

Insulina Detemir

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 en adultos y en diabetes tipo 1 en niños con edad superior a 6 años

Informe para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitari Vall d'Hebron
13/07/2006 Cod 07/06

1.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectua la solicitud: Dr. XXXXXX

Servicio: Endocrinología y Nutrición

Justificación de la solicitud: La Insulina Detemir (IDet) es un análogo de la insulina caracterizado por una duración de acción más larga que la INPH pero menor que la insulina glargina. Es útil en monoterapia en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y combinada con insulina de acción ultrarrápida en diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Fecha recepción de la solicitud: 23/02/2006

Autores: Juan Carlos Juárez, Núria Padullés, Lourdes Girona.

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Insulina detemir

Nombre comercial: Levemir® Flexpen

Laboratorio: Novo Nordisk Pharma

Grupo terapéutico:

Denominación: Antidiabéticos: Insulinas y análogos de acción prolongada Código ATC:A10AE

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación: Receta médica (TLD, aportación reducida)

Vía de registro: Reconocimiento mutuo

| Presentaciones y precio | | | | |
|--|----------------------|---------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVP con IVA (euros) | Coste por unidad PVL con IVA (euros) |
| Levemir® Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml | 5 plumas | 8135769 | 15,88 | 10,25 |

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

3.1 Mecanismo de acción.

La IDet es un análogo de insulina soluble de acción prolongada, obtenida por ingeniería genética a partir de la estructura de la insulina humana mediante la unión de ácido mirístico con la lisina B29. Además carece de la treonina B30. La acción prolongada de la insulina detemir está mediada por la unión elevada y reversible a la albúmina (superior al 98%) por medio de la cadena lateral del ácido graso de la molécula. Se distribuye más lentamente a los tejidos periféricos diana que la INPH, con un perfil de acción más reproducible que la INPH.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos (Junio 2004)

EMA: Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos y en niños mayores de 6 años (Febrero 2004)

FDA: DM1 1; DM 2 en aquellos pacientes que cumplan uno de los siguientes criterios: resistencia a los antidiabéticos orales, cuando tras 3 meses de tratamiento, dieta y ejercicio adecuado, exista incapacidad para controlar la glucemia, descompensaciones hiperglucémicas agudas, contraindicaciones para el uso de hipoglucemiantes orales, embarazo y de forma

transitoria en situaciones de estrés, como traumatismos o infecciones severas, cirugía mayor, tratamiento con corticoides o problemas para la alimentación oral; y diabetes mellitus gestacional (Junio 2005)

3.3 Posología, forma de preparación y administración.

Las dosis deben ajustarse según los requerimientos del paciente. Suele administrarse una o dos veces al día de acuerdo con las necesidades del paciente. Se usa como insulina basal en combinación con insulina de acción rápida administrada en relación con las comidas. La insulina detemir se puede administrar en una única dosis a cualquier hora del día, pero siempre a la misma hora. Para los pacientes que requieren dosificación dos veces al día para optimizar el control glucémico, la dosis de la tarde puede administrarse por la tarde o al acostarse.

La insulina detemir se administra por vía subcutánea, generalmente en un pliegue de piel del abdomen, muslo, glúteo o parte superior del brazo.

Levemir FlexPen® está diseñado para ser utilizado con las agujas NovoFine S de longitud de 8 mm o menor. Comprobar que la caja de agujas lleva la marca S.

Estabilidad: La insulina detemir debe conservarse en frigorífico a una temperatura de entre 2-8 °C. Si no se puede refrigerar, se puede conservar a temperaturas inferiores a 25 °C y protegidas de la luz por un período de 6 semanas.

3.4 Farmacocinética.

La variabilidad farmacocinética intraindividual es menor que para INPH y insulina glargina

Absorción: La C_{máx} se alcanza a las 6-8 h y la duración de acción es de 10-18 horas. La biodisponibilidad global de la IDet en los distintos estudios tras administración SC es del 59-65 %.

Distribución: Se une reversiblemente a albúmina en una proporción del 98-99%. El Vd es de 0.1 l/kg.

Metabolismo: igual que la insulina humana.

Eliminación: La t_{1/2} tras administración SC es de 3-6 h en pacientes sanos y de 5-7 h en pacientes con DM1.

No existen diferencias en la farmacocinética entre pacientes ancianos y jóvenes ni entre pacientes con insuficiencia renal o hepática y pacientes sanos.

3.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

| Características comparadas con otros medicamentos similares | | | |
|---|---|---|---|
| Nombre | IDet | INPH | IGlargina |
| Presentación | Levemir® Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml | Insulatard® 100 UI/ml 1 vial 10 ml Insulatard® Innolet 100UI/ ml 5 plumas 3 ml Insulatard® Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml | Lantus® 100 UI/ml 5 cartuchos 3 ml Lantus® 100 UI/ml 1 vial 10 ml Lantus® Optiset 100 UI/ml 5 plumas 3 ml Lantus® Opticlik 100 UI/ml 5 cartuchos 3 ml |
| Características diferenciales | IDet presenta una eficacia similar a INPH, con un mejor control de la hipoglucemia nocturna. La acción más prolongada de la insulina detemir está mediada por la unión elevada y reversible a la albúmina. La C _{max} se alcanza a las 4-8 h para la INPH y a las 6-8 h para la IDet. No hay estudios que comparen con glargina en cuanto a la eficacia en HbA _{1c} y glucemia basal. Un estudio demuestra menor variabilidad en pacientes tratados con IDet. | | |

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

1. DM1: 9 estudios clínicos (1 en adolescentes)
2. DM2: 2 estudios clínicos

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

1. Características de los estudios clínicos: La eficacia clínica de la administración de IDet en el control de la glucemia comparado con INPH se ha evaluado en ensayos de no inferioridad, aleatorizados, abiertos, multicéntricos en pacientes con DM1 (tabla 1). La eficacia clínica de IDet también se ha comparado con INPH en pacientes con DM 2 en dos estudios aleatorizados abiertos (tabla 2). También se han realizado estudios en la población pediátrica.
2. Criterios de inclusión:
 - a. pacientes diabéticos mayores de 6 años en DM1
 - b. pacientes diabéticos mayores de 35 años en DM2
 - c. HbA1c \leq 12% e IMC \leq 35 kg/m² insulina basal dosis \leq 100 UI/ ml.
3. Criterios de exclusión: retinopatía proliferativa, fallo hepático, renal, problemas cardiacos, hipertensión no controlada, embarazo, hipoglucemia recurrente, alergia a insulina y otras enfermedad graves.
4. Objetivo primario: IDet vs INPH, medido en función de la variación de la HBA1c.
5. Objetivos secundarios: glucosa plasmática en ayunas, perfil diario de glucosa (medido por el paciente), medida de 24 h de glucosa mediante perfil de glucosa nocturno y variabilidad interindividual en glucosa en ayunas. Además: hipoglucemia, variaciones de peso y anticuerpos antiinsulina.
6. Diseño: intención de tratar (ITT).
7. Definiciones: se considera hipoglicemia grave a partir de valores de glucemia inferiores a 2,8 mmol/L.

DM1

Se han analizado 9 estudios:

| Tabla 1. | | | | | | | |
|---------------------|--------------------------------|-------------|-----|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|
| Referencia | Duración del estudio (semanas) | Tratamiento | n | HbA1c (%) al inicio | Glucosa al inicio | Resultados al final del estudio | |
| | | | | | | HbA1c media (%) | Glucosa (mmol/L) |
| De Leeuw et al | 52 | IDet 2 | 212 | 8,13 | ND | 7,53 | 10,7 |
| | | INPH 2 | 96 | ND | ND | 7,59 | 10,8 |
| Standl et al | 52 | IDet 2 | 154 | 7,72 | 10,9 | 7,88 | 10,1 |
| | | INPH 2 | 134 | 10,88 | 10,88 | 7,78 | 9,84 |
| Hermansen et al | 18 | IDet 2a | 298 | 8,48 | 8,83 | 7,88 | 7,58 |
| | | INPH 2a | 297 | 8,29 | 9,17 | 8,11 | 8,10 |
| Home et al | 16 | IDet 2b | 137 | 8,55 | 11,57 | 7,75 | 9,75 |
| | | IDet 2a | 139 | 8,74 | 11,65 | 7,78 | 8,94 |
| | | INPH 2a | 132 | 8,52 | 12,20 | 7,94 | 11,24 |
| Pieber et al | 16 | IDet 2d | 139 | 8,07 | ND | 7,67 | 9,8 |
| | | IDet 2a | 129 | ND | ND | 7,65 | 9,1 |
| | | INPH 2a | 132 | ND | ND | 7,73 | 11,1 |
| Roberts et al | 26 | IDet 2 | 212 | 7,6 | ND | 7,69 | 10,6 |
| | | INPH 2 | 209 | ND | ND | 7,60 | 10,7 |
| Robertson et al | 26 | IDet ½c | 232 | 8,8 | ND | 8 | 8,44 |
| | | INPH ½c | 115 | 8,8 | ND | 8 | 9,58 |
| Russell-Jones et al | 26 | IDet 1 d | 491 | 8,35 | 11,88 | 8,30 | 10,27 |
| | | INPH 1 d | 256 | 8,35 | 11,55 | 8,41 | 11,40 |
| Vague et al | 26 | IDet 2e | 301 | 8,18 | 11,6 | 7,60 | 9,2 |
| | | INPH 2e | 146 | 8,11 | 11,6 | 7,64 | 9,9 |

2: dos veces al día; 1: una dosis diaria; a: por la mañana y noche; b: cada 12 h; c: según regimen anterior al inicio del estudio; d: noche; e: antes del desayuno y noche; ND: no disponible. (En negrita los estudios estadísticamente significativos)

Los pacientes recibieron insulina basal dos veces al día, excepto en un estudio que se administró una vez al día. Los bolus de insulina antes de las comidas se administraron utilizando los análogos de insulina aspart o insulina regular. Ninguno de los estudios superó el año de tratamiento.

El control de la glucemia se valoró por medio de HbA1c, glucemia en ayunas y glucemia basal en 8-10 determinaciones. Los valores de HbA1c fueron similares en los grupos IDet e INPH, mostrando que dos administraciones de IDet producían un efecto similar en éste parámetro que dos administraciones de INPH. Se asoció la utilización de IDet con menor variabilidad intraindividual y menor fluctuación de las glucemias comparando con INPH ($p < 0,001$).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el estudio de Home et al ($p = 0,027$) y valores inferiores en el estudio de Hermansen et al (7,88 % vs 8,11%; no significativo) en los valores de glucemia basal.

Diabetes mellitus en niños y adolescententes: en el estudio de Robertson et al, con un diseño igual a los anteriores, realizado en 347 niños y adolescentes con una edad media de $11,9 \pm 2,8$ años, con una duración de diabetes superior a los 5 años.

Se observó una eficacia similar en la disminución de HbA1c, aunque la glucosa en ayunas fue menor con IDet que con INPH (8,44 vs 9,58 mmol/L; $p = 0,022$), así como la variación entre individuos ($DE = 3,32$ vs $4,29$ mmol/L, $p < 0,001$). El riesgo de hipoglucemia fue similar para ambas insulinas excepto la hipoglucemia nocturna que fue menor para IDet ($p = 0,011$) y niveles menores de glicemia ($p < 0,05$) y más predecibles para IDet que con INPH.

DM2

Se analizan dos estudios

| Tabla 2. | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------|-------------|-----|---------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|
| Referencia | Duración del estudio (semanas) | Tratamiento | N | HbA1c (%) al inicio | Glucosa al inicio | Resultados al final del estudio | |
| | | | | | | HbA1c media (%) | Glucosa (mmol/L) |
| Haak et al | 26 | IDet 1/2 | 341 | 7,89 | 10,11 | 7,63 | 9,73 |
| | | INPH 1/2 | 164 | 7,77 | 10,42 | 7,48 | 9,61 |
| Raslová et al | 22 | IDet 1/2 | 195 | 8,16 | - | 7,46 | 7,28 |
| | | INPH 1/2 | 199 | 8,08 | - | 7,52 | 7,32 |

2: dos veces al día; 1: una dosis diaria

El control de la glicemia obtenido con IDet combinada con insulina aspart e INPH también combinada con insulina aspart o regular es similar en ambos grupos ($p < 0,05$). Los niveles de HbA1c son estadísticamente menores en el estudio de Raslova et al ($p < 0,001$). La variabilidad intraindividual en ambos estudio fue menor con IDet.

Heise et al realizaron un estudio comparativo randomizado a doble ciego sobre la variabilidad intraindividual en pacientes con DM1 en tratamiento con insulina glargina vs IDet que demuestra menor variabilidad en pacientes tratados con IDet ($p < 0,001$)

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

La duración de los estudios es adecuada para demostrar la no inferioridad de la IDet frente a INPH. El objetivo primario fue la no inferioridad en la disminución de la HbA1c y como parámetros secundarios la incidencia de hipoglucemias, los niveles de glucosa en ayunas y a lo largo del día, así como variaciones en el peso.

El análisis estadístico de la eficacia en los distintos estudios se realizó con ITT.

Cabe destacar que se demostró no inferioridad en todos los estudios en pacientes con DM1 y en un estudio en pacientes con DM2. Sin embargo, la administración de IDet en monoterapia o en combinación con antidiabéticos orales no alcanzó los criterios de no inferioridad.

Cabe destacar que ningún estudio evalúa la IDet en cuanto a la prevención de las complicaciones clínicas de la diabetes mellitus. Además, todos los ensayos fueron abiertos, ya que los dos tratamientos eran fácilmente distinguibles por tratarse de una suspensión turbia (INPH) y una solución transparente (IDet).

No hay estudios que comparen con glargina en cuanto a la eficacia en HbA1c y glucemia basal. Sólo se ha realizado un estudio que evalúa la variabilidad intraindividual.

4.3 Evaluación de fuentes secundarias

- *The Medical letter*, indica que IDet presenta una eficacia similar a INPH, con un mejor control de la hipoglucemia nocturna para IDet en algunos estudios, mientras que en otros los resultados son parecidos. La ganancia de peso parece mayor para INPH.
- *Prescrire* concluye que los resultados de los estudios hasta el momento no muestran que IDet permita un mejor control de la HbA1c que la INPH. Tampoco aporta un beneficio notable en cuanto a la reducción de efectos adversos. Siguen recomendando como primera opción la INPH
- *PAM* indica que aporta algunas ventajas y que podría ser una alternativa en pacientes en los que la glucemia no se controla con otras insulinas de acción prolongada.
- El NHS establece que hacen falta más estudios a largo plazo para establecer la eficacia y seguridad de IDet. Sí que concluye que puede ser útil para pacientes con hipoglucemia severa frecuente o hipoglucemia nocturna.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, faringitis y cefalea, diarrea y síntomas gripales en pacientes con DM1 tanto en los tratados con IDet como los tratados con INPH. En pacientes con DM2 los efectos adversos más frecuentes fueron síntomas gripales, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea y diarrea. Los más graves fueron los relacionados con episodios de hipoglucemia.

Los datos descritos en las tablas 3 y 4 reflejan la exposición de la IDet en 1732 pacientes para la indicación de DM1 y en 989 pacientes para la indicación de DM2 al menos expuestos durante 6 meses.

DM1:

| Tabla 3. | | | | |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| | IDet | | INPH | |
| | <i>Insulina Regular</i> | <i>Insulina Aspart</i> | <i>Insulina Regular</i> | <i>Insulina Aspart</i> |
| | <i>N (%)</i> | <i>N (%)</i> | <i>N(%)</i> | <i>N(%)</i> |
| <i>Pacientes expuestos</i> | 727 | 848 | 480 | 407 |
| <i>Efectos adversos globales</i> | 542 (74,6) | 609 (71,8) | 356 (74,2) | 290 (71,3) |
| <i>Efectos adversos respiratorios:</i> | | | | |
| <i>Infecciones tracto respiratorio superior</i> | 213 (29,3) | 184 (21,7) | 126 (26,3) | 89 (21,9) |
| <i>faringitis</i> | 58 (8) | 69 (8,1) | 30 (6,3) | 41 (10,1) |
| <i>Efectos sobre sistema nervioso:</i> | | | | |
| <i>Cefaleas</i> | 177 (24,3) | 168 (19,8) | 109 (22,7) | 79 (19,4) |

El perfil de reacciones adversas en pacientes con DM1 es similar en ambos grupos de tratamiento tras 12 meses de tratamiento, con una incidencia del 5,6% y 7,1 % de efectos adversos graves en pacientes que reciben IDet e INPH respectivamente.

DM2:

| Tabla 4. | | | | | | |
|---|--------------------|------------------------|-------------------|--------------------|------------------------|-------------------|
| | IDet | | | INPH | | |
| | <i>Monoterapia</i> | <i>Insulina aspart</i> | <i>Metformina</i> | <i>Monoterapia</i> | <i>Insulina aspart</i> | <i>Metformina</i> |
| | <i>N (%)</i> | <i>N (%)</i> | <i>N (%)</i> | <i>N (%)</i> | <i>N (%)</i> | <i>N (%)</i> |
| <i>Pacientes expuestos</i> | 221 | 341 | 309 | 218 | 164 | 158 |
| <i>Efectos adversos globales</i> | 158 (71,5) | 213 (62,5) | 214 (69,3) | 164 (75,2) | 103 (62,8) | 102 (64,6) |
| <i>Síntomas gripales</i> | 15 (11,8) | 10 (2,9) | 9 (2,9) | 30 (13,8) | 4 (2,49) | 1 (0,6) |
| <i>Infecciones del tracto respiratorio superior</i> | 24 (10,9) | 46 (13,5) | 39 (12,6) | 31 (14,2) | 16 (9,8) | 16 (10,1) |
| <i>Cefalea</i> | 25 (11,3) | 31 (9,1) | 20 (6,5) | 24 (11) | 15 (9,1) | 15 (9,5) |
| <i>Diarrea</i> | 8 (3,6) | 2 (0,6) | 31 (10) | 10 (4,6) | 8 (4,9) | 18 (11,4) |

El perfil global de efectos adversos en pacientes con DM2 en tratamiento con IDet combinada con insulina aspart es similar al grupo que recibió INPH combinada con insulina aspart o regular.

5.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Hipoglucemia: la incidencia de hipoglucemia con IDet en pacientes con DM1 fue de 75-91% y en pacientes con DM2 del 34,6%. Se ha observado un riesgo menor de hipoglucemia, especialmente la nocturna, en los pacientes tratados con IDet vs INPH ($p < 0,05-0,001$), en dos estudios las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Standl et al y Pieber et al). La incidencia de hipoglucemia grave nocturna en los pacientes tratados con IDet varía del 6,6 al 18% y en el grupo de pacientes tratados con INPH de 9,3 al 21%.

Aumento de peso:

DM1:

| Tabla 5. | | | | | |
|----------------------------|--------------------------------|-------------|-----|-------------------------------|----------------------------------|
| Referencia | Duración del estudio (semanas) | Tratamiento | n | Cambio en el peso(kg) (media) | Diferencias en el cambio de peso |
| <i>De Leeuw et al</i> | 52 | IDet 2 | 212 | 0.1 | 1.3** |
| | | INPH 2 | 96 | 1.4 | |
| <i>Standl et al</i> | 52 | IDet 2 | 154 | -0.3 | 1.7** |
| | | INPH 2 | 134 | 1.4 | |
| <i>Hermansen et al</i> | 18 | IDet 2a | 298 | -0.95*** | 1.02 |
| | | INPH 2a | 297 | 0.07 | |
| <i>Home et al</i> | 16 | IDet 2b | 137 | 0.02* | 0.8 |
| | | IDet 2a | 139 | 0.24* | 0.6 |
| | | INPH 2a | 132 | | |
| <i>Pieber et al</i> | 16 | IDet 2d | 139 | -0.6*** | 1.3 |
| | | IDet 2a | 129 | 0.1* | 0.6 |
| | | INPH 2a | 132 | 0.7 | |
| <i>Roberts et al</i> | 26 | IDet 2 | 212 | ND | ND |
| | | INPH 2 | 209 | ND | ND |
| <i>Robertson et al</i> | 26 | IDet ½c | 232 | ND | ND |
| | | INPH ½c | 115 | ND | ND |
| <i>Russell-Jones et al</i> | 26 | IDet 1 d | 491 | -0.23* | 0.5 |
| | | INPH 1 d | 256 | 0.31 | |
| <i>Vague et al</i> | 26 | IDet 2e | 301 | -0.2*** | 0.9 |
| | | INPH 2e | 146 | 0.7 | |

*** p<0.001; *p<0.05; **p<0.002. ND: no disponible. (en negrita los estudios estadísticamente significativos)

El tratamiento con IDet no se asoció con aumentos de peso en pacientes con DM1, tras 16-52 semanas de tratamiento. Los pacientes del grupo IDet presentaban un peso medio inferior, estadísticamente significativo.

DM2:

| Tabla 6. | | | | | |
|----------------------|--------------------------------|-------------|-----|-------------------------------|----------------------------------|
| Referencia | Duración del estudio (semanas) | Tratamiento | N | Cambio en el peso(kg) (media) | Diferencias en el cambio de peso |
| <i>Haak et al</i> | 26 | IDet 1/2 | 341 | 0.9*** | 0.7 |
| | | INPH 1/2 | 164 | 1.6 | |
| <i>Raslová et al</i> | 22 | IDet 1/2 | 195 | 0.51* | 0.6 |
| | | INPH 1/2 | 199 | 1.13** | |

*** p=0.02; ** p<0.001, * p<0.02.

La IDet se asoció con menor aumento de peso que INPH. En el estudio realizado por Haak et al el aumento de peso ajustado por HbA1c en 6 meses fue significativamente menor en el grupo IDet que en el INPH, a pesar de que son de baja magnitud.

Reacciones en el punto de inyección: es infrecuente en ambos grupos de tratamiento, aunque superior en el grupo IDet (1,7 % vs 0,8 %)

5.3. Precauciones de empleo

-Insuficiencia renal: No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (CLcr inferior a 60 ml/minuto), por lo que no se recomienda su utilización. En pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr entre 60-90 ml/minuto) se ha podido

comprobar que los niveles de insulinemia son mayores que en pacientes con funcionalidad renal normal, por lo que se aconseja monitorizar los efectos de la insulina, midiendo la glucemia y la hemoglobina glucosilada. Puede ser necesaria una disminución de la dosis.

-Insuficiencia hepática: No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, por lo que no se recomienda su uso. En pacientes diabéticos con insuficiencia hepática leve, los niveles de insulinemia son mayores que en pacientes con funcionalidad hepática normal, por lo que se aconseja monitorizar los efectos de la insulina, midiendo la glucemia y la hemoglobina glucosilada. Puede ser necesaria una disminución de la dosis.

-Interacciones:

- Fármacos que pueden reducir los requerimientos de insulina: antibióticos orales, IMAO, beta-bloqueantes no selectivos, IECA, salicilatos y alcohol.
- Fármacos que pueden aumentar los requerimientos de insulina: tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, beta-simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol
- Los beta-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación.
- El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de la insulina.

5.4. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Es importante destacar, que IDet es una solución transparente (evita la necesidad de la agitación para la homogeneización), parecida a la que muestran los análogos de insulina de acción rápida, por lo que puede generar más fácilmente confusión, a diferencia de la INPH. Seguir las recomendaciones de la Unidad de Medicina Preventiva en su administración y manipulación.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

| Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s | | | | | |
|--|---|--|--|---|---|
| | A/ Insulina NPH Insulatard® (vial 10ml) | B/ Insulina NPH Insulatard® Flex Pen, 3 ml | C/ Insulina glargina Lantus® (vial 10ml) | D/ Insulina glargina Lantus® Optiset, 3ml | E/ Insulina detemir Levemir® Flex Pen, 3 ml |
| Precio unitario PVP (€) | 14,94 | 7,77 | 51,30 | 15,39 | 15,70 |
| Precio unitario/100 UI (Hospital) | 0,98 | 1,69 | 3,57 | 3,49 | 3,42 |
| Coste día* (70 kg) | 0,62 | 1,0 | 2,25 | 2,20 | 2,15 |
| Coste tratamiento/ año | 226 | 365 | 821 | 803 | 785 |
| Coste incremental con respecto a | | A: 139 | A: 595 B: 456 | A: 577 B: 438 | A: 559 B: 420 |

* Según datos de los ensayos clínicos no hay diferencias en la dosis diaria de insulina utilizada en cada grupo, siendo aproximadamente de 0,90 U/ kg/ día.

6.2. Estimación del impacto económico sobre la prescripción en Atención Primaria.

Según datos estadísticos, la incidencia de diabetes mellitus es aproximadamente del 6%. Considerando una población de 7.000.000 de habitantes (población de Cataluña) se calcula el coste incremental que supondría el tratar a los pacientes con hipoglucemia nocturna grave con la IDet (9,3 – 21 %)

| Coste incremental (CI) para el Sistema Nacional de Salud en Cataluña | | |
|--|--|---------------|
| | Insulina detemir Levemir® Flex Pen, 3 ml | |
| CI /paciente y año | A: 559 | B: 420 |
| CI /año (9,3%) | A: 21.834.540 | B: 16.405.200 |
| CI /año (21%) | A: 49.303.800 | B: 37.044.300 |

A: comparado con Insulina NPH Insulatard ®, vial; B: comparado con Insulina NPH Insulatard ®, FlexPen
Candidatos a recibir tratamiento con IDet: 39.060 – 88.200

Hay que tener en cuenta en la valoración económica que en el 6,6 – 18 % de los pacientes tratados con IDet también se dan las hipoglucemias nocturnas graves y que estos pacientes que seguirían sin responder, el aumento del coste no se transformaría en aumento de la eficacia.

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- La IDet es un análogo de insulina soluble de acción prolongada, obtenido por ingeniería genética a partir de la estructura de la insulina humana mediante la unión de ácido mirístico con la lisina B29. La acción prolongada está mediada por la unión elevada y reversible a la albúmina (superior al 98%) por medio de la cadena lateral del ácido graso, siendo soluble a pH neutro. Las principales alternativas a la IDet, son la INPH y la insulina glargina.
- IDet tiene in perfil más predecible en el control de las glucemias que la INPH y insulina glargina.
- Los resultados de los estudios muestran una eficacia similar a la INPH en cuanto al control de la HbA1c mostrando una no inferioridad por lo que cumple con el objetivo primario.
- En pacientes con diabetes tipo 2 se han realizado dos estudios, que han demostrado eficacia comparable a INPH.
- Si que se observan algunas diferencias estadísticamente significativas en la reducción de los episodios de hipoglucemia nocturna y ganancia de peso respecto a INPH.
- No se han realizado estudios para comparar la eficacia de IDet frente a insulina glargina.
- La IDet es insulina retardada autorizada por las Agencias reguladoras. para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos y niños mayores de 6 años.
- La IDet es bien tolerada y su perfil de efectos adversos es similar a INPH, pudiendo presentar ventajas en aquellos pacientes con DM1 con hipoglucemias nocturnas y ganancia de peso. En ningún caso puede sustituir sistemáticamente a INPH.

- i. Propuesta del Servicio de Farmacia: se recomienda su inclusión en GFT restringido a pacientes con episodios frecuentes de hipoglucemia grave nocturna no controlada.

7.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica: DM1 y DM2

Condiciones de uso: pacientes con DM1 y DM2 que desarrollan episodios frecuentes de hipoglucemias nocturnas graves con INPH.

Condicionado a un protocolo de utilización. Se recomienda, así mismo, el paso a INPH si se mantiene la hipoglucemia nocturna grave.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, Elte JW. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2005. 7:73-82.
2. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7: 56-64.
3. Heise T., L. Nosek, B. Biilmann Ronn, L. Endahl, L. Heinemann et al. Lower within-subject variability of insulina detemir in comparison to NPH Insulin and Insulin Glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1614- 1620.
4. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004. 47:622-9.
5. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, Landin-Olsson M, Hylleberg B, Lang H, Draeger E; Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2004. 27:1081-7.
6. A.J. Palmer, S. Roze, W J Valentine, I. Smith and K. Wittrup- Jensesn. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2004. 2011:1729-46.
7. Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 66:193-201.
8. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther.* 2004. 26:724-36
9. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2004. 6: 579-88.
10. UK Medicines Information. New Medicines Profile. NHS. Insulin Detemir. 2005. Issue No 05/03.
11. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, Kristensen A, Draeger E. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of

hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003; 26: 590- 6.

12. Anónimo. Insuline détémir. *Prescrire* 2006; 271: 245-50
13. Anónimo. Insulin Detemir (Levemir), a New Long-Acting Insulin. *The Medical Letter On Drugs and Therapeutics* 2006; 1238 (48): 54-55.
14. Insulina Detemir. *PAM* 2005; 29 (283): 393-8.
15. Insulin Detemir. *New Medicines Profile* 2005; 5/03.