

Innovació: La clau en el maneig de la DM

Inka Miñambres Donaire

**Servei Mancomunat HSCSP-Dos de Maig
Barcelona**

Andreu Simó Servat

**Hospital Universitari Mútua de Terrassa
Hospital Sanitari Consorci de Terrassa**

Carolina López Cano

**Hospital Arnau de Vilanova
Lleida**



Conflicto de intereses

Yo **Inka Miñambres Donaire** declaro haber recibido honorarios por ponencias, actividades formativas y asesorías científicas en los dos últimos años de otras empresas farmacéuticas: Sanofi, Lilly, Astrazeneca, Menarini, Esteve, MSD, Mylan

Yo **Andreu Simó Servat** declaro haber recibido honorarios por ponencias, actividades formativas y asesorías científicas en los dos últimos años de otras empresas farmacéuticas: Sanofi, Lilly, Astrazeneca, Ipsen, Pfizer, Esteve.

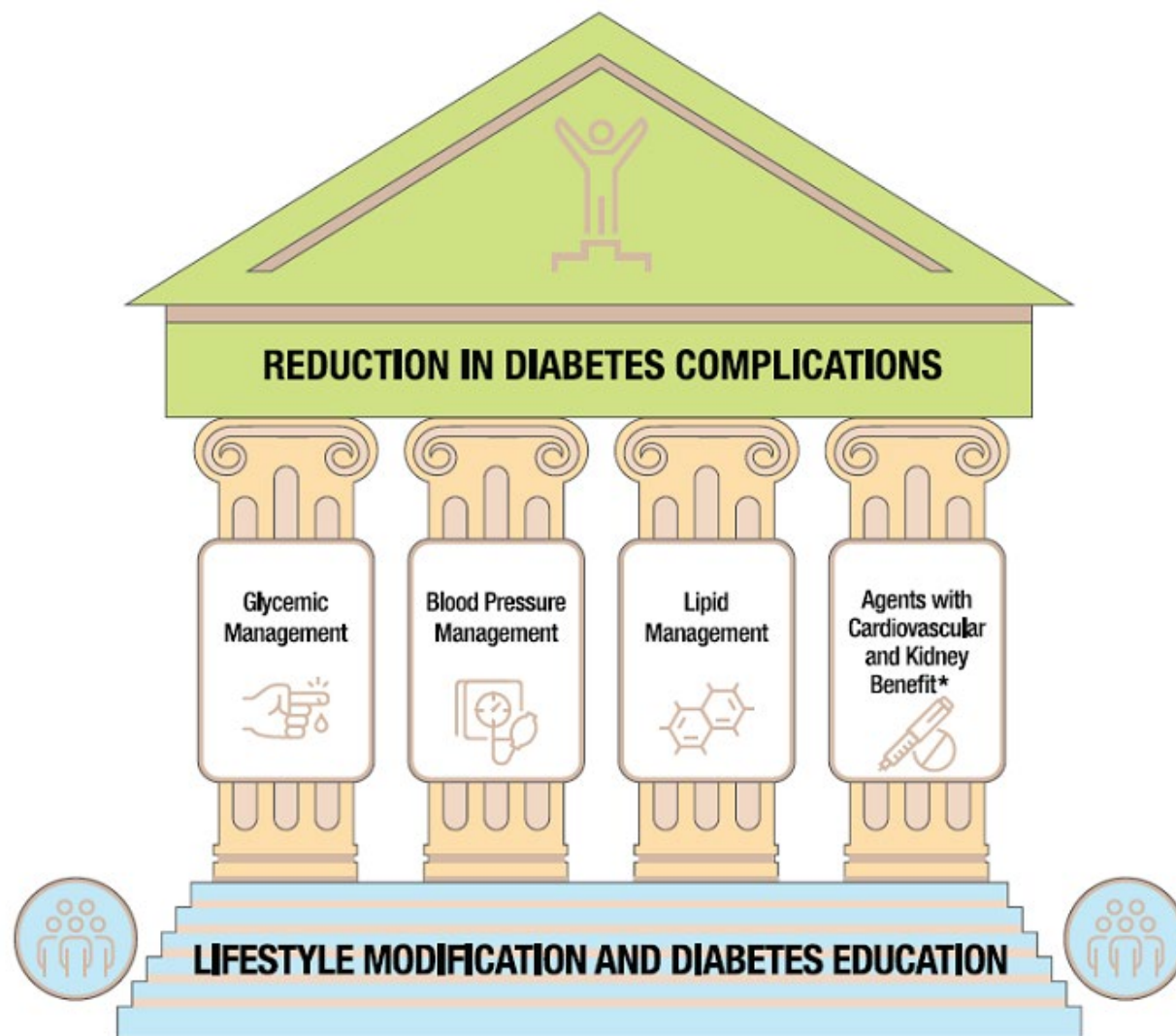
Yo **Carolina López Cano** declaro haber recibido honorarios por ponencias, actividades formativas y asesorías científicas en los dos últimos años de otras empresas farmacéuticas: Sanofi, Lilly, Astrazeneca, Menarini, MSD, Mylan, Esteve.



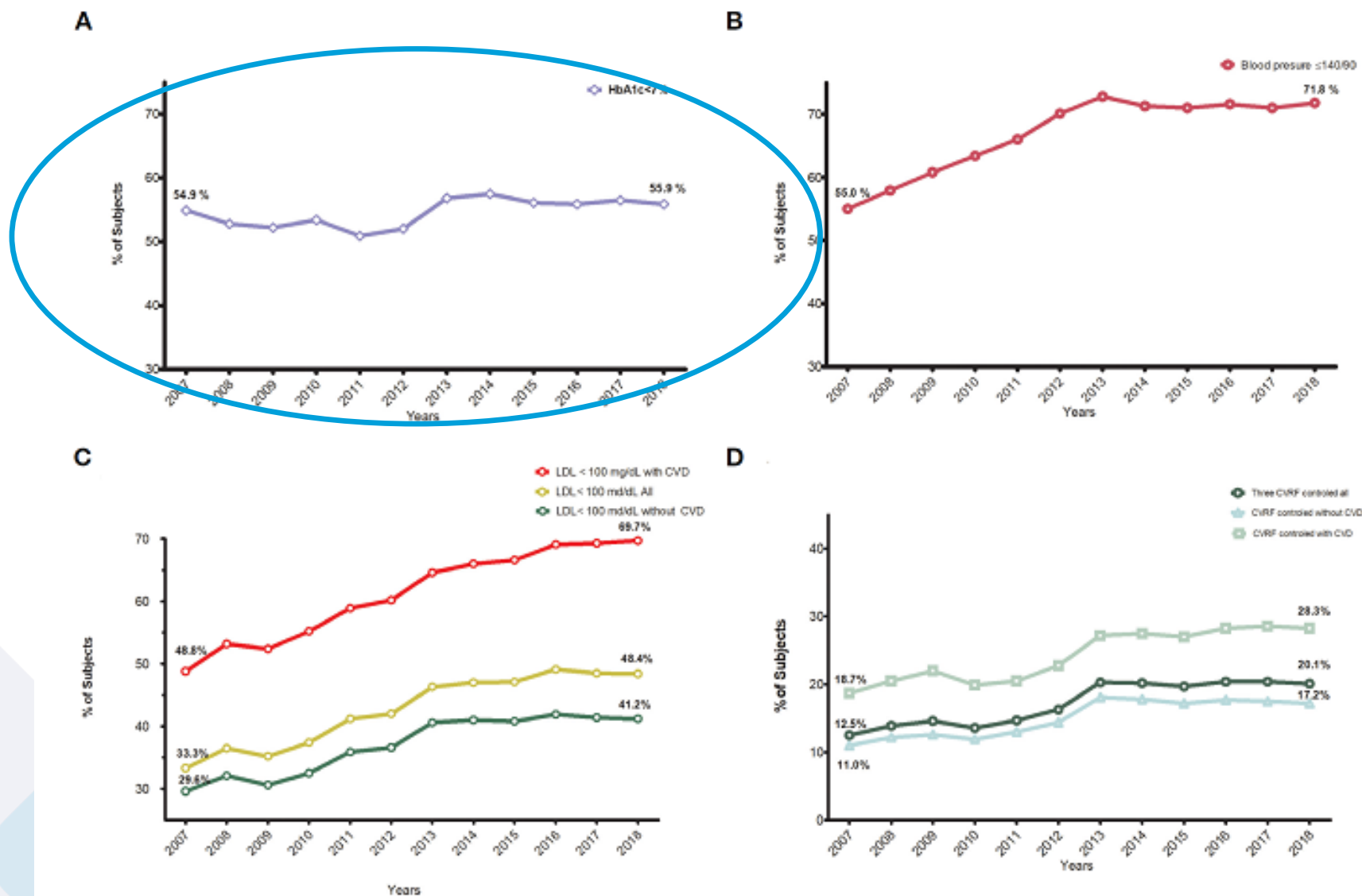
AGENDA

- ✓ **Necessitat d'innovació en diabetis**
- ✓ **Semaglutide oral:** de la publicació al pacient
- ✓ **Avançem en DM1:** menys hipoglucèmies, més estabilitat,
millor control

Bases en el tractament de la diabetis



Grau de control de la DM2 a catalunya (SIDIAP 2007-2018)



Prevalença
d'obesitat
estable en
45%

Grau de control de la DM2 a Espanya (Estudi Diabcontrol)

Meeting individualized glycemic targets in primary care patients with type 2 diabetes in Spain

I. Miñambres^{1,2}, J. J. Mediavilla³, J. Sarroca⁴ and A. Pérez^{1,2,5,6*}

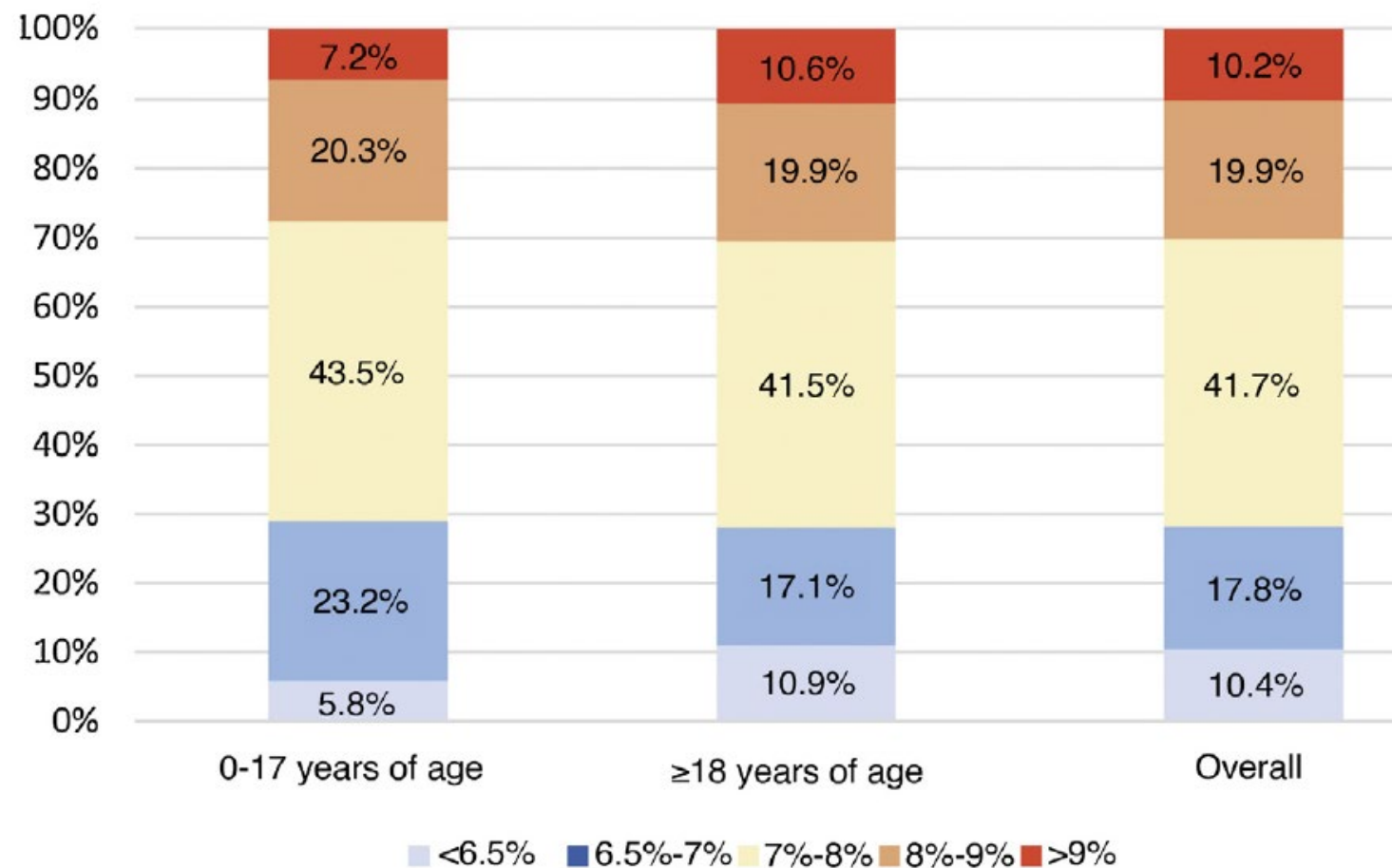
68,5% control adequat
(Criteris ADA/EASD)

FACTORS ASSOCIATS A MAL CONTROL

- **Major duració diabetes**
- **Tractaments complexos**
- **Hipoglucèmies**
- **Major augment de pes**

Grau de control de la DM1 a Espanya (Estudi SED-1)

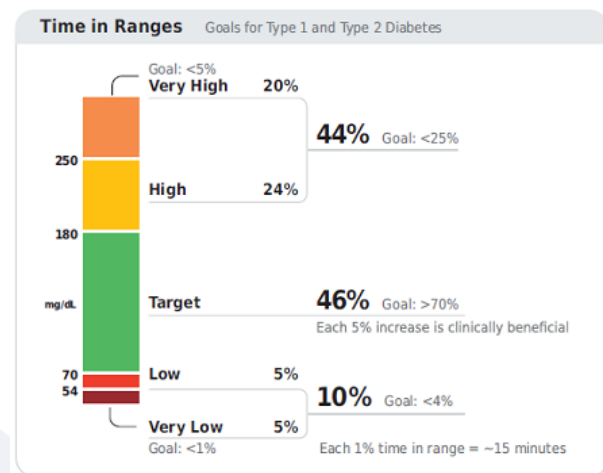
78,3%
hipoglucèmies
durant el mes
previ



Mean HbA1c 7,6 ± 1,1 %

Grau de control de la DM: Limitacions de la Hba1c

AGP Report: Continuous Glucose Monitoring

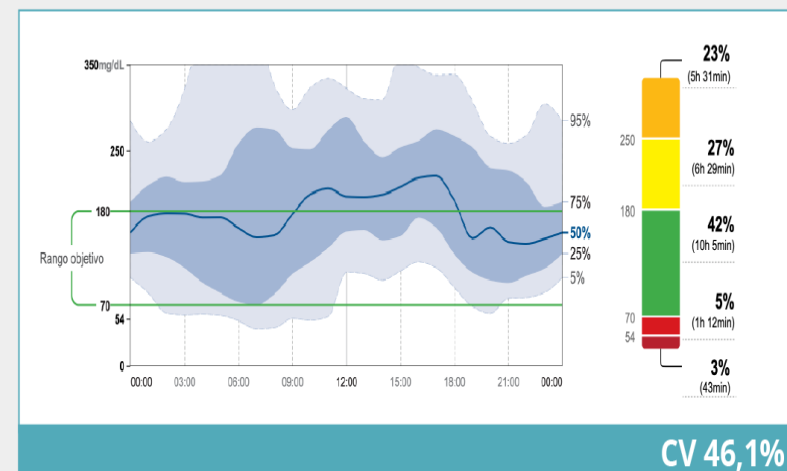
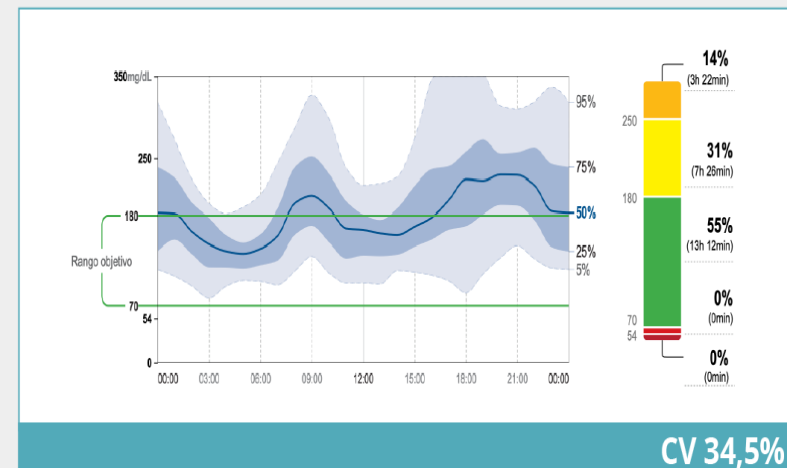


Test Patient DOB: Jan 1, 1970
14 Days: August 8-August 21, 2021
Time CGM Active: 100%

Glucose Metrics

Average Glucose	175 mg/dL	Goal: <154 mg/dL
Glucose Management Indicator (GMI)	7.5%	Goal: <7%
Glucose Variability	45.5%	Defined as percent coefficient of variation Goal: ≤36%

DOS PACIENTES CON LA MISMA HbA1c DE 8% PUEDEN TENER UN PERFIL GLUCÉMICO, UNA VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y UN RIESGO DE HIPOGLUCEMIAS MUY DIFERENTE



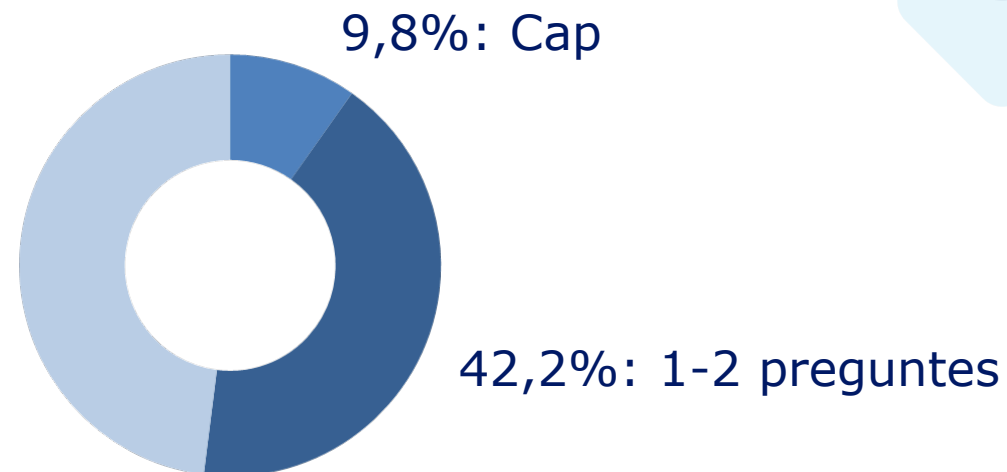
Adherència

Dm1 se'ls pregunta si a últim mes han:

1. Oblidat
2. Administrat a destemps
3. Omès deliberadament
4. Ajustat sense consulta

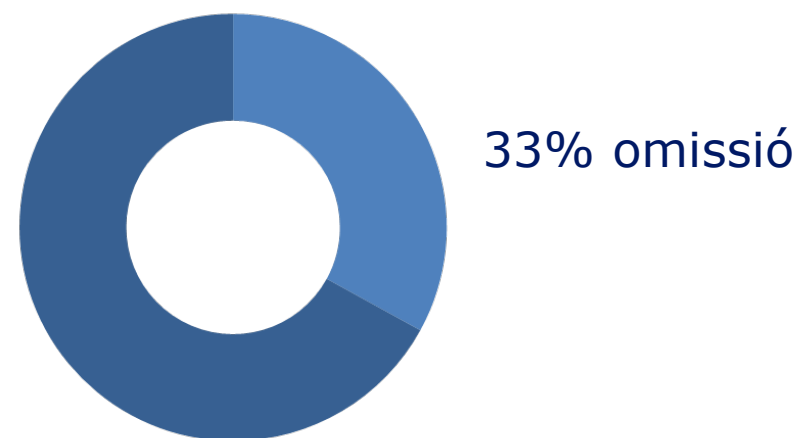
Les dosis d'insulina

48%: 3-4 preguntes





Dm2: proporció de pacients que expliquen omissió/falta d'adherència a insulina al menys 1 dia a l'últim mes (mitjana 3,3 dies)

67% no omissió



Inèrcia (dades SIDIAP)

Mean FU 4,2 yrs.

HbA1c category	First drug added		
	Any (NIAD or insulin)	NIAD	Insulin
All ≥ 7% (53 mmol/mol)			
N	17 465	11 144	6321
Relative % of patients	100%	63.8%	36.2%
Median time to intensification (P25-P75), months	22.6 (6.9-59.9)	-	-
Probability of treatment intensification	73.8%	47.1%	26.7%
7.0% to 7.9% (53-63 mmol/mol)			
N	7034	4891	2143
Relative % of patients	100%	69.6%	30.5%
Median time (P25-P75), months	35.3 (11.1- > 60 ^a)	-	-
Probability of treatment intensification	64.3%	44.7%	19.6%
HR (95% CI)			
8.0% to 9.9% (64-85 mmol/mol)			
N	8029	5029	3000
Relative % of patients	100%	62.6%	37.4%
Median time (P25-P75), months	17.1 (4.9 to >60 ^a)	-	-
Probability of treatment intensification	80.2%	50.2%	30%
HR (95% CI)			

Ús de hipoglucemiants amb benefici cardiorenal i disminució de pes (dades SIDIAP)

Clinical characteristics and antidiabetic treatment for the five studied conditions.

Variables*	All Patients** N = 373,185 (100%)	Obesity (IMC > 30 kg/m ²) N = 144,592 (44.9%)	Age ≥ 75 years N = 138,374 (37.1%)	Chronic kidney disease N = 122,996 (33.0%)	Cardiovascular disease N = 86,534 (23.2%)	Heart failure N = 25,925 (6.9%)
<i>Antidiabetic treatment</i>						
Only lifestyle modification, N (%)	18.4	15.3	19.4	12.9	14.1	16.7
Non-Insulin antidiabetic drug Monotherapy, %	37.1	37.0	37.9	32.6	33.0	30.2
Non-Insulin antidiabetic drug Combination, %	23.2	24.1	19.7	23.6	21.4	15.4
Insulin monotherapy, %	6.0	5.1	8.5	9.1	10.4	16.7
Insulin + Non-Insulin antidiabetic drug, %	15.3	18.6	14.5	21.8	21.1	21.0
Metformin, %	66.3	70.1	58.4	64.2	63.9	48.6
Sulfonylureas, %	19.0	19.8	17.8	19.9	18.0	14.3
Repaglinide, %	4.9	4.9	6.7	7.7	6.5	8.1
DPP4i, %	17.0	17.8	16.1	20.7	18.5	17.1
SGLT2i, %	2.6	4.0	0.8	2.5	2.6	1.8
GLP1ra, %	1.4	2.9	0.3	1.6	1.4	1.3
Pioglitazone, %	0.8	1.1	0.6	0.9	0.7	1.8
Insulin, %	21.3	23.7	23.0	30.9	31.5	37.7

Necessitat d'innovació en diabetis



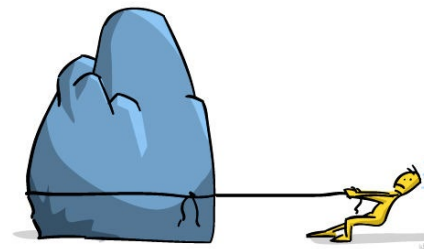
Obesitat



**Hipoglucèmies/
variabilitat**



Adherència



Inèrcia



Qualitat de vida

CAS CLÍNIC

Home de 48 any amb DM2 diagnòstic al 2020 (debut HbA1c de 10%) i Obesitat grau 2.

Altres antecedents patològics: SAHOS, HTA, Sd. Depressiu, hipotiroïdisme, reflux gastroesofàgic

Pes: 120 Kg. IMC: 37 kg/m²

Tractament: metformina 1-0-1, levotiroxina 100 mcg/dia, omeprazol 20mg/dia, espironolactona 100mg/dia, losartan 20mg/dia, citalopram 20mg/dia, deprax, zolpidem.

Laboral: mosso d'esquadra

No vol cirurgia bariàtrica, seria candidat a iniciar un anàleg de GLP-1?

Els arGLP-1 actuen sobre diferents processos fisiopatològics en la DM2

Pàncrees

- Descens de la secreció d'insulina.
- Augment de la secreció de glucagó.

arGLP-1

TZD[†]

iDPP-4

Resistència vascular a la insulina

- Reclutament microvascular.
- Només 1 de 3 capilars està lliure en repòs.

arGLP-1

Tub digestiu

- Descens del efecte de les incretines.

arGLP-1

Runyó

- Augment de la reabsorció de glucosa.

iSGLT2

Inflamació

- Mediada per $\text{I}\kappa\text{B}$ NF- κB , TLR4, MAPK, AMPK, TNF, ROS, macròfags.

Cervell

- Disfunció de neurotransmissors.

arGLP-1

Múscul

- Descens de la captació de glucosa.

TZD

Cèl·lules grasses

- Augment de la lipòlisis.

TZD

Fetge

- Augment producció hepàtica de glucosa.

arGLP-1

Metformina

iDPP-4

TZD

Causas hiperglucèmia





Semaglutida oral, innovador

Primer arGLP-1 oral

Problemes d'absorció dels fàrmacs orals basats en pèptids

01

Degradació a l'estómac degut a:

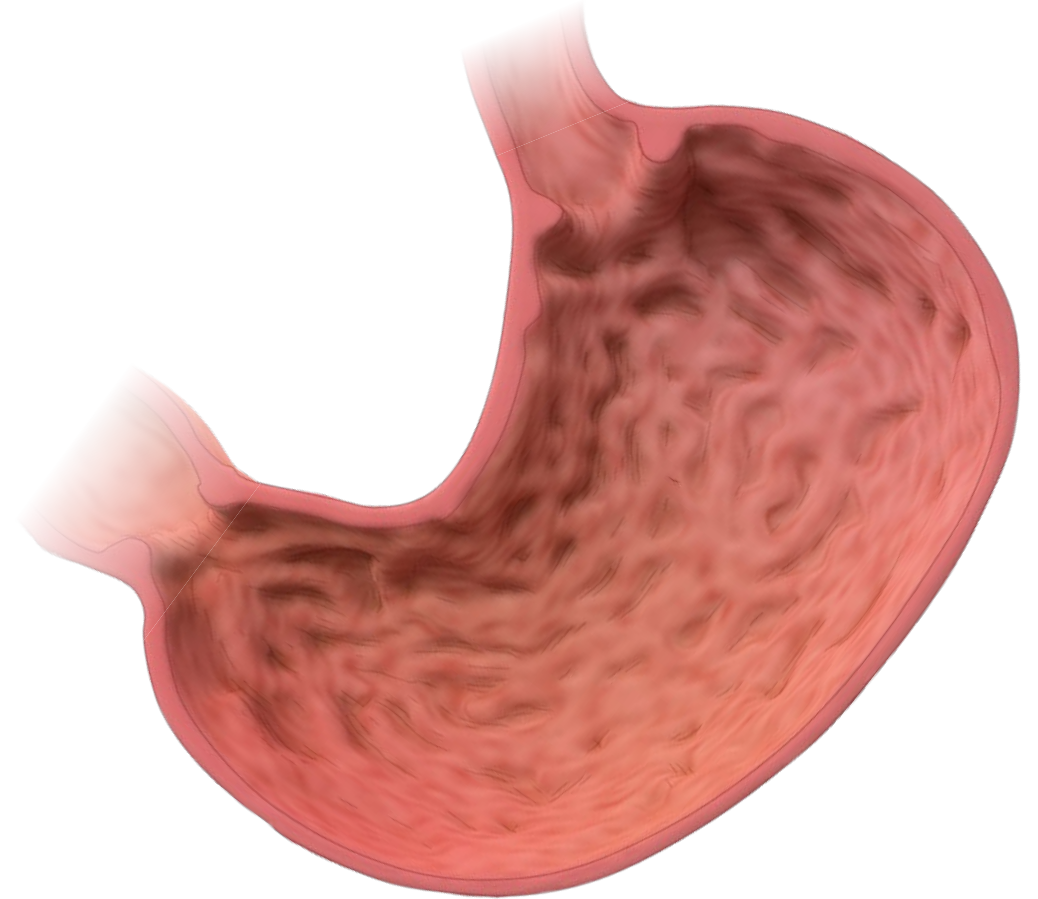
- pH baix
- Enzims proteolítics

02

Permeabilitat limitada a través del epitelí digestiu

03

Biodisponibilitat oral baixa (< 0,01 %) dels arGLP-1 administrats sols



Semaglutida oral es coformula amb SNAC

SNAC

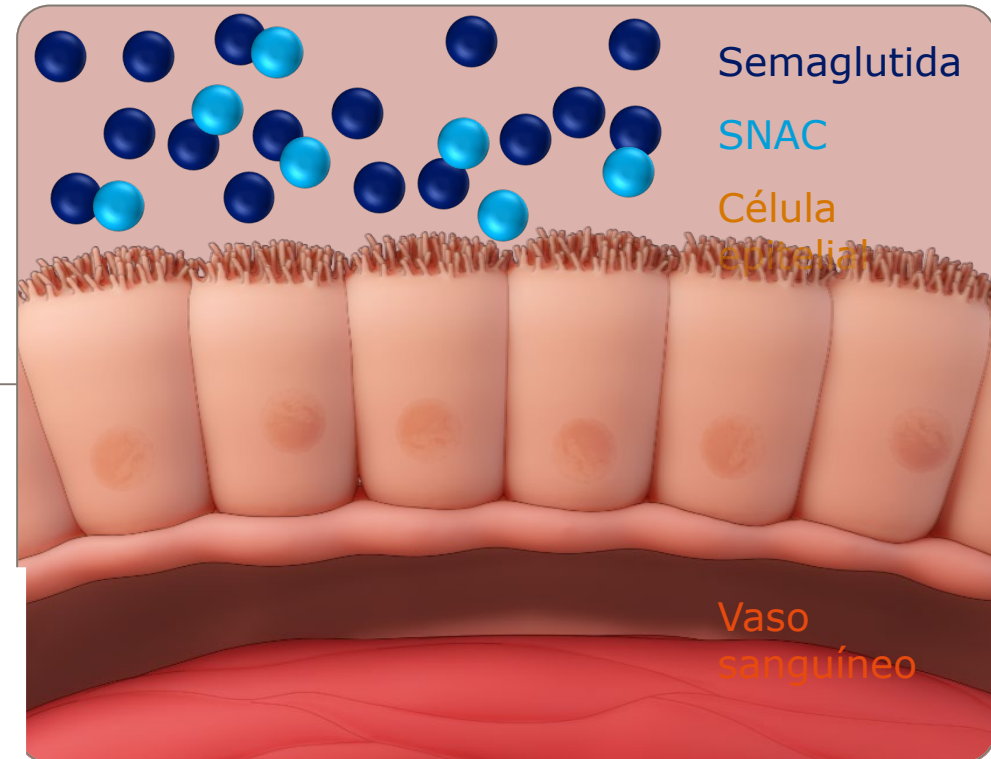


N-(8-(2-hidroxibenzoil) **A**mino)
Caprilato de **S**odio (SNAC, en anglés)

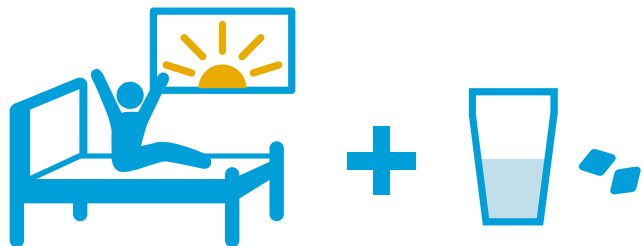
- ✓ És necessària la coformulació de semaglutida amb un potenciador de l'absorció per aconseguir una biodisponibilitat suficient de l'administració oral¹.
- ✓ El potenciador de l'absorció SNAC es un derivat d'àcids grassos petit que afavoreix l'absorció a través del epiteli gàstric^{1,2}.
- ✓ Semaglutida oral es coformula amb 300 mg de SNAC^{1,2}.

Semaglutida oral s'absorbeix al estómac

El resultat és un **augment del pH** que ajuda a protegir a semaglutida de la degradació

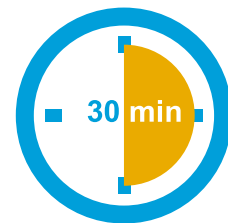


Instruccions d'administració de semaglutida oral



1

Prendre el comprimit de semaglutida amb l'**estómac buit** a qualsevol hora del dia. S'ha d'**ingerir sencer amb un glop d'aigua** (fins a mig got d'aigua equivalent a 120 ml)^{†,1}



2

Esperar mínim 30 minuts abans de menjar, beure o prendre qualsevol altre medicació oral.¹



3

Pot prendre el primer mos o beguda del dia i qualsevol altre medicament que requereixi.

En els assajos clínics es va recomanar l'administració de semaglutida oral pel matí en dejú.²

Factors que disminueixen l'exposició a semaglutida



Consum d'aliments abans de l'administració³



Augment del volum d'aigua^{‡3,4}



Disminució del temps de dejú després de l'administració^{§3}

Utilizado en el programa de fase 2 y fase 3a (PIONEER). [†]Los comprimidos no se deben partir, triturar ni masticar, ya que no se conoce si esto afecta a la absorción de semaglutida. [‡]Más de 120 ml. [§]Menos de 30 minutos. PIONEER, *Peptide innovation for early diabetes treatment* (innovació peptídica para el tratamiento precoz de la diabetes).

1. Ficha técnica semaglutida oral; 2. Thethi TK et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;1-15; 3. Buckley ST, et al. *Sci Transl Med.* 2018;10:467; 4. Connor et al. Poster 1179-P. ADA 77th Scientific Sessions. 9-13 de junio, 2017.

Pauta posològica de semaglutida oral

Un cop al dia 30 minuts abans de menjar, beure o prendre qualsevol medicació oral¹

INICI

3 mg^a
1 mes

MANTENIMENT

7 mg
Mínim 1 mes

14 mg
Depenent del control de glucèmia

No és necessari un ajust de dosis a:

- Pacients amb insuficiència renal lleu, moderada o greu ^b
- Pacients amb disfunció hepàtica
- Pacients d'edat avançada

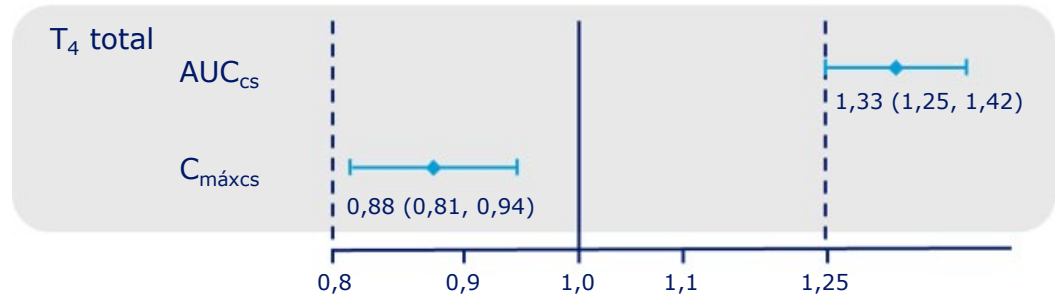
a. La dosis inicial de 3 mg no es una dosis de mantenimiento. Se ha concebido para ayudar a los pacientes a ajustar el tratamiento. b. La experiencia de uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada. semaglutida no se recomienda en pacientes con nefropatía terminal. c. La experiencia de uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Hay que tener precaución al tratar a estos pacientes con semaglutida. d. La experiencia terapéutica en pacientes de ≥ 75 años de edad es limitada.

1. European Medicines Agency: EMA/95374/2020 - Rybelsus: EPAR – Public assessment report. [acceso 9 de febrero de 2021]. Disponible en: [Rybelsus, INN-semaglutide \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/medicines/humans/epar/rybelsus/rybelsus-epar-public-assessment-report)

Farmacocinètica de levotiroxina coadministrada amb semaglutida oral

- ➔ La coadministració de levotiroxina i semaglutida oral en estat d'equilibri va causar un augment del 33 % de la $AUC_{0-48\text{ hcb}}$ de levotiroxina total. No es va observar cap efecte en les concentracions totals màximes de levotiroxina corregides per la basal ($C_{\text{máxbc}}$).
- ➔ Es podria deure al conegut efecte del retard del buidament gàstric dels arGLP-1. Per tant, cal vigilar la funció tiroïdal quan es tracti a pacients amb semaglutida al mateix temps que amb levotiroxina.

Quocient estimat entre els tractaments (IC al 90 %) amb levotiroxina coadministrada amb semaglutida oral en estat d'equilibri davant levotiroxina sola*



Analizado mediante un modelo ANOVA con el criterio de valoración logtransformado como variable dependiente y el sujeto y el tratamiento (dos niveles) como efectos fijos.

*Dos sujetos se retiraron después de iniciar el producto del ensayo y no contribuyeron al análisis FC. ANOVA, análisis de la varianza; AUC_{cb}, área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo corregida por la basal;

C_{máxcb}, concentración plasmática máxima corregida por la basal; IC, intervalo de confianza; FC, farmacocinética.

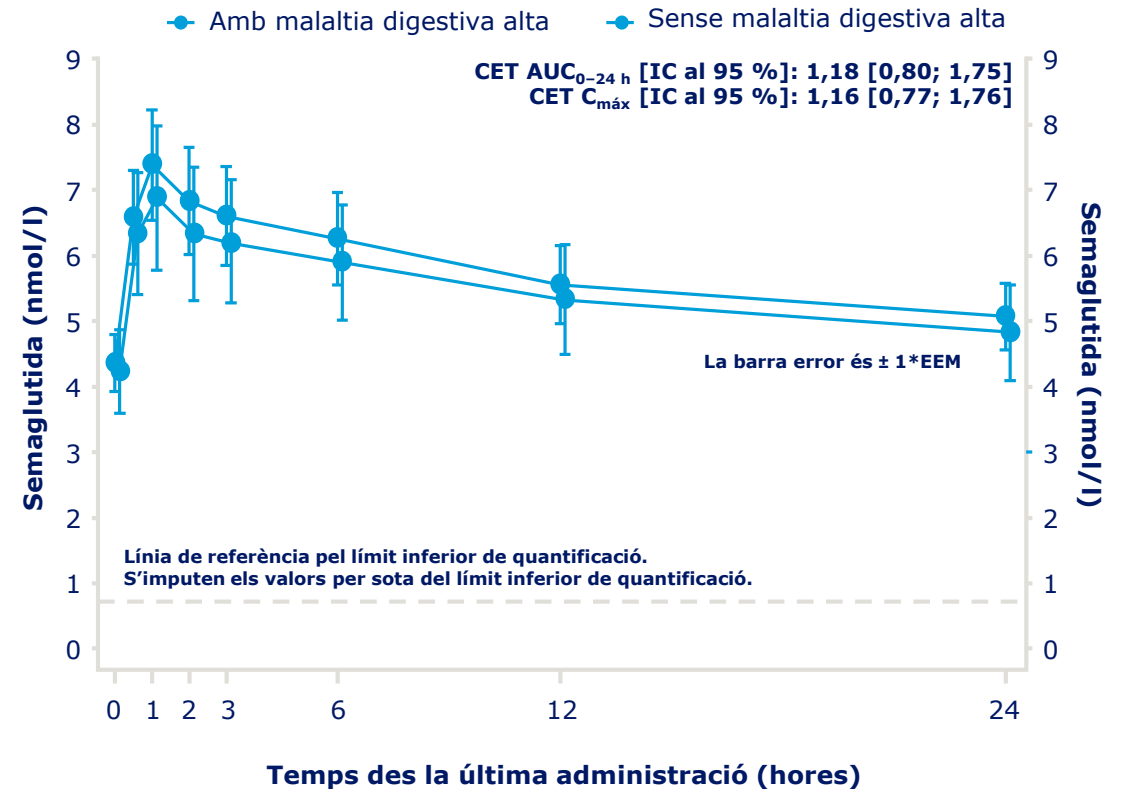
Hauge C, et al. Poster SAT-140. ENDO 101st Annual Meeting and Expo. 23-26 de marzo de 2019.

Semaglutida oral en subjectes amb malaltia digestiva alta

➔ No diferències significatives en l'exposició a semaglutida entre els dos grups.

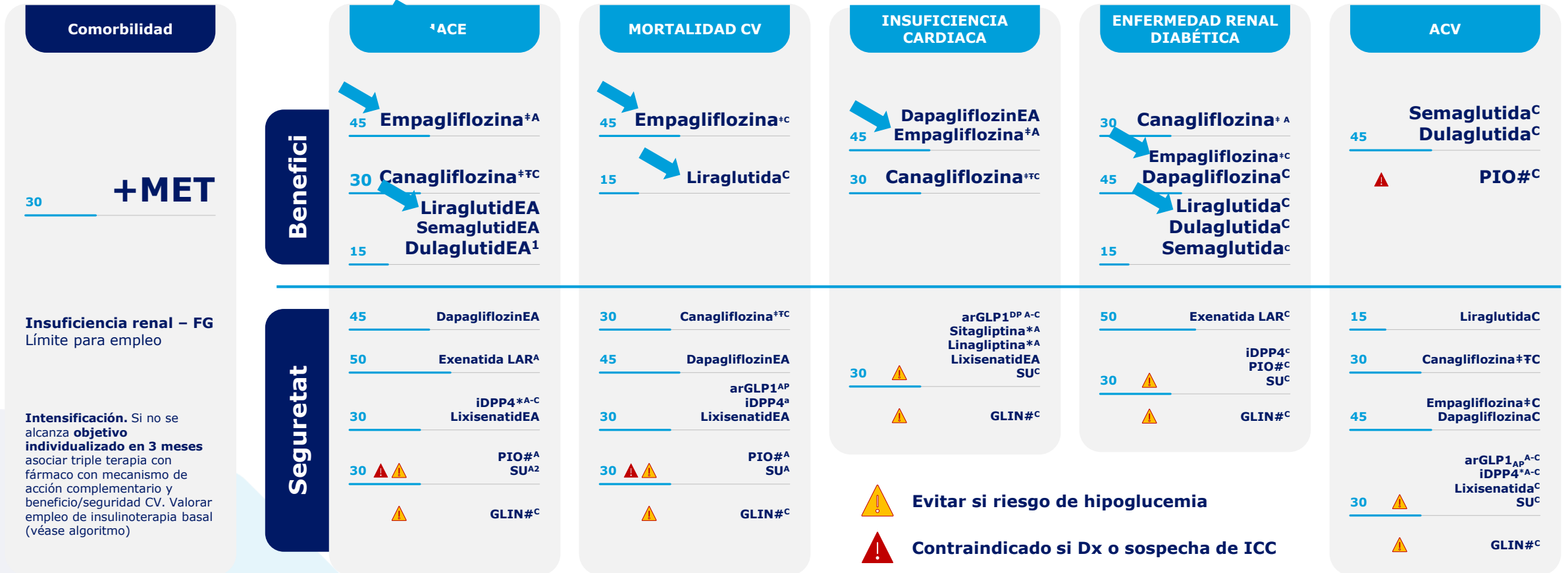
(gastritis crònica o malaltia per reflux gastroesofàgic)

➔ No és necessari ajustar la dosi de semaglutida oral en els subjectes amb malaltia digestiva alta.



Algoritme de teràpia centrat en les complicacions

Canvis estil de vida (± teràpia péerduda ponderal medico-quirúrgica)



† Ajustar dosis de empagliflozina (10 mg), canagliflozina (100 mg) en FD <60 ml/min/1.73 m².

†† Ficha técnica limita su uso a un FG > 45 ml/min/1.73 m².

* Ajuste de dosis en IR salvo Linagliptina. Vildagliptina no tiene ensayo de seguridad CV.

No requiere ajuste de dosis en ERC.

1. Dulaglutida ha demostrado una reducción del MACE-3 en un estudio con un 68,5 % de población con ≥ 2 factores de RCV sin ECV establecida.

2. Evidencia grado "A" limitada a glicemipirida.

MACE: episodio adverso cardiovascular significativo; CV, cardiovascular; ACV, accidente cerebrovascular; PIO, pioglitazona; SU, sulfonilurea; GLIN, repaglinida; FG, filtrado glomerular; AP, acción prolongada.



El programa **PIONEER**

Peptide **InnOvation** for **Early diabEtes tReatment**

Críteris inclusió



Edat \geq 18 anys*



Subjectes diagnosticats de DM2 \geq 90 dies abans de la selecció**



HbA_{1c} 7–9,5 %[†] o 7–10,5 %[‡]



Es permet el tractament estable amb la medicació de base[§]

Críteris exclusió



Retinopatia proliferativa o maculopatia que exigeix tractament urgent



Antecedents de MEN 2 o CMT



Antecedents de pancreatitis (aguda o crònica)



Antecedents d'intervencions de cirurgia major que afecten al estómac

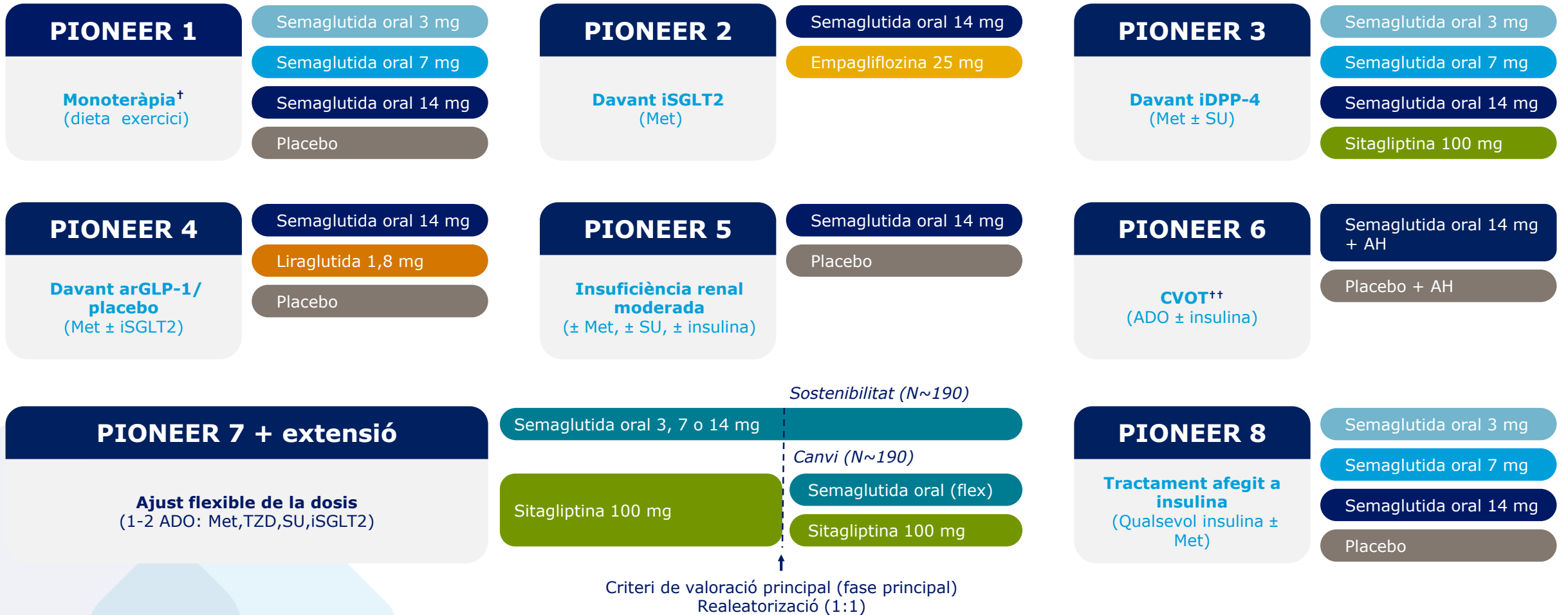


IM, ictus u hospitalització per angina inestable o accident isquèmic transitori en els 180* dies previs a la selecció



Antecedents o presència de neoplàsies malignes en els últims 5 anys.

Resum del programa PIONEER



El texto entre paréntesis representa la medicación de base permitida. † Pacientes sin tratamiento previo. †† Pacientes con ECV/ERC (50 años) o riesgo CV (60 años); continuación hasta la acumulación de ≥ 122 MACE. ERC, enfermedad renal crónica; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; CVOT, *Cardiovascular Outcomes Trial*; iDPP-4, inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4; arGLP-1, agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1; MACE, episodio adverso cardiovascular significativo; Met, metformina; ADO, antidiabético oral; PIONEER, *Peptide innovation for early diabetes treatment*; iSGLT2, inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa; AH, asistencia habitual; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidinadiona.

		HbA1c	Pes
PIONNEER 1	Placebo	-1,5 (52 s)	- 4,1(26 s)
PIONNEER 2	EMPA 25	EMPA =-0.8 P=0.001	EMPA=-0.2 P=0.6231
PIONNEER 3	SITA 100	SITA =-0.4 P=0.001	-3,2 (26 s)
PIONNEER 4	LIRA 1.8	LIRA =-0.9 P=0.0645	LIRA =-1.3 P=0.0019
PIONNEER 5	Placebo + FG 30-59	-1,1 (26 s)	-3,7 (26 s)
PIONNEER 7	SITA 100	SITA =-0.7 P=0.001	-4,3 (52 s)
PIONNEER 8	Placebo + insulina	-1,2 (52 s)	-4,3 (52 s)

PIONEER 6: Població i criteris inclusió



Criteris inclusió clau

- Diagnòstic de DM2
- Edat \geq 50 anys i signes clínics de malaltia CV o MRC moderada
1350 (84,9)
- Edat \geq 60 anys i només factors de risc CV
241 (15,1)



Població de subjectes (3183 amb DM2)

- Edat:
 \sim 66 anys
- Homes:
 \sim 68.4 %
- Duració de la diabetis:
14,9 años
- Pes corporal:
90,9 kg
- HbA_{1c}:
8,2 %

Críteris de valoració principals i secundaris de PIONEER 6: Primer episodi

	Raó de riscos instantanis [IC al 95 %]	Semaglutida oral		Placebo	
		N	A	N	A
Anàlisi principal: MACE	0,79 [0,57; 1,11]	1591	61	1592	76
MACE ampliat	0,82 [0,61; 1,10]	1591	83	1592	100
Mort d'origen CV	0,49 [0,27; 0,92]	1591	15	1592	30
IM no mortal	1,18 [0,73; 1,90]	1591	37	1592	31
Ictus no mortal	0,74 [0,35; 1,57]	1591	12	1592	16
Angina inestable que exigeix hosp.	1,56 [0,60; 4,01]	1591	11	1592	7
IC que exigeix hosp.	0,86 [0,48; 1,55]	1591	21	1592	24
Mort per qualsevol causa, IM no mortal o ictus no mortal	0,77 [0,56; 1,05]	1591	69	1592	89
Mort per qualsevol causa	0,51 [0,31; 0,84]	1591	23	1592	45
IM mortal o no mortal	1,04 [0,66; 1,66]	1591	37	1592	35
Ictus mortal o no mortal	0,76 [0,37; 1,56]	1591	13	1592	17



Todos los episodios confirmados por el CEA. Razón de riesgos instantáneos con intervalos de confianza al 95 %, modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor, «valor de p»: valor de p bilateral no ajustado para la prueba de ausencia de diferencia respecto a 1. IC, intervalo de confianza; CV, cardiovascular; E, número de episodios; CEA, comité de adjudicación de episodios; IC, insuficiencia cardíaca; hosp, hospitalización; HR, razón de riesgos instantáneos; MACE, episodio adverso cardiovascular significativo; IM, infarto de miocardio. N, número de pacientes.
Husain M, et al. N Engl J Med 2019;381:841-51.

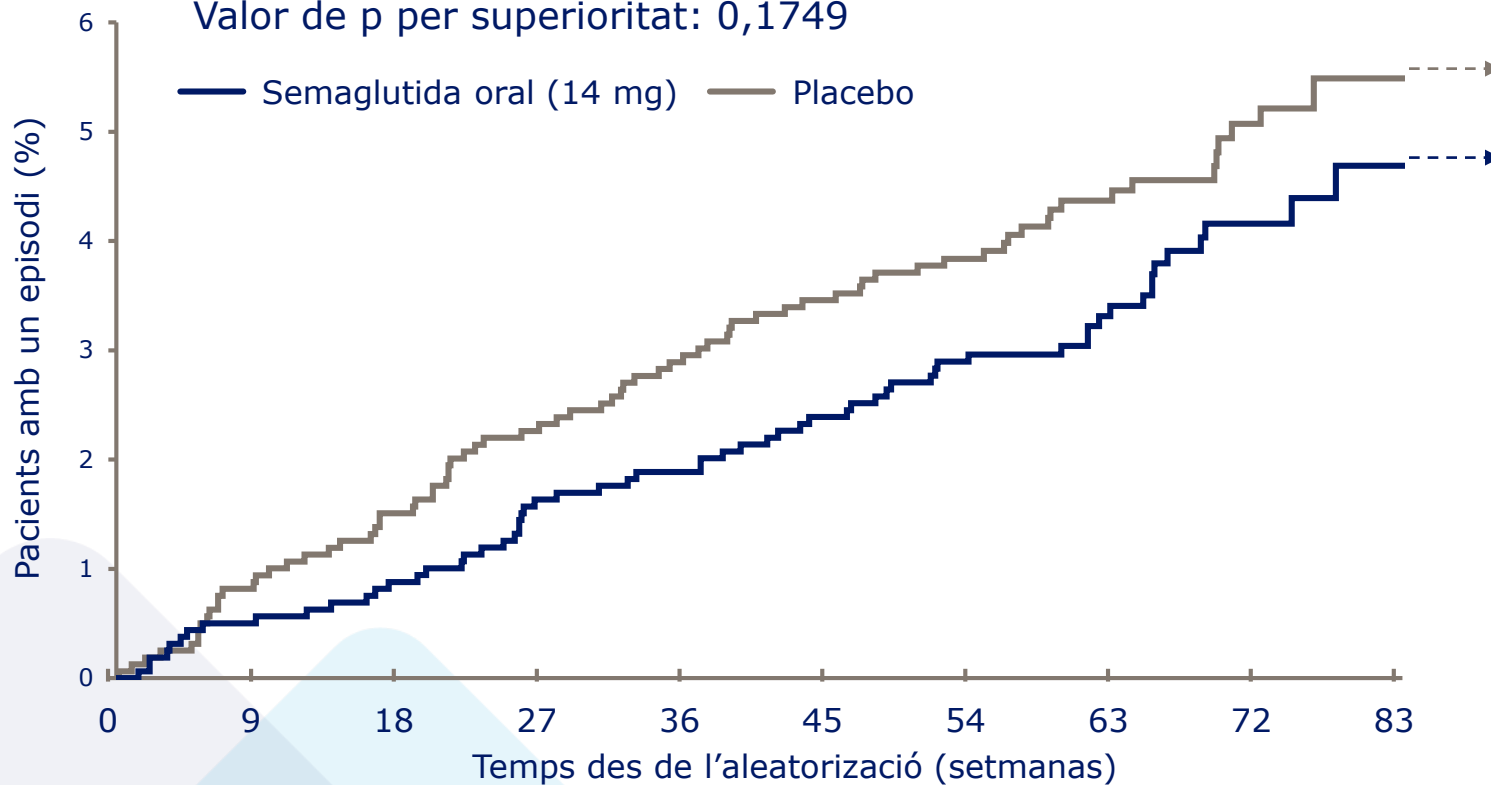
Criteri de valoració principal PIONEER 6: Temps fins primer MACE

SEMAGLUTIDA ORAL NO INFERIOR AL PLACEBO

HR: 0,79 [0,57; 1,11]

Valor de p per no inferioritat: < 0,001

Valor de p per superioritat: 0,1749



76 episodis

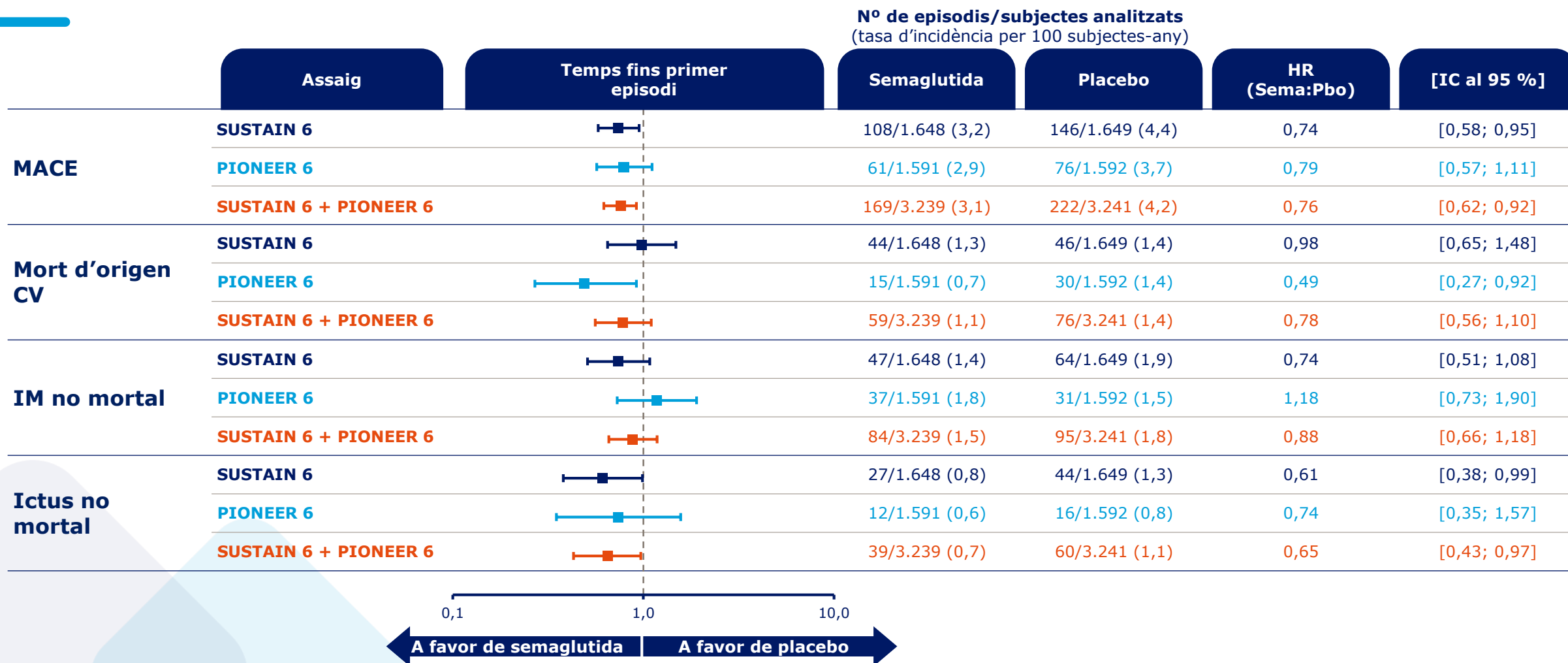
Tasa: 3,7 episodis per 100 pacients-any

61 episodis

Tasa: 2,9 episodis per 100 pacients-any

Todos los episodios confirmados por el CEA. Gráfica de estimación de la incidencia acumulada de la primera muerte por causa CV o el primer IM no mortal o ictus no mortal confirmados por el CEA utilizando los datos «durante el ensayo» de los sujetos del conjunto de análisis completo. Se analizó el tiempo desde la aleatorización hasta la primera muerte por causa CV, el primer IM no mortal y el primer ictus no mortal confirmados por el CEA con un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo categórico y estratificado en función de las pruebas de enfermedad CV en la selección. Se censuró a los sujetos al final de su período de observación en el ensayo. CV, cardiovascular; CEA, comité de adjudicación de episodios (externo); HR, razón de riesgos instantáneos; IM, infarto de miocardio; MACE, episodio adverso cardiovascular significativo; PIONEER, innovación peptídica para el tratamiento precoz de la diabetes. 1. Husain M, et al. *N Engl J Med.* 2019;381:841–51.

SUSTAIN 6 i PIONEER 6: Temps fins la primera aparició de MACE i components[†] confirmats per el CEA amb semaglutida i amb placebo



[†] Los MACE de tres componentes incluían muerte CV, IM no mortal e ictus no mortal. Los estudios SUSTAIN 6 y PIONEER 6 ya se han notificado por separado^{1,2}. Los datos son «durante el ensayo», analizados mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como factor fijo categórico, estratificado por ensayo (SUSTAIN 6 o PIONEER 6) y riesgo CV en la selección (ECV y/o ERC establecidas, o sólo factores de riesgo CV). IC, intervalo de confianza; ERC, enfermedad renal crónica; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; CEA, comité de adjudicación de episodios (externo); HR, razón de riesgos instantáneos; MACE, episodio adverso cardiovascular significativo; IM, infarto de miocardio; Pbo, placebo; PIONEER, innovación peptídica para el tratamiento precoz de la diabetes; Sema, semaglutida. 1. Husain M, et al. Diabetes Obes Metab. 2020;22(3):442-451.



CASOS CLÍNICS, la meva experiència

CAS CLÍNIC

Home de 68 anys en seguiment per DM2. No RD.

AP: HTA.

Tractament: glargina100 0-0-20 UI, empaglifozina 25mg/dia, 850/50 mg metformina+vildagliptina 1-0-1, simvastatina 40mg/dia, lisinopril 5mg.

Talla: 1,73 m. Pes: 91kg. IMC: 30,04 kg/m²

HbA1c 1/12/2021: 10,2%

Inici rybelsus 3mg. STOP vildagliptina i es manté metformina.

HbA1c 12/1/2022: 8,8% Pes 89kg Augment rybelsus a 7mg.

HbA1c 23/2/2022: 8,1% Pes 88kg Augment rybelsus a 14mg.

HbA1c 30/3/2022: 7,7% Pes 87kg Mantenim rybelsus.

Refereix certa sacietat. Propera visita en 3 mesos.

CAS CLÍNIC

Home de 44 anys DM2 diagnosticat al 2021 arrel d'infart.

Tractament: metformina+empaglifozina 1-0-1, enalapril 5mg. *(tot oral)*

Pes: 100,5 kg. Talla: 1,80 m. IMC: 31 kg/m²

HbA1c 27/12/2021: 10%

Inici rybelsus 3mg.

HbA1c 27/1/2022: 8,3% Pes: 97kg Augment rybelsus a 7mg.

HbA1c 2/3/2022: 6,4% Pes: 104 kg Augment rybelsus a 14mg.

HbA1c 6/4/2022: 6,2% Pes: 100kg Mantenim rybelsus.

Refereix certa sacietat. Propera visita en 3 mesos.

****Va tornar a augmentar de pes perquè a la feina va deixar de fer bondad amb dinars de reunions cada dia de restaurants, algun cop no la va prendre....***

CAS CLÍNIC

Home de 55 anys DM2 que ingressa a cardiologia per infart inferior Killip IV novembre 2021.

AP: HTA.

Tractament: metformina 850mg 1-0-1, dapaglifozina 10mg 1-0-0, amlodipino 5mg, losartan 50mg, HCTZ 50mg.

Pes: 106 kg. Talla: 1,67 m. IMC: 38 kg/m²

HbA1c 27/12/2021: 8,5%

Inici rybelsus 3mg i augmentar segons pauta i tolerància.

Visita gener 2022 després d'augmentar rybelsus fins a 14mg:

HbA1c: 6,9% Pes: 94kg (pèrdua d'11,5 kg). IMC: 33,7 kg/m²

CAS CLÍNIC

Home de 47 anys DM2 i obesitat mòrbida.

AP: Fumador 10 cigarros/dia, alt risc cardiovascular

Tractament: Metformina 1000mg+ sitagliptina 50mg (0-1-1), Simvastatina 20mg (0-0-1)

16/03/2022:

TA: 152/80

Pes: 151,5 kg IMC: 47,28 kg/m²

Glucosa: 134 mg/dl HbA1c: 7,6%

Colesterol total: 179 mg/dl LDL:98 mg/dl HDL: 44 mg/dl. Albúmina orina: 29

STOP sitagliptina 100mg i inici rybelsus 3mg.

14/06/2002: 3 meses de començar rybelsus. Dosis actual 14 mg

TA: 138/68

Pes: 145 kg

IMC: 45,26

Glucosa: 108 mg/dl HbA1c: 6,6 %

Colesterol total: 168 mg/dl LDL:89 mg/dl HDL: 39 mg/dl. Albúmina orina: 20.

Risc cardiovascular (escala Regicor) actual de 6,29%.

Conclusions:

- reducció pes de 6'5kg i del IMC de 2 punts
- reducció HbA1c 1%
- reducció albúmina orina de 9 punts
- reducció Colesterol total, LDL y HDL

Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes

Catherine Gibbons PhD¹ | John Blundell PhD¹ | Søren Tetens Hoff MD² |
Kirsten Dahl PhD² | Robert Bauer PhD² | Tine Bækdal MSc²

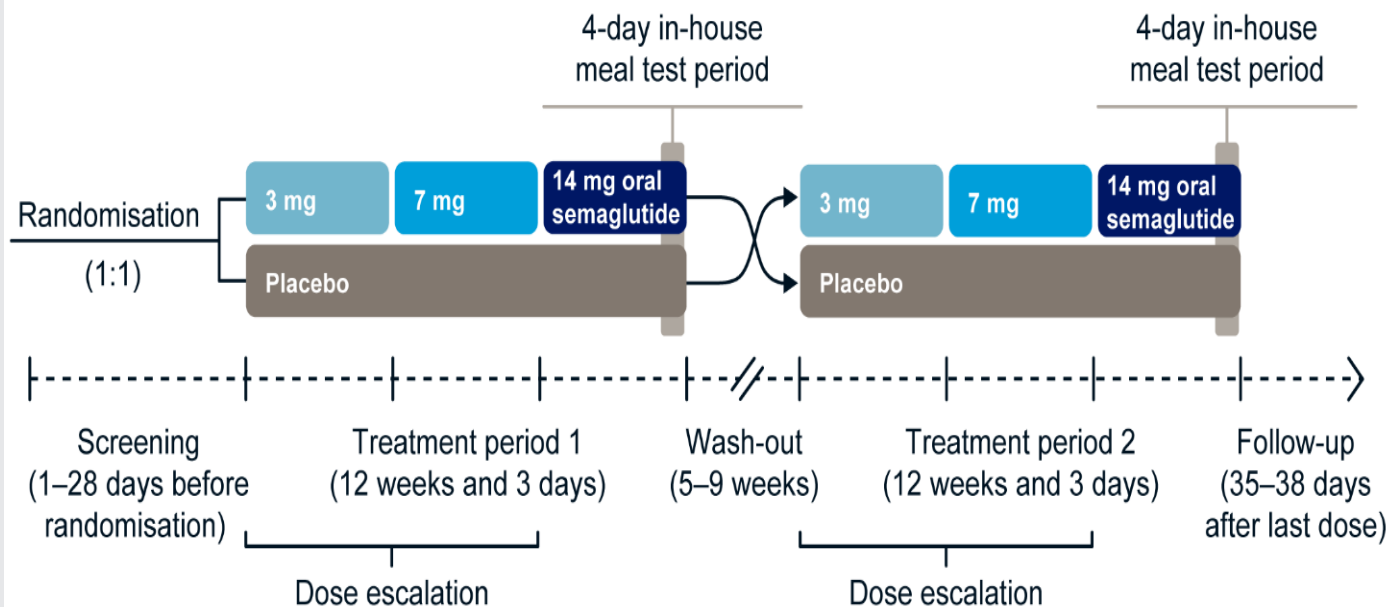
Abstract

Aim: To evaluate the effect of oral semaglutide on energy intake and appetite in subjects with type 2 diabetes (T2D).

Materials and Methods: In this randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period cross-over trial, 15 subjects with T2D received 12 weeks of treatment with once-daily oral semaglutide (4-week dose escalation from 3 to 7 to 14 mg) followed by placebo, or vice versa. Energy intake was measured during an ad libitum lunch, evening meal and snack box after a standard breakfast. Appetite ratings were measured using a visual analogue scale after standard and fat-rich breakfasts. Other assessments included eating and craving control (using the Control of Eating Questionnaire), and changes in body weight and composition.

Results: Following a standard breakfast, total daily ad libitum energy intake was significantly lower (38.9%) with oral semaglutide versus placebo in 13 evaluable subjects (estimated treatment difference, -5096.0 kJ; 95% CI -7000.0 , -3192.1 ; $P = .0001$). After a fat-rich breakfast, there were significant differences in favour of oral semaglutide versus placebo for measures of satiety, hunger and for overall appetite score, with no significant differences following a standard breakfast. Fewer food cravings and better eating control were seen with oral semaglutide versus placebo. Overall, mean body weight decreased by 2.7 kg with oral semaglutide and 0.1 kg with placebo, mostly attributable to body fat mass loss.

Conclusion: After 12 weeks of treatment, ad libitum energy intake was lower with oral semaglutide versus placebo, resulting in reduced body fat mass, and was associated with increased satiety and fullness after a fat-rich breakfast, and improved eating control.



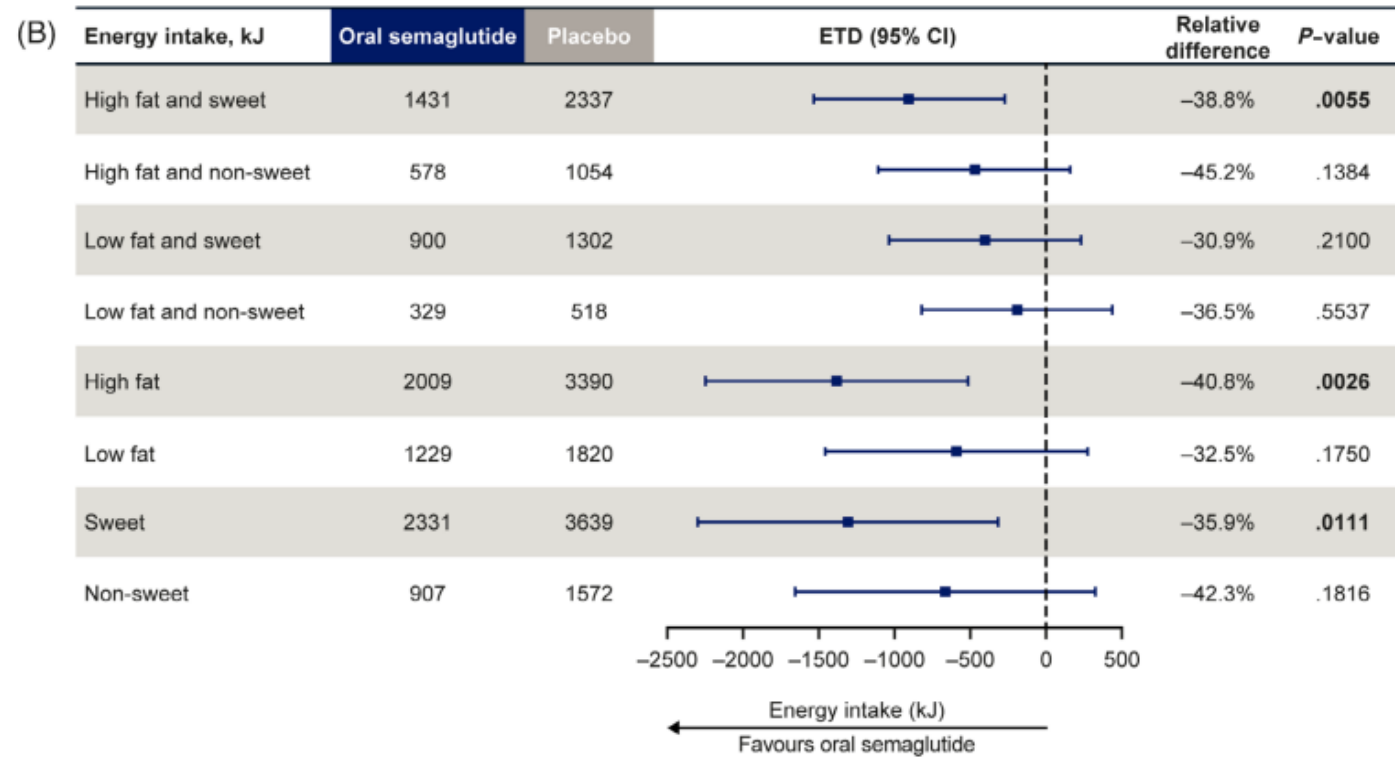
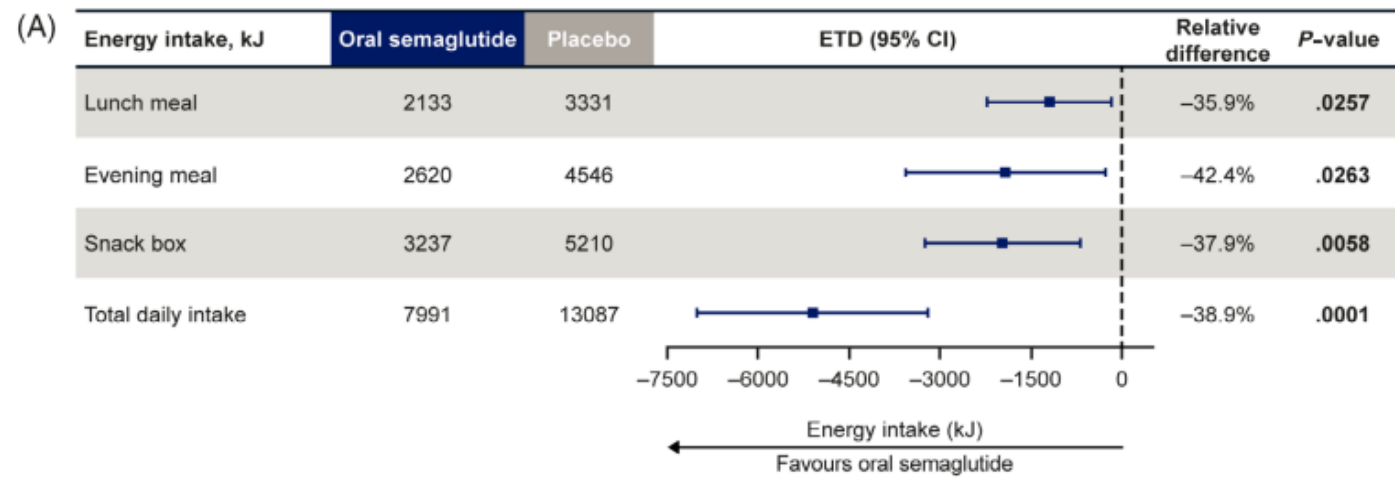


FIGURE 1 Energy intake during A, all ad libitum meals and B, ad libitum snack box. Values are estimated means. Relative difference: estimated treatment difference (ETD)/estimated mean for placebo \times 100%. Data in bold indicate significant difference ($P < .05$) between treatment groups. CI, confidence interval

TABLE 1 Changes from baseline in body weight and body composition as measured by Bodpod[®] and waist circumference at week 12 (day 3)

	Mean ± standard deviation	
	Oral semaglutide (N = 13)	Placebo (N = 14)
Body weight, kg	-2.7 ± 3.6	-0.1 ± 2.7
Whole body fat mass, kg	-2.6 ± 2.5	-0.6 ± 2.6
Whole body lean mass, kg	-0.1 ± 1.7	0.5 ± 1.2
Fat percentage	-2.0 ± 1.8	-0.8 ± 2.2
Waist circumference, cm	-2.4 ± 2.1	-2.0 ± 4.7

Abbreviation: N, number of subjects contributing to the summary statistic.
 Note: Values are observed means.

CAS CLÍNICO

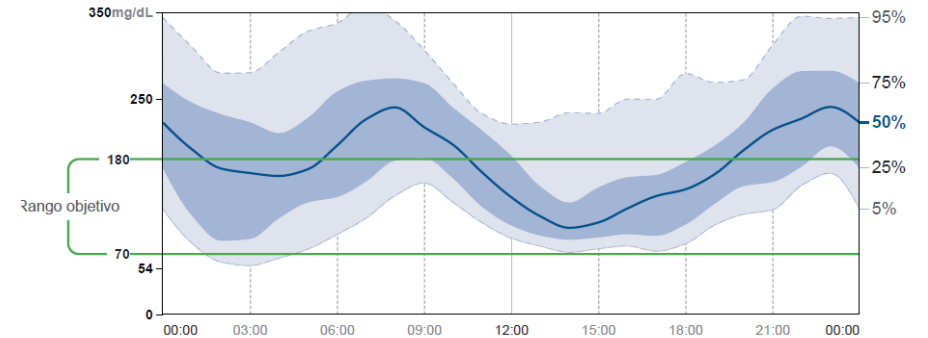
Mujer de 29 años, DM1 dx en 2018 (antiGADS ++)

Sin complicaciones crónicas.

Mal control crónico

Tratamiento:

- Tresiba 0-0-40, Fiasp según mysugar
- 3-4 ingestas



ESTADÍSTICA Y OBJETIVOS DE GLUCOSA

23 marzo 2022 - 5 abril 2022 **14 Días**
 El sensor de tiempo está % activo **97%**

Rangos y objetivos para Diabetes de tipo 1 o tipo 2

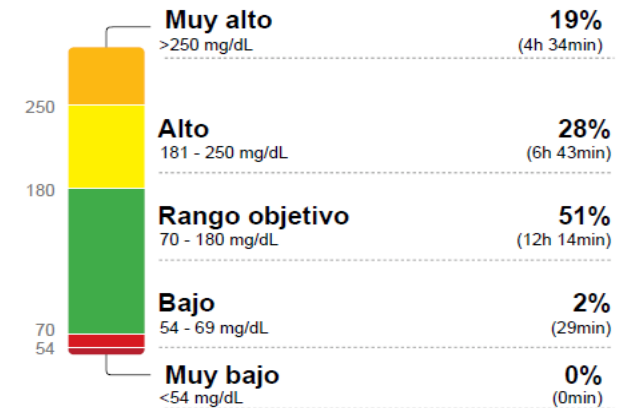
Rangos de glucosa	Objetivos % de lecturas (Hora/Día)
Rango objetivo 70-180 mg/dL	Mayor que 70% (16h 48min)
Por debajo 70 mg/dL	Menor que 4% (58min)
Por debajo 54 mg/dL	Menor que 1% (14min)
Por encima 180 mg/dL	Menor que 25% (6h)
Por encima 250 mg/dL	Menor que 5% (1h 12min)

Cada 5% de aumento en el tiempo en el rango (70-180 mg/dL) es clínicamente beneficioso.

Glucosa promedio **179 mg/dL**
Indicador de gestión de glucosa (GMI) **7,6% o 59 mmol/mol**
Variabilidad de la glucosa **40,0%**

Definido como porcentaje de coeficiente de variación (%CV); objetivo ≤36%

TIEMPO EN RANGOS



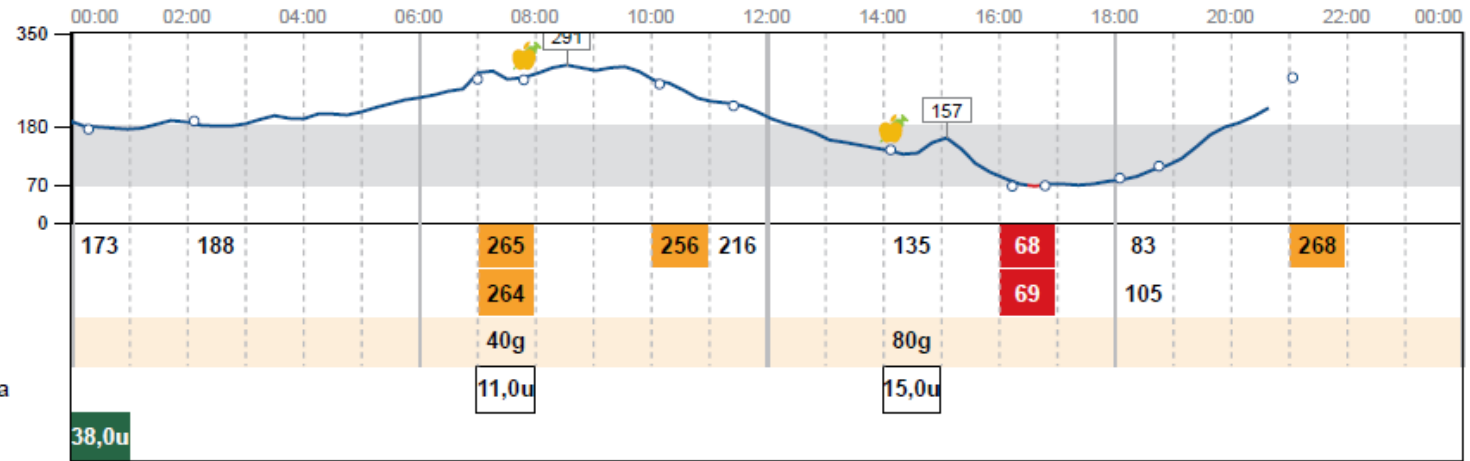
LUN. 28 mar.

Glucosa mg/dL

Carb. gramos

Insulina de acción rápida

Insulina de acción lenta



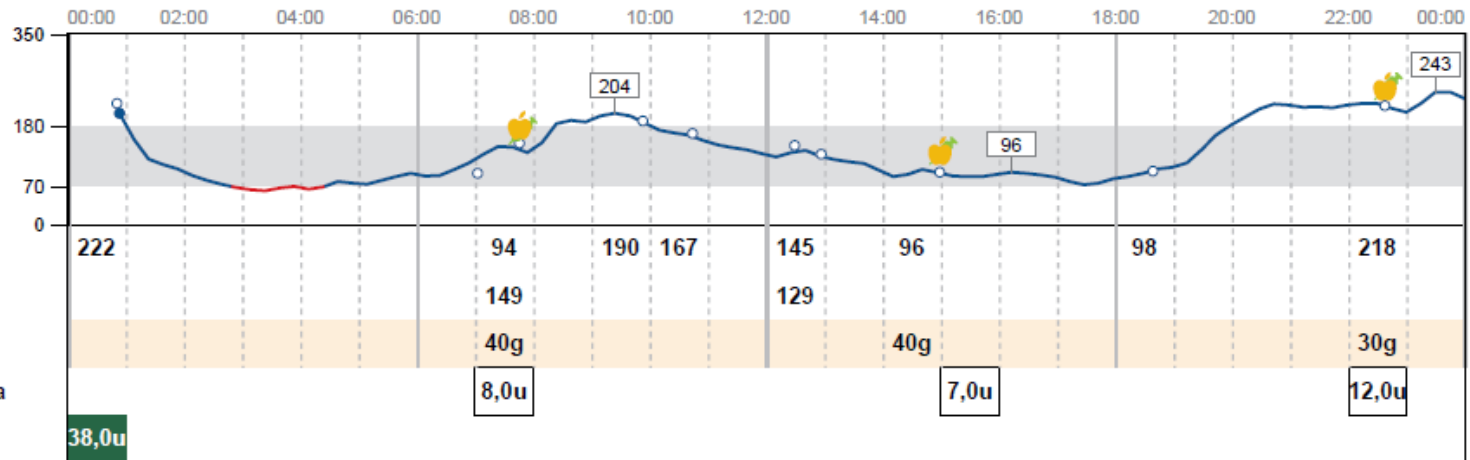
MAR. 29 mar.

Glucosa mg/dL

Carb. gramos

Insulina de acción rápida

Insulina de acción lenta





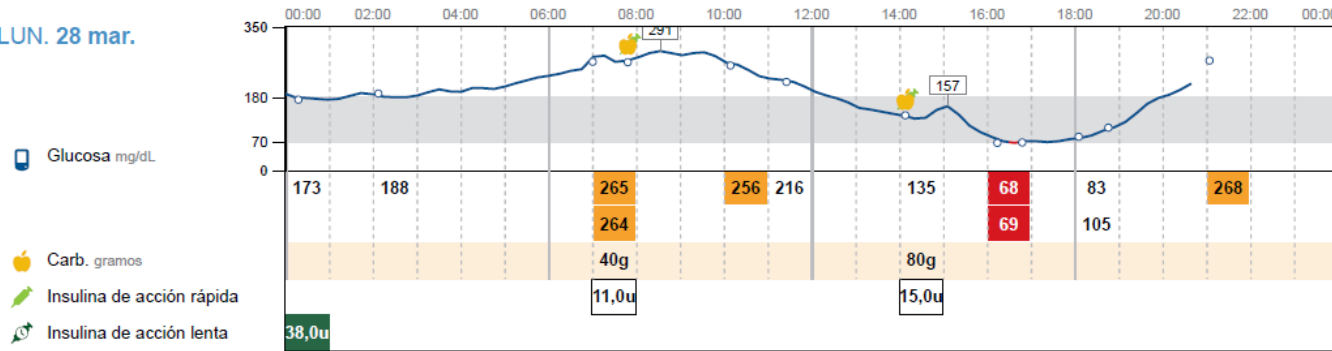
SMART PENS





Tenemos mucha información...pero nos faltan datos

LUN. 28 mar.



¿Administración de insulina?



¿Dosis de insulina? **Corrección?**

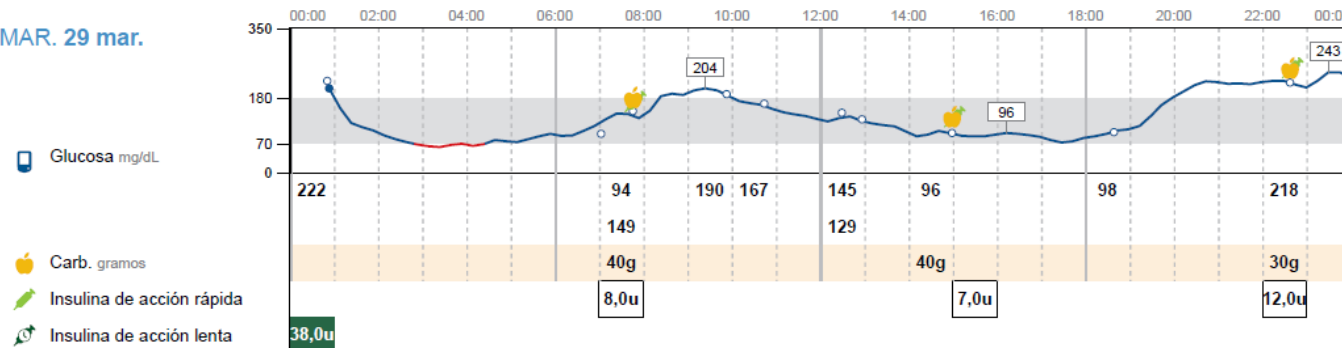


¿Ingestas? **Merienda?**



¿Ejercicio físico?

MAR. 29 mar.



¿Qué es un "Smart pen"?



- . Sistema de administración de insulina
- . Transmisión de datos a las plataformas

<https://www.diabetes.org/healthy-living/devices-technology/smart-insulin-pen>

NovoPen®6 no se encuentra comercializado en España.

NovoPen®6 y NovoPen Echo® Plus son productos sanitarios que cumplen con la legislación vigente. No se prevén contraindicaciones ni efectos adversos con este producto.

NovoPen® 6



NovoPen Echo® Plus



Insulinas compatibles

Penfill Novo Nordisk

Penfill Novo Nordisk

Incrementos de dosis

1 UI

0,5 UI

Dosis máxima

60 UI

30 UI

Conexión con apps o móvil

No



No

Monitor insulina activa

No

No

Recordatorio de última dosis

Sí

Últimas 800 dosis

Sí

Calculador de bolo

No

No

Integración con MCG

Sí

Sí

Conectividad

NFC

NFC

Duración de la batería

5 años

5 años

<https://www.novonordisk.com/our-products/smart-pens/novopen-6.html>;

NovoPen®6 no se encuentra comercializado en España.

NovoPen®6 y NovoPen Echo® Plus son productos sanitarios que cumplen con la legislación vigente. No se prevén contraindicaciones ni efectos adversos con este producto.

Levemir® y Tresiba® Penfill® no están comercializadas en España.



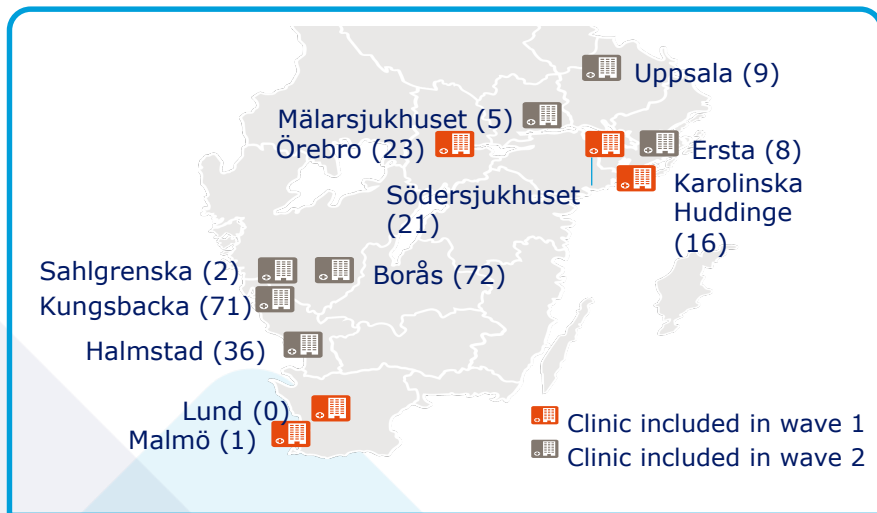
Evidencia científica en estudios clínicos con Smart Pens



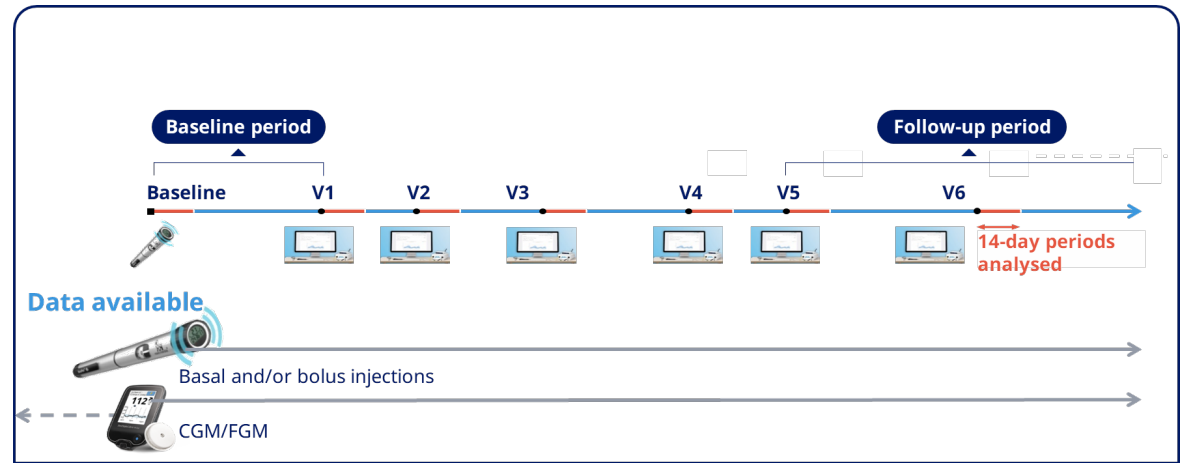
o

1. Mejoría del **TER** y menor omisión de **BOLOS** de insulina luego de la introducción del **Smartpen**

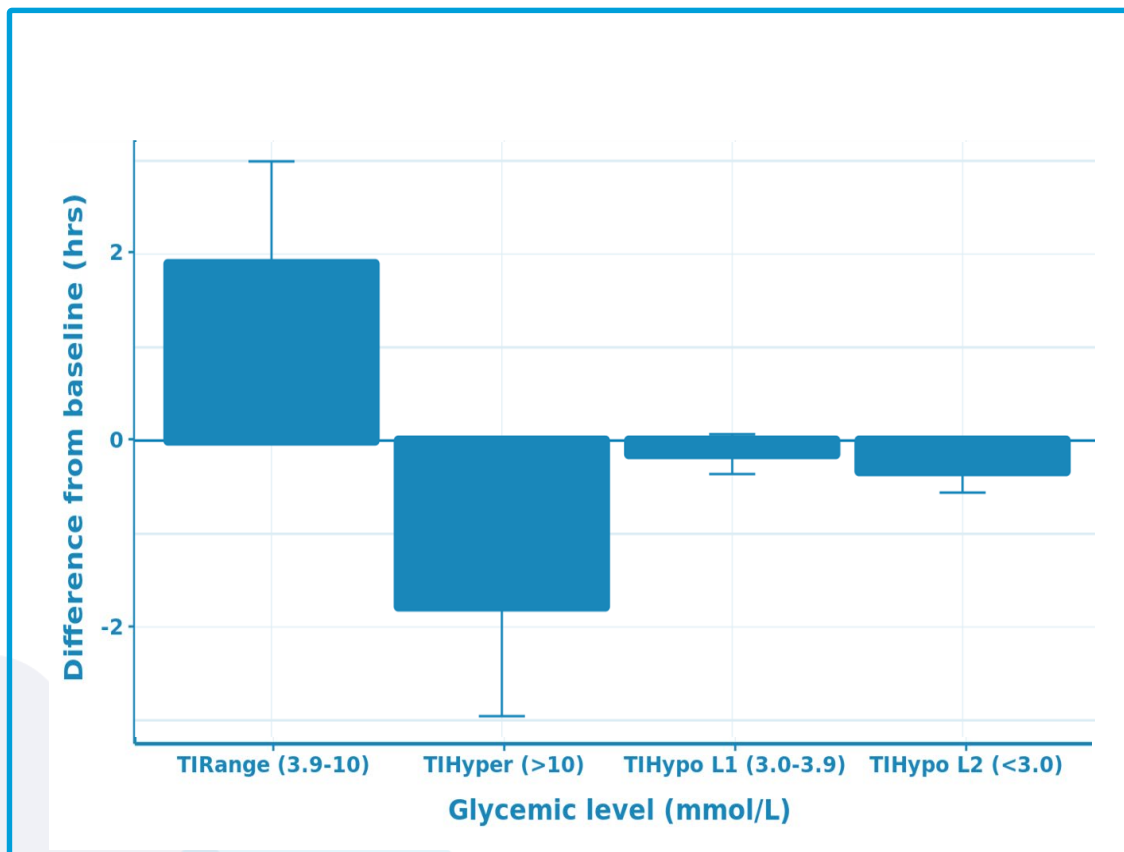
12 centros en Suecia



94 sujetos DM1 adultos ≥ 18 años
14 días de seguimiento tras cada visita



Mejoría significativa del control glucémico¹



	Est. change (95% CI)	Baseline	p-value
TIRange	1.89 hrs (0.79; 2.99)	9.19 hrs	0.0009
TIHyper	-1.78 hrs (-2.96; -0.60)	11.80 hrs	0.003
TIHypo	-0.33 hrs (-0.56; -0.10)	0.47 hrs	0.005
Mean Glucose	-0.34 mmol/L (-0.96; 0.28)	11.09 mmol/L	0.279
%CV	-3.84% (-6.12; -1.56)	35.89%	0.001

Estimated baseline level and change between visits ≥ 5 and baseline with 95% CI. Linear Mixed Model of time-in-range per day, with visit number (BL, 1, 2, 3, 4, 5+) as fixed effect, patient and visit nested within patient as random effects, and with exponential covariance function. No patients: 94, no visits: 231, no days: 2552.). TIRange = Time in range (3.9-10 mmol/L), TIHyper = Time in hyper (>10 mmol/L), TIHypo L1 = Time in L1 hypo (3.0-3.9 mmol/L), TIHypo L2 = Time in L2 hypo (<3.0 mmol/L). CI, confidence interval; CV, coefficient of variation.

1. Adolphsson P, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2020 Oct;22(10):709-718

Aumento significativo en el número de bolos administrados

Los bolus tardíos se asociaron con una mayor variabilidad glucémica.

	Baseline	Follow-up	
	Number per day, mean (95% CI)		p value
Late bolus doses	0.32 (0.26, 0.39)	0.18 (0.13, 0.27)	0.005
Missed bolus doses	0.49 (0.41, 0.57)	0.26 (0.19, 0.35)	<0.0001

Bolus tardíos

-42%

Bolus omitido

-48%

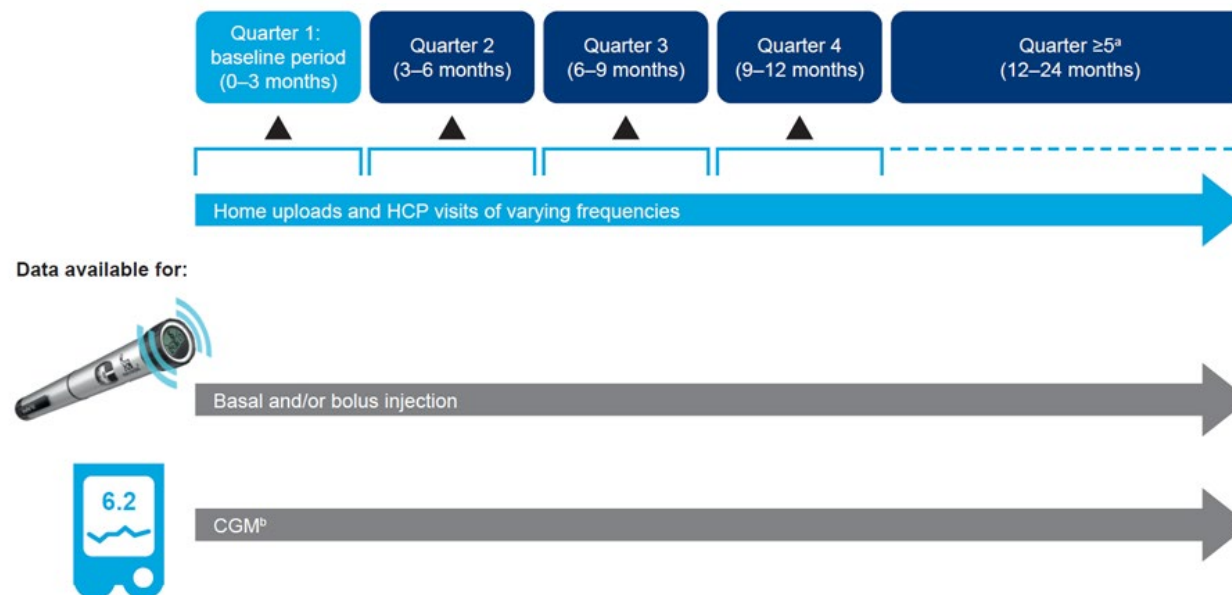
Glycaemic measure	Change per 10-minute later bolus injection, mean (95% CI)	p value
TIR, %	-0.19 (-0.43, 0.05)	0.13
TBR L, %	0.05 (-0.01, 0.10)	0.11
TAR, %	0.09 (-0.16, 0.34)	0.49
Mean glucose concentration, mmol/L / mg/dL	0.03 (0.01, 0.06) / 0.62 (0.11, 1.13)	0.02
%CV, %	0.47 (0.33, 0.61)	<0.0001

CI, confidence interval; CV, coefficient of variation; TAR, time above range (> 10.0 mmol/L / > 180 mg/dL); TIR, time in range (3.9–10.0 mmol/L / 70–180 mg/dL); TBR L1, time below range level 1 (3.0–< 3.9 mmol/L / 54.1–< 70 mg/dL); TBR L2, time below range level 2 (< 3.0 mmol/L / < 54 mg/dL)

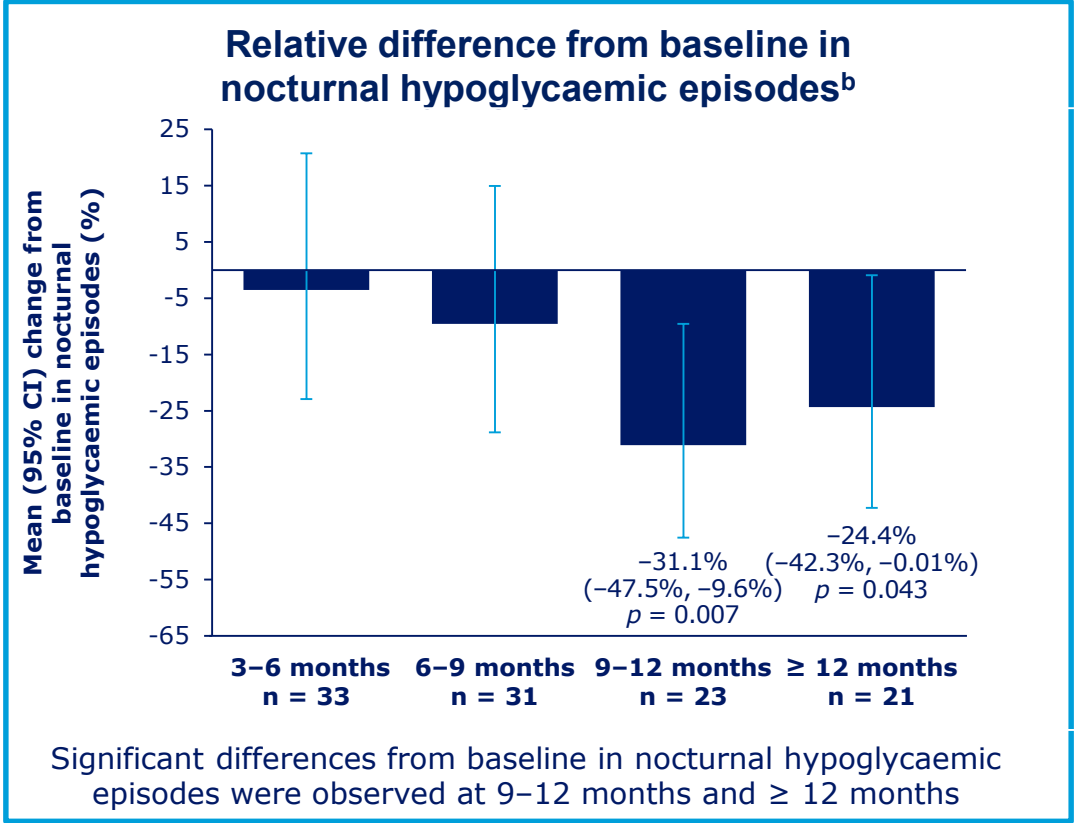
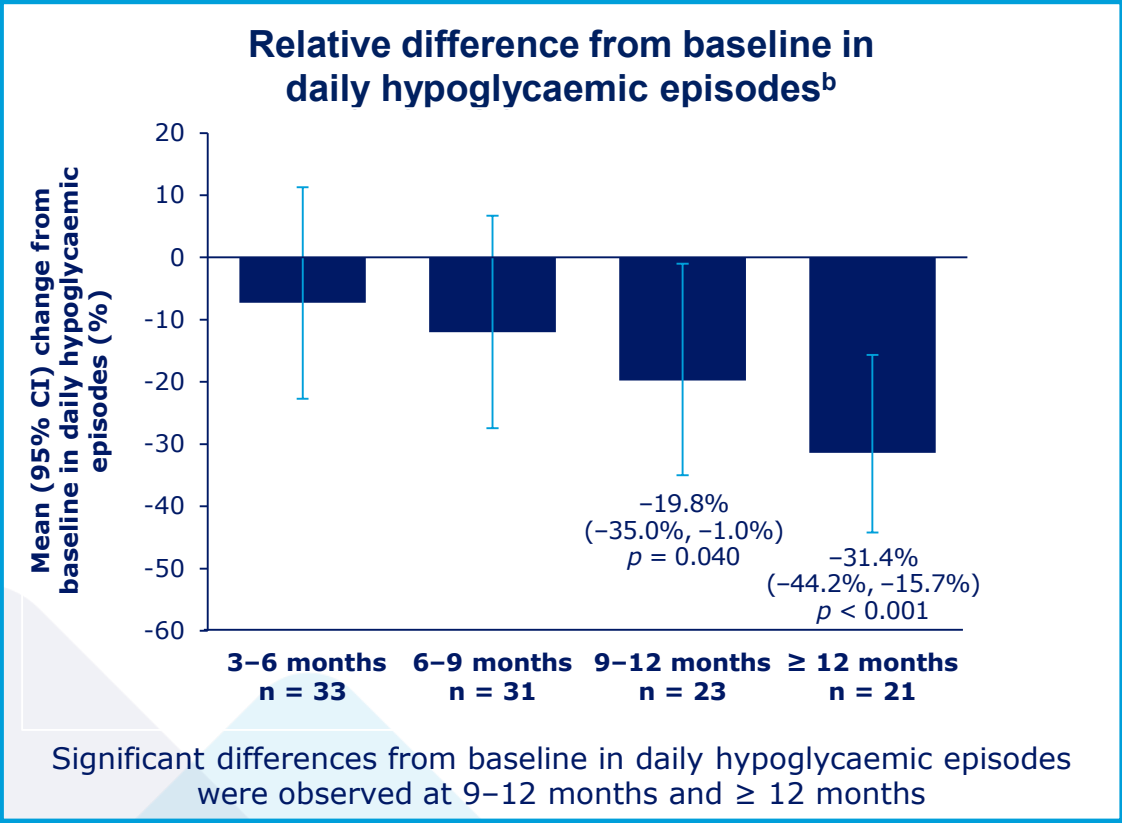
1. Jendhle JH et al: Effect of Late Bolus Injections on Glycemic Variability Studied by Connected Pens. Diabetes 2020;69(Supplement_1):975-P

2. Mejoría del control glucémico en niños luego de la introducción del Smartpen: Estudio en Vida Real

39 pacientes <18 años con DM1
3 clínicas en Suecia



NovoPen®6 reduce las hipoglucemias totales y nocturnas



Note: analysis based on a generalized mixed model using the Poisson distribution
^aOver 24 hours. ^b<3.0 mmol/L for at least 15 minutes. ^cA hypoglycaemic episode starting between 23:00 and 05:59
 CI, confidence interval

1. Adolphsson P, et al. *Diabetes Ther.* 2022 Jan;13(1):43-56



NovoPen®6 ofrece mejoría en el control glucémico¹




- No diferencias en la
- **Menor variabilidad**
- No diferencias en T
- **Disminución del T graves)**

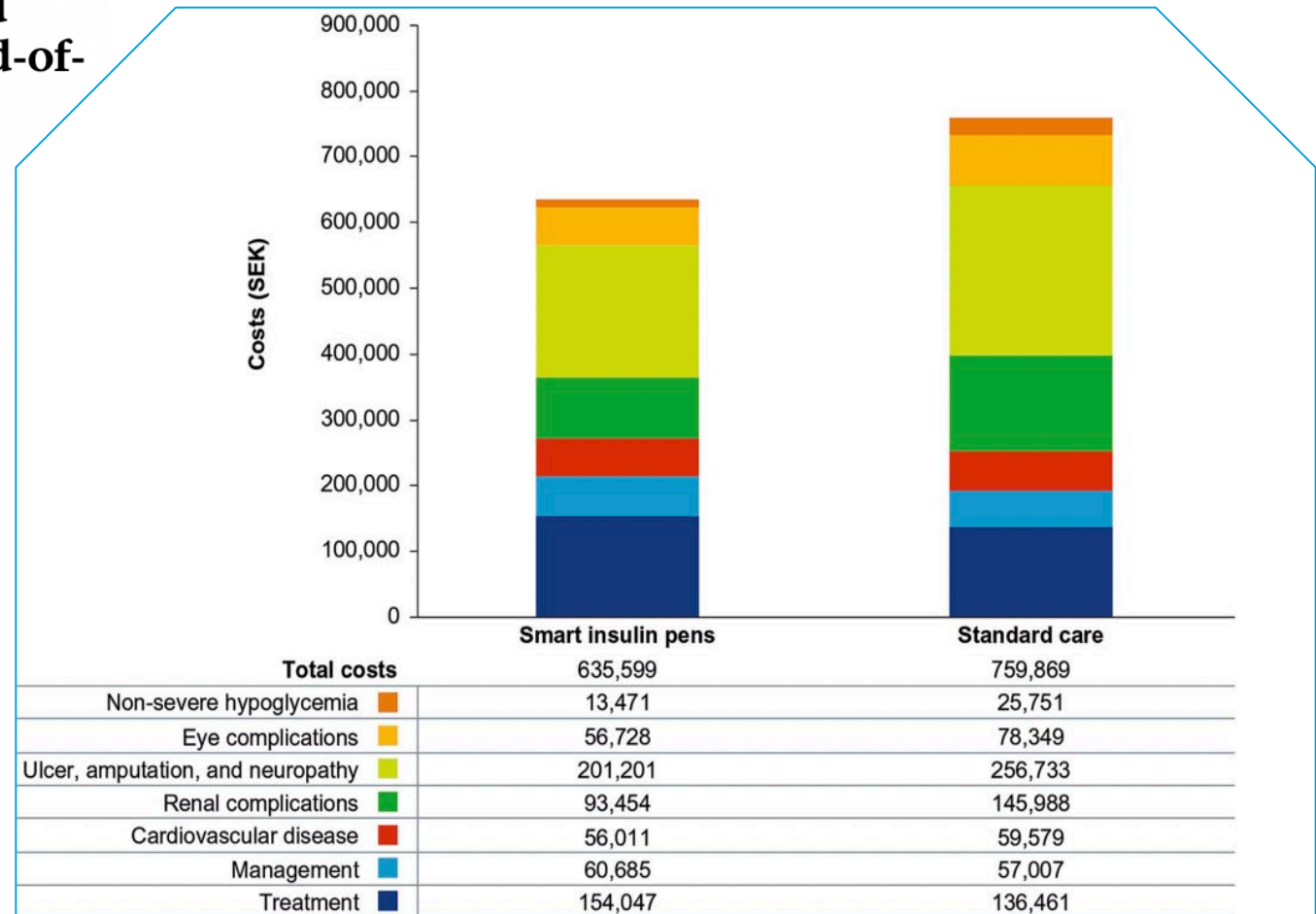
Parameters, mean (95% CI)	Baseline period (n=34)	Mean change from baseline	p value
Glucose, mg/dL	176 (164.50, 187.50)	5.03 (-3.38, 13.48)	0.24
%CV	38.72 (36.47, 40.98)	-1.21 (-2.54, 0.12)	0.074
Time above range, per day	9.13 h (8.05, 10.22) 41.15% (36.18, 46.12)	0.71 h (-0.11, 1.53) 2.85%-points (-0.87, 6.57)	0.089 0.13
Hypoglycemic events, per day	0.36 (0.26, 0.51)	-31.4% (-44.2, -15.7)	0.00035
Severe hypoglycemic events, per day	2.88 (2.64, 3.15)	6.3% (-0.2, 13.1)	0.058

Adapted from Table 2. *Mean CGM glucose. %CV coefficient of variability, CGM continuous glucose monitoring, CI confidence interval, TAR time above range (> 180 mg/dL [> 10 mmol/L]), TBR L1 time below range level 1 (54-70 mg/dL [3.0-3.9 mmol/L]), TBR L2 time below range level 2 (< 54 mg/dL [< 3.0 mmol/L]), TIR time in range (70-180 mg/dL [3.9-10.0 mmol/L]).

1. Adolfsson P, et al. *Diabetes Ther.* 2022 Jan;13(1):43-56

Smart Insulin Pens are Associated with Improved Clinical Outcomes at Lower Cost Versus Standard-of-Care Treatment of Type 1 Diabetes in Sweden: A Cost-Effectiveness Analysis

Johan Jendle  · Åsa Ericsson · Jens Gundgaard · Jonas Bech Møller · William J. Valentine · Barnaby Hunt



b

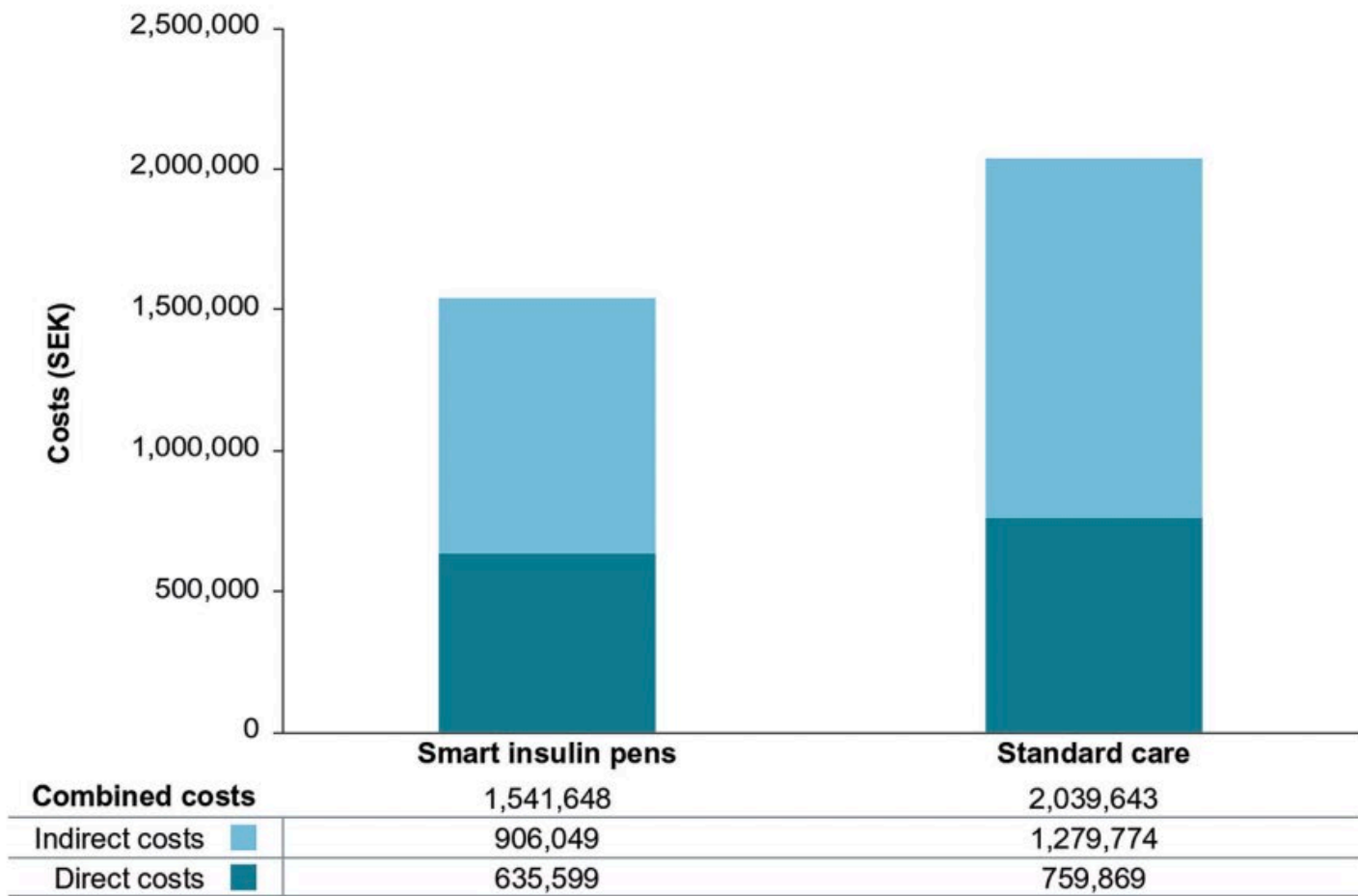


Fig. 2 Mean **a** direct costs and **b** combined (direct and indirect) costs over patients' lifetimes. Base-case analysis, treatment effects were maintained for patient lifetimes. SEK, 2018 Swedish krona

Necesidades no cubiertas que justifican el uso de smart pen





Falta de adherencia en el tratamiento con insulina



90% de las personas con DM1¹



Olvido de una dosis



Dosis puesta a **destiempo**

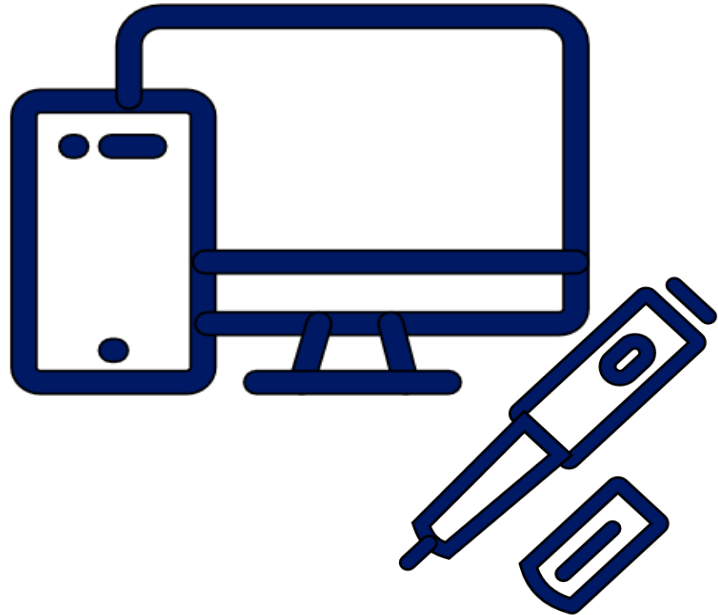


Omitir y/o ajustar incorrectamente una dosis

DM1: diabetes mellitus tipo 1

1. Gomes MB et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;120:47-55

1. Omisión de **BOLOS** de insulina



24 pacientes, DM1 con MDI
326 días de MCG (basal y al mes)



27% (1 de cada 4 comidas): bolo tardío u omitido

13% bolos tardíos

14% bolos omitidos

DM1: diabetes mellitus tipo 1; MDI: múltiples dosis de insulina; MCG: monitorización continua de glucosa

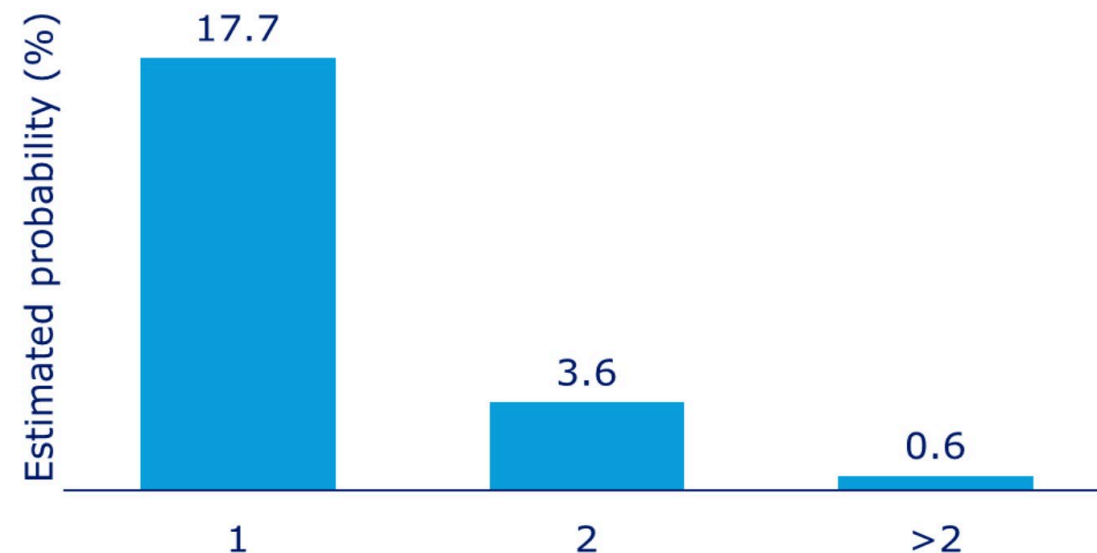
1. Norlander LM, et al. *Diabetes* 2018;67(Supplement_1):992-P
<https://doi.org/10.2337/db18-992-P>

2. Omisión de inyección **insulina basal**

Estudio observacional **prospectivo de vida real**

Dispositivo utilizado: Novopen® 6

Estimated probability of missed basal insulin injections



Probabilidad estimada de **omitir dosis de insulina basal** en 14 días

DM1: diabetes mellitus tipo 1

1. Edberg et al.: The Association between Missed Basal Insulin Injections and Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus *Diabetes* 2021;70(Supplement_1):727-P

¿Hay asociación entre la omisión de insulina basal y el control glucémico?

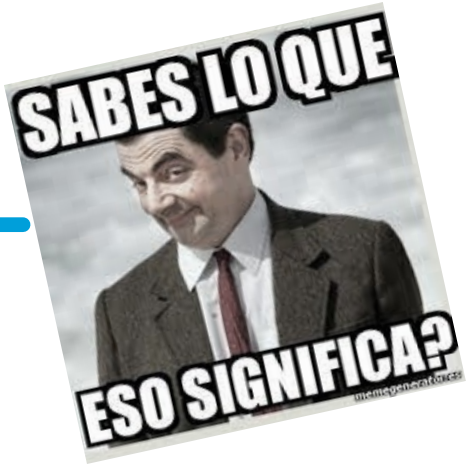
- La omisión de **2** dosis de insulina basal se asocia con
 - **Cambio en el TER mayor del 5%**
 - **Mayor tiempo en hiperglucemia nivel 2**
 - **Mayor glucemia media**
 - **Mayor GMI**

Changes in variables of glycemic control over a 14-day period

	Estimated change per missed basal injection, mean (95% CI)	p value
TIR, %	-2.61 (-4.11;-1.11)	<0.001
TAR level 1, %	0.36 (-0.46;1.17)	0.385
TAR level 2, %	2.89 (1.42;4.34)	<0.001
TBR level 1, %	-0.23 (-0.56;0.10)	0.172
TBR level 2, %	-0.35 (-0.80;0.11)	0.125
Glucose concentration		
mg/dL	7.9 (4.3;11.5)	<0.001
mmol/L	0.44 (0.24;0.64)	
%CV, %	-0.05 (-0.93;0.86)	0.913
GMI, %	0.19 (0.10;0.28)	<0.001

TIR: time in range; TAR: time above range; TBR: time below range; CV: coefficient of variation; GMI: glucosa management index

1. Edberg et al.: The Association between Missed Basal Insulin Injections and Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus *Diabetes* 2021;70(Supplement_1):727-P



- La **adherencia** al tratamiento con **insulina basal y bolus** puede ser un **reto** para los pacientes con DM1
- La **omisión** de la inyección de **insulina basal y los bolus** se asocia con el **aumento** de los niveles de **glucemia** y con una **disminución** del **TER**

Qué Necesitás 

RWE: real world evidence; DM1: diabetes mellitus tipo 1; TIR: time in range

1. Edberg et al.: The Association between Missed Basal Insulin Injections and Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus *Diabetes* 2021;70(Supplement_1):727-P



- Control g
- Adherenc



CASO CLÍNICO

Mujer de 41 años en sgto por DM1.

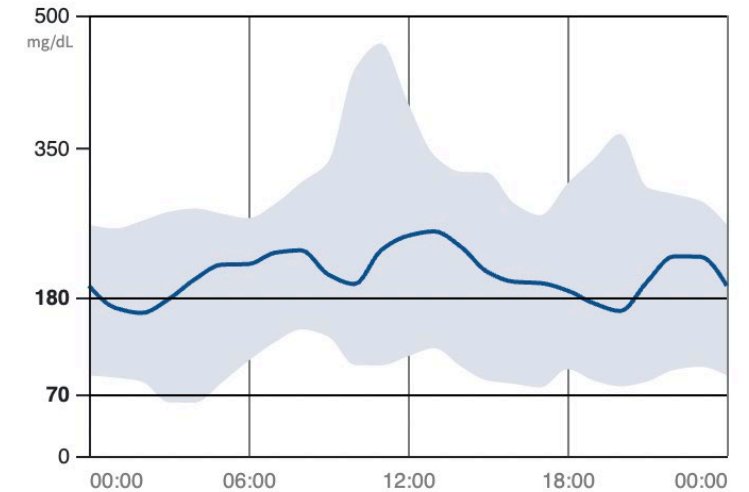
• **Problemas:**

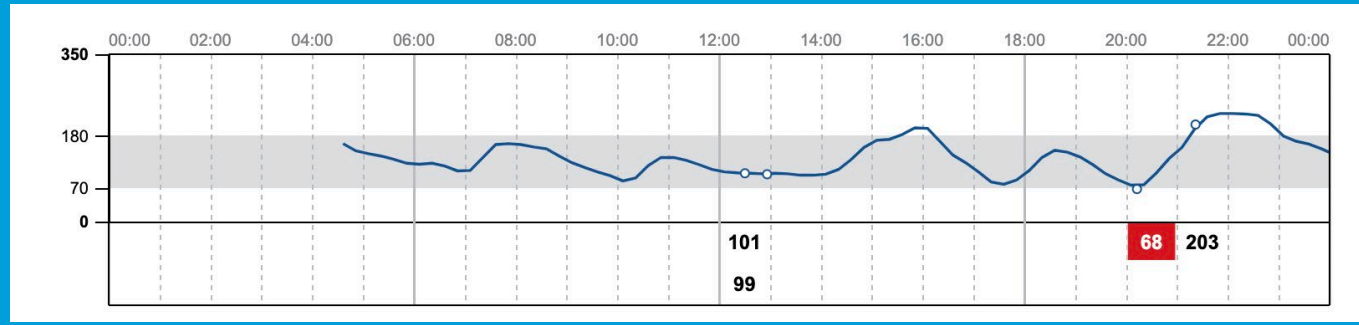
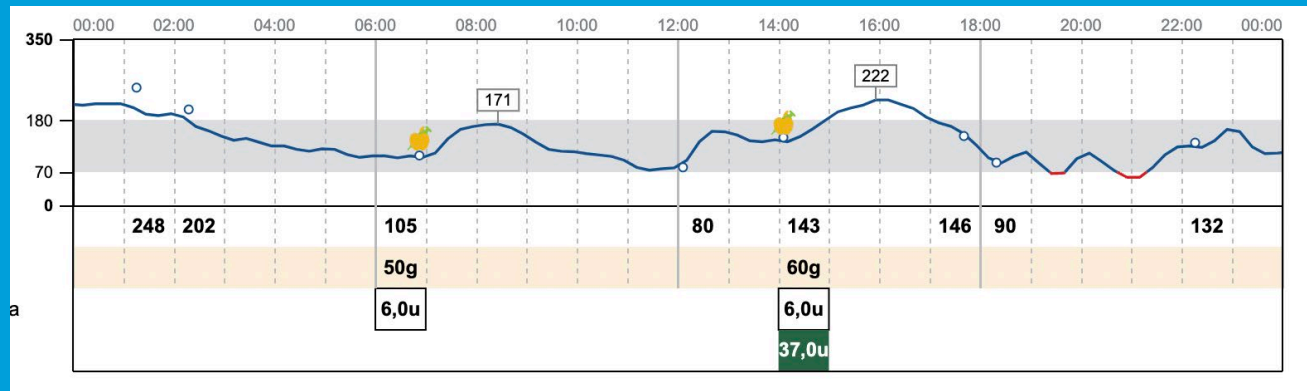
RD + edema macular → hipoglicemias inadvertidas

Falta adherencia al tratamiento

Tratamiento: glargina100 0-0-60 UI, novorapid 8-8-4 (según pauta).

HbA1c 03/2022: 8,3%





CAS CLÍNICO

Mujer de 86 años:

DM2 dx en 2009. Tto inicial con ADOS. Insulina basal desde 2018. Seguimiento en el CAP.

- Retinopatía diabética fotocoagulada.
- AVC (paresia residual ESD).

HTA

Parkinson

Parcialmente dependiente. Poco apoyo familiar. Cuidadora 2 días/semana.

Tratamiento habitual: metformina 1-0-1 + sitagliptina 100mg/d + insulina glargina U100 0-0-42 UI, enalapril 10mg/12h, AAS 100mg/d, levodopa/carbidopa.

A/S:

Gluc 143

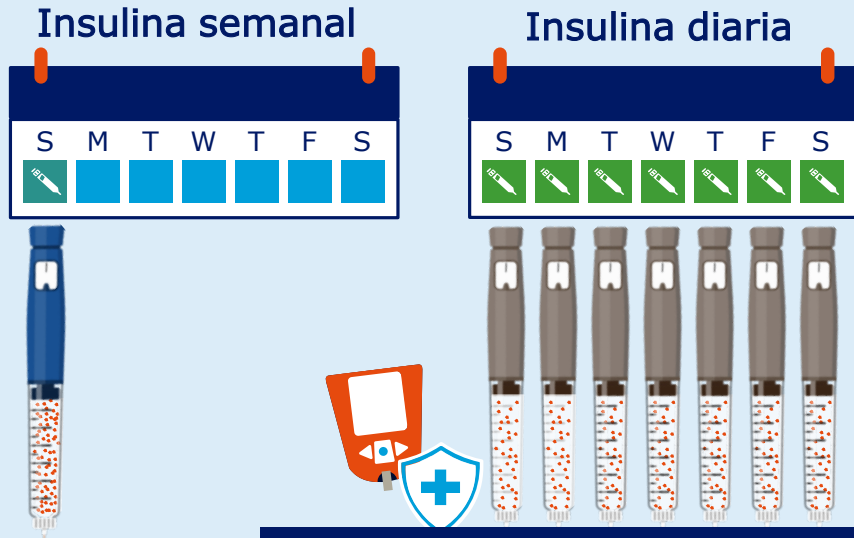
HbA1c 9,3%

Perfiles:

Basales: 60-250

Diurnos: 90-290.

Atributos reconocidos de los medicamentos semanales



- Mayor comodidad
- Mejor adherencia
- Mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud
- Sensación de tratamiento menos abrumadora.

73.1
%

de los pacientes que reciben medicamentos antidiabéticos inyectables estarían dispuestos a tomar un medicamento inyectable una vez a la semana si se lo recomendara su médico

necesitan

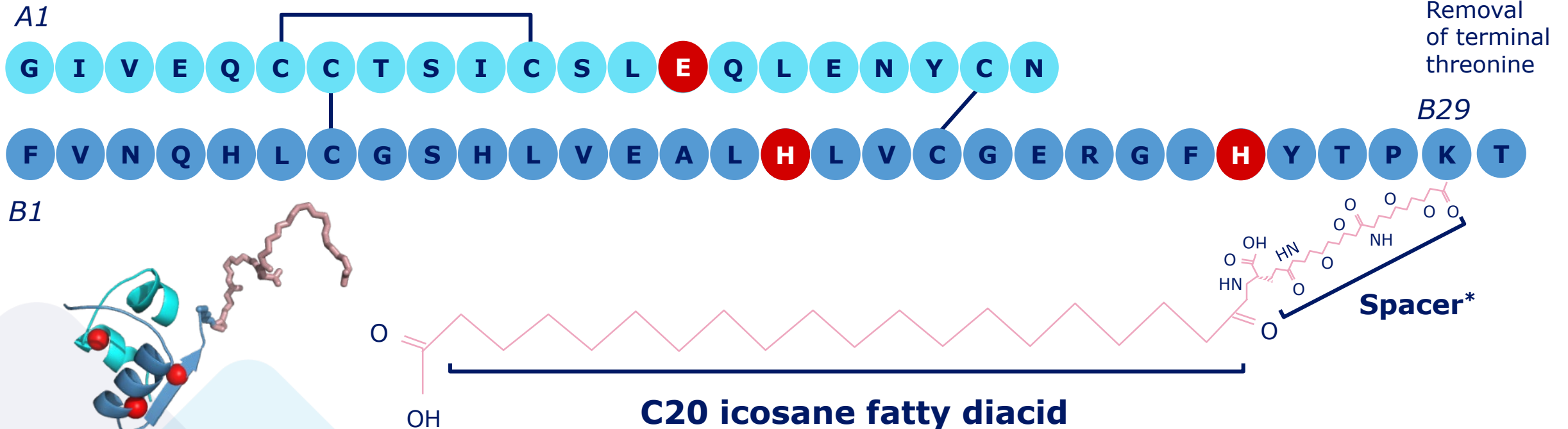


• Insulina icodec

Diseñada para lograr una vida media prolongada mediante cambios en la molécula de insulina humana

Tres sustituciones de aminoácidos

Estabilidad molecular
Degradación enzimática reducida
Depuración mediada por receptor reducida



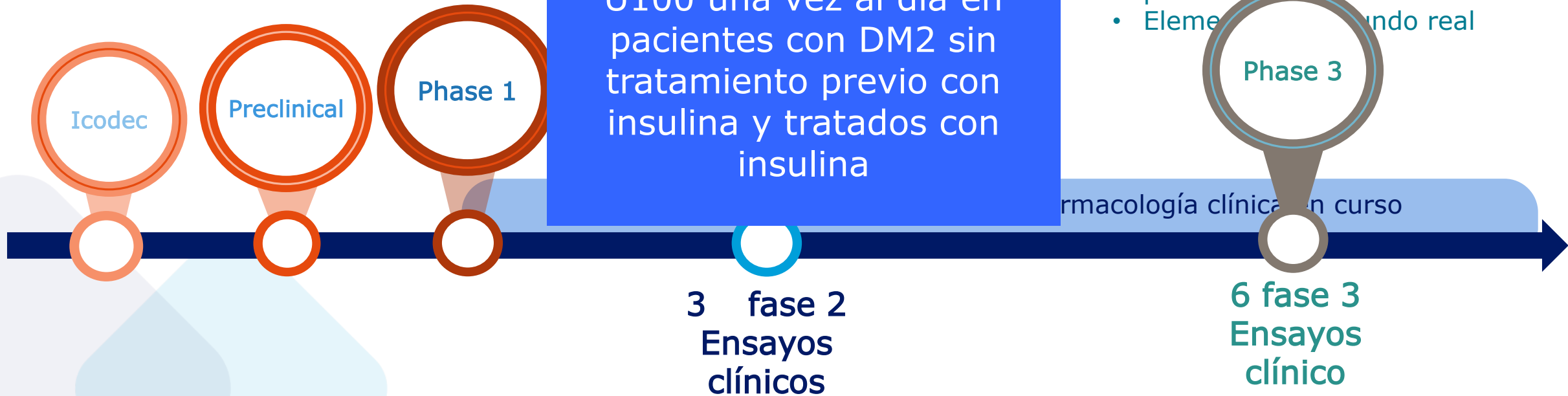
*2x (oligoethylene glycol(OEG) γ -L-Glu) spacer.
1. Nishimura E et al. 2020 ADA Scientific Sessions 236-OR.



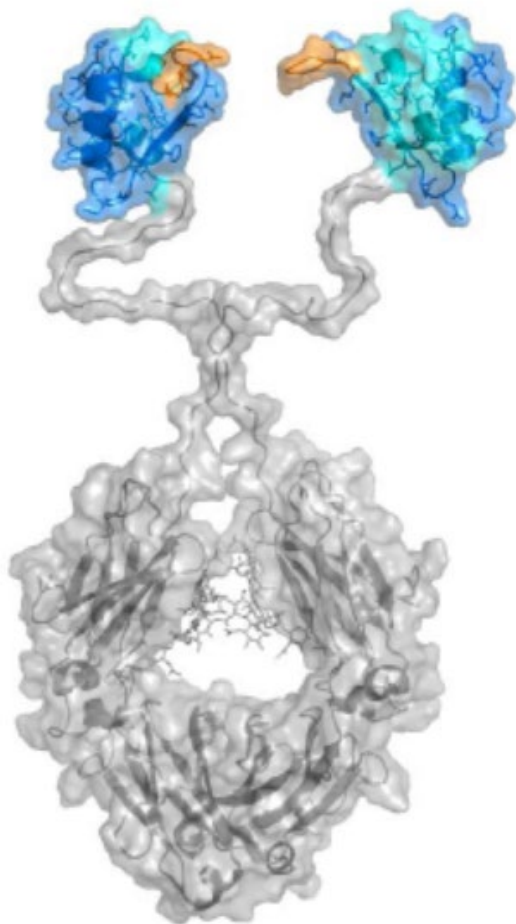
Icodec: programa de desarrollo clínico

Icodec una vez a la semana tiene una eficacia y seguridad similares en comparación con glargina U100 una vez al día en pacientes con DM2 sin tratamiento previo con insulina y tratados con insulina

- Eficacia y seguridad a largo plazo
- Diferentes poblaciones de pacientes
- Diferentes combinaciones de tratamientos
- Resultados informados por el paciente
- Elemento de mundo real



Estructura de BIF



- **BIF** es una proteína de fusión que combina una nueva variante monocatenaria de insulina con un dominio IgG2 Fc humano
- BIF está diseñado para la administración **subcutánea una vez por semana**
- Los usos del dominio Fc de la inmunoglobulina como compañero de fusión para proteínas y péptidos terapéuticos se utilizan ampliamente para **extender su vida media plasmática**.

Estudios clínicos– BIF

Study design	Study Status	Interventions
SAD Study	Completed	Drug: BIF Drug: Placebo
MAD Study	Completed	Drug: BIF Drug: Insulin glargine
Japan SAD study	Completed	Drug: BIF Drug: Placebo
Japan MAD study	Completed	Drug: BIF Drug: Insulin degludec
Pharmacokinetic study	Planned	Drug: BIF
Basal switch T2D population	Completed	Drug: BIF Drug: Insulin degludec
Insulin naïve population	Recruiting	Drug: BIF Drug: Insulin degludec
T1D patient population	Active, not recruiting	Drug: BIF Drug: Insulin degludec
Hypoglycaemia study	T2D Planned	Drug: BIF Drug: Insulin glargine
Relative bioavailability study	Healthy subjects Planned	Drug: BIF

BIF ha logrado un control glucémico similar (HbA1c) en comparación con degludec en pacientes con DM2 tratados previamente con insulina basal.

Development phase

- Phase 1
- Phase 2
- Clinical pharmacology

BIF, weekly basal insulin Fc; Fc, fragment crystallisable region; MAD, multiple ascending dose; SAD, single ascending dose.
Retrieved from clinicaltrials.gov. Accessed March 23, 2021.

Insulina semanal



Diario



Semanal



Inicio: 70 U/sem

Ejemplo

**Dosis diaria
= 20 U**

Dosis semanal = 140 U (20 U x 7)
+ dosis carga
(con la 1era dosis)



Necessitat d'innovació en diabetis



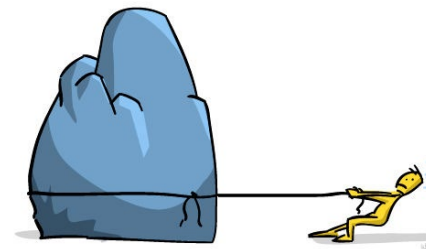
Obesitat



**Hipoglucèmies/
variabilitat**



Adherència



Inèrcia



Qualitat de vida