

INSULINA DEGLUDEC

Arroyo V, García MR, De la Hija MB. Sº de Farmacia de AP
Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina

El principal objetivo del tratamiento con insulina es alcanzar el control glucémico con el menor riesgo de hipoglucemias. El temor a las hipoglucemias es motivo de preocupación en pacientes diabéticos y cuidadores, que puede incluso afectar a la adherencia al tratamiento. Quizá por esta razón en los últimos años se ha producido un incremento paulatino en el uso de análogos de insulina y un descenso de la insulina isofánica o NPH. En nuestra región, en los 6 últimos años, el número de pacientes tratados con análogos de acción lenta ha pasado de 14.336 a 22.156, mientras que los que están en tratamiento con insulina NPH de acción intermedia han descendido de 3.571 a 1.768. La insulina degludec es un nuevo análogo de insulina basal, producido por tecnología de ADN recombinante, de mayor duración de acción que los comercializados hasta ahora, que ofrece cierta flexibilidad en la dosificación.

INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año¹. En el SNS sólo se financia a pacientes diabéticos tipo 1 y 2 tratados con insulinas y análogos de insulina de acción prolongada que necesitan dos inyecciones basales diarias y que se caracterizan por riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemias, requiriendo visado e informe del médico especialista o de primaria.

POSOLOGÍA

Se administra vía s.c. 1 vez/día, preferiblemente a la misma hora, aunque en situaciones concretas en que esto no sea posible ofrece flexibilidad respecto al horario de administración, siempre que se asegure un mínimo de 8 h y un máximo de 40 entre inyecciones.

En Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) puede administrarse en combinación con antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1 y bolos de insulina, y en Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) debe combinarse con insulina de acción corta/rápida para cubrir las necesidades durante las comidas.

Está disponible en plumas precargadas de 3 ml con 100 U/ml (300 U/pluma), que permiten suministrar de 1 a 80 U por inyección en incrementos de 1 U. En DM2 la inicial recomendada es de 10 U/día¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Se une específicamente al receptor de insulina humana, produciendo los mismos efectos farmacológicos que ésta. El efecto hipoglucemiante se debe a que facilita la absorción de glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas, y a que inhibe la producción hepática de glucosa.

Tras la inyección subcutánea forma multihémeros solubles que forman un depósito. Los monómeros se separan gradualmente, pasando a la circulación de forma continuada y lenta, produciendo un efecto hipoglucemiante plano y estable que se distribuye uniformemente a lo largo de un periodo de 24 h. La vida media es de unas 25 h (doble que la de insulina glargina) y la duración de acción superior a 42 h^{1,2}.

EFICACIA

Se han realizado 11 ensayos clínicos "treat-to-target," multinacionales, de 26 o 52 semanas, aleatorizados, controlados, paralelos y abiertos, en los que se administra insulina degludec a 4.275 pacientes, 1.102 con DM1 y 3.173 con DM2⁴. En su mayoría son de no-inferioridad vs insulina glargina. En DM1 la principal evidencia procede de 2 ensayos fase III, comparativos frente a glargina, como parte de un esquema bolo-basal (a los pacientes se les administra además insulina aspart en las comidas)^{3,4}. Uno de los estudios comparó insulina degludec en esquema de dosificación flexible (mín. 8 h y máx. 40 h entre dosis) frente a las insulinas degludec y glargina administradas a la misma hora del día⁴. En ambos estudios se cumplieron los criterios de no-inferioridad para la variable principal, obteniéndose cifras similares de HbA_{1c} en la semana 52. Los pacientes con insulina degludec

utilizaron dosis inferiores que los de glargina al final del estudio (**tabla 1**). En un estudio con 350 niños/adolescentes (1-17 años) de 26 semanas, con una extensión de 52, se obtuvieron resultados en línea con los estudios en adultos⁵.

Tabla 1. Resultados de estudios en adultos diabéticos tipo 1

| | Dif. HbA _{1c} mmol/mol (%) | Dosis/día al final del estudio (U/ kg) | Dif. peso (kg) | Hipoglucemia nocturna (Casos/ pac-año) |
|--|--|---|-------------------|---|
| BEGIN Basal-Bolus Type 1 (52 semanas; n=629; Ref. 3) | | | | |
| Degludec | -4,4 (-0,40) | 0,75 | +1,8* | 4,41 |
| Glargina | -4,3 (-0,39) | 0,82 | +1,6* | 5,86 |
| BEGIN: Flex T (26 semanas y extensión de 52, n=493; Ref.4) | | | | |
| Degludec | -4,5 (-0,41) | 0,70 | +0,8* | 9,6 |
| Degludec-flex | -4,4 (-0,40) | 0,77 | +1,2* | 6,2 |
| Glargina | -6,3 (-0,58) | 0,84 | +1,6* | 10,0 |

Modificado de 6. (*) Diferencia no estadísticamente significativa.

Tabla 2. Resultados de estudios en diabéticos tipo 2

| | Dif. HbA _{1c} mmol/mol (%) | Dosis/día al final del estudio (U/ kg) | Dif. peso (kg) | Hipoglucemia nocturna (Casos/ pac-año) |
|--|--|---|-------------------|---|
| BEGIN Once Long (52 semanas, n=1.030, pacientes naïve; Ref. 7) | | | | |
| Degludec | -11,6 (-1,06) | 0,59 | +2,4* | 0,25 |
| Glargina | -13,0 (-1,19) | 0,60 | +2,1* | 0,39 |
| BEGIN Basal-Bolus Type 2 (52 semanas, n=1.006, pacientes no naïve; Ref. 8) | | | | |
| Degludec | -11,8 (-1,1) | 0,75 | +3,6* | 1,39 |
| Glargina | -12,6 (-1,2) | 0,69 | +4,0* | 1,84 |
| BEGIN Flex T (26 semanas, n=329, pacientes naïve y no naïve; Ref. 9) | | | | |
| Degludec | -13,6 (-1,07) | 0,5 (naïve) | +1,6* | 0,6* |
| Degludec-flex | -11,4 (-1,28) | 0,6 (no naïve) | +1,5* | 0,6* |
| Glargina | -3,5 (-1,26) | | +1,3* | 0,8* |

Modificado de 6. (*) Diferencias no estadísticamente significativas.

En DM2 destacan 3 estudios comparativos con insulina glargina, en los que se reclutaron pacientes diagnosticados al menos 6 meses antes, con IMC ≤ 40 kg/m² o ≤ 45 kg/m². En dos de ellos se requería una HbA_{1c} inicial entre 53 y 86 mmol/mol^{7,8}. En el tercer estudio la HbA_{1c} inicial debía estar entre 53 y 97 mmol/mol y se excluyeron pacientes tratados con agonistas de la GLP-1, rosiglitazona o gliptinas⁹. El tipo de paciente reclutado (naïve a insulina o experimentado) se indica en la **tabla 2**. En los tres estudios la insulina degludec mostró no-inferioridad vs insulina glargina en la variable principal, y en los dos primeros, menos hipoglucemias nocturnas. No hubo diferencias en la dosis diaria de insulina entre los brazos de tratamiento. También se ha comparado con sitagliptina en pacientes insulina-naïve, mostrando superioridad en el control glucémico, pero con más episodios de hipoglucemias totales¹⁰.

SEGURIDAD

El perfil de riesgo está en línea con los demás análogos de insulina, mostrando en los ensayos clínicos tasas similares de efectos adversos, en su mayoría de carácter leve- moderado¹¹.

La **hipoglucemia** fue uno de los más frecuentes. En todos los ensayos se tituló la insulina para alcanzar glucemias previas al desayuno de 70-90 mg/dl, cuando en los programas educacionales a pacientes diabéticos se recomiendan objetivos entre 90 y 126 mg/dl. Esto podría haber incrementado el riesgo de hipoglucemias⁶.

En general, las diferencias entre los casos totales de hipoglucemia "confirmada" (< 56 mg/dL o que requiere asistencia de terceras personas) y los de hipoglucemia grave no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, las nocturnas (producidas entre 24:00 y 06:00 h) fueron menos frecuentes con insulina degludec que con glargina (**tablas 1 y 2**), aunque las diferencias en términos absolutos fueron pequeñas. Por otra parte, la FDA ha puesto de manifiesto que existían diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto al horario de administración de la insulina basal que podrían afectar a los resultados y que la diferencia a favor de insulina degludec desaparece si se establece el periodo nocturno entre 22:00 y 06:00 o entre 24:00 y 8:00^{6,12}.

Otros efectos adversos que se pueden presentar, al igual que con otros análogos de insulina, son: reacciones alérgicas, reacciones y lipodistrofia en el punto de inyección (rotar el lugar de inyección reduce el riesgo), ganancia de peso (ver **tablas 1 y 2**) y formación no clínicamente significativa de anticuerpos anti-insulina con el tratamiento prolongado, que puede requerir ajuste de dosis¹.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las guías NICE para el manejo de la diabetes, recientemente actuali-

zadas, no contemplan el uso de la insulina degludec, recomendando en la DM1 la insulina detemir dos veces al día y como alternativas la glargina o detemir una vez al día. En DM2, cuando se requiere tratamiento insulínico, se recomienda en base a estudios de coste-efectividad la insulina NPH, considerando los análogos de acción larga, insulinas glargina (incluidas la biosimilar) y detemir, como alternativas en determinados pacientes. Sólo si no se alcanzan objetivos, se contemplan otras opciones, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y el coste de adquisición^{13,14}.

La flexibilidad respecto al horario de administración de la insulina degludec, también factible con la nueva concentración de insulina glargina (*Toujeo*® 30 U/ml), es un aspecto a valorar en pacientes con dificultad para ceñirse a un horario concreto.

Requiere visado de inspección, estando financiada por el SNS sólo para **pacientes diabéticos tipo 1 y 2 tratados con insulinas y análogos de insulina de acción prolongada que necesitan dos inyecciones basales diarias y que se caracterizan por riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemias**.

CONCLUSIONES

1. La insulina degludec es un nuevo análogo de acción larga y flexibilidad de dosificación.
2. En los ensayos clínicos ha mostrado no inferioridad vs insulina glargina en la reducción de niveles de HbA1c.
3. También ha mostrado menor riesgo de hipoglucemias nocturnas, aunque las diferencias en términos absolutos son pequeñas y hay limitaciones metodológicas que considerar.
4. Presenta un coste superior a los demás análogos de acción larga, por lo que su financiación está restringida en el SNS a pacientes concretos.

Presentaciones: Tresiba® 100u/ml 5 plumas precargadas de 3ml solución inyectable.

Grupo terapéutico:A10AE. Insulinas y análogos acción lenta para inyección.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida. Con visado.

COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

| | |
|--|---------|
| Insulina Degludec 40 UI/24h | 868,70€ |
| Insulina NPH 40 UI/24h | 370,11€ |
| Insulina Glargina Biosimilar 40 UI/24h | 562,10€ |
| Insulina Glargina 300 40 UI/24h | 562,10€ |
| Insulina Glargina 100 40 UI/24h | 730,30€ |
| Insulina Detemir 40 UI/24h | 766,50€ |

Fuente: facturación marzo 2016

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de insulina degludec. Tresiba®. Laboratorio Novo Nordisk. 21 de enero de 2013.
2. Simó R. Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec. *Av Diabetol*. 2013;29(1):4-11.
3. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diab Med*. 2013;30(11):1293-7.
4. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, 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: 1154-62.
5. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(3):164-76.
6. Insulin degludec for diabetes mellitus. *Drug Ther Bull* 2013;51(7):78-81.
7. Zimman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (**BEGIN Once Long**). *Diab Care*. 2012; 35: 2464-71.
8. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, 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): 1498-507.
9. 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. *Diab Care*. 2013; 36: 858-64.
10. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diab Obesity Metab*. 2013; 15:760-6.
11. European Medicines Agency CHMP Assessment Report – Tresiba. Procedure No. EMEA/H/C/002498 (20/9/12). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. Acceso 01/03/2016.
12. U.S. Food and Drug Administration, 2012. Briefing document NDA 203313 and NDA 203314 Insulin Degludec and Insulin Degludec/Aspart. Disponible en: <http://www.fda.gov>. Acceso 01/03/2016.
13. NICE guideline 17. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Published: 26 August 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>. Acceso 01/03/2016.
14. NICE guideline 28. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 2 December 2015. Disponible en: <http://nice.org.uk/guidance/ng28>. Acceso 01/03/2016.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés, Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@secam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012