

Dobrzyński Michał, Czarnota Jakub, Skubel Tomasz, Drozd Małgorzata, Dudek Iga, Rybak Natalia. Icodec insulin - revolution in diabetes type 2 insulin therapy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(8):1136-1142. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.097> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.08.097> <https://zenodo.org/record/7021619>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 25.08.2022.

## Icodec insulin - revolution in diabetes type 2 insulin therapy

### **Michał Dobrzyński**

<https://orcid.org/0000-0002-1416-6568>

mdobrzyski4@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

### **Jakub Czarnota**

<https://orcid.org/0000-0003-2783-0349>

lek.jakub.czarnota@interia.pl

Specialist Hospital In Radom of the name Tytus Chałubiński, Adolfa Tochtermana 1, 26-610 Radom

### **Tomasz Skubel**

<https://orcid.org/0000-0001-7572-401X>

tomasz.wojciech.skubel@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

### **Małgorzata Drozd**

<https://orcid.org/0000-0002-0710-2451>

drozd.malg@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

### **Iga Dudek**

<https://orcid.org/0000-0002-8101-074X>;

iga.dudek6@gmail.com

1 Military Clinical Hospital with a Polyclinic in Lublin, Al. Raławickie 23, 20-904 Lublin

### **Natalia Rybak**

<https://orcid.org/0000-0003-1437-7661>

natalia.rybcia@gmail.com

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

## Abstract

**Introduction:** Basal glucose control in diabetes type 2 is commonly maintained by a single, once-daily administration of insulin through subcutaneous injection. Insulin icodec, a novel ultralong-acting lipidated analog validates the concept of a once-weekly basal injection that is less burdensome, yet equally safe and efficacious as conventional once-daily treatment.

**Aim:** The aim of the study is to introduce once-weekly injected insulin therapy and compare it with conventional basal insulin therapy in diabetes type 2 patients.

**Results:** The results from phase II trials suggest that switching from an existing basal insulin to icodec, with or without a loading dose, provides effective glycemic control with comparable risk of hypoglycemia. In one of the studies TIR improved from baseline (mean: A 57.0%; B 55.2%; C 51.0%; IGlax U100 55.3%) through weeks 15 and 16 (estimated mean: A 76.6%; B 83.0%; C 80.9%; IGlax U100, 75.9%). No unexpected side effects were observed. It was reassuring that not a single episode of severe hypoglycemia (level 3) was reported for any treatment group throughout the trial duration and that the time spent below range (<3.9 mmol/L [ $<54$  mg/dL]) during weeks 15 and 16 was well below the 4% target recommended by the International Consensus on Time in Range across all treatment groups.

**Conclusion:** In conclusion, insulin icodec, a new acylated basal insulin analog, has been developed with optimized modifications to provide a long half-life suitable for weekly insulin dosing. In a patient population with type 2 diabetes receiving daily basal insulin therapy, switching to once-weekly icodec resulted in effective glycemic control without a transient elevation of fasting glucose levels during the switch and without increasing the risk of clinically relevant hypoglycemia compared with IGlax U100.

**Key words:** Icodec, insulin, diabetes type 2

### 1. Wprowadzenie

W ciągu ostatnich 100 lat insulinoterapia u pacjentów z cukrzycą ewoluowała wraz z postęпами poczynionymi w naukach medycznych. Pierwsze preparaty insulinowe otrzymywano z surowych trzustek bydłych i wieprzowych. Ich stosowanie wiązało się jednak z licznymi działaniami niepożądanymi<sup>1,2</sup>.

Stopniowe postępy w diabetologii zaowocowały wynalezieniem długo działających analogów insuliny bazowej, które mogą być podawane raz dziennie<sup>3</sup>.

Leczenie insuliną podstawową jest niezbędne u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz często w pewnym momencie choroby jest wymagane także u chorych z cukrzycą typu 2<sup>4</sup>.

Jak pokazują badania kontrola glikemii pomimo insulinoterapii pozostaje niewystarczająca u wielu pacjentów<sup>5</sup>.

Icodec to nowoczesny, podawany podskórnie, bazowy analog insuliny<sup>6</sup>. Ma stabilny profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny. Okres półtrwania wynosi około 1 tygodnia dzięki czemu może być on podawany raz w tygodniu<sup>7</sup>.

Osoby z cukrzycą typu 2 cenią sobie możliwość zmniejszenia częstotliwości podawania leków w postaci iniekcji do jednego wstrzyknięcia na tydzień. Taki sposób podawania insuliny może poprawić jakość życia oraz stosowanie się do zaleceń przez chorych. Ostatecznie pozwoli to uzyskać poprawę kontroli glikemii<sup>8</sup>, co może skutkować zmniejszeniem ilości powikłań związanych z cukrzycą typu 2.

## 2. Wyniki

Do tej pory opublikowano badania II fazy dotyczące zastosowania insuliny icodec u pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2D)<sup>6,9,10</sup>.

Lingvay i in. przeprowadzili badanie porównujące strategie miareczkowania insuliny icodec raz w tygodniu z podawaną raz dziennie insuliną glargine U100 (100 jednostek/ml). Było to randomizowane, otwarte, 16-tygodniowe badanie fazy 2. Dorośli nie leczeni insuliną (n = 205) z cukrzycą typu 2 i HbA<sub>1c</sub> 7–10%, leczeni doustnymi lekami hipoglikemizującymi, rozpoczęli raz w tygodniu miareczkowanie Icodec A (samodzielny pomiar stężenia glukozy we krwi przed śniadaniem 80–130 mg/dl; korekta ±21 j./tydzień; n = 51), B (80–130 mg/dl; ±28 j./tydzień; n = 51) lub C (70–108 mg/dl; ±28 j./tydzień; n = 52) lub raz na dobę insulina glargine 100 j./ml (IGlar U100) (80–130 mg/dl; ±4 j./dobę; n = 51), przy czym wszystkie dawki zwiększane stopniowo co tydzień. Odsetek czasu spędzonego w zakresie (TIR) (70–180 mg/dl) w 15. i 16. tygodniu mierzono za pomocą ciągłego monitorowania glikemii (CGM).

TIR poprawił się od wartości początkowych (średnie: A 57,0%; B 55,2%; C 51,0%; IGlar U100 55,3%) do tygodnia 15 i 16 (szacunkowa średnia: A 76,6%; B 83,0%; C 80,9%; IGlar U100, 75,9%). Nie zaobserwowano nieoczekiwanych działań niepożądanych. Hipoglikemia (<54 mg/dl) była niska we wszystkich grupach (0,05, 0,15, 0,38, 0,00 zdarzeń na pacjenta, na rok ekspozycji odpowiednio dla miareczkowania icodec A, B i C oraz IGlar U100), bez epizodów ciężkiej hipoglikemii<sup>10</sup>.

W innym wielośrodkowym randomizowanym, otwartym badaniu II fazy Bajaj i in. porównywali zamianę insuliny glargine U100, stosowaną raz dziennie, na insulinę icodec podawaną raz w tygodniu u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii. Pacjentów podzielono na trzy grupy: Grupa kontrolna, która pozostawała na insulynie glargine U100 (IGlar U100) podawanej codziennie oraz dwie grupy badawcze: icodec z początkową 100% dawką nasycającą (icodec LD) oraz bez dawki nasycającej (icodec NLD). Szacowana średnia TIR w 15. i 16. tygodniu wyniosła 72,9% (icodec LD; n = 54), 66,0% (icodec NLD; n = 50) i 65,0% (IGlar U100; n = 50), przy czym statystycznie istotna różnica na korzyść icodec LD w porównaniu z IGlar U100 (7,9% punktów [95% CI 1,8–13,9]). Średnia wartość HbA<sub>1c</sub> obniżona z 7,9% (62,8 mmol/mol) na początku badania do 7,1% (54,4 mmol/mol) icodec LD) i 7,4% (57,6 mmol/mol) icodec NLD i IGlar U100; częstość występowania zdarzeń niepożądanych i epizodów hipoglikemii była porównywalna.

Zmiana z codziennej podstawowej insuliny na icodec podawany raz w tygodniu była dobrze tolerowana i zapewniała skuteczną kontrolę glikemii. Stosowanie dawki nasycającej przy zmianie na icodec raz w tygodniu znacząco zwiększyło procent TIR w 15 i 16 tygodniu w porównaniu z IGlar U100 raz na dobę, bez zwiększania ryzyka hipoglikemii<sup>6</sup>.

Rosenstock i in. przeprowadzili 26-tygodniowe randomizowane, podwójnie ślepe, badanie fazy II w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania raz w tygodniu insuliny icodec w porównaniu z raz na dobę stosowaną insuliną glargine U100 u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali długotrwałe leczenie insuliną, u których cukrzyca typu 2 była niewystarczająco kontrolowana (poziom hemoglobiny glikowanej od 7,0 do 9,5%) podczas

przyjmowania metforminy z inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 lub bez niego. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana stężenia hemoglobiny glikowanej od wartości wyjściowej do 26. tygodnia. Oceniano również punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa, w tym epizody hipoglikemii i zdarzenia niepożądane związane z insuliną. Łącznie 247 uczestników zostało losowo przydzielonych (1:1) do otrzymywania icodec lub glargine. Charakterystyki wyjściowe były podobne w obu grupach; średni wyjściowy poziom hemoglobiny glikowanej wynosił 8,09% w grupie icodec i 7,96% w grupie glargine. Szacowana średnia zmiana od wartości początkowej stężenia hemoglobiny glikowanej wyniosła -1,33 punktu procentowego w grupie icodec i -1,15 punktu procentowego w grupie glargine, do szacowanych średnich odpowiednio 6,69% i 6,87% w 26. tygodniu; szacowana różnica między grupami w zmianie od wartości wyjściowej wyniosła -0,18 punktów procentowych (95% CI, -0,38 do 0,02,  $p = 0,08$ ). Cotygodniowa terapia insuliną icodec wykazała skuteczność hipoglikemizującą i profil bezpieczeństwa zbliżony do podawanej raz na dobę insuliny glargine U100 u pacjentów z cukrzycą typu 2<sup>9</sup>.

### 3. Dyskusja

Pomimo rosnącego arsenału klas leków i licznych leków hipoglikemizujących, wielu pacjentów z T2D może ostatecznie wymagać insulinoterapii, aby osiągnąć indywidualne cele glikemiczne<sup>11</sup>. Wytyczne zalecają rozważenie insuliny bazowej jako pierwszej terapii iniekcyjnej, gdy u pacjenta z T2D występuje znaczna lub objawowa hiperglikemia (glikemia mierzona z krwi  $\geq 300$  mg/dl [ $\geq 16,7$  mmol/l] lub hemoglobina glikowana [HbA<sub>1c</sub>]  $> 10\%$ ) lub jeśli pacjent ma objawy katabolizmu, takie jak utrata masy ciała, hipertriglicerydemia czy ketoza<sup>3</sup>.

W analizie populacyjnej przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii oszacowano medianę opóźnienia rozpoczęcia podawania insuliny na 4,9 roku i 4,2 roku dla pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> odpowiednio  $\geq 8,0\%$  i  $\geq 9,0\%$ <sup>12</sup>.

Dane farmakokinetyczne od pacjentów z T2D wykazały czas do maksymalnego stężenia w osoczu 16 h (mediana) po podaniu podskórnym i średni okres półtrwania 196 h<sup>7,13</sup>. Insulina icodec została zaprojektowana tak, aby mieć przedłużony profil farmakokinetyczny oraz powolne i stałe działanie obniżające poziom glukozy, głównie poprzez zmniejszone wiązanie z receptorem insuliny i szybkość klirensu za pośrednictwem receptora insuliny, a nie poprzez przedłużone uwalnianie z miejsca wstrzyknięcia<sup>13</sup>.

Insulina bazowa icodec firmy Novo Nordisk jest jak dotąd najszerzej przebadanym analogiem insuliny stosowanym raz w tygodniu. Opublikowano dane II fazy dotyczące insuliny icodec i jest obecnie w fazie 3 rozwoju klinicznego<sup>14</sup>.

Wyniki badań fazy 2 sugerują skuteczną kontrolę glikemii i porównywalne bezpieczeństwo icodec w porównaniu z IGlax U100 w szerokiej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, z główną wartością kliniczną polegającą na zmniejszeniu liczby cotygodniowych wstrzyknięć insuliny bazowej z siedmiu do tylko jednego<sup>6</sup>.

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Zarówno insulina degludec, jak i insulina icodec są acylowanymi analogami insuliny. Insulina icodec jest oparta na przeprojektowanej wersji eksperymentalnej doustnej insuliny bazowej

OI338, która doprowadziła do opracowania preparatu insuliny stosowanego raz w tygodniu. Przyłączenie 20-węglowego kwasu ikozanodiowego do łańcucha B cząsteczki insuliny umożliwia silne odwracalne wiązanie z albuminą. Dodatkowo trzy substytucje aminokwasów w A14, B16 i B25 zwiększają stabilność i minimalizują degradację enzymatyczną. Te modyfikacje zmniejszają również powinowactwo insuliny icodec do wiązania z receptorem insuliny, a następnie klirens za pośrednictwem receptora insuliny, aby wydłużyć okres półtrwania<sup>13</sup>.

Po wstrzyknięciu podskórnym i wchłonięciu do krwiobiegu monomery ikodeku wiążą się z albuminą, tworząc zasadniczo nieaktywny magazyn, z którego cząsteczki ikodeku powoli docierają do receptorów insuliny w tkankach docelowych, aby stymulować obniżanie poziomu glukozy. Z każdym cotygodniowym wstrzyknięciem pula ikodeka związanego z albuminą stopniowo wzrasta, aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego po 3–4 tygodniach, kiedy to osiąga się pełne działanie hipoglikemizujące, a klirens insuliny odpowiada podanej dawce insuliny. W stanie stacjonarnym powolne, ciągle uwalnianie ikodeku z nieaktywnego magazynu związanego z albuminą zapewnia skuteczne obniżanie poziomu glukozy w ciągu tygodnia<sup>15</sup> które, jak wykazano, jest prawie równomiernie rozłożone w 1-tygodniowym odstępie między dawkami<sup>7</sup>.

### **Perspektywy kliniczne stosowania insuliny raz w tygodniu**

Pacjenci przechodzący z insuliny podawanej raz dziennie na insulinę podstawową raz w tygodniu mogą być narażeni na przemijające obniżenie kontroli glikemii przed osiągnięciem nowego stanu stacjonarnego; jednak można to złagodzić za pomocą początkowej dawki nasycającej, jak wykazano w przypadku insuliny icodec<sup>6</sup>.

Więcej informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa tej insuliny zostanie zebranych w trwającym programie klinicznym fazy 3 ONWARDS. Dane fazy 3 są potrzebne do ustalenia profilu skuteczności i bezpieczeństwa. Patrząc w przyszłość, możemy spekulować, jakich informacji lekarze i pacjenci mogą potrzebować, rozpoczynając lub przechodząc na terapię insulinową raz w tygodniu, oraz jakie aspekty zarządzania prawdopodobnie będą na pierwszym planie dla środowiska medycznego<sup>3</sup>.

### **4. Wnioski**

Insulina icodec, nowy acylowany analog insuliny bazowej, został opracowany ze zoptymalizowanymi modyfikacjami, aby zapewnić długi okres półtrwania odpowiedni do podawania insuliny raz w tygodniu. Insulina icodec zachowuje te same właściwości biologiczne, co naturalna insulina ludzka, bez wzrostu wiązania z receptorem insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 ani mitogenności. Insulina icodec może oferować wygodną, bezpieczną i skuteczną opcję insuliny bazowej raz w tygodniu, która mogłaby być ostatecznie szeroko stosowana w praktyce klinicznej w leczeniu cukrzycy<sup>15</sup>. Stosowana raz w tygodniu insulina bazalna będzie znaczącym postępowaniem w stosunku do insuliny podawanej raz dziennie, umożliwiając dalsze ułatwienie zastępowania insuliny podstawowej. Konieczne będzie opracowanie nowych, praktycznych strategii miareczkowania insuliny.

## Contribution of authors:

M. Dobrzyński- study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision

J. Czarnota- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

T. Skubel- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

M. Drozd- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

I. Dudek- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

N. Rybak- acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

## Disclosures:

**Financial support: No financial support was received.**

**Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.**

## References

1. Paley RG, Scott MH. Severe insulin lipodystrophy as a possible cause of instability in diabetics. *Br Med J.* 1958;2(5108):1331-1434. doi:10.1136/BMJ.2.5108.1331
2. White JR. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectr.* 2014;27(2):82-86. doi:10.2337/DIASPECT.27.2.82
3. Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! *Metabolism.* 2022;126. doi:10.1016/J.METABOL.2021.154924
4. Association AD. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Supplement\_1):S98-S110. doi:10.2337/DC20-S009
5. Ross SA, Tildesley HD, Ashkenas J. Barriers to effective insulin treatment: the persistence of poor glycemic control in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27 Suppl 3(SUPPL. 3):13-20. doi:10.1185/03007995.2011.621416
6. Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, et al. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1586-1594. doi:10.2337/DC20-2877
7. HÖVELMANN U, BRØNDSTED L, KRISTENSEN NR, et al. 237-OR: Insulin Icodec: An Insulin Analog Suited for Once-Weekly Dosing in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(Supplement\_1). doi:10.2337/DB20-237-OR
8. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(2):144-149. doi:10.1111/J.1463-1326.2010.01327.X
9. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2107-2116. doi:10.1056/NEJM2022474
10. Lingvay I, Buse JB, Franek E, et al. A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100. *Diabetes Care.* 2021;44(7):1595-1603. doi:10.2337/DC20-2878
11. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in

- Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111-S124. doi:10.2337/DC21-S009
12. Rubino A, McQuay LJ, Gough SC, Kvasz M, Tennis P. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with Type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. *Diabet Med*. 2007;24(12):1412-1418. doi:10.1111/J.1464-5491.2007.02279.X
  13. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*. 2021;64(13). doi:10.1021/ACS.JMEDCHEM.1C00257
  14. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2107-2116. doi:10.1056/NEJMOA2022474/SUPPL\_FILE/NEJMOA2022474\_DATA-SHARING.PDF
  15. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ open diabetes Res care*. 2021;9(1). doi:10.1136/BMJDR-2021-002301