



Resumen
Congreso *ATTD*
2023



sanofi

Resumen Congreso ATTD 2023

Durante el mes de febrero de 2023 se llevó a cabo en Berlín la decimosexta conferencia internacional de ATTD (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes). Se abordaron diversas temáticas con disertantes de todo el mundo. A continuación, resumiremos los temas que consideramos de mayor relevancia.

El Dr. **Lucas Sosa** (endocrinólogo especialista en diabetes), quien estuvo presente en el evento nos comenta las novedades farmacológicas para el tratamiento de obesidad y diabetes.

En cuanto al tratamiento insulínico, se presentaron los resultados de estudios de fase dos de **insulinas de utilización semanal**:

- **EFSITORA ALFA**: nueva variante monocatenaria de insulina con un dominio de IgG2 humano. Diseñada para la administración semanal (peso molecular 64.1 kDa., vida media de 17 días, baja potencia mitogénica, bajo riesgo de inmunogenicidad).

Efsitora mostró en **DM2**, en su programa de desarrollo clínico (**QWINT**) de 32 semanas, disminución sostenida de la glucosa dosis dependiente. Con un nadir entre los días 4 y 6. No fue inferior a la insulina degludec (IDeg) para el cambio de HbA1c.

Los niveles de glucemia en ayuno fueron significativamente más altos con Efsitora Vs IDeg (se interpreta por la necesidad de titulación más espaciada). El tiempo en rango (TIR), la glucemia plasmática en ayuno y las hipoglucemias fueron similares (Efsitora Vs IDeg) y una variabilidad glucémica menor a favor de Efsitora. La tasa de hipoglucemias no mostró cambios significativos, aunque se observó una tendencia a favor de la reducción de hipoglucemias para Efsitora. Esta nueva insulina de aplicación semanal demostró un perfil de seguridad general similar al análogo IDeg de administración diaria.

En **DM1**, el ensayo de fase 2 usando Efsitora semanalmente (26 semanas) mostró no inferioridad vs. IDeg. Fue bien tolerada y el perfil de seguridad fue similar al de la insulina degludec. No se observaron diferencias en la tasa de hipoglucemia. Este es el primer gran ensayo en DM1 que evalúa una insulina basal semanal. Estos hallazgos respaldan el desarrollo de la Fase 3 hoy en curso (QWINT-5), estimándose la obtención de datos para mediados del 2024.

- **ICODEC**: insulina semanal, con una vida media de 70 h. La prolongación de su efecto se logró mediante: i) las sustituciones de 3 aminoácidos que evitan la degradación enzimática, aseguran la estabilidad y la solubilidad; ii) la adición de un diácido-graso en C20 que imparte una unión de albúmina aún más fuerte y reversible; y iii) la reducción de la afinidad del receptor de insulina por la sustitución B16 Tyr → His.

Entre los efectos metabólicos la insulina Icodec no demuestra una mayor unión al receptor de IGF y tiene un bajo potencial mitogénico.

En el ensayo clínico de fase 2, Icodec proporcionó un control glucémico seguro y eficaz comparable a la insulina glargina administrada una vez al día en pacientes con **DM2** (ONWARDS-1).

En el programa en **DM1**, Icodec Vs. IDeg (ONWARDS-6), la insulina semanal cumplió el criterio de no inferioridad. Sin embargo, hubo una tasa mayor de hipoglucemias (graves o clínicamente significativas) con insulina Icodec (IDeg 10.3 Vs. Icodec 19.9).

En relación con **terapias emergentes en diabetes tipo 2 y obesidad**, estuvieron presentes los multiagonistas unimoleculares (dobles/triples). Estos son:

• **TIRZEPATIDE (agonista dual GIP-R y GLP1-R):**

Péptido multifuncional diseñado a partir de la secuencia del péptido GIP nativo, modificado para unirse a los receptores GIP y GLP-1. Vida media de ~5 días (116,7 horas), permite la dosificación semanal.

Mejora la secreción de primera y segunda fase de insulina y reduce los niveles de glucagón, ambos de forma dependiente de la glucosa. Mejora la sensibilidad a la insulina, reduce el apetito y retarda el vaciado gástrico.

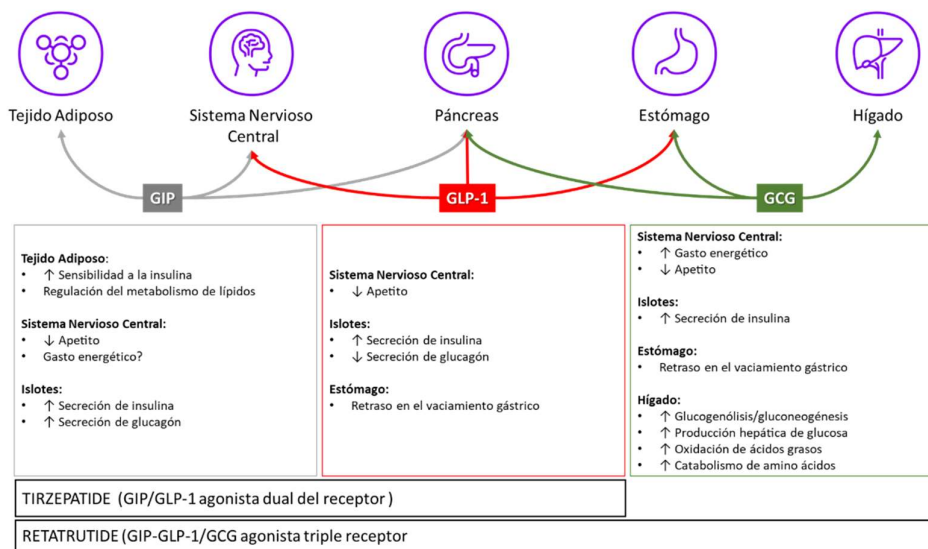
Programa clínico SURPASS. El CVOT se encuentra en curso (finaliza 2024).

• **RETATRUTIDE (triple agonista GIP-R, GLP1-R y GLUCAGON-R):**

Péptido multifuncional diseñado a partir de la secuencia del péptido GIP nativo, modificado para unirse a los receptores GIP, GLP-1 y Glucagón. Vida media de ~6 días (116,7 horas), lo que respalda un régimen de dosificación semanal.

En el estudio de fase 1 de su desarrollo clínico en individuos sanos muestra:

- Farmacocinética proporcional a la dosis
- Aumento de la insulina en ayuno y péptido C en relación con la dosis
- Disminución del glucagón en ayuno
- Reducción del peso corporal dependiente de la dosis



GIP: Polipéptido inhibidor gástrico; GLP-1: Receptor de péptido-1 similar al glucagón; GCG: Glucagón

- **CAGRISEMA (Combinación AR-GLP1 y análogo de amilina de acción prolongada):**
La amilina es un péptido de 37 aminoácidos, producido en las células beta pancreáticas y co-secretado con insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes. Desempeña un papel importante en la homeostasis energética a través de efectos para reducir el apetito e inducir saciedad, enlentecimiento del vaciamiento gástrico y supresión de la liberación de glucagón posprandial.

La cagrilintida es un agonista estable de amilina lipidado, de alta homología con la amilina natural. Con efecto beneficioso esperado en el manejo de la glucosa, apetito y vaciamiento gástrico. Formulado para administración una vez por semana. Se ha demostrado que reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal de forma dependiente de la dosis.

Ensayo clínico de fase 3 (REDEFINE) se encuentra en curso.
- **PEVIDUTIDE (Agonistas duales de GLP1-R y GLUCAGON-R).** Estudios en fase 1 y 2 se encuentran en curso.

Respecto a las novedades de **monitoreo continuo**, se mostraron resultados prometedores en pequeños estudios clínicos de **Monitoreo Metabólico Continuo**, sumando dos metabolitos al ya conocido monitoreo de glucosa. La glucosa forma parte de un complejo equilibrio celular energético que implica otros dos metabolitos claves, el **lactato y las cetonas** (betahidroxibutirato [BHB]), que recientemente han sido el objetivo de detección continua. Dispositivos en investigación con microsondas que permiten la detección simultánea de glucosa, lactato y BHB, han mostrado resultados alentadores. El monitoreo del **lactato** podría tener utilidad en el ejercicio ya que el aumento de lactato anticipa los cambios de glucosa durante la actividad física y en pacientes en cuidados intensivos (anticipación clínica de sepsis). El monitoreo de **cetonas** podría ser de utilidad para detección de fallas de bomba, usuarios de ayuno intermitente, seguridad en el uso de ISGLT2 en DM1, reducción del riesgo de cetoacidosis diabética e internación.

■ ■ ■

La Dra. **Marcela Raggio** (pediatra especialista en nutrición y diabetes), quien estuvo presente en el congreso nos comenta que se puso especial énfasis en la reducción de la hipoglucemia como objetivo fundamental en el tratamiento de personas que viven con diabetes, ya que constituyen una de las principales barreras para alcanzar un adecuado control glucémico a pesar de todos los avances terapéuticos y tecnológicos que han surgido los últimos años.

La disminución de la hipoglucemia constituye la variable más importante que las personas con diabetes toman en cuenta como cambio positivo

Dado que la hipoglucemia continúa siendo una carga y una barrera para el tratamiento de las personas con diabetes, en el año 2018 se crea un consorcio: **Hypo-RESOLVE** conformado por 14 sociedades científicas, 5 farmacéuticas y 4 asociaciones internacionales.

Este grupo de trabajo diseña **Hypo-METRICS**, un estudio que tiene como objetivo conocer si existe diferencias entre las hipoglucemias detectadas por el sensor y las reportadas por el paciente. Busca mostrar evidencia sobre el impacto de la experiencia subjetiva de hipoglucemia, evaluar el impacto clínico del individuo, establecer riesgos de aparición de eventos severos, hipoglucemia inadvertida, relación con inflamación y riesgo vascular.

Es un estudio observacional multicéntrico que tuvo como objetivo proporcionar una definición de hipoglucemia con monitoreo glucémico continuo (MCG) y facilitar información sobre los efectos clínicos, psicológicos y el impacto económico sanitario de la hipoglucemia. Participaron 602 pacientes (277 con DM1 y 325 con DM2), todos en tratamiento con insulina, con al menos un episodio de hipoglucemia en los últimos tres meses. Se utilizó un MCG en modo ciego durante 10 semanas. Se evaluaron las características del sueño mediante un Reloj Inteligente (Fitbit charge 4), la frecuencia cardíaca y su relación con las hipoglucemias.

No se observaron diferencias en tiempo por debajo del rango (hipoglucemias) entre participantes con y sin hipoglucemia inadvertida. El MCG no logra diferenciar entre personas con y sin hipoglucemia inadvertida. Existen diferencias significativas entre las hipoglucemias detectadas por el sensor y las reportadas por las personas y la mayoría de las hipoglucemias detectadas por el sensor son asintomáticas.

Uno de los objetivos de **Hypo-METRICS** es conocer el grado de asociación de las hipoglucemias asintomáticas y eventos de hipoglucemia severa, efectos cardiovasculares y efecto proinflamatorio, con el fin de mejorar la educación diabetológica para prevenir complicaciones.

Diseñan **HIP12**, un cuestionario autoadministrado que evalúa el impacto de la hipoglucemia en 12 esferas de la vida cotidiana. Esto constituye una nueva herramienta validada y confiable para cuantificar la repercusión individual de las hipoglucemias y poder trabajar sobre ello.

■ ■ ■

En el **stand de Sanofi** la Dra. **Alice Cheng** destacó el papel de los análogos lentos de segunda generación en el **manejo de poblaciones especiales en personas con DM2**, incluidos adultos mayores, ayuno prolongado y pacientes con insuficiencia renal (IR), que a menudo requieren consideraciones particulares. La **eficacia y la seguridad de Gla-300 en adultos mayores y en personas con IR** se han informado a partir de subanálisis de estudios controlados y aleatorizados (**EDITION, BRIGHT**) y **estudios de vida real (DELIVER-3, REALI)**. El uso de Gla-300 durante el ayuno de Ramadán mostró un bajo riesgo de hipoglucemia con mejoras en HbA1c (**ORION**). Los datos sugieren que Gla-300 puede ser eficaz en el tratamiento de estas poblaciones de riesgo y ensayos futuros como **TRENT** que compara Gla-300 frente a IDeg 100 en personas con IR, pueden ayudar a establecer aún más su eficacia en dichos subgrupos.

La Dra. Alice Cheng también destacó la importancia de la simplificación del tratamiento como un enfoque de **"menos es más"** para reducir la carga de tratamiento para personas con DM2. Para aquellos que requieran regímenes de insulina complejos, la simplificación del tratamiento con una combinación de proporción fija de **Insulina basal + AR-GLP1** ha demostrado una eficacia mejor o similar con menos aumento de peso e hipoglucemia en ECA (**SoliMix, DUAL VII, BEYOND**) y en estudios de vida real (**SoliSimplify, SoliComplex**).

El tratamiento con **iGlarLixi** brinda una alternativa efectiva y simple a los regímenes complejos de insulina para muchas personas con diabetes tipo 2 que requieren un avance terapéutico.

Smart/Connected Pens y Smart Caps: *Ventajas y utilidad clínica*

En la actualidad la modalidad de tratamiento utilizada con mayor frecuencia en las personas con diabetes tipo 1 es el **tratamiento intensificado con múltiples dosis de insulina** (MDI). En los últimos años la irrupción de herramientas tecnológicas aplicadas al tratamiento de la diabetes, como el monitoreo glucémico continuo, han mostrado un crecimiento significativo y se han expandido rápidamente entre las personas con diabetes tipo 1.

Sin embargo, a pesar de la expansión del uso de MCG todavía no se logran los objetivos de control glucémico propuestos por las distintas sociedades científicas en un porcentaje significativo de pacientes. Los **principales desafíos son el manejo prandial** (temporalidad y anticipación del bolo, adecuación de dosis y correcta estimación de ingesta y omisión de bolos), lograr sostener la glucemia en rango entre las comidas (manejo de hiper e hipoglucemia), ajuste y titulación correcta de insulina basal y por último calidad de los datos y su integración.

Los sistemas que incluyen **Smart pen** o **Connected pen** aplicados a la modalidad de tratamiento con MDI permiten afrontar los desafíos antes mencionados, facilitando y optimizando su manejo.

El dispositivo **Smart pen** es un sistema de aplicación que es capaz de detectar, guardar y transferir a apps o plataformas digitales las dosis aplicadas a lo largo del día permitiendo su integración con los datos del monitoreo continuo. De esta forma se podrán evaluar presencia, temporalidad y adecuación del bolo en el momento de la comida.

Lograr sostener glucemia en rango entre comidas

Para lograr normoglucemia luego de la comida el bolo debe ser adecuado y aplicado con la anticipación suficiente. Esto se ve facilitado con los sistemas integrados con **Smart pen** ya que facilitan el cálculo de bolos, disminuyen el riesgo de omisiones y permiten evaluar la temporalidad cuando se visualizan los datos junto con el MCG.

Además, las **alarmas del sistema** indican la necesidad de aplicación de insulina si hay **hiperglucemia** o ingestión de la cantidad adecuada de carbohidratos si los valores bajan alcanzando el umbral programado para **hipoglucemia**. También informan el estado de la **insulina activa**, agregando un mecanismo de seguridad para prevenir el "stacking" de insulina.

Ajuste y titulación de insulina basal

La posibilidad de **guardar los datos y mostrar el perfil glucémico nocturno** integrado con las dosis de insulina basal de varias noches, evidenciando ascensos y descensos permite un ajuste más adecuado de la misma limitando el riesgo de hiper e hipoglucemia nocturna.

Las herramientas de atención médica digital permiten un enfoque personalizado para el control de la diabetes al abordar las necesidades y objetivos individuales



sanofi

<https://www.campus.sanofi/cs>

MAT-AR-2300970 V1.0-05/2023

