ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 06 À 10
OUTUBRO
2025

ÍNDICE

01 - MOUNJARO É CONSIDERADO SEGURO E EFICAZ EM CRIANÇAS COM DIABETES TIPO 2 02

02 - NOVO COMPRIMIDO GLP-1 PARA OBESIDADE PASSA NO TESTE DE FASE III 03

03 - INSULINA EFSITORA SEMANAL NÃO INFERIOR À DEGLUDEC DIÁRIA EM DIABETES TIPO 1 E TIPO 2 05

04 - ADICIONAR TIRZEPATIDA À INSULINA BASAL REDUZ A HBA1C EM DIABETES TIPO 2 MAL CONTROLADO 07

05 - NOVA INSULINA SEMANAL BRILHA NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2 09

Apoios:

ANAD Associação Nacional de Atenção ao Diabetes
SUA SAÚDE É A NOSSA META

International Diabetes Federation
Centre of Excellence in Diabetes Care

ALAD
Asociación Latinoamericana de Diabetes

FMABC
Centro Universitário

FENAD
Unidos seremos fortes
Federação das Associações e Entidades de Diabetes

COSEMS/SP
Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo "Dr. Sabastião de Moraes"
Fundado em Março de 1988

ANBED
Associação Nacional Brasileira de Educadores em Diabetes

01 - MOUNJARO É CONSIDERADO SEGURO E EFICAZ EM CRIANÇAS COM DIABETES TIPO 2

— EASD Meeting Coverage

EASD European Association for the Study of Diabetes

Medicamento Injetável Reduziu Hba1c E Imc Em Crianças De Até 10 Anos Em Estudo De Fase Iii

Tirzepatida (Mounjaro) melhorou o controle da glicose e o índice de massa corporal (IMC) em crianças com Diabetes tipo 2 que não foram adequadamente controladas com metformina e insulina basal, mostrou o estudo de fase III SURPASS-PEDS.

Entre 99 jovens de 10 a 17 anos, a combinação agonista do receptor GIP/GLP-1 provou ser superior ao placebo na redução da HbA1c, produzindo uma redução média de 2,23% nas doses combinadas de tirzepatida, em comparação com um aumento de 0,05% com placebo na semana 30 ($P < 0,0001$), relatou Tamara Hannon, MD, da Faculdade de Medicina da Universidade de Indiana em Indianápolis.

INDIANA UNIVERSITY
INDIANAPOLIS

Tanto a dose de 5 mg quanto a de 10 mg foram superiores ao placebo, reduzindo a HbA1c em 2,21% e 2,35%, respectivamente.

Essas reduções foram mantidas durante a fase de extensão aberta de 52 semanas, disse Hannon aos participantes da reunião anual da Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD).. As descobertas foram publicadas simultaneamente na *The Lancet*.

A maioria das crianças que tomaram tirzepatida (84-92%) atingiu uma HbA1c abaixo de 7% na semana 30, e cerca de metade (47-60%) atingiu uma HbA1c normal abaixo de 5,7%.

A tirzepatida também levou a reduções de 7,4% a 11,2% no IMC (2,16% a 3,93 kg/m²), em comparação com uma redução de 0,4% com placebo. "A tirzepatida é o único tratamento até o momento a demonstrar redução de peso significativa e clinicamente significativa em jovens com Diabetes tipo 2", disse Hannon.

"O manejo atual para o controle glicêmico do Diabetes tipo 2 de início na juventude continua pequeno pelo número limitado de opções farmacológicas aprovadas", apontaram os pesquisadores. Mas os resultados do SURPASS-PEDS sugerem que a tirzepatida pode representar "um avanço significativo no cenário terapêutico". Tirzepatida foi aprovada para adultos com Diabetes tipo 2em 2022 e desde então obteve indicações para o controle crônico da apneia obstrutiva do sono sob o nome comercial Zepbound.

Outros agentes GLP-1 atualmente aprovados para jovens com Diabetes tipo 2 incluem semaglutida (Ozempic), liraglutida (Victoza) e dulaglutida (Trulicity).

A metformina é atualmente recomendada como terapia de primeira linha para jovens com Diabetes tipo 2 e HbA1c abaixo de 8,5% no momento do diagnóstico. A tirzepatida, se aprovada para essa população de pacientes, pode se tornar uma nova opção de tratamento de primeira linha, sugeriram os pesquisadores, "dada sua robusta eficácia glicêmica e impacto substancial na redução do IMC".

"São necessários ensaios clínicos comparativos adicionais de tirzepatida com metformina e insulina basal para reavaliar as diretrizes de tratamento para Diabetes tipo 2 de início na juventude", observaram.

No SURPASS-PEDS estudo, que ocorreu de abril de 2022 a janeiro de 2025, jovens de 10 a 17 anos foram recrutados em 39 locais nos EUA e em sete outros países.

Os participantes tinham pelo menos 50 kg e um índice de massa corporal (IMC) acima do percentil 85 para idade e sexo. Todos apresentavam HbA1c acima de 6,5%, chegando a 11% na triagem, e foram tratados com medidas de estilo de vida mais metformina (≥ 1.000 mg/dia), insulina basal

ou ambos no início do estudo.

A maioria (69%) tomava apenas metformina. Foram excluídos jovens com Diabetes tipo 1 ou autoanticorpos positivos associados ao Diabetes, histórico de pancreatite e histórico familiar ou pessoal de carcinoma medular da tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2.

A idade média foi de 14,7 anos, 61% eram mulheres e 58% eram brancos. No início do estudo, a HbA1c era de 8,04% e o IMC era de 35,4.

Os participantes foram randomizados 1:1:1 para 5 mg ou 10 mg de tirzepatida injetável uma vez por semana ou placebo correspondente.

Na semana 30, a tirzepatida levou a reduções médias maiores no peso corporal (perda de 6,8-10,5% vs. ganho de 0,4% com placebo), com reduções contínuas até a semana 52 (queda de 8,0-13,8%). O IMC ainda não havia se estabilizado, observou Hannon.

O injetável também foi superior na redução da glicemia de jejum (-36,3 mg/dL para o grupo tirzepatida combinado).
Os grupos que receberam tirzepatida apresentaram maior redução na circunferência da cintura (-10,28 cm para o grupo combinado), triglicerídeos (-31,8% em relação ao valor basal), colesterol total (-11%), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (-9,1%) e colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (-30,5%), em comparação com nenhuma alteração ou pequenos aumentos no grupo placebo.

Não houve diferenças no colesterol de lipoproteína de alta densidade.
Após a semana 30, o grupo placebo foi trocado para tirzepatida, e todos os participantes do estudo tomaram a medicação do estudo até a semana 52. Aqueles que fizeram a transição também obtiveram reduções significativas na HbA1c, na glicemia de jejum e no IMC.

O perfil de segurança foi semelhante ao relatado com adultos, como esperado, os eventos adversos mais comuns com tirzepatida foram gastrointestinais, mas todos foram de gravidade leve a moderada e diminuíram ao longo do tempo. Dois (6%) pacientes no grupo de tirzepatida 5 mg descontinuaram o medicamento do estudo devido a um evento adverso.

A terapia de resgate glicêmico foi iniciada em seis (18%) dos 34 participantes do grupo placebo e em nenhum dos grupos da tirzepatida durante o período duplo-cego de 30 semanas. Não foram relatados casos de hipoglicemia grave.

O fabricante Eli Lilly disse enviou os resultados do SURPASS-PEDS às agências reguladoras globais para uma indicação expandida.■

02 - NOVO COMPRIMIDO GLP-1 PARA OBESIDADE PASSA NO

EASD European Association for the Study of Diabetes

TESTE DE FASE III

— EASD Meeting Coverage
A Maioria Dos Que Tomaram A Dose Mais Alta De Orforglipron Perdeu Pelo Menos 10% Do Seu Peso Corporal

Um agonista oral não peptídico de receptor GLP-1 de molécula pequena em investigação reduziu significativamente o peso em adultos com obesidade no estudo randomizado ATTAIN-1.

Na semana 72, o orforglipron em doses múltiplas provou ser superior ao placebo quando adicionado a uma dieta e regime de exercícios, com perda de peso ultrapassando 11% na dose mais alta, relatou Sean Wharton, MD, PharmD, da

Wharton Weight Management Clinic em Burlington, Ontário, na reunião anual da Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD)..
A alteração média no peso corporal desde o início até a semana 72 foi a seguinte (*P* <0,001 para todas as comparações com placebo):

- 6 mg de orforgliprona: -7,5% (IC 95% -8,2 a -6,8)
- 12 mg de orforgliprona: -8,4% (IC 95% -9,1 a -7,7)
- 36 mg de orforgliprona: -11,2% (IC 95% -12,0 a -10,4)
- Placebo: -2,1% (IC 95% -2,8 a -1,4)

A maioria dos pacientes (54,6%) que receberam a dose mais alta perdeu pelo menos 10% do peso corporal, em comparação com 12,9% dos que receberam placebo. Mais de um terço (36%) perdeu pelo menos 15% do peso corporal, em comparação com 5,9% que receberam placebo, e 18,4% perderam 20% ou mais, em comparação com 2,8% que receberam placebo.

Este é o primeiro ensaio clínico de fase III concluído com um agonista oral de pequenas moléculas do receptor GLP-1 em pessoas com obesidade, afirmou Wharton na reunião. Os resultados também foram publicados no *New England Journal of Medicine.*.

O orforglipron foi desenvolvido para ser tomado uma vez ao dia por via oral, mas não possui as mesmas restrições quanto à ingestão de alimentos ou líquidos que a formulação oral de semaglutida (Rybelsus), que é aprovada apenas para Diabetes tipo 2.

Analistas antecipam que o orforglipron pode ser aceleradopara aprovação do FDA até o final do ano, sob o novo programa de vouchers prioritários da agência, dado que o fabricante Eli Lilly está planejando para transferir a produção para os EUA, uma nova prioridade no governo Trump.

Um comprimido de semaglutida de 25 mg para obesidade também está caminhando para aprovação, com uma decisão da FDA prevista para este ano. Em testes, a pílula de semaglutida em altas doses resultou em perda de peso de 13,6% em 16 meses.

Em comparação, a semaglutida injetável (Wegovy) e a tirzepatida (Zepbound) podem alcançar uma perda de peso média de cerca de 15% e 20%.em adultos, respectivamente. "Agonistas orais de pequenas moléculas do receptor GLP-1 podem atenuar as limitações das terapias com peptídeos GLP-1, mantendo suas propriedades biológicas", escreveram Wharton e coautores. "Esses agentes podem ser passíveis de armazenamento, distribuição e administração mais fáceis.»

Eles acrescentaram que muitos pacientes preferem uma opção oral aos injetáveis, que é como a maioria dos agentes GLP-1 são formulados.

"Tais vantagens, teoricamente, podem aumentar o acesso a terapias baseadas em GLP-1 e a benefícios de saúde mais amplos associados ao seu uso, além de permitir que os pacientes selecionem uma formulação alinhada às suas necessidades", escreveram os autores do estudo.

O orforglipron também está sendo testado atualmente para Diabetes tipo 2, hipertensão, osteoartrite e apneia obstrutiva do sono.

O estudo ATTAIN-1 randomizou 3.127 participantes em 137 centros em nove países. Todos deveriam ser não diabéticos, ter um índice de massa corporal (IMC) de 30 ou mais ou um IMC de 27 a menos de 30, com pelo menos uma complicação relacionada à obesidade (incluindo hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular ou apneia obstrutiva do sono) e histórico de pelo menos uma tentativa malsucedida de dieta para perda de peso relatada pelo paciente.

A idade média dos participantes foi de 45 anos, 64,2% eram mulheres e 56,5% eram brancos. No início do estudo, o peso corporal médio era de 103,2 kg, o IMC era

de 37 e 36% apresentavam pré-Diabetes. Pacientes com Diabetes foram excluídos. De junho de 2023 a julho de 2025, os participantes foram randomizados na proporção de 3:3:3:4 para receber orforgliprona uma vez ao dia, na dose de 6 mg, 12 mg ou 36 mg, ou placebo. A dose de orforgliprona foi iniciada com 1 mg e, em seguida, aumentada a cada 4 semanas. Os participantes foram instruídos a manter uma dieta saudável e balanceada, sem déficit calórico específico.

Além da perda de peso, o orforgliprona melhorou significativamente os fatores de risco cardiometabólico, incluindo pressão arterial diastólica, outras frações lipídicas, proteína C-reativa de alta sensibilidade, relação cintura-altura, hemoglobina glicada, glicemia de jejum e insulina de jejum. Até 83,7% daqueles com pré-Diabetes no início do estudo atingiram normoglicemia com orforglipron, em comparação com 44,6% com placebo.

Em um subgrupo de 171 pacientes submetidos à absorciometria de raios X de dupla energia para avaliar alterações na composição corporal, 73,1% da redução de peso corporal nos grupos que receberam orforgliprona foi devido à perda de massa gorda e 26,9% à perda de massa magra.

Eles também apresentaram reduções médias de 13,8% na massa gorda corporal total, 4,5% na massa magra e 19% na massa gorda visceral, em comparação com uma redução de 1,7% e aumentos de 0,3% e 7,4% com placebo, respectivamente.

Os eventos adversos com orforgliprona incluíram náusea, constipação, diarreia, vômito e dispepsia. Como esperado com um agente GLP-1, os eventos gastrointestinais foram, em sua maioria, de gravidade leve a moderada e ocorreram principalmente durante o escalonamento da dose.

Eventos graves ocorreram em 3,8% a 5,5% dos grupos que receberam orforgliprona e 4,9% daqueles que receberam placebo.

No geral, 10% dos pacientes com a dose mais alta interromperam o tratamento devido a eventos adversos, em comparação com 5% a 8% dos pacientes com as doses mais baixas e 3% dos pacientes com placebo.

Até 7% dos pacientes com orforgliprona interromperam o tratamento devido a eventos adversos gastrointestinais, em comparação com menos de 1% dos pacientes que receberam placebo.

"Pequenas moléculas podem se ligar a receptores fora do alvo, o que aumenta o potencial para efeitos adversos adicionais", apontaram os pesquisadores. "Nenhum efeito desse tipo foi detectado no programa de desenvolvimento do orforgliprona até o momento, e o perfil de segurança do orforgliprona tem sido consistente com os agonistas do receptor peptídico GLP-1 em ensaios clínicos de fase III.

03 - INSULINA EFSITORA SEMANAL NÃO INFERIOR À DEGLUDEC DIÁRIA EM DIABETES TIPO 1 E TIPO 2

EASD European Association for the Study of Diabetes

— EASD Meeting Coverage

Mas O Risco Mais Elevado De Hipoglicemia Grave Com Efsitora Em Diabetes Tipo 1 Provavelmente Impede Seu Uso

Uma insulina experimental de administração semanal não foi inferior a uma opção diária para pacientes com Diabetes tipo 2, mas provou ser arriscada para aqueles com Diabetes tipo 1, mostraram os ensaios clínicos de fase III QWINT-2 e -5.

Em pacientes com Diabetes tipo 2, não tratados com insulina e inscritos no QWINT-2, os níveis médios de HbA1c diminuíram de 8,21% no início do estudo para 6,97% na semana 52 com

MultiCare Rockwood Clinic

insulina efsitora uma vez por semana, e de 8,24% para 7,05% com insulina degludec uma vez ao dia (diferença estimada de tratamento -0,09 pontos percentuais, IC de 95% -0,22 a 0,04), relatou Carol Wysham, MD, do MultiCare Rockwood Center for Diabetes and Endocrinology em Spokane, Washington, na European Association for the Study of Diabetes (EASD).reunião anual em Madri.

Além disso, o tempo dentro da faixa-alvo foi ligeiramente maior com a opção de uma vez por semana. O grupo que recebeu efsitora passou 64,3% do tempo com um nível de glicose entre 70 e 180 mg/dL, em comparação com 61,2% do tempo no grupo que recebeu degludeca (diferença estimada de tratamento de 3,1 pontos percentuais, IC 95% 0,1-6,1), de acordo com o estudo publicado simultaneamente no *New England Journal of Medicine..*

Efsitora é uma insulina basal composta por uma proteína de fusão que combina uma nova variante de cadeia única de insulina com um domínio Fc IgG2 humano projetado para fornecer níveis de glicose estáveis ao longo de 7 dias.

"Tradicionalmente, as insulinas basais são administradas uma vez ao dia — um esquema de tratamento que pode dificultar a adesão de uma parcela significativa das pessoas que vivem com Diabetes tipo 2", disse Wysham. "A Efsitora tem o potencial de reduzir a carga do tratamento e melhorar a adesão, ao mesmo tempo em que reduz a A1C.»

Melanie Davies, MD, da Universidade de Leicester, na Inglaterra, observou que "os pacientes gostaram desta insulina", referindo-se à melhora significativa na pontuação total da Medida de Impacto Relacionado ao Tratamento - Diabetes com efsitora em comparação com degludec.

Não houve relatos de eventos graves de hipoglicemia com a insulina efsitora, em comparação com os seis episódios relatados com degludeca. A taxa combinada de hipoglicemia clinicamente significativa ou grave foi de 0,58 eventos por participante-ano de exposição com efsitora versus 0,45 eventos por participante-ano de exposição com degludeca (razão de taxa estimada de 1,30, IC 95% 0,94-1,78).

Atualmente, todos os produtos de insulina basal disponíveis no mercado são projetados para dosagem diária. Preocupações com a segurança de uma formulação semanal, especialmente a hipoglicemia, têm sido historicamente um obstáculo à sua adoção, embora esta seja uma preocupação maior no caso do Diabetes tipo 1.

“Era importante que o efsitora não induzisse um excesso de episódios de hipoglicemia clinicamente significativos, dado o relatório recente do ensaio ONWARDS 6envolvendo pessoas com Diabetes tipo 1, que outra insulina semanal, icodec, resultou em taxas desproporcionais de hipoglicemia em comparação com degludec", escreveu Irwin Brodsky, MD, MPH, do MaineHealth Endocrinology and Diabetes Center em Scarborough, em um editorial que acompanha o estudo..

Em maio, um comitê consultivo da FDA votou contra a aprovação do icodec experimental, administrado uma vez por semana, para pacientes com Diabetes tipo 1 devido aos riscos de hipoglicemia. (O produto ainda está sob análise para adultos com Diabetes tipo 2.)

O QWINT-5 testou efsitora em pacientes com Diabetes tipo 1, mostrando não inferioridade ao degludec, com níveis médios de HbA1c caindo de 7,88% no início para 7,41% na semana 26 com efsitora e de 7,94% para 7,36% com degludec (diferença de tratamento estimada de 0,052%, IC de 95% -0,077 a 0,181, *P* = 0,43), relatou Richard Bergenstal, MD, da Universidade de Minnesota em Minneapolis, na EASD e no *The Lancet.*

No entanto, assim como com o icodec, a

segurança era uma preocupação. As taxas combinadas de hipoglicemia de nível 2 (<54 mg/dL) e nível 3 (grave) foram maiores com efsitora em comparação com degludec: 14,03 versus 11,59 eventos por paciente-ano de exposição ao longo de 52 semanas. Isso foi impulsionado principalmente por um risco maior de hipoglicemia grave (taxa relativa estimada de
3,44, IC 95% 1,64-7,19, *P* = 0,0011).

As taxas foram mais altas durante as primeiras 12 semanas de tratamento. A hipoglicemia noturna não diferiu entre os grupos.

"A administração de insulina efsitora uma vez por semana provavelmente não é uma boa ideia para pessoas com Diabetes tipo 1", comentou Cees Tack, MD, PhD, do Centro Médico da Universidade Radboud, na Holanda, que não participou do estudo.

"Pode ter havido excesso de insulina nas primeiras semanas de tratamento", disse Bergenstal. "Acredito que estamos trabalhando para otimizar o início... a dose inicial e a titulação, porque as pessoas com Diabetes tipo 1 gostaram muito dessa insulina e querem tomar uma dose semanal, mas precisamos encontrar o ponto ideal." Davies concordou, observando que os pesquisadores "precisam refletir se acertaram na dose inicial".
Detalhes do estudo

No QWINT-2, um total de 928 participantes com Diabetes tipo 2 foram randomizados de junho de 2022 a abril de 2024 em 121 locais em 10 países: 466 para efsitora 500 U/mL e 462 para degludeca 100 U/mL. Todos os participantes não tinham experiência prévia com insulina. A média de idade foi de 57,4 anos, 58,8% eram homens, 50,4% eram brancos e 35,2% eram asiáticos.

Metade estava em uso de um agonista do receptor de GLP-1 no início do estudo. Quando os participantes foram divididos de acordo com o uso de GLP-1, o efsitora ainda não foi inferior ao degludec em relação às alterações nos níveis de HbA1c em 52 semanas:

- Usando um GLP: 8,17% a 6,96% com efsitora versus 8,26% a 7,02% com degludec
- Não usar BPL: 8,25% a 6,97% com efsitora versus 8,21% a 7,08% com degludec

A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos.
Para o QWINT-5, um total de 692 participantes com Diabetes tipo 1 foram randomizados de agosto de 2022 a maio de 2024 em 82 centros de saúde na Argentina, Japão, Polônia, Eslováquia, Taiwan e EUA: 343 para efsitora 500 U/mL e 349 para degludeca 100 U/mL, ambos em combinação com insulina lispro em bolus.

A idade média foi de 44 anos, 55% eram homens, 75% eram brancos e 21% eram asiáticos.

Somente para a primeira injeção, os participantes do grupo efsitora receberam uma dose de carga única calculada como sua dose basal diária usual multiplicada por 7 e, em seguida, multiplicada por 3 para atingir níveis eficazes mais rapidamente. Uma morte não relacionada ao tratamento do estudo ocorreu no grupo degludec, e a incidência geral de eventos adversos emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos de tratamento.■

EASD European Association for the Study of Diabetes

04 - ASSOCIAR TIRZEPATIDA À INSULINA BASAL REDUZ A HBA1C EM DIABETES TIPO 2 MAL CONTROLADO

— EASD Meeting Coverage

— Os Resultados Com O Agonista Do Receptor Gip/glp-1 Foram Estatisticamente Superiores À Insulina

Lispro Adicionada

Associar tirzepatida (Mounjaro) semanalmente à insulina basal reduziu a HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2 mal controlado em comparação com a adição de insulina lispro três vezes ao dia, mostrou o estudo de fase IIIb SURPASS-6.

Em pacientes em um regime de insulina glargina, a alteração média estimada da linha de base na HbA1c na semana 52 foi de -2,1% para aqueles designados para uma das três doses diferentes do agonista duplo do receptor GIP/GLP-1, em comparação com -1,1% para aqueles randomizados para insulina lispro, resultando em níveis médios de HbA1c de 6,7% versus 7,7% ($P < 0,001$), relatou Juan P. Frías, MD, da Velocity Clinical Research em Los Angeles, durante a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD)reunião anual.

Esses resultados atenderam aos critérios de não inferioridade e a superioridade estatística foi alcançada, escreveram os autores no JAMA, onde as descobertas também foram publicadas.

Aqueles que adicionaram tirzepatida tiveram uma chance mais de quatro vezes maior de atingir uma HbA1c abaixo de 7% (68% vs 36% no grupo de insulina lispro; OR 4,2, IC 95% 3,2-5,5) — atingindo um desfecho secundário importante.

Além disso, os pacientes que tomaram tirzepatida tiveram uma perda média de peso de 9 kg (19,9 lb) ao longo de 52 semanas, enquanto aqueles que adicionaram insulina lispro ganharam 3,2 kg (7,1 lb).

"A tirzepatida demonstrou controle glicêmico e de peso corporal clinicamente significativo e superior em comparação à insulina lispro e foi associada a hipoglicemia clinicamente significativamente menor e menor uso de insulina", disse Frías durante sua apresentação
.
A FDA aprovou tirzepatida em maio de 2022 como um tratamento de primeira classe para Diabetes tipo 2. Desde então, ganhou popularidadepor suas capacidades de perda de peso não especificadas, demonstrando uma perda de peso corporal de até 15,7% (34,4 lb)em um estudo com pacientes com obesidade ou sobrepeso e Diabetes tipo 2.

Este ensaio marca a sexta edição do programa clínico SURPASS, anteriormente, o ensaio-SURPASS compararam tirzepatida ou placebo mais insulina glargina.

Da mesma forma, todas as três doses de tirzepatida — 5, 10 ou 15 mg — produziram reduções significativamente maiores de HbA1c na semana 40 em comparação ao grupo placebo.

No SURPASS-6, 1.428 participantes foram inscritos em 135 locais em 15 países entre 2020 e 2022. A idade média foi de 58,8 anos, 57,7% eram mulheres e a HbA1c média foi de 8,8%.

Para serem incluídos, todos os participantes precisavam ter Diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com insulina basal administrada uma ou duas vezes ao dia, incluindo insulina NPH, insulina glargina, insulina detemir ou insulina degludeca, com uma combinação máxima de dois antidiabéticos orais, incluindo metformina, sulfonilureia ou um inibidor da DPP-4. Os agentes orais, exceto a metformina, foram descontinuados no início do estudo.

Pacientes com Diabetes tipo 1, TFGe abaixo de 30 mL/min/1,73 m2 ou abaixo de 45 mL/min/1,73 m2 para aqueles em metformina e retinopatia diabética

proliferativa, edema macular diabético ou retinopatia diabética não proliferativa que requeriam tratamento imediato foram excluídos.

"Clinicamente, nos pacientes com retinopatia ou maculopatia ativa, eu teria muito cuidado ao reduzir a A1c... Dito isso, neste estudo, houve realmente muito poucos pacientes que tiveram qualquer piora da retinopatia e ela foi igual entre os dois braços e foi mínima", disse Frías em resposta a uma pergunta sobre o risco de retinopatia com a HbA1c rapidamente reduzida.

Após a randomização, 708 pacientes receberam insulina lispro prandial três vezes ao dia e 243, 238 e 236 pacientes receberam injeção de 5, 10 e 15 mg de tirzepatida uma vez por semana, respectivamente. A meta de glicemia de jejum foi de 100-125 mg/dL durante o estudo.

Após iniciarem com uma média de 46 UI/dia de insulina glargina como tratamento basal, os pacientes randomizados para receber insulina lispro adicionada acabaram recebendo uma média diária de 62 UI/dia de lispro e 42 UI/dia de glargina na semana 52. "Portanto, esses pacientes estavam recebendo mais de 100 unidades de insulina por dia", observou Frías. Os pacientes que também tomavam tirzepatida encerraram o estudo com uma média diária de 13 UI/dia. "Embora este não fosse um dos objetivos do estudo, até 20% dos pacientes [que tomavam tirzepatida] conseguiram abandonar completamente a insulina basal", acrescentou.

Como esperado com um agonista do receptor de GLP-1, os eventos adversos mais comuns foram sintomas gastrointestinais leves a moderados, incluindo náuseas, diarreia e vômitos. Em contraste, apenas 1,1% dos pacientes que receberam insulina lispro apresentaram náuseas.

No entanto, a hipoglicemia/hipoglicemia grave foi mais comum no grupo que recebeu insulina lispro, ocorrendo a uma taxa de 4,4 eventos por paciente-ano. Em todas as doses de tirzepatida, houve uma taxa de eventos de 0,4 eventos por paciente-ano.

05 - NOVA INSULINA SEMANAL BRILHA NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

— EASD Meeting Coverage

Estudo De Fase Ii Comparado Com Insulina Glargina U100

Uma nova formulação de insulina administrada uma vez por semana foi tão segura e eficaz quanto um produto de insulina diária convencional para Diabetes tipo 2, de acordo com um ensaio de fase II randomizado e controlado por placebomostrou.

Em comparação com a insulina glargina U100 (Lantus) administrada uma vez ao dia, as pessoas tratadas com insulina icodec, administrada uma vez por semana, apresentaram reduções médias semelhantes nos níveis de HbA1c após 26 semanas (diferença entre grupos -0,18%, IC de 95% -0,38 a 0,02, *P* = 0,08), relataram Julio Rosenstock, MD, do *Dallas Diabetes Research Center* em Medical City, Dallas, e colegas.

Publicado simultaneamente no *New England Journal of Medicine* e apresentado na reunião virtual da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes 2020, aqueles que receberam insulina semanal tiveram uma queda média de HbA1c de 1,33% contra 1,15% daqueles que receberam insulina

glargina diária.
Ao final de 26 semanas, o nível médio estimado de HbA1c foi de 6,7% e 6,9% para aqueles que receberam insulina uma vez por semana e uma vez por dia, respectivamente.

Uma HbA1c inferior a 7% foi alcançada por 72% do grupo que recebeu insulina icodec, em comparação com 68% daqueles que receberam insulina glargina U100. Uma meta inferior a 6,5% foi alcançada por 49% daqueles que receberam insulina semanal, contra 39% daqueles que receberam insulina diária.

"Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, mas não tínhamos poder estatístico para documentar isso", disse Rosenstock durante uma apresentação virtual das descobertas.

"Claramente, pacientes com diabetes tipo 2 prefeririam menos injeções do que as opções atuais de insulina basal, uma vez ao dia", disse ele. "E se tivéssemos uma redução no número de injeções, é possível que isso pudesse aumentar a adesão e a conformidade."

O desenvolvimento dessa insulina de administração semanal superou diversos desafios, disse Rosenstock. Em comparação com as insulinas diárias atualmente disponíveis, uma formulação semanal precisava ter meia-vida mais longa, farmacocinética e farmacodinâmica mais estáveis e uma taxa de depuração mais lenta. Também precisaria proporcionar controle glicêmico semelhante ou melhorado, com baixo risco de eventos hipoglicêmicos.

"Acredito que a insulina semanal seria transformadora na maneira como tratamos pessoas com Diabetes tipo 2 que necessitam de insulina", afirmou.

O estudo global comparativo incluiu 247 pacientes com Diabetes tipo 2, com idades entre 18 e 75 anos, que nunca haviam recebido tratamento com insulina de longo prazo e que apresentavam controle glicêmico inadequado (definido como HbA1c entre 7% e 9,5%). Todos os participantes estavam tomando metformina com ou sem um inibidor da DPP-4.

Em um estudo duplo-cego e duplo-dummy, metade dos pacientes recebeu insulina icodec na dose inicial de 70 U por semana. As doses foram ajustadas semanalmente para atingir uma glicemia pré-café da manhã entre 70 e 108 mg/dL. A outra metade recebeu insulina glargina na dose de 10 U/dia. O grupo que recebeu insulina icodec também recebeu injeções diárias de placebo; os pacientes do grupo controle que receberam insulina glargina receberam injeções simuladas semanais com a mesma caneta usada para a insulina icodec.

A diferença no tempo dentro da faixa-alvo para glicemia (70 a 140 mg/dL) foi de 5,4 pontos percentuais a favor da insulina icodec (IC 95% 0,7-10,1, $P = 0,02$), correspondendo a cerca de 78 minutos a mais por dia.

As taxas de hipoglicemia foram baixas em ambos os grupos. Aqueles que receberam insulina icodec apresentaram 0,53 eventos hipoglicêmicos por paciente-ano, contra 0,46 eventos entre aqueles que receberam insulina glargina. Esses eventos incluíram hipoglicemia classificada com nível de gravidade 2 — glicemia abaixo de 54 mg/dL — ou nível de gravidade 3, que poderia levar a comprometimento cognitivo grave. Apenas um episódio de nível 3 foi relatado entre aqueles que receberam insulina icodec, enquanto nenhum ocorreu no grupo que recebeu insulina glargina.

Outros eventos adversos não diferiram entre as insulinas semanais e diárias.

Durante as últimas duas semanas de tratamento, aqueles que receberam insulina semanal consumiram em média cerca de

229 unidades de insulina por semana. Isso equivale a cerca de 33 unidades por dia, contra cerca de 41 unidades por dia para aqueles que receberam insulina glargina U100.

"Com base na robustez desses dados, mais evidências do papel da insulina basal semanal icodec serão investigadas em um programa abrangente de desenvolvimento clínico de fase III que está prestes a começar", concluiu Rosenstock.

Novo Nordisk , desenvolvedora de icodecs para insulina, confirmou planospara iniciar o programa da fase III ainda este ano.■