

Insulina degludec

Indicació avaluada: tractament de la diabetis mellitus en adults, adolescents i nens a partir d'1 any

Comparadors: insulina NPH, insulina glargina

Punts clau

- Insulina degludec és un nou anàleg d'insulina d'acció prolongada, autoritzat per al tractament de la diabetis mellitus (DM) en adults, adolescents i nens a partir d'1 any. En pacients amb DM tipus 1 (DM1) s'ha d'utilitzar juntament amb una insulina d'acció ràpida per al control de la glucèmia postprandial.
- Insulina degludec està finançada de forma restringida (requereix validació sanitària) per a pacients amb diabetis tipus 1 o 2 tractats amb insulines i anàlegs d'insulina d'acció prolongada que necessiten 2 injeccions basals diàries i que es caracteritzen per un risc relativament alt de patir hipoglucèmies.
- Com era d'esperar, insulina degludec presenta una eficàcia similar en la reducció de l'HbA1c a la d'altres anàlegs d'acció prolongada. No s'han realitzat estudis per comparar la insulina degludec davant de la insulina NPH.
- Insulina degludec es va associar a unes taxes d'hipoglucèmies confirmades i d'hipoglucèmies greus similars a les d'altres anàlegs d'insulina d'acció prolongada tant en DM1 com en DM2.
- No es disposa d'informació en pacients amb factors de risc d'hipoglucèmia, malaltia cardiovascular i altres comorbiditats prevalents ja que aquests van ser exclosos dels assajos.
- La seguretat cardiovascular d'insulina degludec està en procés d'avaluació.

Paraules clau: Diabetis mellitus; insulines i anàlegs d'acció prolongada.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN INSULINA DEGLUDEC

N.10/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Tresiba® 100U/ML 5 plomes
precarregades de 3 mL; Novo Nordisk

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Glicerol, hidròxid de sodi (E-524)

CODI ATC

A10AE06

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Gener 2013

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Recepta mèdica. Validació sanitària

DATA D'AVALUACIÓ

Febrer 2016

* Programa d'Harmonització
Farmacoterapèutica de Medicaments
en l'Àmbit de l'Atenció Primària i
Comunitària del Servei Català de la Salut



Lloc en la terapèutica

La DM és una patologia crònica de gran impacte sanitari a causa de la seva elevada prevalença, a les complicacions micro i macrovasculars derivades i als consegüents costos econòmics. Les complicacions de la DM són conseqüència d'un mal control glucèmic i de l'existència de comorbiditats associades (obesitat, hipertensió arterial, dislipèmia, etc)^{1,2}.

L'objectiu del tractament és assolir un control glucèmic efectiu i minimitzar el risc d'hipoglucèmia, per evitar les complicacions a curt termini (coma hipo o hiperglucèmic) i a llarg termini (patologia micro o macrovascular)¹⁻⁷.

La insulina és el tractament d'elecció en DM1 i està indicada en DM2 quan no s'assoleix el control glucèmic amb antidiabètics orals (ADOs) en combinació. Les preparacions d'insulina es diferencien principalment pels seus perfils farmacocinètics/farmacodinàmics i es classifiquen per la durada de la seva acció en: ràpides (insulina regular, aspart o lispro), intermèdies (NPH i lispro-protamina), d'acció prolongada (glargina i detemir) i bifàsiques (barreges d'insulina ràpida i intermèdia en diferents proporcions).

Les guies⁷⁻⁹ recomanen, tant en DM1 com en DM2, utilitzar com a insulines basals la insulina humana isòfana (NPH) i els anàlegs d'acció prolongada (glargina i detemir). La insulina NPH, en alguns pacients, presenta certes limitacions relacionades amb un control glucèmic heterogeni. Els anàlegs d'insulina d'acció prolongada, per les seves característiques farmacocinètiques, aconseguen un perfil d'acció més semblant al de la insulina endògena, tenen una durada d'acció més llarga que la insulina NPH, no presenten pics d'acció, proporcionen nivells plasmàtics més homogenis i, en alguns estudis, s'han associat a un menor nombre d'hipoglucèmies nocturnes respecte d'NPH. Tanmateix, aquest control glucèmic més estable no s'ha traduït en diferències clíniques rellevants. Atès

que la insulina NPH té una millor relació cost-efectivitat que els anàlegs, sol recomanar-se l'NPH com a primera opció i considerar els anàlegs d'acció prolongada per a les següents situacions, quan^{2,6-9}:

- El pacient presenta episodis recorrents d'hipoglucèmia que no han pogut ser corregits modificant la pauta d'NPH, o bé no es pot augmentar la dosi d'NPH per controlar la hiperglucèmia del matí per risc d'hipoglucèmia nocturna.
- El pacient requereix un cuidador extern per a l'administració d'insulina i l'anàleg permet l'administració d'una única injecció al dia en lloc de dos.
- El metge considera necessari simplificar la pauta per incrementar l'adherència al tractament, o a requeriment del pacient.

Insulina degludec (IDeg) és el tercer anàleg d'insulina basal d'acció lenta comercialitzat a Espanya. Ha demostrat ser no inferior a insulina glargina (IGlar) en el control de la glucèmia a curt termini en pacients adults i similar a insulina detemir (IDet) en població pediàtrica amb DM1. No es disposa de dades comparatives davant d'insulina NPH, ni tampoc en termes de prevenció de les complicacions micro i macrovasculars. En relació amb les hipoglucèmies, IDeg va reduir de manera significativa les nocturnes en pacients adults amb DM1 i amb DM2, encara que no les hipoglucèmies totals o greus. A causa dels criteris d'exclusió, l'aplicabilitat dels resultats pot ser reduïda. El seu cost farmacològic és superior a tots els fàrmacs d'elecció.

Insulina degludec presenta una eficàcia similar en la reducció d'HbA1c a altres insulines d'acció prolongada. No ha mostrat diferències en les hipoglucèmies totals confirmades o greus, pel que es recomana seguir utilitzant insulina NPH o altres anàlegs d'acció prolongada com a primera opció.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades¹⁰

Tractament de la diabetis mellitus en adults, adolescents i nens a partir d'1 any.

Mecanisme d'acció¹⁰

IDeg s'uneix específicament al receptor d'insulina humana i produeix els mateixos efectes farmacològics que aquesta.

L'efecte hipoglucèmic de la insulina és degut al fet que facilita l'absorció de la glucosa en unir-se als receptors d'insulina a les cèl·lules musculars i adiposes, i que inhibeix alhora la producció hepàtica de glucosa.

Dades farmacocinètiques¹⁰

IDeg forma uns dipòsits en el teixit subcutani des dels quals s'absorbeix de forma lenta i controlada, donant lloc a un efecte hipoglucèmic pla i estable.

S'administra una vegada al dia i l'efecte es manté de forma uniforme al llarg de les 24 hores. La concentració sèrica estable s'assoleix als 2-3 dies seguint una pauta d'administració diària.

La degradació d'IDeg és similar a la de la insulina humana. Tots els seus metabòlits són inactius. La seva semivida és aproximadament de 25 hores. La durada de l'acció és superior a les 42 hores dins del rang de dosis terapèutiques.

Posologia i forma d'administració¹⁰

IDeg és un anàleg d'insulina basal que s'administra per via subcutània una vegada al dia, en qualsevol moment del dia però preferiblement sempre a la mateixa hora. La dosificació varia en funció de cada pacient. És aconsellable optimitzar el control glucèmic a través d'un ajustament de dosi basat en el nivell plasmàtic de glucosa en dejú, particularment quan el pacient augmenta la seva activitat física, canvia la seva dieta habitual o té una malaltia concomitant.

Evidència disponible

L'eficàcia d'IDeg s'ha estudiat en deu estudis principals amb un disseny similar. Quatre d'ells es van realitzar en pacients amb DM1, tres en pacients adults i un en nens i adolescents, on es va comparar IDeg davant d'insulina glargina (IGlar)^{12,14} o insulina detemir (IDet)^{11,13} (n = 1.578; IDeg: 1.104, IGlar: 321, IDet: 153). Els sis restants, en pacients amb DM2, van comparar IDeg davant d'IGlar¹⁵⁻¹⁹ o sitagliptina²⁰ (n = 4.076; IDeg: 2.733, IGlar: 1.114, sitagliptina: 229).

Tots els assajos van ser de no inferioritat, aleatoritzats, controlats, amb disseny de grups paral·lels, oberts, multicèntrics i multinacionals, en els quals IDeg de 100 U/ml administrada una vegada al dia en el sopar (tret d'un estudi¹⁷ que va utilitzar la de 200 U/ml), es va comparar davant de tractament actiu. Dos dels estudis^{14,18} van incloure un tercer braç de tractament en el qual IDeg es va administrar en un règim de dosificació flexible (FF), amb un interval entre dosis de 8 a 40 hores, per investigar l'impacte d'aquesta pauta variable. Cinc dels estudis (3 en DM1 i 2 en DM2) es van prolongar durant un període de temps addicional de 26 o 52 setmanes, per valorar la seguretat a llarg termini^{11,21}.

No s'han publicat assajos clínics comparatius d'IDeg davant insulina isofànica (NPH), malgrat ser una de les teràpies recomanades en DM1 i la teràpia d'elecció com a tractament basal en DM2 quan no hi ha bon control glucèmic amb els antidiabètics no insulínics.

S'ha d'assegurar sempre el transcurs, com a mínim, de 8 hores entre les injeccions. En cas d'oblit d'alguna dosi és aconsellable l'administració immediata de la mateixa i, a continuació, reprendre l'esquema de dosificació habitual.

S'administra per via subcutània mitjançant injecció a la cuixa, zona superior del braç o paret abdominal. S'ha de rotar el punt d'injecció per reduir el risc de lipodistròfia. No s'ha d'administrar per via intravenosa, intramuscular ni en bomba de perfusió.

IDeg s'ha autoritzat amb el nou dispositiu d'administració, FlexTouch, a la concentració de 100 U/ml.

En pacients amb DM1, IDeg s'ha de combinar amb una insulina d'acció curta/ràpida per cobrir les necessitats d'insulina durant els àpats.

En pacients amb DM2, IDeg es pot administrar sola o en qualsevol combinació amb antidiabètics orals, agonistes del receptor de GLP-1 i bolus d'insulina.

El disseny dels estudis va ser "treat to target"^{22,23}, de manera que en tots els braços de tractament es van ajustar les dosis per assolir un objectiu de control glucèmic similar i prefixat (glucèmia basal entre 70 i 90 mg/dl). Excepte l'assaig on sitagliptina és el comparador, el disseny de no inferioritat va ser aplicat a tots els estudis utilitzant el marge preespecificat i recomanat per la FDA (diferència d'HbA1c \leq 0,4%)²⁴, una mica més ampli que el considerat acceptable per l'EMA (\leq 0,3%)²⁵.

Els assajos van incloure pacients \geq 18 anys amb DM1 o DM2, i un assaig va incloure pacients entre 1 i 17 anys amb DM1. No s'han realitzat estudis amb pacients adolescents amb DM2, i les dades s'han extrapolat de les dades de pacients adolescents i adults amb DM1 i adults amb DM2.

Els criteris d'exclusió comuns als assajos van ser: malaltia cardiovascular en els 6 mesos previs, dany renal o hepàtic, hipoglucèmia greu recurrent, pacients que no identifiquen les hipoglucèmies, hospitalització per cetoacidosis diabètica en els 6 mesos previs, retinopatia o càncer.

A la taula 1 es mostren els estudis publicats a excepció d'un assaig en població japonesa¹⁹ per raons de validesa externa i de l'estudi en el qual IDeg es va comparar amb sitagliptina²⁰, ja que aquest no es considera un comparador de referència.

Taula 1. Característiques dels assajos inclosos

Estudis	Disseny	Durada	Població (N)	Grup Intervenció	Grup control
Diabetis mellitus tipus 1 (n = 1.578 adults i 350 nens)					
3583 Heller et al. ^{12,21} BEGIN BB T1	ACA fase III, grups paral·lels, obert	52 setmanes	629 pacients en tractament previ amb Insulina	IDeg basal 1 vegada al dia + IAsp bolus (àpats)	IGlar basal 1 vegada al dia + IAsp bolus (àpats)
3585 ¹¹	ACA fase III, grups paral·lels, obert	26 setmanes	456 pacients en tractament previ amb Insulina	IDeg basal 1 vegada al dia + IAsp bolus (àpats)	IDet basal 1 vegada al dia + IAsp bolus (àpats)
3770 Mathieu et al. ¹⁴ BEGIN FLEXT1	ACA fase III, grups paral·lels, obert	26 setmanes	493 pacients en tractament previ amb Insulina	IDeg FF+ IAsp bolus (àpats) IDeg basal 1 vegada al dia + IAsp bolus (àpats)	IGlar basal 1 vegada al dia + IAsp bolus (àpats)
3561 Thalange et al. ¹³	ACA fase IIIb, grups paral·lels, obert	26 setmanes	350 nens (1 - 17 anys) en tractament previ amb Insulina	IDeg basal 1 vegada al dia + IAsp bolus (àpats)	IDet basal 1 - 2 vegades al dia + IAsp bolus (àpats)
Diabetis mellitus tipus 2 (n = 4.076 adults)					
3582 Garber et al. ¹⁵ BEGIN BB T2	ACA fase III, grups paral·lels, obert	52 setmanes	1.006 pacients en tractament previ amb insulina	IDeg basal 1 vegada al dia + IAsp bolus (àpats) ± MET i/o PIO	IGlar basal 1 vegada al dia + IAsp bolus (àpats) ± MET i/o PIO
3579 Zinman et al. ¹⁶ BEGIN ONCE LONG	ACA fase III, grups paral·lels, obert	52 setmanes	1.030 insulina-naïf; tractament previ ADOs 3 mesos previs	IDeg basal 1 vegada al dia + MET	IGlar basal 1 vegada al dia + MET
3672 Gough et al. ¹⁷ BEGIN LOW VOLUME	ACA fase III, grups paral·lels, obert	26 setmanes	460 pacients insulina-naïf; tractament previ amb MET +/- altres ADOs 3 mesos previs	IDeg basal 1 vegada al dia (200 U/ml) + MET ± IDPP4	IGlar basal 1 vegada al dia + MET ± IDPP4
3668 Meneghini C et al. ¹⁸ BEGIN FLEX T2	ACA fase III, grups paral·lels, obert	26 setmanes	687 pacients en tractament previ només amb ADOs, Insulina basal sola o ambdós combinats.	IDeg FF / + MET ± SU /glin ± PIO IDeg basal 1 vegada al dia + MET ± SU / glin ± PIO	IGlar basal 1 vegada al dia + MET ± SU / glin ± PIO

ACA: assaig clínic aleatoritzat; IDeg: insulina degludec; IAsp: insulina aspart; IGlar: insulina glargina; IDet: insulina detemir; IDef FF: insulina degludec dosis flexibles; MET: metformina; PIO: pioglitazona; IDPP4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4; ADO: anti-diabètics orals; glin: glinida

Dades d'eficàcia

La variable principal d'eficàcia va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'hemoglobina glicosilada al final del tractament respecte als valors basals. L'anàlisi d'aquesta variable principal es va realitzar per intenció de tractar (ITT) i els resultats es van confirmar en l'anàlisi per protocol (PP)²².

Diabetis mellitus tipus 1

Els estudis en pacients adults amb DM1 van comparar

IDeg amb IGlar i IDet. IDeg va demostrar ser no inferior a IGlar en termes de control glucèmic, reduint ambdues de manera similar els nivells d'HbA1c. La no inferioritat va ser confirmada tant per l'anàlisi per l'ITT com PP^{12,14}. Això també es va demostrar per a IDeg FF davant d'IGlar i d'IDeg basal 1 vegada dia. En la població pediàtrica IDeg també va ser no inferior a IDet¹³ (veure taula 2 i annex 1).

Taula 2. Canvi en l'HbA1c (%) en els estudis per a pacients amb DM1

Estudi	Insulina degludec			Comparador			Diferència entre grups (IC95%)
	N		HbA1c	N		HbA1c	
Pacients adults							
3583 Heller et al. ¹² BEGIN BB T1	472	IDeg	-0,4	157	IGlar	-0,39	-0,01 (-0,14 a 0,11)
3585 ¹¹	302	IDeg	-0,71	153	IDet	-0,61	-0,09 (-0,23 a 0,05)
3770 Mathieu et al. ¹⁴ BEGIN FLEXT1	164	IDeg FF	-0,40	164	IGlar	-0,58	0,17 (0,04 a 0,30)
				165	IDeg	-0,41	0,01 (-0,13 a 0,14)
Població pediàtrica							
3561 Thalange et al. ¹³	174	IDeg	-0,20	176	IDet	-0,31	0,15 (-0,03 a 0,32)

IDeg: Insulina degludec; IDeg FF: Insulina degludec dosis flexibles; IDet: insulina detemir; IGlar: Insulina glargina.

Diabetis mellitus tipus 2

Els resultats dels estudis en pacients amb DM2 es presenten a continuació a la taula 3 (veure annex 1). En dos d'ells es va comparar IDeg amb IGlar, tant en pacients prèviament tractats amb insulina¹⁵ com en pacients naïf¹⁶, observant-se que IDeg va ser no inferior a IGlar i reduint ambdues de manera similar els nivells d'HbA1c. Una concentració superior d'IDeg (200 UI/ml) va ser estudiada davant d'IGlar¹⁷ demostrant-se també la no inferioritat d'IDeg davant del seu comparador,

encara que sense diferències estadísticament significatives en quant als episodis d'hipoglucèmies tant globals com nocturnes.

Dosis flexibles d'IDeg van ser comparades amb IGlar i IDeg en règim de dosificació habitual en un estudi de 26 setmanes de durada¹⁸. Els resultats, després de les 26 setmanes, van mostrar la no inferioritat del règim de dosis flexibles d'IDeg davant d'IGlar, sense diferències estadísticament significatives en els episodis globals i nocturns d'hipoglucèmies.

Taula 3. Canvi en l'HbA1c (%) en els estudis per a pacients amb DM2

Estudi	Insulina degludec			Comparador			Diferència entre grups (IC95%)
	N		HbA1c	N		HbA1c	
3582 Garber et al. ¹⁵ BEGIN BB T2	744	IDeg	-1,10	248	IGlar	-1,18	0,08 (-0,05 a 0,21)
3579 Zinman et al. ¹⁶ BEGIN ONCE LONG	773	IDeg	-1,06	257	IGlar	-1,15	-0,09 (-0,04 a 0,22)
3672 Gough et al. ¹⁷ BEGIN LOW VOLUME	228	IDeg	-1,18	229	IGlar	-1,22	0,04 (-0,11 a 0,19)
3668 Meneghini C et al. ¹⁸ BEGIN FLEX T2	229	IDeg FF	-1,17	230	IGlar	-1,21	0,04 (-0,12 a 0,20)
				228	IDeg	-1,03	-0,13 (-0,29 a 0,03)

IDeg: Insulina degludec; **IDeg FF:** Insulina degludec dosis flexibles; **IGlar:** Insulina glargina.

En les variables secundàries IDeg no va presentar diferències significatives respecte a IGlar o aquestes van ser d'escassa rellevància clínica: proporció de subjectes "responedors" (aquells que al final de l'estudi van assolir nivells d'HbA1c predefinits, amb o sense episodis hipoglucèmics), canvis en la glucèmia en dejú al final

de l'estudi, variabilitat en el control de les glucèmies capil·lars i les variacions de pes.

S'han publicat altres estudis en DM 1²⁶⁻²⁸ i DM 2²⁹⁻³¹, amb una durada inferior a les 24 setmanes establertes per l'EMA per als estudis de confirmació terapèutica²⁵, que aporten escassa evidència als resultats mostrats.

Dades de seguretat

Reaccions adverses¹¹

El perfil d'efectes adversos d'IDeg és similar al de la resta d'insulines. En general és ben tolerada, i la taxa d'esdeveniments adversos és similar als seus comparadors¹¹. No s'ha establert la seva seguretat a llarg termini.

En una anàlisi combinada d'11 assajos clínics¹¹ es va avaluar la seguretat d'IDeg davant del comparador en els pacients que havien rebut almenys una dosi d'insulina. D'un total de 6.544 pacients (74% DM2 i 26% DM1), 4.275 pacients van ser exposats a IDeg i 2.269 al comparador. En global, la incidència de pacients afectats per efectes adversos va ser lleugerament més alta amb IDeg que amb el

comparador (70,6% vs. 67,4%); en pacient amb DM1 (77,3% vs. 76,2%) i en DM2 (68,3% vs. 65,1%). La majoria dels efectes adversos van tenir una gravetat lleu a moderada i els més freqüents en ambdós grups de tractament van ser: nasofaringitis (15,0% vs. 12,3%) cefalàlgia (9,5% vs. 7,5%), infeccions del tracte respiratori superior (8,7% vs. 7,7%) i diarrea (5,7% vs. 6,7%) (annex 2).

El 86%-92% dels pacients aleatoritzats a DM1 i el 76%-91% amb DM2 van completar els estudis¹¹. Els abandonaments en DM1 van ser una mica més freqüents amb IDeg que amb el comparador (12,7% vs. 9,9%); en DM2 els abandonaments van ser similars (17,2% vs. 16,5%). Els abandonaments deguts a efectes adversos i per compliment de criteris de retirada (s'inclou la hipoglucèmia) van ser més freqüents amb

IDeg (2,3% vs. 1,3%), tant en DM1 com en DM2. La proporció de pacients que va abandonar el tractament per hipoglucèmia va ser més alta amb IDeg que amb el comparador tant en DM1 (2,5% vs. 0,9%), on va constituir la causa principal d'abandonament, com en DM2 (0,6% vs. 0,3%)¹¹.

Els efectes adversos greus van ser més freqüents amb IDeg que amb el comparador (7,9% vs. 6,5%). Les diferències van ser una mica més grans en els pacients amb DM2 que amb DM1. Tanmateix, el nombre d'esdeveniments va ser baix i, excepte per a la hipoglucèmia, les diferències entre els grups no van ser significatives. Els més freqüents ($\geq 1\%$) en DM1 van ser les alteracions del metabolisme (relacionats amb la hipoglucèmia) i en DM2 les alteracions cardiovasculars, infeccions i infestacions. En global, els tipus i taxes d'efectes adversos greus van ser similars per a IDeg i el comparador¹¹.

Hipoglucèmies confirmades (adults)

El 91%-99% de pacients adults amb **DM1** va experimentar almenys 1 esdeveniment hipoglucèmic confirmat, la majoria diürns ($> 90\%$)¹¹. El nombre d'episodis hipoglucèmics va ser més gran amb IDeg, encara que sense existir diferències estadísticament significatives amb el comparador. Els resultats dels estudis es mostren a la taula 4.

En els pacients amb **DM2** tampoc no es van mostrar diferències, tret d'en l'estudi realitzat amb el règim

Hipoglucèmies nocturnes (adults)

En pacients adults amb **DM1**, IDeg va reduir de manera estadísticament significativa la proporció d'episodis nocturns d'hipoglucèmia davant del comparador, encara que la diferència absoluta va ser modesta (entre 1,4 a 4 episodis per pacient/any menys amb IDeg) (veure taula 4).

Respecte a les hipoglucèmies nocturnes en pacients amb **DM2**, IDeg va reduir la proporció d'episodis nocturns d'hipoglucèmia comparats amb IGlax (sense significació estadística en 2 estudis)¹⁵⁻¹⁸, sent aquestes diferències petites en termes absoluts (0,45 episodis menys per pacient i any) (veure taula 4).

Hipoglucèmia

La hipoglucèmia és la reacció adversa notificada amb més freqüència durant el tractament. De fet, per valorar l'eficàcia es van incloure com a variables secundàries:

- Esdeveniments hipoglucèmics confirmats: esdeveniments confirmats per valors de glucosa en plasma < 56 mg/dl, independentment dels símptomes, o esdeveniments greus que van requerir assistència (sense necessitat de confirmació per glucosa plasmàtica).
- Esdeveniments hipoglucèmics nocturns: aquells esdeveniments confirmats que ocorrien entre les 00:01h i les 5:59h (ambdues inclusivament) i entre les 23 h i les 7h en l'estudi en població pediàtrica. Els esdeveniments que tenien lloc entre les 6:00h i les 00:00h es van classificar com a diürns.^{11,32}

terapèutic d'insulina basal-bolus, amb una diferència de 2,5 episodis menys per pacient i any en el grup de IDeg (0,82; IC95%: 0,69 a 0,99; $p = 0,0359$)¹⁵ (veure taula 4).

En la revisió de la FDA no es van trobar diferències en DM1 ni en DM2 amb la prova exacta de Fisher, ni es van apreciar diferències en el nombre d'esdeveniments per pacient i any³³.

La falta d'emascament del tractament pot afectar les variables subjectives com la valoració dels símptomes d'hipoglucèmia, o en el maneig i titulació de la dosi. Cal ressaltar que els pacients diabètics amb més risc de patir hipoglucèmies van ser exclosos dels assajos (hipoglucèmies recurrents, problemes per reconèixer símptomes d'hipoglucèmia o malaltia renal), amb la qual cosa es limita la generalització dels resultats a la població més susceptible de patir hipoglucèmies.

Taula 4. Esdeveniments hipoglucèmics confirmats i nocturns en DM1 i DM2

Estudi	Tractament	Hipoglucèmia total confirmada		Hipoglucèmia nocturna confirmada	
		Taxa episodis pacients/any	RR (IC95%; p)	Taxa episodis pacients/any	RR (IC95%; p)
Diabetis mellitus tipus 1 (adults)					
3583 Heller et al. ¹²	IDeg	42,54	1,07 (0,89 a 1,28); NS	4,41	0,75 (0,59 a 0,96); p = 0,021
	IGlar	40,18		5,86	
3585 ¹¹	IDeg	45,8	0,98 (0,80 a 1,20); NS	4,14	0,66 (0,49 a 0,88); p = 0,021
	IDet	45,7		5,94	
3770 Mathieu et al. ¹⁴	IDeg FF	82,4	1,03 (0,85 a 1,26); NS	6,2	0,60 (0,44 a 0,82); p = 0,001
	IGlar	79,7		10,0	
Diabetis mellitus tipus 2					
3582 Garber et al. ¹⁵	IDeg	11,09	0,82 (0,69 a 0,99); p = 0,0359	1,40	0,75 (0,58 a 0,99); p = 0,039
	IGlar	13,63		1,84	
3579 Zinman et al. ¹⁶	IDeg	1,52	0,82 (0,64 a 1,04); NS	0,25	0,64 (0,42 a 0,98); p = 0,038
	IGlar	1,85		0,39	
3672 Gough et al. ¹⁷	IDeg	1,22	0,86 (0,58 a 1,28); NS	0,18	0,64 (0,30 a 1,37); NS
	IGlar	1,42		0,28	
3668 Meneghini et al. ¹⁸	IDeg FF	3,67	1,03 (0,75 a 1,40); NS	0,63	0,77 (0,44 a 1,35); NS
	IGlar	3,48		0,75	

IDeg: Insulina degludec; IDeg FF: Insulina degludec dosis flexibles; IDet: insulina detemir; IGlar: Insulina glargina; NS: no significatiu.

Hipoglucèmies greus (adults)

La hipoglucèmia greu no es va incloure com una variable d'eficàcia en els estudis sinó que es va registrar com a efecte advers (EA) si complia la definició d'EA greu o d'hipoglucèmia greu, segons els criteris de l'EMA²⁵. Les hipoglucèmies greus són les de més rellevància clínica i les més fàcilment objectivables.

Un 10%-13% dels pacients amb **DM1** va comunicar almenys 1 esdeveniment hipoglucèmic greu, sense diferències significatives entre ambdós grups de tractament. En **DM2** el percentatge de pacients amb esdeveniments hipoglucèmics greus va ser baix (0-1%) i només en l'estudi amb règim d'insulinització basal-bolus va ser una mica major (5%)¹⁵. Els resultats dels principals estudis es mostren a la taula 5.

Taula 5. Esdeveniments hipoglucèmics greus en DM1 i DM2

Estudi	Tractament	Hipoglucèmies severes	
		Pacients ^a	Taxa episodis pacients/any ^b
Diabetis mellitus tipus 1 (adults)			
3583 Heller et al. ¹²	IDeg	12% (58/472)	0,21
	IGlar	10% (16/154)	0,16
3585 ¹¹	IDeg	10,6 % (32/301)	0,31
	IDet	10,5 % (16/152)	0,39
3770 Mathieu et al. ¹⁴	IDeg FF	10,4 % (17/164)	0,34
	IGlar	9,9% (16/161)	0,47
Diabetis mellitus tipus 2			
3582 Garber et al. ¹⁵	IDeg	4,6 % (34/742)	0,06
	IGlar	4,4 % (11/248)	0,05
3579 Zinman et al. ¹⁶	IDeg	0,3 % (2/766)	0,003
	IGlar	1,9% (5/257)	0,023
3672 Gough et al. ¹⁷	IDeg	0% (0/228)	0
	IGlar	0% (0/228)	0
3668 Meneghini et al. ¹⁸	IDeg FF	0,44 % (1/228)	0,02
	IGlar	0,87 % (2/229)	0,02

a: incidència de pacients = pacients amb esdeveniments/total de pacients; b: incidència d'esdeveniments: total d'esdeveniments/total d'exposats en un any.

Amb l'objectiu d'augmentar la potència estadística dels resultats es va realitzar una metanàlisi (Ratner et al.)³⁴ programada de forma prospectiva que va incloure un total de 2.899 pacients tractats amb IDeg i 1.431 pacients amb IGLar. Per als pacients DM2, es va realitzar una anàlisi de subgrups diferenciant els pacients naïf per a insulina tractats amb antidiabètics orals i els que van utilitzar règim d'insulina basal-bolus.

Tal com mostra la taula 6, en els pacients amb DM1 no es van trobar diferències significatives entre IDeg i IGLar en hipoglucèmies confirmades, encara que aquestes van ser lleugerament superiors per a IDeg comparat amb IGLar;

tampoc no es van trobar diferències en les hipoglucèmies nocturnes. En DM2 el risc d'hipoglucèmies confirmades i nocturnes va ser menor, amb diferències estadísticament significatives, amb IDeg, tant en global com en l'anàlisi per subgrups³⁴. No es van trobar diferències en les hipoglucèmies greus ni en DM1 ni en DM2.

S'ha publicat una altra metanàlisi³⁵ no preplanificada, que va incloure els mateixos assajos clínics que l'anterior. En DM1 les hipoglucèmies diürnes no greus van ser numèricament més grans per a IDeg comparat amb IGLar i les nocturnes no greus van ser menors per a IDeg tant en DM1 com en DM2.

Taula 6. Metanàlisi Ratner et al. Risc d'hipoglucèmia confirmada, nocturna i greu en DM1 i DM2³⁴

RR estimat IDeg/IGlar (IC95%)	DM1 (basal-bolus)	DM2 global (basal-bolus i basal-ADO)	DM2 Pacients insulin-naïf (basal-ADO)	DM2 (basal-bolus)
Estudis inclosos	Heller, Mathieu	Zinman, Gough, Onishi, Garber, Meneghini	Zinman, Gough, Onishi	Garber
Hipoglucèmia confirmada	1,10 (0,96 a 1,26)	0,83 (0,74 a 0,94)¥	0,83 (0,70 a 0,98)¥	0,82 (0,69 a 0,99)¥
Hipoglucèmia nocturna	0,83 (0,69 a 1,00)	0,68 (0,57 a 0,82)¥	0,64 (0,48 a 0,86)¥	0,75 (0,58 a 0,99)¥
Hipoglucèmies greus	1,12 (0,68 a 1,86)	0,81 (0,42 a 1,56)	0,14 (0,03 a 0,70)¥	nd

ADO: antidiabètic oral; nd: no disponible

¥ Significativament menys risc amb IDeg (basat en l'IC95%)

Hipoglucèmies en població pediàtrica

En nens i adolescents amb DM1 les taxes d'episodis per pacient/any d'hipoglucèmies greus, confirmades i nocturnes confirmades, van ser comparables entre IDeg i IDet. En ambdós grups de tractament els nens de 6 a

11 anys van tenir una taxa d'hipoglucèmia confirmada numèricament major a altres grups d'edat. En el grup IDeg es va observar una taxa d'hipoglucèmia greu numèricament major en nens de 6 a 11 anys¹³.

Seguretat cardiovascular

La seguretat cardiovascular d'IDeg es va valorar en una metanàlisi de 16 estudis fase III amb IDeg i IDeg/IAsp, mitjançant una variable composta per esdeveniments cardiovasculars majors (MACE) que inclou mort cardiovascular, infart de miocardi no mortal, ictus no mortal i angina de pit inestable^{11,32}. El resultat de l'anàlisi va mostrar un increment no significatiu del risc amb IDeg respecte als seus comparadors (HR = 1,1; IC95% 0,68 a 1,77). Tanmateix, quan s'excloïa de l'anàlisi la variable ingressos hospitalaris per angina inestable augmentava el risc de MACE associat a IDeg amb un HR = 1,39 (IC95% 0,76 a 2,57)⁹¹¹. Posteriorment la FDA va actualitzar la informació incloent les extensions de 6 estudis previs i un nou assaig. En aquest cas el risc associat a IDeg i IDeg/IAsp va ser superior (HR = 1,30; IC95% 0,88 a 1,93), i va assolir significació estadística quan es va excloure l'angina de pit de l'anàlisi (HR = 1,67; IC95% 1,01 a 2,75)³². Aquests resultats es van identificar com un senyal d'alerta de seguretat cardiovascular.

L'EMA va considerar que les dades actuals no revelaven un increment del risc cardiovascular per a IDeg, mentre que la FDA va sol·licitar al laboratori informació adicional^{32,36}. Recentment IDeg ha estat autoritzada per a la seva comercialització als Estats Units partint d'una anàlisi intermèdia d'un estudi que s'està duent a terme per avaluar la seguretat cardiovascular d'IDeg.

Contraindicacions¹⁰

Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients presents en la solució.

Precaucions¹⁰

- Hipoglucèmia: Es pot produir una hipoglucèmia quan s'omet un àpat, quan l'exercici físic és intens o si la dosi d'insulina és massa alta en comparació amb el seu requeriment. Els símptomes d'avís habituals poden desaparèixer en els pacients amb diabetis de llarga durada. Les malalties concomitants (infeccions

i situacions febrils, per exemple) per regla general augmenten el requeriment d'insulina. Malalties concomitants renals, hepàtiques o que afectin les glàndules suprarenals, pituïtàries o tiroïdes, poden requerir un canvi en la dosi d'insulina. L'efecte prolongat d'IDeg pot retardar la recuperació d'una hipoglucèmia.

- Hiperglucèmia: Es recomana l'administració d'insulina d'acció ràpida en casos d'hiperglucèmia greu.
- Canvi des d'altres insulines: El canvi d'un pacient a un altre tipus, marca o fabricant d'insulina s'ha de realitzar sota supervisió mèdica i pot fer que sigui necessari un canvi en la dosi.
- Trastorns oculars: La intensificació del tractament amb insulina, amb una millora brusca del control glucèmic, pot associar-se a un empitjorament temporal de la retinopatia diabètica, mentre que un control glucèmic millorat a llarg termini, redueix el risc d'avenç d'aquesta malaltia.

Interaccions amb aliments i medicaments¹⁰

- Poden reduir els requeriments d'insulina: Antidiabètics orals, agonistes del receptor de GLP-1, inhibidors de la monoaminoxidasa, bloquejadors beta, inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina, salicilats, esteroides anabòlics i sulfonamides.
- Poden augmentar els requeriments d'insulina: Anticonceptius orals, tiazides, glucocorticoides, hormones tiroïdals, simpaticomimètics, hormona de creixement i danazol.
- Si es considera el tractament combinat IDeg/pioglitazona, s'han de vigilar estretament aquells pacients amb factors de risc de desenvolupar insuficiència cardíaca i interrompre el tractament si té lloc qualsevol deteriorament dels símptomes cardíacs.

- Altres efectes: Els bloquejadors beta poden emascarar els símptomes d'hipoglucèmia. Octreotida i lanreotida poden augmentar o reduir els requeriments d'insulina. L'alcohol pot intensificar o reduir l'efecte hipoglucèmic de la insulina.

Utilització en grups especials¹⁰

Pacients d'edat avançada: Es pot utilitzar en pacients d'edat avançada. És necessari intensificar el monitoratge del control glucèmic i ajustar individualment la dosi d'insulina.

Pacients pediàtrics: Es pot utilitzar en adolescents i nens a partir d'1 any.

Insuficiència renal i hepàtica: Es pot utilitzar en pacients amb insuficiència renal i hepàtica. És necessari intensificar el control glucèmic i ajustar individualment la dosi d'insulina.

Embaràs: No hi ha experiència clínica en dones embarassades. Estudis sobre reproducció animal no han revelat diferències entre l'IDeg i insulina humana en embriotoxicitat i teratogenicitat.

Lactància: No hi ha experiència clínica durant la lactància. Es desconeix si l'IDeg s'excreta en la llet materna. No es preveuen efectes metabòlics en lactants.

Pla de gestió de riscos¹¹

S'inclou farmacovigilància rutinària per al seguiment d'hipoglucèmies, reaccions al·lèrgiques, esdeveniments immunològics, embarassades i dones en període de lactància, nens, adolescents, insuficiència hepàtica, insuficiència renal moderada a greu i majors de 75 anys. Inclou un seguiment addicional d'errors de medicació per confusió entre la insulina en bolus i la basal, així com per valorar els riscos derivats de la coadministració amb agonistes del GLP-1.

Costos

Cost incremental

A la taula 7 es presenten els costos del tractament d'IDeg i de les insulines NPH, glargina i detemir, així com el cost incremental davant d'aquestes. El càlcul es realitza amb el cost per DDD (40 UI/dia).

IDeg disposa d'un preu finançat pel Sistema Nacional de Salut i d'un preu notificat. Es realitzen els càlculs amb el preu notificat.

El cost anual d'IDeg, calculat segons el seu cost per DDD, és superior al de la resta d'insulines de referència.

Taula 7. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016

	Insulina degludec	Insulina NPH	Insulina glargina		Insulina detemir
Presentació	Tresiba Flex Touch® 100 UI/ml, 3 ml; 5 plomes	Humulina NPH Kwikpen® 100 UI/ml, 3ml; 6 plomes Insulatard Flexpen® 100 UI/ml, 3ml; 5 plomes	Lantus® 100 UI/ml, 3ml; 5 plomes	Abasaglar ®* 100 UI/ml, 3ml; 5 plomes	Detemir® 100 UI/ml, 3ml; 5 plomes
Preu envàs (PVP)**	110,06†	45,63 38,030	75,03	57,71	78,52
Preu per UI	0,073	0,025	0,05	0,038	0,052
DDD≠	40 UI/dia	40 UI/dia	40 UI/dia	40 UI/dia	40 UI/dia
Cost dia	2,93	1,02	2	1,5	2,08
Cost tractament anual	1.071,25	370,2	730	561,7	759,2
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència∞	---	+701,05 €	+341,25 €	+509,55 €	+312,05 €

*Insulina biosimilar

** PVP IVA, consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2016

† PVP notificat

≠ La DDD és la mateixa per a totes les insulines, però fa falta tenir en compte que no sempre les dosis són intercanviables.

∞ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador; signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 8 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització d'IDeg.

Taula 8: Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre Insulina degludec en la indicació avaluada.

Institució	Àmbit	Recomanació
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) ³⁷	Regió Midlands (UK)	Se li assigna la categoria B (Q4). La categoria B indica que la prescripció del fàrmac s'ha de limitar a determinades condicions i la classificació Q4 indica que l'evidència que determina l'eficàcia d'IDeg és considerada relativament feble. No existeixen estudis que la comparin amb insulina NPH, el cost és superior que el d'aquesta i no existeix prou evidència que demostrï un avantatge clínic substancial sobre IGLar.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ³⁸	Escòcia	No recomana l'ús d'IDeg per al tractament de la DM en adults. IDeg ha demostrat la seva no inferioritat davant d'un altre anàleg d'insulina d'acció prolongada, i la seva superioritat davant d'un IDPP4 mitjançant l'avaluació de l'HbA1c en pacients adults amb DM 1 i 2. No s'han presentat anàlisis econòmiques prou robustes per obtenir l'acceptació del SMC.
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) ^{39,40}	Alemanya	DM1: considera que IDeg no aporta benefici afegit ja que no hi ha dades per valorar la seva eficàcia en relació amb el fàrmac de referència (insulina NPH). DM2: considera que no s'ha provat cap benefici afegit davant del comprador de referència (Insulina NPH amb o sense metformina). Pediatría: DM1: benefici no provat en nois, menor benefici en noies. En DM2 el benefici no ha estat demostrat.
Commissione Regionale del farmaco della Regione Emilia-Romagna ⁴¹	Regió Emilia-Romagna Itàlia	La Comissió recomana l'ús d'insulina degludec en situacions concretes: - La falta de control adequat de la glucèmia durant 24 h en pacients que reben múltiples injeccions d'insulina, incloent una altra insulina basal; - Presència d'hipoglucèmia nocturna durant el tractament amb una altra insulina basal; - Els pacients que requereixen l'administració de la insulina basal, que requereixen flexibilitat de la jornada en l'administració i són capaços de manejar aquesta flexibilitat. La seva prescripció l'ha de realitzar un metge especialista (endocrí, de medicina interna, geriatre) segons ha disposat l'Agència Italiana del Fàrmac (AIFA).

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre insulina degludec i insulina NPH i glargina.

1. Eficàcia

La valoració d'eficàcia s'ha realitzat mitjançant assajos sense cegament, de no inferioritat per a la variable principal.

IDeg ha demostrat no ser inferior a IGLar en la disminució de l'HbA1c, el que és esperable amb un disseny "treat to target". D'acord amb les recomanacions de la FDA per avaluar els nous anàlegs d'insulines, el disseny dels assajos va ser "treat to target" de manera que tots els braços de tractament van ajustar la dosi per assolir un objectiu de control glucèmic HbA1c similar i prefixat. La utilitat d'aquest disseny és limitada i bastant feble per valorar eficàcia, ja que la titulació de la dosi dificulta la identificació de diferències entre tractaments, encara que podria revelar diferències en seguretat, tolerabilitat i utilitat clínica.

El marge de no inferioritat utilitzat va ser el recomanat per la FDA ($\leq 0,4\%$), una mica més ampli que el considerat acceptable per l'EMA ($\leq 0,3\%$). L'anàlisi de la variable principal es va realitzar per intenció de tractar (ITT) i els resultats van ser confirmats en l'anàlisi per protocol (PP).

La flexibilitat en l'horari d'administració d'IDeg no s'ha associat amb un millor control glucèmic respecte a un règim fix.

Conclusió: similar

2. Seguretat

No es van trobar diferències en les hipoglucèmies confirmades (excepte un assaig en DM2) o severes. La reducció de les hipoglucèmies nocturnes, encara que significativa, aporta un avantatge petit en termes absoluts, d'1,5 episodis menys per pacient i any en DM1 i 0,45 episodis menys en DM2. Es pot ressaltar que els assajos clínics van excloure pacients amb hipoglucèmies nocturnes recurrents i amb problemes per identificar símptomes d'hipoglucèmies. La falta d'emascarament pot afectar variables subjectives com les hipoglucèmies simptomàtiques. Quant a la seguretat CV, en una metanàlisi dels estudis en fase III, IDeg va mostrar un increment no significatiu d'esdeveniments CV. S'està duent a terme un estudi a llarg termini per confirmar aquestes dades.

Conclusió: similar

3. Pauta

IDeg s'administra una vegada al dia, preferiblement sempre a la mateixa hora, igual que NPH i els anàlegs d'acció prolongada. IDeg es pot administrar amb certa flexibilitat, assegurant sempre un mínim de 8 hores entre les injeccions. Insulina NPH pot necessitar dues administracions al dia per aconseguir un adequat control glucèmic.

Conclusió: similar

4. Cost

Conclusió: superior

Dictamen

DICTAMEN

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Insulina degludec presenta una eficàcia similar en la reducció d'HbA1c a altres insulines d'acció prolongada. No ha mostrat diferències en les hipoglucèmies totals confirmades o greus, pel que es recomana seguir utilitzant insulina NPH o altres d'anàlegs d'acció prolongada com a primera opció.

Annex I. Taules d'evidència

Estudis en DM 1

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS.

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
Heller S. et al. NCT00982228 Lancet. 2012;379:1489-97 Finançat per Novo Nordisk EPAR: 3583 BEGIN BASAL BOLUS TYPE 1	Assaig clínic "treat to target", no inferioritat, aleatoritzat, obert, multicèntric, multinacional, grups paral·lels i controlat davant de tractament actiu Durada: 52 setmanes Objectiu: Avaluar l'eficàcia i seguretat d'IDeg + IAsp davant d'IGlar + IAsp en pacients amb DM1	N = 629 amb DM1 aleatoritzats IDeg vs. IGlar (3:1) (HbA _{1c} basal: 7,69% i 7,72% respectivament) Criteris d'inclusió: Adults ≥ 18 anys amb DM1 de ≥ 1 any d'evolució, tractats amb qualsevol règim d'insulina en bolus basal l'any anterior. Amb HbA _{1c} ≤ 10% i un IMC ≤ 35 kg/m ² . Criteris d'exclusió: - Utilització d'un antidiabètic diferent a la insulina en els 3 mesos previs. - Afegir o modificar medicació que interfereixi en el metabolisme de la glucosa (corticoides, beta-blocadors, IMAO). - Malaltia cardiovascular en els 6 mesos previs. - Hipertensió greu no controlada tractada o no tractada. - Disfunció renal (Cr ≥ 2mg/dl) - Disfunció hepàtica (ALAT ≥ 2,5 LSN) - Hipoglucèmia greu recurrent (més d'1 esdeveniment greu en els últims 12 mesos), amb dificultat per identificar les hipoglucèmies segons el parer de l'investigador o hospitalització per cetoacidosi diabètica en els 6 mesos previs. - Retinopatia o maculopatia que requereixi tractament. - Embaràs, lactància o intenció d'embaràs. - Càncer i història de càncer.	Dos grups: - IDeg + IAsp: IDeg 1 vegada al dia amb el sopar + IAsp 3 vegades al dia amb cada àpat (n = 472) - IGlar + IAsp: IGlar 1 vegada al dia, en qualsevol moment del dia, sempre a la mateixa hora + IAsp 3 vegades al dia amb cada àpat (n = 157). Titulació de dosi per aconseguir objectiu de control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (tires).	Eficàcia Variable principal: Canvis en % HbA _{1c} respecte al valor basal (setmana 52). Marge de no inferioritat: Diferència ≤ 0,4%; límit superior IC95%. Anàlisi Last Observation Carried Forward (LOCF) Variables secundàries: Episodis hipoglucèmics totals i nocturns confirmats. Canvis en la glucèmia en dejú (FPG) i en la variabilitat en el control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (SMPG). Canvi en el pes respecte al basal. Dosis totals d'insulina administrada. % pacients que assolixen objectius d'HbA _{1c} < 7% (responedors). Seguretat Efectes adversos Efectes adversos que produeixen abandonament Efectes adversos greus	Anàlisi (52 setmanes) Variable principal: Diferència canvi % HbA_{1c} respecte al basal IDeg – IGlar: ITT: -0,40% vs. -0,39%; diferència = -0,01% (IC95%: -0,14 a 0,11; p < 0,0001). PP: diferència = -0,01% (IC95% -0,14 a 0,12) No inferioritat confirmada. Variables secundàries: ITT: % pacients que aconseguixen objectius d'HbA_{1c} < 7%: IDeg + IAsp: 40%; IGlar + IAsp: 43%. NS. Episodis hipoglucèmics confirmats: 42,54 vs. 40,18 episodis per pacient-any exposició; RRe IDeg/IGlar= 1,07 (IC95%: 0,89 a 1,28). NS. Episodis hipoglucèmics nocturns confirmats: 4,41 vs. 5,86 episodis per pacient-any exposició; RRe IDeg/IGlar= 0,75 (IC95% 0,59 a 0,96); p = 0,021 Diferència mitjana en els canvis en la glucèmia en dejú IDeg-IGlar (FPG): -0,33 mmol/L (IC95% -1,03 a 0,36). NS.	El comparador és adequat. Les variables de mesura són adequades. La utilitat és limitada per aportar informació d'eficàcia en els assajos "treat to target". Els criteris d'exclusió són molt estrictes i poden condicionar l'aplicabilitat dels resultats ja que s'exclouen els pacients amb més risc de complicacions, com la hipoglucèmia i hipoglucèmies nocturnes. La validesa externa pot estar compromesa.	Total: 2 punts - Aleatorització: 1 - Cegament doble: 0 - Pèrdues: 1 - Aleatorització apropiada: 1 - Emmascament apropiat: -1

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 1

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
		- Qualsevol malaltia o alteració clínica significativa, excepte les associades amb la DM1 que podrien interferir en els resultats.			<p>Diferència en la variabilitat en el control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (SMPG): -0,55 (IC95%: -1,03 a -0,08); p = 0,023.</p> <p>Diferència en el canvi en el pes respecte a la basal: IDeg - IGlar: 0,18 Kg (IC 95% -0,54 a 0,91). NS.</p> <p>Diferència de -0,07 U/Kg en les dosis diàries d'insulina totals: 0,75 vs. 0,82 U/Kg: RRe = 0,89 (IC95% 0,84 a -0,93), p < 0,0001</p> <p>% Abandonaments: - Totals: IDeg + IAsp: 14% IGlar + IAsp: 11% - Per EA: IDeg + IAsp: 3% IGlar + IAsp: 1%</p> <p>% EA relacionats amb el tractament: IDeg + IAsp: 84% IGlar + IAsp: 83%</p> <p>% EA greus: IDeg + IAsp: 10% IGlar + IAsp: 11%</p>		

ADO: antidiabètics orals; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IAsp:** insulina aspart; **IDeg:** insulina degludec; **IGlar:** insulina glargina; **IMAO:** inhibidor de la monoaminoxidasa; **IMC:** index de massa corporal; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **LOCF:** Last observation carried forward; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina; **NS:** no significatiu; **PIO:** pioglitazona; **PP:** anàlisi per protocol; **RRe:** risc relatiu estimat; **SMPG:** self measured plasma glucose.

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 1

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
Mathieu C et al. NCT01079234 J Clin Endocrinol Metab. 2013 Mar;98(3):1154-62. Finançat per Novo Nordisk Epar: 3770 BEGIN: FLEX TYPE 1	Assaig clínic <i>treat-to-target</i> , de no inferioritat, aleatoritzat, obert, multicèntric, multinacional, amb tres braços, grups paral·lels i controlat davant de tractament actiu Durada: Fase principal (26 setmanes) + Fase extensió (26 setmanes) Objectiu: <u>Fase principal:</u> Avaluar l'eficàcia i seguretat de IDeg Forced-Flex (IDeg en règim flexible forçat) davant d'IDeg o d'IGlar en règim fix, en pacients amb DM1. <u>Extensió:</u> IDeg Free-Flex (IDeg en règim flexible) davant d'IGlar en règim fix, en pacients amb DM1: els 2 braços amb IAsp als principals àpats.	N = 493 pacients amb DM1; IDeg Forced-Flex vs. IDeg vs. IGlar (1:1:1) (HbA1c basal: 7,69%, 7,70% i 7,73% respectivament) Criteris d'inclusió: Adults \geq 18 anys amb DM1 tractats amb qualsevol règim d'insulina en bolus basal. Amb HbA1c \leq 10% i un IMC \leq 35 kg/m ² . Criteris d'exclusió: - Utilització de qualsevol antidiabètic diferent a la insulina en els 3 mesos previs. - Afegir o modificar medicació que interfereixi en el metabolisme de la glucosa (corticoides, beta-blocadors, IMAO). - Malaltia cardiovascular en els 6 mesos previs. - Hipertensió greu no controlada tractada o no tractada. - Disfunció renal (Cr \geq 2mg/dl) - Disfunció hepàtica (ALAT \geq 2,5 LSN) - Hipoglucèmia greu recurrent (més d'1 esdeveniment greu en els últims 12 mesos), amb dificultat per identificar les hipoglucèmies segons el parer de l'investigador o hospitalització per cetoacidosi diabètica en els 6 mesos previs.	Fase principal: 26 setmanes: 3 grups: -IDeg Forced Flex 1 vegada al dia, a qualsevol hora del dia amb intervals entre dosis de 8 - 40h (dl-dc-dv al matí i dm-dj-ds-dm a la nit) (n = 164) - IDeg 1 vegada al dia amb el sopar (n = 165) - IGlar 1 vegada al dia, en qualsevol moment del dia, sempre a la mateixa hora (n = 164) Els 3 grups amb IAsp 3 vegades al dia amb cada àpat. Titulació de dosi per aconseguir objectiu de control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (tires). Extensió: 26 setmanes: 2 grups: els pacients amb qualsevol règim d'IDeg passen tots a IDeg Free-Flex: IDeg Free Flex 1 vegada al dia, amb interval mínim entre dosis de 8h i màxim de 40 hores (n = 326) -IGlar 1 vegada al dia, en qualsevol moment del dia, sempre a la mateixa hora (n = 164) Els 2 grups amb IAsp 3 vegades al dia amb cada àpat.	Eficàcia Variable principal: Canvis en % HbA1c respecte al valor basal (setmana 26). Marge de no inferioritat: Diferència \leq 0,4%; límit superior IC95%. Anàlisi LOCF Variables secundàries (setmana 26): Diferència en el canvi en % HbA1c respecte al valor basal, entre els dos règims d'IDeg. Canvis en la glucèmia en dejú; episodis hipoglucèmics totals i nocturns confirmats. Canvi en el pes respecte al basal; dosis totals d'insulina administrada. Seguretat % Abandonaments totals, per hipoglucèmia i per EA. % EA relacionats amb el tractament %EA greus	Fase principal: 26 setmanes Variable principal: Diferència canvi % HbA1c respecte al basal: IDeg Forced Flex- IGlar: ITT: -0,40% vs. - 0,57%; diferència = 0,17% (IC 95% 0,04 a 0,30). PP: diferència=0,15% (IC95% 0,01 a 0,29). No inferioritat confirmada. Variables secundàries: ITT: Diferència en el canvi en % HbA1c respecte al valor basal IDeg Forced Flex- IDeg: 0,01% (IC95% -0,13 a 0,14), NS. Diferència en el canvi en la glucèmia en dejú: IDeg Forced Flex vs. IGlar (FPG): -0,05 mmol/L (IC95%: -0,85 a 0,76), NS. Diferència mitjana en els canvis en la glucèmia en dejú IDeg Forced Flex vs. IDeg OD: (FPG): 0,95 mmol/L (IC95%: -0,15 a 1,75), NS. Episodis hipoglucèmics confirmats: IDeg Forced Flex vs. Glar: RR = 1,03 (IC95% 0,85 a 1,26), NS. IDeg Forced Flex vs. IDeg: 82,4 vs. 88,3; RR = 0,92 (IC95% 0,76 a 1,12), NS. Episodis hipoglucèmics nocturns confirmats: IDeg Forced Flex vs. IGlar: RR = 0,60 (IC95% 0,44 a 0,82) IDeg Forced Flex vs. IDeg: 6,2 vs. 9,6; RR = 0,63 (IC95%: 0,46 a 0,86)	El comparador és adequat. Les variables de mesura són adequades. La utilitat és limitada per aportar informació d'eficàcia en els assajos "treat to target". Els criteris d'exclusió són molt estrictes i poden condicionar l'aplicabilitat dels resultats ja que s'exclouen els pacients amb més risc de complicacions, com la hipoglucèmia i hipoglucèmies nocturnes. La validesa externa pot estar compromesa. No existeix una correcta ocultació de la seqüència de randomització dels pacients; només hi ha emmascarament parcial per a les variables de seguretat.	Total: 2 punts - Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 0 - Pèrdues: 1 - Aleatorització apropiada: 1 - Emmascarament apropiat: -1

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 1

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Típus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
					<p>Diferència en el canvi en el pes respecte al basal: IDeg Forced Flex vs. IGlar: 0,33 (-0,38 a 1,03), NS IDeg Forced Flex vs. IDeg: -0,44 (-1,14 a 0,27), NS</p> <p>Dosis totals d'insulina administrades IDeg Flex vs. IGlar vs. IDeg: 0,77 U/Kg vs. 0,84 U/Kg vs. 0,70. IDeg Flex/IGlar: 0,92, NS; IDeg Flex/IDeg: 1,10, NS.</p> <p>% Abandonaments: - Totals: 15,9% IDeg FF; 15,8% IDeg; 7,3% IGlar. - Per hipoglucèmia: IDeg Flex: 4%; IDeg: 3; IGlar: 0,6% - Per EA: IDeg Flex: 3,0%; IDeg: 2,4%; IGlar: 0,6%</p> <p>% EA relacionats amb el tractament: IDeg Flex: 67,7%; IDeg: 75,8%; IGlar: 72,0%</p> <p>%EA greus: IDeg Flex: 5,5%; IDeg: 4,2%; IGlar: 5,0%</p> <p>Fase principal + Extensió: 52 setmanes: ITT Diferència canvi % bA1c respecte al basal: IDeg Free Flex vs. IGlar: -0,13 vs. -0,21; diferència = 0,07 (IC95%: -0,05 a 0,19)</p> <p>Diferència canvi glucèmia en dejú: IDeg Flex vs. IGlar: -1,07 mmol/L (IC95% -1,82 a -0,32)</p> <p>Episodis hipoglucèmics totals confirmats: IDeg Flex vs. IGlar: 68,1 vs. 63,4 episodis per pacient-any; RR = 1,09 (IC95%: 0,91 a 1,29), NS</p> <p>Episodis hipoglucèmics nocturns confirmats: IDeg Flex vs. IGlar: 6,4 vs. 8,5 episodis per pacient-any; RR = 0,75 (IC95% 0,58 a 0,97)</p> <p>Diferència en el canvi en el pes respecte a la basal: NS</p>		

ADO: antidiabètics orals; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IAsp:** insulina aspart; **IDeg:** insulina degludec; **IGlar:** insulina glargina; **IMAO:** inhibidor de la monoaminoxidasa; **IMC:** índex de massa corporal; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **LOCF:** Last observation carried forward; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina; **NS:** no significatiu; **PIO:** pioglitazona; **PP:** anàlisi per protocol; **RRe:** risc relatiu estimat; **SMPG:** self measured plasma glucose.

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 1

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
Thalange N et al. NCT01513473 Pediatric Diabetes. 2015; 16: 164-176 Finançat per Novo Nordisk EPAR: 3561	Assaig clínic fase III b <i>treat-to-target</i> , no inferioritat, aleatoritzat, obert, multicèntric, multinacional, amb dos braços, grups paral·lels i controlat davant de tractament actiu Durada: Fase principal (26 setmanes) + Fase d'extensió (26 setmanes) Objectiu: Fase principal: Avaluació de l'eficàcia i seguretat de IDeg davant d'IDet en nens i adolescents amb DM1: els 2 braços amb IAsp als principals àpats. Extensió: avaluació de la seguretat i la immunogenicitat d'IDeg davant d'IDet en pacients amb DM1 (els 2 braços amb IAsp als principals àpats)	N = 350 nens i adolescents amb DM1 ; IDeg vs. IDet (1:1). La randomització va ser estratificada per grups d'edat 1 a < 6 anys: 43 nens 6 < 12 anys: 70 nens 12 < 18 anys: 61 adolescents (HbA1c basal: 8% - 8,2 %) Criteris d'inclusió: Nens i adolescents d'1 - 17 anys amb DM1 tractats amb qualsevol règim d'insulina en bolus basal. Amb HbA1c ≤ 11 % Criteris d'exclusió: - Qualsevol malaltia o alteració clínica significativa, excepte les associades amb la DM1 que podrien interferir en els resultats. - Dificultat, incapacitat o barreres per a una adequada comprensió - Ús d'altres tractaments en assaig un mes abans de l'aleatorització. - Hipoglucèmia greu recurrent. - Pacients amb dificultat per identificar les hipoglucèmies segons el parer de l'investigador. - Hospitalització per cetoacidosi diabètica en els 3 mesos previs. - Malaltia que amenaça la vida (p. ex.: càncer maligne).	2 grups: - IDeg + IAsp: IDeg 1 vegada al dia + IAsp 3 vegades al dia amb cada àpat (n = 174) - IDet + IAsp: IDet 1 - 2 vegades al dia + IAsp 3 vegades al dia amb cada àpat (n = 176) Titulació de dosi per aconseguir objectiu de control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (tires).	Eficàcia Variable principal: Canvis en % HbA1c respecte al valor basal (setmana 26). Marge de no inferioritat: Diferència ≤ 0,4%; límit superior IC95%. Variables secundàries (setmana 52): Canvis en % HbA1c respecte al valor basal (setmana 26) per grups d'edat Canvis en la glucèmia en dejú Diferència en les dosis diàries d'insulina diàries Seguretat % Abandonaments per EA % EA %EA greus	Eficàcia Variable principal: Diferència canvi %HbA1c respecte al basal IDeg – IDet: ITT: 0,15% (IC95% 0,03 a 0,32) PP: 0,19% (IC95% 0,01 a 0,37) No inferioritat confirmada. Variables secundàries: Canvi % HbA1c respecte al basal IDeg vs. IDet 1-5 anys: -0,36% vs. -0,16% 6-11 anys: -0,35% vs. -0,33% 11-17 anys: -0,10% vs. -0,14% Diferència mitjana en els canvis de la glucèmia en dejú (FPG): -0,42 mmol/l (IC95%: -1,65 a 0,81) Diferència en les dosis diàries d'insulina totals: IDeg: 0,37 UI/KG; IDet: 0,40 UI/Kg RR (IDeg: IDet)= 0,70 Episodis hipoglucèmics confirmats: IDeg vs. IDet: RR= 1,11 (IC95% 0,89 a 1,38), NS. Episodis hipoglucèmics nocturns confirmats: IDeg vs. IDet: RR = 0,99 (IC95%: 0,72 a 1,34), NS. Episodis hipoglucèmics severos: IDeg vs. IDet: RR = 1,30 (IC95% 0,64 a 2,64), NS. % Abandonaments: - Per EA: 0% IDeg vs. 1,7% IGlar. % EA: 92,5% IDeg vs. 89,7 % IDet %EA greus: 10,3% IDeg vs. 9,1% IDet	El comparador és adequat. Es van excloure pacients amb dificultats per identificar les hipoglucèmies.	Total: 2 punts - Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 0 - Pèrdues: 1 - Aleatorització apropiada: 1 - Emascarament : -1

ADO: antidiabètics orals; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IAsp:** insulina aspart; **IDeg:** insulina degludec; **IGlar:** insulina glargina; **IMAO:** inhibidor de la monoaminoxidasa; **IMC:** índex de massa corporal; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **LOCF:** Last observation carried forward; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina; **NS:** no significatiu; **PIO:** pioglitazona; **PP:** anàlisi per protocol; **RRe:** risc relatiu estimat; **SMPG:** self measured plasma glucose.

Annex I. Taules d'evidència

Estudis en DM 2

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Típus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variabls de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p>Garber et al. NCT00972283 Lancet 2012; 379: 1498–507</p> <p>Finançat per Novo Nordisk</p> <p>EPAR: 3582</p> <p>BEGIN BASAL-BOLUS DM2</p>	<p>Assaig clínic "treat to target", aleatoritzat, obert, multicèntric, multinacional, grups paral·lels i controlat 3:1 amb I. glargina.</p> <p>Disseny: No inferioritat en eficàcia i superioritat en seguretat (hipoglucèmies)</p> <p>Durada: 52 setmanes</p> <p>Objectiu: Comparar l'eficàcia i seguretat de IDeg + IAsp davant d'IGlar + IAsp en pacients amb DM2 de llarga durada.</p>	<p>N = 1006 pacients amb DM2 aleatoritzats (3:1) (IDeg-IGlar) (HbA1c basal: 8,3% - 8,4%) Durada DM2 (anys): 13,6 - 13,4 Edat : 59,2 -58,1</p> <p>Críteris d'inclusió: - Adults \geq 18 anys diagnostic de DM2 > 6mesos, tractats amb qualsevol règim d'insulina en els 3 mesos anteriors. Amb o sense tractament amb metformina, pioglitazona o ambdós. Capacitat d'utilització tires de glucèmia. - HbA1c 7%- 10% - IMC \leq 40kg/m²</p> <p>Críteris d'exclusió: - Tractament previ amb GLP-1 o rosiglitazona en els 3 mesos previs. - Previsió de canvi en tractaments concomitants que poden interferir amb el metabolisme de la glucosa (corticoides, beta blocadors, o IMAO).</p>	<p>2 grups: - IDeg + IAsp: IDeg 1 vegada al dia amb el sopar + IAsp 3 vegades al dia amb cada àpat (amb o sense tractament amb MET i/o PIO) (n = 755) - IGlar + IAsp: IGlar 1 vegada al dia en qualsevol moment del dia però sempre a la mateixa hora + IAsp 3 vegades al dia amb cada àpat (amb o sense tractament amb MET i/o PIO) (n=251)</p> <p>Titulació de dosis per aconseguir objectiu de control de les glucèmies capil·lars amb automonitratge (tires).</p>	<p>Eficàcia Variable principal: Canvis en % HbA1c respecte al valor basal (setmana 52). Marge de no inferioritat: \leq 0,4%.</p> <p>Anàlisi LOCF Variabls secundàries: Episodis hipoglucèmics confirmats totals, canvis en la glucèmia en dejú, postprandials i a la mitjana dels valors de glucèmia obtinguts per automonitratge; % pacients que assoleixen objectius d'HbA1c < 7% (responedors), i millora estat funcional (amb test SF-36).</p> <p>Hipòtesi de superioritat</p> <p>Altres variabls: Episodis hipoglucèmics confirmats nocturns Canvi en el pes respecte a la basal; Dosis totals d'insulina administrada.</p>	<p>Eficàcia Variable principal: Diferència canvi % HbA1c respecte al basal IDeg – IGlar: ITT: 0,08% (IC95%:-0,05 a -0,21) PP: 0,05% (IC95%: -0,08 a -0,18)</p> <p>Variabls secundàries: - Episodis hipoglucèmics totals: RR = 0,82 (IC95%: 0,69 a 0,99), p = 0,0359 - Diferència en els canvis en la glucèmia en dejú IDeg - IGlar (FPG): -0,29 mmol/l (IC95%: -0,65 a 0,06), NS. - Variabilitat en el control de les glucèmies capil·lars (SMPG): 0,94 mmol/L (IC 95%: 0,87 a 1,01), NS - % Responedors: NS IDeg + IAsp: 40% IGlar + IAsp: 43% - Millora estat funcional IDeg-IGlar (test SF-36): estat físic general 1.0 (IC95%: 0.1 ; 2.0); estat físic funcional 1.4 (IC95%: 0.3-2.4) - Episodis hipoglucèmics nocturns confirmats: RR = 0,75 (IC95% 0,58 a 0,99), p = 0,039 - Diferència en el canvi en el pes respecte al basal: IDeg-IGlar: 0,31 Kg (-0,98 a 0,37), NS. - Dosis totals d'insulina: NS.</p> <p>% Abandonaments: - Totals: 18% IDeg vs. 16% IGlar - Per EA: 4% Ideg vs. 4% IGlar.</p>	<p>La insulina glargina és un comparador adequat, encara que l'estàndard de referència en DM2 seria insulina NPH.</p> <p>L'HbA1C es considera un paràmetre adequat per valorar el control de glucèmia a curt termini. Només s'inclouen variabls d'eficàcia intermèdies però no hi ha resultats en variabls finals. Per tractar-se d'un assaig "treat to target", la utilitat és limitada per aportar informació d'eficàcia.</p> <p>Els críteris d'exclusió són molt estrictes i poden condicionar l'aplicabilitat dels resultats ja que s'exclouen els pacients amb més risc de complicacions, com la hipoglucèmia. S'exclou un ampli grup de pacients que són habituals a la pràctica clínic. La validesa externa pot estar compromesa.</p>	<p>Total: 2 punts</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 0 - Pèrdues: 1 - Aleatorització apropiada: 1 - Emmascarament: -1

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 2

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
		- Malaltia CV en els 6 mesos previs, funció renal o hepàtica alterada, càncer, retinopatia. - Antecedents d'hipoglucèmies greus recurrents o no identificar les hipoglucèmies segons el parer de l'investigador.		Seguretat % Abandonaments totals i per EA % EA relacionats amb el tractament % EA greus	% EA relacionats amb el tractament: 81% IDeg vs. 79% IGlar % EA greus: 10% IDeg vs. 11% IGlar	L'estudi tenia un disseny obert i no es podia emmascarar. Això pot afectar els resultats de l'estudi sobretot als resultats de variables subjectives com la hipoglucèmia i la qualitat de vida.	

ADO: antidiabètics orals; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IAsp:** insulina aspart; **IDeg:** insulina degludec; **IGlar:** insulina glargina; **IMAO:** inhibidor de la monoaminoxidasa; **IMC:** índex de massa corporal; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **LOCF:** Last observation carried forward; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina; **NS:** no significatiu; **PIO:** pioglitazona; **PP:** anàlisi per protocol; **RRe:** risc relatiu estimat; **SMPG:** self measured plasma glucose.

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 2

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
Zinman et al. NCT00765817 Diabetis Care, 35, 2464-2471 2012 Finançat per Novo Nordisk EPAR: 3579 BEGIN ONCE_LONG DM2	Assaig clínic "treat to target", aleatoritzat, obert, multicèntric, multinacional, grups paral·lels i controlat davant de glargina Disseny. No inferioritat Durada: 52 setmanes Objectiu: Comparar l'eficàcia i seguretat de d' IDeg + MET davant d' IGlar + MET en pacients amb DM2 no correctament controlats amb ADO.	N= 1030 pacients amb DM2 aleatoritzats (3:1) IDeg:IGlar (HbA1c basal: 8,2%) durada DM2 9,4 - 8,6 Edat mitjana 59 anys (49-69) Críters d'inclusió: Adults \geq 18 anys diagnòstic de DM2 > 6 mesos, sense tractament previ d'insulina (pacients naïfs per insulina) i en tractament amb ADO en els 3 mesos anteriors. Amb o sense tractament amb metformina, o metformina en combinació amb secretagogs o inhibidors de l'alfaglicosida Capacitat d'utilització tires de glucèmia. HbA1c 7% - 10% IMC \leq 40 kg/m ² Críters d'exclusió: Tractament amb GLP-1 o tiazolidinediones en els 3 mesos previs. Malaltia CV, malalties oncològiques, renals o hepàtiques.	2 grups: - IDeg + Met: IDeg 1 vegada al dia amb l'àpat principal + Met \pm IDPP4 (n=773) - IGlar + Met: IDeg 1 vegada al dia sempre en la mateixa hora + Met \pm IDPP-4 (n = 257) Dosi d'inici 10 UI. Titulació de dosi per aconseguir objectiu de control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (tires).	Eficàcia Variable principal: Canvis en % HbA1c respecte al valor basal (setmana 52). Marge de no inferioritat: \leq 0,4%. Anàlisi LOCF Variables secundàries: Episodis hipoglucèmics confirmats totals, canvis en la glucèmia plasmàtica en dejú i canvis en els perfils capil·lars de 9 punts amb automonitoratge (tires), % pacients que assoleixen objectius d'HbA1c < 7% (responedors) i millora estat funcional (amb test SF-36) Hipòtesi de superioritat Altres variables: Episodis hipoglucèmics nocturns confirmats; canvi en el pes respecte a la basal; dosis totals d'insulina administrada.	Eficàcia Variable principal: Diferència canvi % HbA1c respecte al basal IDeg – IGlar: ITT: 0,09% IC95%: -0,04 a 0,22 PP: 0,13% IC 95%: - 0,01 a 0,26 Variables secundàries: - Episodis hipoglucèmics confirmats: RR: 0,82 (IC95% 0,64 a 1,04), NS. - Diferència en els canvis en la glucèmia en dejú IDeg - IGlar (FPG): -0.43 mmol/l (IC95% -0.74 a -0.13) - Variabilitat en el control de les glucèmies capil·lars IDeg -IGlar (SMPG): 0,99 mmol/l (IC95%: 0,92 a 1,06), NS. - % Responedors: NS. IDeg + Met: 52% IGlar + Met: 54% - Millora estat funcional IDeg-IGlar (test SF-36): estat físic general 1.0 (IC95% 0.1 a 2.0), p = 0,033; estat físic funcional 1,4 (IC95%: 0,3 a 2,4), p = 0,016 - Episodis hipoglucèmics nocturns IDeg vs. IGlar: RR = 0,64 (IC95% 0,42 a 0,98), p = 0.038 - Diferència en el canvi en el pes respecte al basal: IDeg - IGlar: 0,28 Kg (-0,32 a 0,88), NS. - Dosis totals d'insulina: NS.	La insulina glargina seria un comparador adequat, encara que l'estàndard de referència en DM2 seria la I. NPH. L'HbA1C és adequada per valorar el control de glucèmia a curt termini. Només s'inclouen variables d'eficàcia intermèdies però no hi ha resultats en variables finals Per tractar-se d'un assaig "treat to target", la utilitat és limitada per aportar informació d'eficàcia. Els críters d'exclusió són molt estrictes i poden condicionar l'aplicabilitat dels resultats ja que s'exclouen els pacients amb més risc de complicacions, com la hipoglucèmia. S'exclou un ampli grup de pacients que són habituals a la pràctica clínica (patologies clínicament significatives: CV, hepàtica, renal, i oncològica). A més no es defineix què és considera patologia clínicament significativa: La validesa externa pot estar compromesa.	Total: 2 punts - Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 0 - Pèrdues: 1 - Aleatorització apropiada: 1 - Emmascarament apropiat: -1

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 2

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
		Antecedents d'hipoglucèmies greus recurrents o amb dificultat per identificar les hipoglucèmies.		Seguretat % Abandonaments totals i per EA %EA relacionats amb el tractament %EA greus	Seguretat % Abandonaments: - Totals: 20,6 % IDeg + Met vs. 23,3% IGlar + Met - Per EA: 2,6 % IDeg + MET vs. 1,9% IGlar + Met - % EA relacionats amb el tractament: 12,3% IDeg + Met vs. 13,6% IGlar + Met. - % EA greus: 8,1% IDeg + Met vs. 10,1% IGlar + Met.	Aquest estudi tenia un disseny obert i no es podia emmascarar. Això pot afectar els resultats de l'estudi sobretot als resultats de variables subjectives com la hipoglucèmia i la qualitat de vida. En l'estudi els pacients prenen només metformina (menys del 2%, met+ IDPP4) El número de pèrdues després de la randomització és >20%, sense justificació de totes les pèrdues.	

ADO: antidiabètics orals; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IAsp:** insulina aspart; **IDeg:** insulina degludec; **IGlar:** insulina glargina; **IMAO:** inhibidor de la monoaminoxidasa; **IMC:** índex de massa corporal; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **LOCF:** Last observation carried forward; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina; **NS:** no significatiu; **PIO:** pioglitazona; **PP:** anàlisi per protocol; **RRe:** risc relatiu estimat; **SMPG:** self measured plasma glucose.

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 2

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variabls de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
Gough et al. NCT01068665 Diabetis Care. 2013; 1-7 (published online) Finançat per Novo Nordisk EPAR: 3672 BEGIN LOW VOLUME	Assaig clínic "treat to target", aleatoritzat, obert, multicèntric, multinacional, grups paral·lels i controlat davant de tractament actiu. Durada: 26 setmanes Objectiu: Avaluar en termes de no inferioritat l'eficàcia i seguretat de IDeg + Met ± IDPP4 davant d' IGlar + Met ± IDPP-4 en pacients amb DM2 no tractats amb insulina prèviament i inadequadament controlats amb ADO	N= 460 pacients amb DM2 aleatoritzats (1:1) (HbA1c basal: 8,3%), IMC 32,4 kg/m ² , durada DM2: 8 a 8,4 anys Criteris d'inclusió: Adults diagnosticats de DM2 durant ≥ 6 mesos, no tractats prèviament amb insulina (pacients naïfs per insulina). HbA1c 7% a 10% IMC ≤ 45 kg/m ² Tractament previ amb MET amb o sense tractament addicional amb ADO durant ≥ 3 mesos. Criteris d'exclusió: - Pacients tractats en els 3 mesos de participació de l'estudi amb tiazolidinediones, exenatida, o liraglutida. - Malaltia cardiovascular (p. ex.: ictus, IAM, angor inestable) durant els 6 mesos de durada de l'assaig. - HTA no controlada (TAS ≥ 180 mm Hg o TAD ≥ 100 mm Hg). - Alteració funció hepàtica (alanina-aminotransferasa ≥ 2,5 LSN), alteració de la funció renal (creatinina sèrica ≥ 1,4 mg/dl per a homes i ≥ 1,3 mg/dl per a dones). - Hipoglucèmia recurrent severa (més d'un episodi que hagi requerit assistència en els 12 mesos anteriors) amb dificultat per identificar les hipoglucèmies. - Hospitalització per cetoacidosis diabètica durant els 6 mesos de l'estudi. - Retinopatia o maculopatia proliferativa.	2 grups: - IDeg + Met ± IDPP4 : IDeg (200 U/ML) 1 vegada al dia amb el menjar principal + Met ± IDPP4 (n = 230) - IGlar + IAsp: IGlar 1 vegada al dia amb el sopar + Met ±IDPP4 (n = 230) Titulació de dosi per aconseguir objectiu de control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (tires).	Eficàcia Variable principal: Canvis en % HbA1c respecte al valor basal (setmana 26) Marge de no inferioritat: ≤ 0,4%. Variabls secundàries: Episodis hipoglucèmics totals, canvis en la glucèmia capil·lar en dejú, variabilitat en el control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (tires), % pacients que assoleixen objectius d'HbA1c < 7% sense episodis hipoglucèmics confirmats. Nombre d'episodis hipoglucèmics nocturns confirmats, canvi en el pes respecte a la basal; dosi totals d'insulina administrada, % pacients que assoleixen objectius d'HbA1c < 7% (responedors).	Eficàcia Variable principal: Anàlisi per protocol Diferència canvi % HbA1c respecte a la basal IDeg – IGlar: 0,04% (IC95% -0,11 a 0.19) Variabls secundàries: - Episodis hipoglucèmics confirmats: RR = 0,86 (IC95% 0,58 a 1,28), p = NS. - Diferència en els canvis en la glucèmia en dejú IDeg - IGlar (FPG): RR = -0,42 (IC95% -0,78 a 0,06) - Diferència en la variabilitat en el control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (SMPG): 0,92 (IC95% 0,84 a 1,01), NS. - % pacients que assoleixen objectius d'HbA1c < 7% al final de l'assaig, sense esdeveniments hipoglucèmics confirmats IDeg – IGlar: 1,05 (IC95% 0,69 a 1,61), NS. - Episodis hipoglucèmics confirmats nocturns: RR = 0,64 (IC95% 0,30 a 1,37), p= NS. - Diferència en el canvi en el pes respecte al basal IDeg-IGlar: 0,44 Kg (IC95% -0,20 a 1,08), NS. - Diferència en les dosis totals d'insulina administrada: estimació d'HR = 1,15 (IC95% 0,93 a -1,41), NS. - % responedors: NS IDeg + Met ± IDPP4: 52% IGlar +Met ± IDPP-4: 56% % Abandonaments: - Totals: 14% IDeg + Met ± IDPP4 vs. 13% IGlar + Met ± IDPP4 - Per EA: 2,2% IDeg + Met ± IDPP4 vs. 1,7% IGlar + Met ± IDPP4	La insulina glargina seria un comparador adequat, encara que no l'estàndard de referència, que en DM2 seria la I. NPH. L'HbA1C és adequada per valorar el control de glucèmia a curt termini. Només s'inclouen variables d'eficàcia intermèdies però no hi ha resultats en variables finals Per tractar-se d'un assaig "treat to target", la utilitat és limitada per aportar informació d'eficàcia. Els criteris d'exclusió són molt estrictes i poden condicionar l'aplicabilitat dels resultats ja que s'exclouen els pacients amb més risc de complicacions, com la hipoglucèmia. S'exclou un ampli grup de pacients que són habituals a la pràctica clínica (patologies clínicament significatives: CV, hepàtica, renal i oncològica), a més no es defineix que es considera patologia clínicament significativa: La validesa externa pot estar compromesa. - L'anàlisi és PP i no queda clar en l'assaig si també es va realitzar anàlisi ITT.	Total: 2 punts - Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 0 - Pèrdues: 1 - Aleatorització. apropiada: 1 - Emascarament apropiat: -1

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 2

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
				Seguretat % Abandonaments totals i per EA. % EA relacionats amb el tractament %EA greus	- % EA relacionats amb el tractament: 65% IDeg + Met \pm IDPP4 vs. 68% IGlar + Met \pm IDPP4 - %EA greus: 6,6% IDeg + Met \pm IDPP4 vs. 4.4% IGlar + Met \pm IDPP4		

ADO: antidiabètics orals; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IAsp:** insulina aspart; **IDeg:** insulina degludec; **IGlar:** insulina glargina; **IMAO:** inhibidor de la monoaminoxidasa; **IMC:** índex de massa corporal; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **LOCF:** Last observation carried forward; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina; **NS:** no significatiu; **PIO:** pioglitazona; **PP:** anàlisi per protocol; **RRe:** risc relatiu estimat; **SMPG:** self measured plasma glucose.

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 2

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variabls de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p>Meneghini C et al. NCT01006291</p> <p>Diabetis Care. 2013 Abr;98:858-64.</p> <p>Finançat per Novo Nordisk</p> <p>EPAR: 3668</p>	<p>Assaig clínic "treat to target", aleatoritzat, obert, multicèntric, multinacional, grups paral·lels i controlat davant de tractament actiu</p> <p>Durada: 26 setmanes</p> <p>Objectiu: Avaluat l'eficàcia i seguretat de IDeg flexible (IDeg FF) vs. l'IDeg vs. l'IGlar, totes elles amb Met ± ADO en pacients amb DM2 i inadequadament controlats amb ADO o insulina</p>	<p>N= 687 pacients amb DM2 aleatoritzats (1:1:1) (HbA1c basal: <7%)</p> <p>Criteris d'inclusió: Adults ≥ 18 anys, diagnòstic de DM2 ≥ 6 mesos, tractats prèviament amb ADO sols, insulina basal sola o en combinació de ADO i insulina basal. Els ADO van ser: MET (sola o en combinació), secretagogs (el SEU o glinides), pioglitazona IMC ≤ 40kg/m² - HbA1c = 7% - 11% tractament previ amb ADO (SU, glinida, PIO) - Hb A1c = 7% - 10% tractament amb qualsevol insulina basal ± ADO</p> <p>Criteris d'exclusió: - En tractament amb anàlegs de GLP-1, rosiglitazona, IDPP4 o inhibidors de la α-glucosidasa, en els 3 mesos anteriors. - Tractament concomitant amb corticoides sistèmics, beta blocadors o IMAO. - Malaltia CV en els 6 mesos anteriors; HTA greu; alteració de la funció hepàtica; alteració de la funció renal. - Hipoglucèmia recurrent severa o amb dificultat per identificar les hipoglucèmies. - Hospitalització per cetoacidosis diabètica durant els 6 mesos anteriors.</p>	<p>3 grups: - IDeg flexible + Met ± ADO: IDeg (100 U/mL, 3 ml FlexPen) 1 vegada al dia, amb 8 - 40 h d'interval entre les dosis + Met ± ADO (n = 229) - IDeg OD + Met ± ADO: IDeg 1 vegada al dia, amb l'àpat principal + Met ± ADO (n = 228) - IGlar + Met ± ADO: l'IGlar 1 vegada al dia amb l'àpat principal (100 U/ml, 3 ml SoloSTAR) + Met ± ADO (n = 230)</p> <p>Titulació de dosi per aconseguir objectiu de control de les glucèmies capil·lars amb automonitoratge (tires).</p>	<p>Eficàcia Variabls principal: Canvis en % HbA1c respecte al valor basal (setmana 26). Marge de no inferioritat: ≤ 0,4%.</p> <p>Variabls secundàries: Canvis en la glucèmia capil·lar en dejú; episodis hipoglucèmics totals, nombre d'episodis hipoglucèmics nocturns confirmats, canvi en el pes respecte a la basal; dosis totals d'insulina administrada.</p> <p>Seguretat - % Abandonaments totals i per EA - %EA relacionats amb el tractament - % EA greus</p>	<p>Eficàcia Variabls principal: ITT Diferència canvi % HbA1c respecte al basal (IDeg FF – l'IGlar): 0,04% (IC 95%-0,12% a 0,20%) (Es demostra la no-inferioritat)</p> <p>Variabls secundàries: - Diferència canvi % HbA1c respecte al basal (IDeg FF – l'IDeg OD): -0,13% (IC 95% -0,29% a 0,03%) (NS). - Diferència en els canvis en la glucèmia en dejú (IFG): (IDeg FF – l'IGlar); RR = -0,42 (IC95% -0,82 a -0,02) (IDeg FF – l'IDeg OD); RR = -0,05 (IC 95%: -0,45 a 0,35) - Episodis hipoglucèmics confirmats: (IDeg FF-l'IGlar): RR = 1,03 (IC95% 0,75 a 1,40), NS. (IDeg FF – l'IDeg OD): RR= 1,10 (IC 95% 0,79 a 1,52), NS. - Episodis hipoglucèmics confirmats nocturns: (IDeg FF-l'IGlar): RR = 0,77 (IC95% 0,44 a 1,35), NS. (IDeg FF – l'IDeg OD): RR= 1,18 (IC 95% 0,66 a 2,12), NS. - Diferència en el canvi en el pes respecte al basal: Diferència entre tractaments (IDeg FF-l'IGlar) 0,27 (IC 95% -0,25 a 0,79), NS. (IDeg FF – l'IDeg OD): 0,00 (IC95%: -0,53 a 0,52), NS.</p>	<p>La insulina Glargina seria un comparador adequat, encara que no l'estàndard de tractament, que en DM2 seria la l. NPH. L'HbA1C és adequada per valorar el control de glucèmia a curt termini. Només s'inclouen variabls d'eficàcia intermèdies però no hi ha resultats en variabls finals. Per tractar-se d'un assaig "treat to target", la utilitat és limitada per aportar informació d'eficàcia.</p> <p>Els criteris d'exclusió són molt estrictes i poden condicionar l'aplicabilitat dels resultats ja que s'exclouen els pacients amb més risc de complicacions, com la hipoglucèmia. S'exclou un ampli grup de pacients que són habituals a la pràctica clínica (patologies clínicament significatives: CV, hepàtica, renal i oncològica), a més no es defineix què es considera patologia clínicament significativa: La validesa externa pot estar compromesa.</p>	<p>Total: 2 punts</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aleatoritzat: 1 - Cegament doble: 0 - Pèrdues: 1 - Aleatorització apropiada: 1 - Emascament apropiat: -1

Annex I. Taules d'evidència (cont.)

Estudis en DM 2

INFORME INSULINA DEGLUDEC. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
		<ul style="list-style-type: none"> - Retinopatia o maculopatia proliferativa en tractament. - Embaràs. - Càncer 			<ul style="list-style-type: none"> - Diferència en les dosis totals d'insulina administrada: estimació de (IDeg FF-IGlar) HR = 0,91 (IC 95% -0,74 a 1,11), p= NS. (IDeg FF – IDeg OD): diferència entre tractaments = 0,82 (IC95% 0,67 a 1,00); p= NS. - % pacients que aconsegueixen objectius: HbA1c <7%: NS. IDeg FF-IGlar =39,8% vs. 43,9%; p = 0,34; NS. IDeg FF- IDeg OD= 38,9% vs. 40,8%, p = 0,99, NS. - % Abandonaments: - Totals: Deg flexible =11,3%; IDeg OD = 10,5%; IGlar =11,7% - Per EA: Deg flexible =0,87% ; IDeg OD =0,43%; IGlar =0,87% - %EA relacionats amb el tractament: Deg FF = 53%; IDeg OD = 57%; IGlar = 56% % EA greus: Deg FF = 3% ; IDeg OD = 4%; IGlar=2% 		

ADO: antidiabètics orals; **EA:** efectes adversos; **FPG:** glucosa plasmàtica en dejú; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IAsp:** insulina aspart; **IDeg:** insulina degludec; **IGlar:** insulina glargina; **IMAO:** inhibidor de la monoaminoxidasa; **IMC:** index de massa corporal; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **LOCF:** Last observation carried forward; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MET:** metformina; **NS:** no significatiu; **PIO:** pioglitazona; **PP:** anàlisi per protocol; **RRe:** risc relatiu estimat; **SMPG:** self measured plasma glucose.

Annex II. Taules de seguretat

		VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA	
		INSULINA DEGLUDEC	INSULINA GLARGINA
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	70,6%	67,4%
	EA greus	7,9%	6,5%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	2,3%	1,3%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No hi ha experiència en menors d'1 any	No hi ha experiència en menors de 2 anys
	Ancians	Sí	Sí
	Embaràs	No hi ha experiència És essencial que les pacients amb diabetis preexistent o gravídica mantinguin un bon control metabòlic durant l'embaràs per prevenir els resultats adversos associats a l'hiperglucèmia.	Existeixen dades que indiquen que insulina glargina no produeix efectes adversos específics sobre l'embaràs, ni malformacions ni toxicitat fetal/neonatal. És essencial que les pacients amb diabetis preexistent o gravídica mantinguin un bon control metabòlic durant l'embaràs per prevenir els resultats adversos associats a l'hiperglucèmia.
	Lactància	Es desconeix si s'excreta en la llet materna	Es desconeix si s'excreta en la llet materna
	Comorbiditat: Insuficiència hepàtica (IH) Insuficiència renal (IR)	IH: Pot utilitzar-se IR: Pot utilitzar-se.	IH: Pot utilitzar-se IR: Pot utilitzar-se
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> - Poden reduir els requeriments d'insulina: ADO, agonistes GLP-1, IMAO, beta blocadors, IECA, salicilats, esteroides anabòlics i sulfonamides. - Poden augmentar els requeriments d'insulina: anticonceptius orals, tiazides, glucocorticoides, hormones tiroides, simpaticomimètics, hormona del creixement i danazol. - Els beta blocadors poden emmascarar els símptomes d'hipoglucèmia. - Octreotida, lanreotida i alcohol poden augmentar o reduir els requeriments d'insulina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Poden reduir els requeriments d'insulina: ADO, IECA, disopiramida, fibrats, fluoxetina, IMAO, pentoxifil·lina, propoxifèn, salicilats i sulfamides. - Poden augmentar els requeriments d'insulina: corticosteroides, danazol, diazòxid, diürètics, glucagó, isoniazida, estrògens i progestàgens, derivats de fenotiazina, somatotropina, simpaticomimètics, hormones tiroides, antipsicòtics atípics i inhibidors de la proteasa. - Els blocadors beta, clonidina, sals de liti o l'alcohol poden potenciar o debilitar l'efecte hipoglucèmic de la insulina. Pentamidina pot provocar hipoglucèmia, que algunes vegades pot anar seguida d'una hiperglucèmia.
EFFECTE DE CLASSE		Retinopatia diabètica per un possible efecte de classe	Retinopatia diabètica per un possible efecte de classe
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		Les RAM més freqüents d'IDeg, com les hipoglucèmies, són dosi dependents. Errors de medicació: 4,4% (2,6% per confusió entre el bolus i la insulina basal). El 40% dels errors es va associar a hipoglucèmies.	Possible equivocació en la dosi. Errors de medicació: 2,2% (1% per confusió entre el bolus i la insulina basal).
PLA DE RISC		El Pla de Gestió de Riscos inclou farmacovigilància rutinària i un seguiment addicional sobre errors de medicació per confusió entre la insulina en bolus i la basal, i per valorar els riscos derivats de la coadministració de GLP-1.	No
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI		No es disposa d'estudis postcomercialització. Els assajos d'eficàcia i seguretat tenen una durada de ≤ 52 setmanes. Està en marxa un estudi de seguretat CV a llarg termini.	



Bibliografia

1. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012 [consultat abril 2016]. Disponible a: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/estrategia_en_diabetes_del_sistema_nacional_de_salud_2012.pdf
2. Management of Diabetes: a national clinical guideline. Edinburgh (Scotland, United Kingdom): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2013 [consultat abril 2016]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10.
4. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guidelines NG17. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [consultat abril 2016]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
5. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013 [consultat abril 2016]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/phf_apc/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/pauta_diabetis_01.pdf
6. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines NG28. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [consultat abril 2016]. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>
7. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. (2a ed). Barcelona: Institut Català de la Salut (ICS), 2013 [consultat abril 2016]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>
8. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la redGDPS. Barcelona: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS); 2011 [consultat abril 2016]. Disponible a: <http://www.redgtps.org/>
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care. 2016;39(Suppl. 1):S6-12. Disponible a: http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1
10. Tresiba. Ficha técnica. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015 [consultat abril 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf
11. Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012. Tresiba®. EMA/CHMP/557821/2012. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [consultat abril 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf
12. 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(9825):1489-97.
13. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2015;16:164-76.
14. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones, 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(3):1154-62.
15. 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(9825):1498-507.
16. 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(12):2464-71.
17. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/mL once daily improves glycemic control similar to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. Diabetes Care. 2013;36:2536-42.
18. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, 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 individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(4):858-64.
19. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with



- type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):826-32.
20. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjøth TV, et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(8):760-6.
 21. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2013;30(11):1293-7.
 22. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials.* 2011;12:106.
 23. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(3):193-205.
 24. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Draft Guidance. Silver Spring, MD (US): U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2008 [consultat abril 2016]. Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>
 25. Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment or prevention of diabetes. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012.
 26. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):859-64.
 27. Home PD, Meneghini L, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Christensen TE, et al. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2012;29(6):716-20.
 28. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care.* 2011;34(3):661-5.
 29. Heise T, Tack CJ, Cuddihy R, Davidson J, Gouet D, Liebl A, et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care.* 2011;34(3):669-74.
 30. Niskanen L, Leiter LA, Franek E, Weng J, Damci T, Muñoz-Torres M, et al. Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):287-94. Erratum in: *Eur J Endocrinol.* 2012;167(3):453.
 31. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(10):944-50.
 32. FDA Briefing Document. NDA 203313 and NDA 203314. Insulin Degludec and Insulin Degludec/Aspart. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. Silver Spring, MD (US): Food and Drug Administration (FDA); 2012 [consultat abril 2016]. Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm327015.pdf>
 33. Liu C, Liu D. Statistical Review and Evaluation of Clinical Efficacy Trials. FDA Briefing Document. NDA 203313 and NDA 203314. Insulin Degludec and Insulin Degludec/Aspart. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. Silver Spring, MD (US): Food and Drug Administration (FDA); 2012 [consultat abril 2016]. Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm327015.pdf>
 34. Ratner RE, Gough SC, 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(2):175-84.
 35. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin Degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther.* 2014;5(2):435-46.
 36. Schimdt T. European Medicines Agency must take account of cardiovascular harm associated with degludec insulin. *BMJ.* 2013;346:f3731.
 37. Commissioning Support Insulin Degludec (Tresiba®) for the treatment of diabetes. Keele (United Kingdom): Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC); February 2013.
 38. Re-Submission: insulin degludec (Tresiba®) 100units/mL solution for injection in pre-filled pen or cartridge and 200units/mL solution for injection in pre-filled pen. No: 856/13. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); February 2014.
 39. Insulin degludec. Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Commission No. A14-13. Cologne (Germany): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); July 2014.
 40. Insulin degludec (new therapeutic indication). Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Commission No. A15-10. Cologne (Germany): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); May 2015.
 41. Insulina degludec. Scheda di valutazione del farmaco. Doc PTR n.254. Bologna (Italy): Commissione Regionale del farmaco della Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali; Aprile 2015.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Insulina degludec en el tractament de la diabetis mellitus. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, agost 2016. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>



www.gencat.cat/catsalut