

NUEVA GENERACIÓN DE INSULINAS: GLARGINA U300. RESUMEN DE EVIDENCIA CLÍNICA

CARLA MUSSO^{1, 2}, LINA CAPURRO³, EVELIN MINGOTE¹, LUJÁN FORTI⁴, MARÍA SILVINA GUAITA⁴¹Servicio de Endocrinología y Diabetología, Hospital César Milstein, ²Servicio de Diabetología, Fundación Favaloro,³Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires,⁴Departamento Médico Sanofi, Buenos Aires, Argentina

Resumen La diabetes mellitus tipo 2 tiene evolución crónica y progresiva, prevalencia creciente y aún es diagnosticada tardíamente. Esto conlleva mayor incidencia de complicaciones crónicas, con incremento de costos en salud. Existe retraso en el inicio de insulino-terapia por causas relacionadas tanto al paciente como al médico. A pesar de los avances en su tratamiento, una baja proporción de enfermos logra control glucémico adecuado. La alta prevalencia de hipoglucemia en pacientes insulino-tratados, impulsó el desarrollo de una nueva generación de insulinas basales de acción prolongada, mayor estabilidad con menor variabilidad y riesgo de hipoglucemias. El programa EDITION evaluó la eficacia y seguridad de glargina U300 vs. glargina U100 en pacientes con diabetes tipo 1 y 2, en distintas etapas de la enfermedad. Glargina U300 es una nueva formulación de insulina glargina con perfil farmacocinético y farmacodinámico más estable y prolongado que glargina U100. Glargina U300 demostró eficacia y tolerabilidad comparable a glargina U100, con descenso significativo del riesgo de hipoglucemias nocturnas y en 24 horas, aportando mayor flexibilidad en el horario de inyección, con una ventana de 6 horas. Además, no se observó mayor aumento de peso que con glargina U100. El estudio Bright (2018) comparó glargina U300 vs. degludec U100, demostrando mayor beneficio en relación al riesgo de hipoglucemia con Gla-300 durante el período de titulación. Gla-300 es una insulina basal de última generación, disponible para mejorar el control metabólico, con menor riesgo de hipoglucemia.

Palabras clave: diabetes mellitus, insulina basal, insulina glargina U300, insulino-terapia, hipoglucemia, control metabólico

Abstract *New generation of insulins: glargine U300. Summary of clinical evidence.* Type 2 diabetes is a chronic, progressive disease with increasing prevalence and still late diagnostic. This leads to an increase in the incidence of chronic complications, with significantly increasing health costs. There is also a delay in the onset of insulin therapy in patients with type 2 diabetes for causes related to both patients and physicians. Despite advances in treatment, a low proportion of patients achieve adequate glycemic control. The high hypoglycemia prevalence, consequence of insulin, has led to the development of a new generation long-acting basal insulins to achieve a more stable and prolonged action profile, reducing the variability and risk of hypoglycemia. The EDITION program evaluated the efficacy and safety of glargine U300 compared to glargine U100 in patients with type 1 and 2 diabetes at different stages of the disease. Gla-300 is a new formulation of insulin glargine which has a more stable and prolonged pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. Gla-300 demonstrated efficacy and tolerability comparable to glargine U100, with a significant decrease in the risk of hypoglycemia, at night and in 24 hours, providing greater flexibility in the injection schedule, with a window of 6 hours. No increase in weight was observed compared to glargine U100. Bright study (2018) compared glargine U300 vs. degludec U100, demonstrating greater benefit in relation to the risk of hypoglycemia with Gla-300 during titration period. Gla-300 is a last-generation basal insulin, available to improve metabolic control, with a lower risk of hypoglycemia.

Key words: diabetes mellitus, basal insulin, insulin glargine U300, hypoglycemia, metabolic control

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que implica un importante problema en la salud pública. Se estima que la prevalencia mundial en 2017 entre adultos de 20 a 79 años era del 8.8%, es decir 425 millones de individuos, generando un gasto en salud de 727 000

millones de dólares¹. Constituye el tercer factor de riesgo en importancia como causa de muerte a nivel global y el octavo en relación con la pérdida de años de vida ajustados por discapacidad².

La DM tipo 2 (DMT2) se diagnostica frecuentemente en forma tardía, entre 24 y 50% de las personas que la padecen lo desconocen, y dicha proporción aumenta marcadamente en zonas rurales. Las complicaciones microvasculares pueden estar presentes al momento de diagnóstico de la diabetes tipo 2. La enfermedad renal crónica ocurre en el 20-40% de los pacientes con diabe-

Recibido: 14-XII-2018

Aceptado: 7-VI-2019

Dirección postal: María Silvina Guaita, Cuyo 3532, 1640 Martínez, Buenos Aires, Argentina

e-mail: mariasilvina.guaita@sanofi.com

tes. La retinopatía diabética es una complicación vascular específica de la diabetes tipo 1 y tipo 2, cuya prevalencia está fuertemente relacionada con la duración de la diabetes y el nivel de control glucémico, siendo la causa más frecuente de nuevos casos de ceguera en adultos de 20 a 74 años en países desarrollados. A todos los pacientes se les debe evaluar la neuropatía periférica diabética a partir del diagnóstico de diabetes tipo 2 y 5 años después del diagnóstico de diabetes tipo 1 y al menos una vez al año³.

Si bien la insulínización oportuna ha logrado disminuir las complicaciones en los pacientes con diabetes, aún es bajo el porcentaje de individuos que alcanzan los objetivos metabólicos (hemoglobina glicosilada - HbA1c). Datos comunicados del estudio IDMP5 en donde se evaluó a 72 000 pacientes a nivel mundial en cinco olas (2005 a 2012), mostraron que solo el 25.3% en DM tipo 1 (DMT1) y el 36.4% en DMT2 alcanzan el objetivo de HbA1c menor a 7%⁴, a pesar de que el 80% es atendido por especialistas y presenta acceso a cobertura médica, según sub-datos argentinos del estudio. Dicha publicación de datos locales demostró que el 0-11% de los pacientes eran tratados con cambios en el estilo de vida (dieta y actividad física) logrando el objetivo de HbA1c (< 7.0%) un 60-74%; 59-67% recibían antidiabéticos orales (ADO) cumpliendo el objetivo de HbA1c un 55-68%; 25-30% recibían ADO + insulina con HbA1c (en *target* un 25.3%) y el 6-13% de los pacientes tratados con insulina sola lograban el objetivo. (Gagliardino JJ, Elgart J, Forti L, et al. 4º. Congreso Latinoamericano Controversias al Consenso en Diabetes, Obesidad e Hipertensión (CODHy), 2017, posters 70, 71).

Glargina 100 U/ml (Gla-100) fue el primer análogo de insulina basal y ha demostrado mejorías en el perfil farmacocinético y farmacodinámico en comparación con la insulina NPH, con mayor duración de acción, curvas de acción menos pronunciadas⁵, resultantes en menor riesgo de hipoglucemia y perfil de seguridad cardiovascular, demostrados en el estudio clínico ORIGIN con 12 537 pacientes⁶, siendo en la actualidad el tratamiento insulínico de referencia. Sin embargo, recientemente se han desarrollado insulinas basales de segunda generación (glargina 300 U/ml, degludec) con el fin de alcanzar un perfil más cercano a la insulina endógena, distribución más homogénea, duración de acción mayor a 24 horas, menor variabilidad en su efecto hipoglucemiante y menor riesgo de hipoglucemias⁷.

La insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) presenta un perfil de acción más estable y prolongado con respecto a Gla-100, implicando menor variabilidad con menor tasa de hipoglucemias nocturnas y en las 24 horas del día, una de las principales barreras para la insulínización. La eficacia y tolerabilidad ha sido similar a Gla-100. Su efecto más prolongado y la flexibilidad en el horario de la inyección, permiten al paciente una ventana horaria de aplicación de seis horas, a diferencia de Gla-100 que requiere aplicación a la misma hora diariamente⁸. Fue aprobada en EE.UU.

por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) en febrero de 2015 como una insulina basal para el tratamiento de la DM, a partir de los datos obtenidos del programa EDITION, estudio clínico de fase 3 en el que se comparó con Gla-100 en eficacia y seguridad en alrededor de 3500 pacientes con DMT1 y DMT2⁹⁻¹⁴. En agosto del 2016 fue aprobada por la agencia regulatoria de nuestro país. Por tratarse de una insulina glargina, fue considerada su seguridad cardiovascular con el estudio ORIGIN¹⁵.

Farmacocinética y farmacodinamia: absorción, metabolismo y distribución

Gla-300 es una nueva formulación de insulina glargina que administra la misma cantidad de insulina en un tercio del volumen de inyección (Fig. 1)¹⁶. En condiciones fisiológicas a pH neutro, la insulina glargina precipita, con la consiguiente formación de un depósito subcutáneo desde donde la insulina se libera lentamente. El tamaño del depósito precipitado depende de la concentración de la solución inyectada. Gla-300 forma un precipitado más pequeño que Gla-100, con una cinética de absorción diferente, con liberación más gradual de glargina en un período de tiempo más prolongado. En consecuencia, Gla-300 proporciona niveles de glucosa más estables durante más de 24 horas, con menor fluctuación diurna y variabilidad glucémica en comparación con Gla-100¹⁶.

Gla-300 puede ser aplicada vía subcutánea en muslos, nalgas, abdomen y región deltoidea. Desde su depósito, es liberada lenta y gradualmente a la circulación sanguínea y es degradada en el hígado, al igual que Gla-100, al metabolito activo M1, pero con una mayor vida media (19 vs. 13.5 h) logrando niveles estables de glucemia por tiempo más prolongado¹⁷.

Para evaluar estas características se realizaron estudios de *clamp euglucémico* (Fase II) en pacientes con DMT1 distribuidos en forma aleatoria a recibir Gla-300 o Gla-100. Las medianas de concentración de insulina y de glucemia en la rama de Gla-300 fueron más estables, con mayor vida media, superando las 24 h, mejor control de hiperglucemia posterior, y tasa de infusión de glucosa menos variable¹⁸ (Fig. 2).

Barreras de insulínización

La hipoglucemia es un evento adverso frecuente en los esquemas tanto de insulínización basal como intensificada. Toda hipoglucemia tiene el potencial de desencadenar situaciones clínicas graves, así como interferir con la vida social y empeorar la calidad de vida de los pacientes¹⁹. En adultos mayores, se asocia con mayor morbilidad, que conduce a la disfunción tanto física como cognitiva. Las internaciones repetidas debido a hipoglucemias

Fig. 1.– Diferencias de concentración y superficie de absorción entre Gla-300 y Gla-100

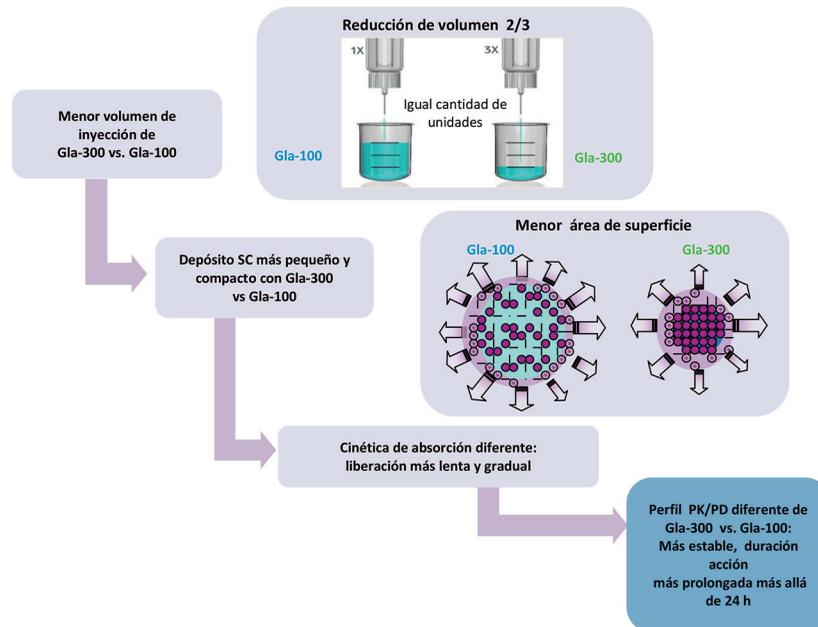
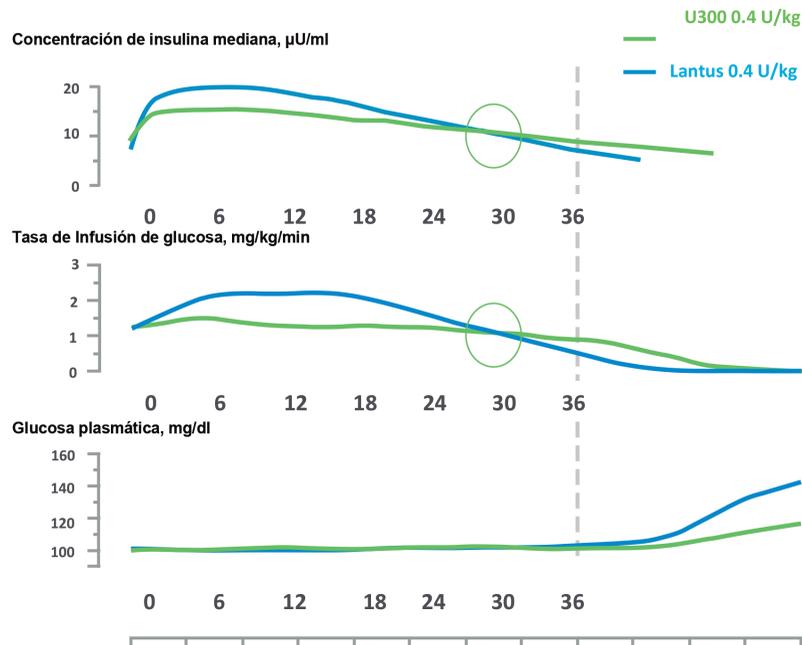


Fig. 2.– Farmacocinética y farmacodinamia de Gla-300 vs. Gla-100



frecuentes se asocian a deterioro general, fragilidad y a discapacidad²⁰. Gla-300 ha demostrado en múltiples estudios un descenso entre 21 y 37% de las hipoglucemias, especialmente las nocturnas, comparada con Gla-100. En general, el tratamiento con insulina implica un aumento de peso leve, esperable para controlar los niveles de glucemia. En los estudios comparativos, Gla-300 demostró

provocar un aumento de peso similar o levemente menor, considerándose esto una ventaja importante¹⁴.

Programa EDITION

EDITION es el programa fase IIIa de desarrollo clínico de Gla-300 que tuvo por objetivo evaluar su eficacia y segu-

ridad comparada con Gla-100 en diferentes poblaciones: EDITION 1, 2 y 3 en pacientes con DMT2¹⁴ en diversas etapas de la enfermedad y EDITION 4, en aquellos con DMT1²¹.

Todos los estudios del programa tuvieron un diseño similar (Tabla 1). Los participantes fueron aleatorizados a recibir una dosis diaria de insulina Gla-300 o Gla-100. En los pacientes con DMT2¹⁴ la dosis fue administrada por la noche. En el caso del EDITION 4²¹ fueron distribuidos aleatoriamente a recibir la dosis por la mañana o por la noche. El tratamiento fue implementado con un esquema *Treat-to-Target*, utilizando un plan de titulación de la insulina basal con el objetivo de lograr glucemia de ayuno entre 80 y 100 mg/dl, recomendándose realizar ajustes cada 3-7 días, en función del promedio de las últimas

tres glucemias del automonitoreo de ayuno. Las primeras 8 semanas de tratamiento se consideraron período de titulación. El objetivo primario fue evaluar el cambio en HbA1c a los 6 meses, respecto del valor basal.

Como objetivos secundarios se evaluaron: porcentaje de pacientes que lograron HbA1c < 7% a los 6 meses de tratamiento, cambios en el promedio de glucemia de ayuno, cambios en el promedio de glucemia en el automonitoreo capilar, porcentaje de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia nocturna (00:00 a 05:59 a.m.) entre la semana 9 y el mes 6, porcentaje de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia confirmada (\leq 70 mg/dl) o grave en algún momento del día, tasa anualizada de eventos hipoglucémicos, dosis de insulina, variaciones en el peso y eventos adversos¹⁴.

TABLA 1.– Diseño de los estudios del programa EDITION

Población	EDITION 1	EDITION 2 DMT2 > 18 años	EDITION 3	EDITION 4 DMT1 > 18 años
Criterios de inclusión	Ins. basal (NPH o gla-100) > 42 UI/día + Ins. prandial (análogos) con o sin metformina	Ins. basal (NPH o gla-100) > 42 UI/día + ADO	<i>Náïve</i> de Ins., en tratamiento con ADO	Más de 1 año de diagnóstico y > 3 meses de uso de análogos preprandiales
Criterios de exclusión	Otras Ins. basales o premezclas, Ins. corriente, ADO (no metformina) en los últimos 3 meses. Retinopatía proliferativa o inestable o enfermedad cardíaca, renal o hepática significativa	Otras Ins. basales o premezclas, Ins. prandiales en los últimos 3 meses, SU en los últimos 2 meses, nuevos antidiabéticos. Retinopatía proliferativa o inestable o enfermedad cardíaca, renal o hepática significativa	Retinopatía proliferativa o inestable o enfermedad cardíaca, renal o hepática significativa	Menos de 1 año de tratamiento con Ins. basal, dosis de Ins. no estable (+ 20 %) en los 30 días previos, uso de Ins. regular u otros agentes hipoglucemiantes en los 3 meses previos, uso de bomba de infusión continua en los 6 meses previos
N	807	811	878	549
HbA1c basal	7-10%	7-10%	7-11 %	7-10%
Tratamiento	Gla-300 o Gla-100 en una dosis vespertina + insulina prandial con o sin metformina	Gla-300 o Gla-100 en una dosis vespertina + antidiabéticos orales	Gla-300 o Gla-100 en una dosis vespertina + antidiabéticos orales	Gla-300 o Gla-100 en una dosis matinal o vespertina + insulina prandial
Seguimiento	6 meses + 6 meses de extensión	6 meses + 6 meses de extensión	6 meses + 6 meses de extensión	6 meses + 6 meses de extensión

Ins: insulina; ADO: antidiabéticos orales; SU: sulfonilureas

En la Tabla 2 se muestran las características basales de la población en cada estudio, no habiendo diferencias significativas entre cada grupo de tratamiento.

En el estudio EDITION 1^{9, 10} se estudió a pacientes con DMT2 de larga evolución, obesos, inadecuadamente controlados con insulina (HbA1c > 7%) en régimen basal bolo, con o sin metformina. En el EDITION 2, a aquellos con DMT2 e inadecuado control glucémico (HbA1c > 7%), en tratamiento con insulina basal y antidiabéticos orales (ADOs), excepto sulfonilureas^{11, 12}. En el EDITION 3 los pacientes con DMT2 eran *naïve* para insulina, con inadecuado control glucémico (HbA1c > 7%) en tratamiento con ADOs¹³. Los participantes del EDITION 4 presentaban DMT1 de al menos un año de evolución, con mal control glucémico (HbA1c entre 7 y 10%) en tratamiento con insulina basal y prandial²¹.

Resultados del Programa EDITION

En los cuatro estudios del programa EDITION la eficacia para alcanzar los objetivos glucémicos fue similar en ambos grupos (Gla-300 cumplió criterio de no inferioridad respecto a Gla-100) a los 6 meses⁹ y se mantuvo también a los 12 meses¹⁰.

EDITION 1

Gla-300 resultó en una reducción del 10% en el riesgo absoluto y 21% en el riesgo relativo de experimentar al menos un episodio de hipoglucemia nocturna confirmada o grave, desde la semana 9 al mes 6 de tratamiento (RR 0.79 [95% IC 0.67-0.93]; p < 0.005) siendo esta reducción ya evidente en las primeras 8 semanas del estudio. El menor riesgo de hipoglucemia nocturna se mantuvo durante

la extensión a 12 meses y el número de participantes que presentaron un evento en cualquier momento del día fue equivalente o menor con Gla-300^{9, 10}.

EDITION 2

Gla-300 demostró una reducción del 23% del riesgo de experimentar al menos un episodio de hipoglucemia nocturna confirmada o evento hipoglucémico grave, desde la semana 9 al mes 6 de tratamiento (RR 0.77 [95% CI 0.61-0.99]; p = 0.038). La reducción del riesgo se observó a lo largo de todo el estudio e incluso fue mayor durante las primeras 8 semanas del tratamiento, correspondiente al período de titulación¹¹. Dichos resultados fueron observados también en la extensión a 12 meses¹².

EDITION 3

No hubo diferencias significativas en las tasas de hipoglucemia nocturna entre la semana 9 y el mes 6. Esto difiere de los resultados obtenidos en los estudios EDITION 1 y 2. Una posible explicación es que en el EDITION 3 hubo menos episodios totales de hipoglucemia que en los dos primeros (eran pacientes no insulinizados previamente) y probablemente esto disminuyó el poder estadístico en el análisis. Sin embargo, en el EDITION 3 se observó una reducción del 24% en el riesgo relativo de padecer algún evento hipoglucémico nocturno confirmado o grave, durante los 6 meses que duró el estudio. Al igual que lo observado en los estudios anteriores, durante las primeras 8 semanas, en el grupo tratado con Gla-300 hubo menor número de eventos hipoglucémicos, lo cual sugiere una mayor seguridad y facilidad en la titulación¹³.

TABLA 2.— Características basales de la población en los estudios EDITION

	EDITION 1			EDITION 2			EDITION 3			EDITION 4		
	U300	U100	Total	U300	U100	Total	U300	U100	Total	U300	U100	Total
N	404	403	807	404	407	811	439	439	478	274	275	549
Edad	60.1	59.8	60	57.9	58.5	58.2	58.2	57.2	57.7	46.4	48.2	47
Duración	15.6	16.1	16	12.7	12.5	13	10.1	9.6	9.8	20.5	21.4	21
IMC	36.6	36.6	36.6	34.8	34.8	34.8	32.8	33.2	33	27.6	27.6	27.6
HbA1c	8.1	8.1	8.1	8.2	8.2	8.2	8.5	8.5	8.5	8.1	8.1	8.1
Dosis de insulina previa	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	—	—	—	0.3/ 0.3/	0.3/ 0.3/	0.3/ 0.3/
										0.7	0.7	0.7

Datos expresados como promedio. 1: expresada en años. 2: duración de DM expresado en años. 3: índice de masa corporal expresado en kg/m². 4: valor basal expresado en porcentaje. 5: dosis de insulina basal expresada en U/kg/día y en EDITION 4 dosis basal/prandial/total en U/kg/día

Metaanálisis de los estudios EDITION 1-2-3

Dado que el diseño de los estudios fue similar, se realizó un metaanálisis de aquellos que evaluaron pacientes con DMT2, analizando en forma global los datos de 2496 individuos, 1247 de ellos asignados aleatoriamente a recibir Gla-300 y 1249 a Gla-100, de manera de poder inferir si las características de Gla-300, descritas para cada estudio en forma individual, podían ser extrapoladas a un espectro amplio de la población con DM2¹⁴.

En los tres estudios el control glucémico alcanzado fue similar con ambas insulinas, con igual promedio de descenso de HbA1c en ambos grupos de tratamiento. También fue similar el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c < 7%, 36.2% con Gla-300 y 35.5% con Gla-100. Ambos grupos lograron reducción de la glucemia de ayuno y del promedio de glucemia pre-inyección en el monitoreo capilar. De esta manera, Gla-300 cumplió el criterio de no inferioridad en cuanto a eficacia.

Con ambas insulinas se observó un incremento de la dosis de insulina basal requerida, a lo largo de los 6 meses de estudio, particularmente en las primeras 12 semanas. Aquellos que recibieron Gla-300 requirieron un 12% más de dosis que quienes utilizaron insulina Gla-100.

En el análisis combinado, el número acumulado de eventos de hipoglucemia confirmada o grave, en cualquier momento del día y a lo largo de los 6 meses de tratamiento, fue menor con Gla-300 que con Gla-100. La tasa anualizada de estos eventos fue de 15.2 y 17.7 respectivamente, correspondiendo a una diferencia relativa de 14% en favor de insulina Gla-300 (RR 0.86, 95% IC 0.77-0.97; $p = 0.0116$). La tasa anualizada de eventos nocturnos fue de 2.10 con Gla-300 y de 3.06 con Gla-100 ($p = 0.0002$), lo que implica una diferencia relativa de 31% a favor de insulina Gla-300.

Es importante destacar que la reducción en el riesgo de hipoglucemia observada con Gla-300 en el metaanálisis, fue evidente tanto en el periodo de titulación (hasta semana 8) como en el periodo de mantenimiento (desde semana 9 al mes 6), lo que implicaría una ventaja al momento de realizar la titulación de la dosis de insulina para lograr los objetivos glucémicos de una forma más segura. En el metaanálisis se observó una leve ganancia de peso con ambas insulinas, pero con menor incremento en aquellos que fueron tratados con Gla-300, con una diferencia promedio de -0.28 ($p = 0.039$).

No hubo diferencias en el perfil de seguridad entre los grupos, con una tasa de eventos adversos similar. El 2.4% de los pacientes con Gla-300 y el 3.1% con Gla-100 manifestaron reacciones en el sitio de inyección, discontinuando el tratamiento por eventos adversos relacionados al mismo el 1.4% y el 1.3% respectivamente. Los resultados de este metaanálisis, que involucran

a un importante espectro de pacientes con DMT2, con diferentes perfiles en cuanto a duración de la enfermedad y complejidad del tratamiento, permiten inferir que los beneficios de insulina Gla-300 sobre Gla-100 serían aplicables tanto a pacientes con DMT2 de larga data y requerimientos de altas dosis de insulina, como a aquellos vírgenes de tratamiento insulínico y con una duración menor de la enfermedad¹⁴.

EDITION 4

Con ambas insulinas e independientemente del horario de aplicación (matinal o vespertino) se logró alcanzar similar control glucémico, de manera que Gla-300 cumplió el criterio de no inferioridad respecto a Gla-100. Del mismo modo, la glucemia de ayuno en el monitoreo capilar fue similar en ambos grupos y de manera independiente del momento de aplicación. Si bien no hubo diferencias en eventos hipoglucémicos a lo largo de los 6 meses del estudio, en las primeras 8 semanas se evidenció un menor número de episodios nocturnos de hipoglucemia confirmada o grave con Gla-300 (RR 0.82, IC95%: 0.7 a 0.96). No hubo diferencias en hipoglucemias y eventos adversos al considerar los grupos de aplicación matinal o vespertina. Los pacientes tratados con Gla-300 requirieron una dosis algo más alta de insulina, pero presentaron menor ganancia de peso que aquellos que utilizaron Gla-100 ($p = 0.037$)²¹. Entre los 549 participantes, 444 completaron el periodo de estudio de 12 meses. La media de HbA1c disminuyó de manera similar en los 2 grupos de tratamiento (diferencia, 0.02 [IC 95%, -0.13 a 0.17]). Entre el grupo de inyección matinal vs. vespertina, no hubo diferencia en el cambio de HbA1c, pero se observó una disminución significativamente mayor en el primero (diferencia -0.25% [-0.47 a -0.04]). Las tasas de hipoglucemia nocturna o durante 24 horas, no difirieron entre ambos grupos de tratamiento²².

Dosis fija vs. dosis flexible

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de Gla-300 en situaciones de variabilidad en el horario de administración de la dosis, se realizaron 2 sub-estudios de 3 meses de duración, en un grupo de participantes de los programas EDITION 1 y 2, utilizando insulina Gla-300. Los pacientes fueron aleatorizados a continuar con la dosis fija (cada 24 horas) de Gla-300 ($n = 97$) o a cambiar a un esquema de administración flexible, de 24 ± 3 horas, teniendo que hacer estas variaciones por lo menos 2 veces a la semana ($n = 101$). No se observaron diferencias en el control glucémico medido por HbA1c, glucemia de ayuno, dosis de insulina basal, frecuencia de hipoglucemia y eventos adversos entre ambos grupos²³.

Estudio SENIOR

Con respecto a población de adultos mayores, el estudio SENIOR²⁴ comparó la eficacia y la seguridad de la insulina Gla-300 vs. Gla-100 en personas mayores (≥ 65 años) con DMT2. Se trató de un estudio multicéntrico, abierto, de dos ramas paralelas, diseñado para incluir ~20% de participantes ≥ 75 años. En total, 1014 participantes fueron aleatorizados (edad media: 71 años). Se observaron reducciones comparables en HbA1c desde el inicio hasta la semana 26 para Gla-300 (-0.89%) y Gla-100 (-0.91%) en la población general y en los ≥ 75 años. El menor riesgo de hipoglucemia con Gla-300 vs. Gla-100 fue más evidente en el subgrupo de ≥ 75 años. La tasa anualizada de hipoglucemia sintomática documentada con corte de 70 mg/dl fue significativamente menor en este grupo (RR: 0.45 [IC del 95% 0.25-0.83]), así como en la población general del estudio, o sea ≥ 65 años (RR 0.74 [IC del 95% 0.56-0.96]).

Cabe destacar que todos los estudios del programa EDITION se realizaron en pacientes mayores de 18 años. Se aguardan los resultados del estudio de fase IIIb en: EDITION Junior (pacientes de 6 a 18 años, en (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735044>)).

Comparación con otras insulinas basales de primera y segunda generación

Para evaluar y comparar los perfiles de farmacodinamia y farmacocinética de las insulinas basales de segunda generación (Gla-300 y degludec), se realizó un estudio de *clamp* euglucémico, aleatorizado y doble ciego en dos cohortes paralelas de 24 pacientes con DMT1 a recibir Gla-300 o Deg-100 (secuencial y de entrecruzamiento) a dosis terapéuticas y supratrapéuticas de 0.4 UI/kg y 0.6 UI/kg. Se seleccionaron pacientes entre 18 y 64 años, con diagnóstico de DMT1 mayor a un año, en tratamiento estable con insulina en dosis < 1.2 UI/kg, BMI 18-30 kg/m², HbA1C $\leq 9\%$ y valores de péptido C < 0.3 nmol/l, teniendo como objetivo primario la variabilidad en la curva de la tasa de infusión de glucosa (GIR, por sus siglas en inglés). La variabilidad de la GIR resultó un 20% menor en el grupo de Gla-300 a dosis 0.4 UI/kg (OR 0.80, IC 90%: 0.66-0.96%, $p = 0.047$). Las concentraciones séricas de insulina fueron más uniformemente distribuidas con ambas dosis de Gla-300 en comparación con las mismas dosis de Deg-100, según lo evaluado en fracciones relativas de 6 horas del área bajo la curva dentro de las 24 horas. Ambas insulinas demostraron actividad hasta 30 horas (final del *clamp*). En conclusión, Gla-300 ha demostrado mayor estabilidad comparada con Deg-100²⁵.

Gla-300 y estudios de vida real

Se han realizado múltiples estudios de fase IV comparando glargina U300 vs. otras insulinas en vida real. Los datos del mundo real implican información cruda acerca de las características de los pacientes, su atención, los recursos consumidos, y los resultados obtenidos durante la práctica médica habitual^{26, 27}.

DELIVER 2

El programa DELIVER utilizó datos tomados de historias clínicas de la base de datos *Predictive Health Intelligence Environment* que representa 39 redes del servicio de salud de EE.UU. Se evaluaron pacientes que rotaron su insulina basal (IB) a Gla-300 o a otras insulinas basales y se emparejaron (*match*) en proporción 1:1 según datos demográficos y características clínicas basales. Por lo tanto, es un estudio de cohortes emparejadas (*matched cohort*), retrospectivo y observacional. El objetivo fue evaluar desenlaces clínicos y utilización de servicios de salud de pacientes adultos con DMT2 tratados con insulinas basales que rotaron a Gla-300 o a otra insulina basal (Gla-100, detemir o degludec), con datos de 12 meses previos y 6 meses posteriores a la rotación²⁶. La cohorte final luego del análisis de concordancia entre grupos comprendió 1819 pacientes por cada rama de tratamiento. La totalidad de los mismos tenían niveles HbA1c medidos < 6 meses antes y > 90 días después de la fecha del índice.

El cambio a Gla-300 resultó en una menor tasa de eventos de hipoglucemia del 19% en los pacientes que rotaron a Gla-300, en los 6 meses posteriores al *switch* comparado con otras IB (diferencia: -0.15 eventos/PPPY; $p = 0.041$). A su vez, los pacientes que rotaron a Gla-300 tuvieron un menor riesgo de hipoglucemia relacionada a hospitalización (33%), a consultas en servicios de urgencias (38%) y a visitas ambulatorias (23%). (aOR: hospitalización 0.67, $p = 0.037$; servicios de urgencias: 0.62, $p = 0.007$; visitas ambulatorias 0.77, $p = 0.011$). Se calculó un ahorro en costos de salud de 1439 dólares por paciente por año, considerando todos los gastos relacionados con hipoglucemia, incluidas las hospitalizaciones, las visitas a emergencias y las visitas ambulatorias.

DELIVER 3 y DELIVER D

En los estudios Deliver 3 y Deliver D se utilizó el mismo diseño, base de datos y esquema de emparejamiento (*matching*) del programa DELIVER.

El estudio DELIVER 3 tuvo como objetivo evaluar la efectividad de Gla-300 vs. otras insulinas basales en

mayores de 65 años con DMT2, en el mundo real, con foco en el control glucémico y riesgo de hipoglucemia. Los resultados evidenciaron que la rotación a Gla-300 se asoció a un riesgo significativamente menor de hipoglucemia (47.9% - $p = 0.0002$) con control glucémico similar (HbA1c -0.09, $p = 0.24$) en comparación con la cohorte de otras insulinas basales, pudiendo esto generar mayor satisfacción del paciente, mejor adherencia al tratamiento y una reducción en el uso de los recursos de salud. (Zhou FL, Ye F, Gupta V, et al. Poster presentado en el congreso de la ADA- número 986-P, 2017).

El estudio DELIVER D, a su vez, comparó pacientes que rotaron de Gla-100 a Gla-300 (N: 810) o a Deg-100 o 200 (N: 810) siendo el primer análisis comparativo entre IB de segunda generación en contexto vida real en pacientes con mal control metabólico (15th Annual World Congress Insulin Resistance Diabetes & Cardiovascular Disease-WCIRDC, –por sus siglas en inglés–, Los Angeles, CA, 2017). El mismo se asoció con mejoras comparables entre ambas ramas tanto en valores de HbA1c como en la reducción de la incidencia de hipoglucemia y de la tasa de eventos por paciente/año. La incidencia de hipoglucemia disminuyó de 16.5% (Gla-300) y 15.4% (Deg) de base a 11.9% vs. 12.7% respectivamente (*post switch*), sin significancia estadística entre ambas ramas, como tampoco lo fue la incidencia de hipoglucemia relacionada con hospitalización y visitas a sala de emergencias. A su vez, en el DELIVER D+, estudio publicado en 2018²⁷, con mayor número de pacientes en cada rama (1592), la incidencia de hipoglucemia relacionada a hospitalización y visitas a sala de emergencias disminuyó de 5.3 a 3.5% con significancia estadística ($p = 0.006$) con Gla-300 y de 4.1 a 3.6% con I-Deg, diferencia no significativa estadísticamente ($p = 0.399$).

Por otro lado, Zhang y col. publicaron un estudio retrospectivo de cohorte cuyo objetivo fue evaluar el cambio de dosis de insulina prescrita en pacientes que rotaron de una insulina basal (Gla-100, Detemir o NPH) a Gla-300 y analizar la persistencia del tratamiento con insulina basal por marca en pacientes que pagan en forma privada (Zhang V, Sauriol L, et al, poster presentado en el Congreso de la Sociedad General de Medicina Interna-SGIM –por sus siglas en inglés–, 2017).

Se evaluó la dosis media diaria de insulina basal (cantidad total de unidades de insulina prescrita dividida por el número de días entre dos prescripciones consecutivas) en pacientes con DMT1 y DMT2 que fueron rotados a Gla-300 desde otra insulina basal.

Los resultados mostraron que en pacientes con DMT2 la dosis diaria promedio de insulina basal previa al *switch* era 111 U/día bajando a 98 U/día luego de la rotación a Gla-300 ($p = 0.01$), disminuyendo el porcentaje de pacientes que recibían más de 100 U/día de 36% a 32%. En cuanto a DMT1, la dosis diaria promedio de insulina basal se redujo luego del *switch* a Gla-300 de 88 U/día a 73 U/día ($p = 0.018$), con una disminución

del porcentaje de individuos recibiendo dosis mayores a 100 U/día de 22% a 17%.

Gla-300 y estudios aleatorizados: Estudio BRIGHT

Finalmente, en octubre de 2018, fueron publicados los resultados del estudio BRIGHT²⁸, el primer ensayo clínico multinacional, abierto y aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de Gla-300 en comparación con Deg-100 en 924 personas con DMT2 sin tratamiento insulínico previo, que no estaban adecuadamente controladas con ADOs, ± agonistas del receptor de GLP-1.

El objetivo primario fue demostrar la no inferioridad en la eficacia de Gla-300 vs. Deg-100 en términos de cambio de HbA1c desde el inicio hasta la semana 24. Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron: cambio en la glucemia plasmática de ayunas (GPA); en el automonitoreo glucémico (AMG) en ayunas y perfil de 8 puntos y cambios en la variabilidad del AMG de 24 h basada en el perfil de 8 puntos. En cuanto a los objetivos secundarios de seguridad se evaluaron: incidencia y tasa de hipoglucemias durante las 24 semanas de tratamiento, en el período de titulación (semana 0 a 12) y en el de mantenimiento (semana 13 a 24) y eventos adversos emergentes del tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a un grupo que recibía Gla-300 (N = 466) y otro grupo que recibía degludec U100 (N = 463).

Resultados

Gla-300 demostró una poderosa reducción de 1.6% de HbA1c en 24 semanas con una diferencia de medias para Gla-300 vs. IDeg-100: -0.05% (95% IC -0.15 a 0.05), cumpliendo el criterio de no inferioridad con degludec U100 ($p < 0.0001$).

La diferencia promedio en el cambio del AMG en ayunas desde el inicio hasta la semana 24 fue de 1.1 mg/dl [IC del 95%: -1.9 a 4.1] para Gla-300 frente a IDeg-100. Los perfiles de AMG en ayunas de 8 puntos resultaron similares con Gla-300 e IDeg-100 en la semana 24. El coeficiente de variabilidad para los perfiles de 8 puntos (según AMG de 24 horas) fue comparable para Gla-300 e IDeg-100.

Los resultados de las tasas de hipoglucemia en el período de mantenimiento y en el total del estudio fueron similares entre ambos grupos. Cabe destacar la reducción de la tasa de hipoglucemia de Gla-300 vs. degludec en el período de titulación. La incidencia de eventos de hipoglucemia confirmada con corte en ≤ 70 mg/dl en dicho período fue reducida en un 26% (OR 0.74; 95% IC 0.57 – 0.97; $p = 0.030$) y en un 37% con corte en < 54 mg/dl (OR 0.63; 95% IC 0.40-0.99; $p = 0.044$). Con respecto a

la tasa de eventos de hipoglucemia confirmada ≤ 70 mg/dl, la misma fue reducida con Gla-300 vs. Ideg-100 un 23% (OR 0.77; 95% IC 0.62 a 0.96; $p = 0.023$) y un 43% tomando el corte de 54 mg/dl (OR 0.57; 95% IC 0.34 a 0.97; $p = 0.039$).

Con respecto a las hipoglucemias nocturnas, o sea ocurridas entre las 00:00-6:00 a.m., hubo una reducción del 35% en la tasa de hipoglucemia ≤ 70 mg/dl confirmada (OR 0.65; 95% IC 0.63-0.98; $p = 0.040$) en el período de titulación con Gla-300 vs. degludec U100. El incremento de peso fue menor con Gla-300 vs. degludec U100, 2.0 ± 3.8 kg vs. 2.3 ± 3.6 kg respectivamente.

En conclusión, la insulina de nueva generación glargina 300 U/ml (Gla-300) ha demostrado similar eficacia al ser comparada con Gla-100 en pacientes con DMT1 y DMT2, pero como insulina basal tiene la ventaja de implicar menor riesgo de hipoglucemia. Presenta un mayor tiempo de acción, con cobertura más allá de las 24 h, perfil farmacocinético y farmacodinámico más estable (menor variabilidad) y flexibilidad en el horario de aplicación, todos aspectos importantes para lograr una mayor adherencia al tratamiento de los pacientes insulinizados, por lo que Gla-300 es en la actualidad, una opción terapéutica en aquellos pacientes que requieren optimizar su control metabólico sin riesgo agregado de hipoglucemias.

Además, podemos destacar de los principales resultados, tanto de los estudios aleatorizados fase III y IV, como de los estudios de vida real vs. otras insulinas basales incluyendo degludec, la consistencia de los mismos en cuanto a eficacia y seguridad, con clara evidencia de mayor seguridad de Gla-300 en lo que respecta a hipoglucemias tanto en las 24 horas del día como nocturnas y durante el período de titulación.

Conflicto de intereses: Carla Musso es miembro del *Advisory Board* y disertante para Astra Zeneca, Novo Nordisk y Sanofi. Lina Capurro es disertante para Novo Nordisk, declara haber recibido becas para asistir a congresos médicos de Sanofi, Novo Nordisk y GSK. Evelin Mingote es disertante para Sanofi y declara haber recibido becas para asistir a congresos médicos de Eli Lilly y Sanofi. Lujan Forti y María Silvina Guaita son miembros del departamento médico de Sanofi.

Bibliografía

- Diabetes Atlas de la FID, 8ª edición. International Diabetes Federation, 2017. Versión Online del Diabetes Atlas de la FID. En: www.diabetesatlas.org; consultado enero 2019.
- World Health Organization. Global Health Risk: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO, 2009.
- American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1): S124-S138.
- Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPA). *Diabetes Care* 2009; 32: 227-33.
- Home P, Bolli G, Mathieu C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 15-22.
- The Origin Investigators, Gerstein HC, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglucemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-28.
- Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 1821-31.
- Eliashewitz FG, Barreto T. Concepts and clinical use of ultra-long basal insulin. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8:2.
- Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014; 37: 2755-62.
- Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 835-42.
- Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37: 3235-43.
- Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1142-9.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 386-94.
- Ritzel R, Roussel R, Bolli GB. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 859-67.
- Información de prescripción Toujeo®. Resolución ANMAT No. 9100. Agosto 2016. En: http://www.anmat.gob.ar/boletín_anmat/agosto_2016/Dispo_9100-16.pdf; consultado junio 2019.
- Sutton G, Minguet J, Ferrero C, et al. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1849-60.
- Clements J, Threatt T, Ward E, Shealy K. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin Glargine 300 U/mL. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 449-58.
- Becker R, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 units/ml provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with Insulin Glargine 100 units/ml. *Diabetes Care* 2015; 38: 637-43.
- Cryer P, Davis S, Shamoon H, et al. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-12.
- Abdelhafiz A, Rodríguez-Mañás L, Morley J. Hypoglycemia

- in older people - A less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis* 2015; 6: 156-67.
21. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 Units/mL versus glargine 100 Units/mL in people with type 1 diabetes: A randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015; 38: 2217-25.
 22. Home PD, Bergenstal R, Bolli G, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia during 12 months of randomized treatment with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes (EDITION 4) *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 121-8.
 23. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al. Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin Glargine 300 U/mL in people with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 252-7.
 24. Ritzel R, Harris SB, Baron H, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 Units/mL versus 100 units/ml in older people with type 2 diabetes: results from the SENIOR study. *Diabetes Care* 2017; 41: 1672-80.
 25. Bailey T.S., Pettus J, Roussel, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/d insulin glargine 300 U/ml provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/ml in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2018; 44: 15-21.
 26. Zhou FL, Ye F, Berhanu P, et al. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1293-7.
 27. Sullivan S, Bailey TS, Rouessel R, et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2148-58.
 28. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/ml in insulin-naive type 2 Diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2147-5.