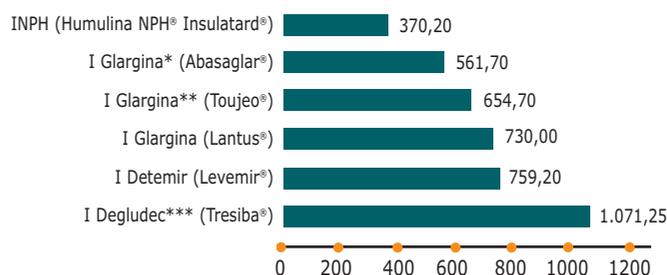


INSULINA DEGLUDEC

Medicamento	▼ Tresiba® Novo Nordisk
Presentaciones	100U/mL 5 plumas precargadas de 3 mL
Grupo terapéutico	A10A Insulinas y análogos
Condiciones de dispensación	Con receta médica. Visado
Fecha de evaluación	Febrero 2016

Coste de tratamiento/año (PVP €)

Coste tratamiento anual (PVP abril 2016)



*Biosimilar

** DDD aumentada un 18%,

*** I Degludec tiene un precio menor para el SNS (su coste es inferior al del gráfico)

Resumen

- Insulina degludec es un nuevo análogo de insulina de acción prolongada, autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año. En pacientes con diabetes tipo 1 debe utilizarse junto con una insulina de acción rápida para el control de la glucemia postprandial.
- Insulina degludec está financiada de forma restringida (requiere visado) para pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 tratados con insulinas y análogos de insulina de acción prolongada que necesitan 2 inyecciones basales diarias y con riesgo alto de sufrir hipoglucemias.
- No se han realizado estudios para comparar la insulina degludec frente a la insulina humana isofánica (NPH), que es la insulina basal recomendada. Insulina degludec ha demostrado ser similar a la insulina glargina.
- La variable principal de eficacia en los estudios realizados ha sido la reducción de la HbA1c. No se conoce el beneficio de insulina degludec sobre las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.
- Insulina degludec se asoció a unas tasas de hipoglucemias confirmadas y de hipoglucemias graves similares a las de otros análogos de insulina de acción prolongada tanto en diabetes tipo 1 como en la tipo 2.
- La pequeña ventaja de Insulina Degludec en los eventos hipoglucémicos nocturnos desaparece cuando se amplía en 2 horas el horario considerado nocturno (0 a 8h en lugar de 0h a 6h).
- No se dispone de información de pacientes con factores de riesgo de hipoglucemia, enfermedad cardiovascular y otras comorbilidades prevalentes ya que estos fueron excluidos de los ensayos.
- Existe incertidumbre relativa a su seguridad cardiovascular.

No valorable:
información insuficiente

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Aporta en situaciones
concretas

Modesta mejora
terapéutica

Importante mejora
terapéutica

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Insulina degludec presenta una eficacia similar en la reducción de HbA1c a la de otros análogos de acción prolongada. No ha mostrado diferencias en las hipoglucemias totales confirmadas o graves, por lo que se recomienda seguir usando insulina NPH o análogos de acción prolongada.

INDICACION Y PAUTA^{1,2}

Indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año. Se administra una vez al día, preferiblemente siempre a la misma hora, igual que INPH y los análogos de acción prolongada. Insulina Degludec (IDeg) se puede administrar con cierta flexibilidad, asegurando siempre un mínimo de 8 horas entre las inyecciones. En DM1, debe combinarse con una insulina de acción corta/rápida para cubrir las necesidades de insulina en las comidas. En DM2 puede administrarse sola o en cualquier combinación con antidiabéticos orales (ADOs), agonistas del receptor de GLP-1 y bolos de insulina.

EFICACIA CLÍNICA³⁻⁸

La eficacia de IDeg se ha estudiado en diez ensayos con un diseño similar. Cuatro en pacientes con DM1, tres en adultos y uno en niños y adolescentes, en los que se comparó IDeg frente a insulina glargina (IGlar)^{3,5} o insulina detemir (IDet)^{2,4} (n=1.578; IDeg:1.104, IGlar:321, IDet: 153). Los seis restantes, en pacientes con DM2, compararon IDeg frente a IGlar⁶⁻¹⁰ o sitagliptina¹¹ (n=4.076; degludec:2.733, glargina: 1.114, sitagliptina: 229).

Todos los ensayos fueron de no inferioridad, aleatorizados, controlados, de grupos paralelos, abiertos, multicéntricos y multinacionales. En ellos se comparó IDeg de 100 U/ml administrada una vez al día en la cena (salvo en un estudio⁸ que utilizó la de 200 U/ml), frente a tratamiento activo. Dos de los estudios⁹ incluyeron un tercer brazo de tratamiento en el que IDeg se administró en un régimen de dosificación flexible (FF), con un intervalo entre dosis de 8 a 40 horas, para investigar el impacto de esta pauta

No se han publicado ensayos clínicos comparativos de IDeg frente a insulina NPH, a pesar de ser la terapia de elección como tratamiento basal en DM2 cuando no hay un buen control glucémico con antidiabéticos orales (ADOs) y una de las recomendadas en DM1.

El control glucémico se valoró mediante la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) respecto a los valores basales; todos fueron ensayos de no inferioridad con un margen de HbA1c $\leq 0,4\%$. En DM1^{3,5}, IDeg fue no inferior a IGlar ni a IDet y no hubo diferencias cuando se administró IDeg una vez al día o en régimen flexible. En DM^{26,7}, IDeg también demostró la no inferioridad frente a IGlar y a IDeg en régimen flexible⁹.

SEGURIDAD²

El perfil de efectos adversos de IDeg es similar al del resto de insulinas. En general es bien tolerada, y la tasa de eventos adversos es similar a sus comparadores². No se ha establecido su seguridad a largo plazo.

Hipoglucemia

En general las hipoglucemias son el mayor obstáculo para el control estricto de la glucemia; son más frecuentes en pacientes con DM1 que con DM2. Una reducción importante de los epi-

sodios documentados de hipoglucemia, especialmente de las hipoglucemias graves, puede apoyar una afirmación de superioridad de un tratamiento sobre otro, siempre que esto no se logre a costa de un aumento de HbA1c. Por esta razón tiene especial relevancia que en los ensayos se excluyeran los pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia, como son aquellos con hipoglucemias nocturnas recurrentes, con problemas para identificar síntomas de hipoglucemias o con enfermedad renal.

Hipoglucemias confirmadas y nocturnas

Estas hipoglucemias se evaluaron como variables de eficacia.

En pacientes con DM1⁹ no hubo diferencias significativas en las HIPOGLUCEMIAS CONFIRMADAS, aunque el número total de eventos fue mayor con IDeg que con el comparador; y en DM2 el resultado sólo fue favorable a IDeg en uno de los ensayos⁶ realizado con el régimen terapéutico de insulina basal-bolus, que obtuvo una diferencia de 2,5 episodios menos por paciente y año en el grupo de IDeg (0,82; IC 95%: 0,69 a 0,99; p=0,0359).

La ausencia de enmascaramiento puede introducir diferencias tanto en la valoración de los síntomas de hipoglucemia como en el manejo y titulación de la dosis entre los grupos de tratamiento comparados; de hecho un porcentaje importante de los pacientes de los ensayos había estado ya en tratamiento con IGlar (60-70% en DM1 y 30-40% en DM2).

La ventaja de IDeg en los EVENTOS HIPOGLUCEMICOS NOCTURNOS (1,5 eventos menos por paciente y año en DM1³ y 0,45 eventos menos en DM2⁶) desaparece cuando se amplía en 2 horas el horario considerado nocturno (0 a 8h en lugar de 0h a 6h) tal como se observó en un meta-análisis elaborado por la FDA¹³

DM1: RR_{0-8h}: 0,85 IC_{95%}: 0,68 a 1,06 vs RR_{0-6h}: 1,05 IC_{95%}: 0,33 a 3,35
DM2: RR_{0-8h}: 0,69 IC_{95%}: 0,59 a 0,81 vs RR_{0-6h}: 0,89 IC_{95%}: 0,47 a 1,72

Hipoglucemias graves: se registraron como efecto adverso. No hubo diferencias en DM1 Y en DM2 el porcentaje fue muy bajo (0-1%).

Seguridad cardiovascular

La seguridad cardiovascular (CV) de IDeg se valoró en un metanálisis de 16 estudios en fase III con IDeg e IDeg/IAsp, mediante una variable compuesta por eventos cardiovasculares mayores (MACE) que incluyó muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y angina de pecho inestable^{2,14}. El resultado del análisis mostró un incremento no significativo del riesgo con IDeg respecto a sus comparadores (HR=1,1; IC 95%: 0,68 a 1,77). Sin embargo cuando se excluía del análisis la variable ingresos hospitalarios por angina inestable aumentaba el riesgo de MACE asociado a IDeg con un HR=1,39 (IC 95%: 0,76 a 2,57)². Posteriormente la FDA actualizó la información incluyendo las extensiones de 6 estudios previos y un nuevo ensayo. En este caso el riesgo asociado a IDeg e IDeg/IAsp fue superior (HR=1,30; IC 95%: 0,88 a 1,93), y alcanzó significación estadística si se excluía la angina de pecho del análisis (HR=1,67; IC 95%: 1,01 a 2,75)¹⁴. Estos

resultados se han identificado como una señal de alerta de seguridad cardiovascular.

La EMA consideró que los datos actuales no revelaban un incremento del riesgo cardiovascular para IDeg, mientras que la FDA solicitó al laboratorio información adicional^{14,15}. Recientemente IDeg ha sido autorizada para su comercialización en Estados Unidos basándose en un análisis intermedio de un estudio que se está llevando a cabo para evaluar la seguridad CV de IDeg.

LUGAR EN TERAPÉUTICA¹⁶⁻²³

El objetivo del tratamiento es alcanzar un control glucémico efectivo y minimizar el riesgo de hipoglucemia, para evitar las complicaciones a corto plazo (coma hipo o hiperglucémico) y a largo plazo (patología micro o macrovascular)¹⁶⁻²³.

La insulina es el tratamiento de elección en DM1 y está indicada en DM2 cuando no se alcanza el control glucémico con ADOs en combinación. Las preparaciones de insulina se diferencian principalmente por sus perfiles farmacocinéticos/farmacodinámicos y se clasifican por la duración de su acción en: rápidas (insulina regular, asparto o lispro), intermedias (NPH y lisproprotamina), de acción prolongada (glargina y detemir) y bifásicas (mezclas de insulina rápida e intermedia en distintas proporciones).

Las guías¹⁶⁻²³ recomiendan, tanto en DM1 como en DM2, usar como insulinas basales la insulina NPH y los análogos de acción prolongada (glargina y detemir). Puesto que la insulina NPH tiene una mejor relación coste-efectividad que los análogos, suele recomendarse en primera línea y considerar los análogos glargina y detemir cuando:

- El paciente presenta episodios recurrentes de hipoglucemia que no han podido ser corregidos modificando la pauta de NPH, o bien no se puede aumentar la dosis de NPH para controlar la hiperglucemia de la mañana por riesgo de hipoglucemia nocturna.
- El paciente requiere un cuidador externo para la administración de insulina y el análogo permita la administración de una única inyección al día en lugar de dos.
- El médico considera necesario simplificar la pauta para incrementar la adherencia al tratamiento, o cuando lo solicita el propio paciente.

Insulina degludec, es el tercer análogo de insulina basal de acción prolongada comercializado en España. Ha demostrado ser no inferior a insulina glargina o a insulina detemir en el control de la glucemia a corto plazo. No se dispone de datos comparativos frente a insulina NPH, ni tampoco en términos de prevención de las complicaciones micro y macrovasculares. Debido a los criterios de exclusión la aplicabilidad de los resultados puede estar reducida. Su coste farmacológico es superior a todos los fármacos de elección.

El presente documento ha sido redactado por el Comité de Medicamentos Sacyl (CM-SACYL) a partir del Informe de Evaluación.



Las referencias bibliográficas y las tablas resumen de los ensayos están disponibles en el Portal del Medicamento-Sacyltime-insulina Degludec.