



## Comparando evidencia en la práctica clínica con insulinas basales de última generación

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios

Sistema de Estudios de Postgrado, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

### Conflictos de interés (últimos 5 años)

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Sanofi Aventis, Bayer, Pfizer, Novartis, Siegfried
- Advisory Board: Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer, Siegfried, Stein
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Recordati, Novo Nordisk

EndoDrChen.com

---

---

---

---

---

---

### Agenda

- Insulinas basales de última generación
- Estudios comparativos basados en clamps
- Estudios comparativos en RCT
- Estudios comparativos en la vida real

EndoDrChen.com

---

---

---

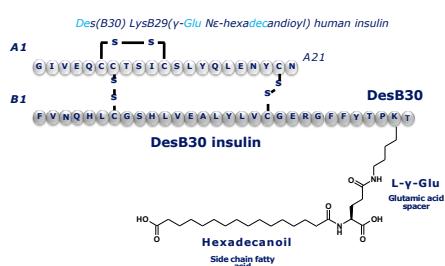
---

---

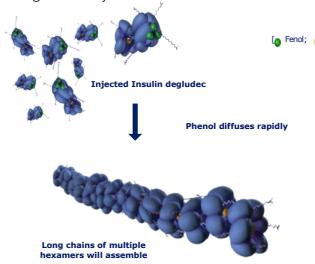
---

## Insulin degludec

Degludec insulin

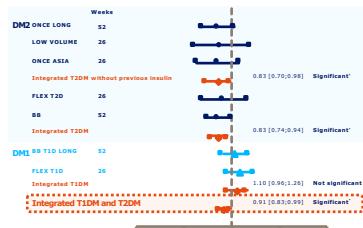


Insulin degludec: right after injection



Jensenius et al. *Pharm Res* 2012;29:2104-14

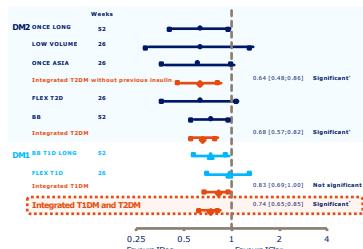
## Meta analysis: confirmed general hypoglycemia



Ajustado para el ensayo, tipo de diabetes, terapia antidiabética al momento de la selección, género, región y edad. El brazo de dosificación flexible no fue incluido en el análisis.

\*Brazo significativamente más bajo con base en IC 95%. Rutter et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:175-84

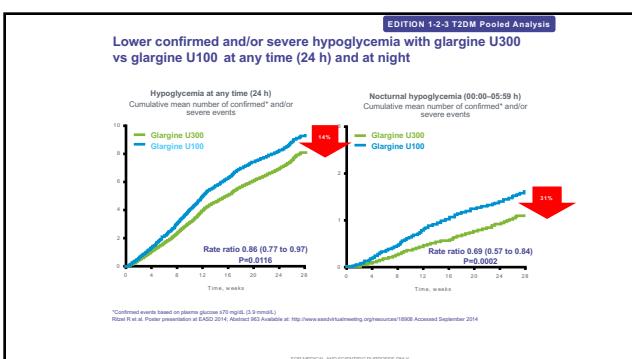
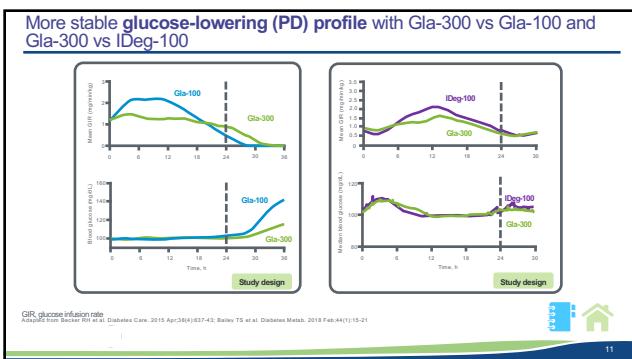
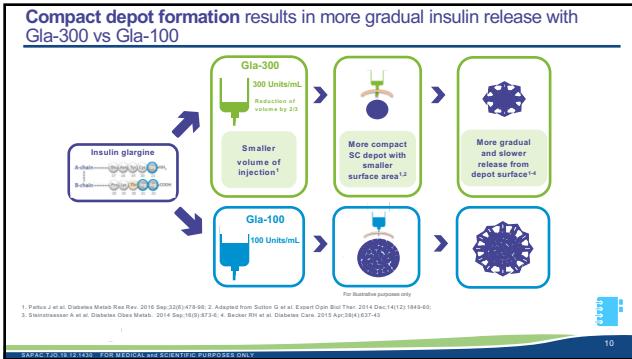
## Meta analysis: confirmed nocturnal hypoglycemia

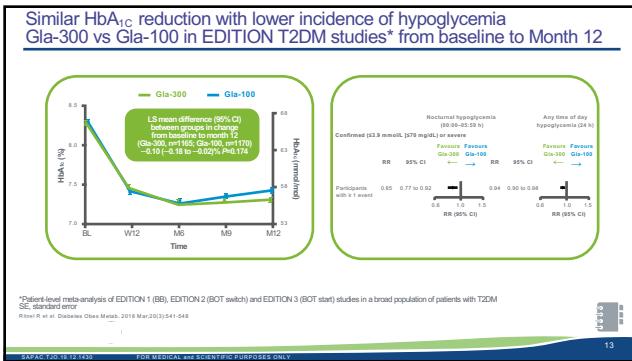


Ajustado para el ensayo, tipo de diabetes, terapia antidiabética al momento de la selección, género, región y edad. El brazo de dosificación flexible no fue incluido en el análisis.

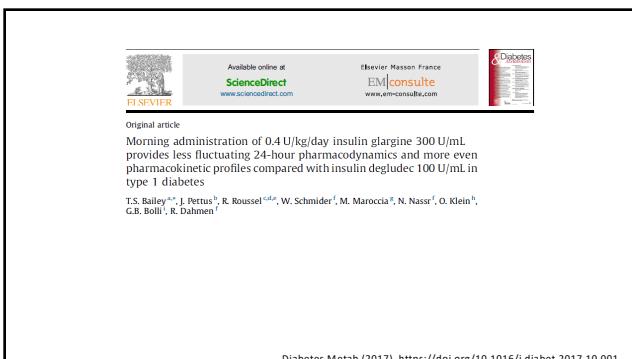
\*Brazo significativamente más bajo con base en IC 95%. Rutter et al. Diabetes Obes Metab 2011;13:175-84

Glargine U300



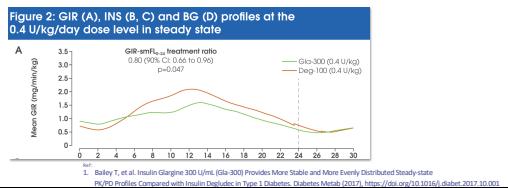


## Comparación de glargia U300 vs degludec: estudios de pinzas euglicémicas

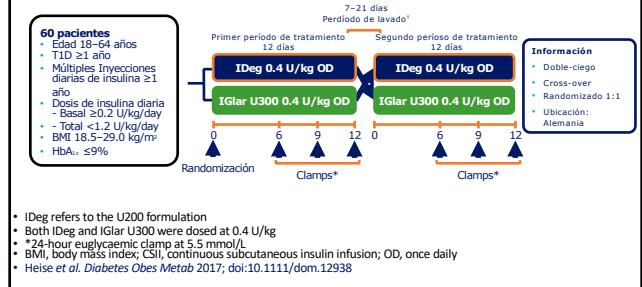


## Glargina U300 vs degludec

- En pacientes con DMT1, el perfil PK/PD de insulina glargin 300U/mL a una dosis relevante (0.4U/kg/día) fue más plano y más parejamente distribuido a lo largo de 24 horas que iDeg
- La fluctuación inter-día de la actividad metabólica fue 20% menor para insulina glargina-300 ( $p = 0.047$ ) que para iDeg



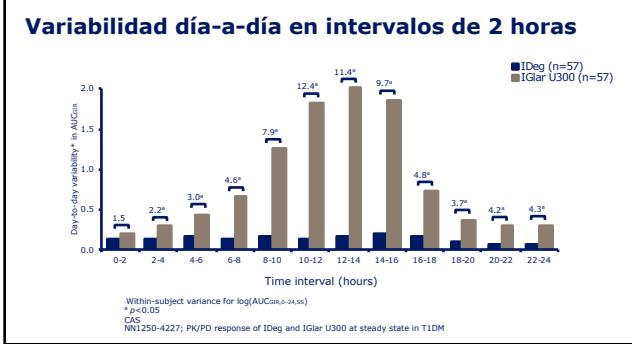
## Diseño del estudio



**IDeg tiene aprox. 4 veces menor variabilidad día-a-día vs. IGlar U300**

	IDeg (n=57)	IGlar U300 (n=57)	IGlar U300/IDeg
Within-subject variance* (CV%**)			Ratio (P-value)
AUC <sub>GIR, 0-24h, SS</sub>	0.101 (33)	0.375 (67)	3.704 (<0.0001)

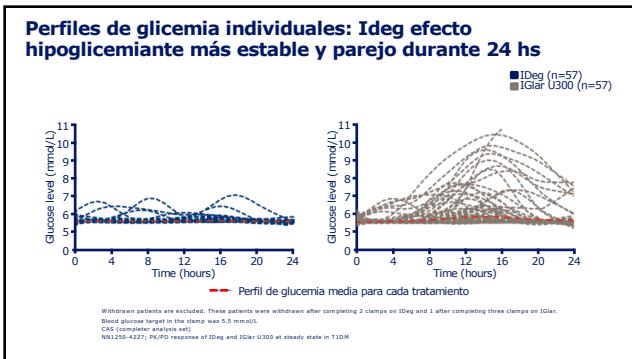
\* Within-subject variance for log(AUC<sub>GIR, 0-24h, SS</sub>)  
\*\* CV% are calculated as CV% =  $\sqrt{e^{(CV\%)^2} - 1}$ , and where CV%  
NN1250-4227; PK/PD response of IDeg and IGlar U300 at steady state in T1DM



**IDeg tiene aprox. 40% menor variabilidad farmacológica intra-día vs. IGlar U300**

AUC <sub>Gr, 0-24h, SS*</sub>	IDeg		IGlar U300		Ratio of relative fluctuations† (P-value)	
	Fluctuations**		AUC <sub>Gr, 0-24h, SS*</sub>	Fluctuations**		
	Absolute	Relative		Absolute		
1,913	0.23	17.08	1336	0.25	27.28	0.63 (p<0.0001)

Within-subject variance for log(AUC<sub>Gr,0-24h</sub>)  
\* p<0.05  
† P-value of the ratio of relative fluctuations between IDeg and IGlar U300



## Reflexiones

- Sin embargo, estos son estudios de pinza euglicémica, en laboratorios de investigación, pacientes sin comer, en reposo
- Resultados divergentes según la métrica utilizada
- Es difícil de extrapolar estos datos a la vida real y a la práctica diaria

---



---



---



---



---



---

## Estudios cabeza a cabeza en RCT entre degludec y glargina U300?

---



---



---



---

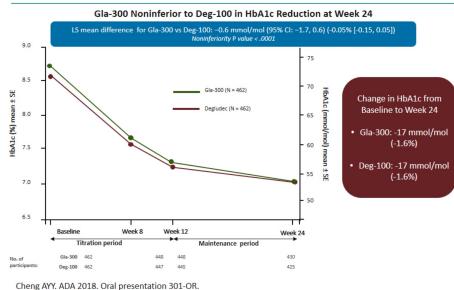


---



---

### BRIGHT: Primary Endpoint: Glycemic Control




---



---



---



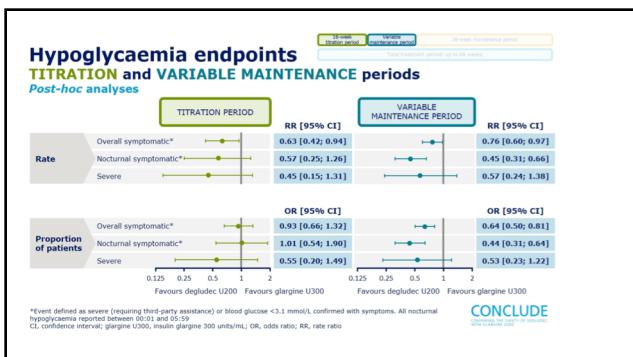
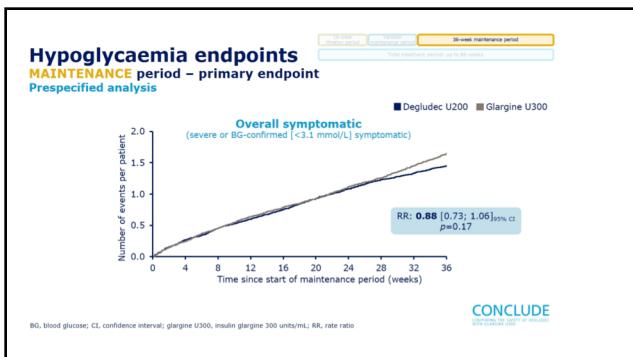
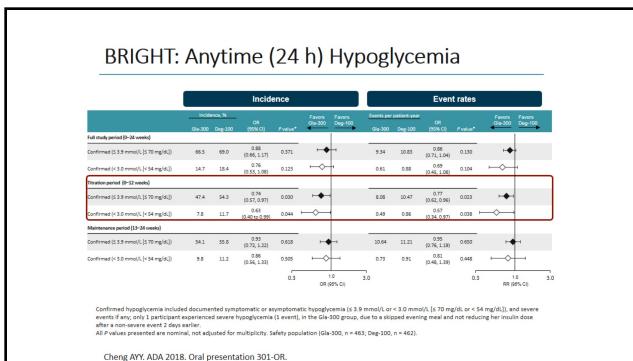
---



---



---

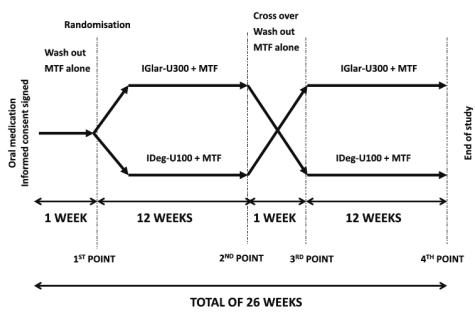
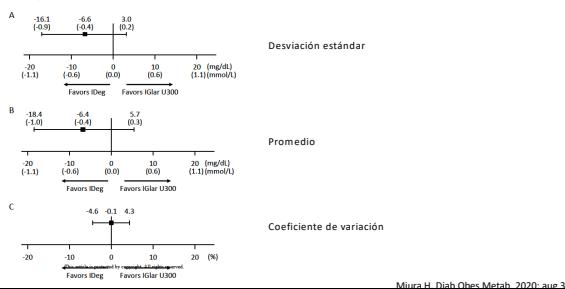


## Cómo explicamos estas diferencias en resultados?

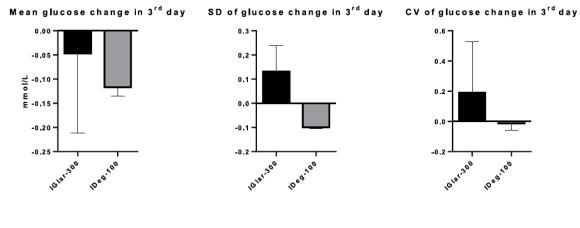
- BRIGHT
  - Patrocinado por Sanofi
  - Pacientes sin uso previo de insulina
  - Glargina U300 vs degludec
  - Titulación a 80-100 mg/dl
  - Se alcanzó el desenlace primario (no inferioridad HbA1c)
  - Menor incidencia de hipoglicemia durante el período de titulación favoreciendo glargina U300 (desenlace de seguridad)

- CONCLUE
  - Patrocinado por Novo Nordisk
  - Usuarios de insulina en alto riesgo por hipoglicemias
  - Glargina U300 vs degludec
  - Titulación a 70-90 mg/dl
  - Sin diferencias en desenlace primario (hipoglicemias totales) pero hubo una diferencia en el período de mantenimiento favoreciendo degludec

## Glargina U300 vs degludec en CGM

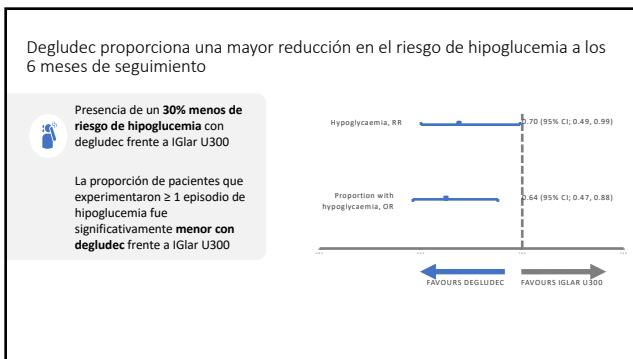
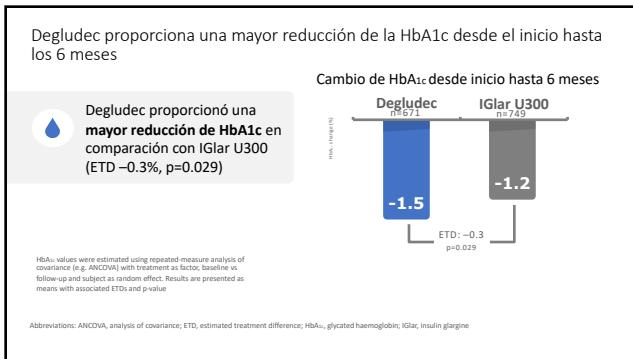


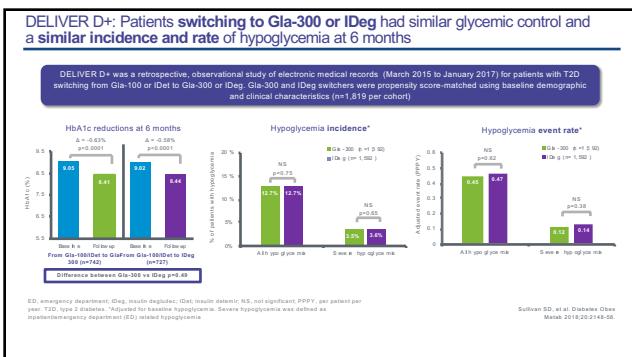
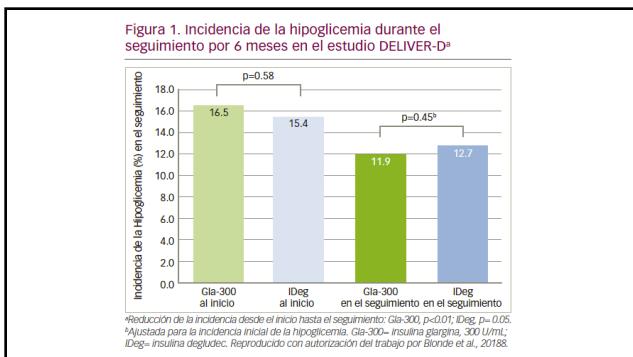
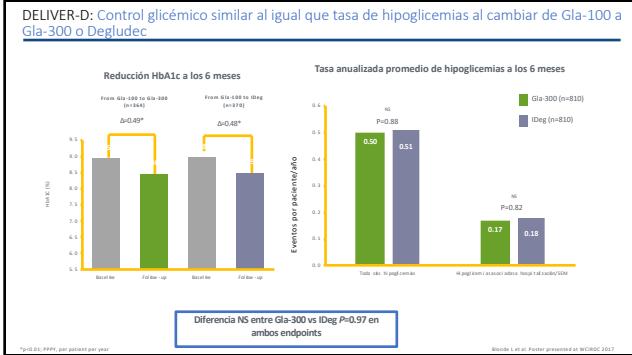
## Glargina U300 y degludec tienen efectos similares en variabilidad glicémica

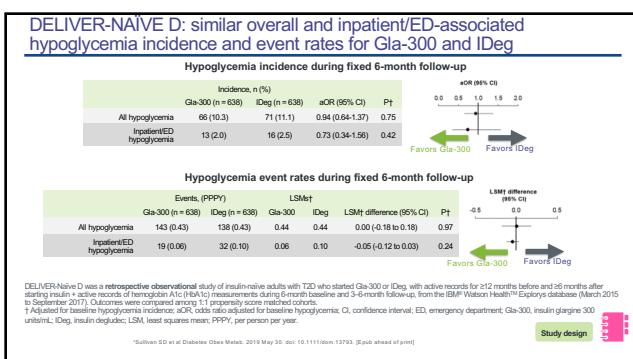
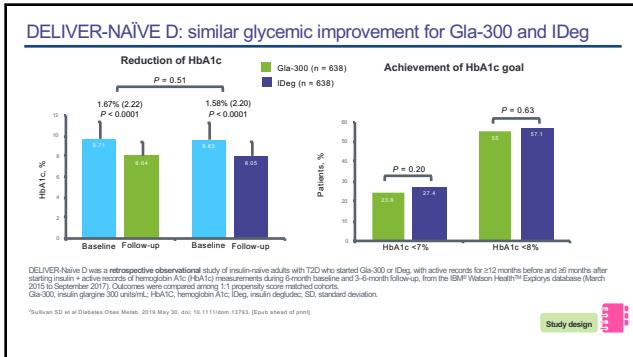
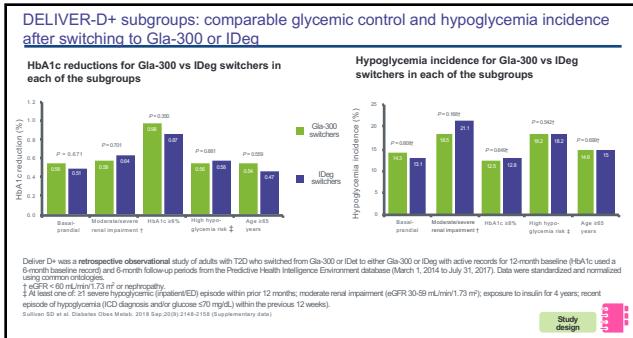


## Estudios basados en la vida real









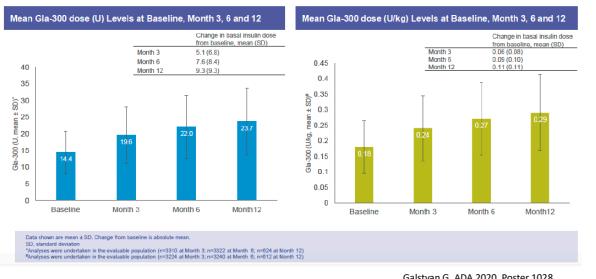
## Limitantes

- No existen datos de la vida real reportados con glargin 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 glargin U100 ó únicamente insulinas humanas

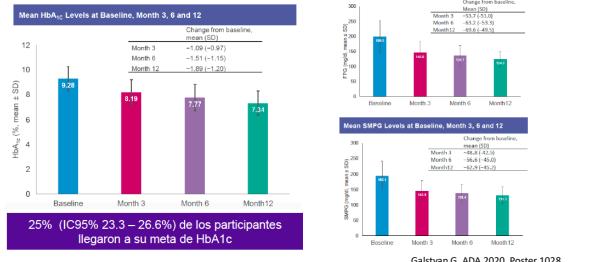
## Metodología

- ATOS (NCT03703869): estudio observacional, prospectivo, multicéntrico a 12 meses (18 países: México, Colombia y Perú)
- Criterios de selección: Pacientes >18 años con DM2, naïve a insulina, no controlados con 1 ADO, HbA1c >7% y <11%
- Objetivos
  - Principal: Porcentaje de pacientes que llegaron a objetivo de HbA1c (individualizado) a los 6 meses
  - Secundarios:
    - Cambio de HbA1c a los 3, 6 y 12 meses
    - Cambio en la GPA y en la AMG a los 3, 6 y 12 meses
    - Seguridad

## Uso de insulinas



## Perfil glucémico



## Seguridad

		Gla-300 (N=4527) <sup>a</sup>				
		All hypoglycemia		Nocturnal hypoglycemia		
		n (%)	event rate per patient-year	n (%)	event rate per patient-year	
Symptomatic (blood glucose ≤70 mg/dL)						
Month 6		34 (0.75%)	0.025	9 (0.20%)	0.006	
Month 12		40 (0.88%)	0.027			
Symptomatic (blood glucose <54 mg/dL)						
Month 6		6 (0.13%)	0.003	3 (0.07%)	0.001	
Month 12		9 (0.20%)	0.004	3 (0.07%)	0.001	
Severe						
Month 6		2 (0.04%)	0.001	1 (0.02%)	0	
Month 12		2 (0.04%)	0.001	1 (0.02%)	0	

Galstyan G. ADA 2020 Poster 1028

Pharmacological variability of insulins degludec and glargin 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 insulin degludec and glargin 300 U/mL: Equivalent or not? Diabetes Metab (2017). <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.11.001>

## Conclusiones

- La nueva generación de insulinas basales, glargina U300 y degludec, tienen mayor duración de acción y perfil de acción más plano con respecto a las basales anteriores
- Confiere menor riesgo de hipoglucemias comparado con glargina U100 y detemir
- Entre sí, posiblemente sean muy similares en eficacia y seguridad
- Diferencias en los estudios posiblemente se debe a metodología, población evaluada, metas de titulación

---

---

---

---

---

---

---

## Preguntas...

[chenku2409@gmail.com](mailto:chenku2409@gmail.com)

Puede descargar la  
presentación en:



[www.EndoDrChen.com](http://www.EndoDrChen.com)

---

---

---

---

---

---

---