

# Klinický a ekonomický prínos inzulínu glargín 300 U/ml v reálnej klinickej praxi

Odborná redakcia DIA News

Diabetes mellitus (DM) postihuje už vyše pol miliardy ľudí na celom svete a predstavuje tým veľkú klinickú, humanitnú, ale aj ekonomickú záťaž pre spoločnosť.<sup>1</sup> Odhadované ekonomické náklady spojené s diagnostikovaným diabetom predstavujú vo vyspelých krajinách obrovské sumy v priamych zdravotných nákladoch, ale aj v nákladoch súvisiacich so zníženou produktivitou ľudí trpiacich diabetom.<sup>2</sup>

1

Množstvo štúdií preukázalo, že udržiavanie hladiny glukózy v krvi pod kontrolou predstavuje základný kameň znižovania dlhodobých komplikácií pri liečbe diabetu 2. typu.<sup>3-6</sup> Konsenzus Americkéj asociácie pre štúdium diabetu (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) odporúča cieľ  $HbA_{1c} < 7\%$  na zníženie rizika diabetických komplikácií.<sup>7</sup> Mnohým pacientom sa však tento cieľ nepodarí dosiahnuť, pričom jedným z dôvodov je obava z hypoglykémie, ktorá obmedzuje ich schopnosť udržiavať si glykemickú kontrolu.<sup>8</sup> Okrem toho, že hypoglykémia predstavuje pre ľudí s diabetom bezprostredné riziko, opakujúce sa epizódy hypoglykémie vedú k strachu z budúcich epizód a predstavujú bariéru pre optimálnu kontrolu glykémie.<sup>9</sup>

V posledných rokoch sa možnosti liečby diabetu 2. typu (DM2T) rozšírili o agonistov receptora glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1 RA), inhibítory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) a inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT-2).<sup>10</sup> Napriek novým terapeutickým možnostiam má progresívny charakter diabetu za následok potrebu pridania inzulínu do liečebného algoritmu u mnohých pacientov.<sup>11-13</sup> Podľa odporúčaní na liečbu diabetu sa liečba bazálnym inzulínom (BI) môže začať u pacientov s diabetom

2. typu, u ktorých sa nepodarilo dosiahnuť cieľové hladiny HbA<sub>1c</sub> pomocou metformínu a ďalších perorálnych antidiabetík.<sup>14</sup>

Bazálne inzulínové analógy vykazujú relatívne plochejší, dlhší a konzistentný farmakokinetický a farmakodynamický profil v porovnaní s neutrálnym protamínovým Hagedorn (NPH) inzulínom.<sup>15</sup> Bazálne inzulínové analógy druhej generácie, inzulín glargín 300 U/ml (Gla-300) a inzulín degludek (IDeg) preukázali významný prínos v liečbe diabetu 2. typu.<sup>16</sup> Bezpečnosť a účinnosť obidvoch bazálnych inzulínových analógov bola preukázaná v randomizovaných klinických štúdiách (RCT) aj v klinických štúdiách z reálnej klinickej praxe (RWE), pričom dlhšie pôsobiace bazálne inzulínové analógy preukázali porovnateľnú účinnosť, avšak s nižším rizikom hypoglykémii v porovnaní s bazálnymi inzulínovými analógmi 1. generácie, inzulínom Gla-100 a inzulínom detemir.<sup>17,18</sup>

Novým trendom v posudzovaní prínosu liečby je prediktívne modelovanie. To je schopné za pomoci moderných technológií využiť veľké množstvo údajov, ktorými disponujú elektronické zdravotnícke databázy. Na takomto princípe vznikla štúdia LIGHTNING (v preklade „BLESK“), ktorá vychádzala z elektronických zdravotných záznamov databázy Optum Humedica z USA. Tá obsahuje zdravotnícke záznamy z vyše 700 nemocníc a 7-tisíc kliník v USA od vyše 80 miliónov pacientov, z čoho je vyše 5 miliónov pacientov s DM2T a z nich vyše 800-tisíc predstavujú pacienti liečení bazálnym inzulínom. (tab. 1).<sup>19</sup>

*Tab. 1: Populácia štúdie LIGHTNING. Upravené podľa Pettus J. et al., 2019*

Počet pacientov	
Pacienti v databáze Optum Humedica	80 054 963
Pacienti s DM2T	5 352 015
Pacienti s DM2T liečení bazálnym inzulínom (BI)	831 456

V databáze sú zahrnuté demografické a socioekonomické údaje, diagnózy, postupy, predpísané lieky, laboratórne výsledky a klinické administratívne údaje z lôžkovej aj ambulantnej starostlivosti.

Z celkového súboru 831 456 pacientov s DM2T bolo na základe *propensity score* vybraných do prediktívneho modelovania 198 198 tzv. „*patient treatments*“ zozbieraných za obdobie 10 rokov od 1. januára 2007 do 31. marca 2017 od pacientov s DM2T, ktorí prešli z predchádzajúcej liečby BI na iný BI, alebo boli inzulín naivní a začali liečbu BI.<sup>19</sup>

Jednotka analýzy štúdie LIGHTNING bola definovaná ako „*patient treatments*“ a predstavovala obdobie, počas ktorého bol pacient liečený špecifickým BI, pričom jednotliví pacienti mohli byť liečení rôznymi BI, konkrétne inzulínom Glargín 300 U/ml (Gla-300), inzulínom Glargín 100 U/ml (Gla-100) alebo inzulínom Detemir (IDet) (*obr. 2*).<sup>19</sup>

**Tab. 2:** Populácia štúdie LIGHTNING. Upravené podľa Pettus J. et al., 2019

Počet „ <i>patient treatments</i> “	
Pacienti s DM2T liečení bazálnym inzulínom (BI)	1 048 645
Pacienti liečení inzulínom Gla-300, Gla-100, IDet	930 197

3

Štúdia LIGHTNING porovnávala výskyt hypoglykemických príhod medzi inzulínom Gla-300 a bazálnymi inzulínovými analógmi prvej a druhej generácie na základe údajov z reálnej klinickej praxe pomocou *propensity score matching* (PSM) a prediktívneho modelovania.<sup>19</sup>

Primárnym cieľom štúdie bol výskyt hypoglykemických príhod, ktoré boli rozdelené na závažné, klinicky relevantné hypoglykémie s hladinou glukózy v plazme < 3 mmol/l a menej závažné hypoglykémie s glykémiou > 3 mmol/l. Štatistické analýzy boli stratifikované podľa toho, či šlo o inzulín naivných pacientov, alebo o pacientov na predchádzajúcej liečbe BI, ktorým bol zmenený BI a ďalšia stratifikácia sa uskutočnila na každej podskupine.

Prediktívny model naznačil, že inzulín Gla-300 sa spája s približne o 50 % nižším výskytom závažných hypoglykemických príhod v porovnaní s inzulínom Gla-100 alebo inzulínom detemir u inzulín naivných jedincov a cca o 30 % nižším výskytom závažných hypoglykemických príhod v porovnaní s inzulínom detemir v prípade, že šlo o jedincov už liečených BI, ktorým bol BI zmenený (v oboch prípadoch  $p < 0,05$ ). Podobná miera

výskytu závažných hypoglykémii vyšla pre inzulín Gla-300 a inzulín degludek bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu s inzulínom. Podobný výskyt závažných hypoglykemických príhod, aký bol pozorovaný v celkových kohortách, vyšiel aj v podskupinách.<sup>19</sup>

*Propensity score matching* (skratka PSM, spárovanie na základe zhody vstupných údajov) vykonaný na súbore 157 573 pacientov preukázal porovnateľné zníženie HbA<sub>1c</sub> s inzulínom Gla-300 oproti prvej a druhej generácii bazálnych inzulínových analógov s nižším výskytom ťažkých hypoglykémii s Gla-300 v porovnaní s bazálnymi inzulínovými analógmi 1. generácie ( $p < 0,05$ ) a porovnateľným výskytom ťažkých hypoglykémii vs inzulín degludek v oboch kohortách, u inzulín naivných pacientov aj u pacientov so zmenou BI.<sup>19</sup>

**Prediktívna analýza LIGHTNING** vykonaná na základe údajov z reálnej klinickej praxe u pacientov s diabetom 2. typu preukázala nižšie riziko výskytu ťažkých hypoglykémii s inzulínom Gla-300 v porovnaní s bazálnymi inzulínovými analógmi 1. generácie v širokom spektre pacientov s DM2T.<sup>19</sup>

4

Ekonomický prínos zmeny liečby z iných bazálnych inzulínov na inzulín Gla-300 v reálnej klinickej praxi preukázala klinická štúdia DELIVER. Pacienti s DM2T, ktorí prešli na inzulín Gla-300, mali výrazne menej hospitalizovaných dní v nemocnici, návštev pohotovostného oddelenia a ambulantných návštev, s čím súviseli celkové nižšie náklady na ich zdravotnú starostlivosť.<sup>20</sup>

V ďalšej štúdií porovnávajúcej náklady na liečbu diabetu, ktorá vychádzala z klinickej štúdie BRIGHT, sa preukázalo, že liečba inzulínom Gla-300 viedla k zníženiu nákladov na farmakologickú liečbu v porovnaní s inzulínom degludek 100.<sup>21</sup>

Ekonomický prínos inzulínu Gla-300 u dospelých jedincov s DM2T preukázal aj ekonomický model z USA publikovaný v minulom roku,<sup>22</sup> v ktorom sa zistilo, že **úspory nákladov na liečbu boli primárne spojené so znížením miery hypoglykemických príhod**. Vzhľadom na to, že hypoglykémia predstavuje hlavnú bariéru v liečbe diabetu, tieto výsledky poukazujú na úsporu nákladov súvisiacich s hypoglykémiou napriek vyšším nákladom na lieky u bazálnych inzulínových analógov 2. generácie v porovnaní

s 1. generáciou BI. Tieto zistenia môžu byť cenné pre lekárov a tvorcov zdravotníckych politik, aby mohli prijímať informovanejšie rozhodnutia o liečbe, ktoré môžu viesť k zlepšeniu adherencie k liečbe u pacientov s diabetom.<sup>22</sup>

### Literatúra

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Data Report. 2000– 2045; (online)*. Dostupné z: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>
2. American Diabetes Association. *Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017*. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917–928. doi: 10.2337/dci18-0007.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2008;358(24): 2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
5. Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV, et al. *Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197–2206. doi: 10.1056/NEJMc1508386.
6. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, et al. *Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes - 15-Year follow-up*. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2215–2224. doi: 10.1056/NEJMoa 1806802.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American diabetes association and the european association for the study of diabetes*. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1963–1972. doi: 10.2337/dc06-9912.
8. Harris SB, Parente EB, Karalliedde J. *Clinical use of insulin glargine 300U/mL in adults with type 2 diabetes: hypothetical case studies*. *Diabetes Ther*. 2022;13(5):913–930. doi: 10.1007/s13300-022-01247-7.
9. Cryer PE. *Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes*. *Diabetologia*. 2002; 45(7):937–948. doi: 10.1007/s00125-002-0822-9.
10. Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. *Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):525–544. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00113-3.
11. Home P, Riddle M, Cefalu WT, et al. *Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges?* *Diabetes Care*. 2014;37(6):1499–1508. doi: 10.2337/dc13-2743.
12. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD)*. *Diabetes Care*. 2018; 41(12):2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
13. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. *Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2*

- diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107–139. doi: 10.4158/CS-2019- 0472.
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140–149. doi: 10.2337/dc14-2441.
  15. American Diabetes Association Professional Practice C. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1): S125–S143. doi: 10.2337/dc22-S009.
  16. Cheng A, Bailey TS, Mauricio D, et al. Insulin glargine 300U/mL and insulin degludec: a review of the current evidence comparing these two second-generation basal insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):e3329. doi: 10.1002/dmrr.3329.
  17. Hernando VU, Pablo FJ. Efficacy and safety of the second generation basal insulin analogs in type 2 diabetes mellitus: a critical appraisal. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(3):2126–2141. doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.001.
  18. Blonde L, Bailey T, Sullivan SD, et al. Insulin glargine 300 units/ mL for the treatment of individuals with type 2 diabetes in the real world: a review of the DELIVER programme. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(8):1713–1721. doi: 10.1111/dom.14405.
  19. Pettus J. et al. Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther* (2019) 10:617–633. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0568-8>
  20. Zhou FL, Ye F, Berhanu P, et al. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1293– 1297. doi: 10.1111/dom.13199.
  21. Napoli R, Fanelli F, Gazzi L, et al. Using 2nd generation basal insulins in type 2 diabetes: costs and savings in a comparative economic analysis in Italy, based on the BRIGHT study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(11):1937–1944. doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.005.
  22. Ponomareva E. et al. The economic value of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) in people  $\geq 18$  years of age with type 2 diabetes mellitus: a value-based economic model from a U.S. payer perspective. *JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS* 2023, VOL. 26, NO. 1, 1469–1478 <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2277058>