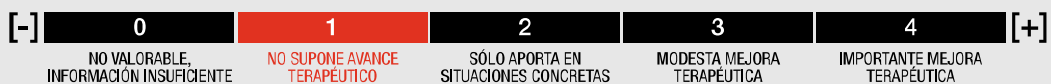


04/2007

Insulina Glulisina (Apidra®)

Ninguna ventaja en cuanto a eficacia y seguridad frente a insulina regular humana o insulina lispro



La insulina glulisina es el tercer análogo de insulina humana de acción rápida y corta duración disponible en nuestro país. Ha sido autorizada recientemente para el tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes adultos, administrada en forma de bolos posprandiales.

Se administra mediante inyección subcutánea poco tiempo antes (0-15 minutos), o inmediatamente después de las comidas.

Las evidencias disponibles, estudios de no inferioridad realizados frente a insulina regular humana e insulina lispro, no han puesto de manifiesto la existencia de diferencias clínicamente relevantes.

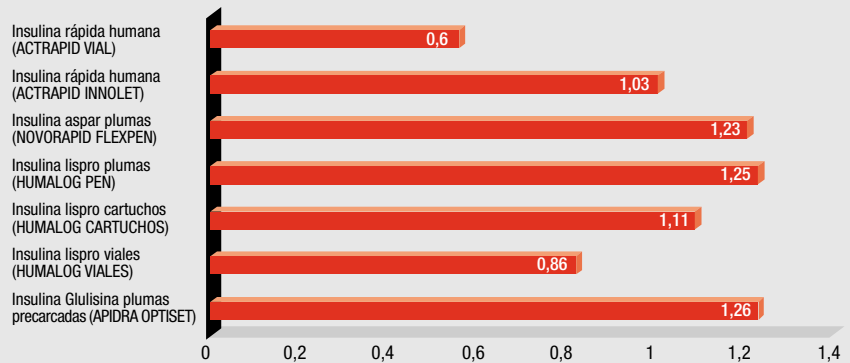
En los ensayos clínicos, tanto la incidencia de reacciones adversas en general, como la de hipoglucemias (incluidas las graves y las nocturnas) fue similar en el grupo tratado con insulina glulisina frente a la observada en los

pacientes tratados con insulina lispro o insulina regular humana.

A la vista de las evidencias disponibles, no parece que la utilización de insulina glulisina re-

presente ventajas significativas en términos de eficacia y seguridad frente a la insulina lispro e insulina regular humana para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Coste mensual del tratamiento (en euros)



Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus (DM)

Mecanismo de acción y farmacocinética

La insulina glulisina es el tercer análogo de insulina de acción rápida, estando disponibles con anterioridad las insulinas lispro y aspart. Al igual que éstas,

presenta inicio de acción rápido (5-15 minutos tras su administración subcutánea) y corta duración (2 a 5 horas). Como el resto de las insulinas, actúa regulando el metabolismo de la glucosa, estimulando la captación de glucosa periférica, especialmente por parte del músculo esquelético y del tejido adiposo, además de inhibir la gluconeogénesis hepática, produciéndose una disminución en la glucemia. Además, estimula la síntesis

proteica, e inhibe la lipólisis y proteólisis^{1,2}. Las modificaciones estructurales realizadas para obtener la insulina glulisina hacen de ésta una molécula con escasa capacidad para formar agregados moleculares, lo que condiciona su farmacocinética, y su acción de inicio rápido y corta duración^{1,3}, utilizándose específicamente como insulina relacionada con las comidas, destinada a evitar la hiperglucemia tras la ingesta².

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Modo de administración

Se utiliza en forma de bolos posprandiales, administrados mediante inyección subcutánea poco tiempo antes (0-15 minutos), o inmediatamente después de las comidas, ajustando la dosis de forma individual en cada paciente^{1,2}. Su administración debe formar parte de regímenes de insulino terapia intensiva, que incluyen además una insulina de acción prolongada o intermedia, o hipoglucemiantes orales. También puede administrarse mediante bombas externas para infusión continua subcutánea¹.

Eficacia clínica

No se conocen los efectos del tratamiento con insulina glulisina a largo plazo sobre las complicaciones de la DM. Su eficacia y seguridad en el tratamiento de la DM se ha evaluado en estudios realizados en pacientes con DM1 y DM2, disponiéndose de cuatro ensayos aleatorizados, no ciegos, multicéntricos, realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios se comparó insulina glulisina, en términos de no inferioridad, frente a insulina regular humana y frente a insulina lispro. En todos los estudios la variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) con respecto a los valores basales, predefiniéndose como margen de no inferioridad un cambio medio ajustado de los niveles plasmático de HbA_{1c} $\leq 0,4\%$ ⁴⁻⁷. No obstante, queda por establecer la relevancia clínica de esta diferencia^{6,8}.

Dos de los estudios se realizaron en pacientes con DM1 a los que se administró insulina glargina como insulina basal. En el primero, que se comparaba con insulina lispro, de 26 semanas de duración y que incluyó 672 pacientes, se observó un cambio medio ajustado de la HbA_{1c} con respecto a los valores basales, de -0,14 %, tanto en el grupo tratado con insulina glulisina como en el grupo tratado con insulina lispro⁴. En el segundo estudio, 860 pacientes se aleatorizaron en tres grupos, comparándose durante 12 semanas la eficacia de insulina glulisina administrada antes (286 pacientes), y después de las comidas (296 pacientes), e insulina regular humana administrada antes de las comidas (278 pacientes). La reducción en los niveles plasmáticos de HbA_{1c} fue de -0,26% vs -0,11% vs -0,13% respectivamente, siendo significativa la reducción observada en el grupo tratado con insulina glulisina administrada antes de las comidas frente a insulina regular humana⁵.

En DM2 se dispone de dos ensayos que incluyeron un total de 1.766 pacientes

tratados con antidiabéticos orales e insulina NPH como insulina basal, a los que se administró insulina glulisina o insulina regular humana en forma de bolos relacionados con las comidas. En ambos estudios se midió como variable principal de eficacia la reducción en los niveles sanguíneos de HbA_{1c}^{6,7}. En el primero de ellos las diferencias no fueron significativas en las semanas 12 y 26, mientras que en el considerado como punto final del estudio (12 semanas más) insulina glulisina fue significativamente más eficaz (-0,46% vs -0,30%)⁶; no obstante, dada la escasa magnitud de esta diferencia (-0,16%) queda por establecer la relevancia clínica de estos resultados⁸. En el estudio más reciente que incluyó 890 pacientes, insulina glulisina mostró una eficacia similar a insulina regular humana, no observándose diferencias significativas en la reducción de HbA_{1c} a las 12 ni a las 26 semanas⁷.

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas fue similar en el grupo tratado con insulina glulisina y en el grupo control, siendo las más frecuentes: cefalea (14,5%), hipoglucemias, incluidas las graves y nocturnas (2,8%), náuseas (1,6%) y vómitos (1,2%). La incidencia total de hipoglucemias, incluidas las graves y las nocturnas, fue similar en los grupos tratados con insulina glulisina con insulina lispro o insulina regular humana (10,6% en los pacientes con DM1 y 3,1% en DM2)⁸.

Las reacciones en el lugar de inyección (enrojecimiento, hinchazón y picor) generalmente son moderadas y transitorias, y desaparecen durante el tratamiento. También se ha descrito la aparición de reacciones sistémicas de hipersensibilidad en un 4,3% de los tratados con insulina glulisina, frente al 3,8% con el comparador. Raramente se han comunicado algunos casos de lipodistrofia^{1,8}.

Utilización en situaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal o hepática las necesidades de insulina pueden disminuir, siendo preciso reducir las dosis. Durante la lactancia deben ajustarse tanto las dosis de insulina como la dieta. No se dispone de datos suficientes sobre la utilización de insulina glulisina durante el embarazo, en niños, adolescentes, ni en ancianos¹.

Interacciones

Pueden producirse interacciones con otros medicamentos capaces de alterar la glucemia¹.

Lugar en la terapéutica

En España se encontraban disponibles con anterioridad los análogos rápidos de insulina lispro y aspart, así como la insulina regular humana, pertenecientes al mismo grupo terapéutico y con las mismas indicaciones que insulina glulisina⁹. Los análogos rápidos pueden administrarse inmediatamente antes o incluso después de las comidas, lo que pudiera representar alguna ventaja frente al tratamiento con insulina regular humana en pacientes que precisan flexibilizar sus horarios de comidas². El National Institute of Clinical Excellence (NICE) en su guía para el diagnóstico y tratamiento de la DM1 en adultos, considera la utilización de los análogos de acción rápida en aquellos pacientes que sufren hipoglucemias graves, o hiperglucemias matutinas, cuando no sea posible programar estrictamente los horarios de comidas, así como para su administración mediante bombas de infusión continua¹⁰. En nuestro medio, se recogen estas mismas recomendaciones para la utilización de los análogos rápidos de insulina tanto en DM1 y DM2^{11,12}.

Las evidencias comparativas disponibles de insulina glulisina frente a insulina lispro en pacientes con DM1 son bastante limitadas, y no han mostrado que en un régimen de insulino terapia intensiva insulina glulisina presente ventajas sustanciales en términos de eficacia, ni de seguridad. En el tratamiento de DM2, las escasas evidencias disponibles no han mostrado que el tratamiento con insulina glulisina presente ninguna ventaja sustancial en eficacia o seguridad frente a insulina regular humana, no habiéndose observado diferencias en la incidencia global de efectos adversos ni de hipoglucemias. A la vista de lo anterior, no parece que la introducción de insulina glulisina en el tratamiento de la DM aporte ventajas significativas sobre las alternativas disponibles anteriormente.

Presentación

Apidra Optiset® 100UI/ml 5 plumas prec 3ml (Sanofi-Aventis); Apidra® 100UI/ml 3 plumas 3 ml.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la insulina glulisina, disponible en: <http://www.cfn Navarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Gorriño, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal