

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Insulina Glargina en niños menores a seis años de edad

Insulin Glargine in children under six years old

Informe de Respuesta Rápida N°390

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Diciembre de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Anastasia Secco

Dr. Agustín Ciapponi

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N°390

Insulina Glargina en niños menores a seis años de edad.

Fecha de realización: Diciembre de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA
SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dra. María Calderón
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco

Para Citar este informe:

Secco A, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Glujovsky D, López A, Rey-Ares L. ***Insulina Glargina en niños menores a seis años de edad.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 390, Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

INSULINA GLARGINA EN NIÑOS MENORES A SEIS AÑOS DE EDAD

CONCLUSIONES

Existe escasa evidencia que evalúa el uso de insulina glargina en niños menores a seis años de edad con Diabetes Mellitus tipo 1. La evidencia actual no es suficiente para determinar si el control de la glucemia y el riesgo de hipoglucemias serían superiores o inferiores a los obtenidos con insulina NPH. A pesar de esto en algunos países se la considera una opción de tratamiento de segunda línea en los casos de dificultades en la adherencia a múltiples inyecciones diarias.

INSULIN GLARGINE IN CHILDREN UNDER SIX YEARS OLD

CONCLUSIONS

There is scarce evidence assessing the use of insulin Glargine in children under six years old with type 1 Diabetes Mellitus. The current evidence is not enough to determine if glucose control or the risk of hypoglycemia would be higher or lower than those attained with NPH insulin. However, some countries consider it an alternative as second line treatment for those cases where adherence to several daily injections is difficult.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es la enfermedad metabólica más frecuente en la infancia y adolescencia. Su frecuencia ha aumentado en los últimos años en todo el mundo, siendo más notable en los niños menores de seis años de edad.^{1,2}

La incidencia encontrada en Argentina varía entre 4,3 (IC 95%: 2,21–7,51) a 8,0 (IC95%: 2,18–17, 60) cada 100.000 personas-año, según los diferentes centros participantes de los dos mayores estudios de base poblacional.³

Se trata de una enfermedad autoinmune crónica en la cual se produce una destrucción de las células beta del páncreas, mediada por linfocitos T, lo que conlleva a una deficiencia de insulina. Puede predecirse el inicio de la misma, utilizando una combinación de auto- anticuerpos, mediciones de valores de glucemia y tipificación genética.

También se considera que existe una forma no autoinmune con similitudes clínicas, pero caracterizada por la ausencia de auto anticuerpos dirigidos al páncreas.^{1, 4}

En lo que respecta al tratamiento, la insulina es esencial para los pacientes que padecen DM1, existiendo diferentes tipos y esquemas de administración de la misma. En los niños menores de 6 años es un desafío, dado que el riesgo de hipoglucemias inducidas por el tratamiento es más de dos veces que el observado en niños mayores.^{1,5}

La insulina glargina es una insulina basal de acción prolongada, que se aplica una sola vez al día. Ha mostrado producir mayor estabilidad de la glucemia, mejor control de la glucemia en ayunas y menor riesgo de hipoglucemias en adultos con DM1.⁵

En este contexto se propone a la insulina glargina para el tratamiento de la DM1 en niños menores de seis años de edad.

2. TECNOLOGÍA

La insulina glargina es un análogo de la insulina recombinante humana de acción prolongada. Difiere de la insulina normal en que la asparagina está sustituida por glicina en la posición 21 y que se han añadido dos residuos de arginina en el extremo C terminal de la cadena b. Esto le confiere un inicio de acción a las cuatro horas y una duración de la acción mayor a 24 horas, manteniendo una concentración constante, sin incrementos pronunciados de la misma, permitiendo su administración una sola vez al día.³

Se presenta en cartuchos de tres ml, con una concentración de 100 U.I/ ml.⁶

La indicación para niños menores de seis años se encuentra aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés: *European Medicines Agency*); no contando con la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA, del inglés: *Food and Drugs Administration*), ni por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).⁷⁻⁹

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de insulina glargina en niños menores de seis años.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y DARE), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron un ECA, dos ETS, dos GPC y una política de cobertura.

Danne y colaboradores, publicaron en el 2013, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, de no inferioridad, de 24 semanas de duración. El mismo incluyó niños de entre uno y seis años de edad con DM1, que recibían múltiples inyecciones diarias de insulina por dos o más meses y con valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 6 y 12%. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis diaria de insulina glargina versus una o dos dosis de insulina NPH; más insulina rápida en bolo en ambos grupos. El objetivo primario fue la comparación de la

proporción de un índice compuesto de hipoglucemia, consistente en: episodios de hipoglucemia sintomática o glucemia menor a 70 mg/dl en el monitoreo continuo de glucemia o en controles con tiras reactivas.

Se incluyeron 125 pacientes (61 en la rama de insulina glargina y 64 en la de NPH) con un promedio de edad de 4,2 años. La incidencia del índice compuesto de hipoglucemia fue $1,93 \pm DS 1,19$ eventos/100 pacientes-año para insulina glargina y $1,69 \pm 1,01$ para NPH (Razón de incidencia [RI] de 1,18; IC 95%: 0,97–1,44). Dado que el valor superior del IC95%, excedió el margen de no inferioridad pre-especificado de RI 1,15 se concluyó que no se cumplió el criterio de no inferioridad. En cuanto a los componentes individuales de esta medida compuesta, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de ellas (hipoglucemia sintomática: 0,26 eventos/100 pacientes-año para glargina versus 0,33 para NPH (RI 0,76; IC95% 0,46–1,25); registros de glucemia menor a 70 en el monitoreo continuo de 0,75 versus 0,72 (RI 1,06; IC95% 0,79–1,42) y por tiras reactivas de 1,93 versus 1,68 respectivamente (RI 1,18; IC95% 0,96–1,45).

Ocurrieron muy pocos eventos de hipoglucemias severas: cuatro en el grupo de glargina y dos en el de NPH.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el control de la glucemia.⁵

Una ETS del Reino Unido, del 2013, la cual incluye un análisis de impacto presupuestario, plantea que de ser indicada en este grupo etario, debería serlo bajo recomendaciones especiales.¹⁰

Una ETS de Francia, del 2013, que incluye una política de cobertura, afirma que existe escasa información, basada en un único estudio que tuvo como objetivo primario evaluar la seguridad de la droga en menores de seis años. La considera como una segunda línea de tratamiento, en este subgrupo de pacientes y; recomienda incluirla en la lista de medicamentos con reintegro del Seguro Nacional de Salud, proponiendo un reintegro del 65%.¹¹

Una GCP de Alemania, publicada en el 2014, recomienda el uso de insulina tanto NPH como las insulinas de acción lenta en niños. Sin embargo, no hace mención a este subgrupo de pacientes, ni a la insulina glargina en particular.¹

Una GCP del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica inglés (NICE, por sus siglas en inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*), del 2014, considera dentro de las opciones de tratamiento con insulina a los regímenes de inyecciones diarias múltiples (administración de insulinas de acción rápida junto con

insulina de acción intermedia o lenta), aunque tampoco menciona a los niños menores de seis años ni a la insulina glargina .¹²

El costo aproximado de venta al público de cinco cartuchos es de AR\$1642 (pesos argentinos, septiembre de 2014), ⁶ lo que equivale aproximadamente a U\$S 197 (dólares estadounidenses, septiembre de 2014). Considerando la dosis promedio diaria requerida en el ECA mencionado, la cual es de 7,3 UI; en un mes de tratamiento se utilizarían 219 UI, equivalente a un costo mensual aproximado de AR\$722 (U\$S 86,64).

BIBLIOGRAFÍA

1. Neu A, Beyer P, Burger-Busing J, et al. Diagnosis, therapy and control of diabetes mellitus in children and adolescents. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. Jul 2014;122(7):425-434.
2. APEG. National Evidence-Based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults. 2011.
3. Guillermo Dieuzeide AÁ, Jorge Alvariñas, Guillermo Burlando, Lina Capurro,, Víctor Commendatore JCG, Mónica Damiano, Alicia Elbert, María Cecilia Fabiano,, María Cristina Faingold MF, Graciela Fuente, Alicia García, Lisandro García,, et al. GUIAS DE PRACTICA CLINICA PARA EL MANEJO DE LA DIABETES TIPO 1. *Sociedad Argentina de Diabetes*. 2012.
4. APEG. Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. 2005.
5. Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia--assessed using continuous glucose monitoring--in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatric diabetes*. Dec 2013;14(8):593-601.
6. INSULINA LANTUS. *Kairos*. 12 SEP 2014.
7. European Medicines Agency. Lantus insulin glargine. EMA/313727/2012. EMEA/H/C/000284. May 2012.
8. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. LANTUS (insulin glargine [rDNA origin] injection) solution for subcutaneous injection. 10/2013.
9. A.N.M.A.T. Disposición 3548-11. 19 MAY 2011.
10. Insulin glargine (Lantus®) 100 units/ml solution for injection *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*. January 2013.
11. Transparency Committee Opinion on LANTUS. *HAS (Haute Autorité de Santé)*. January 2009.
12. NICE clinical guideline 15. Type 1 diabetes. Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. *NICE. National Institute for Health and Care Excellence*. July 2014.