# Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Darren K. McGuire, M.D., Bernard Zinman, M.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., Thomas R. Pieber, M.D., Richard E. Pratley, M.D., Poul-Martin Haahr, M.D., Martin Lange, M.D., Ph.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Alan Moses, M.D., Simon Skibsted, M.D., Ph.D., Kajsa Kvist, Ph.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the DEVOTE Study Group*

published on June 12, 2017, at NEJM.org.

La Degludec è una insulina a durata di azione ultra lunga, utilizzata come insulina basale e approvata per l'uso in adulti, adolescenti e bambini sopra l'anno di eta'. Dai dati preliminari degli studi precedenti, la Food and Drug Administration (FDA) ha richiesto degli studi di sicurezza cardiovascolare in paragone alla glargine. Questo perche' gli eventi cardiovascolari sono piu' frequenti nei pazienti con diabete tipo 2 rispetto ai pazienti non diabetici (1) ed in particolare si osserva questo fenomeno in quei pazienti che sono in terapia insulinica (2). Inoltre uno studio ha dimostrato che nei pazienti diabetici, l'uso di glargine non si associa ad una aumento del rischio cardiovascolare in rapporto all'utilizzo della terapia convenzionale (3). Di conseguenza è stato disegnato lo studio: " Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events (DEVOTE)".

Lo studio ha arruolato 7637 pazienti con diabete tipo 2 ( eta' media 65 anni 63% maschi con precedenti cardiovascolari o ad alto rischio cardiovascolare ) in 438 siti in 20 paesi, assegnati in modo random all'utilizzo di degludec o glargine (3818 con degludec, 3819 con glargine, ambedue utilizzate una volta al giorno tra la cena e il bed-time), in uno schema doppio cieco, treat-to target (valori di glicemia a digiuno tra 71 to 90 mg / dl o in caso di pazienti molto fragili glicemie a digiuno tra 90 e 126 mg/dl). Lo studio era guidato dal raggiungimento degli eventi cardiovascolari ed è stato interrotto al raggiungimento del numero prefissato di eventi (633), valutato in cieco dal comitato centrale di aggiudicazione degli eventi. Gli eventi per il primary outcome composito erano: morte per evento cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale, il margine prespecificato di non inferiorita' era 1.3. L'outcome secondario era la presenza di episodi severi di ipoglicemia intesi secondo l'American Diabetes Association (4)

Nei due gruppi di pazienti non si evidenziavano differenze nella quantità di insulina sia totale che per i boli tra i due gruppi, con il gruppo degludec che ha utilizzato in media 2 unità di insulina basale in più rispetto alla glargine. L'emoglobina glicata era uguale nei due gruppi con una maggiore riduzione della glicemia a digiuno, ma solo in quella misurata al termine dello studio, nel gruppo degludec rispetto al gruppo glargine, senza differenze significative nei due gruppi nel periodo di 2 anni per i dati relativi alla auto misurazione domiciliare della glicemia.

I risultati di questo studio in sintesi sono:

1- Nessuna evidenza di un aumento nel rischio cardiovascolare della degludec rispetto alla glargine;
2- Riduzione della percentuale di Ipoglicemie Severe (40%) nei pazienti trattati con degludec rispetto a quelli trattati con glargine;
3- Riduzione della percentuale di Ipoglicemie Severe Notturne (53%) nei pazienti trattati con degludec rispetto a quelli trattati con glargine;

In particolare per il primary outcome relativo al rischio cardiovascolare (morte cardiovascolare + infarto non fatale + stroke non fatale) per un totale di 633 eventi 325 erano nel

gruppo degludec (8.5%) e 356 nel gruppo glargine (9.3%) con una HR 0.91; 95% CI, 0.78 to 1.06; P<0.001 per non inferiorità della insulina degludec verso glargine.

Nello studio si sono verificati 752 casi di ipoglicemie severe di cui 280 eventi in 187 pazienti del braccio degludec (3.7 eventi per 100 pazienti/anno) e 472 eventi in 252 pazienti del braccio glargine (6.25 eventi per 100 pazienti/anno) nel gruppo glargine, differenza significativa con p< 0.001 a favore della degludec per superiorità.

Lo studio ha come punto di forza il disegno in doppio cieco,l'arruolo di un numero cospicuo di pazienti ad alto rischio cardiovascolare e, non ultimo, la partecipazione per l'intero studio di un numero elevato di pazienti. Una limitazione importante è la durata intermedia per uno studio di questo tipo (due anni), che impedisce di estrapolare questi dati sia per una maggiore lunghezza di trattamento, che su pazienti a basso rischio cardiovascolare.

Sia per l'outcome primario (morte cardiovascolare + IMA non fatale + stroke non fatale) che per l'outcome secondario (numero e incidenza di eventi ipoglicemici giudicati severi secondo l'American Diabetes Association, cioè eventi che richiedano l'ausilio di una altra persona per la somministrazione di glucosio o di glucagone ) l'analisi supporta i risultati, ma bisogna considerare che queste analisi non sono state aggiustate per test multipli.

La conclusione finale dello studio da parte degli autori è che "in pazienti diabetici tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare la insulina degludec ha dimostrato una non inferiorità rispetto alla insulina glargine nei termini di incidenza di nuovi eventi cardiovascolari"

1 Dailey G. Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today? Diabetes Technol Ther 2011; 13: Suppl 1: S65-S74.

2 Munnee K, Bundhun PK, Quan H, Tang Z. Comparing the clinical outcomes between insulin-treated and non-insulintreated patients with type 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95(10): e3006.

3 The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367: 319-28.

4 Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report
of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013; 36: 1384-95.)

www.clinicaltrialsregister.eu
www.clinicaltrials.gov
www.novonordisk-trial.com