

A New Once-Weekly Insulin — Its Effectiveness and Safety

Irwin Brodsky, M.D., M.P.H.

Type 2 diabetes is a common yet complex disorder in which the key hormone for nutrient storage, insulin, is both ineffective and insufficient in most affected patients, resulting in high circulating levels of glucose. Most persons with type 2 diabetes have lost 80% of their ability to secrete insulin by the time that symptoms emerge, and the impairment in insulin secretion progresses over time.¹ Standards of care for initial treatment of type 2 diabetes emphasize the use of lifestyle modification with insulin-sensitizing medications that promote weight loss.² As insulin secretion continues to diminish, most persons with type 2 diabetes will end up using at least one daily long-acting insulin injection within several years after diagnosis. Yet multiple barriers affect patients' adoption of daily insulin injections — fear of needles and the burden of multiple injections, worry about hypoglycemia and weight gain, and more.³ Clinicians feel tension between the desire to prevent the complications of high glucose levels and the hope to minimize treatment that disrupts their patients' lives.⁴

The QWINT-2 trial, the results of which are now reported in the *Journal* by Wysham et al.,⁵ provides evidence that once-weekly administration of insulin efsitora alfa (efsitora) is noninferior to once-daily insulin degludec for reduction of the glycated hemoglobin level at 52 weeks. (QWINT refers to once-weekly [QW] insulin therapy.) Efsitora is a new basal insulin made of insulin chains linked to an Fc fragment of a human antibody. The drug is not readily cleared from the circulation by means of usual insulin-degradation mechanisms, which confers its long duration of action.⁶

In the trial, 928 adults (≥18 years of age) with type 2 diabetes who had not previously received insulin and who had received stable treatment with one to three noninsulin glucose-lowering agents for at least 3 months were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive efsitora (466 participants) or degludec (462 participants). Efsitora was initiated with a priming dose that shortened

the time to steady-state concentration. The primary end point was the noninferiority of efsitora to degludec with respect to the change in the glycated hemoglobin level from baseline to week 52. The change in the glycated hemoglobin level was −1.26 percentage points with efsitora and −1.17 percentage points with degludec. The estimated treatment difference was −0.09 percentage points (95% confidence interval [CI], −0.22 to 0.04), showing noninferiority. Similar results were seen for prespecified secondary analyses of subgroups of participants using and not using glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

In weeks 48 through 52, the percentage of time that the glucose level was in the target range (70 to 180 mg per deciliter [3.9 to 10.0 mmol per liter]) was 64.3% with efsitora and 61.2% with degludec (estimated treatment difference, 3.1 percentage points; 95% CI, 0.1 to 6.1). Overall event rates of combined clinically significant (level 2) or severe (level 3) hypoglycemia were similar in the efsitora and degludec groups (0.58 and 0.45 events per participant-year of exposure, respectively; estimated rate ratio, 1.30 [95% CI, 0.94 to 1.78]). No substantial between-group differences were seen in the rate of combined level 2 or 3 nocturnal hypoglycemia or in the percentage of time that the glucose level was below the target range (54 to 69 mg per deciliter [3.0 to 3.8 mmol per liter] or <54 mg per deciliter).

Efsitora and degludec led to a similar reduction in the glycated hemoglobin level in the present trial involving patients with type 2 diabetes; however, the treat-to-target design meant that similar reductions in the fasting glucose level would probably occur. So, it was reasonable to expect that the design would produce a similar reduction in the glycated hemoglobin level. Although treatment-related differences in adverse events such as hypoglycemia were not prespecified as the primary end point, the treat-to-target design was helpful for highlighting them. It was important that efsitora did not induce an excess of clinically significant hypoglycemia episodes,

given the recent report from the ONWARDS 6 trial involving persons with type 1 diabetes that another once-weekly insulin, icodec, resulted in disproportionate rates of hypoglycemia as compared with degludec,⁷ leading the Food and Drug Administration advisory panel to determine that benefit did not outweigh risk. Results of the phase 3 QWINT-5 trial of efsitora, published in September 2024, suggest noninferiority but more episodes of severe hypoglycemia with efsitora.⁸

Though protocols for administration to patients with type 1 diabetes may need to be modified to minimize hypoglycemia, it would be key to examine efsitora use by persons with diabetes who have disabilities that impede their ability to administer daily basal insulin. The burden and complexity of administering insulin injections is particularly severe for persons who have disabilities of dexterity, vision, or executive mental functions, such as memory, planning, and problem solving.⁹ Often, persons with such disabilities are unable to inject insulin in a timely way and require the help of caregivers who may not be available for daily injections. A nonrandomized study of daily as compared with thrice-weekly injections with insulin degludec, assigned on the basis of the availability of caregivers, showed similar efficacy and safety of the two regimens.¹⁰ Through inference, I expect that the introduction of insulins such as efsitora with an even longer duration of action than degludec may be effective when caregiver visits must be infrequent.

Disclosure forms provided by the author are available with the full text of this editorial at NEJM.org.

From MaineHealth Endocrinology and Diabetes Center, MaineHealth Institute for Research, Scarborough.

This editorial was published on September 10, 2024, at NEJM.org.

1. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:Suppl 2:S127-S138.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes — 2024. *Diabetes Care* 2024;47:Suppl 1:S158-S178.
3. Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:488-96.
4. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ* 2009;339:b2803.
5. Wysham C, Bajaj HS, Del Prato S, et al. Insulin efsitora versus degludec in type 2 diabetes without previous insulin treatment. *N Engl J Med* 2024;391:2201-11.
6. Rosenstock J, Juneja R, Beals JM, Moyers JS, Ilag L, McCrimmon RJ. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodec and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024;45:379-413.
7. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet* 2023;402:1636-47.
8. Bergenstal RM, Weinstock RS, Mathieu C, et al. Once-weekly insulin efsitora alfa versus once-daily insulin degludec in adults with type 1 diabetes (QWINT-5): a phase 3 randomised noninferiority trial. *Lancet* 2024;404:1132-42.
9. Cersosimo E, Lee PG, Pandya N. Challenges of diabetes care in older people with type 2 diabetes and the role of basal insulin. *Clin Diabetes* 2019;37:357-67.
10. Nagai Y, Murakami M, Igarashi K, et al. Efficacy and safety of thrice-weekly insulin degludec in elderly patients with type 2 diabetes assessed by continuous glucose monitoring. *Endocr J* 2016;63:1099-106.

DOI: 10.1056/NEJMe2410551

Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society.



PROVA ESCRITA (ETAPA I)
SELEÇÃO AO MESTRADO - EDITAL PPGCF/POSGRAP/UFS Nº 03/2025

LEIA COM ATENÇÃO AS INSTRUÇÕES ABAIXO

1. Ao receber este caderno de prova, confira inicialmente se ele contém a quantidade correta de questões. Caso haja divergências, solicite ao fiscal da sala a troca do caderno de questões.
2. Além desta prova, ser-lhe-á fornecido a Folha de Respostas para as questões subjetivas.
3. As respostas **definitivas de todas as questões** deverão ser inseridas na **Folha de Respostas**. Somente as respostas contidas neste arquivo serão consideradas na avaliação.
4. Estrutura da Prova:
 - A prova é composta por 08 (oito) questões objetivas, de múltipla escolha, e 02 (duas) questões dissertativas.
 - Cada questão, seja objetiva ou dissertativa, vale 1 ponto.
5. Conteúdo:
 - Todas as questões da prova são baseadas **exclusivamente** no artigo indicado para leitura e interpretação, **exceto a questão 10**.
 - As respostas devem refletir a interpretação e compreensão do conteúdo do artigo.
6. Material Permitido:
 - Os candidatos poderão utilizar apenas dicionário físico de língua inglesa.
 - Não será permitido o uso de dispositivos eletrônicos de qualquer tipo, inclusive sob o pretexto de uso de dicionário em formato digital.
7. Duração e Critérios de Avaliação:
 - A prova terá duração de 03 horas. Poderá ser utilizada caneta azul ou preta. O candidato poderá levar o caderno de prova após decorrida 02 hora e 30 minutos.
 - A prova terá início as 09:00h. O caderno de prova poderá ser levado a partir das 11:30h.
 - Os critérios de correção encontram-se descritos no edital.
8. Conduta durante a Prova:
 - Fica vedado o uso de dispositivos eletrônicos de comunicação no momento da aplicação das provas, os quais deverão permanecer desligados em todo o período de realização da prova.
 - O uso de qualquer recurso não autorizado, tentativa de comunicação com outros candidatos ou comportamento inadequado resultará em desclassificação imediata do processo seletivo.
9. Inicie a prova apenas quando for autorizado pelo presidente da Comissão de Seleção.

Desejamos uma boa prova e sucesso a todos os candidatos!



QUESTÕES OBJETIVAS

Artigo: A New Once-Weekly Insulin — Its Effectiveness and Safety. Fonte: The New England Journal of Medicine, 2024.

1. Segundo o artigo, qual é o principal problema fisiopatológico do diabetes tipo 2?
 - a) Produção excessiva de insulina e resistência tecidual.
 - b) Ineficiência e insuficiência de insulina.
 - c) Exclusivamente resistência à insulina.
 - d) Hiperprodução de glucagon.
2. Qual foi o principal desfecho primário do estudo QWINT-2?
 - a) Redução do peso corporal após 24 semanas.
 - b) Incidência de hipoglicemia severa.
 - c) Variação do nível de hemoglobina glicada (HbA1c) após 52 semanas.
 - d) Satisfação do paciente com o tratamento.
3. O resultado do QWINT-2 demonstrou que a insulina ewsitora foi:
 - a) Inferior à degludec quanto à redução da HbA1c.
 - b) Superior à degludec quanto à redução da HbA1c.
 - c) Similar à degludec quanto à redução da HbA1c.
 - d) Sem efeito significativo.
4. Em relação à hipoglicemia, o estudo mostrou:
 - a) Taxas mais altas com ewsitora.
 - b) Aumento de hiperglicemia pós-prandial.
 - c) Redução acentuada com ewsitora.
 - d) Nenhuma diferença significativa entre os grupos.
5. O que confere à insulina ewsitora sua longa duração de ação?
 - a) Modificação no radical lisina.
 - b) Ligação a um fragmento Fc de anticorpo humano.
 - c) Uso de veículo lipossomal.
 - d) Aumento da afinidade pelo receptor Fc.
6. Qual das seguintes barreiras é mencionada como limitante à adesão ao uso diário de insulina?
 - a) Falta de resposta terapêutica.
 - b) Medo de hiperglicemia.
 - c) Medo de agulhas e múltiplas injeções.
 - d) Dificuldade em adquirir o medicamento.
7. Em que tipo de paciente a insulina semanal apresenta maior benefício em relação aos esquemas convencionais de aplicação diária?
 - a) Atletas com hipoglicemias frequentes.
 - b) Gestantes com necessidade de ajustes frequentes de dose em decorrência das variações hormonais.
 - c) Pessoas com comprometimento cognitivo, limitações motoras ou baixa adesão ao tratamento diário.
 - d) Crianças em regime intensivo de insulino terapia com bomba de infusão contínua.
8. O conceito de 'medicina minimamente disruptiva' refere-se a:
 - a) Reduzir o impacto do tratamento na vida do paciente.
 - b) Maximizar a complexidade terapêutica.
 - c) Focar apenas em intervenções farmacológicas.
 - d) Abandonar o tratamento insulínico.



QUESTÕES DISSERTATIVAS

9. Explique, com base no texto, como o desenho “treat-to-target” influencia a interpretação dos resultados de eficácia e segurança no estudo QWINT-2.

10. Analise criticamente os riscos e desafios que o uso de insulinas de ação prolongada, como a insulina glargina, pode representar na prática clínica. Considere aspectos farmacológicos, de segurança, monitoramento e implicações em populações específicas.



GABARITO E PADRÕES DE RESPOSTA - PROVA ESCRITA
MESTRADO COMUNIDADE - Edital PPGCF Nº 03/2025

GABARITO	
QUESTÃO	RESPOSTA
1	B
2	C
3	C
4	D
5	B
6	C
7	C
8	A

PADRÕES DE RESPOSTA – QUESTÕES SUBJETIVAS

9ª Questão:

O desenho "treat-to-target" explicou (ou foi útil para demonstrar) a similaridade de eficácia entre os tratamentos e também amplificou a detecção e confiabilidade dos dados de segurança, permitindo conclusões mais robustas sobre o perfil de risco-benefício da nova insulina semanal.

Eficácia: O desenho contextualizou a similaridade observada na redução da hemoglobina glicada entre a insulina efsitora (-1,26%) e a degludec (-1,17%).

Eficácia: "o delineamento treat-to-target" significava que reduções semelhantes na glicemia de jejum provavelmente ocorreriam.

Eficácia: a equivalência de eficácia era esperada pelo próprio desenho do estudo, que ajustava as doses para que todos os pacientes atingissem os mesmos alvos glicêmicos pré-definidos.

Segurança: O desenho possibilitou uma avaliação padronizada e robusta dos eventos adversos, particularmente da hipoglicemia.

Segurança: o delineamento do estudo foi crucial para demonstrar que a efsitora não induziu excesso de episódios de hipoglicemia clinicamente significativa em comparação com a degludec.

10ª Questão:

Aspectos farmacológicos (responder pelo menos 1 tópico)

- Insulinas ultralongas (icodec, efsitora alfa) têm meia-vida muito longa e perfil estável, permitindo doses semanais.
- Reduzem variações glicêmicas, mas aumentam risco de acúmulo e hipoglicemia prolongada.
- Demoram semanas para atingir o equilíbrio, exigindo titulação lenta e protocolos específicos.

Aspectos de segurança (responder pelo menos 1 tópico)

- Hipoglicemia: mais duradoura e difícil de reverter; risco maior em DM1.
- Erros de dose têm impacto prolongado nas insulinas semanais.
- Acúmulo em doença renal crônica (DRC), idosos e hepatopatas, exigindo cautela.
- Imunogenicidade e reações locais possíveis com moléculas novas.
- Ganho de peso e hipo noturna ainda ocorrem, embora menos intensos.

Aspectos de monitoramento (responder pelo menos 1 tópico)

- Monitorização frequente da glicemia nas primeiras 4–8 semanas e após ajustes.
- Monitorização da adesão
- Educar o paciente sobre sinais e manejo de hipoglicemia.
- Seguir protocolos específicos em trocas entre insulinas diárias e semanais (em situações agudas, pode ser necessário retornar à insulina diária).

Populações específicas (responder pelo menos 1 tópico)

- Idosos/DRC: maior risco de hipoglicemia → alvos menos rígidos e titulação lenta.
- DM1: uso com cautela, risco maior de hipoglicemia.
- Gestantes e pediatria: dados limitados, preferir basais tradicionais.
- Rotina irregular/obesidade: pode ser mais seguro manter insulina diária.

