

Degludec (Tresiba®): un nouvel analogue d'insuline basale à action ultra-longue

Michel P. Hermans, Vanessa Preumont¹

Degludec (Tresiba®): a new ultra-long acting basal insulin analog

Insulin degludec (Tresiba®) is an ultra-long acting basal insulin analog recently marketed in Belgium. Controlled clinical trials have demonstrated that insulin degludec provides similar reductions in HbA1c compared to the basal analogs glargine or detemir in Type 1 and Type 2 diabetes, with superior fasting glucose control in the majority of studies. The data additionally show a clinically relevant reduction in the incidence of hypoglycemia episodes, especially at night. The results of controlled and observational studies point towards the therapeutic added value of degludec in the management of Type 1 and Type 2 diabetes.

KEY WORDS

Insulin degludec, insulin glargine U100, insulin glargine U300, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, hypoglycemia, HbA1c

L'insuline degludec (Tresiba®) est une insuline basale à action ultra-longue récemment commercialisée en Belgique. Des essais cliniques contrôlés ont montré que l'insuline degludec permettait d'obtenir des réductions comparables d'HbA1c par rapport aux insulines basales glargine ou detemir dans le diabète de type 1 et de type 2, avec dans la majorité des études un meilleur contrôle de la glycémie à jeun. Les données montrent également une réduction cliniquement intéressante du nombre d'hypoglycémies, notamment nocturnes. Les résultats des études contrôlées et observationnelles mettent en évidence une valeur ajoutée thérapeutique de l'insuline degludec dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2.

INTRODUCTION

L'introduction d'analogues de l'insuline à action prolongée (glargine, detemir) a représenté une avancée majeure par rapport à l'insuline NPH dans le traitement du diabète. Ils sont depuis devenus la référence des insulines basales dans le traitement du diabète. L'insuline degludec (IDeg; Tresiba®) est un nouvel analogue d'insuline basale à action ultra-longue, destiné aux patients souffrant de diabète de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2) (1). La structure de l'IDeg comporte un acide hexadécaneioïque attaché à une lysine (en position B29 de l'analogue), conférant à la molécule la propriété de former des multi-hexamères linéaires après injection sous-cutanée, avec formation de dépôts filamenteux multimériques à partir desquels les monomères d'insuline sont progressivement libérés, à une des extrémités des filaments, vers la circulation sanguine (1).

Ce mécanisme de résorption distale entraîne un profil d'action étale très prolongé de l'IDeg, avec une demi-vie de 25,4 heures (contre 12,5 heures pour la glargine 100 U/ml (IGlar-U100 ; Lantus®), permettant d'obtenir un niveau circulant et un effet de l'insuline stables et monotones jusqu'à 42 h après injection sous-cutanée, et ce sans pic sanguin d'insuline (1). Ces propriétés ont été démontrées au cours de clamps, montrant un effet hypoglycémiant similaire au cours des 12 premières et 12 dernières heures d'exposition, tandis que l'effet de l'IGlar-U100 dominait pendant 12-18 heures suivant l'injection (2), et celui de la glargine 300 U/ml (IGlar-U300 ; Toujeo®) dans les 6-12 premières (35 %) et les 18-24 dernières heures (28 %) après l'injection (3).

IDeg se caractérise par une variabilité de l'effet hypoglycémiant moindre que les comparateurs. Dans le DT1, Heise *et al.* ont montré un coefficient de variation intra-sujets plus faible avec IDeg que IGlac-U100 lors de clamps (20 % vs. 82 %, $p < 0,001$) (2), ainsi que des variations (intra)quotidiennes plus faibles (2, 4, 5). Par rapport à IGlac-U300, la variabilité quotidienne était nettement réduite sous IDeg (3, 4), et des doses plus élevées d'IGlac-U300 étaient nécessaires pour atteindre un même niveau glycémique (3). Des résultats contradictoires ont été rapportés dans le DT1, où l'IGlac-U300 était associée à une variabilité glycémique moindre qu'IDeg à la dose de 0,4 U/kg/jour, pour aucune différence à 0,6 U/kg/jour (6). Les particularités pharmacocinétiques d'IDeg sont maintenues dans l'insuffisance hépatique ou rénale (7, 8), chez les personnes âgées, et les enfants (9, 10).

HbA_{1c} ET GLYCÉMIE À JEUN - DT1

Le contrôle global de la glycémie (HbA_{1c}, glycémie à jeun (GAJ)) avec IDeg a été comparé à IGlac-U100 dans 7 essais cliniques randomisés, ouverts, contrôlés avec schéma de titration forcée (11). Dans l'étude *BEGIN Basal-Bolus Type 1*, les réductions d'HbA_{1c} étaient identiques à 52 semaines de suivi sous IDeg ou IGlac-U100 à dose unique quotidienne. Les pourcentages de patients à la cible glycémique (HbA_{1c} < 7.0%) en fin d'étude étaient également comparables avec les deux insulines (40 et 43 %, respectivement sous IDeg et IGlac-U100) (12). Des résultats similaires ont été rapportés

dans *BEGIN Flex T1*, où le moment d'injection de l'IDeg variait de 8 à 40 heures entre les doses. Dans cette étude, la GAJ était légèrement plus basse dans le groupe IDeg (-19.3 mg/dl, $p = 0,005$, Tableau 1) (13). L'étude *SWITCH 1* était une étude en double aveugle, treat-to-target, avec schéma de titration forcée, dont l'objectif primaire concernait la réduction des hypoglycémies. Cette étude incluait des DT1 à risque élevé d'hypoglycémie, randomisés pour recevoir IDeg 1x/j pendant 32 semaines, relayée par IGlac-U100 pendant 32 semaines, ou IGlac-U100 suivie par IDeg (14). Les différences d'HbA_{1c} étaient comparables entre les deux groupes, avec une GAJ plus basse sous IDeg (-17 mg/dl, $p < 0,001$, Tableau 1). Dans cette étude, comme dans *BEGIN Basal-Bolus Type 1*, des doses d'insuline statistiquement plus faibles ont été nécessaires sous IDeg (12, 14).

Dans une étude rétrospective en vie réelle (*EU-TREAT*), des réductions d'HbA_{1c} et de GAJ étaient observées à 1 an chez des patients passés d'IGlac-U100 ou detemir (IDet ; Levemir®) vers IDeg (HbA_{1c} : -0,22 %, $p < 0,001$ et GAJ : -21,0 mg/dl, $p < 0,001$) (15). Dans une étude comparant IDeg et IDet, un effet semblable sur l'HbA_{1c} mais une réduction plus marquée de GAJ ont été observés sous IDeg (16). De la même manière, dans une population pédiatrique, Thalange *et al.* ont observé des taux d'HbA_{1c} comparables, avec une GAJ inférieure sous IDeg vs. IDet (-29.2 mg/dl, $p = 0,0090$) (9). Dans cette étude, la survenue d'hyperglycémie et de cétose était réduite sous IDeg ($p = 0,0066$) (9).

TABLEAU 1. Études randomisées de référence avec l'insuline degludec dans le DT1

Etude	Traitement	Durée (semaines)	HbA _{1c} à l'inclusion (%; moyenne \pm 1 DS)	Différence d'HbA _{1c} en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (%)	Différence de GAJ en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (mg/dl)	RRE d'hypoglycémies globales (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies nocturnes (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies sévères (IDeg vs. comparateur)
BEGIN Basal-Bolus Type 1 (12)	IDeg	52	7.7 \pm 0.9	-0.01 (NS)	-5.9 ($p = 0.35$)	1.07 ($p = 0.48$)	0.75 ($p = 0.021$)	1.38 ($p = 0.34$)
	IGlac-U100		7.7 \pm 1.0					
BEGIN Flex T1 (13)	IDeg Free Flex	26	7.7 \pm 1.0	0.07 (NS)	-19.3 ($p = 0.005$)	1.02 (NS)	0.73 ($p = 0.035$)	0.47 ($p = 0.033$)
	IGlac-U100	26	7.7 \pm 0.9					
SWITCH 1 (14)	IDeg suivi par IGlac-U100	32	7.7 \pm 1.0	0.11 (NS)	-17 ($p < 0.001$)	0.94 ($p = 0.002$)	0.75 ($p < 0.001$)	0.74 ($p = 0.003$)
	IGlac-U100 suivi par IDeg	32	7.5 \pm 1.0					
IDeg vs. IDet (16)	IDeg	26	8.0 \pm 1.0	-0.01 (NS)	-20.0 ($p < 0.05$)	0.95 (NS)	0.67 ($p < 0.05$)	0.86 (NS)
	IDet	26	8.0 \pm 0.9					
YOUNG 1-17 ans (9)	IDeg	26	8.2 \pm 1.1	-0.04 (NS)	-29.2 ($p = 0.009$)	1.11 (NS)	0.99 (NS)	1.30 (NS)
	IDet	26	8.0 \pm 1.1					

Abréviations: DS : déviation standard ; DT1 : diabète de type 1 ; IDeg: insuline degludec; IGlac-U100: insuline glargine 100 U/ml; IDet: insuline detemir; GAJ: glycémie à jeun; RRE= rate ratio estimé; NS: non statistiquement significatif.

HbA_{1c} ET GLYCÉMIE À JEUN - DT2

Dans l'étude ouverte, avec schéma de titration forcée *BEGIN Basal-Bolus Type 2*, comparant IDeg et IGlarc-U100, les réductions d'HbA_{1c} étaient comparables après 52 semaines de suivi (17). Les pourcentages de patients à la cible glycémique en fin d'étude étaient également comparables sous ces 2 insulines (49% et 50% avec HbA_{1c} <7,0%), sans différence de GAJ (17). Une baisse de GAJ a été observée dans l'étude *BEGIN Once Long* portant sur des patients insulino-naïfs (-7.7 mg/dl vs. IGlarc-U100 (p=0,005)) (18). Par rapport à la sitagliptine, une différence entre les deux traitements de -0,43 % d'HbA_{1c} (p<0,0001) et de -39,1 mg/dl de GAJ (p<0,0001) a été constatée en faveur d'IDeg (Tableau 2) (19). Dans *SWITCH 2*, à nouveau une étude treat-to-target le contrôle glycémique (HbA_{1c} et GAJ) était comparable en fin d'étude, malgré des doses d'insuline inférieures sous IDeg qu'avec IGlarc-U100 (20). Dans *DEVOTE*, étude d'évaluation de l'innocuité cardiovasculaire (CV) d'IDeg chez des patients à risque CV

élevé, la glycémie moyenne était légèrement inférieure sous IDeg par rapport à IGlarc-U100 à 2 ans de suivi (-7.2 mg/dl, p<0.001), sans différence d'HbA_{1c} (21). Dans *EU-TREAT*, le passage à l'IDeg était associé à une réduction d'HbA_{1c} (-0,52 %, p<0,001) et de GAJ (-26,42 mg/dl, p<0,001) à 1 an (15). Plus récemment, dans l'étude de non-infériorité *BRIGHT*, Rosentsock *et al.* n'ont pas retrouvé de différence notable sur le contrôle glycémique entre IDeg et IGlarc-U300 dans une population insulino-naïve (Tableau 2) (22). Des améliorations comparables du contrôle glycémique ont été démontrées dans la cohorte observationnelle *DELIVER D+* chez des patients passant d'un analogue basal de première génération (IGlarc-U100/IDet) à IDeg ou IGlarc-U300 (23). D'un autre côté, dans l'étude en vie réelle *CONFIRM*, Tibaldi *et al.* ont retrouvé une plus grande réduction d'HbA_{1c} sous IDeg que sous IGlarc-U300 (-0.27 % entre les deux groupes, p=0.03), dans une population insulino-naïve (24).

TABLEAU 2. Études randomisées de référence avec l'insuline degludec dans le DT2

Etude	Traitement	Durée (semaines)	HbA _{1c} à l'inclusion (%; moyenne ±1 DS)	Différence d'HbA _{1c} en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (%)	Différence de GAJ en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (mg/dl)	RRE d'hypoglycémies globales (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies nocturnes (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies sévères (IDeg vs. comparateur)
BEGIN Basal-Bolus Type 2 (17)	IDeg + IAsp ± Met ± Pio	52	8.3 ± 0.8	0.08 (NS)	-5.9 (NS)	0.82 (p=0.0359)	0.75 (p=0.0399)	ND
	IGlarc-U100 + IAsp ± Met ± Pio		8.4 ± 0.9					
BEGIN Once Long (18)	IDeg + Met ± DPP4-i	52	8.2 ± 0.8	0.09 (NS)	-7.7 (p=0.005)	0.82 (p=0.106)	0.64 (p=0.038)	0.14 (p=0.017)
	IGlarc-U100 + Met ± DPP4-i		8.2 ± 0.8					
BEGIN Early (19)	IDeg ± Met/S/ Glinides ± Pio	26	8.8 ± 1.0	-0.43 (p<0.0001)	-39.1 (p=0.034)	3.81 (p<0.0001)	1.93 (p=0.09)	ND
	Sitagliptin ± Met/S/ Glinides ± Pio		9.0 ± 1.0					
SWITCH 2 (20)	IDeg suivie par IGlarc-U100	32 + 32	7.6 ± 1.1	0.09 (NS)	ND	0.77 (p<0.001)	0.75 (p<0.001)	0.49 (p=0.03)
	IGlarc-U100 suivie par IDeg		7.6 ± 1.1					
DEVOTE (21)	IDeg IGlarc-U100	103	8.4 ± 1.7	0.01 (NS)	-7.2 (p<0.001)	ND	ND	0.60 (p<0.001)
BRIGHT (22)	IGlarc-U300	24	8.7 ± 0.8	IGlarc-U300 vs. IDeg: -0.05 (NS)	IGlarc-U300 vs. IDeg: 7.7 (NS)	IGlarc-U300 vs. IDeg: 0.86 (NS)	IGlarc-U300 vs. IDeg: 0.81 (NS)	ND
	IDeg		8.6 ± 0.8					

Abréviations : DS : déviation standard ; DT2 : diabète de type 2 ; IDeg : insuline degludec ; IGlarc-U100 : insuline glargine 100 U/ml ; IGlarc-U300 : insuline glargine 300 U/ml ; IDet : insuline detemir ; GAJ : glycémie à jeun ; RRE = rate ratio estimé ; Met : metformine ; DPP4-i : DPP4-inhibiteur ; S : Sulfonylurée ; Pio : Pioglitazone ; ND : données non disponibles ; NS : non statistiquement significatif.

HYPOGLYCÉMIES - DT1

Dans *BEGIN Basal-Bolus Type 1*, les hypoglycémies nocturnes à 1 an étaient diminuées (-25%, $p=0.021$, Tableau 1) sous IDeg vs. IGlar-U100 (12). Les taux d'hypoglycémies confirmées (glycémie <56 mg/dl) ou d'hypoglycémies sévères étaient comparables. Dans *BEGIN Flex T1*, le risque d'hypoglycémie n'était pas influencé par la flexibilité du moment d'injection permise par la durée d'action prolongée d'IDeg (13). Dans *SWITCH 1*, le taux d'hypoglycémie symptomatique pour l'ensemble de l'étude était inférieur (-6%) sous IDeg. Les événements hypoglycémiques nocturnes étaient également inférieurs (-25% sous IDeg, et moins de patients avaient présenté une hypoglycémie sévère (-26%) vs. IGlar-U100 (Tableau 1) (14). Ces résultats ont été confirmés dans *EU-TREAT*, avec une réduction des hypoglycémies globales, nocturnes et sévères, respectivement, de -21%, -52% et -83% ($p<0.001$) (15). Le risque d'hypoglycémie nocturne était réduit de 33% sous IDeg vs. IDet (16). Thalange *et al.* n'ont cependant pas observé une telle réduction pour IDeg vs. IDet dans une population pédiatrique (9).

HYPOGLYCÉMIES - DT2

Dans *BEGIN Basal-Bolus Type 2*, le taux d'hypoglycémies confirmées total était réduit sous IDeg vs. IGlar-U100, ainsi que celui d'hypoglycémies nocturnes, avec un taux semblable de survenue d'hypoglycémies sévères (17). La flexibilité du moment d'injection n'influait pas les événements hypoglycémiques entre les groupes (25). Dans *SWITCH 2*, le taux d'hypoglycémies symptomatiques total était réduit sous IDeg vs. IGlar-U100 (-23%), comme l'étaient celui des hypoglycémies nocturnes (-25%) et sévères (-51%) (20). Dans *DEVOTE*, un taux inférieur d'hypoglycémies sévères était observé sous IDeg vs. IGlar-U100 (21). Des résultats comparables en termes d'hypoglycémies ont été rapportés dans la « vie réelle » dans *EU-TREAT* (15). Dans *BRIGHT*, les événements hypoglycémiques étaient comparables sous IGlar-U300 et IDeg, avec cependant moins d'hypoglycémies totales (-23%) et nocturnes (-35%) sous IGlar-U300 vs. IDeg au cours de la titration de l'insuline basale (22) (Tableau 2). Le changement d'insuline d'IGlar-U100 ou IDet vers IDeg ou IGlar-U300, dans la cohorte DELIVER D+, était associé à une réduction comparable des événements hypoglycémiques (23). Finalement, dans l'étude CONFIRM, un traitement par IDeg était associé à une plus grande réduction de la survenue d'hypoglycémies en comparaison avec l'IGlar-U300 (-30 %) (24).

SÉCURITÉ GLOBALE ET CARDIOVASCULAIRE

L'étude *DEVOTE* a évalué l'innocuité cardiovasculaire de l'IDeg dans une grande cohorte ($n=7637$) de patients DT2 à haut risque CV, randomisés pour recevoir IDeg ou IGlar-U100 (21). Après 2 ans, la survenue d'un composite d'événements CV majeurs (décès de causes CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident cérébro-vasculaire non fatal) était similaire dans les deux groupes. Cette innocuité

CV a été retrouvée dans une méta-analyse (DT1 & DT2), avec aucune différence d'incidence événements CV ou de mortalité globale entre IDeg et IGlar-U100 (25). En outre, la survenue d'effets indésirables graves ne différait pas entre IDeg et les comparateurs pharmacologiques (25), avec notamment une incidence de néoplasies comparable entre IDeg et IGlar-U100 (21). Aucune différence entre IDeg et ses comparateurs n'a été signalée concernant des modifications pondérales dans le DT1 et le DT2 (12, 14, 15, 17, 20, 22, 25).

QUALITÉ DE VIE

La qualité de vie (QdeV) a été analysée dans les études *BEGIN*, à l'aide du questionnaire abrégé SF-36 (12, 17). Les réponses, recensées sur l'échelle EuroQol-5D, ont montré que l'administration d'IDeg était associée à une amélioration de l'état de santé (26). Une étude japonaise a montré dans le DT2 que la transition d'une insuline basale IGlar-U100 ou IDet vers l'IDeg était associée à une amélioration de QdeV évaluée par questionnaire, portant principalement sur le stress mental ou l'anxiété liée au traitement (27). Rodbard *et al.* ont également observé une amélioration de QdeV après 2 ans de traitement par IDeg dans le DT2 (28).

DISCUSSION

L'arrivée sur le marché belge de l'insuline à action ultra-longue degludec (Tresiba®) élargit de manière substantielle l'assortiment d'analogues insuliniques basaux destinés aux patients diabétiques. Les essais cliniques randomisés contrôlés ont démontré la non-infériorité d'IDeg en termes d'HbA_{1c} par rapport à ses comparateurs, généralement IGlar-U100, dans le DT1 et le DT2, avec un pourcentage semblable de patients atteignant la cible glycémique. Les études d'observation suggèrent des taux d'HbA_{1c} inférieurs sous IDeg qu'avec d'autres insulines basales. Concernant la GAJ, la plupart des études d'atteinte(s) de cible(s) glycémique(s) ont montré des valeurs légèrement plus basses sous IDeg vs. IGlar-U100 ou IDet, et ce dans le DT1 et le DT2.

Beaucoup de diabétiques insulino-traités n'atteignent pas les objectifs glycémiques, à cause notamment de la survenue d'hypoglycémies. L'utilisation d'IDeg, dans le cadre d'études randomisées ou observationnelles, a été systématiquement associée à une moindre survenue d'hypoglycémies nocturnes dans le DT1 et le DT2. Ceci est attribuable en 1^{ère} hypothèse à la variabilité insuliniq ue et glycémique moindre sous IDeg, tant nyctémérale qu'intra-journalière. Le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique d'IDeg sous-tend un ajustement à la fois sûr et optimisé de la dose d'insuline basale, pour viser une GAJ-cible. Certains essais cliniques ont montré moins d'événements hypoglycémiques globaux et sévères sous IDeg par rapport aux comparateurs. Une réduction globale du risque d'hypoglycémie est associée à une amélioration de la QdeV, et potentiellement à une prévention de morbidités vasculaires. Une série

d'études ont mis en évidence une relation étroite entre les hypoglycémies (sévères) et l'incidence d'événements CV (29-31). Dans la continuité de ces observations, une sous-analyse de *DEVOTE* a montré un risque de mortalité de toutes causes doublé chez les patients ayant présenté des hypoglycémies graves au cours du suivi de l'étude (32).

Des résultats comparables concernant le contrôle glycémique et les événements hypoglycémiques ont été rapportés pour le DT1 et le DT2 dans les essais cliniques *EDITION*, comparant IGlar-U300 et d'IGlar-U100 (33). Dans le DT2, une méta-analyse de Roussel *et al.* a montré des réductions similaires d'HbA_{1c} et de GAJ avec IGlar-U300 et IGlar-U100 (34), alors qu'il y avait moins d'hypoglycémies globales et nocturnes sous IGlar-U300 (33,34).

L'étude *BRIGHT* a comparé directement IDeg et IGlar-U300 chez des DT2 naïfs pour l'insuline à l'inclusion (22). A 24 semaines, l'HbA_{1c} s'est améliorée de façon similaire dans les deux groupes, démontrant la non-infériorité d'IGlar-U300 par rapport à l'IDeg (Tableau 2), avec une prévalence d'hypoglycémie comparable dans les deux groupes, à l'exception des hypoglycémies globales et nocturnes, moins fréquentes au cours de la phase de titration sous IGlar-U300 (22).

En termes pharmaco-économiques, une analyse coût-efficacité a montré que dans le DT1, la transition d'insuline basale en insuline IDeg était associée à une diminution du coût de santé global, par le biais notamment de la réduction d'hospitalisations pour hypoglycémies et de l'amélioration des QALY (années de vie ajustées à la QdeV) (35). Evans *et al.* ont confirmé que l'utilisation d'IDeg pourrait s'avérer rentable au plan pharmaco-économique dans le DT1, en particulier chez les patients sujets aux hypoglycémies nocturnes et/ou non ressenties (36). Des conclusions similaires ont été émises dans le DT2 traité par insuline basale, en particulier en cas d'hypoglycémies récidivantes (37).

En conclusion, l'insuline degludec (Tresiba®) représente un appoint important à l'arsenal thérapeutique actuel des insulines basales. L'IDeg s'est avérée non-inférieure à l'insuline Glar-U100 dans les essais randomisés en termes d'amélioration d'HbA_{1c}. Les données disponibles montrent une réduction significative des hypoglycémies nocturnes, et une réduction potentielle des hypoglycémies sévères dans certaines études. Un risque ainsi réduit d'hypoglycémies (nocturnes) et l'obtention d'une meilleure GAJ sous IDeg représentent un bénéfice clinique de cet analogue par rapport aux comparateurs, permettant notamment une titration sécurisée de la dose d'insuline basale pour l'atteinte de la GAJ-cible. A ce jour, la comparaison entre IDeg et IGlar-U300 montre des effets globalement comparables dans le DT2. D'autres études, de comparaison directe et d'observation, en particulier dans le DT1, devraient corroborer les données positives actuellement disponibles.

EN PRATIQUE

- Tresiba® sera disponible sous 2 formes : (i) stylos pré-remplis de 3 mL (gradués par paliers de 2 U) à la concentration de 200 U de degludec/mL ; et (ii) cartouches de 3 mL, pour stylo-injecteurs ré-utilisables (gradués par 1 U/ml ou 0,5 U/ml) à la concentration de 100 U de degludec/mL.
- Une modification des conditions de remboursement de ces analogues d'insuline vers le « Chapitre 1 » est attendue pour l'été 2019, qui simplifiera la prescription de ces agents.

RÉFÉRENCES

1. H. Haahr, T. Heise. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(9): 787-800.
2. T. Heise, L. Hermanski, L. Nosek, A. Feldman, S. Rasmussen, H. Haahr. Insulin degludec: four time slower variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(9): 944-950.
3. T. Heise, M. Nørskov, L. Nosek, K. Kaplan, S. Famulla, H.L. Haahr. Insulin degludec: lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamics response compared with insulin glargine 300 U/ml in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(7): 1032-1039.
4. T. Heise, K. Kaplan, H.L. Haahr. Day-to-day and within-day variability in glucose-lowering effect between insulin degludec and insulin glargine (100 U/ml and 300 U/ml): a comparison across studies. *J Diabetes Sci Technol.* 2018; 12(2): 356-363.
5. T. Heise, L. Nosek, S.G. Böttcher, H. Hastrup, H. Haahr. Ultra-longacting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(10): 944-950.
6. T.S. Bailey, J. Pettus, R. Roussel, W. Schmitter, M. Maroccia, N. Nassr, *et al.* Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/ml provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/ml in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2018; 44(1): 15-21.
7. I. Kiss, G. Arold, C. Roepstorff, S.G. Böttcher, S. Klim, H. Haahr. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(2): 175-183.
8. V. Kupčova, G. Arold, C. Roepstorff, M. Højbjerg, S. Klim, H. Haahr. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig.* 2014; 34(2): 127-133.

9. Thalange N, Deeb L, Kawanura T, Klingensmith G, Philotheou A, Silverstein J, *et al.* Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2015; 16(3): 164-176.
10. N. Thalange, L. Deeb, G. Klingensmith, D. Reis Franco, L. Bardtrum, D. Tutkunkardas, *et al.* The rate of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: an analysis of data from two randomized trials. *Pediatr Diabetes*. 2019; Jan 22: Epub ahead of print.
11. D. Russel-Jones, M.A. Gall, N. Niemeyer, M. Diamant, S. Del Prato. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting glucose vs. insulin glargine: a meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc. Dis* 2015; 25(10): 898-905.
12. S. Heller, J. Buse, M. Fisher, S. Garg, M. Marre, L. Merker, *et al.* Insulin degludec, an ultralong-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9825): 1489-1497.
13. C. Mathieu, P. Hollander, Miranda-Palma, J. Cooper, E. Franek, D. Russell-Jones, *et al.* Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs. insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3): 1154-1162.
14. W. Lane, T.S. Bailey, G. Gerety, J. Gumprecht, A. Philis-Tsimikas, C.T. Hansen, *et al.* Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(1): 33-44.
15. T. Siegmund, N. Tentolouris, S.T. Knudsen, A. Lapolla, R. Prager, T.M. Phan, *et al.* A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 20(3): 689-697.
16. M. Davies, T. Sasaki, J.L. Gross, G. Bantwal, Y. Ono, T. Nishida, *et al.* Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: a 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(1): 96-99.
17. A.J. Garber, S. Del Prato, S. Sreenan, M.K. Balci, M. Muñoz-Torres, J. Rosenstock, *et al.* Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9825): 1498-1507.
18. B. Zinman, A. Philis-Tsimikas, B. Cariou, Y. Handelsman, H.W. Rodbard, T. Johansen *et al.* Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012; 35(12): 2464-2471.
19. A. Philis-Tsimikas, S. Del Prato, I. Satman, A. Bhargava, M. Dharmalingam, T.V.Skjøth *et al.* Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(8): 760-766.
20. C. Wysham, A. Bhargava, L. Chaykin, R. de la Rosa, Y. Handelsman, L. Troelsen, *et al.* Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(1): 45-56.
21. S.P. Marso, D.K. McGuire, B. Zinman, N.R. Poulter, S.S. Emerson, T.R. Pieber, *et al.* Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(8): 723-732.
22. J. Rosenstock, A. Cheng, R. Ritzel, Z. Bosnyak, C. Devisme, A.M.G. Cali, *et al.* More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(10): 2147-2154.
23. S.D. Sullivan, T.S. Bailey, R. Roussel, F.L. Zhou, Z. Bosnyak, R. Preblich, *et al.* Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(9): 2148-2158.
24. J. Tibaldi, M. Hadley-Brown, A. Liebl, S. Haldrup, V. Sandberg, M.L. Wolden, *et al.* A comparative effectiveness study of insulin degludec and insulin glargine 300 U/ml in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 1001-1009.

25. X.W. Zhang, X.L. Zhang, B. Xu, L.N. Kang. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018; 55(5): 429-441.
26. N. Freemantle, M. Evans, T. Christensen, M.L. Wolden, J.B. Bjorner. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(6): 564-571.
27. M. Okada, M. Okada, J. Nishigami, N. Yamaaki, K. Furukawa, K. Ohyama, *et al.* Effect of switching basal insulin regimen to degludec on quality of life in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Health Care Sci.* 2015; 1: 26.
28. H.W. Rodbard, B. Cariou, B. Zinman, Y. Handelsman, M.L. Wolden, A. Rana, *et al.* Health status and hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine: a 2-year trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(9): 869-872.
29. B. Zinman, S.P. Marso, N.R. Poulter, S.S. Emerson, T.R. Pieber, R.E. Pratley, *et al.* Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018; 61(1): 58-65.
30. A.K. Lee, B. Warren, C.J. Lee, J.W. McEvoy, K. Matsushita, E.S. Huang, *et al.* The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2018; 41(1): 104-111.
31. S.N. Davis, W. Duckworth, N. Emanuele, R.A. Hayward, W.L. Witala, L. Thottapurathu, *et al.* Effects of severe hypoglycaemia on cardiovascular outcomes and death in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care.* 2019; 42(1): 157-163.
32. T.R. Pieber, S.P. Marso, S.K. McGuire, B. Zinman, N.R. Poulter, S.E. Emmerson, *et al.* DEVOTE 3: temporal relationships between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia.* 2018; 61(1): 58-65.
33. I.T. Lau, K.F. Lee, W.Y. So, K. Tan, V.T.F. Yeung. Insulin glargine 300 U/ml for basal insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017; 10: 273-284.
34. R. Roussel, R. Ritzel, E. Boëlle-Le Corfec, B. Balkau, J. Rosenstock. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/ml vs. glargine 100 U/ml in DT2M. *Diabetes Metab.* 2018; 44(5): 402-409.
35. L. Landstedt-Hallin, J. Gundgaard, A. Ericsson, S. Ellfors-Zetterlund. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins: evidence from Swedish real-world data. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(4): 647-655.
36. M. Evans, M. Wolden, J. Gundgaard, B. Chubb, T. Christensen. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *J Med Econ.* 2015; 18(1): 56-68.
37. M. Evans, M. Wolden, J. Gundgaard, B. Chubb, T. Christensen. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(4): 366-375.

Conflit d'intérêt

M. Hermans a participé à des réunions d'experts pour Novo Nordisk et Sanofi et a été investigateur dans des études cliniques de Sanofi ; V.Preumont a participé à des réunions d'experts pour Novo Nordisk et Sanofi et a été investigateur dans des études cliniques de Novo Nordisk et Sanofi.

AFFILIATIONS

¹ Cliniques universitaires Saint-Luc, Endocrinologie et Nutrition, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc,
Endocrinologie et Nutrition,
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique