

## NOVETATS TERAPÈUTIQUES

### Laia Robert i Laura Diego

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya  
(CedimCat)

### Introducció

En aquest *Butlletí* es fa una breu revisió de l'eficàcia i la seguretat d'una selecció dels nous medicaments que s'han comercialitzat durant els darrers mesos: l'alprostadil crema, el secukinumab, la insulina glargina biosimilar i la insulina degludec.

L'alprostadil, tot i no ser un nou principi actiu, es tracta d'una nova presentació en crema d'aquest anàleg de la prostaglandina E1, que és més còmode i fàcil d'utilitzar en pacients amb disfunció erèctil (DE). El secukinumab és un nou anticòs monoclonal i el primer d'una nova família, els inhibidors de la interleucina-17A, que s'afegeix als tractaments biològics per al maneig de la psoriasi. La insulina glargina suposa la introducció del primer medicament biosimilar a l'àmbit de l'atenció primària i, en aquest sentit, es considera important revisar algunes de les claus dels medicaments biosimilars i quines són les principals diferències amb els medicaments genèrics. Finalment, es revisarà l'eficàcia i la seguretat de la insulina degludec, un nou anàleg d'insulina de llarga durada.

Durant l'any 2015 els medicaments comercialitzats han estat fonamentalment de l'àrea d'oncologia, i en l'àmbit de l'atenció primària les novetats s'han centrat en els tractaments per a la diabetis mellitus. La selecció de medicaments inclou les novetats més rellevants o aquelles en què hi pugui haver més dubtes, dirigides a tots els professionals sanitaris, però amb un especial interès als metges d'atenció primària que són els principals subscriptors d'aquest *Butlletí*. En qualsevol cas, si voleu més informació sobre aquests o altres nous medicaments, podeu consultar el *CIM virtual del CedimCat* (<http://www.cedimcat.info>).

### Alprostadil crema

**Nom comercial:** Virirec®.

**Laboratori:** Casen Recordati SL.

**Acció farmacològica:** vasodilatador anàleg de la prostaglandina E1.

**Presentacions:** Virirec® 3 mg/g crema 4 aplicadors 100 mg.

**PVP:** 46,83 €.

**Indicacions aprovades:** tractament d'homes  $\geq 18$  anys d'edat amb disfunció erèctil, incapaços d'aconseguir o mantenir una erecció peniana adequada per a un assoliment sexual satisfactori.

**Condicions de dispensació:** R (recepta mèdica).

**Condicions de finançament:** EXO (exclòs de l'oferta de l'SNS).

**Classificació terapèutica:** G04BE01, alprostadil.

**Fonts consultades:** Bot PLUS 2.0. [en línia]. [Consulta: 12 de gener de 2016. Disponible a: <http://www.portafarma.com>].

La disfunció erèctil (DE) es defineix com la impossibilitat persistent d'aconseguir i/o mantenir una erecció suficient per realitzar un acte sexual satisfactori.<sup>1</sup> La prevalença de la DE incrementa amb l'edat de 9-39% en pacients  $< 50$  anys i fins al 40-80% en  $> 70$  anys.<sup>2</sup> Aquesta disfunció presenta tant un component físic com un psicosocial, amb un important impacte en la qualitat de vida dels pacients que la pateixen i de les seves parelles.<sup>3,4</sup> En general, la pèrdua de pes i un maneig òptim de les malalties concomitants o factors de risc pot millorar lleugerament la DE i potenciar els efectes dels tractaments emprats.<sup>5</sup> Habitualment els medicaments de primera línia per al maneig de la DE són els inhibidors de la fosfodiesterasa-5 (avanafil, sildenafil, tadalafil i vardenafil). Com a segona línia de tractament s'inclouen, d'una banda l'ús de dispositius de buit, i de l'altra, l'alprostadil, un principi actiu químicament idèntic a la prostaglandina E1 amb activitat vasodilatadora que fins ara estava disponible només en injecció d'administració intracavernosa (Caverject®) o en forma de bastonets uretrals (Muse®).<sup>1,3,6,7</sup>

Recentment s'ha comercialitzat Virirec®, una nova presentació d'alprostadil en crema que conté també l'excipient dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionat (DDAIP) per incrementar-ne la difusió i el pas a través de la pell.<sup>8</sup> Cal aplicar aquesta crema a l'obertura del penis (meat) tenint en compte que l'efecte s'inicia

entre 5 i 30 minuts després de l'administració. Es recomana limitar l'ús a un cop cada 24 hores i no utilitzar-lo més de 2-3 vegades per setmana.<sup>9</sup>

Els estudis pivots de l'alprostadil crema són dos estudis de fase III multicèntrics, de doble cec i controlats amb placebo amb un disseny similar que van incloure 1.732 homes amb DE lleu-moderada.<sup>4,10</sup> Els homes participants eren majors de 21 anys, presentaven una història de DE de com a mínim tres mesos de durada, i un resultat en l'índex internacional de la funció erètil (IIEF)<sup>1</sup> inferior a 25. Es van aleatoritzar els homes a rebre una dosi d'alprostadil crema (100, 200 o 300 µg) o placebo durant un període de 12 setmanes.

En la variable principal d'eficàcia, el canvi mitjà en l'IIEF va ser superior en els homes del grup de l'alprostadil en comparació amb placebo (increment d'1,7 amb alprostadil 100 µg; 2,5 amb 200 µg i 2,5 amb 300 µg, en comparació amb una disminució de -0,7 amb placebo;  $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$  i  $p < 0,001$ , respectivament). Aquests canvis en l'IIEF són modestos i  $< 4$ , valor a partir del qual es considera clínicament rellevant. Es va observar un augment en l'èxit de les penetracions vaginals (de 53% a 57% amb alprostadil 100 µg; de 53% a 58% amb alprostadil 200 µg i de 50% a 58% amb 300 µg, en comparació amb una disminució amb placebo de 56% a 51%;  $p = 0,001$  per 100 µg i  $p < 0,001$  per a les altres dosis), i també en l'èxit de les ejaculacions (de 31% a 39% amb alprostadil 100 µg; de 28% a 42% amb 200 µg i de 29% a 39% amb 300 µg, en comparació amb un increment de 29% a 30% amb placebo;  $p = 0,003$  per 100 µg i  $p < 0,001$  per a les altres dosis).

Els efectes adversos més freqüents han estat exantema cutani, sensació de cremor, formigueig i dolor. Tot i que amb menor freqüència s'han notificat també casos de priapisme, vertigen, hipotensió simptomàtica i síncope. S'ha observat que les parelles sexuals també poden presentar efectes adversos, majoritàriament irritació vaginal i es desconeixen els efectes del fàrmac en la mucosa anal o oral.<sup>4,9</sup> En estudis pre-clínic s'ha observat que l'alprostadil comporta una degeneració reversible dels túbuls seminífers, fet que podria afectar la qualitat i quantitat de l'esperma. En aquest sentit, cal realitzar un estudi postautorització per avaluar els efectes en la qualitat de l'esperma. No es disposa d'informació sobre els efectes de l'alprostadil durant l'embaràs en les concentracions/exposició que reben les parelles sexuals femenines i, per tant, cal l'ús d'un mètode anticonceptiu de barrera durant una relació sexual amb dones en edat fèrtil, embarassades o lactants.<sup>4,9</sup>

Aquest medicament està contraindicat en homes amb malalties subjacents com hipotensió ortostàtica, infart de miocardi, cardiopatia isquèmica, síncope, en situacions que predisposin el priapisme, en cas

de d'anatomia anormal del penis, en balanitis i en homes amb predisposició a una trombosi venosa o amb síndrome d'hiperviscositat.<sup>4,9</sup> L'alprostadil crema només s'ha estudiat amb condoms de làtex i per tant es desconeixen els efectes que pot provocar en condoms compostos d'altres materials.<sup>4</sup>

L'efecte d'alprostadil crema en la DE és modest i en els assajos clínics realitzats la millora mitjana de la funció erètil no ha estat clínicament significativa. Tot i això, podria ser d'utilitat en aquells pacients en què els inhibidors de la fosfodiesterasa, fàrmacs de primera línia per al maneig de la DE, són inefectius o inadequats i que no volen utilitzar dispositius de buit o alprostadil d'administració intracavernosa o intrauretral, més complicats d'usar i més incòmodes.<sup>4,12</sup>

## Referències bibliogràfiques

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

## Secukinumab

**Nom comercial:** Cosentyx®.

**Laboratori:** Novartis Europharm Ltd.

**Acció farmacològica:** immunosupressor inhibidor de la interleucina-17A.

**Presentacions:**

Cosentyx® 150 mg 2 xeringues precarregades 1 mL - **PVP:** 1.246,98 €

Cosentyx® 150 mg 2 plomes precarregada 1 mL - **PVP:** 1.246,98 €

**Indicacions aprovades:** tractament de la psoriasis en placa de moderada a greu en pacients adults candidats a tractaments sistèmics.

**Condicions de dispensació:** DH (diagnòstic hospitalari), medicament hospitalari de dispensació ambulatoria.

**Condicions de finançament:** finançat per l'SNS.

**Classificació terapèutica:** L04AC10, secukinumab .

**Fonts consultades:** Bot PLUS 2.0. [en línia]. [Consulta: 21 de desembre de 2015. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>].

<sup>1</sup> IIEF 5-7: DE greu; IIEF 8-11: DE moderada; IIEF 12-16: DE mitja-moderada; IIEF 22-25: no hi ha DE. (11)

La psoriasi és una malaltia cutània de naturalesa inflamatòria, crònica i recidivant, que afecta un 1,5-3% de la població general a Europa. La forma clínica més freqüent és la psoriasi en plaques, que afecta al 80% dels pacients diagnosticats de la malaltia i es caracteritza per l'aparició de pàpules i plaques eritemato-descamatives sovint pruriginoses que poden afectar cap, tronc i extremitats.<sup>1,2</sup>

El secukinumab és un nou anticòs monoclonal que s'afegeix als *tractaments biològics disponibles per al maneig de la psoriasi moderada-greu*. Es tracta del primer, encara que n'hi ha dos més en desenvolupament clínic (brodalumab i ixekizumab), d'una nova classe de medicaments que inhibeixen la interleucina-17A (IL-17A). El secukinumab s'uneix i neutralitza la IL-17A, una citocina proinflamatòria. Inhibint els efectes d'aquesta citocina en els queratinòcits, s'inhibeix l'alliberament d'altres citocines inflamatòries, quimiocines i mediadors de dany tissular, que provoquen una disminució de l'eritema, l'enduriment i la descamació de les lesions psoriàsiques en placa.<sup>3,4</sup>

La dosi recomanada de secukinumab és de 300 mg per via subcutània (dos injeccions de 150 mg) a les setmanes 0, 1, 2 i 3, seguit d'una dosi de manteniment mensual, començant per la setmana 4. Cal suspendre el tractament si no hi ha resposta a la setmana 16 de tractament.<sup>2</sup>

Quatre estudis de fase III (FIXTURE, ERASURE, FEATURE i JUNCTURE) han reclutat pacients adults amb un índex de gravetat i àrea psoriàsica (en anglès PASI<sup>12</sup>) de com a mínim de 12, una valoració global per part de l'investigador (en anglès IGA)  $\geq 3$ , una implicació mínima del 10% de la superfície corporal i que no estaven controlats amb tractaments tòpics, fototeràpia o tractaments sistèmics (incloent-hi altres medicaments biològics) o una combinació d'aquests.<sup>5-7</sup> Els pacients es van aleatoritzar a placebo o a secukinumab 150 mg o 300 mg a les setmanes 0, 1, 2, 3 i 4, i posteriorment cada 4 setmanes fins a la setmana 48. En l'estudi FIXTURE es va incloure un braç de tractament amb etanercept (50 mg; 2 administracions/setmana durant 12 setmanes i 1 administració setmanal fins a la setmana 51). La variable principal d'eficàcia va ser la proporció de pacients que aconseguien, a la setmana 12, una reducció mínima del 75% del PASI. Els resultats es poden consultar a la taula 1.

L'estudi CLEAR és l'únic en què secukinumab s'ha comparat directament amb altres tractaments per al maneig de la psoriasi. En aquest estudi es va observar que secukinumab era superior a ustekinumab en el percentatge de pacients que arriben, en aquest cas, a un PASI 90<sup>3</sup> (79% vs. 57%) a la setmana 16.<sup>8</sup>

Els efectes adversos que més freqüentment s'han notificat en els assajos clínics han estat símptomes

**Taula 1. Resultats dels estudis FIXTURE, ERASURE, FEATURE i JUNCTURE**

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

N= nombre de pacients; PASI: índex de gravetat i àrea psoriàsica; PASI 75: reducció del 75% del valor PASI; \*variable principal d'eficàcia.

relacionats amb el tracte respiratori superior, principalment nasofaringitis, mal de cap, diarrea i puïlja.<sup>4-9</sup> S'han notificat també casos de neutropènia i reaccions d'hipersensibilitat, tot i que amb baixa freqüència i lleus en la majoria dels casos.<sup>2</sup>

S'ha observat que el secukinumab incrementa el risc d'infeccions respiratòries i que augmenta la incidència d'infeccions mucocutànies per càndida i per herpes símplex.<sup>2</sup> També s'han descrit alguns casos d'exacerbacions de la malaltia de Crohn i per tant cal precaució en l'ús de secukinumab en aquests pacients. No hi ha dades d'ús de vacunes vives en pacients en tractament amb aquest medicament, per la qual cosa no es recomana l'ús concurrent.<sup>2-9</sup>

El secukinumab ha mostrat de forma convincent ser eficaç per al tractament de la psoriasi en placa durant 52 setmanes i es considera una opció terapèutica amb una elevada eficàcia a curt i mitjà termini, i un perfil d'efectes adversos similar a altres medicaments biològics. S'ha definit com una alternativa terapèutica a altres medicaments biològics en segona línia de tractament en pacients amb psoriasi en plaques que no han respost, estan contraindicats o presenten intolerància als tractaments convencionals o PUVA. A més, en casos de psoriasis extensa, greu i incapacitant que requereix un abordatge amb medicaments biològics des de l'inici, es podria considerar el secukinumab com una opció adequada.<sup>2-10</sup> En aquest sentit, el secukinumab es pot utilitzar tant en teràpia inicial com en pacients que han fracassat a altres tractaments biològics però cal tenir en compte que es desconeix el perfil de seguretat a llarg termini i que el seu cost és considerablement superior a les alternatives disponibles.

<sup>2</sup> \*Es considera psoriasi moderada-greu aquella amb un PASI > 10-12.(1)

<sup>3</sup> PASI 90: reducció del 90% del valor PASI

## Referències bibliogràfiques

1. Tractament de la psoriasi amb agents biològics. BIT, 2014. 25:10. A: [en línia]. [Consulta: 21 de desembre de 2015. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/contenut/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_informacio\\_terapeutica/documents/larxius/BIT\\_v25\\_n10\\_2014.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/contenut/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/larxius/BIT_v25_n10_2014.pdf)].
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) . A: [en línia]. [Consulta: 21 de desembre de 2015. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx.pdf>].
3. Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. - PubMed - NCBI. A: [en línia]. [Consulta: 21 de desembre de 2015. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=canavan+psoriasis+2015>].
4. Secukinumab 150 mg pre-filled syringe, 150 mg pre-filled pen (Cosentyx®). Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. 2015. A: [en línia]. [Consulta: 21 de desembre de 2015. Disponible a: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab\\_Cosentyx\\_FINAL\\_May\\_2015\\_AMENDED\\_05.06.15\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_FINAL_May_2015_AMENDED_05.06.15_for_website.pdf)].
5. Langley, R.G. et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. NEJM 2014;371:326-38.
6. Blauvelt, A. et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol. 2015;172:484-93.
7. Paul, C. et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). J Eur Acad Dermatol Venerol 2015;29:1082-90.
8. Thaçi, D. et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol 2015;73:400-9.
9. Team, A.P.W. Secukinumab - Australian Prescriber. A: [en línia]. Australian Prescriber, [Consulta: 21 de desembre de 2015. Disponible a: <http://www.australianprescriber.com/online-first/97/secukinumab-for-psoriasis>].
10. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. NICE. 2015. A: [en línia]. [Consulta: 21 de desembre de 2015. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701>].

La **diabetis** és una malaltia freqüent que implica un augment de la morbimortalitat i que s'associa amb complicacions microvasculars i macrovasculars a llarg termini. La prevalença de la diabetis a Catalunya ha augmentat en els últims anys i actualment afecta el 7,8% de la població amb una edat superior als 15 anys. Aproximadament el 90% dels pacients amb diabetis presenten diabetis tipus 2 (DM2). Els pacients amb diabetis tipus 1 (DM1) requereixen l'administració d'insulina diverses vegades al dia per a substituir la producció pancreàtica, mentre que els pacients amb DM2 la base del tractament és la dieta i els canvis d'estil de vida, tot i que amb el temps, la majoria dels pacients requerirà tractament amb hipoglucemiant orals i/o insulina. Recentment s'han comercialitzat dues noves insulines basals, glargina biosimilar i degludec, que s'afegeixen a l'àmplia oferta d'insulines actualment disponibles al mercat i que es revisen a continuació.

### Insulina glargina biosimilar

**Nom comercial:** Abasaglar®.

**Laboratori:** Lilly.

**Acció farmacològica:** anàleg d'insulina humana.

**Presentacions:**

Abasaglar® 100 U/mL 5 plumes precarregades 3 mL - **PVP:** 57,71€.

**Indicacions aprovades:** tractament de diabetis mellitus en adults, adolescents i nens a partir dels 2 anys.

**Condicions de dispensació:** R (recepta mèdica), no substituïble a l'oficina de farmàcia, requereix validació sanitària.

**Condicions de finançament:** finançat per l'SNS.

**Classificació terapèutica:** A10AE04, insulina glargina.

**Fonts consultades:** Bot PLUS 2.0. [en línia]. [Consulta: 12 de gener de 2016. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>].

La comercialització d'Abasaglar® suposa la introducció de la primera insulina biosimilar des del seu descobriment a més del primer medicament biosimilar que es pot prescriure des de l'àmbit de l'atenció primària.<sup>1</sup>

Un biosimilar és un medicament essencialment similar en termes de qualitat, eficàcia i seguretat a un medicament d'origen biològic que té l'autorització de comercialització a la UE. Els biosimilars no són medicaments genèrics i, per tant, el procediment d'autorització requereix demostrar la biosimilitud a través d'un exercici de comparabilitat exhaustiu amb el medicament de referència que inclou assajos clínics fase III. No es tracta per tant, de demostrar que són idèntics (o bioequivalents com els genèrics), sinó que el grau de variabilitat entre els productes no és significatiu.<sup>2</sup> No hi ha dubtes de que el principal avantatge dels medicaments biosimilars és el preu, que generalment sol ser 20-30% inferior al del medicament de referència. Aquest fet, introdueix competència al mercat, redueix costos, i millora l'accessibilitat dels pacients a medicaments amb les mateixes garanties de qualitat, eficàcia i seguretat que el de referència.<sup>4</sup> Pròximament el BIT publicarà un número sobre els biosimilars, en qualsevol cas en **aquest enllaç** trobareu un recull d'alguns recursos d'utilitat sobre els biosimilars.



**Taula 1. Resultats dels assajos clínics fase III d'Abasaglar®**

Estudi	N	Població	% Reducció HbA1c		
			Abasaglar®	Lantus®	Diferència (IC 95%)
ELEMENT-1 <sup>5</sup>	535	DM1	-0,35	-0,46	0,11 (-0,002 a 0,219)
ELEMENT-2 <sup>6</sup>	756	DM2	-1,29	-1,34	0,052 (-0,070 a 0,175)

L'Abasaglar® compta amb la mateixa seqüència d'aminoàcids que el medicament de referència (Lantus®) i les indicacions terapèutiques, forma farmacèutica (solució) i concentració (100 U/ml) són també idèntiques. Està disponible en plomes pre-carregades amb el dispositiu KwikPen®.<sup>3</sup> En el cas d'Abasaglar®, l'exercici de comparabilitat compta amb dos assajos clínics pivots de no-inferioritat en què es va comparar amb Lantus®, tant en pacients amb DM1 com amb DM2.<sup>5,6</sup> Ambdós estudis van mostrar que a les 24 setmanes no hi va haver diferències significatives en la reducció de l'HbA1c respecte al basal entre Abasaglar® i Lantus® (veure taula 1).

Pel que fa a la seguretat, es disposen de dades de 52 setmanes de l'estudi ELEMENT-1 en pacients amb DM1. Durant el programa clínic no es van identificar problemes de seguretat importants ni es van generar senyals de farmacovigilància. Els efectes adversos més freqüentment notificats van ser: nasofaringitis, infeccions del tracte respiratori superior, hipoglucèmia i diarrea. Tampoc es van observar diferències significatives en la incidència d'hipoglucèmies, hipoglucèmies nocturnes, ni en l'increment de pes ni en les reaccions d'immunogenicitat entre Lantus® i Abasaglar®.<sup>3,7</sup>

L'Abasaglar® és el primer medicament biosimilar que s'introdueix a l'atenció primària. Els estudis comparatius han mostrat que té un perfil farmacològic i toxicològic similar a Lantus® i el seu avantatge principal és un preu inferior a aquest. De moment no es disposa de recomanacions específiques sobre la seva utilització. En aquest sentit, tenint en compte la limitada experiència d'ús sembla raonable valorar iniciar el tractament en els nous pacients candidats a rebre insulina glargina o en els que requereixen un canvi de tractament. En qualsevol cas la decisió d'iniciar una insulina glargina biosimilar s'hauria de fer seleccionant els pacients cas per cas.<sup>3</sup>

- Pi Corrales G (ed) (2014) Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: Calidad Sostenible, 1st ed. Fundación Gaspar Casal, Madrid.
- Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17:726-33.
- Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:734-41.
- London Medicines Evaluation Network. Answers to commonly asked questions about biosimilar versions of insulin glargine. Consulta: 27 de gener de 2016. Disponible en: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/en/Communities/NHS/SPS-E-and-SE-England/LNDG/London-Wide-Reviews/Answers-to-commonly-asked-questions-about-biosimilar-versions-of-insulin-glargine/>.

## Insulina degludec

**Nom comercial:** Tresiba®.

**Laboratori:** Novo Nordisk.

**Acció farmacològica:** anàleg de la insulina humana.

**Presentacions:**

Tresiba® 100 U/mL 5 plomes pre-carregades 3 mL - PVP: 110, 06€

**Indicacions aprovades:** tractament de la diabetis mellitus en adults, adolescents i nens amb edat > 1 any.

**Condicions de dispensació:** R (recepta mèdica), no substituïble a l'oficina de farmàcia, requereix validació sanitària.

**Condicions de finançament:** finançat per l'SNS per a determinades indicacions.

**Classificació terapèutica:** A10AE06, insulina degludec.

**Fonts consultades:** Bot PLUS 2.0. [en línia]. [Consulta: 12 de gener de 2016. Disponible a: <http://www.portalfarma.com/>].

La insulina degludec (Tresiba®) és el tercer anàleg d'insulina basal comercialitzat per al tractament de la diabetis mellitus (DM). Quan s'administra de forma subcutània forma un dipòsit soluble de multihexàmers que permet l'alliberació lenta d'insulina.

La insulina degludec (Tresiba®) és el tercer anàleg d'insulina basal comercialitzat per al tractament de la diabetis mellitus (DM). Quan s'administra de forma subcutània forma un dipòsit soluble de multihexàmers que permet l'alliberació lenta d'insulina. Presenta un perfil hipoglucèmic pla i estable (semivida d'eliminació superior a 25 h i una durada d'acció de més de 40 h) del qual teòricament s'haurien de derivar alguns avantatges, com un menor nombre d'hipoglucèmies i la possibilitat d'administració amb un règim flexible. La insulina degludec (IDeg) està disponible en una concentració de 100 U/mL en el dispositiu FlexTouch®Pen. També s'han autoritzat altres presentacions d'IDeg 200 U/mL o associades a

## Referències bibliogràfiques

- Greene JA, Riggs KR. Why is there no generic insulin? Historical origins of a modern problem. *N Engl J Med.* 2015;372:1171-5.
- Jodar R, Perayre M (2008) Biosimilars. *BIT* 20:43-48.

MTRAC Biosimilar Insulin Glargine. Disponible en: [http://centreforformicinesoptimisation.co.uk/files/MTRAC\\_guidance\\_Abasaglar\\_fulltext.pdf](http://centreforformicinesoptimisation.co.uk/files/MTRAC_guidance_Abasaglar_fulltext.pdf). Accedit 27/01/2016.

insulina aspart i a liraglutida, però encara no estan comercialitzades. Es recomana l'administració d'IDeg un cop al dia, preferiblement a la mateixa hora però, en cas que sigui necessari, permet que l'interval entre injeccions es pugui flexibilitzar fins a les 40 h, respectant sempre un mínim de 8 h entre dosis. En pacients amb DM1, la IDeg s'ha d'associar amb una insulina d'acció ràpida per al control de la glucèmia postprandial. En els pacients amb DM2 on la dosi inicial recomanada és de 10 U/dia, es pot administrar en monoteràpia o associada amb altres hipoglucemiants. La raó de conversió dels pacients que porten insulines basals un cop al dia és 1:1. No obstant això, en els casos en què s'administra dues vegades al dia o quan l'HbA1c < 8%, la dosi de conversió s'hauria d'avaluar individualment.<sup>1,2</sup>

La IDeg compta amb més de 10 ECA, oberts i de no-inferioritat, en pacients amb DM1 i DM2, amb una durada que ha oscil·lat entre 26 i 52 setmanes i s'han observat reduccions de l'HbA1c d'un 0,6% i 1,2 % en pacients amb DM1 i DM2, respectivament. En els estudis en pacients amb DM1, la IDeg ha demostrat una eficàcia no inferior a insulina detemir o insulina glargina a través de la reducció de l'HbA1c, tant quan és administrada un cop al dia com en règims flexibles (8-40 h entre dosis). En els estudis en pacients amb DM2, la IDeg ha mostrat una eficàcia similar a insulina glargina sense trobar diferències en l'eficàcia quan es va administrar un cop al dia o en pauta flexible.<sup>2</sup> (Vegeu taula 1 i taula 2)

El disseny *treat to target* (dosi ajustada fins a aconseguir un objectiu de control glucèmic) dels estudis, no permet grans comparacions de l'eficàcia entre

els tractaments i per tant l'atenció ha estat centrada principalment a demostrar diferències en la incidència d'hipoglucèmies.<sup>2</sup> Si bé és cert que la incidència d'hipoglucèmies confirmades va ser inferior en un dels grups dels pacients amb DM2, no es van trobar diferències significatives en els pacients amb DM1. Pel que fa a les hipoglucèmies nocturnes, encara que en els estudis s'ha observat de forma consistent una reducció d'aquestes tant en pacients amb DM1 com amb DM2, sembla que algunes d'aquestes diferències podrien dependre de la definició d'hipoglucèmia nocturna emprada. En aquest sentit, una anàlisi de l'FDA mostra que el benefici desapareix quan la definició del període nocturn s'amplia en 2 h.<sup>1,9</sup> Per aquest motiu l'afirmació que la insulina IDeg produeix menys hipoglucèmies no és tan clara.

La majoria dels efectes adversos han estat notificats com a lleus o moderats, sense diferències entre els grups de tractaments, tot sent les hipoglucèmies un dels principals.<sup>10</sup> En general el perfil de seguretat de la IDeg és el típic d'una insulina en què s'han observat efectes adversos com a augment de pes, reaccions d'hipersensibilitat i reaccions en el lloc d'injecció. Els estudis han estat d'una durada insuficient com per avaluar el perfil de seguretat a llarg termini, en especialment en el cas del càncer.<sup>2,11</sup>

La IDeg és el tercer anàleg d'insulina de llarga durada que es comercialitza, però en la pràctica ja es disposa d'altres alternatives enfront de les que la IDeg no ha demostrat avantatges significatius en termes d'eficàcia, seguretat o cost per a la majoria dels usuaris potencials.<sup>11</sup> En pacients amb DM2, la insulina isofànica NPH és considerada d'elecció. En aquells pacients amb hipoglucèmies nocturnes freqüents, tot i amb

**Taula 1. Resultats d'eficàcia d'insulina degludec enfront d'insulina glargina i detemir en una selecció d'assajos d'estudis en pacients amb DM1**

Estudi	N	% Reducció de l'HbA1c		
		I. Degludec	I. Glargina (I. Detemir)	I. Degludec Flex* Diferència (IC 95%)
Heller et al; 2012 <sup>3</sup>	629	-0,40	-0,39	-0,01 (-0,14 a 0,11)
Mathieu et al; 2013 <sup>4</sup>	493	-0,41 -0,41	-0,58	0,17 (0,04 a 0,30) 0,01 (-0,13 a 0,14)
Davies et al; 2014 <sup>5</sup>	456	-0,73	(-0,65)	-0,09 (-0,23, a 0,05)

(\*) Pauta flexible d'insulina degludec.

**Taula 2. Resultats d'eficàcia de Insulina degludec front a insulina glargina en una selecció d'assajos d'estudis en pacients amb DM2**

Estudi	N	% Reducció de l'HbA1c		
		IDegludec	IGlargina	IDegludec Flex* Diferència (IC 95%)
Zinman et al; 2012 <sup>6</sup>	1.030	-1,06	-1,19	N/A 0,09 (-0,04 a 0,2)
Garber et al; 2012 <sup>7</sup>	755	-1,1	-1,2	N/A 0,08 (-0,05 a 0,21)
Meneghini et al; 2013 <sup>8</sup>	459	-1,07	-1,26	1,28 1,28 -0,13 (-0,29 a 0,03) 0,04 (-0,12 a 0,20)

(\*) Pauta flexible d'insulina degludec.

el règim d'insulina optimitzat, la glargina i la detemir es consideren l'alternativa.<sup>12</sup> Aquestes presenten una major experiència d'ús, han estat comparades amb NPH i la glargina ja disposa d'un biosimilar. En els pacients amb DM1 la IDeg, tot i que no és d'elecció, podria oferir algun avantatge en termes de flexibilitat d'administració en el petit subgrup de pacients que troben dificultats per administrar la insulina a la mateixa hora del dia.<sup>1,10,11</sup>

## Referències bibliogràfiques

1. DTB. Insulin degludec for diabetes mellitus. Drug Ther. Bull. 2013;51:78-81.
2. Scottish Medicines Consortium. Insulin degludec (Tresiba). 2013. [Consulta: 27 de gener de 2016. Disponible a: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/856\\_13\\_insulin\\_degludec\\_Tresiba/insulin\\_degludec\\_Tresiba](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/856_13_insulin_degludec_Tresiba/insulin_degludec_Tresiba)].
3. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1489-97.
4. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomised, open-label, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98:1154-62.
5. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA, et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes. Obes. Metab*. 2014;16:922-30.
6. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomised, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35:2464-71.
7. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1498-507.
8. Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomised, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individ. *Diabetes Care*. 2013;36:858-64.
9. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes. Obes. Metab*. 2013;15:175-84.
10. MTRAC. Insulin degludec (Tresiba). 2013. [Consulta: 27 de gener de 2016. Disponible a: [http://medicines.wolvespct.nhs.uk/formulary/BNF/Section\\_6\\_Endocrine/Z\\_6.1.1\\_MTRAC\\_Insulin\\_Degludec.pdf](http://medicines.wolvespct.nhs.uk/formulary/BNF/Section_6_Endocrine/Z_6.1.1_MTRAC_Insulin_Degludec.pdf)].
11. Insulin degludec. Uncertainty over cardiovascular harms. *Prescrire Int*. 2014;23:149.
12. AQuAS. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. 2012. [Consulta: 27 de gener de 2016. Disponible a: <http://www.jdst.org/May2010/Articles/VOL-4-3-SYM3-PEARSON.pdf>].

## A un clic...

### Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Antibiòtics en bronquitis en població pediàtrica.** La bronquitis en infants no s'ha de tractar rutinàriament amb antibiòtics, excepte si hi ha la confirmació o una alta sospita d'una infecció bacteriana afegida. Recomanacions Essencial.
- b) **Plasma ric en plaquetes i les seves aplicacions.** Informes AQuAS.
- c) **Revisió de llindars cost-utilitat emprats en la presa de decisions de medicaments.** Gerència de Farmàcia i del Medicament. CatSalut.

### Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Prevenició d'errors de medicació amb les insulines.** Butlletí de Prevenició d'Errors de Medicació de Catalunya.
- b) **Alertes farmacèutiques.** Alertes i notes informatives relacionades amb la seguretat, la qualitat o la disponibilitat de medicaments. Canal Medicaments i Farmàcia.

Data de redacció: **Gener 2016**

En el proper número: **Mantenir-se al dia en farmacoteràpia**

---

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

**Direcció:** Francesc Brosa Llinares

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

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

**Secretaria Tècnica:**

**Suport tècnic:** CedimCat

ISSN: 1579-9441

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

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

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

