



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INSULINA GLARGINA 300
UNIDADES/ML VERSUS INSULINA GLARGINA 100 UNIDADES/ML EN
PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 MAL
CONTROLADA EN TRATAMIENTO BASAL-BOLO CON ANÁLOGOS DE
LA INSULINA, QUE PERSISTEN CON EPISODIOS DE HIPOGLICEMIA
SEVERA A PREDOMINIO NOCTURNO**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Octubre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez – Equipo Técnico Evaluador de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Alberto Teruya Gibu – Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad de insulina glargina 300 unidades/ml versus insulina glargina 100 unidades/ml en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina, que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 038-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE SIGLAS O ACRÓNIMOS

DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos
Gla-100	Insulina glargina 100 unidades/ml
Gla-300	Insulina glargina 300 unidades/ml
GPAM	Glucosa plasmática auto-medida
GPC	Guía de práctica clínica
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IC	Intervalo de confianza
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-análisis
mITT	Intención a tratar modificada
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SIGN	Red Escocesa Intercolegiada sobre Directrices

CONTENIDO

<u>I.</u>	<u>RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	9
	<u>A.</u>	
	<u>ANTECEDENTES</u>	9
	<u>B.</u>	
	<u>ASPECTOS GENERALES</u>	10
	<u>C.</u>	
	<u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: INSULINA GLARGINA</u>	13
<u>III.</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	16
	<u>A.</u>	
	<u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	16
	<u>B.</u>	
	<u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	16
	<u>C.</u>	
	<u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	17
	<u>D.</u>	
	<u>EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA</u>	17
<u>IV.</u>	<u>RESULTADOS</u>	18
	<u>A.</u>	
	<u>ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS</u>	19
	<u>B.</u>	
	<u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	21
	<u>i.</u>	
	<u>Guías de Práctica Clínica</u>	21
	<u>ii.</u>	
	<u>Sinopsis de Estudios</u>	24
	<u>iii.</u>	
	<u>Ensayos Clínicos</u>	25
<u>V.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	33
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	39
<u>VII.</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>	40
<u>VIII.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	41

I.

RESUMEN EJECUTIVO

- La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una condición metabólica crónica caracterizada por la resistencia a la insulina y producción de insulina pancreática insuficiente, lo que resulta en altos niveles de glucosa en sangre (hiperglicemia). Está asociada con la obesidad, la poca actividad física y la mala alimentación; su morbimortalidad está determinada por las complicaciones microvasculares y macrovasculares. La DM2 representa entre el 90 y 95 % de todos los casos de Diabetes Mellitus (DM).
- En el Perú, la DM es la quinta causa de muerte entre todas las enfermedades. Además, en base a información actualizada al 2016, se estima que aproximadamente 932,531 peruanos se encuentran viviendo con DM, resultando en una prevalencia de 2,891.79 casos por cada 100,000 personas. En el contexto de EsSalud, se estima que aproximadamente 700,000 asegurados padecen de esta enfermedad, esto es, el 7 % de la población afiliada.
- Una de las complicaciones más frecuentemente asociada al tratamiento farmacológico de la DM2 es la hipoglicemia, que se define como una concentración de glucosa en sangre <70 mg/dL. Esta complicación puede producir síntomas autonómicos como sudoración, temblor y taquicardia, y síntomas neurológicos como pérdida del conocimiento, convulsiones y coma. La hipoglicemia ocurre con mayor frecuencia en pacientes con tratamiento intensivo con insulina, estimándose tasas de episodios/año en torno al 30 %, con un 2 % de episodios severos (estos últimos que requieren de asistencia de otra persona para ser tratada).
- En EsSalud, los pacientes con DM2 insulino-requiriente son tratados con las siguientes opciones: insulina regular, insulina NPH humana, insulina lispro e insulina glargina; todas en concentración de 100 unidades/ml. A pesar de esta variedad, los médicos especialistas solicitan la aprobación de uso de insulina glargina de 300 unidades/ml (Gla-300), no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, considerando que este podría ofrecer un beneficio adicional respecto a insulina glargina de 100 unidades/ml (Gla-100) en pacientes adultos con DM2 insulino-requiriente, que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno a pesar del uso de Gla-100.
- En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo identificar y evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de Gla-300 versus Gla-100 en pacientes adultos con DM2 mal controlada en

tratamiento basal-bolo¹ con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro), que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno; con especial interés en los resultados de hipoglicemia nocturna severa.

- Tras nuestra búsqueda sistemática de literatura, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) una elaborada por la Red Escocesa Intercolegiada sobre Directrices (SIGN, por sus siglas en inglés) y otra elaborada por la Diabetes Canada; una sinopsis de la evidencia publicado por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés); y un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) de fase III con un periodo de seguimiento de 6 meses (EDITION 1) y su extensión hasta los 12 meses.
- Con respecto a las GPC, ambas permiten concluir que la única evidencia que evalúa nuestra pregunta en cuestión proviene del estudio EDITION 1. En particular, sólo la guía canadiense realiza una recomendación sobre el uso de Gla-300 en comparación con Gla-100 (grado C: basada en evidencia con limitaciones) en pacientes adultos con DM2, manifestando que esta puede utilizarse opcionalmente para reducir la hipoglicemia en general y nocturna; más no se manifiestan beneficios sobre la hipoglicemia nocturna en su forma severa. Aquí, es importante mencionar que los beneficios referidos sobre la hipoglicemia en general no se condicen con los resultados reportados en el estudio EDITION 1 ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para este desenlace.
- El estudio EDITION 1 fue un ECA que comparó la eficacia y seguridad de Gla-300 versus Gla-100 en pacientes con DM2 mal controlada en tratamiento intensivo con insulina basal-bolo durante 6 meses. El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad de Gla-300 versus Gla-100 en los cambios de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Sus resultados mostraron que Gla-300 no era inferior a Gla-100 en la reducción de los niveles de HbA1c, pero ofrecía un beneficio modesto en la reducción del riesgo de hipoglicemia nocturna confirmada o severa (desenlace compuesto que incluye minoritariamente casos de hipoglicemia nocturna severa); RR=0.79, IC95 % 0.67 – 0.93. Por otro lado, no se reportaron diferencias en la tasa de pacientes con niveles de HbA1c <7.0 %, hipoglicemia nocturna severa, hipoglicemia severa en general, hipoglicemia en general, eventos adversos (EA) totales, EA serios y retiros debido a EA. La extensión del estudio hasta los 12 meses tampoco mostró diferencias en relación a la seguridad. No se evaluó la calidad de vida de los pacientes.

¹ Es decir, una dosis basal de Gla-100 y dosis pre-prandiales de insulina lispro (antes de la comida).

- El estudio EDITION 1 tuvo una serie de limitaciones metodológicas que afectaron la validez interna de sus resultados, incluyendo el diseño de etiqueta abierta (no ciego), la posible confusión por el ajuste de la dosis de insulina prandial, y el posible conflicto de interés. Esto aumenta el riesgo de sesgo a favor del fármaco de interés, especialmente si su seguridad se mide a través de desenlaces blandos (hipoglicemia), como es el caso de este ensayo clínico.
- Con respecto a la información de relevancia para nuestra evaluación, el estudio EDITION 1 no demostró que Gla-300 ofrezca un beneficio clínico en comparación con Gla-100 sobre la reducción del riesgo de hipoglicemia nocturna severa. Específicamente, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que también pudo deberse a un tamaño de muestra insuficiente para detectar diferencias en este desenlace. Por su parte, la reducción estadísticamente significativa de los eventos de hipoglicemia nocturna confirmada o severa con Gla-300, además de ser modesta (reducción absoluta del 10 %) y poco sólida (con un límite superior del IC95 % del RR cercano a la unidad que representa el valor nulo de significancia estadística), debe ser interpretada considerando las limitaciones metodológicas del estudio. Al respecto, es importante mencionar que este desenlace no reemplaza nuestro desenlace de especial interés, hipoglicemia nocturna severa, ya que comprende una población más amplia de pacientes, incluidos los que experimentaron hipoglicemia nocturna confirmada (≤ 3.9 mmol/L) sintomática o asintomática.
- Nuestra apreciación crítica en relación al estudio EDITION 1 no difirió a la elaborada por NICE, quienes señalaron que la reducción estadísticamente significativa sobre el riesgo de hipoglicemia nocturna confirmada o severa no se tradujo en un beneficio clínicamente importante. Adicionalmente indicaron que Gla300 no es bioequivalente a Gla-100 y que su uso puede conducir a posibles errores de medicación con otras insulinas de menor intensidad.
- Así, la evidencia disponible a la actualidad no permite sustentar un beneficio neto con Gla-300 respecto a Gla-100 en pacientes adultos con DM2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro), que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno.
- Adicionalmente, se debe tener en cuenta que Gla-300 es un medicamento de alto costo, no solo en base a su costo unitario, sino también debido al gran número de pacientes con dicha condición (carga de la enfermedad) y la cronicidad de su uso. En ese sentido, la aprobación de uso de Gla-300 en EsSalud no se justifica al

no haber demostrado un beneficio adicional respecto a las opciones terapéuticas disponibles en la institución, que a su vez son menos costosas.

- Por lo previamente expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de insulina glargina 300 unidades/ml en pacientes adultos con DM2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro), que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno.

II.

INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de insulina glargina 300 unidades/ml versus insulina glargina 100 unidades/ml en pacientes adultos con DM2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina, que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno. Así, el médico endocrinólogo Richard López Vásquez, de la Red Asistencial Lambayeque, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de glargina 300 unidades/ml según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico de la Red Asistencial Lambayeque

P	Paciente adulto con Diabetes Mellitus tipo 2 que persiste con episodios de hipoglicemia nocturna severa
I	Insulina glargina U-300 30 unidades una vez al día por vía subcutánea
C	Insulina glargina U-100
O	Disminución de episodios de hipoglicemia nocturna severa en diabetes mellitus tipo 2

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron a cabo reuniones técnicas con el médico internista Gabriel Vidal Domínguez y con el médico endocrinólogo Alberto Teruya Gibu, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO consensuada con especialistas

P	Pacientes adultos con DM tipo 2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro)*, que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno.
I	Insulina glargina 300 unidades/ml
C	Insulina glargina 100 unidades/ml
O	Hipoglicemia nocturna severa (desenlace de especial interés) [†]

	Hipoglicemia severa en general [†] Eventos adversos Calidad de vida Eficacia [‡]
--	---

*Es decir, una dosis basal de Gla-100 y dosis pre-prandiales de insulina lispro (antes de la comida).

†La **hipoglicemia severa**, en términos generales, se define como evento de hipoglicemia (un nivel bajo de glicemia, por lo general <70 mg/dl o 3.9 mmol/L) que requiere de la asistencia de otra persona (médica y no médica) para administrar carbohidratos, glucagón u otras acciones correctivas. La **hipoglicemia nocturna severa** es un desenlace de especial interés debido al mayor riesgo teórico de morbilidad durante la noche, ya que es el periodo de máxima sensibilidad a la insulina y el periodo más largo entre el autocontrol de la glucosa en plasma y entre la ingesta de alimentos. Además, puede afectar la corrección oportuna de la hipoglucemia debido a la posible inadvertencia de los síntomas. ‡No inferioridad en los cambios de los niveles de hemoglobina glicosilada.

B. ASPECTOS GENERALES

La DM2 es una enfermedad metabólica que se caracteriza por el aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglicemia) debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas, por lo común acompañado de resistencia a esta hormona (American Diabetes Association, 2018). Generalmente, esta enfermedad aparece en la edad adulta, aunque el número de casos está aumentando en niños y adolescentes. Está asociada con la obesidad, la poca actividad física y la mala alimentación, y su morbilidad está determinada fundamentalmente por las complicaciones macrovasculares y microvasculares (Organización Mundial de la Salud, 2018).

La DM2 representa entre el 90 y 95 % de todos los casos de diabetes y se estima que alrededor de un 50 % se encuentra sin diagnosticar (American Diabetes Association, 2018; International Diabetes Federation, 2017). Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), en el mundo hay más de 425 millones de personas que padecen esta enfermedad y solo en el año 2017 fue causa directa de 4 millones de muertes (International Diabetes Federation, 2017).

En el Perú, la DM es la quinta causa de muerte entre todas las enfermedades. En el 2016, alrededor de 52,367 personas fueron diagnosticadas con DM en nuestro país, resultando en una tasa de incidencia de 162.39 casos nuevos por cada 100,000 personas. Ese mismo año, alrededor de 3,924 personas murieron por DM, resultando en una tasa de mortalidad de 12.17 muertes por cada 100,000 personas. Adicionalmente, se estima que aproximadamente 932,531 peruanos se encuentran viviendo con DM, resultando en una tasa de 2,891.79 casos prevalentes por cada 100,000 personas (Institute for Health

Metrics and Evaluation, 2017). En el contexto del Seguro Social del Perú (EsSalud), en el año 2015 se atendieron 146,996 casos de pacientes con DM y se estima que aproximadamente 700,000 asegurados padecen de esta enfermedad, es decir, un 7% de la población afiliada.

El diagnóstico de la DM2 se establece mediante la presencia de los signos clásicos de la hiperglicemia (polidipsia, poliuria y pérdida inexplicable de peso) más una concentración plasmática de glucosa causal² ≥ 200 mg/dL, una concentración plasmática de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL en dos oportunidades diferentes (con un tiempo no mayor de 72 horas entre una u otra medición), o una concentración plasmática de glucosa ≥ 200 mg/dL 2 horas después de beber una solución con 75g de glucosa. También se puede diagnosticar mediante el uso de la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (American Diabetes Association, 2018).

Los síntomas de la DM2 incluyen: aumento de la sed, micción frecuente, cansancio, hormigueo o entumecimiento de las manos y pies, infecciones micóticas recurrentes de la piel, y demora en la curación de las heridas. Muchas personas con DM2 no son conscientes de su condición por periodos prolongados. Como resultado, varios de ellos son diagnosticados por primera vez cuando presentan una complicación debido a hiperglicemia, como úlceras en el pie, cambios en la visión, insuficiencia renal o infecciones (International Diabetes Federation, 2017).

Los objetivos terapéuticos del tratamiento farmacológico de la DM2 son lograr el control de los síntomas y el control glicémico para prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida de las personas con esta condición, y reducir la morbilidad y mortalidad. Por lo general, el tratamiento comienza utilizando metformina como monoterapia, a la cual se añaden escalonadamente otros medicamentos de acuerdo con la respuesta de los pacientes. En pacientes que no logran el control glicémico con la terapia oral, se inicia la terapia con insulina basal (por ejemplo, NPH³ o glargina), que puede complementarse con inyecciones de insulina de acción rápida (por ejemplo, Lispro) antes de la comida en caso de una falla posterior del control glicémico (también llamado tratamiento intensivo con insulina basal-bolo) (Inzucchi et al., 2015).

Dentro de las complicaciones agudas más preocupantes del tratamiento intensivo con insulina, se encuentra la **hipoglicemia severa**, que se define como evento de hipoglicemia (un nivel bajo de glicemia, por lo general <70 mg/dl o 3.9 mmol/L) que requiere de la asistencia de otra persona (médica y no médica) para administrar carbohidratos, glucagón u otras acciones correctivas. Esta complicación puede conllevar a

2 Causal se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida.

3 Neutral Protamine Hagedorn

convulsiones, pérdida del conocimiento, deterioro de la calidad de vida, eventos cardiovasculares, coma y posible muerte súbita (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018; Ministerio de Salud del Perú, 2015). En general, se estima que la incidencia anual de al menos un episodio de hipoglicemia severa en pacientes con DM2 tratados con insulina es de aproximadamente 2.3 % (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998), sin diferencias en el número promedio de episodios ocurridos durante el día versus la noche (Gehlaut, Dogbey, Schwartz, Marling, & Shubrook, 2015).

Entre las diversas recomendaciones para reducir el riesgo de hipoglicemia (en términos generales) en pacientes con DM2 insulino-requiriente, se encuentra el evitar las farmacoterapias asociadas con un mayor riesgo de la misma (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018). Al respecto, algunos expertos en la materia sostienen que los episodios de hipoglicemia, en especial los nocturnos, son menos comunes en individuos que usan análogos de insulina⁴ de acción rápida (Lispro, Aspart, Glulisina) en lugar de insulina regular antes de las comidas, y en individuos que usan análogos de insulina de acción prolongada (Glargina, Detemir, Degludec) en lugar de NPH como insulina basal (Cryer, 2018). Sin embargo, en varios países a nivel mundial y de Latinoamérica, el uso de análogos de insulina sigue siendo un tema controversial, que hace que los tomadores de decisiones de los sistemas de salud se enfrenten continuamente con solicitudes de inclusión de estos medicamentos de alto costo (Sanchez, Jimbo, Henríquez, & Bermúdez, 2015).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con DM2 insulino-requiriente son tratados con las siguientes opciones: insulina regular (cristalina), insulina NPH humana, insulina lispro (en pacientes con hipoglicemia postprandial frecuente o hiperglicemia postprandial persistente, a pesar de insulina regular) e insulina glargina (en pacientes con alto riesgo de hipoglicemia severa⁵); todas en concentración de 100 unidades/ml. A pesar de esta diversidad de productos farmacéuticos, los médicos especialistas solicitan la aprobación de uso de glargina de 300 unidades/ml (Gla-300), no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, considerando que este podría ofrecer un beneficio adicional respecto a insulina glargina de 100 unidades/ml (Gla-100) en pacientes adultos con DM2 insulino-requiriente, que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno a pesar del uso de Gla-100. Es importante mencionar que, a pesar de no existir

4 Los análogos de la insulina son moléculas similares a la insulina humana, modificadas por bioingeniería genética en las que se ha cambiado la secuencia de aminoácidos. Estas modificaciones de la molécula de insulina alteran tanto la absorción como el inicio y la duración de la acción.

5 Los principales factores de riesgo para hipoglicemia severa en pacientes con DM2 incluyen: historia de hipoglicemia severa, insuficiencia renal, neuropatía, edad avanzada y déficit cognitivo (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018).

una clara relación de dosis-respuesta con el uso de insulina glargina, se decidió llevar a cabo esta evaluación en base al argumento de que Gla-300 tendría una farmacocinética y farmacodinamia más constante y prolongada en comparación con Gla-100.

Por lo expuesto, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de Gla-300 versus Gla-100 en pacientes adultos con DM2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro), que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: INSULINA GLARGINA

La actividad principal de la insulina, incluida la insulina glargina, es la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen los niveles de glucosa en sangre, estimulan la captación de glucosa periférica, principalmente a través del músculo esquelético y la grasa, e inhiben la producción de la glucosa hepática. También inhiben la lipólisis y proteólisis, y aumentan la síntesis de proteínas (European Medicines Agency, 2018).

La insulina glargina no se encuentra en la lista de medicinas esenciales de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2015).

Insulina Glargina 100 unidades/mL

Gla-100 es un análogo de la insulina que se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando una cepa de laboratorio no patógena de *Escherichia coli* como organismo de producción. Difiere estructuralmente de la insulina humana por la adición de dos moléculas de arginina después de la posición B30 y la sustitución de la asparagina por glicina en la posición A21. Esta modificación le permite permanecer soluble dentro del pH ácido de la solución de inyección y menos soluble al pH del tejido fisiológico. Después de la inyección subcutánea, la solución ácida se neutraliza, dando lugar a la formación de un microprecipitado dentro del depósito subcutáneo, a partir del cual se libera lentamente insulina glargina (European Medicines Agency, 2018; Wang, Zassman, & Goldberg, 2016).

Gla-100, registrada por Sanofi con el nombre de 'Lantus', se encuentra aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos, European Medicines Agency (EMA) para mejorar el control glicémico en pacientes con DM tipo 1 y 2 (European Medicines Agency, 2018; U.S. Food and Drug Administration, 2018)

En Perú, Gla-100 está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para su comercialización con los siguientes registros sanitarios:

Tabla 3. Registro Sanitario del producto Gla-100 (DIGEMID - MINSA, 2018b)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Presentación	Fecha de vencimiento
BE00407	LANTUS 100 U/mL	Solución inyectable	vial x 10mL	09/07/2017(**)
BE00408	LANTUS 100 U/mL	Solución inyectable	vial x 10mL	09/07/2017(**)

(**) La vigencia del registro sanitario de este producto se encuentra prorrogada hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria.

Insulina Glargina 300 unidades/mL

La molécula de glargina en Gla-300 permanece sin cambios respecto a Gla-100. Gla-300 tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a Gla-100 y comparte los mismos metabolitos activos (M1 y M2). Sin embargo, Gla-300 permite la formación de un depósito subcutáneo más compacto con un área superficial más pequeña (generando un tiempo de residencia subcutáneo más prolongado con exposición a peptidasas tisulares), lo que conduce a una velocidad de redisolución reducida después de la inyección subcutánea. Esto produce un perfil de actividad más nivelado y una liberación de insulina más gradual y prolongada en comparación con Gla-100 (European Medicines Agency, 2018; Wang et al., 2016).

Gla-300, registrada por Sanofi con el nombre de 'Toujeo', se encuentra aprobado por la FDA para mejorar el control glicémico en pacientes adultos con DM. Como advertencia de etiqueta, la FDA contraindica su uso durante los episodios de hipoglicemia y en los casos de hipersensibilidad al medicamento o algún otro de sus componentes. Dentro de los eventos adversos que pueden surgir por su administración se encuentran la hipoglicemia, las reacciones alérgicas, las reacciones en el lugar de la inyección, la lipodistrofia, el prurito, la erupción cutánea, el edema y el aumento de peso (U.S. Food and Drug Administration, 2018). De forma similar, Gla-300 también cuenta con aprobación por parte de la EMA para el tratamiento de DM en adultos (European Medicines Agency, 2018).

Respecto a su posología, se recomienda que Gla-300 se administre una vez al día y a la misma hora todos los días. En pacientes con DM2 se puede administrar junto con otros medicamentos antidiabéticos y su administración es por vía subcutánea. La dosis inicial recomendada en pacientes con DM2 que no han sido previamente tratados con insulina es de 0,2 unidades/kg, seguida de ajustes individuales de dicha dosis. Con respecto al cambio entre Gla-100 y Gla-300 se menciona que estas presentaciones no son

bioequivalentes y no son directamente intercambiables; en ese sentido, se indica que al cambiar de Gla-100 a Gla-300, el cambio puede hacerse unidad por unidad, pero pueden ser necesarias dosis mayores de Gla-300 (aproximadamente 10-18 %) para alcanzar niveles adecuados de glucosa plasmática (European Medicines Agency, 2018).

En Perú, Gla-300 está aprobado por la DIGEMID hasta el 04 de enero del 2021, con número de registro: BE01034 y en presentación pluma recargada con 1.5 ml de solución inyectable (DIGEMID - MINSa, 2018b).

Costos del medicamento

En la tabla 4 se muestran los costos anuales por paciente tratado con Gla-300 y Gla-100, de acuerdo a las recomendaciones de dosis indicadas en la etiqueta aprobada por la EMA. Para realizar los cálculos se tomó como referencia la dosis de insulina glargina requerida por el paciente que motivó la solicitud de aprobación de uso de Gla-300 (paciente de 45 kilos).

Tabla 4. Costo anual del tratamiento con Gla-300 y Gla-100 por paciente (45 kg).

Medicamento	Composición	Costo/unidad S/	Dosis diaria	Vial/pluma anuales requeridas	Costo/anual S/
TOUJEO 300U/mL	Cada pluma contiene 1.5 mL de solución inyectable, equivalentes a 450 unidades.	94.00 ^a	30 UI ^c	25 lapiceros	2,350.00
LANTUS 100U/mL	Cada vial contiene 10 mL de solución inyectable, equivalentes a 1000 unidades.	85.00 ^b	26 UI	10 viales	850.00

a Precio Mínimo en el Sector Público. Fuente: Observatorio de Precios de DIGEMID. Fecha de consulta 11 de Setiembre de 2018 (DIGEMID - MINSa, 2018a)

b Fuente: Sistema Informático SAP – EsSalud. Fecha de consulta 11 de Setiembre de 2018 (Sistema SAP - EsSalud, 2018).

c Se consideraron dosis más altas de Gla-300 (aproximadamente 15%), de acuerdo con las recomendaciones descritas en la etiqueta de la EMA para los cambios de Gla-100 a Gla-300, y la opinión del médico solicitante.

III.

METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de Gla-300 versus Gla-100 en pacientes adultos con DM2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro), que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno. Se utilizó las bases de datos The Cochrane Library, Medline y TRIPDATABASE, priorizándose evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o meta-análisis de ensayos clínicos.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo Scottish Medicines Consortium (SMC), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y páginas web de organizaciones especializadas en diabetes. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron distintos términos de búsqueda, empleando lenguaje libre y términos MeSH⁶. A continuación, se presentan los términos de búsqueda empleados para las distintas bases de datos:

- Insulin glargine 300
- Insulin glargine 100
- Diabetes
- "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]
- "Insulin Glargine"[Mesh]
- "Hypoglycemia"[Mesh]
- Toujeo
- Lantus

⁶ Encabezados de Temas Médicos (en inglés, *MeSH* es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o meta-análisis (MA) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o ECA de fase III que hayan evaluado la pregunta PICO en cuestión.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las más actualizadas y las que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.

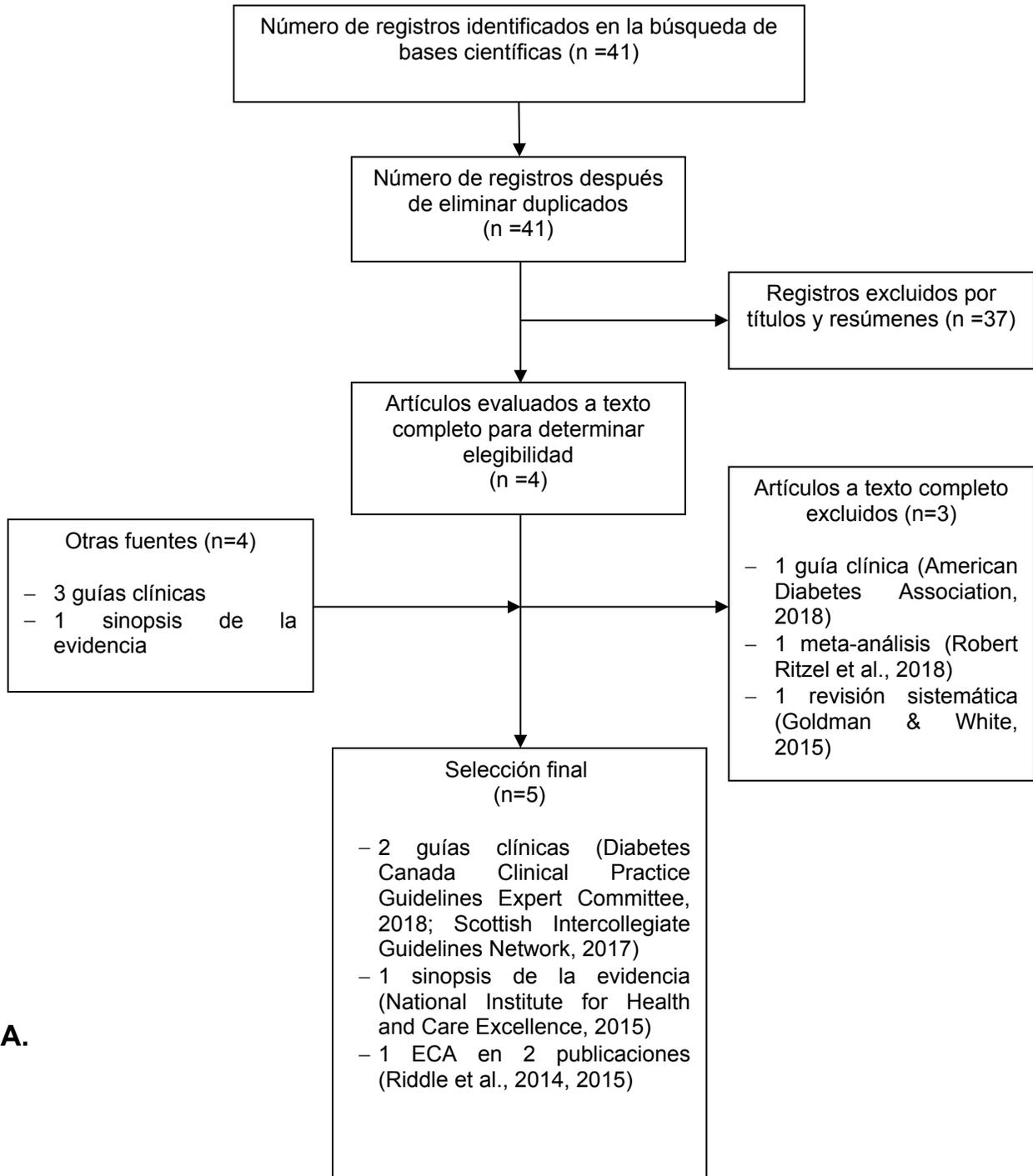
D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Para evaluar la validez interna de los ECA se utilizó la herramienta de evaluación del sesgo de la Colaboración Cochrane (Higgins & Sterne, 2011) que consta de seis dominios: la generación de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento, los datos de desenlace incompletos, la notificación selectiva de los resultados y otras posibles fuentes de sesgo.

IV.

RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A.

ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de Gla-300 versus Gla-100 en pacientes adultos con DM2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro), que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de Práctica Clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2017). “*Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes*”.
- (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018). “*Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*”.

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (American Diabetes Association, 2018). “*Standards of Medical Care in Diabetes -- 2018*”. Se excluyó porque no brinda recomendaciones y/o no proporciona evidencia para nuestra población de interés.

Revisiones sistemáticas o meta-análisis

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Robert Ritzel et al., 2018) “*Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/ml vs glargine 100 U/ml: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes*”. Este meta-análisis se excluyó porque no fue el producto de una RS, sino de la selección de tres ECAs. Además, este MA no se limitó a nuestra población de interés.
- (R. Ritzel et al., 2015) “*Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes*”. Este meta-análisis se excluyó porque no fue el producto de una RS, sino de la selección de tres ECAs. Además, este MA no se limitó a nuestra población de interés.
- (Goldman & White, 2015) “*New Insulin Glargine 300 U/ml for the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus*”. Esta RS se utilizó como fuente de estudios primarios que proporcionan información sobre la pregunta PICO en cuestión. Así, basado en una búsqueda de literatura realizada hasta junio del 2015, la RS

identificó como único ECA realizado en nuestra población de interés el estudio EDITION 1, el cual fue reportado en dos publicaciones. Ambas fueron evaluadas al detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se identificaron ETS que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Sinopsis de la evidencia

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (National Institute for Health and Care Excellence, 2015). “*Type 2 diabetes mellitus in adults: high-strength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo)*”.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Riddle et al., 2014) “*New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1)*”.
- (Riddle et al., 2015) “*One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension*”.

Se verificó la existencia de otros ECAs publicados después de la fecha de última búsqueda de la RS de Goldman et al., sin embargo, no se identificaron estudios adicionales.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 – “Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. SIGN 154” (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2017)

La presente guía fue desarrollada por la Red Escocesa Intercolegiada sobre Directrices (SIGN, por sus siglas en inglés) con el propósito de brindar recomendaciones sobre los objetivos óptimos para el control de la glucosa y la prevención de sus complicaciones, y sobre los riesgos y beneficios de las principales clases terapéuticas de agentes reductores de la glucosa e insulinas actualmente disponibles. Las recomendaciones sobre las intervenciones en esta guía se basan en la calidad de la evidencia científica (del 1++ al 4)⁷ y el consenso del panel de miembros elaboradores del documento, utilizando las palabras “debe ser usada” para una recomendación fuerte y “debe ser considerada” para una recomendación condicional.

En la sección sobre la selección de la insulina basal, se refiere que existen tres ECAs de calidad moderada que han demostrado menores tasas de hipoglicemia en general y nocturna con Gla-300 comparado con Gla-100 (basado en un nivel de evidencia 1+, esto es, ECA con bajo riesgo de sesgo). Como fuente de evidencia se citan los estudios EDITION 1, 2 y 3. El estudio EDITION 1 fue evaluado al detalle en la sección de ECAs del presente dictamen, mientras que los estudios EDITION 2 y 3 fueron excluidos por no considerar nuestra población de interés. Es de notar, que la SIGN no menciona efecto alguno con Gla-300 sobre el desenlace de interés, hipoglicemia nocturna severa, lo cual será discutido más adelante en este documento.

Adicionalmente, la SIGN hace una recomendación condicional sobre el uso de análogos de la insulina (en términos generales) de acuerdo al riesgo de hipoglicemia, por ejemplo, en aquellos que sufren de episodios recurrentes de hipoglicemia o que requieren de asistencia para la administración de las inyecciones de insulina. Una recomendación condicional significa que los beneficios de la intervención sobrepasarían los daños producidos, sin embargo, su elección puede variar según los valores y preferencias de la persona. Dicho de otro modo, se trata de una recomendación opcional.

7 Nivel de evidencia: 1++ (MA de alta calidad, RS de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo), 1+ (MA bien elaborado, RS o ECA con bajo riesgo de sesgo), 1- (MA, RS o ECA con alto riesgo de sesgo), 2++ (RS de estudios de caso-control o cohorte de alta calidad, estudios de caso-control o cohorte de alta calidad con bajo riesgo de sesgo y probabilidad alta de relación causal), 2+ (Estudios de caso-control o cohorte bien elaborados con bajo riesgo de sesgo y probabilidad moderada de relación causal), 2- (Estudios de caso-control o cohorte con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de relación no causal), 3 (estudios no analíticos), 4 (opinión de expertos).

Como se puede observar, en la guía no se realizan recomendaciones específicas que respondan a nuestra pregunta PICO de interés, es decir, no se especifica si la Gla-300 es una intervención recomendada en pacientes con DM2 insulino-requiriente, que persisten con episodios de hipoglicemia nocturna severa a pesar de uso de Gla-100. Debido a ello, la información queda muy sujeta a la interpretación de los profesionales de salud a cargo del manejo de los pacientes.

Con respecto a la información de relevancia para nuestra pregunta PICO, esta guía permite concluir lo siguiente: 1) que la única evidencia que evalúa nuestra pregunta en cuestión proviene del estudio EDITION 1, el cual forma parte del cuerpo de la evidencia del presente documento, y 2) que la evidencia disponible hasta la fecha no es concluyente respecto a los beneficios de Gla-300 comparado con Gla-100 en relación a la tasa de hipoglicemia nocturna severa, requiriéndose aún de más estudios.

Al evaluar el rigor metodológico de la guía, utilizando los criterios del dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, se observa esta GPC tiene la ventaja de tener actualizaciones constantes, utilizar métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describir los criterios para la selección de la evidencia, y considerar los beneficios y riesgos de las recomendaciones.

Diabetes Canada, 2018 – “*Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*” (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018).

El propósito de esta guía elaborada por la *Diabetes Canada* es informar sobre las pautas generales del cuidado de la DM. Esta guía también pretende mejorar la prevención de la diabetes en Canadá y reducir la carga de las complicaciones en los pacientes que viven con esta enfermedad. La guía utilizó un instrumento de gradación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la calidad de la evidencia⁸ fue medida como IA, 1B, 2, 3 y 4, y la fuerza de las recomendaciones⁹ como A, B, C o D.

En la sección “Manejo Farmacológico de la Glicemia en adultos con DM2”, se menciona que cuando la prioridad del tratamiento es disminuir el riesgo de hipoglicemia, se puede utilizar Gla-300 en lugar de Gla-100 para reducir la hipoglicemia en general y nocturna.

⁸ Nivel de evidencia: 1A (RS o MA de ECAs de alta calidad, o ECA bien diseñado), 1B (ensayo clínico no aleatorizado o estudios de cohorte con resultados indiscutibles), 2 (ECA o RS que no cumple con los criterios del nivel 1), 3 (ensayo clínico no aleatorizado, estudios de cohorte, o RS o MA de estudios de nivel 3), 4 (otros).

⁹ Grado de recomendación: A (la mejor evidencia tuvo un nivel 1), B (la mejor evidencia tuvo un nivel 2, C (la mejor evidencia tuvo un nivel 3), D (la mejor evidencia tuvo un nivel 4 o fue un consenso).

Esta recomendación fue clasificada como grado C con nivel de evidencia 3, citándose un meta-análisis a nivel individual de los estudios EDITION 1, 2 y 3 (R. Ritzel et al., 2015), el cual fue excluido de la presente evaluación por no limitarse a nuestra población de interés. No obstante, el estudio EDITION 1, el único realizado en nuestra población de interés, fue evaluado al detalle en la sección de ECAs del presente dictamen. Si bien la evidencia que sustenta la recomendación consiste en un MA de ensayos clínicos aleatorizados, los elaboradores de la guía optaron por asignarle un nivel de evidencia más bajo al indicado en su clasificación (nivel de evidencia 3), porque las personas con DM no representaban una población específica de pacientes con DM y/o debido a la baja confiabilidad en los resultados reportados para una población específica.

Respecto a la fuerza de la recomendación, es de notar que esta fue catalogada como débil, lo que refleja una gran incertidumbre respecto a la magnitud del efecto de Gla-300 comparado con Gla-100 sobre la hipoglicemia en general y nocturna, en pacientes adultos con DM2. Sin embargo, lo más sobresaliente es advertir que los elaboradores de la guía no mencionan ningún beneficio con Gla-300 sobre el desenlace de interés, hipoglicemia nocturna severa.

Con respecto a la importancia de esta guía para nuestra pregunta PICO, se destaca que incluye la misma evidencia identificada como relevante en la presente evaluación, y que esta no permite respaldar un beneficio adicional con Gla-300 respecto a Gla-100 en la reducción del riesgo de hipoglicemia severa, a predominio nocturno, en nuestra población de interés.

Al evaluar el rigor metodológico de la guía, utilizando los criterios del dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento AGREE II, se observa esta GPC tiene la ventaja de utilizar un método sistemático para la búsqueda de la evidencia y describir los métodos utilizados para formular las recomendaciones, la relación con la evidencia y los beneficios y riesgos. Además, esta GPC fue revisada por expertos externos antes de su publicación e incluyó un procedimiento para actualización.

ii. Sinopsis de Estudios

National Institute for Health and Care Excellence, 2015 – “Type 2 diabetes mellitus in adults: high-strength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo) (ESNM65)” (National Institute for Health and Care Excellence, 2015)

Se trata de una sinopsis de la evidencia elaborado por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo fue recopilar información respecto al uso de Gla-300 en pacientes adultos con DM2.

En el documento se describen tres ECAs con Gla-300 en pacientes con DM2 (EDITION 1, 2 y 3) y un meta-análisis realizado con la información de estos tres ECAs (R. Ritzel et al., 2015). A continuación, se resume la información concerniente al análisis crítico del estudio EDITION 1, que es el único que contempla nuestra población de interés.

Brevemente, el estudio EDITION 1 fue un ensayo clínico de no inferioridad que comparó la eficacia y seguridad de Gla-300 versus Gla-100 en pacientes con DM2 en tratamiento intensivo con insulina basal-bolo con un periodo de seguimiento de 6 meses. Sus resultados mostraron que Gla-300 no era inferior a Gla-100 en la reducción de los niveles de HbA1c, pero ofrecía un beneficio modesto en la reducción del riesgo de hipoglicemia nocturna confirmada o severa. No se reportaron diferencias en relación a otros desenlaces de importancia para fines del presente dictamen.

Dentro de las limitaciones del EDITION 1 referidas por NICE, se encuentra el diseño de etiqueta abierta del estudio (sin ciego), consecuencia de las diferentes presentaciones de pluma de Gla-300 y Gla-100, lo que puede conllevar a un sesgo de tecnología a favor de la nueva insulina o un sesgo de familiaridad a favor del comparador. Se refiere además que existió una falta de control por factores de confusión, en particular, sobre la dosis de insulina prandial administrada. Asimismo, los criterios de inclusión, como la selección de pacientes en tratamiento con insulina basal de 42 unidades al día o más, pueden llevar a que los resultados del estudio no sean extrapolables a personas que no cumplen con estas características. Sumado a ello, NICE resalta que en el estudio la mayoría de episodios de hipoglicemia ocurrieron durante el día lo que sugiere que la administración de la insulina prandial pudo haber influido en este resultado. En referencia al análisis de los hallazgos, NICE refiere que en el estudio no se reportaron los resultados del análisis por protocolo, que generalmente se utiliza para los estudios de no inferioridad.

Sobre la importancia clínica de los resultados, NICE menciona que si bien Gla-300 mostró una reducción estadísticamente significativa sobre el riesgo de hipoglicemia nocturna confirmada o severa en comparación con Gla-100 (en aproximadamente 1 evento por persona al año), esto no se tradujo en un beneficio clínicamente importante. Al respecto, NICE señala que el modesto efecto observado podría estar relacionado con el uso de una

dosis de insulina basal más alta en el grupo tratado con Gla-300 (en promedio, 10% más que Gla-100); es decir, la ausencia de un beneficio robusto podría deberse al requerimiento de una dosis más alta en el grupo tratado con Gla-300. Con respecto a los eventos hipoglicémicos nocturnos severos, se menciona que estos fueron raros y muy pocos como para poder realizar un análisis con suficiente poder estadístico.

Sobre las limitaciones del producto, NICE menciona que el uso de Gla-300 puede conducir a posibles errores de medicación con otras insulinas de menor intensidad. Al respecto, refiere que Gla-30 no es bioequivalente a Gla-100 y que se requiere un ajuste de la dosis. Por otro lado, menciona que existe información muy limitada con Gla-300 sobre las complicaciones macrovasculares y microvasculares, y sobre la seguridad a largo plazo. También se señala que los productos de insulina de alta concentración, como Gla-300, han sido desarrollados con el fin de reducir el número y el volumen de las inyecciones, lo que puede ser menos doloroso para los pacientes que requieren grandes volúmenes de insulina basal. Sin embargo, hasta la fecha, no existe información sobre la tasa de dolor en el sitio de inyección en pacientes tratados con Gla-300 en comparación con Gla-100. Asimismo, es importante mencionar que en el estudio EDITION 1, no se reportaron los volúmenes de inyección utilizados.

La valoración crítica realizada por NICE respecto al estudio EDITION 1 (evidencia que responde a nuestra pregunta PICO), nos permite concluir que: i) Gla-300 y Gla-100 tienen eficacia similar en términos de reducción de los niveles de HbA1c; ii) Gla-300 tiene un efecto modesto sobre la reducción del riesgo de hipoglicemia nocturna o severa, sin embargo, esta no es clínicamente relevante; iii) las principales limitaciones del estudio fueron su diseño de etiqueta abierta y la falta de un control sobre la dosis de insulina prandial administrada; iv) en referencia a la hipoglicemia nocturna severa, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin embargo, esto pudo deberse a un tamaño de muestra insuficiente para detectar diferencias (o error de tipo II).

iii. Ensayos Clínicos

Ensayo clínico de fase III EDITION 1 ClinicalTrials.gov ID: NCT01499082.

En esta sección se presentan los resultados de dos publicaciones del estudio EDITION 1. La primera fue publicada con un periodo de seguimiento de 6 meses (Riddle et al., 2014), mientras que la segunda corresponde a su fase de extensión con un periodo de seguimiento de 12 meses (Riddle et al., 2015).

El objetivo del estudio EDITION 1 fue comparar la eficacia y la seguridad de Gla-300 versus Gla-100 en personas con DM2 en tratamiento con insulina basal-bolo. Se trata de un ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado, de etiqueta abierta, y patrocinado por Sanofi, la compañía farmacéutica que produce Gla-300. El estudio se llevó a cabo en 13 países de América del Norte, Europa y África del Sur. Se incluyeron 807 pacientes adultos con DM2 que habían estado utilizando insulina basal (≥ 42 unidades/día de Gla-100 o insulina NPH) e insulina a la hora de la comida (con insulina Lispro, Aspart o Glulisina) con o sin metformina por al menos 1 año y que tenían un nivel de HbA1c de 7.0 % a 10.0 % (≥ 53 a ≤ 86 mmol/mol). Se excluyeron los pacientes que habían estado utilizando otras insulinas, o medicamentos para reducir los niveles de glucosa (inyectables u orales) en los últimos tres meses, y los pacientes con historia de retinopatía diabética proliferativa, enfermedad cardíaca, renal o hepática, y otras enfermedades sistémicas clínicamente importantes.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir una inyección diaria de Gla-300 o Gla-100 por la noche. La aleatorización se estratificó por niveles de HbA1c < 8.0 % (< 64 mmol/mol) y ≥ 8.0 % (≥ 64 mmol/mol). Los participantes fueron entrenados para realizar la auto-medición de la glucosa plasmática de manera rutinaria utilizando un medidor de glucosa y tiras reactivas.

En los participantes que previamente habían utilizado Gla-100 o insulina NPH una vez al día, la dosis inicial de Gla-300 o Gla-100 fue la dosis de insulina utilizada en los 3 días anteriores a la aleatorización. En los pacientes que previamente habían utilizado insulina NPH más de una vez al día, la dosis inicial se redujo en aproximadamente 20 %. En general, la dosis de insulina basal se ajustó semanalmente con el objetivo de alcanzar una glucosa plasmática auto-medida (GPAM) antes del desayuno de 4.4 a 5.6 mmol/litro, basada en la mediana de los 3 últimos días. La dosis de insulina a la hora de la comida se ajustó a criterio del investigador después de optimizar la insulina basal, pero podía reducirse antes de ser necesario cuando se aumentaba la dosis basal. La titulación de la dosis de insulina a la hora de la comida se basó en la GPAM post-prandial (rango objetivo 6.7-8.9 mmol/L) o en los valores antes de la siguiente comida o al acostarse (5.0-7.2 mmol/L). La metformina se continuó durante todo el estudio en la dosis inicial.

El desenlace primario fue el cambio en los niveles de HbA1c desde la línea basal hasta el sexto mes o la última visita. Los desenlaces secundarios de eficacia incluyeron: el cambio desde la línea basal en la glucosa plasmática en ayunas, el porcentaje de participantes con HbA1c < 7.0 % (53 mmol/mol) o ≤ 6.5 % (48 mmol/mol), el cambio en las dosis diarias de insulina basales y total, y el cambio en el peso corporal. Los desenlaces de seguridad incluyeron: el porcentaje de participantes con uno o más eventos hipoglicémicos nocturnos (00:00 a 05:59 horas) confirmados (≤ 3.9 mmol/L sintomáticos o asintomáticos)

o severos (que requieren asistencia de otra persona), reportados entre la semana 9 y el sexto mes; el porcentaje de participantes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección; y la aparición de eventos adversos serios. La satisfacción del tratamiento se evaluó mediante el Cuestionario de Satisfacción del Tratamiento de la Diabetes (DSTQ).

El análisis de los desenlaces de eficacia se realizó en la población de intención a tratar modificada (mITT), que fueron todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos 1 dosis de insulina del estudio y tuvieron una evaluación inicial y 1 o más después de la evaluación inicial. El estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad de Gla-300 en comparación con Gla-100, con un margen de no inferioridad $<0.4\%$ [<4.4 mmol/mol] para el límite superior del IC95 %. El análisis de los desenlaces de seguridad se realizó en todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos 1 dosis de insulina del estudio.

Riddle et al. 2014 – "New Insulin Glargine 300 Units/ml Versus Glargine 100 Units/ml in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1)" (Riddle et al., 2014)

De 807 participantes asignados al azar a Gla-300 (n=404) o Gla-100 (n=403), 404 y 402, respectivamente, recibieron la insulina del estudio (población de seguridad), y 404 y 400 formaron la población de mITT. El tratamiento se suspendió antes de los 6 meses en el 7.4 % (30/404) de los participantes tratados con Gla-300 y el 7.7 % (31/403) de los tratados con Gla-100. En la línea basal, los dos grupos tenían características similares; en promedio, la edad de los pacientes fue de 60 años, la duración de la enfermedad fue de 16 años, el nivel de HbA1c fue del 8.15 % (65.6 mmol/mol), el índice de masa corporal (IMC) fue de 36.6 kg/m² (desviación estándar 6.5), la dosis de insulina basal fue de 0.67 unidades/kg/día (70 unidades/día) y el 57 % tomaba metformina.

Los resultados de interés para nuestra pregunta PICO se muestran en la tabla 5 (adaptada de la sinopsis de la evidencia de Gla-300 elaborado por NICE) (National Institute for Health and Care Excellence, 2015).

Tabla 5. Resumen de los resultados del estudio EDITION 1 (6 meses).

Eficacia ^a	Gla-300	Gla-100	Análisis
	n=404	n=400	

Desenlace primario: cambio promedio en la HbA1c desde la línea basal hasta el sexto mes	-0.83 % [-9.1 mmol/mol] desde una línea basal de 8.15 % [65.6 mmol/mol]	-0.83 % [-9.1 mmol/mol] desde una línea basal de 8.16% [65.7 mmol/mol]	Diferencia del cambio promedio 0.00 % [0.00 mmol/mol], IC95 % -0.11 a 0.11 % [-1.2 a 1.2 mmol/mol] Se demostró la no inferioridad ^b
Desenlaces secundarios seleccionados:			
Participantes con HbA1c <7.0 % (53 mmol/mol) en el sexto mes	39.6 % (160/404)	40.9 % (164/400)	No se reportó un análisis estadístico
Dosis promedio de insulina basal en el sexto mes	0.97 unidades/kg/día (103 unidades/día) desde una dosis basal de 0.67 unidades/kg/día (70 unidades/día)	0.88 unidades/kg/día (94 unidades/día) desde una dosis basal de 0.67 unidades/kg/día (71 unidades/día)	Diferencia promedio 0.09 unidades/kg/día (IC95 % 0.062 a 0.124), p=0.0002 ^c
Seguridad^d	n=404	n=402	Análisis
Participantes que experimentaron al menos un episodio de hipoglicemia nocturna confirmada o severa desde la semana 9 hasta el sexto mes ^e	36.1 % (146/404)	45.8 % (184/402)	RR 0.79 (IC95 % 0.67 a 0.93), p=0.0045
Participantes que experimentaron al menos un episodio de hipoglicemia nocturna severa desde la línea basal hasta el sexto mes	2.0 % (8/404)	2.5 % (10/402)	RR 0.80 (IC95 % 0.32 a 2.00), p no significativo
Cambio promedio en el peso corporal	+0.9 kg	+0.9 kg	No se reportó un análisis estadístico
Participantes que reportaron la aparición de EA	6.4 % (26/404)	5.2 % (21/402)	No se reportó un análisis estadístico

serios			
Participantes que reportaron reacción en el sitio de inyección	2.2 % (9/404)	1.5 % (6/402)	No se reportó un análisis estadístico
Participantes con EA que conllevaron al retiro	1.5 % (6/404)	1.7 % (7/402)	No se reportó un análisis estadístico

Fuente: Tabla extraída y adaptada de la sinopsis de la evidencia de Gla-300 elaborado por NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2015).

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; p, valor de p; RR, riesgo relativo; EA, eventos adversos.

^a Población de intención a tratar modificada (mITT): todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos 1 dosis de insulina del estudio y tuvieron una evaluación inicial y 1 o más después de la evaluación inicial.

^b La no inferioridad se demostraba si el límite superior del IC95% para la diferencia promedio entre los grupos no excedía el 0.40% [<4.4 mmol/mol].

^c Calculado por el equipo técnico del IETSI, utilizando el programa estadístico STATA v.14 y el comando *ttesti*.

^d Población de seguridad: todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos 1 dosis de insulina del estudio.

^e Los autores del estudio eligieron este periodo de tiempo para evitar cualquier posibilidad de sesgo temporal del riesgo de hipoglicemia después de un cambio de una terapia conocida (en la mayoría de los casos Gla-100) a una nueva insulina desconocida. La reducción del riesgo en este desenlace también fue estadísticamente significativa desde la línea basal hasta el sexto mes: 44.6% para Gla-300 vs 57.5% para Gla-100, RR 0.78 (IC95% 0.68 a 0.89), $p=0.0002$.

Cabe mencionar que las dosis de insulina prandial aumentaron ligeramente en las primeras 2 semanas de tratamiento, pero fueron similares entre ambos grupos desde la línea basal. A los 6 meses, la dosis diaria total de insulina fue de 1.53 unidades/kg/día con Gla-300 y 1.43 unidades/kg/día con Gla-100. Al mismo tiempo, no se observaron diferencias significativas para los siguientes desenlaces: hipoglicemia severa en cualquier momento del día (hipoglicemia severa en general) (5.0 % para Gla-300 y 5.7 % para Gla-100; RR 0.87 [IC95 % 0.48 a 1.55]), cualquier hipoglicemia en cualquier momento del día (hipoglicemia en general), puntajes de satisfacción del tratamiento, y eventos adversos (EA). Los EA más comunes fueron las infecciones y los eventos gastrointestinales o musculo-esqueléticos.

Los EA serios también fueron similares entre ambos grupos, e incluyeron 2 comas hipoglicémicas en el grupo tratado con Gla-300. Tres participantes experimentaron un EA serio con desenlace fatal durante el estudio, uno en el grupo Gla-300 (carcinoma broncogénico) y dos en el grupo Gla-100 (uno por intoxicación multifármaco asociado con depresión recurrente y otro por insuficiencia cardíaca y renal crónica). Además, dos participantes adicionales en el grupo Gla-300 tuvieron un EA serio con desenlace fatal 4 y 12 días después de la discontinuación del tratamiento (uno por embolia pulmonar y otro por trombosis infecciosa y embolia cardíaca, respectivamente).

Riddle et al., 2015 – “One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension” (Riddle et al., 2015)

Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 6 meses continuaron recibiendo insulina basal de acuerdo con la aleatorización inicial, junto con la insulina a la hora de la comida. De los 807 pacientes enrolados en la fase inicial del estudio, 359 (89 %) en el grupo Gla-300 y 355 (88 %) en el grupo Gla-100 completaron los 12 meses de tratamiento. Las razones para el retiro no difirieron entre ambos grupos, siendo la más común la decisión del participante. En esta fase de extensión del estudio, la supervisión del tratamiento fue menos intensa que la primera fase (8 visitas de evaluación y 9 contactos telefónicos en la primera fase versus 2 visitas de evaluación y 2 contactos telefónicos en la extensión); debido a ello, para fines del presente dictamen, solo se consideraron los resultados de seguridad de esta publicación.

Tabla 6. Resumen de los resultados de la extensión del estudio EDITION 1 (12 meses).

Seguridad ^a	Gla-300	Gla-100	Análisis
	n=404	n=402	
Participantes que experimentaron al menos un episodio de hipoglicemia nocturna confirmada o severa hasta el 12.º mes	54.5 % (220/404)	64.7 % (260/402)	RR 0.84 (IC95 % 0.75 a 0.94), p=0.0031 ^b
Participantes que experimentaron al menos un episodio de hipoglicemia nocturna severa desde la línea basal hasta el 12.º mes	2.5 % (10/404)	3.2 % (13/402)	RR 0.77 (IC95 % 0.34 a 1.73), p no significativo
Cambio promedio en el peso corporal	+1.2 kg	+1.4 kg	Diferencia del cambio promedio -0.2 kg, IC95 % -0.7 a 0.3, p no significativo
Participantes que reportaron la aparición de EA serios	13.1 % (53/404)	15.4 % (62/402)	No se reportó un análisis estadístico
Participantes que reportaron reacción	3.0 % (12/404)	1.5 % (6/402)	No se reportó un análisis estadístico

en el sitio de inyección			
Participantes con EA que conllevaron al retiro	2.2% (9/404)	3.5% (14/402)	No se reportó un análisis estadístico

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; p, valor de p; RR, riesgo relativo; EA, eventos adversos.

^a Población de seguridad: todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos 1 dosis de insulina del estudio.

^b Calculado por el equipo técnico del IETSI, utilizando el programa estadístico STATA v.14 y el comando *csi*.

Adicionalmente a los resultados de seguridad reportados en la tabla 5, los autores reportaron tasas similares de EA totales (72 % con Gla-300 versus 69 % con Gla-100) e hipoglicemia severa en general (6.7 % con Gla-300 y 7.5 % con Gla-100; RR 0.90 [IC95 % 0.54 a 1.48]). Seis participantes experimentaron un EA serio con desenlace fatal durante el estudio, dos en el grupo Gla-300 (carcinoma broncogénico, n=1; bronconeumonía, n=1) y cuatro en el grupo Gla-100 (intoxicación con medicación después de depresión recurrente, n=1; infarto de miocardio, n=1; insuficiencia cardíaca crónica, n=1; paro respiratorio, n=1). Además, tres participantes adicionales fallecieron después de la discontinuación del tratamiento, dos en el grupo Gla-300 (embolia pulmonar, n=1; trombosis infecciosa, n=1) y uno en el grupo Gla-100 (causa desconocida).

Validez del estudio EDITION 1

El estudio EDITION 1 no responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen, por no tratarse de una población que persiste con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno. Además, teniendo en cuenta que nuestra población de interés son pacientes en tratamiento con Gla-100 (insulina basal) y Lispro (insulina en bolo), por ser los únicos análogos de la insulina disponibles en EsSalud, la población del estudio se consideró parcialmente representativa, dado que incluyó principalmente pacientes previamente tratados con Gla-100 (92 %), pero no reportó la proporción de pacientes tratados con insulina Lispro.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que en el estudio EDITION 1, la presentación de Gla-100 utilizado no fue exactamente la presentación disponible en EsSalud, esto es, Gla-100 en forma de vial. En su lugar, se utilizó la presentación de pluma precargada, que permite administrar entre 1 y 80 unidades de insulina en intervalos de 1 unidad, lo que permite ajustes de dosis más exactos. Además, en comparación a la presentación de vial, no requiere del uso de una jeringa externa. Si bien el contenido es el mismo, la diferencia en la presentación podría repercutir sobre la adherencia al tratamiento.

Adicionalmente, se advirtió que los resultados pueden no ser extrapolables a pacientes con requerimientos de insulina <42 unidades/día de Gla-100, así como a pacientes con

comorbilidades significativas, ya que estas poblaciones fueron excluidas del estudio. Del mismo modo, no se incluyeron participantes de países latinoamericanos, lo que no permite realizar una extrapolación rigurosa de sus conclusiones a nivel regional.

Con respecto a la validez interna del estudio, se detectaron una serie de limitaciones metodológicas las cuales generaron incertidumbre en torno a los resultados reportados, que incluyen, el diseño de etiqueta abierta del estudio, lo cual aumenta el riesgo de sesgo de detección (diferencias sistémicas en la evaluación de los resultados entre los brazos del estudio) y el sesgo de realización (diferencias sistemáticas en los cuidados entre los brazos del estudio), la posible confusión por el ajuste de la dosis de insulina prandial, y el potencial conflicto de interés, lo cual aumenta el riesgo de sesgo a favor del fármaco de interés (sesgo de la industria) (Lundh, Lexchin, Mintzes, Jb, & Bero, 2017), especialmente si su seguridad se mide a través de desenlaces blandos como es el caso de este ensayo clínico (los eventos hipoglicémicos fueron medidos/registrados por el paciente).

Finalmente, con respecto a la relevancia de este estudio para la pregunta PICO, los resultados del estudio EDITION 1 no permiten demostrar que Gla-300 ofrezca un beneficio clínico en comparación con Gla-100 sobre la reducción del riesgo de hipoglicemia nocturna severa. Específicamente, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que también pudo deberse a un tamaño de muestra insuficiente para detectar diferencias en este desenlace. En referencia al desenlace hipoglicemia nocturna confirmada o severa, que mostró diferencias estadísticamente significativas más no clínicamente relevantes entre ambos grupos, se debe enfatizar que este desenlace no sustituye nuestro desenlace de interés, hipoglicemia nocturna severa, ya que comprende una población más amplia de pacientes, incluidos los que experimentaron hipoglicemia nocturna confirmada (≤ 3.9 mmol/L) sintomática o asintomática. No obstante, conviene mencionar que existe una gran incertidumbre en relación a la validez de este resultado considerando las limitaciones metodológicas previamente descritas. No se reportaron diferencias estadísticas en otros desenlaces de interés para motivos de la presente evaluación.

V.

DISCUSIÓN

La DM2 es una condición metabólica crónica caracterizada por la resistencia a la insulina y producción de insulina pancreática insuficiente, lo que resulta en altos niveles de glucosa en sangre (hiperglicemia). Esta condición generalmente se asocia con obesidad, inactividad física, presión arterial elevada y niveles alterados de lípidos en sangre, y su morbimortalidad está determinada fundamentalmente por las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (aterosclerosis) (Organización Mundial de la Salud, 2018). La DM2 es una de las principales causas de ceguera, amputación de extremidades inferiores, y de enfermedad crónica; además de ser una causa importante de enfermedad cardiovascular, lo que puede resultar en muerte prematura. La DM2 representa entre el 90 y 95 % de todos los casos de DM (American Diabetes Association, 2018; International Diabetes Federation, 2017; Organización Mundial de la Salud, 2018).

La DM constituye una importante carga sanitaria y socioeconómica, no solo por su alta prevalencia sino también por las complicaciones crónicas que produce y su elevada tasa de mortalidad. En el Perú, la DM es la quinta causa de muerte entre todas las enfermedades. En el 2016, alrededor de 52,367 personas fueron diagnosticadas con DM en nuestro país, resultando en una tasa de incidencia de 162.39 casos nuevos por cada 100,000 personas. Ese mismo año, alrededor de 3,924 personas murieron por DM, resultando en una tasa de mortalidad de 12.17 muertes por cada 100,000 personas. Adicionalmente, se estima que aproximadamente 932,531 peruanos se encuentran viviendo con DM, resultando en una tasa de 2,891.79 casos prevalentes por cada 100,000 personas (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017). En el contexto de EsSalud, en el año 2015 se atendieron 146,996 casos de pacientes con DM y se estima que aproximadamente 700,000 asegurados padecen de esta enfermedad, es decir, un 7 % de la población afiliada.

Los objetivos del tratamiento de la DM2 (incluyendo la insulino terapia), incluyen el alcanzar un nivel apropiado de HbA1c, generalmente 7 % o menos (control glicémico), evitar las descompensaciones agudas, reducir las complicaciones a largo plazo, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida. Por lo general, el tratamiento comienza utilizando metformina como monoterapia, a la cual se añaden escalonadamente otros medicamentos de acuerdo con la respuesta de los pacientes. En pacientes que no logran el control glicémico con la terapia oral, se inicia la terapia con insulina basal (por ejemplo, NPH o glargina), que puede complementarse con inyecciones de insulina de acción rápida (por ejemplo, Lispro) antes de la comida en caso de una falla posterior del

control glicémico (también llamado tratamiento intensivo con insulina basal-bolo) (Inzucchi et al., 2015).

Una de las complicaciones más frecuentes asociadas al tratamiento con insulina es la hipoglicemia, que se define como una concentración de glucosa <70 mg/d. Esta complicación puede producir síntomas autonómicos como sudoración, palidez, temblor, y taquicardia, y síntomas neurológicos como confusión, pérdida del conocimiento, convulsiones y coma (Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2018; Ministerio de Salud del Perú, 2015). En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) se reportó que el 37 % de los pacientes con DM2 había experimentado al menos un episodio de hipoglicemia por año, clasificándose como hipoglicemia severa (que requiere asistencia de otra persona) el 2 % de los casos (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998). Otros estudios han reportado cifras más altas; sin embargo, esto puede deberse a la diferencia en las definiciones utilizadas (Gehlaut et al., 2015).

Al respecto, algunos expertos en la materia sostienen que los episodios de hipoglicemia, en especial los nocturnos, son menos comunes en individuos que usan análogos de insulina de acción prolongada (Glargina, Detemir, Degludec) en lugar de NPH como insulina basal (Cryer, 2018). Sin embargo, en varios países a nivel mundial y de Latinoamérica, el uso de análogos de insulina sigue siendo un tema controversial, que hace que los tomadores de decisiones de los sistemas de salud se enfrenten continuamente con solicitudes de inclusión de estos medicamentos de alto costo (Sanchez et al., 2015).

En EsSalud, los pacientes con DM2 insulino-requiriente son tratados con las siguientes opciones: insulina regular (cristalina), insulina NPH humana, insulina lispro (en pacientes con hipoglicemia postprandial frecuente o hiperglicemia postprandial persistente, a pesar de insulina regular) e insulina glargina (en pacientes con alto riesgo de hipoglicemia severa); todas en concentración de 100 unidades/ml. Sin embargo, los médicos especialistas solicitan la aprobación de uso de glargina de 300 unidades/ml (Gla-300), no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, considerando que este podría ofrecer un beneficio adicional respecto a insulina glargina de 100 unidades/ml (Gla-100) en pacientes adultos con DM2 insulino-requiriente, que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno a pesar del uso de Gla-100. Es importante mencionar que, a pesar de no existir una clara relación de dosis-respuesta con el uso de insulina glargina, se decidió llevar a cabo esta evaluación en base al argumento de que Gla-300 tendría una farmacocinética y farmacodinamia más constante y prolongada en comparación con Gla-100 (Shiramoto et al., 2015).

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo identificar y evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de Gla-300 versus Gla-100 en pacientes adultos con DM2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro), que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno; con especial interés en los resultados de hipoglicemia nocturna severa.

Tras nuestra búsqueda sistemática de literatura, se identificaron dos GPC elaboradas por la SIGN y la Diabetes Canada, una sinopsis de la evidencia publicado por NICE, y un ECA de fase III con un periodo de seguimiento de 6 meses (EDITION 1). Además, se incluyó la extensión del estudio EDITION 1 para evaluar la seguridad con un periodo de seguimiento de 12 meses.

Con respecto a las GPC, ambas permiten concluir que la única evidencia disponible a la actualidad que evalúa nuestra pregunta en cuestión proviene del estudio EDITION 1, y que esta no es concluyente respecto a los beneficios de Gla-300 comparado con Gla-100 en relación a la tasa de hipoglicemia nocturna severa, requiriéndose aún de más estudios. En particular, sólo la guía canadiense realiza una recomendación sobre el uso de Gla-300 en comparación con Gla-100 (grado C: basada en evidencia con limitaciones) en pacientes adultos con DM2, manifestando que esta puede utilizarse opcionalmente para reducir la hipoglicemia en general y nocturna; más no se manifiestan beneficios sobre la hipoglicemia nocturna en su forma severa. Aquí, es importante mencionar que los beneficios referidos sobre la hipoglicemia en general no se condicen con los resultados reportados en el estudio EDITION 1 ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para este desenlace.

Por su parte, la sinopsis de la evidencia sobre Gla-300 publicado por NICE permite obtener la siguiente información de importancia en relación al estudio EDITION 1: i) Gla-300 y Gla-100 tienen eficacia similar en términos de reducción de los niveles de HbA1c; ii) Gla-300 tiene un efecto modesto sobre la reducción del riesgo de hipoglicemia nocturna o severa, sin embargo, esta no es clínicamente relevante; iii) las principales limitaciones del estudio fueron su diseño de etiqueta abierta (sin ciego) que pudo conllevar a sesgos por parte del investigador a favor del fármaco, y la falta de un control sobre la dosis de insulina prandial administrada que pudo conllevar al reporte de resultados erróneos producto del efecto confusor de la insulina prandial; iv) en referencia a la hipoglicemia nocturna severa, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin embargo, esto pudo deberse a un tamaño de muestra insuficiente para detectar diferencias (o error de tipo II).

Sobre las limitaciones de Gla-300, NICE menciona que esta tecnología puede conducir a posibles errores de medicación con otras insulinas de menor intensidad, lo que puede resultar en una sobredosis de insulina con consecuencias graves relacionadas a la hipoglicemia. Además, refiere que Gla-300 no es bioequivalente a Gla-100 y que se requiere un ajuste de la dosis (en promedio, 10 % más que Gla-100). Finalmente, NICE señala que existe información muy limitada con Gla-300 sobre las complicaciones macrovasculares y microvasculares, y sobre la seguridad a largo plazo.

Brevemente, el estudio EDITION 1 fue un ensayo clínico de no inferioridad y de etiqueta abierta que comparó la eficacia y seguridad de Gla-300 (n=404) versus Gla-100 (n=403) en pacientes con DM2 en tratamiento intensivo con insulina basal-bolo, con un periodo de seguimiento de 6 meses. El desenlace principal fue la reducción de los niveles de HbA1c desde la línea basal hasta los 6 meses de tratamiento. Los resultados mostraron que Gla-300 no era inferior a Gla-100 en términos de reducción del HbA1c, con una diferencia de 0.00% [0.00 mmol/mol] (IC95 % -0.11 a 0.11 % [-1.2 a 1.2 mmol/mol]), la cual estaba por debajo del límite de no-inferioridad preestablecido de 0.4%. Además, se reportaron proporciones similares de pacientes con niveles de HbA1c <7.0 % (53 mmol/mol) en el sexto mes y una menor tasa de hipoglicemia nocturna confirmada o severa en el grupo de Gla-300 entre la semana 9 y la semana 6 (36 % con Gla-300 y 46 % con Gla-100; RR 0.79; IC95 % 0.67 a 0.93, p=0.0045). Por otro lado, no se reportaron diferencias en la tasa de hipoglicemia nocturna severa, hipoglicemia severa en general, hipoglicemia en general, EA totales, EA serios y retiros debido a EA para ambos grupos; los EA más comunes fueron las infecciones y los eventos gastrointestinales o musculo-esqueléticos. La extensión del estudio con un periodo de seguimiento de 12 meses tampoco mostró diferencias en relación a la seguridad entre ambos grupos. El estudio EDITION 1 no evaluó la calidad de vida de los pacientes.

Este estudio fue considerado como evidencia indirecta para fines del presente dictamen por no tratarse de una población que persiste con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno. Además, se debe tener en cuenta que en el estudio EDITION 1, la presentación de Gla-100 utilizado no fue la presentación disponible en EsSalud, esto es, Gla-100 en forma de vial, sino la presentación de pluma precargada. Si bien el contenido es el mismo, la diferencia en la presentación podría repercutir sobre la adherencia al tratamiento (Xie et al., 2013). Adicionalmente, se advirtió que los resultados pueden no ser extrapolables a pacientes con requerimientos de insulina <42 unidades/día de Gla-100, así como a pacientes con comorbilidades significativas, ya que estas poblaciones fueron excluidas del estudio.

Además, el estudio EDITION 1 tuvo una serie de limitaciones metodológicas que afectaron la validez interna de los resultados reportados, incluyendo el diseño de etiqueta

abierta del estudio, lo cual aumenta el riesgo de sesgo de detección (diferencias sistémicas en la evaluación de los resultados entre los brazos del estudio) y el sesgo de realización (diferencias sistemáticas en los cuidados entre los brazos del estudio); la posible confusión por el ajuste de la dosis de insulina prandial; y el potencial conflicto de interés, lo cual aumenta el riesgo de sesgo a favor del fármaco de interés (sesgo de la industria) (Lundh et al., 2017), especialmente si su seguridad se mide a través de desenlaces blandos como es el caso de este ensayo clínico.

Con respecto a la información de relevancia para nuestra pregunta PICO, el estudio EDITION 1 no demostró que Gla-300 ofrezca un beneficio clínico en comparación con Gla-100 sobre la reducción del riesgo de hipoglicemia nocturna severa. Específicamente, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que también pudo deberse a un tamaño de muestra insuficiente para detectar diferencias en este desenlace. No se descarta el sesgo que puede resultar de la subjetividad de este desenlace, ya que su medición fue reportada por medio del requerimiento de asistencia y no bajo un registro confirmado de hipoglicemia. Lo cierto es que la evidencia disponible a la actualidad no permite afirmar que Gla-300 sea superior a Gla-100 en la reducción del riesgo de hipoglicemia nocturna severa en nuestra población de interés. En consecuencia, aún se requieren de ECAs a largo plazo con diseños metodológicos adecuados para responder nuestra pregunta PICO, preferiblemente financiados por instituciones públicas para evitar el posible conflicto de interés.

Otros desenlaces considerados de importancia para la presente evaluación, como la eficacia medida por el porcentaje de pacientes con HbA1c <7.0 %, la hipoglicemia severa en general, y los EA totales y serios, no mostraron diferencias significativas entre Gla-300 y Gla-100. Por su parte, la reducción estadísticamente significativa de los eventos de hipoglicemia nocturna confirmada o severa con Gla-300, además de ser modesta (reducción absoluta, 10 %) y poco sólida (con un límite superior del IC95 % cercano a la unidad, que representa la no asociación), debe ser interpretada considerando las limitaciones metodológicas de estudio. Al respecto, es importante mencionar que este desenlace no reemplaza nuestro desenlace de especial interés, hipoglicemia nocturna severa, ya que comprende una población más amplia de pacientes, incluidos los que experimentaron hipoglicemia nocturna confirmada (≤ 3.9 mmol/L) sintomática o asintomática. La calidad de vida no fue medida en este estudio, por lo que no es posible estimar los efectos con respecto a este desenlace.

De este modo, la evidencia proveniente del estudio EDITION 1, no permite sustentar un beneficio neto de Gla-300 respecto a Gla-100 en pacientes adultos con DM2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro), que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que la insulina glargina es un medicamento de alto costo, no solo en base a su costo unitario, sino también debido al gran número de pacientes con dicha condición (carga de la enfermedad) y a la cronicidad de su uso. Debido a ello, y considerando que EsSalud tiene un presupuesto limitado, las decisiones en base a estos medicamentos deben ser tomadas de manera justa y siempre optando por la maximización de los beneficios con los recursos disponibles, lo cual es una preocupación de índole ético y no simplemente un concepto económico, ya que el costo empleado para cubrir esta tecnología, puede repercutir directamente en la abstención de cobertura de otras tecnologías más costo-efectivas. En este contexto, la aprobación de uso de Gla-300 en EsSalud no es justificable ya que esta tecnología no ha demostrado un beneficio adicional respecto a las opciones terapéuticas disponibles en la institución, que a su vez son más rentables.

VI.

CONCLUSIONES

- La única evidencia disponible a la actualidad que evalúa nuestra pregunta clínica en formato PICO proviene del estudio EDITION 1. Este estudio fue un ensayo clínico de no inferioridad y de etiqueta abierta que comparó la eficacia y seguridad de Gla-300 versus Gla-100 en pacientes con DM2 en tratamiento intensivo con insulina basal-bolo, con un periodo de seguimiento de 6 meses.
- El estudio EDITION 1 tuvo una serie de limitaciones metodológicas que afectaron la validez interna de sus resultados, incluyendo el diseño de etiqueta abierta del estudio (no ciego), la posible confusión por el ajuste de la dosis de insulina prandial, y el posible conflicto de interés. Este estudio no demostró que Gla-300 ofrezca un beneficio clínico en comparación con Gla-100 sobre la reducción del riesgo de hipoglicemia nocturna severa. Específicamente, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, esto pudo deberse a un tamaño de muestra insuficiente para detectar diferencias en este desenlace.
- Por otra parte, la reducción estadísticamente significativa de los eventos de hipoglicemia nocturna confirmada o severa con Gla-300, no se tradujo en un beneficio clínicamente importante. Otros desenlaces considerados de importancia para la presente evaluación, como el porcentaje de pacientes con HbA1c <7.0 %, la hipoglicemia severa en general y los EA, totales y serios, no mostraron diferencias significativas entre Gla-300 y Gla-100.
- En consecuencia, la evidencia científica disponible a la actualidad no permite sustentar un beneficio neto de Gla-300 respecto a Gla-100 en nuestra población de interés.
- Adicionalmente, se debe tener en cuenta que Gla-300 es un medicamento de alto costo, no solo en base a su costo unitario, sino también debido al gran número de pacientes con dicha condición (carga de la enfermedad) y la cronicidad de su uso. En ese sentido, la aprobación de uso de Gla-300 en EsSalud no es justificable al no haber demostrado un beneficio adicional respecto a las opciones terapéuticas disponibles en la institución, que a su vez son menos costosas.
- Por lo previamente expuesto, el IETSI no aprueba el uso de insulina glargina 300 unidades/ml en pacientes adultos con DM2 mal controlada en tratamiento basal-bolo con análogos de la insulina (Gla-100 y Lispro), que persisten con episodios de hipoglicemia severa a predominio nocturno.

VII. RECOMENDACIONES

Utilizar las opciones de tratamiento con insulina basal disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, las cuales no han mostrado diferencias clínicamente relevantes respecto a la Gla-300 en términos de eficacia y seguridad, incluido el riesgo de hipoglicemia severa (en general y nocturna).

VIII.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Diabetes Association. (2018). Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), S1–S2. <http://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>

Cryer, P. E. (2018). Management of hypoglycemia during treatment of diabetes mellitus. Retrieved September 20, 2018, from www.uptodate.com

Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. (2018). Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(Supplement 1), 1–342. <http://doi.org/10.1136/ebn.2.2.38>

DIGEMID - MINSA. (2018a). Observatorio de productos farmacéuticos. Retrieved September 11, 2018, from <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

DIGEMID - MINSA. (2018b). Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Retrieved September 11, 2018, from <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>

European Medicines Agency. (2018). Find medicines. Retrieved September 11, 2018, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp

Gehlaut, R. R., Dogbey, G. Y., Schwartz, F. L., Marling, C. R., & Shubrook, J. H. (2015). Hypoglycemia in type 2 diabetes - More common than you think: A continuous glucose monitoring study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 9(5), 999–1005. <http://doi.org/10.1177/1932296815581052>

Goldman, J., & White, J. R. (2015). New Insulin Glargine 300 U/mL for the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(10), 1153–1161. <http://doi.org/10.1177/1060028015597915>

Higgins, J. P., & Sterne, J. (2011). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 (updated March 2011)*. Chichester, UK.

Institute for Health Metrics and Evaluation. (2017). Global Burden of Disease. Data Visualizations. Retrieved November 4, 2017, from <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>

International Diabetes Federation. (2017). *IDF Diabetes Atlas - 8th Edition 2017*.

Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., ... Matthews, D. R. (2015). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), 140–149. <http://doi.org/10.2337/dc14-2441>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Jb, S., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <http://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>. www.cochranelibrary.com

Ministerio de Salud del Perú. (2015). *Guía técnica: Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención*. Lima.

National Institute for Health and Care Excellence. (2015). *Type 2 diabetes mellitus in adults: high-strength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo) (ESNM65)*. nice.org.uk/guidance/esnm65.

Organización Mundial de la Salud. (2018). Diabetes. Retrieved September 12, 2018, from <http://www.who.int>

Riddle, M. C., Bolli, G. B., Ziemien, M., Muehlen-Bartmer, I., Bizet, F., & Home, P. D. (2014). New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*, *37*, 2755–2762. <http://doi.org/10.2337/dc14-0991>

Riddle, M. C., Yki-Järvinen, H., Bolli, G. B., Ziemien, M., Muehlen-Bartmer, I., Cissokho, S., & Home, P. D. (2015). One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *17*, 835–842. <http://doi.org/10.1111/dom.12472>

Ritzel, R., Roussel, R., Bolli, G. B., Vinet, L., Brulle-Wohlhueter, C., Glezer, S., & Yki-Järvinen, H. (2015). Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *17*, 859–867. <http://doi.org/10.1111/dom.12485>

Ritzel, R., Roussel, R., Giaccari, A., Vora, J., Brulle-Wohlhueter, C., & Yki-Järvinen, H. (2018). Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *20*, 541–548. <http://doi.org/10.1111/dom.13105>

Sanchez, X., Jimbo, R., Henríquez, R., & Bermúdez, K. (2015). Evaluación regional completa de la efectividad, seguridad y costo-efectividad de los Análogos de Insulina de Acción Prolongada para el tratamiento de pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 insulino-requiriente. Proyecto de Cooperación Técnica BID, 1–64. Retrieved from <http://omaif.ifarma.org>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2017). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. SIGN 154., 57. Retrieved from <http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>

Shiramoto, M., Eto, T., Irie, S., Fukuzaki, A., Teichert, L., Tillner, J., ... Becker, R. H. A. (2015). Single-dose new insulin glargine 300U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(3), 254–260. <http://doi.org/10.1111/dom.12415>

Sistema SAP - EsSalud. (2018). Sistema informático SAP - EsSalud.

U.S. Food and Drug Administration. (2018). FDA approved drug products. Retrieved September 11, 2018, from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352, 837–853. Retrieved from <http://discovery.ucl.ac.uk/1310755/>

Wang, F., Zassman, S., & Goldberg, P. A. (2016). rDNA insulin glargine U300 – A critical appraisal. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 9, 425–441. <http://doi.org/10.2147/DMSO.S87873>

World Health Organization. (2015). *WHO Model List of Essential Medicines - 19th Edition (April 2015)*.

Xie, L., Zhou, S., Wei, W., Gill, J., Pan, C., & Baser, O. (2013). Does Pen Help? A Real-World Outcomes Study of Switching from Vial to Disposable Pen Among Insulin Glargine-Treated Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 15(3), 230–236. <http://doi.org/10.1089/dia.2012.0253>