

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-accion-ultraprolongada-el-futuro-de-la-terapia-con-insulina/15597/>

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 acción ultraprolongada: el futuro de la terapia con insulina

[CAPÍTULO 1]

Dr. Pablo Frias:

Hola, soy Juan Pablo Frias, soy endocrinólogo en Los Angeles, California, donde trabajo como director médico de Velocity Clinical Research. Hoy voy a hablar sobre las insulinas basales una vez a la semana y analizaremos el razonamiento y prueba de concepto.

Estas son mis divulgaciones.

Sabemos que reducir la cantidad de inyecciones con muchos agentes diferentes puede mejorar la adherencia, la persistencia y posiblemente la calidad de vida además de reducir la carga que supone el tratamiento para pacientes y cuidadores, se ha demostrado reducir en pos de calidad de vida, puede mejorar la adherencia a la terapia y la persistencia de la terapia, que eventualmente puede mejorar los resultados a corto y a largo plazo y es muy importante, ya que hemos pasado a un agonista del receptor GLP-1 una vez por semana y existe la posibilidad de administrar insulina una vez a la semana y combinar estas dos clases de agentes con mecanismos de acción complementarios.

Si analizamos los principios fundamentales de prolongar la vida media de las terapias, es importante entender que la eficacia de una terapia depende de su disponibilidad en el sitio objetivo, en este caso el receptor de insulina, a concentraciones y duraciones que maximicen la eficacia mientras que al mismo tiempo minimicen los efectos secundarios. Sabemos que muchos péptidos endógenos, incluida la insulina, tienen vidas medias muy cortas y por ese motivo un péptido no modificado se debería administrar por infusión subcutánea de manera continua o con varias inyecciones diarias para ser eficaz.

Y con el paso de los años, un gran número de distintas tecnologías han modificado la proteína y/o se han utilizado tecnologías de administración de drogas para superar esas barreras y prolongar la vida media. Algunas de estas incluyen ralentizar la absorción del tejido subcutáneo, por lo general con fórmulas de depósito con sistemas de micropartículas poliméricas o lipídicas, un ejemplo en diabetes sería la exenatida de liberación prolongada. Además, aumentar el radio hidrodinámico de la terapéutica, la PEGilación de la terapéutica y, muy importante, aumentar el peso molecular, y esto se puede hacer de varias formas distintas, incluida la asociación no covalente del péptido con una proteína transportadora grande, como la albúmina, o mediante fusión covalente a una proteína transportadora, como la región Fc de una inmunoglobulina, por lo general una IgG.

Si analizamos esta tecnología de fusión IgG-Fc, el péptido de interés, inmunoglobulina que en este caso sería la insulina, se fusiona con la región Fc de una inmunoglobulina, que suele ser una IgG y si ven la figura de aquí, pueden ver que este fragmento de Fc o región es muy grande, 50 kilodaltones. Las IgG, junto con la albúmina, que analizaremos en la próxima diapositiva, tienen la vida media más larga entre las proteínas de plasma, por lo general de unos 20 días. Y las proteínas de fusión Fc tienen absorción subcutánea retardada por varias razones, una es debido a su gran tamaño. Una vez en el torrente sanguíneo, se reciclan a través de lo que se llama el receptor Fc neonatal, que aumenta la vida media de las IgG, así como estas proteínas de fusión, y también en función del tamaño, hay menos eliminación renal. Esto se ha utilizado durante muchos años, desde 1998, el primero fue Enbrel en trastornos reumatólogicos e inmunológicos, pero en cuanto a la diabetes sería la dulaglutida, que es un análogo de GLP-1 unido o fusionado a una región Fc de IgG4 modificada.

Si pasamos a la unión de la albúmina para mejorar o prolongar la vida media de una molécula, la albúmina es la proteína más abundante en la sangre humana, muy grande como la región Fc, 65 kilodaltones, y también tiene un vida media de unos 20 días. La albúmina se une a los ligandos endógenos, como los ácidos grasos libres y también a algunos medicamentos exógenos como Warfarin y Diazepam. La incorporación de ácidos grasos se ha utilizado para potenciar la asociación de la albúmina y la unión a la albúmina, que es reversible, así que el complejo farmacológico de albúmina que existe luego de la administración de estos fármacos sirve como depósito farmacológico lo que mejora la biodistribución y la biodisponibilidad. Nosotros estamos bastante familiarizados con algunos de los ejemplos de esta tecnología, incluida la semaglutida que tiene una porción de diácido graso de 18 carbonos, que se une reversiblemente a la albúmina. La tirzepatida, por ejemplo, que tiene una porción de diácido graso de 20 carbonos, y también algunas de nuestras insulinas, incluida la insulina Degludec utilizan esta metodología.

Hay dos insulinas basales de uso semanal que se encuentran en desarrollo clínico en este momento. Efsitora alfa, que también se conoce como BIF, o insulina Fc basal, es una proteína de fusión, combina una variante de cadena única de insulina con un dominio humano de IgG, esto está en desarrollo clínico por Eli Lilly y recientemente publicamos dos o tres estudios de fase 2 y ahora está en fase 3 de desarrollo clínico, un programa llamado QWINT. Y la segunda es la insulina Icodec, que es una insulina análoga que se une fuerte pero reversiblemente a la albúmina. Está en desarrollo clínico por Novo Nordisk, y ha completado el programa fase 3a fundamental de desarrollo clínico, que es el programa ONWARDS. Se ha enviado a la FDA en este punto.

Empecemos con Efsitora alfa, Efsitora es un agonista del receptor de insulina, combina una variante de cadena única de insulina con un dominio Fc de IgG2, es lo que se muestra en la figura. Es un homodímero, hay dos variantes de cadena única que se unen, o se fusionan, a un dominio Fc. Es un agonista del receptor de insulina selectivo, tiene una vida media de 17 días, como analizaré en breve, la insulina Icodec tiene una vida media de ocho días, pero esto permite dosis de una vez a la semana y la vida media prolongada se debe a varios motivos; absorción lenta del espacio subcutáneo debido al gran tamaño de la molécula, como dije, que se recicla a través del receptor Fc neonatal, eliminación renal reducida, esto también tiene que ver con su peso molecular y, muy importante, menor afinidad con el receptor de insulina.

Y esto lo que hace es reducir la endocitosis mediada por el receptor de insulina y la eliminación de la insulina. Se ha demostrado que tiene un bajo potencial de mitogenicidad y bajo riesgo de inmunogenicidad. Si miramos la estructura, las sustituciones de aminoácidos que se han hecho tanto a la cadena B como la A de la insulina, esto lo que hace es básicamente es reducir la autoasociación de la insulina, mejora la fabricabilidad, entonces genera estabilidad química y física, y como dije, reduce la afinidad con el receptor de insulina, lo que aumenta la vida media mediante esta metodología.

Si miramos un estudio de dosis única ascendente en pacientes con diabetes tipo 2, si miramos las concentraciones de Efsitora luego de una sola administración, y esto es durante 28 días, verán un aumento de la dependencia a la dosis en la farmacocinética y una variabilidad muy baja entre días y sujetos. Si ahora miramos la farmacocinética, las concentraciones de Efsitora, después de varias dosis, está en estado estable y aquí vemos las concentraciones durante siete días después de la última inyección o administración, un perfil muy plano a lo largo de la semana, con una relación entre pico y mínimo de 1.14. Si vemos la farmacodinámica después de una sola dosis, vemos que la farmacodinámica coincide con la farmacocinética por lo que la reducción de dependencia a la dosis de insulina llega a un punto bajo en unos 4 a 6 días. Así que esto es adecuado para una administración de una vez a la semana. Por último, este es el modelo de datos durante un período de 12 semanas que se muestra en azul claro, las fluctuaciones diarias o la relación entre pico y mínimo diaria de la insulina Glargine U100, que es aproximadamente de 1.8 y de la insulina Efsitora que se da con una dosis de carga en rojo o sin dosis de carga en negro, y podemos ver que la relación entre pico y mínimo de 1.14 nunca supera la relación entre pico y mínimo de la insulina Glargine, lo que demuestra que tiene un perfil muy plano y podría resultar en un control glucémico más consistente, un control más predecible.

Si pasamos a la insulina Icodec, esta insulina es una insulina nueva de duración ultraprolongada con una porción de diácido graso de 20 carbonos y está diseñada para una administración de una vez a la semana. Su vida media es de ocho días, como con Efsitora es un agonista del receptor de insulina selectivo, su vida media prolongada se debe a esta unión reversible con la albúmina y también a una menor afinidad con el receptor de insulina, que ralentiza la eliminación por receptores. Además, hay una formación de un depósito esencialmente inactivo unido a la albúmina para una liberación lenta y continua después de la administración y, como con Efsitora, un bajo potencial de mitogenicidad y también baja inmunogenicidad. Si miramos la estructura, hay tres sustituciones de aminoácidos relativas a la insulina humana y esto lo que hace es reducir la degradación enzimática, reduce la afinidad de unión al receptor de insulina ralentiza la eliminación de insulina y mejora la solubilidad, la concentración de esta insulina es U700 y esto limita el volumen que hay que dar una vez a la semana, lo que es clínicamente muy importante. Y la porción de diácido graso de 20 carbonos ralentiza la liberación y también limita el número de moléculas de Icodec que están disponibles en el receptor de insulina para las uniones, con lo que también reduce la afinidad y la eliminación de la insulina. Si miramos varios estudios de dosis ascendente, y esto es tras cinco semanas de dosis, ese el estado del estudio, podemos ver una proporcionalidad de la dosis y

también vemos la concentración ampliada de Icodec. La vida media prolongada, como dije, una vida media de unos ocho días.

Por último, de los estudios farmacocinéticos, se hicieron clamp glucémicos y modelados para ver la estabilidad o la actividad de reducción de glucosa de la insulina durante un período de siete días. Lo que estas barras representan es la preparación de la reducción de la glucosa y cada día, en relación a toda la semana, podemos ver que es muy estable, como con Efsitora y debería proporcionar una cobertura uniforme durante toda la semana y luego de una inyección semanal. Para resumir, la fórmula de insulina basal una vez a la semana puede mejorar la adherencia y la persistencia, es posible que mejore la calidad de vida así como los resultados a largo plazo. Las dos insulinas de toma semanal en desarrollo son Icodec y Efsitora, son insulinas basales nuevas de toma semanal en la última etapa de desarrollo clínico. Se utilizan modificaciones moleculares y diferentes metodologías para prologar el perfil de acción en el tiempo, por lo que estas insulinas son adecuadas para una administración de una vez a la semana. Y los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos respaldan la dosis de una vez a la semana de estas insulinas.

Muchas gracias por su atención.

[CAPÍTULO 2]

Dr. Pablo Frias:

Hola. Soy el Dr. Juan Pablo Frias. Soy endocrinólogo en Los Angeles, California, donde trabajo como director médico de Velocity Clinical Research. Estoy aquí para analizar algunos de los datos del ensayo clínico de las insulinas basales de uso de una vez a la semana Efsitora e Icodec.

Estas son mis divulgaciones.

A modo de introducción, estas son dos insulinas basales de uso semanal que se encuentran en desarrollo clínico. Una de ellas es Efsitora alfa, que está en fase 3 de desarrollo clínico. El programa se llama programa QWINT. Y la segunda es la insulina Icodec, que ha completado los estudios fundamentales de fase 3a y actualmente se encuentra bajo revisión reglamentaria. Si observamos el programa de desarrollo clínico, es decir el programa de fase 2 para la insulina Icodec, se realizaron dos estudios en pacientes que nunca habían usado insulina, es decir usaban agentes orales, y un estudio en pacientes que ya usaban insulina basal. Si vemos a la izquierda, este es uno de los estudios en pacientes que no usaban insulina y que fueron aleatorizados a insulina Icodec una vez a la semana o a insulina Glargine. Este es un estudio de 26 semanas con hemoglobina A1C como punto final primario.

Y luego dos estudios más cortos que fueron bastante interesantes. Uno también se hizo con pacientes que usaban agentes orales, nunca usaron insulina. Y en este estudio, lo que se observaba era la glucosa objetivo, así como el aumento del ajuste de la insulina una vez a la semana para ver cuáles serían los mejores objetivos y cuáles serían los mejores ajustes de la dosis de insulina. Este fue un estudio de 16 semanas. El segundo estudio de 16 semanas fue en pacientes que ya usaban insulina basal y pasaron a insulina Icodec. En este se analizó si era necesaria una dosis de carga, es decir, una dosis inicial más alta de la insulina basal semanal en comparación a no dar una dosis de carga. En cada uno de esos estudios de fase 2, la insulina comparadora fue la insulina Glargine.

Si miramos el programa de desarrollo clínico de fase 2 de Efsitora, se hizo un estudio en pacientes que ya usaban insulina basal y cambiaron a Efsitora. Se hizo un estudio en pacientes que no usaban insulina, usaban agentes orales y por primera vez empezaban con insulina basal. Y luego se hizo un estudio en pacientes con diabetes tipo 1. Todos estos tres ensayos compararon la Efsitora de una vez a la semana con la insulina Degludec.

Luego pasamos a la fase 3, estos estudios ya se han completado y dos de ellos se informaron durante las reuniones de la American Diabetes Association esta semana. Y hubo tres de estos ensayos y este es el programa ONWARDS. Tres ensayos, ONWARDS 1, 3 y 5, en pacientes con agentes orales donde la insulina Icodec era la primera insulina que usaban. ONWARDS 1 fue un estudio de 78 semanas que comparaba la insulina Icodec de una vez a la semana con la insulina Glargine de una vez al día. ONWARDS 3 comparó la Icodec con la insulina Degludec. Y ONWARDS 5 es un estudio muy interesante porque era más del mundo real, ya que comparaba el uso de Icodec con cualquier insulina basal que el investigador pensaba que sería mejor para el paciente. Y este estudio incluyó una aplicación para ayudar con las dosis de insulina, el ajuste de las dosis de insulina.

Luego se realizaron estudios en pacientes que ya usaban insulina basal. Estos fueron el ONWARDS 2, 4 y 6, que fue un estudio en pacientes con diabetes tipo 1. En el ONWARDS 2, los pacientes usaban insulina basal y pasaron a Icodec frente a la insulina Degludec. Y luego en el ONWARDS 4, los pacientes usaban un bolo de insulina y se les cambió su insulina basal a Icodec. Como dije, todos estos estudios ya se han completado e informado.

Ahora, QWINT, que es el programa de fase 3 para Efsitora, está en curso actualmente. Este programa incluye dos estudios en pacientes que nunca usaron insulina, aquí vemos uno frente a la insulina Glargine y uno frente a la insulina Degludec. Estos son pacientes que reciben insulina por primera vez. Y QWINT 1 es interesante porque tiene una escalamiento de dosis fija de Efsitora.

También hay un estudio en pacientes que ya usaban insulina basal y cambiaron a Efsitora comparada con la insulina Degludec una vez al día. Y también hay un estudio en pacientes que ya usaban el bolo de insulina comparado con Efsitora como insulina basal a la insulina Glargine en un estudio en pacientes con diabetes tipo 1.

Todos estos estudios están en curso en este momento. Ninguno se ha completado aún, así que todavía no presentaron informes. Como podemos ver en esta línea de tiempo el QWINT-1, el estudio con factor limitante de tasa o el último estudio que finalizará antes del registro o antes de la presentación de regulación de Efsitora. Y se estima que se completará en algún momento del próximo año en 2024. Veamos la reducción de la glucosa con estos agentes en relación con la reducción de A1C y esto es al analizar tanto a Efsitora a la izquierda como a la insulina Icodec a la derecha. En las reducciones de A1C que vemos en los programas de fase 2. En la línea inferior, pueden verlo aquí cuando comparamos la insulina de una vez a la semana con la insulina diaria, tanto si es la insulina Glargine como la insulina Degludec. La hemoglobina A1C mide un control glucémico muy similar.

Vimos la situación en el ensayo de inicio para la diabetes tipo 2, el ensayo de 16 semanas que analizó distintos objetivos glucémicos u objetivos de ayuno y también distintos escalamientos de la insulina Icodec. Una hemoglobina A1C relativamente inferior con objetivos más agresivos pero también había más hipoglucemia en este grupo. Lo que se decidió con Icodec, si pasamos al programa ONWARDS o al programa de fase 3, fue utilizar un objetivo de 80 a 130 miligramos por decilitro. Y cambios de uso en la insulina, como mostraré luego, en incrementos de 20 unidades una vez a la semana. Para entender lo que eso significaría desde una perspectiva diaria, debemos dividirlo por siete. Eso sería relativamente menos que tres unidades una vez a la semana, si utilizáramos insulina basal una vez al día. Como dije, daré más información en breve.

Si analizamos el programa Icodec de fase 3, este es un programa que se ha completado y, nuevamente, al observar la hemoglobina A1C, no diría que fue sorprendente pero creo que se trata de muy buenas noticias. Con Icodec, comparado con la insulina Glargine o la insulina Degludec, en estos tres ensayos, en la mayoría de los ensayos vemos una reducción significativamente mayor en la hemoglobina A1C con la insulina Icodec. Esto es en la insulina de una vez a la semana comparada con la de una vez al día. Esto lo podemos ver en todos los ensayos excepto el ONWARDS 4, que era en pacientes que ya usaban un bolo basal, donde era equivalente. Lo importante es que esta leve mejora en la hemoglobina A1C que se ve con Icodec no resultó en aumentos clínicamente significativos de la hipoglucemia. Lo que se muestra al pie de esta diapositiva, que analiza las tasas de hipoglucemia inferiores a 54 miligramos por decilitro. Hablaré un poco más sobre la hipoglucemia luego.

Si analizamos la hipoglucemia, en particular, y esto es con un nivel 2 o hipoglucemia severa. La glucosa es inferior a 54 miligramos por decilitro, que es tres milimolares, o requiere la asistencia de un tercero. Podemos ver eso en los estudios de fase 2 y los ensayos de fase 3 completados en pacientes que nunca usaron insulina. Pacientes que usaban agentes orales y usaban Efsitora o Icodec, o cualquier otra insulina, por primera vez. Había tasas muy comparables, y esto es por paciente por año, en la hipoglucemia clínicamente significativa. Lo vemos ahora de manera similar en la hipoglucemia de nivel 2 o 3 en pacientes que ya usaban insulina basal y cambiaron a Icodec o Efsitora. Podemos ver tasas bastante comparables de hipoglucemia clínicamente significativa entre las insulinas de una vez a la semana y las insulinas de una vez al día. Podía verse un poco más elevado, como vemos a la izquierda en el estudio de fase 2 con Efsitora. Pero debo decir que en este estudio, utilizamos control continuo de la glucosa, que no estaba vinculado solo al paciente o al investigador durante el ensayo. Realmente estábamos analizando la hipoglucemia, que podría explicar por qué hubo un poco más aquí, pero realmente no fue mucho más con la insulina una vez a la semana con Efsitora comparada con la de una vez al día. En este caso, fue con la insulina Degludec. Si analizamos el control continuo de glucosa, es decir, una de las claves de todos estos programas fue un gran uso del control continuo de glucosa. Esto analiza el estudio de fase 2 de Efsitora en pacientes que nunca usaron insulina y podemos ver el tiempo y rango, entre 70 y 180 miligramos por decilitro de referencia. Luego en la semana 12 y la semana 26, al final del estudio. Vemos que eso aumentó con ambas insulinas. No hubo una gran diferencia entre las dos insulinas pero si hubo una diferencia entre la referencia y la semana 26.

Si miramos a los pacientes que usaban Efsitora, que cambiaron de una insulina basal, como antes, algo similar entre los dos grupos de Efsitora y el grupo de insulina Degludec. No llegaron realmente al objetivo que quisiéramos ver con el tiempo y el rango, que es superior al 70 %, pero como antes, los objetivos de glucosa en ayunas en este estudio no fueron muy agresivos para los grupos de Efsitora. Era menos de 120 o menos de 140 miligramos por decilitro con Efsitora y menos de 100 miligramos por decilitro con la insulina Degludec. Más importante es que analizamos la variabilidad, lo que vemos a la izquierda es la variabilidad diaria durante el día, durante la noche y durante las 24 horas con Efsitora y con la insulina Degludec.

Y pueden ver que, numéricamente, hubo menos variabilidad con Efsitora en comparación con la insulina Degludec. Esto podría tener que ver con el perfil muy plano de esta insulina de una vez a la semana y también tendió a ser menor entre la variabilidad diaria con la insulina de una vez a la semana comparada con la insulina Degludec. Si miramos el ONWARDS 1, este fue un estudio que analizaba a la insulina Icodec frente a la insulina Glargine en pacientes que no usaban insulina. Pueden ver aquí que tanto entre las semanas 48 y 52 como entre las semanas 74 a 78, la cantidad de tiempo transcurrido no fue solo numérica sino también

significativamente mayor dentro del rango. Por lo tanto, entre 70 a 180 miligramos por decilitro con la insulina Icodec en comparación con la insulina Glargine, y no se vio un aumento en la hipoglucemia aquí. Si miramos también el ONWARDS 2 y 4, estos fueron estudios que analizaban a pacientes que cambiaban de un uso anterior de insulina basal. No hubo una gran diferencia entre estos dos hacia el final de los ensayos con respecto a tiempo en el rango, como antes, entre 70 a 180 miligramos por decilitro. Ni tampoco un exceso significativo en la hipoglucemia en estos pacientes. Ahora, creo que una pregunta clínica que surge con estas insulinas de acción muy prolongada es si provocarán más hipoglucemia y posiblemente una hipoglucemia prolongada en caso de sobredosis involuntaria, por ejemplo. Y este fue un estudio que intentó responder específicamente esa pregunta. También respondió si había alguna diferencia en la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia.

Este fue un estudio aleatorio de etiqueta abierta. Hubo un ensayo cruzado de dos períodos. Estos eran pacientes con diabetes tipo 2 que ya usaban insulina basal con o sin agentes orales. Básicamente, podemos ver que recibieron tratamiento durante seis semanas con Icodec una vez a la semana u 11 días con una dosis diaria, en este caso, de insulina Glargine. En algún punto durante este período de tratamiento, recibieron una dosis doble, luego una dosis triple de cualquiera de las insulinas. Y luego se cruzaron al otro grupo. Lo más importante de este estudio fue que hubo un porcentaje comparable de personas que tuvieron una hipoglucemia clínicamente significativa. Con la sobredosis de Icodec, no hubo diferencia en la proporción de pacientes que tuvieron una hipoglucemia clínicamente significativa en comparación con la insulina Glargine y pienso que eso es muy tranquilizador. También, al analizar las hormonas contrarreguladoras durante la hipoglucemia, eran similares con Icodec en comparación con la insulina Glargine. También hemos podido ver en los datos CGM que la duración de la hipoglucemia no es diferente con Icodec en comparación con las insulinas basales de una vez al día.

Otra pregunta clínica que creo que es importante es si importa donde inyectamos la insulina Icodec. ¿Puede ser en el brazo, el abdomen, en el mismo como las otras insulinas? Y este fue un estudio cruzado de tres períodos en pacientes con diabetes tipo 2, como antes, que usaban insulina basal con o sin agentes orales. Esto analizaba la farmacocinética, es decir las concentraciones de insulina Icodec, y la farmacodinámica del efecto de reducción de glucosa. Si se inyecta en el muslo, en vez del abdomen, en vez del antebrazo. Y esto analiza la farmacocinética luego de una sola dosis en el muslo, abdomen o brazo, es muy similar a la izquierda. Luego en un estado estable tras múltiples dosis, tampoco hubo una gran diferencia si los pacientes recibían la inyección en una de esas tres ubicaciones. Si miramos los efectos de reducción de glucosa, es decir la farmacodinámica, tampoco cambió. Lo más importante de este estudio es que parece que no hay diferencia en cuanto a las concentraciones de Icodec o la acción de Icodec si se inyecta en el brazo, en el abdomen o en el muslo. Y yo creo que eso lo hace mucho más práctico para los pacientes.

La última pregunta es: ¿cómo se debe administrar? ¿Cuál es la dosis? En los estudios de Icodec, que se hicieron en pacientes que usaban agentes orales y comenzaban un tratamiento con insulina, la dosis de Icodec que se empezó era de 70 unidades. Para obtener el equivalente de lo que eso supondría en una dosis basal diaria de insulina, debemos dividirlo por siete. Entonces básicamente comenzaron con un equivalente de diez unidades diarias. En estos ensayos, por ejemplo, si iban a compararlo con la insulina Glargine, comenzarían con 70 unidades de Icodec y comenzarían con diez unidades de insulina Glargine, y luego se realizarían escalamientos o valoraciones si fuera necesario una vez a la semana. Podemos ver lo que sucedió en este estudio en particular en pacientes que no usaban insulina durante las 26 semanas del estudio. Y esto es al analizar la glucosa en ayunas, que es tal vez un poco más alta con Icodec al principio pero no es muy significativo a nivel clínico. Pero ciertamente, para cuando llegamos a cuatro semanas, en promedio eran bastante similares. Ahora, una situación distinta es en los pacientes que ya usaban insulina basal. Esto es en el estudio de fase 2 que analizó si era importante tener una dosis de carga o no en alguien que ya usaba insulina basal.

Como podemos ver aquí en la línea azul oscuro donde vemos un aumento inicial de la glucosa en ayunas, esto es sin dosis de carga. Básicamente, el paciente deja de tomar la insulina basal como hacía y comienza con la dosis equivalente de la insulina semanal y lo que vemos es un leve aumento de la glucosa en ayunas. Y esto se debe a la vida media larga, la vida media de ocho días de la insulina Icodec. Lleva un tiempo alcanzar el estado estable. Sin embargo, lo que vemos en la línea azul claro es la glucosa en ayudas de Icodec con una dosis de carga. En este estudio en particular, era el doble de la dosis de insulina basal. Entonces, por ejemplo, si tengo un paciente que usaba 20 unidades de insulina basal antes de comenzar con la insulina Icodec, habrían empezado con 20 veces 7, es decir, 140 unidades si no había dosis de carga. Y en este estudio en particular, sería 20 veces 7, que es 140, por 2, que sería 280 unidades, y esa sería la dosis de carga.

Lo que se decidió para los ensayos de fase 3 era dar una dosis de carga única de un 50 % más que la dosis que se calculó basándose en la insulina basal anterior. Entonces, por ejemplo, si tengo un paciente que usaba 20 unidades, la dosis calculada sin dosis de carga sería 20 veces 7, o 140, y luego aquí agregaríamos un 50 % más, por lo que serían 70 unidades más o 210 unidades. La dosis inicial de Icodec en un paciente con 20 unidades de insulina basal sería de 210 unidades en una administración o inyección de una vez. Y luego, la siguiente semana, volvería a la dosis que se calculó, que básicamente sería de uno a uno, si se quiere, que sería 140 unidades. Con respecto a la valoración después del inicio, lo que se buscó en los ensayos clínicos era un objetivo de 80 a

130 miligramos por decilitro. Entonces, si el paciente está en ese objetivo y lo que se utilizaron fueron las tres glucosas antes o la glucosa el día de la valoración y dos días antes de la valoración. Y esta sería la glucosa en ayunas utilizando la media de esas glucosas. Si era entre 80 y 130, no había valoración. Si el medio era mayor que 130, habría un aumento de Icodec de 20 unidades. Esto sería solo si lo convirtiéramos a la equivalencia diaria, se dividiría por siete, así que sería un poco menos de tres unidades.

Con la insulina Glargine, los ajustes en el ensayo se hicieron en tres unidades si el medio era mayor que 130. Y si había una glucosa inferior a 180, y en este caso, usaron la menor de las tres glucosas, que era menor a 80, entonces habría una reducción de Icodec de 20 unidades. Y en el caso de la insulina Glargine, sería una reducción de tres unidades. Así que creo que es relativamente simple con respecto a calcular cuánto valorar con este objetivo, como decíamos, de 80 a 130 miligramos por decilitro.

Para resumir, hay dos insulinas basales de uso semanal que se encuentran en desarrollo: la insulina Icodec que completó la fase 3 y se envió a la FDA. Y la insulina Efsitora alfa, que está en este momento en ensayos clínicos de fase 3. Ambas son eficaces para reducir la glucosa y lo hacen de forma comparable a lo que vimos con las insulinas basales diarias, tanto la insulina Glargine U100 como la insulina Degludec. Las tasas de hipoglucemia en los estudios de diabetes tipo 2 fueron bajas en general y fueron similares entre las dos, con solo pequeñas diferencias que es probable que no fueran clínicamente significativas. Y los otros efectos secundarios, como el aumento de peso, las reacciones en el sitio de la inyección, las reacciones sistémicas, la immunogenicidad, fueron similares con la insulina de una vez a la semana comparada con las insulinas basales de una vez al día.

Y necesitamos más información con respecto a la diabetes tipo 1, en particular, para ver cómo se puede usar en el tipo 1, y datos adicionales en estas poblaciones. Y creo que nos han tranquilizado con los datos GCM, así como el estudio que mostré con una dosis del doble y del triple. Que si bien siempre debemos preocuparnos por la hipoglucemia con cualquier paciente con diabetes que use insulina, ciertamente no parece haber un aumento del riesgo con las insulinas de una vez a la semana, hasta este punto, en comparación con las insulinas basales de una vez al día.

Muchas gracias por su atención.

[CAPÍTULO 3]

Dr. Mathieu:

Hola, soy Chantal Mathieu, soy una endocrinóloga de Lovania, Bélgica, y les doy la bienvenida a mi perspectiva técnica sobre la insulina una vez a la semana.

Estas son mis divulgaciones.

Al momento de hablar con personas que viven con diabetes, cuando las reclutaba para que formen parte en ensayos con insulina una vez a la semana, recibí algunas declaraciones muy interesantes. La primera de todas fue una persona con diabetes tipo 2 que no se inyectaba insulina antes, así que cuando le pregunté si quería participar en un ensayo con insulina una vez a la semana, dijo "por supuesto, ¿por qué me pregunta si me gustaría inyectarme una vez al día o una vez a la semana?". Pero más me sorprendió la reacción de una de mis pacientes mujeres a las que le hago el seguimiento hace tiempo. Recibe varias inyecciones a diario, estaba en el estudio ONWARDS 4 con Icodec una vez a la semana, y estaba en el grupo que recibía la insulina una vez a la semana. Al final del ensayo estaba bastante ofendida conmigo, porque no seguiría dándole la insulina una vez a la semana. Entonces le dije: "¿no es extraño si ya se inyecta la insulina a la hora de la comida? ¿Cuál es la diferencia? Solo se inyecta una insulina basal más por día". Y ella me respondió: "todas las inyecciones importan, así que yo quiero la insulina una vez a la semana". Así que, a las personas que la usan realmente les gusta y al final de esta charla les voy a mostrar algunos resultados valorados por los pacientes de los programas de ensayos clínicos.

A la hora de hablar con nutricionistas o educadores, la situación cambia un poco, los comentarios de los colegas por ejemplo, hay miedo a la acumulación, miedo a la hipoglucemia, miedo a una hipoglucemia prolongada. Un nutricionista me dijo "vemos mucho aumento de peso con tanta insulina involucrada". Y un médico de atención primaria, por otro lado, me dijo "ah sí, me gusta, entendemos la insulina una vez a la semana, en este momento tenemos el receptor GLP-1 una vez por semana, probemos". Perspectivas muy diferentes.

Esto me lleva a mi perspectiva clínica general. ¿Para quién es la insulina una vez a la semana? Estamos seguros de que a las personas con diabetes tipo 2 que necesitan insulina basal, esta les parecerá una forma muy elegante de comenzar a usar insulina basal pero aquellos que ya usan insulina basal una vez al día se beneficiarán del cambio a insulina basal una vez a la semana. Para la diabetes tipo 2, el debate sigue vigente con dos estudios diferentes, uno está en fase 2 y el otro está en fase 3, Efsitora e Icodec. Se necesitarán más datos también para descubrir si las personas con diabetes tipo 1 se podrían beneficiar, y yo ya pienso en algunos perfiles que de podrían beneficiar de tener insulina basal una vez a la semana.

¿Cómo comenzar con Icodec? Tenemos un régimen, 70 unidades por semana para personas que nunca usaron insulina, y cuando cambiamos de insulinas basales que ya se usan a diario, ahí hay que multiplicar la dosis que se usa a diario por siete y luego agregar una dosis única de carga del 50 por ciento. Para Efsitora, el debate sigue. Con los estudios ya en fase 3, pronto aprenderemos cuál es la recomendación. Cómo valorar, las mediciones en ayunas de MSG para Icodec 3 y luego aumentar reducir a 20 unidades por semana. Para Efsitora, ya tendremos más datos. Luego, qué debemos hacer con la insulina a la hora de la comida en personas con IDM para Icodec, sabemos que la insulina a la hora de la comida se puede bajar y para algunas personas hasta podemos cancelar la insulina a la hora de la comida. Para Efsitora, una vez más, pronto tendremos datos de la fase 3.

En cuanto a la hipoglucemia, para Icodec sabemos que en la diabetes tipo 2 no hay aumento del riesgo, no hay una diferencia de mayor duración en la presentación o reacción, en la diabetes tipo 1, el ensayo ONWARDS 6 en fase 3 mostró un aumento del riesgo de hipoglucemia para personas con diabetes tipo 1. Y Efsitora, la fase 2, muestra datos similares a lo que se presentó para Icodec con la excepción de los datos en las personas con diabetes tipo 1, pero necesitamos más datos de la fase 3. No mostré los datos sobre el peso, el aumento de peso no fue diferente entre la insulina una vez a la semana y las insulinas basales una vez al día. Pero el punto principal, la pregunta realmente importante es qué piensan las personas con diabetes sobre el uso de esta insulina una vez a la semana. ¿Les gusta? Por fortuna, muchos de los estudios que se han llevado a cabo han incluido resultados relacionados con el paciente. Aquí solo tomo los datos del estudio ONWARDS 2, para el que utilizaron personas que ya usaban insulina basal y luego las pasaron a Icodec o a Degludec y, como podemos ver, la satisfacción del tratamiento fue mayor con el Icodec una vez a la semana que con el Degludec, y también otro punto a favor mostró el mismo aumento de satisfacción para aquellos que usaban la insulina basal una vez a la semana.

Aún hay muchas preguntas que no tienen respuesta, hay muchas preguntas por hacer, por ejemplo, ¿qué pasa con el ejercicio? ¿Qué pasa con las enfermedades intercurrentes? ¿Qué pasa con el ayuno? ¿Qué pasa con la hospitalización? Los estudios siguen vigentes tanto para Efsitora como ya les comenté, pero también para Icodec a fin de responder estas preguntas importantes. También, ¿deberíamos volver a la insulina basal una vez al día si fuera necesario? O bien, ¿cómo podemos cambiar entre Icodec y Efsitora y viceversa? ¿Qué pasa con el embarazo? ¿Qué pasa con los niños? ¿Qué pasa con los adultos mayores? Porque tener la opción de administrar insulina una vez a la semana puede ser muy atractiva para aquellos que necesitan que un tercero les administre la insulina. Una última cosa que quiero destacar es que necesitamos mucha comunicación y mucha educación, no solo para los endocrinólogos sino también para los médicos de atención primaria, los enfermeros, los educadores de diabetes, los nutricionistas, los cirujanos, los internistas, los pediatras y, por supuesto, para todos los que usan la insulina una vez a la semana. Esta es mi conclusión, creo que existe un futuro para estos productos pero hace falta más investigación para guiarnos bien a los clínicos en la forma de utilizarlos.

Gracias.

[CAPÍTULO 4]

Dr. Goldenberg:

Hola, soy el Dr. Ron Goldenberg, soy endocrinólogo en Toronto, Canadá, afiliado con el LMC Diabetes and Endocrinology Group. Me gustaría que echemos un vistazo en mi bola de cristal como ven en la diapositiva sobre la insulina una vez a la semana y ver qué nos depara el futuro para las insulinas de acción ultraprolongada.

Estas son mis divulgaciones.

Y los objetivos para esta sesión son: conocer la línea de tiempo de la increíble innovación en la insulina basal, incluidas las opciones de una vez a la semana para el futuro a fin de contemplar el posible impacto de los datos clínicos en la prescripción de insulina basal una vez a la semana una vez que esté disponible para recetarla en la clínica, y luego ver un poco el futuro de una combinación de relación fija de insulina basal una vez a la semana junto con un agonista del receptor GLP-1 una vez por semana.

La historia de innovación para la insulina basal es bastante increíble. Comenzamos con NPH hace varias décadas, que tenía una vida útil relativamente corta de 5 a 10 horas, y con el paso de los años han habido mejoras continuas para extender la duración de la acción de las insulinas basales, que comenzó con los análogos de primera generación, que tenían una vida útil de medio día, pasamos a los análogos de segunda generación con tenían una vida útil de medio día a un día. Pero ahora miramos con emoción hacia el futuro y para 2024 con suerte tendremos acceso a la insulina una vez a la semana Icodec, que tiene una vida útil de unos ocho días y, un año más tarde, casi seguro en 2025 si todo sale bien, podremos acceder a la insulina Efsitora, que tiene una vida útil más larga de 17 días.

La pregunta que propongo, en vistas al futuro de esas opciones semanales es si la opción de insulina una vez a la semana está lista para presentarse, es decir, ¿son suficientes los datos actuales para poder usar estos agentes con sabiduría y seguridad en la clínica?

Voy a usar una analogía de tráfico, una analogía de semáforo para analizar esto. La luz verde es que los datos son muy impresionantes y muy alentadores para nosotros como médicos. Una luz amarilla significaría que hay algunas precauciones o que tal vez necesitamos más información. Y una luz roja significaría que tal vez ahora mismo no estamos listos para usarla por la razón que sea en la clínica.

Empecemos con la luz verde y con suerte podré convencerlos de que la eficacia y los datos de seguridad en la diabetes tipo 2 es muy convincente y también los problemas sobre la inercia terapéutica, adherencia y satisfacción con el tratamiento también se ven alentadores a futuro respecto a las insulinas basales una vez a la semana. Empecemos con la eficacia en la diabetes tipo 2 y los datos de seguridad. El programa de fase 3 con la insulina Icodec se ha completado y en esta diapositiva pueden ver tres ensayos, llamados ONWARDS 1, 3 y 5, que se hicieron con pacientes que nunca usaron insulina con diabetes tipo 2. El resumen principal de estos tres ensayos es que cada uno mostró superioridad glucémica frente a un comparador diario y de forma global las tasas de hipoglucemia de nivel dos o tres fueron increíblemente bajas. Así que, en general, en el programa de fase 3 para pacientes que no usan insulina, vemos una mayor eficacia y un buen perfil de seguridad.

Pienso que una vez que esto esté disponible en la clínica, la opción de una vez a la semana sería genial para los pacientes que nunca usaron insulina con diabetes tipo 2. También están estos dos estudios que se hicieron en pacientes con diabetes tipo 2 que antes se trajeron con una insulina basal como se muestra aquí en los ensayos ONWARDS 2 y ONWARDS 4 y en estos estudios podemos ver la superioridad o la no inferioridad de la eficacia glucémica y, de nuevo, no hay una preocupación estadísticamente significativa de hipoglucemias de nivel dos o tres.

También tenemos las métricas CGM para los tres estudios que se muestran aquí; ONWARDS 1, ONWARDS 2 y ONWARDS 4. Como pueden ver, en comparación con las opciones basales diarias, las métricas de CGM son bastante alentadoras, de hecho en ONWARDS 1, el tiempo y rango era superior en comparación con el comparador basal diario y en líneas generales vemos tasas muy bajas de tiempo por debajo del rango. En general, los ensayos de fase 3 de insulina Icodec en diabetes tipo 2 realmente sugieren una muy buena eficacia y datos de seguridad. Además, algunos médicos se pueden preocupar de que con una duración tan larga de la acción de la insulina basal, podría existir la posibilidad de una hipoglucemia muy prolongada y en la reunión de la American Diabetes Association escuchamos que de hecho hay una duración similar de la hipoglucemias con la insulina Icodec en comparación con los comparadores diarios. Así que no creo que debamos preocuparnos realmente de que la hipoglucemias dure más de lo normal que con una opción basal diaria.

Tenemos los datos de la fase 2 para la insulina Efsitora, aquí en un estudio con pacientes que nunca usaron insulina no se vio inferioridad para la glucemia ni señales preocupantes de hipoglucemias. En el estudio de cambio de basal a Efsitora de fase 2, tampoco hubo inferioridad respecto a la insulina Degludec como comparador y se sugieren tasas menores de hipoglucemias pero eso se tiene que informar con precaución porque la glucosa objetivo después del ayuno era mucha más alta desde un punto de vista de seguridad en este primer ensayo para la opción de una vez a la semana. Pero ciertamente no es un problema de seguridad. Así que si bien los datos de la fase 2 son muy alentadores, necesitamos datos confirmatorios de la fase 3, pero estoy convencido ahora que los datos de la diabetes tipo 2 para estas insulinas de una vez a la semana se ven muy alentadores. El programa de fase 3 para Efsitora está en curso, dos ensayos para pacientes que nunca usaron insulina, QWINT 1 y QWINT 2, y dos ensayos para pacientes con experiencia en el uso de insulina, QWINT3 y QWINT 4.

¿Qué pasa con la inercia terapéutica? Sería lógico pensar que una opción de una vez a la semana haría que fuera más fácil para los médicos convencer a las personas con diabetes tipo 2 de pasar a una opción inyectable una vez a la semana en comparación con una inyección diaria, y el problema de la inercia terapéutica creo que es importante porque a pesar de que la mala iniciación de la glucemia de la insulina se suele retrasar, sabemos que hay un 30 por ciento de personas que rechazan la insulina y solo el 38 por ciento de los que rechazan eventualmente empiezan a usar insulina, a menudo con un retraso en el inicio de la insulina superior a dos años. Por último, el ajuste ascendente de la insulina basal suele ser muy lento e insuficiente en la clínica.

Es interesante que en los ensayos de Icodec y Efsitora que se han completado en pacientes que nunca usaron insulina, la duración promedio de la diabetes era de 11 a 12 años, lo que sugiere que hay muchos pacientes con una diabetes mal controlada durante mucho tiempo y sospecho que si a esas personas les ofrecemos una opción semanal en vez de una opción diaria, eso los animaría a avanzar con una terapia de insulina. Además es probable que la disponibilidad de una aplicación para dosificación ayude a contrarrestar algo de la inercia en torno a una valoración de insulina apropiada y agresiva.

¿Qué pasa con la adherencia? Sabemos por los agonistas del receptor de GLP-1 que los pacientes prefieren una inyección semanal que una inyección diaria. Y sabemos por el ensayo ONWARDS 5, como se presentó en la reunión de la ADA, que había un puntaje de dominio de cumplimiento de TRIM-D significativamente más alto en la semana 52 con el Icodec una vez a la semana en comparación con los análogos de toma diaria. Y TRIM-D es una forma realmente validada de evaluar el cumplimiento en un ensayo

clínico.

¿Qué pasa con la satisfacción del tratamiento? Suponemos que los pacientes preferirían una opción de una vez a la semana, pero esto es lo que se ha presentado ahora y ese es el puntaje de satisfacción del tratamiento con la insulina Icodec en comparación con los comparadores en ONWARDS 2 a la izquierda de esta diapositiva, y ONWARDS 5 a la derecha. El resumen principal aquí es que hay un mayor cambio estadísticamente significativo en la puntuación total de satisfacción del tratamiento que favorece a la Icodec semanal frente a los comparadores diarios. Esto me dice que nuestros pacientes en la clínica estarían felices con su experiencia si recetamos una insulina de uso semanal. Ahora, hay algunas posibles inquietudes con la opción de una vez a la semana que se indican aquí. Analicemos algunos de estos problemas y uno es el miedo a las dosis muy altas. Debido a que se aplica la dosis semanal completa en una sola inyección, muchos pacientes terminarán con dosis muy altas de su insulina semanal.

Y este es el tipo de charla que los proveedores de atención médica tienen que tener en cuenta. Un paciente puede decir algo como: "de verdad me gusta esta insulina semanal, doctor, pero me preocupa que recibo 350 unidades todas las semanas e inyectarme una cantidad tan alta". Así que prepárense para abordar esto al responder de la siguiente manera. "Lo que debe saber es que 350 unidades de insulina semanal como Icodec en realidad equivalen a tomar 50 unidades una vez al día. Si ponemos eso en perspectiva, ese número alto ya no da tanto miedo. Además, la insulina Icodec es siete veces más concentrada, a 700 unidades por ml, el volumen que inyecta con 350 unidades es en realidad el mismo volumen que con 50 unidades de insulina". Será necesario educar a los proveedores de atención médica pero creo que es algo que será muy simple de abordar. ¿Qué pasa con la complejidad?

Porque la dosificación inicial y la valoración pueden parecer algo complejas y en realidad es un poco complicado pero se puede simplificar. Tienen que conocer la dosis inicial de insulina y luego el algoritmo de valoración, tanto si nunca usaron insulina como si ya usaron antes una insulina basal y cambian, como se muestra en la parte superior de esta diapositiva para la insulina Icodec, los pacientes que nunca usaron insulina reciben 70 unidades en su primera inyección y luego hay que valorar en unas 20 unidades más si es necesario para lograr una mejor glucemia. También tiene que hacer una dosis de carga y en los ensayos de Icodec, cuando cambiaron de una dosis basal diaria, la dosis de carga inicial era de 10.5 veces la basal diaria. Creo que podría simplificarlo y solo decirles a los pacientes que deben tomar 10 veces su basal diaria, así que si usan 40 unidades, su dosis de carga inicial sería 400 unidades, por ejemplo. En la semana 2 tomarían siete veces su dosis diaria usual y luego valorarían en 20 unidades diarias. Es un poco complicado pero como todo lo nuevo en la medicina, la educación y el aprendizaje de los protocolos será importante. Creo que las aplicaciones de guía de dosis y las plumas conectadas, como se muestra aquí, tal vez reducirán algo de la complejidad para los pacientes. Por último, hay algunas situaciones especiales que analizaré que podrían ser preocupantes para las insulinas de duración tan prolongada y tenemos que investigar más para las situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia. Así que por ejemplo, ¿qué pasa si estamos haciendo ejercicio y de repente tenemos hipoglucemia? ¿Qué pasa si hay una enfermedad aguda por la reducción de ingesta de alimentos? O bien, ¿qué pasa si a un paciente lo ingresan para cirugía o se somete a algún procedimiento clínico? Necesitamos respuestas para todas estas preguntas. Afortunadamente hay un ensayo en clinicaltrials.gov, con insulina Efsitora que analiza la severidad de la hipoglucemia bajo condiciones de aumento del riesgo de la hipoglucemia. Por suerte, esto nos dará algunas respuestas a lo que sucede si hacemos ejercicio o si de repente bajamos la ingesta de alimentos con un ayuno, por ejemplo. Así que esperamos ese estudio con gran interés.

Por último, como cualquier terapia nueva que llega al mercado, el costo y el acceso serán posibles preocupaciones y es por eso que lo pongo en la luz amarilla de la analogía de semáforo aquí, el Dr. Banting se revolcaría en su tumba si viera el precio de las insulinas hoy en día, porque dijo que la insulina no le pertenecía a él, sino que pertenecía al mundo, poco después de hacer el descubrimiento de la insulina junto con sus colegas hace más de 100 años. Así que el costo y la disponibilidad son un gran problema, las cosas han mejorado en los Estados Unidos y en otros lugares del mundo con los copagos y programas de asistencia, pero si la insulina una vez a la semana será accesible y estará disponible es una pregunta para la que ya necesitamos una respuesta.

Finalmente, me gustaría charlar sobre lo que pongo en la luz roja ahora mismo, porque creo que necesitamos más información, y eso es la eficacia y los datos de seguridad que conocemos hasta ahora para la diabetes tipo 1. Tenemos los datos principales de ONWARDS 6, que es el ensayo de Icodec en la diabetes tipo 1. Eran bastante similares para bajar el A1C en comparación con el comparador diario pero había más hipoglucemia. Esto no se ha presentado o publicado aún, y necesitamos algún tipo de explicación para saber por qué había más hipoglucemia. Pero en este punto creo que, más allá de la hipoglucemia en este ensayo, las otras limitaciones y la diabetes tipo 1, será el hecho de que el paciente aún se inyecte su bolo de insulina tres veces al día y creo que a muchos pacientes con diabetes tipo 1 les gustaría la opción de realizar ajustes más frecuentes en su insulina basal que solo una vez a la semana. Así que por ahora le doy la luz roja, cuando tengamos más información tal vez eso pueda cambiar. Pero ahora mismo creo que los datos sugieren que necesitamos más información para la diabetes tipo 1.

Y mientras el estudio de fase 2 con Efsitora y la diabetes tipo 2 se ve muy prometedor desde un punto de vista de seguridad, realmente necesitamos esperar los ensayos de fase 3 con insulina Efsitora y ese es el ensayo QWINT 5 que se muestra aquí. Ese es

el resumen general de "la insulina una vez a la semana, ¿está lista para presentarse?", y creo que, en líneas generales, si analizamos toda la evidencia que hay para los pacientes con diabetes tipo 2, al aprobarse la insulina una vez a la semana será una buena opción para los pacientes que nunca usaron insulina y para todos aquellos que quieren la comodidad de una inyección semanal para cambiar su basal diaria a una opción semanal.

Antes de terminar, quisiera que demos un breve vistazo al futuro y hablar sobre los beneficios de combinar una insulina basal semanal con un agonista del receptor GLP-1 semanal. Esto tiene mucho sentido ya sea por eficacia, ya que la combinación sería mejor que cualquiera de los dos agentes solos, y también por los efectos secundarios, ya que el componente GLP-1 de esta combinación podría contrarrestar el aumento de peso causado por la insulina así como la hipoglucemia y además porque debido a la valoración lenta relacionada con el componente de insulina, podemos tener menos náuseas que cuando damos el GLP-1 solo. Por eso tiene perfecto sentido estudiar una combinación de relación fija para una basal semanal con un GLP-1 semanal y en desarrollo hay un producto llamado IcoSema, que es una combinación de relación fija de 350 unidades de Icodec con 1 miligramo de semaglutida. Esta molécula se está estudiando en una fase 3, un programa que se llama Programa combinado, donde tres estudios distintos analizan a los pacientes tratados con insulina basal o pacientes que ya usan GLP-1, así que tal vez entre 2023 y 2024 veremos los resultados del programa IcoSema de fase 3. Si analizamos lo que hemos debatido y el pronóstico futuro para estas insulinas basales de acción ultraprolongada, creo que podemos esperarlas para 2024 o 2025 y creo que, como médicos, es probable que las usemos para la diabetes tipo 2 como opción de insulina basal o para cambiar de una basal diaria. Necesitamos más investigaciones para abordar algunos problemas relacionados con cosas como el ejercicio o la reducción en la ingesta de alimentos, y necesitamos más datos para la diabetes tipo 1. Y de cara al futuro, creo que una combinación de relación fija podría ser una forma práctica de dar un agonista del receptor GLP-1 semanal junto con una insulina basal semanal.

Muchas gracias por su atención.

[CAPÍTULO 5]

Paciente:

Hola, mi nombre es Saul, y vivo en Aalborg, la cuarta ciudad más grande de Dinamarca, Europa del Norte, donde he vivido durante los últimos 30 años. He estado viviendo solo ya que mi esposa murió hace tres años. Tengo dos hijos, mi hija tiene 43 y mi hijo tiene 37 años. Mi hija también vive en Aalborg, cerca de aquí y mi hijo vive en Copenhague, también tengo cuatro nietos. Estoy jubilado pero durante mi vida laboral trabajé en el departamento de finanzas de empresas pequeñas y medianas como gestor financiero, controlador financiero y jefe de finanzas. Por tanto, siempre tuve una vida bastante inactiva con muy poco ejercicio durante mi vida diaria y a causa de una lesión en la rodilla cuando era joven, tampoco he podido hacer mucho ejercicio durante mi tiempo libre.

Mi médico general me diagnosticó diabetes tipo 2 en 1994 y, durante los primeros dos años, no tuve otro tratamiento que no fuera cambiar la dieta y caminar entre dos y tres veces a la semana. En ese momento también me diagnosticaron hipertensión y colesterol alto, por lo que comencé un tratamiento con pastillas. Además, hay algo mal con mis riñones para lo cual no estoy recibiendo tratamiento en la actualidad. Desde 1996 en adelante comencé un tratamiento para la diabetes con pastillas. El costo y la marca de las pastillas ha variado durante los años. Luego de un tiempo, dejé de tolerar una de las pastillas y tuve que cambiar a otro producto. Una vez me diagnosticaron un infarto pero resultó no ser un infarto sino solo que no podía tolerar una de mis pastillas. Cuando comencé el tratamiento con las pastillas, el cuidado de [inaudible] mi diabetes pasó de mi médico general al departamento de endocrinología del hospital local con visitas cada seis meses.

Aproximadamente en 2015 comencé el tratamiento de la diabetes con insulina. Antes de comenzar con a aplicarme yo mismo las inyecciones de insulina, una enfermera me mostró cómo hacerlo, qué tener presente al utilizar insulina y a qué síntomas les debería prestar atención al medir los niveles de glucosa en sangre y qué hacer si mi nivel de glucosa en sangre bajaba mucho. Qué frutas tener en la cocina y qué jugos ayudan a bajar la glucosa en sangre. Mi esposa me ayudaba mientras yo aprendía esto y me ayudó cuando tenía preguntas o inquietudes. Mi esposa era enfermera así que al principio me ayudó mucho con todo lo que era nuevo. He probado distintos tipos de insulina de acuerdo a las regulaciones de las autoridades de lo que era la parte más barata de la insulina y ahora recibo insulina de larga duración una vez al día.

Hoy tomo mi insulina de larga duración una vez en la mañana y me mido los niveles de glucosa en sangre tres veces al día antes de comer; a la mañana, al mediodía y a la noche. Estoy conforme con eso por ahora y solo tengo que tener algo para comer si me paso de mis horarios de comida usuales del día. Por ejemplo, si voy a jugar al golf desde la mañana a la tarde, tengo que tener algo para comer para evitar que me baje mucho la glucosa en sangre.

Estoy conforme con el tratamiento de la diabetes con la insulina de larga duración y me alegro de no usar la insulina de corta duración para la que hay que inyectarse antes de cada comida. Me parece interesante la investigación para tratar de mejorar el tratamiento

para la diabetes tipo 2 con la insulina de duración ultraprolongada y estoy seguro de que voy a cambiar a esa si llega a estar disponible en Dinamarca. Veo los beneficios para mí como paciente de cambiar a una insulina de duración ultraprolongada porque supongo que mis niveles de glucosa en sangre serán más estables a lo largo del período entre las inyecciones de insulina de duración ultraprolongada y esto podría demandar menos pruebas del nivel de glucosa en sangre.

Por ejemplo, cuando pienso que sería posible hacerse la prueba tres veces al día al principio y al final del período entre las inyecciones de insulina de duración ultraprolongada, y solo una o dos veces al día en el medio de ese período. Esto también significa que no tengo que asegurarme de tener entre 5 y 10 minutos cada mañana para medir mi nivel de glucosa en sangre e inyectarme la insulina. Haría mi vida diaria mucho más sencilla. No es muy molesto inyectarse pero siempre es un poco molesto tener que inyectarse cada mañana y cambiar a una vez a la semana haría mi vida diaria mucho más sencilla.

Menos insulina que llevar cuando viajo y sería más fácil encontrar una enfriadora para mantener la insulina fría mientras viajo. Creo que viajar también sería más fácil cuando no tenga que llevar tantas agujas para la insulina y material de pruebas para mi viaje y si viajo por menos de una semana, no tengo que llevar nada, lo que sería una gran mejora para mi vida diaria. Cuando visito a mi hijo en Copenhague no tendría que llevar insulina si solo me quedo un par de días y eso me daría más libertad al no tener que pensar en mi diabetes y preocuparme por los niveles de glucosa en sangre en todo momento.

También se reduciría el riesgo de encontrar medicación de reemplazo durante una visita si no necesito tener tanta insulina, agujas y material de prueba cuando viajo. Creo que igual me llevaría fruta o barras energéticas cuando voy a jugar al golf o a navegar, pero solo como precaución por si algo sale mal y de repente tengo el nivel de glucosa en sangre muy bajo o no tanto como tengo hoy que siempre tengo un sándwich o dos conmigo cuando estoy en el campo de golf.

Si bien nunca he participado en un ensayo clínico, me complace ver que hay investigadores que piensan en mejorarnos la vida a los pacientes con diabetes. Necesitamos calidad de vida y eso a veces puede ser difícil cuando tenemos que estar siempre pensando en nuestra enfermedad. No creo que me hubiera ofrecido como voluntario para un ensayo clínico si se hubiera realizado en Dinamarca, pero me hubiera gustado haber hablado con mi doctor sobre eso para que podamos evaluar un plan y probar la droga o comenzar a usarla una vez que se apruebe en Europa. Espero tener la oportunidad de ser uno de los primeros pacientes en Dinamarca en usar la insulina de acción ultraprolongada, más que nada para poder mejorar mi calidad de vida. No puedo ni imaginarme lo que sería que me diagnostiquen diabetes tipo 2 y me ofrezcan la insulina de larga duración enseguida. Nunca habría tenido que pasar por todos los problemas para ajustar mi medicación y acostumbrarme a la insulina de la forma en que tuve que hacerlo hace tantos años. La vida habría sido más simple desde el principio y no como en los viejos tiempos.

Estoy muy contento de que los resultados del ensayo clínico mostrados aquí hoy son positivos y ofrecen una posible nueva opción de tratamiento en un futuro cercano. Siento que, con resultados como estos, es probable que eso suceda pronto. Me haría muy feliz si también se aprueba su uso para pacientes en Dinamarca y Europa. No conozco muchos pacientes con diabetes en mi círculo. No suelo comunicarme con otros pacientes con diabetes, dejo esas conversaciones para mi enfermera y mi médico. Sin embargo, si tuviera una red de comunicación sobre la diabetes más amplia, seguramente les diría que esto está por llegar y los beneficios que veo en recibir insulina con una inyección una vez a la semana.