

*Scheda di valutazione del farmaco*



# **Insulina degludec**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco  
della Regione Emilia-Romagna**

**Doc PTR n.254**

*Aprile 2015  
Recepito con determina n.5724 del 8/5/2015*

**Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali**

## Insulina degludec

<b>Indicazioni registrate</b>	Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno.
<b>Posologia</b>	Dose iniziale: 10 U/die. Il dosaggio deve essere determinato sulla base delle necessità individuali dei pazienti. E' raccomandato di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base del glucosio plasmatico a digiuno. Nei pazienti con diabete di tipo 1 il farmaco va somministrato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale. 1 U di insulina degludec = 1 UI di insulina umana = 1 U di insulina glargine = 1 U di insulina detemir
<b>ATC</b>	A10AE06
<b>Classe di rimborsabilità e regime di fornitura</b>	A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: internista, endocrinologo, geriatra), Piano Terapeutico AIFA cartaceo, PHT. <b>In Italia è stata negoziata ai fini della rimborsabilità unicamente l'indicazione nei pazienti adulti.</b>
<b>Procedura registrazione</b>	Centralizzata
<b>Confezioni disponibili e prezzo</b>	100 U/ml soluz. iniett. s.c. 5 penne preriempite FlexTouch 3 ml (= 300 U) 92,03 € (prezzo ex factory, IVA esclusa)

### Decisione della Commissione

Insulina degludec è inserita in PTR.

Glargine e detemir rimangono le insuline long acting di riferimento.

Insulina degludec rappresenta una opzione terapeutica nel trattamento del diabete dell'adulto (DM1 o DM2) nell'ambito di uno dei seguenti scenari clinici:

- assenza di un controllo glicemico adeguato nelle 24 h in pazienti in trattamento insulinico multi-iniettivo comprendente un'altra insulina basale;
- presenza di ipoglicemie notturne in corso di trattamento con altra insulina basale;
- pazienti che richiedono la somministrazione di una insulina basale, che necessitano di flessibilità di orario nella somministrazione e sono in grado di gestire tale flessibilità.

Ai fini della rimborsabilità, come da Determina AIFA, la prescrizione dovrà avvenire a cura delle strutture Diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate (specialisti in Medicina interna, Endocrinologia, Geriatra) utilizzando il Piano Terapeutico regionale (doc. PTR n.255); l'erogazione è limitata alla distribuzione diretta.

### Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

#### Contesto clinico e attuale standard di cura

La terapia del diabete mellito di tipo 1 (DM1) prevede la associazione di una insulina ad azione lenta e di una insulina "rapida" ai pasti. Per entrambe il dosaggio viene titolato col duplice scopo di raggiungere l'obiettivo del controllo glicemico e, nel contempo, ridurre il rischio di ipoglicemie. [NICE Evidence Summary]

La terapia del DM2 prevede in primo luogo modifiche mirate dello stile di vita con l'obiettivo di ridurre il peso corporeo – e quindi la insulino-resistenza – e,

sul lungo termine di contenere il rischio di complicanze micro e macrovascolari. [Documento PTR n. 173] Quando la sola modifica dello stile di vita non è sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico, si ricorre alla terapia farmacologica. Secondo le più recenti Linee Guida [ADA 2015, NICE 2009] il farmaco di prima scelta nel trattamento del DM2 neodiagnosticato è la metformina.

Quando la monoterapia con metformina, in aggiunta a modifiche degli stili di vita, non consente di raggiungere o mantenere un adeguato target di HbA1c, tutte le LG sono concordi nel raccomandare l'ag-

giunta di un secondo farmaco; di un terzo se neanche la duplice terapia si dimostra efficace nel raggiungere i target di HbA1c. Le opzioni terapeutiche disponibili sono rappresentate da: sulfaniluree (SU), glitazoni (TZD), glinidi, acarbiosio, dalle incretine (GLP-1 analoghi e DPP-4i) e/o dall'insulina. [Documento PTR n. 173]

### Meccanismo d'azione/profilo farmacocinetico dell'insulina degludec

La degludec è un'insulina basale long acting ottenuta mediante la tecnica del DNA ricombinante. La struttura dell'insulina è stata modificata in modo da ottenere la formazione di multi-esameri solubili e stabili in seguito alla iniezione nel sottocute. Si forma così un depot da cui insulina degludec viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione. [EPAR ed RCP Tresiba®]

Lo steady state si raggiunge dopo 2-3 giorni dall'inizio del trattamento.

L'effetto ipoglicemizzante, misurato allo steady state mediante clamp euglicemico, risulta essere dose dipendente, analogamente ad insulina glargine con cui è stata confrontata. [EPAR Tresiba®] Tuttavia, è distribuito in modo più uniforme nelle 24 ore. In particolare, la variabilità da giorno a giorno dell'effetto ipoglicemizzante risulta quattro volte inferiore rispetto ad insulina glargine. Il picco dell'effetto nelle 24 ore è meno pronunciato rispetto alla glargine e il declino dell'effetto tra la 12° e la 24° ora dalla somministrazione è inferiore.

Nell'intervallo posologico terapeutico la durata d'azione supera le 42 ore .

### Prove di efficacia

#### Diabete di tipo I

Tre RCT di fase III con disegno simile (studi BEGIN), multicentrici, in aperto, di non inferiorità, condotti su un totale di 1.578 pazienti adulti con diagnosi di DM1 da almeno 1 anno ed in terapia con regimi di insulina basal-bolus, hanno confrontato insulina degludec con insulina glargine [2 RCT: Heller et al. 2012; Mathieu et al. 2013] o insulina detemir [1 RCT: Davies et al. 2014].

L'esito primario era rappresentato per tutti gli studi dalla variazione nella percentuale della HbA1c rispetto al baseline. Il margine predefinito di non inferiorità era dello 0,4% (4,4 mmol/mol) assoluto sulla differenza tra i trattamenti.

Tra gli **esiti secondari** sono stati valutati: la variazione della glicemia a digiuno, la variazione della glicemia media misurata dal paziente (SMPG, calcolata sulla base di 4 o 9 misurazioni), la percentuale di pazienti con una riduzione dei livelli di HbA1c al di sotto del 7% e la frequenza di ipoglicemie confermate, complessive, gravi e notturne.

In tutti gli studi sono stati esclusi i pazienti con comorbidità clinicamente rilevanti e i pazienti che avevano manifestato ipoglicemie gravi ricorrenti (più di un evento grave durante gli ultimi 12 mesi).

I due studi di confronto con insulina glargine, BEGIN Basal-bolus type 1 e BEGIN Flex 1 hanno avuto una durata di 52 settimane. Per lo studio BEGIN Basal-bolus type 1 era prevista una fase di estensione di cui sono pubblicati i risultati a 2 anni. [Bode et al. 2013]

Il dosaggio delle insuline veniva titolato in modo da ottenere valori di glicemia prima di colazione tra 3,9 e < 4,9-5 mmol/L [tra 70 e 88-90 mg/dL], in base all'automisurazione del paziente. Tutti i pazienti ricevevano un trattamento basal-bolus, con la somministrazione di insulina aspart ai 3 pasti principali, più una 4° dose in caso di pasti aggiuntivi.

Alla fine del periodo di studio era prevista una settimana di wash out in cui i pazienti passavano ad insulina NPH che serviva a misurare la formazione di anticorpi anti-insulina.

Per maggiori dettagli vedi Tabelle delle evidenze in Allegato.

**Risultati** (vedi Tabelle 3a e 3b)

#### **BEGIN BASAL –BOLUS TYPE 1 [Heller et al, 2012]** Esito primario di efficacia

Insulina degludec è risultata non inferiore a insulina glargine. La **variazione media della HbA1c** dal baseline alla 52° settimana è stata di -0,4% per insulina degludec e -0,39% per la glargine [differenza: -0,01% (95% CI -0,14 a +0,12)], sia nella analisi per protocol che intention to treat.

#### Esiti secondari

**Percentuale di pazienti con HbA1c <7% (53 mmol/mol) alla 52° settimana:** è stata simile per i due gruppi e pari al 40% con insulina degludec ed al 43% con la glargine.

**FPG (glicemia a digiuno) media:** si è ridotta in modo simile con le due insuline: -1,3 mmol/L con insulina degludec e -1,4 mmol/L con insulina glargine.

**SMPG (profilo a 9 punti):** è diminuito in entrambi i

gruppi. Il valore medio prima della colazione è risultato significativamente più basso con insulina degludec, con una differenza stimata, statisticamente significativa, tra i trattamenti di 0,55 mmol/l [-1,03 a -0,08].

#### **Ipoglicemie confermate:**

- **complessive:** la frequenza è risultata simile con insulina degludec e glargine (42,54 episodi paziente/anno vs 40,18, rispettivamente; RR 1,07, 95% CI 0,89 a 1,28);
- **gravi:** la frequenza è risultata simile con insulina degludec e glargine (0,21 episodi paziente/anno vs 0,16, rispettivamente; RR 1,38, 95% CI 0,72 a 2,64);
- **notturne (tra le ore 00:01 e le 5:59 del mattino):** sono risultate significativamente meno frequenti con insulina degludec (4,41 vs 5,86 episodi paziente/anno; RR 0,75, 95% CI 0,59 a 0,96).

I risultati al termine del 2° anno (studio di estensione, Bode et al, 2013) hanno sostanzialmente confermato quelli ottenuti durante il primo anno.

#### **BEGIN FLEX T1 [Mathieu et al, 2013]**

I pazienti sono stati randomizzati nel rapporto 1:1:1 a ricevere per 26 settimane, in associazione ad insulina aspart ai pasti:

- insulina degludec in regime "Forced Flex" (somministrazione lunedì/mercoledì/venerdì mattina e martedì/giovedì/sabato/domenica sera);
- insulina degludec somministrata quotidianamente, alla sera con la cena;
- insulina glargine somministrata una volta al giorno alla stessa ora.

Nella fase di estensione dello studio, durata 26 settimane, tutti i pazienti in trattamento con insulina degludec, indipendentemente dal regime di partenza, hanno proseguito la terapia secondo un regime flessibile libero (I-Deg Flex Free), con somministrazione a qualsiasi orario del giorno (con una distanza minima di 8 ore e massima di 40 ore tra le dosi).

#### **Esito primario di efficacia**

Insulina degludec (entrambe le modalità di somministrazione) è risultata non inferiore a insulina glargine, sia nell'analisi PP che ITT.

La variazione di HbA1c alla 26° settimana è stata di: -0,40% per il regime Forced Flex, -0,41% per degludec somministrata alla sera e -0,58% per insulina

glargine [differenza tra insulina degludec Forced Flex e glargine: +0,17%, 95% CI +0,04 a +0,30; differenza tra insulina degludec alla sera e glargine: +0,01%, 95% CI -0,13 a +0,14].

Il risultato è stato confermato anche a 52 settimane.

#### **Esiti secondari**

**FPG (glicemia a digiuno) media a 26 settimane:** è diminuita di 1,28 mmol/L con insulina degludec forced flex, di 2,54 mmol/L con degludec alla sera e di 1,33 mmol/l con la glargine. La differenza non era statisticamente significativa per il confronto tra insulina degludec Forced flex e la glargine mentre la era per il confronto tra le 2 modalità di somministrazione della degludec.

Alla 52° settimana, la variazione dell'FPG era di -1,73 mmol/L con insulina degludec Flex Free rispetto a -0,61 mmol/L con la glargine; la differenza, pari a -1,07 mmol/L era statisticamente significativa.

#### **Ipoglicemie confermate:**

- **complessive:** non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi a 26 e 52 settimane.
- **notturne:** alla 26° settimana erano 6,2 gli episodi per pz/anno nel gruppo a regime forced flex vs 9,6 con degludec alla sera e 10 con la glargine. La differenza era statisticamente significativa sia per il confronto tra il regime forced flex e la glargine che tra i 2 regimi di degludec. Alla 52° settimana gli eventi di ipoglicemia notturna hanno avuto una frequenza significativamente minore con insulina degludec freeflex vs insulina glargine (6,3 vs 8,4 episodi paziente/anno; RR 0,73, 95% CI 0,54 a 0,98).

#### **BB T1 BASAL –BOLUS [Davies et al, 2014]**

I pazienti sono stati randomizzati nel rapporto 2:1 a ricevere:

- insulina degludec alla sera;
- insulina detemir, una volta al giorno alla stessa ora (una seconda dose poteva essere aggiunta se non veniva raggiunto un controllo glicemico dopo 8 settimane). Entrambe erano associate in uno schema basal bolus con insulina aspart ai pasti.

#### **Esito primario di efficacia**

Insulina degludec è risultata non inferiore ad insulina detemir. La variazione di HbA1c dal baseline alla 26 settimana è stata di -0,73% per insulina degludec e -0,65% per insulina detemir (differenza: -0,09%, 95% CI -0,23 a +0,05).

### Esiti secondari

**FPG medio:** si è ridotto di 2,6 mmol/L con insulina degludec e di 0,62 mmol/L con insulina detemir. La differenza tra i bracci, pari a -1,66 mmol/L era statisticamente significativa (95% CI -2,37 a -0,95).

**SMPG (automisurazione a 9 punti):** era simile tra i due gruppi.

### **Ipoglicemie confermate:**

- **complessive:** hanno avuto una frequenza simile con insulina degludec e detemir;
- **notturne:** sono risultate significativamente meno frequenti con insulina degludec rispetto a detemir (4,14 vs 5,93 episodi paziente/anno; RR 0,66, 95% CI 0,49 a 0,88).

### **Diabete di tipo II**

Il farmaco è stato registrato sulla base dei risultati di 6 RCT principali multicentrici di fase III, in aperto [EPAR Tresiba]. Di questi:

- uno (studio BEGIN Basal-Bolus Type 2) ha confrontato insulina degludec con insulina glargine, entrambe in associazione con insulina aspart ai pasti in pazienti non adeguatamente controllati dal trattamento con regimi contenenti insulina da almeno 3 mesi, con o senza antidiabetici orali [Garber et al 2012]
- uno (studio BEGIN Once Long) ha confrontato insulina degludec con insulina glargine in pazienti adulti con DM2 **naïve all'insulina** non controllati dalla terapia con antidiabetici orali (MTF, MTF + secretagoghi o inib. alfa-glicosidasi) da almeno 3 mesi [Zinman et al. 2012]
- uno (studio BEGIN FLEX) ha confrontato insulina degludec, somministrata secondo uno schema "flessibile" predefinito con intervalli tra le dosi di 8 oppure 40 ore oppure al pasto serale secondo uno schema fisso, con insulina glargine somministrata quotidianamente alla stessa ora in pazienti adulti con DM2 non controllato dalla terapia in corso e:
  - naïve all'insulina ma in trattamento con antidiabetici orali (OAD; 57,9% dei pazienti),
  - in trattamento con una insulina basale ma non con OAD (3,1% dei pazienti),
  - in trattamento con insulina basale ed alme-

no un OAD (38,7% dei pazienti) [Meneghini et al. 2013]

- uno (studio BEGIN: Once Simple Use) ha confrontato insulina degludec con sitagliptin in pazienti con DM2 da almeno 6 mesi, non controllato dalla terapia con 1–2 OAD, tra cui MTF, SU, glinidi o pioglitazone (PIO), in qualunque combinazione e a dosi stabili per almeno 3 mesi, e naïve alla terapia con insulina [Philis-Tsimikas et al. 2013]
- uno (studio BEGIN LOW VOLUME) ha valutato una concentrazione—200 U/ml— attualmente non disponibile in commercio nel nostro Paese [Gough et al. 2013]
- uno (Studio 3586) ha confrontato insulina degludec con insulina glargine esclusivamente in pazienti asiatici (inclusi i giapponesi)

Ai fini della presente valutazione non sono stati considerati gli ultimi 2 studi sopra riportati per ragioni legate alla trasferibilità (formulazione testata nel primo studio e popolazione arruolata nel secondo). Tutti gli studi considerati erano RCT multicentrici di non inferiorità fatta eccezione per lo studio BEGIN: Once Simple Use il cui obiettivo era di dimostrare la superiorità di insulina degludec rispetto a sitagliptin. L'**esito primario** era rappresentato in tutti gli studi dalla variazione percentuale dei livelli di HbA1c rispetto al baseline. Negli studi di non inferiorità il margine predefinito era dello 0,4% (4,4 mmol/mol) assoluto sulla differenza tra i trattamenti.

Tra gli **esiti secondari** sono stati valutati: variazione del FPG, SMPG, la percentuale di pazienti responder (con riduzione dei livelli di HbA1c al di sotto del 7% o del 6,5%), la frequenza degli episodi ipoglicemici confermati, complessivi, gravi (che richiedevano assistenza) e notturni (ipoglicemie che si verificano tra le ore 00:01 e le 5:59 del mattino).

Maggiori dettagli sul disegno degli studi sono riportati nelle tabelle delle evidenze 4-6 in allegato.

In tutti gli studi sono stati esclusi i pazienti con comorbidità clinicamente rilevanti e i pazienti che avevano manifestato ipoglicemie gravi ricorrenti durante la terapia in corso precedentemente allo screening.

## Risultati (Tabella 7)

### Studi a dose fissa di insulina degludec

#### **Studio nei pazienti PROVENIENTI DA UNA ALTRA INSULINA BASALE: BEGIN Basal-Bolus Type 2 [Garber AJ et al. 2012]**

Lo studio, durato 52 settimane, ha arruolato 1.006 pazienti con una HbA1c media di 8,4%, una glicemia preprandiale media di 9,2 mmol/L, la maggior parte dei quali (96-98%) in trattamento con una insulina basale, che sono stati randomizzati 3:1 a ricevere insulina degludec o insulina glargine nell'ambito di un regime basal-bolus, comprendente insulina aspart ai pasti (i 3 principali, + 1 dose supplementare se veniva effettuato un 4° pasto). Il dosaggio delle 2 insuline basali in studio è stato aggiustato in modo da ottenere valori di glicemia prima di colazione tra 3,9 e <5,0 mmol/L [70 e <90 mg/dL] automisurazione).

#### Esito primario di efficacia

Insulina degludec è risultata non inferiore a insulina glargine. La variazione di HbA1c dal baseline alla 52 settimana è stata di -1,18% per insulina degludec e -1,22% per insulina glargine [differenza 0,05%, 95% I -0,08 a +0,18]. L'analisi nella popolazione "full analysis set" ha confermato il risultato.

#### Esiti secondari

**FPG medio a 52 settimane:** si è ridotto di 2,3 mmol/L nel braccio trattato con degludec e di 2,0 mmol/L nel braccio trattato con glargine. La differenza tra i bracci non era statisticamente significativa.

**Percentuale di pazienti responder (HbA1c < 7%):** è stata simile per i 2 trattamenti (49% con degludec e 50% con glargine).

#### **Ipoglicemie confermate:**

- **complessive:** hanno avuto una frequenza di 11,09 e 13,63 episodi paziente/anno rispettivamente con insulina degludec e con insulina glargine. La differenza relativa è risultata statisticamente significativa (rate ratio: 0,82, 95% CI da 0,69 a 0,99).
- **gravi:** hanno avuto una frequenza di 0,06 e 0,05 episodi paziente/anno rispettivamente con insulina degludec e con insulina glargine. La frequenza è risultata troppo bassa per una valutazione statistica del dato.

- **notturne:** hanno avuto una frequenza di 1,39 e 1,84 episodi paziente/anno rispettivamente con insulina degludec e con insulina glargine. La differenza relativa è risultata statisticamente significativa (rate ratio: 0,75, 95% CI da 0,58 a 0,99).

#### **Studi in pazienti NAÏVE ALL'INSULINA:**

##### **BEGIN Once Long [Zinman et al 2012]**

Lo studio, durato 1 anno, ha arruolato 1.030 pazienti con diagnosi di DM2 da almeno 6 mesi (media: 9 anni), non controllato (HbA1c media: 8,2%) dalla terapia con antidiabetici orali (MTF, MTF + secretagoghi o inib. alfa-glicosidasi). La quasi totalità dei pazienti assumeva MTF; il 58% era in trattamento con 2 OAD, il 10,8% con più di 2.

I pazienti sono stati randomizzati 3:1 a ricevere insulina degludec o insulina glargine. Anche in questo studio il dosaggio delle 2 insuline basali è stato aggiustato in modo da ottenere valori di glicemia prima di colazione in un intervallo tra  $\geq 3,9$  e  $<5,0$  mmol/L [ $\geq 70$  mg/dL e  $< 90$  mg/dL]; alla fine dello studio la posologia media era di 0,59 U/kg per insulina degludec e 0,60 U/kg per la glargine.

#### Esito primario di efficacia

Insulina degludec è risultata non inferiore a insulina glargine. Nella analisi per protocol la variazione di HbA1c dal baseline a 1 anno è stata di -1,14% per insulina degludec e -1,27% per insulina glargine [differenza: +0,13%, 95% CI -0,01 a +0,26]. L'analisi nella popolazione ITT ha confermato il risultato.

#### Esiti secondari

**FPG medio a 1 anno:** si è ridotto di 3,76 mmol/L nel braccio trattato con degludec e di 3,30 mmol/L nel braccio trattato con glargine. La differenza tra i bracci era statisticamente significativa: -0,43, 95% CI da -0,74 a -0,13].

**Percentuale di pazienti responder (HbA1c < 7%):** è stata simile per i 2 trattamenti (52% con degludec e 54% con glargine).

#### **Ipoglicemie confermate:**

-**complessive:** hanno avuto una frequenza di 1,52 e 1,85 episodi paziente/anno rispettivamente con insulina degludec e con insulina glargine. La diffe-

renza relativa non era statisticamente significativa (rate ratio: 0,82, 95% CI da +0,64 a +1,04).

- **gravi:** hanno avuto una frequenza di 0,003 e 0,023 episodi paziente/anno rispettivamente con insulina degludec e con insulina glargine. La frequenza relativa stimata è risultata significativamente inferiore per degludec (rate ratio vs glargine: 0,14, 95% CI da 0,03 a 0,70)
- **notturne:** hanno avuto una frequenza di 0,25 e 0,39 episodi paziente/anno rispettivamente con insulina degludec e con insulina glargine. La differenza relativa è risultata statisticamente significativa (rate ratio: 0,64, 95% CI da 0,42 a 0,98).

#### **BEGIN Once Simple Use [Philis-Tsimikas et al. 2013]**

Lo studio, durato 26 settimane, ha arruolato 458 pazienti adulti con DM2 da almeno 6 mesi (media: 7,7 anni), non controllato (HbA1c media: 8,9%) dalla terapia con 1 o 2 OAD, tra cui MTF, SU, glinidi o pioglitazone (PIO), a dosi stabili per almeno 3 mesi. Un quarto circa dei pazienti era in trattamento allo screening con la sola MTF; due terzi circa dei pazienti assumevano un secretagogo (SU o glinide) con o senza MTF. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere insulina degludec o sitagliptin (SITA) in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante in corso.

#### Esito primario di efficacia

Insulina degludec è risultata superiore a sitagliptin. La variazione di HbA1c rispetto al baseline a 26 settimane è stata di -1,52% per insulina degludec e -1,09% per sitagliptin [differenza: -0,43%, 95% CI da -0,61 a -0,24].

#### Esiti secondari

**FPG medio a 26 settimane:** si è ridotto di 3,41 mmol/L nel braccio trattato con degludec e di 1,24 mmol/L nel braccio trattato con SITA. La differenza tra i bracci era statisticamente significativa: -2,17 mmol/L, 95% CI da -2,59 a -1,74.

**Percentuale di pazienti responder (HbA1c < 7%):** è risultata significativamente più alta con insulina degludec: 41% vs 28% con SITA (OR 1,60, 95% CI da 1,04 a 2,47)

**Percentuale di pazienti responder (HbA1c < 7%) senza ipoglicemie:** è risultata più alta con insulina degludec: 25% vs 23% con SITA, ma senza raggiunge-

re la significatività statistica (OR 0,92, 95% CI da 0,55 a 1,53)

**Percentuale di pazienti responder (HbA1c ≤ 6,5%):** è risultata più alta con insulina degludec: 28% vs 14,9% con SITA (OR 1,98, 95% CI da 1,17 a 3,33).

#### **Ipoglicemie confermate:**

- **complessive:** hanno avuto una frequenza di 3,07 e 1,26 episodi paziente/anno rispettivamente con insulina degludec e con sitagliptin. La differenza relativa non era statisticamente significativa (rate ratio: 3,81, 95% CI da 2,40 a 6,05).
- **gravi:** hanno avuto una frequenza di 0,6 e 0,0 episodi paziente/anno rispettivamente con insulina degludec e sitagliptin. Il dato sulla frequenza relativa non è riportato.
- **notturne:** hanno avuto una frequenza di 0,52 e 0,30 episodi paziente/anno rispettivamente con insulina degludec e con sitagliptin. La differenza relativa è risultata 1:1:1 a ricevere: insulina degludec a dosaggio flessibile o fisso oppure insulina glargine (vedi pag. 5 e tabella 7 In Allegato).

#### Esito primario di efficacia

Il regime di somministrazione flex di insulina degludec è risultato non inferiore sia ad insulina glargine sia al regime di somministrazione ad orario fisso. La differenza tra insulina degludec a dosaggio flessibile e glargine nella variazione di HbA1c rispetto al baseline alla 26° settimana è stata dello 0,04% (95% CI da -0,61 a -0,24), mentre tra i due schemi di somministrazione di degludec è stata di -0,13% (95% CI da -0,29 a +0,03).

#### Esiti secondari

**FPG medio a 26 settimane:** si è ridotto di 0,42 mmol/L nel braccio trattato con degludec a dosaggio flessibile vs glargine (95% CI da -0,82 a -0,02) e di 0,05 tra i due schemi di degludec (95% CI da -0,45 a +0,35).

**Percentuale di pazienti responder (HbA1c < 7%):** è stata del 38,9% con insulina degludec a dosaggio flessibile, del 40,8% con degludec a dose fissa e del 43,9% con glargine.

#### **Ipoglicemie confermate:**

- **complessive:** hanno avuto una frequenza di 3,6 episodi paziente/anno con insulina degludec (entrambi i regimi) e 3,5 episodi paziente/anno

- con insulina glargine. La differenza relativa non era statisticamente significativa (rate ratio: 1,03, 95% CI da 0,75 a 1,40).
- **notturne**: hanno avuto una frequenza di 0,6 episodi paziente/anno con insulina degludec (entrambi i regimi) e 0,8 episodi paziente/anno con insulina glargine. La differenza relativa non era statisticamente significativa (rate ratio: 0,77, 95% CI da 0,44 a 1,35).

### Dati complessivi di sicurezza

Ai fini della valutazione della sicurezza, nel dossier EMA sono stati considerati i dati relativi ai pazienti arruolati nei 41 studi complessivi che hanno costituito il programma di sviluppo di insulina degludec. [EPAR EMA] Dei 5.624 pazienti esposti durante il programma di sviluppo, il 76% è stato arruolato negli studi di fase III. Di questi, l'88% è stato trattato con degludec per almeno 6 mesi, il restante per almeno un anno.

La frequenza degli eventi avversi totali e correlabili al trattamento è risultata leggermente superiore con degludec rispetto al comparator, ma manca una valutazione statistica dei dati.

Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati nasofaringite, infezioni dell'apparato respiratorio, mal di testa e diarrea, in gran parte di gravità lieve o moderata e con una frequenza simile tra degludec ed il comparator.

La percentuale di pazienti con eventi ipoglicemici gravi è stata leggermente superiore per insulina degludec rispetto al comparator (0,7% vs 0,4%) nei pazienti con DM2 così come la frequenza di interruzioni del trattamento per ipoglicemia (DM1: 2,5% vs 0,9%; DM2: 0,6% vs 0,3%).

**Le crisi ipoglicemiche notturne sono state descritte caso per caso nella descrizione dei singoli studi.**

Le reazioni al sito di iniezione sono state segnalate con una frequenza simile a quella della glargine, così come la comparsa di lipodistrofia.

La frequenza di reazioni allergiche negli studi che hanno valutato degludec è stata bassa e simile a quella verificatasi con la insulina di confronto [1,3 eventi per 100 pazienti/anno nei con degludec da sola o con la soluzione combinata di degludec ed aspart e 0,9 eventi per 100 pazienti/anno con il comparator).

Negli studi non si sono rilevate differenze tra degludec e insulina di confronto nella comparsa di anticorpi anti-insulina. Sono stati segnalati complessivamente 2 eventi, uno per degludec e uno per il comparator, attribuibili ad immunogenicità (in entrambi i casi la manifestazione segnalata è stata l'orticaria). In entrambi i casi la reazione è stata giudicata di grado lieve e "probabilmente NON correlata al trattamento" ed i pazienti hanno proseguito il trattamento in studio. **Non si sono osservati effetti rilevanti sul controllo dell'HbA1c o sul dosaggio utilizzato come conseguenza dalla formazione di anticorpi.**

Poiché la comparsa di anticorpi neutralizzanti è un evento infrequente le Autorità regolatorie hanno ritenuto che i dati **emersi dagli studi registrativi** non fossero sufficienti ad escludere questo rischio. Di conseguenza, analogamente alle altre insuline anche per degludec è richiesta una rivalutazione attenta dei dati relativi alla formazione di anticorpi anti-insulina da parte del titolare AIC durante la sorveglianza postmarketing ed in occasione della presentazione alle Autorità regolatorie dei rapporti periodici di sicurezza .

### Commenti alle prove di efficacia

Gli studi che hanno valutato insulina degludec hanno avuto una durata relativamente breve (max. 2 anni) e ne hanno valutato l'efficacia sulla base della riduzione dei livelli di HbA1c, un esito surrogato.

Analogamente agli studi registrativi delle altre insuline long acting, sono stati esclusi i pazienti con presenza di malattie cardiovascolari concomitanti e quelli con storia di ipoglicemie gravi ricorrenti e questo rappresenta un limite per la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica.

La riduzione del numero di episodi di ipoglicemia notturna, osservata con insulina degludec rispetto ad insulina glargine, è risultata statisticamente significativa, ma gli eventi, anche in virtù del fatto che sono stati esclusi i pazienti maggiormente a rischio, sono stati poco frequenti.

FDA nel "Briefing Document" su insulina degludec, sottolinea che la differenza nel numero di crisi ipoglicemiche osservata nei pazienti con DM1 dipenderebbe, almeno in parte, dal timing della sommini-

istrazione dell'insulina (al pasto serale) rispetto al periodo considerato nella rilevazione delle ipoglicemie notturne (tra le 00:01 e le 5:59 del mattino) perché in base ai risultati di una analisi supplementare dei dati richiesta alla ditta produttrice la significatività del risultato si perde se tale intervallo viene ampliato di 2 ore (ovvero: dalle 22.00 alle 5:59 o dalle 00:01 alle 8:00). [FDA Briefing Document]

### Decisioni AIFA

Ad ottobre 2014, è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale l'esito della negoziazione della rimborsabilità di insulina degludec. AIFA nel classificare il farmaco in classe A ne ha vincolato la prescrizione ad un Piano Terapeutico cartaceo redatto da specialisti in medicina interna, endocrinologi o geriatri.

Il Piano prevede la possibilità di prescrivere insulina degludec come insulina basale in pazienti adulti con DM1 o DM2. In questo secondo caso è prevista la associazione, oltre che con insulina rapida, anche con ipoglicemizzanti orali e/o incretine.

### Linee Guida e Technology Assessment

Le Linee Guida NICE sul trattamento del DM1 e del DM2 sono entrambe in corso di aggiornamento. Nel 2013 il NICE ha pubblicato due "evidence summary" disgiunti relativi all'uso di insulina degludec nel trattamento delle due forme di diabete mellito. [NICE DM1 2013; NICE DM2 2013]

### Costo della terapia

Principio attivo	Costo /confezione*	Costo/penna
Insulina degludec	60 €	12 €
Insulina detemir	48,38 €	9,67 €
Insulina glargine	42,05 €	8,41 €

\*Il costo si riferisce alla confezione da 5 penne ed è ricavato:

- per insulina degludec dalla offerta commerciale della Ditta titolare AIC
- per insulina glargine ed insulina detemir dal prezzo d'acquisizione in gara

### Sintesi delle prove di efficacia

Insulina degludec è una nuova insulina long acting, con un profilo farmacocinetico/farmacodinamico più uniforme rispetto ad insulina glargine ed una emivita terminale più lunga.

Negli studi di confronto, condotti in pazienti adulti con DM1 o DM2, insulina degludec, somministrata

Entrambi concludono che Insulina NPH (isofano) deve essere considerata di 1° scelta come insulina basale.

Poiché l'efficacia in termini di riduzione dei livelli di HbA1c è risultata sovrapponibile con gli analoghi long acting e la insulina NPH (isofano), mentre gli analoghi si sono associati ad una minor frequenza di alcuni parametri di ipoglicemia, nel DM1 vanno utilizzati in particolare quando:

- le ipoglicemie notturne rappresentano una criticità del trattamento con insulina NPH (isofano)
- le iperglicemie mattutine con insulina NPH (isofano) comportano difficoltà nel controllo della glicemia durante il giorno
- gli analoghi rapidi dell'insulina vengono utilizzati per il controllo della glicemia ai pasti

La scelta di usare, tra gli analoghi long acting, la degludec deve essere fatta considerando i fattori relativi al singolo paziente, la presenza di ipoglicemie ed i costi

Per quanto riguarda il DM2, gli analoghi long-acting rappresentano una alternativa alla insulina NPH in alcune categorie di pazienti (es. quelli che necessitano della assistenza di terzi per la somministrazione dell'insulina; il cui stile di vita è limitato da ipoglicemie sintomatiche ricorrenti).

Anche in questo caso la scelta di usare, tra gli analoghi long acting, la degludec deve essere assunta tenendo conto di fattori relativi al singolo paziente, del rischio di ipoglicemie e dei costi.

giornalmente ad orari fissi o con un intervallo tra le singole dosi variabile da un minimo di 8 ore ad un massimo di 40 ore, è risultata non inferiore alla insulina glargine o detemir in termini di riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al baseline.

Nei pazienti con DM2 la frequenza relativa di ipoglicemie complessive confermate e di ipoglicemie

notturne (misurate tra le 00:01 e le 05:59) confermate è risultata significativamente inferiore con insulina degludec rispetto alla insulina long acting di confronto; nei pazienti con DM1, si sono osservate differenze statisticamente significative solo nella frequenza delle ipoglicemie notturne. Gli episodi di ipoglicemia grave hanno avuto una frequenza bassa ed analoga per insulina degludec e le insuline di confronto. Va tuttavia osservato che così come per le altre insuline long acting anche per insulina degludec sono

stati esclusi dagli studi i pazienti con storia di ipoglicemie gravi.

Nell'unico studio di confronto con ipoglicemizanti orali - il comparator era sitagliptin - in terapia aggiuntiva nel DM2, insulina degludec è risultata superiore al comparator nel ridurre i livelli di HbA1C.

Nello studio, le ipoglicemie complessive e quelle notturne confermate sono risultate significativamente più frequenti con insulina rispetto al comparator.

### Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

Dall'analisi delle evidenze si può affermare che insulina degludec non è inferiore alle altre due insuline long acting (glargine e detemir) in termini di effetti sui livelli di HbA1c, sia nei pazienti con DM1 che nei pazienti con DM2, mentre rispetto a queste ultime consente una maggior flessibilità oraria nella somministrazione e sembra associarsi ad un minor rischio di ipoglicemie notturne. A tale proposito va comunque ricordato che negli studi registrativi dell'insulina degludec, così come in quelli delle altre insuline basali, sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di ipoglicemie gravi.

In base ai dati disponibili la sicurezza sembra essere analoga a quella delle insuline long acting da più tempo in commercio.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate la CRF ha espresso parere favorevole all'inclusione in PTR di insulina degludec. Glargine e detemir rimangono le insuline long acting di riferimento.

Insulina degludec rappresenta una opzione terapeutica nel trattamento del diabete dell'adulto (DM1 o DM2) nell'ambito di uno dei seguenti scenari clinici:

- assenza di un controllo glicemico adeguato nelle 24 h in pazienti in trattamento insulinico multi-iniettivo comprendente un'altra insulina basale;
- presenza di ipoglicemie notturne in corso di trattamento con altra insulina basale;
- pazienti che richiedono la somministrazione di una insulina basale, che necessitano di flessibilità di orario nella somministrazione e sono in grado di gestire tale flessibilità.

Ai fini della rimborsabilità, come da Determina AIFA, la prescrizione dovrà avvenire a cura delle strutture Diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate (specialisti in Medicina interna, Endocrinologia, Geriatria) utilizzando il Piano Terapeutico regionale; l'erogazione è limitata alla distribuzione diretta.

### Bibliografia di riferimento

- [NICE Evidence Summary] ESNM24: Type 1 diabetes: insulin degludec. NICE Evidence summary: new medicine, 10 September 2013. <http://www.nice.org.uk/advice/esnm24> [accesso: marzo 2015]
- [Documento PTR n. 173] Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci per il Diabete Regione Emilia-Romagna. Nuovi Farmaci Incretino-mimetici per la cura del Diabete. Linee guida terapeutiche n. 5. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, aprile 2013. Documento PTR n. 173 [http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/173\\_lg\\_diabete\\_incretino\\_mimetici.pdf/view](http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/173_lg_diabete_incretino_mimetici.pdf/view)
- [ADA 2015] Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. American Diabetes Association. Diabetes Care 2015; 38 (Suppl 1): S1-S94. [accesso: marzo 2015]
- [NICE 2009] Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87 (maggio 2009). <http://guidance.nice.org.uk/CG87/NICEGuidance/pdf/English> [accesso: marzo 2015]
- [EPAR Tresiba] Tresiba. CHMP assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002498. EMA/CHMP/557821/2012, 20 September 2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002498/WC500139010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf) [accesso: marzo 2015]

- [RCP Tresiba] Tresiba. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002498/WC500138940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf) [accesso: marzo 2015]
- [Heller et al, 2012] Heller S et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1489–97.
- [Bode et al, 2013] Bode BW et al. 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.
- [Mathieu et al, 2013] Mathieu C et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1154–1162.
- [Davies et al, 2014] Davies MJ et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; 16:922–30.
- [Garber et al, 2012] Garber AJ et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1498–507.
- [Zinman et al, 2012] Zinman B et al. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes. A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35:2464–71.
- [Meneghini et al, 2013] Meneghini L et al. 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.
- [Philis-Tsimikas et al, 2013] Philis-Tsimikas A et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15:760–6.
- [Gough et al, 2013] Gough SCL et al. Low-Volume Insulin Degludec 200 Units/mL Once Daily improves glycemic control similarly to Insulin Glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013; 36:2536–42.
- [FDA Briefing Document] FDA Briefing Document. NDA 203313 and NDA 203314. Insulin Degludec and Insulin Degludec/Aspart. November 8, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf> [accesso: aprile 2015]
- [NICE Evidence Summary] ESNM25: Type 2 diabetes: insulin degludec. NICE evidence summary: new medicine, 10 September 2013. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm25/resources/non-guidance-type-2-diabetes-insulin-degludec-pdf> [accesso: aprile 2015]

## Allegato

**Tabella 1.** Tabella PICOT degli RCT di confronto con insulina glargine nel DM1

	<b>Begin Basal-Bolus type1 (Heller et al. 2012) N=629 Randomizzazione 3:1</b>	<b>Begin Flex T1 (Mathieu et al. 2013) N= 493 Randomizzazione 1:1:1</b>
	<p>RCT multicentrici, randomizzati, controllati, a gruppi paralleli, in aperto, treat to target, di non inferiorità (margine predefinito: 0,4% (4,4 mmol/mol) assoluto sulla variazione della HbA1c. Analisi ITT e PP. Regime Basal Bolus (BB): insulina aspart ai pasti principali.</p> <p><b>Criteri di inclusione:</b> età ≥18 aa; DM1 ≥ 1 aa e insulina BB ≥ 1 aa ; HbA1c ≤ 10% (86 mmol/mol); BMI ≤ 35 kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> malattie cardiovascolari nei 6 mesi precedenti, ipertensione grave, funz. epatica o renale compromessa, retinopatia proliferativa o maculopatia, <b>episodi di ipoglicemia grave ricorrenti.</b></p>	
<b>P</b>	<p><b>Caratteristiche della popolazione al baseline</b> (provenienza dei pz: Francia, Germania, Russia, Sud Africa, UK e USA): M 58% 94% caucasici; Età (media) 43 aa, Durata (media) DM1: 19 aa HbA1c (media) 7,7% (60,7 mmol/mol) 70% dei pz in trattamento con Insulina Glargine come insulina basale.</p>	<p><b>Caratteristiche della popolazione al baseline</b> (provenienza dei pz: Belgio, Germania, Norvegia, Polonia, UK e USA): M 58%; 98% caucasici; Età (media) 43 aa circa; Durata (media) del DM1 18,5 aa HbA1c (media) 7,7% 64% dei pz in trattamento con IGlur come insulina basale.</p>
<b>I</b>	<p>Insulina degludec (IDeg) alla sera (cena). N=472 (ITT); 448 (PP)</p>	<p><b>Periodo principale (2 bracci):</b> Insulina degludec , a regime flessibile forzato (Forced_Flex) N=165 (ITT) o Insulina degludec alla sera N=164 (ITT) <b>Estensione (1 braccio):</b> insulina degludec a regime flessibile libero (Free_flex) N=239 (ITT)</p>
<b>C</b>	<p>Insulina glargine (IGlar) 1 vv/die (stessa ora) N=157 (ITT); 147 (PP)</p>	<p>insulina glargine 1 vv/die (stessa ora) Periodo principale: N=164; estensione N=133</p>
<b>O</b>	<p><b>1°</b> : Δ HbA1c alla 52° settimana vs baseline <b>2ri:</b> variazione del FPG, SMPG, peso corporeo ed episodi di ipoglicemia, esiti di sicurezza.</p>	<p><b>1°</b> : Δ HbA1c alla 26° settimana vs baseline e alla 52° settimana. <b>2ri:</b> variazione del FPG, SMPG, peso corporeo, episodi di ipoglicemia, esiti di sicurezza.</p>
<b>T</b>	<p>52 settimane</p>	<p><b>Periodo principale:</b> 26 settimane <b>estensione:</b> 26 settimane</p>
	<p><b>1 settimana di follow up (switch dell'insulina basale a insulina protamina) per la misurazione degli anticorpi antiinsulina</b></p>	

Il dosaggio delle insuline basali viene aggiustato in modo da ottenere valori di glicemia prima di colazione tra 3,9 e < 4,9 - 5 mmol/L (automisurazione del pz)

**Ipoglicemia confermata**= episodio in cui la glicemia <3,1 mmol/L (indipendentemente dalla presenza di sintomi) o episodio grave (= che richiede assistenza) di ipoglicemia.

**Ipoglicemie notturne**= ipoglicemie che si verificano tra le ore 00:01 e le 5:59 del mattino

**FPG** = glicemia a digiuno

**Legenda schemi di somministrazione:** IDEG FORCED FLEX= I-Deg somministr lun/merc/ven mattina e mart/giov/sab/dom sera. IDEG FREE FLEX= I-Deg a qualsiasi orario del giorno (min 8 emax 40 h di distanza tra le dosi).

**Tabella 2.** Tabella PICOT dell'RCT di confronto con insulina detemir nel DM1

	<p style="text-align: center;"><b>BB T1 BASAL-BOLUS [Davies et al, 2014]</b> <b>N= 456</b></p> <p>RCT multicentrico (Paesi coinvolti: Brasile, Finlandia, India, Italia, Giappone, Macedonia e UK), a gruppi paralleli, in aperto, treat to target, di non inferiorità, margine predefinito: 0,4% (4,4 mmol/mol) assoluto sulla variazione della HbA1c. Regime Basal Bolus: insulina aspart ai pasti</p> <p><b>Criteri di inclusione:</b> età <math>\geq 18</math> o <math>\geq 20</math> aa per asiatici; con DM1 <math>\geq 1</math> aa; HbA1c <math>\leq 10\%</math>; BMI <math>\leq 35</math> kg/m<sup>2</sup>; insulina BB <math>\geq 1</math> aa.</p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> malattie cardiovascolari nei 6 mesi precedenti, ipertensione severa, funzionalità epatica e renale compromessa, <b>episodi di ipoglicemia grave ricorrenti.</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Randomizzazione= 2: 1</b></p>
<b>P</b>	<p><b>Caratteristiche della popolazione al baseline:</b> M 53% caucasici 45%, asiatici 54% Età (media) 41 aa, Durata (media) del DM1 13,9 aa HbA1c (media) 8% 49,3% in trattamento con insulina glargine (IGlar) come insulina basale, 36% con insulina detemir (IDet).</p>
<b>I</b>	Insulina Degludec (IDeg) (N=303 di cui N= 301 trattati) alla sera, tra l'inizio della cena ed il riposo notturno
<b>C</b>	Insulina Detemir (IDet) (N=153 di cui N 152 trattati) alla sera tra l'inizio della cena ed il riposo notturno (una seconda dose poteva essere aggiunta se dopo 8 settimane vi era un inadeguato controllo glicemico)
<b>O</b>	<p><b>1°:</b> <math>\Delta</math> HbA1c alla 26° settimana vs baseline <b>2° (principali):</b> FPG; SMPG (misurazione a 9 punti), episodi di ipoglicemia, esiti di sicurezza.</p>
<b>T</b>	26 settimane + 1 settimana switch dell'insulina basale a insulina protamina

**Tabella 3. Principali risultati degli studi verso insulina glargine nel DM1**

<b>3a. Variazione della HbA1c</b>	<b>Trattamento</b>	<b>Δ vs baseline</b>	<b>confronto</b>	<b>Δ vs baseline</b>	<b>Δ assoluto tra i bracci [95%CI]</b>	<b>Durata studio</b>
<b>BBT1 LONG Heller 2012</b>	Degludec fixed*	-0,4%	Glargine	-0,39%	<b>-0,01% [-0,14; +0,11]</b>	52 sett.
<b>FLEX T1 BASAL Mathieu 2013</b>	Degludec Forced Flex	-0,4%	Glargine	-0,58%	<b>+0,17% [+0,04; +0,30]</b>	26 sett.
	Degludec Flex Free	-0,13%	Degludec	-0,41%		
<b>BB T1 BASAL Davies, 2014</b>	Degludec Flex Free	-0,13%	Glargine	-0,21%	<b>+0,01% [-0,13; +0,14]</b>	26 sett.
	Degludec fixed*	-0,73%	Detemir	-0,65%		

**Regimi di insulina degludec impiegati:**

IDEG FORCED FLEX= I-Deg somministr lun/merc/ven mattina e mart/giov/sab/dom sera.

IDEG FREE FLEX= I-Deg a qls orario del giorno (min 8-mx 40 h di distanza tra le dosi).

FIXED = una volta al giorno (sera al pasto)

In **neretto** i risultati che confermano l'ipotesi dello studio.

**3b. Frequenza delle ipoglicemie confermate**

<b>Ipoglicemie complessive</b>	<b>trattamento</b>	<b>n. episodi per pz/aa.</b>	<b>confronto</b>	<b>n. episodi per pz/aa.</b>	<b>Rate ratio [95% CI]</b>
<b>BBT1 LONG Heller 2012</b>	Degludec fixed	42,54	Glargine	40,18	1,07 [0,89; 1,28]
<b>FLEX T1 BASAL Mathieu 2013</b>	Degludec Forced Flex	82,4	Glargine	79,7	1,03 [0,85; 1,26]
	Degludec Flex Free	68,1	Degludec	88,3	0,92 [0,76; 1,12]
<b>BB T1 BASAL Davies, 2014</b>	Degludec Flex Free	68,1	Glargine	63,4	1,09 [0,91; 1,29]
	Degludec fixed	45,83	Detemir	45,69	0,98 [0,80; 1,20]
<b>Ipoglicemie notturne</b>					
<b>BBT1 LONG Heller 2012</b>	Degludec fixed	4,41	Glargine	5,86	0,75 [0,59; 0,96]
<b>FLEX T1 BASAL Mathieu 2013</b>	Degludec Forced Flex	---	Glargine	---	0,60 [0,44; 0,82]
	Degludec Flex Free	---	Degludec	---	0,63 [0,46; 0,86]
<b>BB T1 BASAL Davies, 2014</b>	Degludec Flex Free	---	Glargine	---	0,73 [0,54; 0,98]
	Degludec fixed	4,14	Detemir	5,93	0,66 [0,49; 0,88]

**Tabella 4. Tabella PICOT dell'RCT di Garber et al nel DM2**

<b>Studio BEGIN Basal-Bolus Type 2</b> RCT multicentrico [123 centri, 12 Paesi: Bulgaria, Germania, Hong Kong, Irlanda, Italia, Romania, Russia, Slovakia, Sud Africa, Spagna, Turchia, USA)], in aperto, di non inferiorità (margine predefinito: 0,4% = 4,4 mmol/mol assoluto sulla variazione della HbA1c) N= 1.006 pz adulti con DM2 e HbA1c 7,0–10,0% (53–86 mmol/mol) dopo ≥3 mesi di terapia con insulina [± antidiabetico orale (OAD)]. Regime basal-bolus: insulina aspart ai pasti (i 3 principali, + 1 dose supplementare se 4° pasto). OAD permessi: MTF, PIO o MTF+PIO  <b>Randomizzazione 3:1</b>	
<b>P</b>	<b>Caratteristiche della popolazione al baseline:</b> M 54% 83% caucasici 13% ispanici asiatici: 7% con InsD e 5% con InsG Età (media) 59 aa. circa Peso (medio) 92,4 kg Durata (media) DM2 13,5 aa. Circa HbA1c (media) 8,3-8,4% (67-68 mmol/mol) FPG 9,2 mmol/L
<b>I</b>	Insulina degludec (InsD) FlexPen (n=755, di cui 753 trattati e <b>744 valutati</b> ) a cena
<b>C</b>	Insulina glargine (InsG) SoloStar (n=251, di cui 248 valutati) allo stesso momento
<b>O</b>	<b>1°:</b> Δ HbA1c alla 52° settimana vs baseline <b>2° (principali):</b> Δ FPG* vs baseline; SMPG medio, incremento della glicemia prandiale, tempo al raggiungimento del SMPG target (misurazione a 4 e 9 punti), qualità di vita, safety (tra cui: frequenza ipoglicemie confermate, gravi, notturne).
<b>T</b>	52 settimane

Il dosaggio delle insuline basali viene aggiustato in modo da ottenere valori di glicemia prima di colazione tra 3,9 e < 5,0 mmol/L [70 e < 90 mg/dL] (automisurazione del pz)

**Ipoglicemia confermata** = episodio in cui la glicemia <3,1 mmol/L (indipendentemente dai sintomi) o episodio grave di ipoglicemia (= che richiede assistenza)

**Ipoglicemie notturne** = ipoglicemie che si verificano tra le ore 24 ed 1 minuto e le 5:59 del mattino **FPG** = glicemia a digiuno

**Tabella 5. Tabella PICOT degli RCT di Zinman et al e Meneghini et al nel DM2**

	<b>BEGIN Once Long (Zinman et al 2012)</b> <b>N= 1.030</b> <b>Randomizzazione 3:1</b>	<b>BEGIN FLEX (Meneghini et al. 2013)</b> <b>N= 687</b> <b>Randomizzazione 1:1:1</b>
	RCT multicentrico [166 centri, 12 Paesi: Austria, Belgio, Canada, Repubblica ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Norvegia, Serbia e Montenegro, Spagna e USA], in aperto, treat to target, di non inferiorità (margine: 0,4% assoluto) in pz adulti con DM2, diagnosi ≥6 mesi, HbA1c 7-10%, BMI ≤40 kg/m <sup>2</sup> , <b>non controllati dalla terapia con antidiabetici orali</b> (MTF, MTF + secretagoghi o inib. alfa-glicosidasi) da ≥3 mesi e <b>naïve all'insulina</b> . <b>Criteri di esclusione:</b> trattamento con TZD, EXE o LIRA nei 3 mesi precedenti lo screening o se con rilevanti comorbidità (CV, epatiche, renali), <b>ipoglicemie gravi ricorrenti</b> , ipoglicemie manifeste, retinopatia proliferativa.	RCT multicentrico [69 centri in 14 paesi: Argentina, Finlandia, Ungheria, India, Israele, Malesia, Messico, Norvegia, Russia, Taiwan, Sud Africa; UK], in aperto, treat to target, di non inferiorità (margine: 0,4% assoluto) in pz adulti con DM2, diagnosi ≥6 mesi, BMI ≤40 kg/m <sup>2</sup> , con HbA1c 7-11% al baseline, <b>non controllati dalla terapia con antidiabetici orali (OADs) o qls altra insulina basale con o senza OADs</b> (baseline HbA1c=7-10%). <b>Criteri di esclusione:</b> trattamento con TZD, EXE, LIRA o DPP4 o acarbiosio nei 3 mesi precedenti lo screening o se con rilevanti comorbidità (CV, epatiche, renali), <b>ipoglicemie gravi ricorrenti</b> , ipoglicemie manifeste, retinopatia proliferativa.
<b>P</b>	<b>Caratteristiche della popolazione al baseline</b> 62% M Età (media) 59 aa. (28% >65 aa.) Tempo dalla diagnosi di DM2 (medio) 9 aa. HbA1C (media) 8,2%  <b>N. Antidiabetici orali (OAD) allo screening:</b> 58% circa dei pz: 2 10,8% >2 MTF 100% circa dei pz	<b>Caratteristiche della popolazione al baseline</b> 54% M Età (media) 56 aa. Tempo dalla diagnosi di DM2 (medio) 10,6 aa. HbA1C (media) 8,4%  <b>Antidiabetici utilizzati allo screening:</b> 58% OADs (>91% MTF) insulina basale + almeno 1 OAD (39%)
<b>I</b>	IDeg <b>al pasto serale principale</b> + MTF ± DPP-4 i N= 773, n (ITT) = 766 PP = 665	<b>IDeg OD Flex</b> (rotazione dosi tra mattina e sera, con intervallo di 8-40 h) N 229 (ITT), 211 (PP)  <b>IDeg OD</b> (la sera) N 228 (ITT), 207 (PP)  in add on agli OADs utilizzati al baseline
<b>C</b>	IGlar OD + MTF ± DPP-4 i N = ITT =257, PP = 221	IGlar OD in add on agli OADs utilizzati al baseline N 230 (ITT), 210 (PP)
<b>O</b>	<b>1°:</b> Δ HbA1c alla 52° settimana vs baseline <b>2° (principali):</b> Δ FPG vs baseline; SMPG medio, % pz con HbA1c <7%, safety (tra cui: frequenza ipoglicemie confermate, gravi, notturne).	<b>1°:</b> Δ HbA1c alla 26° settimana vs baseline <b>2° (principali):</b> Δ FPG vs baseline; SMPG medio, % pz con HbA1c <7%, safety (tra cui: frequenza ipoglicemie confermate, gravi, notturne).
<b>T</b>	52 settimane	26 settimane

**Secretagoghi** = SU o glinidi o DPP-4 inibitori

**Treat to target:** Il dosaggio delle insuline basali viene aggiustato in modo da ottenere valori di glicemia prima di colazione tra 3,9 e < 4,9-5 mmol/L

**Tabella 6.** Tabella PICOT dell'RCT di Philis-Tsimikas et al. nel DM2

<b>Studio BEGIN: Once Simple Use</b> RCT multicentrico [78 centri, 7 Paesi: Argentina, Canada, India, Mexico, Sud AfricaTurchia, USA], in aperto, di superiorità. N= 458 pz adulti con DM2 ≥ 6 mesi, naïve alla terapia con insulina, HbA1c 7,5–11,0% (58–97 mmol/mol) [7,5–10% (58–86 mmol/mol) per l'Argentina] in trattamento con 1–2 OADs, tra cui MTF, SU, glinidi o pioglitazone (PIO), in qualunque combinazione e a dosi stabili per almeno 3 mesi. Randomizzazione 1:1	
<b>P</b>	<b>Caratteristiche della popolazione al baseline:</b> M 54% 83% caucasici 13% ispanici asiatici: 7% con InsD e 5% con InsG Età (media) 59 aa. circa Peso (medio) 92,4 kg Durata (media) DM2 13,5 aa. Circa HbA1c (media) 8,3-8,4% (67-68 mmol/mol) FPG 9,2 mmol/L
<b>I</b>	Insulina degludec (InsD) FlexPen (n=755, di cui 753 trattati e <b>744 valutati</b> ) a cena
<b>C</b>	Insulina glargine (InsG) SoloStar (n=251, di cui 248 valutati) allo stesso momento
<b>O</b>	<b>1°:</b> Δ HbA1c alla 52° settimana vs baseline <b>2° (principali):</b> Δ FPG* vs baseline; SMPG medio, incremento della glicemia prandiale, tempo al raggiungimento del SMPG target (misurazione a 4 e 9 punti), qualità di vita, safety (tra cui: frequenza ipoglicemie confermate, gravi, notturne).
<b>T</b>	52 settimane

**Tabella 7. Principali risultati degli studi nel DM2**

7a. Variazione della HbA1c	Trattamento	$\Delta$ vs baseline	confronto	$\Delta$ vs baseline	$\Delta$ assoluto tra i bracci [95%CI]	Durata studio
BEGIN BASAL BOLUS Type 2 Garber 2012	Degludec fixed*	-1,18%	Glargine	-1,22%	<b>+0,05% [-0,08; 0,18]</b>	52 sett.
BEGIN ONCE LONG Zinman 2012	Degludec fixed*	-1,14%	Glargine	-1,27%	<b>+0,13% [-0,01; 0,26]</b>	52 sett.
BEGIN FLEX Meneghini 2013	Degludec Flex	-1,28%	Glargine	-1,26%	<b>+0,04 [-0,12; +0,20]</b>	26 sett.
			Degludec fixed	-1,07%	<b>-0,13 [-0,29; +0,03]</b>	
BEGIN ONCE SIMPLE USE Philis-Tsimikas, 2013	Degludec fixed	-1,52%	Sitagliptin	-1,09%	<b>-0,43% [-0,61; -0,24]</b>	26 sett.

**Regimi di insulina degludec impiegati:**

IDEG FLEX= IDeg somministrata con rotazione delle dosi tra mattina e sera, con intervalli di 8-40 h.

FIXED = una volta al giorno (sera al pasto)

**Tabella 7a.:** In **neretto** i risultati che confermano l'ipotesi dello studio.

**Tabella 7b.:** in **neretto** i risultati statisticamente significativi.

**7b. Frequenza delle ipoglicemie confermate**

Ipoipoglicemie complessive	trattamento	n. episodi per pz/aa.	confronto	n. episodi per pz/aa.	Rate ratio [95% CI]
BEGIN BASAL BOLUS Type 2 Garber 2012	Degludec fixed*	11,09	Glargine	13,63	0,82 [0,69; 0,99]
BEGIN ONCE LONG Zinman 2012	Degludec fixed*	1,82	Glargine	1,85	0,82 [0,64; 1,04]
BEGIN FLEX Meneghini 2013	Degludec Flex	3,6	Glargine	3,5	---
			Degludec fixed	3,6	1,10 [0,79; 1,52]
BEGIN ONCE SIMPLE USE Philis-Tsimikas, 2013	Degludec fixed	3,07	Sitagliptin	1,26	3,81 [2,40; 6,05]
Ipoipoglicemie notturne					Rate ratio o OR° [95% CI]
BEGIN BASAL BOLUS Type 2 Garber 2012	Degludec fixed*	1,39	Glargine	1,84	0,75 [0,58; 0,99]
BEGIN ONCE LONG Zinman 2012	Degludec fixed	0,25	Glargine	0,39	0,64 [0,42; 0,98]
BEGIN FLEX Meneghini 2013	Degludec Flex	0,6	Glargine	0,8	0,77 [0,44; 1,35]
			Degludec fixed	0,6	
BEGIN ONCE SIMPLE USE Philis-Tsimikas, 2013	Degludec fixed	0,52	Sitagliptin	0,30	1,93 [0,9; 4,10]*