



Insulina Detemir

1.- Identificación del fármaco:

<i>Nombre Comercial:</i>	Levemir®
<i>Presentaciones:</i>	Flexpen100 UI/ml 5 plumas 3 ml
<i>Laboratorio:</i>	Novo Nordisk Pharma
<i>Precio adquisición:</i>	PVP (IVA incl): 79.38 € Coste al Hospital: 51.26 €
<i>Grupo Terapéutico:</i>	A10AE: Antidiabéticos: Insulinas y análogos de acción prolongada

2.- Solicitud:

Dr. Benito. Servicio de Endocrino. Fecha solicitud: Octubre 2005.

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

Para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años, cuando se precise tratamiento con insulina:

- Diabetes mellitus tipo 1
- Diabetes mellitus tipo 2. En pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios:
 - Descompensaciones hiperglucémicas agudas
 - Diabetes mal controlada, estando realizando correctamente la dieta y el tratamiento con hipoglucemiantes orales durante al menos 3 meses, en ausencia de obesidad.
 - Contraindicaciones para el uso de hipoglucemiantes orales.
 - Embarazo.
 - De forma transitoria en situaciones de stress, cirugía mayor, infecciones, tratamientos con corticoides, problemas para la alimentación oral.
- Diabetes gestacional

La indicación para la que se solicita en nuestro hospital es preferentemente para el control de la diabetes mellitus tipo 1.

Mecanismo de acción:

La insulina detemir es un análogo de insulina soluble de acción prolongada, obtenido por ingeniería genética. La acción prolongada de la insulina detemir está mediada por la fuerte autoasociación de las moléculas de la insulina detemir en el lugar de inyección y la unión a la albúmina por medio de la cadena lateral del ácido graso de la molécula. Se distribuye más lentamente a los tejidos periféricos diana que la insulina NPH, con un perfil de acción más reproducibles que la insulina NPH.

Posología:

Adultos, subcutánea: Las dosis deben ser determinadas por el médico según los requerimientos del paciente. Suele administrarse una o dos veces al día de acuerdo con las necesidades del paciente.

Se usa como insulina basal en combinación con insulina de acción rápida administrada en relación con las comidas.

Al cambiar de un régimen de tratamiento con una insulina de acción intermedia o larga a un régimen con insulina detemir, puede requerirse un ajuste de la dosis y hora de administración. Como ocurre con otras insulinas, se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio. Puede resultar necesario ajustar el tratamiento concomitante con otros antidiabéticos (dosis y hora de administración de insulinas de acción rápida), si se cambia el peso, estilo de vida, horario de administración, etc

En niños y adolescentes no se ha evaluado su seguridad y eficacia.

Farmacocinética:

Absorción: La concentración máxima en suero se presenta entre 6 y 8 horas después de la administración. Si se administra dos veces diarias, la estabilización de la concentración en suero se

alcanza después de la administración de 2-3 dosis. La variación intraindividual en la absorción es menor que con otros preparados de insulina basal. Su biodisponibilidad absoluta es de un 60%.

Metabolismo: La degradación de insulina detemir es similar a la de la insulina humana.

Eliminación: La vida media terminal después de la administración subcutánea es determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La vida media terminal es de 5-7 horas según la dosis.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

En ensayos de tratamiento a largo plazo, la glucosa plasmática en ayunas en pacientes diabéticos tipo 1, en terapia dosis bolo/basal, mejoró con insulina detemir al comparar con insulina NPH. El control glucémico (HbA1c) puede compararse con el de la insulina NPH, con menor riesgo de hipoglucemia nocturna y sin aumento de peso asociado.

Sobre la insulina glargina, teóricamente el efecto plano es similar, pero la glargina podría llegar a quedarse corta, y no debe administrarse 2 veces al día. I. Detemir permitiría 2 administraciones/día.

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

Diabetes Mellitus tipo 1

Insulin Detemir offers improved glycemic control compared with NPH Insulin in people with type 1 diabetes. Home P et al. Diabetes Care 2004, 27(5): 1081-1087

Puntuación del ensayo: Escala de Jadad: 3

Diseño: ensayo multicéntrico, fase III, randomizado, paralelo, abierto de 16 semanas de duración.

Población: 408 pacientes adultos diagnosticados desde >1 años de DM tipo I, que han estado recibiendo insulina basal+bolos en comidas >2 meses, con una dosis basal de insulina <100U/día, HbA1c <12% e IMC <35.5kg/m². Se excluyeron pacientes con problemas de salud y/o en tratamiento con medicamentos que pudieran interferir con el metabolismo glucídico.

Tratamiento: Los pacientes se aleatorizaron a 3 brazos:

-I. Detemir en desayuno y al acostarse (IDet_{morn+bed}) (n=139)

-I Detemir a intervalos de 12h (IDet_{12h}) (n=137)

-I NPH en desayuno y al acostarse (INPH_{morn+bed}) (n=132)

Los bolos de insulina rápida en las comidas se suministraron con Insulina aspártica.

La dosis de inicio de insulina fue el 70% de la basal con la que los pacientes estaban. Para dividirla en dos dosis, 1/3 de la misma se administró por la mañana y 2/3 por la noche. Las 4 primeras semanas fueron de ajuste y titulación, para conseguir que todos los pacientes tuvieran una concentración de glucosa en plasma en ayunas (FPG)=4-7 mmol/l (71-125 mg/dl) sin presentar hipoglucemias nocturnas.

Variable principal de eficacia: Disminución de la concentración de FPG, HbA1c, episodios de hipoglucemia a las 8 y 16 semanas.

Resultados:

	IDet _{morn+bed}	IDet _{12h}	INPH _{morn+bed}	Diferencias INPH	p
FPG					
A las 16 sem (mmol/l)	8.94±0.37	9.75±0.37	11.24±0.38	vs IDet _{m+b} : -2.3 (-3.32 a -1.29) vs IDet _{12h} : -1.5 (-2.51 a -0.48)	<0.001 0.004
HbA1c (%)					
A las 16 semanas	7.78±0.07	7.75±0.07	7.94±0.07	ns	0.082

Seguridad:

HIPOGLUCEMIAS	IDet _{morn+bed}	IDet _{12h}	INPH _{morn+bed}	Diferencias INPH (RR)	p
Menores					
Totales	780 (n=114:83%)	842 (n=114:84%)	1074 (n=107:84%)	vs Det _{12h} total: 0.75 vs Det _{12h} noct: 0.74	0.046 ns
Nocturnas	82 (n=47:34%)	125 (n=59:44%)	166 (n=64:50%)	vs Det _{m+b} total: 0.68 vs Det _{m+b} noct: 0.47	0.002 <0.001
Ganancia peso (kg)	0.24±0.22	0.02±0.22	0.86±0.23	Det _{12h} : -0.8 (-1.44 a -0.24) Det _{m+b} : -0.6 (-1.23 a -0.03)	0.006 0.004

La incidencia de hipoglucemias importantes fue similar en los grupos. La diferencia entre ellos estuvo en el número de hipoglucemias menores nocturnas. El grupo con Insulina NPH registró un mayor incremento de peso. El perfil del resto de EA fue similar y no relacionado con el fármaco.

Conclusiones: Insulina detemir parece ofrecer un mejor control nocturno de la glucemia, consiguiendo mejores niveles de glucosa en ayunas y una menor tasa de hipoglucemias, además de ventaja en el control del peso.

ENSAYO 2

Lower within-subject variability of Insulin detemir in comparison to NPH Insulina and Insulin Glargine in people with type 1 diabetes.

Heise T et al. Diabetes 2004; 53: 1614-, 2000.

Diseño: ensayo multicéntrico, randomizado, paralelo, doble ciego, unicéntrico.

Población: 54 pacientes adultos con DM tipo 1 desde hacía 18±9 años

Tratamiento: Los pacientes fueron randomizados a recibir insulina glargina, detemir o NPH en 4 visitas diferentes. Los pacientes acudían al centro por la mañana y eran conectados a un sistema infusor de insulina/glucosa. Se buscaban niveles de glucemia de 100mg/dl. Conseguidos, y estando 1h sin administración del infusor, los pacientes eran tratados con la insulina a la que habían sido randomizados. Tras esto, la tasa de infusión de glucosa (GIR) necesaria para mantener niveles constantes se registró durante 24h postdosis a cada minuto. La infusión se detenía si los niveles llegaban a ser >200mg/dl si no se había administrado glucosa durante 30 min.

Variable principal de eficacia: Variabilidad intraindividual (CV) y diferencias en la GIR.

Resultados:

	Media±SD			CV (%)		
	IDet	INPH	IGlargina	IDet	INPH	IGlargina
GIR-AUC₀₋₁₂ (mg/kg)	1130±312	1280±559	886±325	27	59*	46*
GIR-AUC₀₋₂₄ (mg/kg)	1703±490	1923±765	1474±498	27	68*	48*
GIR-AUC₂₋₂₄ (mg/kg)	1608±459	1831±744	1377±482	27	77*	66*
GIR_{max} (mg/kg*min)	2.3±0.5	2.7±1.1	1.8±0.6	23	46*	36*

* p<0.001 vs I detemir

La variabilidad intraindividual fue significativamente más baja en el grupo de I Detemir, y fue más acusada si se excluían las primeras 2 h. Los valores medios de GIR-AUC fueron inferiores en el grupo de I Glargina, pero la menor variabilidad intraindividual de Detemir, hace que el mayor GIR_{max} individual esperado sea inferior con detemir.

Seguridad:

No hubo hallazgos de relevancia con ninguna preparación de insulina.

Conclusiones: Insulina detemir posee un predecible efecto de disminución de la glucemia, con una menor variabilidad intraindividual respecto a los otros preparados de insulina.

OTROS ESTUDIOS

Existen dos estudios más mencionados por el solicitante, de los que no se han entregado original y a los sólo hemos tenido acceso al abstract.

Hermansen K et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulina aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in a basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2004 Apr 47 (4):622-629.

Se trata de un estudio abierto de 18 semanas de duración, con 595 pacientes con DM tipo 1, randomizados 1:1 a recibir Insulina NPH o Detemir por la mañana y por la noche (en combinación con insulina aspártica/regular en las comidas).

Los resultados arrojan un mejor control glucémico con I Detemir, con una diferencia de 8 puntos de media en el perfil de glucemia (p<0.001). La variación intraindividual fue inferior con detemir (0.8 vs 3.12 mmol/l; p<0.001). El riesgo de hipoglucemia nocturna fue del 21% en Detemir vs 55% con NPH (p<0.001). La ganancia de peso también fue 1kg inferior con Detemir.

Raslova K et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2004 Nov; 66 (2):193-201

Este estudio es similar al anterior pero con 395 pacientes diabéticos tipo 2, durante 22 semanas. Las diferencias favorables a Detemir se alcanzaron en una menor variabilidad intraindividual y en menor ganancia de peso. El riesgo de hipoglucemias nocturnas fue inferior, pero no estadísticamente significativo. HbA1c y el perfil de seguridad fueron similares.

5. Evaluación de la seguridad

Los efectos adversos de la insulina detemir son, en general, frecuentes, aunque leves y transitorios. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema endocrino. Las reacciones adversas más características son:

- Endocrinas. La reacción adversa más frecuente con la insulina detemir es la hipoglucemia puede aparecer en el 10-25% de los pacientes.
- Alérgicas/dermatológicas. En ocasiones pueden aparecer reacciones cutáneas en el lugar de administración, como lipodistrofia, sobre todo si se repiten las inyecciones en el mismo sitio a menudo. Puede aparecer también eritema y prurito, y en ocasiones más graves reacciones de hipersensibilidad con angioedema, urticaria, hipotensión, espasmo bronquial o anafilaxia. Se pueden formar anticuerpos anti-insulina, con pérdida de la respuesta a la insulina.
- Oftalmológicas. En ocasiones, y sobre todo al iniciar el tratamiento, se pueden producir trastornos de la visión transitorios al disminuir la glucemia. Aunque el control de la glucemia con insulina mejora la retinopatía diabética, inicialmente puede producir un empeoramiento de esta, y en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con láser, pueden dar lugar a amaurosis transitoria.
- Hidroelectrolíticas. Puede aparecer en raras ocasiones casos de hipopotasemia, hipernatremia y edema

6.- Area económica

	Coste para el Hospital	PVP
Ins.Detemir Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml	51.26 €	79.38 €
Ins Glargina Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml	43.51€	79.38 €
Ins NPH Flexpen 100 UI/ml 5 plumas 3 ml	25.3 €	40.07 €

Evaluar el coste resulta muy complejo por las variaciones de unidades de administración que habría al cambiar de una a otra. Los pacientes que habían empleado previamente insulina NPH una vez al día pueden cambiar a dosis equivalente de insulina glargina o detemir. Cuando los pacientes pasan de un régimen de insulina NPH 2 veces al día, la dosis diaria total debe disminuir en un 20% en el caso de pasar a glargina.

En estos casos no existen estudios farmacoeconómicos comparativos, pero es claro que el coste de las nuevas insulinas es superior al de NPH. Los posibles ahorros (menor número de ingresos al tener menos casos de hipoglucemia) no aparecen documentados.

7.- Conclusiones

- Insulina detemir es un análogo de insulina soluble de acción prolongada, obtenido por ingeniería genética. Se distribuye más lentamente a los tejidos periféricos diana que la insulina NPH, con un perfil de acción más reproducible que la insulina NPH.
- Los ensayos clínicos han demostrado una menor variabilidad intraindividual en el perfil glucémico, por lo que éste puede ser más predecible. El control glucémico (HbA1c) puede compararse con el de la insulina NPH.
- Las ventajas que aporta sobre NPH serían un menor riesgo de hipoglucemia nocturna y no aumento de peso asociado. Sobre la insulina glargina, teóricamente el efecto plano es similar, pero la glargina podría llegar a quedarse corta, y no debe administrarse 2 veces al día. I. Detemir permitiría 2 administraciones/día.
- El Hospital posee ya como insulinas la NPH, Mixtard 30/70, I rápida (Actrapid), I Aspártica (rápida y 30/70); I lispro (rápida, Mix 25 y Mix 50) y se adquiere por suministro menor I Glargina cuando es necesario.
- Esta insulina trae la oportunidad de reorganizar las opciones con las que el Hospital debe quedarse, más aún con la política de equivalencia terapéutica puesta en marcha.

Nuestra propuesta es tener la insulina humana normal y tener una de las modificadas para tratar casos de mala respuesta/control:

	Insulina basal	Insulina rápida	Mezclas
Insulina humana	NPH Innolet/Flexpen/vial	Actrapid vial	Mixtard 10/90-50/50
Insulina Lispro	Humalog NPL	Humalog vial	Humalog Mix25/ Mix 50
Insulina Aspártica	-	Novorapid Flexpen	Novomix 30Flexpen
Insulina Glargina	Lantus	-	-
Insulina Detemir	Levemir		

↓
NPH
Lantus

↓
Actrapid
Novorapid

↓
Novomix 30Flexpen

Cuando un paciente ingrese con alguna de las insulinas que no dispongamos, si no la trae o se le termina durante su estancia, el Sº Farmacia la adquirirá por suministro menor.

8.- Bibliografía abreviada

- Insulina Detemir. Ficha Técnica
Informe EMEA. Levemir™
Home P et al. Diabetes Care 2004, 27(5): 1081-1087
Heise T et al. Diabetes 2004; 53: 1614-, 2000.
Hermansen K et al. Diabetologia 2004 Apr 47 (4):622-629.
Raslova K et al. Diabetes Res Clin Pract. 2004 Nov; 66 (2):193-201