Experiencia Latinoamericana con el uso de glargina U300

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

Conflictos de interés

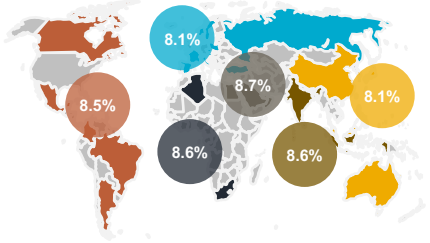
- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

Agenda

- Cuándo se está insulinizando en México?
- Cuáles son las limitantes del médico para el uso de insulinas?
- Cómo escoger entre insulinas basales?
- Cuándo hacer switch entre insulinas basales?
- Reflexiones personales sobre la experiencia en América Latina
- Importancia de titulación
- Caso clínico

Control glucémico por región

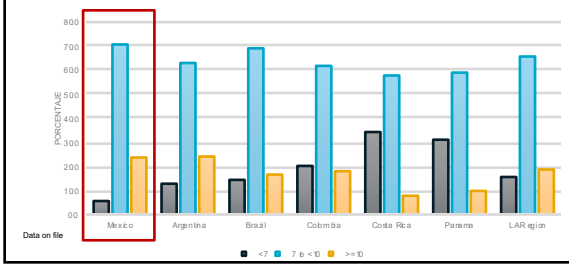
- La HbA_{1c} media fue de 8.3% a nivel mundial



4

Promedio de HbA1c en pacientes Mexicanos

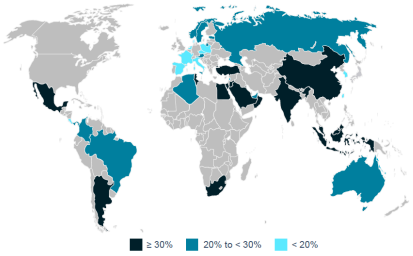
La HbA1c basal media fue del 8,9 ± 1,6% y el 94,4% de los pacientes tenían valores ≥7%.



5

Poster **1675-P**, category **16-F**

Proportion of total patients with HbA_{1c} ≥ 9.0%



HbA_{1c}, glycated haemoglobin

Prevalencia de complicaciones **micro**vasculares[a]

[a]Prevalences standardized for age and sex using a logistic regression model. M Kosiborod *et al. Diabetes* 2017;66(Suppl.1):A80

7

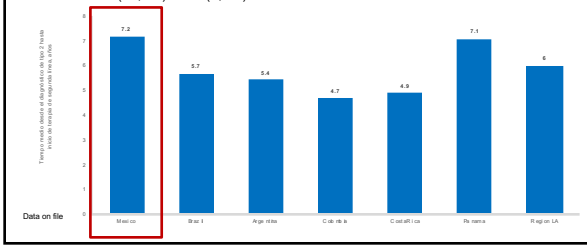
Prevalencia de complicaciones **macro**vasculares[a]

[a]Prevalences standardized for age and sex using a logistic regression model. M Kosiborod *et al. Diabetes* 2017;66(Suppl.1):A80

8

En México el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la terapia de segunda línea

La duración de la terapia de primera línea fue de 7,2 años y los fármacos utilizados fueron MET (83,1%) o SU (9,9%) solos.



Data on file

9

Table 5. Reason for changing First Line Therapy in the DISCOVER-LA study by country or region

Reasons for change of first line:	Central America*	Mexico	Colombia	Argentina	Brazil
Lack of efficacy	66.7%	92.1%	84.5%	91.1%	90.3%
Hypoglycemic event	2.3%	0.9%	2.5%	1.0%	0.5%
Weight gain	5.9%	3.9%	7.0%	4.3%	11.7%
Side effect	17.8%	4.6%	5.0%	3.3%	7.7%
Affordability	1.4%	4.6%	4.0%	2.3%	5.4%
Reasons for choosing second line					
Efficacy	43.8%	52%	65.5%	58.6%	48.4%
Tolerability	26.5%	21.2%	16%	14.2%	32.4%
Weight	33.3%	15.9%	12.5%	16.9%	29.7%
Hypoglycemia	17.4%	16.2%	13%	19.2%	30.4%
Patient request	0.5%	0.7%	3.5%	0.7%	3.6%
Convenience	10.5%	20.3%	10%	8.3%	25.2%
Access	10.5%	7.4%	16%	14.2%	16%
cost	4.1%	17.5%	2.5%	13.2%	27%

Chen-Ku CH, Gonzalez-Galvez G. In press

Table 6. Diabetes Treatment: Second Line Therapy in the DISCOVER-LA study by country or region

Second line therapy	Central America*	Mexico	Colombia	Argentina	Brazil
Met mono	2.7%	5.2%	4.0%	1.7%	4.3%
SU mono	1.8%	8.5%	11.5%	7.3%	13.7%
DPP4 mono	13.7%	2.8%	9.0%	16.6%	6.1%
SGLT mono	13.7%	1.3%	6.0%	4.6%	3.8%
Met + SU	4.1%	36.7%	7.5%	23.8%	29.1%
Met + DPP4	36.1%	16.2%	22%	22.5%	16.7%
Met + SGLT	7.8%	4.4%	1.0%	1.7%	16.4%
SU + TZD	0.5%	3.1%	7.0%	6.0%	0.5%
Insulin	0.5%	10.9%	19.5%	6.6%	2.0%
Antihypertensive drugs	61.2%	46.7%	53.5%	57%	62.2%
Lipid lowering drugs	47%	45.4%	52%	41.4%	48%
Antiplatelet drugs	15.1%	24.9%	34.5%	23.2%	19.6%

Chen-Ku CH, Gonzalez-Galvez G. In press

Por qué hay retardo en la insulinización?

Insulinización según nivel de conocimiento del médico en España

Variable	Nivel conocimiento bajo (n = 5; 13,5%)	Nivel conocimiento medio (n = 22; 59,5%)	Nivel conocimiento alto (n = 10; 27,0%)	p
Empleo de insulinas en la práctica clínica				
Nivel medio de HbA1c de los pacientes insulinizados del cupo, %	9,12 ± 0,13	7,80 ± 0,44	6,42 ± 0,36	< 0,01
Tipo de insulina basal, n (%)				
Glargina 300	1 (20,0)	4 (18,2)	6 (60,0)	
Glargina 100	2 (40,0)	15 (68,2)	4 (40,0)	0,11
Degludec	0	0	0	
Detemir	0	0	0	
NPH	1 (20,0)	2 (9,1)	0	
Mixtas	1 (20,0)	1 (4,5)	0	
Tipo de insulina prandial, n (%)				
Regular o cristalina	0	4 (18,2)	1 (10,0)	
Aspart	0	0	0	0,66
Lispro	0	0	0	
Glulisina	0	1 (4,5)	2 (20,0)	
Da igual	5 (100)	17 (77,3)	7 (70,0)	

Carretero-Anibarro F. Semergen. 2020

Barreras de aprendizaje

Cuándo realizó la última actividad formativa sobre diabetes, n (%)	
< 2 años	10 (27,0)
2-5 años	14 (37,9)
> 5 años	13 (35,1)
Idea subjetiva que el profesional tiene sobre su manejo del paciente con insulinas, n (%)	
Manejo muy bien las insulinas	10 (27,0)
Ya sé lo suficiente	2 (5,4)
Sé bastante, pero debo mejorar	19 (51.4)
No sé sobre insulinas y me importa poco	6 (16,2)
La actitud del profesional respecto al aprendizaje sobre insulinas, n (%)	
No aprendo, no tengo tiempo para estudiar sobre insulinas	13 (35,1)
Que insulinice otro: en hospital, primaria o urgencias	5 (13,5)
Quiero aprender, pero no es fácil: falta de medios, tiempo...	1 (2,7)
Quiero aprender sobre insulinas y pongo los medios	18 (48,7)
Qué vía sería la correcta para aprender sobre insulinización, n (%)	
La Administración debe proporcionar el aprendizaje	31 (83,8)
La industria farmacéutica debe proporcionar el aprendizaje	3 (8,1)
Cada profesional debe buscarse la forma de aprender	3 (8,1)
Cómo formarse, n (%)	
En horario laboral, reservar tiempo para formación	31 (83,8)
Por las tardes (industria)	3 (8,1)
Los fines de semana (industria)	3 (8,1)

Carretero-Anibarro F. Semergen. 2020

Reflexiones

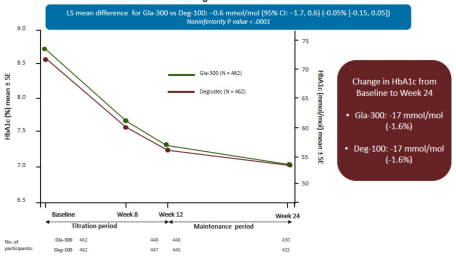
- La resistencia a la insulina está en el médico o en el paciente?
- Con los dispositivos en pluma de insulina
  - Mejor aceptado por los pacientes
  - Mi práctica personal es iniciar la primera dosis en el consultorio
    - La reacción de la gran mayoría de los pacientes es “eso es todo???”
    - La adherencia a la terapia con insulina es alta
    - Muchos tienen el temor más hacia vial-jeringa
- Muchas veces es explicarles a los pacientes las razones médicas para insulinizar
  - Glucotoxicidad = “el azúcar alto hace que el páncreas responda menos a tratamientos, hay que ponerlo a descansar”
  - Falla de células beta = “el páncreas viene trabajando horas extras por mucho tiempo y ya no es capaz de producir la insulina al mismo ritmo”

Cuál escoger?

BRIGHT: Primary Endpoint: Glycemic Control

Gla-300 Noninferior to Deg-100 in HbA1c Reduction at Week 24

LS mean difference for Gla-300 vs Deg-100: −0.6 mmol/mol (95% CI: −1.7, 0.6) (-0.05% [-0.15, 0.05])
Noninferiority P value = .0001



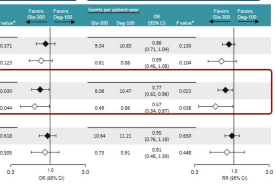
Change in HbA1c from Baseline to Week 24

- Gla-300: -17 mmol/mol (-1.6%)
- Deg-100: -17 mmol/mol (-1.6%)

Cheng AYY. ADA 2018. Oral presentation 301-OR.

BRIGHT: Anytime (24 h) Hypoglycemia

	Incidence				Event rates			
	Incidence, %		OR (95% CI)	P value*	Events per patient-year		OR (95% CI)	P value*
	Gla-300	Deg-100			Gla-300	Deg-100		
Full study period (0–24 weeks)								
Confirmed (≤ 3.9 mmol/L [≤ 70 mg/dL])	66.5	69.0	0.88 (0.66, 1.17)	0.371	9.34	10.83	0.86 (0.71, 1.04)	0.130
Confirmed (< 3.0 mmol/L [< 54 mg/dL])	14.7	18.4	0.76 (0.53, 1.09)	0.123	0.61	0.88	0.69 (0.45, 1.06)	0.104
Titration period (0–12 weeks)								
Confirmed (≤ 3.9 mmol/L [≤ 70 mg/dL])	47.4	54.3	0.74 (0.57, 0.97)	0.030	8.08	10.47	0.77 (0.62, 0.96)	0.023
Confirmed (< 3.0 mmol/L [< 54 mg/dL])	7.6	11.7	0.63 (0.40 to 0.99)	0.044	0.49	0.86	0.57 (0.35, 0.92)	0.026
Maintenance period (12–24 weeks)								
Confirmed (≤ 3.9 mmol/L [≤ 70 mg/dL])	54.1	55.8	0.93 (0.71, 1.22)	0.618	10.64	11.21	0.95 (0.76, 1.18)	0.650
Confirmed (< 3.0 mmol/L [< 54 mg/dL])	9.8	11.2	0.86 (0.56, 1.33)	0.505	0.73	0.91	0.81 (0.46, 1.39)	0.448



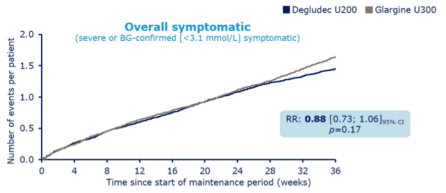
Confirmed hypoglycemia included documented symptomatic or asymptomatic hypoglycemia (≤ 3.9 mmol/L or < 3.0 mmol/L [≤ 70 mg/dL or < 54 mg/dL]), and severe events if any; only 1 participant experienced severe hypoglycemia (1 event), in the Gla-300 group, due to a skipped evening meal and not reducing her insulin dose after a non-severe event 2 days earlier.
All *P* values presented are nominal, not adjusted for multiplicity. Safety population (Gla-300, n = 463; Deg-100, n = 462).

Cheng AYY. ADA 2018. Oral presentation 301-OR.

Hypoglycaemia endpoints

MAINTENANCE period – primary endpoint

Prespecified analysis



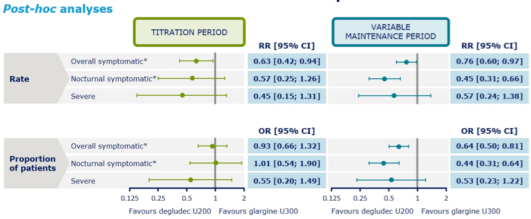
CONCLUDE

BG, blood glucose; CI, confidence interval; glargine U300, insulin glargine 300 units/mL; RR, rate ratio

Hypoglycaemia endpoints

TITRATION and VARIABLE MAINTENANCE periods

***Post-hoc* analyses**



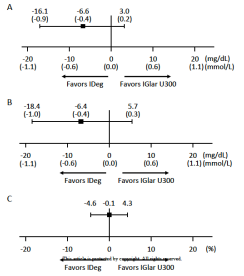
*Event defined as severe (requiring third-party assistance) or blood glucose <3.1 mmol/L confirmed with symptoms. All nocturnal hypoglycaemia reported between 00:01 and 05:59
CI, confidence interval; glargine U300, insulin glargine 300 units/mL; OR, odds ratio; RR, rate ratio

CONCLUDE

Cómo explicamos estas diferencias en resultados?

- BRIGHT
  - Patrocinado por Sanofi
  - Pacientes sin uso previo de insulina
  - Glargina U300 vs degludec
  - Titulación a 80-100 mg/dl
  - Se alanzó el desenlace primario (no inferioridad Hba1c)
  - Menor incidencia de hipoglicemia durante el período de titulación favoreciendo glargina U300 (desenlace de seguridad)
- CONCLUDE
  - Patrocinado por Novo Nordisk
  - Usuarios de insulina en alto riesgo por hipoglicemia
  - Glargina U300 vs degludec
  - Titulación a 70-90 mg/dl
  - Sin diferencias en desenlace primario (hipoglicemia total) pero hubo una diferencia en el período de mantenimiento favoreciendo degludec

Glargina U300 vs degludec en CGM



Desviación estándar

Promedio

Coeficiente de variación

Miura H. Diab Obes Metab. 2020; aug 3

Pharmacological variability of insulins degludec and glargine 300 U/mL: Equivalent or not?

This might explain why clamp results can fall towards either one side or its opposite [1,8] when we are on the 'cutting edge' of fluctuations in pharmacological profiles that characterize, and perhaps even separate, two insulin preparations. For the moment, it would appear that the two insulin preparations tested in the studies of Heise et al. [8] and Bailey et al. [1] are more similar than dissimilar in terms of their pharmacodynamic variability. As there is compelling evidence that it is important to know whether this parameter differs between the two insulins, it is to be hoped that, in the near future, additional studies, perhaps with the help of new methods of investigation, will provide further insights into this issue.

L. Monnier*, C. Colette
University institute of clinical research, university of Montpellier, 641, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34093 Montpellier cedex 5, France

Please cite this article in press as: Monnier L, Colette C. Pharmacological variability of insulins degludec and glargine 300 U/mL: Equivalent or not?. Diabetes Metab (2017), https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.11.001

Experiencia de switch de glargina U100 a U300 en mundo real

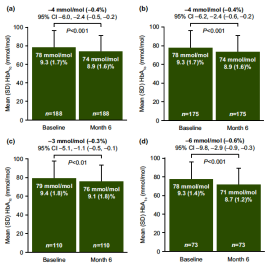
SPARTA: switch a U300 en DM-1 en Inglaterra

Toda la cohorte

Subrupo de pacientes que completaro y tenían toda la información

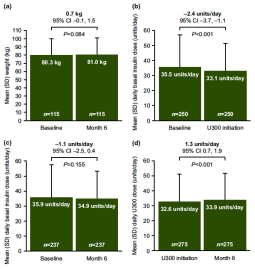
Los que venían con basal OD

Los que venían con basal bid



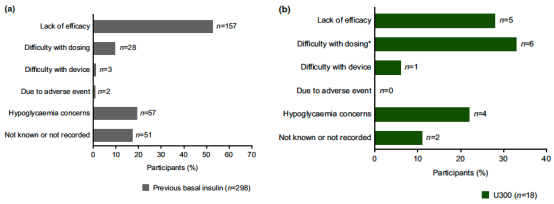
Panne T. Diabetic Medicine. 2019;36:110

SPARTA: peso y dosis de insulina



Panne T. Diabetic Medicine. 2019;36:110

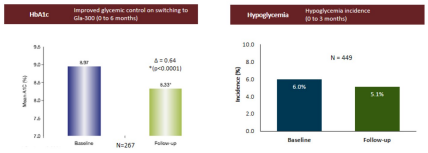
SPARTA: razones de cambio y discontinuación



Panne T. Diabetic Medicine. 2019;36:110

RWE for Gla-300: DELIVER Studies

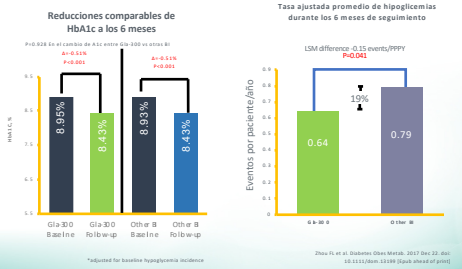
DELIVER 1 - People with T2DM on other basal insulins who switched to Gla-300†[a]



- In DELIVER 2, there was similar glycemic control with less hypoglycemia in patients who switched to Gla-300 compared with those switching to other basal insulins[b]
- Pragmatic trials also underway for Gla-300[c-e]

†Data extracted from the PHIE.
a. Ye F, et al. ADA 2016. Abstract 943-P; b. Zhou FL, et al. ENDO 2017. Poster LB SUN 81; c. ClinicalTrials.gov. NCT02451137; d. ClinicalTrials.gov. NCT02967224; e. ClinicalTrials.gov. NCT02967211.

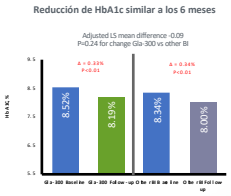
DELIVER-2: Control glicémico similar con menos hipoglicemias después de cambiar a Gla-300 vs otras IB en la vida real

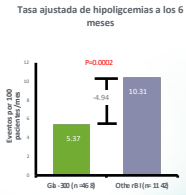


Zhou FL et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Dec 22. doi: 10.1111/dom.13199 [Epub ahead of print]

SAPAC.TIO.18.06.0985

DELIVER-3: Menos hipoglicemias con un control glicémico similar después de cambiar a Gla-300 en lugar de otras insulina basal en adultos mayores con DM2





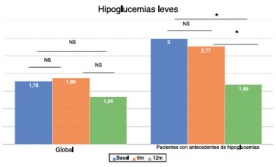
Metodología de Análisis: Análisis de regresión logística, ajustada para características basales

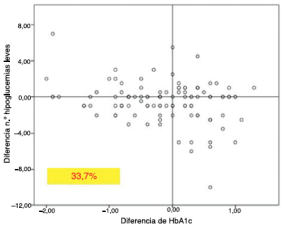
*adjusted for baseline hypoglycemia incidence

Zhou LF et al. Poster presented at ADA 2017, Poster 986-P and unpublished data

SAPAC.TIO.18.06.0985

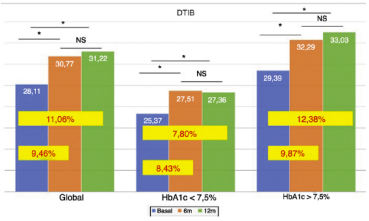
Switch en DM-1 en España





Pujanta Alarcón P. Endocrinol Diab Nutr. 2018

Switch en DM-1 en España



Pujanta Alarcón P. Endocrinol Diab Nutr. 2018

Comentarios

Limitantes

- No existen datos de la vida real reportados con glargina U300 para América Latina
- Se ha limitado al uso en el mercado privado
- En el sector público, la mayoría de los sistemas de salud cuentan con glargina U100 ó únicamente insulinas humanas

Reflexiones

- Médico:
  - Igual de eficaz que glargina U100 y degludec
  - Menor riesgo de hipoglicemias comparado con U100 y similar a degludec
  - Un poco más de dosis?
- Mercadeo
  - Si tengo 2 insulinas igual que cuestan lo mismo, son igual de eficaces pero uno es más seguro que el otro… cuál escogería?
  - Muchos pacientes nuevos inician ahora con glargina U300
  - En mi opinión personal, si el paciente está bien con glargina U100, no les hago el switch

Cuándo hacer switch a glargina U300?

- En DM-1 cuando con la basal que están usando tienen que fraccionar la dosis a bid
- Hipoglicemias nocturnas con el esquema de insulina actual
- Mayor flexibilidad en esquema de dosificación
  - Recordar la ventana de 3 horas
  - En este caso degludec sí tiene mayor ventaja porque la ventana es mayor
- Variabilidad?

Limitantes y barreras

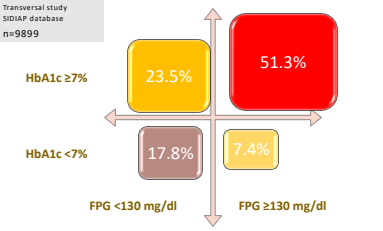
- Para algunos colegas, el concepto de U300 no ha sido tan claro
  - Algunos siguen pensando en términos de potencia
  - No he percibido que sea una confusión para pacientes
- Se debe recalcar que va a durar más tiempo en alcanzar el estado estacionario
  - No asustarse por la leve hiperglicemia inicial
  - Titulación de dosis semanal en lugar de cada 3-4 días
- Algunos pacientes se quejan que un dispositivo es más costoso que glargina U100 si no se les indica que trae mayor cantidad de insulina (450 u vs 300 u)

Importancia de titulación para alcanzar meta terapéutica

Treatment with basal insulins: failure in dose optimization

Distribution of patients treated with basal insulin according to their FPG and Hba1c

Transversal study
SIDIAP database
n=9899

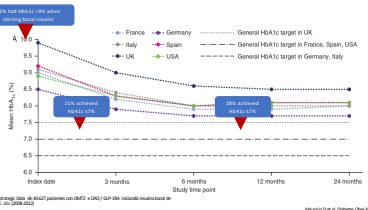


1. Adaptado de Mata-Cases M. et al. *Journal of Diabetes* 9 (2016), 34–44

Insulina Glargina (100 UimL) + Lixisenatida

Glucose response during the first 3 months treatment with basal insulin is a predictor of glucose control on the long term

- May patients will start basal insulin with HbA1c >9% = delay in treatment intensification
- Average HbA1c decreased more during the first 3 months of treatment and then remained stable



Análisis observacional retrospectivo de Cegedim Strategic Data de 40.627 pacientes con DM2 a OAD / GLP-1RA iniciando insulina basal de Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido y EE. UU (2008-2012)

Mauricio D et al. Diabetes Obes Metab. 2017;19:1151–64

BI, insulina basal; OAD, fármaco antidiabético oral; GLP-1 RA, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón

Caso clínico: uso de diferentes tipos de insulinas

Caso clínico

- Femenina 74 años, DM-2 diagnosticado a los 49 años de edad
- 1era consulta a los 61 años:
  - Nefropatia diabética tx enalapril 10 mg por día
  - Metformin 1500 mg por día, hba1c 4.9%
  - Dislipidemia tratamiento lovastatina 80 mg, LDL 73 mg/dl
  - Osteoporosis tratamiento con alendronato 70 mg por semana
  - Peso 66.5 kg, talla 162 cm, PA 120/70
- 1 año después se le agregó gliclazida MR 30 mg por día por presentar hiperglicemias post cena

Caso clínico (2)

- 3 años después (16 años de evolución):
  - Por glicemias en ayunas 150-180 se le inicia glargina U100. Hba1c 6.9%
- 1 año después glicemias postprandiales elevadas
  - Se suspender gliclazida MR
  - Se inicia lispro 6-6-4 u
- 6 meses después: Hba1c 6.7%, 1 solo episodio de hipoglicemia post almuerzo
  - Empieza a tener caídas recurrentes llevando a fractura de Colles (67 años)
  - Rx columna con aplastamiento vertebral
  - Al estudiar causa de caídas se documenta enfermedad cerebrovascular

Caso clínico (3)

- A los 66 años se pasa a insulinas humanas por situación económica
  - Pasa a insulina simple 10-10-10 y NPH 26
- Empieza a tener más hipoglicemias, sobre todo en el transcurso del día. Hba1c 6.9%
  - Sigue teniendo caídas aunque no ha vuelto a tener fracturas
  - Múltiples ajustes en el esquema de insulina
- Regresa a los 72 años con historia de hipoglicemias frecuentes a las 11 AM y 5 PM. Hba1c 6.81%
  - Se cambia a glargina U300 16 u al día y simple 8-10-10
  - Empieza a tener síntomas de hipoglicemia con glicemia en 90s

Caso clínico (4)

- En la última consulta
  - Tuvo un nuevo evento isquémico con disartria durante fisioterapia que resolvió a las 3 horas
  - No ha vuelto a tener caídas
  - No hipoglicemias sintomáticas
  - Hba1c 7.3%
  - Último esquema indicado
    - Glargina U300 34 u al día, simple 12-10-12
    - Enalapril 5 mg bid
    - Lovastatina 80 mg por día
    - AAS 100 mg por día

Conclusiones

- Sólo 10% de las personas con diabetes en México pasan a 2da línea de tratamiento con insulina
- La educación del médico es fundamental para instaurar esquemas de insulinización
- Glargina U300 produce menos hipoglicemias comparado con las generaciones anteriores de insulina basal
- La titulación de dosis debe hacerse un poco más lento pero es fundamental para alcanzar las metas terapéuticas

Preguntas…

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com