



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

INSULINA GLULISINA

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Nombre Comercial y presentación:

APIDRA® (Sanofi Aventis)
SoloStar 100 UI/ml 5 plumas precargadas 3 ml
(46,97 €)
OptiSet 100 UI/ml 5 plumas precargadas 3 ml
(46,97 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica

Fecha de evaluación:

Enero 2007

Fecha de comercialización:

Septiembre 2007

Procedimiento de autorización:

Centralizado

Resumen:

- La insulina glulisina es el tercer análogo de insulina humana de acción rápida y corta duración disponible en nuestro país. Ha sido autorizada recientemente para el tratamiento de la diabetes mellitus en pacientes adultos, administrada en bolos posprandiales.
- Se administra mediante inyección subcutánea poco tiempo antes (0-15 minutos), o inmediatamente después de las comidas.
- Las evidencias disponibles, consistentes en estudios de no inferioridad, frente a insulina regular humana e insulina lispro, no han puesto de manifiesto la existencia de diferencias clínicamente relevantes.
- En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones adversas en general, como de hipoglucemias (incluidas las graves y las nocturnas) fue similar en el grupo tratado con insulina glulisina frente a la observada en los grupos control tratados con insulina lispro o insulina regular humana.
- A la vista de las evidencias disponibles, no parece que la utilización de insulina glulisina presente ventajas significativas en términos de eficacia y seguridad, frente a las insulinas lispro e insulina regular humana para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Qué es: La insulina glulisina (IG) ha sido autorizada recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus (DM). Se trata del tercer análogo de insulina de acción rápida, estando disponibles con anterioridad las insulinas lispro y aspart. Al igual que éstas, presenta una acción de inicio rápido (5-15 minutos tras su administración subcutánea) y corta duración (2 a 5 horas), por lo que se utiliza en bolos posprandiales, administrados mediante inyección subcutánea poco tiempo antes (0-15 minutos), o inmediatamente después de las comidas, ajustando la dosis de forma individual en cada paciente^{1,2}. Forma parte de regímenes de insulino terapia intensiva que incluyen una insulina de acción prolongada o intermedia, o un análogo de insulina basal o hipoglucemiantes orales. También puede administrarse mediante bombas externas para infusión continua subcutánea¹.

Cómo actúa: Como el resto de insulinas, actúa regulando el metabolismo de la glucosa, estimulando la captación de glucosa periférica, especialmente por parte del músculo esquelético y del tejido adiposo, además de inhibir la gluconeogénesis hepática; produciéndose una disminución en la glucemia. Además, estimula la síntesis proteica, e inhibe la lipólisis y proteólisis^{1,3}. Las modificaciones estructurales realizadas para obtener la IG hacen de ésta una molécula con escasa capacidad para formar agregados moleculares, lo que condiciona su farmacocinética, y su acción de inicio rápido y corta duración^{1,4}, por lo que se utiliza específicamente como insulina relacionada con las comidas destinada a evitar la hiperglucemia tras la ingesta². En la tabla 1 se resumen las principales características farmacocinéticas de las insulinas disponibles actualmente en España, pudiendo observarse las diferencias entre los análogos rápidos como IG, con los análogos lentos: insulinas glargina y detemir, también de reciente comercialización, que por sus características se utilizan como insulino terapia basal administradas una o dos veces al día para mantener la glucemia en los periodos entre comidas². Puede mezclarse con NPH en la misma jeringa¹.

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

Tabla 1².

Eficacia: No se conocen los efectos del tratamiento con IG a largo plazo sobre las complicaciones de la DM. Su eficacia y seguridad en el tratamiento de DM se ha evaluado en estudios realizados en pacientes con DM1 y DM2, disponiéndose de cuatro ensayos aleatorizados, no ciegos, multicéntricos, realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios se comparó, en términos de no inferioridad, IG frente a insulina regular humana (IRH) y frente a insulina lispro, administradas en bolos relacionados con las comidas como parte de un régimen de insulino terapia intensiva. La variable principal de eficacia en todos ellos fue la reducción de los niveles plasmáticos de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) con respecto a los valores basales⁵⁻⁷, predefiniéndose como margen de no inferioridad un cambio medio ajustado de los niveles plasmáticos de HbA_{1c} ≤ 0,4%⁵⁻⁸; no obstante, queda por establecer la relevancia clínica de esta diferencia^{7,9}. Todos los estudios son abiertos debido a que IG se comparó con otras insulinas que debían administrarse en horarios diferentes, lo que podría sesgar los resultados, aunque la EMEA aprobó los diseños ya que estaban en consonancia con otros estudios previamente aceptados de nuevas insulinas⁸.

Dos de los estudios se realizaron en pacientes con **DM1** a los que se administró insulina glargina como insulina basal. En el primero de ellos, de 26 semanas de duración y que incluyó 672 pacientes, se observó un cambio medio ajustado de la HbA_{1c} con respecto a los valores basales de -0,14%, tanto en el grupo tratado con IG, como en el tratado con insulina **lispro**⁵. En el segundo estudio, 860 pacientes se aleatorizaron en tres grupos, comparándose durante 12 semanas la eficacia de IG administrada **antes** (286 pacientes), y **después** de las comidas (296 pacientes), e IRH administrada **antes** de las comidas (278 pacientes). La reducción en los niveles plasmáticos de HbA_{1c} fue de -0,26% vs -0,11% vs -0,13% respectivamente, siendo significativa la reducción observada en el grupo tratado con IG administrada antes de las comidas⁶.

En **DM2** se dispone de dos ensayos que incluyeron un total de 1766 pacientes tratados con antidiabéticos orales e insulina NPH como insulina basal, a los que se administró IG o **IRH** en

forma de bolos relacionados con las comidas. En ambos estudios se midió como variable principal de eficacia la reducción en los niveles sanguíneos de HbA_{1c}^{7,9}. En el primero de ellos las diferencias no fueron significativas en las semanas 12 y 26, mientras que en el considerado como punto final del estudio IG fue significativamente más eficaz (-0,46% vs -0,30%)⁷; no obstante, dada la escasa magnitud de esta diferencia (-0,16%), queda por establecer la relevancia clínica de estos resultados⁹. En el estudio más reciente que incluyó 890 pacientes, IG mostró una eficacia similar a IRH no observándose diferencias significativas en la reducción de HbA_{1c} a las 12 ni a las 26 semanas⁹.

Seguridad: En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas fue similar en el grupo tratado con IG a la observada en el grupo control, siendo las más frecuentes: cefalea (14,5%), hipoglucemias, incluidas las graves y nocturnas (2,8%), náuseas (1,6%) y vómitos (1,2%). La incidencia total de hipoglucemias, incluidas las graves y las nocturnas, fue similar en los grupos tratados con IG frente a la observada en los grupos tratados con insulina lispro o IRH (10.6% en los pacientes con DM1 y del 3.1% en DM2)⁸.

Las reacciones en el lugar de inyección (enrojecimiento, hinchazón y picor) generalmente son moderadas y transitorias, y desaparecen durante el tratamiento^{1,8}. También se ha descrito la aparición de reacciones sistémicas de hipersensibilidad en un 4,3% de los tratados con IG, frente al 3,8% con el comparador. Raramente se han comunicado algunos casos de lipodistrofia^{1,8}.

Uso en poblaciones especiales¹

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal, las necesidades de insulina podrían reducirse.

Insuficiencia hepática: No han sido investigadas las propiedades farmacocinéticas de la IG en pacientes con disminución de la función hepática. Se podrían disminuir las necesidades de insulina.

Ancianos: Existen datos farmacocinéticos muy limitados en pacientes con DM. Se podrían disminuir las necesidades de insulina.

Niños y adolescentes: No existe información suficiente sobre el uso de IG en niños y adolescente.

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de IG en mujeres embarazadas. Debe tenerse precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas.

Lactancia: Las madres lactantes podrían necesitar ajustes en la dosis de insulina y la dieta.

Interacciones¹

Se ha establecido una interacción importante con quinolonas: puede producir cambios en la glucemia y aumento de riesgo de hipo- o hiperglucemia¹¹.

Las sustancias que podrían **aumentar** la actividad reductora del nivel de glucosa en sangre e incrementar la sensibilidad a una hipoglucemia son los agentes antidiabéticos oral, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y antibióticos sulfonamidas.

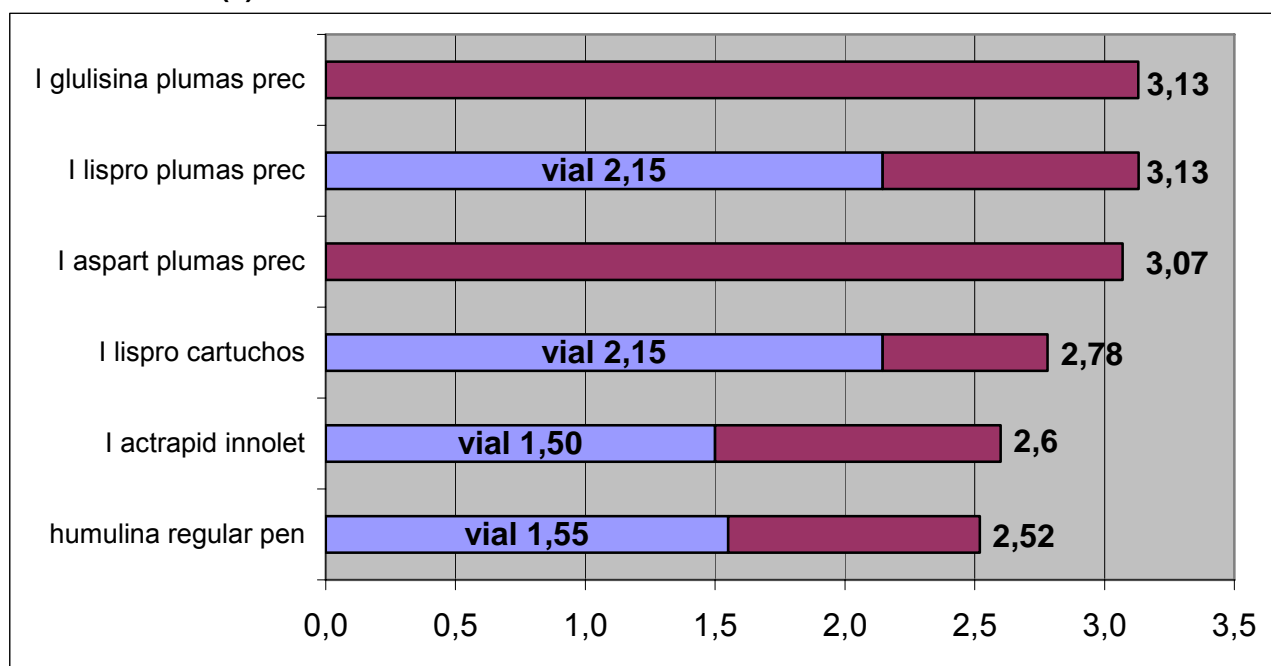
Las sustancias que podrían **disminuir** la actividad reductora del nivel de glucosa en sangre son, corticoides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, derivados de la fenotiazina, somatropina, agentes simpatomiméticos (p.e. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina), hormonas tiroideas, estrógenos, progestágenos (p.e. anticonceptivos orales), inhibidores de la proteasa y antipsicóticos atípicos (p.e. olanzapina y clozapina).

Los beta-bloqueantes, clonidina, sales de litio, o alcohol podrían potenciar o disminuir la actividad reductora del nivel de glucosa en sangre de la insulina. La pentamidina podría causar hipoglucemia que algunas veces podría ir seguida de una hiperglucemia.

Otras alternativas: En España se encontraban disponibles con anterioridad las insulina lispro y aspart, así como la IRH, pertenecientes a mismo grupo terapéutico y con las mismas indicaciones que IG¹⁰. Estos análogos rápidos, debido a la posibilidad de administrarlos inmediatamente antes o

incluso después de las comidas, pueden suponer ventajas frente al tratamiento con IRH en pacientes que precisan flexibilizar sus horarios de las comidas². Así, el National Institute of Clinical Excellence (NICE) en su guía para el diagnóstico y tratamiento de la DM1 en adultos¹², considera la utilización de los análogos de acción rápida en aquellos pacientes que sufren hipoglucemias severas, o hiperglucemias matutinas, cuando no sea posible programar estrictamente los horarios de comidas, así, como para su administración mediante bombas de infusión continua. En nuestro medio, los procesos asistenciales en DM 1 y 2, recogen estas mismas recomendaciones para la utilización de los análogos rápidos de insulina^{13,14}.

COSTE / 100 UI (€)



Fuente: Nomenclátor Digitalis

Lugar en terapéutica: Las limitadas evidencias comparativas disponibles realizadas con IG frente a insulina lispro y la IRH en pacientes con DM1, no ponen de manifiesto la existencia de ventajas sustanciales en términos de eficacia, ni en términos de seguridad (tolerabilidad y efectos adversos, incluyendo la hipoglucemia). En el tratamiento de DM2, las escasas evidencias disponibles no han mostrado que el tratamiento con IG presente ninguna ventaja sustancial en términos de eficacia ni de seguridad frente a IRH, no habiéndose observado diferencias en la incidencia global de efectos adversos, ni de hipoglucemias. A la vista de las evidencias disponibles no parece que la introducción de IG en el tratamiento de la DM aporte ventajas significativas sobre las alternativas disponibles anteriormente¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Apidra®. Laboratorio Sanofi Aventis. [actualizado septiembre 2004; consultado noviembre 2006]. URL: Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/apidra/H-557-PI-es.pdf>
2. Nuevas Insulinas. Bol Ter Andal. 2006; 22(5): 17-9.
3. Robinson DM, Wellington K. Insulin glulisine. Drugs. 2006; 66(6): 861-9.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

4. Garg SK, Ellis SL, Ulrich H. Insulin glulisine: A new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6(4): 643-51.
5. Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005; 37(11): 702-7
6. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract*. 2005; 11(1): 11-7.
7. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisin provides improved glycemc control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(10): 2363-8.
8. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Apidra® DCI: Insulina glulisina. EMEA-H-557-II-10. [actualizado 2005; accedido noviembre 2006]. Disponible en:
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/apidra/apidra.htm>
9. Rayman G, Profozic V, Middle M. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. En prensa 2006. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/> [accedido enero 2007]
10. BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2006 septiembre.
11. Micromedex® Healthcare Series, (DRUGDEX® Drug Point). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> [Accedido : 06/2007].
12. National Institute for Clinical Excellence. Quick Reference Guide. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in adults. Clinical Guideline 15. [actualizado julio 2004; accedido; diciembre 2006] Disponible en:
<http://www.nice.org.uk/guidance/CG15/niceguidance/pdf/English/download.dsp>
13. Fernández Fernández I et al. Diabetes Mellitus tipo 1. Proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud Junta de Andalucía; 2002.
14. Fernández Fernández I et al. Diabetes Mellitus tipo 2. Proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud Junta de Andalucía; 2002.
15. Anónimo. Actualización en insulinas. *INFAC* 2005.13(3):11-16

CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:**

Importante mejora terapéutica	***
Modesta mejora terapéutica	**
Aporta en situaciones concretas	*
No supone un avance terapéutico	•
No valorable: información insuficiente	¿?

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñalena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.

INFORME DE INSULINA GLULISINA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS DM2 (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Dailey G et al. Diabetes Care 2004; 27(20): 2363-8. (Ref: 7) financiado por Aventis Pharma	ECA abierto, con diseño de grupos paralelos, multicéntrico, de 26 semanas de duración, seguido de otras 26 semanas de estudio de seguridad (estudio de extensión 3012). Objetivo: Evaluar en términos de no inferioridad, la eficacia y seguridad, de IG frente a IRH en el tratamiento de DM2 Criterio de no inferioridad: diferencia media estandarizada entre tratamientos $\leq 0.4\%$ HbA _{1c} en el límite superior del IC95%	876 pacientes con DM2 , mayores de 18 años, tratados con antidiabéticos orales y también con insulina NPH desde al menos 6 meses antes, y HbA _{1c} : 6-11% <u>Criterios de exclusión:</u> Retinopatía diabética proliferativa activa o retinopatía inestable, convulsiones no relacionadas con la diabetes, insuficiencia hepática o renal, pancreatectomía, o enfermedad cardiovascular, renal, hepática, neurológica, endocrina o cáncer clínicamente relevante.	IG(n=435):0-15 minutos antes desayuno y cena. IRH(n=441):30-45 minutos antes desayuno y cena. Ambos grupos recibieron dos dosis/día de insulina NPH como insulina basal. \pm ADO	Reducción ajustada en % HbA _{1c} con respecto al inicio (IG: 7.57% y IRH: 7,50%): -al final del estudio IC95% de diferencia media ajustada entre tratamientos Efectos adversos - totales - hipoglucemias graves	- IG: -0,46 - IRH: -0,30 p=0,0029 IC95% (-0,26 a 0,05) 82,3% IG; 79,6% IRH IG: 1.4%, IRH: 1,2%	Análisis por ITT Se demuestra una mayor reducción en HbA _{1c} que la IRH pero se desconoce la relevancia clínica de la diferencia (EPAR y los mismos autores) Se permitió el consumo de AO durante el periodo de tratamiento (58%). Los pacientes incluidos en el estudio tenían sobrepeso considerable (IMC > 34,6 kg/m ² en ambos grupos) La mayoría de los pacientes mezclaron su insulina con NPH (79%) (no diferencias entre grupos) La aleatorización fue estratificada en función de si los pacientes estaban tratados con ADO en el momento de la aleatorización (algo que no es habitual).	1 punto -Aleatorizado: 1 -DC: 0 -Pérdidas: 0 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

<p>Rayman G et al. Diabetes Res Clin Pract 2006. (en prensa) (Ref: 9) Financiado por Sanofi Aventis</p>	<p>ECA abierto, con diseño de grupos paralelos, multicéntrico. Objetivo: Evaluar en términos de no inferioridad, la eficacia y seguridad, de IG frente a IRH en términos de reducción de HbA_{1c} <u>Criterio de no inferioridad:</u> diferencia media estandarizada entre tratamientos < 0.4% HbA_{1c} en el límite superior del IC95%</p>	<p>890 pacientes con DM2 mayores de 18 años, tratados con insulina desde al menos 6 meses antes, y HbA_{1c}: 6-11%, Criterios de exclusión: retinopatía diabética proliferativa o inestable, diabetes no DM2, tratamiento con repaglinida, nateglinida, glitazonas o cualquier medicamento en fase de investigación en las 4 semanas previas, historia de convulsiones, insuficiencia renal o hepática, enfermedades sistémicas relevantes</p>	<p>IG(n=448) 0-15 minutos antes desayuno y cena. IRH(n=442) 30-45 minutos antes desayuno y cena. Ambos grupos recibieron dos dosis/día de insulina NPH como insulina basal. ± ADO Duración: 26 semanas</p>	<p>Eficacia primaria: Reducción ajustada en % HbA_{1c} con respecto al inicio (IG: 7.58% y IRH:7,50%): IC95% de diferencia media estandarizada entre tratamientos Efectos adversos: Hipoglucemias: - graves:</p>	<p>Cambios <u>ajustados:</u> IG: -0,32% IRH: -0,35% (n.s.) (IC95%: -0,07 a 0,13%) 58,0% IG; 58,8% IRH EA graves: 9,6%IG; 11,8% IRH No hay diferencias entre los grupos. Sí en nocturnas a partir del 4º mes (9,1% IG; 14,5% IRH; p=0,029) IG:0%; IRH: 0,7% (3/442)</p>	<p>Análisis por ITT Se permitió el empleo de OA (33,4% de los pacientes)</p>	<p>1 punto -Aleatorizado: 1 -DC: 0 -Pérdidas: 0 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p>
--	---	--	---	---	--	---	--

INFORME DE INSULINA GLULISINA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS DM1 (ECR)							
Garg SK et al. Endocr Pract 2005; 11(1): 7-11. (Ref: 6) Financiado por Sanofi-Aventis	ECA abierto, multicéntrico, de grupos paralelos en los que se compara IG administrada antes (IG _a) y después (IG _d) de las comidas con IRH administrada antes de las comidas (IRH _a) Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad en términos de no inferioridad, de IG frente a IRH, administradas antes o después de una comida, en el tratamiento de DM1 Criterio de no inferioridad: diferencia media estandarizada entre tratamientos < 0.4% HbA _{1c} en el límite superior del IC95%	860 pacientes con DM1 diagnosticada al menos un año antes, mayores de 18 años, HbA _{1c} : 6-11% IMC < 35kg/m ² <u>Criterios de exclusión:</u> retinopatía proliferativa activa, historia de convulsiones, insuficiencia renal o hepática, pancreatectomía o trasplante, historia de abuso de alcohol o drogas, otras patologías clínicas o psicosociales relevantes.	IG _a (n=286) 0-15 minutos antes de las comidas. IG _d (n=296) 20 minutos después de las comidas IRH (n=278) 30-40 minutos antes de las comidas Todos los grupos recibieron insulina glargina una vez al día, al acostarse, como tratamiento basal. Duración: 12 semanas. Pérdidas: 7,3%	Reducción HbA_{1c} respecto a la basal (IG _a : 7,7%, IG _d : 7,7%, IRH: 7,6%): IG _a IG _d IRH Diferencia media ajustada (IC 98,33%) IG _a vs IG _d IG _a vs IRH IG _d vs IRH Efectos adversos Hipoglucemias graves:	-0,26% -0,11% -0,13% (todos significativos) -0,15% (-0,02 a -0,29) -0,13% (-0,26 a 0,01) 0,02% (-0,11 a 0,16) 60,8% IG _a , 66,2% IG _d , 62,6% IRH (EA graves: 10,1% IG _a , 9,5% IG _d , 12,6% IRH) IG _a : 8,4%; IG _b : 8,4%; IRH: 10,1%	Análisis por ITT El tiempo en que se mide la variable (12 semanas) parece algo precoz Los autores no dan los IC de las diferencias medias (se han obtenido de EPAR)	1 punto -Aleatorizado: 1 -DC: 0 -Pérdidas: 0 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

<p>Dreyer M et al. Horm Metab Res 2005; 37(11): 702-7 (Ref: 5) Financiado por Aventis Pharma</p>	<p>ECA multicéntrico, abierto, con diseño de grupos paralelos, Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad en términos de no inferioridad, de IG frente a insulina lispro <u>Criterio de no inferioridad:</u> diferencia media estandarizada entre tratamientos < 0.4% HbA_{1c} en el límite superior del IC95% Duración: 26 semanas, seguido de otras 26 semanas para el estudio de seguridad</p>	<p>672 pacientes con DM1, mayores de 18 años, tratados con insulina al menos 1 año antes. HbA_{1c}: 6-11% IMC < 35kg/m² <u>Criterios de exclusión:</u> retinopatía proliferativa activa en los 6 meses anteriores, historia de convulsiones, insuficiencia renal o hepática.</p>	<p>IG(n=339) IL(n=333) Todos los grupos recibieron insulina glargina una vez al día, al acostarse, como tratamiento basal. Duración: 26 semanas</p>	<p>Reducción en % HbA_{1c} respecto al valor basal (IG 7.6 y IL 7,58): IG IL Diferencia media ajustada Hipoglucemia grave IG IL</p>	<p>-0,14% p<0,001 -0,14% p<0,001 0,00% IC95%: -0,09; 0,10 0,03% 0,02% <i>No hubo diferencias en la incidencia de hipoglucemias (aunque en las primeras semanas la frecuencia fue mayor con IG)</i></p>	<p>Análisis por ITT El grupo tratado con IL requirió mayores dosis de insulina glargina Los pacientes en el grupo de IG tenían DM1 por una media de 2 años más que los pacientes de IL. No demostrada la relevancia clínica de los resultados</p>	<p>1 puntos -Aleatorizado: 1 -DC: 0 -Pérdidas: 0 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaram.: 0</p>
--	--	--	---	---	--	--	---

IG: Insulina glulisina, IRH: Insulina regular humana, NPH: insulina isofánica, HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada, IMC: Índice de masa corporal, IL: Insulina lispro, DM1: diabetes mellitus tipo 1, DM2: diabetes mellitus tipo 2

NE: no se especifica el valor de p en el estudio

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3