

EFICACIA Y SEGURIDAD DE IDEGLIRA PARA LA INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA DIABETES TIPO 2

JOSÉ E. COSTA GIL¹, MARÍA C. FAINGOLD², GRACIELA V FUENTE³, LEÓN E. LITWAK⁴, MARTÍN RODRÍGUEZ⁵

¹Posgrado Universidad Favaloro, Buenos Aires, ²Servicio de Endocrinología y Metabolismo de la Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Buenos Aires, ³Unidad de Nutrición, Hospital Carlos Durand, Buenos Aires, ⁴Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁵Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Resumen La diabetes mellitus es una verdadera pandemia; la diabetes tipo 2 en particular, con su carácter progresivo, constituye un grave problema de salud. A pesar de los avances e innovaciones en el tratamiento, continúa generando una alta morbimortalidad, debido a que muchos pacientes no logran los objetivos de control metabólicos, entre otras causas por la inercia clínica, el temor a la hipoglucemia, el aumento de peso, la complejidad del tratamiento y la falta de adherencia al mismo. En el último tiempo, se ha evaluado con éxito los resultados clínicos del uso combinado de insulina basal y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1). Se propone, por lo tanto, el uso combinado de una insulina basal (insulina degludec) con un AR-GLP1 (liraglutida), en un único dispositivo (IdegLira), como una alternativa terapéutica eficaz y segura para la intensificación del tratamiento de las personas con diabetes tipo 2. IdegLira ha demostrado mayores reducciones de HbA1c comparado con sus componentes individuales, con un bajo riesgo de hipoglucemia y pérdida de peso, tanto en pacientes *naive* de insulina como en aquellos previamente insulinizados. En esta revisión se describe la farmacología, el racional de la combinación y la evidencia clínica relevante de la seguridad y eficacia de IdegLira.

Palabras clave: IdegLira, insulina degludec, liraglutida, diabetes tipo 2

Abstract *Efficacy and safety of IdegLira for the intensification of type 2 diabetes treatment.* Diabetes mellitus is a true pandemic; type 2 diabetes in particular, with its progressive nature, constitutes a serious health problem. Despite advances and innovations in treatment, it continues to generate high morbidity and mortality. Many patients do not achieve their metabolic control objectives, due to clinical inertia, fear of hypoglycaemia, weight gain, the complexity of the treatment and the lack of adherence to it. Recently, the clinical results of the combined use of basal insulin and agonist receptor of the glucagon-like peptide type 1 (AR-GLP1) have been successfully evaluated. Therefore, the combined use of a basal insulin (insulin degludec) with an AR-GLP1 (liraglutide), in a single device (IdegLira), is proposed as an effective and safe therapeutic alternative for the treatment intensification in people with type 2 diabetes. IdegLira has shown greater reductions in HbA1c compared to its individual components, with a low risk of hypoglycaemia and weight loss, both in insulin naïve patients and in those previously insulinized. In this review we describe the pharmacology, the rational of the combination and the most relevant clinical evidence on IdegLira safety and efficacy.

Key words: IdegLira, insulin degludec, liraglutide, type 2 diabetes

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) en el mundo está alcanzando las características de una verdadera pandemia, cuya proyección para el año 2045 superaría los 629 millones de personas¹. En la Argentina, la proporción de adultos con DM se estima en 9.8%².

A pesar de los avances e innovaciones en el tratamiento de la DM, esta enfermedad aún genera una alta morbimortalidad.

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el enfoque habitual del inicio del tratamiento, además del plan de alimentación, actividad física y descenso de peso, en quienes tengan sobrepeso, es la monoterapia con agentes no insulínicos, al que luego se puede agregar de manera secuencial una segunda droga, o bien con la asociación de insulina, en caso de inadecuado control metabólico^{3,4}. En este sentido, los algoritmos de las guías de práctica clínica recomiendan intensificar el tratamiento de la DM2 mediante el uso de triple terapia, cuando la combinación de dos fármacos es insuficiente para alcanzar los objetivos de control glucémico³⁻⁶.

La insulina es aún el tratamiento más eficaz para el tratamiento de la DM2. Sin embargo, los pacientes permanecen muchos años con terapia oral sin un adecuado

Recibido: 12-I-2018

Aceptado: 16/V/2018

Dirección postal: Martín Rodríguez, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Centro Universitario, 5502 Mendoza, Argentina

e-mail: clindiab@gmail.com

control metabólico antes de iniciar el tratamiento con insulina. Y aun con insulina basal, muchos pacientes no logran los objetivos, por "inercia clínica"^{7,8} o por ciertas barreras, como el temor a la hipoglucemia, al aumento de peso, a la mayor complejidad del tratamiento y a la falta de adherencia, entre otros factores⁹⁻¹¹.

Como contrapartida, las terapéuticas basadas en incretinas, han demostrado baja incidencia de hipoglucemias, debido a su mecanismo de acción glucosa dependiente. Podrían incluso enlentecer la progresión de la DM2, efectos observados en animales de experimentación, en islotes pancreáticos humanos aislados^{12, 13} y sobre los marcadores funcionales de las células beta¹⁴. Debido a que la vida media del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) de origen endógeno es corta, se han desarrollado moléculas sintéticas con efectos agonistas sobre el receptor, pero con acción más prolongada. Por lo antes descrito, en los últimos años se ha considerado la asociación de insulina basal con un AR-GLP1, como una estrategia adecuada para incrementar el logro de los objetivos de control, ya que sus mecanismos de acción se complementan. Por un lado, la administración de insulina basal estimula el consumo de glucosa en los tejidos muscular y adiposo e inhibe la liberación hepática de glucosa, reduciendo la glucemia en períodos interprandiales. Por otro lado, los AR-GLP1 disminuyen la glucemia al estimular la secreción de insulina e inhibir la liberación de glucagón de manera glucosa dependiente. Además, reducen la hiperglucemia prandial por su efecto de retardo del vaciamiento gástrico y ejercerían acciones sobre los centros hipotalámicos relacionados con la saciedad, atenuando así el aumento de peso que se asocia con el uso de insulina¹⁵. Con este racional, se han realizado varios estudios que evaluaron la factibilidad del uso combinado de insulina basal con AR-GLP-1 como una alternativa de intensificación en DM2¹⁶⁻¹⁹. No obstante, este abordaje todavía implica múltiples inyecciones diarias.

En este contexto, la combinación de estos fármacos en un mismo dispositivo, para una única administración diaria, representa una opción segura, eficaz y simplificada al momento de decidir el inicio de la insulino terapia o la intensificación del tratamiento de la DM2, dado que el efecto insulínico principal sería reducir la glucemia en ayuno y preprandial, mientras que la acción complementaria de los ARGLP-1 impactaría, sobre todo, en el control de la glucemia posprandial.

En esta revisión se describe el racional de esta combinación terapéutica y la información más relevante sobre farmacología, eficacia y seguridad clínica de una co-formulación de insulina degludec con liraglutida.

En cuanto a la farmacología, la asociación IDegLira está compuesta por una proporción fija de insulina degludec y liraglutida, donde cada componente individual conserva sus propiedades farmacológicas, tratándose de una co-formulación²⁰. La insulina degludec es un

análogo de acción ultra prolongada. Con una gran homología estructural con la hormona nativa, en solución y en presencia de zinc y fenol, se encuentra en forma de dihexámeros, pero una vez administrada en el tejido celular subcutáneo, debido a la difusión del fenol, forma multihexámeros solubles en el sitio de aplicación y luego, con la difusión del zinc de los extremos terminales de la cadena multihexamérica, se liberan lentamente los monómeros de insulina con un perfil farmacocinético plano y estable en el estado de equilibrio, con una duración de acción de más de 42 horas^{21, 22}. Además, presenta una menor variabilidad intraindividual cuando se la compara con otros análogos de insulina basal^{23, 24}. La eficacia y seguridad de insulina degludec ha sido evaluada en un amplio programa clínico (BEGIN®)²⁵, incluso recientemente se han publicado los resultados del estudio DEVOTE, comprobándose su seguridad cardiovascular²⁶.

Liraglutida es un análogo del GLP-1, con un 97% de homología con el péptido nativo, que se une y activa el receptor. Estimula la secreción de insulina y simultáneamente inhibe la secreción de glucagón de manera glucosa dependiente. Tiene una vida media de 13 horas, haciendo posible su administración una vez al día en forma subcutánea^{27, 28}. La eficacia y seguridad de liraglutida en el tratamiento de la diabetes fue evaluada en el programa LEAD, contemplando en su evaluación todas las instancias posibles del algoritmo terapéutico²⁹; asimismo ha sido demostrado su beneficio cardiovascular en el estudio LEADER³⁰.

En virtud de la fisiopatología de la DM2 y los mecanismos complementarios de acción de la insulina degludec y de liraglutida, el uso combinado de ambas moléculas surge como una alternativa terapéutica racional. Más aún si la combinación IdegLira reúne ambos fármacos en un mismo dispositivo (insulina degludec 100 U/ml y liraglutida 3.6 mg/ml). Esta co-formulación fue desarrollada para potenciar los efectos de la combinación de insulina basal y análogos AR GLP-1 sobre el control glucémico tanto en ayunas (mediado por la insulina degludec y liraglutida), como durante las excursiones prandiales (mediado por liraglutida). El mecanismo de acción complementario de estos dos componentes podría resultar en una mejoría significativa en el control glucémico, con un bajo riesgo de hipoglucemia y de ganancia de peso en personas con DM2. Además, al administrar ambos componentes en una única inyección diaria, con una titulación similar a la utilizada para insulinas basales, facilitaría la adherencia al tratamiento. La combinación proporcional IdegLira 100 U/3.6 mg permite una lenta progresión de la dosis del componente liraglutida, reduciendo sus posibles efectos adversos gastrointestinales.

Las propiedades farmacocinéticas de IDegLira son consistentes con la de los componentes individuales; ambos contribuyen al control glucémico en todos los rangos de dosis recomendados²⁰. IDegLira se titula en

forma escalonada (pasos de dosis), donde cada fracción de ajuste (cada paso de dosis) contiene 1 unidad (U) de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida.

La dosis diaria máxima de IDegLira es de 50 pasos de dosis (50 U de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida) determinada por la dosis máxima de liraglutida aprobada para el tratamiento de la DM2³¹.

Con respecto a la eficacia clínica y la seguridad, IDegLira se ha investigado en el programa de ensayos clínicos DUAL™, que incluyó dos ensayos de fase 3a y una serie de estudios de fase 3b (Tabla 1).

Los estudio de fase 3a, DUAL™ I y DUAL™ II, fueron diseñados para demostrar la superioridad de la "combinación" sobre cada uno de sus componentes individuales en términos de reducción de HbA1c. DUAL™ I se realizó en pacientes con DM2 *naïve* de tratamiento con insulina²⁰ y DUAL™ II en individuos que no alcanzaban los objetivos de control glucémico con insulina basal³².

Los estudios de fase 3b exploraron la eficacia y seguridad de IDegLira en poblaciones adicionales de pacientes. A continuación se describen los datos clínicos relevantes.

El estudio DUAL I²⁰, aleatorizado, abierto, comparó IDegLira versus insulina degludec o liraglutida solas en pacientes *naïve* de insulina, en tratamiento con metformina y/o pioglitazona. Luego, el período principal de observación de 26 semanas se extendió a un año para evaluar la eficacia del efecto del tratamiento en el tiempo.

La dosis inicial de IDegLira fue de 10 pasos de dosis (equivalente a 10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida). Los ajustes se realizaron dos veces por semana considerando las glucemias de ayuno (± 2 pasos de dosis a un objetivo de glucemia plasmática en ayunas (GPA) entre 72 y 90 mg/dl). La dosis inicial de degludec fue de 10 unidades, también con ajustes bisemanales al mismo objetivo. La dosis inicial de liraglutida fue 0.6 mg con una titulación de hasta 1.8 mg, según indicación del prospecto.

El criterio de evaluación principal fue el cambio en el nivel de HbA_{1c} en un período de 26 semanas de tratamiento. El objetivo primario consistió en establecer la no inferioridad de IDegLira vs insulina degludec y superioridad vs monoterapia con liraglutida. Con IDegLira se logró una reducción de la media de HbA1c de $1.9\% \pm 1.1$ versus $1.4\% \pm 1.0$ con insulina degludec sola y $1.3\% \pm 1.1$ con liraglutida sola. Por lo tanto, se cumplió con el objetivo primario ($p < 0.0001$)²⁰.

El número de eventos de hipoglucemia confirmada por paciente/año fue de 1.8 para IDegLira, de 0.2 para liraglutida y de 2.6 para insulina degludec.

IDegLira fue en general bien tolerada; menos participantes con IDegLira versus liraglutida informaron eventos adversos gastrointestinales (náuseas 8.8 vs. 19.7%) y fueron aún menores en el grupo con degludec (náuseas 3.6%). No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los tratamientos con respecto a seguridad.

El perfil de IDegLira fue similar al de sus componentes individuales²⁰.

Durante el período de extensión, los pacientes continuaron con el tratamiento asignado en el período principal; el objetivo fue confirmar la seguridad y la eficacia sostenida de IdegLira.

El 78.8% (1311/1663) de los pacientes continuaron en la fase de extensión. La reducción media de HbA1c a las 52 semanas fue de 1.84% para IDegLira, 1.40% para insulina degludec y 1.21% para liraglutida.

El 78% de los pacientes tratados con IDegLira logró una HbA1c $< 7\%$ versus 63% para los que recibieron insulina degludec y 57% para el grupo con liraglutida. La glucemia media en ayunas al final del estudio fue similar para IDegLira e insulina degludec, pero mayor para liraglutida. La dosis diaria de insulina fue 37% menor con IDegLira (39 unidades) versus insulina degludec (62 unidades). Con respecto al peso, el cambio desde el inicio fue -0.4 kg, +2.3 kg y -3.0 kg con IDegLira, degludec y liraglutida respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para IDegLira versus ambas, degludec (-2.80 kg; $p < 0.0001$) y liraglutida (2.66 kg; $p < 0.0001$), con una reducción del 37% en la tasa de hipoglucemia vs insulina degludec. En general, todos los tratamientos fueron bien tolerados y no se observaron nuevos eventos adversos o problemas de tolerabilidad para IDegLira³³.

En un subestudio de DUAL I en el cual se incluyeron 260 de los 1663 pacientes del estudio original³⁴, se compararon los efectos de la asociación IDegLira versus sus componentes por separado sobre los niveles de glucemia prandial, para lo cual se administró a los participantes una dieta estandarizada mixta con contenidos específicos de hidratos de carbono, proteínas y lípidos, con posterior monitoreo continuo de los niveles intersticiales de glucosa durante 72 horas. En la combinación de IDegLira se demostró una reducción de la glucosa posprandial de 21.6%, en comparación con el 18.4% y 4.1% para la monoterapia con liraglutida o insulina degludec, respectivamente. Los resultados del subestudio fueron congruentes con los descritos para el estudio general, en términos de las ventajas de la combinación IDegLira, en comparación con sus componentes individuales²⁰.

El estudio DUAL II, fue aleatorizado, doble ciego, prospectivo, de 26 semanas de duración. Comparó IDegLira versus insulina degludec en pacientes con DM2 previamente insulinizados con 20-40 unidades de insulina basal más metformina con o sin sulfonilureas/glinidas. El objetivo primario fue el cambio de los niveles de HbA1c. Se aleatorizó a 413 pacientes en una asignación 1:1 para recibir IdegLira+metformina o degludec+metformina una vez al día. La dosis inicial de IDegLira fue de 16 pasos de dosis y de 16 unidades para insulina degludec, con los mismos criterios de ajustes citados en DUAL I. Sin embargo, en este estudio, la dosis máxima se limitó a 50 pasos de dosis para IDegLira y a 50 unidades para

TABLA 1.– *Estudios clínicos que evalúan eficacia y seguridad de IDegLira*

Estudio	Fase	Población	Trat. de base	Trat. de aleatorización	Agentes orales concomitantes	Cegado	Aleatorización	Dosis inicio/máx	Estado
DUAL I	3a	Naïve de insulina, sin control con agentes orales	Met ± Pio	IDegLira IDeg Lira	Met ± Pio	Abierto	2:1:1	IDegLira: 10/50 pasos de dosis IDeg: 10 U/sin máx Lira: 0.6 mg/1.8 mg	Completo
DUAL II	3a	Sin control con insulina basal y agentes orales	Insulina basal (20-40 U) + Met ± SU o glinida	IDegLira IDeg	Met	Doble ciego	1:1	IDegLira: 16/50 pasos de dosis IDeg: 16/50 U	Completo
DUAL III	3b	Sin control con AR-GLP1 y agentes orales	AR GLP-1 + Met ± SU o Pio	IDegLira AR- GLP-1	Met ± SU ± Pio	Abierto	2:1	IDegLira: 16/50 pasos de dosis sin cambios en la dosis pre estudio de AR GLP-1	Completo
DUAL IV	3b	Naïve de insulina, sin control con agentes orales	SU ± Met	IDegLira Placebo	SU ± Met	Doble ciego	2:1	IDegLira: 10/50 pasos de dosis Placebo: 10/50 pasos de dosis	Completo
DUAL V	3b	Sin control con insulina basal y metformina	IGlar U100 (20-50 U) + Met	IDegLira IGlar U100	Met	Abierto	1:1	IDegLira: 16/50 pasos de dosis IGlar U100: dosis pre estudio/ sin dosis máx IDegLira	Completo
DUAL VI	3b	Naïve de insulina, sin control con agentes orales	Met ± Pio	IDegLira (T1vs)* IDegLira (T2vs)**	Met ± Pio	Abierto	1:1	T1vs: 10/50 pasos de dosis IDegLira : T2 vs. 10/50 pasos de dosis	Completo
DUAL VII	3b	Sin control con insulina basal y metformina	IGlar U100 (20-50 U) + Met	IDegLira IGlar U100 + IAsp	Met	Abierto	1:1	IDegLira: 16/50 pasos de dosis IGlar U100: dosis pre estudio/ sin dosis máx IAsp: 4 U/ sin dosis máx	Completo
DUAL VIII	3b	Naïve de insulina, sin control con agentes orales	Met ± Pio ± SU ± glinidas ± DPP-4i	IDegLira IGlar U100	Met ± Pio ± SU ± glinidas ± DPP-4i	Abierto	1:1	IDegLira: 10/50 pasos de dosis IGlar U100: 10 U/sin dosis máx	En curso
DUAL IX	3b	Naïve de insulina, sin control con agentes orales	SGLT2i ± Met ± DPP-4i ± Pio	IDegLira IGlar U100	SGLT2i ± Met ± DPP-4i ± Pio	Abierto	1:1	IDegLira: 10/50 pasos de dosis IGlar U100: 10 U/sin dosis máx	En curso

*T1vs: titulación una vez por semana

**T2vs: titulación 2 veces por semana

Trat.: tratamiento; máx: Máxima; Met: Metformina; Pio: pioglitazona; Su: sulfonilurea; DPP-4i: Inhibidores de dipeptidil peptidasa; SGLT 2i: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

degludec, dado que el propósito fue evaluar específicamente la contribución adicional del componente liraglutida de IDegLira.

La HbA1c al final del estudio, disminuyó un 1.9% con IDegLira y un 0.9% con degludec (diferencia de tratamiento estimada -1.1% [IC 95% -1.3 a -0.8 ($p < 0.0001$)]. La reducción media de peso con IDegLira fue de -2.7 kg versus sin cambio en el peso con degludec, ($p < 0.0001$). La incidencia de hipoglucemia fue comparable (24% para IDegLira frente a 25% para degludec). Los eventos adversos generales fueron similares y la incidencia de náuseas fue baja en ambos grupos (IDegLira 6.5% versus degludec 3.5%)³².

DUAL III, fue un estudio de fase 3b, aleatorizado, abierto, de tratamiento hasta el objetivo, que evaluó la eficacia y seguridad de IDegLira en pacientes con DM2 naive de insulina, que no lograron los objetivos de control bajo tratamiento con AR-GLP1+ metformina + sulfonilurea ± pioglitazona.

Se aleatorizó a 438 pacientes en una asignación 2:1 a recibir IDegLira ($n = 292$) una vez al día o continuar con la terapia con AR-GLP1 ($n = 146$), ambos tratamientos fueron agregados a los agentes orales que recibían antes del estudio.

Al cabo de 26 semanas, la reducción de HbA1c fue superior con IDegLira versus la terapia con AR-GLP1; diferencia de tratamiento estimada -0.94%, $p < 0.001$.

El 75% de los pacientes con IDegLira logró el objetivo de HbA1c $< 7\%$ versus el 36% de los pacientes con AR-GLP1.

La glucemia en ayunas y el perfil del automonitoreo de glucemia capilar de 9 puntos mejoró significativamente con IDegLira frente a AR-GLP1. La media del cambio en el peso fue de +2.0 kg con IDegLira y -0.8 kg con AR-GLP1. Las tasas de hipoglucemia confirmada fueron bajas, pero mayores con IDegLira. Ambos tratamientos fueron bien tolerados y la tasa de náuseas fue baja en ambos grupos. Además, los pacientes informaron mejores resultados con IDegLira, evaluados mediante el cuestionario TRIM-D (*treatment-related impact measure-diabetes*) y DTSQs (*diabetes treatment satisfaction questionnaire status*) por sus siglas en inglés³⁵.

El estudio DUAL IV, doble ciego, de 26 semanas, en adultos con DM2, comparó IDegLira ($n = 289$) con placebo ($n = 146$) ambos agregados a sulfonilurea ± metformina. La dosis de inicio fue 10 pasos de dosis y la dosis máxima fue de 50 pasos de dosis (50 unidades de insulina degludec / 1.8 mg de liraglutida).

Al final del estudio la media de HbA1c descendió de 7.9% a 6.4% con IDegLira y a 7.4% con placebo. La diferencia de tratamiento estimada fue de -1.02% [(IC95%, de -1.18 a -0.87); $p < 0.001$].

El 79.2% de los pacientes tratados con IDegLira lograron el objetivo de HbA1c $< 7\%$ versus el 28.8% en el

grupo placebo (*odds ratio* estimado de 11.95 [IC95%, de 7.22 a 19.77; $p < 0.001$]).

El cambio medio de peso fue de +0.5 kg con IDegLira y -1.0 kg con placebo (diferencia de tratamiento estimada de 1.48 kg [IC95%, de 0.90 a 2.06; $p < 0.001$]). La hipoglucemia confirmada ocurrió en 41.7 y 17.1% de los participantes tratados con IDegLira y placebo, respectivamente, con tasas de 3.5 versus 1.4 eventos / paciente-años de exposición (tasa estimada de 3.74 [IC95%, de 2.28 a 6.13; $p < 0.001$]). IDegLira fue generalmente bien tolerada. Las tasas de eventos adversos graves fueron de 20.3 y 8.0 por 100 pacientes-año de exposición con IDegLira y placebo, respectivamente, sin patrones evidentes en el tipo de eventos³⁶.

El objetivo del estudio DUAL V fue evaluar si IDegLira no sería inferior frente a la titulación continua de insulina glargina en pacientes con DM2 no controlada en tratamiento con insulina glargina y metformina.

Al final del estudio, la reducción de HbA1c fue mayor con IDegLira versus glargina (-1.81% y -1.13%, respectivamente); (diferencia de tratamiento estimada, -0.59% [IC95%, de -0.74% a -0.45%]), cumpliendo los criterios no solo de no inferioridad ($p < 0.001$) sino también de superioridad ($p < 0.001$). El tratamiento con IDegLira también se asoció con pérdida de peso (-1.4 kg) frente a ganancia de peso con glargina (+1.8 kg), (diferencia estimada de tratamiento -3.20 kg [IC95%, de -3.77 a -2.64; ($p < 0.001$)] y menos episodios de hipoglucemia confirmada. Las tasas de eventos adversos generales y graves fueron similares en los 2 grupos, excepto los eventos adversos gastrointestinales no serios que fueron más para IDegLira³⁷.

El estudio DUAL VI comparó la seguridad y la eficacia de un algoritmo de titulación más simple para IDegLira con la utilizada previamente en los otros estudios DUAL, en pacientes con DM2 sin tratamiento previo con insulina y demostró que una titulación con ajustes una vez por semana, basada en 2 valores de glucemia en ayunas, tiene una eficacia y seguridad similar que el ajuste 2 veces por semana basado en 3 valores de glucemia en ayunas utilizado previamente³⁸.

El estudio DUAL VII, multinacional, abierto, aleatorizado, de tratamiento al objetivo, evaluó la eficacia y la seguridad de IDegLira una vez al día frente a la terapia basal-bolo. EL objetivo primario fue demostrar la no-inferioridad en el cambio de HbA1c. Es importante destacar que desde el punto de vista práctico, en una rama de tratamiento, los pacientes utilizaban una sola inyección diaria y en la otra rama entre 2 y 5 inyecciones/día.

Se aleatorizó a 506 pacientes en una proporción 1:1 para recibir IDegLira una vez al día o insulina glargina U100 una vez al día + bolo de insulina aspártica (IAsp) en cada comida principal (≤ 4 veces al día), ambos en combinación con metformina, durante 26 semanas.

La media de HbA1C disminuyó desde 8.2% al inicio hasta 6.7% al final del ensayo en ambos brazos; confirmando la no inferioridad para IDegLira ($p < 0.0001$). El peso disminuyó con IDegLira (-0.93 kg) y aumentó con el esquema basal-bolo (2.64 kg) (DET -3.57; IC95%, de -4.19 a -2.95; $p < 0.0001$); la tasa de hipoglucemia grave o sintomática confirmada fue menor con IDegLira (1.07 episodios/paciente-año expuesto) versus basal-bolo (tasa de 8.17 eventos/paciente-año expuesto); *rate ratio* de 0.11 (IC95%, de 0.08 a 0.17; $p < 0.0001$); así como la dosis diaria total de insulina también fue menor para IDegLira (40.4 U), basal-bolo (84.1 U) ($p < 0.0001$)³⁹.

De los resultados descritos, se concluyó que en pacientes que no logran los objetivos de control metabólico con

agentes orales, IDegLira proporciona mayor descenso de HbA1c versus los componentes individuales o placebo, con beneficio en el peso comparado con degludec, pero menor reducción de peso versus liraglutida, con bajo riesgo de hipoglucemia versus degludec (Fig. 1A).

En pacientes que no logran los objetivos de control metabólico con AR-GLP1, IDegLira ofrece mayor reducción de HbA1c, ganancia de peso y bajo riesgo de hipoglucemia, pero mayor que el AR-GLP1 solo (Fig. 1B).

En pacientes en tratamiento con insulina basal que no logran los objetivos de control, IDegLira demostró mayor reducción de HbA1c frente a la insulina basal y reducción similar versus basal bolo; reducción de peso y bajo riesgo de hipoglucemia versus basal y basal-bolo (Fig. 1C).

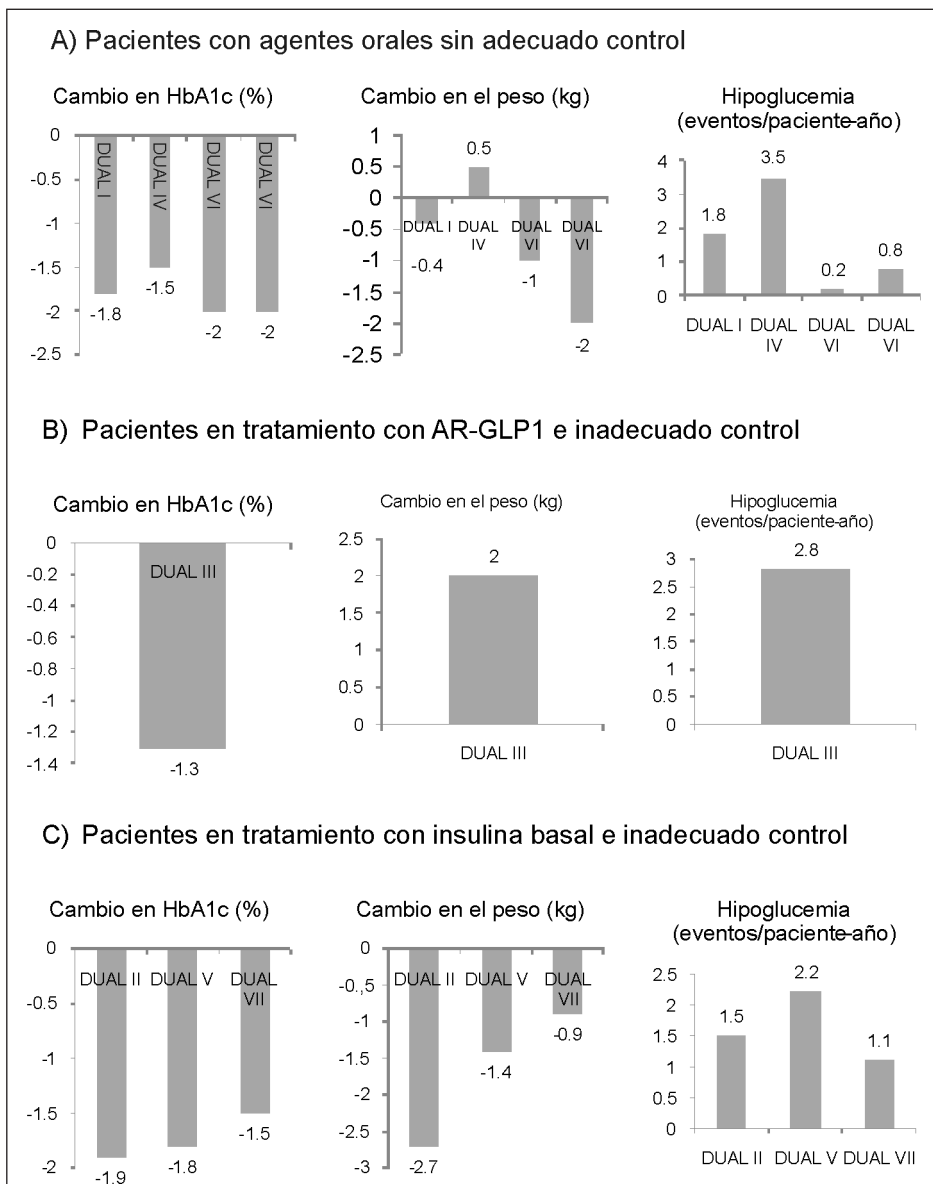


Fig. 1.- Resumen de los resultados clínicos de IdegLira por grupo de tratamiento

Los resultados clínicos más relevantes se muestran resumidos en la Fig. 2.

En resumen, debido a la naturaleza progresiva de la DM2, muchos pacientes requieren intensificar el tratamiento para mantener un adecuado control metabólico. Un número importante, incluso, requerirán insulina. Los resultados de los estudios del programa DUAL^{20, 35, 38-42}, abren un panorama alentador para la indicación de la combinación de IDegLira en la terapéutica de la DM2. Esta asociación podría utilizarse como un recurso para el inicio del tratamiento inyectable en aquellos pacientes con inadecuado control metabólico a pesar de la terapia con agentes orales⁴³, incluidos aquellos con mayor riesgo de hipoglucemias, como las sulfonilureas⁴¹. En ese sentido, en el estudio DUAL II se comprobó que el 60% de los participantes que recibieron IDegLira lograron cumplir las metas de HbA_{1c} < 7%, en comparación con solo un 23% de aquellos en quienes se administraba insulina degludec sola⁴⁰. Este mejor control metabólico se acompañó además de pérdida de peso sin un mayor riesgo de hipoglucemia^{40, 41}.

Liraglutida como componente asociado, permite emplear menores dosis de insulina que las frecuentemente necesarias cuando se la usa sola. A todo esto, se agrega que el menor riesgo de hipoglucemia informado para IDegLira se debería no solo a la menor dosis de insulina administrada, sino también a la acción glucosa dependiente que caracteriza a liraglutida⁴³. Asimismo, el AR-GLP-1 de esta combinación reduciría la probabilidad de incremento de peso esperada con insulina.

Por otra parte, IDegLira podría considerarse también una alternativa al agregado de bolos prandiales de insulina en aquellos pacientes con DM2 que reciben tratamiento con insulina basal e hipoglucemiantes orales y requieren intensificación de la terapia, en base a la evidencia del estudio DUAL VII entre otros^{39, 43, 44}, y en concordancia con la actualización de las recomendaciones de las guías de práctica clínica⁴.

Por lo tanto, se concluye que la co-formulación de IDegLira, en la cual se combinan fármacos con mecanismos de acción complementarios, ofrece una alternativa eficaz y con un buen perfil de seguridad para la intensificación de la terapia de los pacientes con DM2 inadecuadamente controlados. Esta eficacia sobre el control metabólico se acompaña de ventajas adicionales, entre las que sobresalen los efectos beneficiosos sobre el peso corporal, riesgo reducido de hipoglucemia y mayor simplicidad del tratamiento, lo cual impactaría sobre la adherencia al mismo, incluso en sujetos con niveles elevados de HbA_{1c}⁴⁵.

Agradecimientos: Los autores expresan su agradecimiento al equipo de Agencia Médica, por su colaboración en la preparación y edición del manuscrito, y declaran que el apoyo editorial fue financiado por Novo Nordisk A/S.

Conflicto de intereses: José E. Costa Gil ha obtenido una beca para investigación en Eli Lilly, ha desarrollado actividades en Grupos Consultivos de Novo Nordisk, Sanofi Aventis y Boehringer Ingelheim, además de disertaciones para Novartis, Medtronic, Merck-Serono y Abbott. María C. Faingold es disertante para Novo Nordisk, AstraZeneca, Sanofi Aventis, Merck Sharp & Dohme y Novartis, e integrante del Advisory Board de AstraZeneca, Sanofi Aventis, Merck Sharp & Dohme y Novo Nordisk. Sus conflictos de interés declarados incluyen también su actividad como conferencista en actividades organizadas por los laboratorios mencionados. Graciela V. Fuente es disertante para las empresas farmacéuticas: Abbott, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk y TRB Pharma; también es integrante del Advisory Board de Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme y Novo Nordisk. León Litwak es miembro del Advisory Board Latinoamericano de Eli Lilly, AstraZeneca y Bristol-Myers Squibb, así como miembro del Board Nacional de Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Pfizer, Bristol-Myers Squibb y AstraZeneca. Adicionalmente, se ha desempeñado como investigador principal de protocolos de investigación de Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, GlaxoSmithKline, Takeda, PPD, Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Amgen, Roche, MiniMed y Quintiles. Martín Rodríguez es disertante para Eli Lilly, Novo Nordisk, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline y Sanofi Aventis, así como miembro de Advisory Boards de Novo Nordisk, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Sanofi Aventis y Bristol-Myers Squibb. Ha participado como investigador principal en estudios para Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Icon, Bristol-Myers Squibb y Boehringer Ingelheim.

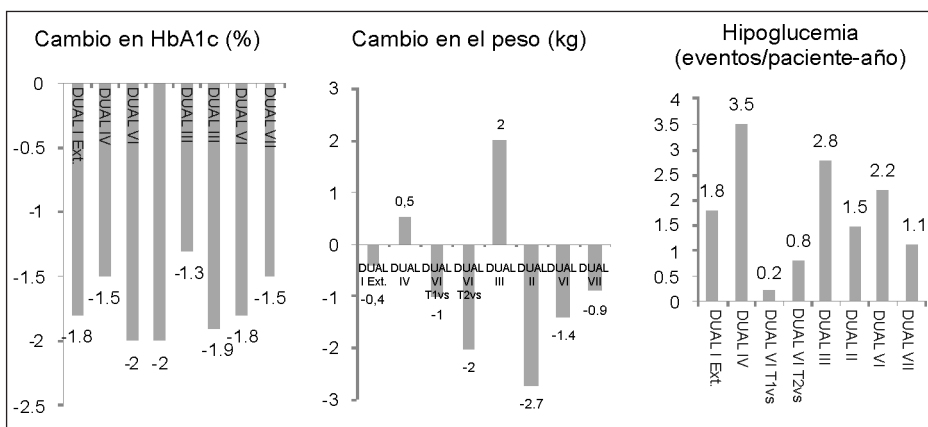


Fig. 2.– Resumen de los resultados de los estudios DUAL I-VII

Bibliografía

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. En: <http://www.diabetesatlas.org>; consultado noviembre 2017.
- Ministerio de Salud de la Nación. 3° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para enfermedades no transmisibles. 2014. En: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/publicaciones/pdf/11.09.2014-tercer-encuentro-nacional-factores-riesgo.pdf>; consultado noviembre de 2017.
- Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. 2013. En: https://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013; consultado noviembre 2017.
- American Diabetes Association. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, 2016. *Diabetes Care* 2016; 39: S1-S112.
- AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017; 23: 207-38.
- Faingold MC, Commendatore V, Vázquez F, et al. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Soc Arg Diab* 2016; 2: 64-90.
- Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Int J Clin Pract* 2013; 36: 3411-7.
- Gagliardino JJ, Costa Gil JE, Faingold MC, et al. Insulina y control de la diabetes en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 520-8.
- Cuddihy RM, Philis-Tsimikas A, Nazeri A. Type 2 diabetes care and insulin intensification: is a more multidisciplinary approach needed? Result from MODIFY survey. *Int J Clin Pract* 2011; 37: 111-23.
- T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract* 2009; 164: 6-10.
- Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 479-82.
- Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes* 2002; 51: 1443-52.
- Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003; 144: 5149-58.
- Vedtofte L, Knop FK, Vilsbøll T. Fixed combination of insulin and a glucagon-like peptide-1 analog for the treatment of type 2 diabetes, exemplified by insulin degludec and liraglutide. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8: 273-82.
- Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol* 2014; 221: T1-16.
- DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 2012; 35: 1446-54.
- Aroda VR, Bailey TS, Cariou B, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 663-70.
- Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 636-44.
- Lahtela JL, Ahmann A, Rodbard H, et al. Efficacy and safety of liraglutide vs placebo when added to basal insulin analogues in subjects with type 2 diabetes (LIRA-ADD2BASAL) a randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): Abstracts of the 50th EASD Annual Meeting, September 15-19, 2014, Vienna, Austria. Abstract 37.
- Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 885-93.
- Wakil A, Atkin, L. Efficacy and safety of ultra-long-acting insulin degludec. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012; 3: 55-9.
- Costa Gil, JE. Desde Banting, Best y Paulescu, a Degludec. *Rev Soc Arg Diabetes* 2013; 47: 40-50.
- Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Hermanski L, Böttcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11:1193-201.
- Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1032-9.
- Novo Nordisk Pharma Argentina SA. Información para prescribir. Insulina degludec, 2016, Certificado N° 57336. ANMAT Disp 187. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2016/Dispo_13629-16.pdf, consultado noviembre 2015.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723-32.
- Novo Nordisk Argentina S.A.. Prospecto de Victoza®. Disposición N° 9517/15. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2015/Dispo_9517-15.pdf, consultado noviembre 2015.
- Agersø H, Jensen LB, Elbrønd B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002; 45:195-202.
- Novo Nordisk Argentina S.A. Prospecto de Liraglutida®, 2015. Certificado N° 55564. ANMAT. Disposición N° 9517.
- Marso P, Daniels G, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
- Novo Nordisk Argentina S.A. Prospecto de Xultophy®. 2016. Disposición N° 13629.
- Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014; 37: 2926-33.
- Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 965-73.
- Holst JJ, Buse JB, Rodbard HW, et al. IDegLira improves

- both fasting and postprandial glucose control as demonstrated using continuous glucose monitoring and a standardized meal test. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 10: 389-97.
35. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. Efficacy and safety of IDegLira (combination of insulin degludec + liraglutide), in insulin-naïve patients with type 2 diabetes uncontrolled on GLP-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy. *Diabetologia* 2015; 58(suppl 1): S401-2.
 36. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med* 2017; 34: 189-96.
 37. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin Degludec/Liraglutide on glycosylated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *JAMA* 2016; 315: 898-907.
 38. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 858-65.
 39. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) vs Basal-bolus (BB) Therapy in Patients with Type 2 Diabetes (T2D): DUAL VII Trial. American Diabetes Association - 77th Annual Scientific sessions. Presentación oral 136. San Diego, CA. Junio 2017.
 40. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014; 37: 2926-33.
 41. Rodbard HW, Bode BW, Harris S, et al. IDegLira in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (T2D) inadequately controlled on sulphonylureas (SU) alone or combined with metformin: the DUAL IV Study. Póster (American Diabetes Association 75th Scientific Sessions), Boston, CA. Junio 2015.
 42. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycosylated Hemoglobin Levels in patients with uncontrolled Type 2 diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 898-907.
 43. Simpson R, King A. Can a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide help Type 2 diabetes patients to optimize glycemic control across the day? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8: 179-88.
 44. Freemantle N, Mamdani M, Vilsbøll T, Kongsø JH, Kvist K, Bain SC. IDegLira versus alternative intensification strategies in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin therapy. *Diabetes Ther* 2015; 6: 573-91.
 45. Rodbard HW, Buse JB, Woo V, et al. Benefits of combination of insulin degludec and liraglutide are independent of baseline glycosylated haemoglobin level and duration of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016, 18; 40-8.

Por consiguiente, cuando se reúnen los comités, cada miembro es necesariamente un actor que incontrolablemente representa su parte, leyendo las líneas que lo identifican, afirmando su identidad. Esto quita mucho tiempo y energía, y mientras se hace, son pocas las probabilidades de que se haga algo más. Muchos comités han sido designados en un año y han proseguido funcionando bien en el decenio siguiente, sin que suceda mucho más que las extensas e interrumpibles exhibiciones que cada miembro hace de sus especiales características de comportamiento.

Lewis Thomas (1913-1993)

De los comités. En: La medusa y el caracol (1979). Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica, 1989, p 117. Traducción de Georgina Barroso de *The medusa and the snail*, New York: Vicking, 1979