

IDeGLIRA: una nuova formulazione di insulina basale ed agonista recettoriale del GLP-1 in combinazione fissa

IDeGLIRA: a new formulation of a basal insulin and a GLP-1 receptor agonist in a fixed combination



A. Consoli¹

consoli@unich.it

RIASSUNTO

Il diabete di tipo 2 è per sua natura una malattia progressiva ed il progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare impone che la terapia venga opportunamente intensificata perché i livelli di HbA1c possano essere mantenuti su valori desiderati congrui con le condizioni cliniche del paziente. Tra le possibili strategie di intensificazione terapeutica da implementare al fallimento della terapia con ipoglicemizzanti orali o al fallimento della terapia insulinica basale vi è l'uso simultaneo di insulina basale ed agonisti recettoriali del GLP-1. Una formulazione (IDeGLIRA) che contiene una insulina basale (Degludec) ed un agonista recettoriale del GLP-1 (liraglutide) in combinazione fissa è diventata recentemente disponibile e consente di praticare la terapia combinata insulina basale + agonista recettoriale del GLP-1 in una unica iniezione sottocutanea giornaliera. I risultati dell'esteso programma registrativo di IDeGLIRA (il programma DUAL, la cui descrizione dettagliata viene fornita nel presente articolo) hanno documentato che IDeGLIRA è efficace e sicuro ed il suo impiego è vantaggioso sia in pazienti non più adeguatamente controllati con la sola terapia orale, sia in luogo di una ulteriore aggressiva titolazione dell'insulina e della introduzione in terapia di boli pre-prandiali di insulina rapida, in pazienti non più adeguatamente controllati dalla terapia con insulina basale. Quindi IDeGLIRA, la prima formulazione disponibile sul mercato di una insulina basale + un agonista recettoriale del GLP-1 in combinazione fissa, potrà verosimilmente essere un utilissimo strumento di intensificazione terapeutica in diversi "stage" della progressione del diabete mellito di tipo 2.

¹ DMSI e CeSI-Met, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara.

Parole chiave Terapia del DM2, IDeGLIRA, combinazione fissa insulina+GLP-1 agonisti, Insulina basale, Agonisti recettoriali del GLP-1, Intensificazione della terapia insulinica.

SUMMARY

Type 2 diabetes is a progressive disease where the progressive beta cell function decline often mandates prompt treatment intensification to maintain adequate glucose control. Simultaneous use of basal insulin and GLP-1 receptor agonists has been proven a useful therapeutic tool both upon oral agents failure or in lieu of basal-bolus insulin therapy, when basal insulin alone is not sufficient to maintain optimal metabolic control. A new formulation (IDeGLIRA) containing a basal insulin (Degludec) and a GLP-1 receptor agonist (Liraglutide) in fixed combination has recently become available. This allows the implementation of a basal insulin+GLP-1 receptor agonist combination therapy by a single daily subcutaneous injection. IDeGLIRA underwent a comprehensive registration trial program (the DUAL program, extensively described in the present article). The results of the DUAL program demonstrate that IDeGLIRA is efficacious and safe and that it could provide a definite advantage both in patients failing oral therapy and in patients failing basal insulin. Thus IDeGLIRA, the first available fixed combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist, is likely to become a very useful "treatment intensification" tool in different stage of progression of Type 2 diabetes.

Key words T2DM treatment, IDeGLIRA, Insulin-GLP-1 RAs fixed combination, Basal insulin, GLP-1 Rx agonists, Insulin treatment intensification.

La terapia del diabete mellito deve tendere a raggiungere il miglior controllo glicemico possibile, al fine di evitare, ritardare o rallentare le temibili complicanze della malattia. Infatti, un controllo glicemico ottimale ottenuto attraverso un trattamento intensivo entro il primo anno dalla diagnosi della malattia riduce il rischio di complicanze, si traduce in una migliore qualità della vita e, in definitiva, decrementa i costi della malattia⁽¹⁾. Tuttavia, il diabete di tipo 2 è per sua natura una malattia progressiva ed il progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare impone da un lato che lo stato di compenso metabolico dei pazienti sia monitorato con una certa frequenza e, dall'altro, che la terapia venga opportunamente intensificata perché i livelli di HbA1c possano essere mantenuti ai valori desiderati, congrui con le condizioni cliniche del paziente e la sua aspettativa di vita⁽²⁾. A questo proposito, se è vero che le stesse raccomandazioni dell'EASD/ADA panel suggeriscono che i target di trattamento vadano attentamente personalizzati e che per pazienti con importanti comorbidità e particolare vulnerabilità all'ipoglicemia un target di HbA1c che vada tra il 7,5 e l'8,0% possa essere considerato⁽²⁾, in molti pazienti con diabete di tipo 2 nemmeno questi target vengono raggiunti. Paradossalmente, questo si verifica anche in pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento insulinico, con un'ampia quota di essi che non raggiunge target di HbA1c accettabili pur in trattamento con insulina basale⁽³⁾. Del resto, il trattamento insulinico, pur essendo teoricamente capace, se opportunamente intensificato e titolato, di ridurre la HbA1c in virtualmente qualunque paziente diabetico, è gravato, oltre che dalle problematiche relative al fatto di essere un trattamento iniettivo, dall'aumento ponderale ad esso associato⁽⁴⁾ e dal sensibile aumento del rischio di ipoglicemia che esso provoca⁽⁵⁾. Di conseguenza, le perplessità (giustificate o meno) relative alla complessità ed alla sicurezza del trattamento insulinico, inducono una sorta di "resistenza psicologica all'insulina", sia nel paziente che nel medico, che risulta in un grave ritardo non solo nella introduzione, ma anche e soprattutto nella intensificazione del trattamento insulinico. Quest'ultimo risulta quindi spesso meno che ottimale^(6,7). Esiste quindi un concreto bisogno di strategie di trattamento alternative che possano consentire la ottimizzazione del controllo glicemico attraverso la implementazione di regimi terapeutici semplici, gravati il meno possibile dal rischio di ipoglicemia e che non siano associati ad un marcato aumento di peso.

Tra queste strategie di trattamento innovative, l'utilizzo di agonisti recettoriali del GLP-1 in associa-

zione ad insulina basale, in alternativa alla terapia insulinica basal-bolus, è stato l'oggetto di diversi studi clinici relativamente recenti. Molti di essi sono compresi in una estesa metanalisi pubblicata su Lancet⁽⁸⁾ le cui conclusioni erano che, a confronto con altre strategie terapeutiche, il trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 in add on ad insulina basale è capace di migliorare il controllo metabolico senza aumentare il rischio di ipoglicemia e con una riduzione del peso corporeo. Inoltre, a paragone con il trattamento insulinico basal-bolus, la combinazione agonista recettoriale del GLP-1/insulina basale offriva una riduzione della HbA1c lievemente, ma significativamente, maggiore, con minor rischio di ipoglicemia e con riduzione ponderale. L'utilizzo di un agonista recettoriale del GLP-1 + insulina basale può dunque significativamente migliorare la gestione clinica di pazienti con diabete di tipo 2.

Tuttavia, l'aggiunta di un agonista recettoriale del GLP-1 implica l'introduzione in terapia di un ulteriore farmaco iniettabile, ancorché, con alcune formulazioni, l'iniezione possa essere non quotidiana ma settimanale. Per ovviare comunque alla necessità di effettuare ulteriori iniezioni, l'agonista recettoriale del GLP-1 e l'insulina basale potrebbero essere "uniti" in combinazione fissa nello stesso preparato ed essere iniettati nel sottocute contemporaneamente con una singola iniezione quotidiana. Questo è quanto è stato fatto con lo sviluppo del farmaco IDegLira, una combinazione fissa di insulina Degludec (100 U/ml) e Liraglutide (3,6 mg/ml).

Che Liraglutide ed Insulina Degludec possano essere somministrati nella stessa formulazione lo suggeriscono studi di farmacocinetica che dimostrano come le differenze dell'area sotto la curva della concentrazione, del Tmax e della Cmax quando le due molecole vengano iniettate separatamente o nella stessa formulazione sono trascurabili e comunque nei limiti della bioequivalenza⁽⁹⁾. Nella formulazione di IDegLira, alla somministrazione di 1U di insulina degludec corrisponde la contemporanea somministrazione di 0,036 mg di Liraglutide: questo viene considerato un "dose step" e la titolazione del farmaco avviene per successivi incrementi dei dose step fino ad un massimo suggerito di 50 dose step, che corrisponde ovviamente a 50U di insulina Degludec + 1,8 mg di Liraglutide, la dose massima dell'agonista recettoriale del GLP-1 approvata per l'uso nel diabete di tipo 2⁽¹⁰⁾. Attraverso l'uso di IDegLira dovrebbe quindi essere possibile realizzare un trattamento del diabete di tipo 2 *più efficace* rispetto all'insulina basale, perché capace di agire tanto sulla glicemia a digiuno quanto sulle escursioni glicemiche successive a tutti i pasti

della giornata, *più sicuro* rispetto sia all'insulina basale che all'insulina basal-bolus, perché per lo stesso target di HbA1c raggiunto si dovrebbero avere un minor rischio di ipoglicemia ed un minor aumento ponderale, e *conveniente* almeno quanto il trattamento con insulina basale dal momento che né il "numero di farmaci" né il numero delle iniezioni è aumentato. Queste premesse teoriche trovano riscontro nell'uso clinico di questa formulazione? A questa e ad altre domande è possibile trovare risposta analizzando i dati del corposo programma registrativo sviluppato per IDegLira, il programma DUAL. Sulla base dei risultati del programma DUAL, l'EMA ha approvato con delibera del 18 settembre 2014 l'immissione in commercio di IDegLira con il nome commerciale di Xultophy® ed il farmaco è di conseguenza già disponibile in alcuni paesi d'Europa. In Italia, il farmaco è attualmente oggetto di negoziazione con l'AIFA che dovrà stabilirne prezzo e criteri di rimborsabilità.

Tra gli studi del programma di sviluppo clinico di IDegLira, il programma DUAL appunto (Figura 1), sono già stati pubblicati o presentati 2 studi di Fase 3a (DUAL I e DUAL II) e 3 studi di Fase 3b (DUAL III, DUAL IV e DUAL V). Altri 3 trial, DUAL VI, DUAL VII e DUAL VIII sono attualmente ongoing, mentre 2 studi, DUAL IX e DUAL X, sono in avanzata fase di progettazione.

Nello studio DUAL I⁽¹⁾, il trattamento con IDegLira è stato confrontato al trattamento con Insulina Degludec da sola o Liraglutide da sola. Nello studio, della durata di 26 settimane, 1663 pazienti con diabete di tipo 2, naive all'insulina e che stavano fallendo il trattamento con farmaci orali anti-diabete, venivano randomizzati ad assumere IDegLira, Insulina Deglu-

dec o Liraglutide. Sia IDegLira che Insulina Degludec venivano iniziati alla dose di 10U (10 dose step per IDegLira) e la dose veniva progressivamente titolata per raggiungere glicemie a digiuno comprese tra i 70 ed i 90 mg/dl. Per IDegLira (ma non per Degludec) la dose massima consentita era di 50 dose step. Liraglutide veniva titolato in 3 settimane fino alla dose di 1,8 mg/dl. Il trattamento con IDegLira risultava in una riduzione della HbA1c (-1.9%) significativamente maggiore sia rispetto a Degludec (-1.4%) che rispetto a Liraglutide (-1.3%), con una percentuale di pazienti che raggiungevano una HbA1c inferiore al 7% significativamente e decisamente maggiore rispetto agli altri trattamenti (81% con IDegLira vs 65% con Degludec e 60% con Liraglutide). Il trattamento con IDegLira risultava inoltre in un miglioramento della glicemia a digiuno non inferiore a quello ottenibile con Degludec ed in un miglioramento delle escursioni glicemiche post-prandiali non inferiore rispetto a quello ottenibile con la sola Liraglutide. Inoltre, i pazienti trattati con IDegLira, seppure non raggiungevano i 3 Kg di calo ponderale osservato nei pazienti trattati con Liraglutide, rispetto ai pazienti trattati con insulina Degludec, non solo non mostravano aumento di peso, ma andavano incontro ad un calo ponderale che raggiungeva in media i 0,5 Kg. Questo dimostra che l'aumento di peso che si associa generalmente all'istituzione del trattamento insulinico viene evitata dalla simultanea somministrazione di insulina+liraglutide. Infine, è importante ricordare che i benefici della terapia con IDegLira osservati a 26 settimane nello studio DUAL I, venivano interamente confermati dalla estensione dello



Figura 1 Prospetto degli Studi Registrativi di IDegLira.

studio stesso a 52 settimane⁽¹²⁾, a testimonianza della permanenza nel tempo della possibilità di ottenere un eccellente miglioramento del profilo glicemico con buona sicurezza e buona tollerabilità.

Un altro studio registrativo, il DUAL IV, ha testato efficacia e sicurezza di IDegLira in pazienti diabetici di tipo 2 naive al trattamento insulinico⁽¹³⁾. In questo caso sono stati studiati 453 soggetti in trattamento non ottimale con sulfoniluree ± metformina (HbA1c alla randomizzazione compresa tra 7 e 9%) che sono stati randomizzati 2:1 a ricevere trattamento con IDegLira o placebo. Dopo 26 settimane di trattamento, la HbA1c era diminuita da 7,9 a 6,4% nel gruppo in trattamento attivo e solo da 7,9 a 7,4% nel gruppo placebo. Circa l'80% dei pazienti in trattamento con IDegLira raggiungevano l'obiettivo di una HbA1c < 7%, che veniva raggiunto invece solo dal 29% dei pazienti del gruppo placebo. Come prevedibile in pazienti naive al trattamento insulinico, il trattamento con IDegLira si associava ad aumento di peso (anche se estremamente modesto con una media di 0,5 Kg in 26 settimane). In questo gruppo, rispetto al placebo, si osservava anche un modesto ma significativo aumento degli episodi di ipoglicemia, che erano comunque abbastanza rari in entrambi i gruppi.

Se lo studio DUAL I e lo studio DUAL IV hanno testato efficacia e sicurezza di IDegLira in pazienti diabetici di tipo 2 naive al trattamento insulinico, nello studio DUAL II⁽¹⁴⁾ sono stati invece studiati pazienti diabetici di tipo 2 già in trattamento con insulina basale +/- ipoglicemizzanti orali, ma in compenso glicemico non ottimale nonostante questa terapia. Le strategie terapeutiche confrontate erano IDegLira vs Insulina Degludec, entrambe titolate, sulla base della glicemia a digiuno, fino ad un massimo di 50 U (o dose step). Alla fine delle 26 settimane del trial, la riduzione della HbA1c ottenuta con IDegLira era sensibilmente maggiore di quella ottenuta con Degludec, con una HbA1c media alla fine del trial pari a 6,9% ed 8,0% rispettivamente. Come intuibile sulla base di questi dati, molti più pazienti raggiungevano il target di una HbA1c inferiore a 7% con IDegLira che con Degludec. In effetti, dopo 26 settimane di trattamento con IDegLira ben il 60% dei soggetti mostrava valori di HbA1c < 7%: questo era quasi il triplo dei pazienti in trattamento con Degludec che raggiungevano lo stesso target (23%). La frequenza di ipoglicemia era numericamente inferiore nel gruppo trattato con IDegLira, anche se non statisticamente differente rispetto ai pazienti trattati con Degludec. Bisogna comunque considerare che i livelli di HbA1c erano, come notato sopra, drasticamente differenti tra i 2 gruppi e che, di conseguenza, il trattamento con IDe-

gLira permetteva il raggiungimento di un controllo metabolico eccellente in assenza di alcun incremento nella frequenza di ipoglicemia. Inoltre, mentre il peso non subiva variazioni nei pazienti trattati con Degludec (cosa prevedibile essendo tutti pazienti in trattamento insulinico già da anni), nei pazienti trattati con IDegLira si registrava una significativa riduzione ponderale di 2,7 Kg in media. Lo studio DUAL II dimostra quindi che a parità di dose di Degludec (entrambi i gruppi potevano essere titolati fino ad un massimo di 50U ed in entrambi i gruppi la dose media di insulina utilizzata era di 4,5U/die) la aggiunta della componente Liraglutide induce, con ottima sicurezza e tollerabilità, un significativo miglioramento del controllo metabolico. Bisogna però considerare che era imposto da protocollo un "massimo" alla titolazione di Degludec ed è di conseguenza possibile ipotizzare che, senza questo "limite", la marcata differenza nei valori di HbA1c registrata a fine studio tra i due gruppi avrebbe potuto essere meno spiccata. Tuttavia, i risultati, recentemente pubblicati, dello studio DUAL V⁽¹⁵⁾ provvedono un ulteriore sostegno all'indicazione all'impiego di IDegLira in pazienti diabetici di tipo 2 in terapia con metformina ed insulina basale ma con controllo glicemico non a target. In questo studio, infatti, 557 pazienti con diabete di tipo 2, in trattamento con insulina glargina+metformina, con HbA1c compresa tra 7 e 10% sono stati randomizzati 1:1 o a ricevere trattamento con IDegLira o ad iniziare una titolazione più aggressiva della insulina glargina. Il gruppo trattato con IDegLira partiva da una dose iniziale di 16 dose step, mentre il gruppo che proseguiva il trattamento con insulina glargina partiva dalla dose di insulina praticata al momento della randomizzazione. Sia IDegLira che glargina venivano titolati 2 volte alla settimana secondo un algoritmo che, basandosi sulla media delle 3 glicemie al mattino dei giorni precedenti quello della titolazione, prevedeva una riduzione di 2U o dose step se detta media risultava inferiore a 71 mg/dl, un aumento di 2U o dose step se detta risultava superiore a 90 mg/dl e nessun cambiamento se la media si manteneva invece tra i 71 ed i 90 mg/dl. IDegLira poteva essere titolato fino ad un massimo di 50 dose step, mentre non c'era limite alla dose di insulina glargina che poteva essere utilizzata. Dopo 26 settimane di trattamento, la HbA1c nel gruppo trattato con IDegLira si riduceva da 8,4 a 6,6% con una riduzione di 1,81 punti percentuali significativamente superiore alla riduzione di 1,13 punti percentuali che si registrava nel gruppo trattato con insulina glargina in cui la HbA1c si riduceva da 8,2 a 7,1% nel corso delle 26 settimane di trattamento. Nonostante il fatto

che alla fine dello studio la dose di insulina praticata dai soggetti in trattamento con glargina (66U) fosse significativamente superiore a quella praticata dai soggetti in trattamento con IDegLira (41U), oltre 70% dei soggetti in trattamento con IDegLira raggiungeva una HbA1c inferiore al 7%, mentre questo avveniva in meno della metà dei soggetti trattati con insulina glargina. Alla fine dello studio non vi era differenza tra i due gruppi relativamente alla glicemia al mattino a digiuno, mentre la analisi dei profili glicemici domiciliare faceva registrare glicemie più basse nel gruppo trattato con IDegLira dopo il pasto di mezzogiorno e prima e dopo il pasto della sera. Nonostante il fatto che il gruppo in trattamento con IDegLira raggiungesse, come detto, livelli di HbA1c significativamente più bassi, il numero delle ipoglicemie totali ed il numero delle ipoglicemie notturne risultava significativamente minore in questo gruppo rispetto al gruppo trattato con insulina glargina. Inoltre, il trattamento con IDegLira si associava ad un modesto calo ponderale di 1,4 Kg in 26 settimane, mentre nello stesso periodo i soggetti trattati con glargina guadagnavano quasi 2 Kg (differenza media di peso tra i gruppi alla fine dello studio 3,20 Kg, $p < 0.001$). A questo va aggiunto l'ulteriore beneficio di una significativa riduzione di 3,57 mmHg della pressione sistolica nel gruppo trattato con IDegLira che non si registrava invece nel gruppo di confronto. Infine, se vogliamo considerare l'endpoint composito di HbA1c $< 7\%$ in assenza di ipoglicemie ed in assenza di aumento ponderale (endpoint che sta sempre più diventando il "metro di misura" più oggettivo della "efficienza" di una strategia terapeutica nel DM2), il 38,8% dei soggetti trattati con IDegLira raggiungeva questo endpoint nello studio DUAL V, mentre esso era raggiunto solo dal 12,2% dei soggetti trattati con glargina.

Se dunque prendiamo in considerazione i dati degli studi DUAL II e DUAL V emerge abbastanza chiaramente come, in pazienti che stanno fallendo la terapia insulinica basale, cambiare la insulina basale in IDegLira rappresenta una soluzione che, non essendo minimamente più "difficile" sia per il paziente che per il medico sia in termini di titolazione che di numero di iniezioni, permette di avere risultati decisamente migliori rispetto ad una più aggressiva titolazione della insulina basale. Resta da vedere se questo tipo di approccio possa essere quantomeno non inferiore rispetto alla intensificazione della terapia insulinica attraverso il passaggio ad un regime basal-bolus (di per sé più complesso per il paziente e sicuramente associato ad un maggior rischio di ipoglicemia e verosimilmente ad un maggior aumento

ponderale), ma questo è l'oggetto dello studio DUAL VII del quale non sono ancora disponibili i risultati.

Una intensificazione della terapia del diabete, tuttavia, può rendersi necessaria anche in soggetti già in terapia con farmaci orali antidiabete in associazione ad agonisti recettoriali del GLP-1 che comunque, anche con questa combinazione terapeutica, non riescano a raggiungere e/o a mantenere target accettabili di controllo glicemico. Anche in questi pazienti sostituire l'agonista recettoriale del GLP-1 con IDegLira dovrebbe teoricamente determinare un miglioramento del controllo glicemico. Questo è stato esplorato nello studio DUAL III⁽⁴⁶⁾ dove 438 pazienti con diabete di tipo 2, naive alla terapia insulinica ed in trattamento con metformina +agonisti recettoriali del GLP-1 (20% con exenatide ed 80% con liraglutide) in associazione o meno con pioglitazone e/o sulfoniluree sono stati randomizzati 2:1 o a sostituire l'agonista recettoriale del GLP-1 con IDegLira o a continuare la terapia con l'agonista del GLP-1 con maggiore attenzione (ove necessario e possibile) alla titolazione della terapia orale concomitante. Dopo 26 settimane di trattamento la HbA1c scendeva da 7,8 a 6,6% nel gruppo trattato con IDegLira, mentre scendeva di appena 0,3 punti percentuali (da 7,7 a 7,4%) nel gruppo di confronto. E mentre il 75% dei pazienti in trattamento con IDegLira raggiungeva una HbA1c inferiore a 7%, questo accadeva solo nel 36% dei pazienti del gruppo di confronto. La glicemia a digiuno scendeva decisamente nel gruppo trattato con IDegLira arrivando, alla fine delle 26 settimane di trattamento, ad una media di 108,5 mg/dl, che era significativamente inferiore alla glicemia a digiuno media (158,4 mg/dl) osservata alla fine dello studio nel gruppo di confronto. Come previsto, l'introduzione della insulina in terapia in un gruppo di pazienti insulin-naive portava, nel gruppo trattato con IDegLira, ad un aumento ponderale di circa 2 Kg che non si registrava invece nel gruppo di confronto. Inoltre, pur nell'ambito di una frequenza di ipoglicemia bassissima in entrambi i gruppi, la frequenza della ipoglicemia risultava significativamente più elevata, come prevedibili, nel gruppo in cui, attraverso la somministrazione di IDegLira, veniva introdotta la terapia insulinica. I risultati dello studio DUAL III comunque nel complesso confermano che il trattamento con IDegLira rappresenta un intervento terapeutico efficace e sicuro nei pazienti che non riescono a raggiungere un controllo ottimale con la terapia con agonisti recettoriali del GLP-1.

Una serie di considerazioni possono essere fatte sulla base dei risultati del programma DUAL fino ad oggi pubblicati o presentati. In primis, i dati di que-

sto programma confermano in un numero ampio di pazienti con diabete di tipo 2 ed in diversi stadi della malattia i benefici della combinazione di GLP-1 agonisti ed insulina in terapia. Inoltre, detti dati documentano che la applicazione di questo regime terapeutico combinando i 2 principi attivi è efficace, facile e sicura. Proprio riguardo alla sicurezza è opportuno sottolineare che in nessuno degli studi DUAL, IDegLira ha mostrato problemi di sicurezza e di tollerabilità diversi da quelli (estremamente modesti) connessi con l'uso di Liraglutide, molecola il cui utilizzo è ampiamente consolidato⁽⁴⁷⁾.

Esistono ovviamente 2 situazioni paradigmatiche in cui, come documentato dal programma DUAL, l'impiego di IDegLira comporta immediati vantaggi. La prima è quella in cui IDegLira viene usato invece dell'insulina basale in pazienti non più adeguatamente controllati con la sola terapia orale. La seconda è quella in cui IDegLira viene impiegato per sostituire l'insulina basale, in pazienti non più adeguatamente controllati con essa, in luogo di una ulteriore aggressiva titolazione dell'insulina e della introduzione in terapia di boli pre-prandiali di insulina rapida.

Per quello che riguarda la prima situazione, la componente Liraglutide della combinazione fissa può consentire di utilizzare una minore dose di insulina: questo determina un vantaggio sul rischio di ipoglicemia e (insieme all'effetto del GLP-1 agonista sul peso) consente di limitare e/o abolire l'incremento ponderale generalmente associato all'istituzione della terapia insulinica. In questo modo vengono abbattute le due principali barriere (ipoglicemie ed aumento di peso) che ostacolano il ricorso alla terapia insulinica anche quando questa è opportuna e si possono creare le condizioni per un utilizzo più tempestivo di questa. Inoltre, IDegLira viene comunque titolato come una insulina basale: questo consente anche una necessaria titolazione molto graduale di Liraglutide, che minimizza ulteriormente i già modesti effetti indesiderati gastrointestinali descritti in una bassa percentuale di pazienti in associazione alla terapia con GLP-1 agonisti.

Per quello che riguarda la seconda situazione, gli studi DUAL II e DUAL V dimostrano che, in soggetti inadeguatamente trattati con insulina basale, la "switch" da insulina ad IDegLira con opportuna titolazione di quest'ultima è in grado di portare a target (HbA1c < 7%) una considerevole percentuale di pazienti (tra il 60 ed il 70%). Questo, assicurando anche una consensuale perdita di peso ed un rischio di ipoglicemia non superiore a quello legato alla titolazione aggressiva della insulina basale, pur in presenza di valori di HbA1c significativamente più

bassi. Il raggiungimento, attraverso l'uso di IDegLira, di un così drastico miglioramento del controllo glicemico permetterebbe, ovviamente, di limitare e/o ritardare il ricorso alla terapia insulinica basal-bolus, sicuramente molto più difficile da accettare da parte del paziente e con un impatto decisamente maggiore sulla sua qualità di vita. Proprio rispetto alla terapia insulinica basal-bolus, lo studio DUAL VII sarà eventualmente in grado di stabilire se anche rispetto a questa strategia terapeutica l'impiego di IDegLira presenti vantaggi.

CONCLUSIONE

Visto il progressivo incremento del numero dei pazienti con diabete di tipo 2 e la natura progressiva della malattia, un numero crescente di pazienti ha ed avrà bisogno di un'intensificazione della terapia per mantenere livelli di compenso metabolico accettabili in grado di prevenire e/o rallentare le complicanze vascolari della malattia⁽⁴⁸⁾. I dati raccolti fino ad ora relativi ad IDegLira, la prima formulazione disponibile sul mercato di una insulina basale + un agonista recettoriale del GLP-1 in combinazione fissa, fanno ritenere che questa formulazione potrà essere un utilissimo strumento di intensificazione terapeutica in diversi "stage" della progressione della malattia e del suo trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-53, 1998.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55:1577-1596, 2012.
3. Blak BT, Smith HT, Hards M, et al. A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med* 29:e191-e198, 2012.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-139, 2009.
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. ACCORD Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559, 2008.
6. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract* 164 (Suppl 1):6-10, 2009.
7. Polinski JM, Connolly JG, Curtis BH, et al. Patterns and trends in in-

sulin intensification among patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Prim Care Diabetes* 8:101-9, 2014.

8. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 384:2228-34, 2014.

9. Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, et al. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharmacol* 55:1369-77, 2015.

10. Novo Nordisk A/S, Xultophy® Summary of Product Characteristics (SPC) (2014), Available from <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29493> [Last accessed 1 June 2015].

11. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:885-932, 2014.

12. Gough SC, Bode BW, Woo VC et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 17:965-73, 2015.

13. Rodbard HW, Bode B, Harris S, et al. IDegLira in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled on sulfonylureas (SU) alone or in combination with metformin: the DUAL IV study. *Diabetes* 64(Suppl. 1):A255-A256, 2015.

14. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed ratio combination of insulin degludec and Liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 37:2926-2933, 2014.

15. Lingvay I, Manghi FP, García-Hernández P et al DUAL V Investigators, Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:898-907, 2016

16. Linjawi S, Bode B, Chaykin L, et al. Efficacy and Safety of IDegLira (Combination of Insulin Degludec + Liraglutide), in Insulin-naïve Patients with T2D Uncontrolled on GLP-1 Receptor Agonist (GLP-1RA) Therapy. *Diabetes* 64(Suppl. 1):A255, 2015.

17. Gough SC, Jain R, Woo VC. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 11:7-19, 2016.

18. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 36:3411-3417, 2013.