

**INFORME TECNICO 2015 DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA****I. Datos de la solicitud**

| | |
|-------------------------------------|---|
| Medicamento solicitado: | Insulina Glargina |
| Indicación específica: | Diabetes tipo 1 y tipo 2 con hipoglicemia severa -No llegan al nivel de HbA1c por hipoglicemia significativa. -Presentan hipoglicemia significativa independientemente del nivel de HbA1c. -No pueden usar NPH, pero pueden aplicarse de manera segura un análogo de insulina de larga duración. -Requieren de otra persona para administrarse insulina y el uso de análogo de insulina de larga duración para reducir el número diario e inyecciones |
| Institución que lo solicita: | DGSP |
| Número de casos anuales: | 15 632 Casos de Diabetes tipo 2 y 35 casos de Diabetes tipo 1 (estimación a diciembre 2015) - DGSP |

II. Datos del medicamento

| | |
|--|--|
| Denominación Común Internacional: | Insulina Glargina |
| Formulación solicitada | Insulina Glargina Inyectable 100UI/10ml |
| Verificación de Registro Sanitario¹: | 04 Registros Sanitarios Vigente |
| Alternativas en el PNUME²: | Insulina Isofana Humana (NPH) (ADN recombinante) Insulina Humana (ADN recombinante) |

III. Estrategia de búsqueda de información

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica empleando la Piramide de Haynes y consultando en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Bases de Datos de TripDataBase, DynaMed, UpToDate, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring, The Cochrane Library y PubMed; Guías de Práctica Clínica, Evaluaciones de Instituciones Independientes; datos de ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos; páginas web de la Organización mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria; así como una búsqueda a texto libre en internet.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso agosto 2015.

² Resolución Ministerial N°399-2015-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso agosto 2015.



IV. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Información Epidemiológica ³

En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes. La Diabetes Mellitus tipo 2 representa el 90% de los casos en el mundo.

Se calcula que en 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencias del exceso de azúcar en la sangre (ayunas). Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios.

Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.

La dieta saludable, la actividad física regular, el mantenimiento de un peso corporal normal y evitar el consumo de tabaco pueden prevenir la diabetes de tipo 2 o retrasar su aparición.

Indicación/Condición Clínica

El término "diabetes mellitus" describe un trastorno metabólico de múltiples etiologías caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasa y proteínas y que resulta de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina, o ambas. Los efectos de la diabetes mellitus incluyen daños a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos (OMS 1999).

Varios mecanismos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, desde la falta de secreción de insulina debido a la destrucción de la células β pancreáticas con consecuente deficiencia de la insulina hasta anomalías que resultan en resistencia a la acción de la insulina (George y Alberti, 2010). La DM comprende un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por niveles altos de glucosa en sangre. La enfermedad puede ser dividida en dos subclases principales: La diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) o DM1, y diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) o DM2 junto con otros tipo menos comunes y diabetes gestacional (DG) (Aljasem et al., 2001).⁴

Tipos de Diabetes Mellitus

Diabetes Tipo 1: La DM1 resulta de la deficiencia de insulina causada por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, y generalmente se desarrollan en los jóvenes. (Bach et al., 1994). Representa aproximadamente el 10-15% de la población diabética en todo el mundo (Asociación Americana de Diabetes (ADA), 2009).

Diabetes Tipo 2: La DM2 representa más del 90% de la población diabética (González et al., 2009). En este tipo de diabetes, por lo general los individuos no necesitan tratamiento con insulina durante toda su vida para sobrevivir. Existen muchas causas diferentes de esta forma de diabetes. Por lo tanto, la secreción de insulina es defectuosa e insuficiente en estos pacientes para compensar la resistencia a la insulina. El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la obesidad, la falta de actividad física y la edad. Ocurre comúnmente en mujeres que tuvieron DG y en personas con HTA o dislipidemia, y su incidencia varía en diferentes grupos étnicos (George y Alberti, 2010).

³ Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N° 312. Obtenido de Centro de Prensa OMS: Noviembre 2014 (En línea) [Fecha consultada: Diciembre 2014]. URL Disponible <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>

⁴ Anne George, Robin Augustine, and Mathew Sebastian. Diabetes Mellitus and Human Health Care. A Holistic Approach to Diagnosis and Treatment. Apple Academic Press. Toronto. New Jersey. Version Date: 2013-12-18.



Diabetes gestacional: La DG se define como la intolerancia a los hidratos de carbono que empieza o se diagnostica por primera vez durante el embarazo (Metzger et al, 1998). La DG se produce en torno a 4-10% de los embarazos; sin embargo, su incidencia varía como una función de los hábitos nutricionales y diferencias en los patrones genéticos entre las poblaciones. Además, las complicaciones del embarazo inmediato, mujeres que han tenido DG también se enfrentan a un mayor riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 en los años que siguen a su embarazo.

La tabla 1 muestra la clasificación de los diferentes tipos de DM.⁵

| Table 1: Classification of diabetes | |
|-------------------------------------|---|
| Category | Description |
| type 1 | body makes little or no insulin, previously classified as insulin-dependent DM (IDDM) or juvenile-onset diabetes |
| type 2 | body makes insulin but cannot use it properly, previously classified as non-insulin-dependent DM (NIDDM) |
| gestational diabetes mellitus (GDM) | body cannot use insulin properly during pregnancy |
| other | variety of uncommon diabetic conditions that are mainly associated with specific genetic defects, another disease, or drug use (e.g., genetic defects of beta cell function, genetic defects in insulin action, disease of pancreas, endocrinopathies, infections, uncommon forms of immune-mediated diabetes that are drug or chemical induced). |

El diagnóstico de diabetes es en base a los siguientes criterios (tabla 2)⁶

| Table 2: Diagnosis of diabetes | |
|---|--|
| Test | Criteria |
| fasting plasma glucose (FPG) | FPG \geq 7.0 mmol/L (126 mg/dL), fasting defined as no caloric intake for at least 8 hours |
| casual plasma glucose (PG) | PG \geq 11.1 mmol/L (200 mg/dL) and symptoms of diabetes. "casual" signifies any time of day, without regard to interval since last meal, classic symptoms of diabetes include polyuria, polydipsia, and unexplained weight loss |
| 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) | 2-hour plasma glucose (2hPG) \geq 11.1 mmol/L (200 mg/dL) |

In the absence of symptoms, the finding of an abnormal glucose value requires confirmation by using a second test on another day.⁴

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia constituye la complicación más frecuentemente asociada al tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. Cualquier persona en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina pueden sufrirla, aunque ocurre con mayor frecuencia en pacientes que siguen tratamiento intensivo con insulina presentan una larga evolución de la diabetes mellitus y/o padecen neuropatía autónoma.⁶ En general, las tasas de hipoglucemia con fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina y glitazonas) oscilan entre el 0,5 % y el 10 % del estudio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), pero su tasa de hipoglucemias graves es inferior al 0,1 %. Las sulfonilureas y los secretagogos de insulina oscilan en torno al 30 % de episodios/año, con una tasa de hipoglucemias graves en torno al 0,8-2 % de episodios/año, pero con diferencias importantes en relación con el tipo de fármaco. La insulina, por su parte, presenta cifras de episodios de hipoglucemia/año en torno al 30 %, con un 1-2 % de episodios graves, pero existen variaciones importantes en relación con la pauta de insulina utilizada, la edad de los pacientes, y los años de duración

⁵ Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost effectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;

⁶ Mediavilla J. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. SEMERGEN 2001;27:132-145

de su DM y del tratamiento con insulina. En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁷ la hipoglucemia sintomática se recogió en el 30% de los pacientes, pero solo fueron graves el 2%.

V. Tratamiento

Guías de Práctica Clínica

World Health Organization⁸

Diabetes Mellitus 1

- El objetivo general del tratamiento es aliviar los síntomas y la prevención o el retraso de complicaciones por la orientación de los niveles normales de glucosa en sangre.
- Las inyecciones de insulina para toda la vida en diferentes combinaciones: de acción corta/acción prolongada, manejo intensivo con inyecciones múltiples antes de las comidas, una o dos veces inyecciones diarias de inyecciones, bomba de insulina.
- Suministro constante de insulina esencial (sin embargo, la insulina no está disponible e inasequibles en muchos países pobres).
- Glucómetros para auto-monitor de glucosa en sangre.
- Detección temprana y tratamiento de las complicaciones (a intervalos recomendados por las guías nacionales e internacionales): examen de la vista, examen de orina, cuidado de los pies, y la derivación a un especialista cuando sea necesario.
- Educación del paciente acerca del auto-monitoreo de signos/síntomas de hipoglucemia (como el hambre, palpitaciones, temblores, sudoración, somnolencia y mareos) y la hiperglucemia.
- Educación del paciente acerca de la dieta, el ejercicio y cuidado de los pies.
- Cuando sea posible, los grupos de apoyo dirigido por el paciente y la participación comunitaria

Diabetes Mellitus 2

- Objetivo general del tratamiento es aliviar los síntomas y la prevención o el retraso de complicaciones por la orientación de los niveles normales de glucosa en sangre.
- Los pacientes tratados con dieta / ejercicio, o con la adición de una o más categorías de medicamentos por vía oral, con una combinación de medicamentos orales e insulina, o con insulina sola.
- Glucómetros para auto-monitor de glucosa en sangre (con menos frecuencia que con DM1).
- Detección temprana y tratamiento de las complicaciones (a intervalos recomendados por guías nacionales e internacionales): examen de la vista, examen de orina, cuidado de los pies, y derivación a un especialista cuando sea necesario.

⁷ Wright AD, Cull CA, MacLeod KM, Holman RR; for the UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. J Diabetes Complications 2006;20:395-401.

⁸ World Health Organization. Diabetes programme. http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/



- Auto-monitoreo de signos/síntomas de hipoglucemia (como el hambre, palpitaciones, temblores, sudoración, somnolencia y mareo) y la hiperglucemia.
- Educación del paciente acerca de la dieta, el ejercicio y cuidado de los pies.

UpToDate⁹: Para el tratamiento de DM tipo 1 establece las siguientes recomendaciones

- As a general goal for glycemic control, we suggest a target A1C of <7.5 percent for children and adolescents. However, glycemic targets should be further tailored to the individual patient; more or less stringent goals may be appropriate for individual patients.
 - We recommend that an intensive insulin regimen be selected for children with type 1 diabetes, whenever possible (Grade 1B). Intensive compared with conventional therapy improves glycemic control and decreases long-term complications of diabetes.
 - Intensive insulin therapy combines the administration of a basal level of insulin together with premeal boluses of a rapid-acting insulin. The approximate time of onset, peak activity, and duration of action of the most commonly used insulins are shown in the table. This regimen can be delivered by two methods:
 - Multiple daily injections (MDI) – This technique consists of injections of a long-acting insulin analog once or twice daily, and rapid- or short-acting insulin before each meal and snack.
 - Insulin pump – This is a device that delivers a continuous subcutaneous infusion of a rapid- or short-acting insulin, which is supplemented by boluses prior to each meal or snack.
- Both types of intensive regimens require extensive training, commitment, and work for the patient and family.

The Canadian Drug Expert Committee (CDEC)¹⁰ Para el tratamiento de DM tipo 2 establece las siguientes recomendaciones:

Recomendación 1: Para la mayoría de los pacientes adultos con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina sola recomiendan la adición de una sulfonilurea a la metformina.

Razones para la recomendación:

1. Todas las clases de fármacos demostraron mejoras similares en la hemoglobina A1C.
2. Hay muchos más datos de seguridad a largo plazo para las sulfonilureas en comparación con los fármacos de las clases más nuevas de agentes hipoglucemiantes.

Recomendación 2: Recomienda que se añada insulina NPH para la mayoría de los adultos con diabetes tipo 2 mal controlada con metformina y una sulfonilurea.

Razones de la Recomendación:

1. Basado de los resultados de un meta-análisis de la red de 24 ECA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico inadecuado con metformina y una sulfonilurea, se encontraron reducciones estadísticamente significativas en la hemoglobina A1C de magnitud similar para todos los tipos de fármacos hipoglucemiantes añadido a la terapia existente, con la excepción de los inhibidores de alfa-glucosidasa y las meglitinidas. La adición de la insulina NPH a la metformina más una sulfonilurea se asoció con la estimación de costo-efectividad más favorable.

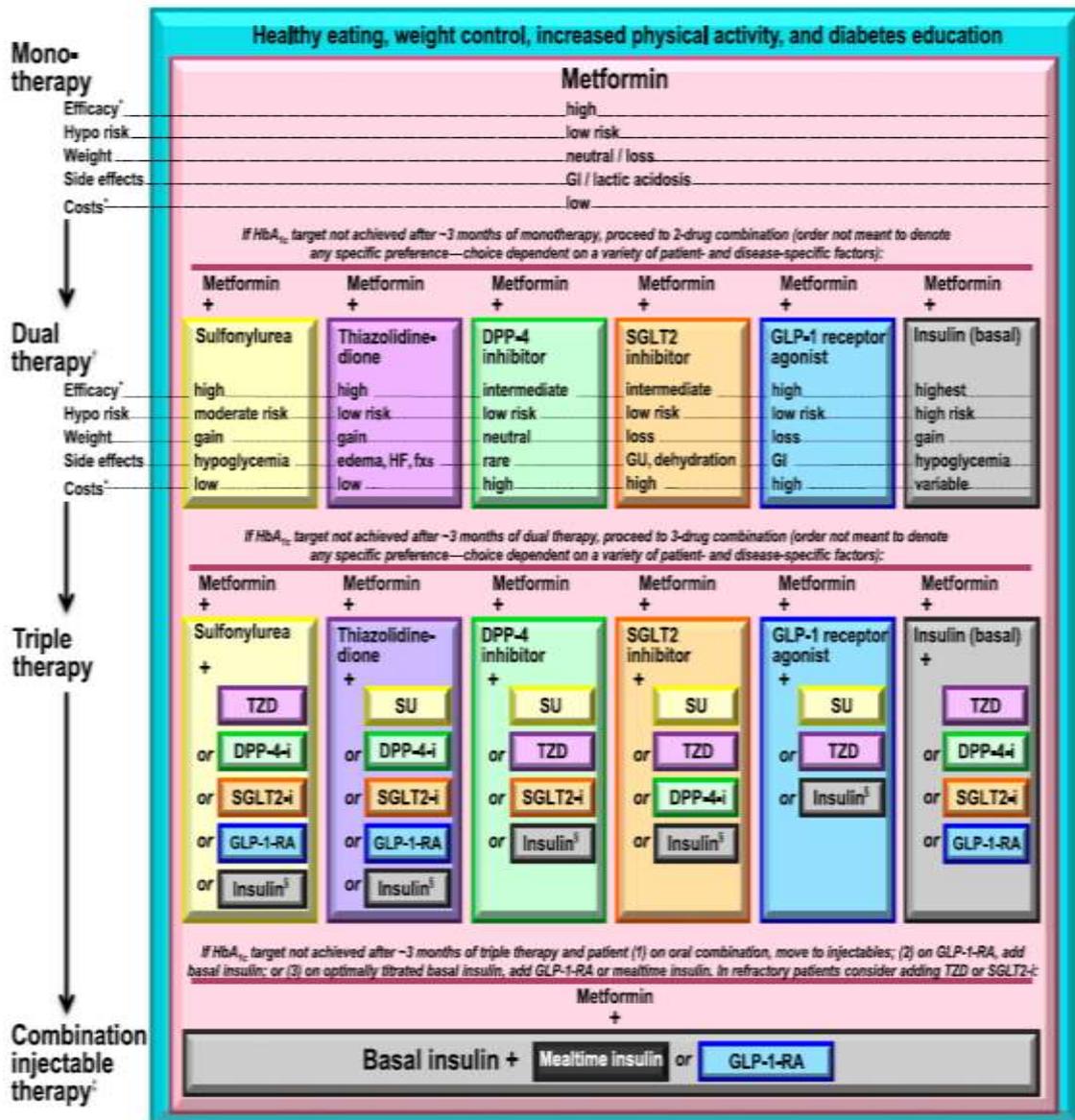
⁹ Lynne L Levitsky, MD Madhusmita Misra, MD, MPH Joseph I Wolfsdorf, MB, BCh Alison G Hoppin, MD Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate Nov 2014

¹⁰ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1d).

2. Hay muchos más datos de seguridad a largo plazo para el uso de la insulina NPH en comparación con los fármacos de las clases más nuevas de agentes hipoglucemiantes.

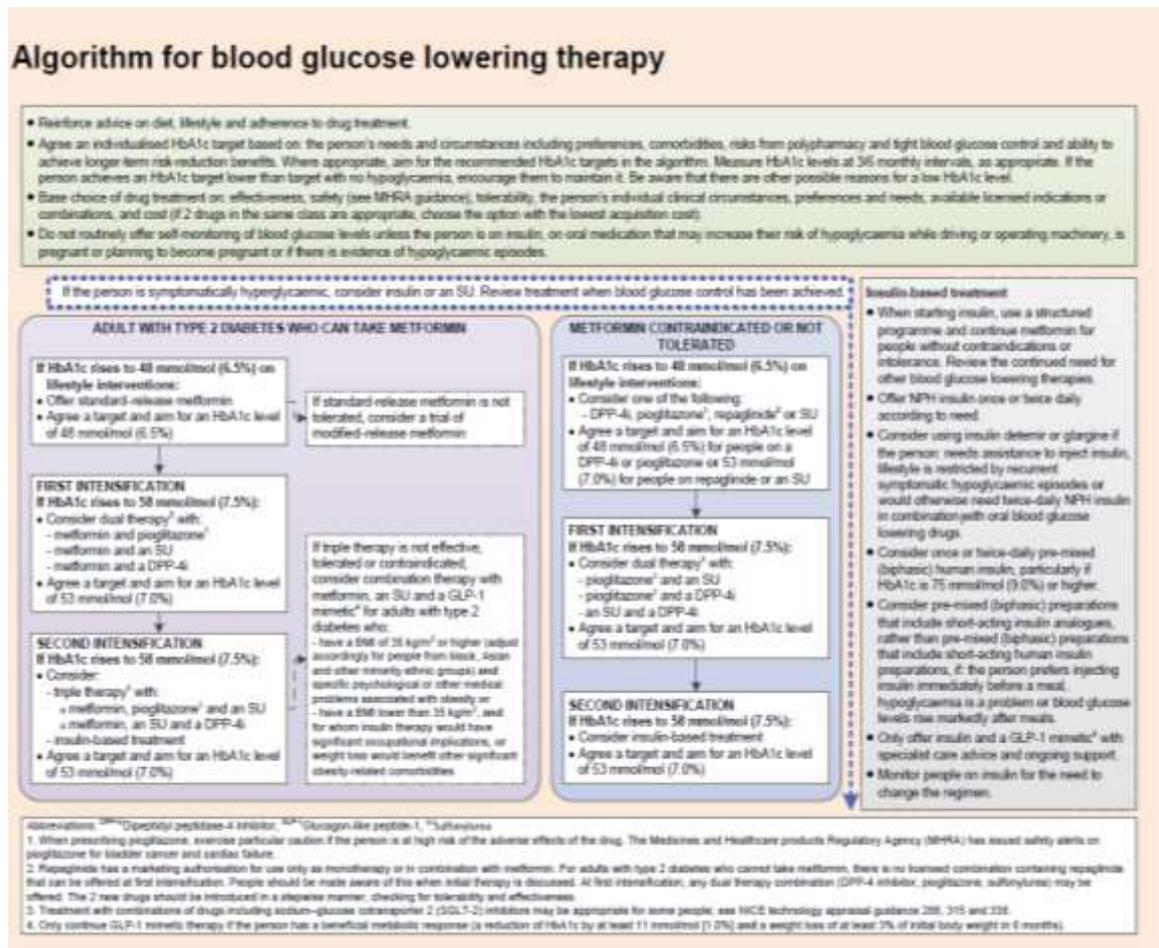
Recomendación 3: En circunstancias en las que los pacientes no pueden utilizar la insulina como una opción de tercera línea, el Comité de Expertos en Drogas canadiense (CDEC) recomienda que un inhibidor de la DPP-4 puede ser añadida a metformina y sulfonilurea.

American Diabetes Association¹¹: Para el tratamiento de DM tipo 2 establece las siguientes recomendaciones:



¹¹ Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient- Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140–149 | DOI: 10.2337/dc14-2441

En la versión preliminar (En revisión) de la Guía **National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015**¹² Para el tratamiento de DM tipo 2 establece:



Con respecto al uso de insulina glargina recomiendan lo siguiente:

- Al iniciar la insulina, usar un programa estructurado y continuar metformina para personas sin contraindicaciones o intolerancia. Revisar la necesidad de seguir otra terapia hipoglucemiante.
- Brindar insulina NPH una o dos veces al día según las necesidades.
- Considerar el uso de la insulina detemir o glargina si la persona: necesita ayuda para inyectarse insulina, si su estilo de vida está restringido por recurrentes episodios hipoglucémicos sintomáticos o de lo contrario, necesitan insulina NPH dos veces al día en combinación con hipoglucemiantes orales.
- Considere una vez o dos veces al día premezclado insulina humana (bifásica), particularmente si HbA1c es 75 mmol/mol (9,0%) o superior.
- Considere preparados premezclados (bifásica) que incluyen análogos de insulina de acción corta si: la persona prefiere la inyección insulina inmediatamente antes de una comida, si la hipoglucemia es un problema o los niveles de glucosa en la sangre aumentan notablemente después de las comidas.
- Sólo ofrecer insulina y GLP-1 mimético con consejos para el cuidado especializado y apoyo continuo.

¹² DRAFT. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 Diabetes, 2015



Tratamiento farmacológico:

Insulinas¹³

Las diferentes presentaciones de insulina pueden ser clasificadas por el tiempo que emplean para su aparición en sangre y la duración de su acción.

- Insulinas de acción rápida (por ejemplo, lispro, aspart, glulisina) y de acción corta (por ejemplo, la insulina regular) se administran típicamente en forma de bolo antes de las comidas (por lo general las insulinas de acción rápida 5 a 15 minutos antes de la comida, y de 20 a 30 minutos antes de las comidas para el tipo de acción corta), basados en el contenido de carbohidratos de los alimentos y el nivel de glucosa en sangre. Si es necesario, insulina de acción rápida se puede administrar después de la comida en los niños más pequeños en los que la ingesta es impredecible. Las insulinas de acción rápida y de acción corta administrados por infusión subcutánea continua a través de una bomba de insulina proporcionan niveles basales de insulina.
- De acción intermedia protamina neutra Hagedorn (NPH) se administra generalmente dos o tres veces al día, pero se puede dar de forma selectiva en combinación con insulinas de acción prolongada. Por lo tanto insulina de acción intermedia proporciona cierta cobertura para las comidas (por ejemplo, la insulina NPH dada antes del desayuno cubrirá el almuerzo).
- Preparaciones de insulina de acción prolongada (por ejemplo, la insulina glargina y la insulina detemir) se administran una o dos veces al día. Ellos proporcionan un nivel de insulina basal que suprime la producción de glucosa hepática y mantiene niveles casi normales de glucosa en el estado de ayuno.

La hora aproximada de inicio, la actividad máxima, y la duración de acción de las insulinas más utilizadas se muestran en la tabla.

Available insulins

| Type | Onset (Hrs) | Peak (Hrs) | Duration (Hrs) | Comments |
|----------------------------|-------------|------------|----------------|--|
| Rapid-acting | | | | |
| Lispro insulin | 0.25 | 1 | 2 to 3 | No rapid-acting insulin should be used intravenously. Rapid action is a result of rapid release from subcutaneous tissues. |
| Insulin aspart | 0.25 | 1 | 2 to 3 | |
| Glulisine | 0.25 | 1 | 2 to 3 | |
| Short-Acting | | | | |
| Regular human insulin | 0.5 to 1 | 2 to 4 | 4 to 6 | Longer action if larger dose (mass action effect) |
| Intermediate-Acting | | | | |
| NPH human | 0.5 to 1 | 4 to 6 | 8 to 16 | Peak and duration quite variable* |
| Long-Acting | | | | |
| Insulin glargine | 0.5 to 1 | none | 23 to 26 | Used as basal insulin; minimal or no peak. Cannot be mixed with other insulins because this alters pharmacokinetics. Insulin forms crystals at in vivo pH. |
| Insulin detemir | 0.5 to 1 | 3 to 9 | 12 to 18* | Twice daily injections needed. Cannot be mixed with other insulins because this alters pharmacokinetics. |

NPH: neutral protamine hagedorn

* Mixed insulins consisting of NPH and regular (70:30 mix), or NPH and Lispro (75:25 mix), as well as other concentrations and mixes are sometimes useful. Other new insulins are presently in clinical trials. No inhaled insulin preparation is currently available but both orally absorbed and inhaled insulin preparations are being developed.

* Duration of action for insulin detemir is dose-dependent. At higher doses (≥ 0.8 units/kg), mean duration of action is longer and less variable (22 to 23 hours).

¹³ Lynne L Levitsky, MD Madhusmita Misra, MD, MPH Joseph I Wolfsdorf, MB, BCh Alison G Hoppin, MD Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. UpToDate Nov 2014



INSULINA GLARGINA¹⁴

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana. Es completamente soluble al pH ácido de la solución de inyección de Insulina glargina (pH 4). Tras su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida es neutralizada, dando lugar a la formación de microprecipitados a partir de los cuales se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina, proporcionando un suave y predecible perfil de concentración/tiempo sin pico, con una duración de acción prolongada.

La insulina glargina se metaboliza en 2 metabolitos activos M1 y M2.

Unión al receptor de la insulina: estudios in vitro indican que la afinidad de la insulina glargina y sus metabolitos M1 y M2 por el receptor de la insulina humana, es similar a la de la insulina humana.

Unión al receptor de IGF-1: la afinidad de la insulina glargina por el receptor de IGF-1 humano es aproximadamente de 5 a 8 veces mayor que la afinidad por dicho receptor de la insulina humana (pero aproximadamente de 70 a 80 veces menor que la afinidad del IGF-1 por el receptor de IGF-1), mientras que M1 y M2 se unen al receptor de IGF-1 con una afinidad ligeramente inferior en comparación con la insulina humana.

Dosificación

Insulina glargina debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) de Insulina glargina se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes tipo 2, Insulina glargina también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Insulina glargina y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Revisiones sistemáticas y metaanálisis:

Revisión sistemática combinando Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2

Tran K, et al (2007)¹⁵. Realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis con la finalidad de evaluar la implicancia clínica y económica del uso de análogos de acción prolongada para el tratamiento de la DM (Insulina Glargina e Insulina Detemir), en relación con la insulina humana y los agentes anti-diabéticos orales. Un total de 34 ensayos controlados aleatorios fueron seleccionados: 23 ensayos de pacientes con DM tipo 1 y 11 ensayos de pacientes con DM tipo 2. El Meta-análisis fue realizado utilizando ensayos que informaron completamente los datos.

- La mayoría de los ensayos fueron de baja calidad (En promedio, los ECA fueron de baja calidad que se refleja en una puntuación media de 2,3 sobre la Escala de Jadad. Siete ECA en la DM tipo 1 y cinco ECA en la DM tipo 2 recibió una puntuación de Jadad de 3, que es sugestivo de mayor calidad. Esto es preocupante porque la evidencia sugiere que la calidad baja de un ECA dan lugar a estimaciones exageradas de beneficio de un tratamiento. Además,

¹⁴ European Medicines Agency (EMA). LANTUS® (Insulina glargina) [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2014]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

¹⁵ Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost effectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.



debido al informe incompleto de los datos de los resultados, algunos ECA fueron excluidos de ciertos metanálisis. Sin embargo, todos fueron incluidos en la revisión sistemática.

- En pacientes con DM tipo 1, para los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c),
 - Los resultados no fueron agrupados para Insulina Glargina en la DM tipo 1 debido a la alta heterogeneidad estadística ($I^2 > 75\%$). Las reducciones en los niveles de HbA1c fueron estadísticamente significativa con el tratamiento Insulina Glargina comparado con el tratamiento con la Insulina NPH en cinco de 11 ECA. En ningún caso, sin embargo, tales reducciones alcanzaron la diferencia mínima clínicamente importante de una reducción de 1.0 en HbA1c, que es un marcador ampliamente utilizado para el control del azúcar en sangre. Las estimaciones combinadas de todos los ECA (independientemente del tipo de insulina) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos para la hipoglucemia general, grave o nocturna; el RR fue 1.0 (IC95% 0.95-1.06), RR 0,78 (IC95% 0,58 a 1,05), y RR 0,92 (IC95% 0,81, 1,04), respectivamente. Una reducción significativa del riesgo (27%) en la hipoglucemia grave fue observada cuando el subgrupo de ECA que usaron insulina humana (HI) se agruparon, RR 0,73 (IC95% 0,55, a 0,95).
- En los pacientes con DM tipo 2, no hubo diferencias significativas en los niveles de HbA1c con Insulina Glargina o Insulina Detemir comparado con NPH [DMP = 0.05 (IC95% -0,07, 0,16) y DMP 0,11 (IC95% -0,03, 0,26) para Insulina Glargina e Insulina Detemir respectivamente]. El riesgo de hipoglucemia nocturna se redujo significativamente en los pacientes con Insulina Glargina en comparación con aquellos tratados con Insulina NPH [RR (IC del 95%) = 0,57 (0,44, 0,74)], independientemente de si recibieron la adición de insulina humana o un agente anti-diabético oral. El riesgo de hipoglucemia grave se encontró que fue aumentado en pacientes con DM tipo 2 en Insulina Glargina comparados con los tratados con Insulina NPH. Este incremento no fue estadísticamente significativa [RR = 1,09 (IC95% 0,56; 2,12)].

CADTH¹⁶. Basado en la revisión sistemática de los ensayos sin cegamiento, actualizada de la Revisión de Tran K, et al (2007).

Es una Revisión sistemática de 52 ensayos aleatorios que evaluaron análogos de insulina de acción prolongada (insulina glargina, insulina detemir) para el manejo de diabetes. Duración de los estudios fue 4-52 semanas, la mayoría de los estudios no diseñados para medir los resultados clínicamente importantes.

27 ensayos estudiaron la diabetes tipo 1 en adultos

Comparando insulina glargina con insulina NPH

- Insulina glargina se asoció con una disminución de la HbA1c (DMP -0.11%, IC95% -0.21% a -0.02%) en el análisis de 11 ensayos con 2,728 adultos, pero la diferencia probablemente no es clínicamente significativo.
- No hubo diferencia significativa
 - Riesgo o frecuencia de hipoglucemia global, grave y nocturna en múltiples análisis. Los resultados son limitados por heterogeneidad.
 - Retinopatía en un estudio con 310 adultos.

Comparando insulina detemir con insulina NPH

¹⁶ Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes – Update of CADTH Technology Report No. 92. CADTH Technology Overviews, Volume 1, Issue 1, e0113. March 2010 <http://www.cadth.ca/en/products/cadth-overviews/vol-1-issue-1/vol-issue-2-13>.



- No hubo diferencia significativa en HbA1c en el análisis de 7 estudios con 2,558 adultos.
- Insulina detemir se asoció con una disminución:
 - Riesgo de hipoglucemia grave (RR 0.74 IC95% 0.58 – 0.96) en un análisis de 7 estudios con 2,442 adultos, pero no hubo diferencia significativa en la frecuencia de hipoglucemia grave.
 - Riesgo de hipoglucemia nocturna (RR 0.92 IC95% 0.85 – 0.98) en el análisis de 6 estudios con 2,311 adultos.
 - Frecuencia de hipoglucemia nocturna (RR 0.66 IC95% 0.6 – 0.73) en el análisis de 8 estudios con 2,695 adultos
 - Frecuencia de hipoglucemia global (RR 0.84 IC95% 0.74 – 0.97) en el análisis de 6 estudios con 2,109 adultos, pero no hay diferencia significativa en el riesgo de hipoglucemia.
- No hubo diferencia significativa en retinopatía en el análisis de 2 estudios con 603 adultos.

20 ensayos estudiaron la diabetes tipo 2 en adultos

Comparando insulina glargina con insulina NPH en pacientes que están tomando antidiabéticos orales.

- No hubo diferencia significativa en:
 - La HbA1c en el análisis de 9 estudios con 3,397 adultos.
 - Glucosa plasmática en ayunas en el análisis de 6 estudios con 2.406 adultos
- Insulina glargina asociada con disminución de:
 - Riesgo de hipoglucemia nocturna (RR 0,56; IC95% 0,47 a 0,68) en el análisis de los 7 ensayos con 2.532 adultos
 - Frecuencia de hipoglucemia nocturna (razón de tasas 0,41, IC95% 0,29-0,59) en el análisis de los 4 ensayos con 1.705 adultos
 - Riesgo de hipoglucemia global (RR 0,87, IC 95% 0,81 a 0,93) en el análisis de 8 ensayos con 2.642 adultos, pero no hay diferencia significativa en la frecuencia de hipoglucemia global.
 - Frecuencia de hipoglucemia grave (razón de tasas 0,56; IC95% 0,35 a 0,91) en el análisis de 3 ensayos con 1681 adultos, pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de hipoglucemia grave

Revisión sistemática con Diabetes Mellitus tipo 1

Vardi M.et al (2008)¹⁷. Realizaron una revisión sistemática de 23 ensayos aleatorios que comparan Insulina de acción prolongada versus insulina de acción intermedia en 6787 pacientes con diabetes tipo 1

Es una revisión sistemática sin especificación de síntomas para los resultados de hipoglucemia.

- Comparando las Insulinas de acción prolongada versus insulina de acción intermedia.
 - Disminución de la HbA1c a favor de la insulina de acción prolongada en el análisis de 22 ensayos con 6666 pacientes (diferencia de medias ponderada [DMP] -0,08%, IC95%: -0,12% a -0,04 %)
 - Disminución del nivel de glucosa en plasma en ayunas (DMP -0,63; IC95%: -0,86 a-0,4, 11 ensayos con 4868 pacientes) y el nivel de glucosa en sangre

¹⁷ Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006297. DOI: 10.1002/14651858.CD006297.pub2.



(DMP -0,86; IC95% -1--0,72, 17 ensayos con 5409 pacientes) a favor de la insulina de acción prolongada.

- Cualquier tipo de hipoglucemia en el 85,1% frente al 83,7% en el análisis de 16 ensayos con 6131 pacientes (no significativo)
- Episodio de hipoglucemia grave en el 8,4% frente a 11% en el análisis de 17 ensayos con 5827 pacientes (p = 0,0006; NNT 39)
- Episodio de hipoglucemia nocturna en el 56,9% frente al 61,2% en el análisis de 13 ensayos con 5406 pacientes (p <0,0001, NNT 24), los resultados pueden estar limitadas por la heterogeneidad (p = 0,0002)
- Episodios de hipoglucemia por 100 pacientes-días de seguimiento (los resultados pueden ser limitados por la heterogeneidad, p <0.0001)
 - Menos eventos con insulina de acción prolongada para cualquier tipo de hipoglucemia (p <0,0001)
 - Diferencias significativas para la hipoglucemia grave
 - Menos eventos con insulina de acción prolongada para la hipoglucemia nocturna
- Ganancia de peso más prominente en el grupo control.
- Diferencias no significativas en la cantidad o calidad de los eventos adversos graves o la muerte

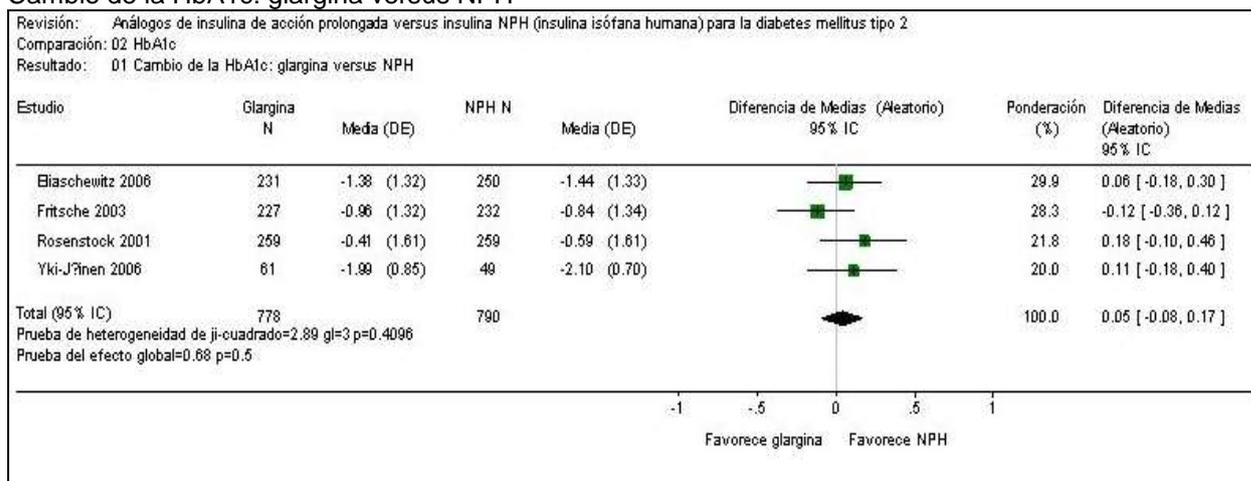
Revisión sistemática con Diabetes Mellitus tipo 2

Horvart K. et al (2007)¹⁸ Realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar los efectos del tratamiento a largo plazo de las insulinas análogas de acción prolongada (insulina glargina e insulina detemir) comparado a Insulina NPH en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La duración de los estudios fue en un rango de 24 a 52 semanas. Los estudios fueron aleatorios sin cegamiento. La calidad metodológica de todos los estudios se calificó como bajo

- 6 ensayos compararon insulina glargina frente a insulina NPH
- 2 ensayos compararon insulina detemir frente a insulina NPH

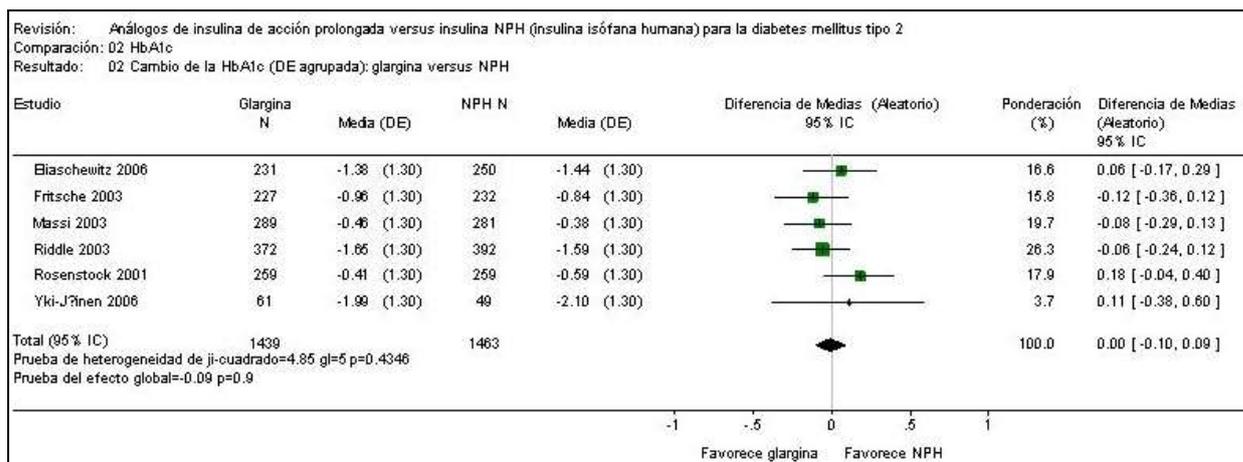
No hubo diferencias significativas entre los grupos en los niveles de HbA1c o los efectos adversos

Cambio de la HbA1c: glargina versus NPH



Cambio de la HbA1c (DE agrupada): glargina versus NPH

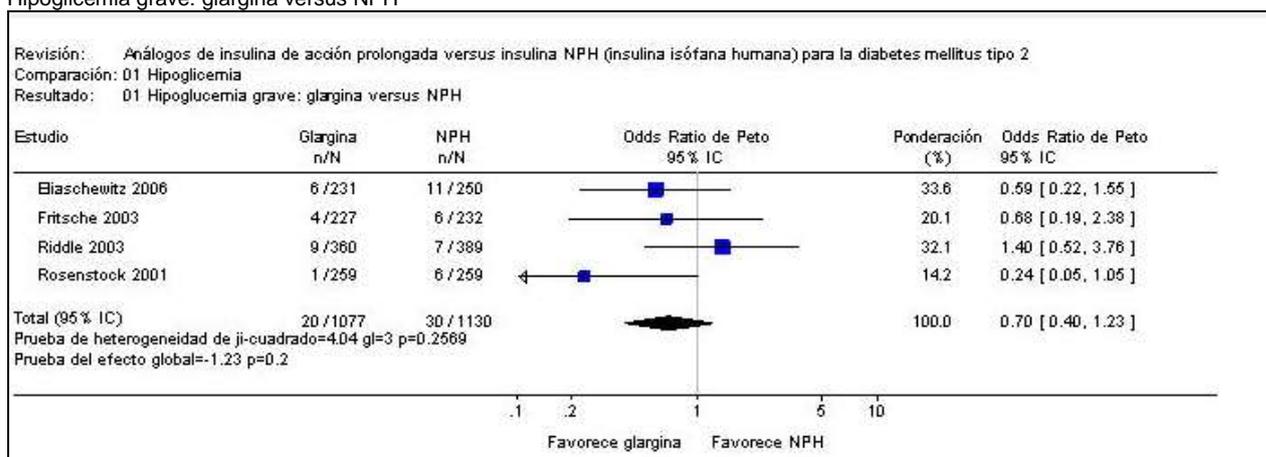
¹⁸ Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting Insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.



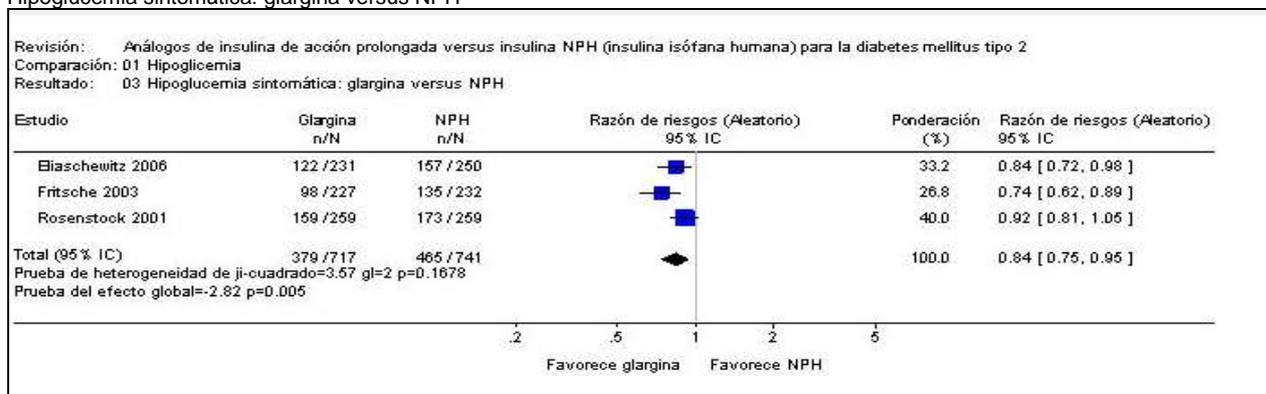
Las tasas de hipoglucemia sintomática, global y nocturna fueron menores en los grupos de insulina glargina o insulina detemir, pero no hubo diferencias en las tasas de hipoglucemia grave.

- Insulina glargina asociado con tasas significativamente más bajas de hipoglucemia sintomática (NNT 8) y la hipoglucemia nocturna (NNT 9)
- Insulina detemir asociado con tasas significativamente más bajas de hipoglucemia global (NNT 7) y la hipoglucemia nocturna (NNT 6).

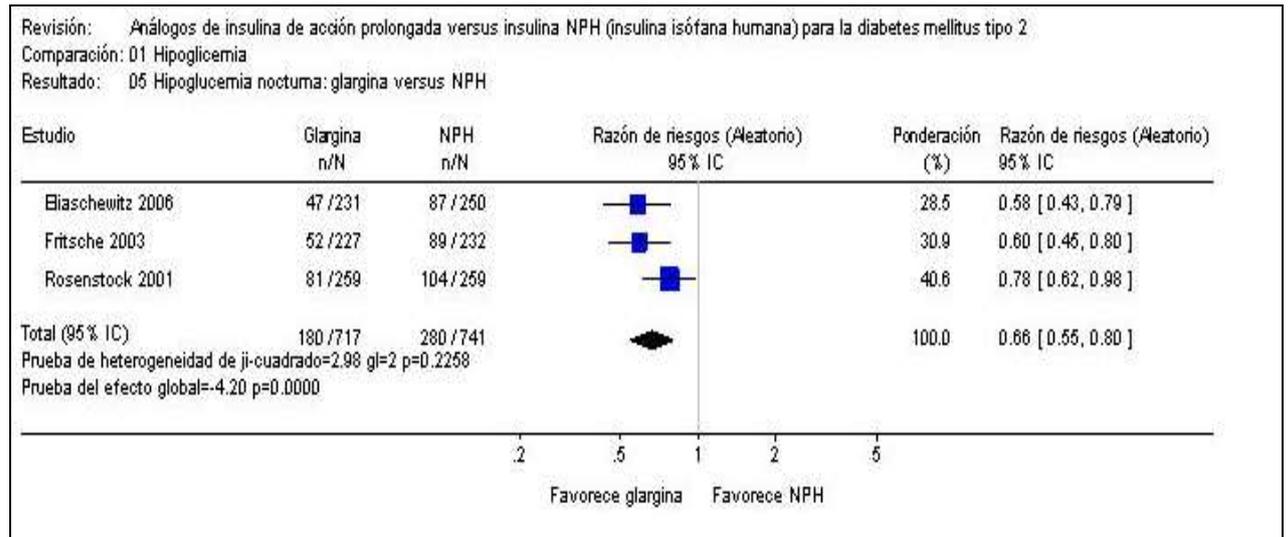
Hipoglicemia grave: glargina versus NPH



Hipoglucemia sintomática: glargina versus NPH



Hipoglucemia nocturna: glargina versus NPH



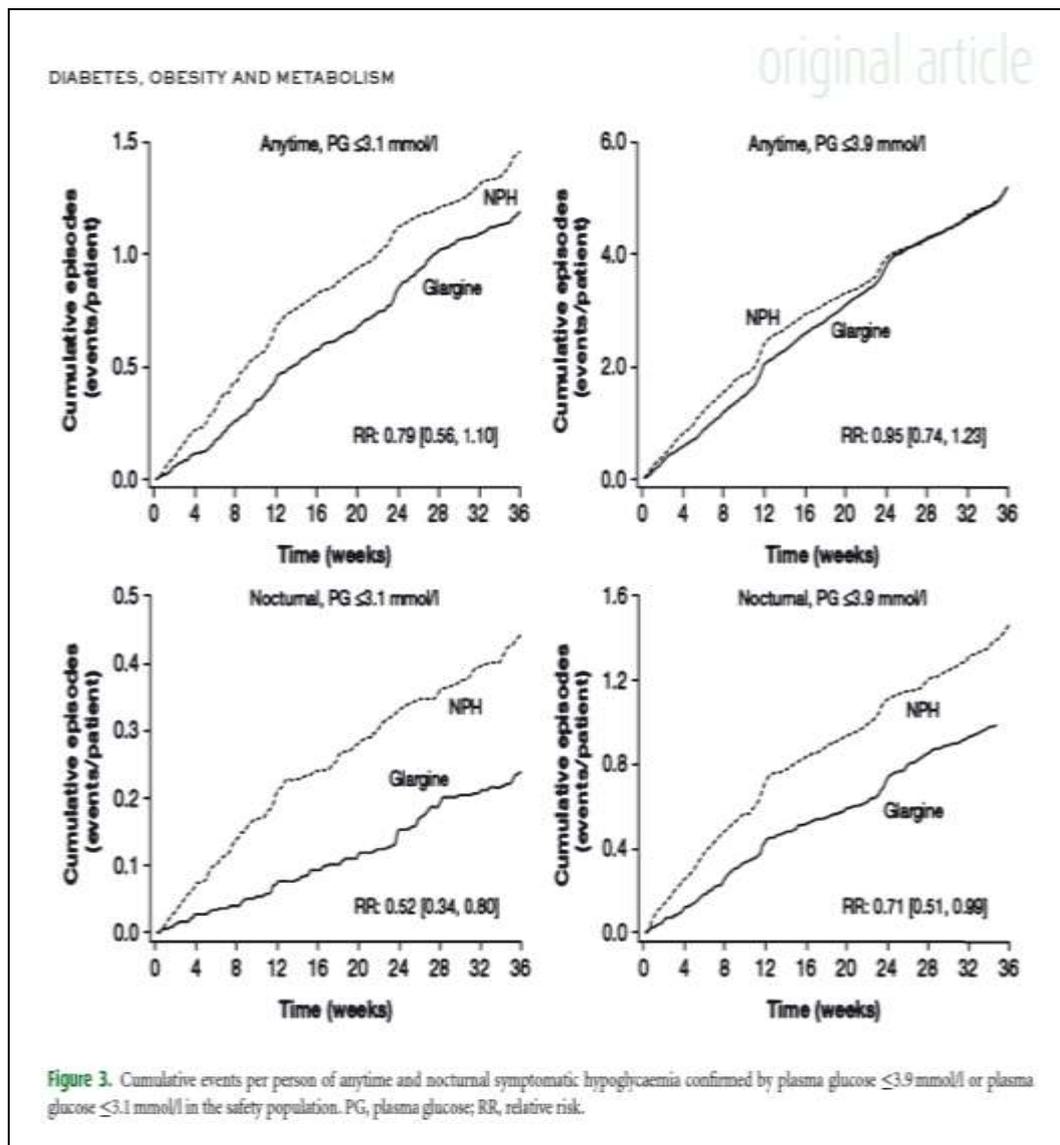
Home et al, (2014)¹⁹ Realizaron un estudio con el objetivo de evaluar si la insulina glargina puede conducir a un mejor control de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) que la alcanzada por la insulina neutral protamina Hagedorn (NPH), utilizando un protocolo diseñado para limitar la hipoglucemia nocturna. Fue un estudio de 36 semanas, aleatorio, de etiqueta abierta, paralelo realizado en Europa, Asia, Oriente Medio y América del Sur. Los participantes naïve a insulina fueron asignados al azar (1:1) para iniciar glargina o NPH. El objetivo primario del estudio era demostrar la superioridad de la insulina glargina más insulina NPH en términos del cambio en HbA1c desde el inicio hasta el final del período de tratamiento. Los principales objetivos secundarios fueron comparar entre los grupos de tratamiento: perfil temporal de la HbA1c, los perfiles GPA, Automonitoreo de glucosa en sangre (SMPG) nocturnos y perfil SMPG ocho puntos, porcentaje de participantes que alcanzaron HbA1c <7,0 o <6,5% (<53 o <47 mmol / mol), la dosis diaria de insulina, el uso de insulina prandial en 6 meses como medicación de rescate, el cambio en el peso corporal del inicio del estudio, la incidencia y la tasa de hipoglucemia (sintomática diurna y nocturna, asintomática y grave), la seguridad global y la satisfacción con el tratamiento. Los resultados fueron los siguientes:

- De 1102 personas evaluadas, 708 fueron aleatorizados, cuatro de los cuales no recibieron tratamiento del estudio, mientras que otros tres no tenía otra medición, resultando 352 a insulina glargina y 349 a insulina NPH en el análisis de la población modificado por ITT.
- En el grupo de insulina NPH, 22 participantes (6,3%) descontinuaron prematuramente el tratamiento del estudio al igual que 19 participantes (5,4%) en el grupo de insulina glargina.
- Las características basales de los participantes asignados al azar fueron similares entre los dos grupos de tratamiento, con excepción de un pequeño desequilibrio en los recibieron metformina y glimepirida además de la insulina basal, en la retinopatía y duración de la diabetes.
- La mayoría de los participantes (grupo glargina, 93%; grupo NPH, 90%) recibieron terapia combinada de metformina y glimepirida, además de la insulina basal. La dosis diaria media (desviación estándar-DE) de metformina en la aleatorización fue 2015 (582) mg con insulina glargina y 2098 (564) mg con

¹⁹ P. D. Home, G. B. Bolli, C. Mathieu, C. Deerochanawong, W. Landgraf. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes

insulina NPH; la dosis diaria correspondiente de glimepirida fue de 2,0 (0,3) y 2,0 (0,2) mg, respectivamente.

- El riesgo de tener un evento hipoglucémico fue significativamente inferior con glargina que con la insulina NPH por hipoglucemia sintomática nocturna confirmado [glucosa plasmática ≤ 3.1 mmol/l: riesgo relativo 0,52 (0,34, 0,80), $p = 0,003$; glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/l: riesgo relativo 0,71 (0,51, 0,99), $p = 0,042$]. Los resultados reflejaron menores tasas de eventos acumulados con glargina para hipoglucemia nocturna sintomática que divergen de aquellos con NPH a partir del estado basal (ver figura). Hubo una diferencia no estadísticamente significativa en el riesgo relativo para hipoglucemia sintomática confirmada en cualquier momento o durante el día (ver tabla). Tres participantes del grupo glargina y uno en el Grupo NPH presentaron hipoglucemia grave.



original article

DIABETES, OBESITY AND METABOLISM

Table 4. Anytime, nocturnal and daytime hypoglycaemia confirmed by plasma glucose ≤ 3.9 or ≤ 3.1 mmol/l in the safety population.

| | Insulin glargine group n = 354 | NPH insulin group n = 350 | Rate ratio [95% CI] | p |
|--|-----------------------------------|------------------------------|------------------------|-------|
| With confirmation plasma glucose ≤ 3.9 mmol/l | | | | |
| Anytime | | | | |
| Events*, n | 1879 | 1847 | — | |
| Prevalence, % | 64.7 | 61.1 | — | 0.330 |
| Events/person-year, estimated rate (s.e.) | 7.67 (0.09) | 8.04 (0.09) | 0.95 (0.74, 1.23) | 0.716 |
| Nocturnal | | | | |
| Events*, n | 378 | 515 | — | |
| Prevalence, % | 34.7 | 38.0 | — | 0.369 |
| Events/person-year, estimated rate (s.e.) | 1.59 (0.12) | 2.23 (0.12) | 0.71 (0.51, 0.99) | 0.042 |
| Daytime | | | | |
| Events*, n | 1365 | 1198 | — | |
| Prevalence, % | 55.9 | 50.0 | — | 0.115 |
| Events/person-year, estimated rate (s.e.) | 5.51 (0.10) | 5.15 (0.10) | 1.07 (0.81, 1.43) | 0.637 |
| With confirmation plasma glucose ≤ 3.1 mmol/l | | | | |
| Anytime | | | | |
| Events*, n | 424 | 513 | — | |
| Prevalence, % | 36.4 | 36.0 | — | 0.903 |
| Events/person-year, estimated rate (s.e.) | 1.74 (0.12) | 2.21 (0.12) | 0.79 (0.56, 1.10) | 0.158 |
| Nocturnal | | | | |
| Events*, n | 84 | 155 | — | |
| Prevalence, % | 18.1 | 19.7 | — | 0.211 |
| Events/person-year, estimated rate (s.e.) | 0.35 (0.16) | 0.66 (0.14) | 0.52 (0.34, 0.80) | 0.003 |
| Daytime | | | | |
| Events*, n | 326 | 339 | — | |
| Prevalence, % | 29.9 | 27.4 | — | 0.461 |
| Events/person-year, estimated rate (s.e.) | 1.33 (0.13) | 1.43 (0.14) | 0.93 (0.64, 1.35) | 0.691 |

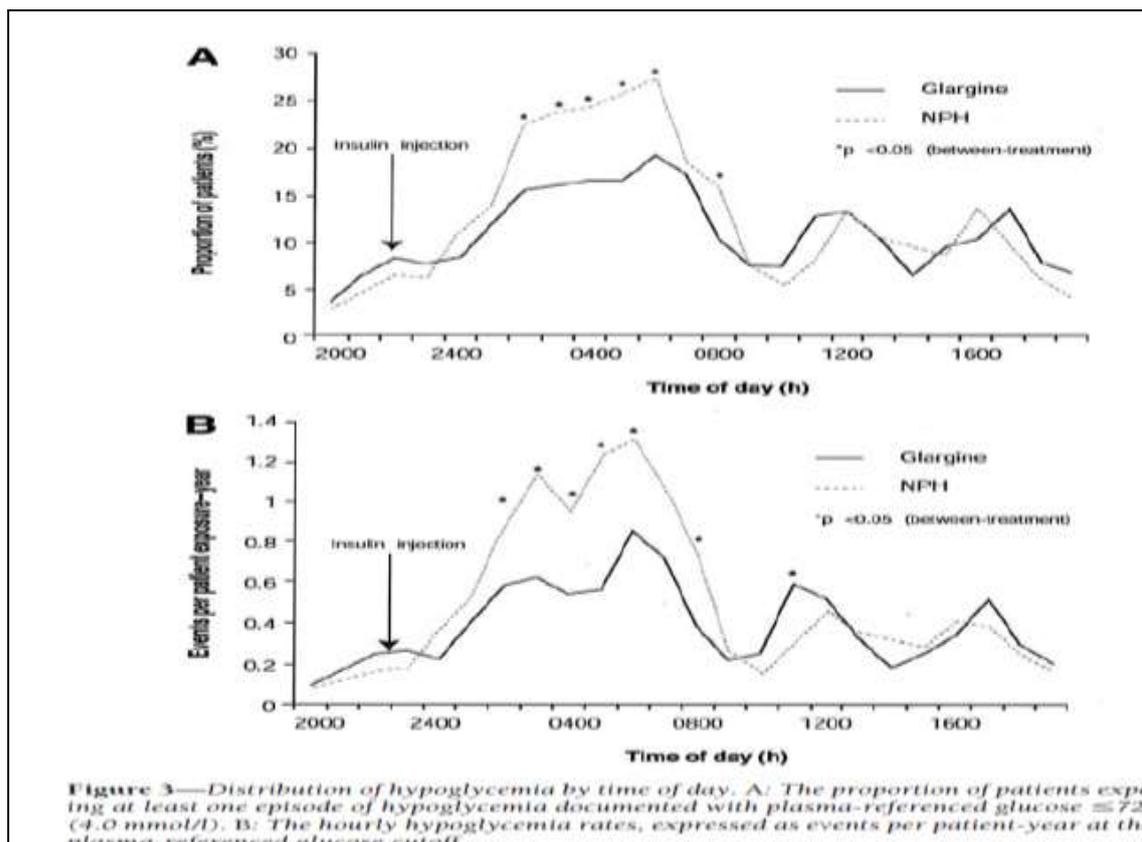
s.e., standard error.
 *Some events had missing information on the time of occurrence.

- En la población por ITT modificada, la media (DE) HbA1c disminuyó de 8,2 (0,8)% [66 (9) mmol/mol] al inicio del estudio en ambos grupos a 7,1 (0,9)% [54 (10) mmol / mol] al final del tratamiento sobre la glargina y 7,2 (1,0)% [55 (11) mmol / mol] en NPH, con un cambio medio ajustado de -1,1 (0,5)% [-12 (5) mmol / mol] y -1,0 (0,5)% [-11 (5) mmol / mol].
- La diferencia de tratamiento estimada fue -0,10% (IC del 95% -0.23 a 0,03) o -1,1 mmol / mol (95% CI -2,5 a 0,3; p = 0,11). No se demostró que Glargina fue superior en esta población o en el análisis de la población per protocolo, donde la diferencia de tratamiento estimada fue -0,11% (IC del 95% -0,25, 0,02) o -1,2 mmol / mol (95% -2,7 CI, 0,2; p = 0,10).
- Una proporción similar de participantes en el grupo de glargina y el de insulina NPH (50,3 vs. 44,3%, respectivamente; valor de p no significativa) lograron un HbA1c <7,0% (<53 mmol / mol) y 22,1 vs. 23,3%, respectivamente (valor p no significativo) alcanzaron HbA1c <6,5% (<47 mmol / mol) al final del tratamiento.
- Tanto la HbA1c y el ayuno SMPG habían llegado a su punto más bajo por 12 semanas, un nivel mantuvieron hasta 36 semanas. A 36 semanas, en ayunas la media (DE) SMPG disminuyó de 9,2 (2,1) mmol / l en glargina y de 8,9 (1,9) mmol / l en NPH a 7,1 (0,9) y 7,2 (1,0) mmol/l, respectivamente. La diferencia de tratamiento estimada fue -0,17 [-0,35; 0,00] mmol / l. Cuando se excluyeron los que no finalizaron, esta diferencia fue de -0,23 (-0.40, -0.06) Mmol/l favorecieron la insulina glargina (p = 0,009).
- SMPG nocturna al final del tratamiento se redujo de 9,1 (2.7) mmol/l en glargina y 8,8 (2,5) mmol / l en NPH a 6,3 (1,7) y 6,3 (1,7) mmol/l, respectivamente. El ajustado cambio medio fue -2,7 (0,1) mmol / l en ambos grupos.
- El patrón de los perfiles de SMPG de ocho puntos fueron muy similares para glargina y NPH al final del tratamiento (Figura S2); sin embargo, la diferencia

estimada del tratamiento favoreció significativamente a glargina antes (-0,3 mmol/l; $p = 0,003$) y 2 h después del desayuno (-0,4 mmol/l; $p = 0,038$), antes (-0,3 mmol / l; $p = 0,031$) y 2 h después del almuerzo (-0,3 mmol / l; $p = 0,048$), y 2 h después de la cena (-0,4 mmol / l; $p = 0,030$). Por consiguiente, el cambio medio ajustado desde el valor inicial de glucosa en el plasma fue mayor con glargina que con insulina NPH (-2,5 vs. -2,2 mmol/l), con una pequeña diferencia estimada de tratamiento de -0,3 (-0,5, -0,1) mmol / l ($p = 0,006$).

- No se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento para el porcentaje de participantes (grupo glargina 26,3% vs. Grupo NPH 26,3%) que alcanzó los niveles de HbA1c <7,0% (<53 mmol / mol) sin ningún confirmado (glucosa plasmática ≤ 3.1 mmol / l) hipoglucemia sintomática o sin cualquier confirmado hipoglucemia sintomática nocturna (40,5 vs. 35,3%).
- El peso corporal medio (DE) aumentó tanto en el grupo de glargina [basal 81,2 (16,0) kg, final del tratamiento 82,5 (15,6) kg] y el grupo de NPH [82,6 (15,5) kg a 83,7 (15,7) kg]. El promedio de la diferencia del tratamiento (cambio desde el inicio) no difirió [0.2 (-0,2, 0,7) kg].

En el estudio **Treat To Target**²⁰ con una titulación forzada de insulina glargina frente a NPH en 765 diabéticos tipo 2, se obtuvo igualdad de eficacia en el grado de control glucémico en ambas ramas de tratamiento, pero existía un incremento de los episodios de hipoglucemia en el brazo de NPH, especialmente en las primeras horas de la mañana. (Ver figura)



²⁰ Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat to Target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En el estudio realizado por Home et al, (2014)²¹ que evaluó la eficacia y seguridad de Insulina Glargina vs insulina NPH, se reportó la siguiente información sobre la seguridad

- La proporción media (sd) de participantes que experimentaron ≥ 1 eventos adversos por el tratamiento fue similar para los dos grupos glargina [113 (31,9) %] y la insulina NPH [107 (30,6) %].
- Muy pocos participantes presentaron eventos adversos debido al tratamiento que permitieron la interrupción permanente del tratamiento [grupo glargina, 6 (1,7) %; Grupo NPH, 4 (1,1) %].
- Se presentaron cinco muertes en el grupo glargina (infarto de miocardio, n = 3; hemorragia intracraneal traumática n = 1; cáncer renal metastásico, n = 1) y dos muertes en el grupo NPH (hemorragia torácica n = 1; hemorragia subaracnoidea n=1).

Tran K, et al.²² En esta revisión sistemática los pacientes con DM tipos 1 y 2, los eventos adversos parecían ser similares con los análogos de insulina (Insulina Glargina e Insulina Detemir) y la insulina convencional. Los datos de mortalidad y calidad de vida (QoL) fueron escasamente reportados e inconclusos.

DynaMed commentary²³: Notificación de alerta

Insulin Glargine

Warnings

Notifications:

Special Alerts:

FDA notified healthcare professionals and patients that it is aware of four recently-published observational studies that looked at the use of insulin glargine (Lantus) and possible risk for cancer in patients with diabetes. Three of the four studies suggest an increased risk for cancer associated with use of insulin glargine. Based on the currently available data, the FDA recommends that patients should not stop taking their insulin therapy without consulting a physician, since uncontrolled blood sugar levels can have both immediate and long-term serious adverse effects.

FDA is currently reviewing many sources of safety data for insulin glargine, including these newly published observational studies, data from all completed controlled clinical trials, and information about ongoing controlled clinical trials, to better understand the risk, if any, for cancer associated with use of insulin glargine. Discussions are also ongoing between FDA and the manufacturer of insulin glargine as to whether any additional studies evaluating the safety and efficacy of this drug will need to be performed. FDA will communicate the results on its ongoing review to the public, as appropriate, as our review continues.

The FDA encourages both healthcare professionals and patients to report side effects from the use of insulin glargine to the FDA's MedWatch Adverse Event Reporting Program. For more information visit the FDA website at: [Web] and [Web].

EMA²⁴: El efecto secundario más frecuente de insulina glargina (observado en más de 1 paciente de cada 10) es la hipoglucemia (bajos niveles de glucosa en sangre). En los niños se han constatado con mayor frecuencia que en los adultos reacciones en el lugar de la inyección (irritación, dolor, picor, hinchazón) y reacciones cutáneas (sarpullidos).

²¹ P. D. Home, G. B. Bolli, C. Mathieu, C. Deerochanawong, W. Landgraf. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes

²² Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost effectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

²³ INSULINA GLARGINA. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

²⁴ EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Insulina Glargina. EPAR. Fecha de acceso setiembre 2015.



Insulina glargina no debe usarse en personas que sean hipersensible (alérgicas) a la insulina glargina o cualquiera de sus componentes. También podría ser necesario ajustar la dosis de Insulina glargina cuando se administre conjuntamente con otros medicamentos que afectan a los niveles de glucosa en sangre.

En la tabla de reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia²⁵:

| Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|---|----------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Reacciones alérgicas | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipoglucemia | | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | Disgeusia |
| Trastornos oculares | | | | Trastorno visual Retinopatía | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Lipohipertrofia | Lipoatrofia | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | | Mialgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Reacciones en el punto de inyección | | Edema | |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser potencialmente mortales.

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser potencialmente mortales.

Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociado a un deterioro temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones.

²⁵ EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Insulina Glargina. Ficha Técnica (LANTUS). Fecha de acceso setiembre 2015

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Reacciones en el punto de inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina, en el punto de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado.

Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (≤ 18 años) es similar al perfil de seguridad en adultos.

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas en la postcomercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (rash, urticaria) en niños y adolescentes (≤ 18 años) que en adultos.

No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años.

VIII. Informe de Evaluación de tecnologías sanitarias.²⁶ Sobre Efectividad, seguridad y costo-efectividad de los análogos de insulina de acción prolongada en diabetes mellitus 2,

reportaron que la evidencia de comparación directa entre los Análogos de Insulina de Acción Prolongada (AIAP) e insulina NPH, demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de control glucémico medidos por niveles de hemoglobina glucosilada. (MD 0.00, 95% IC, -0.10 a 0.09 para insulina glargina; y MD 0.15, 95% IC, -0.02 a 0.32, para insulina detemir) y los resultados indeseables relacionados al uso de las tecnologías se basan principalmente en los episodios de hipoglicemia asociados. No existe diferencia significativa en relación a los eventos de hipoglicemia severa entre los AIAP (glargina o detemir) e insulina NPH. Existe una modesta reducción de los eventos de hipoglucemia sintomática y nocturna con los AIAP, siendo estos estadísticamente significativos; la reducción absoluta del riesgo de hipoglucemia sintomática es del 9.9% con insulina glargina; y la reducción absoluta de riesgo de hipoglucemia nocturna de 12.7% y de 16.8% para glargina y detemir respectivamente; sin embargo, los resultados deben ser interpretados cuidadosamente debido a que los estudios que evaluaron estos desenlaces poseen alto riesgo de sesgo de ejecución.

Los autores concluyeron que es necesario que se realicen estudios de buena calidad que valoren el real beneficio de los AIAP en cuanto a los desenlaces de hipoglicemia; la evidencia actual no permite concluir que sean superiores comparados con insulina NPH. Es importante proveer una información clara de los efectos reales esperados con los AIAP, tanto en el personal médico como en los pacientes

IX. Resumen de la evidencia comparativa en costo

| MEDICAMENTO | COSTO S/. |
|---|---------------------|
| Insulina glargina 100U/mL x 10mL Inyectable | 60.80 ²⁷ |

²⁶ Xavier Sánchez Choez, MD, Ruth Jimbo Sotomayor, MD, Rodrigo Henríquez Trujillo, MD, Kerly Bermúdez, MPH. Evaluación regional completa de la efectividad, seguridad y costo-efectividad de los Análogos de Insulina de Acción Prolongada para el tratamiento de pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 insulino-requiriente. Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG. Generación de Información para el Mejoramiento de la Eficiencia en la Gestión de Medicamentos de Alto Impacto Financiero. 2015.

²⁷DIGEMID. Observatorio de Productos Farmacéuticos. Insulina Glargina por tipo de establecimiento Privado. Fecha de acceso setiembre 2015.



Asumiendo la información de insulina glargina, presentado por la DGSP para 15,667 casos (estimación a diciembre 2015)²⁸ el costo del Tratamiento de detalla en el siguiente cuadro:

| Medicamento | Costo Frasco S/ | Cantidad aprox. mensual (n=15,667 pacientes) S/ | Cantidad de frasco al año | Costo anual por 15,667 pacientes ²⁵ S/ |
|---|-----------------|---|---------------------------|---|
| Insulina glargina 100U/mL x 10mL Inyectable | 60.80 | 729.60 | 188,004 | 11,430,643.2 |

X. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas

EMA (2000)²⁹ - AEMPS: Está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)³⁰.

- Insulinas glargina no se encuentra incluida en la 19° Lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS.

XI. Conclusiones

- La Diabetes Mellitus (DM) describe un trastorno metabólico de múltiples etiologías caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasa y proteínas y que resulta de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina, o ambas. Los efectos de la diabetes mellitus incluyen daños a largo plazo, disfunción e insuficiencia de varios órganos.
- La DM puede ser dividida en dos subclases principales: La diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) o DM1, y diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) o DM2 junto con otros tipo menos comunes y diabetes gestacional.
- La complicación más frecuentemente asociada al tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus es la hipoglucemia. Cualquier persona en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina pueden sufrirla, aunque ocurre con mayor frecuencia en pacientes que siguen tratamiento intensivo con insulina que presentan una larga evolución de la diabetes mellitus y/o padecen neuropatía autónoma. La insulina, por su parte, presenta cifras de episodios de hipoglucemia/año en torno al 30 %, con un 1-2 % de episodios graves, pero existen variaciones importantes en relación con la pauta de insulina utilizada, la edad de los pacientes, y los años de duración de su DM y del tratamiento con insulina. En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) la hipoglucemia sintomática se recogió en el 30% de los pacientes, pero solo fueron graves el 2%

²⁸ DGSP. Expediente 15-066632-1 Nota Informativa N° 105-2015-ESN PCDNT-DAIS-DGSP/MINSA, pagina 13 .Fecha Julio 2015

²⁹ European Medicines Agency (EMA). LANTUS ® (Insulina glargina) [En línea]. [Fecha de consulta: setiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

³⁰ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 19 Ed. Geneva: WHO; 2015.



- Las guías de práctica clínica recomiendan para el tratamiento de la diabetes tipo 1 el uso de la insulina y para la diabetes tipo 2 mal controlada con metformina y una sulfonilúrea la adición de insulina. En la versión preliminar de la Guía NICE (En revisión) recomiendan considerar el uso de la insulina glargina si la persona: necesita ayuda para inyectarse insulina, si su estilo de vida está restringido por recurrentes episodios hipoglucémicos sintomáticos o de lo contrario, necesitan insulina NPH dos veces al día en combinación con hipoglucemiantes orales.
- En la evidencia consultada sobre la eficacia comparativa entre insulina glargina (insulina análoga de acción prolongada) e insulina isofana humana (NPH) (insulina de acción intermedia) se obtuvo igualdad de eficacia en el grado de control glucémico en ambas ramas de tratamiento. Cabe señalar que los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas, en promedio fueron de baja calidad. En cuanto a hipoglucemia severa o grave los resultados varían, tal es el caso de la revisión sistemática de Tran (2007) y Horvart (2007) que reportaron que no hay diferencia estadísticamente significativa entre insulina glargina y la insulina NPH y Vardi (2008) reporta hipoglucemia grave en 8.4% de pacientes con insulina glargina frente a 11% de pacientes con insulina NPH ($p= 0.0006$). El estudio Treat To Target reportó un incremento de los episodios de hipoglucemia en el brazo de NPH, especialmente en las primeras horas de la mañana.
- Según la información anteriormente mencionada se indica que no hay diferencias sobre la seguridad entre ambas insulinas. Asimismo la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) señala que el efecto secundario más frecuente de insulina glargina (observado en más de 1 paciente de cada 10) es la hipoglucemia. En los niños se han constatado con mayor frecuencia que en los adultos reacciones en el lugar de la inyección (irritación, dolor, picor, hinchazón) y reacciones cutáneas (sarpullidos). Así mismo no debe usarse en personas que sean hipersensible (alérgicas) a la insulina glargina o cualquiera de sus componentes.
- En el informe de Evaluación de tecnologías sanitarias los autores concluyeron que los análogos de la insulina (insulina Glargina e insulina Detemir) son equivalentes a insulina NPH en términos de control glicémico medido por los niveles de hemoglobina glicosilada. Con respecto a los eventos de hipoglucemia severa, los AIAP no han demostrado reducir el riesgo comparados con insulina NPH. Los AIAP reducen modestamente el riesgo de hipoglucemia sintomática y nocturna; sin embargo, los resultados deben ser interpretados cuidadosamente debido a que los estudios que evaluaron estos desenlaces poseen alto riesgo de sesgo de ejecución. Es necesario que se realicen estudios de buena calidad que valoren el real beneficio de los AIAP en cuanto a los desenlaces de hipoglicemia; la evidencia actual no permite concluir que sean superiores comparados con insulina NPH. Es importante proveer una información clara de los efectos reales esperados con los AIAP, tanto en el personal médico como en los pacientes.
- Insulina glargina no está considerado en la 19^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.
- La indicación aprobada de insulina glargina por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.



- En el Perú, a setiembre del 2015, insulina glargina inyectable cuenta con 04 registros sanitarios vigente
- Según el análisis de costo realizado, en nuestro país el tratamiento aproximado de 15,667 pacientes estimado a diciembre del 2015 con insulina glargina sería de S/.11,430,643.20. Se recomienda revisar el número de casos ya que según la información analizada el 30% de pacientes que usan insulina hacen hipoglucemia y de estos el 2% hace hipoglucemia grave.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la utilización de Insulina glargina inyectable, no se encuentra justificada para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 con hipoglucemia severa debido a que existe en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente una alternativa más costo-efectiva

RLB/JGM/jgm