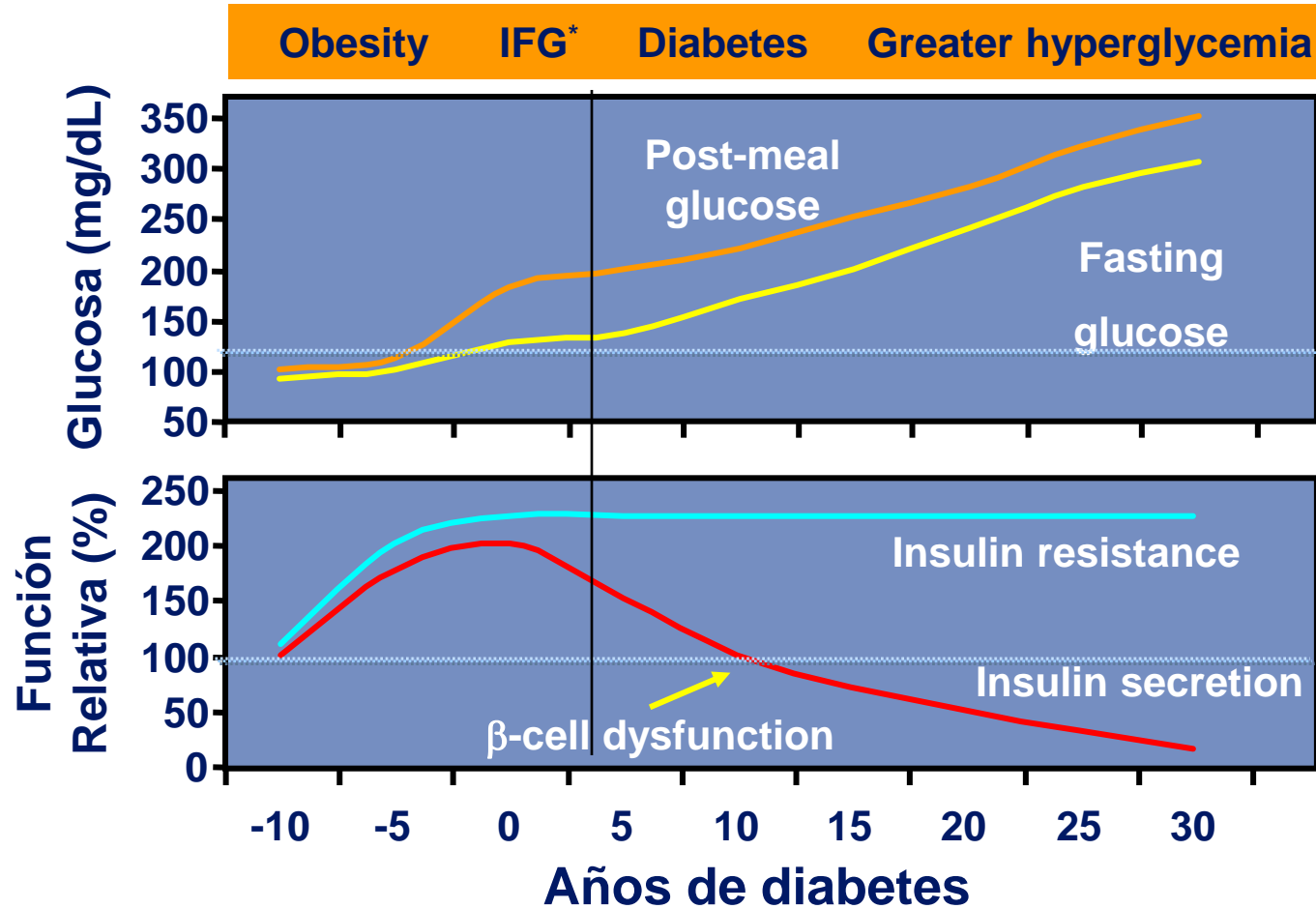


Nuevas Insulinas: Detemir & Degludec



Fernando Costa Lostaunau
Gerente Médico
Novo Nordisk Pharma Operations A/S
Sucursal del Perú

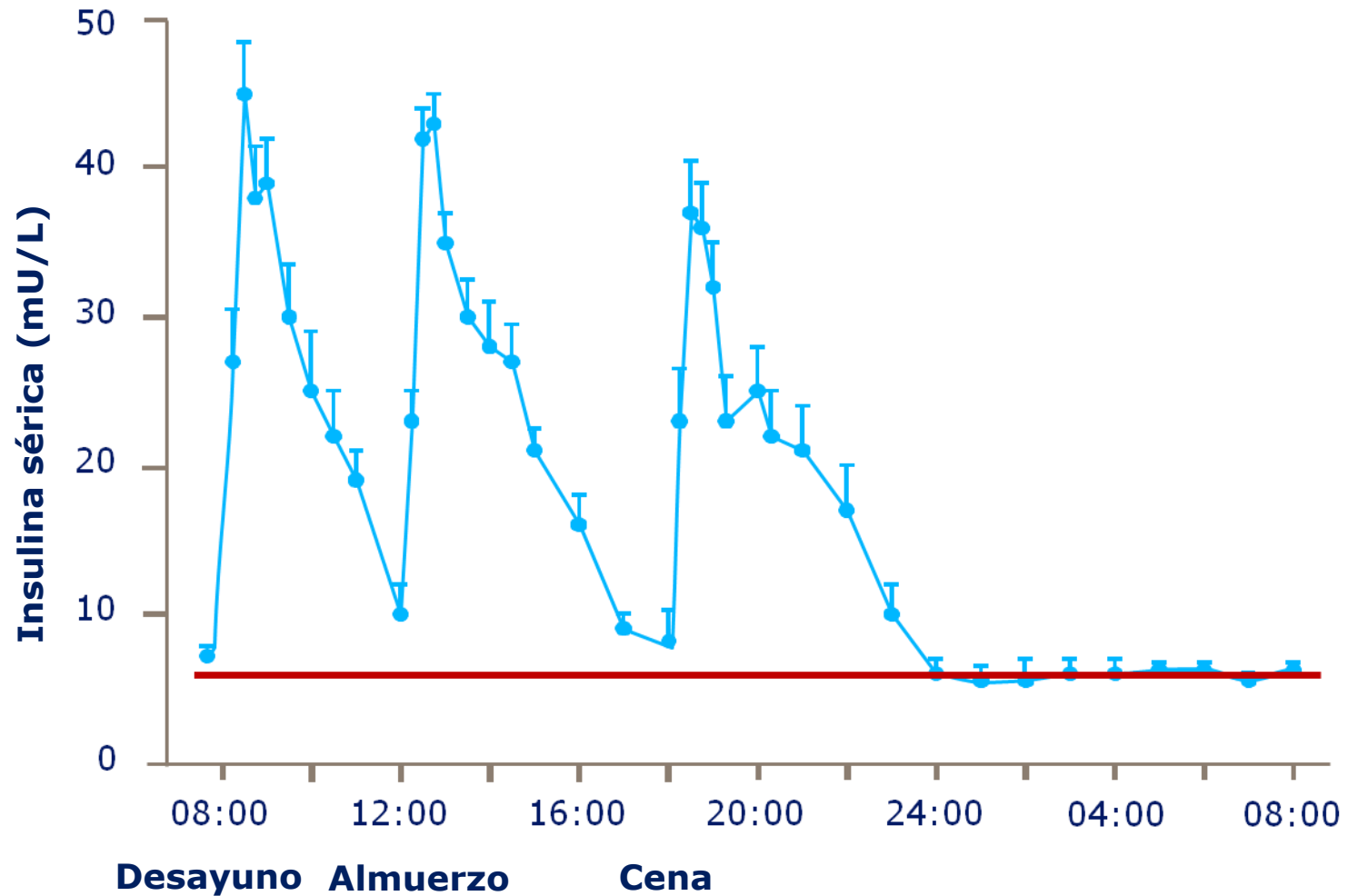
Historia Natural de la Diabetes Tipo 2



*IFG, impaired fasting glucose.

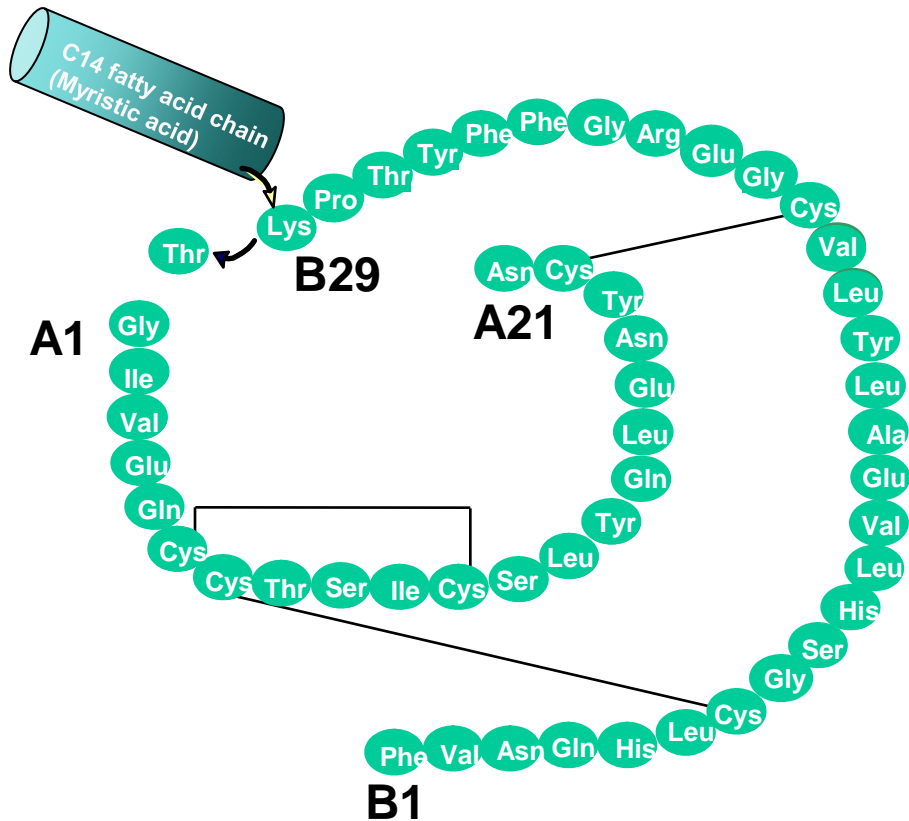


Hacia una insulina basal más fisiológica



Levemir®: Insulina Detemir

Des threonine (B30) + Acido Mirístico (mir) (B29)

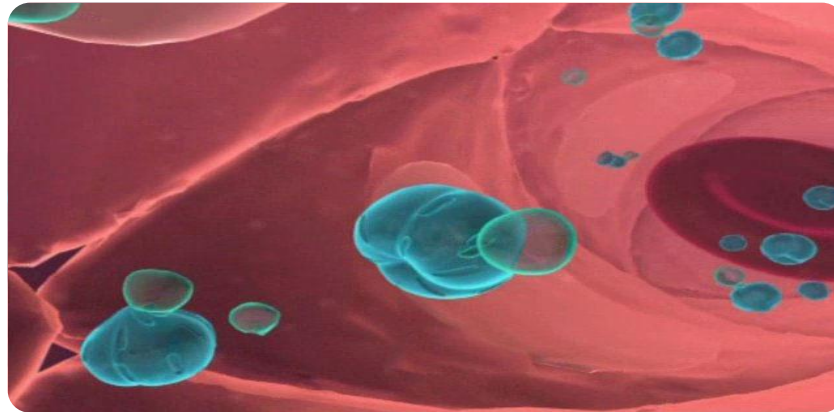


Insulina análoga basal, de duración prolongada y perfil plano

- Acetilación con ácido mirístico
- Duración de hasta 24 horas
- pH neutro
- Permanece en solución después de la inyección

Levemir®: Mecanismo de prolongación del efecto

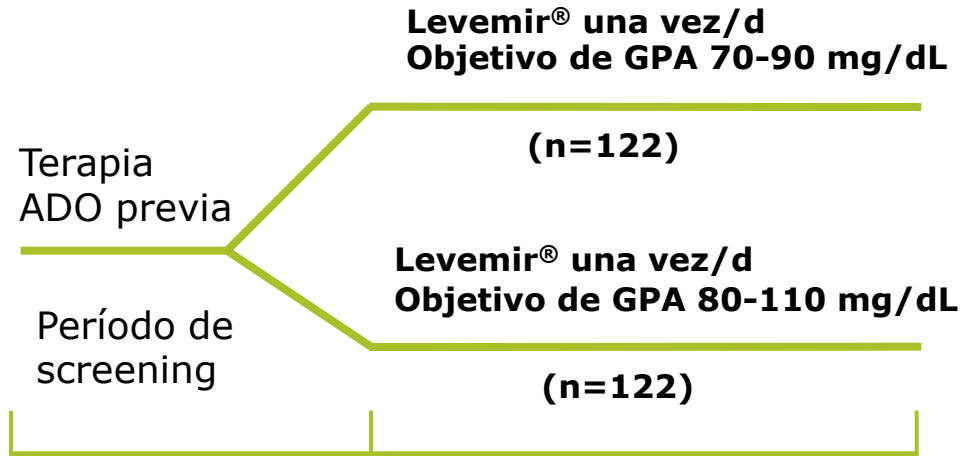
- Auto-asociación (hexámeros)
- Unión a albumina en tejido subcutáneo
- Unión a albumina en la circulación



Diseño del Estudio TITRATE™

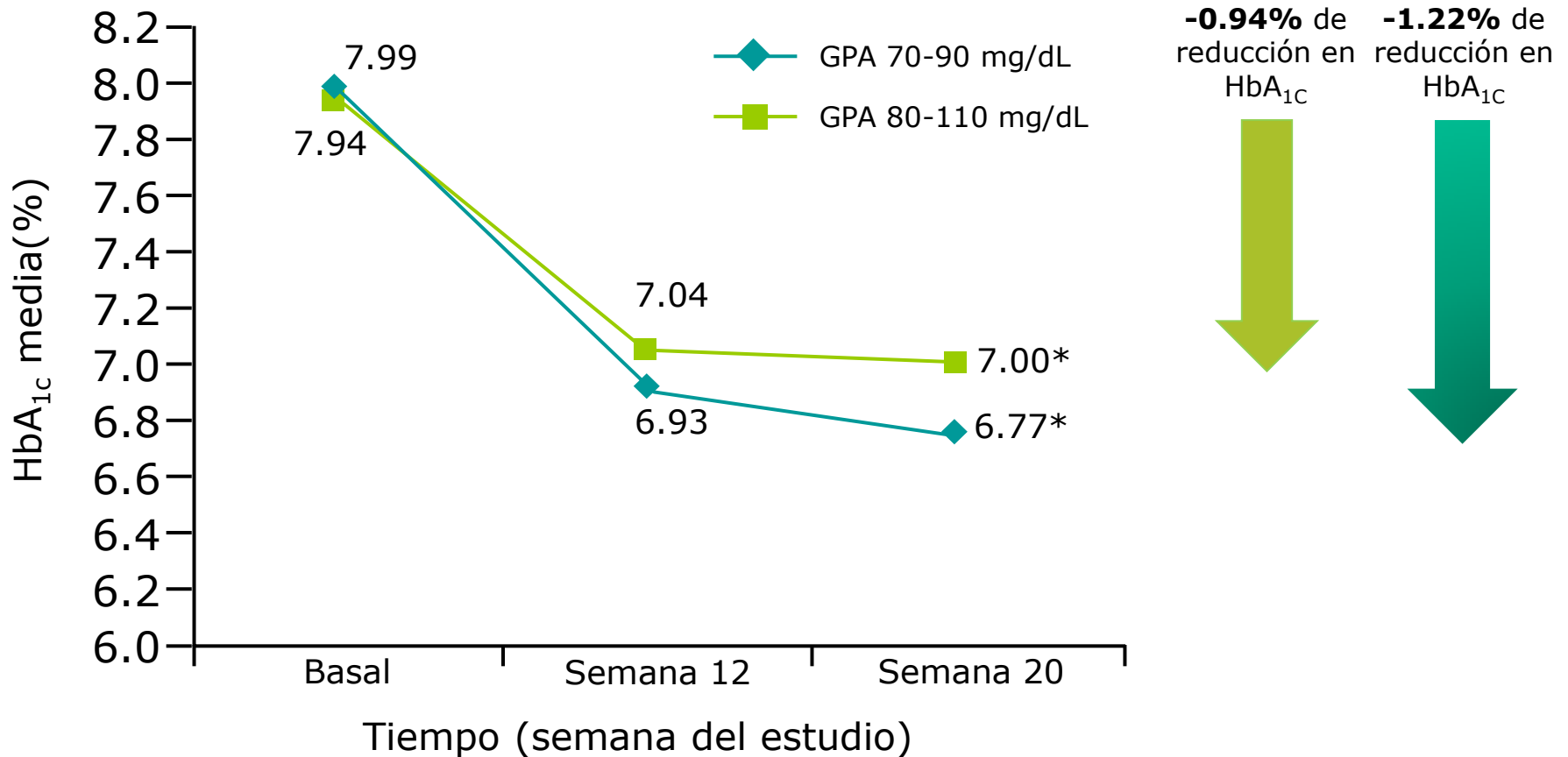
Crterios de inclusión:

- **DM tipo 2, ≥ 3 meses**
- **HbA_{1c} $\geq 7\%$ y $\leq 9\%$**
- **IMC ≤ 45 kg/m²**
- **Edad ≥ 18 años**
- **Naïve de insulina**

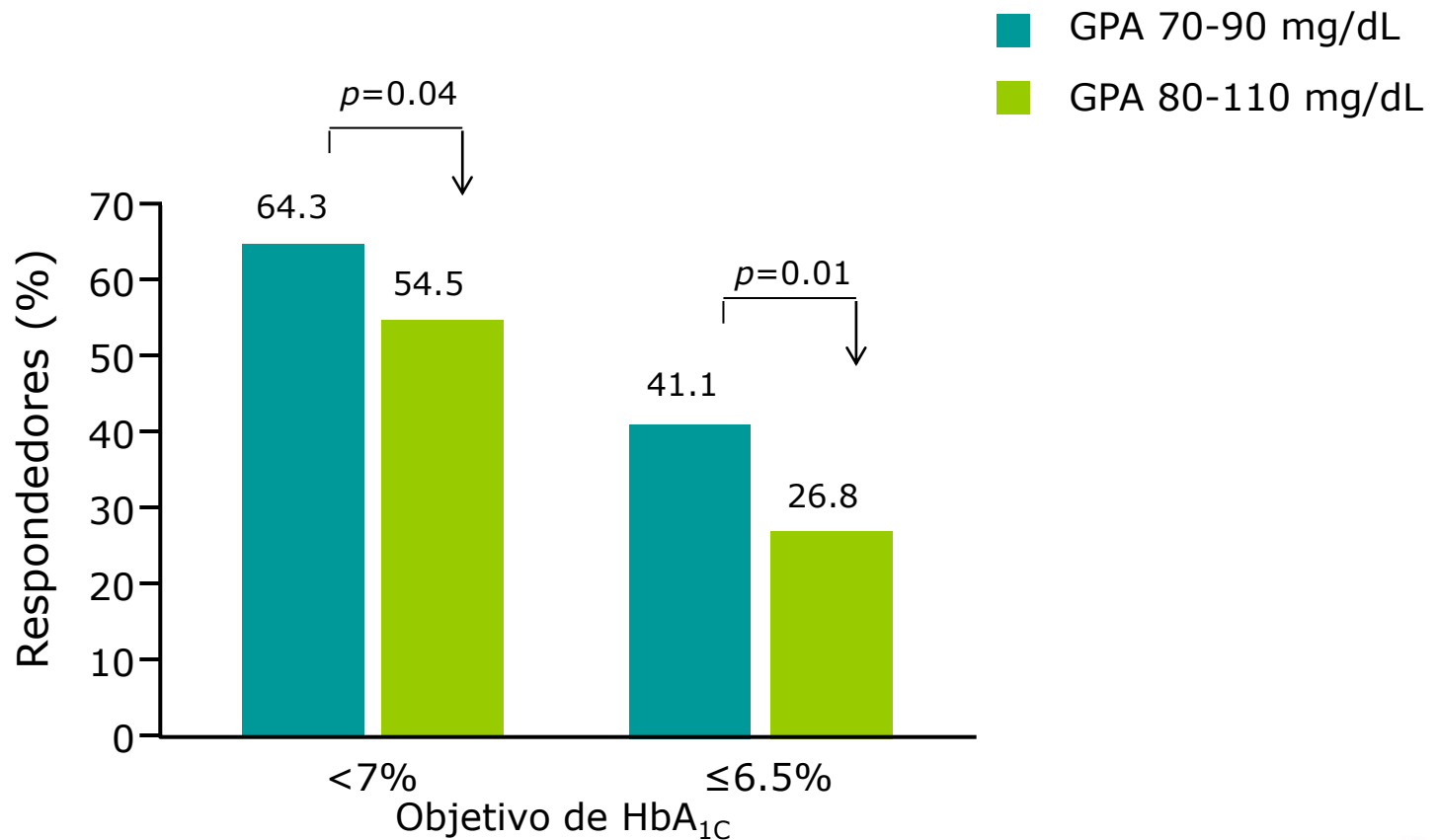


- Levemir® fue iniciada a dosis de 0.1 to 0.2 unidades/kg o 10 unidades una vez/d en la noche
- La titulación de la dosis se basó en el algoritmo de auto-titulación por el paciente del PREDICTIVE® 303
- Los pacientes continuaron con el tratamiento con ADO

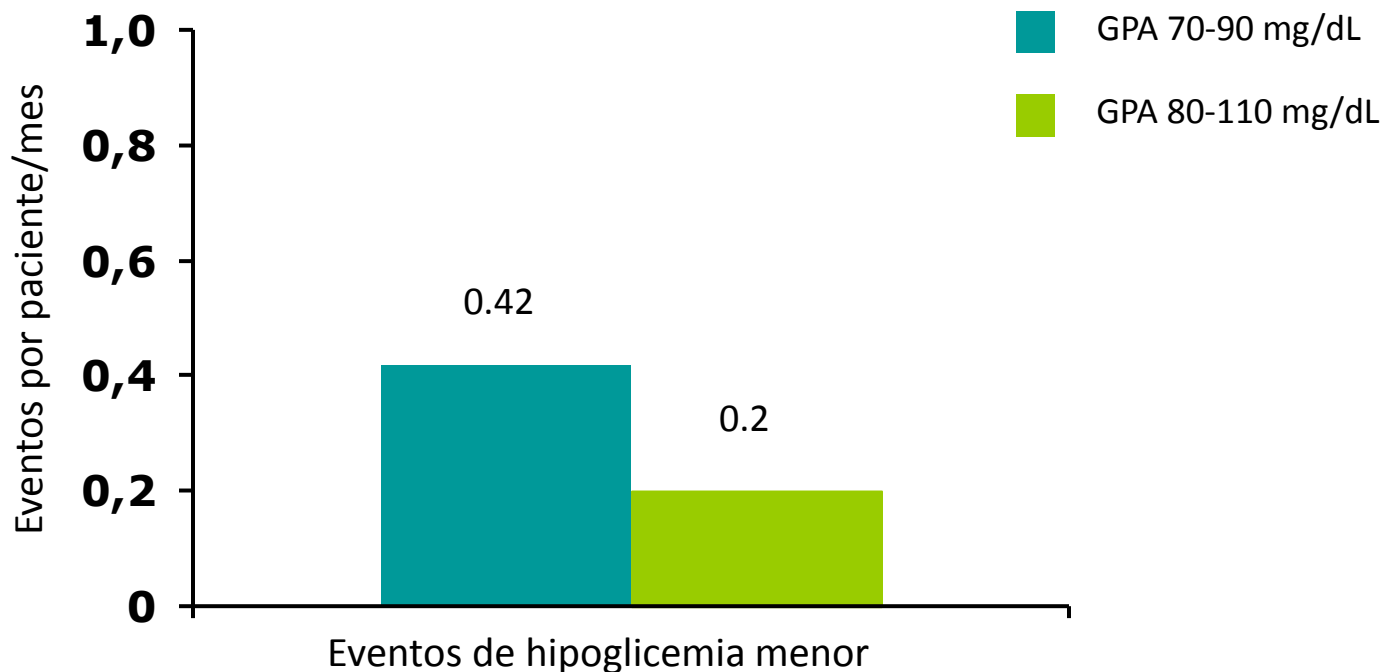
Mejoría en HbA_{1c}



Alcanzando los objetivos de HbA_{1c} con Detemir una vez/d

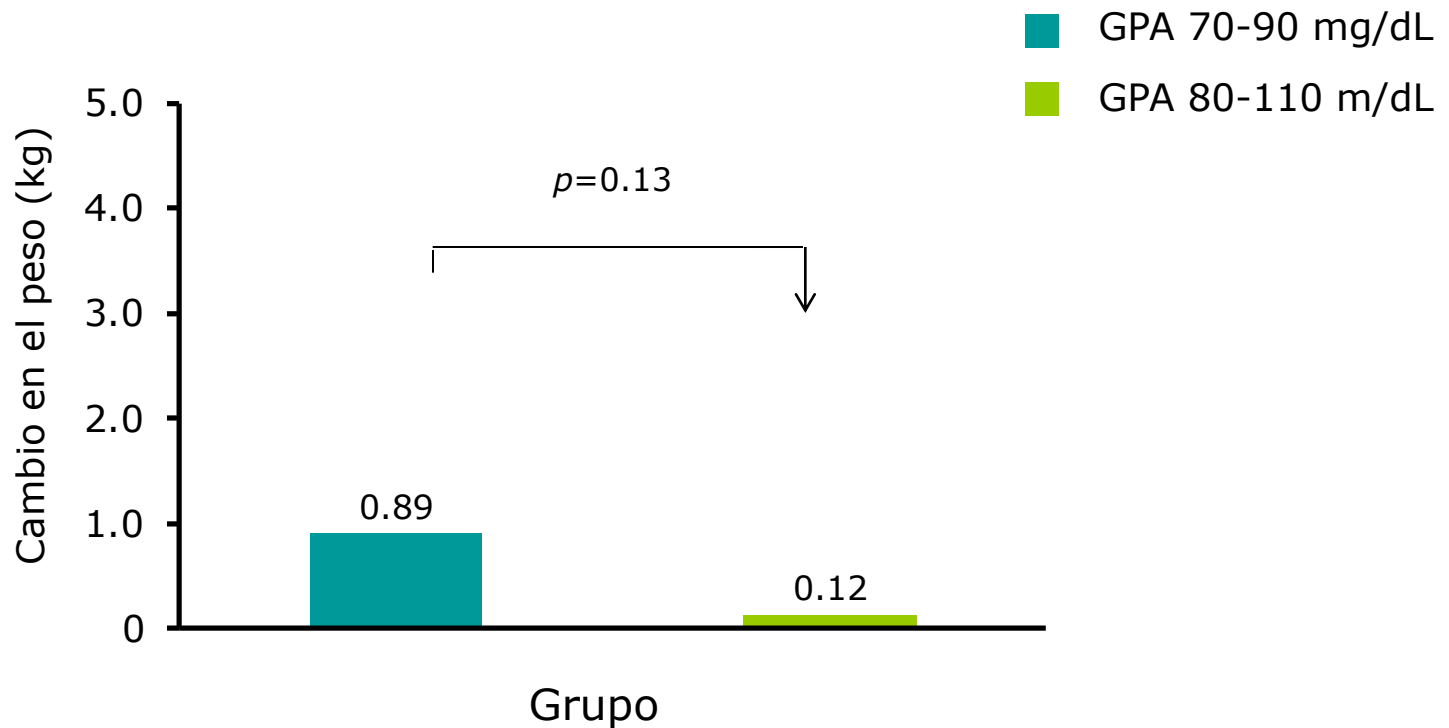


Tasa de Hipoglicemia Menor



- Un caso de hipoglicemia mayor reportada en el grupo de 70-90 mg/dL
- No hubieron reporteds de hpoglicemia mayor en el grupo de 80-110 mg/dL

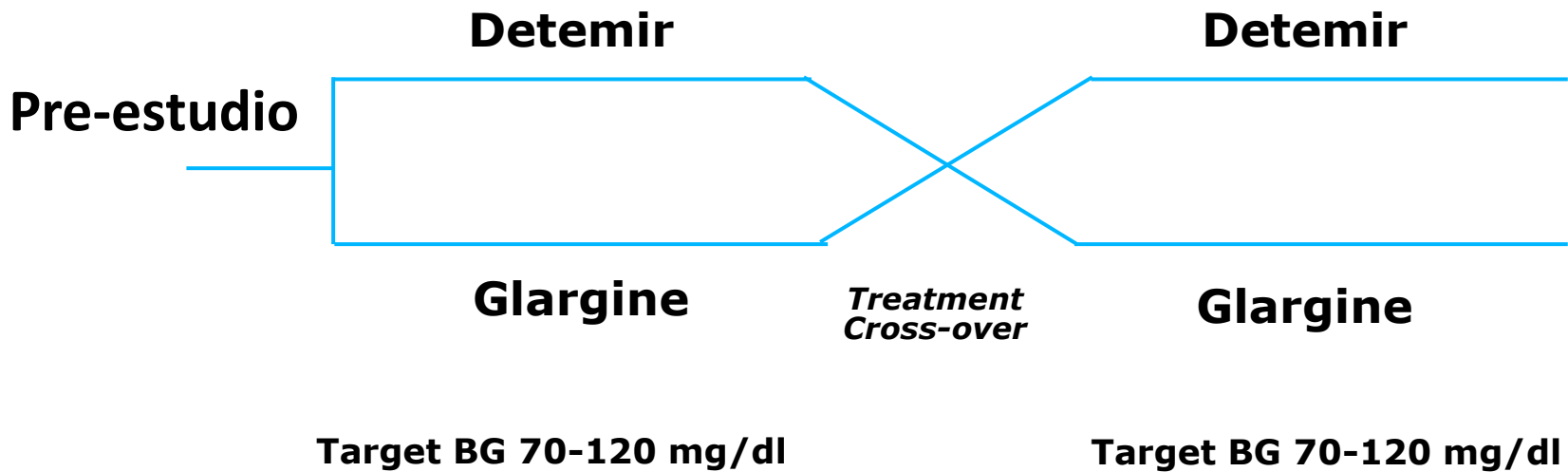
Cambio medio en el peso con Detemir una vez/d



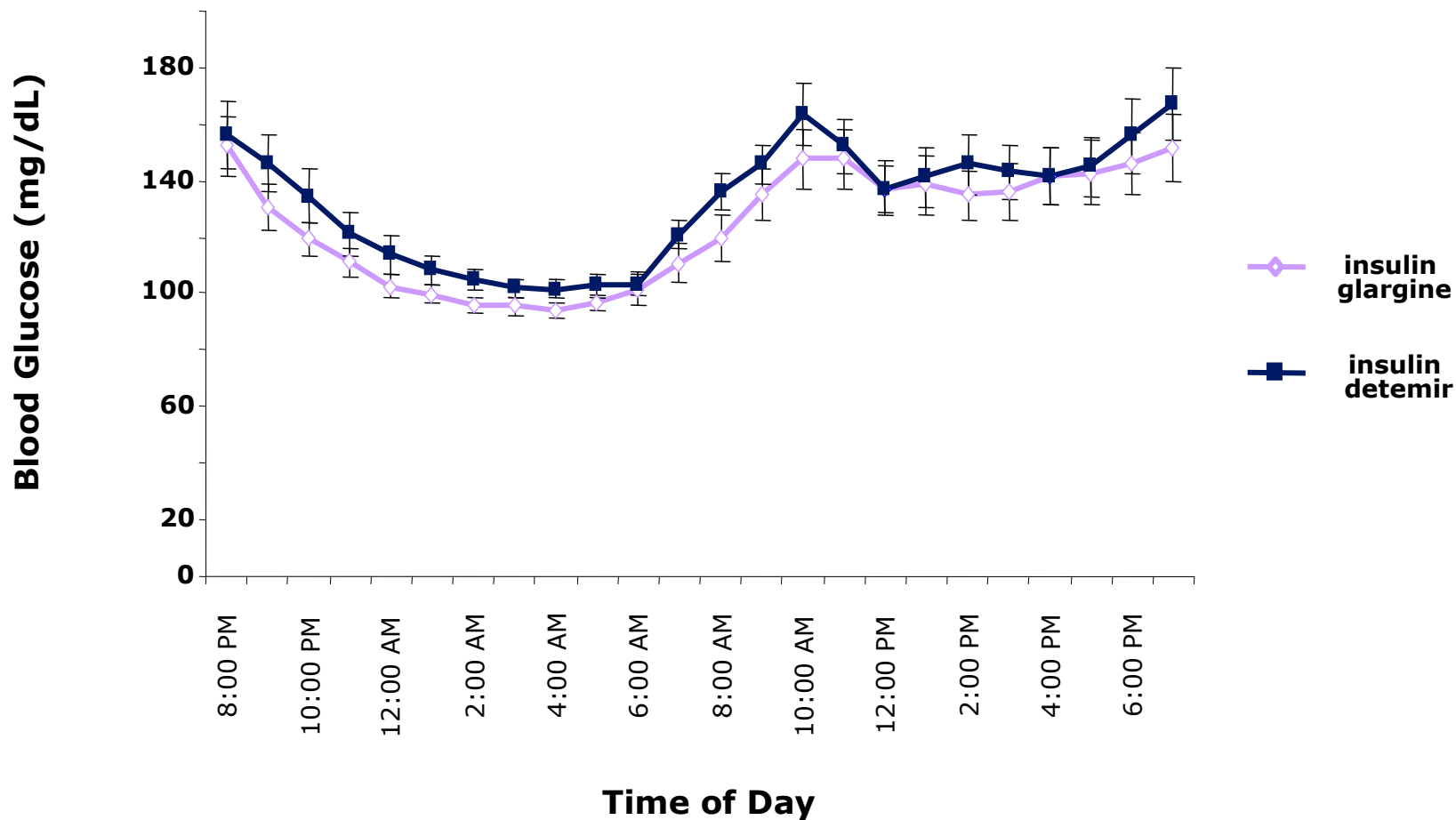
Conclusiones del Estudio TITRATE™

- Con Detemir a una dosis diaria durante 20 semanas, se lograron reducciones significativas de HbA_{1c} y la mayoría de los pacientes alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} <7% recomendado por la ADA
- Baja tasa de hipoglicemia a pesar de mejora significativa en el control glicémico
- Escasa ganancia de peso

Detemir vs. Glargina: Diseño de estudio



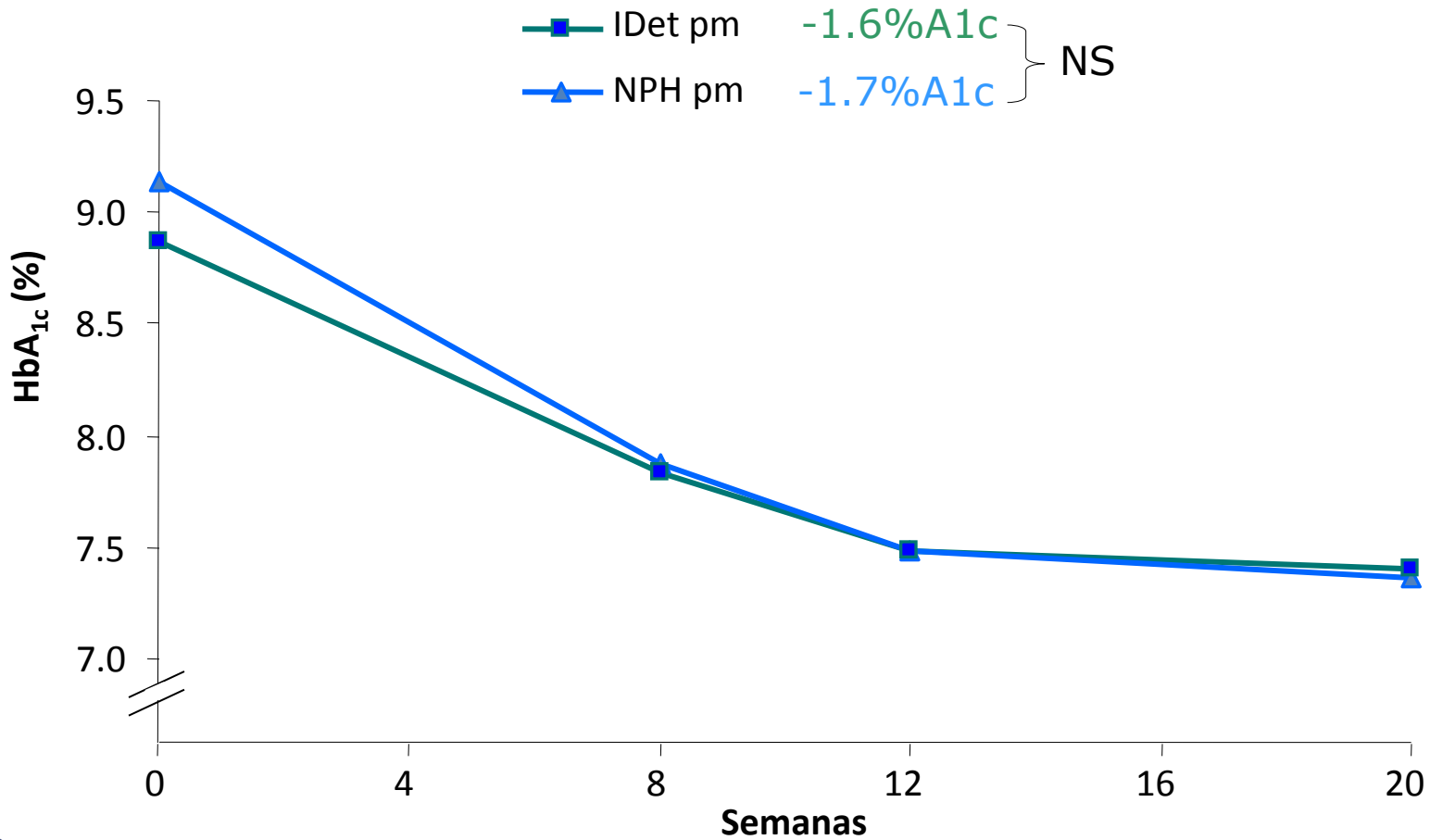
Detemir vs. Glargina: perfil medio de glicemia 24 horas



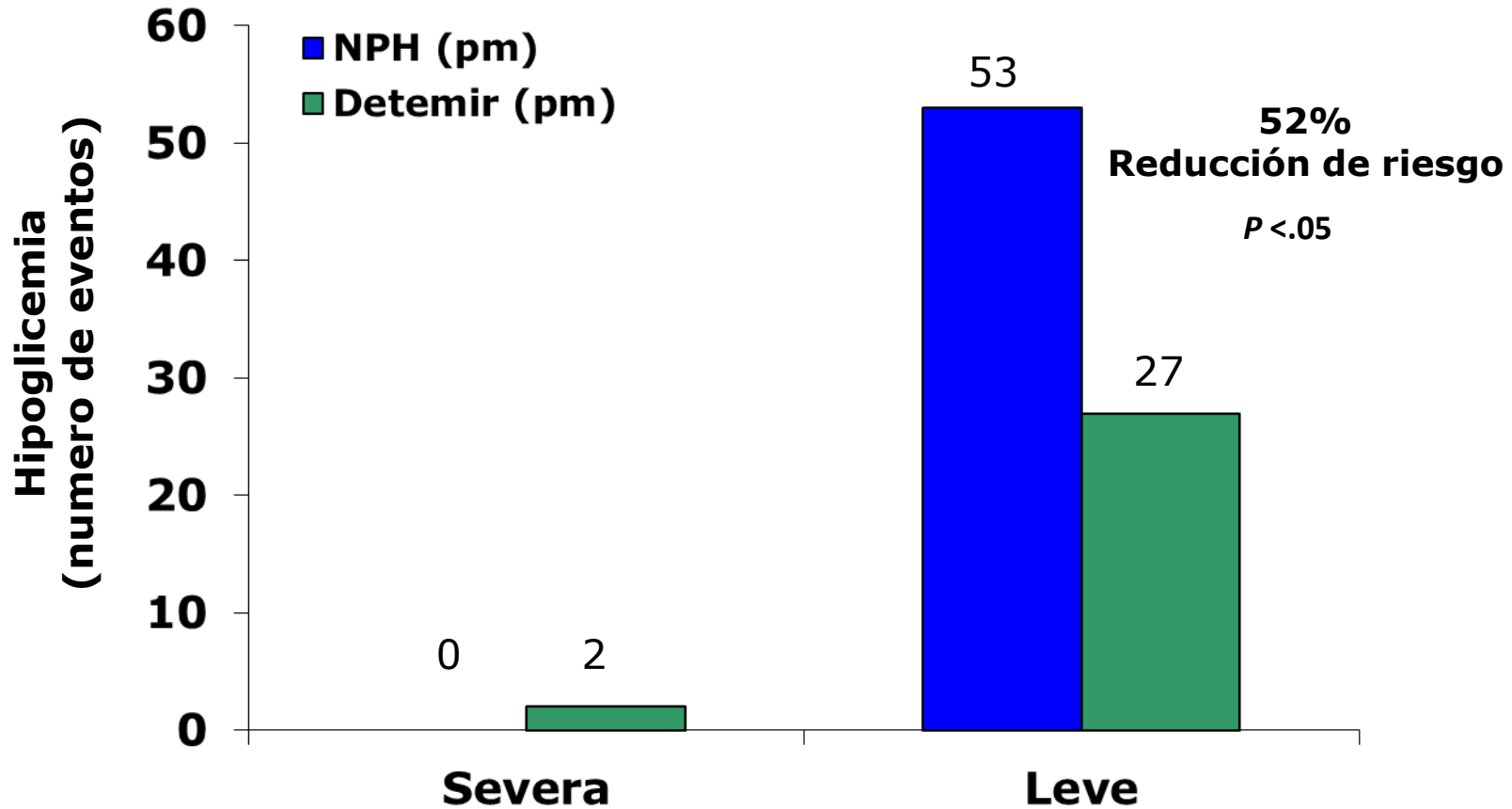
Detemir vs. Glargina

	Insulin detemir	Insulin glargine	<i>P</i> value
Tiempo para alcanzar control glicémico basal (días)	3.8	3.5	.360
Dosis final de insulina (unidades/ día)	26.3	26.6	.837
Frecuencia de glucosa <70 mg/dL	1.02 ± 2.29	1.02 ± 2.29	

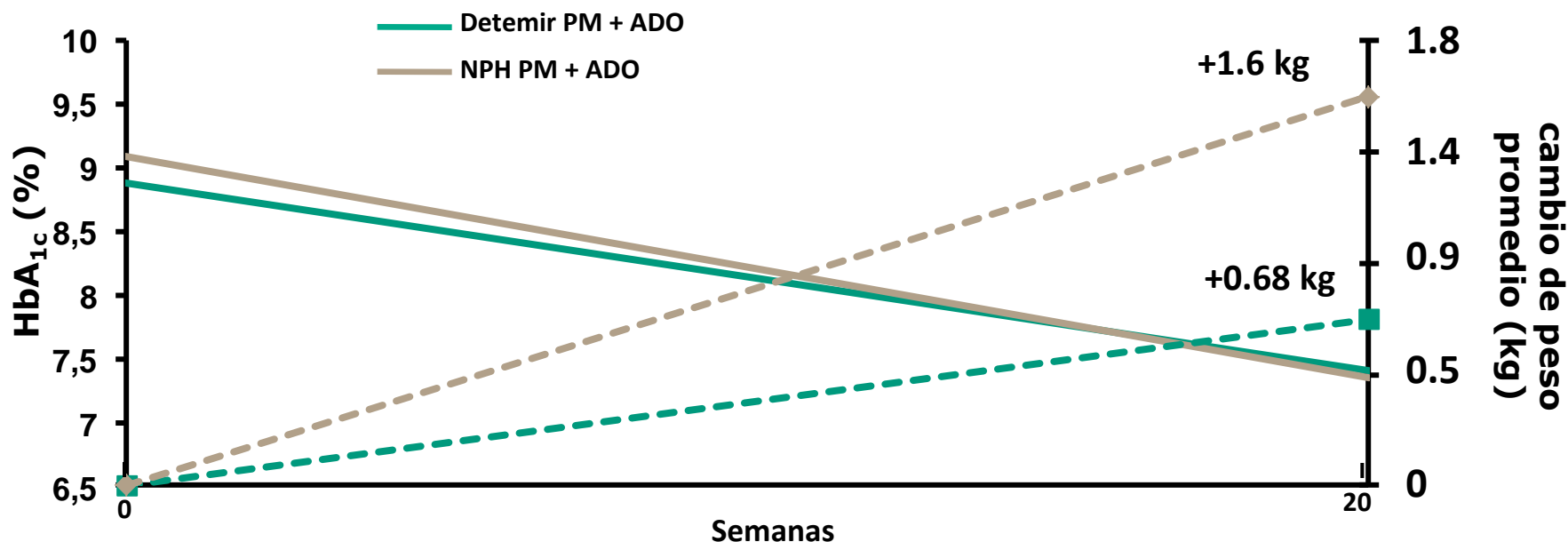
Control Glicémico Similar a NPH



Menor tasa de hipoglicemia con Detemir



Una dosis diaria de Detemir con ADO: Mejora el control glicémico con menos aumento de peso



57% menos aumento de peso en pacientes del grupo de Levemir PM vs NPH^{1*}

Resultados de un estudio de 20 semanas de duración, multicéntrico, randomizado, abierto, comparando la eficacia y seguridad de insulina Levemir con NPH administrados una vez al día. Ambos grupos recibieron antidiabéticos orales (N=336).

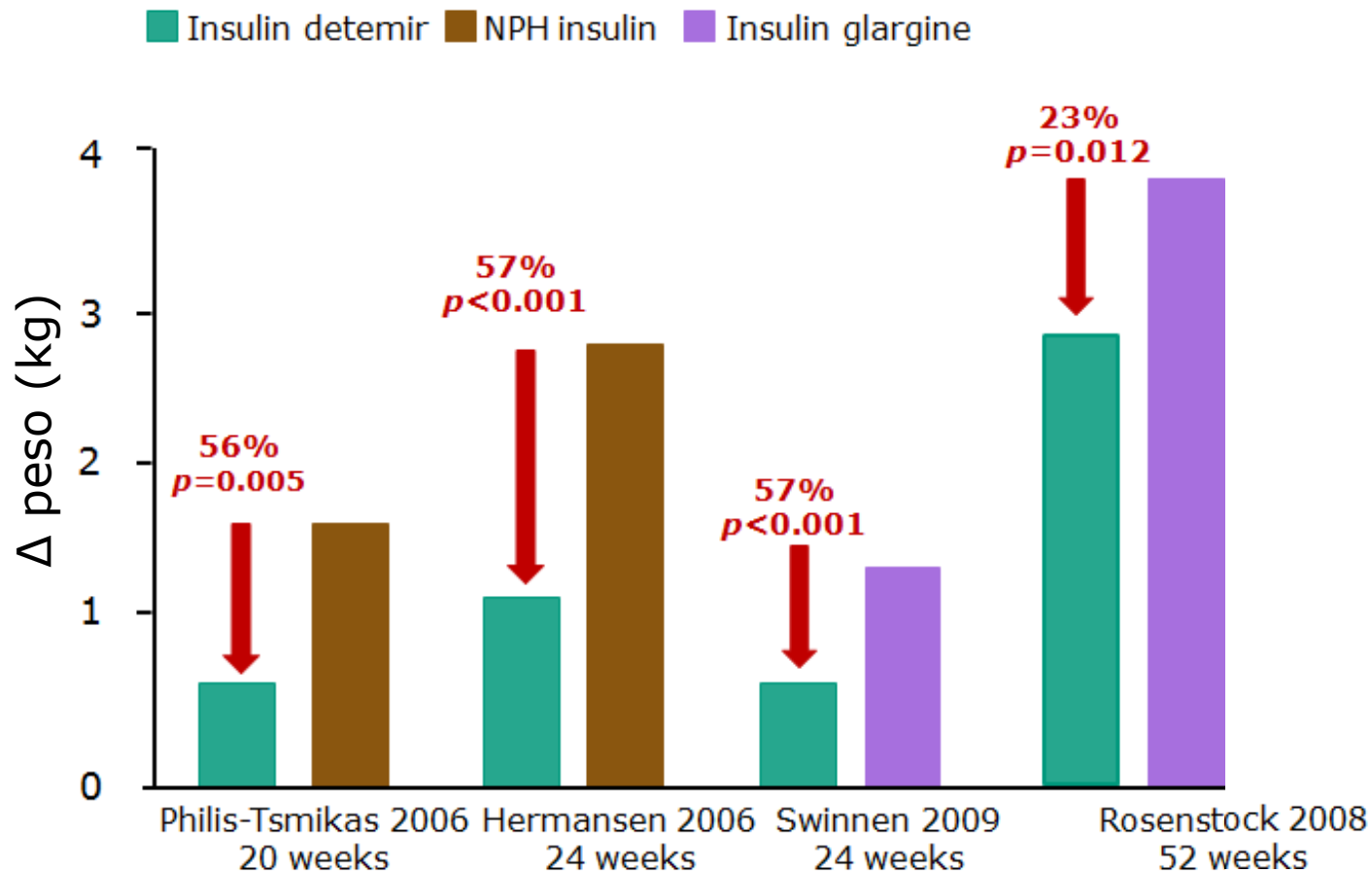
* $P=.005$ vs NPH.



Philis-Tsimikas A et al. *Clin Ther.* 2006;28:1569-1581.



Menor aumento de peso con Detemir



Conclusiones

Levemir® demuestra:

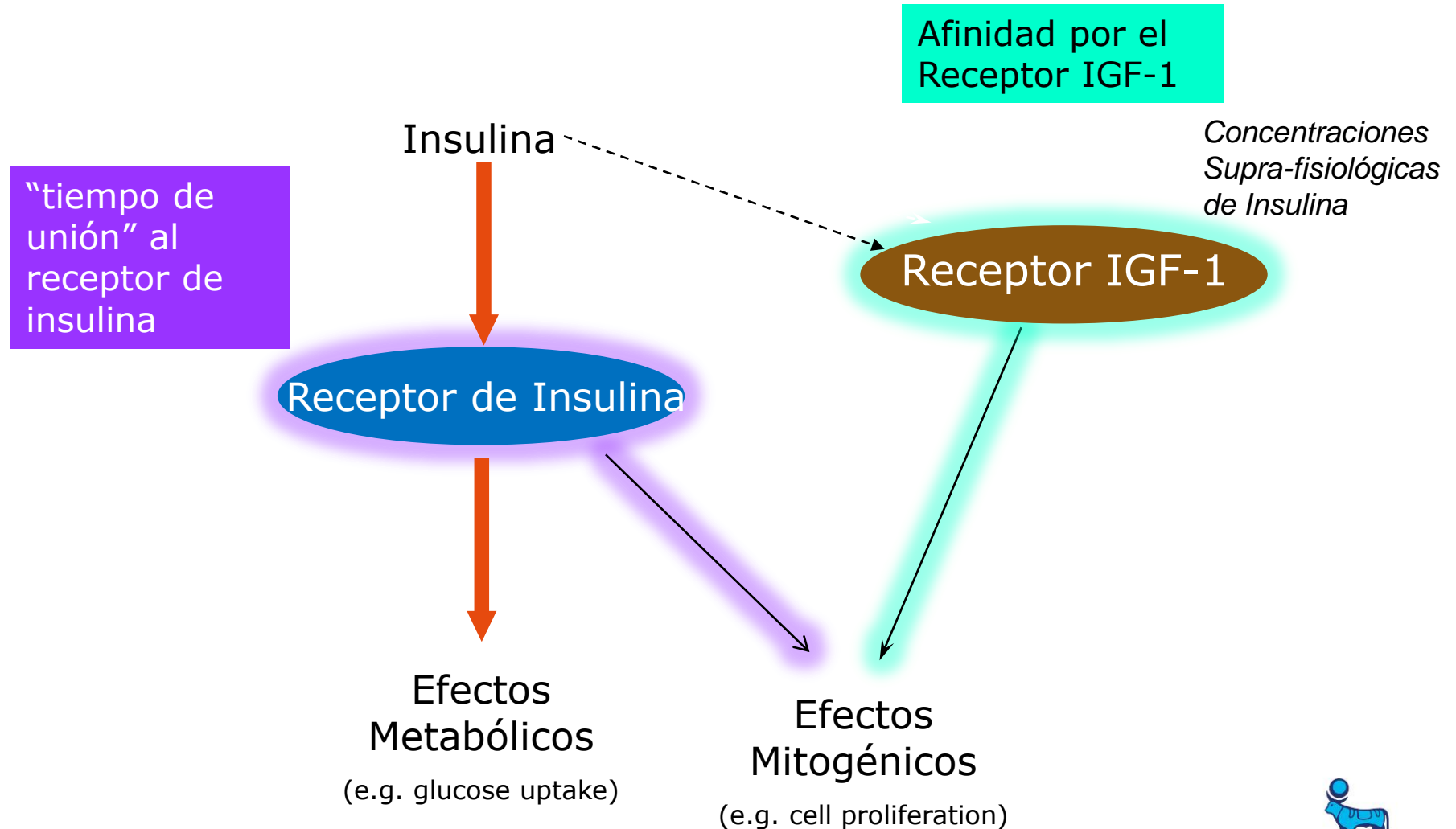
- Duración de hasta 24 horas
- Control glicémico comparable a otras insulinas basales
- Baja tasa de hipoglicemia
- Menor ganancia de peso comparado con NPH y glargina

El éxito en el desarrollo de insulinas análogas depende de:

Eficacia Cinética

Seguridad

Qué determina la seguridad molecular?



Efecto de la afinidad por receptores IGF-1 en la potencia mitogénica

	Afinidad IGF-1R	Potencia Mitogénica (Saos/B10 cells)
Insulina Humana	= 100	= 100
B10Asp	587 ± 50	975 ± 173
Insulina asparta	81 ± 9	58 ± 22
Insulina lispro	156 ± 16	66 ± 10
Insulina glargina	641 ± 51	783 ± 13
Insulina detemir	64 ± 1	~ 44

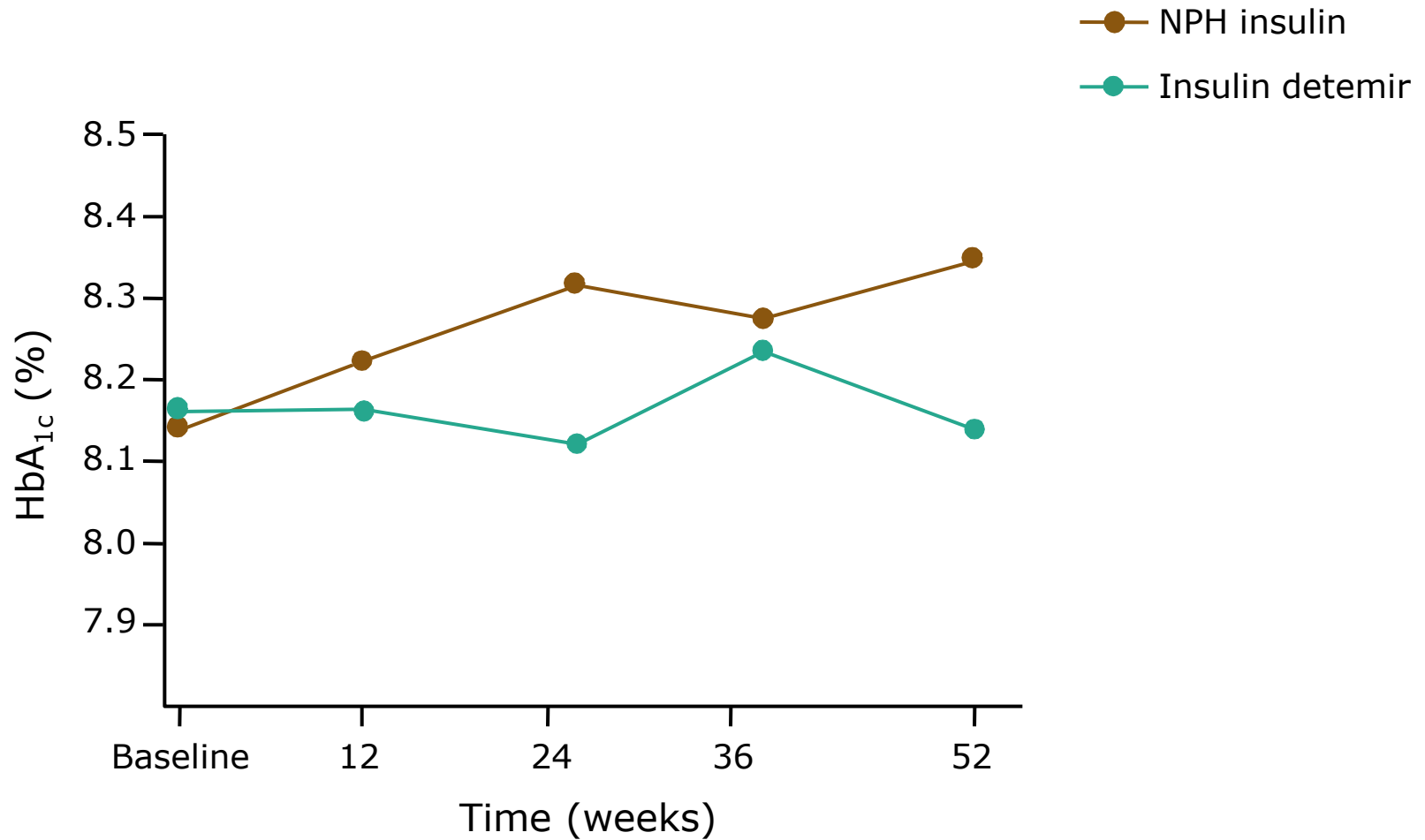
Estudio Pediátrico (subgrupo 2-5 años)

Treatment with Insulin Detemir or NPH Insulin in Children aged 2-5 years with Type 1 Diabetes Mellitus

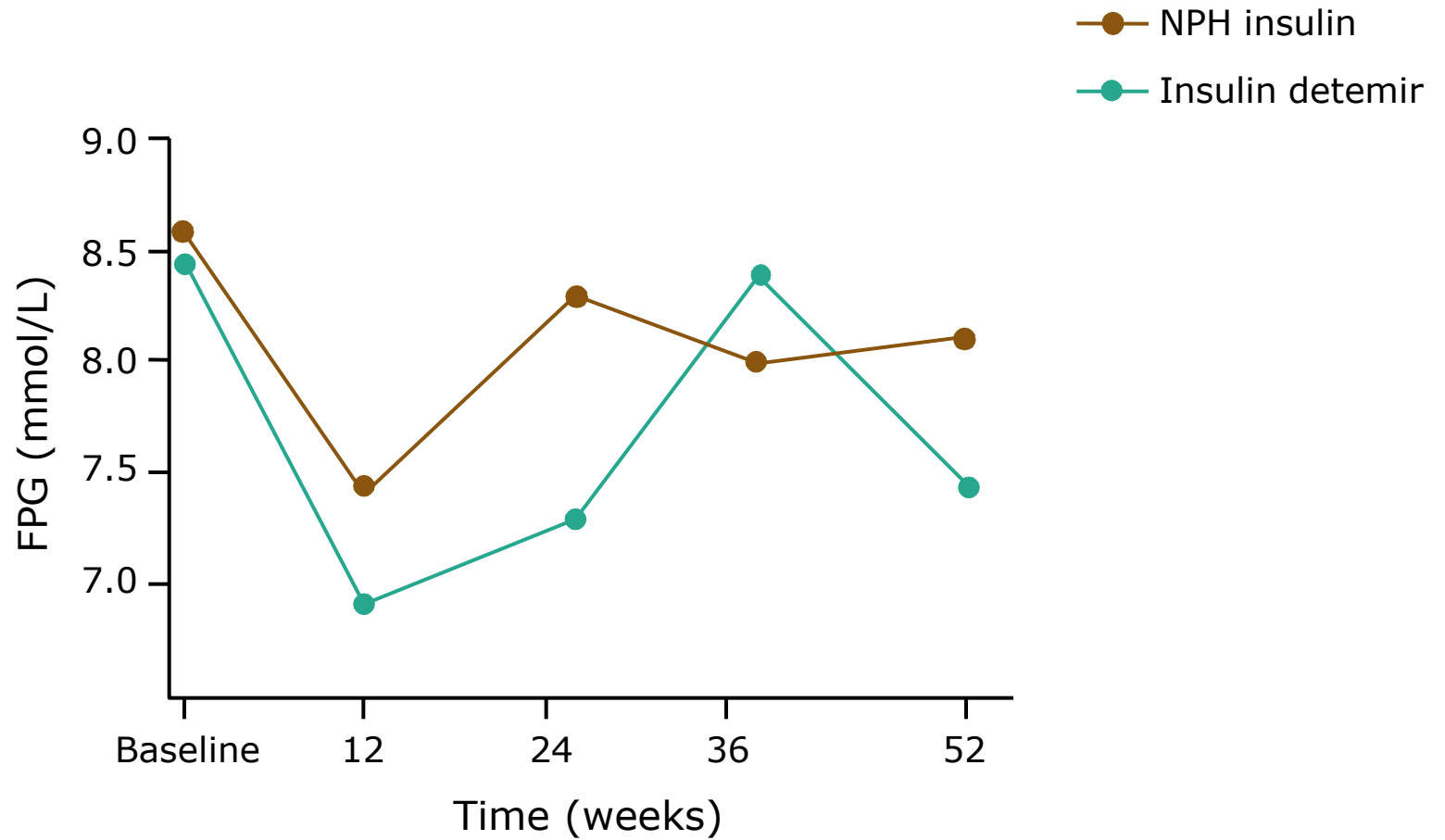
Estudio Pediátrico (subgrupo 2-5 años)

**Este es el primer estudio clínico
randomizado para estudiar la seguridad
y eficacia de una insulina basal análoga
en niños de 2 a 5 años**

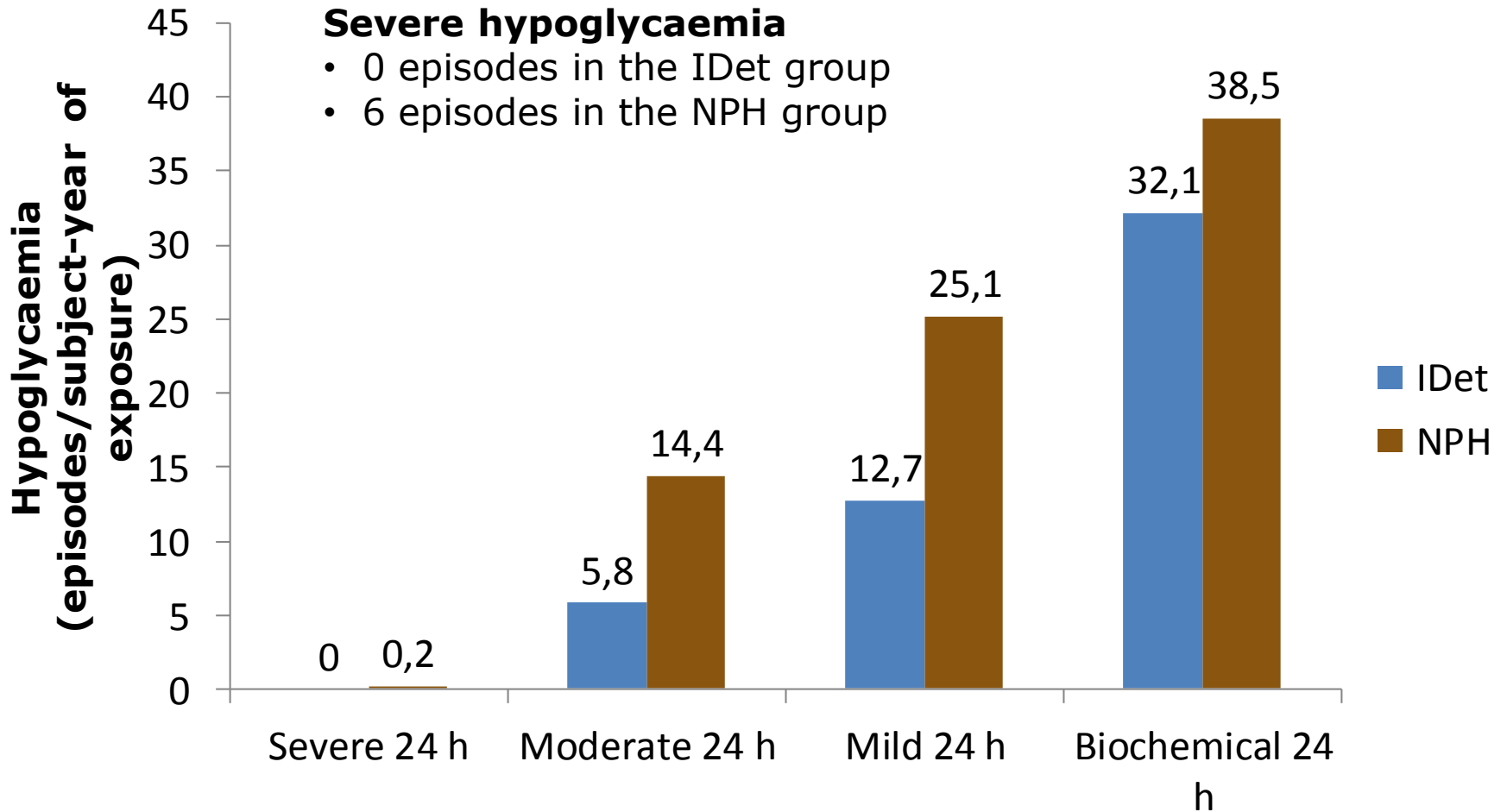
HbA_{1c}



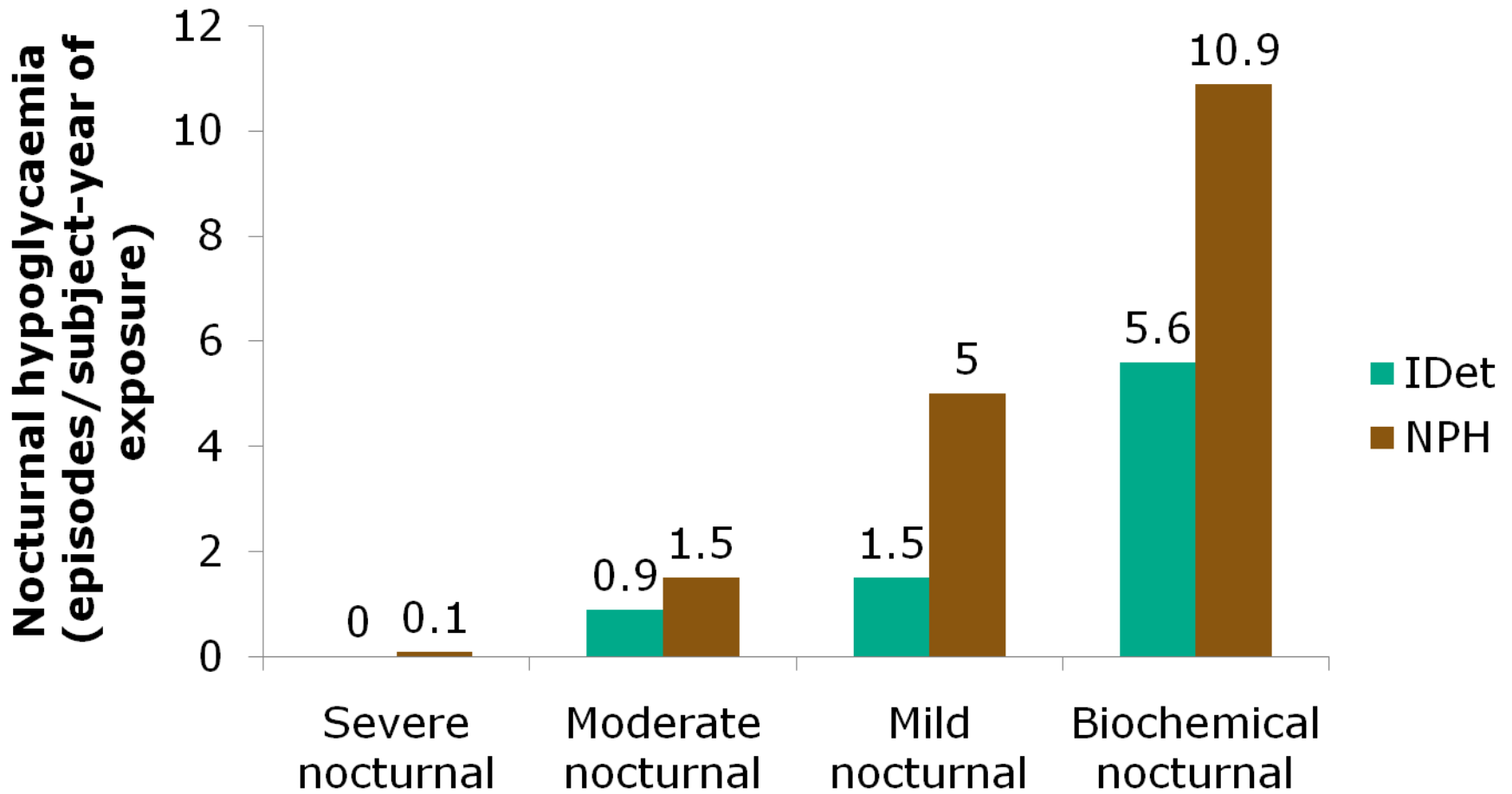
FPG



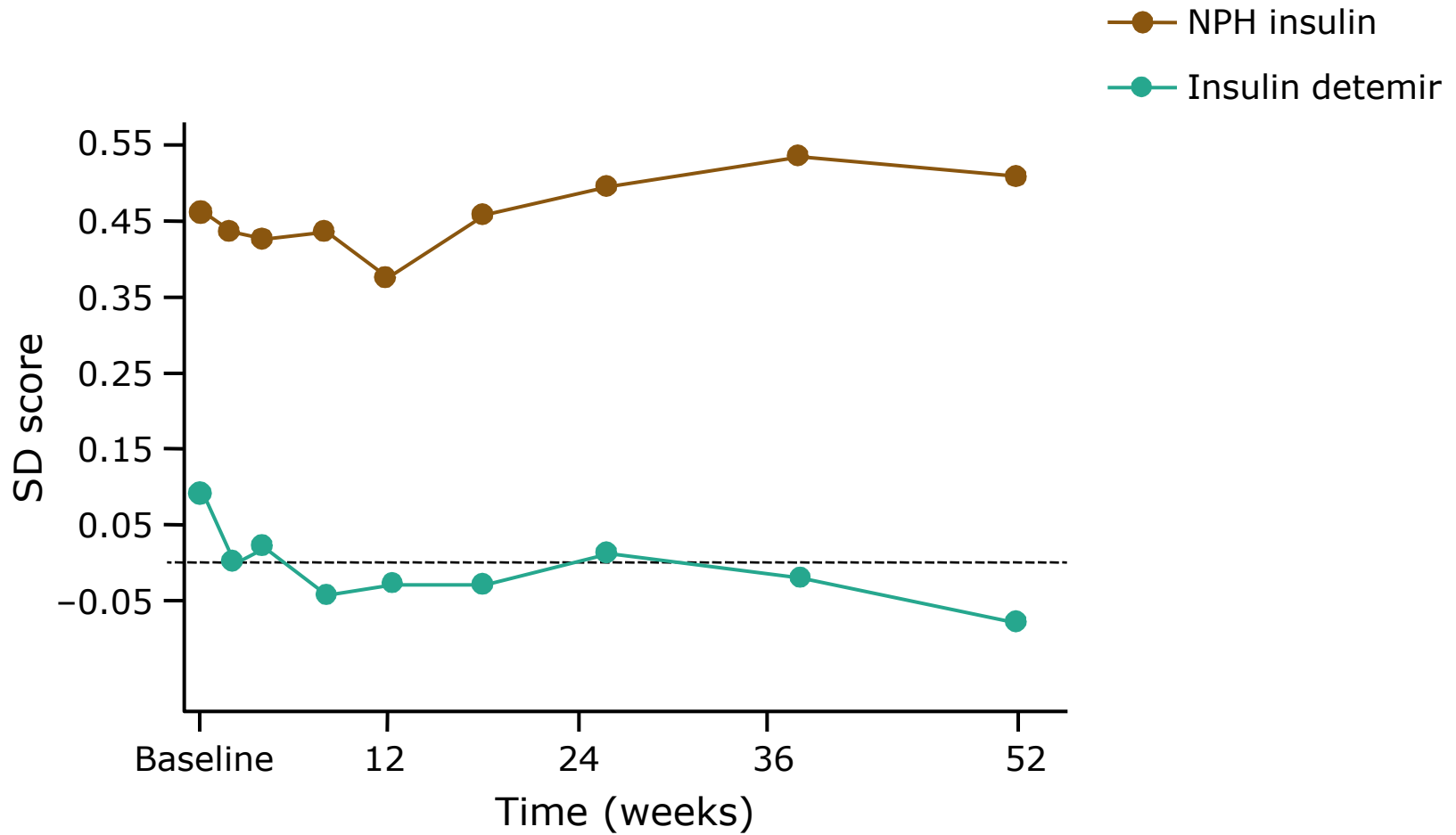
Hypoglycaemia



Nocturnal hypoglycaemia



Weight Z-scores



Conclusiones (subgrupo 2-5 años)

- HbA1c similar pero con menor glucosa en ayunas en pacientes que recibieron Levemir[®]
- Menos hipoglicemia asociada con Levemir[®] a niveles similares de control glicémico
- Más bajos z-scores de peso en pacientes randomizados a Levemir[®], sugiriendo menos ganancia de peso asociada a insulina y un patrón de crecimiento más alineado a las tendencias de crecimiento en este grupo de edad



Detemir durante el embarazo

**Maternal Efficacy and Safety Outcomes in
a Randomized, Controlled Trial Comparing
Insulin Detemir With NPH Insulin in 310
Pregnant Women With Type 1 Diabetes**

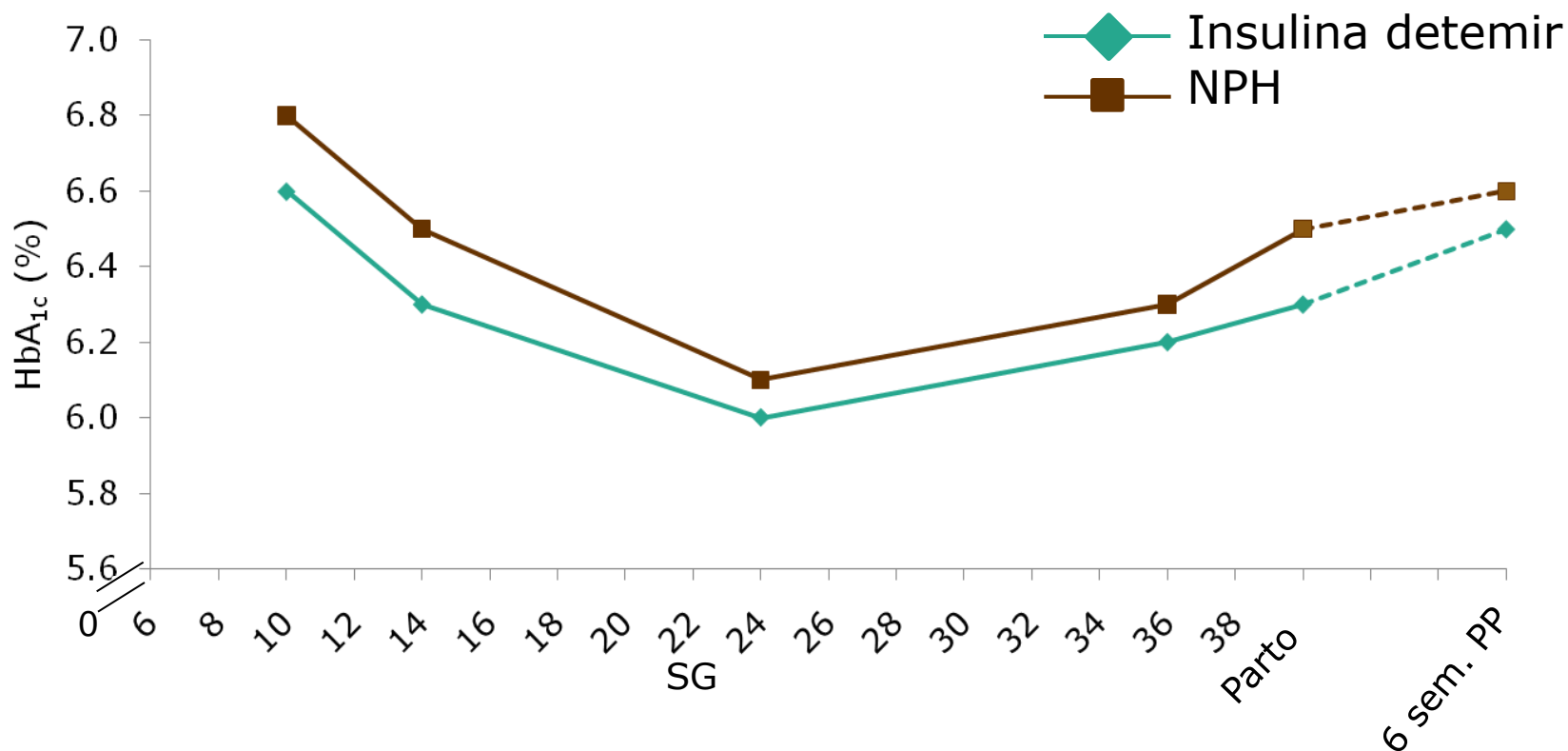
Objetivo Primario

Demostrar no inferioridad entre insulina detemir y NPH según HbA_{1c} en la semana gestacional 36

Criterios de inclusión

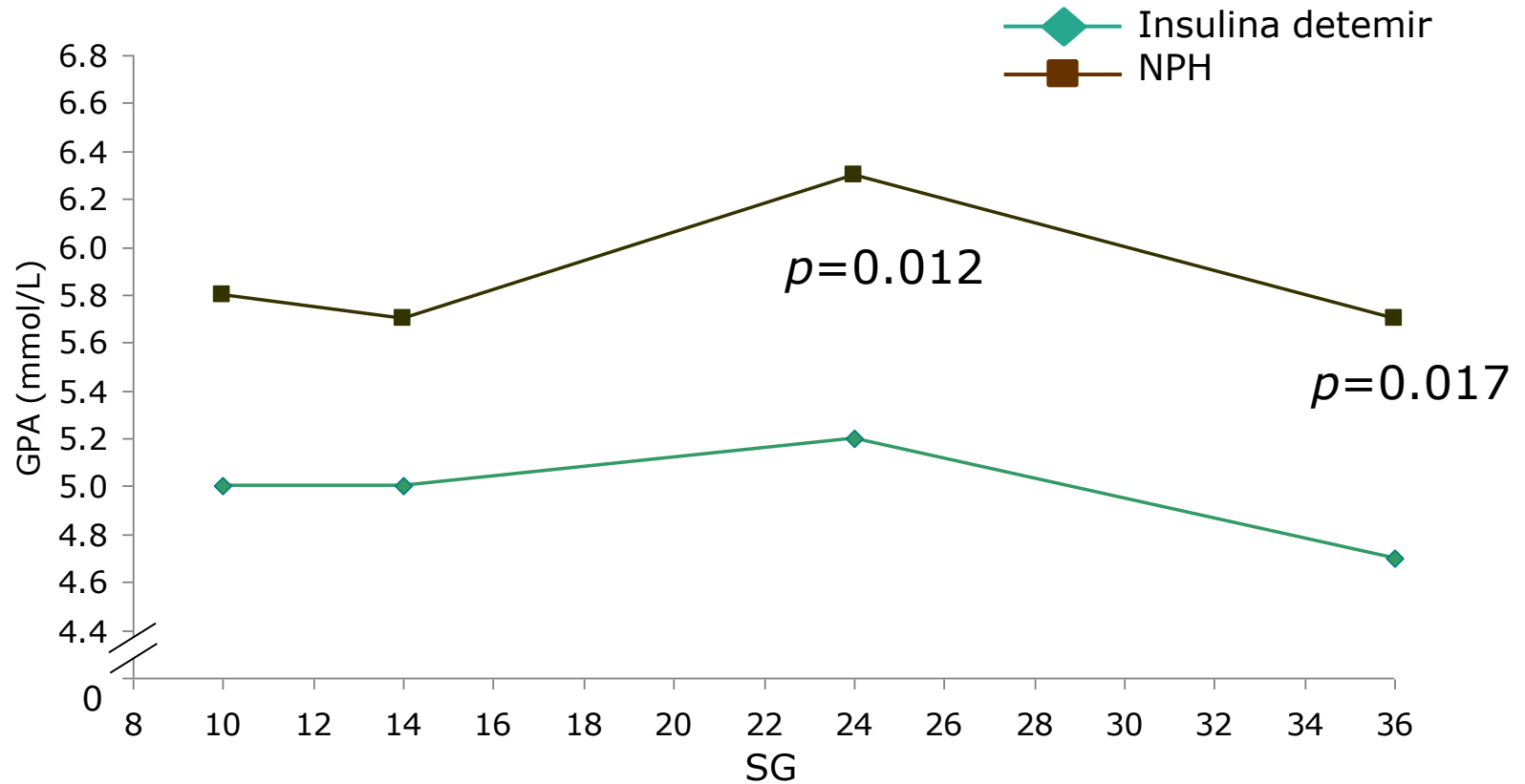
- Diabetes tipo 1 por al menos 12 meses antes de la randomización
- Mujeres que planean embarazo
- Mujeres embarazadas (8-12 semanas)
- Al confirmarse el embarazo, todas con $HbA_{1c} \leq 8.0\%$

La HbA_{1c} durante el embarazo fue comparable entre la insulina detemir y NPH



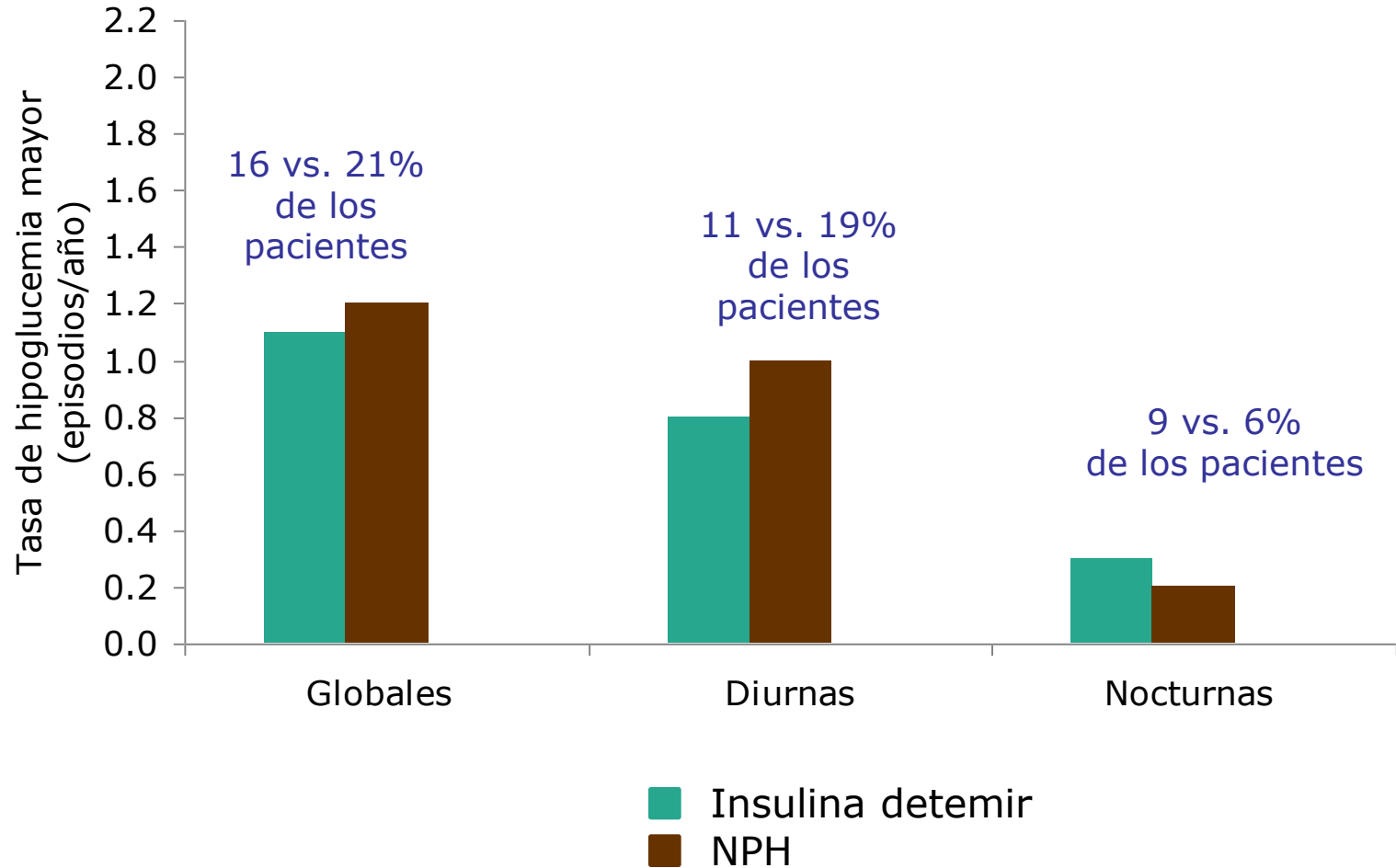
Media HbA _{1c} (%) (SE)	IDet	NPH	Diferencia	Valor- p
A SG36	6.27 (0.05)	6.33 (0.05)	-0.06 IC 95% [-0.21; 0.08]	0.4

El tratamiento con insulina detemir resultó en significativamente menor GPA en la SG 24 & 36



Media GPA (mg/dl)	IDet	NPH	Diferencia	<i>p</i> -valor
SG24	96.8	113.7	-16.9 [-30.1;-3.8]	0.012
SG36	85.7	97.4	-11.7 [-21.4;-2.2]	0.017

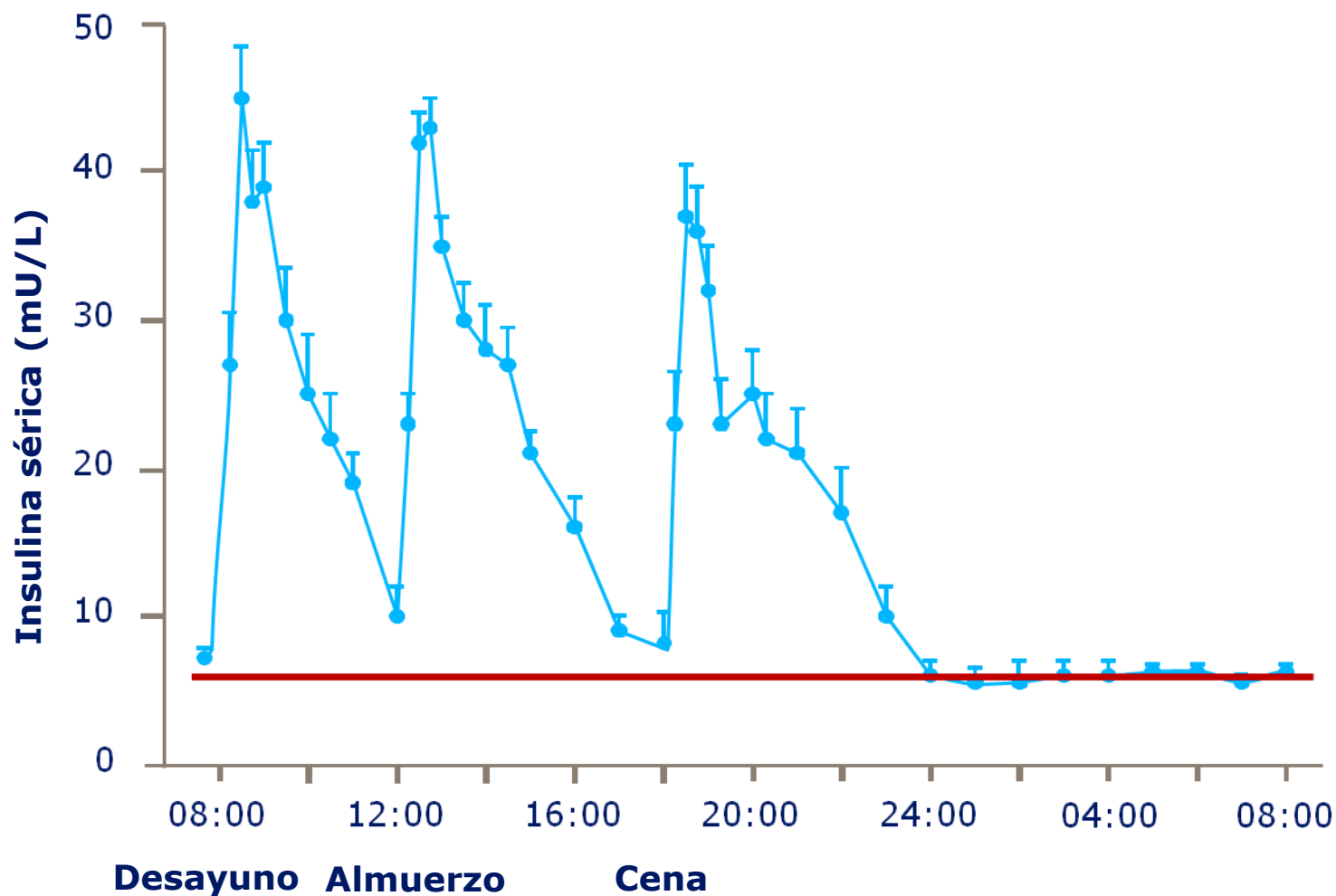
La hipoglucemia mayor durante el embarazo fue similar con insulina detemir y NPH



Conclusiones

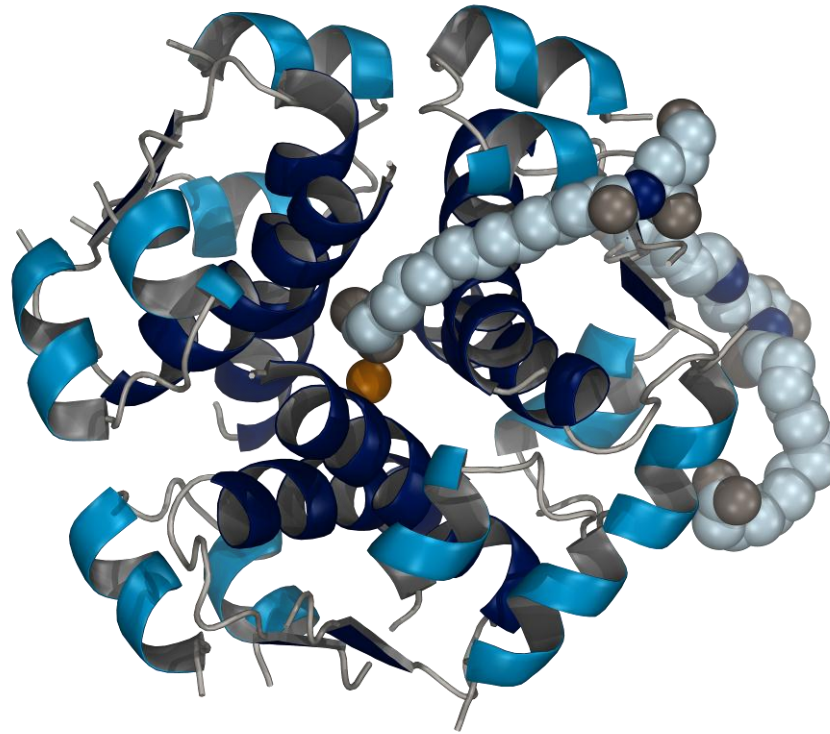
- La insulina Detemir cumplió con el criterio de no inferioridad en relación a la NPH para la HbA1c a SG 36
- La GPA fue significativamente menor en pacientes con insulina detemir comparada con NPH a SG 24 y SG 36
- Las tasa de hipoglucemia mayor fueron bajas y similares entre los grupos
- La insulina Detemir es tan efectiva como la NPH para el tratamiento de DM tipo 1 en mujeres embarazadas

Hacia una insulina basal más fisiológica



Degludec

Una Nueva Generación de Insulina



Reviendo la insulina basal ideal: Características principales

Mayor duración
de la acción



Control de la glucosa en ayunas
con una inyección diaria, en
todos los individuos

Perfil de acción
constante en el
tiempo



Riesgo menor de
hipoglucemia

Menor
variabilidad día
a día



Posibilidad de ajustar a un
objetivo menor de glucosa
plasmática en ayunas, sin
hipoglucemia

Estructura Molecular de Degludec

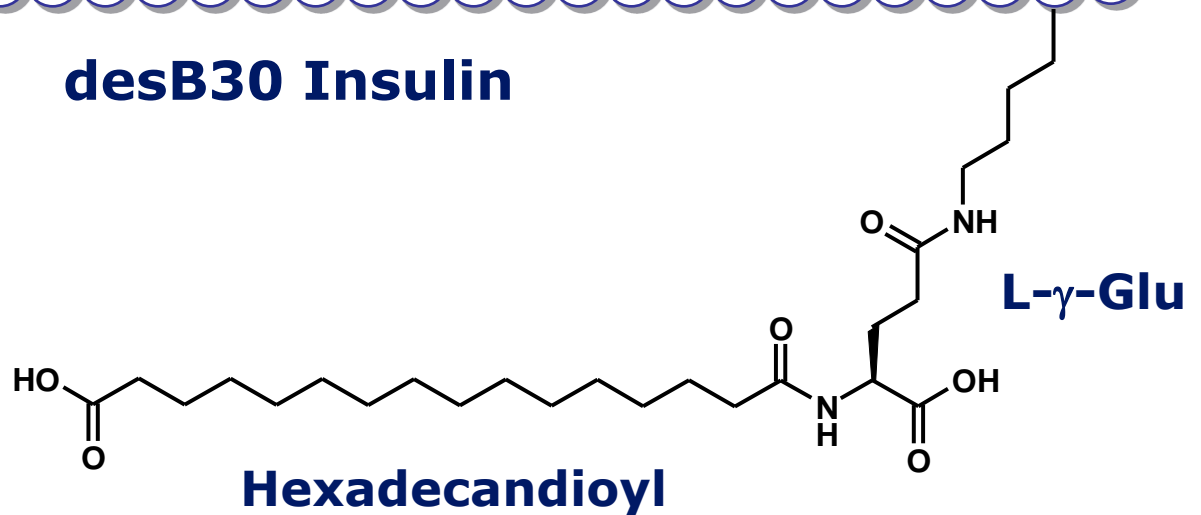
LysB29N ϵ -hexadecandioyl- γ -Glu desB30 human insulin



A chain

B chain

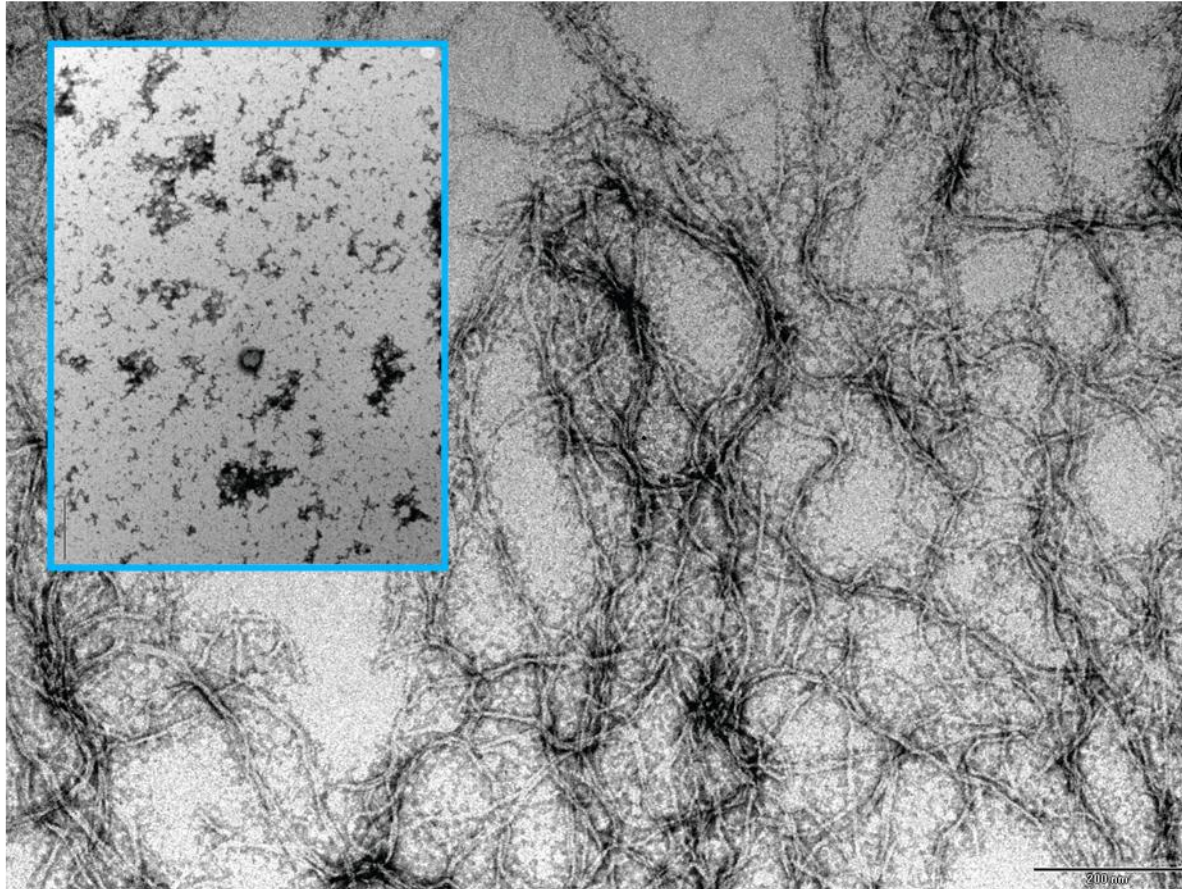
desB30 Insulin



L- γ -Glu

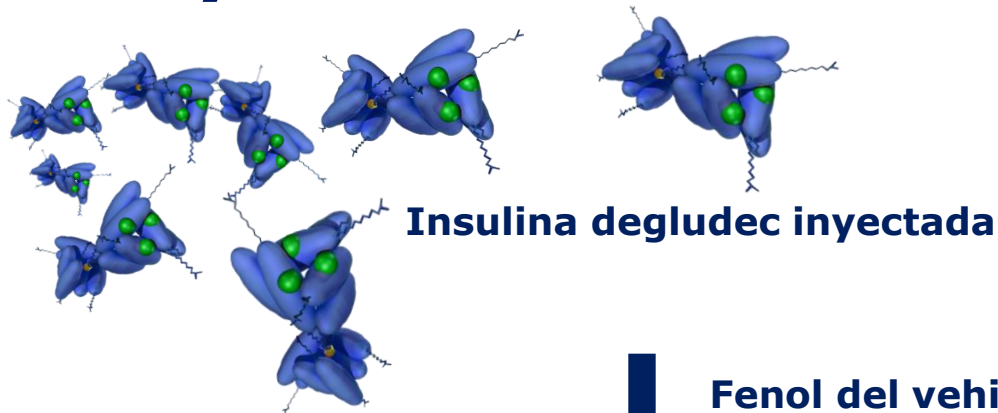
Hexadecandioyl

Insulina degludec multihexámero visible con el MET



La figura principal muestra estructuras elongadas de insulina degludec en ausencia de fenol; la figura inserta muestra la ausencia de estructuras elongadas en presencia de fenol

Inmediatamente después de la inyección



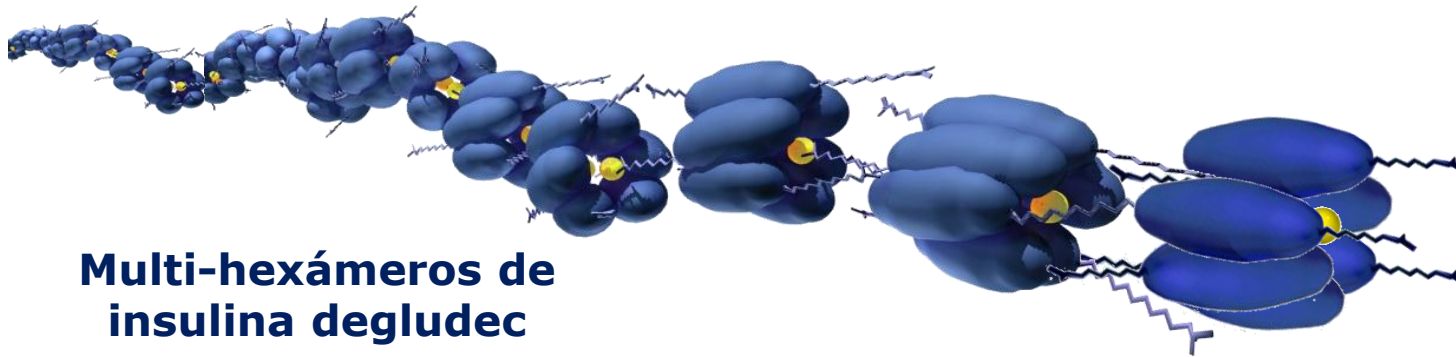
Fenol del vehículo difunde rápidamente y los di-hexámeros se unen a través de contactos de la cadena lateral



Después de la inyección

Subcutaneous depot

[Zn²⁺ ●]



Multi-hexámeros de
insulina degludec

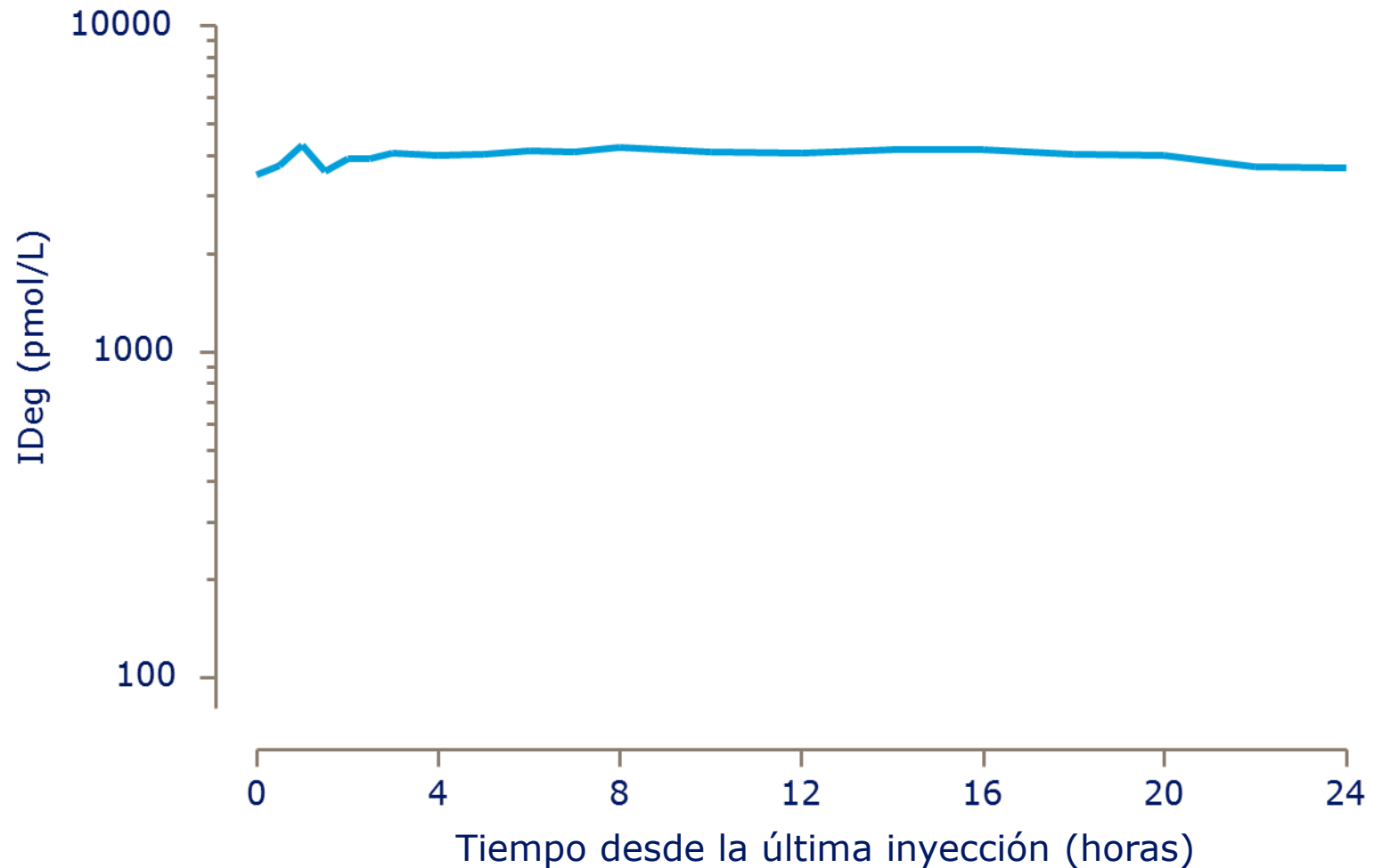


El zinc difunde lentamente provocando que los
hexámeros individuales se desensanblen,
liberando los monómeros

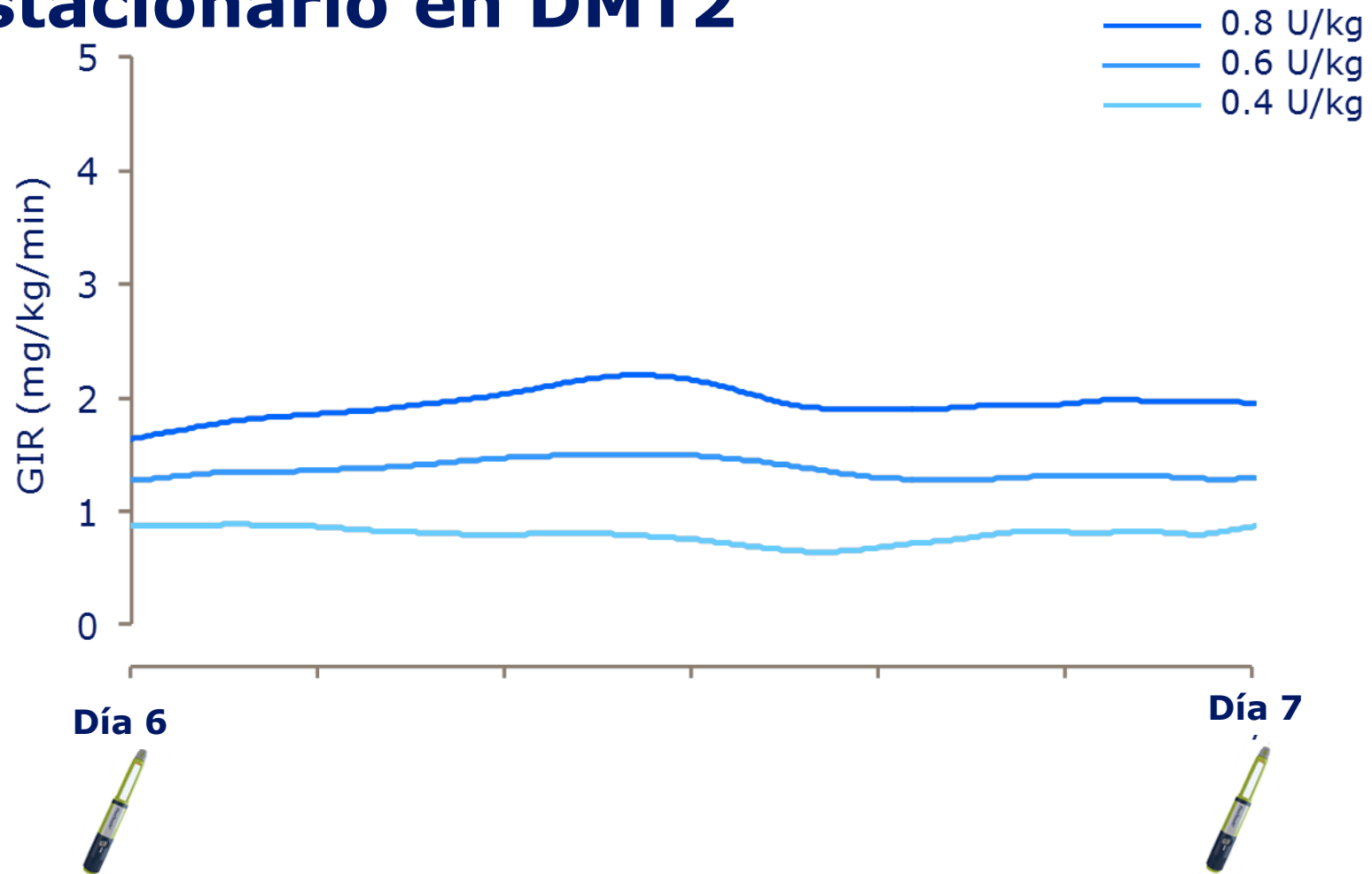


Los monómeros se absorben desde el
depósito hacia la circulación

Insulina degludec: perfil farmacocinético en el estado estacionario en DMT1



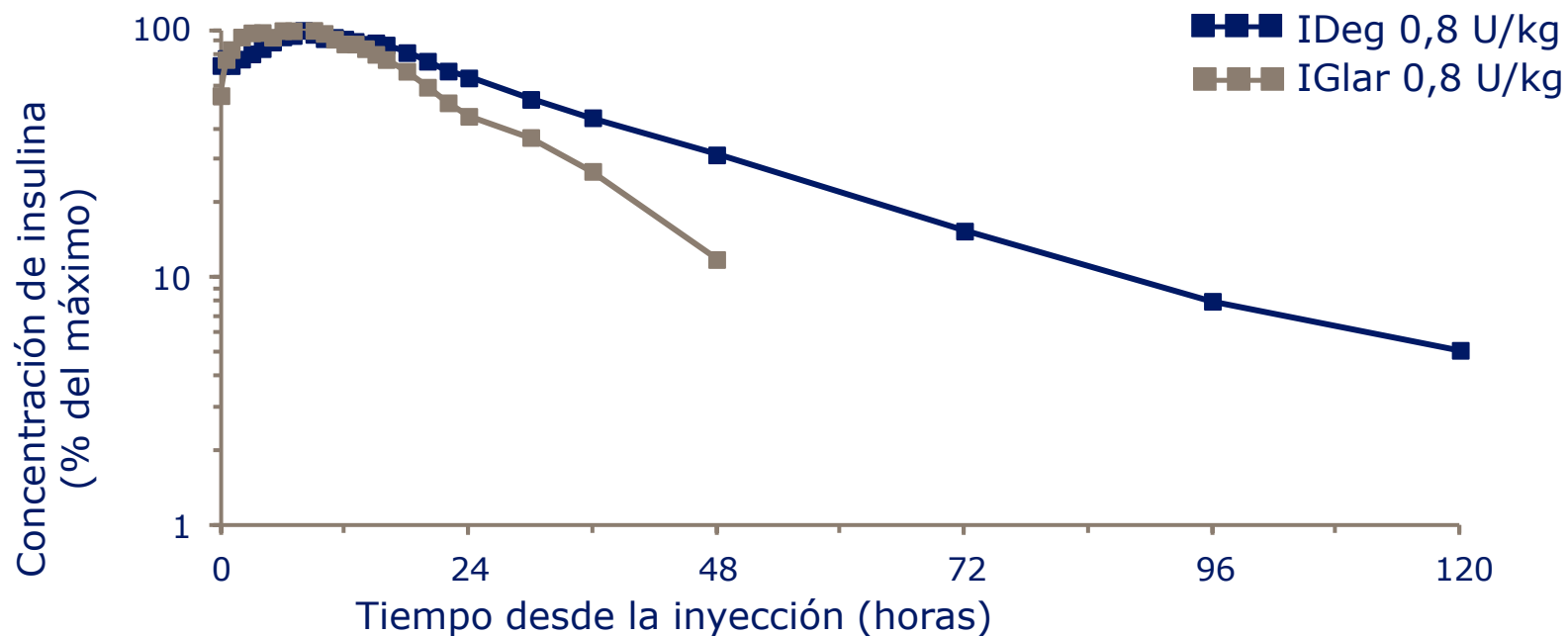
Insulina degludec: perfiles farmacodinámicos en el estado estacionario en DMT2



DMT2, diabetes mellitus tipo 2

Nosek *et al.* IDF 2011:P-1452; *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S429 (1055-P); *Diabetes* 2011;60(suppl. 1A):LB14

Concentración sérica y vida media de insulina degludec e insulina glargina



	IDeg			IGlar		
	0,4 U/kg	0,6 U/kg	0,8 U/kg	0,4 U/kg	0,6 U/kg	0,8 U/kg
Vida media (horas)	25,9	27,0	23,9	11,8	14,0	11,9
Vida media prom.	25,4			12,5		

Basal bolo en DMT2

Pacientes con diabetes tipo 2 avanzada (n=1.006)

IDeg OD* IAsp ± metformina ± pioglitazona (n=755)

IGlar OD§ + IAsp ± metformina ± pioglitazona (n= 251)

0

52 semanas

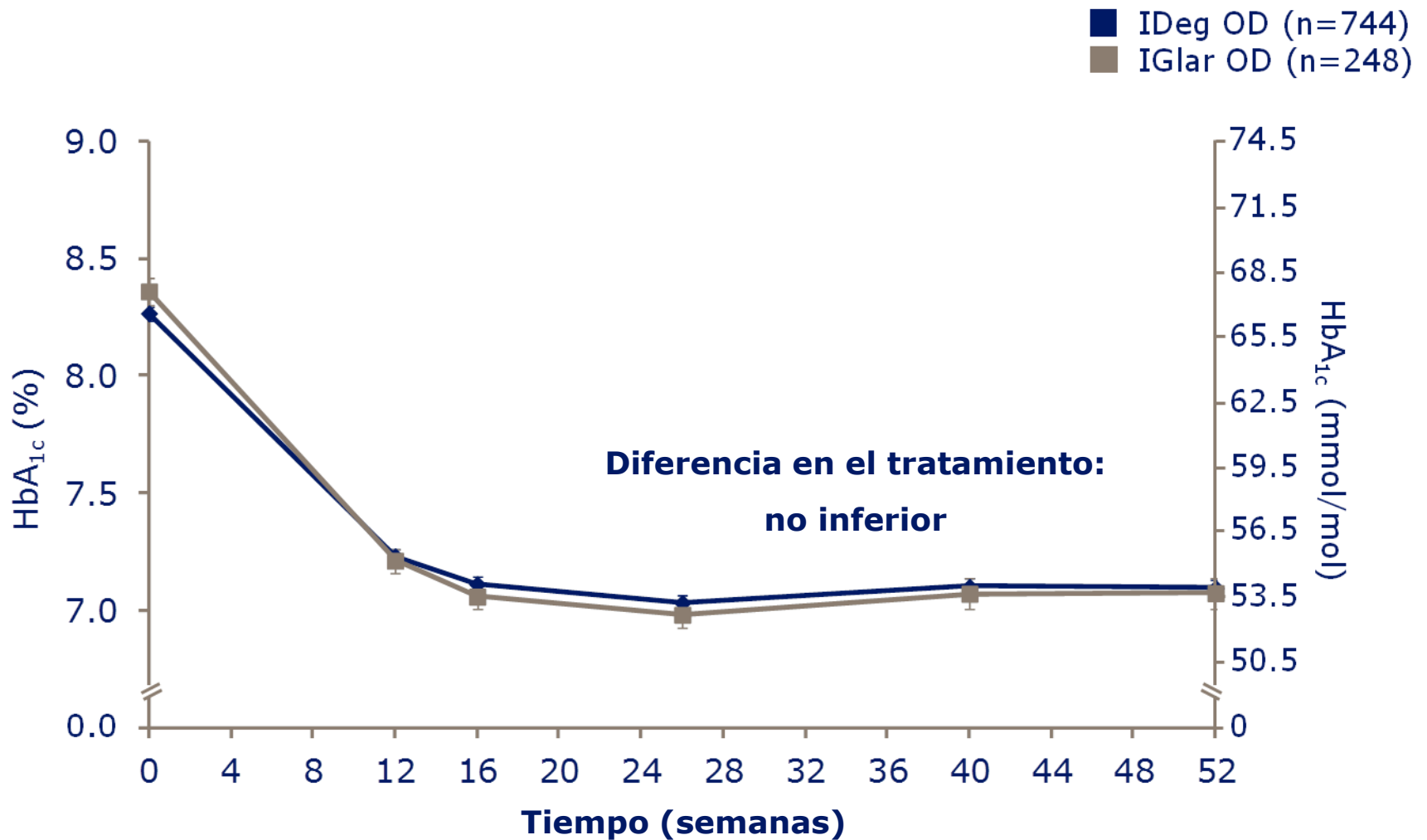
Aleatorizados 3:1
Abierto

Criterios de inclusión

- Diabetes tipo 2 durante ≥ 6 meses
- Tratamiento previo con cualquier regimen de insulina ≥ 3 meses
- HbA1c 7-10%
- IMC ≤ 40 kg/m²
- Edad ≥ 18 años

- * Con la comida nocturna
- § En cualquier momento del día pero siempre a la misma hora (según la etiqueta)

HbA_{1c} a lo largo del tiempo



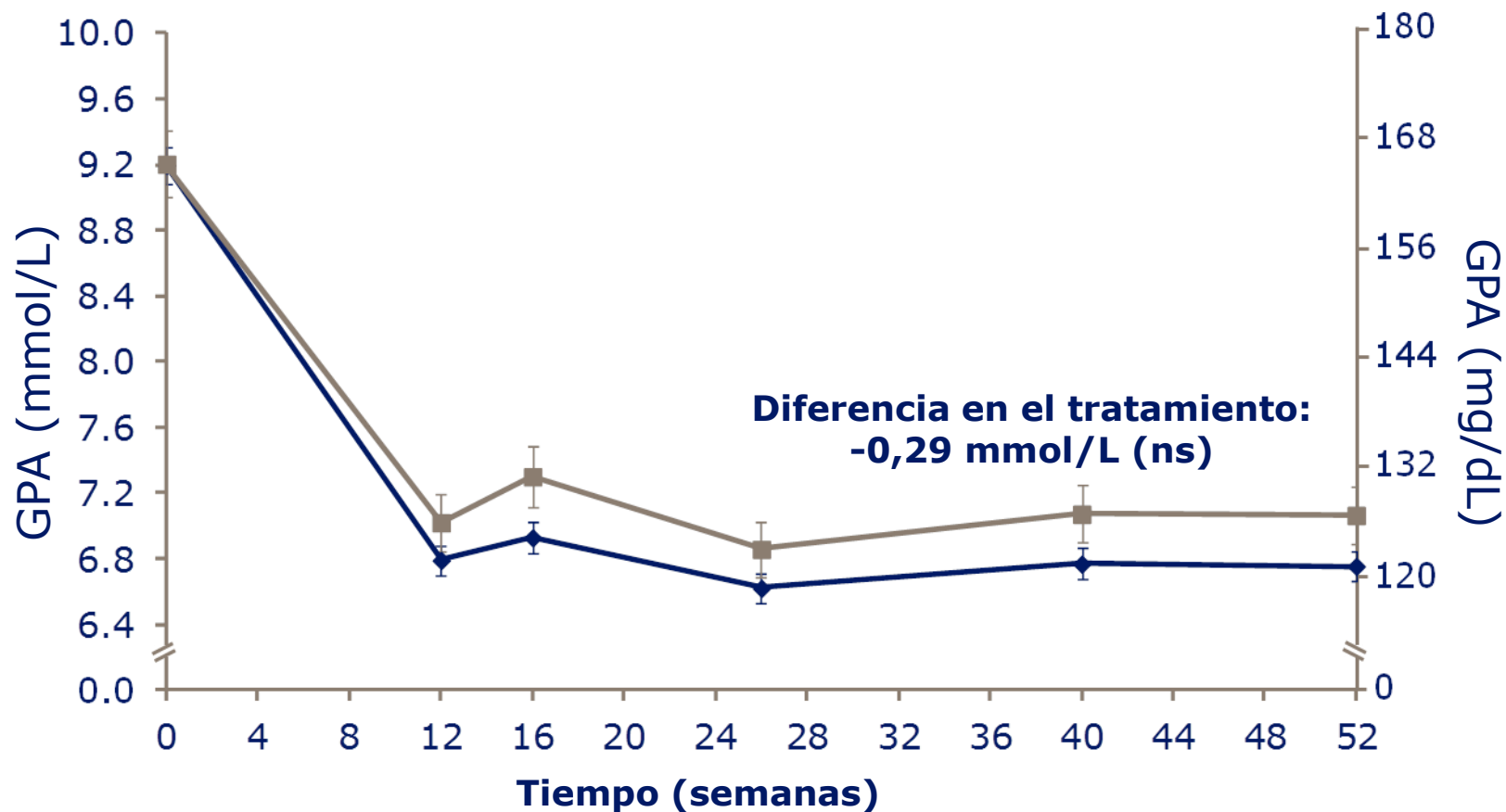
Promedio \pm SEM; SAS; LOCF

Comparaciones: estimados ajustados por múltiples covariables

Hollander *et al.* IDF 2011:P-1442; *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S421; Garber *et al.* *Diabetes* 2011;60(suppl. 1):A203

Glucosa plasmática en ayunas (GPA) a lo largo del tiempo

■ IDeg OD (n=744)
■ IGlar OD (n=248)

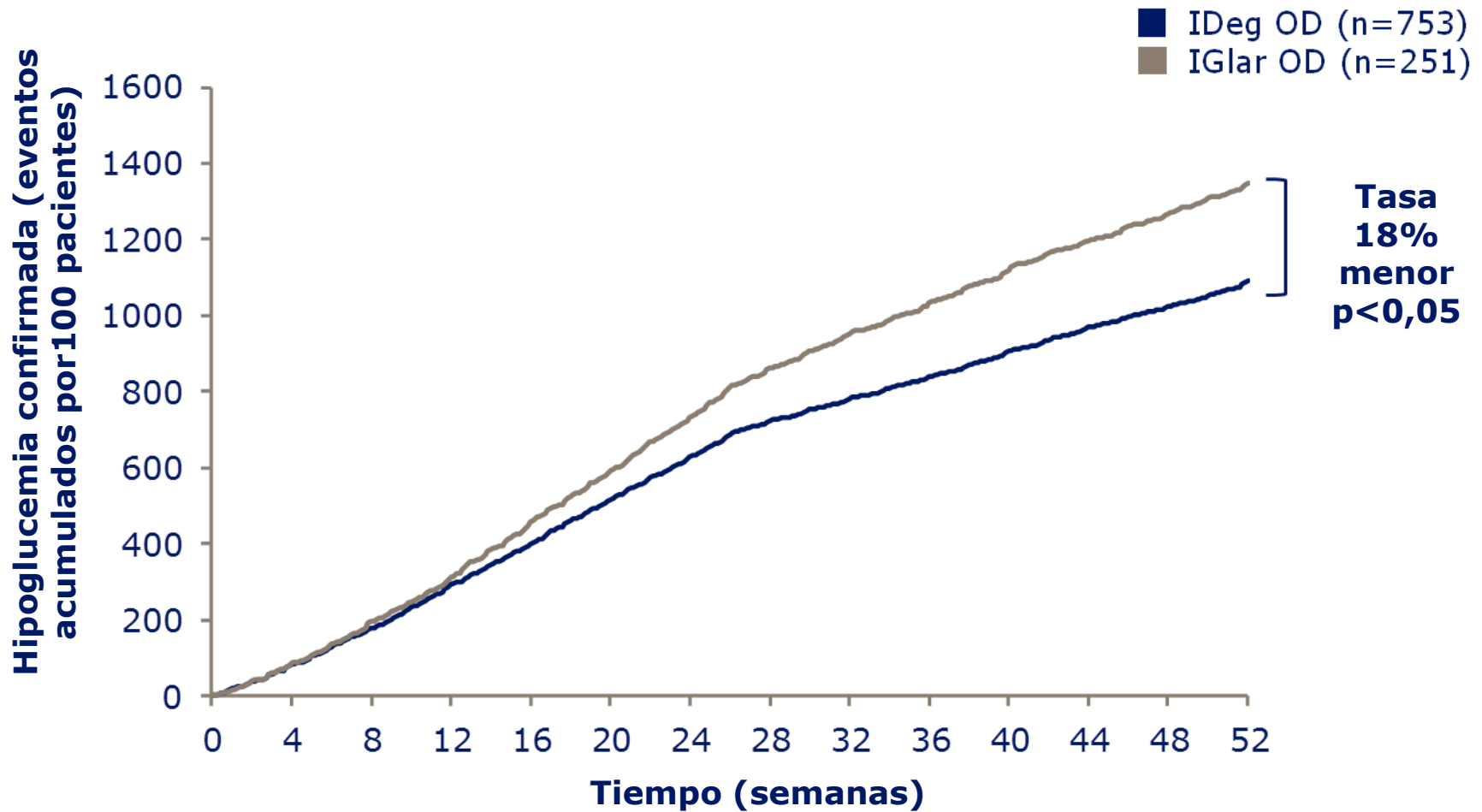


Promedio \pm SEM; FAS; LOCF

Comparaciones ajustados por múltiples covariables

Hollander *et al.* IDF 2011:P-1442; *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S421; Garber *et al.* *Diabetes* 2011;60(suppl. 1):A203

Hipoglucemia confirmada

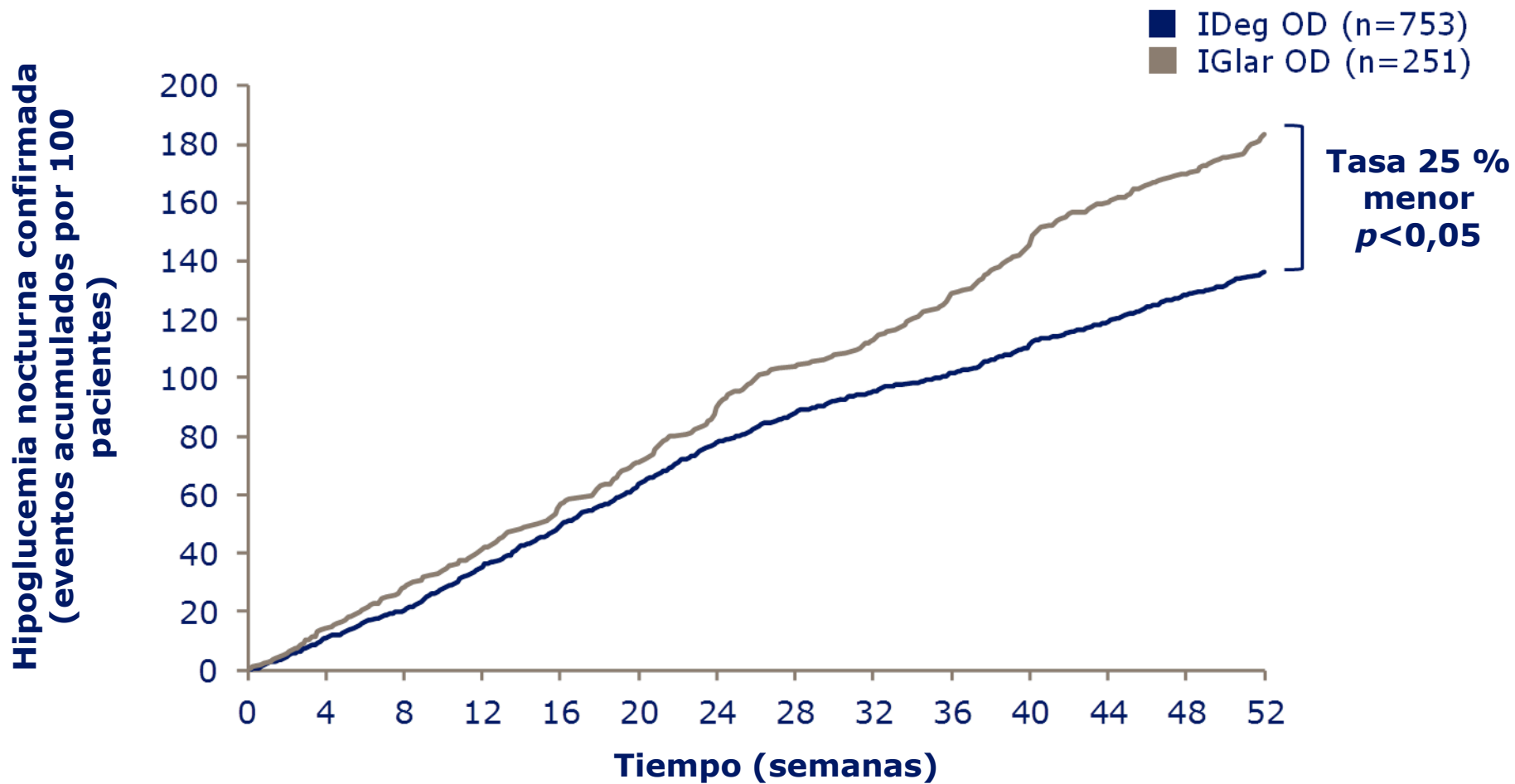


SAS

Comparaciones: estimados ajustados por múltiples covariables

Hollander *et al.* IDF 2011:P-1442; *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S421; Garber *et al.* *Diabetes* 2011;60(suppl. 1):A203

Hipoglucemia nocturna confirmada

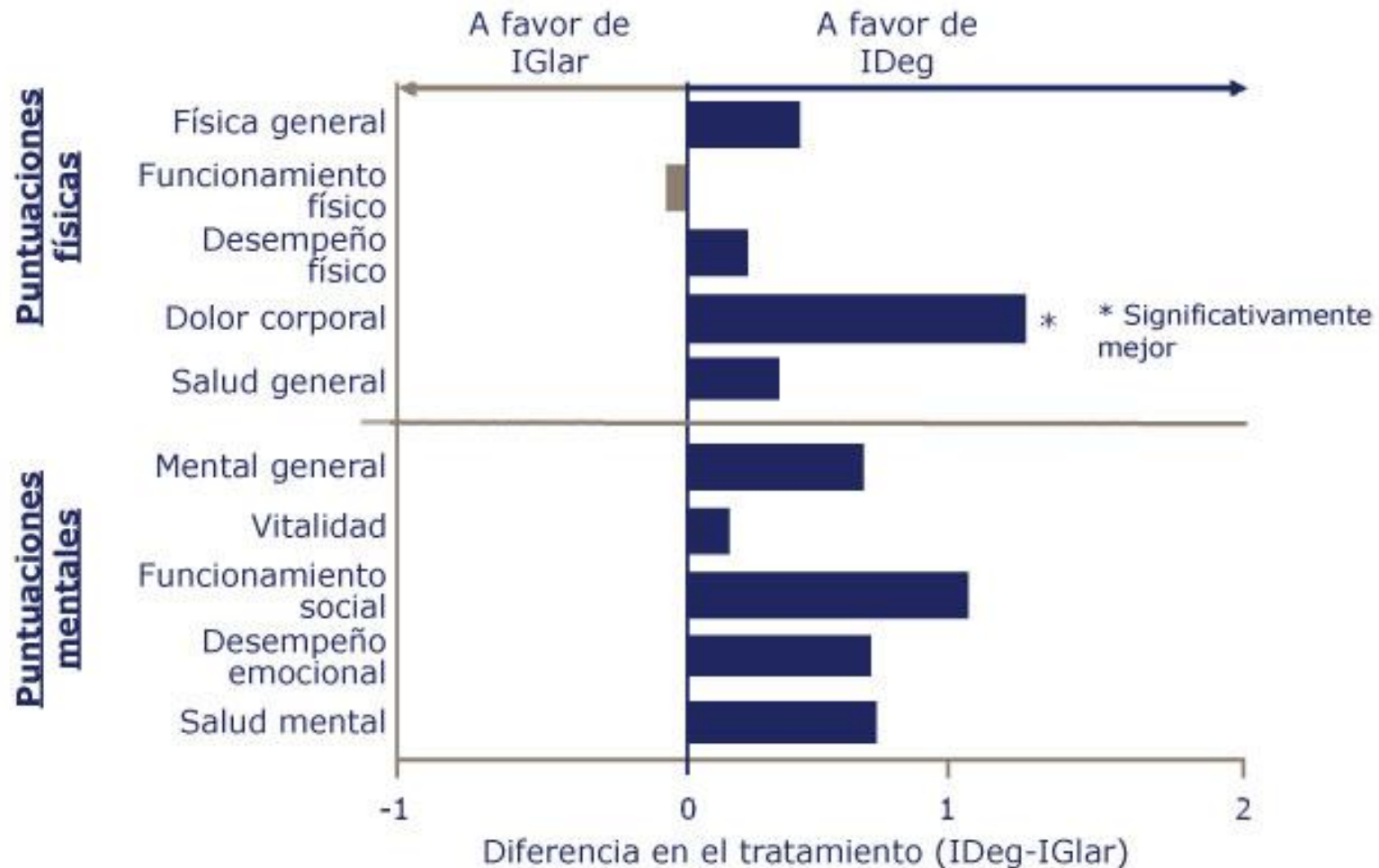


SAS

Comparaciones: estimados ajustados por múltiples covariables

Hollander *et al.* IDF 2011:P-1442; *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S421; Garber *et al.* *Diabetes* 2011;60(suppl. 1):A203

Calidad de vida: puntuación SF-36 física y mental



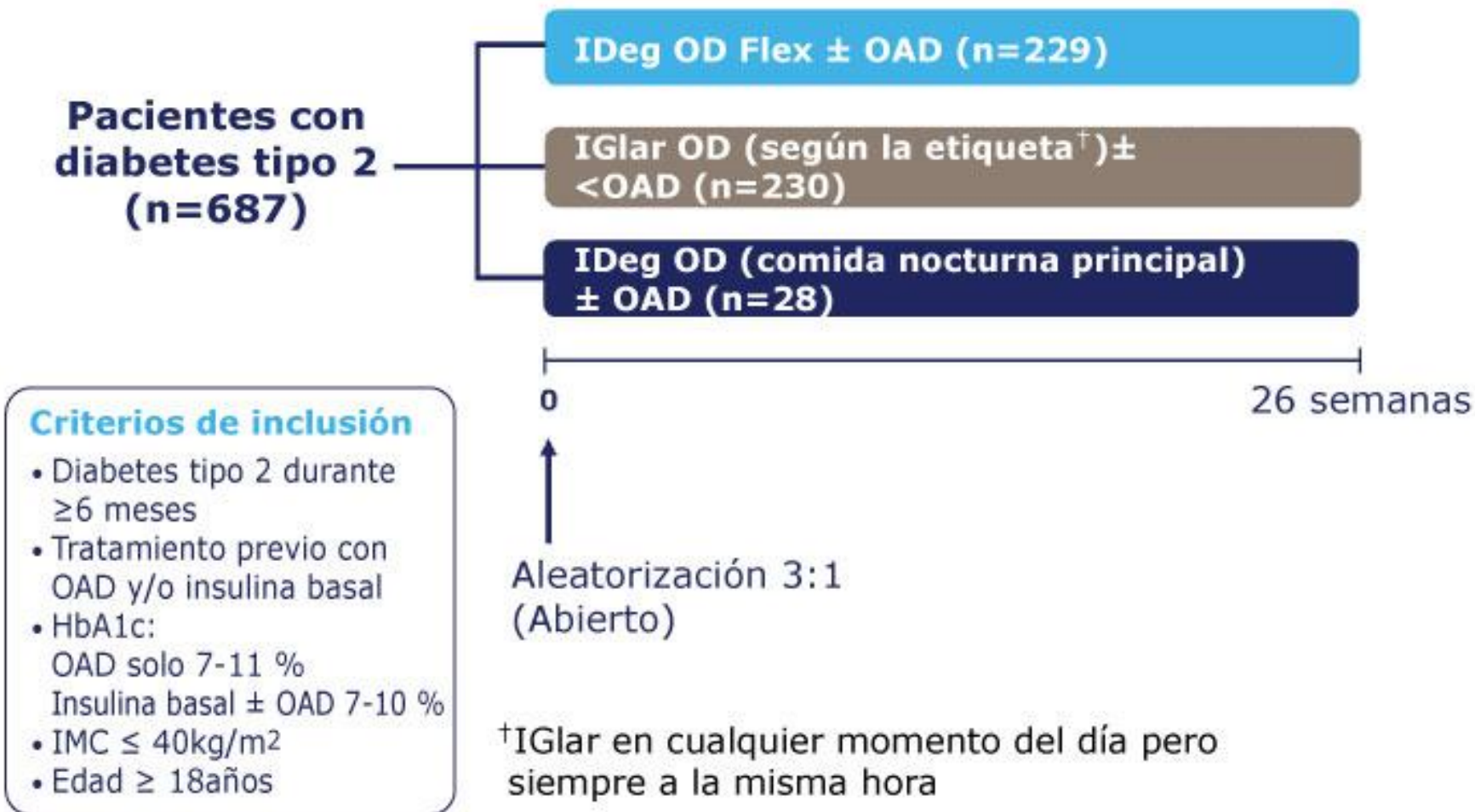
FAS; LOCF

Comparaciones: estimados ajustados por múltiples covariables

Conclusiones del estudio

- La insulina degludec produce el mismo control glucémico que la insulina glargina
- La insulina degludec produce menos hipoglucemia
 - Tasa 18% menor de hipoglucemia confirmada general
 - Tasa 25% menor de hipoglucemia nocturna
- La insulina degludec mejora la calidad de vida
- La insulina degludec fue bien tolerada durante 1 año

Insulina degludec a dosis flexible comparada con insulina glargina e insulina degludec a dosis fija

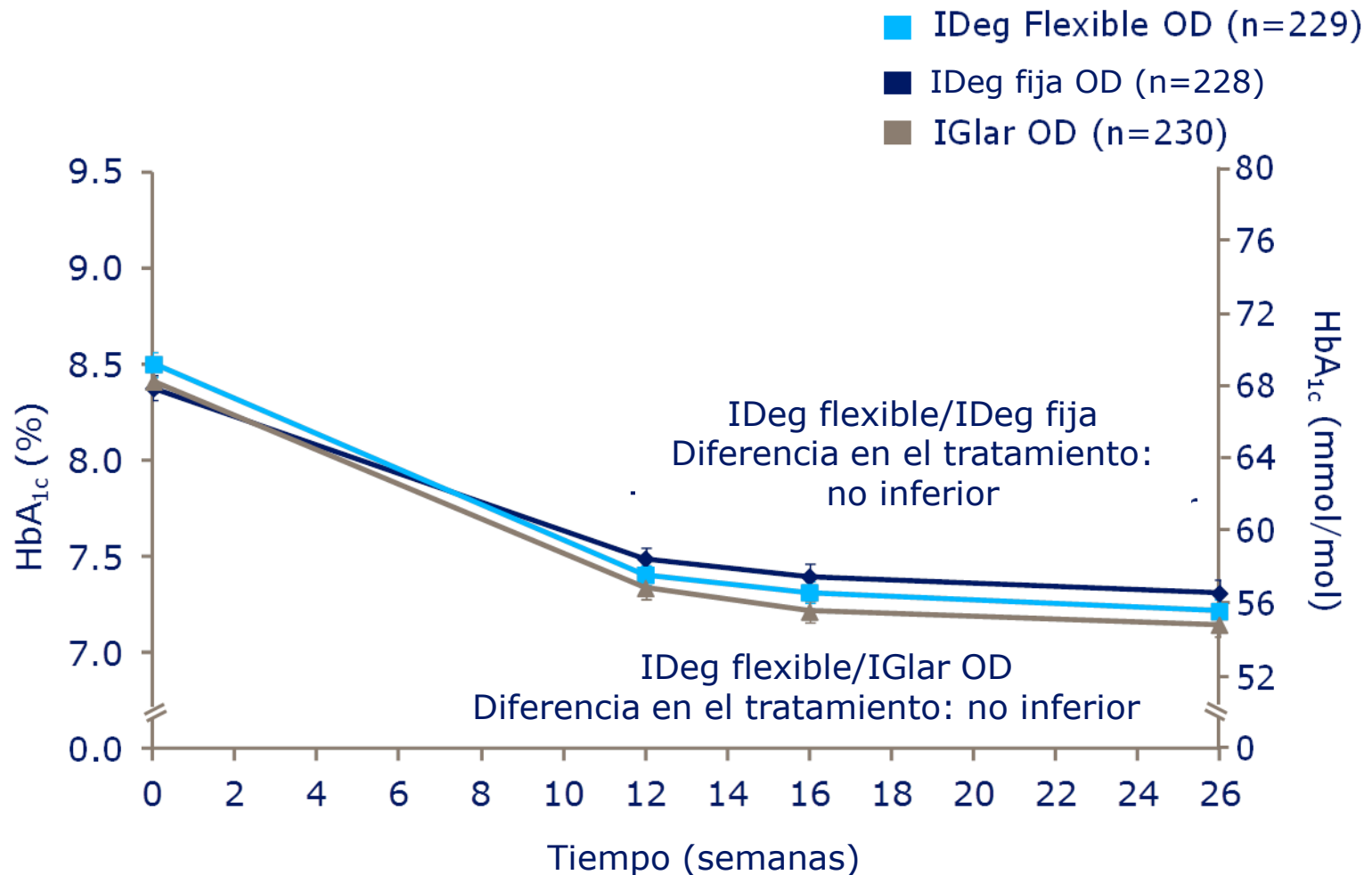


Esquema de dosis flexible para insulina degludec

El esquema de dosis se diseñó para probar el caso extremo de administrar la dosis una vez al día en cualquier momento del día



HbA_{1c} a lo largo del tiempo



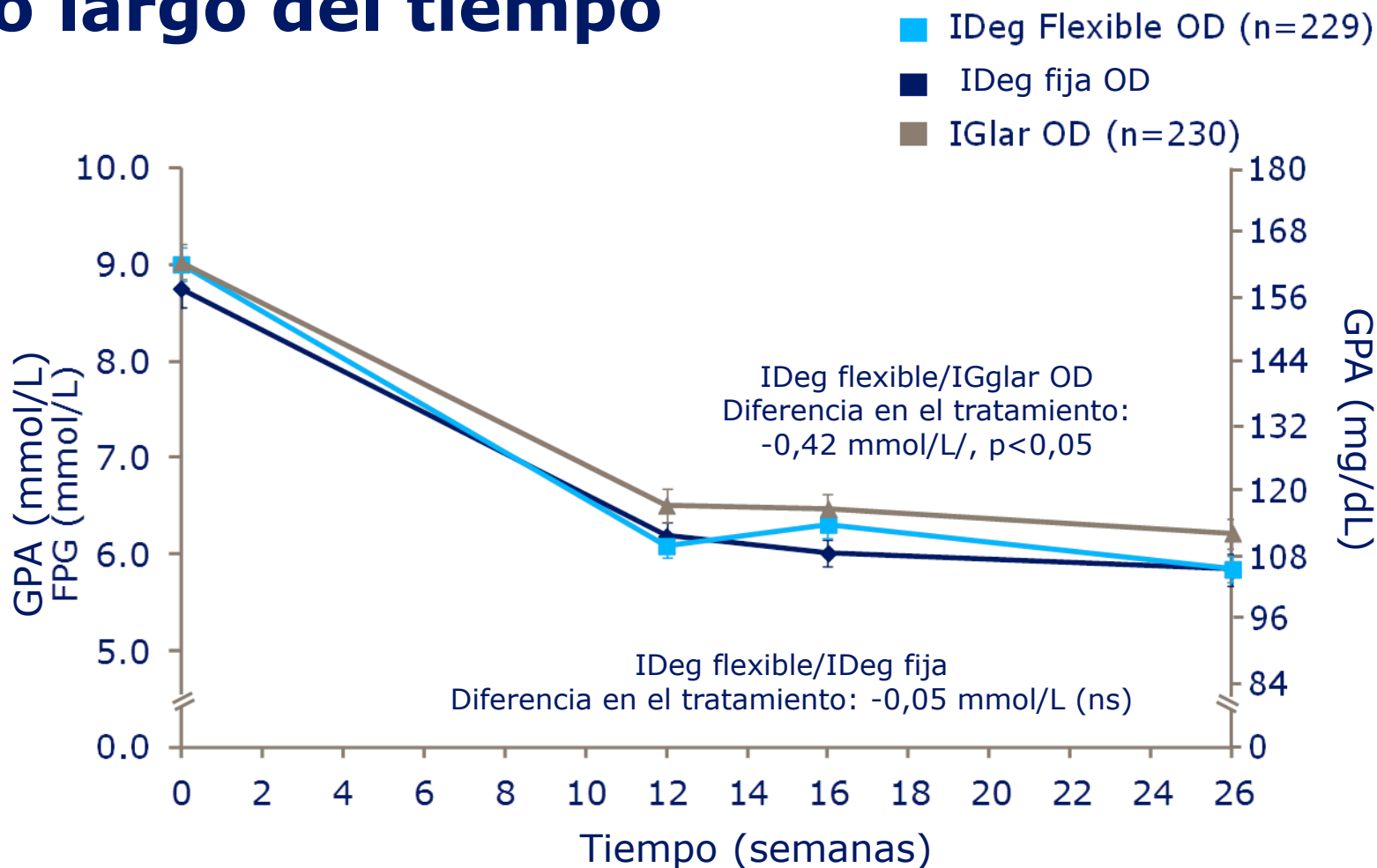
Promedio±SEM; FAS; LOCF

Comparaciones: estimados ajustados por múltiples covariables

Birkeland *et al.* IDF 2011:P-1443; Bain *et al.* IDF 2011:O-0508; Birkeland *et al.* *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S423;

Atkin *et al.* *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S53; Meneghini *et al.* *Diabetes* 2011;60(suppl. 1A):LB10

Glucosa plasmática en ayunas (GPA) a lo largo del tiempo



Promedio±SEM; FAS; LOCF

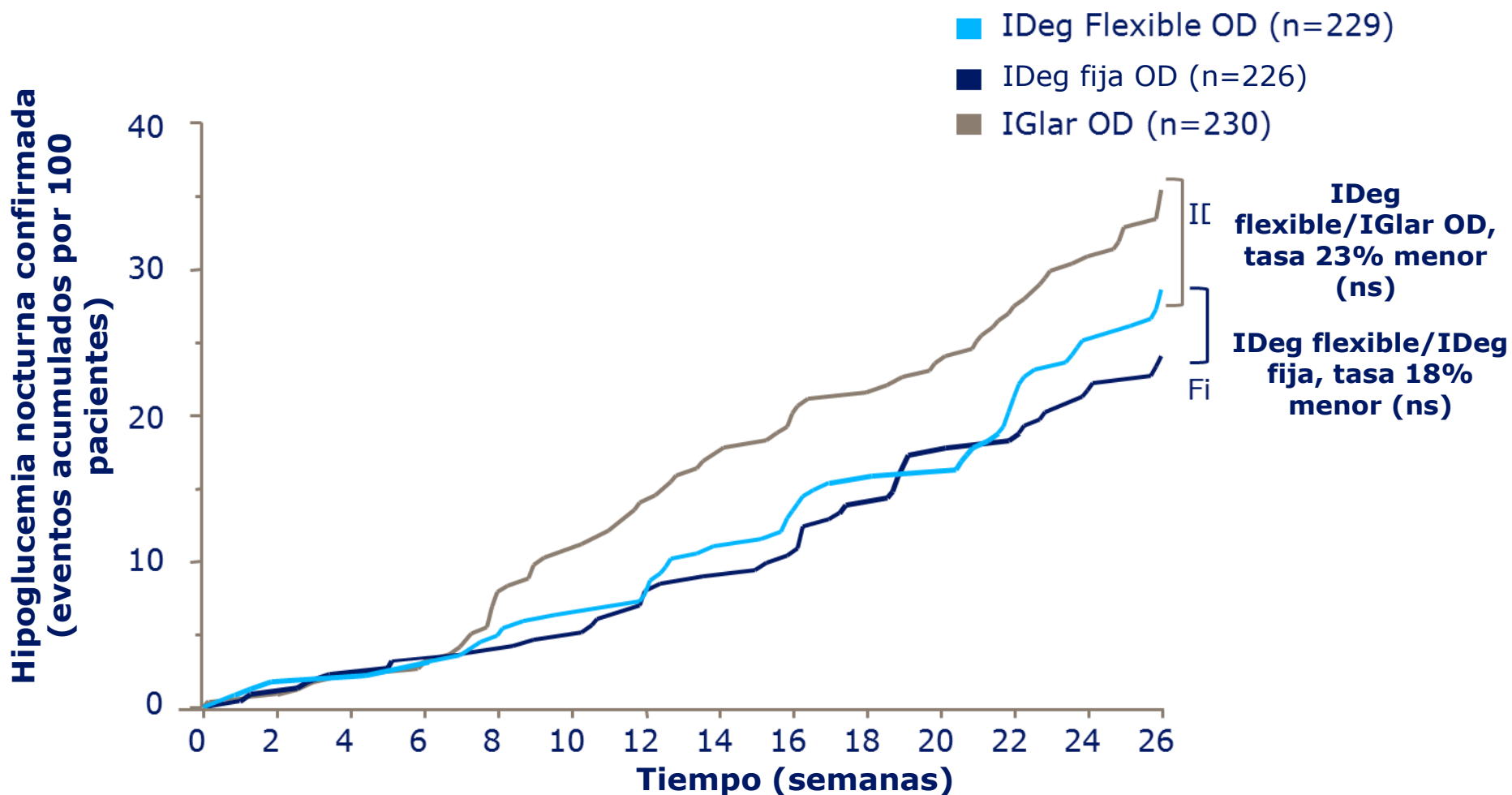
ns, no significativo

Comparaciones: estimados ajustados por múltiples covariables

Birkeland *et al.* IDF 2011:P-1443; Bain *et al.* IDF 2011:O-0508; Birkeland *et al.* *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S423;

Atkin *et al.* *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S53; Meneghini *et al.* *Diabetes* 2011;60(suppl. 1A):LB10

Hipoglucemia nocturna confirmada

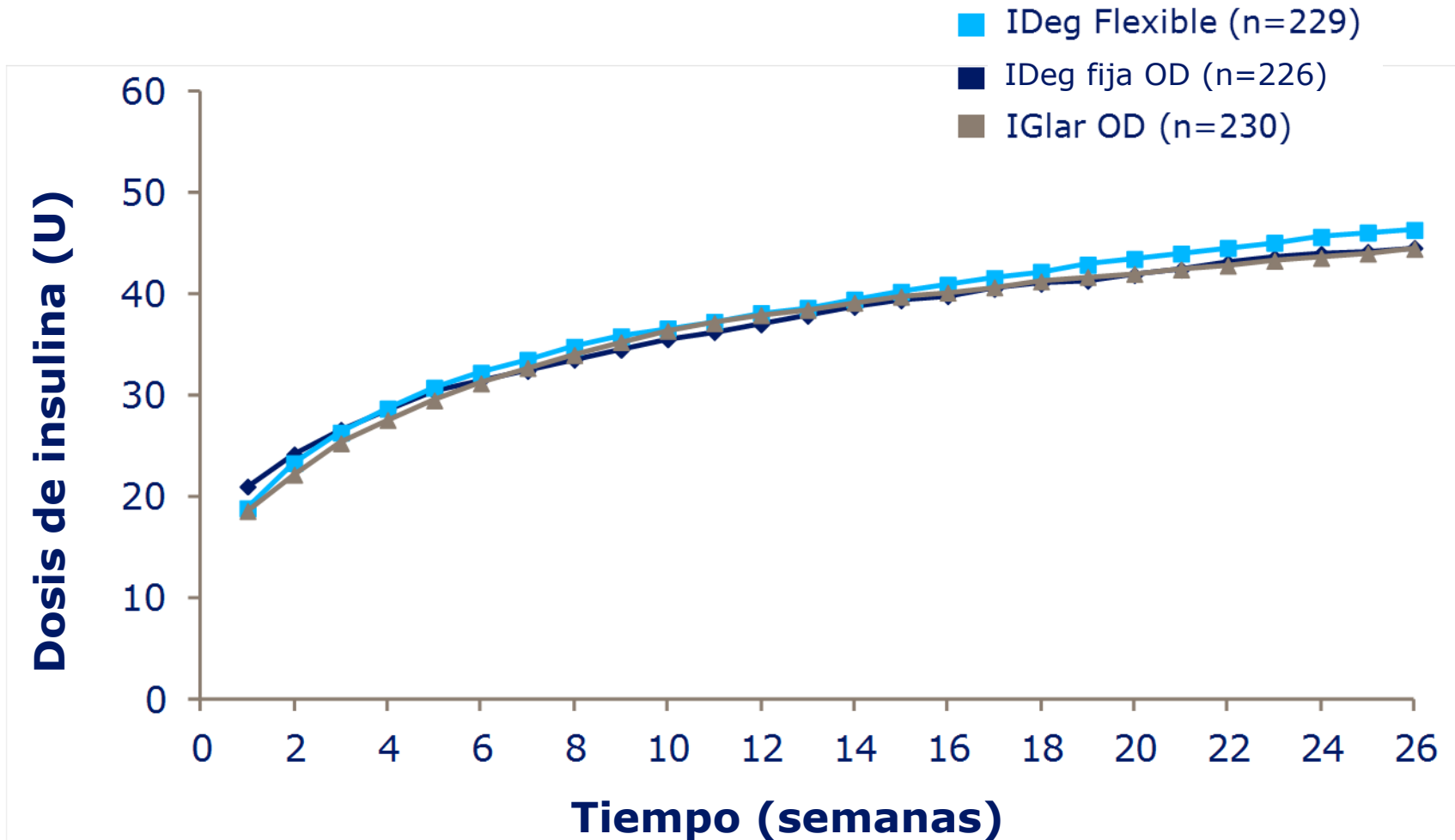


SAS

Comparaciones: estimados ajustados por múltiples covariables

Birkeland *et al.* IDF 2011:P-1443; Bain *et al.* IDF 2011:O-0508; Birkeland *et al.* *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S423; Atkin *et al.* *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S53; Meneghini *et al.* *Diabetes* 2011;60(suppl. 1A):LB10

Dosis de insulina a lo largo del tiempo



SAS; LOCF

Birkeland *et al.* IDF 2011:P-1443; Bain *et al.* IDF 2011:O-0508; Birkeland *et al.* *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S423; Atkin *et al.* *Diabetologia* 2011;54(suppl. 1):S53; Meneghini *et al.* *Diabetes* 2011;60(suppl. 1A):LB10

Conclusiones del estudio

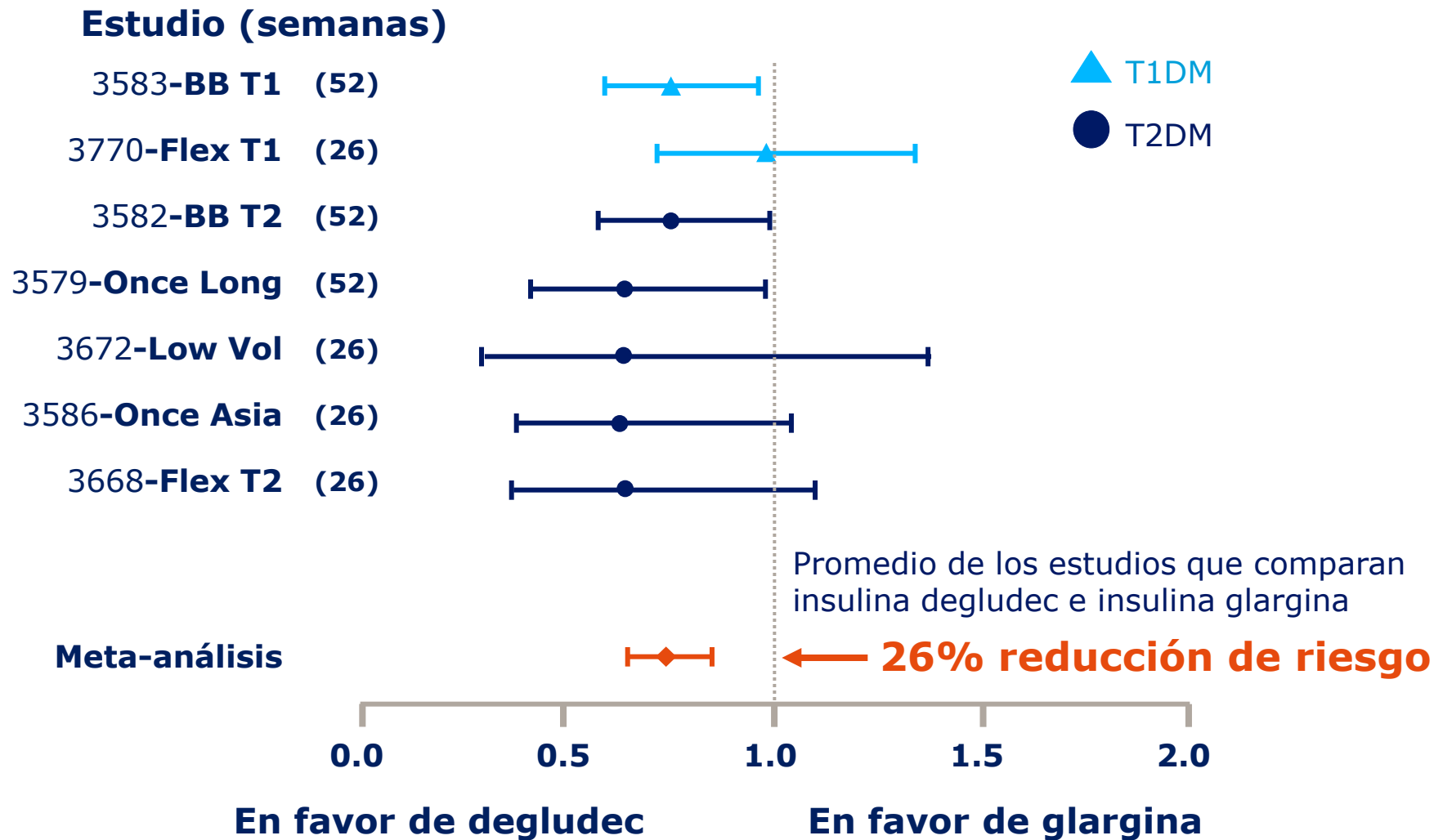
- La insulina degludec puede dosificarse de manera flexible una vez al día en cualquier momento del día, en pacientes con diabetes tipo 2
- La insulina degludec administrada a intervalos de dosis alternados de 8 y 40 horas, redujo la HbA_{1c} de manera efectiva, y la GPA de manera significativamente mayor, que la insulina glargina dosificada diariamente a la misma hora
- La tasa de hipoglucemia nocturna tendió a ser menor (-23%) para la insulina degludec que para la insulina glargina, mientras que la tasa general de hipoglucemia fue similar



Meta-análisis de hypoglicemia

Hipoglicemia nocturna confirmada

Diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2



Hipoglicemia confirmada – análisis estadístico: Diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2

Analysis	Estimated Rate Ratio [CI 95%]	Conclusion
Overall Confirmed Hypos IDeg OD / IGlax OD	0.91 [0.83 ; 0.99]	Significantly better
Nocturnal Confirmed Hypos IDeg OD / IGlax OD	0.74 [0.65 ; 0.85]	Significantly better

Trials included: 3579, 3582, 3583, 3586, 3668 (not FF arm), 3672 and 3770 (not FF arm)

Negative Binomial Regression model with a log link, the logarithm of the exposure time (100 years) as offset, and trial, treatment, anti-diabetic therapy at screening, region, sex and age as explanatory variables.

Hipoglicemia confirmada

Eventos en período de mantenimiento

Diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2

Analysis	Estimated Rate Ratio [CI 95%]	Conclusion
Overall Confirmed Hypos IDeg OD / IGlax OD	0.84 [0.76 ; 0.93]	Significantly better
Nocturnal Confirmed Hypos IDeg OD / IGlax OD	0.68 [0.58 ; 0.79]	Significantly better

Trials included: 3579, 3582, 3583, 3586, 3668 (not FF arm), 3672 and 3770 (not FF arm)

Maintenance Period = Week 16 and onwards

Negative Binomial Regression model with a log link, the logarithm of the exposure time (100 years) as offset, and trial, treatment, anti-diabetic therapy at screening, region, sex and age as explanatory variables.

Conclusiones

- La insulina degludec tiene un efecto reductor de la glucosa en meseta y estable, que se distribuye de manera uniforme durante 24 horas
 - La vida media es el doble que la de la insulina glargina
 - La variabilidad es menor que la de la insulina glargina
- Esto facilita el ajuste a objetivos menores de GPA
- La duración ultraprolongada de la acción abre la posibilidad de un tiempo más flexible de inyección de OD dentro de las 8–40 horas de ventana de dosis
- La insulina degludec tiene el potencial de disminuir el riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia

Muchas Gracias!

Fernando Costa Lostaunau
FECO@novonordisk.com
952-506-668