin de réduire le risque d'hypoglycémie postprandiale tardive.

Afin de se rapprocher le plus possible de la réponse physiologique en insuline, des analogues de l'insuline à absorption rapide et à courte durée d'action ont été développés au

cours des dernières années, démontrant, par rapport aux insulines humaines ordinaires, des avantages indéniables en termes de rapidité d'absorption, de début d'action plus précoce et de durée d'action moins longue (11). Néanmoins, la vitesse d'absorption des analogues à action rapide actuels demeure nettement plus lente que la libération prandiale d'insuline endogène chez un sujet sain. La différence est d'autant plus importante que la sécrétion endogène se fait directement dans la veine porte et atteint donc rapidement le foie, ce qui n'est évidemment pas le cas lors d'une injection sous-cutanée de l'insuline.

En conséquence, le développement d'une insuline à action plus précoce, favorisant un meilleur contrôle de la glycémie prandiale, représente encore un objectif important. Dans cette revue, nous rapportons les données pharmacocinétiques et cliniques disponibles concernant l'insuline faster aspart (Fiasp®). Celle-ci est une nouvelle formulation de l'insuline aspart (commercialisée sous le nom de NovoRapid®), à laquelle deux excipients (L-arginine et nicotinamide) ont été ajoutés pour accélérer la résorption sous-cutanée et mieux contrôler l'hyperglycémie postprandiale.

PHARMACOCINÉTIQUE DE L'INSULINE FASTER ASPART

L'insuline humaine soluble – encore appelée insuline ordinaire – se présente dans le flacon d'insuline sous forme d'hexamères, eux-mêmes formés par trois dimères. Pour passer du tissu sous-cutané dans la circulation sanguine, l'insuline doit retrouver une forme monomérique; la formation de ces monomères à partir de l'hexamère, puis des dimères, nécessite environ 30 minutes. L'insuline aspart se caractérise par une substitution de la proline en position B28 par de l'acide aspartique, réduisant la force d'interaction entre les deux monomères au niveau du dimère, ce qui conduit plus rapidement à une formation de monomères après injection sous-cutanée de l'insuline (12). En dépit d'une amélioration au niveau des profils de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamie (PD), l'absorption de cette insuline reste trop lente et ne reproduit pas le profil de la sécrétion d'insuline observée chez un sujet sain.

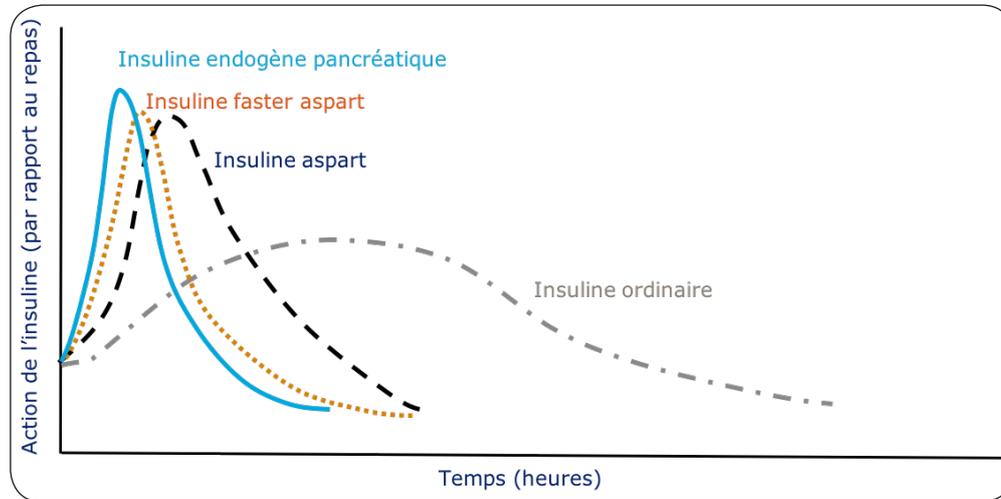
L'insuline faster aspart (Fiasp®) constitue une nouvelle formulation de l'insuline aspart à laquelle deux excipients bien connus ont été ajoutés, de la nicotinamide (la vitamine B3) et de l'arginine. Ceux-ci sont inclus dans la liste

d'ingrédients inactifs approuvés pour des produits injectables. L'adjonction de L-arginine, un acide aminé non essentiel, renforce la stabilité de la préparation tandis que la nicotinamide accroît la fraction monomérique d'environ 35 % par rapport à l'insuline aspart, ce qui favorise une absorption initiale plus rapide après injection sous-cutanée de l'insuline. Ces deux modifications apportées à l'insuline aspart confèrent, en théorie, à l'insuline faster aspart un profil d'action plus physiologique susceptible de réduire les excursions glycémiques postprandiales. Les données PK/PD, issues de six études qui comparent, chez les patients diabétiques de type 1, l'insuline faster aspart à l'insuline aspart, confirment cette hypothèse : le délai d'apparition de l'insuline dans le plasma après injection sous-cutanée est deux fois plus rapide (4,1 minutes vs 8,9 minutes), tandis que, dans les 30 premières minutes qui suivent l'injection, l'exposition à l'insuline est deux fois plus élevée après l'insuline faster aspart qu'après l'insuline aspart. Enfin, dans ce même laps de temps, une action hypoglycémiant de l'insuline plus grande de 74 % est observée après l'insuline faster aspart (13). En conséquence, comparée à l'insuline aspart, l'insuline faster aspart apparaît plus proche de ce qui est observé avec la sécrétion d'insuline endogène chez un sujet non diabétique (14) (Figure 1). Les courbes dose-réponse concernant le délai d'apparition de l'insuline dans le plasma et son début d'action hypoglycémiant restent significativement différentes entre les deux insulines, quelle que soit la dose d'insuline administrée (de 0,1 à 0,4 U/kg). La fin de l'exposition à l'insuline et de son effet hypoglycémiant survient 12-14 minutes plus tôt après l'insuline faster aspart qu'avec l'insuline aspart. L'exposition totale à l'insuline et l'effet hypoglycémiant global ne diffèrent pas significativement entre les deux insulines. Chez les enfants et les adolescents, on retrouve également un délai d'apparition de l'insuline faster aspart deux fois plus rapide, une exposition à l'insuline deux fois plus importante dans les 30 premières minutes et un meilleur effet anti-hyperglycémiant immédiat (15). Les analyses PK/PD de l'insuline faster aspart ne démontrent pas de différence significative entre les sujets jeunes et âgés (16).

ETUDES CLINIQUES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1

Un large programme d'études cliniques (onset) a été entrepris, tant chez les patients diabétiques de type 1 que diabétiques de type 2, certaines

Figure 1. Représentation schématique des profils d'action entre l'insuline endogène pancréatique, l'insuline faster aspart (Fiasp), l'insuline aspart (Iasp) et l'insuline humaine ordinaire (adapté de la référence 14).



études étant, dès à présent, terminées. Ces études ont été établies selon un design globalement comparable, comprenant l'administration d'une insuline basale ajustée en fonction d'objectifs prédéfinis et d'un bolus préprandial d'insuline à action rapide, adapté soit selon un algorithme prédéfini, soit en fonction d'une dose flexible basée sur le contenu en glucides du repas (17). Dans chaque étude, la réalisation d'un repas test contenant 80 g de glucides évaluait la glycémie postprandiale.

L'étude onset 1 a comparé, sur 26 semaines, chez des patients DT1 d'âge moyen avec une durée de diabète d'environ 20 ans, l'efficacité de l'insuline faster aspart et de l'insuline aspart dans un schéma de traitement de type basal-bolus. Ce travail montre une amélioration significative de l'HbA_{1c} avec les deux insulines et une non-infériorité de l'insuline faster aspart par rapport à l'insuline aspart (18). Le contrôle de la glycémie postprandiale apparaît, par ailleurs, supérieur dans le groupe faster aspart par rapport au groupe aspart. Le taux de survenue d'hypoglycémies était comparable dans les deux groupes. Cette étude a été prolongée sur 52 semaines et les résultats confirment un profil de sécurité comparable entre les deux insulines (effets indésirables, immunogénicité, paramètres de sécurité). L'amélioration du contrôle glycémique global en faveur de l'insuline faster aspart par rapport à l'insuline aspart est maintenue au terme des 52 semaines (différence d'HbA_{1c} : -0,10 %, P=0,0424; différence d'hyperglycémie postprandiale : -16,5 mg/dl, P=0,0002) (19).

Compte tenu de ces propriétés pharmacocinétiques, l'utilisation de l'insuline faster aspart pourrait se montrer intéressante pour les patients traités par injection sous-cutanée continue d'insuline (pompe à insuline). Une première étude réalisée sur une durée de 6 semaines (onset 4) démontre une excellente compatibilité de l'insuline faster aspart avec la pompe à insuline (20), confirmant les données pharmacologiques obtenues dans une étude comparant l'insuline faster aspart et l'insuline aspart lors d'un glucose-clamp chez des patients diabétiques de type 1 (21). Une étude de phase 3b (onset 5) est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'insuline faster aspart avec la pompe à insuline sur une population plus importante et sur une durée plus longue.

ETUDES CLINIQUES DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

L'histoire naturelle du diabète de type 2 conduit un bon nombre de patients à recevoir un traitement par insuline après l'échec des traitements oraux (22). Suite à la diminution progressive d'activité de la cellule bêta du pancréas, l'insulinothérapie basale, recommandée dans un premier temps, ne suffit pas à conserver l'objectif du niveau d'HbA_{1c} établi sur une base individuelle et une intensification thérapeutique est souvent nécessaire (23, 24). La glycémie postprandiale contribue d'autant plus au contrôle glycémique que le niveau d'HbA_{1c} est proche de 7 % et un contrôle optimal des excursions glycémiques prandiales est, dès lors, indispensable

(6). Le protocole onset 3 a évalué l'efficacité et la sécurité de l'insuline faster aspart ajoutée à une insuline basale dans un schéma basal-bolus, en comparaison à une insulinothérapie basale simple, chez des patients diabétiques de type 2 traités par metformine (25). Cette étude a démontré, après 18 semaines, la supériorité du schéma basal-bolus comparé à l'insuline basale seule dans le contrôle glycémique global (HbA_{1c}) et de la glycémie postprandiale. En revanche, une fréquence accrue des hypoglycémies et une prise de poids modérée étaient observées dans le schéma basal-bolus. Dans le protocole onset 2 (26), il s'agissait, toujours dans un schéma d'injection d'insuline de type basal-bolus, de comparer l'efficacité et la sécurité de l'insuline faster aspart à celles de l'insuline aspart chez des sujets diabétiques de type 2. Après 26 semaines, l'efficacité des deux insulines étaient comparables pour abaisser le niveau d' HbA_{1c} , tandis que l'insuline faster aspart réduisait, de manière significative, le niveau de glycémie postprandiale après 1 heure, mais pas entre 2 et 4 heures en comparaison à l'insuline aspart. Le taux global d'hypoglycémies sévères était comparable avec les deux insulines, même si on observait un nombre accru d'hypoglycémies après l'insuline faster aspart dans les deux heures qui suivaient le repas et l'injection d'insuline.

IMPLICATIONS PRATIQUES

L'insuline faster aspart (Fiasp®) est déjà enregistrée et sera commercialisée en Belgique à l'automne 2018. Elle sera indiquée dans le traitement du diabète sucré (de type 1 et de type 2) de l'adulte. Le prix et les conditions de remboursement de Fiasp® sont les mêmes que pour Novorapid®.

L'insuline Fiasp® peut être injectée par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. Par voie sous-cutanée, elle sera administrée généralement juste avant le repas, alors qu'un certain délai était recommandé pour les insulines à action rapide déjà disponibles, mais souvent non respecté par les patients. La dose d'insuline à injecter doit être ajustée individuellement en fonction de différents paramètres (auto-surveillance de la glycémie capillaire ou du glucose interstitiel, teneur en glucides du repas, sensibilité à l'insuline, objectifs glycémiques individuels). Fiasp® sera disponible sur le marché belge sous forme d'un stylo injecteur prérempli (FlexTouch®), conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine Plus, NovoFine ou NovoTwist. Le stylo prérempli permet d'injecter

de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité. Fiasp® sera également disponible en flacon de 100 unités/ml, solution injectable par voie sous-cutanée (utilisable dans une pompe à perfusion sous-cutanée continue d'insuline). Si nécessaire, Fiasp® peut être administrée par voie intraveineuse sous contrôle médical. Il a été établi que Fiasp® restait stable à température ambiante pendant 24 heures dans des solutés de perfusion tels qu'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 %.

La sécurité et l'efficacité de Fiasp® chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les résultats de l'étude onset 7, attendus dans le courant de l'année 2018, pourraient permettre d'étendre l'indication. Fiasp® peut être utilisée pendant la grossesse. Les données de deux essais cliniques randomisés contrôlés menés avec l'insuline lasp en comparaison à l'insuline humaine soluble ne montrent pas d'effets délétères de l'insuline lasp sur l'évolution de la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

CONCLUSION

La mise prochaine sur le marché belge de l'insuline faster aspart (Fiasp®) devrait constituer un nouvel atout pour le clinicien dans le contrôle de la glycémie postprandiale des patients diabétiques. En effet, cette nouvelle insuline, dérivée de l'insuline aspart (NovoRapid®), présente certains avantages pharmacocinétiques qui se traduisent, en particulier, par un début d'action de l'insuline plus précoce que ne le font les insulines à action rapide actuellement disponibles. Cette caractéristique de l'insuline Fiasp® contribue à reproduire, de manière plus précise, la sécrétion prandiale précoce d'insuline endogène, déterminante pour inhiber rapidement la production hépatique de glucose et limiter ainsi l'hyperglycémie dans la période postprandiale immédiate. Cet avantage a été démontré aussi bien chez les patients diabétiques de type 1 que chez des patients de type 2 traités par un schéma basal-bolus.

BIBLIOGRAPHIE

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977–986.

2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.— Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, **321**, 405–412.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.— Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2643-2653.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al.— 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 1577-1589.
5. American Diabetes Association.— Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*, 2018, **41**, S55-S64.
6. Monnier L, Lapinski H, Colette C.— Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 881–885.
7. Madsbad S.— Impact of postprandial glucose control on diabetes-related complications: How is the evidence evolving? *J Diabetes Complications*, 2016, **30**, 374-385.
8. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B, Lefèbvre PJ.— L'hyperglycémie post-prandiale. I. Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques. *Rev Med Liege*, 2002, **57**, 138-141.
9. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, et al.— Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 22–29.
10. Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur J Clin Invest*, 1999, **29**, 1-6.
11. Home PD.— The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab*, 2012, **14**, 780–788.
12. Brange J, Owens DR, Kang S, et al.— Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care*, 1990, **13**, 923-954.
13. Heise T, Pieber TR, Danne T, et al.— A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet*, 2017, **56**, 551-559.
14. Home PD.— Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obesity Metab*, 2015, **17**, 1011-1020.
15. Fath M, Danne T, Biester T, et al.— Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*, 2017, **18**, 903-910.
16. Heise T, Hövelmann U, Zijlstra E, et al.— A Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties between faster-acting insulin aspart and insulin aspart in elderly subjects with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging*, 2017, **34**, 29-38.
17. Philips JC, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 322-328.
18. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al.— Fast-acting insulin Aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care*, 2017, **40**, 943–950.
19. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al.— Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*, 2018, doi: 10.1111/dom.13205.
20. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, et al.— Investigation of pump compatibility of fast-acting insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, **12**, 145-151.
21. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al.— Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion : a randomized double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 208-215.
22. Féry N, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 361-368.
23. Philips JC, Scheen AJ.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 419-423.
24. Scheen AJ, Paquot N.— Optimisation d'un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 156-161.
25. Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, et al.— Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 1389-1396.
26. Bowering K, Case C, Harvey J, et al.— Faster aspart versus insulin aspart part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type2 diabetes : the onset 2 trial. *Diabetes Care*, 2017, **40**, 951-957.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr N. Paquot, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : nicolas.paquot@chuliege.be