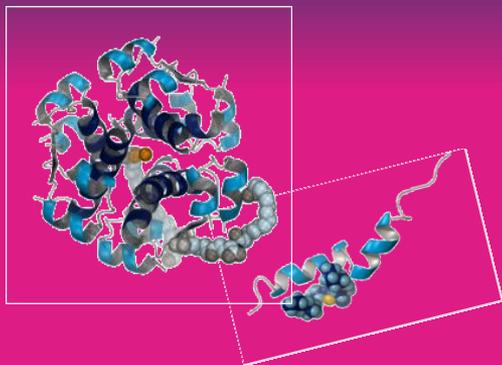


XULTOPHY: um passo adiante no tratamento do DM2



Alexandre Hohl, MD, MSc, PhD
Professor de Endocrinologia da Universidade Federal de
Santa Catarina (UFSC)

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Declaração de potenciais conflitos de interesse

Dr. Alexandre Hohl – CRM/SC 8773 RQE 5431

De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução RDC 102/2000 da Agência de Vigilância Sanitária, declaro que recebo patrocínio das seguintes empresas e instituições para atividades de pesquisas clínicas, congressos e palestras:

De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução RDC 96/2008 da Agência de Vigilância Sanitária, declaro que recebo patrocínio das seguintes empresas e instituições para atividades de pesquisas clínicas, congressos e palestras:

Tenho sido conferencista dos laboratórios: Astra Zeneca, Besins, Janssen, Libbs, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda

Tenho sido membro do conselho consultivo dos laboratórios: Astra Zeneca, MSD, Novo Nordisk, Sanofi



Esta apresentação é patrocinada pela **Novo Nordisk**

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Conteúdos

Necessidades não atendidas em intensificação de insulina basal

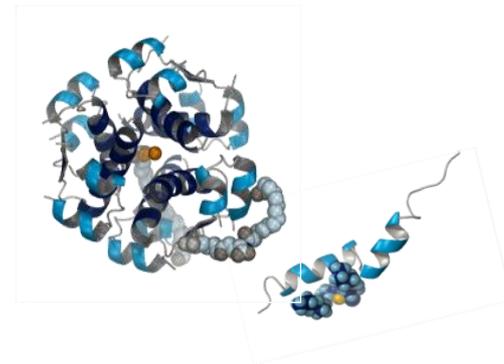
Combinação de AR GLP-1 e insulina basal

Introdução à IDegLira

IDegLira: resultados de fase 3

IDegLira: segurança e tolerabilidade

Aspectos práticos



Conteúdos

Necessidades não atendidas em intensificação de insulina basal

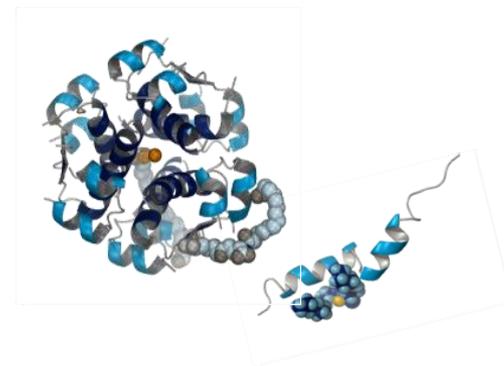
Combinação de AR GLP-1 e insulina basal

Introdução à IDegLira

IDegLira: resultados de fase 3

IDegLira: segurança e tolerabilidade

Aspectos práticos



Controle glicêmico importa, mas intensificação da insulina basal é postergada devido a barreiras



UKPDS¹

1% de redução média da HbA_{1c} resulta em:

37%

Complicações microvasculares

14%

Infarto do miocárdio

21%

Mortalidade relacionada ao diabetes

Análise retrospectiva do banco de dados²

HbA_{1c} ≤7% continuamente por 1 ano resulta em:

25%

Custos relacionados ao tratamento do diabetes



UKPDS, UK Prospective Diabetes estudo; 1. Stratton *et al.* *BMJ* 2000;321:405–12. 2. Shetty *et al.* *J Manag Care Pharm* 2005;11:559–64. 3. Curtis & LIdade. *J Med Econ* 2014;17:21–31; 4. Blak *et al.* *Diabet Med* 2012;29:e13–20; 5. Kunt & Snoek. *Int J Clin Pract* 2009;63 (Suppl. 164):6–10; 6. Vijan *et al.* *J Gen Intern Med* 2005;20:479–82; 7. Cuddihy *et al.* *Diabetes Educ* 2011;37:111–23

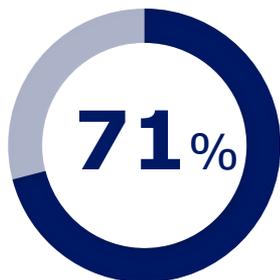
Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Controle glicêmico importa, mas intensificação da insulina basal é postergada devido a barreiras



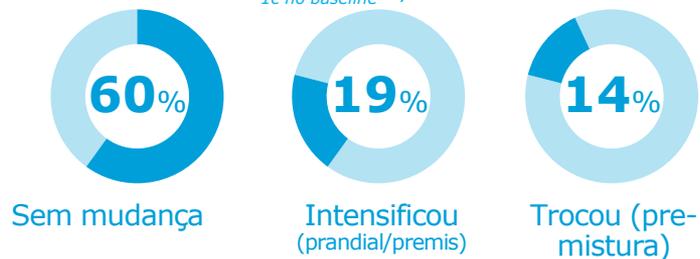
Pacientes com $HbA_{1c} \geq 7\%$ 2 anos após iniciar insulina basal nos EUA³

HbA_{1c} no baseline 8,6%



Mudança no regime de insulina basal após 3 anos no Reino Unido^{4,*}

HbA_{1c} no baseline 8,6%



HbA_{1c} na mudança	N/A	9.2/9.3%	9.5%
HbA_{1c} após 3 anos	8.1%	8.6/8.7%	8.5%



*7% descontinuaram; N/A, não se aplica

1. Stratton *et al. BMJ* 2000;321:405-12. 2. Shetty *et al. J Manag Care Pharm* 2005;11:559-64; 3. Curtis & LIdade.

J Med Econ 2014;17:21-31; 4. Blak *et al. Diabet Med* 2012;29:e13-20; 5. Kunt & Snoek. *Int J Clin Pract* 2009;63(Suppl. 164):6-10; 6. Vijan *et al. J Gen Intern Med* 2005;20:479-82; 7. Cuddihy *et al. Diabetes Educ* 2011;37:111-23

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Controle glicêmico importa, mas intensificação da insulina basal é postergada devido a barreiras



Barreiras para intensificar a insulina basal



Hipoglicemia⁵



Ganho de peso⁵



Complexidade do tratamento⁵



Falta de aderência⁶



Maior necessidade recursos médicos⁷

Novas estratégias são necessárias para ultrapassar essas barreiras



novo nordisk®

1. Stratton *et al.* *BMJ* 2000;321:405–12. 2. Shetty *et al.* *J Manag Care Pharm* 2005;11:559–64; 3. Curtis & Lidade. *J Med Econ* 2014;17:21–31; 4. Blak *et al.* *Diabet Med* 2012;29:e13–20; 5. Kunt & Snoek. *Int J Clin Pract* 2009;63 (Suppl. 164):6–10; 6. Vijan *et al.* *J Gen Intern Med* 2005;20:479–82; 7. Cuddihy *et al.* *Diabetes Educ* 2011;37:111–23

Xultophy®

insulina degludeca + liraglutida

Conteúdos

Necessidades não atendidas em intensificação de insulina basal

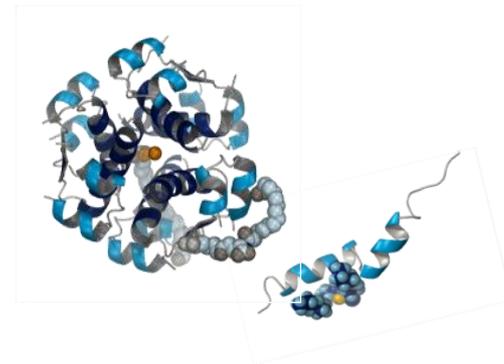
Combinação de GLP-1 e insulina basal

Introdução a IDegLira

IDegLira: resultados de fase 3

IDegLira: segurança e tolerabilidade

Aspectos práticos



Diretrizes ADA/EASD

Alimentação saudável, controle do peso, atividade física, educação em diabetes,

Mono-
terapia

Metformina

Terapia
dupla

+
Sulfonilureia

+
Tiazolidinediona

+
Inibidor de DPP-4

+
Inibidor SGLT2

+
Agonista receptor
GLP-1

+
insulina
(basal)

Terapia
tripla

metformina +
sulfonilureia +

TZD
OU
iDPP-4
OU
AR GLP-1
OU
insulina
OU
iSGLT2

metformina +
Tiazolidinediona

SU
OU
iDPP-4
OU
AR GLP-1
OU
insulina
OU
iSGLT2

metformina +
inibidor de DPP-4

SU
OU
TZD
OU
insulina
OU
iSGLT2

metformina +
inibidor SGLT2 r +

SU
OU
TZD
OU
insulina
OU
iDPP-4

metformina +
AR GLP-1 +

SU
OU
TZD
OU
insulina

metformina +
insulina (basal) +

TZD
OU
iDPP-4
OU
AR GLP-1
OU
iSGLT2

Combinação
de terapias
injetáveis

Metformina +

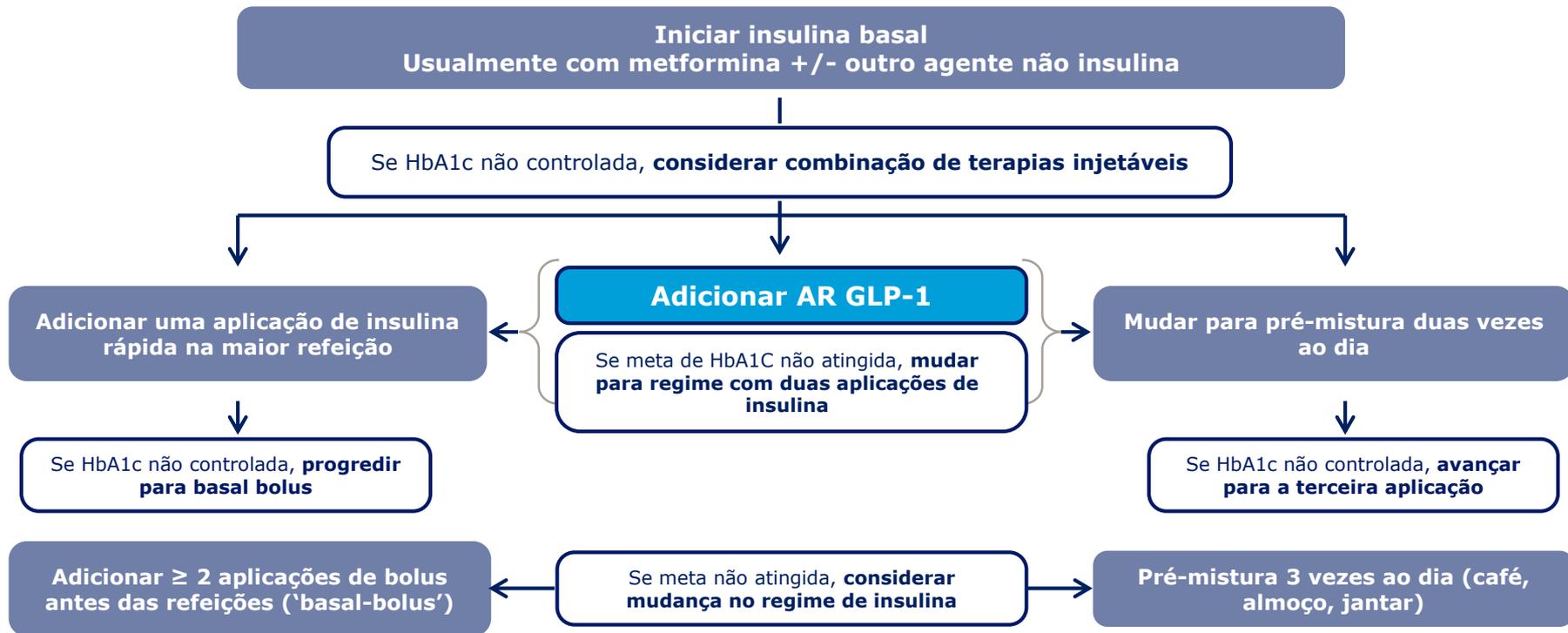
insulina basal+ Insulina prandial OU AR GLP-1



ADA, American Diabetes Association; iDPP-4, inibidor dedipeptidyl peptidase-4 ; EASD, European Association for the Study of Diabetes; AR GLP-1, agonista de receptor deglucagon-like peptide-1; iSGLT2, inibidor de sodium glucose co-transporter-2 inhibitor; SU, sulfonilureia
Adaptado de Inzucchi *et al. Diabetes Care* 2018;38:140-9

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

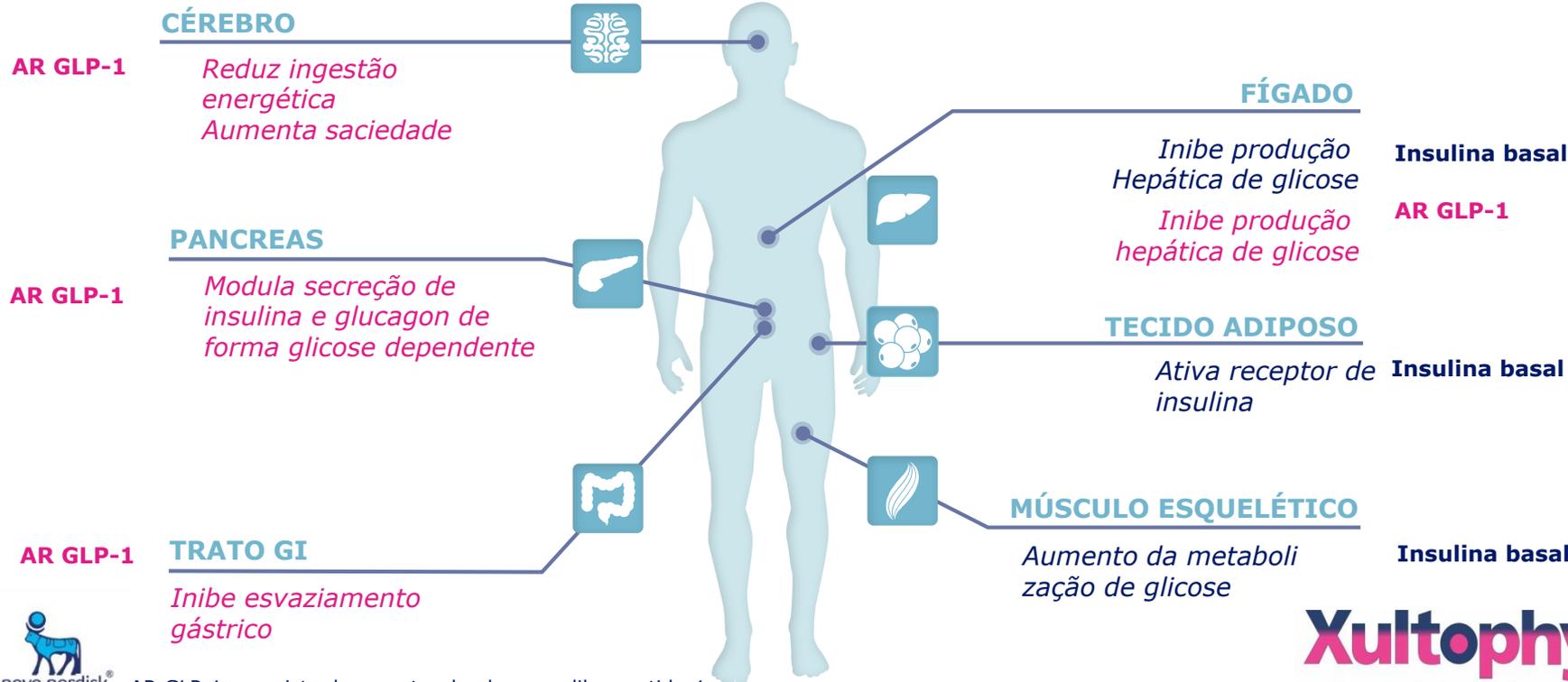
Combinação de terapias injetáveis no manejo do DM2



AR GLP-1, agonista de receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon
Adaptado de American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40(Suppl.1):S64-S74

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Ações complementares da insulina basal e AR GLP-1 na fisiopatologia do DM2

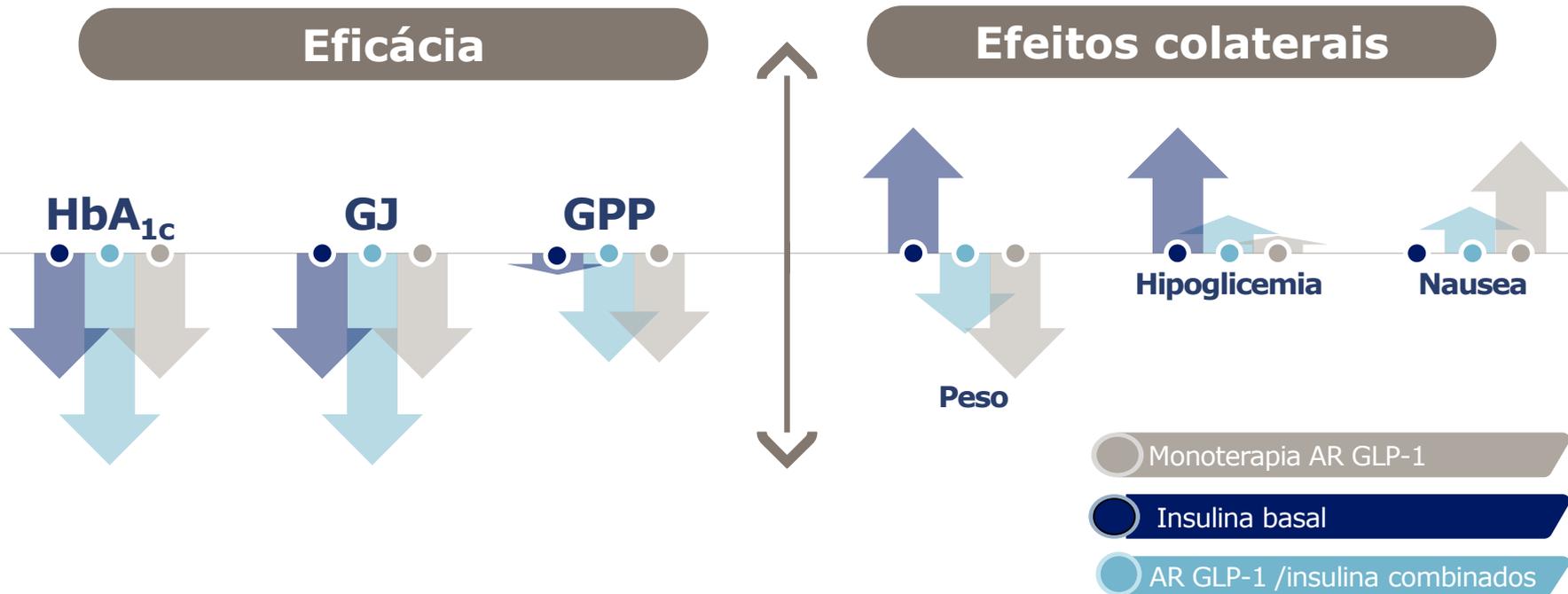


AR GLP-1, agonista de receptor de glucagon-like peptide-1

1. Baggio & Drucker. *Gastroenterol* 2007;132:2131-57; 2. Niswender. *Postgrad Med* 2011;123:27-37

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

O que esperar da combinação de insulina basal e AR GLP-1?



Para propósito ilustrativo, não desenhado em escala
GJ glicemia jejum, AR GLP-1, agonista de receptor de glucagon-like peptide-1; GPP glicemia pós-prandial

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Liraglutida, um análogo do GLP-1 humano

97% homologia com GLP-1 humano¹⁻³



- Menos suscetível à degradação pela DPP-4 devido às modificações em relação ao GLP-1 nativo
- $T_{1/2} = 13$ horas

Programa clínico de fase 3a: LEAD^{3,4}

- Reduz HbA_{1c} (0,8–1,5%)
- Reduz glicemia de jejum e pós-prandial ao longo de 24h
- Baixos índices de hipoglicemia
- Reduz peso corporal

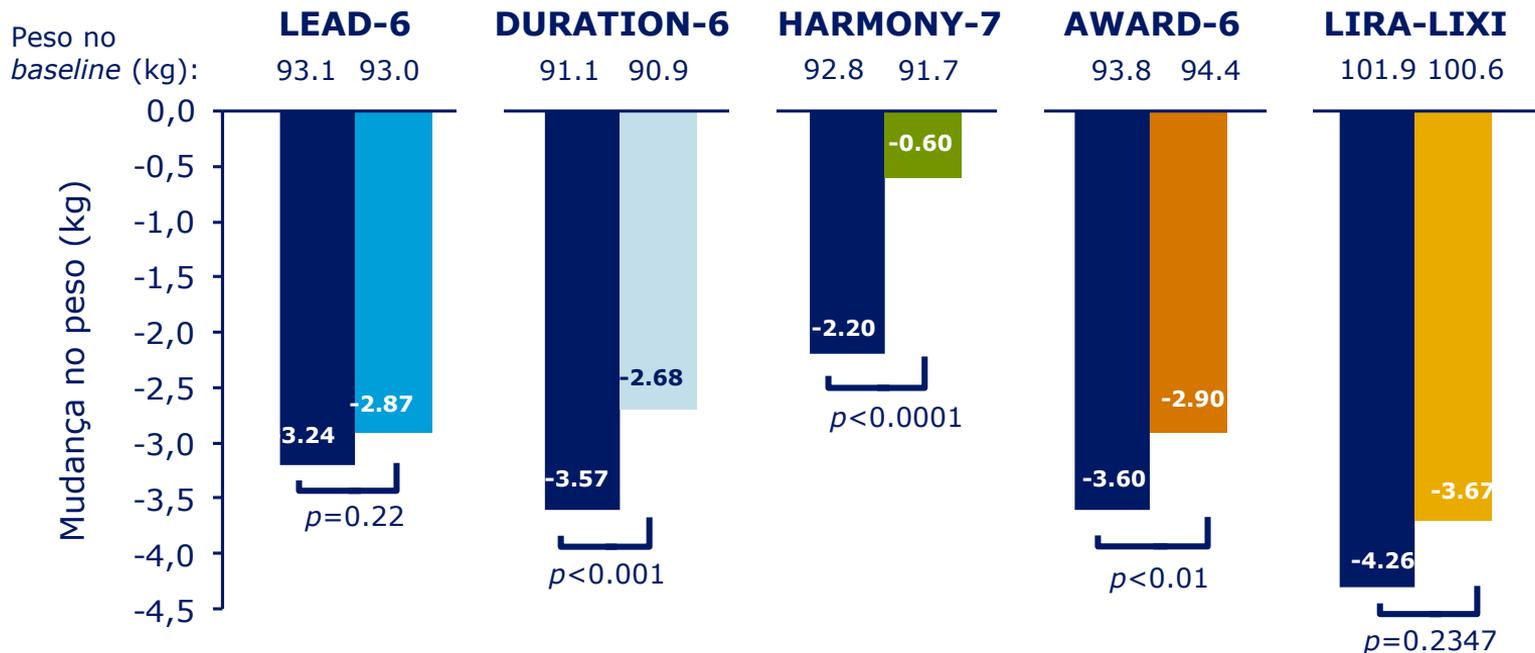


DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; LEAD, liraglutida Effect and Action in Diabetes; $T_{1/2}$, meia vida

1. Knudsen *et al.* *J Med Chem* 2000;43:1664–9; 2. Degen *et al.* *Diabetes* 2004;53:1187–94; 3. Victoza® Bula Profissional 4. Rigato & Fadini. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;18:107–20

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Comparativo entre AR GLP-1: mudança no peso



■ Liraglutida 1.8 mg

■ Exenatida 10 µg BID

■ Exenatida 2 mg OW

■ Albiglutida 50 mg

■ Dulaglutida 1.5 mg

■ Lixisenatida 20 µg



novo nordisk®

BID, duas vezes ao dia GLP-1RA, agonista de receptor de glucagon-like peptide-1

Buse *et al. Lancet* 2009;374:39-47 (LEAD-6); Buse *et al. Lancet* 2013;381:117-24 (DURATION-6);

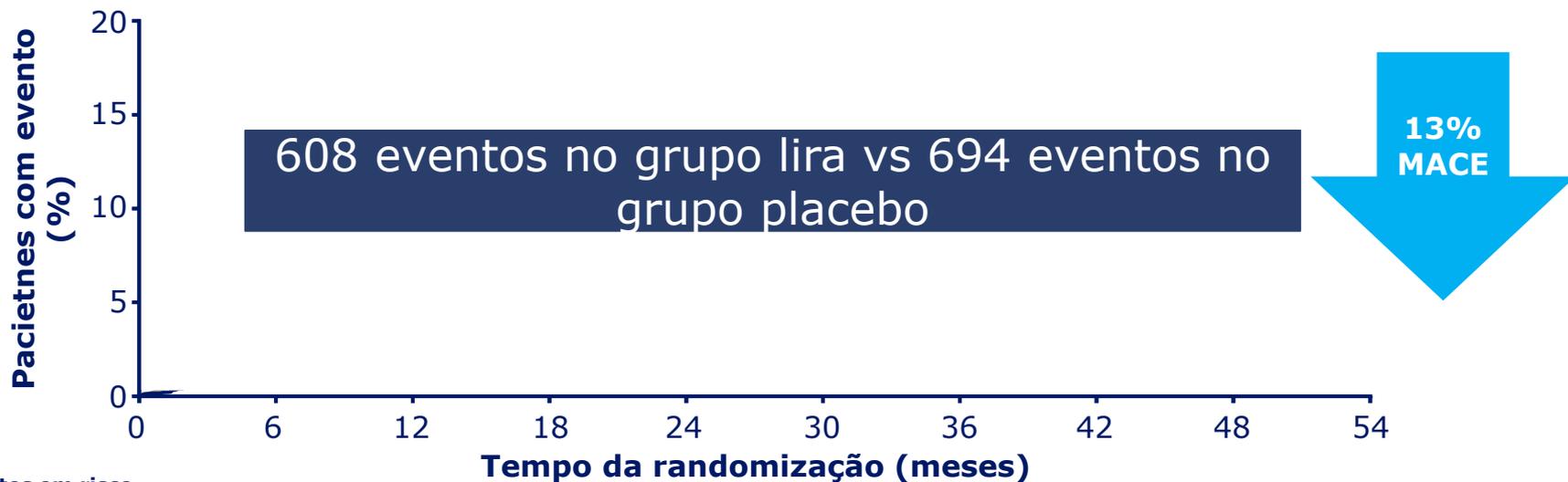
Pratley *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289-97 (HARMONY-7); Dungan *et al. Lancet* 2014;384(9951):

1349-57 (AWARD-6); Nauck *et al. Diabetes Care* 2016;39(9):1501-9 (LIRA-LIXI)

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Benefício cardiovascular com liraglutida

Estudo LEADER



Pacientes em risco

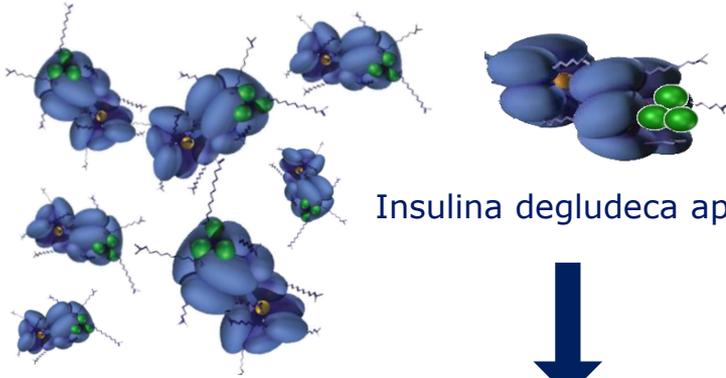
Liraglutida	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407



Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Insulina degludeca



● Fenol
● Zn²⁺

Fenol difunde rapidamente,
hexâmeros se ligam

Depósito subcutâneo



Cadeias longas de
multi-hexâmeros

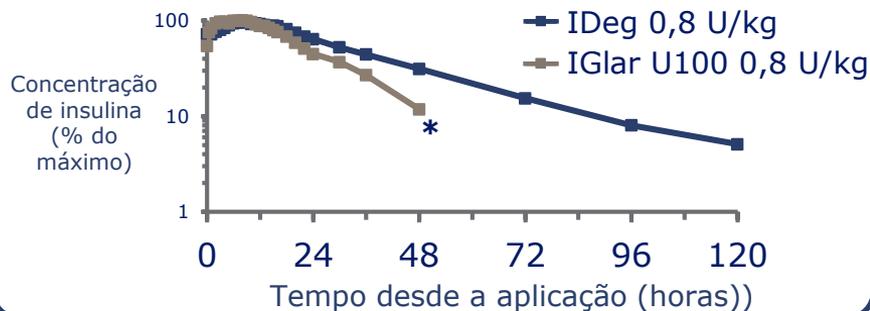
Zinco difunde lentamente, causando
dissociação dos hexâmeros, liberando
monômeros

Monômeros absorvidos na circulação

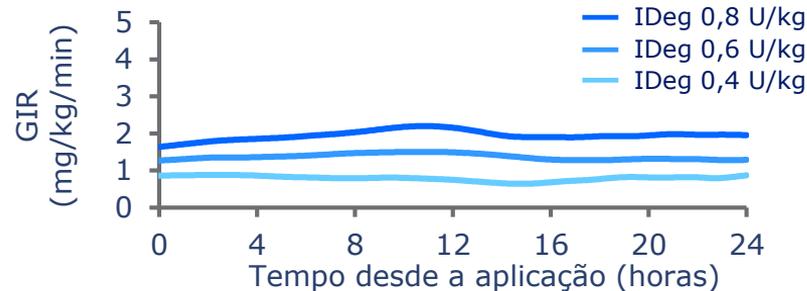


IDeg tem um perfil de ação plano, com meia-vida duas vezes mais longa que IGlár U100 e quatro vezes menor variabilidade diária

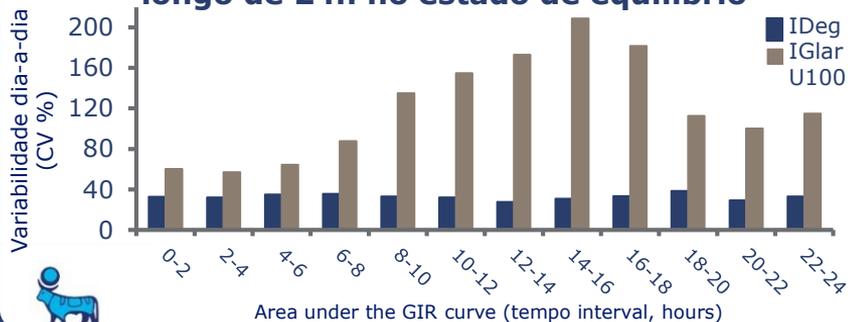
Meia vida



IDeg perfil hipoglicemiante



Variabilidade no efeito hipoglicemiante ao longo de 24h no estado de equilíbrio



IDeg $T_{1/2}$ (25,4 h) é o dobro de IGlár U100(12,5h)

Variabilidade de IDeg quatro vezes menor que IGlár U100

*insulina Glargina U100 indetectável após 48h
CV coeficiente de variação

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida



Segurança cardiovascular – insulina degludeca

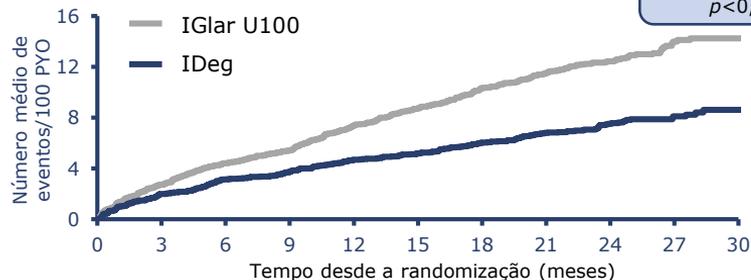
DEVOTE: estudo multicêntrico robusto, de não-inferioridade, treat-to-target

7637 PACIENTES DE ALTO RISCO CARDIOVASCULAR

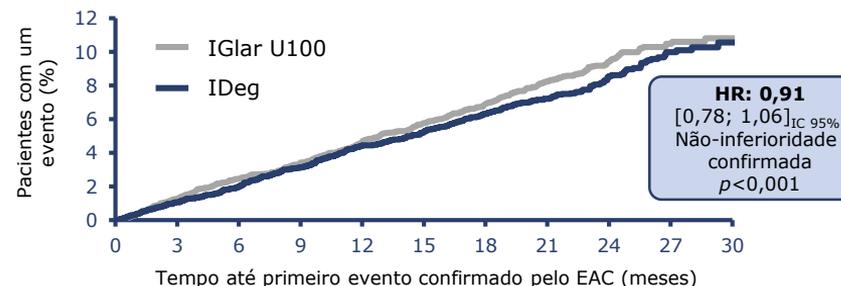
Confirmou a segurança cardiovascular da insulina degludeca em comparação à insulina glargina U100

Benefício de redução de hipoglicemias

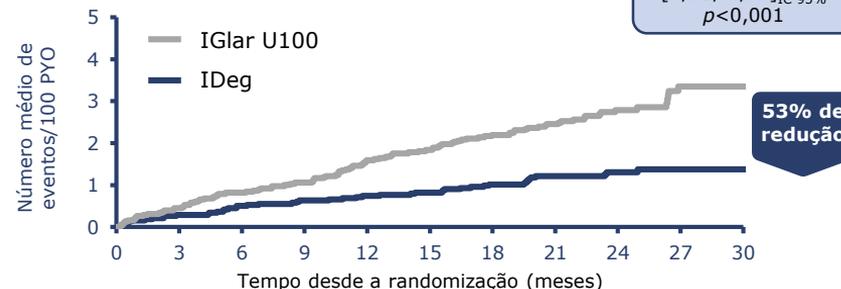
HIPOGLICEMIA GRAVE



MACE DE 3 PONTOS (PRIMÁRIO)



HIPOGLICEMIA NOTURNA GRAVE



IC, intervalo de confiança; EAC, Comitê de Adjucação de Eventos; HR, hazard ratio; IDeg, insulina degludeca; IGlár U100, insulina glargina U100; MACE, evento adverso cardiovascular maior; N, número de pacientes em risco; PYO, pacientes-ano de observação
Steven P. Marso et al N Engl J Med 2017; 377:723-732

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Conteúdos

Necessidades não atendidas em intensificação de insulina basal

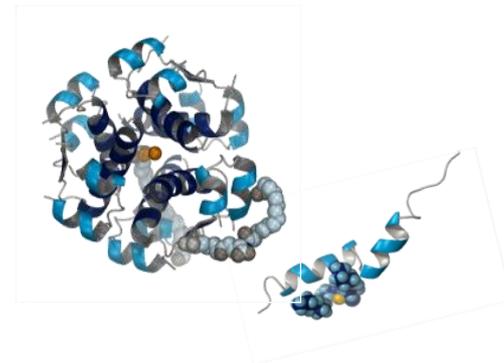
Combinação de AR GLP-1 e insulina basal

Introdução à IDegLira

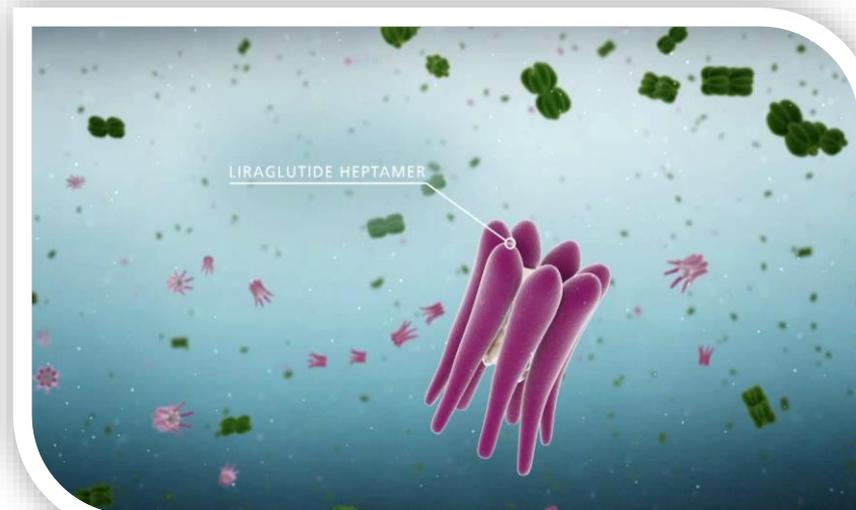
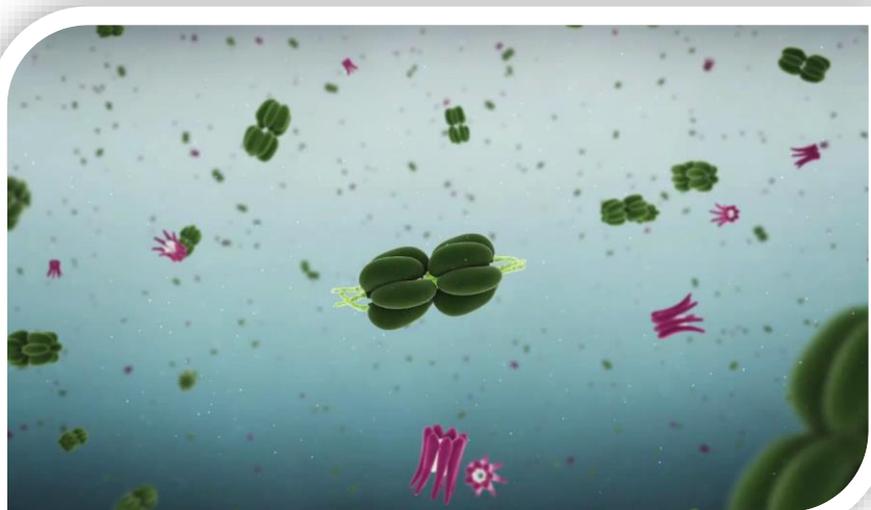
IDegLira: resultados de fase 3

IDegLira: segurança e tolerabilidade

Aspectos práticos



IDegLira: co-formulação é possível devido às propriedades dos componentes individuais



Permite a formação de estruturas distintas e estáveis^{1,2}

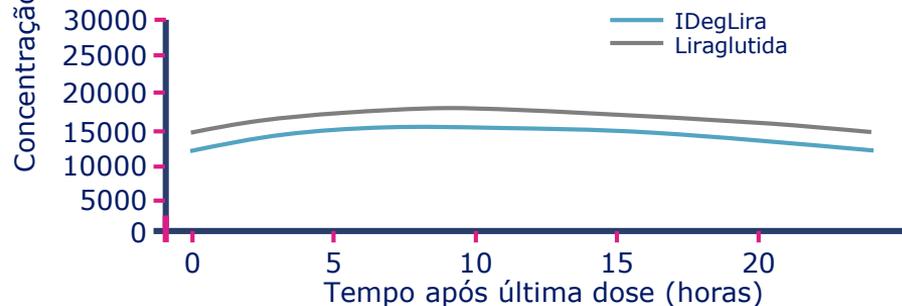
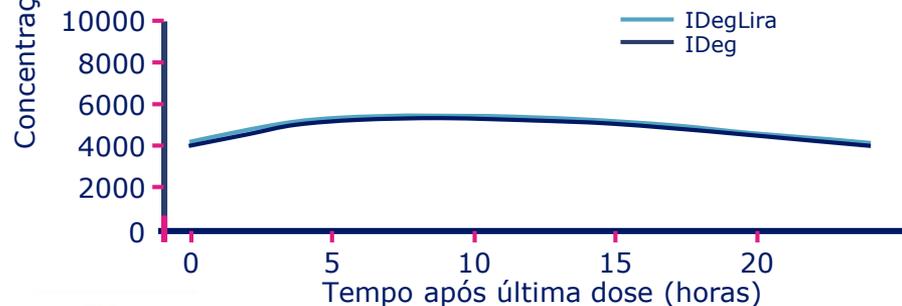
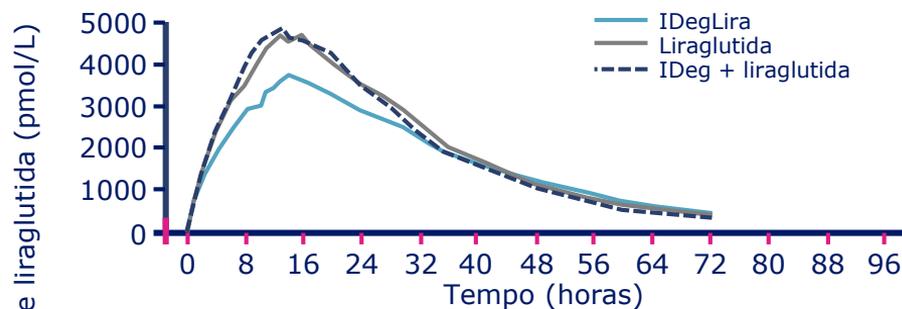
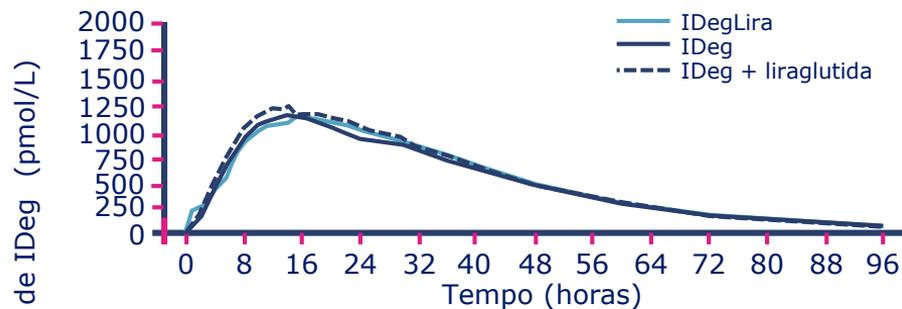


IDegLira, insulina degludeca/liraglutida

1. Jonassen *et al. Pharm Res* 2012;29:2104–14; 2. Steensgaard *et al. Diabetes* 2008;57(Suppl 1):A164 (Abstract 552-P)

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Propriedades farmacocinéticas de IDeg e liraglutida são preservadas quando combinadas em IDegLira

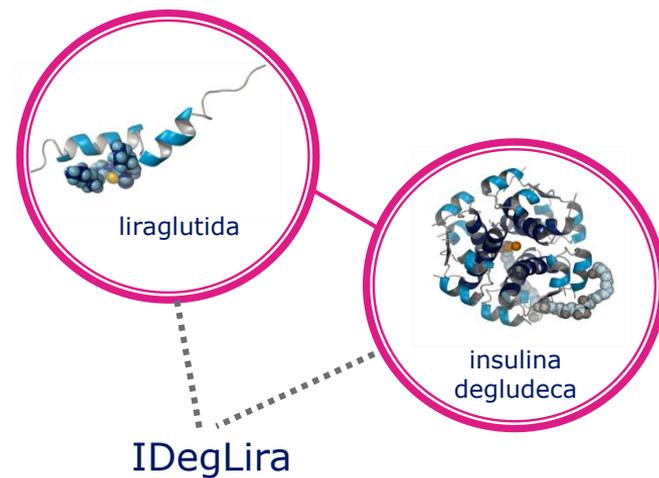


IDeg, insulina degludeca; IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; PK, farmacocinética
Kapitza et al. *J Clin Pharmacol* 2015;55:1369-77

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Propriedades da combinação de liraglutida e insulina degludeca

- Controle glicêmico ao longo do dia
 - Reduz GJ
 - Cobertura da GPP em todas as refeições
- Titulação estável resultando em um perfil de tolerabilidade mais favorável
- Administração única diária em um único dispositivo



GJ glicemia jejum; IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; GPP glicemia pós-prandial

Gough *et al. Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:885–93; Gough *et al. Diabetes Obes Metab* 2015; 17:965–73

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Conteúdos

Necessidades não atendidas em intensificação de insulina basal

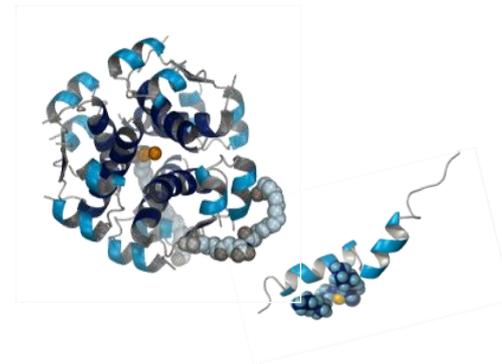
Combinação de AR GLP-1 e insulina basal

Introdução à IDegLira

IDegLira: resultados de fase 3

IDegLira: segurança e tolerabilidade

Aspectos práticos



IDegLira: programa de desenvolvimento clínico

Estudos de fase 3a

DUAL I

IDegLira
comparado com os
monocomponentes
adicionados a ADOs

DUAL II

IDegLira comparado
IDeg em pacientes previamente
tratados
com insulina basal

Estudos fase 3b

DUAL III

Switch de AR GLP-1 versus
terapia inalterada GLP-1

DUAL IV

IDegLira adicionada a SU
versus placebo

DUAL V

IDegLira versus IGLar U100 em
pacientes previamente tratados
com insulina basal

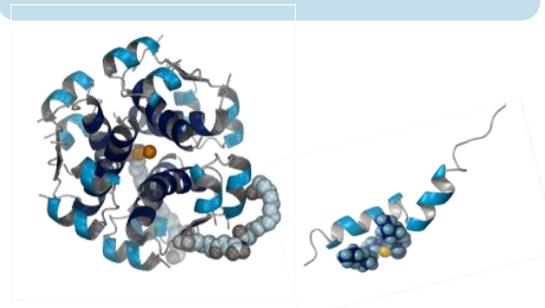
DUAL VI

Titulação semanal vs. duas vezes
por semana

Estudos fase 3b

DUAL VII

IDegLira
vs. basal bolus



GLP-1, glucagon-like peptide 1; H2H, head-to-head; IDeg, insulina degludeca; IDegLira, insulina degludeca/liraglutida IGLar U100, insulina Glargina U100; ADO, antidiabético oral ; SU, sulfonilureia

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Caso clínico: GFC, 56 anos, sexo masculino

Informações do paciente: primeira consulta

História do diabetes	DM2, diagnóstico há 4 anos
Terapia atual	<ul style="list-style-type: none">• Metformina 1500 mg/dia
HbA_{1c}	9,8%
Glicemia de jejum	225 mg/dL
Informações adicionais	<ul style="list-style-type: none">• Peso: 94,6 kg• IMC: 31,2 kg/m²• Hipertensão arterial• Bypass coronariano<ul style="list-style-type: none">• Dislipidemia

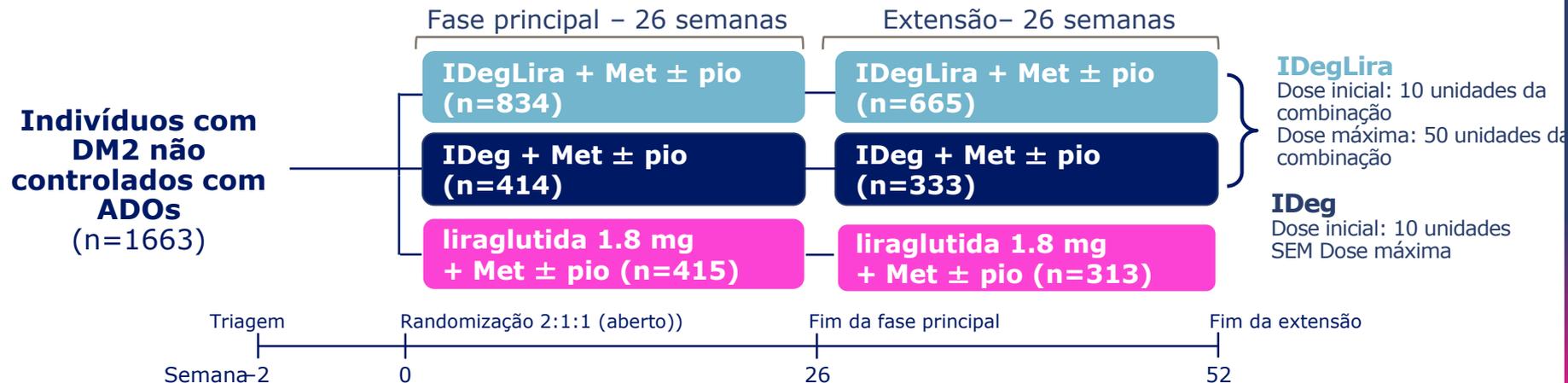


IMC: índice de massa corporal; DM2: diabetes tipo 2

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL I e extensão

Desenho do estudo



Crteriários de inclusão

- Diabetes tipo 2
- Virgens de insulina tratados com metformina ± pioglitazona
- HbA_{1c} 7.0–10.0% Estratificação: HbA_{1c} ≤8.3; HbA_{1c} >8.3
- Idade ≥18 anos*
- IMC ≤40 kg/m²



*Cingapura, idade ≥21 anos; IMC índice de massa corporal; IDeg, insulina degludeca; IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; Met, metformina; ADO antidiabético oral, GJ glicemia jejum; pio, pioglitazona; Gough et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:885–93; Gough et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965–73

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL I e extensão

Características na linha de base

	IDegLira	IDeg	Lira
Conjunto completo de análise (FAS), n	833	413	414
Masculino/feminino, %	52.2/47.8	48.4/51.6	50.2/49.8
Idade, anos	55.1 (9.9)	54.9 (9.7)	55.0 (10.2)
Peso, kg	87.2 (19.0)	87.4 (19.2)	87.4 (18.0)
IMC, kg/m²	31.2 (5.2)	31.2 (5.3)	31.3 (4.8)
Duração do diabetes, anos	6.63 (5.13)	6.99 (5.31)	7.15 (6.09)
HbA_{1c}, %	8.3 (0.9)	8.3 (1.0)	8.3 (0.9)
GJ, mmol/L	9.2 (2.4)	9.4 (2.7)	9.0 (2.6)
GJ, mg/dL^a	165.8 (43.2)	169.4 (48.6)	162.2 (46.8)
Antidiabético oral na triagem, %:			
Metformina	83.0	83.1	81.6
Metformina + pioglitazona	17.0	16.9	18.1



Valores são médias (desvio padrão)

^aCalculado, não mensurado; IMC, índice de massa corporal; GJ, glicemia de jejum, IDeg, insulina degludeca;

IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; Lira, liraglutida;

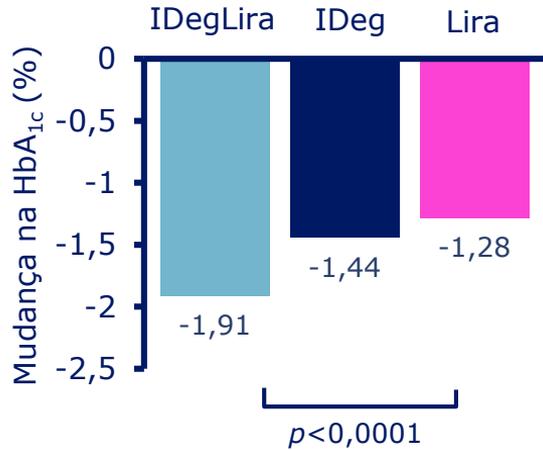
Gough et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:885–93; Gough et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965–73

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

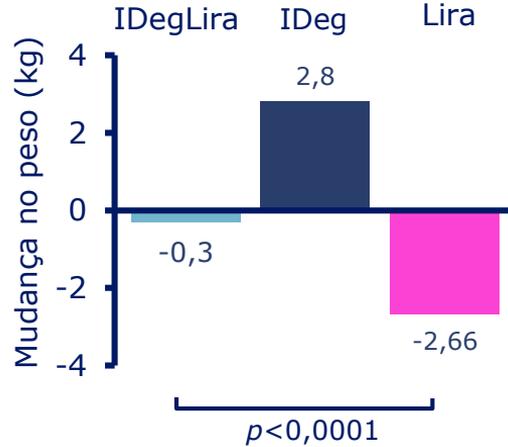
DUAL I

Achados clínicos principais

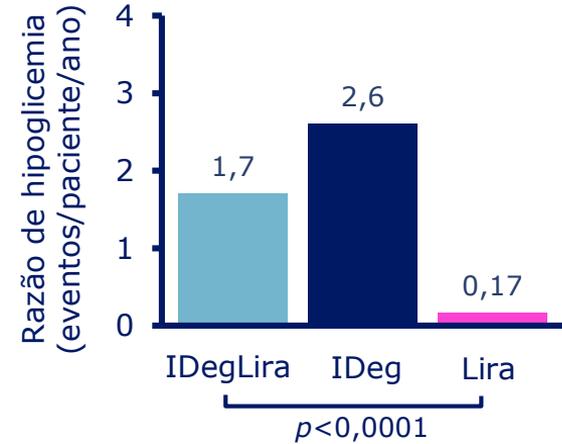
HbA_{1c}



Peso



Hipoglicemia confirmada



HbA_{1c} no final do tratamento

6,4%

6,9%

7,1%



novo nordisk®

Gough et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:885-93; Gough et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965-73

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Caso clínico: AMAS, 43 anos, sexo masculino

Informações do paciente: primeira consulta

História do diabetes	DM2, diagnóstico há 9 anos
Terapia atual	<ul style="list-style-type: none">• Metformina 1 g BID• Vildagliptina 50 mg BID• 32U insulina glargina U100 (22:00h)
HbA_{1c}	8,6%
Glicemia de jejum	151,2–167,4 mg/dL
Informações adicionais	<ul style="list-style-type: none">• Peso: 82,5 kg• IMC: 29,6 kg/m²



BID, duas vezes ao dia IMC, índice de massa corporal,; HbA_{1c}, hemoglobina glicada; IGLar, DM2 diabetes tipo 2

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL V

Desenho do estudo

Indivíduos com DM2 mal controlados com insulina basal (n=557)

IDegLira + metformina (n=278)

IGlar U100 + metformina (n=279)



Critérios de inclusão

- DM2
- metformina+ IGLar U100 (20–50 unidades)
- HbA_{1c} 7–10%
- Idade ≥18 anos
- IMC ≤40 kg/m²

IDegLira

Dose inicial: 16 unidades da combinação
Dose máxima: 50 unidades da combinação

IGlar U100

Dose inicial: dose antes do estudo
Dose máxima: não havia



IMC índice de massa coporal; IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; IGLar U100, insulina glargina U100; DM2 diabetes mellitus tipo 2
Lingvay *et al.* JAMA 2016;315:898-907

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL V

Características no baseline

Característica	IDegLira	IGlar U100
Conjunto completo de análise, n	278	279
Feminino/masculino, %	48.6/51.4	50.9/49.1
Idade, anos	58.4 (\pm 9.8)	59.1 (\pm 9.3)
Peso, kg	88.3 (\pm 17.5)	87.3 (\pm 15.8)
IMC, kg/m ²	31.7 (\pm 4.4)	31.7 (\pm 4.5)
Duração do diabetes, anos	11.6 (\pm 7.4)	11.3 (\pm 6.6)
HbA _{1c} , %	8.4 (\pm 0.9)	8.2 (\pm 0.9)
Glicemia de jejum, mmol/L [mg/dL ^a]	8.9 (\pm 2.6) [160.5 (\pm 47.5)]	8.9 (\pm 2.9) [159.8 (\pm 52.0)]
Dose de insulina antes do estudo	31 (\pm 10)	32 (\pm 10)



novo nordisk®

Valores são médias ; exceto quando especificado. ^aCalculado, não mensurado

IMC, índice de massa corporal; IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; IGLar U100, insulina Glargina U100

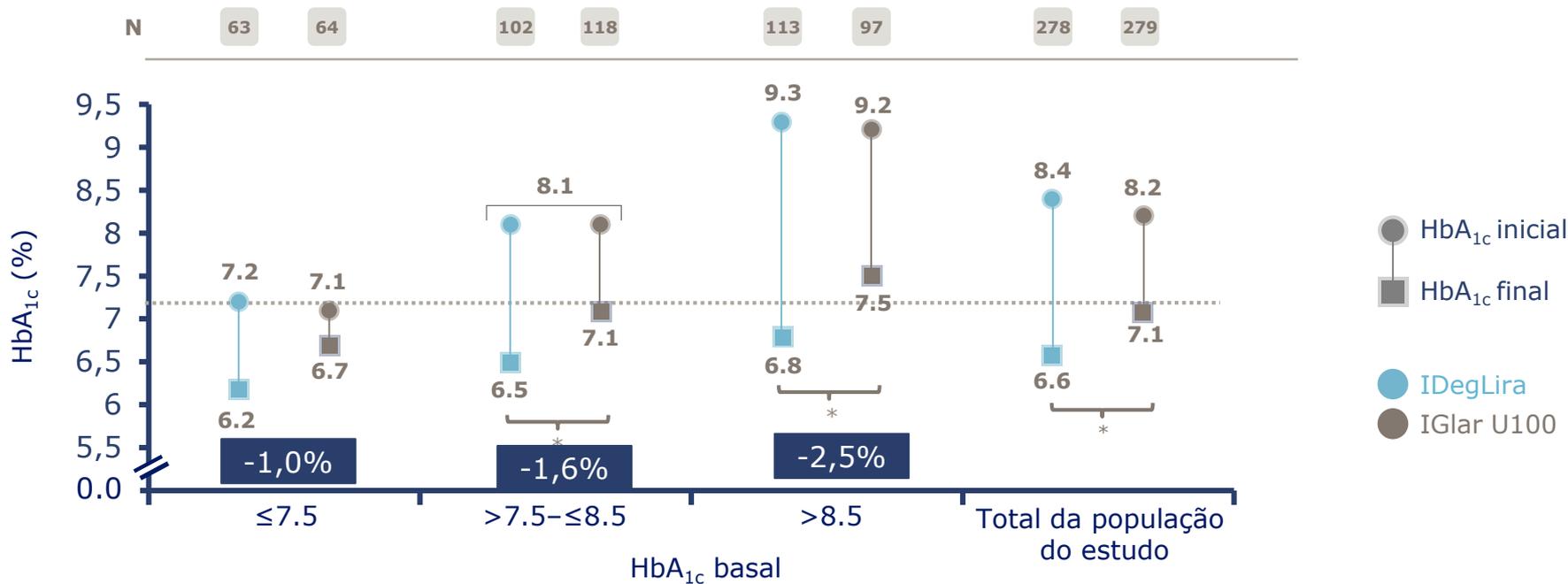
Lingvay et al. JAMA 2016;315:898-907

Xultophy®

insulina degludeca + liraglutida

DUAL V

Redução de HbA_{1c} conforme HbA_{1c} basal



* $p < 0.001$

Dados são médias do valores observados no conjunto total de análise;; valores de p -values de análise de covariância

IDeg, insulina degludeca; IDegLira, insulina degludeca/Liraglutida ; Lira, Liraglutida ;

IGlar U100, insulina Glargina U100 100 units/mL;

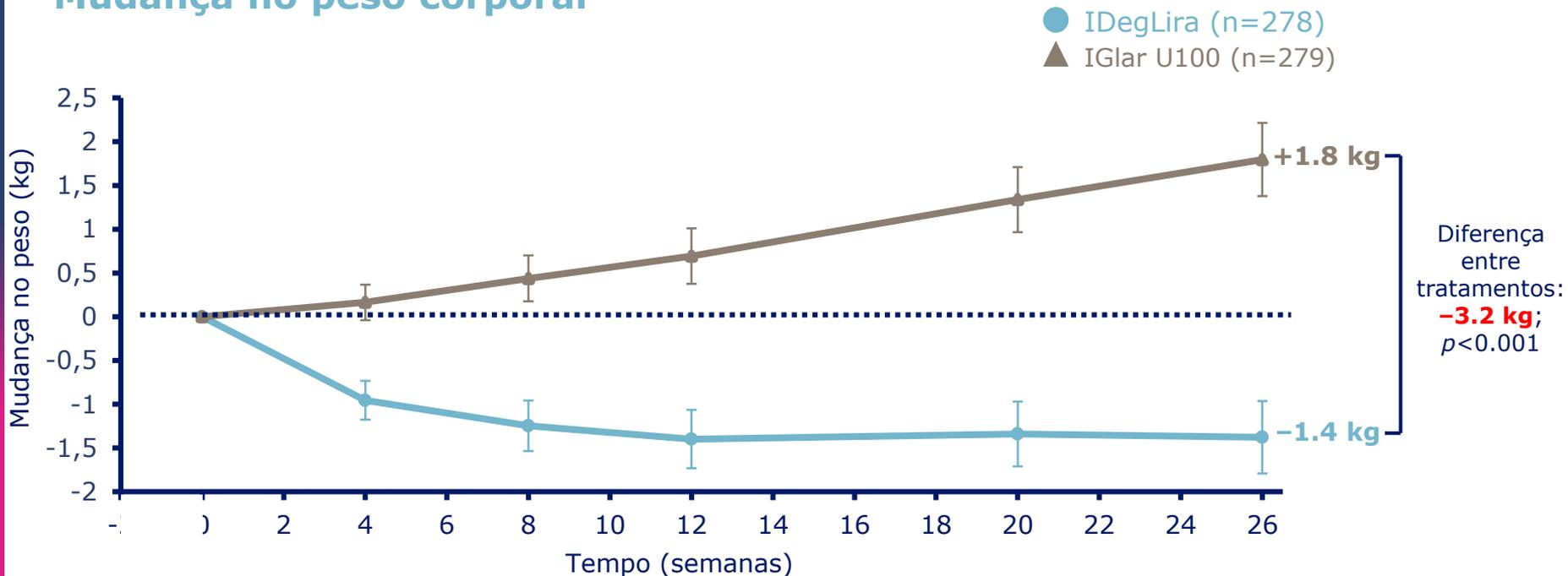
Sorli et al. ADA 2016: <https://ada.apprisor.org/epsAbstractADA.cfm?id=3>



Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL V

Mudança no peso corporal



Valores médios observados (95% intervalo de confiança) baseados nos dados de conjunto completo de análise e últimas observações.

Diferença entre tratamentos estimada de análise de covariância.

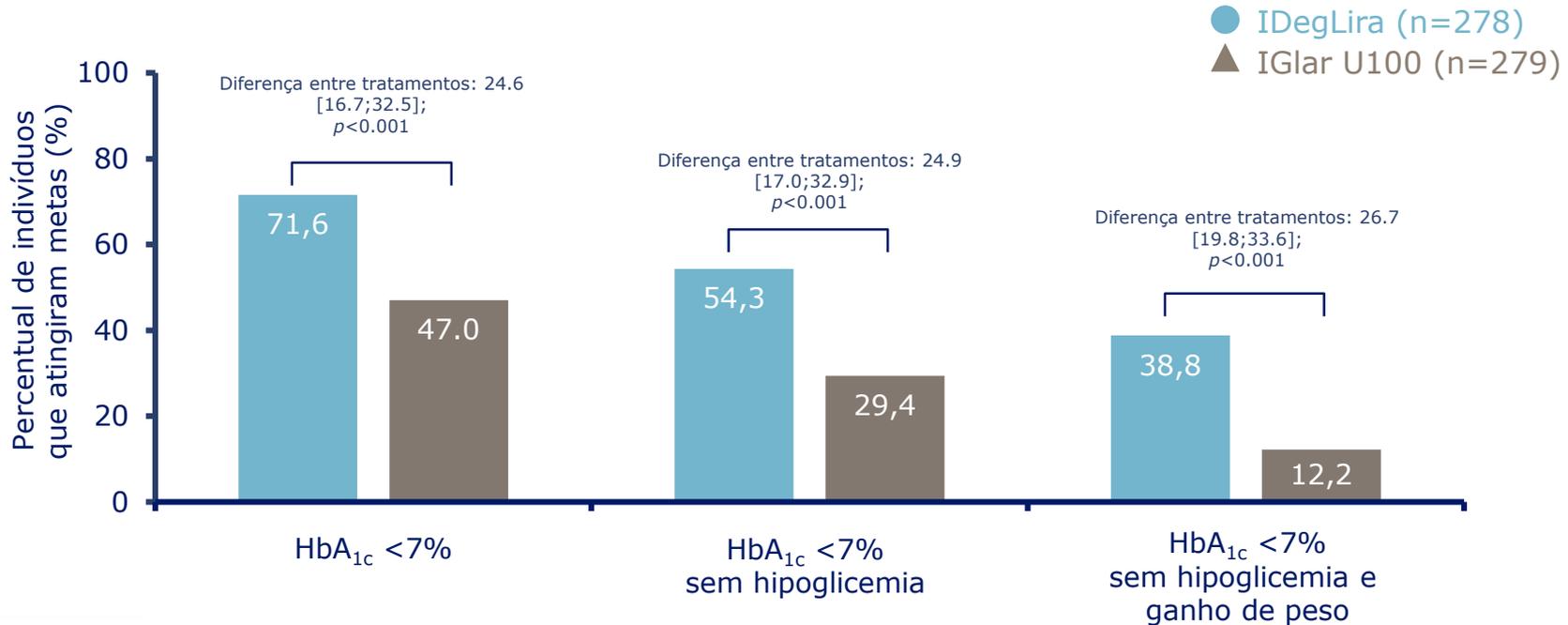
IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; IGLar U100, insulina Glargina U100

Lingvay et al. JAMA 2016;315:898-907

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL V

Indivíduos que atingiram metas de tratamento

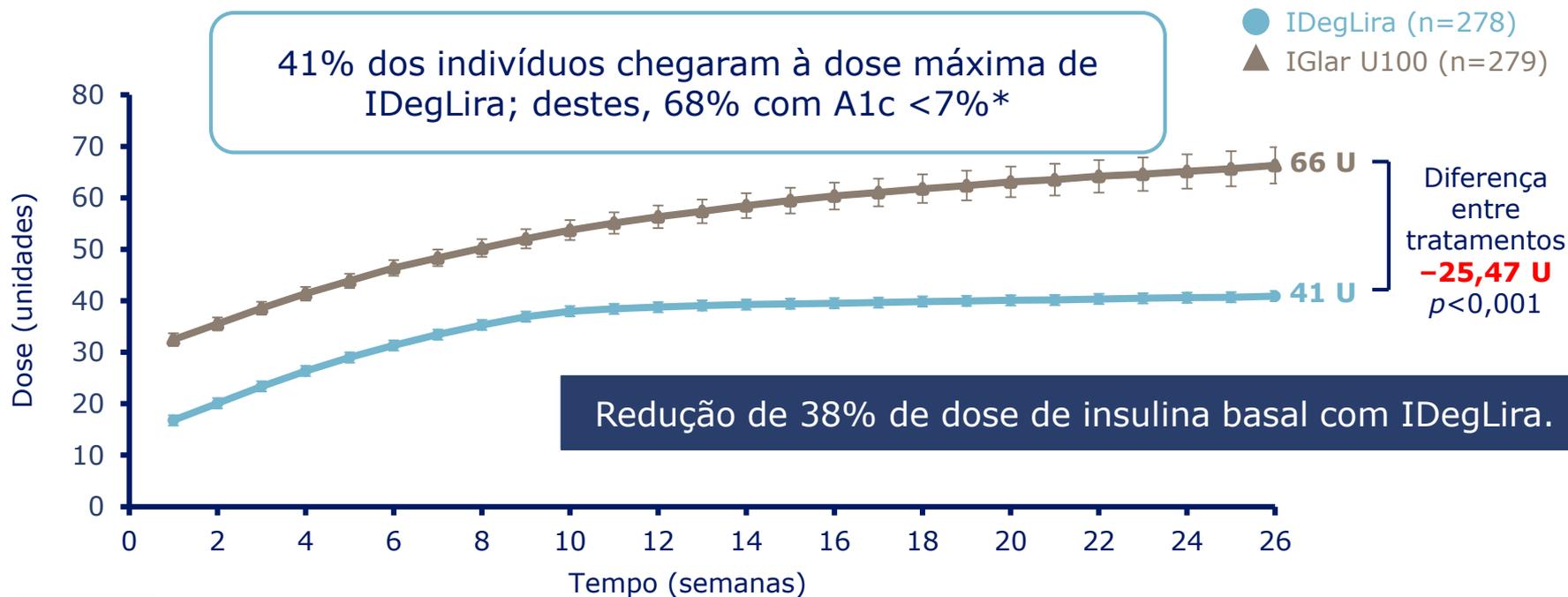


Valores baseados em dados do conjunto completo de análise e últimas observações.
Diferenças estimadas entre tratamentos são de modelo linear com distribuição binomial
IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; IGlax U100, insulina Glargina U100.
Lingvay *et al.* JAMA 2016;315:898-907

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL V

Dose diária de insulina



*Não houve dose máxima para IGLar U100.
Diferença entre tratamentos estimada por análise de covariância (ANCOVA);
IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; IGLar U100, insulina Glargina U100;
Lingvay et al. JAMA 2016;315:898-907

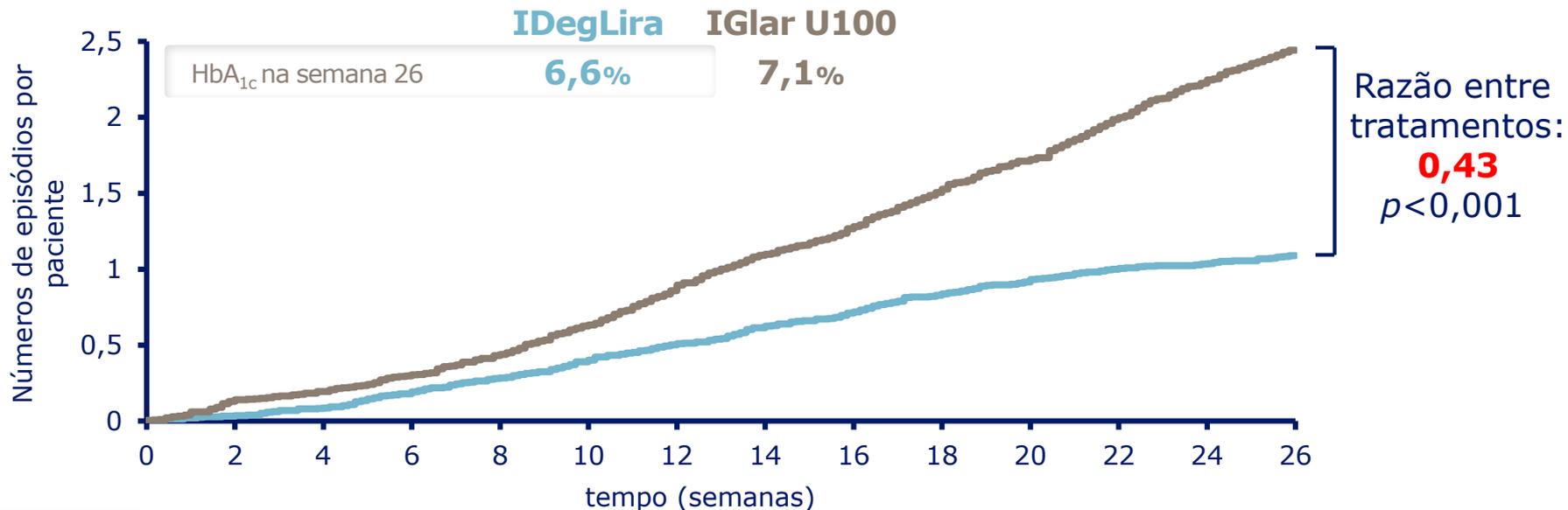
Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Redução de 57% de hipoglicemia confirmada em qualquer hora do dia

DUAL V

Hipoglicemia confirmada

● IDegLira (n=278)
▲ IGLar U100 (n=279)



Função cumulativa média baseada no conjunto de análise de segurança.

A taxa de tratamento é estimada a partir de um modelo binomial negativo com base no conjunto completo de análise.

IDegLira, insulina degludeca/liraglutida; IGLar U100, insulina Glargina U100.

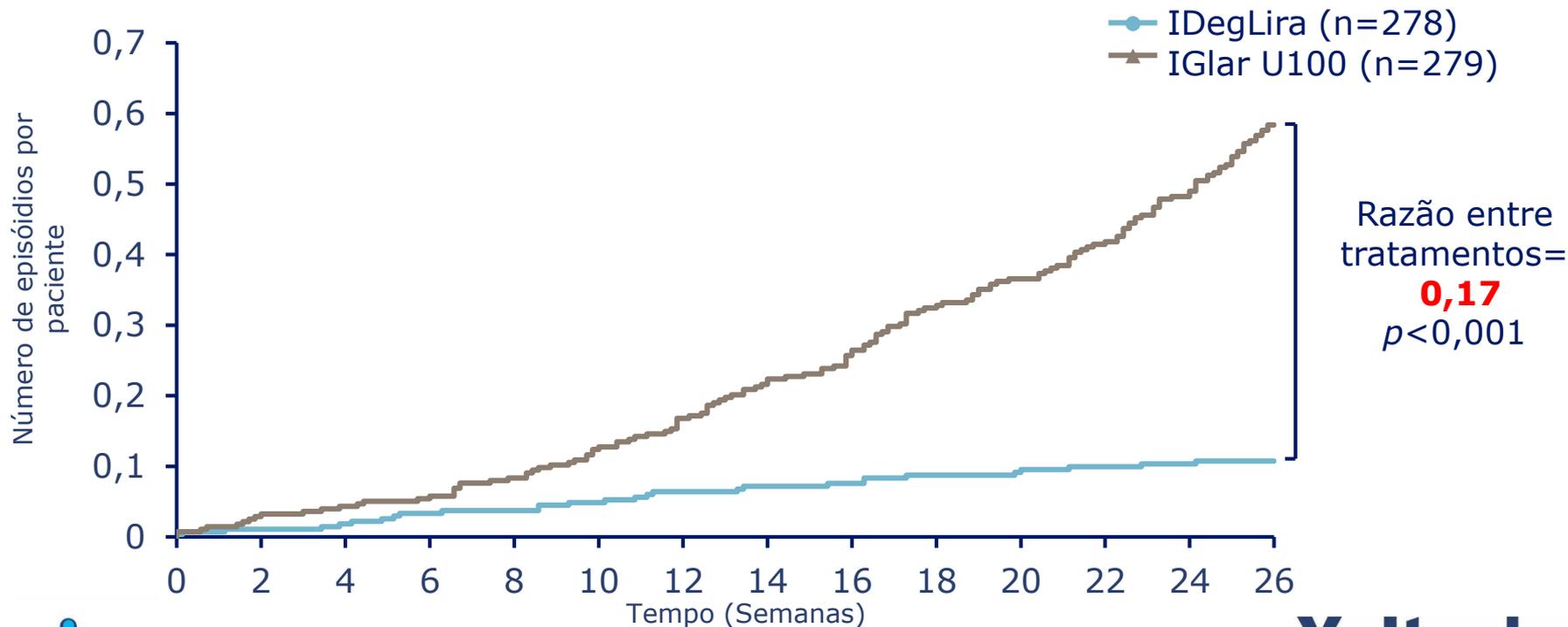
Lingvay et al. JAMA 2016;315:898-907.

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL V

Hipoglicemia noturna

Redução de 83%

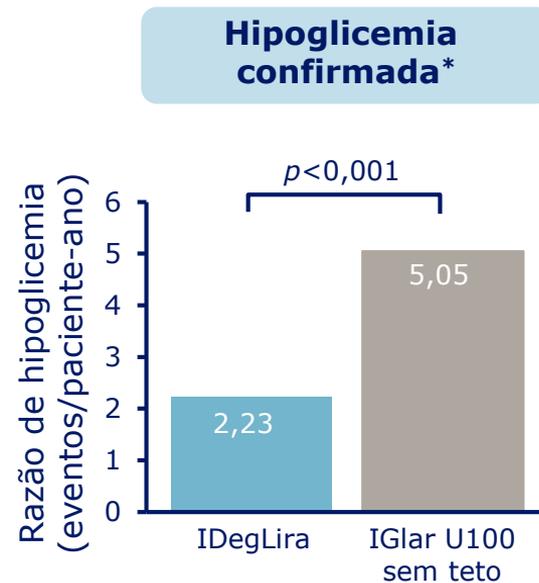
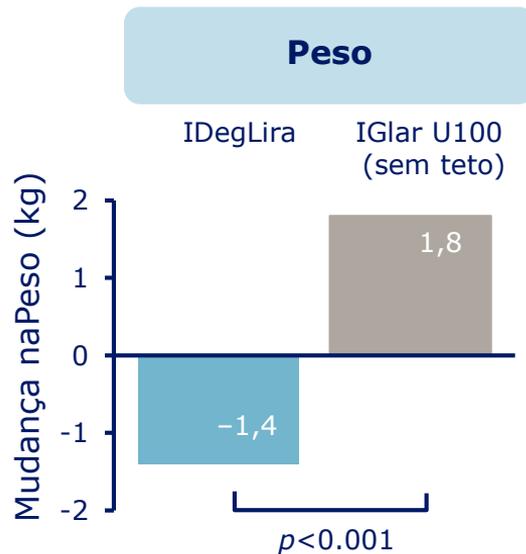
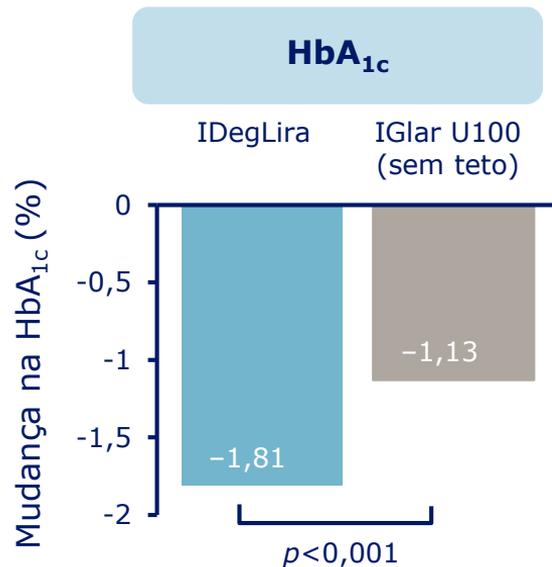


Função cumulativa média baseada em conjunto de análise de segurança. A relação de tratamento (IDegLira / IGLar) é estimada a partir de um modelo binomial negativo com base no conjunto completo de análise. Confirmado foi definido como grave ou < 56 mg / dL. Noturno foi definido como entre 00: 01-05: 59 (ambos inclusive) Lingvay *et al.* JAMA 2016;315:898-907

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL V

Achados clínicos principais



HbA _{1c} no final do tratamento	6,6%	7,1%
--	------	------

Hipoglicemia grave[†] em um paciente com IGLar U100



A hipoglicemia confirmada foi definida como grave ou $< 3,1$ mmol/L. [†] Grave: um episódio que requer ajuda de outra pessoa para administrar ativamente carboidratos, glucagon ou outras ações de ressuscitação HbA_{1c}, hemoglobina glicada; IDegLira, insulina degludeca / Liraglutida; IGLar U100, insulina Glargina U100 Lingway *et al.* JAMA 2016;315:898-907

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL VII

Desfecho primário

Confirmar a eficácia de IDegLira vs. terapia basal-bolus em termos de controle glicêmico

- **HbA_{1c}:** diferença na mudança a partir da linha de base após 26 semanas com limite de não-inferioridade de 0.3%

Desfechos secundários

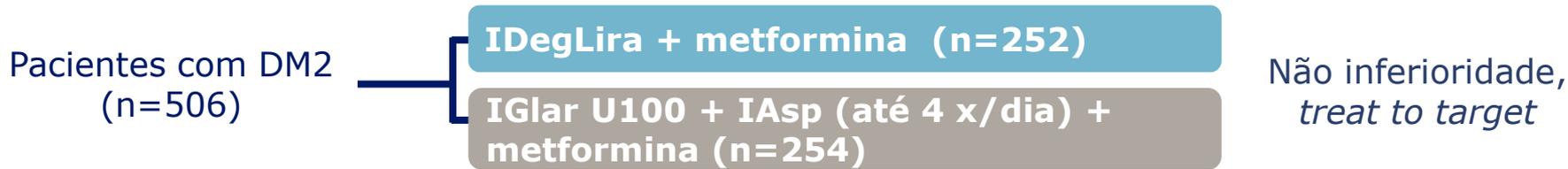
Confirmar a superioridade de IDegLira vs. terapia basal-bolus em termos de:

- **Hipoglicemia:** número de episódios de hipoglicemia grave ou confirmada durante 26 semanas de tratamento
- **Peso:** mudança a partir do basal até 26 semanas



DUAL VII

Desenho do estudo



Critérios de inclusão

- Idade ≥ 18 anos
- HbA_{1c} 7.0–10.0%
- IGLar U100 20–50 U + metformina
- IMC ≤ 40 kg/m²



IMC, índice de massa corporal; IAsp, insulina aspart; IGLar U100, insulina Glargina U100 100 units/mL; DM2 diabetes tipo 2; U, unidades
Billings *et al. Diabetes Care.* <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL VII

Regime de tratamento

	IDegLira	Comparador	
		IGlar U100	IAsp
Frequência	Uma vez ao dia	Uma vez ao dia	≤4 vezes ao dia
Horário da aplicação	Qualquer hora do dia	De acordo com bula local	Refeições principais
Dose inicial	16 U	Dose antes do estudo	4 U
Dose máxima	50 U	Sem dose máxima	Sem dose máxima
Titulação	Duas vezes/semana ± 2 U	Duas vezes/semana ± 2 U	Duas vezes/semana ± 1 U
Meta glicêmica (mg/dL)	GJ 72-90	GJ 72-90	Pré-almoço, ao deitar 72-108
Monitorização glicêmica	Uma vez ao dia	4 vezes ao dia	



GJ: glicemia de jejum

Billings *et al.* *Diabetes Care.* <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL VII

Características no *baseline*

	IDegLira	IGlar U100 + IAsp
Conjunto de análise, n	252	254
Masculino, %	43.7	46.1
Idade, anos	58.6	58.0
Peso, kg	87.2	88.2
IMC, kg/m²	31.7	31.7
Duração do diabetes, anos	13.2	13.3
HbA_{1c}, %	8.2	8.2
Glicemia de jejum, mmol/L (mg/dL)	8.5 (153.5)	8.3 (149.3)
Dose diária de insulina, U	34	33
Dose diária de metformina, mg	2049	2091



novo nordisk®

IMC, índice de massa corporal; IAsp, insulín aspárt; IDegLira, insulina degludeca/Liraglutida; IGlar U100, insulín Glargina U100 100, U unidades.

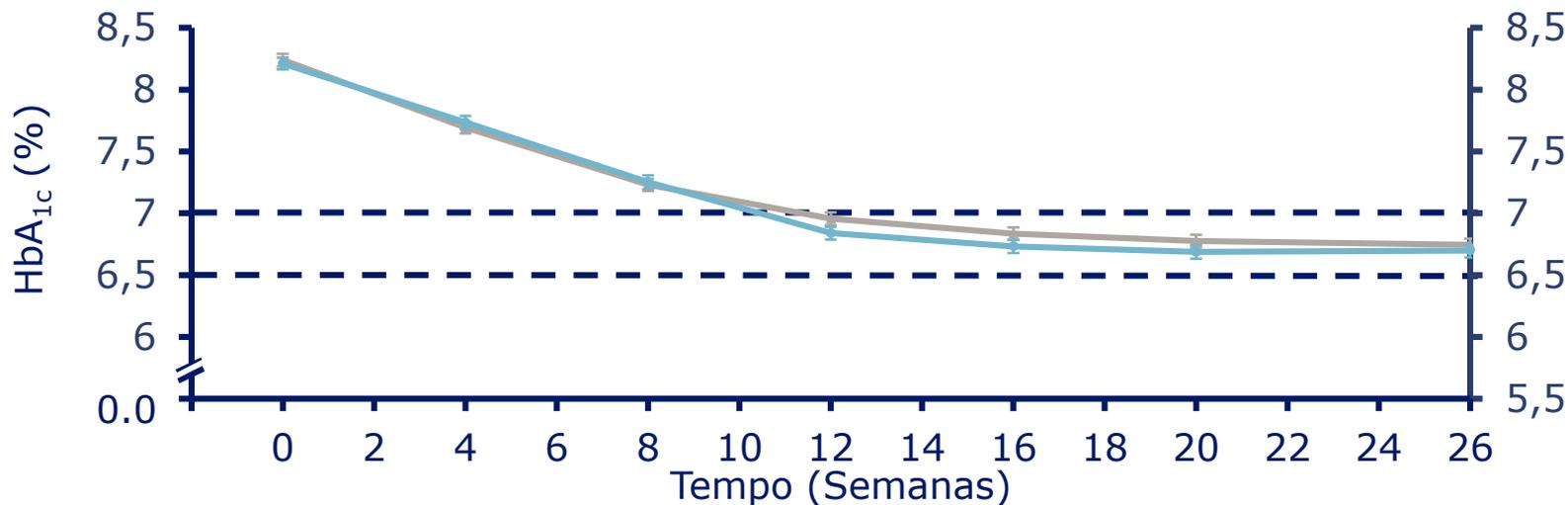
Billings *et al.* *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL VII

HbA_{1c}

● IDegLira (n=252)
▲ IGLar U100 + IAsp (n=254)



	IDegLira	IGlar U100 + IAsp	Diferença entre tratamentos [95% IC]
Δ HbA _{1c} , (%)	-1,48	-1,46	-0,02 [-0,16; 0,12] <i>p</i> <0,0001 para não inferioridade de 0.3%



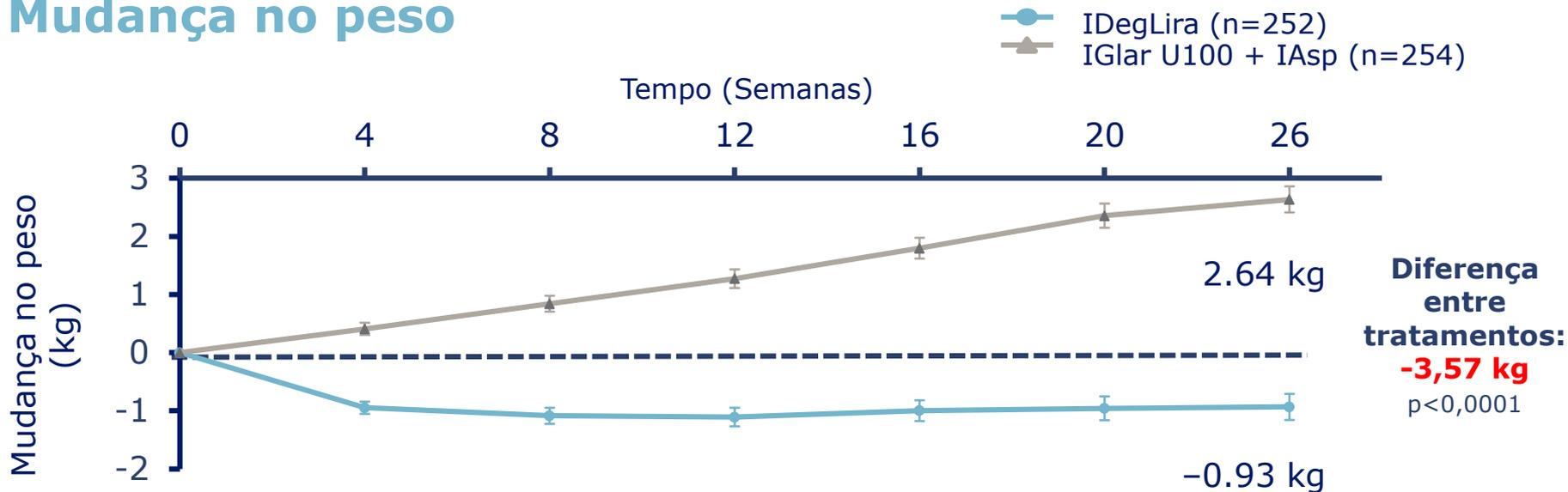
Média de valores observados com barras de erro (média padrão de erro) com base no conjunto de análise total. Interação entre visita e todos os outros fatores e covariáveis estão incluídos.

Billings et al. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL VII

Mudança no peso

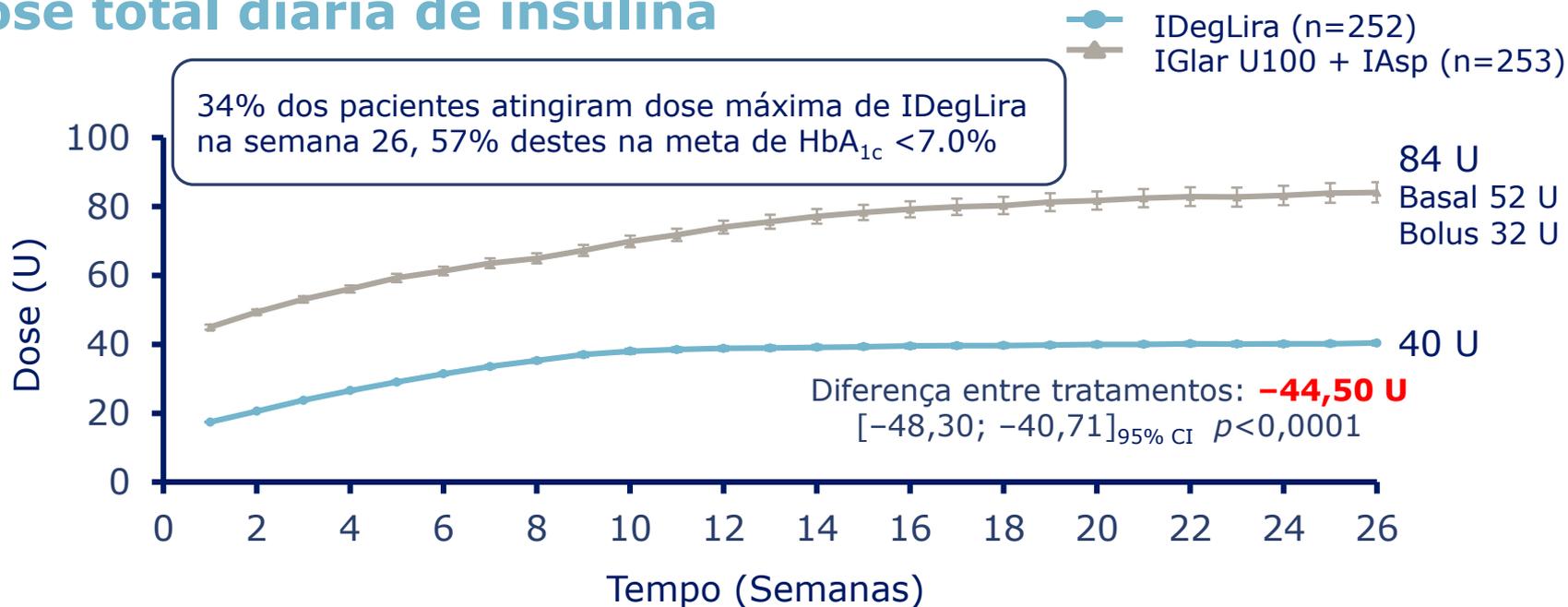


	IDegLira	IGlar U100 + IAsp	Diferença entre tratamentos [95% IC]
Δ Peso (kg)	-0,93	+2,64	-3,57 [-4,19; -2,95], p < 0,0001



DUAL VII

Dose total diária de insulina



53% de redução de dose diária de insulina no grupo IDeglira



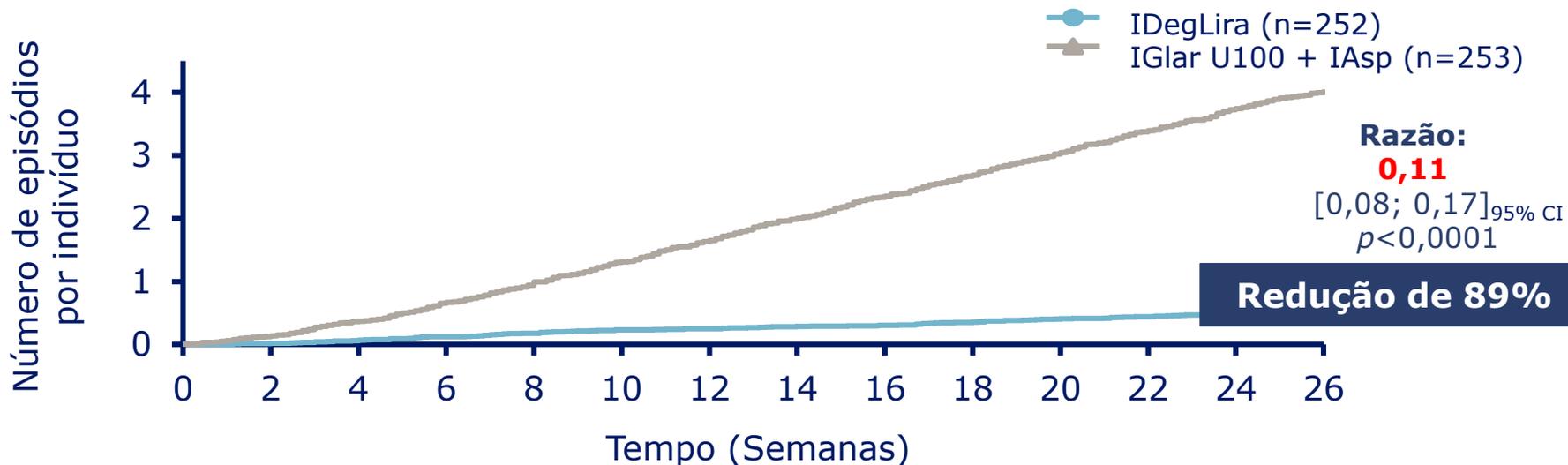
Média de valores observados com barras de erro (padrão de erro médio) com base no conjunto de análise de segurança. A diferença entre tratamentos é baseada em dados observados usando MMRM com tratamento, região e visita como fatores e dose de insulina no rastreamento, e HbA_{1c} basal como covariáveis.

Billings *et al.* *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL VII

Hipoglicemia grave ou sintomática confirmada (<56 mg/dL)

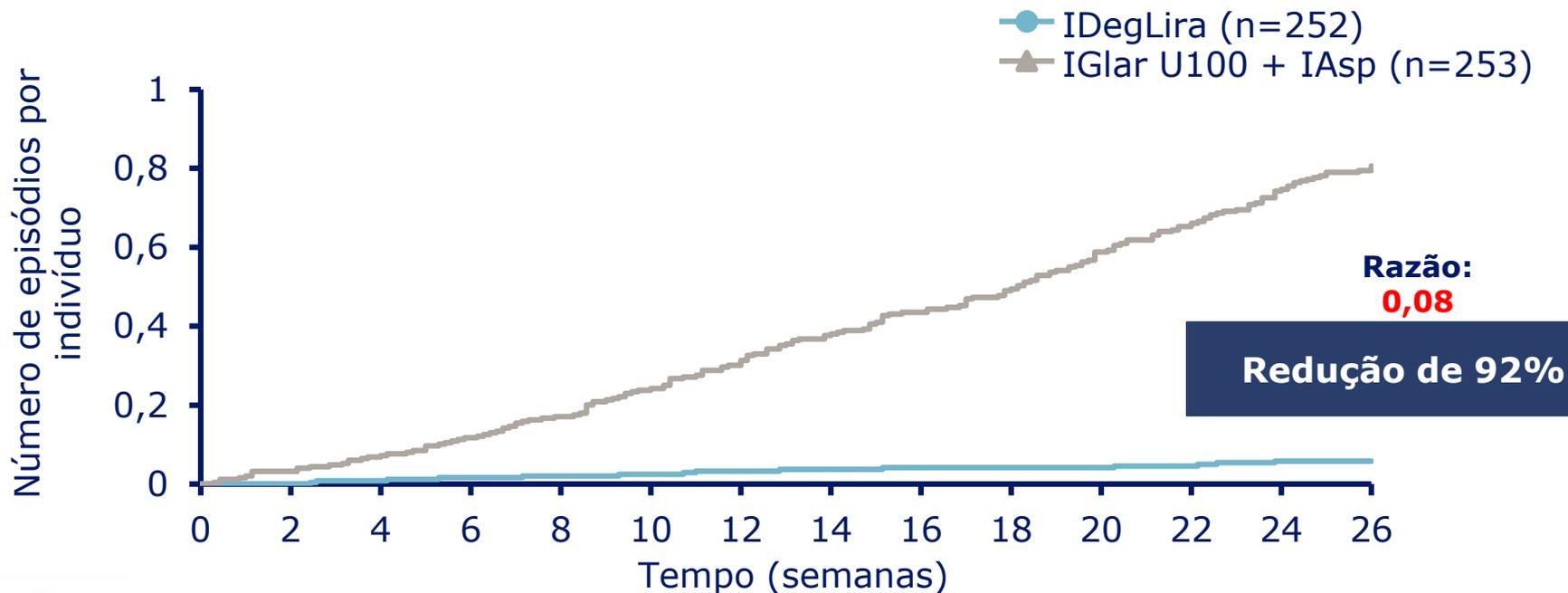


Billings et al. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL VII

Hipoglicemia grave ou sintomática confirmada noturna (<56mg/dL)



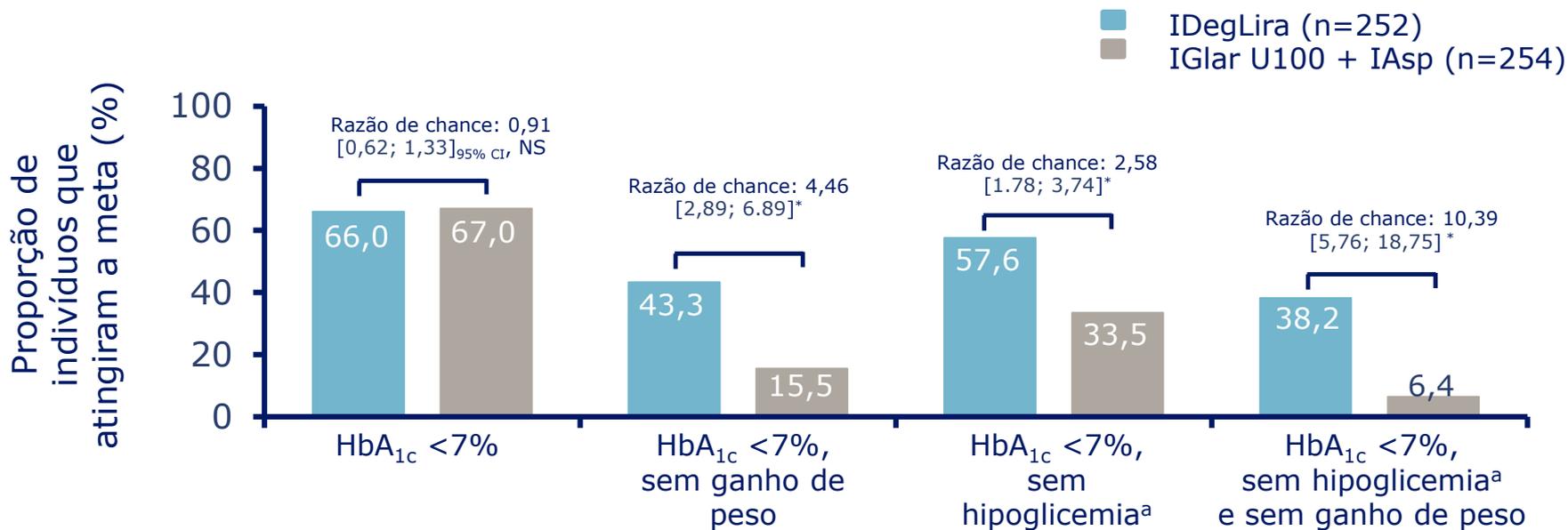
Função cumulativa média baseada no conjunto de análise de segurança. Nocturno foi definido entre 00: 01-05: 59 (ambos inclusive; IC, intervalo de confiança; IAsp, insulina aspart Combinação IDegLira, insulina degludeca / Liraglutida; IGlax U100, insulina Glargina

Billings et al. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL VII

Pacientes com HbA_{1c} <7% e desfechos compostos



NS não significativo; Iasp insulina aspart; Iglar U100 insulina glargina U100

Billings et al. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

IDegLira versus basal-bolus no DM2

IDegLira

1 caneta¹

1 aplicação¹

1 teste de glicemia²

Regime diário



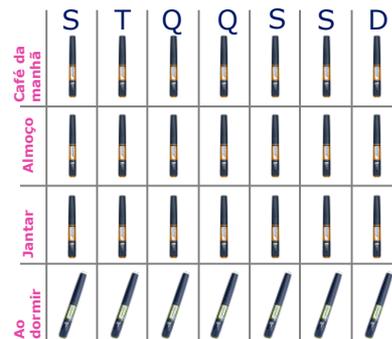
Basal - Bolus

2 canetas

2-5* aplicações³

2-4* testes de glicemia²

Regime diário



*Baseado no número de refeições

1. Buse JB et al. Diabetes Care 2014;37: 2926-2933 2. Owens D et al. Diabetes and Primary Care 2004; 6(1): 8-16.

3. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – Insulin Glargina U100. Technology Appraisal number 53. December, 2002.

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

DUAL VII

Mensagens principais

IDegLira vs. IGlax U100 + IAsp:

- Redução de HbA_{1c} : 1,48% vs 1,46%
- Razão de hipoglicemia: 1,07 vs 8,17*
- Mudança no peso: -0,93 vs +2,64 kg
- Dose de insulina total: 40 U vs 84 U
- Aplicações diárias:



Não-inferior

Superior

Superior

Sem eventos adversos inesperados com IDegLira

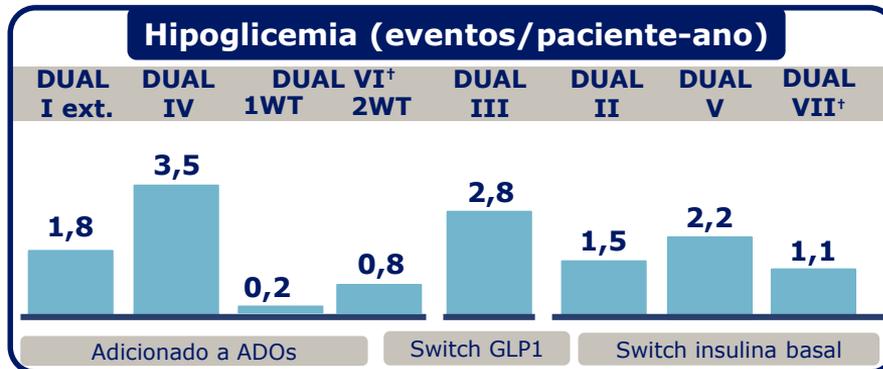
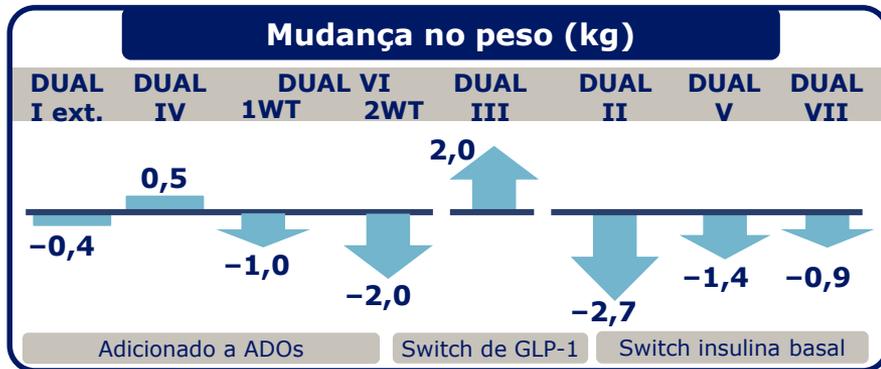
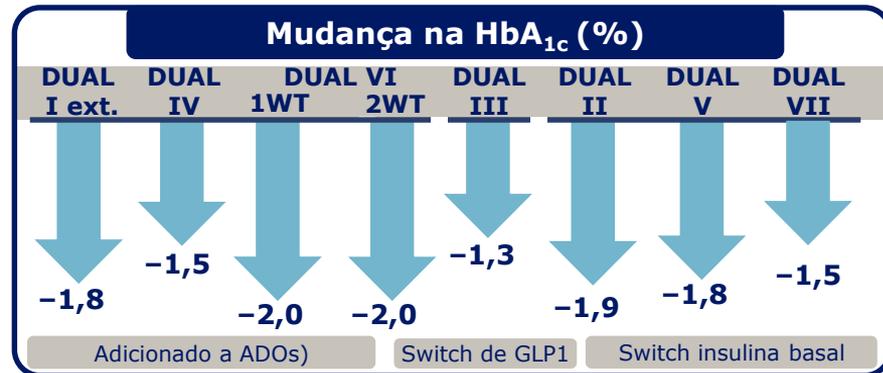
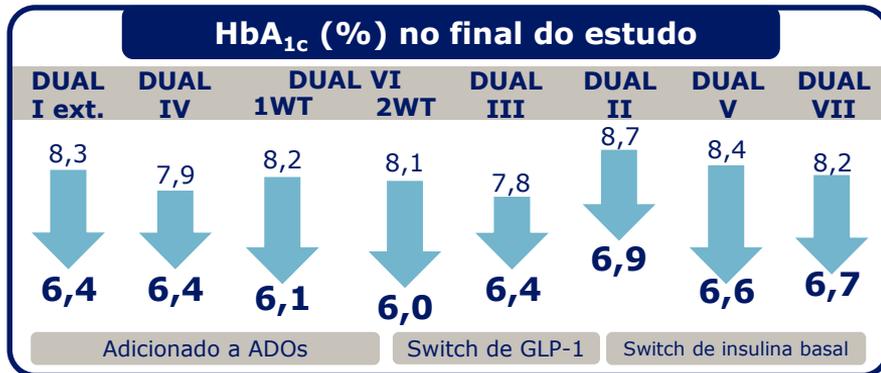


*Razão, eventos por paciente/ano de exposição

Billings *et al.* *Diabetes Care.* <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Programa DUAL - Achados clínicos principais



Buse et al. *Diabetes Care* 2014;37:2926-33; Linjawi et al. *Diabetes Ther* 2017;8:101-14; Rodbard et al. *Diabet Med* 2017;34:189-96; Lingvay et al. *JAMA* 2016;315:898-907; Harris et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:858-65; Billings et al. *Diabetes* 2017;66(Suppl. 1):A36. Billings et al. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc17-1114>. 2018

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

**Superior Efficacy of Insulin
Degludec/Liraglutide (IDegLira) vs.
Insulin Glargine (IGlar U100) as Add-on
to Sodium-Glucose Co-Transporter-2
Inhibitor (SGLT-2i) ± Oral Antidiabetic
Drug (OAD) Therapy in Patients with
Type 2 Diabetes (T2D): **DUAL IX Trial****

Athena Philis-Tsimikas, MD

Liana K Billings, MD, MMSc

Robert Busch, MD

Cristóbal Morales-Portillo, MD

Rajesh Sahay, MD

Natalie Halladin, MD, PhD

Ruta Gronskyste Juhl, PhD

Stewart Harris, MD, CM, MPH

Scripps Whittier Diabetes Institute, San Diego, CA, USA

NorthShore University HealthSystem, Evanston, IL, USA;
University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, IL, USA

Albany Medical Centre, New York, NY, USA

Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain

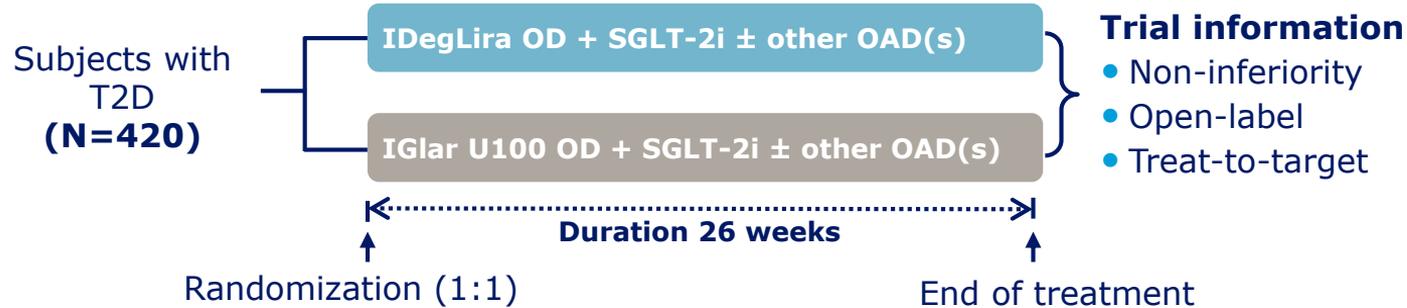
Osmania Medical College, Hyderabad, India

Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

Western University, London, ON, Canada

Trial design



Inclusion criteria

- Age ≥ 18 years
- Insulin-naïve
- HbA_{1c} 7.0–11.0%
- SGLT-2i \pm **other OADs***
- **BMI ≥ 20 and < 40 kg/m²**

Primary endpoint:

- Change from baseline in HbA_{1c} after 26 weeks

Confirmatory secondary endpoints:

- Change from baseline after 26 weeks in body weight
- Number of treatment-emergent severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycemic episodes
- Total daily insulin dose

*Metformin, DPP-4i, pioglitazone; the combination of pioglitazone and dapagliflozin was not allowed. DPP-4i were discontinued at randomization
BG, blood glucose; BMI, body mass index; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; IGlAr U100, insulin glargine 100 units/mL; OAD, oral antidiabetic drug; OD, once daily; SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; T2D, type 2 diabetes

Summary

Initiating IDegLira vs. initiating IGlara U100 in a population on combination OAD treatment including SGLT-2i resulted in:

• HbA_{1c} reduction

1.94% vs. 1.68%

Superior

• Hypoglycemia rate*

0.37 vs. 0.90

Superior

• Body weight change

0.0 kg vs. +2.0 kg

Superior

• Insulin dose

36 U vs. 54 U

Superior

*Events per patient year of exposure

HbA_{1c}, glycated hemoglobin; IDegLira, insulin degludec/liraglutide; IGlara U100, insulin glargine 100 units/mL; OAD, oral antidiabetic drug; SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor

Conteúdos

Necessidades não atendidas em intensificação de insulina basal

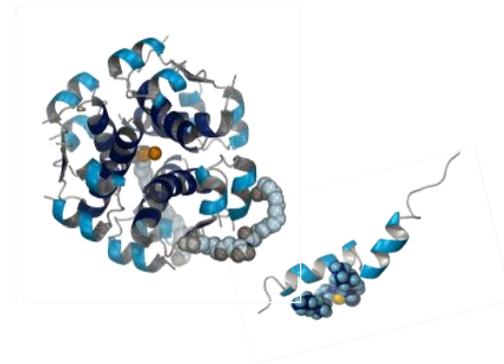
Combinação de AR GLP-1 e insulina basal

Introdução à IDegLira

IDegLira: resultados de fase 3

IDegLira: segurança e tolerabilidade

Aspectos práticos



IDegLira (Xultophy®)

Iniciar, titular e administrar



IDegLira

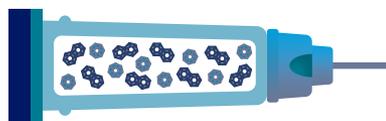
Combinação em aplicação única diária

FORMULAÇÃO

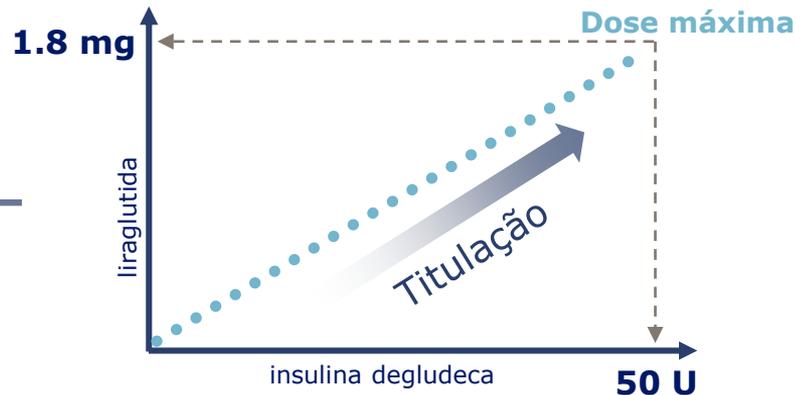
IDeg dihexâmeros
(100 U/mL)



liraglutida heptâmeros
(3.6 mg/mL)



3 mL caneta pré-
preenchida



1 unidade da combinação = 1 U degludeca + 0,036 mg de liraglutida



GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; IDeg, insulina degludeca; IDegLira, insulina degludeca/liraglutida
antidiabético oral
Xultophy®® Bula profissional. 2017

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Em combinação com antidiabéticos orais



- Recomenda-se iniciar com 10u de Xultophy® (10u de degludeca + 0,36mg de liraglutida)



Bula profissional de Xultophy®, 2017

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Pacientes em uso de insulina basal ou AR GLP-1



- A terapia com insulina basal deve ser descontinuada antes do início de Xultophy®
- Recomenda-se iniciar com 16u de Xultophy® (16u de degludeca + 0,6 mg de liraglutida)



Bula profissional de Xultophy®, 2017.

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Dose máxima



- A dose máxima de IDegLira é 50u (50u de degludeca e 1,8 mg de liraglutida)



Bula profissional de Xultophy®, 2017.

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Início de IDegLira

Dose iniciais usadas no programa DUAL

Pacientes mal controlados com ADOs

10 unidades da combinação
(10 U IDeg + 0,36 mg liraglutida)

Racional

Alinhado com a dose inicial em
pacientes com DM2 virgens de
insulina

Switch de AR GLP-1 ou insulina basal

16 unidades da combinação
(16 U IDeg + 0,6 mg liraglutida)

Racional

Alinhado com a recomendação
de iniciar com 0,6 mg/dia de
liraglutida

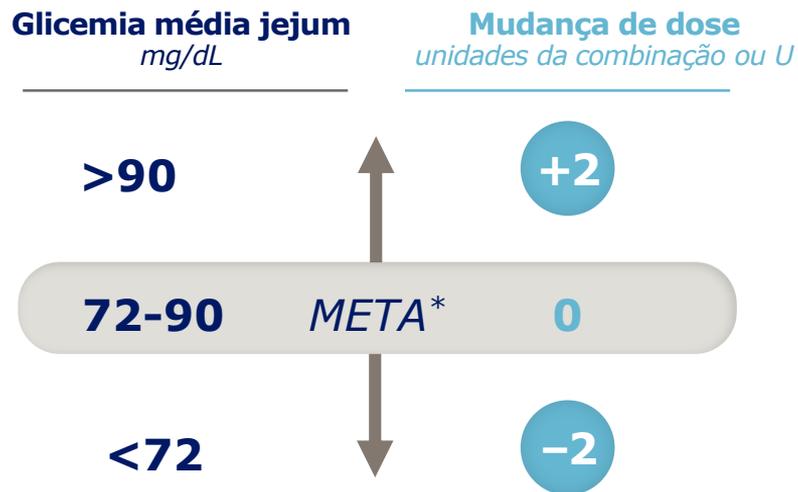


AR GLP-1RA, agonista de receptor de glucagon-like peptide-1; IIDegLira, Insulina degludeca/liraglutida;
ADOs anti-diabéticos orais; DM2 diabetes mellitus tipo 2
Xultophy bula profissional 2017

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

IDegLira: titulação realizada na maioria dos estudos

Algoritmo de titulação

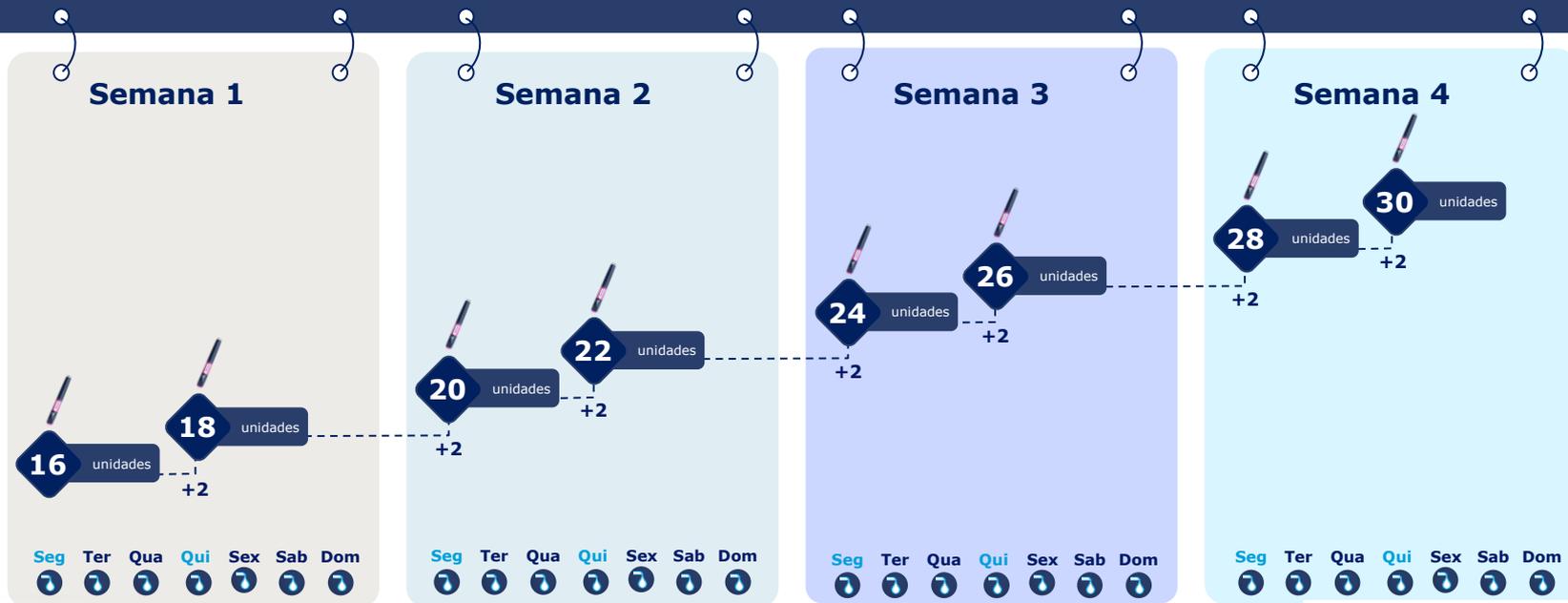


*Pode variar de acordo com o perfil do paciente IDegLira, insulina degludeca/liraglutida Buse *et al.* *Diabetes* 2015;64(Suppl. 1)

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

Titulação nos estudos clínicos

- Dose ajustada duas vezes por semana
- Ajuste baseado na média de 3 glicemias de jejum em dias consecutivos
- Meta glicêmica 70-90 mg/dL*



Medição de SMPG; * Para DUAL I - III e V-VII, no alvo DUAL IV foi de 4-6 mmol / L

A figura é uma representação esquemática de up-titulação de IDegLira quando os pacientes são continuamente incapazes de atingir seus alvos de glicemia de jejum. Nos ensaios DUAL I-VII, a titulação do IDegLira foi realizada duas vezes por Semanal (segunda e quinta-feira) com base na média dos três valores de SMPG em jejum anteriores

IDegLira, insulina degludeca / Liraglutida; SMPG, auto-medição da glicose plasmática. Xultophy® Bula profissional 2017

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

IDegLira: regime de tratamento

1 caneta



1 aplicação



1 Teste de glicemia



Aplicação uma vez ao dia, preferencialmente no mesmo horário
IDegLira, insulina degludeca/Liraglutida
Xultophy® Bula Profissional. 2017

Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida

IDegLira

Combinação de insulina degludeca e liraglutida em uma única caneta

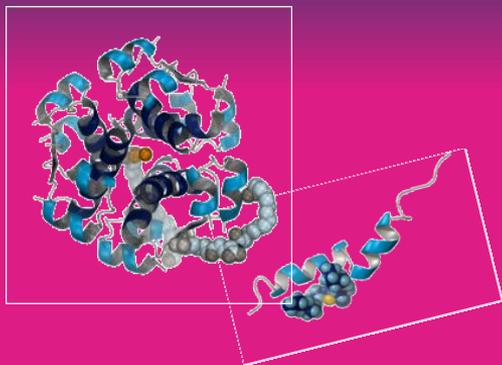
1 unidade da combinação = 1 U de IDeg + 0,036 mg de liraglutida

Pacientes virgens de insulina: iniciar com 10 U

Pacientes em uso de AR GLP-1 ou insulina basal: iniciar com 16 U

Dose máxima: 50 U (50 U IDeg; 1,8 mg liraglutida)

Obrigado!



Alexandre Hohl, MD, MSc, PhD
alexandrehoehl@endocrino.org.br



Xultophy[®]
insulina degludeca + liraglutida