

INSULINA DEGLUDEC

Diabetes mellitus

2016; (7)
http://dx.doi.org/10.11119/FEM2016-07



NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO TERAPÉUTICO
Insulina degludec (DCI)	A10AE - Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Tresiba® (Novo Nordisk)	plumas precargadas 3 mL (dosis 100U/mL)
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Junio de 2016	Receta médica. Visado de inspección

PUNTOS CLAVE

- Insulina degludec es un nuevo análogo de insulina de acción prolongada, autorizado para tratar la diabetes mellitus (DM) en adultos, adolescentes y niños >1 año. En pacientes con DM1 debe utilizarse junto con una insulina de acción rápida para el control de la glucemia postprandial.
- I. degludec está financiada de forma restringida (requiere visado) para pacientes con DM1 y DM2 tratados con insulinas y análogos de acción prolongada que necesitan 2 inyecciones basales diarias, que se caracterizan por un riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemias.
- No se ha comparado frente a la insulina NPH (insulina basal recomendada). Se ha mostrado similar a I. glargina en la reducción de la HbA_{1c} y se ha asociado a tasas de hipoglucemias similares a las de otros análogos de insulina de acción prolongada tanto en DM1 como en DM2.
- La pequeña ventaja de i. 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) en los ensayos clínicos.
- No se dispone de información en 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.
- Frente a otros análogos de insulina, i. degludec es de eficacia similar y no ha mostrado diferencias sustanciales en hipoglucemias totales confirmadas o graves, por lo que **insulina degludec no supone un avance terapéutico en la diabetes mellitus.**

QUÉ ES

La insulina degludec es el tercer análogo de acción prolongada comercializado, indicado para tratar la diabetes mellitus (DM) en adultos, adolescentes y niños >1 año. Se administra 1 vez/día, preferiblemente siempre a la misma hora, igual que NPH y los análogos de acción prolongada. Se puede administrar con cierta flexibilidad, asegurando siempre un mínimo de 8 horas entre inyecciones. En DM1, debe combinarse con una insulina de acción corta/rápida para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas (1,2). Insulina degludec está financiada (requiere visado) para los pacientes con DM1 y DM2 tratados con insulinas y análogos de acción prolongada que necesitan 2 inyecciones basales diarias y que presentan un riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemias.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS CON INSULINA

El objetivo en DM es alcanzar un control glucémico adecuado y minimizar el riesgo de hipoglucemia para evitar las complicaciones a corto plazo (coma hipo o hiperglucémico) y las complicaciones a largo plazo (micro y macrovasculares). Cuando no se alcanza el control glucémico a pesar de la doble terapia con antidiabéticos orales, las guías recomiendan, tanto en DM1 como en DM2, usar como insulinas basales la insulina humana isofana (NPH) y los análogos de acción prolongada (i. glargina e i. detemir). Por su mejor relación coste-efectividad, suele recomendarse la NPH en primera línea y considerar glargina y detemir, para cuando ocurre: hipoglucemias recurrentes que no se corrigen modificando la pauta de NPH; no se puede aumentar la dosis de NPH para controlar la hiperglucemia matinal por riesgo de hipoglucemia nocturna; se requiere un cuidador externo para administrar la insulina y el análogo permita una única inyección al día en lugar de dos; el médico considere necesario simplificar la pauta para incrementar el cumplimiento al tratamiento, o a requerimiento del paciente (3-10).



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente



NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO

**Insulina degludec:
similar a otros
análogos de acción
prolongada.**

INSULINA DEGLUDEC FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	INSULINA NPH	INSULINA DETEMIR	INSULINA GLARGINA
Eficacia	No se ha comparado	Similar en DM1 No se ha comparado en DM2	Similar en DM1 y DM2
Seguridad	No se ha comparado	Similar	Similar
Pauta	Similar	Similar	Similar
Coste	Insulina degludec más cara	Insulina degludec más cara	Insulina degludec más cara

EFICACIA

I. degludec se ha comparado en pacientes con DM1 frente a i. glargina (11,12) e i. detemir (2,13) y en pacientes con DM2 frente a i. glargina (14-18) o sitagliptina (19) en la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Todos fueron ensayos de no inferioridad con i. degludec 100 U/ml administrada 1 vez/día en la cena (salvo un estudio con 200 U/ml (16)). Dos de los estudios (13,17) incluyeron un brazo de i. degludec en dosificación flexible, con un intervalo de 8 a 40 horas entre dosis.

En DM1 i. degludec fue no inferior a i. glargina e i. detemir y no hubo diferencias administrando i. degludec 1 vez/día o en régimen flexible (11,13). En DM2, i. degludec también demostró la no inferioridad frente a i. glargina (14,15) y frente a sí misma utilizada en régimen de dosificación flexible (17).

SEGURIDAD

I. degludec muestra un perfil de efectos adversos similar al del resto de insulinas (2), pero no se ha establecido su seguridad a largo plazo. Un metanálisis realizado por la FDA, basado en 16 ensayos clínicos, postula que i. degludec podría aumentar el riesgo compuesto de: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no fatal y angina inestable (20) lo que refleja incertidumbre relativa sobre su seguridad cardiovascular.

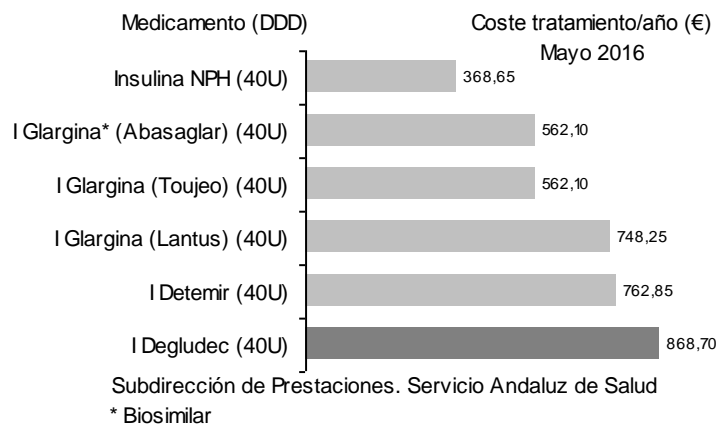
En pacientes DM1 i. degludec no mostró diferencias significativas en hipoglucemias confirmadas y en DM2 el resultado sólo fue favorable a i. degludec en uno de los ensayos, realizado con el régimen de insulina basal-bolus, con una diferencia de 2,5 episodios menos por paciente y año en el grupo de i. degludec (0,82; IC 95%: 0,69 a 0,99; p=0,0359) (14). 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, un porcentaje importante de los pacientes de los ensayos había estado ya en tratamiento con i. glargina (60-70% en DM1 y 30-40% en DM2).

La ventaja de i. degludec en los eventos hipoglucémicos nocturnos (1,5 eventos menos por paciente y año en DM1 (11) y 0,45 eventos menos en DM2 (14) desaparece cuando se amplía en 2 horas el horario considerado nocturno (0 a 8h en lugar de 0h a 6h) como se comprobó en un meta-análisis elaborado por la FDA (21) (DM1: RR0-6h 0,85 IC95%: 0,68 a 1,06. RR0-8h 1,05 IC95%: 0,33 a 3,35 y DM2: RR0-6h 0,69 IC95%: 0,59, 0,81. RR0-8h: 0,89 IC95%: 0,47 a 1,72). En hipoglucemias graves no hubo diferencias en DM1, y en DM2 el porcentaje fue muy bajo (0-1%).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Tresiba®](#). 2015.
- 2- [EMA](#). EPAR Tresiba: Insulin degludec. EMA/CHMP/557821/2012.
- 3- Aguilar Diosdado M et al. Diabetes mellitus. [PAI](#). 2ª ed. 2011.
- 4- [SNS](#). Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. 2012.
- 5- [SIGN](#). Management of diabetes: a national clinical guideline. SIGN 116. 2013.
- 6- Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. GPC [SNS](#): OSTEBA n.º 2009/10. 2012.
- 7- [NICE](#). Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NG17. 2015.
- 8- [Sevei Català de la Salut](#). Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. N.01/2013.
- 9- [NICE](#). Type 2 diabetes in adults: management. NG28. 2015.
- 10- Mata M et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. [ICS](#). GPC num. 15. 2010.
- 11- Heller S et al. Insulin degludec, an ultra-longacting 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):1489-97.
- 12- Thalange N 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; 16:164-176.
- 13- Mathieu C 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):1154-62.
- 14- Garber AJ et al. Insulin degludec, an ultra-longacting 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):1498-507.
- 15- Zinman B 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):2464-71.
- 16- Gough SC et al. Low-Volume Insulin Degludec 200 units/mL Once Daily Improves Glycemic Control Similar to Insulin Glargine With a Low Risk of Hypoglycemia in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. [Diabetes Care](#) 2013; 36:2536-42.
- 17- Meneghini L et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. [Diabetes Care](#) 2013; 36(4):858-64.
- 18- Onishi Y et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. [Diabetes Obes Metab](#) 2013; 15(9):826-32.
- 19- Philiis-Tsimikas A et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. [Diabetes Obes Metab](#) 2013; 15: 760-766.
- 20- [US FDA Briefing document](#) - Insuline Degludec and Insuline Degludec/Aspart-NDA 203313 and NDA 203314. 2012.
- 21- Ratner RE et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. [Diabetes. Obes. Metab.](#) 2013; 15:175-84.

COSTE



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los análogos de insulina de acción prolongada (i. glargina e i. detemir) se suelen recomendar para casos tratados con insulina NPH que presentan episodios de hipoglucemias recurrentes y nocturnas; o, cuando concurren ciertas circunstancias del paciente o su entorno en las que sea necesaria una única inyección al día en lugar de dos y el análogo lo permite.

I. degludec se ha mostrado no inferior a i. glargina e i. detemir en el control de la glucemia a corto plazo. No se ha comparado frente a insulina NPH, ni se dispone de datos de eficacia en términos de prevención de las complicaciones micro y macrovasculares. La ligera ventaja de i. degludec en incidencia de episodios hipoglucémicos nocturnos (1,5 menos por paciente y año en DM1 y 0,45 menos en DM2) desaparece cuando se considera como horario nocturno de 0 a 8 h, en lugar de las 0 a 6 que figura en los estudios. Así mismo, en los ensayos se excluyeron los pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia, como son aquellos con hipoglucemias nocturnas recurrentes, con problemas para identificar síntomas de hipoglucemia o con enfermedad renal, por lo que los resultados no serían aplicables a estos pacientes.

Frente a otros análogos de acción prolongada, i. degludec es similar en eficacia y no ha mostrado diferencias sustanciales en hipoglucemias totales confirmadas o graves, teniendo un coste superior a todos sus comparadores por lo que **insulina degludec no supone un avance terapéutico en la diabetes mellitus.**