

INNOVATIONS 2020 EN DIABÉTOLOGIE

L'insuline URLi (Lyumjev®) est une nouvelle formulation d'insuline lispro développée pour reproduire de manière plus étroite la sécrétion physiologique d'insuline prandiale grâce à son action plus rapide et sa durée d'effet raccourcie. L'URLi a été récemment commercialisée en Belgique et est destinée aux adultes diabétiques. Comparée à la lispro, son utilisation est associée à une réduction significative des excursions glycémiques postprandiales dans le DT1 et le DT2. Utilisée dans des schémas d'injection multiples, l'URLi permet d'accroître le TIR diurne par rapport à la lispro, et de réduire le temps passé en hypoglycémie chez les patients porteurs de pompes à insuline.

Michel P. Hermans

MOTS-CLÉS ▶ Insuline lispro, glycémie postprandiale, diabète, hypoglycémie, temps dans la cible, pompe à insuline

Lyumjev®: a new rapid insulin formulation

Insulin URLi (Lyumjev®) is a novel formulation of insulin lispro that was developed to more closely mimic the physiological secretion of prandial insulin, owing to its faster action and shortened duration of effect. URLi was recently marketed in Belgium and is intended for adult diabetics. Compared to lispro, its use is associated with decreased postprandial glycemic excursions in both Type 1 and Type 2 diabetic patients. When used in multiple injection regimens, URLi was demonstrated to increase diurnal time in range compared to lispro, in addition to reducing the time spent in hypoglycaemia in patients using insulin pumps.

KEY WORDS

Insulin lispro, postprandial glucose, diabetes, hypoglycemia, time in range, insulin pump

SOMMAIRE

Insuline Lyumjev®: une nouvelle insuline rapide

CORRESPONDANCE

Pr. Michel P. Hermans
Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique

Dualités d'intérêt
Cet article est réalisé avec le soutien financier d'Eli Lilly. Tous les textes sont et restent sous la responsabilité de leur auteur

ABRÉVIATIONS

CGM : mesure continue du glucose interstitiel (*Continuous Glucose Measurement*) ; CSII : pompe à insuline (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) ; DT1 : diabète de type 1 ; DT2 : diabète de type 2 ; FGM : Flash Glucose Monitoring ; GAJ : glycémie à jeun ; GPP : glycémie postprandiale ; HbA1c : hémoglobine glyquée A1c ; MDI : injections multiples d'insuline (*Multiple Daily Injections*) ; PD : pharmacodynamique ; PK : pharmacocinétique ; TAR : temps passé au-delà de la cible (*Time Above Range*) ; TBR : temps passé sous la cible (*Time Below Range*) ; TIR : temps passé dans la cible (*Time In Range*) ; URLi : insuline Lyumjev®

INTRODUCTION

Chez les patients diabétiques traités par insuline, les objectifs d'un bon contrôle glycémique comportent l'atteinte des cibles personnalisées d'HbA1c, de glycémie à jeun (GAJ) et de glycémie postprandiale (GPP). Le contrôle de cette dernière contribue de manière substantielle au contrôle glycémique global (1). Une élévation pathologique de la GPP est également associée à un risque cardiovasculaire accru, indépendamment d'une hyperglycémie à jeun. La mesure de la GPP (1-2 heures après les repas) permet d'objectiver si elle dépasse l'objectif habituel (<180 mg/dL), et le cas échéant d'intervenir sur cette élévation pour améliorer le contrôle du diabète (2).

Depuis quelques années, la plupart des patients diabétiques de type 1 (DT1) et certains diabétiques de type 2 (DT2) insulino-traités bénéficient de la mesure continue du glucose interstitiel (CGM ; *Continuous Glucose Measurement*; FGM ; *Flash Glucose Monitoring*) à l'aide de capteurs sous-cutanés. Ces mesures permettent d'objectiver en détail leurs glycémies au cours du nyctémère, et leur utilisation a mené à définir de nouvelles cibles individuelles pour estimer le contrôle glycémique au-delà des cibles d'HbA1c, à savoir (i) le temps passé dans la cible (**TIR**; *Time In Range*); (ii) le temps passé sous la cible (**TBR**; *Time Below Range*), équivalent aux périodes cumulées de glycémies basses et d'hypoglycémies, symptomatiques ou non; et (iii) le temps passé au-delà de la cible (**TAR**; *Time Above Range*) (3).

ANALOGUES D'INSULINE À ACTION RAPIDE

Pour un contrôle optimal de la glycémie, les injections d'insuline chez les patients DT1 et DT2 devraient reproduire, autant que faire se peut, les insulinémies observées physiologiquement chez les sujets sains, à jeun et en PP. Au cours des dernières décennies, des analogues d'insuline à action rapide ont vu le jour. Ces molécules ont été modifiées de manière à accélérer le début d'activité et raccourcir la durée d'action de ces insulines rapides, en modifiant notamment les propriétés d'auto-assemblage de l'insuline en complexes multimériques, dont le délai de dissociation après injection contribue à ralentir leur début d'activité et à augmenter leur durée d'action. Dans le cas de l'insuline lispro, la permutation de deux acides aminés (proline et lysine) en position 28 & 29 a permis d'obtenir un analogue d'insuline à action rapide moins propice à former des dimères et des hexamères, et donc plus rapidement disponible sous forme de monomères circulants pour stimuler le récepteur de l'insuline des tissus-cibles (4).

Les analogues d'insuline à action rapide (aspart, lispro, et glulisine) sont utilisés dans les schémas insuliniques [basal + prandial] pour les injections prandiales, dont

l'administration est recommandée endéans 15-20 minutes avant les repas principaux. Néanmoins, de nombreux patients les administrent juste avant les repas, ce qui ne permet pas toujours de contrôler de manière optimale la GPP et le risque d'hypoglycémies postprandiale ou à distance des repas (5). Ces analogues sont également utilisés dans les pompes à insuline.

INSULINE URLi

L'insuline **URLi** (**Lyumjev**®) est une nouvelle formulation d'insuline lispro destinée à reproduire plus fidèlement la sécrétion PP d'insuline en conditions physiologiques grâce à la présence de deux excipients, à savoir (i) le **citrate**, qui accélère l'absorption sous-cutanée de l'insuline via un accroissement localisé de la perméabilité vasculaire ; et (ii) le **treprostinil**, un analogue de prostacycline approuvé pour le traitement de l'hypertension pulmonaire, qui induit une vasodilatation locale, sans effets systémiques, et indétectable dans le plasma aux doses utilisées dans l'URLi (6,7).

PHARMACOCINÉTIQUE & PHARMACODYNAMIQUE DANS LE DT1 ET LE DT2

COMPARAISON AVEC LISPRO

Par rapport à l'insuline lispro « conventionnelle », la nouvelle formulation de lispro confère à l'URLi des propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) plus physiologiques, avec une apparition plus précoce dans le sérum (de 5 min), un effet glycémique plus rapide (de 10 min), davantage d'exposition insulinique au cours des 15 min suivant l'injection (8x), et une réduction nette (-43%) d'exposition résiduelle à l'insuline ≥3 heures après injection, sur la base d'études PK/PD et d'études de clamps.

Dans une étude randomisée croisée et en double aveugle comparant URLi & lispro chez des DT1 traités par injections multiples d'insuline (*multiple daily injections* ; MDI) ou par pompe à insuline (*continuous subcutaneous insulin infusion* ; CSII), l'URLi apparaissait plus rapidement en circulation, avec davantage d'exposition au cours des 15 premières minutes. Le début d'effet d'URLi, mesuré par clamp, était plus rapide, et la durée des effets tardifs (≥ 4 h) nettement plus courte. L'exposition et l'action glycémique globales étaient semblables entre URLi et lispro, permettant en pratique une conversion d'unités de 1 pour 1 entre ces deux insulines rapides (7,8). Au cours d'une étude randomisée en double aveugle et croisée chez des DT1 traités par CSII et prenant des repas-tests,

l'URLi a réduit substantiellement l'aire sous la courbe de l'élévation postprandiale du glucose (9).

URLi U-200 vs U100

Une étude randomisée a testé chez des sujets sains, à l'aide de clamps, l'administration d'URLi sous-cutanée à 2 concentrations différentes (200 U/mL [U-200] et 100 U/mL [U-100]). Elle a montré la bioéquivalence de ces 2 formulations en termes de PK et d'effets sur la disposition du glucose (7). Ces données confirment la possibilité pour les individus de passer d'une formulation U100 à une formulation U200 en utilisant une conversion d'unités de 1 pour 1.

COMPARAISON À D'AUTRES ANALOGUES RAPIDES

Dans une étude randomisée croisée et en double aveugle chez des DT1 recevant des repas-tests et de la glargine comme insuline basale, l'URLi avait une absorption plus rapide et une durée d'exposition moindre que celles des analogues rapides lispro, aspart et faster aspart. L'exposition à l'insuline URLi au cours des 15 premières minutes était 5x plus élevée que celles observées sous lispro et aspart, et 1.5x plus élevée que celle générée par faster aspart. La durée d'exposition à l'insuline prandiale était réduite de 45-50 min par rapport à ces 3 analogues rapides. Les élévations de PPG après repas-tests étaient moindres sous URLi par comparaison aux élévations de PPG avec les trois analogues rapides testés, une diminution statistiquement significative par rapport à lispro et aspart (10).

ETUDES DE PHASE 3 - DT1 ET DT2

PRONTO-T1D

Cette étude randomisée d'une durée de 26 semaines avait pour but de démontrer la non-infériorité (marge d'HbA1c de 0.4%) de URLi par rapport à lispro sur le taux d'HbA1c au terme de l'étude chez des DT1 traités par MDI et insuline basale. Les objectifs secondaires comparaient l'élévation des PPG après repas-tests (en termes de supériorité de URLi) ; l'HbA1c entre lispro administrée aux repas (en double aveugle avec URLi administrée aux repas) vs. URLi administrée en post-repas (en open label & en termes de non-infériorité de URLi) ; et la survenue/sévérité des hypoglycémies tout venant ou postprandiales (11). PRONTO-T1D a démontré la non-infériorité d'URLi (administrée aux repas ou post-repas) vs lispro administrée aux repas sur l'HbA1c à 26 semaines.

En termes d'élévation des PPG après repas-tests, l'URLi administrée aux repas a montré une supériorité vs lispro pour contrôler les excursions postprandiales. Il n'y avait pas de différences significatives concernant le taux global d'hypoglycémies, d'hypoglycémies postprandiales (≤ 4

h des repas) et la survenue d'hypoglycémies nocturnes entre URLi et lispro. Il y avait statistiquement moins d'hypoglycémies tardives (>4 h des repas) sous URLi que sous lispro administrées aux repas. Les effets secondaires tout venant ou graves et les arrêts de traitements en cours d'étude étaient comparables dans les 3 groupes (URLi aux repas, URLi après repas, et lispro aux repas). Les réactions aux sites d'injections des analogues rapides étaient peu fréquentes, généralement faibles à modérées, et plus fréquentes sous URLi (2.7% vs 0.2% avec lispro).

PRONTO-T1D EXTENSION

Cette étude d'efficacité et de sécurité a évalué une période de 26 semaines additionnelles de traitement par URLi ou lispro dans le cadre d'une extension de l'étude PRONTO-T1D. Après 52 semaines, il n'y avait pas de différences significatives entre ces deux insulines en terme d'HbA1c. Les proportions de patients avec HbA1c <7 % à la semaine 52 étaient similaires (URLi, 26,8 % ; lispro, 24,5 %). Concernant les glucométries capillaires, les moyennes à 1h et 2h après repas étaient statistiquement inférieures avec URLi qu'avec lispro. Le taux et l'incidence d'hypoglycémies graves, documentées, et postprandiales étaient semblables entre les traitements, et inférieur (-31%) dans la période >4 h après repas. Des réactions au point d'injection ont été signalées par 3,3 % des patients sous URLi et 0,9 % sous lispro. Le contrôle glycémique global et l'amélioration des glucométries capillaires sous URLi vs lispro étaient observés tout au long de la période de 52 semaines. Ceci suggère que l'efficacité d'URLi est préservée au cours d'un traitement à long terme dans le DT1. Aucun problème de sécurité à long terme n'a été identifié avec l'URLi (12).

PRONTO-T2D

Cette étude randomisée en double aveugle d'une durée de 26 semaines avait pour but de démontrer la non-infériorité (marge d'HbA1c de 0.4%) de URLi par rapport à lispro sur le taux d'HbA1c au terme de l'étude chez des DT2 traités par insuline basale et ≥ 1 bolus d'insuline prandiale, ou par 2 injections quotidiennes d'insuline pré-mélangées, et recevant ≤ 3 agents hypoglycémisants oraux. Les objectifs secondaires comparaient l'élévation des PPG 1h ou 2h après repas-tests et le taux d'HbA1c en fin d'étude (en termes de supériorité de URLi) (13).

PRONTO-T2D a montré la non-infériorité d'URLi vs lispro concernant l'HbA1c en fin d'étude. Il n'y avait pas non plus de différences entre ces analogues rapides concernant les doses d'insuline totales, basales ou prandiales en fin d'étude. L'URLi était supérieure à la lispro dans le contrôle des excursions des PPG suivant les repas-tests, avec des élévations glycémiques statistiquement moindres après 30, 60, 120, 180, et 240 minutes. Il n'y avait pas de différences entre URLi et lispro sur la survenue d'hypoglycémies tout venant ou d'hypoglycémies

nocturnes. Les effets secondaires observés avec les deux analogues ne différaient pas. Les réactions aux sites d'injections étaient peu fréquentes (URLi 1.5% et lispro 0.7%) et généralement mineures.

ÉTUDE PRONTO-T1D CGM SUBSTUDY

L'objectif primaire de cette étude, en double-aveugle (URLi et lispro aux repas) ou en « open label » (URLi après repas), était de comparer chez des DT1 les effets de URLi et lispro pendant 26 semaines sur l'aire glycémique incrémentale pendant 120 minutes suivant un petit-déjeuner pris au terme de l'étude. Les objectifs secondaires étaient de comparer, à l'aide des données de CGM (Dexcom G4 Platinum®, avec CGM « à l'aveugle » d'une durée pouvant aller jusqu'à 14 jours), le TIR (71-180 mg/dL), le temps passé en hypoglycémie (<50 mg/dL), le TAR (>180 mg/dL), et la variabilité glycémique sous URLi et lispro (14).

Par rapport à la lispro, l'URLi réduisait l'élévation des PPG. L'URLi aux repas améliorait non significativement (vs lispro) le TIR, la moyenne glycémique et celle des élévations de PPG aux repas sur base des données de CGM de 24 H. L'URLi prise aux repas était supérieure à l'URLi post-repas en termes de TIR, de TAR, et de moyennes glycémiques ou d'excursions de PPG. Sur base des valeurs de CGM en période diurne (pendant laquelle la majorité des repas sont consommés), l'URLi prise aux repas améliorait significativement le TIR par rapport à la lispro ou à l'URLi post-repas, et diminuait le TAR par rapport à l'URLi prise après repas.

URLI ET POMPES À INSULINE

PRONTO-PUMP

Cette étude randomisée de phase 3, croisée et en double aveugle, a documenté et comparé chez des DT1 avec pompe externe à insuline (CSII) infusant URLi ou lispro, et mesurant leur glucose interstitiel par CGM ou par FGM, le taux de survenue d'échecs d'infusion de l'insuline à partir de la pompe. Les patients utilisaient leur pompe à insuline personnelle (MiniMed 530G, 630G ou 640G) tout au long de l'étude, et devaient utiliser les réservoirs MiniMed® Reservoir et les sets de perfusion MiniMed® Mio®. Les échecs d'infusion étaient estimés sur la base des alarmes d'occlusion de cathéters émises par la pompe et/ou la survenue d'une hyperglycémie majeure (>250 mg/dL) et inexplicite, ne répondant pas endéans l'heure à l'administration d'un bolus d'insuline correcteur. Le taux d'échecs d'infusion était faible avec les deux insulines, avec des taux d'alarmes pour occlusion de 0.05/mois (URLi) et 0.03/mois (lispro), respectivement, confirmant la sécurité d'utilisation d'URLi chez les patients traités par CSII (15).

On a observé dans cette étude une durée significativement allongée du TIR pendant les 120 min suivant le petit-déjeuner, et une tendance à une meilleure HbA1c en fin

d'étude et une réduction du temps passé en hypoglycémie sous URLi vs lispro, chez des patients utilisant des doses semblables d'insuline totale ou prandiale et des programmations de pompes comparables. Les effets secondaires rapportés étaient majoritairement mineurs et n'entraînaient pas d'arrêt de traitement : 46.9% (URLi) et 18.8% (lispro). Il s'agissait notamment de réactions aux sites d'infusion, davantage rapportés sous URLi (18.4%) que sous lispro (8.3%).

PRONTO-PUMP 2

Cette étude de phase 3, randomisée, d'une durée de 16 semaines, en double aveugle et avec bras parallèles, avait pour objectif principal de démontrer chez des DT1 traités par CSII (avec CGM et le logiciel de la pompe calculant les bolus) (i) la non-infériorité d'URLi vs. lispro en terme d'HbA1c en fin d'étude dans le cadre d'un protocole visant l'atteinte de cibles glycémiques (objectif primaire) ; et (ii) la supériorité d'URLi par rapport à lispro en termes d'élévation de la PPG à 1h et 2 h d'un repas-test et de TIR diurne et/ou nyctéméral. Le taux de base d'insuline et les bolus prandiaux ou correcteurs délivrés par la pompe visaient à atteindre les objectifs de bon contrôle glycémique par une approche « treat-to-target » : GAJ ou glycémie avant repas de 100 mg/dL (dans une fourchette de 80 à <110 mg/dL) ; glycémie au coucher entre 90 et 130 mg/dL, et PPG <180 mg/dL (60-120 min après prise du repas). Les résultats de cette étude ont été présentés sous forme de communication affichée à l'EASD (16).

PRONTO-Pump 2 a montré la non-infériorité d'URLi vs lispro en termes de valeur d'HbA1c en fin d'étude, et la supériorité d'URLi vs lispro à contrôler les PPG après 1h et 2h d'un repas-test. Les aires glycémiques postprandiales pour l'ensemble des repas, documentées par CGM, étaient également significativement réduites sous URLi vs lispro. Le TIR en fin d'étude était semblable pour les 2 insulines, de même que le taux d'hypoglycémies nocturnes. Par rapport à lispro, l'URLi permettait de réduire considérablement le pourcentage de temps en hypoglycémie (54 mg/dL) au cours de la nuit et sur 24 h (différence moyenne de traitement au moindre carré de 0,97% et -0,52% respectivement, $p < 0,05$ dans les deux cas). Le groupe infusant l'URLi présentait moins d'hypoglycémies de tous types et d'hypoglycémies diurnes que le groupe recevant lispro, et moins d'hypoglycémies postprandiales 2-4 h après les repas. Les patients sous URLi passaient moins de temps en hypoglycémie que ceux sous lispro, sur la base des données CGM en fin d'étude. Les doses d'insuline sous forme de bolus et le rapport entre les doses d'insuline bolus et la dose totale d'insuline étaient significativement moindres sous URLi à la semaine 16.

Les effets secondaires étaient modérés dans les deux groupes. L'incidence d'effets indésirables liés au traitement était plus élevée avec l'URLi (60,5 % contre 44,7 %), principalement des réactions et des douleurs au point de perfusion. La majorité des réactions au point de perfusion

étaient légères ou modérées, et 3,3 % des patients traités par URLi ont interrompu le traitement en raison de ces événements.

EN PRATIQUE

L'insuline URLi (Lyumjev®) est destinée aux adultes diabétiques. L'insuline Lyumjev® peut être utilisée pendant la grossesse si l'état clinique le justifie, et peut être utilisée également pendant l'allaitement.

Lyumjev® est disponible sous 5 formes [conditionnements]: (i) stylos pré-remplis KwikPen™ de 100 U/mL [5 x 3 mL]; cartouches à 100 U/mL [5 x 3 mL] pour stylos réutilisables; (iii) stylos pré-remplis KwikPen™ junior à 100 U/mL, gradués par 0.5 unités [5 x 3 mL]; stylos pré-remplis KwikPen™ à 200 U/mL [5 x 3 mL]; et flacons à 100 U/mL [1 x 10 mL].

CONCLUSION

L'insuline URLi (Lyumjev®) est une insuline rapide basée sur une nouvelle formulation de lispro. Elle est caractérisée par une absorption significativement plus rapide aux sites d'injection ou d'infusion sous-cutanés. L'URLi est destinée aux patients adultes diabétiques traités par injections multiples d'insuline ou par CSII. Comparée à la lispro, son utilisation est associée à une réduction des excursions glycémiques postprandiales dans le DT1 et le DT2. Lorsqu'utilisée dans des schémas d'injection multiples, l'URLi permet d'accroître le TIR diurne par rapport à la lispro, et de réduire le temps passé en hypoglycémie chez les patients porteurs de pompes à insuline. Son utilisation est bien tolérée, une faible minorité de patients rapportant des réactions mineures aux sites d'injection.

Tableau. Caractéristiques des essais cliniques de Phase 3 avec URLi résumés dans cet article

Nom de l'étude	n patients	type de diabète	durée (semaines)	type d'étude	comparateur	objectif principal	objectifs secondaires principaux	CGM / FGM (%)	référence
PRONTO-T1D	1222	T1D	26	randomisée; bras parallèles; double aveugle (URLi & lispro aux repas) et open-label (URLi post-repas)	lispro	HbA1c à 26 semaines (non-infériorité d'URLi au repas)	PPG 1 h et 2 h après repas-test (supériorité d'URLi au repas); HbA1c à 26 semaines (non-infériorité d'URLi post-repas)	11,6	11
PRONTO-T1D Extension	893	T1D	52	randomisée; bras parallèles; double aveugle (URLi & lispro aux repas)	lispro	efficacité : HbA1c à 26 semaines; valeurs et excursions des glucométries capillaires pré- & post-repas; dose d'insuline; sécurité; hypoglycémies; effets secondaires			12
PRONTO-T1D CGM substudy	269	T1D	26	randomisée; bras parallèles; double aveugle (URLi & lispro aux repas) et open-label (URLi post-repas)	lispro	aire incrémentale d'élévation glycémique (0-120 min) d'un petit-déjeuner (URLi & lispro aux repas)	TIR; durée CGM <50 mg/dL; TAR; variabilité glycémique	100	14
PRONTO-Pump	49	T1D	12	randomisée; cross-over; double aveugle (URLi & lispro)	lispro	taux d'échecs d'infusion d'insuline (alarms d'occlusion ou hyperglycémie inexpliquée réfractaire au bolus correcteur)		100	15
PRONTO-Pump 2	432	T1D	16	randomisée; bras parallèles; double aveugle (URLi & lispro); CGM (simple aveugle)	lispro	HbA1c à 16 semaines (non-infériorité d'URLi)	PPG 1 h et 2 h après repas-test (supériorité); HbA1c à 16 semaines (supériorité); TIR diurne (supériorité); TIR nyctéméral (supériorité)	100	16
PRONTO-T2D	673	T2D	26	randomisée; bras parallèles; double aveugle	lispro	HbA1c à 26 semaines (non-infériorité d'URLi au repas)	PPG 1 h et 2 h après repas-test (supériorité); HbA1c à 26 semaines (supériorité)	0	13

RÉFÉRENCES

1. Edelman SV, Liu R, Johnson J, Glass LC. AUTO-NOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2132-40.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2020: glycemic targets. *Diabetes Care*. 2020;43(suppl 1):S66-76.
3. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretations: recommendations from the International Consensus on Time In Range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593-603.
4. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocrine Reviews*. 2020;41:733-55.
5. Slattery D, Amiel A, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med*. 2018;35:306-16.
6. Klaff L, Cao D, Dellva MA, Tobian J, Miura J, Dahl D, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1799-807.
7. Linnebjerg H, Zhang Q, LaBell E, Dellva MA, Coutant DE, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetics and glucodynamics of ultra rapid lispro (URLi) versus Humalog® (lispro) in younger adults and elderly patients with type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:1589-99.
8. Leohr J, Dellva MA, Carter K, Labell ES, Linnebjerg H. Ultra-rapid lispro (URLi) accelerates insulin lispro absorption and insulin action vs. Humalog (lispro) consistently across study populations: A meta-analysis of pharmacokinetic and glucodynamic data. *Diabetes*. 2020;69(suppl 1):1040-P.
9. Kazda C, Leohr J, Liu R, et al. Ultra rapid lispro (URLi) shows faster absorption of insulin lispro vs. Humalog® (Lispro) during insulin pump (CSII) use in patients with T1D. *Diabetes*. 2018;67(suppl 1). Abstract 1006-P.
10. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, LaBell E, Zijlstra E, Kapitza C, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: a phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1789-98.
11. Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1799-807.
12. Bue-Valleskey J, Klaff L, Cho JI, Dellva MA, Schloot NC, Tobian J, et al. Long-term efficacy and safety of Ultra Rapid Lispro (URLi) in adults with type 1 diabetes: The PRONTO-T1D Extension. *Diabetes Ther*. 2021;12:569-580.
13. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, Jinnouchi H, Chang AM; PRONTO-T2D Investigators. Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care*. 2020;43:2991-8.
14. Malecki MT, Cao D, Liu R, Hardy T, Bergenstal RM, Bue-Valleskey J. Ultra-rapid lispro improves postprandial glucose control and time in range in type 1 diabetes compared to lispro: PRONTO-T1D continuous glucose monitoring substudy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22:853-60.
15. Bode B, Garg S, Norwood P, Morales C, Hardy T, Liu R, Ignaut D. Compatibility and safety of ultra rapid lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: PRONTO-Pump study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23:41-50.
16. Warren M, Cho J, Liu R, Tobian J, Ignaut D. Improved postprandial glucose control with Ultra Rapid Lispro (URLi) versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(suppl 1):OP-10-58.