Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 27, núm. 1, 2016.

NOVEDADES TERAPÉUTICAS

Laia Robert y Laura Diego
Centro de Información de Medicamentos de Cataluña (CedimCat)

Introducción

En este Boletín se hace una breve revisión de la eficacia y seguridad de una selección de los nuevos medicamentos que se han comercializado en los últimos meses: alprostadil crema, secukinumab, insulina glargina biosimilar e insulina degludec.

Alprostadilo a pesar de no ser un nuevo principio activo dispone de una nueva presentación en crema de este análogo de la prostaglandina E1, que es más cómodo y fácil de utilizar en pacientes con disfunción eréctil (DE). Secukinumab es un nuevo anticuerpo monoclonal y el primero de una nueva familia, los inhibidores de la interleucina-17A, que se añade a los tratamientos biológicos para el manejo de la psoriasis. La insulina glargina supone la introducción del primer medicamento biosimilar en el ámbito de la atención primaria y, en este sentido, se considera importante revisar algunas de las claves de los medicamentos biosimilares y cuáles son las principales diferencias con los medicamentos genéricos. Finalmente, se revisará la eficacia y seguridad de la insulina degludec, un nuevo análogo de insulina de larga duración.

Los nuevos medicamentos comercializados durante el año 2015 han sido fundamentalmente del área de oncología, y en el ámbito de la atención primaria las novedades se han centrado en los tratamientos para la diabetes mellitus. La selección de medicamentos incluye las novedades más relevantes o aquellas en las que pueda haber más dudas, dirigidas a todos los profesionales sanitarios, pero con especial interés a los médicos de atención primaria que son los principales suscriptores de este *Boletín*. En cualquier caso, si se desea más información sobre estos u otros nuevos medicamentos, se puede consultar el ***CIM virtual del CedimCat (http://www.cedimcat.info).***

Alprostadil crema

Nombre comercial: Virirec®.
Laboratorio: Casen Recordati SL.
Acción farmacológica: vasodilatador análogo de la prostaglandina E1.
Presentaciones: Virirec® 3 mg/g crema 4 aplicadores 100 mg.
PVP: 46,83 €.
Indicaciones aprobadas: tratamiento de hombres ≥ 18 años de edad con disfunción eréctil, incapaces de lograr o mantener una erección peneana adecuada para un logro sexual satisfactorio.
Condiciones de dispensación: R (receta médica).
Condiciones de financiación: EXO (excluido de la oferta del SNS).
Clasificación terapéutica: G04BE01, alprostadil.
Fuentes consultadas: Bot PLUS 2.0. [en línea]. [Consulta: 12 de enero de 2016. Disponible en: http://www.portalfarma.com].
Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servicio Catalán de la Salud.

La disfunción eréctil (DE) se define como la imposibilidad persistente de lograr y/o mantener una erección suficiente para realizar un acto sexual satisfactorio.[1] La prevalencia de la DE incrementa con la edad de 9-39% en pacientes <50 años y hasta el 40-80% en >70 años.[2] Esta disfunción presenta tanto un componente físico como psicosocial, con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen y de las sus parejas.[3,4] En general, la pérdida de peso y un manejo óptimo de las enfermedades concomitantes o factores de riesgo puede mejorar ligeramente la DE y potenciar los efectos de los tratamientos utilizados.[5] Habitualmente los medicamentos de primera línea para el manejo de la DE son los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (avanafilo, sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo). Como segunda línea de tratamiento se incluyen, por un lado el uso de dispositivos de vacío, y por otro, alprostadil, un principio activo químicamente idéntico a la prostaglandina E1 con actividad vasodilatadora que hasta ahora estaba disponible sólo en inyección de administración intracavernosa (Caverject®) o en forma de bastoncillos uretrales (Muse®).[1,3,6,7]

Recientemente se ha comercializado Virirec®, una nueva presentación de alprostadil en crema que contiene también el excipiente dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato (DDAIP) para incrementar su difusión

y el paso a través de la piel.[8] Hay que aplicar esta crema en la apertura del pene (meato) teniendo en cuenta que el efecto se inicia entre 5 y 30 minutos después de la administración. Se recomienda limitar el uso a una vez cada 24 horas y no utilizarlo más de 2-3 veces por semana.[9]

Los estudios pivotales de alprostadil crema son dos ensayos clínicos de fase III multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo con un diseño similar que incluyeron 1.732 hombres con DE leve-moderada.[4,10] Los hombres participantes eran mayores de 21 años, presentaban una historia de DE de al menos tres meses de duración, y un resultado en el índice internacional de función eréctil (IIEF)[1] inferior a 25. Se aleatorizaron los hombres a recibir una dosis de alprostadil crema (100, 200 o 300 µg) o placebo durante un periodo de 12 semanas.

En la variable principal de eficacia, el cambio medio en el IIEF fue superior en los hombres del grupo de alprostadil en comparación con placebo (incremento de 1,7 con alprostadil 100 µg; 2,5 con 200 µg y 2,5 con 300 µg, en comparación con una disminución de -0,7 con placebo; p = 0,001, p <0,001 y p <0,001, respectivamente). Estos cambios en el IIEF son modestos y <4, valor a partir del cual se considera clínicamente relevante. Se observó un aumento en el éxito de las penetraciones vaginales (de 53% a 57% con alprostadil 100 µg; de 53% a 58% con alprostadil 200 µg y de 50% a 58% con 300 µg, en comparación con una disminución con placebo de 56% a 51%; p = 0,001 para 100 µg y p <0,001 para las otras dosis), y también en el éxito de las eyaculaciones (de 31% a 39% con alprostadil 100 µg; de 28% a 42% con 200 µg y de 29% a 39% con 300 µg, en comparación con un incremento de 29% a 30% con placebo; p = 0,003 para 100 µg y p <0,001 para las otras dosis).

Los efectos adversos más frecuentes fueron exantema cutáneo, sensación de ardor, hormigueo y dolor. Aunque con menor frecuencia se han notificado también casos de priapismo, vértigo, hipotensión sintomática y síncope. Se ha observado que las parejas sexuales también pueden presentar efectos adversos, mayoritariamente irritación vaginal y se desconocen los efectos del fármaco en la mucosa anal u oral.[4,9] En estudios preclínicos se ha observado que alprostadil conlleva una degeneración reversible de los túbulos seminíferos, lo que podría afectar la calidad y cantidad del esperma. En este sentido, hay que realizar un estudio post-autorización para evaluar los efectos en la calidad del esperma. No se dispone de información sobre los efectos de alprostadil durante el embarazo en las concentraciones/exposición que reciben las parejas sexuales femeninas y, por lo tanto, es necesario el uso de un método anticonceptivo de barrera durante una relación sexual con mujeres en edad fértil, embarazadas o lactantes.[4,9]

[1] IIEF 5-7: DE grave; IIEF 8-11: DE moderada; IIEF 12-16: DE media-moderada; IIEF 22-25: no hay DE.(11)

Este medicamento está contraindicado en hombres con enfermedades subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, síncope, en situaciones que predispongan el priapismo, en casos de anatomía anormal del pene, en balanitis y en hombres con predisposición a una trombosis venosa o con síndrome de hiperviscosidad.[4,9] Alprostadil crema sólo se ha estudiado con preservativos de látex y por lo tanto se desconocen los efectos que puede provocar en condones compuestos de otros materiales.[4]

El efecto de alprostadil crema en la DE es modesto y en los ensayos clínicos realizados la mejora media de la función eréctil no ha sido clínicamente significativa. Aun así, podría ser de utilidad en aquellos pacientes en los que los inhibidores de la fosfodiesterasa, fármacos de primera línea para el manejo de la DE, son inefectivos o inadecuados y que no quieren utilizar dispositivos de vacío o alprostadil de administración intracavernosa o intrauretral, más complicados de usar y más incómodos.[4,12]

Referencias bibliográficas

1. Heidelbaugh, J.J. Management of erectile dysfunction. Am Fam Physician 2010;81: 306-12.
2. Porst, H. et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med 2013;10:130-71.
3. Disfunció erèctil. 3clics. Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut. [en línea]. [Consulta: 17 de julio de 2015. Disponible en: *http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=204&lang=CAT*].
4. Does alprostadil cream hit the spot? Drug Ther Bull 2015;53:21-4.
5. Gupta, B.P. et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2011;171:1797-803.
6. Treatment of male sexual dysfunction. UpToDate. [en línea]. [Consulta: 17 de julio de 2015. Disponible en: *http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-male-sexual-dysfunction?source=search_result&search=alprostadil&selectedTitle=6%7E86#H39*].
7. Bot PLUS 2.0. [en línea]. [Consulta: 17 de julio de 2015. Disponible en: *http://www.portalfarma.com*].
8. Moncada, I. i Cuzin, B. Clinical efficacy and safety of Vitaros©/Virirec© (Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction. Urologia 2015;82:84-92.
9. Ficha técnica Virirec. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS. [en línea]. [Consulta: 17 de febrero de 2015. Disponible en: *http://www.aemps.gob.es/*].
10. Padma-Nathan, H. i Yeager, J.L. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. Urology 2006;68:386-91.
11. Índice internacional de disfunción eréctil. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. En: [en línea]. [Consulta: 18 de enero de 2016. Disponible en: *http://www.hvn.es/enfermeria/ficheros/indice_internacional_de_funcion_erectil.pdf*].
12. Becher, E. Topical alprostadil cream for the treatment of erectile dysfunction. Exp Opin Pharmacother 2004;5:623-32.

Secukinumab

Nombre comercial: Cosentyx®.
Laboratorio: Novartis Europharm Ltd.
Acción farmacológica: inmunosupresor inhibidor de la interleucina-17A.
Presentaciones:
Cosentyx® 150 mg 2 jeringas precargadas 1 mL - **PVP:** 1.246,98 €
Cosentyx® 150 mg 2 plumas precargada 1 mL - **PVP:** 1.246,98 €
Indicaciones aprobadas: tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en pacientes adultos candidatos a tratamientos sistémicos.
Condiciones de dispensación: DH (diagnóstico hospitalario), medicamento hospitalario de dispensación ambulatoria.
Condiciones de financiación: financiado por el SNS.
Clasificación terapéutica: L04AC10, secukinumab.
Fuentes consultadas: Bot PLUS 2.0. [en línea]. [Consulta: 21 de diciembre de 2015. Disponible en: *http://www.portalfarma.com]*.
Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servicio Catalán de la Salud.

La psoriasis es una enfermedad cutánea de naturaleza inflamatoria, crónica y recidivante, que afecta a un 1,5-3% de la población general en Europa. La forma clínica más frecuente es la psoriasis en placas, que afecta al 80% de los pacientes diagnosticados de la enfermedad y se caracteriza por la aparición de pápulas y placas eritemato-descamativas a menudo pruriginosas que pueden afectar cabeza, tronco y extremidades.[1,2]

Secukinumab es un nuevo anticuerpo monoclonal que se añade a los ***tratamientos biológicos disponibles para el manejo de la psoriasis moderada-grave.*** Se trata del primero, aunque hay dos más en desarrollo clínico (brodalumab e ixekizumab), de una nueva clase de medicamentos que inhiben la interleucina-17A (IL-17A). Secukinumab se une y neutraliza la IL-17A, una citoquina proinflamatoria. Inhibiendo los efectos de esta citoquina en los queratinocitos, inhibe la liberación de otras citoquinas inflamatorias, quimiocinas y mediadores de daño tisular, que provocan una disminución del eritema, el endurecimiento y la descamación de las lesiones psoriásicas en placa.[3,4]

La dosis recomendada de secukinumab es de 300 mg por vía subcutánea (dos inyecciones de 150 mg) en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de una dosis de mantenimiento mensual, comenzando por la semana 4. Se debe suspender el tratamiento si no hay respuesta en la semana 16 de tratamiento.[2]

Cuatro estudios de fase III (FIXTURE, ERASURE, FEATURE y JUNCTURE) han reclutado pacientes adultos con un índice de gravedad y área psoriásica (en inglés PASI[2]) de como mínimo 12, una valoración global por parte del investigador (en inglés IGA) ≥3, una implicación mínima del 10% de la superficie corporal y que no estaban controlados con tratamientos tópicos, fototerapia o tratamientos sistémicos (incluyendo otros medicamentos biológicos) o una combinación de estos.[5-7] Los pacientes se aleatorizaron a placebo o secukinumab 150 mg o 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y posteriormente cada 4 semanas hasta la semana 48. En el estudio FIXTURE se incluyó un brazo de tratamiento con etanercept (50 mg; 2 administraciones/semana durante 12 semanas y 1 administración semanal hasta la semana 51). La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que conseguían, a la semana 12, una reducción mínima del 75% del PASI. Los resultados se pueden consultar en la tabla 1.

El estudio CLEAR es el único en que secukinumab se ha comparado directamente con otros tratamientos para el manejo de la psoriasis. En este estudio se observó que secukinumab era superior a ustekinumab en el porcentaje de pacientes que llegan, en este caso, a un PASI 90[3] (79% vs. 57%) en la semana 16.[8]

[2] *Se considera psoriasis moderada-grave aquella con un PASI > 10-12.(1)
[3] PASI 90: reducción del 90% del valor PASI

Tabla 1. Resultados de los estudios FIXTURE, ERASURE, FEATURE y JUNCTURE

	N	% de pacientes que consiguen un PASI 75*
FIXTURE		
Secukinumab	323	77% (249)
Placebo	324	4,9% (16)
Etanercept	323	44% (142)
ERASURE		
Secukinumab	245	82% (200)
Placebo	246	4,5% (11)
FEATURE		
Secukinumab	58	76% (44)
Placebo	59	0
JUNCTURE		
Secukinumab	60	87% (52)
Placebo	61	3,3% (2)

*N= número de pacientes; PASI: índice de gravedad y área psoriásica;PASI 75: reducción del 75% del valor PASI; *variable principal de eficacia.*

Los efectos adversos que más frecuentemente se han notificado en los ensayos clínicos han sido síntomas relacionados con el tracto respiratorio superior, principalmente nasofaringitis, así como dolor de cabeza, diarrea y prurito.[4-9]

Se han notificado también casos de neutropenia y reacciones de hipersensibilidad, aunque con baja frecuencia y leves en la mayoría de los casos.[2]

Se ha observado que secukinumab incrementa el riesgo de infecciones respiratorias y aumenta la incidencia de infecciones mucocutáneas por cándida y por herpes símplex.[2] También se han descrito algunos casos de exacerbaciones de la enfermedad de Crohn y, por lo tanto, es necesario tener precaución con el uso de secukinumab en estos pacientes. No hay datos de uso de vacunas vivas en pacientes en tratamiento con este medicamento, por lo que no se recomienda el uso concurrente.[2-9]

Secukinumab ha mostrado de forma convincente ser eficaz para el tratamiento de la psoriasis en placa durante 52 semanas y se considera una opción terapéutica con una elevada eficacia a corto y medio plazo, y un perfil de efectos adversos similar a otros medicamentos biológicos. Se ha definido como una alternativa terapéutica a otros medicamentos biológicos en segunda línea de tratamiento en pacientes con psoriasis en placa que no han respondido, están contraindicados o presentan intolerancia a los tratamientos convencionales o PUVA. Además, en casos de psoriasis extensa, grave e incapacitante que requiere un abordaje con medicamentos biológicos desde el inicio, se podría considerar secukinumab como una opción adecuada.[2-10] En este sentido, se-

cukinumab se puede utilizar tanto en terapia inicial como en pacientes que han fracasado a otros tratamientos biológicos pero hay que tener en cuenta que se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo y que su coste es considerablemente superior a las alternativas disponibles.

Referencias bibliográficas

1. Tractament de la psoriasi amb agents biològics. BIT, 2014. 25:10. En: [en línea]. [Consulta: 21 de diciembre de 2015. Disponible en: *http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxius/BIT_v25_n10_2014.pdf*].

2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®). En: [en línea]. [Consulta: 21 de diciembre de 2015. Disponible en: *http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx.pdf*].

3. Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. - PubMed - NCBI. En: [en línea]. [Consulta: 21 de diciembre de 2015. Disponible en: *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=-canavan+psoriasis+2015*].

4. Secukinumab 150 mg pre-filled syringe, 150 mg pre-filled pen (Cosentyx®). Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. 2015. En: [en línea]. [Consulta: 21 de diciembre de 2015. Disponible en: *https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_FINAL_May_2015_AMENDED_05.06.15_for_website.pdf*].

5. Langley, R.G. et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. NEJM 2014;371:326-38.

6. Blauvelt, A. et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol. 2015:172:484-93.

7. Paul, C. et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). J Eur Acad Dermatol Venerol 2015;29:1082-90.

8. Thaçi, D. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol 2015;73:400-9.

9. Team, A.P.W. Secukinumab - Australian Prescriber. En: [en línea]. Australian Prescriber, [Consulta: 21 de diciembre de 2015. Disponible en: *http://www.australianprescriber.com/online-first/97/secukinumab-for-psoriasis*].

10. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. NICE. 2015. En: [en línea]. [Consulta: 21 de diciembre de 2015. Disponible en:: *http://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701*].

La **diabetes** es una enfermedad frecuente que implica un aumento de la morbimortalidad y que se asocia con complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo. La prevalencia de la diabetes en Cataluña ha aumentado en los últimos años y actualmente afecta al 7,8% de la población con una edad superior a los 15 años. Aproximadamente el 90% de los pacientes con diabetes presentan diabetes tipo 2 (DM2). Los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) requieren la administración de insulina varias veces al día para sustituir la producción pancreática, mientras que en los pacientes con DM2 la base del tratamiento es la dieta y los cambios de estilo de vida, aunque con el tiempo, la mayoría de los pacientes requerirá tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina. Recientemente se han comercializado dos nuevas insulinas basales, glargina biosimilar y degludec, que se añaden a la amplia oferta de insulinas actualmente disponibles en el mercado y que se revisan a continuación.

Insulina glargina biosimilar

Nombre comercial: Abasaglar®.
Laboratorio: Lilly.
Acción farmacológica: análogo de insulina humana.
Presentaciones:
Abasaglar® 100 U/mL 5 plumas precargadas 3 mL - **PVP:** 57,71 €.
Indicaciones aprobadas: tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.
Condiciones de dispensación: R (receta médica), no sustituible en oficina de farmacia.
Condiciones de financiación: financiado por el SNS.
Clasificación terapéutica: A10AE04, insulina glargina.
Fuentes consultadas: Bot PLUS 2.0. [en línea]. [Consulta: 12 de enero de 2016. Disponible en: http://www.portalfarma.com].
Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servicio Catalán de la Salud.

La comercialización de Abasaglar® supone la introducción de la primera insulina biosimilar desde su descubrimiento además del primer medicamento biosimilar que se puede prescribir desde el ámbito de atención primaria.[1]

Un biosimilar es un medicamento esencialmente similar en términos de calidad, eficacia y seguridad a un medicamento de origen biológico que tiene la autorización de comercialización en la UE. Los biosimilares no son medicamentos genéricos y, por lo tanto, el procedimiento de autorización requiere demostrar biosimilitud a través de un ejercicio de comparabilidad exhaustivo con el medicamento de referencia que incluye ensayos clínicos de fase III. No se trata por tanto, de demostrar que son idénticos (o bioequivalentes como los genéricos), sino que el grado de variabilidad entre los productos no es significativo.[2] No hay dudas de que la principal ventaja de los medicamentos biosimilares es el precio, que generalmente suele ser 20-30% inferior al del medicamento de referencia.

Tabla 1. Resultados de los ensayos clínicos fase III de Abasaglar®

Estudio	N	Población	% Reducción HbA1c		
			Abasaglar®	Lantus®	Diferencia (IC 95%)
ELEMENT-1[5]	535	DM1	-0,35	-0,46	0,11 (-0,002 a 0,219)
ELEMENT-2[6]	756	DM2	-1,29	-1,34	0,052 (-0,070 a 0,175)

Este hecho, introduce competencia en el mercado, reduce costes, y mejora la accesibilidad de los pacientes a medicamentos con las mismas garantías de calidad, eficacia y seguridad que el de referencia.[4] Próximamente el BIT publicará un número sobre biosimilares, en cualquier caso en ***este enlace*** se puede encontrar una recopilación de algunos recursos de utilidad sobre biosimilares.

Abasaglar® cuenta con la misma secuencia de aminoácidos que el medicamento de referencia (Lantus®) y las indicaciones terapéuticas, forma farmacéutica (solución) y concentración (100 U/ml) son también idénticas. Está disponible en plumas precargadas con el dispositivo KwikPen®.[3] En el caso de Abasaglar®, el ejercicio de comparabilidad cuenta con dos ensayos clínicos pivotales de no inferioridad en los que se comparó con Lantus®, tanto en pacientes con DM1 como con DM2.[5,6] Ambos estudios mostraron que a las 24 semanas no hubo diferencias significativas en la reducción de la HbA1c respecto al basal entre Abasaglar® y Lantus® (ver tabla 1).

En cuanto a la seguridad, se disponen de datos de 52 semanas del estudio ELEMENT-1 en pacientes con DM1. Durante el programa clínico no se identificaron problemas de seguridad importantes ni se generaron alertas de farmacovigilancia. Los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron: nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, hipoglucemia y diarrea. Tampoco se observaron diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemias, hipoglucemias nocturnas, ni en el incremento de peso ni en las reacciones de inmunogenicidad entre Lantus® y Abasaglar®.[3,7]

Abasaglar® es el primer medicamento biosimilar que se introduce en atención primaria. Los estudios comparativos han mostrado que tiene un perfil farmacológico y toxicológico similar a Lantus® y su ventaja principal es un precio inferior a éste. Por el momento no se dispone de recomendaciones específicas sobre su utilización. En este sentido, teniendo en cuenta la limitada experiencia de uso, parece razonable valorar iniciar el tratamiento en los nuevos pacientes candidatos a recibir insulina glargina o en los que requieren un cambio de tratamiento. En cualquier caso la decisión de iniciar una insulina glargina biosimilar debería hacerse seleccionando los pacientes caso por caso.[3]

Referencias bibliográficas

1. Greene JA, Riggs KR. Why is there no generic insulin? Historical origins of a modern problem. N Engl J Med. 2015;372:1171-5.

2. Jodar R, Perayre M (2008) Biosimilars. BIT 20:43-48.

MTRAC Biosimilar Insulin Glargine. Disponible en: *http://centreformedicinesoptimisation.co.uk/files/MTRAC guidance_Abasaglar_fulltext.pdf.* Accedit 27/01/ 2016.

4. Pi Corrales G (ed) (2014) Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: Calidad Sostenible, 1st ed. Fundación Gaspar Casal, Madrid.

5. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes Obes Metab. 2015; 17:726-33.

6. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). Diabetes Obes Metab. 2015;17:734-41.

7. London Medicines Evaluation Network. Answers to commonly asked questions about biosimilar versions of insulin glargine. Consulta: 27 de enero de 2016. Disponible en: *http://www.medicinesresources.nhs.uk/en/Communities/NHS/SPS-E-and-SE-England/LNDG/London-Wide-Reviews/Answers-to-commonly-asked-questions-about-biosimilar-versions-of-insulin-glargine/.*

Insulina degludec

Nombre comercial: Tresiba®.
Laboratorio: Novo Nordisk.
Acción farmacológica: análogo de la insulina humana.
Presentaciones:
Tresiba® 100 U/mL 5 plumas precargadas 3 mL - **PVP:** 110,06 €.
Indicaciones aprobadas: tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños con edad> 1 año.
Condiciones de dispensación: R (receta médica), no sustituible en oficina de farmacia, requiere validación sanitaria.
Condiciones de financiación: financiado por el SNS en determinadas indicaciones.
Clasificación terapéutica: A10AE06, insulina degludec.
Fuentes consultadas: Bot PLUS 2.0. [en línea]. [Consulta: 12 de enero de 2016. Disponible en: *http://www.portalfarma.com].*
Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servicio Catalán de la Salud.

La insulina degludec (Tresiba®) es el tercer análogo de insulina basal comercializado para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM). Cuando se administra por vía subcutánea forma un depósito soluble de multihexámeros que permite la liberación lenta de insulina.

Presenta un perfil hipoglucemiante plano y estable (semivida de eliminación superior a 25 h y una duración de acción de más de 40 h) del que teóricamente deberían derivar algunas ventajas, como un menor número de hipoglucemias y la posibilidad de administración con un régimen flexible.

La insulina degludec (IDeg) está disponible en una concentración de 100 U/mL en el dispositivo FlexTouch®Pen. También se han autorizado otras presentaciones de IDeg 200 U/mL o asociadas a insulina aspart y a liraglutida, pero aún no están comercializadas. Se recomienda la administración de IDeg una vez al día, preferiblemente a la misma hora pero, en caso necesario, permite que el intervalo entre inyecciones se pueda flexibilizar hasta las 40 h, respetando siempre un mínimo de 8 horas entre dosis. En pacientes con DM1, IDeg debe asociarse a una insulina de acción rápida para el control de la glucemia postprandial. En pacientes con DM2, en los que la dosis inicial recomendada es de 10 U/día, se puede administrar en monoterapia o asociada con otros hipoglucemiantes. La razón de conversión de los pacientes que llevan insulinas basales una vez al día es 1:1. Sin embargo, en los casos en que se administra dos veces al día o cuando la HbA1c <8%, la dosis de conversión debería evaluarse individualmente.[1,2]

La IDeg cuenta con más de 10 ECA, abiertos y de no inferioridad, en pacientes con DM1 y DM2, con una duración que ha oscilado entre 26 y 52 semanas y se han observado reducciones de la HbA1c de un 0,6% y 1,2% en pacientes con DM1 y DM2, respectivamente. En los estudios en pacientes con DM1, IDeg ha demostrado una eficacia no inferior a insulina detemir o insulina glargina a través de la reducción de la HbA1c, tanto cuando se administra una vez al día como en regímenes flexibles (8-40 h entre dosis). En los estudios en pacientes con DM2, IDeg ha mostrado una eficacia similar a insulina glargina sin encontrar diferencias en la eficacia cuando se administró una vez al día o en pauta flexible.[2] (Véase tabla 1 y tabla 2).

El diseño *treat to target* (dosis ajustada hasta alcanzar un objetivo de control glucémico) de los estudios, no permite grandes comparaciones de la eficacia entre los tratamientos y, por lo tanto, la atención se ha centrado principalmente en demostrar diferencias en la incidencia de hipoglucemias.[2] Si bien es cierto que la incidencia de hipoglucemias confirmadas fue inferior en uno de los grupos de los pacientes con DM2, no se encontraron diferencias significativas en los pacientes con DM1. En cuanto a las hipoglucemias nocturnas, aunque en los estudios se ha observado de forma consistente una reducción de éstas tanto en pacientes con DM1 como con DM2, parece que algunas de estas diferencias podrían depender de la definición de hipoglucemia nocturna empleada. En este sentido, un análisis de la FDA muestra que el beneficio desaparece cuando la definición del período nocturno se amplía en 2 h.[1,9] Por este motivo, la afirmación de que la insulina IDeg produce menos hipoglucemias no está tan clara.

Tabla 1. Resultados de eficacia de insulina degludec frente a insulina glargina y detemir en una selección de ensayos de estudios en pacientes con DM1

Estudio	N	% Reducción HbA1c			
		I. Degludec	I. Glargina (I.Detemir)	I. Degludec Flex*	Diferencia (IC 95%)
Heller et al; 2012[3]	629	-0,40	-0,39		-0,01 (-0,14 a 0,11)
Mathieu et al; 2013[4]	493	-0,41 -0,41	-0,58	 -0,40	0,17 (0,04 a 0,30) 0,01 (-0,13 a 0,14)
Davies et al; 2014[5]	456	-0,73	(-0,65)		-0,09 (-023, a 0,05)

(*) Pauta flexible de insulina degludec.

Tabla 2. Resultados de eficacia de Insulina degludec frente a insulina glargina en una selección de ensayos de estudios en pacientes con DM2

Estudio	N	% Reducción HbA1c			
		IDegludec	IGlargina	IDegludec Flex*	Diferencia (IC 95%)
Zinman et al; 2012[6]	1.030	-1,06	-1,19	N/A	-0,09 (-0,04 a 0,2)
Garber et al; 2012[7]	755	-1,1	-1,2	N/A	-0,08 (-0,05 a 0,21)
Meneghini et al; 2013[8]	459	-1,07	 -1,26	-1,28 -1,28	-0,13 (-0,29 a 0,03) -0,04 (-0.12 a 0.20)

(*) Pauta flexible de insulina degludec.

La mayoría de los efectos adversos han sido notificados como leves o moderados, sin diferencias entre los grupos de tratamientos, siendo las hipoglucemias uno de los principales.[10] En general, el perfil de seguridad de la IDeg es el típico de una insulina en que se han observado efectos adversos como aumento de peso, reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de inyección. Los estudios han sido de una duración insuficiente como para evaluar el perfil de seguridad a largo plazo, especialmente en el caso del cáncer.[2,11]

La IDeg es el tercer análogo de insulina de larga duración que se comercializa, pero en la práctica ya se dispone de otras alternativas frente a las que la IDeg no ha demostrado ventajas significativas en términos de eficacia, seguridad o coste para la mayoría de los usuarios potenciales.[11] En pacientes con DM2, la insulina isofánica NPH es considerada de elección. En aquellos pacientes con hipoglucemias nocturnas frecuentes, aunque con el régimen de insulina optimizado, la glargina y la detemir se consideran la alternativa.[12] Éstas presentan una mayor experiencia de uso, han sido comparadas con NPH y la glargina ya dispone de un biosimilar. En pacientes con DM1 la IDeg, aunque no es de elección, podría ofrecer alguna ventaja en términos de flexibilidad de administración en el pequeño subgrupo de pacientes que encuentran dificultades para administrar la insulina a la misma hora del día.[1,10,11]

Referencias bibliográficas

1. DTB. Insulin degludec for diabetes mellitus. Drug Ther. Bull. 2013;51:78-81.

2. Scottish Medicines Consortium. Insulin degludec (Tresiba®). 2013. [Consulta: 27 de enero de 2016. Disponible en: *https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/856_13_insulin_degludec_Tresiba/insulin_degludec_Tresiba*].

3. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379:1489-97.

4. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013;98:1154-62.

5. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA, et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Diabetes. Obes. Metab. 2014;16:922-30.

6. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care. 2012;35:2464-71.

7. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379:1498-507.

8. Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individ. Diabetes Care. 2013;36:858-64.

9. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes. Obes. Metab. 2013;15:175-84.

10. MTRAC. Insulin degludec (Tresiba®). 2013. [Consulta: 27 de enero de 2016. Disponible en: *http://medicines.wolvespct.nhs.uk/formulary/BNF/Section 6 Endocrine/Z_6.1.1_MTRAC_Insulin_Degludec.pdf*].

11. Insulin degludec. Uncertainty over cardiovascular harms. Prescrire Int. 2014;23:149.

12. AQuAS. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. 2012. [Consulta: 27 de enero de 2016. Disponible en: *http://www.jdst.org/May2010/Articles/VOL-4-3-SYM3-PEARSON.pdf*] .

A un clic...

Recomendaciones, evaluaciones y guías

a) **Antibióticos en bronquitis en población pediátrica.** La bronquitis en niños no se debe tratar rutinariamente con antibióticos, excepto si existe la confirmación o una alta sospecha de una infección bacteriana añadida. Recomendaciones Esencial.

b) **Plasma rico en plaquetas y sus aplicaciones.** Informes AQuAS.

c) **Revisión de umbrales coste-utilidad empleados en la toma de decisiones de medicamentos.** Gerencia de Farmacia y del Medicamento. CatSalut.

Seguridad en el uso de medicamentos

a) **Prevención de errores de medicación con las insulinas.** Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña.

b) **Alertas farmacéuticas.** Alertas y notas informativas relacionadas con la seguridad, la calidad o la disponibilidad de medicamentos. Canal Medicamentos y Farmacia.

Fecha de redacción: **Enero 2016**
En el próximo número: **Mantenerse al día en farmacoterapia: el papel de la web 2.0 y las redes sociales**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares
Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon
Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol
Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica:
Suport tècnic: CedimCat
ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament,** Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS