

Efficacia della combinazione fissa IDegLira verso altre strategie di intensificazione: gli studi DUAL V e DUAL VII

Effectiveness of IDegLira fixed combination vs other intensification strategies: DUAL V and DUAL VII studies

M. Talco¹

¹SSD endocrinologia, diabetologia e malattie metaboliche, Asl 3 genovese.

Corresponding author: miryam.talco@asl3.liguria.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M. Talco (2019). Efficacia della combinazione fissa IDegLira verso altre strategie di intensificazione: gli studi DUAL V e DUAL VII. JAMD Vol. 22/4 Supplemento

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received, October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Talco. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Obiettivo principale del diabetologo è da sempre stato quello di far raggiungere ai pazienti un buon compenso glicemico. Tale compito è diventato più semplice negli ultimi anni, grazie alla presenza di farmaci innovativi, in grado di essere efficaci, favorire il calo ponderale ed esporre il paziente ad un basso rischio ipoglicemico, senza rendere il regime terapeutico troppo complesso. Ciononostante, ancora un discreto numero di pazienti con diabete mellito di tipo 2 necessita dell'avvio di terapia insulinica basale per ottenere un ottimale compenso metabolico. Alcuni studi hanno però evidenziato come meno di un terzo dei soggetti trattati con insulina basale riesca, nel tempo, a raggiungere i target terapeutici consigliati.

Nei pazienti in terapia con insulina basale ed ipoglicemizzanti orali, tra le opzioni disponibili per l'intensificazione della terapia vi è la possibilità di aggiungere un agonista recettoriale del GLP-1, in alternativa ad un eventuale potenziamento dell'insulina basale stessa o all'avvio di terapia insulinica basal-bolus, correlati, come è noto, ad un aumento del rischio di ipoglicemie, anche severe. Le evidenze della letteratura a sostegno dei vantaggi di questa associazione sono ormai solide, a tal punto che questo regime terapeutico è entrato di diritto in tutte le nuove linee guida^(1,2). Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) riducono infatti sia la glicemia a digiuno che post-prandiale, potenziando la secrezione insulinica e riducendo quella di glucagone, con un meccanismo d'azione glucosio-dipendente e, di conseguenza, con basso rischio ipoglicemico, agendo quindi in modo complementare alla terapia insulinica⁽³⁾. Inoltre, l'inibizione dell'appetito indotta dai GLP-1RA, con conseguente calo ponderale, andrebbe a contrastare la tendenza all'aumento di peso che, come è noto, si verifica in corso di trattamento con insulina. Esistono già formulazioni in cui i due farmaci sono combinati in proporzione fissa nella stessa soluzione, come ad esempio IDegLira (insulina Degludec + Liraglutide), che permettono di effettuare la terapia con una sola iniezione al giorno, facilitando quindi anche l'aderenza dei pazienti al trattamento. Tale terapia di associazione non deve tuttavia essere intesa come una semplice unione dei due farmaci, bensì come una nuova strategia terapeutica, quando si renda necessaria un'intensificazione e semplificazione della terapia.

È utile anche richiamare l'attenzione sul fatto che relativamente all'insulina Degludec e Liraglutide sono presenti dati scientifici che testimoniano la sicurezza cardiovascolare grazie ai CVOT Leader e Devote^(4,5).

L'efficacia e la sicurezza di IDegLira sono state testate in un programma di trial clinici denominato DUAL (Dual Action of Liraglutide and Insulin Degludec in type 2 Diabetes) effettuati su pazienti con diabete mellito tipo 2 non controllato con ipoglicemizzanti orali (DUAL I, IV, VI e IX), GLP-1RA (DUAL III), insulina basale (DUAL II e V) o basal-bolus (DUAL VII).

Di particolare interesse in merito alla terapia di intensificazione al fallimento della Basal Oral Therapy sono pertanto gli studi DUAL V e DUAL VII.

Lo studio clinico DUAL V, multicentrico, randomizzato, di fase 3, ha avuto come obiettivo primario quello di dimostrare la non inferiorità di IDegLira, in termini di variazione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c), rispetto alla titolazione di insulina Glargine (U 100), in 557 pazienti con diabete di tipo 2, non controllato in corso di terapia con Glargine e metformina⁽⁶⁾. Come endpoint secondari sono stati inoltre valutati la variazione di peso e il numero di ipoglicemie durante le 26 settimane di trattamento. I risultati emersi da questo studio hanno dimostrato la non inferiorità di IDegLira, evidenziando una maggior riduzione del valore medio di HbA1c (-1.81% versus -1.13% ETD -0.59% $p < 0.001$) nei soggetti in terapia con IDegLira, rispetto a quelli trattati con insulina Glargine, entrambe in associazione con metformina. Oltre a ciò, molti più pazienti

trattati con IDegLira rispetto a quelli in trattamento con Insulina Glargine hanno raggiunto i target di HbA1c <7% (71.6% vs 47% $p < 0.001$) ed HbA1c <6.5% (55.4% vs 30.8% $p < 0.001$). Questi risultati sono stati raggiunti con un dosaggio inferiore di insulina e soprattutto senza prendere peso o incorrere in frequenti ipoglicemie. Nei soggetti che hanno assunto IDegLira il tasso di ipoglicemie confermate è risultato significativamente inferiore rispetto ai pazienti in terapia con insulina Glargine (2.23 contro 5.05 eventi per paziente/anno. ERR 0.43 [95% CI, 0.30 to 0.61], $P < .001$) (Figura 1). Inoltre, la percentuale dei pazienti che ha raggiunto l'endpoint composito, HbA1c <7% in assenza di Ipoglicemie e senza incremento di peso corporeo è stata maggiore nel braccio di trattamento con IDegLira rispetto all'insulina Glargine 38.7% vs 12.2% $p < 0.001$ (odds ratio IDegLira/IGlar 5.53) (Figure 1, 2).

Lo studio DUAL VII invece ha confrontato IDegLira con la terapia insulinica basal-bolus ed è stato condotto su 506 pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina e insulina Glargine⁽⁷⁾. I soggetti sono stati suddivisi in due bracci, uno trattato con metformina e IDegLira, l'altro con metformina, insulina Glargine e insulina Aspart ai pasti.

Dopo 26 settimane, nei due gruppi la riduzione dell'HbA1c è stata simile (da 8.2% a 6.7%), così come la percentuale di soggetti che ha raggiunto il target di HbA1c < 7% (66% in IDegLira e 67% in basal-bolus), confermando dunque la non inferiorità di IDegLira rispetto alla terapia basal-bolus (Figura 3).

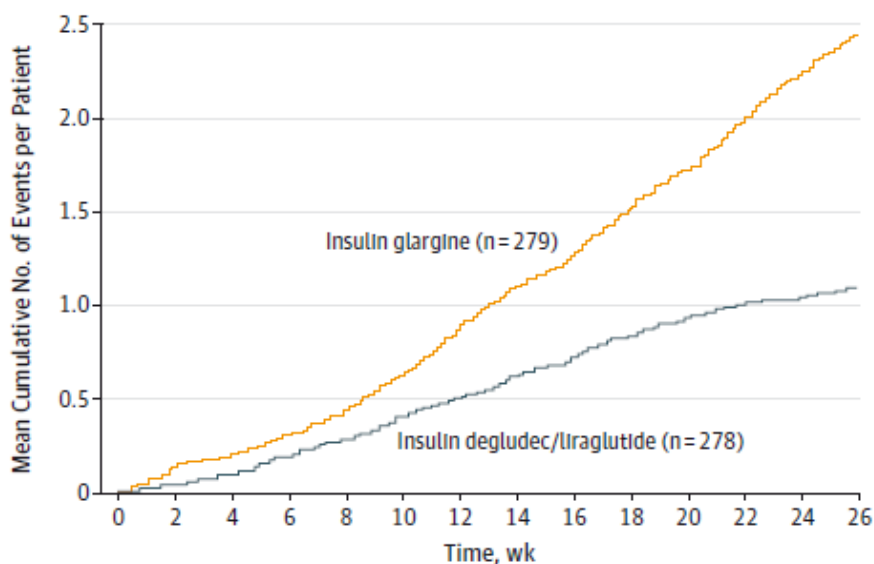


Figura 1 | Eventi ipoglicemici sintomatici gravi o confermati da livelli di glucosio plasmatico nello studio DUAL V.

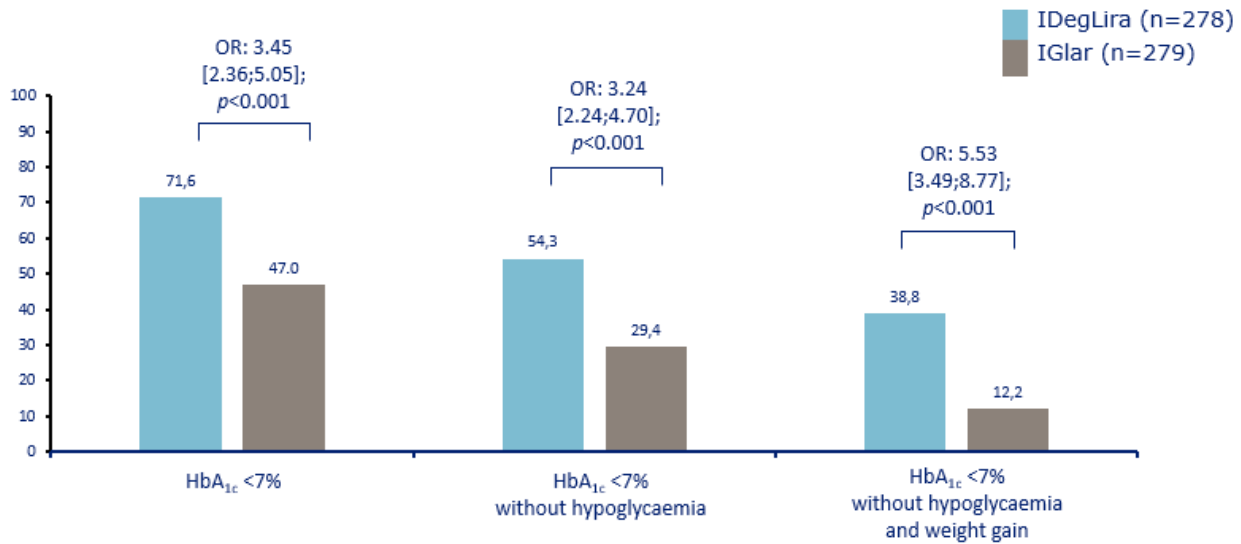


Figura 2 | Pazienti ai target terapeutici nello studio DUAL V.

Nel gruppo trattato con IDegLira si sono verificate meno ipoglicemie, 19.8% di soggetti con ipoglicemie gravi o sintomatiche confermate vs 52.6% nel braccio basal-bolus; 1.07 contro 8.17 episodi per paziente/anno che corrisponde ad un tasso di eventi ipoglicemici inferiore dell'89% per IDegLira rispetto al basal bolus (ERR 0.11 [95% CI 0.08, 0.17], $p < 0.0001$) (Figura 3). Inoltre, la percentuale di soggetti che ha raggiunto l'endpoint composto di HbA_{1c} <7%, in assenza di ipoglicemie e senza incremento ponderale è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con IDegLira 38.2% vs basal-bolus 6.4% $p < 0.001$ (Odds ratio IDegLira/IGlar 10.39) (Figura 4). In conclusione, l'utilizzo di IDegLira si è dimostrata efficace nel migliorare il controllo glicemico e più

sicura rispetto all'insulina basale o alla terapia basal-bolus, comportando un minor rischio di ipoglicemia, un minor aumento del peso corporeo con un dosaggio totale giornaliero di insulina inferiore. Tale associazione rappresenta quindi una valida opportunità terapeutica, anche per la maggiore semplicità rispetto alla tradizionale terapia multi-iniettiva, non richiedendo né l'aumento del numero di iniezioni, né l'intensificazione dell'automonitoraggio glicemico domiciliare ed è per questo associata ad una migliore qualità di vita per il paziente. Tutto ciò permette quindi di favorire una maggior aderenza al trattamento a lungo termine e di garantire con più facilità il raggiungimento del target terapeutico prefissato.

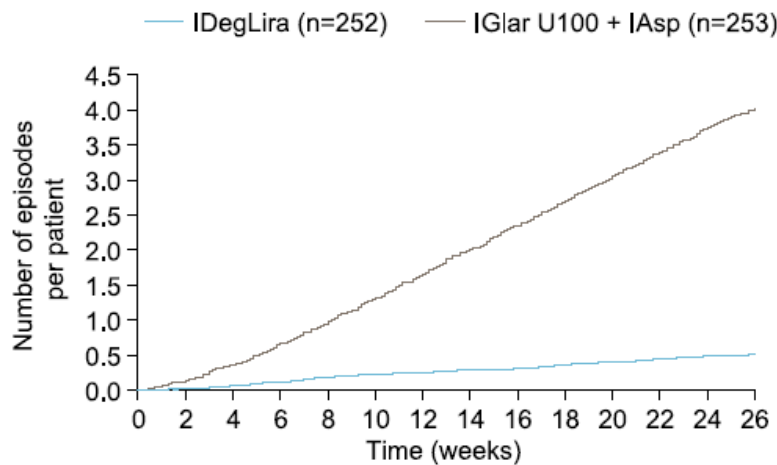


Figura 3 | Eventi ipoglicemici sintomatici gravi o confermati da livelli di glucosio plasmatico nello studio DUAL VII.

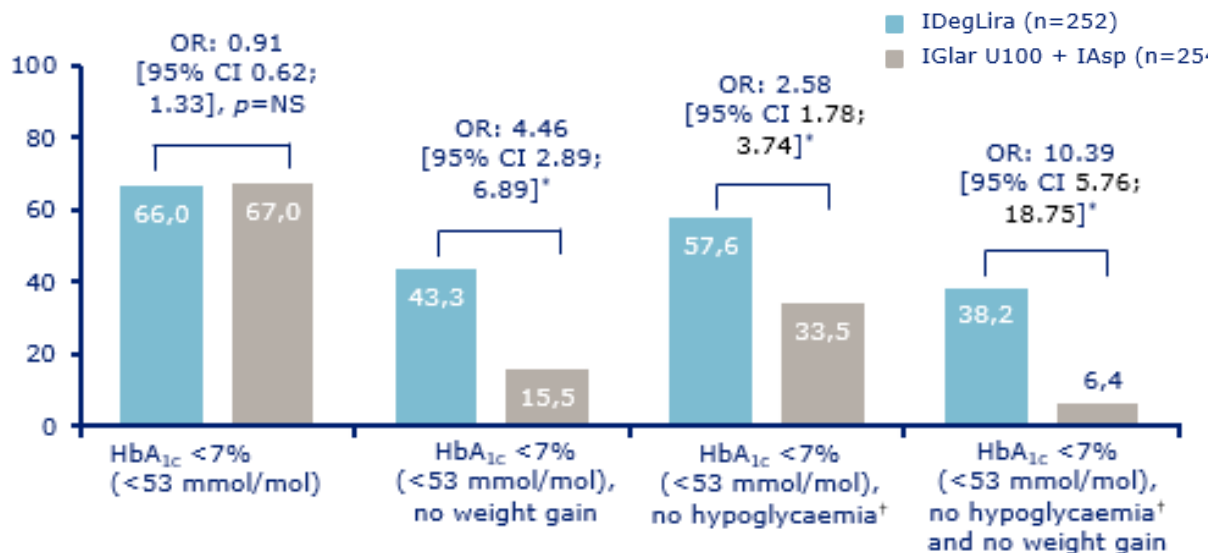


Figura 4 | Pazienti ai target terapeutici nello studio DUAL VII.

Bibliografia

1. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018.
2. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 41(Suppl 1):S1-2, 2018.
3. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterol* 132:2131-57, 2007.
4. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:723-732. doi:10.1056/NEJMoa1615692, 2017.
5. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. *N Engl J Med*. 2017;377:723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12, 2017.
6. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, Buse JB; 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.
7. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, Grøn R, Halladin N, Jodar E. Efficacy and Safety of IDeGLIRA Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 41:1009-1016, 2018.