

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/insulinas-de-acao-ultralonga-o-futuro-da-terapia-com-insulina/15599/>

Released: 07/24/2023

Valid until: 01/24/2024

Time needed to complete: 60 minutos

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Insulinas de ação ultralonga: O futuro da terapia com insulina

[CAPÍTULO 1]

Dr. Pablo Frias:

Olá, meu nome é Juan Pablo Frias, sou endocrinologista em Los Angeles, Califórnia, onde atuo como diretor médico da Velocity Clinical Research. Hoje vou falar sobre insulinas basais aplicadas uma vez por semana e discutir a fundamentação e prova de conceito.

Seguem minhas impressões.

Sabemos que reduzir o número de injeções com muitos agentes diferentes pode melhorar a adesão, persistência, e potencialmente a qualidade de vida e reduzir o ônus do tratamento para pacientes e cuidadores, foi demonstrado reduzir a qualidade de vida, pode melhorar a adesão à terapia e persistência na terapia, que, em última análise, pode melhorar os resultados de curto prazo e longo prazo e, muito importante, como mudamos para o agonista do receptor GLP-1 uma vez por semana, há o potencial de ter uma administração de insulina uma vez por semana ao combinar essas duas classes de agentes com mecanismos de ação complementares.

Então, se analisarmos os princípios fundamentais de prolongar a meia-vida dos medicamentos, é importante entender que a eficácia de um medicamento depende de sua disponibilidade no local de destino, neste caso o receptor de insulina, em concentrações e durações que maximizem a eficácia e ao mesmo tempo minimizem os efeitos colaterais. E sabemos que muitos peptídeos endógenos, incluindo a insulina, têm meias-vidas muito curtas e, por essa razão, um peptídeo não modificado teria que ser administrado por infusão subcutânea continuamente ou por várias injeções diárias para ser eficaz.

E, ao longo dos anos, diversas tecnologias diferentes de modificação da proteína e/ou tecnologias de administração de medicamentos têm sido usadas para superar essas barreiras e estender a meia-vida. Algumas delas incluem desacelerar a absorção do tecido subcutâneo, geralmente com formulações de depósito usando sistemas poliméricos ou sistemas microparticulados lipídicos, um exemplo em diabetes seria a Exenatida de liberação prolongada. Além disso, aumentar o raio hidrodinâmico dos medicamentos, PEGulação do medicamento e, muito importante, aumentar o peso molecular, e isso pode ser feito de várias maneiras, incluindo associação não covalente do peptídeo com uma grande proteína portadora, como a albumina, ou via fusão covalente a uma proteína portadora, como a região Fc de uma imunoglobulina, geralmente uma IgG.

Então, se olharmos para essa tecnologia de fusão IgG-Fc, o peptídeo de interesse, neste caso seria a insulina, funde-se com a região Fc de uma imunoglobulina, e geralmente é uma IgG e se você olhar para a figura, você pode ver que este fragmento ou região Fc é muito grande, 50 kilodaltons. IgGs, juntamente com a albumina, que discutiremos no próximo slide, têm a meia-vida mais longa entre as proteínas plasmáticas, geralmente em torno de 20 dias. As proteínas de fusão Fc retardaram a absorção subcutânea por uma série de razões, uma devido ao seu grande tamanho. Uma vez na corrente sanguínea, elas se reciclam através do que é chamado receptor Fc neonatal, o que aumenta a meia-vida de IgGs, bem como essas proteínas de fusão, e também com base no tamanho, há eliminação renal reduzida. E elas têm sido usadas há muitos anos, desde 1998, a primeira sendo Enbrel para distúrbios reumatológicos e imunológicos, mas também mais adequada para diabetes seria Dulaglutida, que é um análogo de GLP-1 que é

ligado ou fundido a uma região Fc IgG4 modificada.

Agora, falando sobre a ligação de albumina para melhorar ou prolongar a meia-vida de uma molécula, a albumina é a proteína mais abundante no sangue humano, muito grande como na região Fc, 65 kilodaltons, e, novamente, tem uma meia-vida de aproximadamente 20 dias. E a albumina se une a ligantes endógenos, como ácidos graxos livres e também a alguns medicamentos exógenos como Varfarina e Diazepam. A incorporação de ácidos graxos tem sido utilizada para potencializar a associação da albumina e a ligação à albumina, que é reversível, então o complexo de medicamentos de albumina que existe após a administração desses medicamentos serve como um reservatório de medicamentos, melhorando a biodistribuição e a biodisponibilidade.

E estamos muito familiarizados com alguns dos exemplos dessa tecnologia, incluindo a semaglutida, que tem uma fração de diácido graxo de 18 carbonos, que se liga reversivelmente à albumina. A Tirzepatida, por exemplo, tem uma fração de diácido graxo de 20 carbonos e algumas de nossas insulinas também, inclusive a insulina degludeca usa esta metodologia. Portanto, há duas insulinas basais semanais que estão atualmente em desenvolvimento clínico. A Efsitora alfa, que também pode ser conhecida como BIF, ou insulina basal Fc, é uma proteína de fusão, combina uma variante de cadeia única de insulina com um domínio IgG Fc humano, está em desenvolvimento clínico pela Eli Lilly, e recentemente publicamos dois, ou três na verdade, estudos de Fase 2 e agora está na Fase 3 de desenvolvimento clínico, um programa denominado QWINT. E a segunda é a insulina lcodec, e é um análogo de insulina que se liga fortemente, porém reversivelmente, à albumina. Está em desenvolvimento clínico pela Novo Nordisk, e concluiu o programa de desenvolvimento clínico essencial da Fase 3a, que é o programa ONWARDS. Foi submetida à FDA.

Então vamos começar com Efsitora alfa, então Efsitora, repito, é um agonista do receptor de insulina, combina uma variante de cadeia única de insulina com um domínio IgG2 Fc, o que é mostrado na figura. É um homodímero, então existem duas variantes de cadeia única que estão ligadas ou fundidas, a um domínio Fc. É um agonista seletivo do receptor de insulina, tem meia-vida de aproximadamente 17 dias, como discutirei brevemente, dentro em pouco, a insulina lcodec tem meia-vida de oito dias, mas isso permite uma dosagem semanal e a meia-vida prolongada se deve a uma série de razões; absorção lenta do espaço subcutâneo devido ao tamanho da molécula, novamente, reciclando por meio do receptor Fc neonatal, depuração renal reduzida, isso também tem a ver com seu peso molecular e, mais importante, afinidade reduzida do receptor de insulina. E o que isso faz é reduzir a endocitose mediada pelo receptor de insulina e depuração da insulina. Foi demonstrado que tem um baixo potencial de mitogenicidade e baixo risco de imunogenicidade. Então, se olharmos para a estrutura, as substituições de aminoácidos que foram feitas para as cadeias B e A da insulina, o que isso faz basicamente é reduzir a auto-associação da insulina, aumenta a fabricabilidade e, portanto, a estabilidade química e física e, novamente, reduz a afinidade do receptor de insulina, aumentando a meia-vida por meio dessa metodologia.

Se olharmos para um único estudo de dose ascendente, e isso é em pacientes com diabetes tipo 2, olhando para as concentrações de Efsitora após uma única administração, e isso é mais de 28 dias, você vê um aumento dependente da dose na farmacocinética e uma variabilidade muito baixa entre dias e sujeitos. Se olharmos agora para a farmacocinética, novamente, concentrações de Efsitora, após doses múltiplas, é um estado estacionário e aqui estamos olhando para as concentrações durante sete dias após a última injeção ou administração, um perfil muito plano ao longo da semana, com uma relação pico-vale de 1,14. E olhando para a farmacodinâmica após uma única dose, você vê que a farmacodinâmica é compatível com a farmacocinética portanto, reduções de insulina dependentes da dose chegam a um ponto baixo em cerca de 4 a 6 dias. Portanto, isso é adequado para administração uma vez por semana. E, finalmente, estes são os dados do modelo ao longo de 12 semanas mostrando em azul claro, as flutuações diárias, digamos, ou a relação vale-pico de insulina glargina U100, que é de cerca de 1,8 e o da insulina Efsitora administrada com dose de ataque em vermelho, ou sem dose de ataque em preto, e o que você vê é que a relação vale-pico de 1,14 nunca excede a relação vale-pico diária de insulina glargina, novamente enfatizando que esta tem um perfil muito plano, o que pode resultar em um controle glicêmico mais consistente, e também um controle mais previsível.

Passando agora para a insulina lcodec, a insulina lcodec é uma nova insulina de ação ultralonga com uma fração de diácido graxo de 20 carbonos e foi concebida para administração uma vez por semana. Sua meia-vida é de oito dias e, como a Efsitora, é um agonista seletivo do receptor de insulina, sua meia-vida prolongada deve-se a essa ligação reversível com a albumina e também afinidade reduzida do receptor de insulina, que retarda a depuração mediada por receptor. Há também uma formação de basicamente um depósito ligado à albumina inativa para liberação lenta e contínua após a administração e, assim como a Efsitora, tem baixo potencial de mitogenicidade e baixa imunogenicidade. Se olharmos para a estrutura, existem três substituições de aminoácidos relativas à insulina humana e o que isso faz é reduzir a degradação enzimática, reduz a afinidade de ligação do receptor de insulina, novamente retardando a depuração de insulina, e melhora a solubilidade, portanto, a concentração dessa insulina é um U700, e isso limita o volume que precisa ser administrado uma vez por semana e é muito importante do ponto de vista clínico. E a fração de diácido graxo de 20 carbonos retarda a liberação e também limita o número de moléculas lcodec que estão disponíveis no receptor de insulina para ligação, reduzindo ainda mais a afinidade e a depuração de insulina.

Se olharmos para vários estudos de dose ascendente, e isso realmente ocorre após cinco semanas de dosagem, que é o estado do estudo, vemos a proporcionalidade da dose e vemos também a concentração ampliada da Icodec. Então, a meia-vida prolongada e, novamente, com meia-vida de aproximadamente oito dias. Por fim, a partir desses estudos farmacocinéticos, foi usada a técnica de clamp e modelagem para analisar a estabilidade ou atividade de redução de glicose da insulina durante um período de sete dias. Então, o que essas barras representam é a preparação de redução da glicose e todos os dias, em relação à semana inteira e você pode ver que é muito estável, como com Efsitora, e deve proporcionar uma cobertura muito suave ao longo da semana e após a injeção semanal. Então, para resumir, a formulação de insulina basal uma vez por semana pode melhorar a adesão e, com persistência, melhorar potencialmente a qualidade de vida, bem como resultados em longo prazo. As duas insulinas de aplicação uma vez por semana em desenvolvimento são Icodec e Efsitora, que são novas insulinas basais de aplicação uma vez por semana em estágio avançado de desenvolvimento clínico. Modificações moleculares e diferentes metodologias são usadas para prolongar o perfil de ação do tempo, tornando essas insulinas adequadas para administração uma vez por semana. E os dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos apoiam uma dosagem semanal dessas insulinas.

Muito obrigado pela atenção.

[CAPÍTULO 2]

Dr. Pablo Frias:

Olá. Sou o Dr. Juan Pablo Frias. Sou endocrinologista em Los Angeles, Califórnia, onde atuo como diretor médico da Velocity Clinical Research. Estou aqui para discutir alguns dos dados de ensaios clínicos das insulinas basais Efsitora e Icodec de uma vez por semana.

Seguem minhas impressões.

A título de introdução, existem duas insulinas basais de uma vez por semana que estão em desenvolvimento clínico. Uma delas é a Efsitora alfa, que está na Fase 3 de desenvolvimento clínico. O programa é chamado QWINT. E a segunda é a insulina Icodec, que concluiu os estudos principais da Fase 3a e está atualmente em revisão regulatória. Se analisarmos o programa de desenvolvimento clínico, isso seria o programa de Fase 2 para a insulina Icodec. E houve dois estudos em pacientes que nunca receberam insulina, assim como agentes orais, e um estudo em pacientes que já faziam uso de insulina basal. Se você olhar para a esquerda, este é um dos estudos com pacientes que nunca receberam insulina que foram randomizados para a insulina Icodec uma vez por semana ou para a insulina Glargina. Foi um estudo de 26 semanas com hemoglobina A1C como objetivo principal.

E então dois estudos mais curtos que foram bastante interessantes. Um foi também em pacientes que usavam agentes orais, que nunca receberam insulina. Nesse estudo, na verdade, o que foi analisado foi a meta de glicose, bem como o incremento de ajuste da insulina uma vez por semana para analisar quais seriam as melhores metas. E quais seriam os melhores ajustes de dose de insulina. Esse foi um estudo de 16 semanas. E o segundo estudo de 16 semanas foi em pacientes já em mudança de insulina basal para insulina Icodec. Esse estudo analisou se é necessária uma dose de ataque, portanto, uma dose mais alta inicialmente da insulina basal uma vez por semana versus não dar uma dose de ataque. E em cada um desses estudos de Fase 2, a insulina comparadora foi a Glargina. Se analisarmos o programa de desenvolvimento clínico da Fase 2 da Efsitora, houve um estudo em pacientes que já usavam insulina basal que mudaram para Efsitora. Houve um estudo em pacientes que nunca receberam insulina, eles estavam em agentes orais iniciando pela primeira vez a insulina basal. E houve um estudo com pacientes com diabetes tipo 1. E esses três ensaios compararam a Efsitora uma vez por semana à insulina Degludec.

Em seguida, passaram para a Fase 3, e esses estudos foram concluídos agora e dois deles foram relatados durante a reunião da American Diabetes Association esta semana. Foram realizados três ensaios e o programa é o ONWARDS. Três ensaios, ONWARDS 1, 3 e 5, com pacientes usando agentes orais em que a insulina Icodec foi a primeira insulina. O ONWARDS 1 foi um estudo de 78 semanas que comparou a Icodec uma vez por semana à insulina Glargina uma vez ao dia. O ONWARDS 3 comparou a Icodec com a insulina Degludec. E o ONWARDS 5, um estudo muito interessante porque era um mundo mais real comparando o início da Icodec a qualquer insulina basal que o investigador pensasse ser melhor para o paciente. Esse estudo incluiu um aplicativo para ajudar com dosagens de insulina, o ajuste da dose de insulina. E depois houve estudos em pacientes que já recebiam insulina basal. Foram os estudos ONWARDS 2, 4 e o 6, que foi um estudo em pacientes com diabetes tipo 1. Portanto, o ONWARDS 2, com pacientes em insulina basal que mudaram para Icodec versus insulina Degludec. E o ONWARDS 4 com pacientes que recebiam insulina basal-bolus e tiveram sua insulina basal mudada para Icodec. E, novamente, todos esses estudos foram concluídos e relatados.

O QWINT, que é o programa da Fase 3 da Efsitora, está atualmente em andamento. Esse programa inclui dois estudos em pacientes que nunca usaram insulina e você vê aqui um versus a insulina Glargina e um versus a insulina Degludec. Esses são pacientes que estão recebendo insulina pela primeira vez. O QWINT-1 é interessante porque tem um escalonamento da dose fixa de Efsitora. Há

também um estudo em pacientes já na mudança de insulina basal para Efsitora em comparação à insulina Degludeca uma vez ao dia. E também um estudo em pacientes já na insulina basal-bolus comparou a Efsitora como insulina basal à insulina Glargina em um estudo em pacientes com diabetes tipo 1.

No momento, todos esses estudos estão em andamento. Portanto, nenhum foi concluído ainda, então não foram relatados. E você pode ver nesta linha do tempo o QWINT-1, o estudo limitante da frequência ou o último estudo que terminará antes do registro ou antes da apresentação regulatória da Efsitora. Estima-se que isso seja concluído no próximo ano, em 2024. Vejamos a redução da glicose com esses agentes em relação à redução de A1C e isso significa analisar a Efsitora à esquerda e a insulina Icodec à direita. Nas reduções de A1C que vemos nos programas da Fase 2. Na linha de baixo, você pode ver aqui, quando comparamos a insulina de uma vez por semana com a insulina uma vez ao dia, seja Insulina Glargina ou insulina Degludeca. Um controle glicêmico muito semelhante é medido pela hemoglobina A1C.

Você viu no estudo de início do diabetes tipo 2, o estudo de 16 semanas que analisou diferentes metas glicêmicas ou metas de jejum e também escalonamentos diferentes da insulina Icodec. Hemoglobina A1C ligeiramente mais baixa com metas mais agressivas, mas também houve mais hipoglicemia nesse grupo. O que foi decidido com a Icodec se passarmos ao programa ONWARDS ou o programa da Fase 3, foi o uso de uma meta de 80 a 130 miligramas por decilitro. E mudanças no uso da insulina, como mostrarei mais tarde, em incrementos de 20 unidades uma vez por semana. E para entender o que isso significaria de uma perspectiva diária, você precisa dividir por sete. Isso seria um pouco menos de três unidades uma vez por semana se você estava usando insulina basal uma vez ao dia.

E novamente, mais sobre isso um pouco mais tarde. Se analisarmos o programa Icodec da Fase 3, esse é um programa que foi concluído, e novamente, ao observar a hemoglobina A1C, na verdade, eu diria que isso não foi surpreendente, mas acho uma notícia muito boa. Com Icodec, em comparação com a insulina Glargina ou a insulina Degludeca, nesses ensaios, na maioria desses ensaios, realmente houve uma redução significativamente maior na hemoglobina A1C com a insulina Icodec. Isso é a insulina de uma vez por semana comparada à insulina de uma vez ao dia. E você pode ver isso nos ensaios, exceto no ONWARDS 4, que foi feito com pacientes que usavam basal-bolus, onde era equivalente. E o mais importante, essa ligeira melhora na hemoglobina A1C observada com a Icodec não resultou em aumentos clinicamente significativos da hipoglicemia, o que é mostrado na parte inferior deste slide, que analisa as taxas de hipoglicemia inferiores a 54 miligramas por decilitro. Falarei um pouco mais sobre hipoglicemia mais tarde. Então, se analisarmos a hipoglicemia, especificamente, isso seria observar o nível 2 ou hipoglicemia grave. A glicose é inferior a 54 miligramas por decilitro, que é três milimolares, ou requer a assistência de terceiros.

Você pode ver isso nos estudos da Fase 2 e nos ensaios concluídos da Fase 3 em pacientes que nunca usaram insulina. Portanto, os pacientes que usam agentes orais e estavam recebendo Efsitora ou Icodec ou qualquer insulina pela primeira vez. Havia taxas muito comparáveis e isso é por paciente por ano, em hipoglicemia clinicamente significativa. Vemos isso de forma similar agora para hipoglicemia de nível 2 ou 3 em pacientes que já faziam uso de insulina basal e mudaram para Icodec ou Efsitora. Você viu taxas bastante comparáveis de hipoglicemia clinicamente significativa entre as insulinas de uma vez por semana e as insulinas uma vez ao dia. E elas tendiam a parecer um pouco mais altas, você vê à sua esquerda no estudo da Fase 2 com Efsitora. Mas devo dizer que, neste estudo, usamos monitoramento contínuo de glicose ao qual o paciente e o investigador tinham acesso ao longo do ensaio. Estávamos realmente procurando a hipoglicemia, o que poderia explicar por que havia um pouco mais aqui, mas certamente não foi mais com a insulina uma vez por semana com Efsitora em comparação com uma vez ao dia. Neste caso, foi a insulina Degludeca. Então, se analisarmos o monitoramento contínuo da glicose, quero dizer, uma das chaves de todos esses programas tem sido o grande uso de monitoramento contínuo da glicose. Isso analisa o estudo de Fase 2 da Efsitora em pacientes que nunca receberam insulina e você pode ver o tempo e a faixa, portanto, entre 70 e 180 miligramas por decilitro na referência. Então na semana 12 e na semana 26, no final do estudo. E você vê que aumentou com ambas as insulinas. Realmente não havia diferença entre as duas insulinas, mas certamente uma diferença entre a referência e a semana 26.

Se analisarmos pacientes usando Efsitora que mudaram da insulina basal, novamente, semelhante entre os dois grupos de Efsitora e o grupo de insulina Degludeca. Eles não atingiram a meta que gostaríamos de ver para tempo e faixa, que é superior a 70%, mas, novamente, as metas de glicose em jejum neste estudo não foram muito agressivas para os grupos de Efsitora. Era menos de 120 ou menos de 140 miligramas por decilitro com Efsitora e menos de 100 miligramas por decilitro com a insulina Degludeca. Mas, o mais importante, analisamos a variabilidade, e o que você vê à esquerda está dentro da variabilidade do dia durante o dia, durante a noite, e nas 24 horas completas com Efsitora e com a insulina Degludeca. E você pode ver que numericamente houve menos variabilidade com Efsitora em comparação com a insulina Degludeca. Isso pode ter algo a ver com o perfil muito plano dessa insulina semanal e também a tendência foi haver menos variabilidade entre os dias com a insulina uma vez por semana em comparação com a insulina Degludeca.

Se olharmos para o ONWARDS 1, este foi um estudo que analisou a insulina Icodec versus insulina Glargina em pacientes que nunca

usaram insulina. Você pode ver aqui que, entre 48 e 52 semanas e depois entre 74 e 78 semanas, na verdade, houve não apenas numericamente, mas uma quantidade significativamente maior de tempo gasto dentro da faixa. Então, 70 a 180 miligramas por decilitro com a insulina Icodec em comparação com a insulina Glargina, e realmente nenhum aumento na hipoglicemia foi visto aqui.

E olhando também para o ONWARDS 2 e 4, esses foram estudos que analisaram pacientes que estavam mudando do uso anterior de insulina basal. Realmente não houve diferença entre os dois no final desses ensaios em relação ao tempo na faixa, então, novamente, 70 a 180 miligramas por decilitro. E nenhum excesso significativo de hipoglicemia nesses pacientes. Eu acredito que uma questão clínica que surge com essas insulinas de ação ultralonga é que elas causarão mais hipoglicemia e, potencialmente, hipoglicemia prolongada se os pacientes inadvertidamente tomarem uma overdose, por exemplo. E este foi um estudo que procurou especificamente tentar responder a essa pergunta. Também respondeu se havia alguma diferença na resposta contrarreguladora à hipoglicemia. Portanto, este foi um estudo aberto randomizado. Houve um ensaio cruzado de dois períodos. Esses eram pacientes com diabetes tipo 2 que já estavam em insulina basal com ou sem agentes orais. E, basicamente, você pode ver que eles foram tratados por seis semanas com Icodec uma vez por semana ou 11 dias com insulina uma vez por dia, neste caso, a insulina Glargina. Em algum momento durante esse período de tratamento, eles receberam uma dose dupla e, posteriormente, uma dose tripla, de uma das insulinas.

E então eles foram transferidos para o outro grupo. E o resultado desse estudo foi que havia uma porcentagem comparável de indivíduos que experimentaram hipoglicemia clinicamente significativa. Com essa overdose de Icodec, não houve diferença na proporção de pacientes que experimentaram hipoglicemia significativa em comparação à insulina Glargina, o que eu considero muito reconfortante. Também quando os hormônios contrarreguladores foram analisados durante a hipoglicemia, foram semelhantes aos da Icodec em comparação com a insulina Glargina. E também vimos nos dados de CGM que a duração da hipoglicemia não é diferente da Icodec em comparação com as insulinas basais de uma vez ao dia. Outra questão clínica que eu acho relevante é se o local onde eu injeto a Icodec, a insulina Icodec, importa. Pode ser no braço, no abdômen, na coxa, como outras insulinas? Este foi um estudo cruzado de três períodos em pacientes com diabetes tipo 2, novamente em insulina basal com ou sem agentes orais, que analisou a farmacocinética, portanto concentrações da insulina Icodec, e a farmacodinâmica do efeito na redução da glicose se for administrada na coxa, versus o abdômen, versus a parte superior do braço. E isso analisa a farmacocinética após uma dose única na coxa, abdômen ou braço, muito semelhante à esquerda. E então, em estado estacionário, após várias doses, não parecia haver diferença se os pacientes estavam administrando em um desses três locais. E se analisarmos os efeitos da redução da glicose, então a farmacodinâmica também não foi diferente.

Portanto, o resultado deste estudo é que parece que não há diferença em relação às concentrações de Icodec ou ação da Icodec se for administrada no braço, no abdômen ou na coxa, o que eu acho que é ainda mais conveniente para os pacientes. A última pergunta é: como isso deve ser administrado? Qual é a dose? Assim, nos estudos da Icodec, que foram feitos em pacientes usando agentes orais e estavam iniciando terapia com insulina, a dose de Icodec inicial foi de 70 unidades. Então, para obter o equivalente ao que isso significaria em uma dose diária de insulina basal, você dividiria por sete. Portanto, eles basicamente começaram com o equivalente a dez unidades diárias. Nesses testes, por exemplo, se eles fossem comparar com a insulina Glargina, eles começariam com 70 unidades de Icodec e começariam com dez unidades de insulina Glargina e, em seguida, aumentos de dose ou titulações, se necessário, foram feitos uma vez por semana.

E você pode ver o que aconteceu neste estudo em particular em pacientes que nunca usaram insulina durante as 26 semanas do estudo. Esse estudo analisa a glicose em jejum, talvez um pouco mais alta com Icodec no início, mas não é realmente clinicamente significativa. Mas certamente ao chegar às quatro semanas, em média, foram bastante semelhantes. A situação é diferente em pacientes que já recebiam insulina basal. Este é o estudo de Fase 2 que analisou se é importante usar uma dose de ataque ou não em alguém que já está tomando insulina basal. E você pode ver aqui na linha azul escuro onde você vê a glicose em jejum subindo inicialmente, isso é sem dose de ataque. Então o paciente basicamente interrompe a insulina basal que estava usando e inicia a dose equivalente na insulina semanal e você vê um pouco de aumento na glicose em jejum. Isso se deve à longa meia-vida, a meia-vida de oito dias da insulina Icodec. Demora um pouco para atingir o estado estacionário. Mas o que você vê na linha azul claro é que a glicose em jejum com Icodec está aqui com uma dose de ataque. Neste estudo em particular, foi o dobro da dose basal de insulina. Então, por exemplo, se um paciente usava 20 unidades de insulina basal antes de iniciar a insulina Icodec, ele teria começado com 20 vezes 7, então 140 unidades se não houvesse dose de ataque. Neste estudo em particular, seria 20 vezes 7, que é 140, vezes 2, o que seria 280 unidades, e essa seria a dose de ataque.

O que foi decidido para os ensaios da Fase 3 foi, na verdade, administrar uma dose única de ataque 50% maior do que a dose que foi calculada com base na insulina basal anterior. Então, por exemplo, se um paciente estava em 20 unidades, a dose calculada sem uma dose de ataque seria 20 vezes 7 ou 140, e aqui você adicionaria 50%, então 70 unidades a mais, ou 210 unidades. Portanto, a dose inicial de Icodec em um paciente usando 20 unidades de insulina basal seria de 210 unidades de administração ou injeção

única. Então, na semana seguinte, voltaria à dose que tinha sido calculada basicamente um a um, digamos, seria 140 unidades. Então, com relação à titulação após o início, o que foi feito nos ensaios clínicos foi uma meta de 80 a 130 miligramas por decilitro. Portanto, se o paciente estiver nessa meta e o que foi usado foram as três glicoses anteriores ou a glicose no dia da titulação e nos dois dias anteriores à titulação. E essa seria a glicose em jejum usando a média dessas glicoses. Se estivesse entre 80 e 130, não haveria titulação. Se a média fosse maior que 130, haveria um aumento de Icodec de 20 unidades. Isso seria apenas se convertêssemos na equivalência diária, seria dividido por sete, portanto um pouco menos de três unidades.

Com a insulina Glargina, os ajustes no ensaio foram feitos em três unidades se a média era maior que 130. Então, se houvesse uma glicose abaixo de 180, e, nesse caso, eles usaram a menor das três glicoses, que era menor que 80, então haveria uma redução de 20 unidades de Icodec. E no caso da insulina Glargina, seria uma redução de três unidades. Então eu acho que isso é relativamente simples no que diz respeito a descobrir como titular com essa meta, de 80 a 130 miligramas por decilitro. Então, para resumir, há duas insulinas basais semanais que estão em desenvolvimento, a insulina Icodec que completou a Fase 3 e foi submetida ao FDA. E a insulina Efsitora alfa, cujos ensaios clínicos de Fase 3 estão em andamento. Ambas reduzem efetivamente a glicose e fazem isso de modo comparável ao que vimos com insulinas basais de uma vez ao dia, a insulina Glargina U100 ou a insulina Degludeca. As taxas de hipoglicemia nos estudos de diabetes tipo 2 foram geralmente baixas e foram semelhantes nas duas, com apenas pequenas diferenças que provavelmente não foram clinicamente significativas. Outros efeitos colaterais, como ganho de peso, reações no local da injeção, reações sistêmicas, imunogenicidade, pareceram semelhantes com as insulinas uma vez por semana em comparação com as insulinas basais de uma vez ao dia.

E precisamos de mais informações com relação ao diabetes tipo 1, em particular, para ver como isso será usado no tipo 1 e dados adicionais nessas populações. Acho que nos tranquilizamos com os dados de CGM, bem como o estudo que mostrei com dose dupla e tripla. Embora devamos sempre nos preocupar com a hipoglicemia para qualquer paciente com diabetes que use insulina, certamente no momento não parece haver nenhum risco aumentado com as insulinas uma vez por semana em comparação com as insulinas basais uma vez ao dia.

Muito obrigado pela atenção.

[CAPÍTULO 3]

Dr. Mathieu:

Olá, meu nome é Chantal Mathieu. Sou uma endocrinologista de Leuven, Bélgica, e gostaria de lhe dar boas-vindas à minha perspectiva clínica sobre insulina uma vez por semana.

Seguem minhas impressões.

Ao conversar com pessoas vivendo com diabetes quando eu as estava recrutando para participar de ensaios com insulina uma vez por semana, obtive muitas informações interessantes. Em primeiro lugar, havia uma pessoa com diabetes tipo 2 que não recebia injeção de insulina antes, então eu perguntei se ela gostaria de participar de um ensaio com insulina uma vez por semana. Ele disse: claro que sim, por que você me pergunta se eu gostaria de receber injeção de insulina uma vez por dia ou uma vez por semana? Mas eu me surpreendi ainda mais com a reação de uma de minhas pacientes, que estou acompanhando há muito tempo. Ela recebe várias injeções diárias, ela estava no estudo ONWARDS 4 com Icodec uma vez por semana, e estava no grupo que recebia a injeção semanal de insulina.

No final do ensaio, ela ficou muito brava comigo por eu não eu continuar prescrevendo insulina uma vez por semana. Então eu perguntei se não era estranho que ela injetasse insulina no horário das refeições. Qual é a diferença? Simplesmente injetar uma insulina basal adicional por dia. Ela disse, acho que toda injeção conta, então me dê a insulina uma vez por semana. As pessoas estão realmente usando dessa forma e, ao final desta conversa vou mostrar alguns resultados classificados pelos pacientes dos programas de ensaios clínicos.

Ao falar com médicos, nutricionistas ou educadores, a situação muda um pouco; comentários de colegas, por exemplo, revelam medo de acumulação, medo de hipoglicemia, medo de hipoglicemia prolongada. Um nutricionista me disse que veremos muito ganho de peso com tanta insulina. Por outro lado, os profissionais de cuidados primários dizem: entendemos a prescrição de insulina uma vez por semana, temos o agonista do receptor GLP-1 uma vez por semana, estamos prontos! São perspectivas muito diferentes.

E isso me leva à minha perspectiva clínica geral. Insulina uma vez por semana para quem? Temos certeza de que para as pessoas com diabetes tipo 2 que precisam de insulina basal, esta será uma forma muito inteligente de iniciar a insulina basal, mas também aquelas que já estão recebendo insulina basal uma vez ao dia se beneficiarão da mudança para insulina basal uma vez por semana. Para diabetes tipo 2, há dois estudos diferentes ainda em andamento, um na Fase 2, um na Fase 3, Efsitora e Icodec. Mais dados serão também necessários para encontrar as pessoas com diabetes tipo 1 que podem se beneficiar porque eu já posso pensar em

alguns perfis que podem se beneficiar da injeção de insulina basal semanalmente.

Como iniciar a insulina Icodec? Temos um regime, 70 unidades por semana em pessoas que nunca receberam insulina e, ao mudar das insulinas basais que estão sendo usadas diariamente, você multiplica a dose que está sendo usada diariamente por sete e, em seguida, adiciona uma dose de ataque única de 50 por cento. Para o Efsitora, ainda não há uma determinação. Os estudos da Fase 3 estão em andamento, veremos quais são os conselhos. Como graduar, novamente Icodec 3 medições SMBGs em jejum e depois aumento ou redução de 20 unidades por semana. Efsitora, mais dados serão fornecidos.

Então o que fazer com a insulina às refeições nas pessoas em MDI? Novamente, para Icodec sabemos que a insulina no horário das refeições pode ser reduzida e para algumas pessoas poderíamos até interromper a insulina na hora das refeições. Efsitora, novamente, os dados da Fase 3 estão chegando. E então hipoglicemia, para Icodec sabemos que no diabetes tipo 2 não há aumento do risco, não há mais diferença de duração na apresentação ou reação, no diabetes tipo 1, um ensaio de Fase 3 ONWARDS 6, mostrou maior risco de hipoglicemia para pessoas com diabetes tipo 1. E no Efsitora, a Fase 2, novamente mostra dados semelhantes como os que foram apresentados para Icodec, com exceção dos dados de pessoas com diabetes tipo 1, mas precisamos de mais dados da Fase 3. Não mostrei os dados sobre peso, os aumentos de peso não foram diferentes entre a insulina semanal e a insulina basal aplicada uma vez ao dia. Mas o ponto principal, a questão realmente importante é o que as pessoas com diabetes acham desse uso de insulina uma vez por semana? Elas gostam disso? Portanto, felizmente, muitos dos estudos que foram realizados incluíram resultados relatados por pacientes. Então aqui eu peguei apenas dados do estudo ONWARDS 2, onde eles usaram pessoas que já usavam insulina basal e mudaram para Icodec ou degludeca e, como você pode ver, a satisfação com o tratamento foi maior com Icodec uma vez por semana do que com degludeca, e também outros PROs mostraram o mesmo aumento de satisfação para as pessoas usando insulina basal uma vez por semana.

Ainda assim, nem todas as perguntas foram respondidas, muitas perguntas ainda aguardam resposta e, a saber, o que acontece com o exercício? O que acontece com doença intercorrente? O que acontece com o jejum? O que acontece com a hospitalização? Portanto, os estudos são contínuos, tanto para Efsitora, que eu já apresentei a você, como para Icodec para responder a essas perguntas importantes. Além disso, como devemos voltar para insulina basal uma vez por dia, se necessário? Ou como vamos alternar entre Icodec e Efsitora e vice-versa? E quanto à gravidez? E quanto às crianças? E quanto aos idosos? Onde ter a opção de ter uma administração de insulina uma vez por semana pode ser muito atraente para aqueles que precisam de administração de insulina por terceiros. Então, uma última coisa que quero destacar é que precisaremos de muita comunicação, muita educação, não apenas para endocrinologistas, mas também para médicos de cuidados primários, para enfermeiros, para educadores de diabetes, para nutricionistas, cirurgiões, internistas, pediatras e, é claro, também para as pessoas que usam insulina uma vez por semana. Esta é minha conclusão, eu acredito que há um futuro para esses produtos, mas mais pesquisas são necessárias para realmente orientar os médicos quanto ao uso desses produtos.

Obrigada.

[CAPÍTULO 4]

Dr. Goldenberg:

Olá, sou o Dr. Ron Goldenberg, um endocrinologista de Toronto, Canadá, afiliado ao LMC Diabetes and Endocrinology Group. E eu gostaria de usar minha bola de cristal como você vê no slide sobre as insulinas uma vez por semana e analisar as perspectivas futuras para insulinas de ação ultralonga.

Seguem minhas impressões.

E os objetivos desta sessão são conhecer o cronograma da incrível inovação em insulina basal, incluindo as opções uma vez por semana no futuro para contemplar o impacto potencial dos dados clínicos na prescrição de insulinas basais uma vez por semana quando elas estiverem disponíveis para prescrição na clínica e, em seguida, analisar o futuro da combinação de uma proporção fixa de uma insulina basal uma vez por semana em conjunto com um agonista do receptor GLP-1 uma vez por semana.

A história da inovação da insulina basal é incrível. Começamos com a NPH há muitas décadas, que tem uma meia-vida relativamente curta de 5 a 10 horas e, ao longo dos anos, houve melhoria contínua para prolongar a duração da ação das insulinas basais, começando com os análogos de primeira geração, que têm uma meia-vida de cerca de meio dia, passando para os análogos de segunda geração com meia-vida de cerca de um dia. Mas agora estamos muito animados ao olhar para o futuro e, até 2024, espero que tenhamos acesso à insulina Icodec aplicada uma vez por semana, que tem uma meia-vida de cerca de oito dias e aproximadamente um ano depois, provavelmente em 2025, se tudo correr bem, poderemos acessar a insulina Efsitora, que tem uma meia-vida ainda mais longa, de 17 dias.

Então, olhando para o futuro, minha pergunta é se, dentre essas opções de uma vez por semana, a insulina uma vez por semana está

realmente pronta para o lançamento, ou seja, os dados são suficientes agora para podermos usar esses agentes com sabedoria e segurança na clínica? Vou usar a analogia do trânsito, a analogia do farol, para analisar isso. O farol verde indicará que os dados são bastante impressionantes e isso será encorajador para nós médicos. O farol amarelo significaria que há algumas advertências ou talvez precisemos de mais informações. E o farol vermelho significaria que talvez agora, por alguma razão, não estejamos prontos para usar isso na clínica.

Então vamos começar com o farol verde e espero convencê-lo de que a eficácia e os dados de segurança para o diabetes tipo 2 são bastante convincentes e também questões relacionadas à inércia terapêutica, adesão e satisfação com o tratamento também serão bastante encorajadoras no futuro em relação às insulinas basais uma vez por semana. Então, vamos começar com os dados de eficácia e de segurança para o diabetes tipo 2. E o programa da Fase 3 com a insulina Icodec foi concluído e neste slide você pode ver os três ensaios, chamados ONWARDS 1, 3 e 5, que foram feitos em pacientes com diabetes tipo 2 que nunca receberam insulina. O resultado preliminar desses três ensaios é que cada um mostrou superioridade glicêmica a um comparador diário e, em geral, as taxas de hipoglicemia de nível dois ou três foram incrivelmente baixas. Portanto, no geral, no programa da Fase 3 para pacientes que nunca usaram insulina, vemos eficácia superior e um bom perfil de segurança.

Então acredito que assim que estiver disponível na clínica uma opção de uma vez por semana seria ótima para pacientes com diabetes tipo 2 que nunca receberam insulina. Há também dois estudos feitos com pacientes com diabetes tipo 2 tratados anteriormente com uma insulina basal como mostrado aqui nos ensaios ONWARDS 2 e ONWARDS 4 e nesses estudos pode-se ver a superioridade ou não inferioridade da eficácia glicêmica e, novamente, nenhuma preocupação estatisticamente significativa em relação à hipoglicemia de nível dois ou três.

Também temos métricas CGM para os três estudos mostrados aqui; ONWARDS 1, ONWARDS 2 E ONWARDS 4. E você pode ver que, em comparação com as opções basais diárias, as métricas de CGM são bastante encorajadoras, de fato, no ONWARDS 1, o tempo e a faixa foram superiores em comparação com o comparador basal diário e em geral vemos taxas muito baixas de tempo abaixo da faixa. Portanto, no geral, os ensaios da insulina Icodec da Fase 3 para o diabetes tipo 2 realmente sugerem dados de eficácia e segurança muito bons.

Além disso, alguns médicos podem estar preocupados com essa longa duração da ação das insulinas basais, se haveria o potencial de hipoglicemia muito prolongada se isso ocorrer e, na reunião da American Diabetes Association, ouvimos que, na verdade, há uma duração semelhante de hipoglicemia com a insulina Icodec em comparação a comparadores diários. Então eu não acho que realmente precisamos nos preocupar que a hipoglicemia seria mais prolongada do que em uma opção basal diária.

Temos dados da Fase 2 para a insulina Efsitora, aqui é mostrado um estudo em pacientes que nunca receberam insulina em que houve não inferioridade para glicemia e nenhum sinal preocupante relativo a hipoglicemia. No estudo de Fase 2 de mudança basal da Efsitora, novamente houve não inferioridade à insulina degludeca como comparador e uma sugestão de taxas mais baixas de hipoglicemia, mas isso deve ser interpretado com cautela porque a meta de glicose em jejum era realmente muito mais alta do ponto de vista da segurança neste primeiro ensaio para a opção de uma vez por semana. Mas certamente nenhuma preocupação de segurança. Assim, embora os dados da Fase 2 sejam muito encorajadores, precisaremos de dados confirmatórios da Fase 3, mas estou convencido agora de que os dados do diabetes tipo 2 para essas insulinas semanais parecem bastante encorajadores. O programa da Fase 3 para Efsitora está em andamento, dois ensaios em pacientes que nunca receberam insulina, QWINT 1 e QWINT 2, e dois estudos com pacientes que receberam insulina, QWINT3 e QWINT 4.

E a inércia terapêutica? Seria de se pensar que uma opção de uma vez por semana facilitaria para os médicos convencer as pessoas com diabetes tipo 2 a mudar para uma opção injetável uma vez por semana em vez de injeção diária. E essa questão da inércia terapêutica eu considero importante porque, embora a iniciação de glicemia ruim de insulina seja geralmente retardada, sabemos que cerca de 30 por cento das pessoas recusam insulina e apenas 38 por cento daquelas que recusam iniciam o uso de insulina, geralmente com tempo médio de início de insulina de mais de dois anos. Finalmente, o aumento da titulação da insulina basal costuma ser muito lento e insuficiente na clínica.

Curiosamente, nos ensaios Icodec e Efsitora que foram concluídos em pacientes que nunca receberam insulina, a duração média do diabetes era de cerca de 11 a 12 anos, sugerindo que há muitos pacientes com diabetes de longa data com controle insatisfatório e eu suspeito que, se oferecermos a esses indivíduos uma opção de uma vez por semana em vez de diária, isso os incentivaria a avançar para a terapia com insulina. Talvez também a disponibilidade de um aplicativo de dosagem possa ajudar a neutralizar parte da inércia em torno de titulação de insulina apropriada e agressiva.

E a adesão? Então, sabemos do espaço do agonista do receptor GLP-1 que os pacientes preferem uma opção de injeção uma vez por semana em vez de injeção diária. E agora sabemos do ensaio ONWARDS 5, conforme apresentado na reunião da ADA, que houve uma pontuação de domínio estatisticamente mais alta de conformidade com o TRIM-D na semana 52, com a Icodec aplicada

uma vez por semana comparada a análogos aplicados uma vez ao dia. E o TRIM-D é uma maneira realmente validada de avaliar a conformidade em um ensaio clínico.

E a satisfação com o tratamento? Acreditávamos que os pacientes gostariam de uma opção de uma vez por semana, mas isso realmente foi agora apresentado, trata-se da pontuação de satisfação do tratamento com a insulina lcodec em comparação a comparadores no ONWARDS 2 à esquerda deste slide e ONWARDS 5 à direita. Os resultados preliminares indicam que há uma mudança maior estatisticamente significativa da referência na pontuação de satisfação total com o tratamento favorecendo a lcodec uma vez por semana em relação a opções comparáveis de uma vez ao dia. Isso me diz que nossos pacientes na clínica ficarão felizes com sua experiência quando prescrevemos insulina uma vez por semana.

Agora, existem algumas preocupações potenciais com a opção de insulina uma vez por semana, que estão listadas aqui. Vamos examinar algumas dessas questões e uma delas é o temor de doses muito altas. Como você recebe toda a sua dose semanal de uma só vez, muitos pacientes acabarão tomando doses muito altas de sua insulina uma vez por semana. E então este é o tipo de conversa de que os profissionais de saúde devem estar cientes. Um paciente pode dizer algo como "Eu realmente gosto da insulina uma vez por semana, doutor, mas estou preocupado por estar recebendo até 350 unidades por semana e estou injetando uma quantidade muito grande." Portanto, esteja preparado para lidar com isso respondendo da seguinte maneira. Você realmente precisa saber que 350 unidades de insulina semanal como lcodec realmente equivalem a tomar 50 unidades uma vez ao dia. Então, se você colocar nessa perspectiva, esse número alto não é tão assustador. Além disso, como a insulina lcodec é sete vezes mais concentrada, a 700 unidades por ml o volume que você injeta com 350 unidades é na verdade o mesmo volume de 50 unidades de insulina. Portanto, isso exigirá algum treinamento para os profissionais de saúde, mas acho que é algo que será muito simples de resolver.

Bem, e a complexidade? Como a dose e a titulação iniciais podem parecer um pouco complexas e na verdade isso é um pouco complicado, mas pode ser simplificado. Você tem que saber a dose inicial de insulina e então o algoritmo de titulação, se você nunca recebeu insulina ou se você já recebeu insulina basal antes e está mudando e, como mostrado no topo deste slide para a insulina lcodec, pacientes que nunca receberam insulina recebem 70 unidades na primeira injeção e então você ajusta cerca de 20 unidades para cima, se necessário para obter melhor glicemia. Também tem que haver uma dose de ataque e, nos ensaios da lcodec, quando eles mudaram de uma insulina basal diária, a dose de ataque inicial foi 10,5 vezes a dose basal diária. Acho que posso simplificar isso e apenas dizer aos pacientes para tomar 10 vezes a dose basal diária, portanto, se estiverem em 40 unidades, sua dose de ataque inicial seria de 400 unidades, por exemplo. E na semana 2 eles tomariam sete vezes a dose diária usual e então eles titulariam em 20 unidades diárias. É um pouco complicado, mas como qualquer novidade na medicina, educação e aprender os protocolos será importante. Acho que aplicativos de orientação de dosagem e canetas conectadas, como mostrado aqui, talvez também reduzam um pouco da complexidade para os pacientes.

Finalmente, existem algumas situações específicas que analisarei que podem ser preocupantes para essas insulinas de ação ultralonga e precisamos de mais pesquisa para situações que aumentam o risco de hipoglicemia. Por exemplo, e se de repente nos exercitarmos, ocorrerá hipoglicemia? E se houver uma doença aguda com redução da ingestão de alimentos? Ou se um paciente for hospitalizado para cirurgia ou for submetido a algum procedimento clínico. Precisamos de respostas para todas essas perguntas. Felizmente, há um ensaio listado em clinicaltrials.gov, com a insulina Efsitora analisando a gravidade da hipoglicemia sob condições de risco aumentado de hipoglicemia. Espero que isso dê algumas respostas sobre o que acontece quando você se exercita ou se de repente diminui a ingestão de alimentos por meio de jejum, por exemplo. Assim, aguardamos esse estudo com grande interesse.

Finalmente, como qualquer nova terapia que chega ao mercado, custo e acesso serão uma preocupação potencial e foi por isso que coloquei na analogia do farol amarelo aqui e o Dr. Banting rolaria em seu túmulo se ouvisse sobre o preço das insulinas atualmente, pois ele foi citado como dizendo que a insulina não pertence a ele, na verdade, pertence ao mundo, logo depois que ele fez a descoberta, da insulina há mais de 100 anos junto com seus colegas. Custo e acessibilidade são um grande problema, as coisas estão melhorando nos Estados Unidos e outras áreas do mundo com copagamentos e programas de assistência, mas se as insulinas uma vez por semana estarão acessíveis e a preços convenientes é uma pergunta para a qual realmente precisaremos de uma resposta.

Finalmente, eu gostaria de falar para o que estou dando farol vermelho agora porque acho que precisamos de mais informações, trata-se dos dados de eficácia e segurança que conhecemos até agora para o diabetes tipo 1. Temos dados de resultados preliminares do ONWARDS 6, que é o ensaio lcodec no diabetes tipo 1. Na verdade, foi semelhante para a redução de A1C em relação ao comparador diário, mas houve mais hipoglicemia. Isso ainda não foi apresentado ou publicado, e vai exigir alguma explicação quanto ao motivo de haver mais hipoglicemia. Mas acho que, a esta altura, além da hipoglicemia deste ensaio, as outras limitações e o diabetes tipo 1 será o fato de que o paciente ainda tem que injetar a insulina bolus três vezes ao dia e acho que muitos

pacientes com diabetes tipo 2 gostariam da opção de fazer ajustes mais frequentes em sua insulina basal do que apenas uma vez por semana. Então por agora eu dou farol vermelho, à medida que mais informações vierem à tona, talvez isso mude. Mas agora eu acho que os dados sugerem que precisamos de mais informações sobre o diabetes tipo 1.

E embora o estudo da Fase 2 com Efsitora e diabetes tipo 1 pareça bastante encorajador do ponto de vista de segurança, nós realmente precisamos aguardar os ensaios da Fase 3 com a insulina Efsitora, que é o ensaio QWINT 5 mostrado aqui. Esse é o resumo geral de “a insulina uma vez por semana está pronta para lançamento?” e acredito que no geral, se você olhar para a totalidade das evidências de que, para pacientes com diabetes tipo 2, depois de aprovada, a insulina uma vez por semana será uma boa opção para pacientes que nunca receberam insulina e também para aqueles que desejam a conveniência de uma injeção semanal para mudar sua insulina basal diária para uma opção uma vez por semana.

Então, antes de terminar, eu gostaria de analisar rapidamente o futuro e falar sobre os benefícios de combinar uma insulina basal semanal com um agonista do receptor GLP-1 semanal. Portanto, isso faz muito sentido tanto do ponto de vista da eficácia, onde a combinação seria melhor do que qualquer agente sozinho, e também do ponto de vista de efeito colateral, onde o componente GLP-1 dessa combinação conteria o ganho de peso da insulina, bem como da hipoglicemia e também devido à lenta titulação relacionada ao componente de insulina, você pode ter menos náusea em comparação a prescrever um GLP-1 sozinho. Então faz todo o sentido talvez estudar uma combinação de proporção fixa de uma basal uma vez por semana com um GLP-1 uma vez por semana e há um produto em desenvolvimento chamado IcoSema, que é uma combinação com proporção fixa de 350 unidades de Icodec com 1 miligrama de Semaglutida. Portanto, esta molécula está sendo estudada em uma Fase 3, um programa chamado Programa Combinado, três estudos diferentes analisando pacientes tratados com insulina basal ou pacientes já em um GLP-1, e esperamos que em 2023 e 2024, ouviremos os resultados do programa IcoSema Fase 3.

Então, para analisar o que discutimos e as perspectivas futuras para essas insulinas basais de ação ultralonga, acho que podemos esperá-las em 2024 e 2025 e acho que como médicos, provavelmente as usaremos no diabetes tipo 2 como uma opção de insulina basal ou como uma mudança de uma insulina basal diária. Precisamos de algumas pesquisas contínuas para abordar algumas questões relacionadas a coisas como exercícios ou ingestão reduzida de alimentos, e precisamos de mais dados sobre o diabetes tipo 1. E no futuro, acho que uma combinação de proporção fixa pode ser uma maneira conveniente de administrar semanalmente um agonista do receptor GLP-1 junto com uma insulina basal semanal.

Muito obrigado pela atenção.

[CAPÍTULO 5]

Paciente:

Olá, meu nome é Saul e moro em Aalborg, a quarta maior cidade da Dinamarca, Norte da Europa, onde resido há 30 anos. Moro sozinho desde que minha mulher faleceu há três anos. Tenho uma filha de 43 anos e um filho de 37 anos. Minha filha também mora em Aalborg, muito perto, meu filho mora em Copenhague e eu tenho quatro netos. Sou aposentado, mas durante minha vida profissional trabalhei no departamento financeiro de pequenas e médias empresas como gerente financeiro, controller financeiro e diretor financeiro. Sempre tive, portanto, uma vida inativa com pouco exercício durante minha vida diária e, devido a uma lesão no joelho quando eu era jovem, não tenho me exercitado muito em meu tempo livre.

Fui diagnosticado com diabetes tipo 2 pelo meu clínico geral em 1994 e nos dois primeiros anos, não tive nenhum outro tratamento além de mudar a dieta e caminhar duas a três vezes por semana. Naquela época também fui diagnosticado com pressão alta e colesterol alto, para os quais fui colocado em tratamento com comprimidos. Além disso, há algo de errado com meus rins, e, no momento, não recebo nenhum tratamento para isso.

A partir de 1996 comecei um tratamento para diabetes com comprimidos. A quantidade e a marca dos comprimidos variou ao longo dos anos. Depois de algum tempo, passei a não tolerar um dos comprimidos e tive que mudar para outro produto. Uma vez fui diagnosticado com ataque cardíaco, mas na verdade não era um ataque cardíaco, eu simplesmente não tolerava um dos comprimidos. Quando comecei o tratamento com comprimidos, o tratamento de [inaudível] meu diabetes foi transferido do meu clínico geral para o departamento de endocrinologia do hospital local com consultas a cada seis meses.

A partir de aproximadamente 2015 comecei a tratar meu diabetes com insulina. Antes de começar a autoinjeção de insulina, uma enfermeira me disse como fazer, o que saber ao receber tratamento com insulina e a quais sinais eu deveria estar atento ao medir meus níveis de açúcar no sangue e o que fazer se meu nível de açúcar no sangue ficasse muito baixo. Quais frutas e sucos ter na cozinha para ajudar a reduzir o açúcar no sangue. Minha esposa estava me ajudando enquanto eu aprendia isso e ela me ajudou quando tive perguntas ou preocupações. Minha mulher era enfermeira, então foi uma grande ajuda no começo, quando tudo era novo. Estive em diferentes tipos de insulina de acordo com os regulamentos das autoridades quanto às insulinas mais baratas que

tomo agora como insulina de longa duração uma vez ao dia.

Hoje estou tomando minha insulina de longa duração uma vez pela manhã e meço meu açúcar no sangue três vezes ao dia antes de comer; de manhã, ao meio-dia e à noite. Estou feliz com isso no momento e só tenho que levar algo para comer se eu passar dos meus horários habituais de refeição durante o dia. Por exemplo, se eu jogar golfe desde a manhã até a tarde, preciso levar algo para comer para evitar um nível de açúcar no sangue muito baixo.

Estou feliz com meu tratamento de diabetes com insulina de longa duração e estou feliz por não estar em insulina de curta duração, onde você tem que tomar injeções antes de cada refeição. Acho interessante que pesquisas estejam sendo feitas para melhorar o tratamento do diabetes tipo 2 com insulina de ação ultralonga, e com certeza mudarei para ela caso se torne disponível na Dinamarca. Vejo benefícios para mim como paciente em mudar para insulina de ação ultralonga porque espero que meus níveis de açúcar no sangue sejam mais estáveis ao longo do período entre as injeções de insulina de ação ultralonga que possivelmente requer menos testes do nível de açúcar no sangue.

Por exemplo, quando penso que pode ser possível testar três vezes ao dia, no início e no fim do período entre as injeções de insulina de ação ultralonga, e apenas uma ou duas vezes por dia no meio do período. Isso também significa que não preciso garantir que eu tenha 5 a 10 minutos todas as manhãs para testar meu açúcar no sangue e injetar insulina. Isso também tornaria minha rotina diária mais fácil. Não é muito chato injetar, mas é sempre um pequeno incômodo ter que injetar toda manhã; mudar para uma vez por semana facilitaria minha vida. Menos insulina para levar em viagens, e poderia ser mais fácil encontrar uma geladeira para manter a insulina fria ao viajar. Eu acho que viajar também será mais fácil quando eu não tiver que carregar tantas agulhas de insulina e material de teste para minha viagem e, se minha viagem durar menos de uma semana, eu não preciso levar nada, e isso será uma grande melhoria da minha rotina diária. Quando eu visito meu filho em Copenhague, não preciso levar insulina se eu for ficar apenas alguns dias e eu teria mais liberdade por não ter que pensar no meu diabetes nem me preocupar com os níveis de açúcar no sangue o tempo todo. O risco de ter que encontrar um medicamento de substituição durante uma viagem também seria reduzido se eu não tivesse que levar tanta insulina, agulhas e material de teste comigo nas viagens. Acho que eu ainda teria que carregar frutas ou barras de energia ao jogar golfe e velejar, mas apenas como precaução se algo der errado e de repente meu açúcar no sangue estiver muito baixo e não tanto quanto preciso fazer atualmente, sempre levando comigo um ou dois sanduíches para o campo de golfe.

Embora eu nunca tenha participado de um ensaio clínico, Fico muito feliz em ver que há pesquisadores pensando em melhorar a vida dos pacientes com diabetes. Precisamos de qualidade de vida e isso às vezes pode ser difícil quando temos que pensar constantemente em nossa doença. Não tenho certeza se eu teria me voluntariado para um ensaio clínico se tivesse sido realizado na Dinamarca, mas eu ficaria muito feliz em falar com meu médico sobre isso para que pudéssemos criar um plano para testar o medicamento ou iniciá-lo assim que fosse aprovado na Europa. Estou ansioso para ter a chance de ser um dos primeiros pacientes na Dinamarca a tomar insulina de ação ultralonga, principalmente para que eu possa melhorar minha qualidade de vida. Não consigo imaginar como seria ser diagnosticado com diabetes tipo 2 e receber imediatamente insulina de ação prolongada. Eu nunca teria que passar por todos os altos e baixos de ajustar meu medicamento e me acostumar com a insulina da forma que me acostumei há muitos anos. A vida seria mais simples desde o início e não como nos velhos tempos.

Estou muito satisfeito que seus resultados de ensaios clínicos listados aqui hoje são positivos e oferecem uma nova opção de tratamento potencial no futuro próximo. Parece que com resultados como estes, é provável que aconteça em breve. Eu ficaria muito feliz se também fosse aprovado para uso em pacientes na Dinamarca e Europa. Não conheço muitos pacientes com diabetes na minha rede. Não costumo me comunicar com outros pacientes com diabetes. Eu limito essas conversas aos meus enfermeiros e médicos. No entanto, se eu tivesse uma conexão maior com a comunidade de diabéticos, Eu certamente diria a eles que isso está potencialmente chegando e os benefícios que vejo de receber insulina por meio de uma injeção uma vez por semana.