

TABLA DE SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA – Insulina Degludec

Estudios en DM1

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Heller S. et al. NCT00982228</p> <p>Lancet. 2012;379:1489-97</p> <p>Financiado por Novo Nordisk</p> <p>Epar: 3583</p> <p>BEGIN BASAL BOLUS TYPE 1</p>	<p>Ensayo clínico "treat to target", no inferioridad, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, grupos paralelos y controlado frente a tratamiento activo</p> <p>Duración: 52 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de IDeg + IAsp frente a IGlar + IAsp en pacientes con DM1</p>	<p>N= 629 pacientes con DM1 aleatorizados IDeg vs IGlar (3:1) (HbA_{1c} basal: 7,69% y 7,72% respectivamente)</p> <p>Criterios de inclusión: Adultos ≥18 años con DM1 de ≥1 año de evolución, tratados con cualquier régimen de insulina en bolo basal en el año anterior. Con HbA_{1c} ≤ 10% y un IMC ≤35 kg/m²</p> <p>2 grupos: -IDeg* + IAsp: IDeg 1 vez al día en la cena + IAsp 3 veces al día con cada comida (n=472) -IGlar + IAsp: IGlar 1 vez al día, en cualquier momento del día, siempre a la misma hora + IAsp 3 veces al día con cada comida (n=157). Titulación de dosis para conseguir objetivo de control de las glucemias capilares con automonitorización (tiras).</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilización de un antidiabético distinto a la insulina en los 3 meses previos. - Añadir o modificar medicación que interfiera en el metabolismo de la glucosa (corticoides, beta-bloqueantes, IMAO). - Enfermedad Cardiovascular en los 6 meses previos. - Hipertensión grave no controlada tratada o no tratada. - Disfunción renal (Cr≥2mg/dL) - Disfunción hepática (ALAT≥2,5 LSN) - Hipoglucemia grave recurrente (más de 1 evento grave en los últimos 12 meses), con dificultad para identificar las hipoglucemias a juicio del investigador u hospitalización por cetoacidosis diabética en los 6 meses previos. - Retinopatía o maculopatía que requiera tratamiento - Embarazo, lactancia, intención de embarazo o uso inadecuado - Cáncer e historia de cáncer - Cualquier enfermedad o alteración clínica significativa, excepto las asociadas con la DM1 que podrían interferir en los resultados. 	<p>Eficacia Variable principal: Cambios en % HbA_{1c} respecto al valor basal (semana 52). Margen de no inferioridad: Diferencia ≤ 0,4%; límite superior IC95%.</p> <p>Análisis LOCF</p> <p>VARIABLES secundarias: Episodios hipoglucémicos totales y nocturnos confirmados. Cambios en la glucemia en ayunas (FPG) y en la variabilidad en el control de las glucemias capilares con automonitorización (SMPG).</p> <p>Otras variables secundarias: Cambio en el peso respecto a la basal; dosis totales de insulina administrada, %pacientes que alcanzan objetivos de HbA_{1c} <7% (respondedores).</p>	<p>Análisis (52 sem)</p> <p>Variable principal: Diferencia cambio %HbA_{1c} respecto al basal IDeg – IGlar: ITT: -0,40% vs -0,39%; diferencia= -0,01% (IC 95%:-0,14 a 0,11; p<0,0001). PP: diferencia= -0,01% (IC 95%: -0,14 a 0,12) No inferioridad confirmada.</p> <p>VARIABLES secundarias: ITT:</p> <p>Episodios hipoglucémicos confirmados: 42,54 vs 40,18 episodios por paciente-año de exposición; RR estimada IDeg/IGlar= 1,07 (IC 95%: 0,89 a 1,28), NS</p> <p>Episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados: 4,41 vs 5,86 episodios por paciente-año de exposición; RR estimada IDeg/IGlar= 0,75 (IC 95%: 0,59 a 0,96), p= 0,021</p> <p>%Abandonos: Totales: IDeg + IAsp: 14% IGlar + IAsp: 11%</p> <p>Por EA: IDeg + IAsp: 3% IGlar + IAsp: 1%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: IDeg + IAsp: 84% IGlar + IAsp: 83%</p> <p>%EA graves: IDeg + IAsp: 10% IGlar + IAsp: 11%</p>	<p>Total: 2 pts</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorizado: 1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas: 1 - Aleat. apropiada: 1 - Enmascaram.: -1

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Mathieu C et al.</p> <p>NCT01079234</p> <p>J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):1154-62.</p> <p>Financiado por Novo Nordisk</p> <p>Epar: 3770</p> <p>BEGIN: FLEX TYPE 1</p>	<p>Ensayo clínico treat-to-target, no inferioridad, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, con tres brazos, grupos paralelos y controlado frente a tratamiento activo</p> <p>Duración: Fase principal (26 semanas) + Fase extensión (26 semanas)</p> <p>Objetivo: Fase principal: Evaluar la eficacia y seguridad de IDeg Forced-Flex (IDeg en régimen flexible forzado) frente a IDeg o IGlár en régimen fijo, en pacientes con DM1: Los 3 brazos con IAsp en las principales comidas. Extensión: IDeg Free-Flex (IDeg en régimen flexible) frente a IGlár en régimen fijo, en pacientes con DM1: los 2 brazos con IAsp en las principales comidas.</p>	<p>N= 493 pacientes con DM1 aleatorizados IDeg Forced-Flex vs IDeg vs IGlár (1:1:1) (HbA_{1c} basal: 7,69%, 7,70% y 7,73% respectivamente)</p> <p>Criterios de inclusión: Adultos ≥18 años con DM1 tratados con cualquier régimen de insulina en bolo basal. Con HbA_{1c} ≤ 10% y un IMC ≤35 kg/m².</p> <p>Fase principal: 26 semanas: 3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IDeg Forced Flex* 1 vez al día, a cualquier hora del día con intervalos entre dosis de 8-40h (L-X-V por la mañana y M-J-S-D por la noche) (n=164) - IDeg* 1 vez al día en la cena (n=165) - IGlár 1 vez al día, en cualquier momento del día, siempre a la misma hora (n=164) <p>Los 3 grupos con IAsp 3 veces al día con cada comida.</p> <p>Titulación de dosis para conseguir objetivo de control de las glucemias capilares con automonitorización (tiras).</p> <p>Extensión: 26 semanas: 2 grupos: los pacientes con cualquier régimen de IDeg pasan todos a IDeg Free-Flex: IDeg Free Flex* 1 vez al día, a cualquier hora del día, con intervalo mínimo entre dosis de 4h y máximo de 40 horas (n=326) IGlár 1 vez al día, en cualquier momento del día, siempre a la misma hora (n=164)</p> <p>Los 2 grupos con IAsp 3 veces al día con cada comida.</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilización de cualquier antidiabético distinto a la insulina en los 3 meses previos. - Añadir o modificar medicación que interfiera en el metabolismo de la glucosa (corticoides, beta-bloqueantes, IMAO). - Enfermedad Cardiovascular en los 6 meses previos. - Hipertensión grave no controlada tratada o no tratada. - Disfunción renal (Cr≥2mg/dL) 	<p>Eficacia Variable principal: Cambios en % HbA_{1c} respecto al valor basal (semana 26).</p> <p>Margen de no inferioridad: Diferencia ≤ 0,4%; límite superior IC95%.</p> <p>Análisis LOCF</p> <p>Variables secundarias (semana 26): Diferencia en el cambio en % HbA_{1c} respecto al valor basal, entre los dos regímenes de IDeg. Cambios en la glucemia en ayunas; episodios hipoglucémicos totales y nocturnos confirmados.</p> <p>Otras variables secundarias: Cambio en el peso respecto a la basal; dosis totales de insulina administrada.</p>	<p>Análisis</p> <p>Fase principal: 26 semanas Variable principal: Diferencia cambio % HbA_{1c} respecto al basal: IDeg Forced Flex- IGlár: ITT:- 0,40% vs - 0,58%; diferencia= 0,17% (IC 95%: 0,04 a 0,30). PP: diferencia=0,15% (IC95%: 0,01 a 0,29). No inferioridad confirmada.</p> <p>Variables secundarias: ITT: Episodios hipoglucémicos confirmados: IDeg Forced Flex vs Glár: RR= 1,03 (IC 95%: 0,85 a 1,26), NS</p> <p>IDeg Forced Flex vs IDeg: 82,4 vs 88,3: RR= 0,92 (IC 95%: 0,76 a 1,12), NS</p> <p>Episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados: IDeg Forced Flex vs IGlár: RR=0,60 (IC 95%: 0,44 a 0,82) IDeg Forced Flex vs IDeg: 6,2 vs 9,6; RR=0,63 (IC 95%: 0,46 a 0,86)</p> <p>%Abandonos: Totales: IDeg Forced Flex: 15,9% IDeg: 15,8% IGlár: 7,3%</p> <p>Por EA: IDeg Flex: 3,0% IDeg: 2,4% IGlár: 0,6%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: IDeg Flex: 67,7% IDeg: 75,8% IGlár: 72,0%</p> <p>%EA graves: IDeg Flex: 5,5% IDeg: 4,2% IGlár: 5,0%</p>	<p>Total: 2 pts</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorizado: 1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas: 1 - Aleat. apropiada: 1 - Enmascaram.: -1

		<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción hepática (ALAT\geq2,5 LSN) - Hipoglucemia grave recurrente (más de 1 evento grave en los últimos 12 meses), con dificultad para identificar las hipoglucemias a juicio del investigador u hospitalización por cetoacidosis diabética en los 6 meses previos. - Retinopatía o maculopatía que requiera tratamiento - Embarazo, lactancia, intención de embarazo o uso inadecuado - Cáncer e historia de cáncer - Cualquier enfermedad o alteración clínica significativa, excepto las asociadas con la DM1 que podrían interferir en los resultados. 		<p>Fase principal + Extensión: 52 semanas: ITT Diferencia cambio %HbA1c respecto al basal: IDeg Free Flex vs IGlar: -0,13 vs -0,21; diferencia= 0,07 (IC 95%: -0,05 a 0,19)</p> <p>Variables secundarias: Episodios hipoglucémicos totales confirmados: IDeg Flex vs Glar: 68,1 vs 63,4 episodios por paciente-año; RR= 1,09 (IC 95%: 0,91 a 1,29), NS</p> <p>Episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados: IDeg Flex vs IGlar: 6,4 vs 8,5 episodios por paciente-año; RR=0,75 (IC 95%: 0,58 a 0,97)</p>	
--	--	--	--	---	--

Estudios en DM 2

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Garber et al.</p> <p>NCT00972283</p> <p><i>Lancet</i> 2012; 379: 1498–507</p> <p>Financiado por Novo Nordisk</p> <p>Epar: 3582</p> <p>BEGIN BASAL- BOLUS DM2</p>	<p>Ensayo clínico “treat to target”, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, grupos paralelos y controlado 3:1 frente a I. glargina.</p> <p>Diseño: No inferioridad en eficacia y superioridad en seguridad (hipoglucemias)</p> <p>Duración: 52 semanas</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de IDeg + IAsp frente a IGlar + IAsp en pacientes con DM2 de larga duración</p>	<p>N= 1006 pacientes con DM2 aleatorizados (3:1) (IDeg-IGlar) (HbA_{1c} basal: 8,3- 8,4%) Duración DM2 (años): 13,6) - 13,4 Edad :59.2-58.1</p> <p>Criterios de inclusión: Adultos ≥18 años diagnóstico de DM2>6meses, tratados con cualquier régimen de insulina en los 3 meses anteriores. Con o sin tratamiento con metformina, pioglitazona o ambos. Capacidad de utilización tiras de glucemia. HbA_{1c} 7%- 10% IMC≤40kg/m²</p> <p>Criterios de exclusión: Tratamiento previo con GLP-1 o rosiglitazona en los 3 meses previos. Previsión de cambio en ttos concomitantes que pueden interferir con el metabolismo de la glucosa (corticoides, b-bloqueantes, o IMAO). Enfermedad CV en los 6 meses previos, Función renal u hepática alterada, cáncer, retinopatía, antecedentes de hipoglucemias graves recurrentes o no identificar las hipoglucemias a juicio del investigador.</p> <p>2 grupos: -IDeg* + IAsp: IDeg 1 vez al día en la cena + IAsp 3 veces al día con cada comida (con o sin tto con MET y/o PIO) (n=755) -IGlar + IAsp: IGlar 1 vez al día en cualquier momento del día pero siempre a la misma hora + IAsp 3 veces al día con cada comida (con o sin tto. con MET y/o PIO) (n=251)</p> <p>Titulación de dosis para conseguir objetivo de control de las glucemias capilares con automonitorización (tiras).</p>	<p>Eficacia Variable principal: Cambios en % HbA_{1c} respecto al valor basal (semana 52).</p> <p>Margen de no inferioridad: ≤ 0,4%.</p> <p>Análisis LOCF</p> <p>Variables secundarias: Episodios hipoglucémicos confirmados totales, cambios en la glucemia en ayunas, postprandiales y en la media de los valores de glucemia obtenidos por automonitorización; %pacientes que alcanzan objetivos de HbA_{1c} <7% (respondedores), y mejora estado funcional (con test SF-36).</p> <p>Hipótesis de superioridad</p> <p>Otras variables: Episodios hipoglucémicos confirmados nocturnos Cambio en el peso respecto a la basal; dosis totales de insulina Administrada.</p>	<p>Variable principal: Diferencia cambio %HbA_{1c} respecto al basal IDeg – IGlar: ITT: -1,17% vs -1,29%; diferencia= 0,08% (IC 95%: -0,05 a 0,21) PP: 0,05% (IC 95% :-0,08 a 0,18)</p> <p>Variables secundarias: - Episodios hipoglucémicos totales: RR= 0,82 (IC 95%: 0,69 a 0,99), p=0,0359</p> <p>- % Respondedores: NS IDeg + IAsp: 49% IGlar + IAsp: 50%</p> <p>Otras variables: - Episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados: RR= 0,75 (IC 95%: 0,58 a 0,99), p= 0.039</p> <p>%Abandonos: Totales: IDeg + IAsp: 18% IGlar + IAsp: 16%</p> <p>Por EA: IDeg + IAsp: 4% IGlar + IAsp: 4%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: IDeg + IAsp: 81% IGlar + IAsp: 79%</p> <p>%EA graves: IDeg + IAsp: 10% IGlar + IAsp: 11%</p>	<p>Total: 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorizado: 1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas: 1 - Aleat. propiada: 1 - Enmascaram.: -1

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Zinman et al.</p> <p>NCT00765817</p> <p><i>Diabetes Care, 35, 2464-2471 2012</i></p> <p>Financiado por Novo Nordisk</p> <p>Epar: 3579</p> <p>BEGIN ONCE_LONG DM2</p>	<p>Ensayo clínico "treat to target", aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, grupos paralelos y controlado frente a glargina</p> <p>Diseño. No inferioridad</p> <p>Duración: 52 semanas</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de de IDeg + Met frente a IGlar + Met en pacientes con DM2 no correctamente controlados con ADOS.</p>	<p>N= 1030 pacientes con DM2 aleatorizados (3:1) IDeg:IGlar (HbA_{1c} basal: 8,2%) duración DM2 9,4-8,6 Edad media 59 años</p> <p>Criterios de inclusión: Adultos ≥18 años diagnóstico de DM2>6meses, sin tratamiento previo de insulina (insulin-naïve) y en tratamiento con ADOS en los 3 mese anteriores. Con o sin tratamiento con metformina, o metformina en combinación con secretagogos o inhibidor de la alfa glucosida Capacidad de utilización tiras de glucemia. HbA_{1c} 7%- 10% IMC ≤ 40kg/m²</p> <p>Criterios de exclusión: Tratamiento con GLP-1 o Tiazolidindionas en los 3 meses previos. Enfermedad CV, enf oncológicas, enf renal, enf hepáticas antecedentes de hipoglucemias graves recurrentes o con dificultad para identificar las hipoglucemias.</p> <p>2 grupos: -IDeg + Met: IDeg 1 vez al día en la comida principal + Met +- IDPP-4 (n=773) -IGlar + Met: IDeg 1 vez al día siempre en la misma hora + Met +- IDPP-4 (n=257)</p> <p>Dosis de inicio 10UI. Titulación de dosis para conseguir objetivo de control de las glucemias capilares con automonitorización (tiras).</p>	<p>Eficacia Variable principal:</p> <p>Cambios en % HbA_{1c} respecto al valor basal (semana 52).</p> <p>Margen de no inferioridad: ≤ 0,4%.</p> <p>Análisis LOCF Variables secundarias:</p> <p>Episodios hipoglucémicos confirmados totales, cambios en la glucemia plásmatica en ayunas y la cambios en los perfiles capilares de 9 puntos con automonitorización (tiras), %pacientes que alcanzan objetivos de HbA_{1c} <7% (respondedores). y mejora estado funcional (con test SF-36) Hipótesis de superioridad</p> <p>Otras variables:</p> <p>Episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados cambio en el peso respecto a la basal; dosis totales de insulina administrada.</p>	<p>Variable principal: Diferencia cambio %HbA_{1c} respecto al basal IDeg – IGlar: ITT: -1,06% vs -1,19%; diferencia= 0,09% (IC 95%: -0,04 a 0,22) PP: 0,13% (IC 95%:- 0,01 a 0,26)</p> <p>Variables secundarias: -Episodios hipoglucémicos confirmados: RR: 0,82 (IC 95%: 0,64 a 1,04), NS</p> <p>- % Respondedores: NS: IDeg + Met: 52% IGlar + Met 54%</p> <p>Otras variables - Episodios hipoglucémicos nocturnos IDeg vs IGlar: RR= 0,64 (IC 95%: 0,42 a 0,98), p= 0.038</p> <p>%Abandonos: Totales: IDeg + Met: 20,6 IGlar + Met : 23,3</p> <p>Por EA: IDeg + Met:2,6 IGlar + Met 1,9</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: IDeg + Met: 12,3% IGlar + Met : 13,6%</p> <p>%EA graves: IDeg + Met :8,1% IGlar + Met : 10,1%</p>	<p>Total:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorizado: 1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas: 1 - Aleat. propia: 1 - Enmascaram.: -1 <p>Puntuación total: 2</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Gough et al.</p> <p>NCT01068665</p> <p>Diabetes Care. 2013: 1-7 (published online)</p> <p>Financiado por Novo Nordisk</p> <p>Epar: 3672</p> <p>BEGIN LOW VOLUME</p>	<p>Ensayo clínico “treat to target”, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, grupos paralelos y controlado frente a tratamiento activo</p> <p>Duración: 26 semanas + 1 sem seguimiento</p> <p>Objetivo: Evaluar en términos de no inferioridad la eficacia y seguridad de IDeg + Met ±IDPP-4 frente a IGlar + Met ±IDPP-4 en pacientes con DM2 no tratados con insulina previamente e inadecuadamente controlados con AOs</p>	<p>N= 460 pacientes con DM2 aleatorizados (1:1) (HbA1c basal: <7%)</p> <p>Criterios de inclusión: Adultos diagnosticados de DM2 durante ≥ 6 meses, no tratados previamente con insulina (insulín-naïve). HbA_{1c} 7-10% IMC ≤ 45kg/m² Tratamiento previo con MET con o sin tratamiento adicional con AOs durante ≥ 3 meses</p> <p>2 grupos: -IDeg* + Met ±IDPP : IDeg (200 U/mL) 1 vez al día en la comida principal + Met ±IDPP (n=230) -IGlar + IAsp: IGlar 1 vez al día en la cena + Met ±IDPP (n=230) Titulación de dosis para conseguir objetivo de control de las glucemias capilares con automonitorización (tiras).</p> <p>*IDeg: 200 U/mL</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes tratados en los 3 meses de participación del estudio con TZD, exenatida, o liraglutida, enfermedad cardiovascular (por ej: ictus, IAM, angor inestable) durante los 6 meses de duración del ensayo, HTA no controlada (TAS ≥ 180 mm Hg o TAD ≥ 100 mm Hg), alteración función hepática (amino-alanín transferasa ≥ 2,5 veces los límites superiores de la normalidad), alteración de la función renal (creatinina sérica ≥ 1,4 mg/dL para varones y ≥ 1,3 mg/dL para mujeres), hipoglucemia recurrente severa (más de un episodio que haya requerido asistencia en los 12 meses anteriores) con dificultad para identificar las hipoglucemias, hospitalización por cetoacidosis diabética durante los 6 meses del estudio, y retinopatía o maculopatía proliferativa.</p>	<p>Eficacia Variable principal: Cambios en % HbA_{1c} respecto al valor basal (semana 26)</p> <p>Margen de no inferioridad: ≤ 0,4%.</p> <p>Variables secundarias: Episodios hipoglucémicos totales, cambios en la glucemia capilar en ayuna, variabilidad en el control de las glucemias capilares con automonitorización (tiras), %pacientes que alcanzan objetivos de HbA_{1c} <7% sin episodios hipoglucémicos confirmados.</p> <p>Otras variables secundarias: Número de episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados, cambio en el peso respecto a la basal; dosis totales de insulina administrada, % pacientes que alcanzan objetivos de HbA_{1c} <7% (respondedores).</p>	<p>Análisis por protocolo</p> <p>Variable principal: Diferencia cambio %HbA_{1c} respecto al basal IDeg – IGlar: ITT: -1,30% vs -1,32%; diferencia= 0,04% (IC 95%:-0,11 a 0.19)</p> <p>Variables secundarias: - Episodios hipoglucémicos confirmados: RR= 0,86 (IC 95%: 0,58 a 1,28), p= NS</p> <p>Otras variables secundarias: - Episodios hipoglucémicos confirmados nocturnos: RR= 0,64 (IC 95%: 0,30 a 1,37), p= NS</p> <p>- % Respondedores: NS IDeg + Met ±IDPP-4: 52% IGlar +Met ±IDPP-4: 56%</p> <p>%Abandonos: Totales: IDeg + Met ±IDPP: 14% IGlar + Met ±IDPP: 13%</p> <p>Por EA: IDeg + Met ±IDPP: 2,2% IGlar + Met ±IDPP: 1,7%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: IDeg + Met ±IDPP: 65% IGlar + Met ±IDPP: 68%</p> <p>%EA graves: IDeg + Met ±IDPP : 6,6% IGlar + Met ±IDPP : 4.4%</p>	<p>Total: 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorizado: 1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas: 1 - Aleat. propiada: 1 - Enmascaram.: -1 <p>Aunque el estudio no es doble ciego, las pérdidas son aceptables y buena parte de ellas se justifican y si el análisis es por intención de tratar (cosa que no queda claro en el ensayo, aunque lo reflejen la tabla suplementaria, que la calidad es aceptable</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Meneghini C et al. NCT01006291</p> <p>Diabetes Care. 2013 Abr;98:858-64.</p> <p>Financiado por Novo Nordisk</p> <p>Epar: 3668</p>	<p>Ensayo clínico “treat to target”, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, grupos paralelos y controlado frente a tratamiento activo</p> <p>Duración: 26 semanas + 1 sem seguimiento</p> <p>Objetivo: Evaluar en términos de no inferioridad la eficacia y seguridad de IDeg flexible (IDeg FF vs I Deg vs IGlar, todas ellas con Met ±SU/glin ± pio en pacientes con DM2 e inadecuadamente controlados con AOs</p>	<p>N= 687 pacientes con DM2 aleatorizados (1:1:1) (HbA1c basal: <7%)</p> <p>Criterios de inclusión: Adultos ≥ 18 años, diagnóstico de DM2 ≥ 6 meses, tratados previamente con ADOs solo, insulina basal sola o en combinación de ADOs e insulina basal. Los ADOs fueron: MET (sola o en combinación), secretagogos (SU o glinidas), pioglitazona IMC ≤ 40kg/m2 - HbA1c = 7-11% tratamiento previo con AOs (SU/glin ± pio) - Hb A1c= 7-10% Cualquier insulina basal ± AOs</p> <p>3 grupos: -IDeg flexible* + Met ±SU/glin ± pio: IDeg (100 Unid/mL, 3 ml FlexPen) 1 vez al día, con 8-40 h intervalo entre las dosis + Met ±SU/glin ± pio (n=229) -IDeg OD* + Met ±SU/glin ± pio: IDeg 1 vez al día, en la comida principal + Met ±SU/glin ± pio (n=228) -IGlar+ Met ±SU/glin ± pio: IGlar 1 vez al día en la comida principal (100 Unid/mL, 3 ml SoloSTAR) +Met ±SU/glin ± pio (n=230)</p> <p>Titulación de dosis para conseguir objetivo de control de las glucemias capilares con automonitorización (tiras).</p> <p>Criterios de exclusión: En tratamiento con análogos de GLP-1, rosiglitazona, IDPP-4 o inhibidores de la α- glucosidasa, en los 3 meses anteriores; corticoides sistémicos, beta-bloqueantes o IMAO; enfermedad CV en los 6 meses anteriores; HTA grave alteración de la función hepática; alteración de la función renal; hipoglucemia recurrente severa o con dificultad para identificar las hipoglucemias u hospitalización por cetoacidosis diabética durante los 6 meses anteriores; retinopatía o maculopatía proliferativa en tratamiento; embarazo; cáncer;</p>	<p>Eficacia Variable principal: Cambios en % HbA_{1c} respecto al valor basal (semana 26). Margen de no inferioridad: ≤ 0,4%.</p> <p>Variables secundarias: Cambios en la glucemia capilar en ayunas; episodios hipoglucémicos totales, número de episodios hipoglucémicos nocturnos confirmados, cambio en el peso respecto a la basal; dosis totales de insulina administrada.</p>	<p>Análisis por protocolo Variable principal: Diferencia cambio %HbA_{1c} respecto al basal ITT IDeg FF vs IDeg OD vs IGlar= -1,28 vs -1,26; diferencias= (IDeg FF – IGlar)= 0,04% (IC 95%:-0,11 a 0.19) 0,04% (IC 95%:-0,12 a 0.20) (Se demuestra la no-inferioridad)</p> <p>Variables secundarias: - Diferencia cambio % HbA_{1c} respecto al basal (IDeg FF – IDeg OD): -0,13% (IC 95%: -0,29 a 0,03) (NS) (Tabla suplementaria 5) Diferencia en los cambios en la glucemia en ayunas (FPG): (IDeg FF – IGlar) RR= -0,42 (IC 95%: -0,82 a -0,02) (IDeg FF – IDeg OD): RR= -0,05 (IC 95%: -0,45 a 0,35)</p> <p>- Episodios hipoglucémicos confirmados: (IDeg FF-IGlar) RR= 1,03 (IC 95%: 0,75 a 1,40), NS (IDeg FF – IDeg OD): RR= 1,10 (IC 95%: 0,79 a 1,52), NS</p> <p>- Episodios hipoglucémicos confirmados nocturnos: (IDeg FF-IGlar) RR= 0,77 (IC 95%: 0,44 a 1,35), NS (IDeg FF – IDeg OD): RR= 1,18 (IC 95%: 0,66 a 2,12), NS</p> <p>- %pacientes que alcanzan objetivos: HbA_{1c} <7%: NS IDeg FF-IGlar = 39,8% vs 43,9%, p=0,34, NS IDeg FF- IDeg OD= 38,9% vs 40,8%, p=0,99, NS</p> <p>Ver tablas suplementarias Abandonos: Totales</p>	<p>Total: 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatorizado: 1 - Doble ciego: 0 - Pérdidas: 1 - Aleat. propiada: 1 - Enmascaram.: -1

				<p>Deg flexible = 11,3% IDeg OD = 10,5% IGlar = 11,7%</p> <p>Por EA: Deg flexible = 0,87% IDeg OD = 0,43% IGlar = 0,87%</p> <p>%EA relacionados con el tratamiento: Deg FF = 53% IDeg OD = 57% IGlar = 56%</p> <p>%EA graves: Deg FF = 3% IDeg OD = 4% IGlar = 2%</p>	
--	--	--	--	--	--

Cuestionario para la valoración global de la aplicabilidad de los ensayos clínicos

ESTUDIOS EN DM1	
Referencia (Autor, publicación)	Comentarios (Cuestionario para la valoración global de la aplicabilidad de los ensayos clínicos) [Anexo 4]
Heller S. et al.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comparador adecuado, aunque no sea la insulina que recomiendan la mayoría de las GPC que es la NPH. 2. Variables de medida adecuadas. Por tratarse de un ensayo "treat to target", la utilidad es limitada para aportar información de eficacia. 3. Criterios de inclusión adecuados. Criterios de exclusión muy estrictos: pueden condicionar la aplicabilidad de los resultados ya que se excluyen los pacientes con más riesgo de complicaciones, como la hipoglucemia. La validez externa puede estar comprometida. 4. Los resultados podrían aplicarse a la práctica clínica pero con muchas limitaciones, en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias nocturnas. 5. Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio. Las diferencias en el horario de administración de las dos insulinas (IDeg en la cena y IGLar a cualquier hora del día, aunque la mayoría fue a la cena) pueda sesgar los datos de episodios de hipoglucemia nocturna.
Mathieu C et al.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comparador adecuado, aunque no sea la insulina que recomiendan la mayoría de las GPC que es la NPH. 2. Variables de medida adecuadas. Por tratarse de un ensayo "treat to target", la utilidad es limitada para aportar información de eficacia. No hay datos del % de pacientes que cumplen objetivo terapéutico (HbA1c<7%). 3. Criterios de inclusión adecuados. Criterios de exclusión muy estrictos: pueden condicionar la aplicabilidad de los resultados ya que se excluyen los pacientes con más riesgo de complicaciones, como la hipoglucemia. La validez externa puede estar comprometida. 4. Los resultados podrían aplicarse a la práctica clínica pero con muchas limitaciones, en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias nocturnas. La administración de insulina en basal en bolus en pacientes DM1 a cualquier hora del día puede no implicar mejor adherencia al tratamiento. En pacientes DM1, la "flexibilización" de la pauta de insulina puede no implicar una mejora en la adherencia y confundir más que ayudar al paciente en el control de la enfermedad. 5. Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio. Las diferencias en el horario de administración de las dos insulinas (IDeg en la cena y IGLar a cualquier hora del día, aunque la mayoría fue a la cena) pueda sesgar los datos de episodios de hipoglucemia nocturna. No existe un correcto ocultamiento de la secuencia de randomización de los pacientes; sólo hay enmascaramiento parcial para las variables de seguridad.

ESTUDIOS EN DM2

Referencia (autor, publicación)	Comentarios (Cuestionario para la valoración global de la aplicabilidad de los ensayos clínicos) [Anexo 4]
Garber et al.	<p>1. Comparador La insulina Glargina sería un comparador adecuado, aunque no el Gold-standard, que en este caso sería I. NPH</p> <p>2. Variables de medidas adecuadas. La HbA1C se considera un parámetro adecuado para valorar el control de glucemia a corto plazo. Sólo se incluyen variables de eficacia intermedias pero no hay resultados en variables finales relacionadas con morbi-mortalidad cardiovascular ni con el desarrollo de complicaciones microvasculares. Por tratarse de un ensayo "treat to target", la utilidad es limitada para aportar información de eficacia.</p> <p>3. Criterios de inclusión adecuados. Criterios de exclusión muy estrictos: pueden condicionar la aplicabilidad de los resultados ya que se excluyen los pacientes con más riesgo de complicaciones, como la hipoglucemia. Se excluye a un amplio grupo de pacientes que son habituales en la práctica clínica. La validez externa puede estar comprometida.</p> <p>4. Los resultados NO pueden aplicarse directamente a la práctica clínica porque no la población estudiada no es representativa de la población general.</p> <p>5. Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio. Tamaño de la muestra sólo calculado para la variable principal. Diseño abierto. Imposibilidad de enmascaramiento. Tanto los pacientes como los investigadores podían distinguir los tipos de insulina por su aspecto (dispositivos). Esto puede afectar a los resultados del estudio sobre todo a resultados de variables subjetivas como la hipoglucemia y la calidad de vida.</p>
Zinman et al.	<p>1. Comparador: En la DM2 no se recomienda el uso generalizado de análogos de insulina. La insulina de elección es la NPH. La insulina Glargina y detemir serían los análogos con perfil similar a la I. degludec: por su duración y por el tipo de curva. La insulina Glargina sería un comparador adecuado, aunque no el Gold-standard, que en este caso sería I. NPH</p> <p>2. Variables de medida La HbA1C se considera el parámetro adecuado para valorar el control de glucemia a corto plazo. No se evalúan variables relacionadas con morbi-mortalidad cardiovascular ni con el desarrollo de complicaciones microvasculares (sólo variables de eficacia intermedias). Por tratarse de un ensayo "treat to target", la utilidad es limitada para aportar información de eficacia.</p> <p>3. Criterios de inclusión adecuados. Criterios de exclusión NO son adecuados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si uno de los objetivos es comparar los episodios hipoglucémicos totales, severos y nocturnos, la exclusión de pacientes con hipoglucemias graves recurrentes o asintomáticas del estudio hace que los resultados pierdan validez. Se excluye del estudio a los pacientes en los que el uso de análogos podría tener su principal indicación - La exclusión de pacientes con patologías clínicamente significativas (CV, hepática, renal, y oncológica) afecta a la aplicabilidad (el porcentaje de comorbilidad en pacientes con DM2 es importante). Además no se define que se considere patología clínicamente significativa <p>4. Aplicación de Los resultados NO pueden aplicarse directamente a la práctica clínica porque no la población estudiada no es representativa de la población general. Previo a la randomización se excluyeron del estudio casi una tercera parte de los pacientes por no cumplir los criterios de inclusión o cumplir alguno de los de exclusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se ha excluido a pacientes con patologías crónicas - La media de edad 59 (49-69) no es representativa de la población española. La prevalencia en pacientes entre 65-75 años es de 16,7% y en los mayores de 75 años el 19,3%. No se incluyen pacientes ancianos que es un grupo especialmente vulnerable a las hipoglucemias. - No se ha tenido en cuenta el uso de otras medicaciones concomitantes: La comorbilidad en DM2 es alta y por tanto la polimedicación. - En el estudio los pacientes tomaban sólo metformina (menos del 2%, met+ I DPP4-. La insulínización basal se inicia cuando la terapia con 2 ADOS, o con 3 fracasa y se mantiene la metformina y/o secretagogos. No hay ninguna recomendación de DPP4-inh con la terapia de insulínización basal <p>5. Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio.</p> <ul style="list-style-type: none"> - El número de pérdidas tras la randomización es >20%, sin justificación de todas las pérdidas. - El análisis LOCF puede ser adecuado para la variable de HbA1C (en la cual se puede suponer que se ha conseguido una estabilización de los niveles a las 12-16 semanas y que este se mantiene, pero no es adecuado para valorar la tasa de hipoglucemias que supuestamente irán aumentando a lo largo del tiempo. - No hay datos de eficacia y seguridad a largo plazo. - Pacientes e investigadores podían distinguir los tipos de insulina por sus aspectos. Esto puede afectar a los resultados del estudio sobre todo a resultados de variables subjetivas como la hipoglucemia y la calidad de vida.

<p>Gough et al.</p>	<p>1. Comparador</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parece adecuado que sea glargina, por considerarse de referencia en DM2 (sin control con AOs), por su similitud en duración y efectos farmacoterapéuticos. - Por otro lado, no hay ensayos publicados con insulina NPH y con insulina detemir, ya que el único ensayo publicado compara a la misma con una insulina de mezcla. <p>2. Variables de medida</p> <ul style="list-style-type: none"> - La variable HbA_{1c} es el principal parámetro evaluado en la práctica clínica, aunque se considera una variable subrogada, pero en estudios de no inferioridad parecen adecuadas las variables resultado y de efectos adversos. - Tiempo de duración corto (< 52 semanas). - Al ser la variable principal de medida una variable intermedia, no es una variable centrada en el paciente, en función de la morbi-mortalidad, reducción de síntomas, calidad de vida, hospitalizaciones,... <p>3. Criterios de inclusión adecuados y los de exclusión muy estrictos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los criterios de exclusión son muy restrictivos y se excluyen muchos pacientes que podrían ser candidatos a recibir el tratamiento evaluado (hipertensos, enfermos con enfermedades concomitantes, como angor, ictus, IAM,...) y esto limita la validez externa. - En este ensayo, aunque en las tablas suplementarias se hace extensivo que los análisis son PP y por ITT, pero en el ensayo no se ve el análisis por ITT, por lo que si esto es así, los resultados son poco extrapolables a la población real en la que se va a aplicar. <p>4. Aplicación de los resultados a la práctica clínica:</p> <p>Los resultados podrán aplicarse a la práctica clínica, pero con limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si no se ha realizado análisis por ITT, no serían aplicables a la población real (como se ha dicho anteriormente). - Lo mismo sucede por la restricción de los criterios de exclusión, que limita la generalidad de los resultados a la población general, sobre todo por tratarse de pacientes con DM2 y se excluyen hipertensos, pacientes con ictus, IAM,... <p>Incluir NNT (cuando proceda)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los resultados podrían aplicarse a la práctica clínica pero con muchas limitaciones, en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias nocturnas. <p>5. Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio.</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tamaño es pequeño, aunque suficiente para demostrar no inferioridad. - Por otro lado, si solo se realizó análisis PP y no se realizó análisis por ITT (ya que esto no queda claro en el ensayo), podría existir un sesgo importante, que limita la extrapolación de dichos resultados.
<p>Meneghini C et al.</p>	<p>1. Comparador</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parece adecuado que sea glargina, por considerarse de referencia en DM2 (sin control con AOs), por su similitud en duración y efectos farmacoterapéuticos. - Por otro lado, no hay ensayos publicados con insulina NPH y con insulina detemir, ya que el único ensayo publicado compara a la misma con una insulina de mezcla. <p>2. Variables de medida:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La variable HbA_{1c} es el principal parámetro evaluado en la práctica clínica, aunque se considera una variable subrogada, pero en estudios de no inferioridad parecen adecuadas las variables resultado y de efectos adversos. - Tiempo de duración corto (< 52 semanas). - Al ser la variable principal de medida una variable intermedia, no es una variable centrada en el paciente, en función de la morbi-mortalidad, reducción de síntomas, calidad de vida, hospitalizaciones,... <p>3. Los criterios de inclusión y exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los criterios de exclusión son muy restrictivos y se excluyen muchos pacientes que podrían ser candidatos a recibir el tratamiento evaluado (hipertensos, enfermos con enfermedades concomitantes, como angor, ictus, IAM,...) y esto limita la validez externa. <p>4. Aplicación de los resultados a la práctica clínica</p> <p>Los resultados podrán aplicarse a la práctica clínica, pero con limitaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al ser muy restrictivos los criterios de exclusión en pacientes con DM2 (se excluyen pacientes hipertensos, con IAM, con ictus,...), se limita la generalidad de los resultados a la población general. <p>Incluir NNT (cuando proceda)</p> <p>5. Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio.</p> <ul style="list-style-type: none"> - El tamaño es pequeño, aunque suficiente para demostrar no inferioridad. - Aunque se realizó análisis por intención de tratar, que no difiere de manera importante del de protocolo, las pérdidas han sido importantes y esto debilita los resultados.