

INSULINA GLULISINA (DCI)

Calificación: NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO

Fecha de evaluación: enero 2007

Nuevo principio activo

Marca registrada (Laboratorio): Apidra Optiset® (Sanofi Aventis)

Fecha autorización (procedimiento): Septiembre 2006 (centralizado)

Grupo Terapéutico: A10AB Antidiabéticos: insulina y análogos de acción rápida.

Coste tratamiento/día comparativo:

Principio activo	Coste diario en euros
------------------------	-----------------------

Insulina glulisina plumas precargadas	1.25
--	-------------

Insulina lispro viales	0.86
------------------------------	------

Insulina lispro cartuchos.....	0.97
--------------------------------	------

Insulina lispro plumas precargadas.....	1.24
---	------

Insulina aspar plumas precargadas.....	1.25
--	------

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

Resumen:

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

Qué es: La insulina glulisina (IG) ha sido recientemente autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus (DM). Se trata del 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), por lo que 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). Formando 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 subcutánea (1).

Cómo actúa: 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 (1,3). Las modificaciones estructurales realizadas para obtener la IG 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 (1,4), utilizándose específicamente como insulina relacionada con las comidas destinada a evitar la hiperglucemia tras la ingesta (2). En la tabla 1 se resumen las principales características farmacocinéticas de las insulinas disponibles actualmente en España, pudiendo observarse las diferencias entre los análogos rápidos como IG, con los análogos lentos: insulinas glargina y detemir, también de reciente comercialización, que por sus características se utilizan como insulino terapia basal administradas una o dos veces al día para mantener la glucemia en los periodos entre comidas (2).

	Comienzo de acción	Efecto máximo	Duración acción
Insulinas Humanas			
Regular humana	30-60 min	2-3 h	6-10 h
NPH	2-4 h	4-10 h	12-18 h
Análogos de insulina			
Lispro, aspart, glulisina	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Glargina	2-4 h	4-20 h (sin pico)	20-24 h
Detemir		6-12 h (sin pico)	12-20 h

Tabla 1. Tomada de 2

Eficacia: No se conocen los efectos del tratamiento con IG a largo plazo sobre las complicaciones de la DM. Su eficacia y seguridad en el tratamiento de 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 IG, en términos de no inferioridad, frente a insulina regular humana (IRH) 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} ≤0.4% (5-8); no obstante, queda por establecer la relevancia clínica de esta diferencia (7,9).

Dos de los estudios se realizaron en pacientes con **DM1** a los que se administró insulina glargina como insulina basal. En el primero de ellos, 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 IG como en el grupo tratado con insulina **lispro** (5).

En el segundo estudio, 860 pacientes se aleatorizaron en tres grupos, comparándose durante 12 semanas la eficacia de IG administrada **antes** (286 pacientes), y **después** de las comidas (296 pacientes), y IRH 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 IG administrada antes de las comidas (6).

En **DM2** se dispone de dos ensayos que incluyeron un total de 1766 pacientes tratados con antidiabéticos orales e insulina NPH como insulina basal, a los que se administró IG o **IRH** 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} (7,8). 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 IG fue significativamente más eficaz (-0.46% vs -0.30%) (7); no obstante, dada la escasa magnitud de esta diferencia (-0.16%) queda por establecer la relevancia clínica de estos resultados (9). En el estudio más reciente que incluyó 890 pacientes, IG mostró una eficacia similar a IRH, no observándose diferencias significativas en la reducción de HbA_{1c} a las 12 ni a las 26 semanas (8).

Seguridad: En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas fue similar en el grupo tratado con IG 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 IG con insulina lispro o IRH (10.6% en los pacientes con DM1 y 3.1% en DM2) (9).

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 IG, frente al 3.8% con el comparador. Raramente se han comunicado algunos casos de lipodistrofia (1,9).

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 IG durante el embarazo, en niños, adolescentes, ni en ancianos (1)

Se ha establecido interacción importante de IG con quinolonas. También pueden producirse interacciones con otros medicamentos capaces de alterar la glucemia (1).

Otras alternativas: En España se encontraban disponibles con anterioridad los análogos rápidos lispro y aspart, así como la IRH, pertenecientes a mismo grupo terapéutico y con las mismas indicaciones que IG (10). Los análogos rápidos pueden administrarse inmediatamente antes o incluso después de las comidas, lo que puede representar ventajas frente al tratamiento con IRH en pacientes que precisan flexibilizar sus horarios de comidas (2). Además, el National Institute 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 severas, o hiperglucemias matutinas, cuando no sea posible programar estrictamente los horarios de comidas, así como para su administración mediante bombas de infusión continua (11). En nuestro medio, se recogen estas mismas recomendaciones para la utilización de los análogos rápidos de insulina en los procesos asistenciales para **DM1** y **DM2** (12,13).

Lugar en terapéutica: Las evidencias comparativas disponibles de IG frente a insulina lispro en pacientes con DM1 son bastante limitadas, y no han mostrado que en un régimen de insulinoterapia intensiva IG 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 IG presente ninguna ventaja sustanciales en términos de eficacia, ni de seguridad frente a IRH, 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 IG en el tratamiento de la DM aporte ventajas significativas sobre las alternativas disponibles anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Ficha técnica de Apidra®. Laboratorio Sanofi Aventis. Septiembre, 2004. URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/apidra/H-557-PI-es.pdf> [consultado noviembre, 2006]
- 2.- Nuevas Insulinas. Bol Ter Andal 2006; 22(5): 17-9.
- 3.- Robinson DM et al. Insulin glulisine. Drugs 2006; 66(6): 681-9.
- 4- Garg SK et al. Insulin glulisine: A new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. Expert Opin Pharmacother 2005; 6(4): 643-51.
- 5.- Dreyer M et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. Horm Metab Res 2005; 37(11): 702-7.
- 6.- Garg SK et al. Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. Endocr Pract 2005; 11(1): 11-7.
- 7.- Dailey G et al. Insulin glulisin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(20): 2363-8.
- 8.- Rayman G et al. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2006, doi: 10.1016/j.diabres.2006.09.006 (en prensa). URL: <http://www.sciencedirect.com/> [consultado enero, 2007]
- 9.- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Apidra® DCI: Insulina glulisina. EMEA/H/C/557; 2005. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/>[consultado noviembre, 2006]
- 10.- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2006 septiembre.
- 11.- National Institute for Clinical Excellence. Quick Reference Guide. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in adults. Clinical Guideline 15; July 2004.
- 12.- Fernández Fernández I et al. Diabetes Mellitus tipo 1. Proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2002.

13.- Fernández Fernández I et al. Diabetes Mellitus tipo 2. Proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2002.

INFORME DE INSULINA GLULISINA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variab les de medida (endpoi nt)	Resulta dos (tamaño / valores p/ intervalo s de confianza)	Comenta rios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Dailey G et al. Diabetes Care 2004; 27(20): 2363-8.	Randomizado, abierto, con diseño de grupos paralelos, multicéntrico. Objetivo: Evaluar en términos de no inferioridad, la eficacia y seguridad, de IG frente a IRH en el tratamiento de DM2	876 pacientes con DM2 , mayores de 18 años, tratados con antidiabéticos orales y también con insulina NPH desde al menos 6 meses antes. HbA1c: 6-11%	IG(n=435):0-15 minutos antes desayuno y cena. IRH(n=441):30-45 minutos antes desayuno y cena. Ambos grupos recibieron dos dosis/día de insulina NPH como insulina basal. Duración: 26 semanas	Reducción en % HbA _{1c} con respecto al inicio : - Semana 12 - Semana 26 -al final del estudio	- IG: - 0.58 - IRH: - 0.46 p=0.470 - IG: - 0.50 - IRH: - 0.46 p=0.0185 - IG: - 0.46 - IRH: - 0.30	Análisis por ITT No se especifica en el texto que semana se considera el final del estudio, en la gráfica parece que el fin del estudio fue la semana 40	3 puntos - Aleatorizado: 1 -DC: 0 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 - Enmascaram.: 0

					<p>p=0.002 9</p> <p>95%IC (-0.26;- 0.05)</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Rayman G et al. Diabetes Res Clin Pract 2006. (en prensa)</p>	<p>Randomizado, abierto, con diseño de grupos paralelos, multicéntrico.</p> <p>Objetivo: Evaluar en términos de no inferioridad, la eficacia y seguridad, de IG frente a IRH en términos de reducción de HbA_{1c}</p>	<p>890 pacientes con DM2, mayores de 18 años, tratados insulina NPH desde al menos 6 meses antes.</p> <p>HbA_{1c}: 6-11%</p>	<p>IG(n=448) 0-15 minutos antes desayuno y cena.</p> <p>IRH(n=442) 30-45 minutos antes desayuno y cena.</p> <p>Ambos grupos recibieron dos dosis/día de insulina NPH como insulina basal.</p> <p>Duración: 26 semanas</p>	<p>Reducción en % HbA_{1c} con respecto al inicio :</p> <p>- Semana 12</p> <p>- Semana 26</p>	<p>IG: de 7.58 a 7.20= 0.38</p> <p>IRH: de 7.50 a 7.15=7.35</p> <p>p=0.357</p> <p>IG: de 7.58 a 7.25= 0.33</p> <p>IRH: de 7.50 a 7.19=0.31</p> <p>p=0.572</p>		
<p>Garg SK et al. Endocr Pract 2005; 11(1): 7-11.</p>	<p>Estudio randomizado, diseño de grupos paralelos</p> <p>Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad en términos</p>	<p>860 pacientes con DM1 diagnosticada al menos un año antes, mayores de 18 años, HbA_{1c}: 6-11%</p>	<p>IG_a (n=286) 0-15 minutos antes de las comidas.</p> <p>IG_d (n=296) 20 minutos</p>	<p>Reducción HbA_{1c} respecto a la basal:</p> <p>IG_a</p>	<p>De 7.73% a 7.46% = -0.26%</p> <p>NE</p> <p>De</p>	<p>El tiempo en que se mide la variable (12 semanas) parece algo precoz</p>	<p>3 puntos</p> <p>- Aleatorizado: 1</p> <p>-DC: 0</p> <p>-Pérdidas: 1</p> <p>-Aleat. apropiada: 1</p> <p>-</p>

	de no inferioridad, de IG frente a IRH en el tratamiento de DM1	IMC<35kg/m ²	después de las comidas IRH (n=278) 30-40 minutos antes de las comidas Todos los grupos recibieron insulina glargina una vez al día, al acostarse, como tratamiento basal. Duración: 12 semanas	IG _d IRH IG _a vs IG _d IG _a vs IRH	7.70% a 7.58% = -0.11% NE De 7.64% a 7.52% = -0.13% NE -0.26% vs -0.11% p=0.0062 -0.26% vs -0.13% p=0.0234		Enmascaram.: 0
Dreyer M et al. Horm Metab Res 2005; 37(11): 702-7	Randomizado, multicéntrico, abierto, con diseño de grupos paralelos. Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad en términos de no inferioridad, de IG frente a insulina lispro. Margen de no inferioridad predefinido: 0.4%	672 pacientes con DM1, mayores de 18 años, tratados con insulina al menos 1 año antes. HbA1c: 6-11% IMC<35kg/m ²	IG(n=339) IL(n=333) Todos los grupos recibieron insulina glargina una vez al día, al acostarse, como tratamiento basal. Duración: 26 semanas	Reducción en % HbA _{1c} respecto al valor basal: IG IL	De 7.60 a 7.46 = -0.14 p<0.001 De 7.58 a 7.45 = -0.14 p<0.001 95% CI: -0.09; 0.10	El grupo tratado con IL requirió mayores dosis de insulina glargina	3 puntos - Aleatorizado: 1 -DC: 0 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 1 - Enmascaram.: 0

IG: Insulina glulisina, IRH: Insulina regular humana, NPH: insulina isofánica, HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada, IMC: Índice de masa corporal, IL: Insulina lispro, DM1: diabetes mellitus tipo 1, DM2: diabetes mellitus tipo 2
NE: no se especifica el valor de p en el estudio
(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3