

DEGLUDEC: UNA NUOVA INSULINA SUL MERCATO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Oggi giovedì 29 gennaio 2015 esce sul mercato italiano l'insulina Degludec con il nome commerciale Tresiba.

Degludec è un analogo dell'insulina, che si differenzia dall'insulina umana per due diverse modificazioni strutturali: la delezione di una treonina in posizione B30 e l'aggiunta di una catena di acido grasso a 16 atomi di carbonio sulla lisina in posizione B29, interposte da un acido γ -glutammico. Si lega specificamente al recettore dell'insulina e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina naturale.

Degludec iniettata per via sottocutanea forma multi-esameri solubili. I monomeri di insulina si separano gradualmente dai multi-esameri, determinando così un rilascio lento e continuo di insulina nella circolazione. Con la somministrazione per via sottocutanea una volta al giorno, l'effetto ipoglicemizzante di Degludec è distribuito in modo uniforme durante le 24 ore, con una variabilità da giorno a giorno quattro volte inferiore rispetto a Glargine.

L'affinità per l'albumina sierica determina un legame alle proteine plasmatiche > 99%. La degradazione di Degludec è simile a quella dell'insulina umana e tutti i metaboliti sono inattivi.

Il **profilo farmacocinetico "piatto"** si traduce in un **effetto ipoglicemizzante stabile e prevedibile**. Degludec presenta una bassa variabilità d'azione e quindi un effetto ipoglicemizzante maggiormente prevedibile rispetto a Glargine. In seguito alle prime somministrazioni di Degludec (emivita stimata intorno a 25 ore, durata 42 ore), i livelli d'insulina plasmatica aumentano progressivamente fino al raggiungimento dello *steady-state* dopo 2-3 giorni. Successivamente, le concentrazioni di insulina plasmatica rimangono stabili, risentendo in minor misura della tempistica di somministrazione. Tali proprietà farmacocinetiche consentono all'insulina Degludec di essere **efficace e sicura anche se somministrata secondo uno schema flessibile**.

Efficacia e sicurezza di Degludec sono state testate in 15 studi di fase 3a, *treat-to-target*, randomizzati, controllati, multicentrici, in aperto:

- nove analizzavano solo Degludec in mono-somministrazione giornaliera: tre nel diabete di tipo 1 (DM1) e sei nel diabete di tipo 2 (DM2), questi ultimi per la maggior parte in pazienti *naïve* per l'insulina;
- quattro la co-formulazione con insulina Aspart;
- due la co-formulazione con Liraglutide.

In tutti gli studi di **confronto diretto** in cui il comparatore attivo era Glargine, è stato raggiunto l'*end-point* primario di **non inferiorità di Degludec rispetto a Glargine**, sia per riduzione di emoglobina glicata che per eventi avversi.

Per quanto riguarda la **glicemia a digiuno, Degludec la riduceva costantemente più di Glargine o Detemir**, raggiungendo la significatività statistica in vari studi, sia nel DM1 che nel DM2, **con minor rischio di ipoglicemie notturne**.

Nel DM1, Degludec deve essere combinato a un'insulina ad azione breve/rapida per coprire il fabbisogno insulinico prandiale.

Nei pazienti con DM2, Degludec può essere somministrato da solo o in qualsiasi combinazione con altri farmaci anti-diabetici [orali, agonisti del recettore del GLP-1 (Ag-GLP-1-R) e insulina in bolo].

Il dosaggio di Degludec deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base della glicemia a digiuno.

Come iniziare il trattamento

Nel DM2 la dose iniziale giornaliera raccomandata è di 10 unità, seguita da aggiustamenti posologici individuali. Per i pazienti con DM2 che usano una terapia insulinica basale, *basal/bolus*, pre-miscelata o auto-miscelata, il passaggio dall'insulina basale precedente a Degludec può essere effettuato a parità di numero di unità basali, seguito da aggiustamenti posologici individuali. Quando si aggiunge Degludec agli Ag-GLP-1-R, la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 10 unità, seguita da aggiustamenti della dose individuali. Se Degludec va a sostituire Detemir nella combinazione con gli Ag-GLP-1-R, si raccomanda di diminuire il numero di unità.



Per la maggior parte dei pazienti con **DM1**, il passaggio dall'insulina basale a Degludec può essere effettuato a parità di numero di unità, seguito da aggiustamenti posologici individuali. Per i pazienti che passano a Degludec dall'insulina basale due volte al giorno o che presentano HbA1c < 8.0% al momento del passaggio, è consigliata una riduzione di dose del 20%.

Per i casi in cui non sia possibile la somministrazione dell'insulina allo stesso orario del giorno, Degludec offre la **flessibilità di orario di somministrazione**. Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra. I pazienti che dimenticano una dose, sono tenuti a iniettarla non appena se ne accorgono e a riprendere quindi lo schema abituale di mono-somministrazione giornaliera.

Utilizzo in gruppi a rischio

Degludec può essere utilizzata in pazienti ≥ 65 anni e in quelli con compromissione renale ed epatica.

Non sono state ancora stabilite sicurezza ed efficacia di Degludec in bambini e adolescenti < 18 anni di età, così come non sono disponibili dati clinici relativi all'uso in gravidanza o durante l'allattamento. Non è noto se Degludec sia escreta nel latte materno, ma non si ritiene che possa causare effetti metabolici su neonati/lattanti. Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi per la fertilità.

Modalità di somministrazione

Degludec è fornita in una penna pre-riempita innovativa (*FlexTouch*), progettata per essere impiegata con gli aghi per iniezione *NovoFine* o *NovoTwist*. La penna pre-riempita da 100 U/mL eroga 1-80 unità con incrementi di 1 unità.

Degludec può essere somministrata tramite iniezione per via sottocutanea:

- nella coscia,
- nella parte superiore del braccio,
- nella parete addominale.

Degludec non deve essere somministrata:

- per via endovenosa, poiché ciò può provocare gravi ipoglicemie;
- per via intramuscolare, poiché ciò può modificare l'assorbimento;
- tramite microinfusori.

Bibliografia

1. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al; BEGINR Once Long trial investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* [2013, 30: 1298-304](#).
2. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al; The BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* [2013, 30: 1293-7](#).
3. 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: 175-84](#).
4. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al; NN1250-3668 (BEGIN R FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [2013, 36: 858-64](#).
5. Heise T, Nosek L, Bottcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [2012, 14: 944-50](#).
6. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [2012, 14: 859-64](#).
7. Fiore V, et al. Terapia insulinica iniettiva. [Endowiki](#).