

**INSULIN THỂ HỆ MỚI
GLARGINE U300
– BƯỚC ĐỘT PHÁ TRONG ĐIỀU TRỊ
ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

**PGS.TS Nguyễn Thị Bích Đào
TP. HCM, ngày 17 tháng 04 năm 2019
Hội Trường Bệnh Viện Tim Tâm Đức**



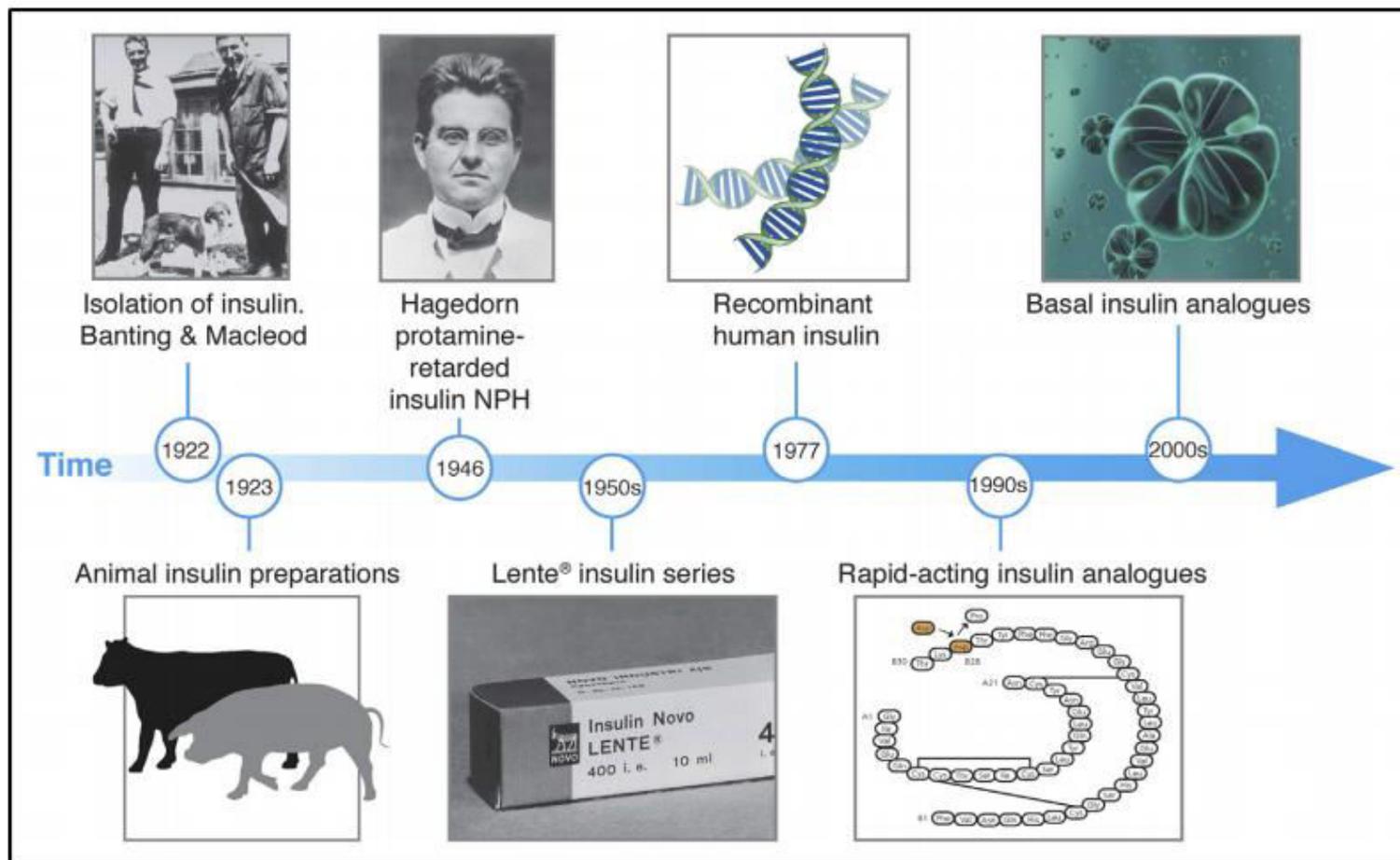
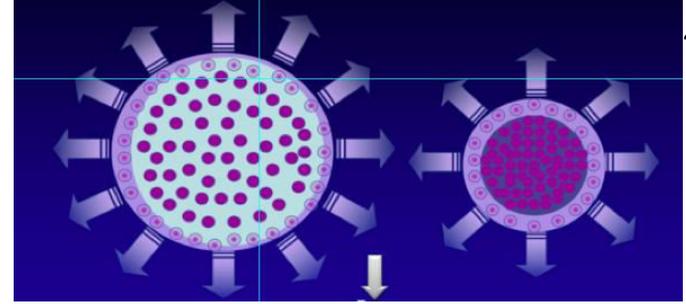


Figure 1 Milestones in the evolution of insulin therapy. NPH = neutral protamine Hagedorn.



1. Khởi trị insulin

trong các khuyến cáo điều trị
đái tháo đường hiện nay

Khuyến cáo IDF 2017

International Diabetes Federation - 2017

- **Cân nhắc sử dụng insulin một mình hoặc phối hợp với các thuốc viên khác nếu bệnh Đái Tháo Đường týp 2 không được ổn định, có các triệu chứng và dấu hiệu mất bù cấp tính**
- **Insulin nền nên được ưu tiên và có thể là tạm thời**
- **Một khi bắt đầu dùng insulin, BN cần phải học cách chỉnh liều với máy đo đường huyết và phải nhận biết được các dấu hiệu của hạ đường huyết**

- **Lựa chọn thông dụng nhất để kết hợp với 2 thuốc hạ Glucose đường uống là insulin nền.**



Recommendations: Initial insulin therapy

- Consider starting insulin alone or in combination with other GLDs when people with T2D is unstable, with symptoms and signs of acute decompensation.
- Basal insulin should be preferred and it can be temporary.
- When starting insulin, the patient must learn how to titrate it with self-monitoring and how to recognize and treat hypoglycemia.



Recommendations: Triple therapy

- A third GLD should be added if a combination of a GLD with metformin is not sufficiently effective to reach or maintain the HbA1c target.
- The most common choice to add to two oral GLDs is basal insulin. GLP1 receptor agonist can be added instead, if weight loss has been insufficient.
- Triple therapy with three oral GLDs may be effective before adding an injectable.

CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF
CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF
ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES
MANAGEMENT ALGORITHM – 2019 EXECUTIVE SUMMARY

- Khi cần insulin, nên chọn insulin nền 1 lần/ngày.
- Bệnh nhân đã dùng 2 OAD mà A1c > 8.0 % và/hoặc ĐTD tít 2 lâu năm khi thêm OAD thứ ba thường ít khả năng đạt mục tiêu hơn.
- Mặc dù thêm GLP-1 RA như là thuốc thứ ba có thể giảm ĐH hiệu quả, cuối cùng nhiều bệnh nhân sẽ cần insulin.

Insulin

Insulin is the most potent antihyperglycemic agent. However, many factors should be considered when deciding to start insulin therapy and choosing the initial insulin formulation (see Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm—Algorithm for Adding/Intensifying Insulin). These decisions, made in collaboration with the patient, depend greatly on each patient's motivation, cardiovascular and end-organ complications, age, risk of hypoglycemia, and overall health status, as well as cost considerations. Patients taking two oral antihyperglycemic agents who have an A1C >8.0% (64 mmol/mol) and/or long-standing T2D are less likely to reach their target A1C with a third oral antihyperglycemic agent. Although adding a GLP1 receptor agonist as the third agent may successfully lower glycemia, eventually many patients will still require insulin (243,244). When insulin becomes necessary, a single daily dose of basal insulin should be

added to the regimen. The dosage should be adjusted at regular and initially fairly short intervals, measured in days, to achieve the targeted glycemic goal while avoiding hypoglycemia. Studies (245-247) have shown that titration is equally effective whether it is guided by the healthcare professional or a patient who has been instructed in SMBG or CGM.

INDIVIDUALIZE GOALS

A1C ≤6.5% For patients without concurrent serious illness and at low hypoglycemic risk

A1C >6.5% For patients with concurrent serious illness and at risk for hypoglycemia

LIFESTYLE THERAPY (Including Medically Assisted Weight Loss)

Entry A1C <7.5%

Entry A1C ≥7.5%

Entry A1C >9.0%

MONOTHERAPY¹

- ✓ Metformin
- ✓ GLP1-RA^{2,3}
- ✓ SGLT2i^{2,3}
- ✓ DPP4i
- ! TZD
- ✓ AGi
- ! SU/GLN

If not at goal in 3 months proceed to Dual Therapy

DUAL THERAPY¹

- ✓ GLP1-RA^{2,3}
 - ✓ SGLT2i^{2,3}
 - ✓ DPP4i
 - ! TZD
 - ! Basal Insulin
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ! SU/GLN
- MET** or other 1st-line agent

If not at goal in 3 months proceed to Triple Therapy

TRIPLE THERAPY¹

- ✓ GLP1-RA^{2,3}
 - ✓ SGLT2i^{2,3}
 - ! TZD
 - ! Basal Insulin
 - ✓ DPP4i
 - ✓ Colesevelam
 - ✓ Bromocriptine QR
 - ✓ AGi
 - ! SU/GLN
- MET** or other 1st-line agent + 2nd-line agent

If not at goal in 3 months proceed to or intensify insulin therapy

SYMPTOMS

NO **YES**

- DUAL Therapy**
 - OR**
 - TRIPLE Therapy**
- INSULIN ± Other Agents**

ADD OR INTENSIFY INSULIN
Refer to Insulin Algorithm

LEGEND

- ✓ Few adverse events and/or possible benefits
- ! Use with caution

¹ Order of medications represents a suggested hierarchy of usage; length of line reflects strength of recommendation

² Certain GLP1-RAs and SGLT2is have shown CVD and CKD benefits—preferred in patients with those complications

³ Include one of these medications if CHD present

START BASAL (Long-Acting Insulin)

A1C <8%

A1C >8%

TDD 0.1–0.2 U/kg

TDD 0.2–0.3 U/kg

Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

- Fixed regimen: Increase TDD by 2 U
- Adjustable regimen:
 - FBG >180 mg/dL: add 20% of TDD
 - FBG 140–180 mg/dL: add 10% of TDD
 - FBG 110–139 mg/dL: add 1 unit
- If hypoglycemia, reduce TDD by:
 - BG <70 mg/dL: 10% – 20%
 - BG <40 mg/dL: 20% – 40%

Consider discontinuing or reducing sulfonylurea after starting basal insulin (basal analogs preferred to NPH)

*Glycemic Goal:

- <7% for most patients with T2D; fasting and premeal BG <110 mg/dL; absence of hypoglycemia
- A1C and FBG targets may be adjusted based on patient's age, duration of diabetes, presence of comorbidities, diabetic complications, and hypoglycemia risk

Glycemic Control Not at Goal*

INTENSIFY (Prandial Control)

Add GLP1-RA

Or SGLT2i
Or DPP4i

Add Prandial Insulin

Basal Plus 1,
Plus 2, Plus 3

Basal Bolus

- Begin prandial insulin before largest meal
- If not at goal, progress to injections before 2 or 3 meals

- Start: 10% of basal dose or 5 units

- Begin prandial insulin before each meal
- 50% Basal / 50% Prandial TDD 0.3–0.5 U/kg

- Start: 50% of TDD in three doses before meals

Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

- Increase prandial dose by 10% or 1–2 units if 2-h postprandial or next premeal glucose consistently >140 mg/dL
- If hypoglycemia, reduce TDD basal and/or prandial insulin by:
 - BG consistently <70 mg/dL: 10% – 20%
 - Severe hypoglycemia (requiring assistance from another person) or BG <40 mg/dL: 20% – 40%

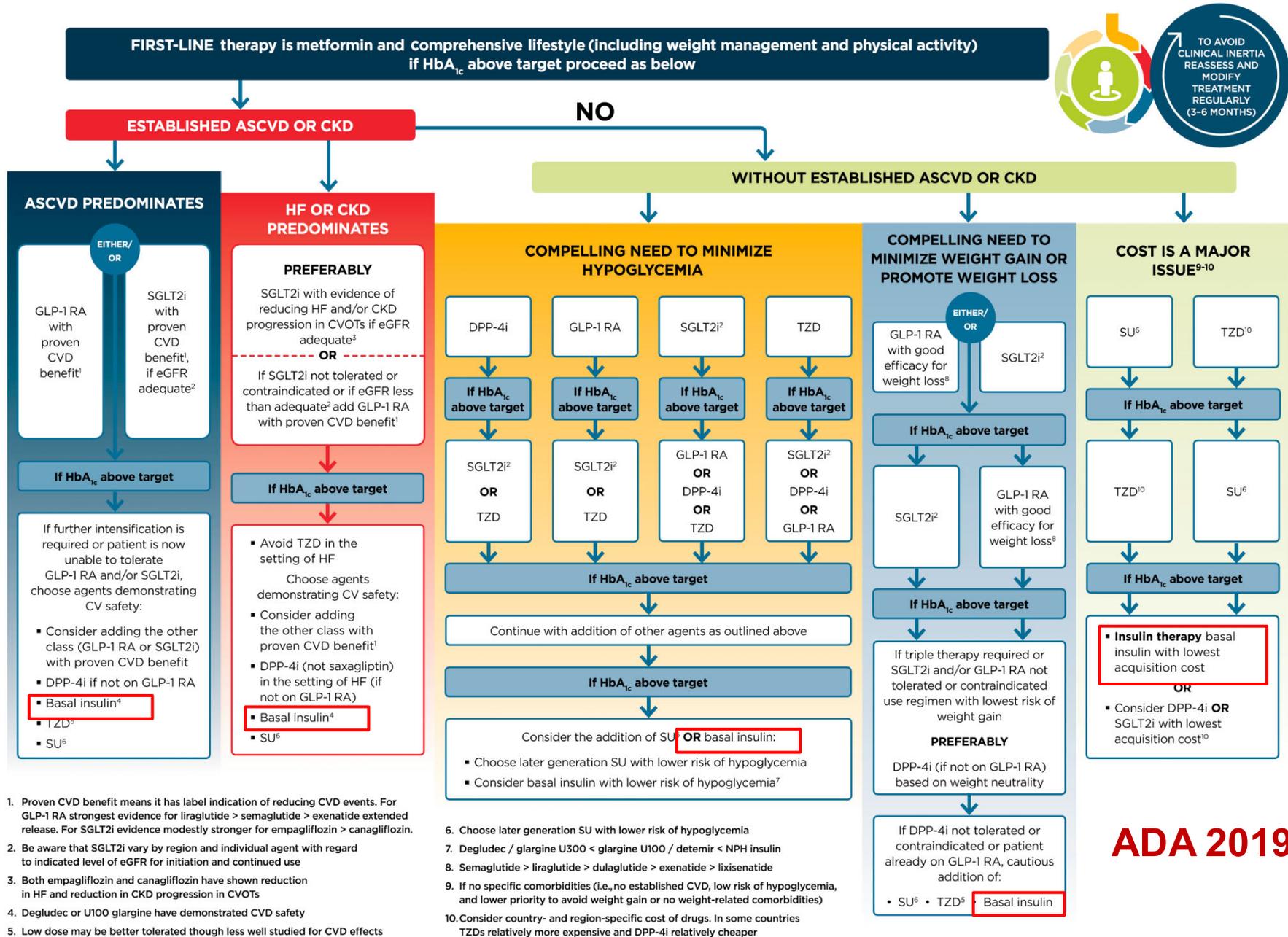


Figure 9.1—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. For appropriate context, see Fig. 4.1. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOTs, cardiovascular outcomes trials; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; SGLT2i, sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. Adapted from Davies et al. (39).

ADA 2019

Dùng nguyên tắc Hình 9.1



Nếu HbA_{1c} trên mục tiêu dù đã phối hợp hai / ba thuốc

Xem xét bắt đầu phối hợp thuốc tiêm (GLP-1 RA + insulin nền hoặc insulin trước ăn/nền) nếu HbA_{1c} >86 mmol/mol (10%) và/hoặc trên mục tiêu >23 mmol/mol (2%)

KHỞ TRỊ GLP-1 RA
Khởi trị với liều bắt đầu (thay đổi theo thuốc cụ thể)

CHỈNH LIỀU GLP-1 RA
Chỉnh dần đến liều duy trì (thay đổi theo thuốc cụ thể)

KHỞ TRỊ INSULIN NỀN
Bắt đầu 10 IU/ngày HOẶC 0.1-0.2 IU/kg/ngày

CHỈNH LIỀU INSULIN NỀN

- BN tự chỉnh hiệu quả hơn
- Đặt mục tiêu FPG liên quan chặt chẽ với mục tiêu HbA_{1c}
- Chọn công thức chỉnh liều thực chứng, ví dụ: ↑ 2 đơn vị mỗi 3 ngày đến khi đạt mục tiêu FPG mà không bị hạ đường huyết
- HĐH: xác định nguyên nhân, nếu ko rõ, giảm liều 10-20%

Đa số xem xét GLP-1 RA trước insulin¹
Xem xét: ● **KHỞ TRỊ** ● **CHỈNH LIỀU**

Xem xét **insulin** là thuốc tiêm đầu tiên nếu

- HbA_{1c} rất cao > 97 mmol/mol (11%)
- Có triệu chứng hoặc dấu hiệu dị hóa: sụt cân, tiểu nhiều, khát nhiều gợi ý thiếu hụt insulin
- Nếu có khả năng ĐTĐ T1

Nếu đã dùng GLP-1 RA, hoặc nếu GLP-1 RA không thích hợp, HOẶC thích dùng insulin hơn

Nếu HbA_{1c} trên mục tiêu

Thêm insulin nền
Xem xét: ● **KHỞ TRỊ** ● **CHỈNH LIỀU**

Đối với bệnh nhân dùng GLP-1 RA + insulin nền
Xem xét dạng phối hợp cố định của GLP-1 RA và insulin (iDegLira hoặc iGlarLixi)
Nhưng lưu ý liều tối đa của insulin trong phối hợp cố định

KHỞ TRỊ
Nếu dùng GLP-1 RA:
10-16 bước phân liều (iDegLira) hoặc 10-15 đơn vị (iGlarLixi)

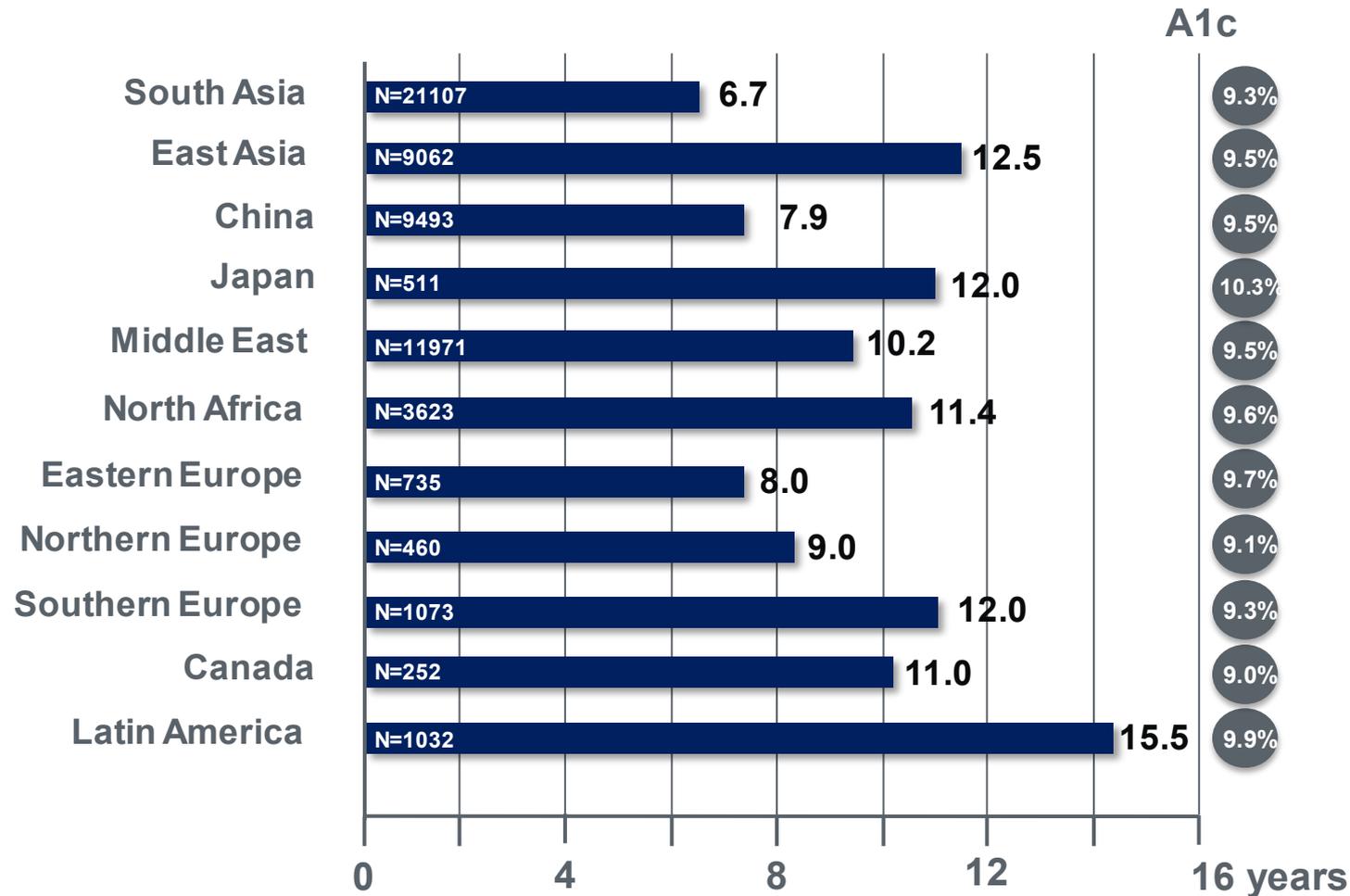
CHỈNH LIỀU
Chỉnh liều theo mục tiêu FPG và dung nạp thuốc

Nếu HbA_{1c} trên mục tiêu Dù đã chỉnh liều insulin nền đầy đủ HOẶC khi liều nền >0.7-1.0 IU/kg HOẶC FPG đạt mục tiêu

Nếu HbA_{1c} trên mục tiêu Thêm insulin nền hoặc thêm insulin trước ăn

2. Các rào cản khi khởi trị insulin trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2

- Khởi trị insulin nền thường bị trì hoãn

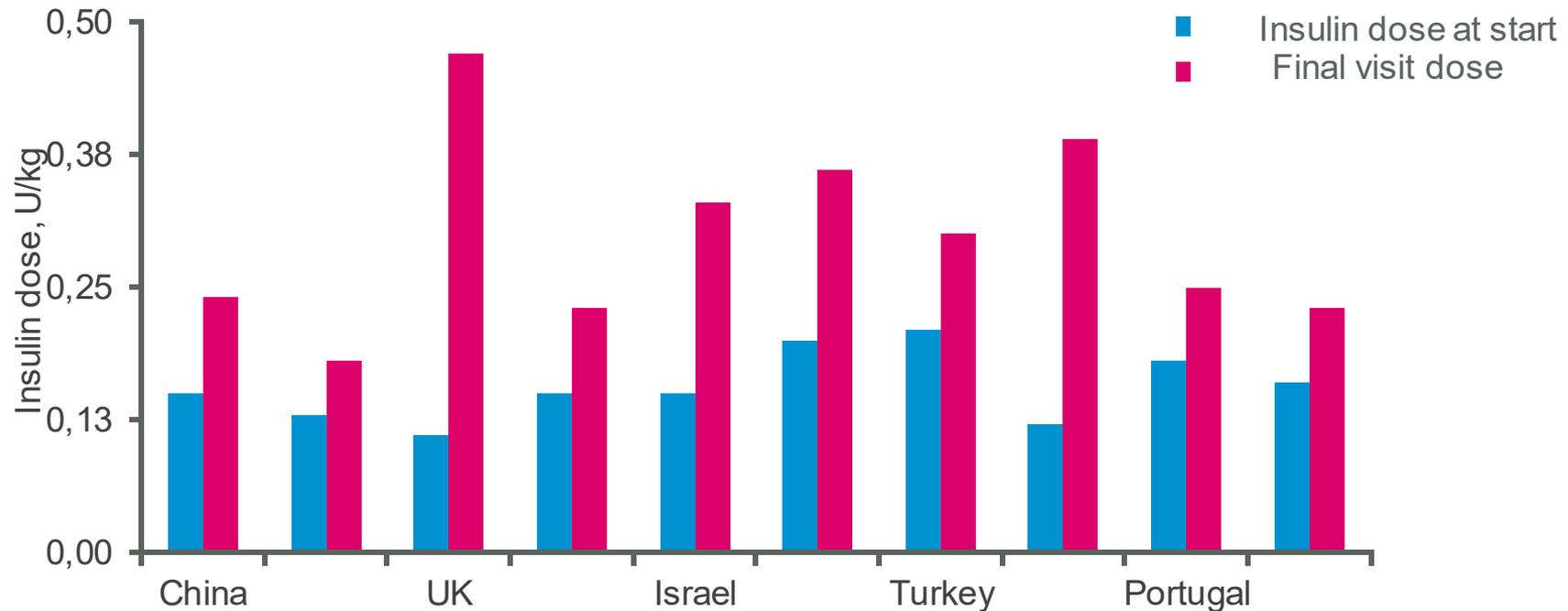


Sử dụng insulin bị trì hoãn đến 7–15 năm sau chẩn đoán, khi HbA1C từ 9.0–10.3%

-Không chỉnh liều tối ưu:

Nhiều bệnh nhân vẫn duy trì liều insulin nền thấp

SOLVE: 24-week observational study of insulin detemir in patients with T2DM receiving OADs^{1,2}



1. Khunti K, et al. Diabetes Obes Metab 2012;14:654-61.

2. Khunti K, et al. Diabetes Obes Metab 2012;14:1129-36.

Khởi trị và chỉnh liều insulin nền tại Việt Nam theo nghiên cứu iSTART

Nghiên cứu quan sát về sử dụng insulin glargine ở bệnh nhân ĐTĐ không đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết với thuốc hạ đường huyết uống (OAD) tại Việt Nam (iSTART). Nghiên cứu đời thực, tiến cứu, tại 12 trung tâm ở VN

Thời gian mắc ĐTĐ típ 2 trung bình **8.8 năm** (105 tháng) từ khi chẩn đoán đến khởi trị insulin

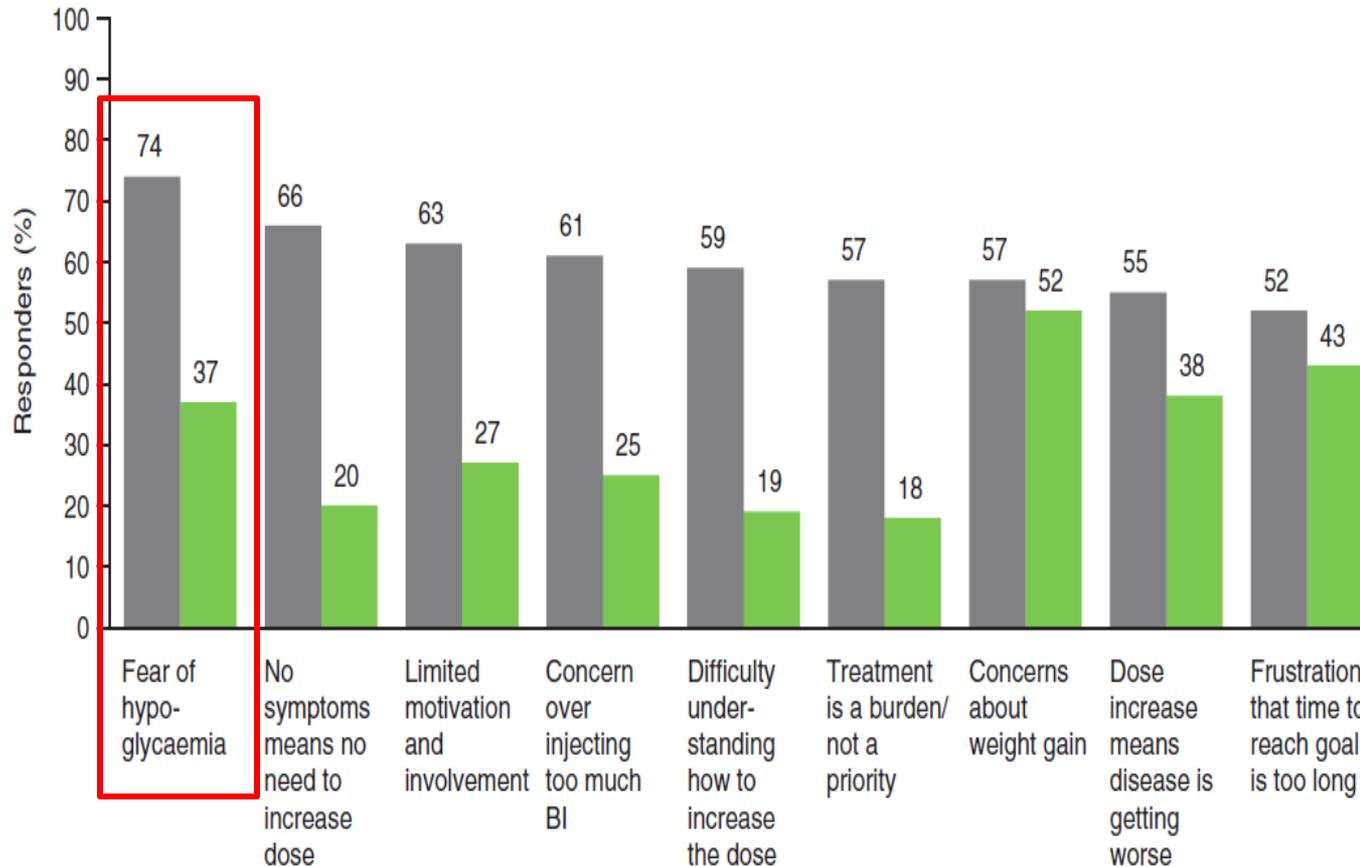
Trung bình thay đổi liều Gla-100 sau 6 tháng (Dân số đánh giá được, N=343)

	Liều hàng ngày Gla-100 (U/ngày)	Giá trị p*
Ban đầu, t.bình (SD)	10.5 (4.8)	
Sau 6 tháng	13.7 (5.8)	
Thay đổi sv ban đầu	3.3 (4.0)	<0.0001

Viết tắt: SD = Độ lệch chuẩn; Min = Tối thiểu; Max = Tối đa. *Sử dụng phép kiểm Chi-square test và phương pháp LOCF

Sau 6 tháng khởi trị, liều hàng ngày của Gla-100 trong nghiên cứu **tăng thêm 3.3 U/ngày** (10.5 U/ngày sv 13.7 U/ngày), $P < 0.0001$

- **Sợ hạ ĐH:** là rào cản quan trọng đối với chỉnh liều insulin



Khảo sát trực tuyến với 386 bác sỹ và 318 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 ở Mỹ, Pháp và Đức đang dùng insulin nền từ 6-36 tháng, hoặc đã ngưng dùng insulin nền trong vòng 12 tháng qua

All HCPs

Question: You mentioned that some of your patients who self-titrate do not successfully reach their target. How much do you agree or disagree that each of the following are reasons that your patients who self-titrate do not successfully reach their target?

HCP responses: Agree completely/somewhat that the following are reasons why patients who self-titrate do not successfully reach their HbA1c target (%)

Current BI users not reaching HbA1c target

Question: How much do you agree or disagree that each of the following are reasons that you have not successfully reached your A1c/HbA1c target?

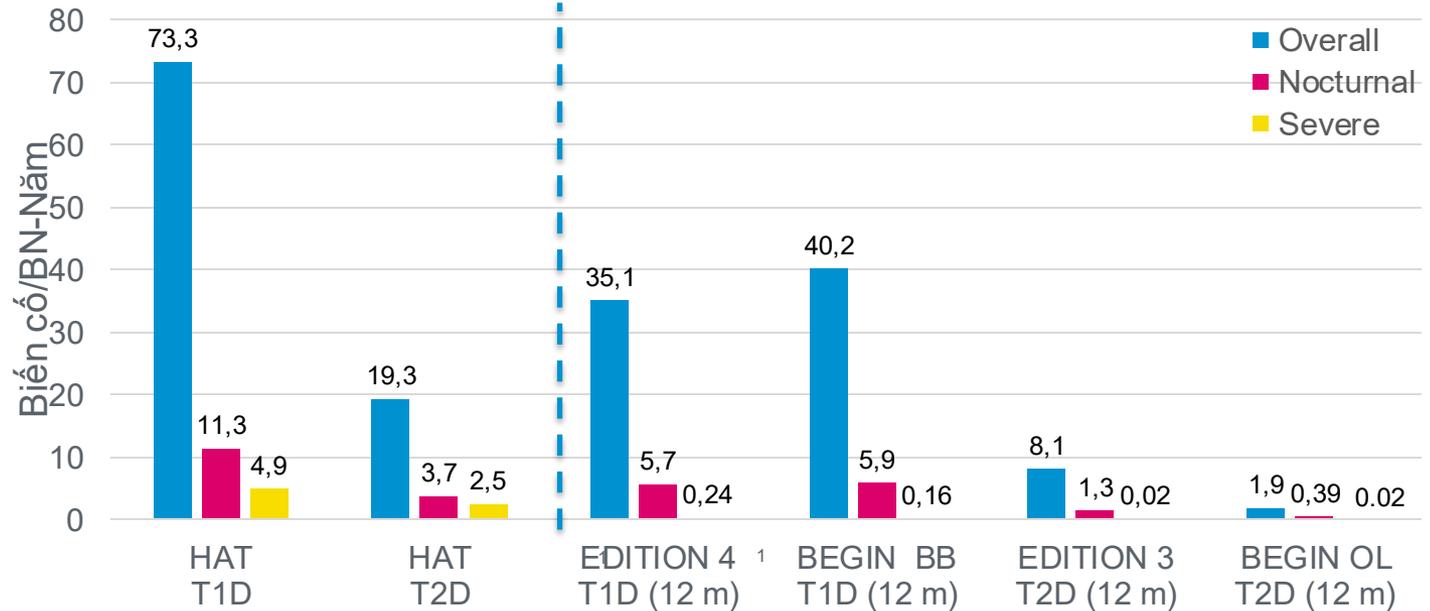
Patient responses: Agree completely/somewhat that the following are reasons why they have not successfully reached their HbA1c target (%)

Tỷ lệ hạ ĐH của BN điều trị insulin trong đời thực cao hơn tỷ lệ được báo cáo trong các RCT

Dữ liệu n/c quan sát¹

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng²⁻⁵

Tỷ lệ biến cố HĐH trong một NC quan sát lớn ở 24 quốc gia trên 27.585 BN ĐTĐ tít 1 và tít 2 điều trị insulin >12 tháng được so sánh với tỷ lệ biến cố HĐH đại diện trong 4 thử nghiệm lâm sàng gần đây



Tỷ lệ biến cố có triệu chứng đối với HĐH toàn bộ, về đêm và nặng trong nghiên cứu quan sát đều cao hơn các thử nghiệm lâm sàng đại diện

Hạ đường huyết về đêm thường không có triệu chứng và không được bệnh nhân nhận ra

- Trong một nghiên cứu sử dụng CGM ở BN ĐTĐ típ 2 được điều trị bằng insulin (n = 63), 36% các đợt hạ đường huyết là về đêm với 33% bệnh nhân bị hạ đường huyết trong khoảng thời gian theo dõi 7 ngày¹

50% các đợt hạ đường huyết về đêm là không có triệu chứng và không được báo cáo trong thực hành lâm sàng vì không tiến hành đo đường huyết vào ban đêm

- Trong một nghiên cứu khác, hạ đường huyết không triệu chứng được phát hiện bằng CGM $\leq 3,9$ mmol / L thường xuyên hơn 17 lần so với các đợt phát hiện SMBG (52 so với 3 sự kiện / năm bệnh nhân) ở bệnh nhân mắc T1D (n = 53)²

Dữ liệu CGM cho thấy hạ đường huyết trong khi ngủ là phổ biến hơn so với được đánh giá trước đây³

CGM, continuous glucose monitoring; SMBG, self-monitored blood glucose. T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes. ¹Hypoglycemia using CGM was defined as interstitial glucose values < 3.9 mmol/L that lasted at least 15 min.

Hạ đường huyết nghiêm trọng liên quan với gia tăng nguy cơ những kết cục lâm sàng bất lợi

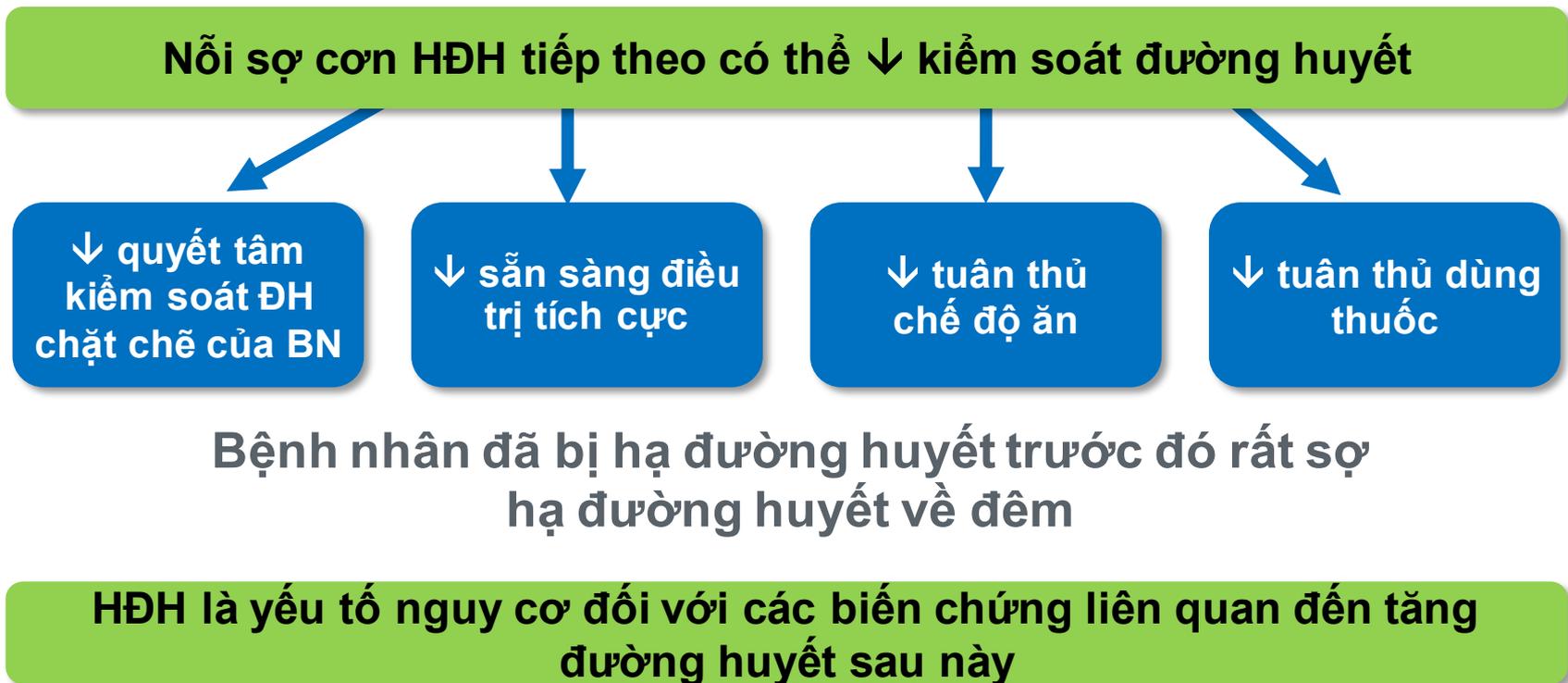
Trong nghiên cứu ADVANCE, hạ đường huyết nghiêm trọng liên quan với gia tăng nguy cơ những kết cục lâm sàng bất lợi: biến cố mạch máu lớn quan trọng, biến cố mạch máu nhỏ quan trọng, tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong tim mạch (tất cả $p < 0.001$)

- Phân tích ADVANCE T2DM
- N=11,140
- Theo dõi 5

Kết cục lâm sàng	HR điều chỉnh (95% CI) cho các kết cục giữa những bệnh nhân bị HDH nặng so với những người không bị	P value
Biến cố mạch máu lớn quan trọng	2.88 (2.01–4.12)	<0.001
Biến cố mạch máu nhỏ quan trọng	1.81 (1.19–2.74)	<0.001
Tử vong do nguyên nhân tim mạch	2.68 (1.72–4.19)	<0.001
Tử vong do mọi nguyên nhân	2.69 (1.97–3.67)	<0.001

Hạ đường huyết là rào cản đối với kiểm soát ĐH

Trong thực hành lâm sàng, sợ HĐH là rào cản chung đối với chỉnh liều tối ưu, tuân thủ điều trị và đạt mục tiêu đường huyết với insulin

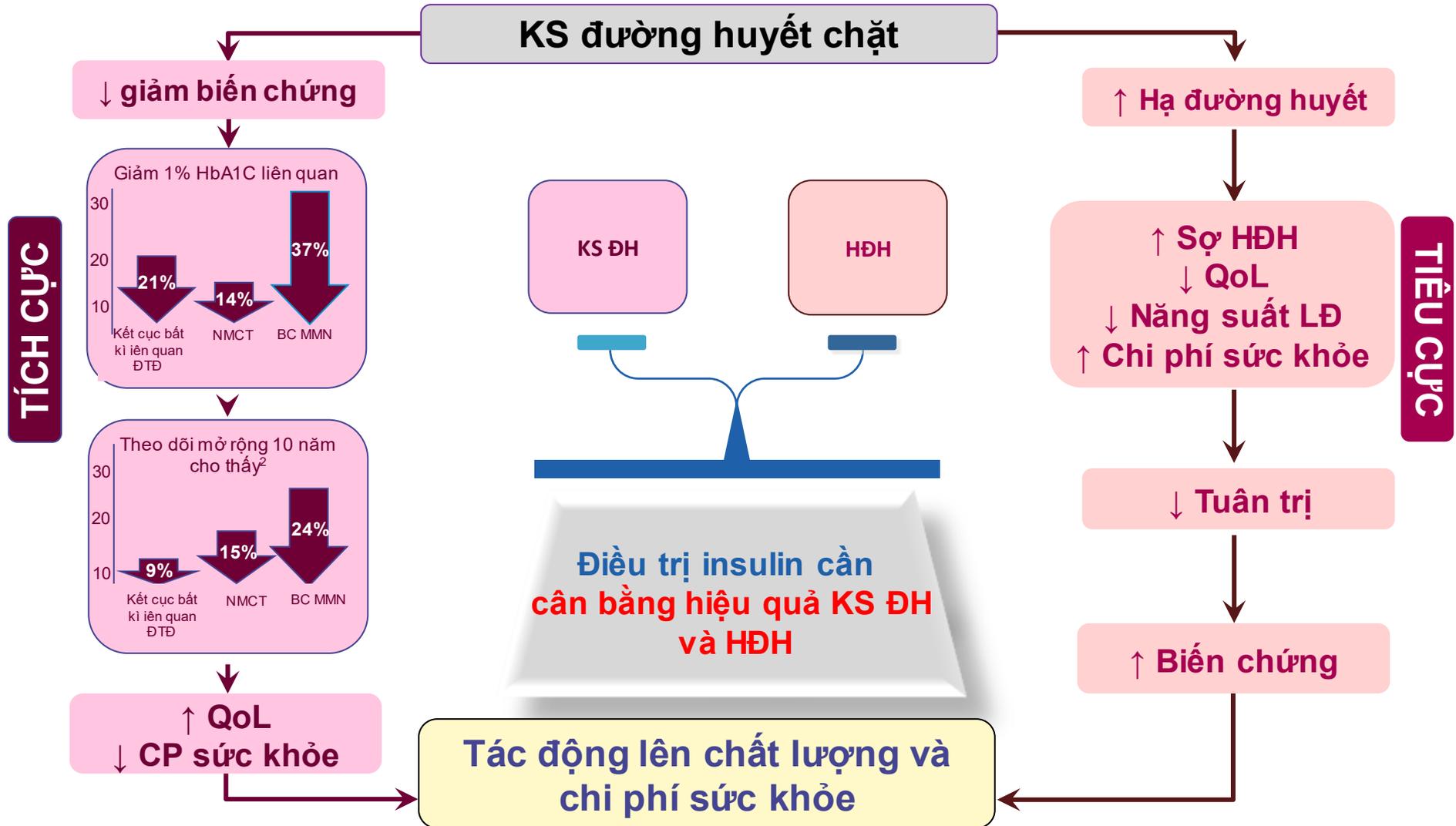


Hạ đường huyết tác động tiêu cực lên chăm sóc BN

- Giảm kiểm soát đường huyết¹
- Tăng nguy cơ hạ đường huyết sau đó⁴
- Nguy cơ ngưng điều trị tăng đường huyết cao hơn³
- Hạn chế nỗ lực chỉnh liều, tối ưu hóa điều trị và đạt mục tiêu^{1,2}
- Tác động tiêu cực lên chất lượng sống và chức năng sinh lý, tâm thần và xã hội^{5,6}
- Giảm hiệu quả công việc^{1,5}
- Tăng chi phí đối với BN, chăm sóc y tế và xã hội^{1,7,8}
- **Biến chứng có hại dài hạn^{1,6,9,10}**
 - Tăng cân
 - Tăng nguy cơ các biến cố mạch máu nhỏ và lớn chính
 - Phát triển suy giảm nhận thức và mất trí nhớ
 - Tử vong do tim mạch và/hoặc nguyên nhân khác

QoL, quality of life

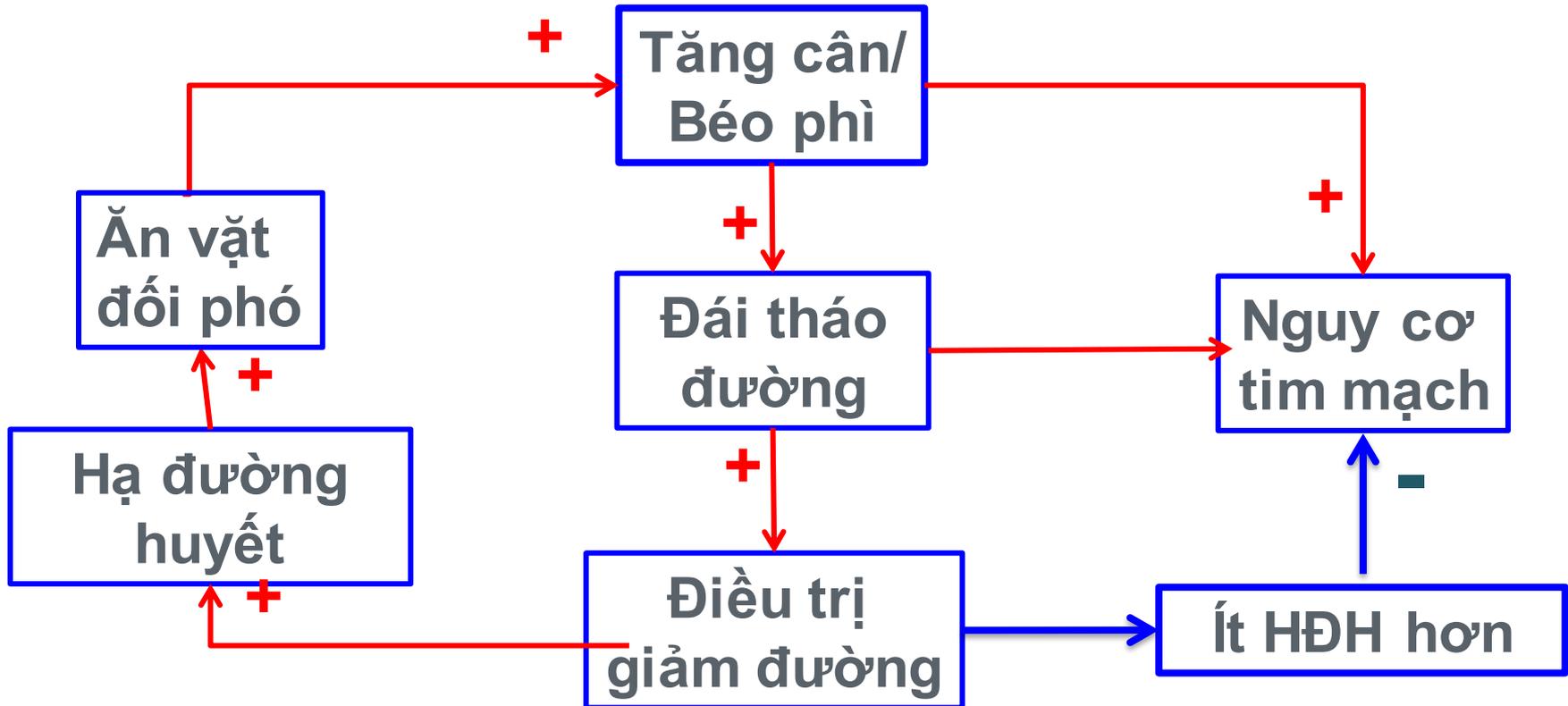
Hạ đường huyết là rào cản chính đối với kiểm soát đường huyết tích cực, gây ra nhiều hệ lụy cho bệnh ĐTĐ và hệ thống chăm sóc sức khỏe



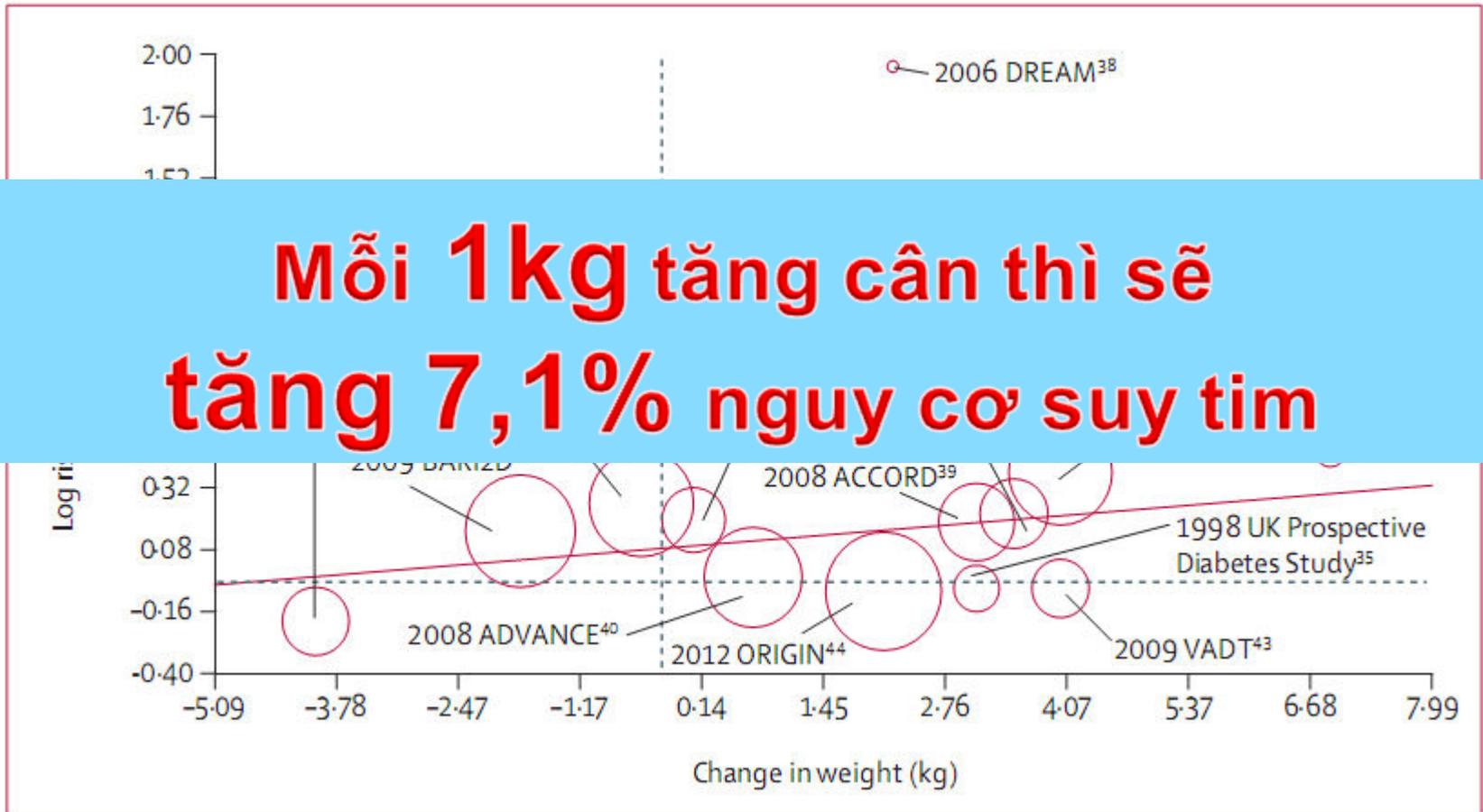
Adapted from Fidler C, et al. J Med Econ 2011;14:646-55.

¹Stratton IM, et al. BMJ 2000;321:405-12. ²Holman RR, et al. New Engl J Med 2008;359:1577-89.

Tăng cân liên quan insulin



Tương quan giữa tăng cân và suy tim: phân tích gộp



Mỗi 1kg tăng cân thì sẽ tăng 7,1% nguy cơ suy tim

Tăng cân là rào cản đối với khởi trị insulin

- Tăng cân và sợ tăng cân là 1 rào cản khác đối với khởi trị insulin, điều trị tăng cường và tuân thủ¹⁻⁵
- Hầu hết bệnh nhân ĐTĐ tít 2 thừa cân, khả năng tăng cân do sử dụng insulin ảnh hưởng không tốt đến sức khỏe (Hauner 2010).
- Lo sợ tăng cân có thể khiến bệnh nhân ĐTĐ **bỏ liều hoặc không tuân thủ** điều trị (Peyrot 2012b) cũng như **từ chối** bắt đầu điều trị với insulin (Snoek 2002; Snoek 2007).
- Do đó, tăng cân thường có liên quan đến **tăng HbA1c** ở bệnh nhân ĐTĐ (de Pablos-Velasco 2014; McAdam-Marx 2014; Shaefer 2014), và làm **giảm chất lượng sống** do hậu quả của kiểm soát đường huyết kém (Grandy 2012; Holmes-Truscott 2014).
- **Vì vậy, giảm cân hoặc duy trì cân nặng đóng vai trò quan trọng trong điều trị ĐTĐ tít 2 với insulin^{6,7}**

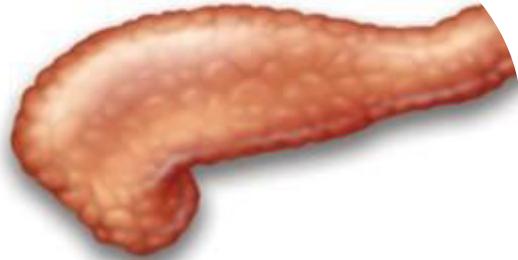
1. Carver C. Diabetes Educ. 2006;32:910-7; 2. Jacober SJ et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:351-6;

3. Russell-Jones D, Khan R. Diabetes Obes Metab. 2007;9:799-812;

4. Hermansen K, Mortensen LS. Drug Saf. 2007;30:1127-42; 5. Grandy S et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2013;75:77-82;

6. Inzucchi SE et al. Diabetes Care. 2012;35:1364-1379; 7. Ross SA et al. Curr Med Res Opin. 2011;27:1431-8

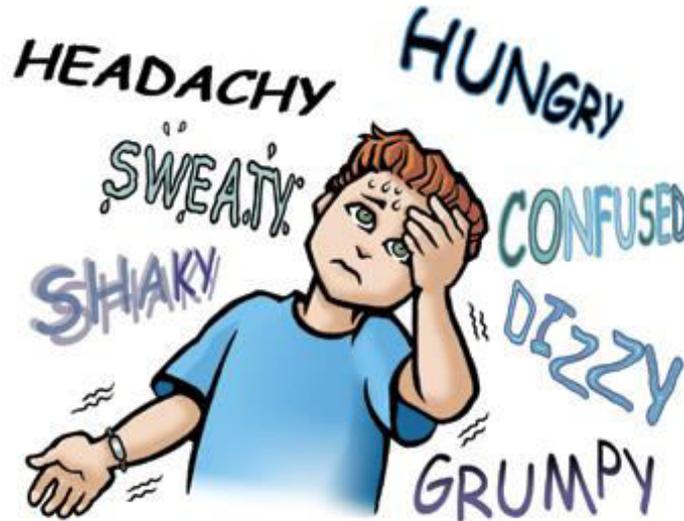
Thách thức với bệnh nhân đái tháo đường



Suy giảm chức năng tế bào β tiến triển



Tăng cân tiến triển do điều trị



Hạ đường huyết

Kiểm soát tốt với insulin

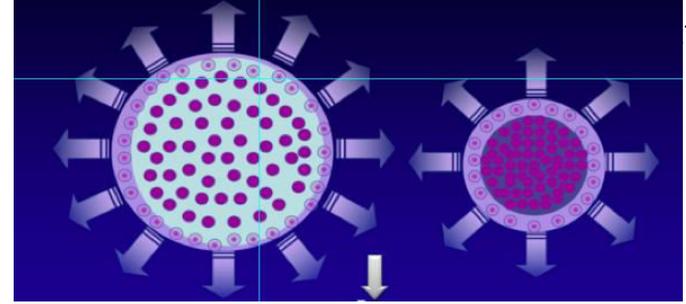
Giảm HbA1C

VÀ

Nguy cơ hạ đường huyết thấp

VÀ

Tăng cân tối thiểu

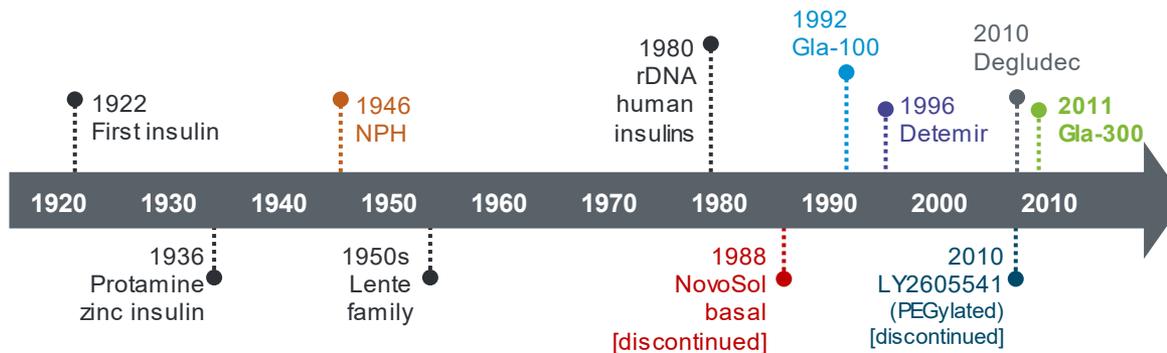


3. Triển vọng

từ insulin nền analog thế hệ mới

Sự phát triển insulin nền

Các cột mốc cho sự phát triển insulin nền



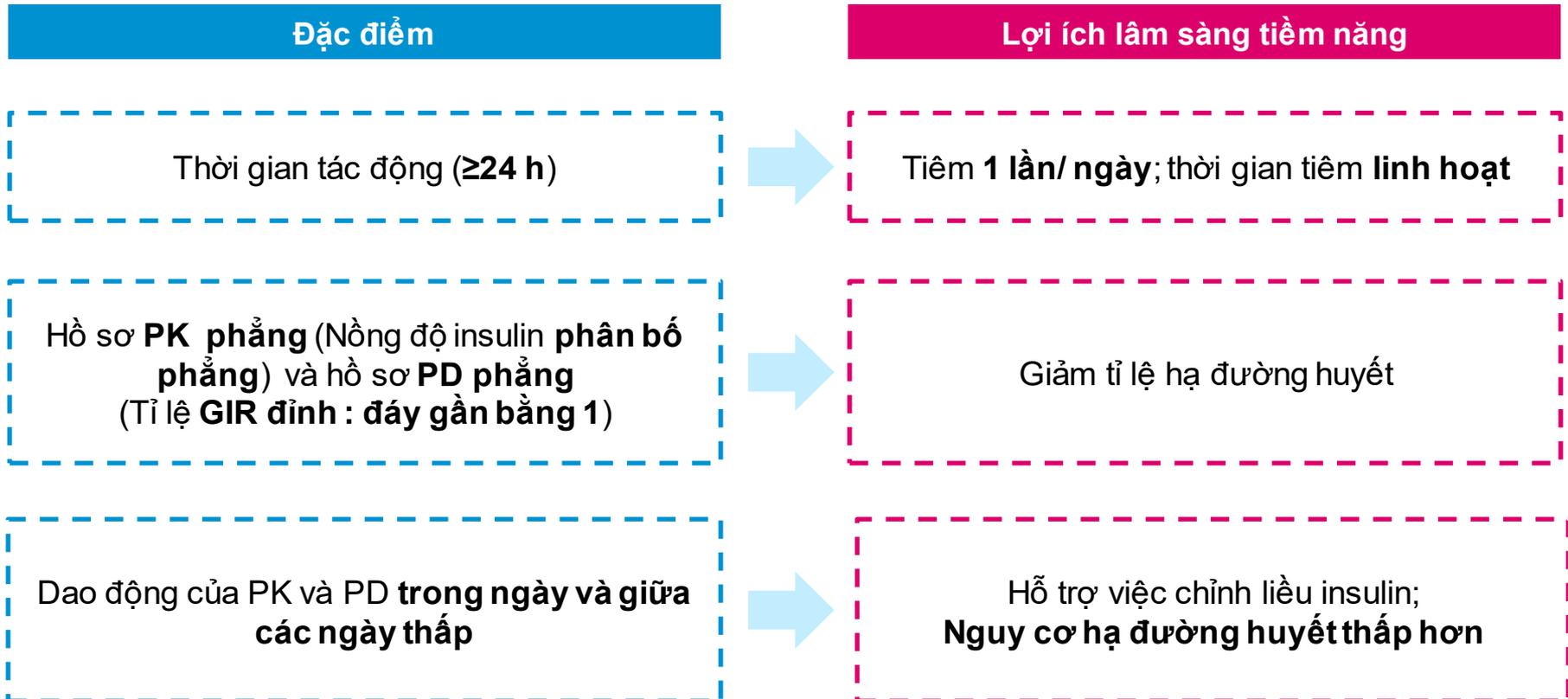
PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic

1. Arnolds S et al. Int J Clin Pract 2010;64:1415-24; 2. DeFronzo RA et al. Am J Physiol 1979;237:E214; 3. Tam CS et al. Diabetes Care 2012;35:1605-10

Comparison of action after a single dose for NPH and Gla-100 and for Gla-100 and insulin detemir; comparison at steady state for Gla-100 and Gla-300 and for Gla-100 and insulin degludec
NPH, neutral protamine Hagedorn; PD, pharmacodynamic; PEG, polyethylene glycol; PK, pharmacokinetic; rDNA, recombinant DNA

1. Eliaschewitz FG, Barreto T. Diabetol Metab Syndr. 2016;8:2; 2. Adapted from Pettus J et al. Diabetes Metab Res Rev. 2015 Oct 28. doi: 10.1002/dmrr.2763. [Epub ahead of print]; 3. Adapted from Owens DR et al. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30:104-19

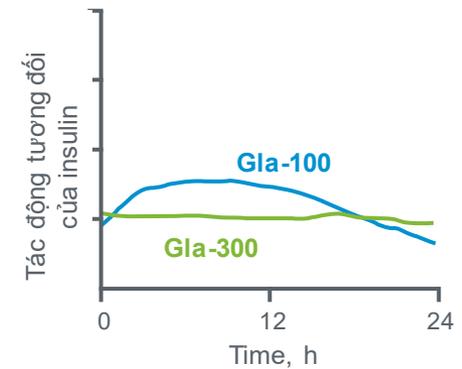
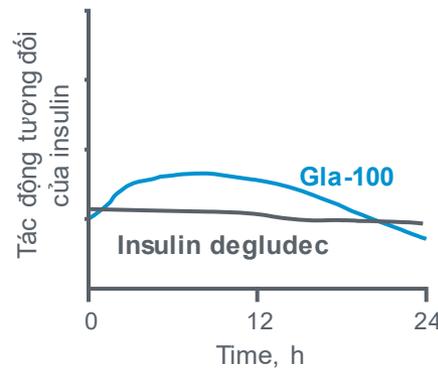
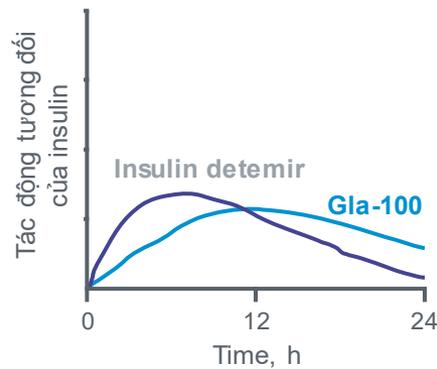
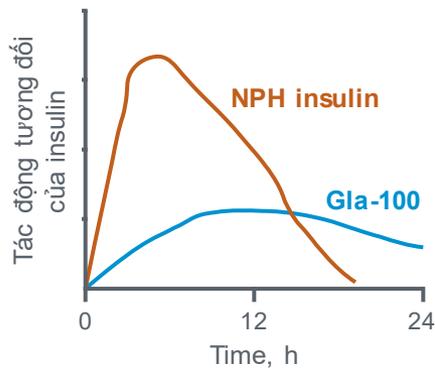
Insulin nền analog: Các lợi ích lâm sàng của một hồ sơ PK/PD lý tưởng



GIR, glucose infusion rate; PD, pharmacodynamics;
PK, pharmacokinetics

Sự phát triển insulin nền

- Insulin glargine 100 U/mL (Gla-100) và insulin detemir được phát triển để vượt qua một số giới hạn của insulin nền trước đó như NPH, với sự hấp thu ít dao động hơn và tác dụng kéo dài hơn đã cho phép dùng ngày 1 lần và tỉ lệ hạ đường huyết ban đêm ít hơn^{1,2}
- Insulin nền analog thế hệ kế tiếp đã được phát triển với các thông số PK/PD ít dao động hơn và kéo dài thời gian tác dụng (>24 h)^{1,2}



PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic
 1. Arnolds S et al. Int J Clin Pract 2010;64:1415-24; 2. DeFronzo RA et al. Am J Physiol 1979;237:E214; 3. Tam CS et al. Diabetes Care 2012;35:1605-10
 Comparison of action after a single dose for NPH and Gla-100 and for Gla-100 and insulin detemir; comparison at steady state for Gla-100 and Gla-300 and for Gla-100 and insulin degludec
 NPH, neutral protamine Hagedorn; PD, pharmacodynamic; PEG, polyethylene glycol; PK, pharmacokinetic; rDNA, recombinant DNA
 1. Eliaschewitz FG, Barreto T. Diabetol Metab Syndr. 2016;8:2; 2. Adapted from Pettus J et al. Diabetes Metab Res Rev. 2015 Oct 28. doi: 10.1002/dmrr.2763. [Epub ahead of print];
 3. Adapted from Owens DR et al. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30:104-19

Một kỷ nguyên mới: các insulin nền thế hệ thứ 2

- Gla-300 và IDeg có các đặc điểm và hồ sơ hạ đường huyết cải tiến hơn so với insulin nền analog thế hệ 1¹⁻³
- Tuy nhiên, hiện tại dữ liệu so sánh Gla-300 với Ideg còn hạn chế

DƯỢC LÝ HỌC LÂM SÀNG	PHÂN TÍCH TỔNG HỢP MỨC ĐỘ THỬ NGHIỆM	THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG ĐỐI ĐẦU
<p>PK/PD ở T1DM</p> <p>Bằng chứng mâu thuẫn Gla-300 vs IDeg-100⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> Dao động trong ngày thấp hơn PK phân bố đồng đều hơn <p>IDeg-200 vs Gla-300⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiệu quả giảm glucose dao động trong ngày và giữa các ngày thấp hơn 	<p>BEGIN sv EDITION dữ liệu ở mức độ thử nghiệm trên T2DM⁶</p> <p>IDeg-100 sv Gla-100</p> <ul style="list-style-type: none"> Giảm HbA1C ít hơn nhưng có lợi ích trên hạ đường huyết về đêm <p>Gla-300 sv Gla-100</p> <ul style="list-style-type: none"> Tương đương về giảm HbA1c và lợi ích trên hạ đường huyết (về đêm và bất kỳ thời điểm nào trong ngày) 	<p>Dữ liệu 24 tuần từ nghiên cứu BRIGHT⁷ IDeg-100 vs Gla300</p>  <ul style="list-style-type: none"> Kiểm soát đường huyết tương đương (HbA1c và đường huyết đói tự theo dõi) Hạ đường huyết xác định về đêm và hạ đường huyết bất cứ thời điểm nào tương đương nhau trong cả nghiên cứu và giai đoạn duy trì. Tỉ lệ hạ đường huyết xác định về đêm và bất cứ thời điểm nào thấp hơn với Gla-300 trong giai đoạn chỉnh liều

- SMBG, self-measured blood glucose

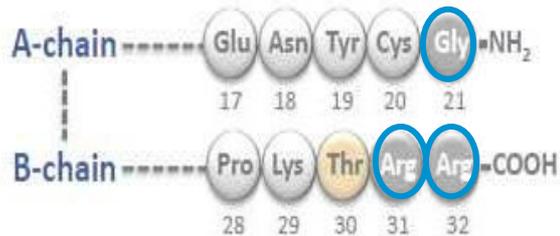
1. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38:637–43; 2. Heise T, et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015;11:1193–201; 3. Bergenstal RM, et al. Diabetes Care 2017;40:554–60; 4. Bailey TS, et al. Diabetes Metab 2018;44:15–21; 5. Heise T, et al. Diabetes Obes Metab 2017;19:1032–9; 6. Roussel R, et al. Diabetes Metab 2018;44:402–9; 7. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2018;41:2147–54.

Cơ chế tác động của insulin Glargine: cơ chế kéo dài thông qua sự hình thành hồ chứa

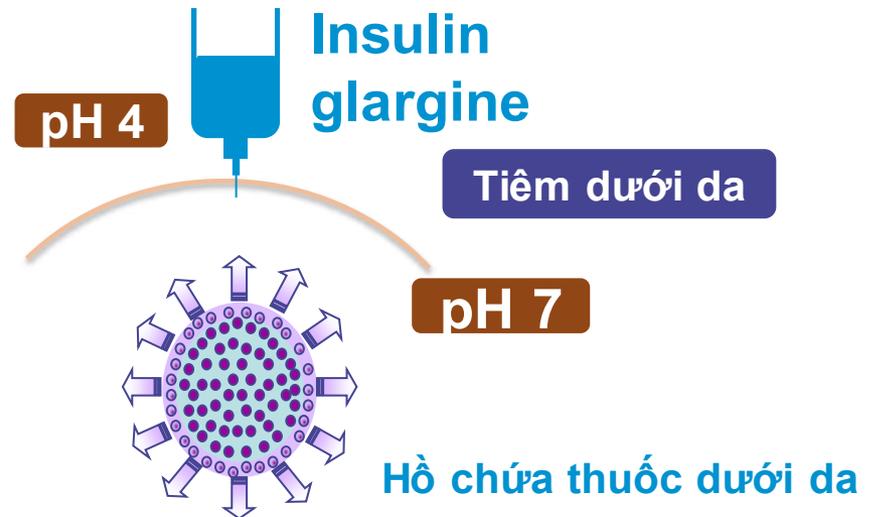
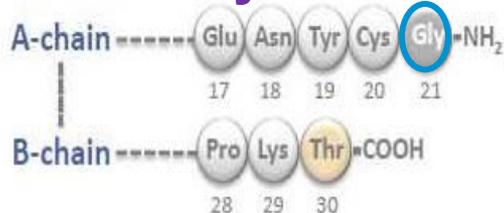
Insulin glargine khác với insulin người do thay thế 1 phân tử glycine tại vị trí A21 và thêm 2 tận cùng arginine vào chuỗi B

Insulin glargine ổn định về mặt hóa học và tan hoàn toàn trong dung dịch acid

Insulin glargine



21A-Gly-human insulin

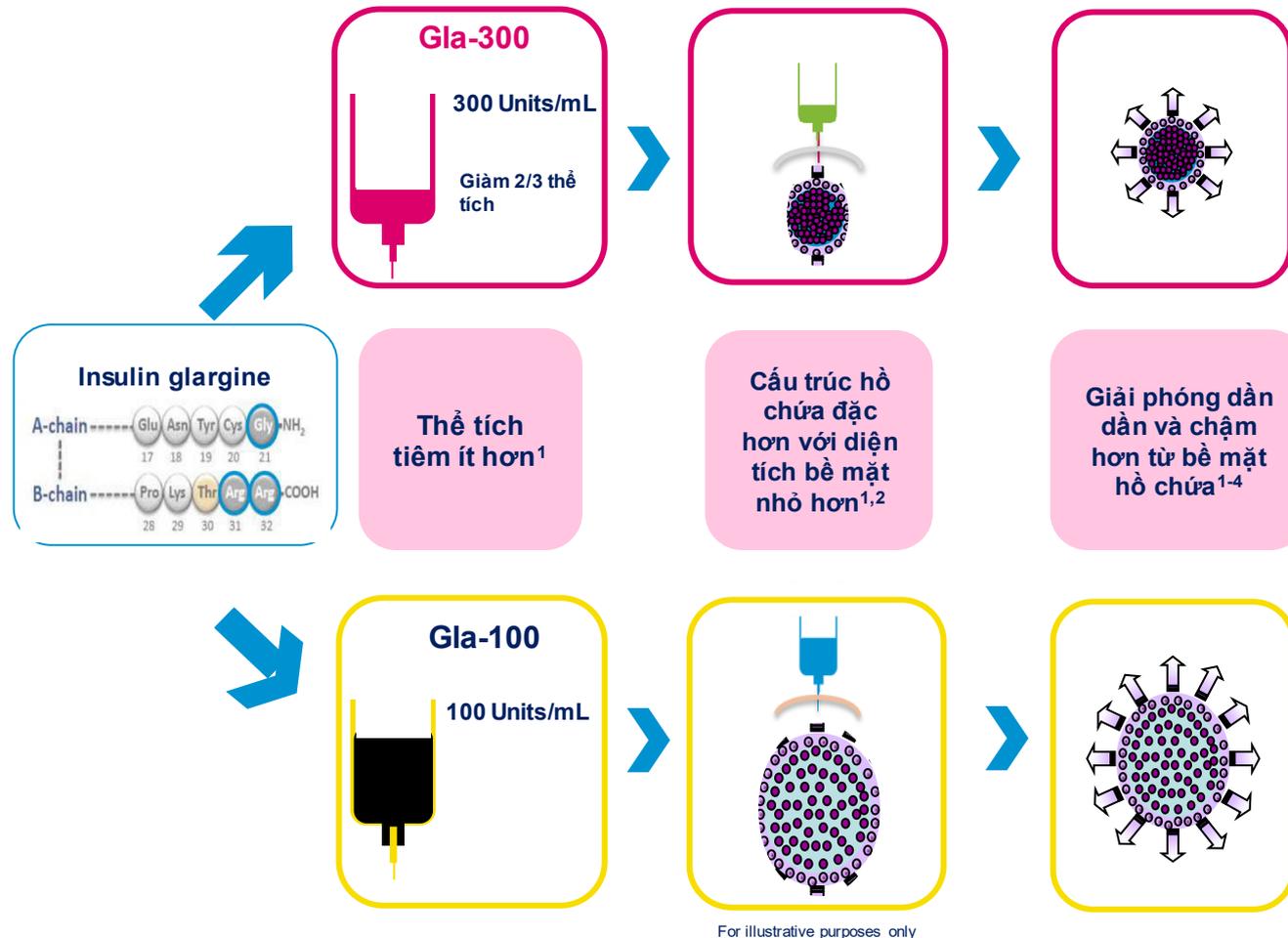


Hình chỉ mục đích minh họa

Sau khi tiêm dưới da, insulin glargine kết tủa vô định hình, tạo thành hồ chứa thuốc dưới da ở pH sinh lý

Dưới tác động của enzyme hình thành chất chuyển hóa có hoạt tính 21A-Gly-human insulin (M1), được phóng thích chậm từ hồ chứa vào tuần hoàn

Cấu trúc hồ chứa đặc giúp giải phóng insulin dần dần của Gla-300 so với Gla-100

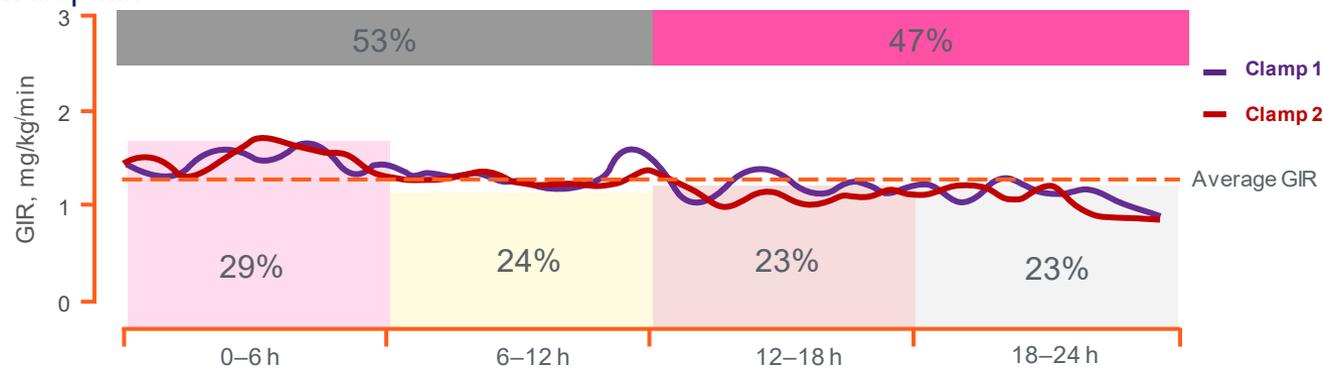


Pettus J et al. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32:478–96; 2. Adapted from Sutton G et al. Expert Opin Biol Ther. 2014;14:1849–60;

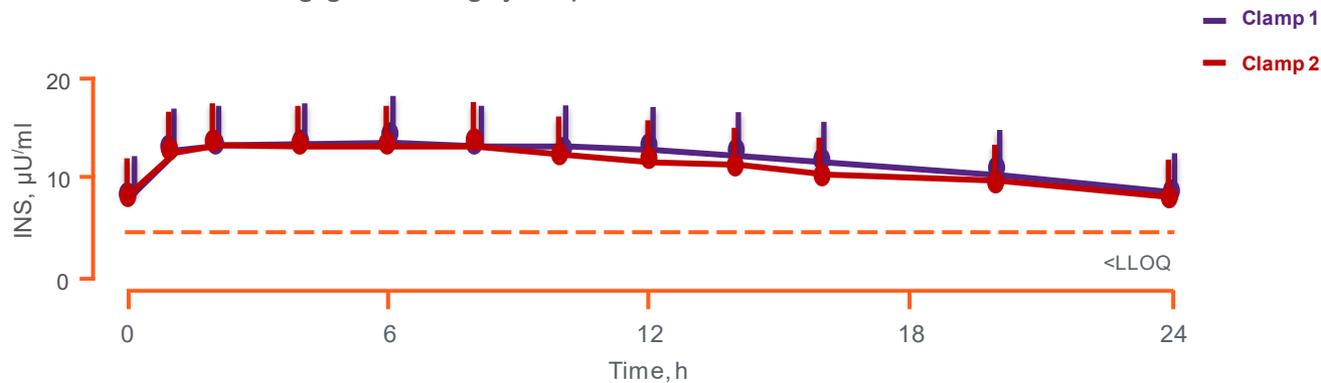
3. Steintraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:873–6; 4. Becker RH et al. Diabetes Care. 2015;38:637–43

Sự dao động trong ngày và giữa hai ngày thấp với Gla-300

Gla-300: Sự dao động trong ngày của GIR-AUC thấp tại mỗi phân đoạn 6 và 12 giờ của đường cong AUC toàn phần

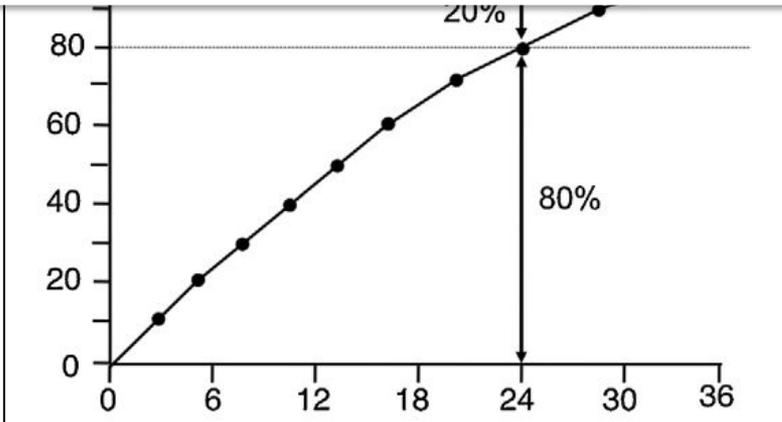


Gla-300: Sự dao động giữa hai ngày thấp

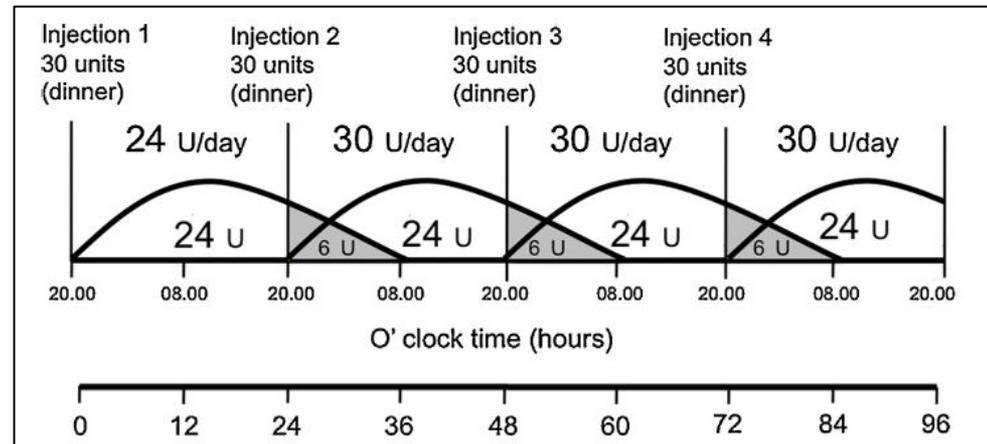


Gla-300 đạt trạng thái ổn định sớm với nguy cơ tích lũy thấp

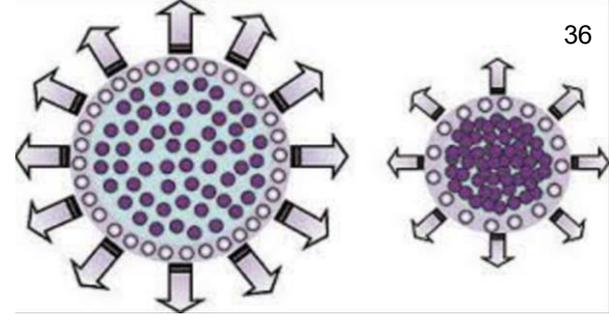
Tác động tích lũy của Gla-300 suốt 36h nghiệm pháp kẹp đẳng đường



Sử dụng Gla-300 liên tục vài ngày



“Điều này gợi ý rằng sau khi đạt đến trạng thái ổn định, sẽ không tích lũy thêm insulin glargine U300 khi dùng liều không đổi 1 lần/ngày”

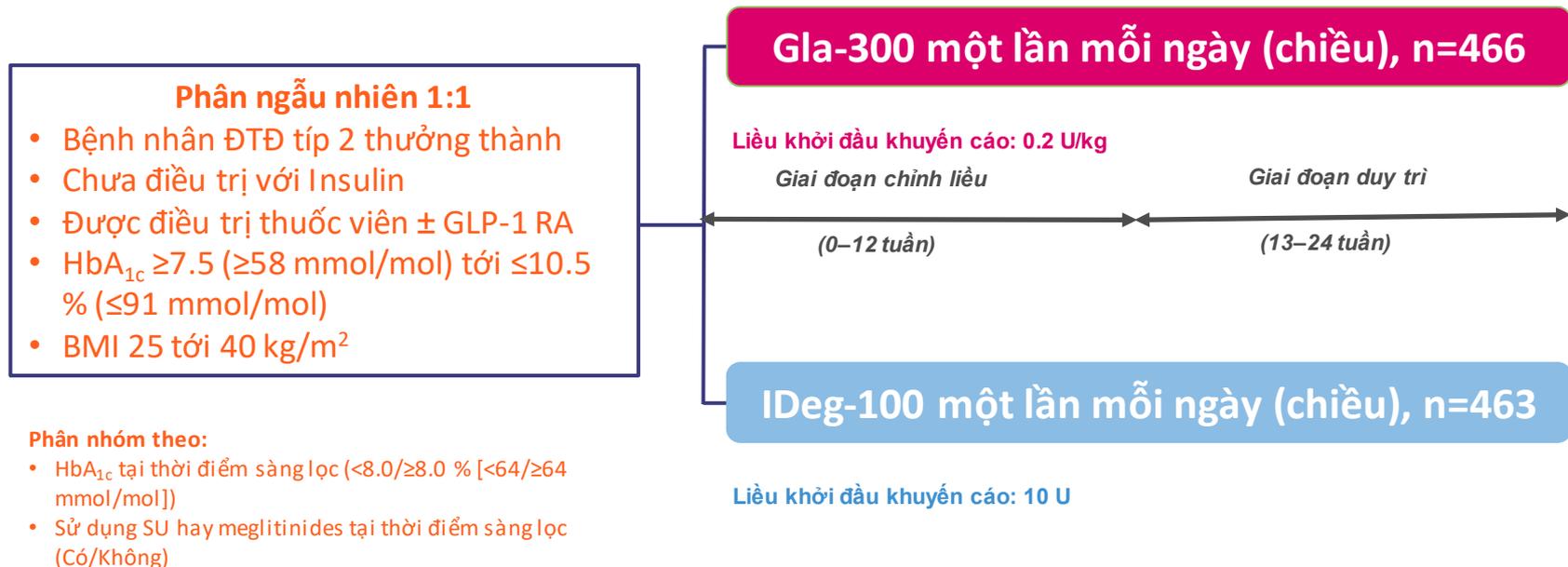




Thử nghiệm lâm sàng đối đầu so sánh hiệu quả và an toàn của Gla-300 vs IDeg-100

- Nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở, phân ngẫu nhiên 1:1, kiểm soát chủ động, phân nhóm 2 nhánh song song, không thua kém trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 trưởng thành chưa được kiểm soát.
- Mục tiêu chính: So sánh hiệu quả và tính an toàn của Gla-300 với IDeg-100.

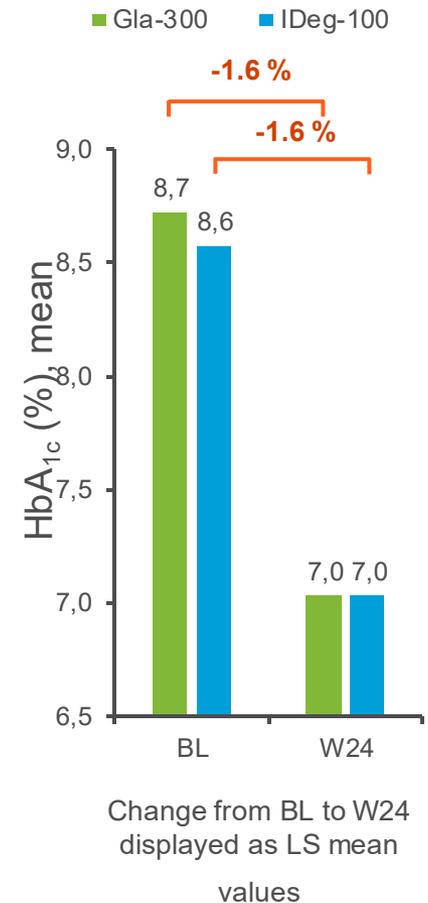
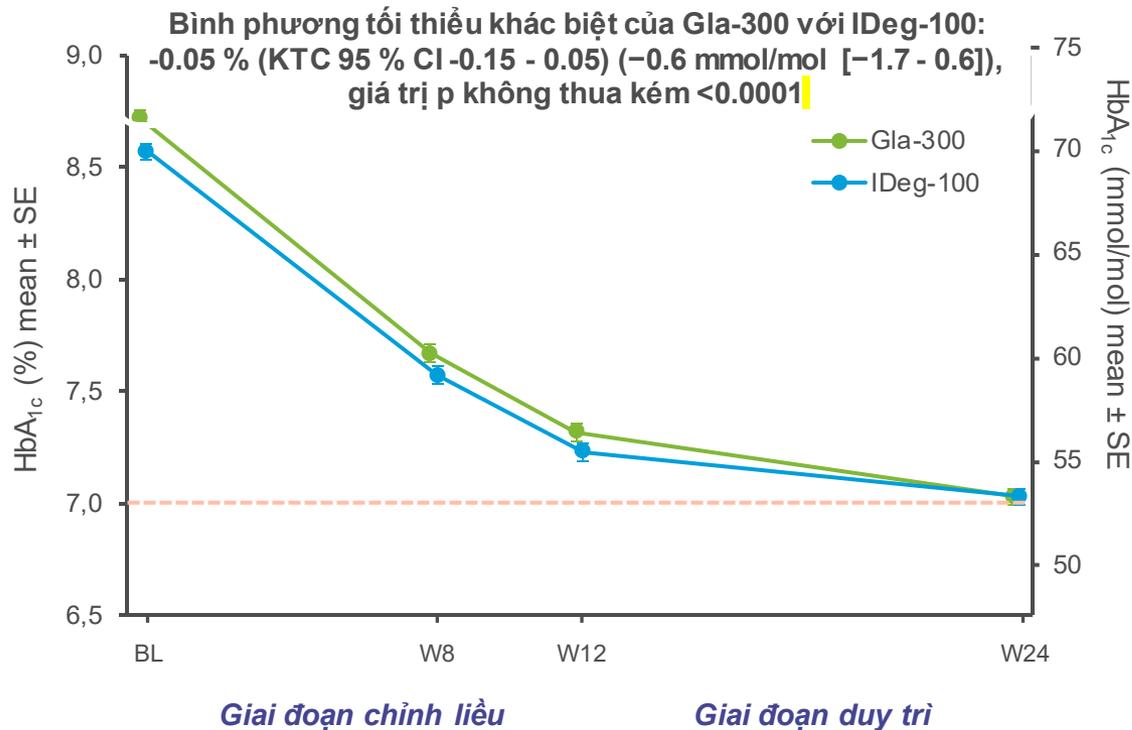
Mục tiêu điều chỉnh: Đường huyết mao mạch buổi sáng 80–100 mg/dL mà không có hạ đường huyết



- BMI, body-mass index; GLP-1 RAs, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; OAD, oral antihyperglycemic drug; SMPG, self-monitored plasma glucose; SU, sulfonylurea; T2DM, type 2 diabetes



Gla-300 không thua kém IDeg-100 trong việc giảm HbA1c tại thời điểm kết thúc nghiên cứu

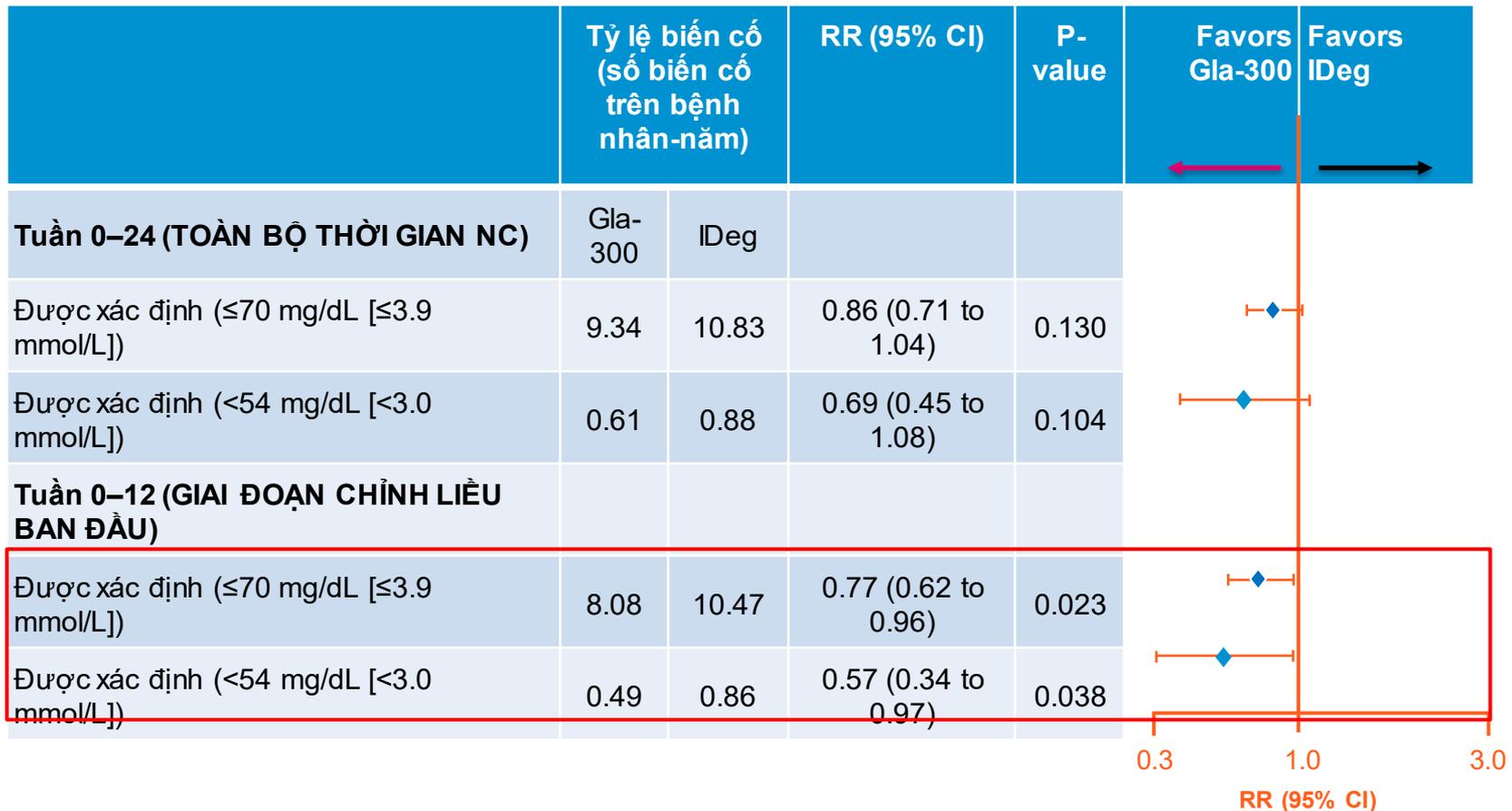


Số bệnh nhân	Giai đoạn chỉnh liều			Giai đoạn duy trì
	BL	W8	W12	W24
Gla-300	462	448	448	430
IDeg	462	447	445	425

NC BRIGHT là Nc đa trung tâm, nhân mởi, phân ngẫu nhiên (1:1), kiểm soát chủ động, 2 nhánh song song, không thua kém được thiết kế để đánh giá tính hiệu quả và an toàn của Gla-300 so với IDeg trên bệnh nhân ĐTĐ tip 2 trưởng thành. Kết cục chính là sự thay đổi HbA1c từ thời điểm bắt đầu tới tuần 24. Kết cục an toàn bao gồm tỉ suất mới mắc và tỷ lệ hằng năm của hạ ĐH được xác định (≤ 70 và ≤ 54 mg/dL) trong toàn bộ thời gian NC và tuần 0–12 và 13–24 trên dân số mục tiêu; BL, baseline; ITT, intention-to-treat; LS, Least square; SE, standard error; W, week



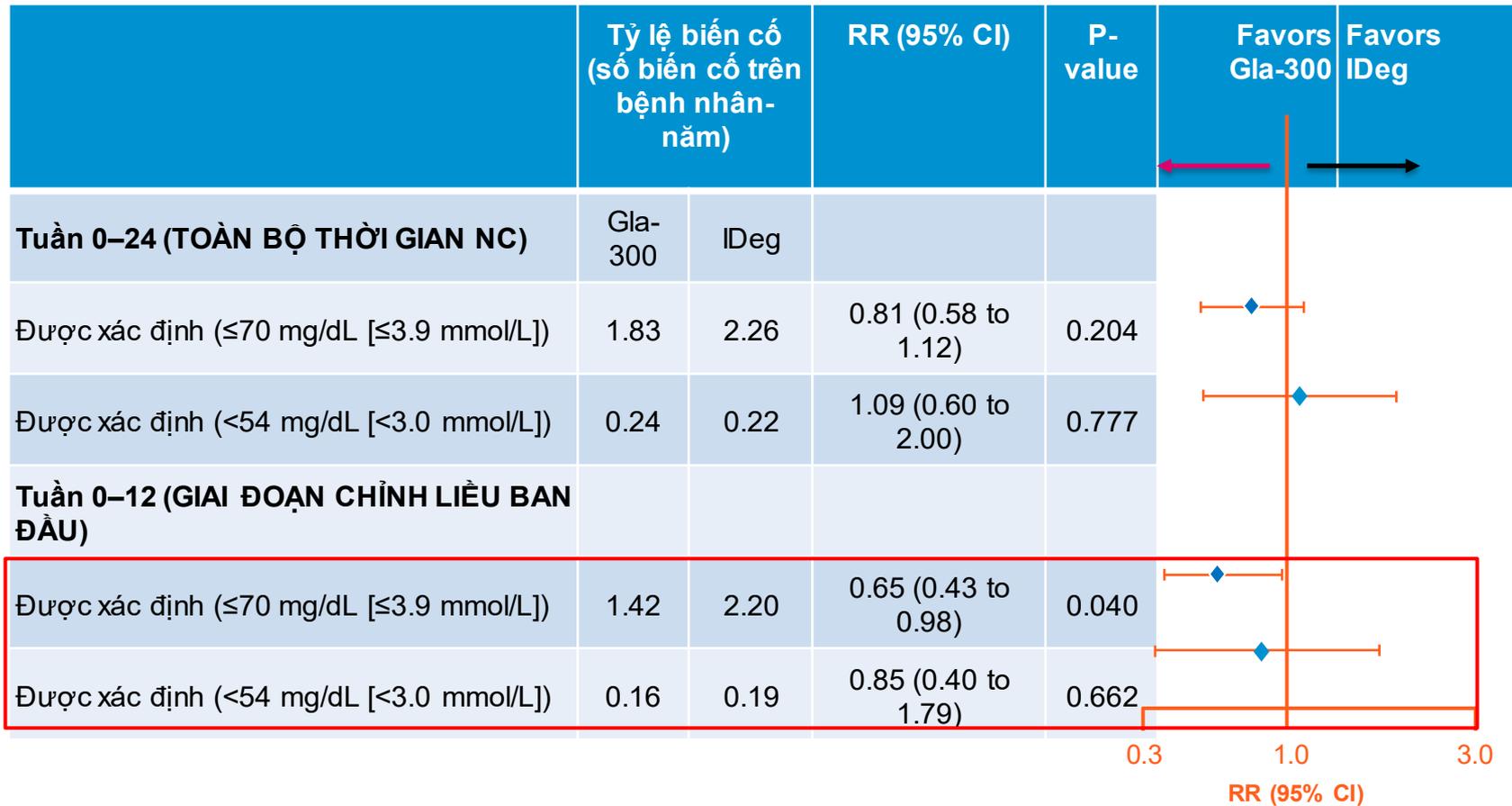
Hạ đường huyết bất kỳ (24 giờ)

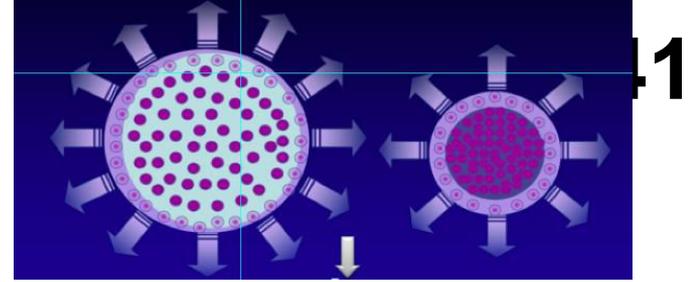


- RR, rate ratio
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa trong tỷ lệ biến cố hạ ĐH bất kỳ trong ngày trong khoảng tuần 13–24



Hạ đường huyết về đêm (00:00 – 06:00 giờ)

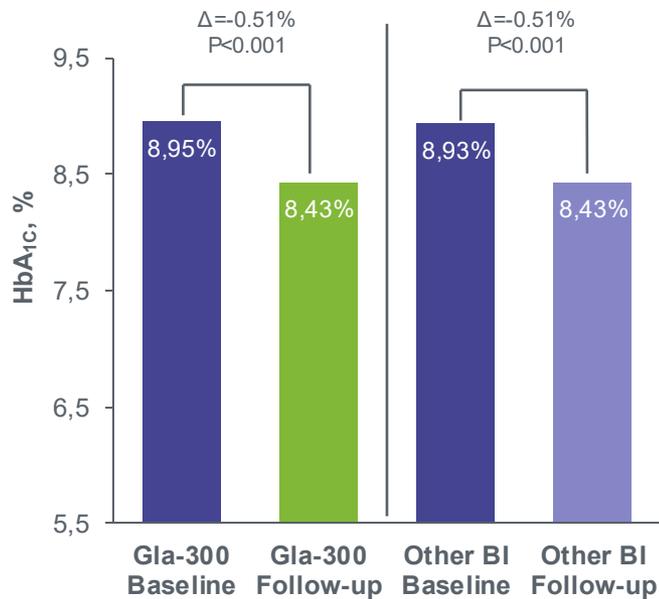




RWE - DELIVER-2

RWE - DELIVER-2: Kiểm soát đường huyết tương đương với hạ đường huyết ít hơn sau khi chuyển sang Gla-300 vs các insulin nền khác

P=0.928 đối với thay đổi Gla-300 sv insulin nền khác



Giảm HbA_{1c} tương đương sau 6 tháng

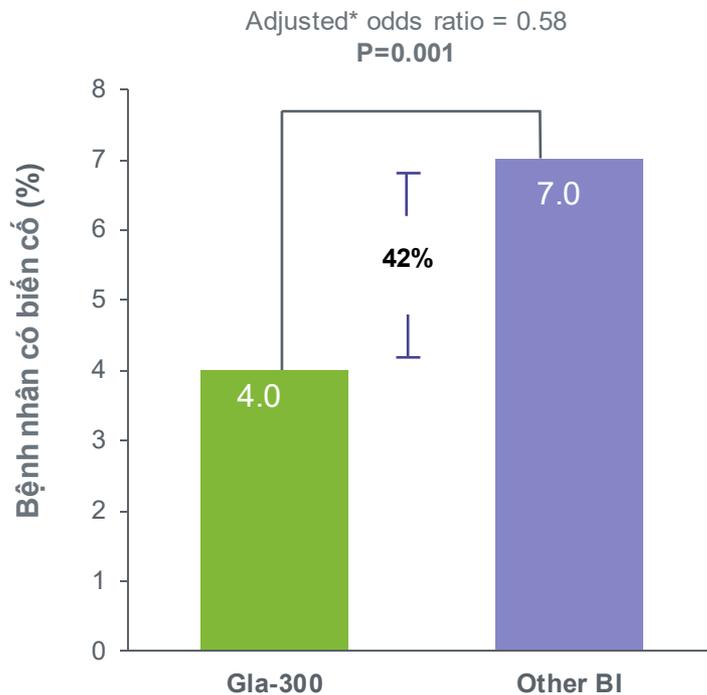
LSM khác biệt -0.15 biến cố/PPPY
P=0.041



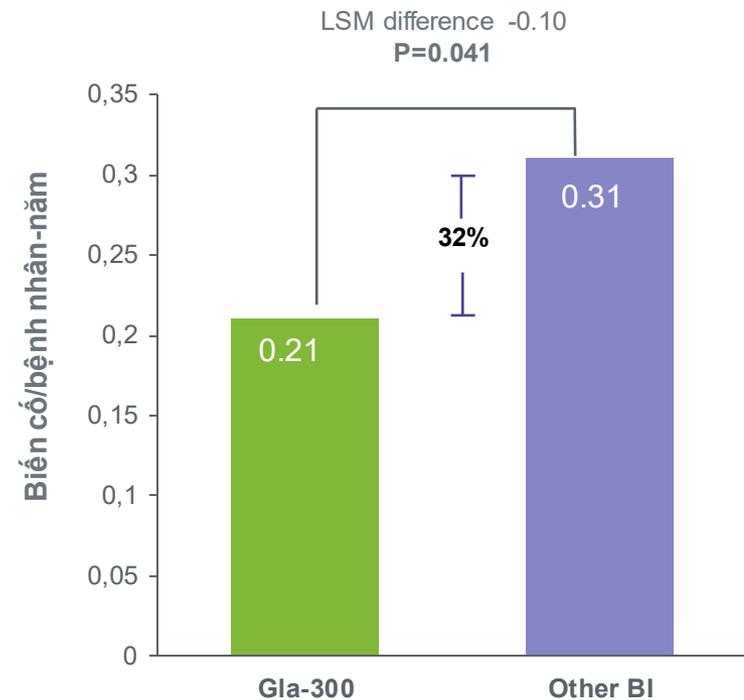
Trung bình tỷ lệ biến cố HĐH hiệu chỉnh* suốt 6 tháng theo dõi

*hiệu chỉnh theo tỷ lệ hạ đường huyết ban đầu
BI, basal insulin; EMR, electronic medical records; PHIE, Predictive Health Intelligence Environment; PPPY, per patient per year
Zhou FL et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1293–97

RWE - DELIVER-2: Giảm hạ đường huyết phải nhập viện/cấp cứu sau khi chuyển sang Gla-300 sv Insulin nền khác trong đời thực



**Bệnh nhân có HÐH phải nhập viện/
cấp cứu**



**Tỷ lệ biến cố HÐH phải nhập viện/
cấp cứu hiệu chỉnh***

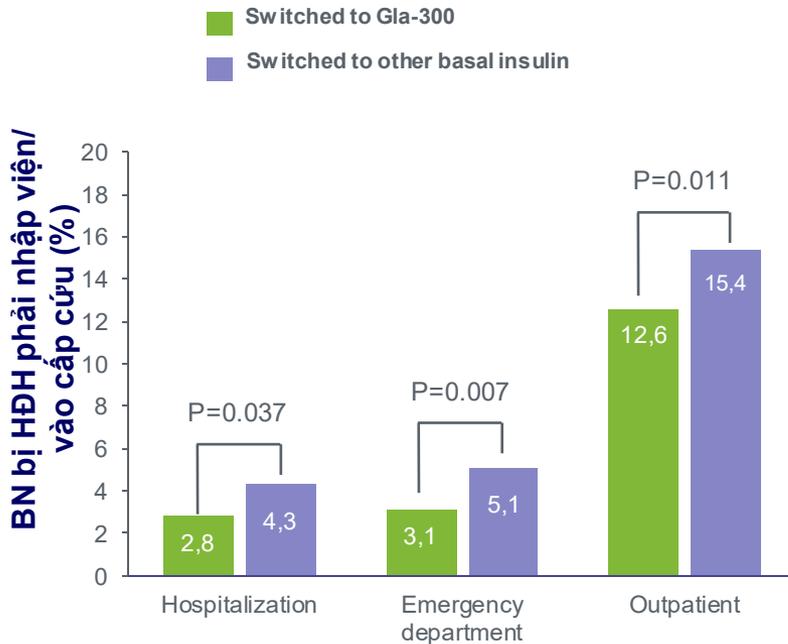
* hiệu chỉnh theo tỷ lệ hạ đường huyết ban đầu

BI, basal insulin; ED, emergency department; EMR, electronic medical records; PHIE, Predictive Health Intelligence Environment

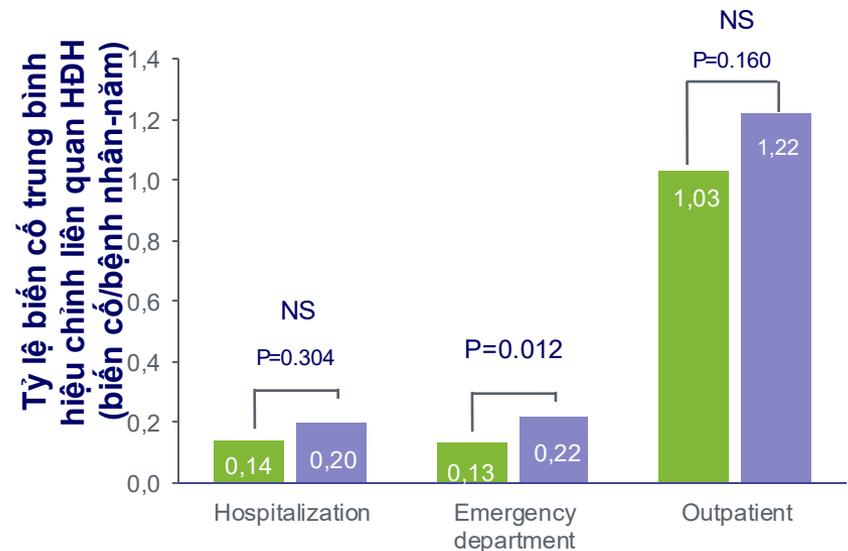
Zhou FL et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1293-97

RWE - DELIVER-2: Gla-300 tác động tích cực lên sử dụng nguồn lực y tế

Nguy cơ hạ đường huyết thấp hơn có liên quan với sử dụng nguồn lực y tế ít hơn, gồm cả nằm viện và vào cấp cứu



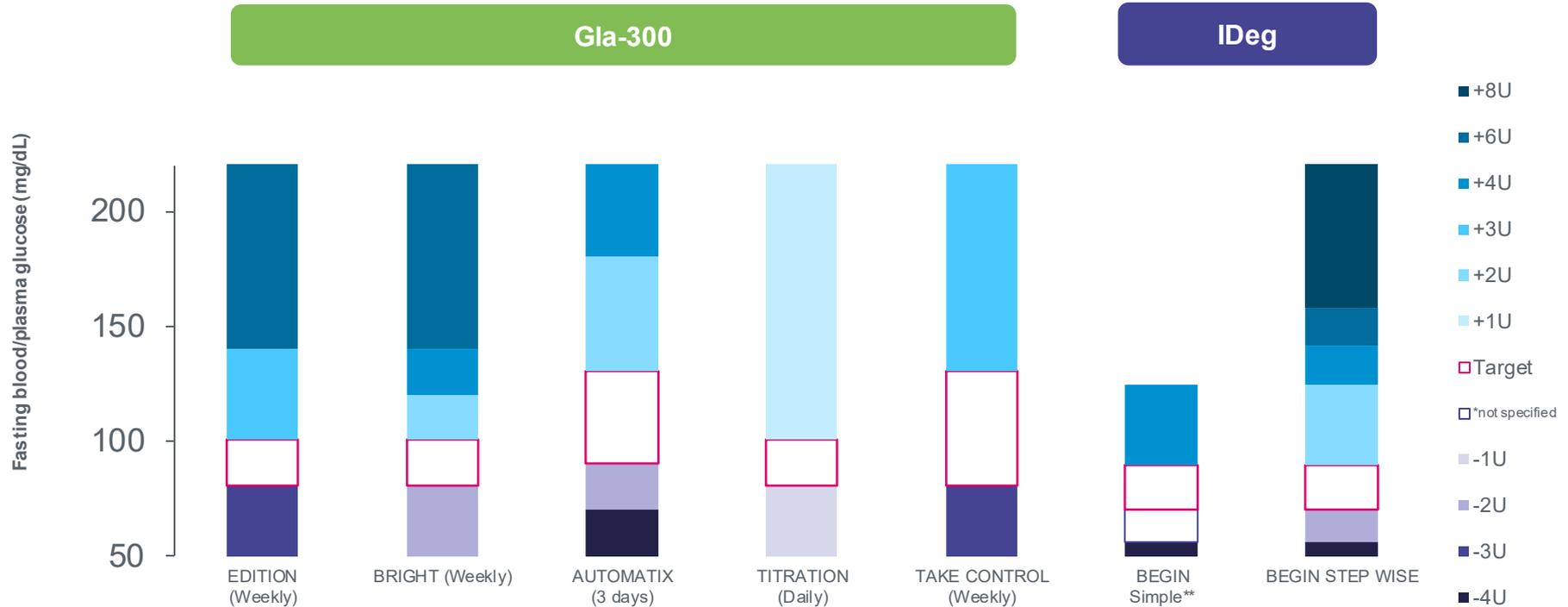
Bệnh nhân cần sử dụng nguồn lực y tế liên quan đến hạ đường huyết*



Tỷ lệ biến cố* hạ đường huyết phải nhập viện/ vào cấp cứu

Ước tính hàng năm mỗi bệnh nhân Mỹ tiết kiệm sử dụng nguồn lực y tế \$1.439 với Gla-300

Tính an toàn và dễ dàng của việc chỉnh liều cũng được chứng minh trên các lưu đồ chỉnh liều khác nhau



Có nhiều lưu đồ đơn giản 3-4 bước cho Gla-300 đã chứng minh tính hiệu quả và an toàn trong các NC RCT- Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe có thể chọn lựa 1 kế hoạch phù hợp tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân

*Not specified in algorithm; **Dose adjustment >126 mg/dL not specified in algorithm

Adapted from: 1. Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014;37:2755–62; 2. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care. 2014;37:3735–43; 3. Bolli GB, et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:386–94; 4. Edelman S, et al. ADA 77th Scientific Sessions 2017, late breaking poster 131-LB; 5. Gerstein HC, et al. Diabet Med. 2006;23:736–42; 6. Philis-Tsimikas A, et al. Adv Ther. 2013;30:607–22; 7. Cheng A, et al. ADA 78th Scientific Sessions; 301-OR; 8. Strojek K, et al. ADA 78th Scientific Sessions 2018; 303-OR

from DELIVER to ACHIEVE, REACH and REGAIN

Real World Observational Studies

DELIVER Program: **>3,000** patients with type 2 diabetes switching to Gla-300 vs. another basal insulin.

25% ↓ reduction in risk of hypoglycemia with Gla-300, without compromising HbA_{1c} control (DELIVER 2)

57% ↓ reduction in risk of hypoglycemia with Gla-300, without compromising HbA_{1c} control in people aged ≥65 years (DELIVER 3)

Total saving in healthcare resource with Gla-300: **>\$2,000** per patient per year

Randomized Real Life Studies

The Toujeo Real Life Study Program is comparing Gla-300 to other basal insulins in a variety of patient populations with type 2 diabetes. The Toujeo Real Life Study Program, combining the benefits of RCTs (randomization) and Real World Observational Studies, is unique in the diabetes field.

achieve
control

~3,300

insulin-naïve patients in the U.S.

reach
control

~700

insulin-naïve patients in EU and Brazil

regain
control

~600

patients uncontrolled on basal insulin in EU and Brazil

The Gla-300 Real Life Studies will report initial findings later in 2017.

Kết luận

- Gla-300: insulin nền analog thế hệ 2 có cơ chế tác động độc đáo
- BRIGHT: RCT đầu tiên so sánh đối đầu Gla-300 vs IDeg, cho thấy cải thiện kiểm soát đường huyết tương đương khi kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ mắc phải và tỷ lệ biến cố HĐH suốt 24h tương đương với cả 2 loại insulin vào cuối nghiên cứu, nhưng thấp hơn ưu thế cho Gla-300 trong giai đoạn chỉnh liều.
- RWE - DELIVER-2: Gla-300 kiểm soát đường huyết tương đương với hạ đường huyết ít hơn, giảm hạ đường huyết phải nhập viện/cấp cứu sau khi chuyển sang Gla-300 vs các insulin nền khác, và tác động tích cực lên sử dụng nguồn lực y tế
- Tính an toàn và dễ dàng của việc chỉnh liều của Gla-300 cũng được chứng minh trên các lưu đồ chỉnh liều khác nhau