

Klinické dáta pre použitie inzulínu glargín 300 U/ml u dospelaj a pediatrickej populácie s diabetom 1. typu a ich metaanalýza

Clinical data on the use of insulin glargine 300 U/ml in adult and paediatric populations with type 1 diabetes and their meta-analysis

Peter Novodvorský^{1,2}

¹Metabolické centrum s.r.o., Trenčín

²Department of Oncology & Metabolism, Medical School, University of Sheffield, United Kingdom

Súhrn

Ludia s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) sú odkázaní na pravidelnú aplikáciu inzulínu od zistenia diagnózy počas ich ďalšieho života. Dobrá metabolická kompenzácia vedie k zníženiu rizika dlhodobých diabetických komplikácií. Takáto snaha však naráža na proporčne sa zvyšujúce riziko hypoglykémie a závažnej hypoglykémie. Správny výber inzulínových preparátov, času a spôsobu ich podania je preto pri manažmente DM1T kľúčový. Autor v tejto práci rozoberá klinické štúdie skúmajúce použitie bazálneho inzulínového analógu 2. generácie glargín 300 U/ml u dospelaj a pediatrickej populácie s DM1T ako aj ich následnú metaanalýzu. Tieto dáta potvrdzujú efektivitu a bezpečnosť glargínu 300 U/ml v tejto populácii ako aj znížené riziko vzniku závažných hypoglykémii, a to najmä v titračnej fáze v porovnaní s inzulínom glargín 100 U/ml.

Kľúčové slová: bazálny inzulín – diabetes mellitus 1. typu (DM1T) – glargín 300 U/ml – glargín 100 U/ml hypoglykémia – inzulín degludek – závažná hypoglykémia

Summary

People with type 1 diabetes (T1D) are dependent on regular application of insulin from the time of the diagnosis and for the rest of their lives. Good metabolic compensation reduces the risk of long-term diabetic complications. These efforts are hampered, however, by the proportionally increased risk of hypoglycaemia and severe hypoglycaemia. The right choice of insulin preparation, timing and the mode of its application are therefore key factors in the management of this condition. In this work the author presents clinical trials examining the use of second-generation basal insulin analog glargine 300 U/ml in adult and paediatric populations of people with T1D and their meta-analysis. These data confirm efficacy and safety of glargine 300 U/ml in this population with a concomitant decreased risk of severe hypoglycaemia, in particular in the titration period (compared with insulin glargine 100 U/ml).

Keywords: basal insulin – glargine 300 U/ml – glargine 100 U/ml – hypoglycaemia – insulin degludec – nocturnal hypoglycaemia – type 1 diabetes (T1D)

✉ MUDr. Peter Novodvorský PhD., MRCP | p.novodvorsky@sheffield.ac.uk | www.sheffield.ac.uk

Doručené do redakcie | Received 13. 9. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 29. 9. 2020

Úvod

V rozvoji diabetes mellitus 1. typu (DM1T) hrá kľúčovú rolu autoimunitný proces vedúci k postupnej deštrukcii beta-buniek pankreasu. Následná inzulínová deficiencia vedie ku klinickým prejavom ochorenia: hyperglykémii a z nej vyplývajúcej polyúrii a polydipsii, strate telesnej hmotnosti a častokrát aj diabetickej ketoacidóze (DKA), ktorá vzniká práve v dôsledku absolútneho nedostatku inzulínu [1]. Rizikové faktory a najmä mechanizmy akými k tomuto procesu dochádza nám nie sú presne známe, tento proces nedokážeme významným spôsobom ovplyvniť alebo zastaviť a ochorenie dodnes nevieme liečiť. Napriek tomu dokážeme pravidelným podávaním inzulínu ľuďom s DM1T nielen zabrániť rozvratu vnútorného prostredia a smrti, ale vhodným časovaním a titráciou dávky inzulínu v súvislosti s intenzitou bazálneho metabolizmu, príjmom potravy a telesnou aktivitou (intenzifikovaná inzulínová terapia – IIT) vieme aj významne znížiť výskyt mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií [2,3]. O rok to bude presne 100 rokov od okamihu, čo Frederick Banting, John Macleod, Charles Best a James Collip objavili inzulín, ktorý bol potom v roku 1922 prvýkrát podaný 14-ročnému Leonardovi Thompsonovi ako prvému človeku s DM1T [4]. Spôsoby, akými sa inzulín získava, pripravuje a podáva pacientovi sa za toto obdobie výrazne zmenili, ale ciele prečo sa inzulín podáva, zostávajú rovnaké. Snaha o čo najlepšiu metabolickú kompenzáciu ale naráža na klinický problém hypoglykémie, ktorá predstavuje jednu z najvýznamnejších bariér pre dosiahnutie dobrej metabolickej kompenzácie [5].

V 40. rokoch 20. storočia boli na trh uvedené intermediárne (Neutral Protamine Hagedorn – NPH) inzulíny, ktoré sa používajú dodnes. Ich nevýhodou je pomerne značná variabilita účinku a maximum účinku 4–8 hodín od podania, čo vedie pri častej nutnosti ich podávania 2-krát denne k pomerne významnému riziku denných, ale najmä nočných hypoglykémii [6]. Vývoj 1. generácie dlhoočinkujúcich bazálnych inzulínových analógov, ktoré prišli na trh začiatkom nového tisícročia, viedol k dosiahnutiu dlhšej doby ich účinku, plochejšiemu časovému priebehu účinku a k zníženiu dennej (day-to-day) variability účinku, čo viedlo k zníženiu rizika hypoglykémii v porovnaní s NPH-inzulínmi [7]. Ďalšie farmakokinetické a farmakodynamické modifikácie týchto molekúl viedli k vývoju 2. generácie bazálnych inzulínových analógov, ktoré sú reprezentované 2 preparátmi – inzulín degludek a inzulín glargín 300 U/ml. Tieto inzulíny sa v porovnaní s inzulínovými analógmi 1. generácie vyznačujú ešte dlhšou dobou účinku presahujúcou 24 hodín a časovým priebehom účinku bez detekovateľného maxima (tzv. peak-

less action profile). Dáta z klinických štúdií potvrdili ich efektivitu, bezpečnosť a noninferioritu alebo superioritu (v závislosti od konkrétnej štúdie) ohľadom výskytu hypoglykémii v porovnaní s bazálnymi analógmi 1. generácie: klinické programy BEGIN (degludek vs glargín 100 U/ml) [8] a EDITION (glargín 300 U/ml vs glargín 100 U/ml) [9].

V nasledujúcom texte podávam prehľad klinických štúdií týkajúcich sa použitia inzulínových analógov 2. generácie u pacientov s DM1T v dospelých aj v pediatrickej populácii so zameraním sa na inzulín glargín 300 U/ml a ich metaanalýzu primárne zameranú na riziko výskytu závažnej hypoglykémie (ZH, t.j. hypoglykémia vyžadujúca pomoc inej osoby na jej zvládnutie [10]).

EDITION 4

Jednalo sa o medzinárodnú multicentrickú randomizovanú otvorenú (open label) klinickú štúdiu 4 paralelných skupín (glargín 300 U/ml podávaný ráno, alebo večer a glargín 100 U/ml podávaný ráno, alebo večer) na dospelých populácii 549 ľudí s DM1T na IIT s prandiálnym inzulínovým analógom [11]. Priemerný (standard deviation – SD) vek populácie bol 47 (\pm 14) rokov a priemerná (SD) dĺžka trvania DM1T 21 (\pm 13) rokov. Hlavným výsledkom bolo potvrdenie noninferiority glargínu 300 U/ml v porovnaní s glargínom 100 U/ml vzhľadom na zmenu HbA_{1c} za sledované obdobie 6 mesiacov: priemer (SD) 8,13 (0,77) % a 7,70 (0,99) po 6 mesiacoch pre glargín 300 U/ml a 8,12 (0,79) % a 7,68 (0,80) po 6 mesiacoch pre glargín 100 U/ml [11]. Výskyt hypoglykémie (potvrdenej \leq 3,9 mmol/l alebo ZH, uvádzaný ako incidencia a výskyt prepočítaný na pacientoroky) sa celkovo v skupinách používajúcich oba typy inzulínov neodlišoval. V titračnej fáze (0–8 týždňov) bol ale výskyt nočnej hypoglykémie počítanej na pacientoroky (potvrdenej \leq 3,9 mmol/l alebo ZH) významne nižší pri glargíne 300 U/ml (rate ratio 0,69 [95% CI 0,53–0,91]). Dávky inzulínu boli na konci sledovaného obdobia vyššie u všetkých skupín, ale nárast hmotnosti bola nižšia v skupine užívajúcej inzulín glargín 300 U/ml. Pri separátnom porovnaní skupín, ktoré inzulíny aplikovali ráno a skupín, ktoré inzulíny aplikovali večer neboli zistené žiadne významné rozdiely v sledovaných parametroch [11].

EDITION JP

Jednalo sa o multicentrickú randomizovanú otvorenú klinickú štúdiu 2 paralelných skupín na japonskej dospelých populácii 243 ľudí s DM1T na IIT, ktorí boli randomizovaní pre podávanie inzulínov glargín 300 U/ml, alebo glargín 100 U/ml vo večerných hodinách [12]. Priemerný (SD) vek populácie bol 45 (\pm 15) rokov a priemerná (SD) dĺžka trvania DM1T 13 (\pm 9) rokov. Priemerná (SD) východisková

hodnota HbA_{1c} bola pri glargíne 300 U/ml 8,06 (0,64) % a pri glargíne 100 U/ml 8,07 (0,74) %. EDITION JP tak tiež potvrdila noninferioritu glargínu 300 U/ml voči glargínu 100 U/ml vzhľadom na zmenu hladín HbA_{1c} za sledované obdobie 6 mesiacov: hladiny HbA_{1c} klesli pri podávaní glargínu 300 U/ml v priemere o 0,30 % a pri podávaní glargínu 100 U/ml o 0,43 %, priemerný rozdiel počítaný metódou najmenších štvorcov (least square mean – LS) 0,13 % (95% CI -0,03–0,29) [12]. Druhým významným výsledkom bol zaznamenaný signifikantne nižší výskyt hypoglykémie kedykoľvek počas dňa (potvrdené $\leq 3,9$ mmol/l alebo ZH; rate ratio 0,80 [95% CI 0,65–0,98]) ako aj nočnej hypoglykémie (rate ratio 0,66 [95% CI 0,48–0,92]), a tieto rozdiely boli najviac markantné počas prvých 8 týždňov, tj. v titračnej fáze [12]. Dávky inzulínu boli na konci sledovaného obdobia vyššie pri podávaní oboch inzulínov, ale nárast hmotnosti bol nižší pri inzulíne glargín 300 U/ml [12].

EDITION JUNIOR

Jednalo sa o medzinárodnú multicentrickú randomizovanú otvorenú klinickú štúdiu 2 paralelných skupín 463 pediatrických pacientoch (vek 6–17 rokov) s DM1T na IIT, ktorí boli randomizovaní pre podávanie inzulínov glargín 300 U/ml, alebo glargín 100 U/ml v ranných alebo večerných hodinách [13]. Priemerný (SD) vek populácie bol 12,9 ($\pm 2,9$) rokov a priemerná (SD) dĺžka trvania DM1T 5,7 ($\pm 3,3$) rokov. Priemerná (SD) východisková hodnota HbA_{1c} bola pri podávaní glargínu 300 U/ml 8,65 (0,88) % a pri podávaní glargínu 100 U/ml 8,61 (0,87) %. Aj v pediatrickej populácii sa potvrdila noninferiorita glargínu 300 U/ml voči glargínu 100 U/ml vzhľadom na redukciu HbA_{1c}: hodnota HbA_{1c} klesla v priemere (standard error of the mean – SE) za sledované obdobie 6 mesiacov pri podávaní glargínu 300 U/ml ako aj pri glargíne 100 U/ml o identických 0,40 (0,06) %, čo dáva priemerný rozdiel medzi skupinami počítaný metódou najmenších štvorcov (least square mean, LS) 0,004 % (95% CI -0,17–0,18) [13]. Výskyt potvrdenej hypoglykémie ($\leq 3,9$ mmol/l) ani ZH sa v skupinách používajúcich oba typy inzulínov signifikantne neodlišoval, ale výskyt ZH bol v skupine na glargíne 300 U/ml numericky nižší. V skupine užívajúcej glargín 300 U/ml bolo menšie množstvo účastníkov s hyperglykemickou príhodou s ketonémiou (6,4 %, výskyt 0,3 udalosti/pacientorok) ako v skupine užívajúcej glargín 100 U/ml (11,8 %, 0,41 udalosti/pacientorok) [13].

METAANALÝZA

Kedže všetky 3 spomenuté štúdie EDITION 4, EDITION JP aj EDITION JUNIOR mali podobný dizajn, bolo

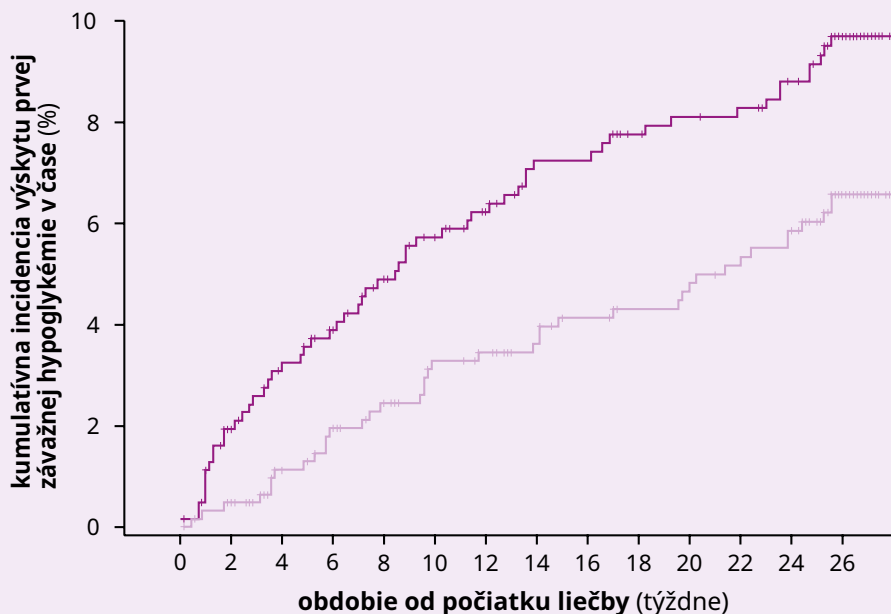
možné následne uskutočniť ich metaanalýzu s primárnym cieľom porovnať riziko výskytu ZH u ľudí s DM1T používajúcich inzulín glargín 300 U/ml v porovnaní s tými, ktorí používali glargín 100 U/ml ako aj porovnať rad iných sledovaných endpointov [14]. Celkovo bolo do metaanalýzy zahrnutých 628 účastníkov randomizovaných pre podávanie glargínu 300 U/ml a 624 pre podávanie glargínu 100 U/ml. Základné charakteristiky týchto 2 skupín boli vo všetkých sledovaných ukazovateľoch podobné. Na začiatku sledovaného obdobia (baseline) bol najpoužívanejším inzulínom glargín 100 U/ml a priemerný (SD) HbA_{1c} bol u oboch skupín identický 8,3 (0,8) % [14]. Najvýznamnejším poznatkom tejto metaanalýzy bolo zistenie, že v skupine pacientov, ktorým bol podávaný glargín 300 U/ml bol signifikantne nižší počet pacientov, u ktorých sa za sledované obdobie vyskytla minimálne 1 epizóda závažnej hypoglykémie (ZH; kumulatívna incidencia 39 pacientov, 6,3 %) v porovnaní so skupinou ktorú používali inzulín glargín 100 U/ml (58 pacientov, 9,3 %), hazard ratio 0,65 (95% CI 0,44–0,98), stratified log-rank test $p = 0,038$ (graf 1.1). Pri analýze jednotlivých časových úsekov bol pomer šancí (odds ratio – OR) pre výskyt ZH medzi začiatkom štúdie a 8. týždňom jej trvania signifikantne nižší v prospech glargínu 300 U/ml: OR 0,50 (95% CI 0,27–0,95; $p = 0,042$), ale v časovom intervale od 9. týždňa do konca trvania štúdie už tento pomer signifikantný nebol: OR 0,86 (95% CI 0,51–1,45; $p = 0,573$), graf 1.2 [14].

Priemerná (SE) redukcia HbA_{1c} za sledované obdobie 6 mesiacov bola v skupine užívajúcej glargín 300 U/ml -0,38 (0,036) % a užívajúcej glargín 100 U/ml -0,44 (0,036) %, čo dáva priemerný rozdiel medzi týmito skupinami počítaný metódou najmenších štvorcov (least square mean – LS) 0,05 % (95% CI -0,044–0,150) a potvrdzuje noninferioritu inzulínu glargín 300 U/ml vs glargín 100 U/ml vzhľadom na redukciu HbA_{1c} [14], graf 2. Dávky inzulínu ako aj telesná hmotnosť boli na konci sledovaného obdobia vyššie v oboch skupinách, ale rozdiely neboli štatisticky významné. Nežiadúce účinky sa vyskytli u 395 (62,8 %) účastníkov na inzulíne glargín 300 U/ml a u 388 (62,2 %) účastníkov na inzulíne glargín 100 U/ml a liečbu z dôvodu nežiadúcich účinkov prerušilo 6 (1 %) pacientov na glargíne 300 U/ml a u 388 (0,8 %) účastníkov glargíne 100 U/ml [14].

Zhrnutie

Výsledky štúdií EDITION 4, EDITION JP a EDITION JUNIOR aj ich následná metaanalýza potvrdili noninferioritu glargínu 300 U/ml voči glargínu 100 U/ml pre redukciu hodnoty HbA_{1c} pri súčasnom signifikantnom znížení incidence závažnej hypoglykémie (ZH), a to najmä v prvých 8. týždňoch, tj. vo fáze intenzívnej titrácie dávok

Graf 1.1 | Kaplanova-Maierova krivka ukazujúca kumulatívnu incidenciu výskytu prvej závažnej hypoglykémie v čase v metaanalýze štúdií EDITION 4, EDITION JP a EDITION JUNIOR. Upravené podľa [14]

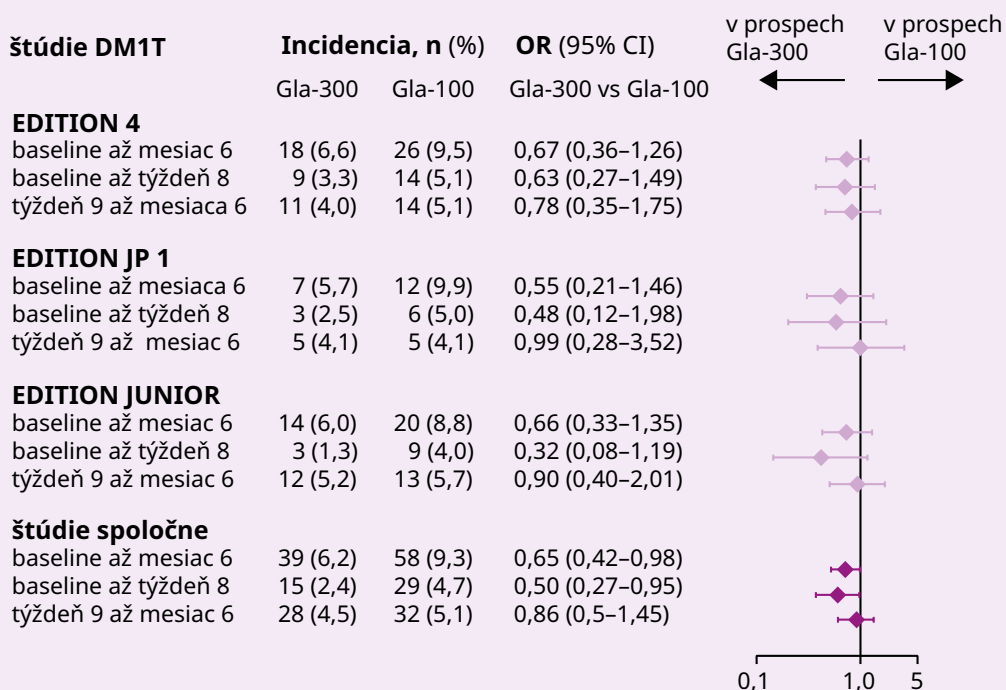


počet v riziku (≥ 1 príhoda/ cenzorovaní)	týždeň				
	0	6	12	20	26
Gla-300	629 (0/0)	596 (12/21)	573 (21/35)	552 (29/49)	455 (39/135)
Gla-100	624 (0/0)	583 (24/17)	556 (38/30)	531 (49/44)	447 (58/119)

— Gla-300 hazard ratio (95% CI) Gla-300 vs Gla-100: 0,65 (0,44-0,98)
 — Gla-100 stratified log rank test: p = 0,038

Gla-300 – inzulín glargín 300 U/ml Gla-100 – inzulín glargín 100 U/ml 95% CI – 95% interval spoľahlivosti

Graf 1.2 | Incidencia závažnej hypoglykémie (ZH) v štúdiách EDITION 4, EDITION JP a EDITION JUNIOR a ich metaanalýze. Upravené podľa [14]



Gla-300 – inzulín glargín 300 U/ml Gla-100 – inzulín glargín 100 U/ml 95% CI – 95% interval spoľahlivosti

inzulínu. Tieto dáta tak predstavujú validný argument pri výbere optimálneho bazálneho inzulínového preparátu u dospelých ako aj pediatrických pacientov s DM1T.

V súčasnosti prebiehajú klinická štúdia InRange [15] ako aj zber real world evidence (RWE) dát, ktoré porovnávajú efektivitu a bezpečnosť glargínu 300 U/ml a degludeku u pacientov s DM1T za pomoci technológie CGM. Očakáva sa, že ich výsledky budú prezentované na tohtoročnom kongrese EASD, resp. v budúcom roku.

Vyhlasenie o konflikte záujmov autora

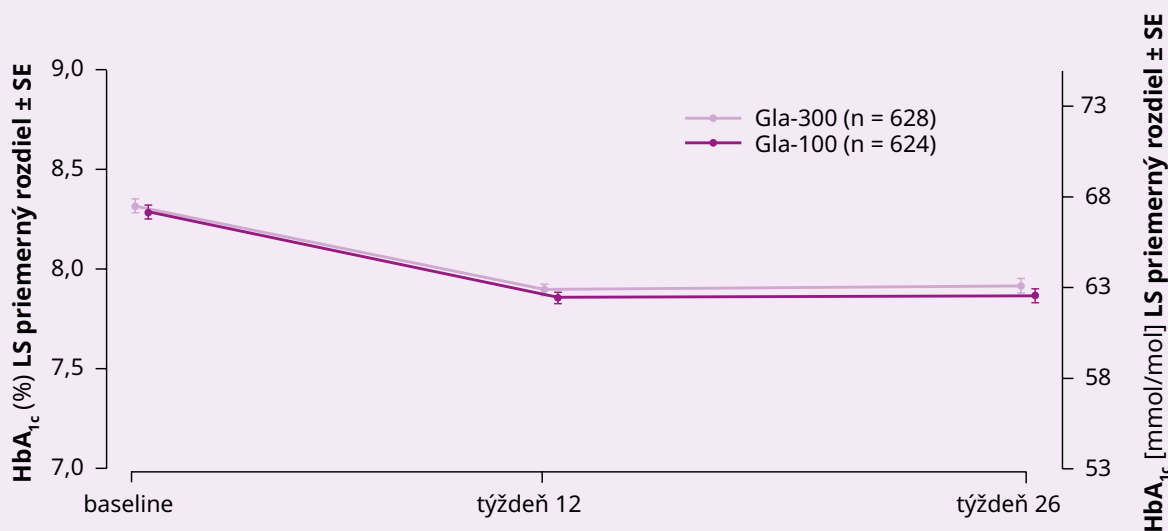
Participácia na klinických sledovaniach a firemnom grante: NovoNordisk United Kingdom, Sanofi/Covance. Nepeňažné plnenie v zmysle zákona: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly. Prednášajúci: Sanofi, NovoNordisk, Eli Lilly, Dôvera zdrav. poisťovňa a.s.. Konzultant/odborný poradca: Sanofi, Eli Lilly.

Literatúra

- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Elsevier Saunders 2011. ISBN 978-1437703245.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14): 977-986. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- Nathan DM, Bayless M, Cleary P et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. Diabetes 2013; 62(12): 3976-3986. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db13-1093>.
- Banting FG, Best CH, Collip JB et al. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. Can Med Assoc J 1922; 12(3): 141-146.

- Novodvorsky P, Heller SR. Hypoglycaemia in Diabetes. Medicine 2019; 47(1): P52-P58. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.10.005>.
- Iqbal A, Novodvorsky P, Heller SR. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. Diabetes Metab J 2018; 42(1): 3-18. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2018.42.1.3>.
- Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. Diabetes Obes Metab 2017; 19(1): 3-12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12782>.
- Ratner RE, Gough SC, Mathieu C et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab 2013; 15(2): 175-184. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12032>.
- Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015; 17(9): 859-867. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12485>.
- International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40(1): 155-157. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2215>.
- Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL versus Glargine 100 Units/mL in People with Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care 2015; 38(12): 2217-2225. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0249>.
- Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). Diabetes Obes Metab 2016; 18(4): 375-383. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12619>.
- Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA et al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) with Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized

Graf 2 | Zmena HbA_{1c} v metaanalýze štúdií EDITION 4, EDITION JP a EDITION JUNIOR, od východiskovej hodnoty (baseline), týždeň 12 až po koniec sledovaného obdobia (týždeň 24, t.j. 6 mesiacov). Vyjadrené ako priemerný rozdiel ± SE (standard error of the mean, t.j. štandardná chyba priemeru) počítaný metódou najmenších štvorcov (least square mean - LS). Upravené podľa [14]



Gla-300 - inzulín glargín 300 U/ml Gla-100 - inzulín glargín 100 U/ml

Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1512–1519. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-1926>>.

14. Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C et al. Lower Risk for Severe Hypoglycaemia with Insulin Glargine 300 U/mL vs Glargine 100 U/mL in Participants with Type 1 Diabetes: a Meta-Analysis of 6-Month Phase 3 Clinical Trials. *Diabetes Obes Metab* 2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14109>>.

15. Battelino T, Bosnyak Z, Danne T et al. InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring-Study Design. *Diabetes Ther* 2020; 11(4):1017–1027. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00781-6>>.