

Monografía Toujeo®

FEBRERO 2021

Índice

1. DIABETES MELLITUS	3	5. ESTUDIOS EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL	76
1.1 Necesidades no cubiertas	3	5.1 Programa DELIVER	76
1.2 Características de la insulina basal ideal	5	5.2 Estudio LIGHTNING	85
2. TOUJEO®: INSULINA GLARGINA 300 U/mL	6	6. USO DEL DISPOSITIVO Y TITULACIÓN	87
2.1 Descripción de la molécula	6	6.1 Uso del dispositivo SoloStar®	87
2.2 Indicaciones	9	6.2 Uso del dispositivo DoubleStar®	88
2.3 Dosis y administración	9	6.3 Titulación de la dosis de insulina glargina 300 U/mL	88
3. PERFIL DE ACCIÓN	11	7. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD	91
3.1 Farmacocinética y farmacodinamia (estudios de <i>clamp</i>)	11	7.1 Efectos adversos en los ensayos clínicos	91
3.2 Monitorización Continua de Glucosa (MCG)	22	8. VALOR TERAPÉUTICO	92
4. EFICACIA Y SEGURIDAD	25	9. APÉNDICES	94
4.1 Estudios de fase III en DM de tipo 2	26	9.1 Clasificación de la DM	94
4.2 Metaanálisis y análisis por subgrupos de los estudios EDITION en DM de tipo 2	32	9.2 Inicio de la terapia con insulina y ajuste de dosis en DM de tipo 2	95
4.3 Estudios de fase III en DM de tipo 1	36	9.3 Coste del tratamiento estándar actual. Diferencias de coste absoluto	96
4.4 Metaanálisis de los estudios EDITION en DM de tipo 1	42	9.4 Ficha técnica de Toujeo®	97
4.5 Estudios en poblaciones especiales	45	10. REFERENCIAS	119
Edad avanzada	45		
Insuficiencia Renal	50		
Paciente hospitalizado	54		
Paciente con DM de tipo 2 en periodo de Ramadán	60		
4.6 Estudios comparativos con insulinas de 2ª generación	63		

1. DIABETES MELLITUS

1.1 Necesidades no cubiertas

La diabetes *mellitus* (DM) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes a escala mundial. Se estima que 439 millones de adultos (7,7% de la población de 20 a 79 años) padecerá DM en 2030.¹ En España se ha calculado una prevalencia ajustada a la población en 2010 del 8,7%, que se estima incrementará al 11,1% en 2030.¹ Un estudio transversal español más reciente halló una prevalencia de DM (incluyendo las de tipo 1 y 2) ajustada por edad y sexo del 12,5%, si bien en regiones como Andalucía la cifra fue mayor (15,3%).²

Lograr un control glucémico adecuado es el objetivo terapéutico más importante en los pacientes con diabetes, reforzado por el hecho de que cada reducción del 1% en la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) se asocia con una reducción de riesgo del 14% de infarto de miocardio, del 37% de complicaciones microvasculares y del 21% de muerte asociada a DM.^{3,4}

Los **objetivos glucémicos** generales establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para pacientes con diabetes no gestantes se muestran en el cuadro 1. Estos objetivos pueden hacerse más estrictos o bien más laxos en función de la situación clínica del paciente.⁵

OBJETIVOS GLUCÉMICOS EN DM

HbA_{1c} < 7%*

Glucemia preprandial 80 -130 mg/dL

Glucemia posprandial < 180 mg/dL

Cuadro 1. Objetivos glucémicos establecidos por la ADA.⁵ *Los objetivos deben individualizarse en función de la duración de la diabetes, la edad y expectativa de vida, comorbilidades, presencia de enfermedad cardiovascular o complicaciones microvasculares avanzadas, hipoglucemias inadvertidas u otras consideraciones individuales.

Para lograr estos objetivos es necesario un **abordaje integral** de la enfermedad, incluyendo:

- Educación al paciente
- Terapia nutricional
- Ejercicio físico
- Cese de hábito tabáquico
- Soporte psicosocial
- Tratamiento farmacológico (insulinas u otros medicamentos antihiper glucemiantes)⁵

El tratamiento farmacológico de la DM sigue siendo complejo. Las terapias antidiabéticas han evolucionado notablemente en las últimas décadas⁶ si bien la insulina constituye el pilar del tratamiento de la DM a raíz de su descubrimiento en 1.923 por Banting y Best.⁷

El **tratamiento recomendado** para los pacientes con DM de tipo 1 se basa en la administración de insulina basal y prandial, o bien una infusión subcutánea continua de insulina (CSII, por sus siglas en inglés). En el primer caso hay que tener en cuenta que las administraciones de insulina prandial deben ajustarse según la ingesta de carbohidratos, la glucemia preprandial y la actividad física posterior prevista.⁵

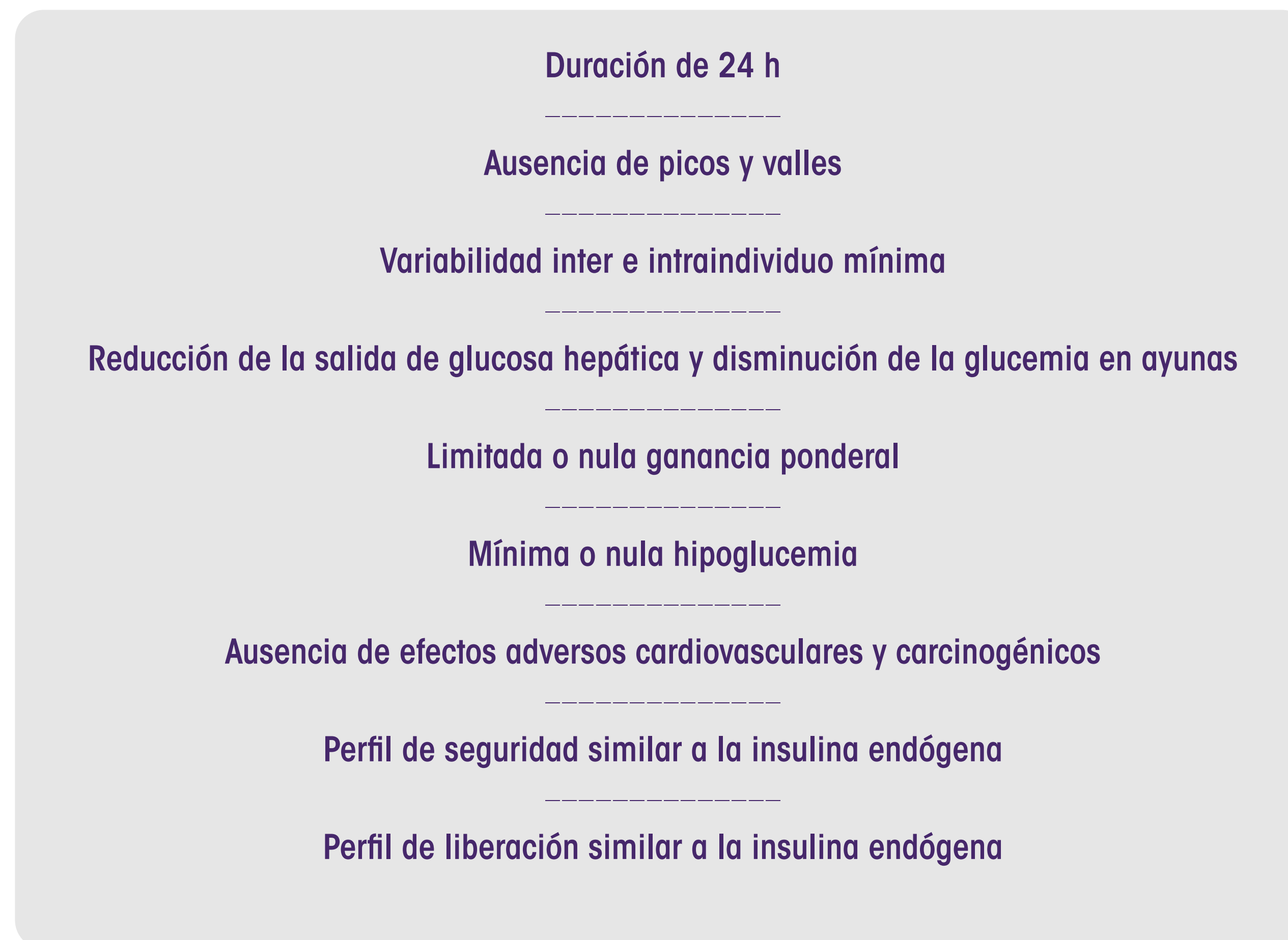
En el caso de los pacientes con DM de tipo 2, se recomienda la metformina como terapia de inicio si no hay contraindicaciones. No obstante, si el paciente está sintomático o tiene niveles elevados de HbA_{1c} debe considerarse el inicio de insulinoterapia, sola o en combinación con otros antidiabéticos. En caso de que la monoterapia con ADO a dosis máximas no consiga cifras adecuadas de HbA_{1c} después de tres meses de tratamiento, debe considerarse añadir un segundo fármaco oral o insulina basal.⁵

La realidad clínica demuestra, no obstante, que un **notable porcentaje de pacientes en tratamiento antidiabético, incluyendo insulina, no logra los objetivos de HbA_{1c}**.⁸ En España, hasta el 60% de los pacientes con DM de tipo 2 no logra el objetivo de HbA_{1c} < 7%, según algunos estudios.^{9,10} Si nos centramos en los pacientes con DM de tipo 2 en tratamiento con insulina, solo el 25% presenta valores de HbA_{1c} ≤ 7%.^{9,10} A su vez, son mayores los costes sanitarios en los pacientes con DM de tipo 2 con mal control glucémico. El estudio eCostesDM estima que los costes sanitarios en atención primaria en España de los pacientes con DM de tipo 2 con mal control glucémico (HbA_{1c} > 7%) son mayores que los pacientes con buen control.¹¹ Las causas de este desequilibrio entre los objetivos terapéuticos y los resultados obtenidos en la práctica clínica son múltiples, relacionadas algunas con la propia enfermedad y su evolución,¹⁰ otras con la actitud de los pacientes (grado de adherencia al tratamiento),¹² y otras, finalmente, con la actitud de los médicos (inercia terapéutica).¹³ Detrás de las actitudes de pacientes y médicos está presente el miedo a episodios hipoglucémicos.

El **miedo a experimentar hipoglucemias** influye en los pacientes cuando son necesarios incrementos de dosis o intensificación de la terapia. Los pacientes que han sufrido un evento hipoglucémico, incluso leve, tienden a reducir la dosis administrada, de modo que pueden propiciar situaciones de hiperglucemia crónica debido a dosis infraterapéuticas de insulina, sobre todo nocturnas.¹⁴ En el caso de los médicos, el riesgo de que el paciente experimente hipoglucemias con la insulinoterapia induce en muchos casos un retraso en la necesaria intensificación de la terapia o el inicio de la misma (inercia terapéutica).^{13,15} El estudio PANORAMA confirma que los pacientes españoles con hipoglucemias tienen peor calidad de vida y más miedo a tener otra. Teniendo en cuenta que el estudio refleja que un elevado número de médicos españoles de atención primaria no optimizan el tratamiento por miedo a que aparezcan efectos secundarios, la utilización de fármacos que no aumenten el riesgo de hipoglucemia podría facilitar la adherencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes, la satisfacción con el tratamiento e, incluso, el control glucémico.¹⁶

Prevenir estos episodios hipoglucémicos o minimizarlos es, por tanto, esencial en el manejo del paciente con DM y un aspecto fundamental para el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas.

1.2 Características de la insulina basal ideal



Cuadro 2. Características de la insulina basal ideal.¹⁷

2. TOUJEO®: INSULINA GLARGINA 300 U/mL

2.1 Descripción de la molécula

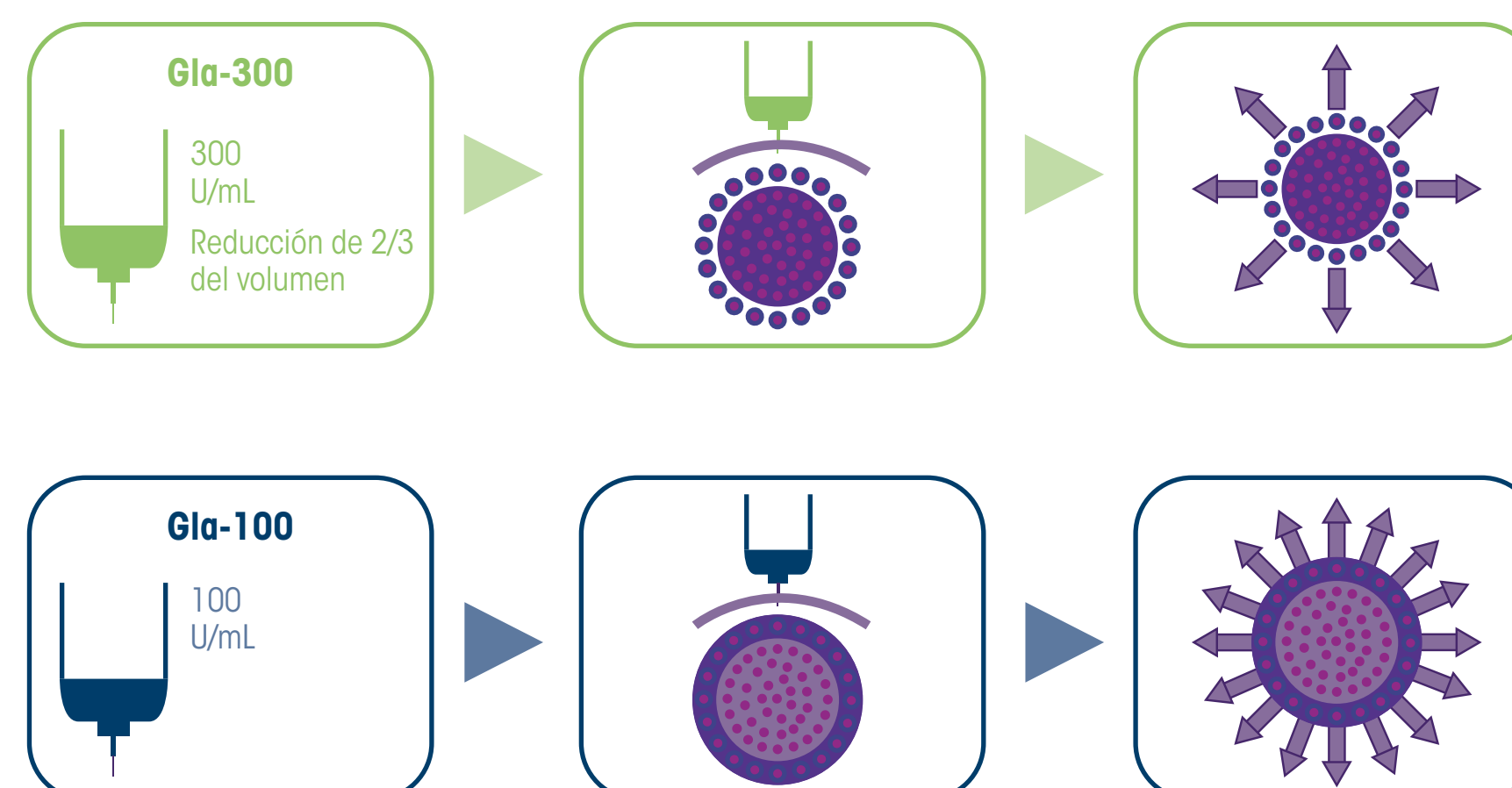
La insulina glargina es un análogo de la insulina humana que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante usando cepas modificadas de *E. Coli*.¹⁸

La asparagina del extremo C-terminal de la cadena A ha sido sustituida por glicina (confiere mayor estabilidad a la molécula) y la cadena B ha sido elongada mediante la adición de dos argininas en su extremo C-terminal. De esta forma, se produce un análogo en forma hexamérica estable y con alteración de su pH isoeléctrico de 5,4 - 6,75. Esta modificación permite que la insulina glargina permanezca soluble en la solución ácida de su formulación (pH 4,0) y menos soluble a pH neutro.^{18,19}



Menor volumen de inyección, liberación más gradual

La insulina basal glargina 300 U/mL (Gla-300, Toujeo® - Sanofi-Aventis) es una nueva formulación de insulina glargina que proporciona el mismo número de unidades en un tercio del volumen. Gla-300 contiene 300 unidades de insulina glargina por mililitro, en vez de las 100 unidades por mililitro de la insulina glargina 100 U/mL (Gla-100, Lantus® - Sanofi-Aventis).²⁰ Esto significa un menor volumen de inyección que da lugar a un depósito subcutáneo (SC) más pequeño tras la inyección.



Solo para propósitos ilustrativos

Tras la inyección subcutánea, la insulina glargina precipita creando un depósito SC a pH fisiológico. El depósito SC formado es más compacto y tiene una menor superficie de precipitado, lo que se traduce en una liberación de insulina glargina más sostenida con Gla-300 que con Gla-100 (figura 1).²¹

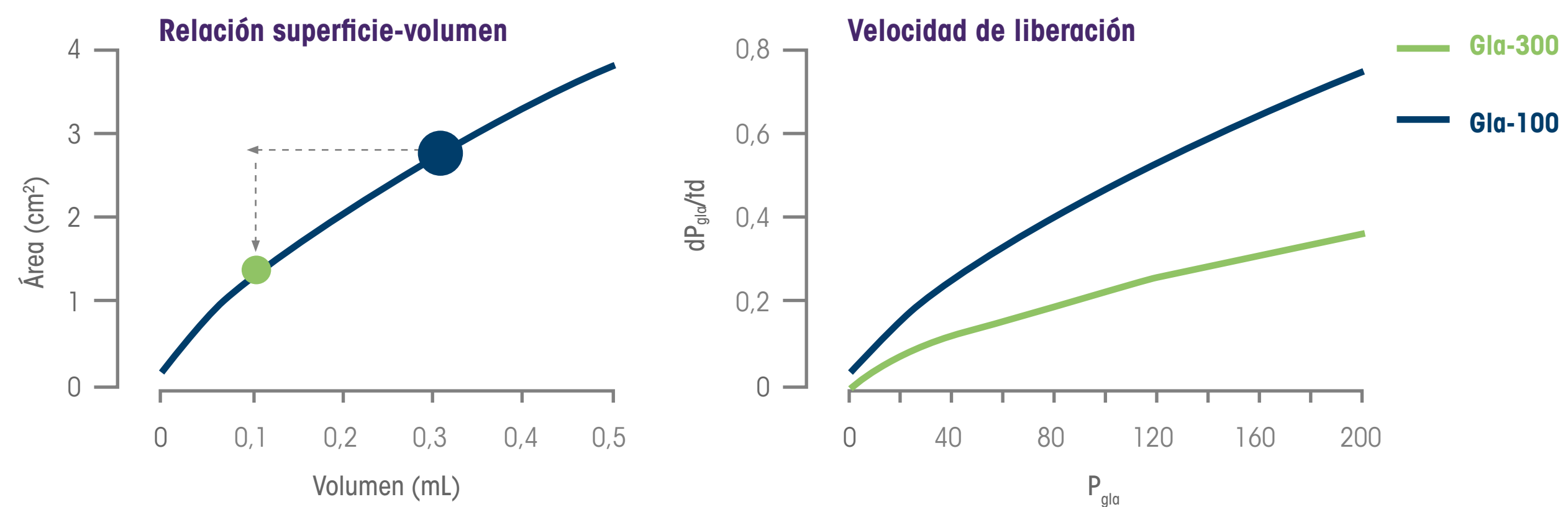


Figura 1. Relación superficie-volumen del depósito (izquierda). Velocidad de liberación de glargina (derecha).²¹

Mismo metabolismo y mecanismo de acción

De los microprecipitados formados se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina, proporcionando un suave y predecible perfil de concentración/tiempo sin pico, con una duración de acción prolongada (figura 2).^{19,22}

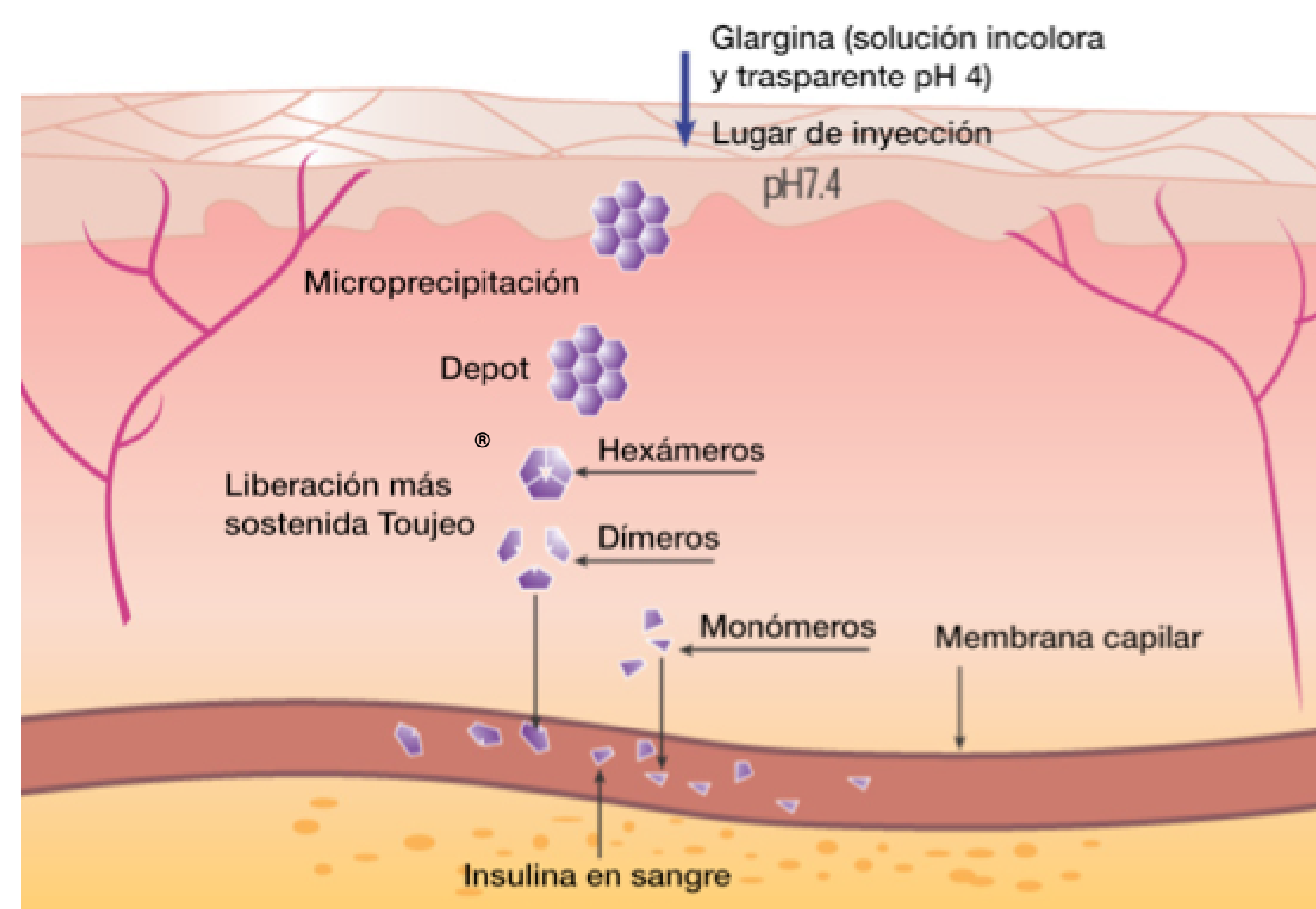


Figura 2. Mecanismo de acción de Gla-300.^{19,23,24}

En realidad, la insulina glargina funciona como un profármaco, ya que tras su administración subcutánea es rápidamente metabolizada a dos metabolitos activos principales, M1 y M2. Ambos metabolitos tienen una actividad *in vitro* e *in vivo* similar a la de la insulina humana (figura 3).^{22,25}

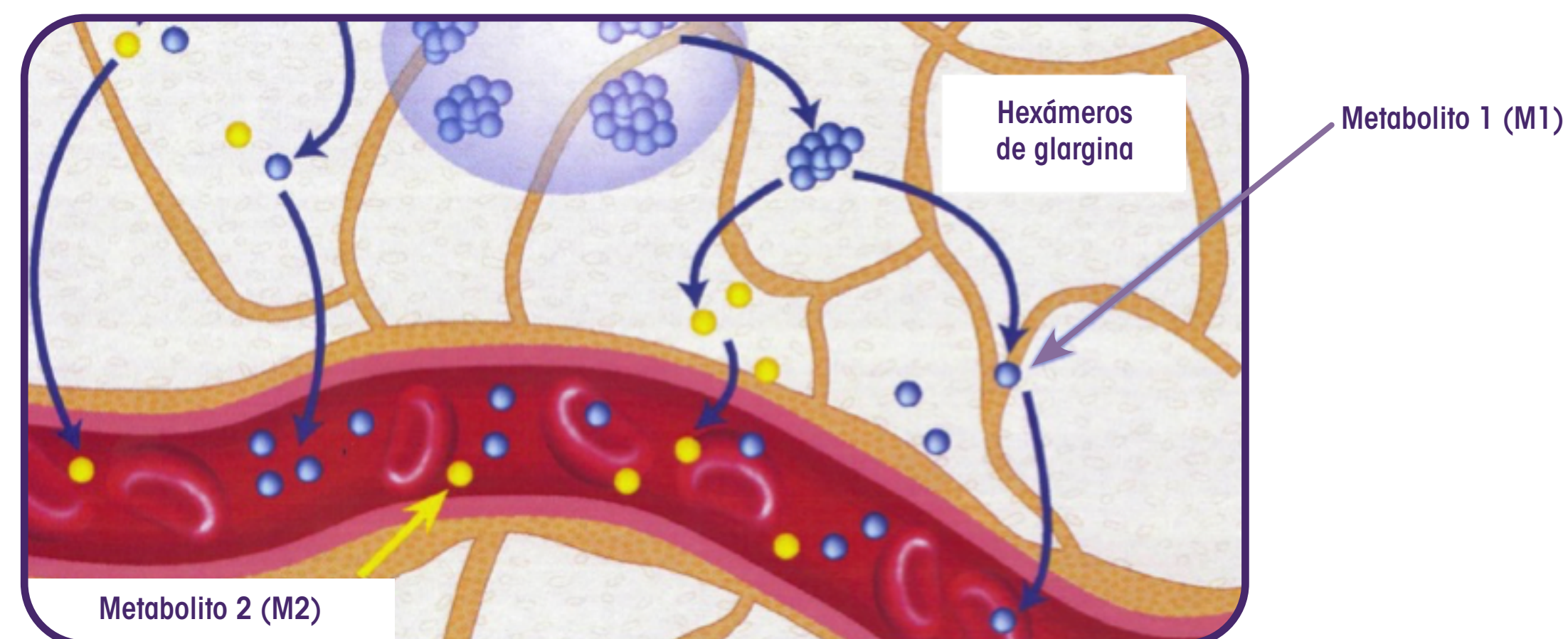


Figura 3. Biotransformación de la insulina glargina en el lugar de inyección y en el plasma.^{19,22,26}

Los hallazgos indican que el efecto de la inyección subcutánea se basa principalmente en la exposición al metabolito M1. Por tanto, el metabolito M1 y su liberación a partir del compuesto original es lo que confiere las características farmacocinéticas y el consecuente efecto farmacodinámico de acción prolongada observado con el tratamiento con glargina.^{27,28}

Un estudio comparativo del metabolismo de Gla-300 y Gla-100 mostró que con ambas insulinas **el principal metabolito circulante fue M1**, sin diferencias significativas en el perfil de concentración. La afinidad por IGF-R1 en ambos casos fue similar o inferior al de la insulina endógena, reforzando el perfil de seguridad. No obstante, el tiempo necesario para alcanzar el 90% del estado estacionario fue mayor con Gla-300 (figura 4), lo que sugiere una liberación más gradual de los depósitos SC.²⁹

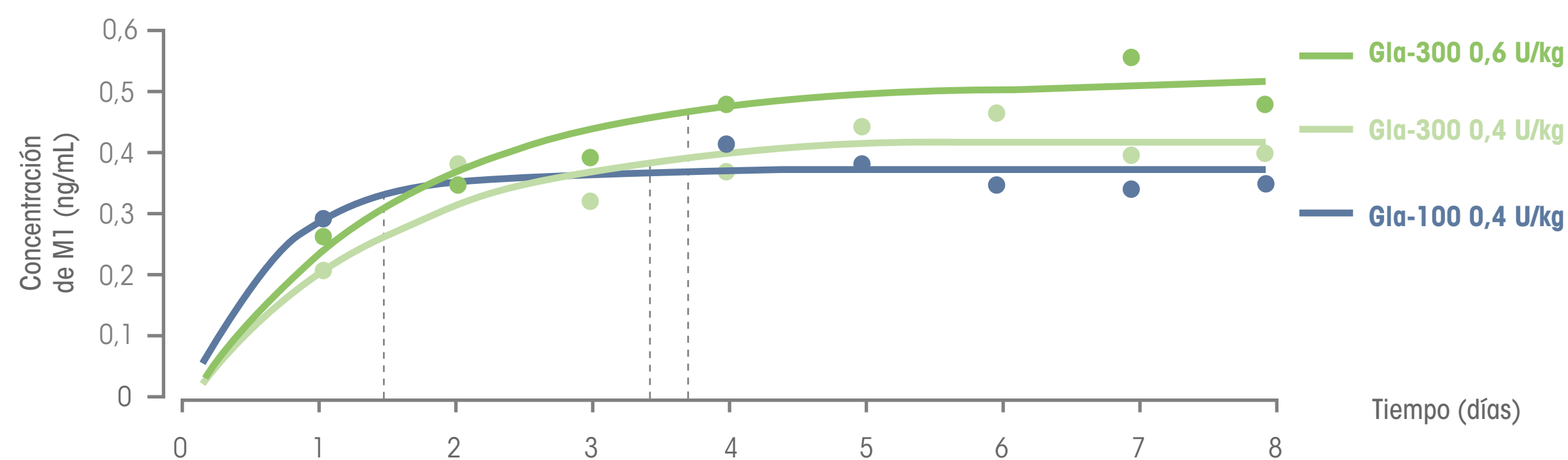


Figura 4. Concentraciones de M1 con Gla-300 y Gla-100.²⁹

El M1 de Gla-300 también mostró menor pico de concentración y una mayor semivida terminal que el M1 de Gla-100 (figura 5), en consonancia con una cinética de liberación más sostenida.

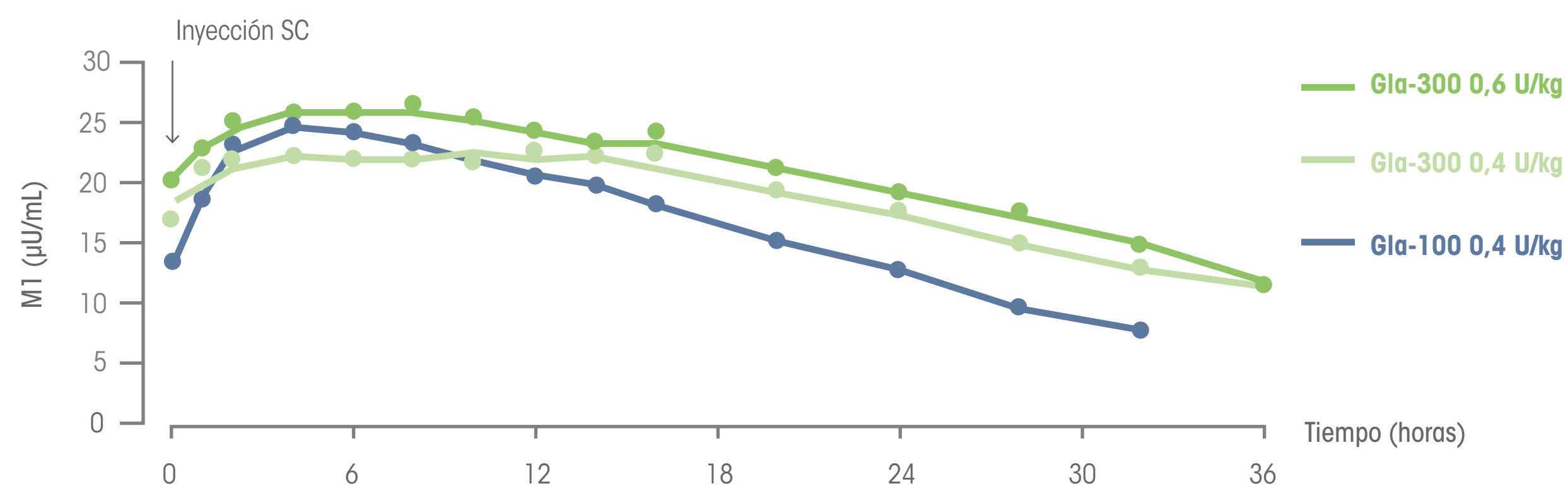


Figura 5. Perfil FC de M1 con Gla-300 y Gla-100.²⁹

Gla-300 tiene el mismo metabolismo y mecanismo de acción que Gla-100 lo que respalda su perfil de seguridad. Sin embargo, la reducción del volumen de inyección respecto a su predecesor genera una superficie de precipitado más pequeña tras la inyección que proporciona una liberación de glargina más sostenida.

2.2 Indicaciones

Toujeo® está autorizada para el tratamiento de la diabetes *mellitus* en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años.¹⁹

2.3 Dosis y administración

Toujeo® es una insulina basal para administrar por vía subcutánea (SC) una vez al día, a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora todos los días (aunque no hay inconveniente en usarla hasta tres horas antes o después si es necesario). La pauta posológica en cada paciente debe ser ajustada en función de su respuesta.¹⁹

En pacientes con DM de tipo 1 Toujeo® debe administrarse una vez al día combinada con insulina prandial, y serán necesarios ajustes individualizados de la dosis. En pacientes con DM de tipo 2, se recomienda una dosis inicial diaria de 0,2 unidades/kg seguida de ajustes individualizados de la dosis. En pacientes con DM de tipo 2, Toujeo® también se puede administrar junto con otros medicamentos antihiperglucemiantes.¹⁹

Si se omite una dosis el paciente debe comprobar su glucemia y retomar su posología diaria habitual, sin compensarla administrando el doble de dosis.¹⁹

El manejo de los cambios de insulina puede realizarse del siguiente modo:¹⁹

- **De insulina glargina 100 unidades/mL a Toujeo®:** cambio unidad a unidad teniendo en cuenta que pueden ser necesarias dosis más altas de Toujeo® (aproximadamente 10 -18%) para conseguir una glucemia adecuada.
- **De pauta con insulina de acción intermedia o prolongada una vez al día a pauta con Toujeo® una vez al día:** cambio unidad a unidad en función de la dosis de insulina basal previa, más reajuste del tratamiento antihiper glucémico concomitante.
- **De pauta con insulina de acción intermedia o prolongada dos veces al día a pauta con Toujeo® una vez al día:** la dosis inicial recomendada de Toujeo® es el 80% de la dosis total diaria de insulina basal que se ha interrumpido, más reajuste del tratamiento antihiper glucémico concomitante.
- **De Toujeo® SoloStar® a Toujeo® DoubleStar®:** si la dosis inicial es un número impar, la dosis debe aumentarse o disminuirse en una unidad para llegar a un número par.

Conviene recordar que Toujeo® solo se administra por vía subcutánea. No debe ser administrada por vía intravenosa porque la prolongada duración de la acción de Toujeo® depende de su inyección en el tejido subcutáneo.

Toujeo® está disponible en dos plumas precargadas. Toujeo® SoloStar® puede inyectar en pasos de una unidad una dosis de 1-80 unidades por inyección. Por otra parte, Toujeo® DoubleStar® puede inyectar una dosis de 2-160 unidades por inyección única en pasos de dos unidades, recomendándose en aquellos pacientes que necesitan al menos 20 unidades por día. Además, Toujeo® no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada SoloStar® o de la pluma precargada Toujeo® DoubleStar® a una jeringa, ya que se puede producir una sobredosis grave.¹⁹

3. PERFIL DE ACCIÓN

3.1 Farmacocinética y farmacodinamia (estudios de clamp)

Se puede definir la farmacocinética (FC) como la relación que existe entre la dosis administrada y la concentración plasmática obtenida, lo cual implica diferentes procesos de absorción, distribución y transformación. Por otro lado, la farmacodinamia (FD) es la relación existente entre la concentración plasmática y su efecto.

Se ha estudiado el comportamiento de Gla-300 en comparación con Gla-100 en un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la farmacocinética y farmacodinamia.³⁰

El estudio consistió en un clamp euglicémico, con diseño aleatorizado, doble enmascaramiento, de dos tratamientos, dos periodos (2 x 8 días) y 2 secuencias cruzadas en cohortes paralelas en pacientes con DM de tipo 1 (N = 30) (figura 6).³⁰

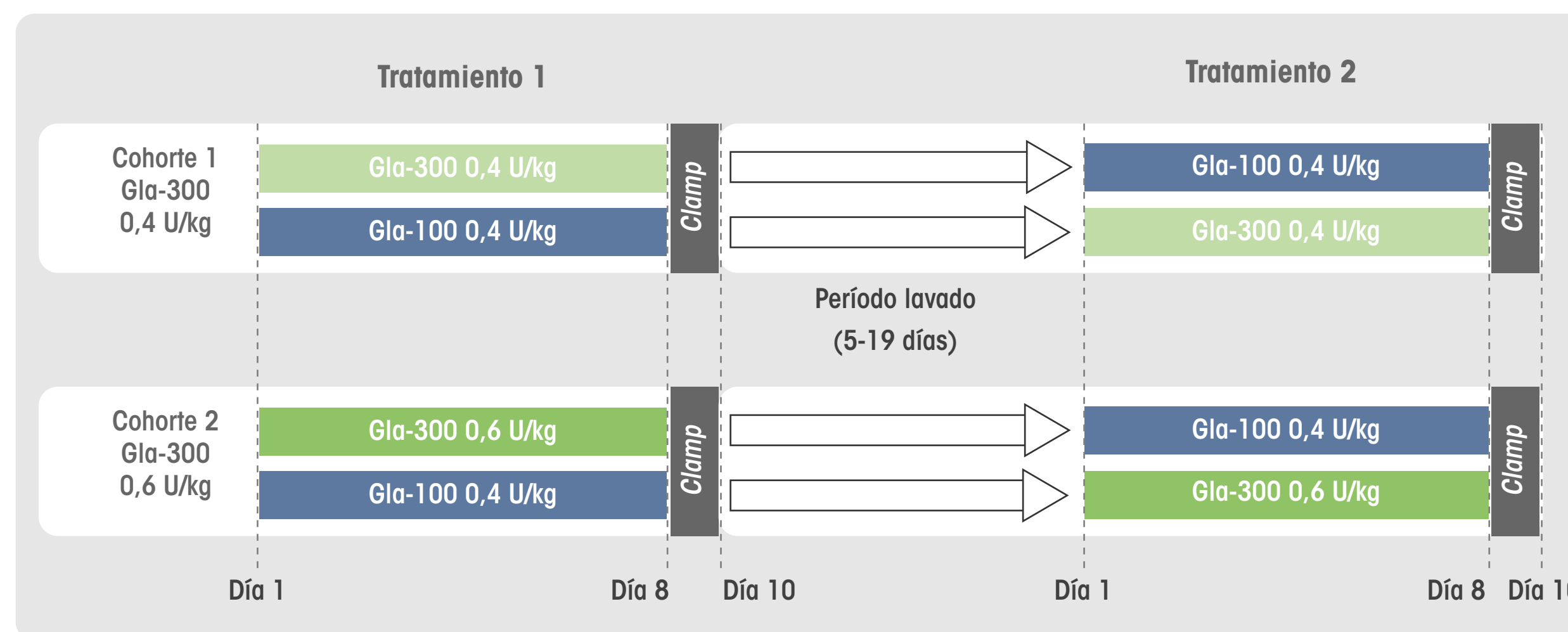


Figura 6. Diseño del estudio.³⁰

El periodo de tratamiento del estudio fue de dos periodos de 8 días seguidos con una pauta posológica de una administración diaria (a las 8 horas, aproximadamente) tras los cuales se realizó un clamp euglicémico de 36 horas, ajustado a 100 mg/dL.³⁰

Los resultados del perfil FC de Gla-300 en comparación con Gla-100 se muestran en la tabla 1.

	Gla-100 0,4 unidades/kg	Gla-300 0,4 unidades/kg	Cociente entre tratamientos T/R (IC90%)	Diferencia entre tratamientos T-R (IC90%)
n	17*	16*§		
C _{máx.} (μU/mL), media ± DE	23,4 ± 8,4	18,1 ± 6,5	0,78 (0,68 - 0,91)	
AUC0-24 (μU·h/mL) media ± DE	389 ± 141	331 ± 140	0,83 (0,69 - 1,00)	
AUC0-36 (μU·h/mL) media ± DE	438 ± 167	418 ± 186	0,93 (0,77 - 1,12)	
T50%-AUC0-24 (h) mediana (RIQ)	9,6 (9 - 10)	10,4 (10 - 11)		0,65 (0,06 - 1,25)
T50%-AUC0-36 (h) mediana (IQR)	10,9 (10 - 12)	14,0 (12-15)		2,05 (1,35 - 3,03)
t _{1/2} (h) media ± DE	13,5 ± 6,9	19,0 ± 6,4		
ΔINS (μU/mL) mediana (IQR)	15 (11 - 18)	9 (5 - 10)		
Oscilación mediana (IQR)	1,8 (1,3 - 2,3)	0,8 (0,6 - 1,0)		

Tabla 1. Parámetros FC en estado de equilibrio tras dosis múltiples. **T:** test; **R:** referencia; **C_{máx.}:** concentración máxima; **AUC:** área bajo la curva; **IQR:** rango intercuartílico; **T50%-AUC:** tiempo hasta el 50% del AUC; **t_{1/2}:** semivida terminal sérica; **ΔINS:** diferencia entre C_{máx.} y concentración a las 24 h; **oscilación:** cociente entre ΔINS y la concentración a las 24 h. *1 paciente con INS por debajo del límite de cuantificación. §1 paciente retirado antes del segundo periodo.³⁰

El tiempo hasta la mitad del AUC0-36 fue significativamente superior con Gla-300 que con Gla-100. La escasa oscilación de Gla-300 en comparación con Gla-100 (0,8 [IQR 0,6 1,0] vs. 1,8 [IQR 1,3 2,3]) indica una reducida fluctuación de la exposición a insulina. Además, las concentraciones de Gla-300 fueron detectables hasta 32 horas después en > 50% de los pacientes, frente a las 28 horas de Gla-100 (figura 7), y la exposición a Gla-300 se distribuyó de manera más uniforme durante el periodo de *clamp*.³⁰

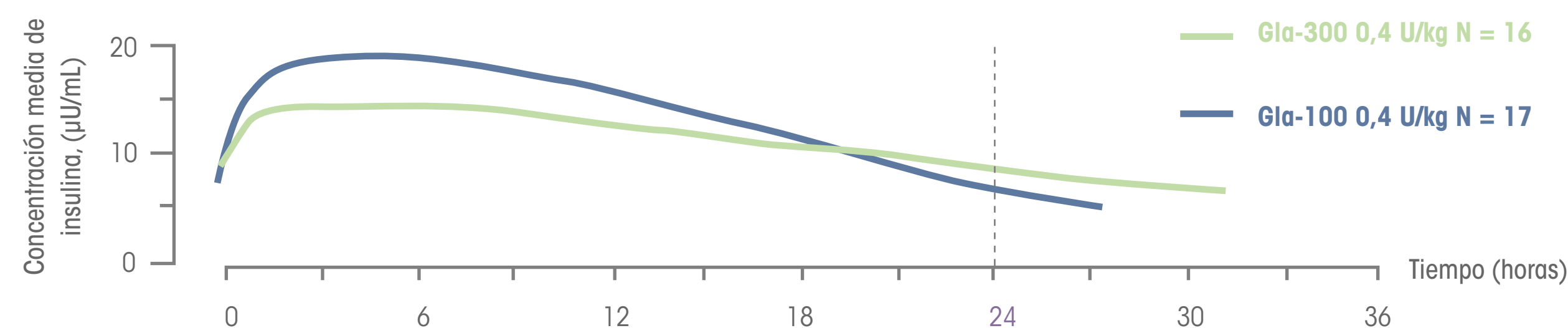


Figura 7. Perfil de concentración de insulina en estado de equilibrio (0-36 h). **LLOQ:** límite inferior de cuantificación.³⁰

Estos resultados demuestran que el **perfil FC de Gla-300 es más constante y prolongado** que el de Gla-100.

El perfil farmacodinámico (FD) se evaluó mediante la tasa de infusión de glucosa (GIR, por sus siglas en inglés). La GIR de Gla-300 fue más uniforme que la de Gla-100. Además, la GIR tras 24 horas se mantuvo por encima de Gla-100 (figura 8).³⁰

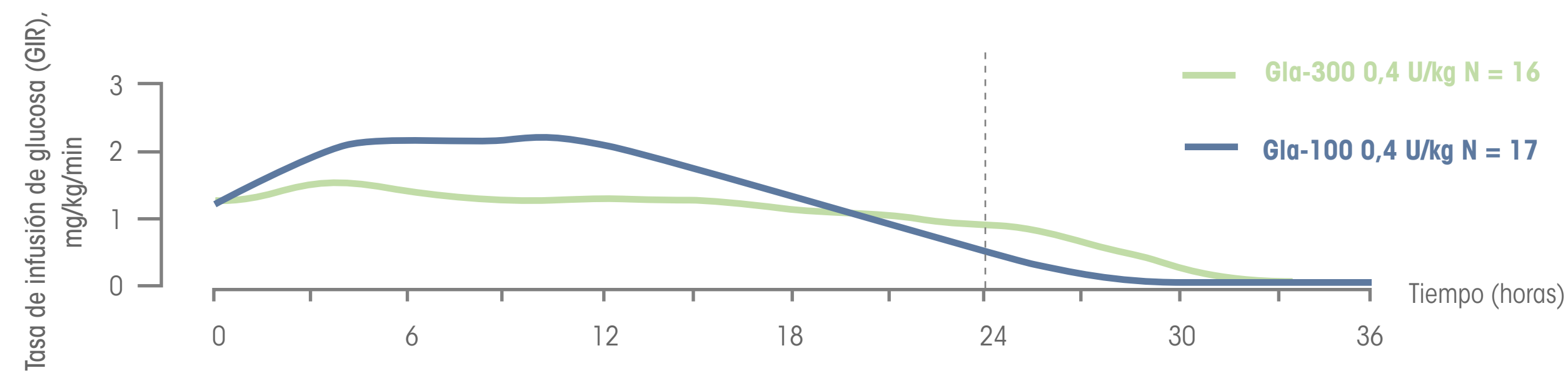


Figura 8. Perfil de la tasa de infusión de glucosa en estado de equilibrio durante el periodo de *clamp* (0 - 36 h).³⁰

Los resultados de FC y FD reflejan que la exposición sistémica tras la administración de Gla-300 es más constante que la obtenida con Gla-100, lo que se traduce en un **efecto hipoglucemiante mejor distribuido durante 24 horas comparado con Gla-100 y con mayor duración**.³⁰

En este mismo estudio se evaluó también el efecto sobre la glucemia estableciendo una serie de límites predefinidos: ≤ 105 , ≤ 110 , ≤ 130 y ≤ 150 mg/dL y, adicionalmente, ≤ 118 mg/dL. El **control glucémico deseable se mantuvo durante más tiempo con Gla-300** que con Gla-100, aproximadamente 5 horas más (mediana 30 h) (figura 9), lo que indica que la elevación de la glucemia con el cese de la actividad de la insulina es más gradual con Gla-300.³⁰

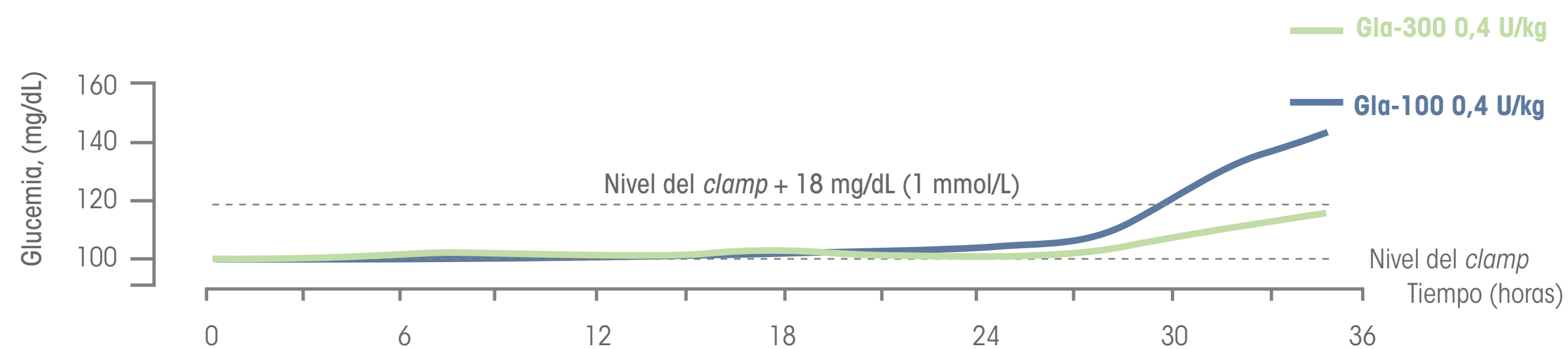


Figura 9. Glucemia homogeneizada con umbral de control de glucemia ≤ 118 mg/dL durante el periodo de *clamp* (0-36 h).³⁰

Los resultados permitieron evidenciar que el perfil FC/FD de Gla-300 es más plano y estable que el de Gla-100 lo que se tradujo en un efecto hipoglucemiante mejor distribuido durante 24 horas y con mayor duración.

El perfil FC/FD de Gla-300 también se ha comparado con el de la insulina degludec (IDeg-100) usando la técnica de *clamp* euglucémico en pacientes con DM de tipo 1. El estudio consistió en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado, de 2 cohortes y secuencial, en el que los pacientes recibieron Gla-300 primero y IDeg-100 después, o viceversa, según la aleatorización (figura 10).³¹

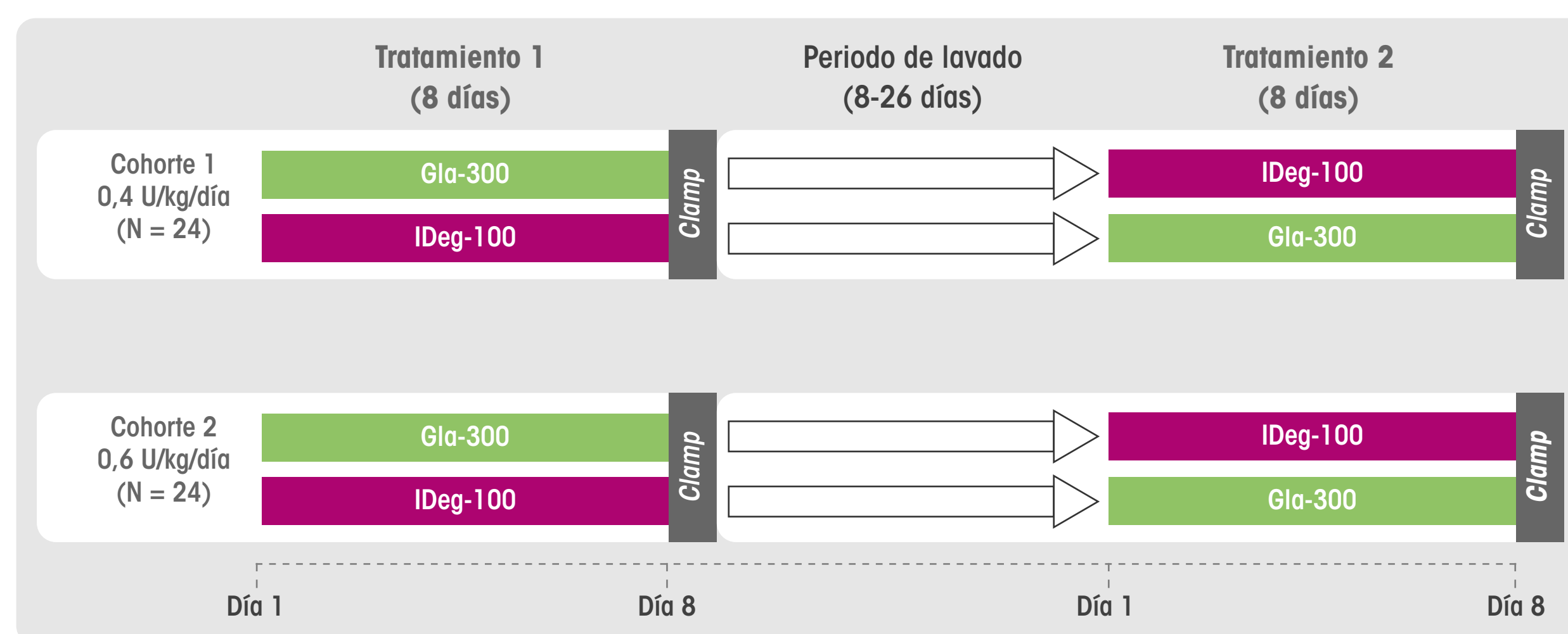


Figura 10. Diseño del estudio.³¹

Cada periodo de tratamiento fue de 8 días, tras los cuales se realizó un *clamp* euglucémico de 30 horas, ajustado a ≤ 105 mg/dL. Hubo un periodo de lavado (reposo farmacológico) de 8-26 días entre los periodos de tratamiento, durante el cual los participantes recibieron su tratamiento de insulina previo al estudio.³¹

Los resultados del perfil FC de Gla-300 en comparación con IDeg-100 se muestran en la tabla 2.

Parámetro farmacocinético	Cohorte 1 (0,4 U/kg/día)		Cohorte 2 (0,6 U/kg/día)	
	Gla-300 ^a (n = 22)	IDeg-100 ^b (n = 24)	Gla-300 ^a (n = 24)	IDeg-100 ^b (n = 23)
C _{máx.} -INS, µU/mL	12,8 (25,2)	614 (20,4)	18,2 (31,8)	880 (16,5)
INS-AUC ₀₋₂₄ , µU.h/mL	256 (27,2)	12100 (21,2)	366 (33,8)	17400 (16,9)
T _{50%} INS-AUC ₀₋₂₄ h media (DE)	11,82 (0,63)	11,43 (0,43)	11,74 (0,59)	11,45 (0,54)
T _{máx.} h mediana (mín.-máx.)	12,00 (2,00-20,00)	10,00 (6,00-12,00)	10,00 (1,00-20,00)	10,00 (6,00-14,00)
Grado de oscilación de la fluctuación	0,541 (110,7)	0,622 (48,1)	0,505 (67,6)	0,656 (56,2)
Grado relativo de fluctuación %	40 (50,7)	46 (34,1)	39 (37,9)	47 (34,0)

Tabla 2. Parámetros FC en estado de equilibrio. **INS-Cmáx.:** concentración máxima de insulina; **INS-C0-24:** concentración máxima de insulina en 24 h; **AUC:** área bajo la curva; **IQR:** rango intercuartílico; **T50%-INS-AUC0-24:** tiempo hasta el 50% del AUC en 24 h; **tmax:** tiempo hasta alcanzar la Cmáx. **a** Insulina glargina libre y metabolitos activos. **b** Insulina degludec.³¹

Se observó un perfil FC más plano con Gla-300 que con IDeg-100 en ambas dosis (figura 11). Las concentraciones de insulina Gla-300 mostraron un aspecto de meseta hasta las 16 horas, seguidas por un descenso lento, mientras que las de IDeg-100 aumentaron progresivamente desde el tiempo de inyección hasta un máximo a las 10 horas, con un descenso lento posterior.³¹

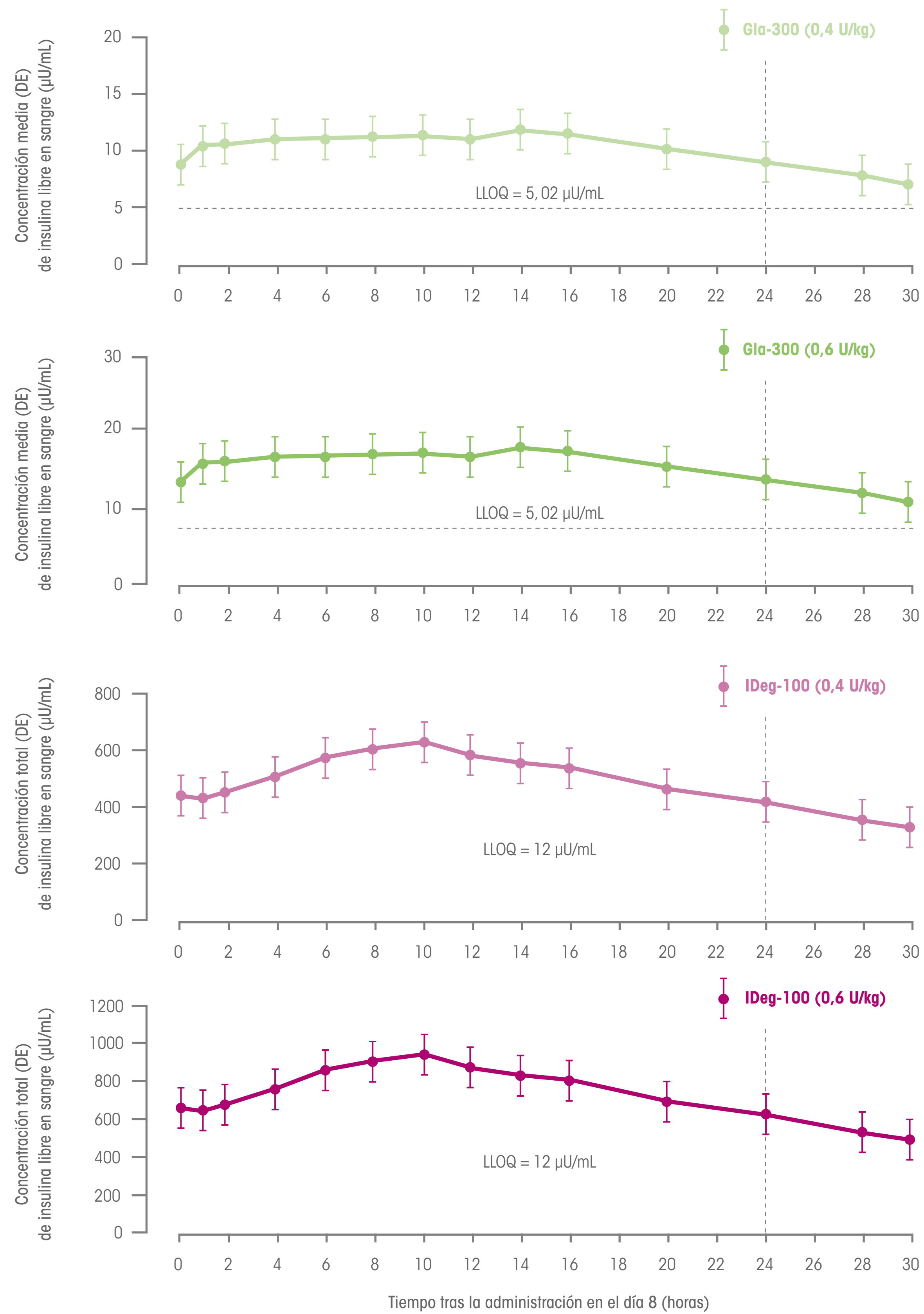


Figura 11. Perfil de concentración de insulina en estado de equilibrio (0-30 h) con Gla-300 (superior) e IDeg-100 (inferior).³¹

En cuanto al perfil FD, la fluctuación media (DE) de la GIR fue significativamente menor con Gla-300 (0,38 [0,17] mg/min/kg) que con IDeg-100 (0,46 [0,19] mg/min/kg) en el nivel de dosis de 0,4 U/kg/día (figuras 12 y 13), siendo la **variabilidad intradía un 20% menor que con IDeg-100**. En la cohorte 2 (0,6 U/kg/día) la GIR fue numéricamente inferior con Gla-300, pero no se alcanzó la significación estadística.³¹

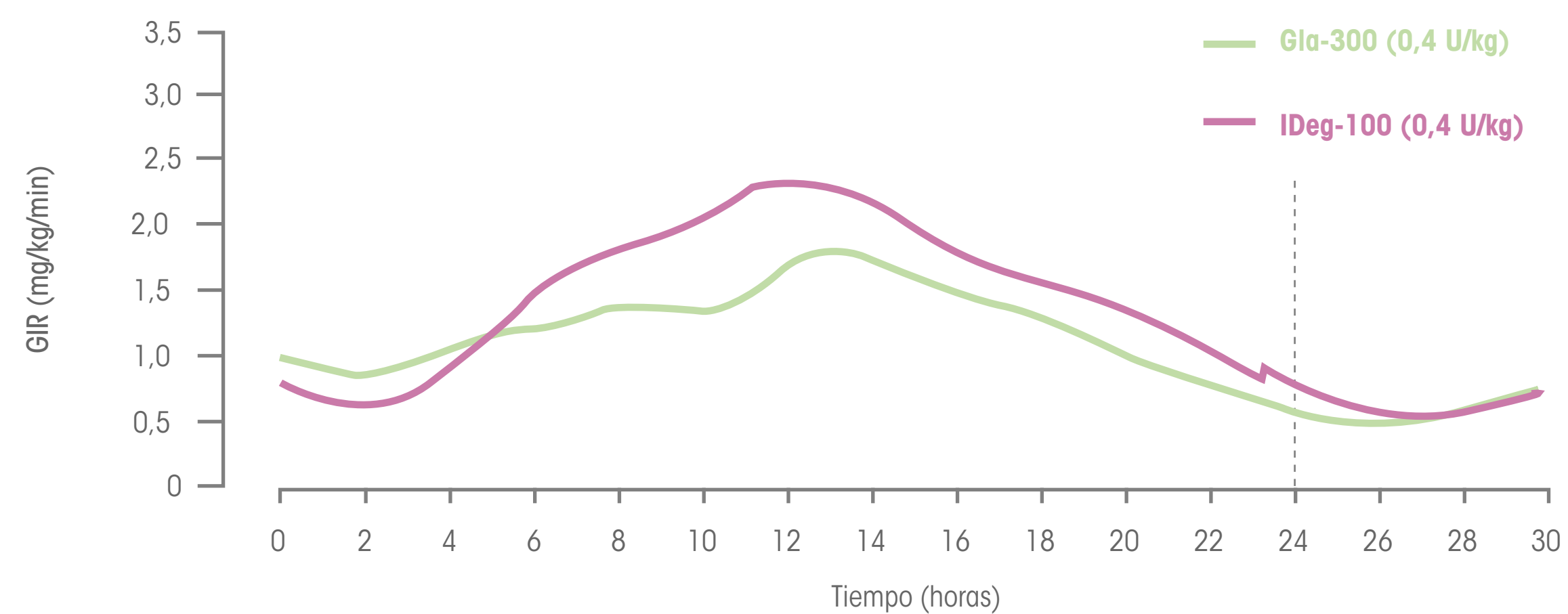


Figura 12. Perfiles de la tasa de infusión de glucosa (GIR) en estado de equilibrio durante el periodo de *clamp* (0-30 h) con Gla-300 e IDeg-100 de la cohorte 1 (0,4 U/kg/día).³¹

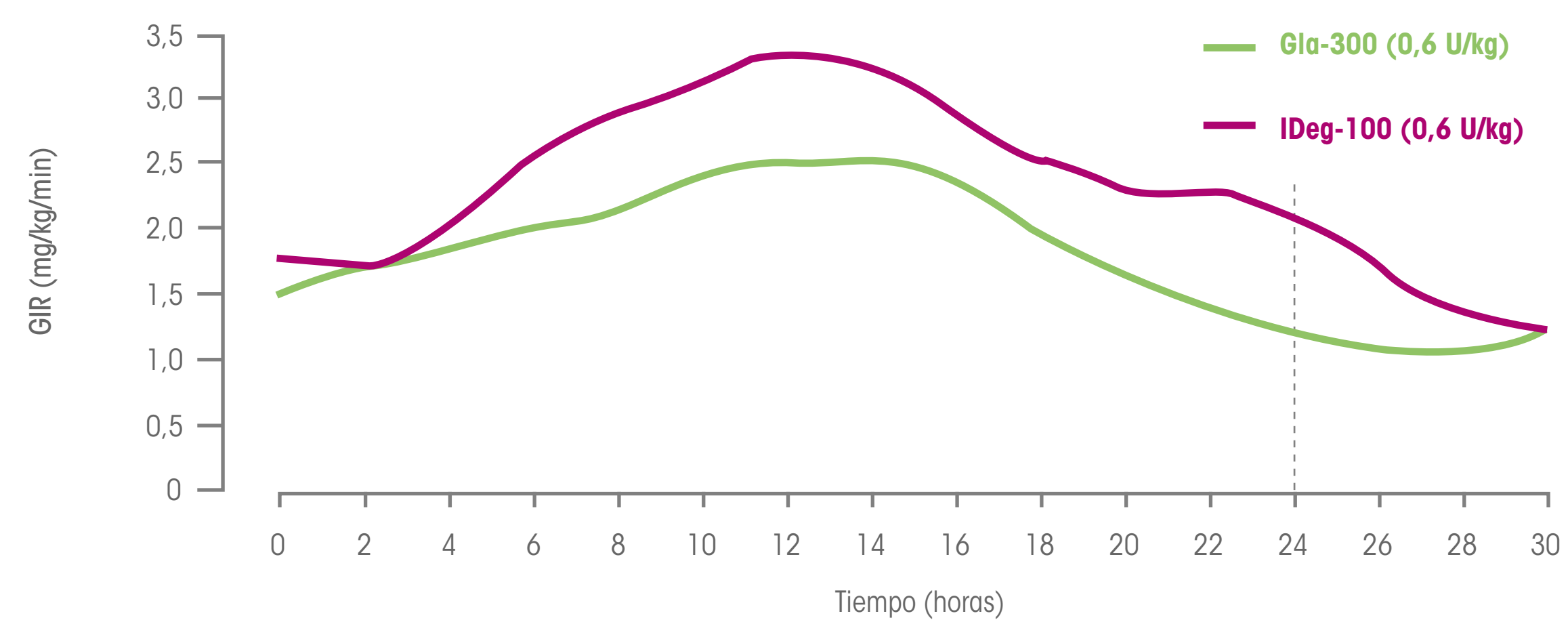


Figura 13. Perfiles de la tasa de infusión de glucosa (GIR) en estado de equilibrio durante el periodo de *clamp* (0-30 h) con Gla-300 e IDeg-100 de la cohorte 1 (0,6 U/kg/día).³¹

En situación de equilibrio, las fracciones relativas de 6 horas del GIR-AUC₀₋₂₄ aparecieron distribuidas más uniformemente con Gla-300 que con IDeg-100 durante el intervalo de dosificación de 24 horas en la cohorte 1 (0,4 U/kg/día) (figuras 14 y 15).³¹

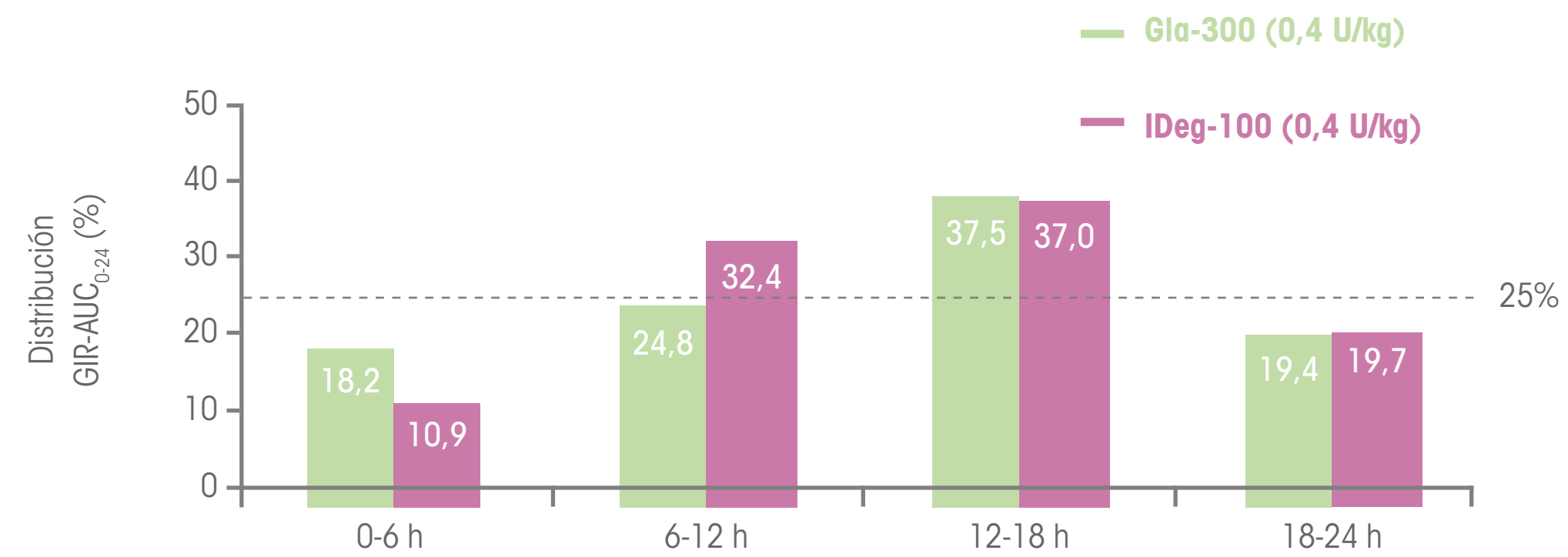


Figura 14. Distribución GIR-AUC₀₋₂₄ (%) en periodos de 6 horas con Gla-300 e IDeg-100 en la cohorte 1 (0,4 U/kg/día).³¹

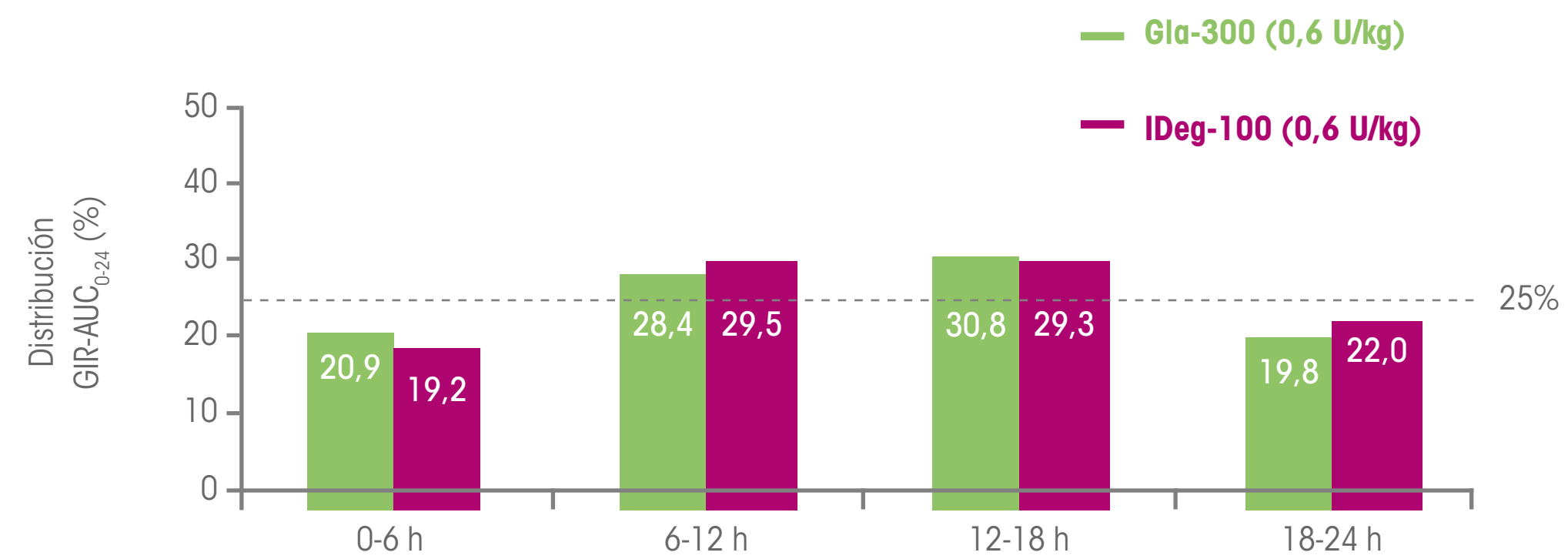


Figura 15. Distribución GIR-AUC₀₋₂₄ (%) en periodos de 6 horas con Gla-300 e IDeg-100 en la cohorte 1 (0,6 U/kg/día).³¹

Los perfiles de glucemia mostraron que la duración del control de la glucemia fue similar con ambos tratamientos en el nivel de dosis de 0,4 U/Kg/día (29,3 h con Gla-300 vs. 28,2 h con IDeg-100) (figura 16).³¹

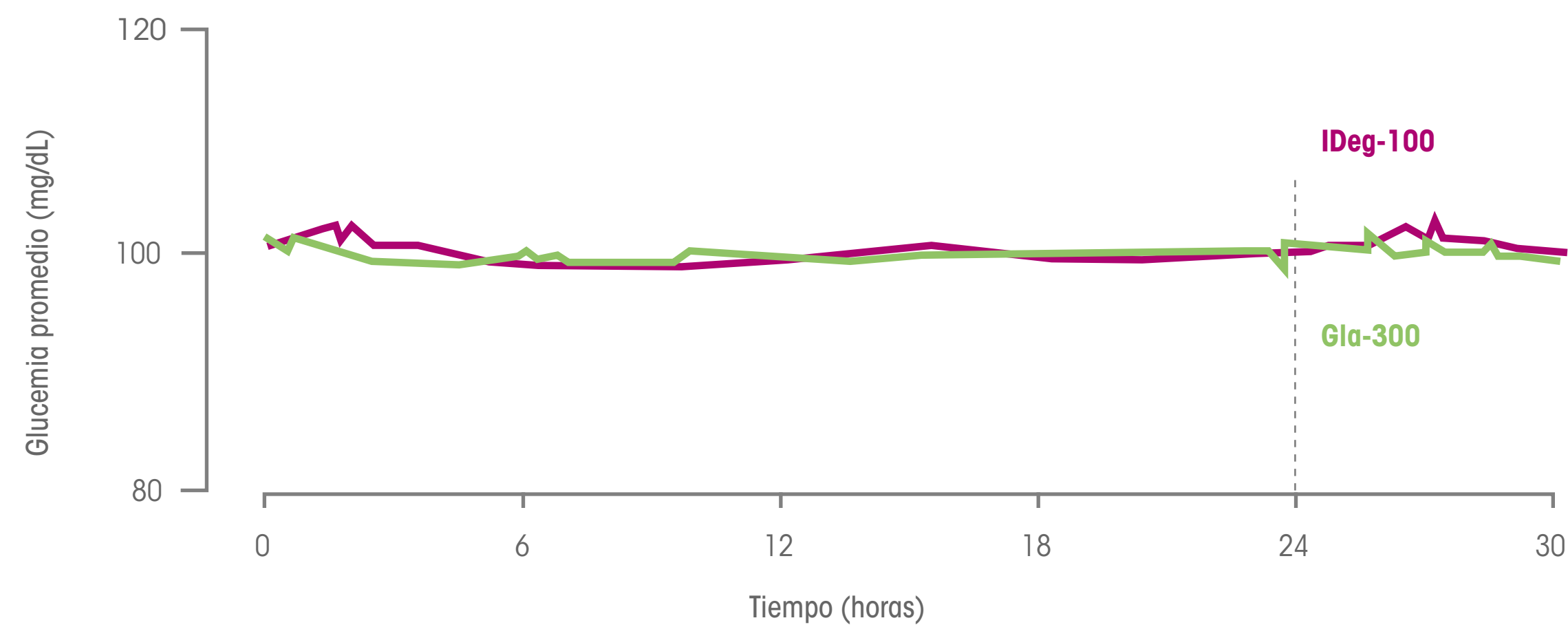


Figura 16. Perfiles glucémicos durante el periodo de *clamp* (0-30 h) con Gla-300 e IDeg-100 en la cohorte 1 (0,4 U/kg/día).³¹

El perfil FC/FD de Gla-300 tuvo una distribución más homogénea que IDeg-100 y una variabilidad intradía de su efecto FD un 20% menor que IDeg-100 con la dosis clínicamente relevante de 0,4 U/kg/día.

El perfil FC/FD de Gla-300 se estudió también en un ensayo clínico unicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado, de dos tratamientos y de dos periodos y grupos cruzados (N = 50) en pacientes con DM de tipo 1, que comparó dos formulaciones diferentes de Gla-300: la formulación estándar de referencia y la formulación de ensayo con estabilidad mejorada a través de la adición de polisorbato-20 (figura 17).³²

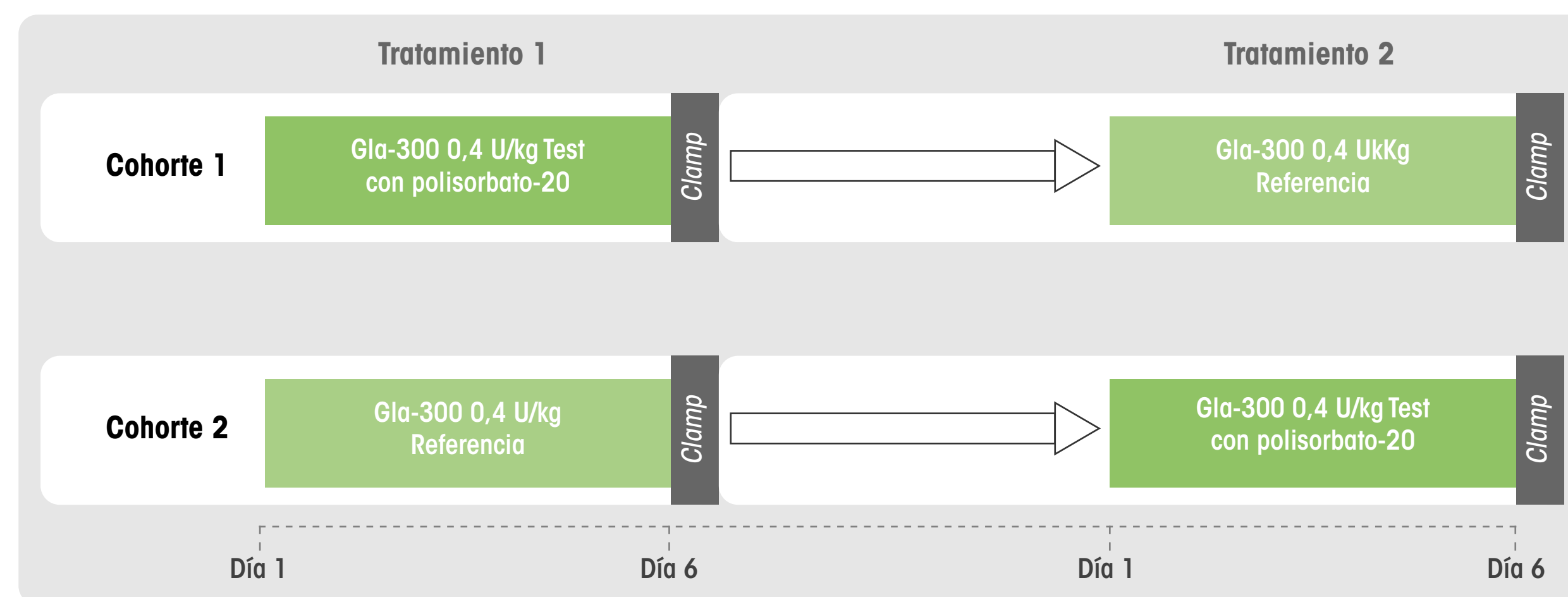


Figura 17. Diseño del estudio.³²

El estudio tuvo el propósito de probar la mejora de la formulación de la molécula mediante la adición de un estabilizador.³²

El periodo de tratamiento del estudio fue de 6 días seguidos con una pauta posológica tras los cuales se realizó un *clamp* euglicémico de 24 horas.³²

Los resultados establecieron la equivalencia de las dos formulaciones de Gla-300 en la liberación y actividad (tabla 3).

Parámetro	Gla-300 Test con polisorbato-20	Gla-300 Referencia	Punto estimado (90% IC)
	Media geométrica		Tratamiento ratio (test-referencia)
AUC ₀₋₂₄ -INS μU/h/mL	270	273	1,00 (0,95 a 1,06)
C _{máx.} -INS, μU/mL	15,8	15,6	1,02 (0,91 a 1,14)
AUC ₀₋₂₄ -GIR, mg/kg	1531	1495	1,02 (0,87 a 1,20)
	Mediana		Cambio Hodges-Lehmann (test-referencia)
T ₅₀ -AUC _{0-24 h, %} -INS, h	10,8	10,7	+0,23 (0,01 a 0,46)
T _{50%} -AUC _{0-24 h} -GIR, h	11,4	11,3	-0,33 (-1,04 a 0,38)

Tabla 3. Resultados FC/FD para ambas formulaciones. *Se considera que existe equivalencia si el IC 90% se encuentra en el rango 80-1,25 del intervalo de referencia.³²

El diseño cruzado permitió evaluar el efecto clínico del perfil FC/FD de Gla-300 en términos de variabilidad intradía y entredías. Se observó una baja variabilidad intradía (fluctuación) medida a través de la GIR-AUC promedio. Su representación como fracciones del total de AUC de 6 y 12 horas (figura 18) mostró una distribución de la actividad muy similar a lo largo de los 4 periodos diarios.³²

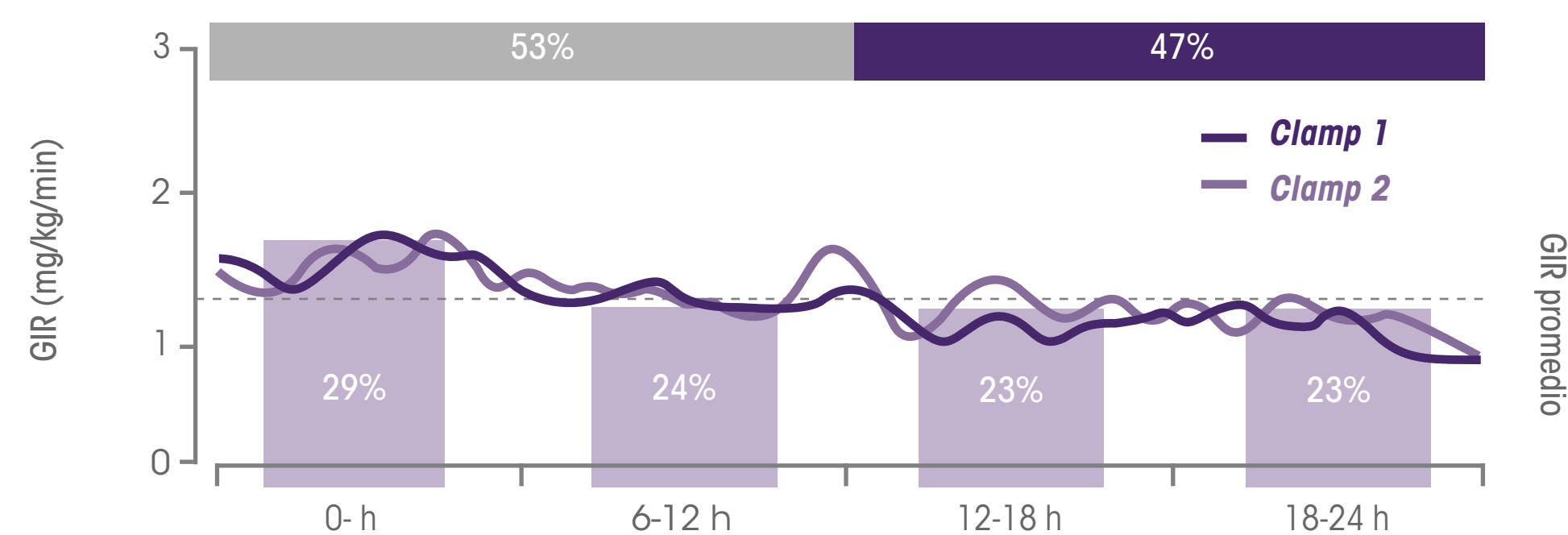


Figura 18. Fluctuación de la tasa de infusión de glucosa (GIR) entre los dos periodos *clamp* de Gla-300.³²

La reproducibilidad de la liberación de insulina fue alta (figura 19) y mayor que la reproducibilidad para la actividad (GIR), evidenciando que la FD no solo se rige por factores relacionados con la liberación de insulina.

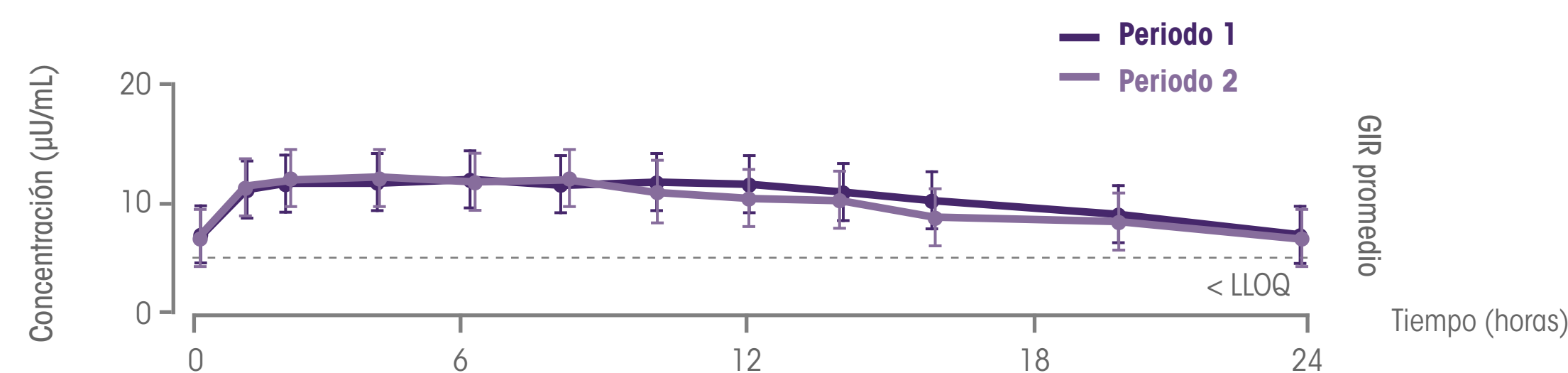


Figura 19. Fluctuación de concentración de insulina (INS) entre los dos periodos *clamp* de Gla-300.³²

Gla-300 proporcionó una cobertura predecible y distribuida de manera uniforme a lo largo de 24 horas como resultado de la baja fluctuación y alta reproducibilidad en la exposición a la insulina.

3.2 Monitorización Continua de Glucosa (MCG)

Con el objetivo de confirmar que las diferencias en el perfil de FC/FD de Gla-300 y Gla-100 podían representar diferencias clínicas relevantes, se realizó un estudio utilizando monitorización continua de glucosa (MCG).

Se trató de un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, de grupos paralelos, cruzado y de dos periodos (N = 59), en pacientes con DM de tipo 1 (figura 20).³³

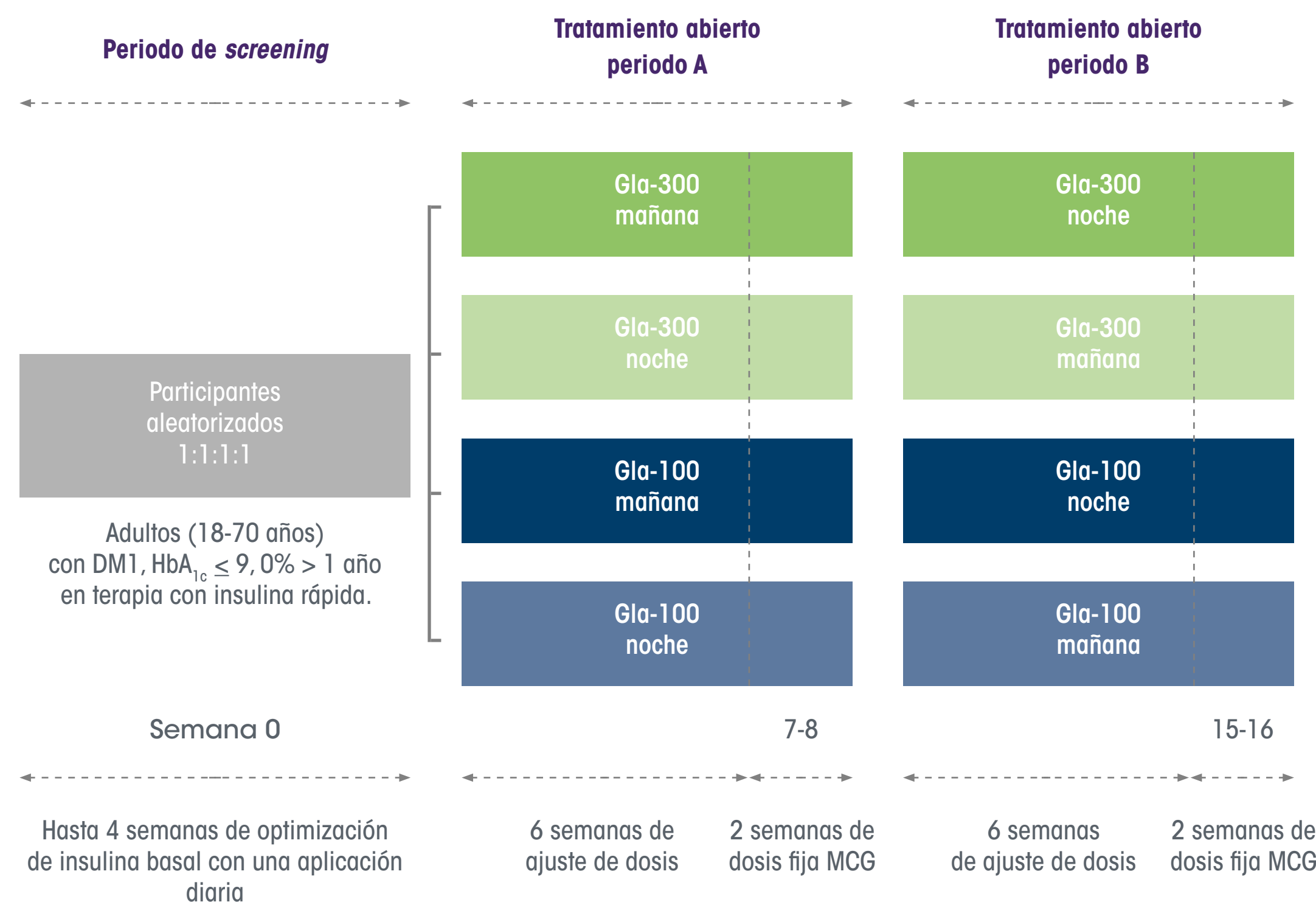


Figura 20. Diseño del estudio.³²

Los pacientes incluidos fueron aleatorizados (1:1) a recibir Gla-300 o Gla-100 una vez al día de forma cruzada, con administración por la mañana o por la noche.

En ambos periodos el tratamiento consistió en un intervalo de 6 semanas para el ajuste de dosis seguido de dos semanas con dosis fija, en que se midieron las fluctuaciones glucémicas mediante MCG.

Los perfiles de glucosa media de 24 horas y valores promedio de glucosa durante las dos últimas semanas de cada periodo de tratamiento mostraron un perfil glucémico más estable con Gla-300 que con Gla-100 (figura 21).

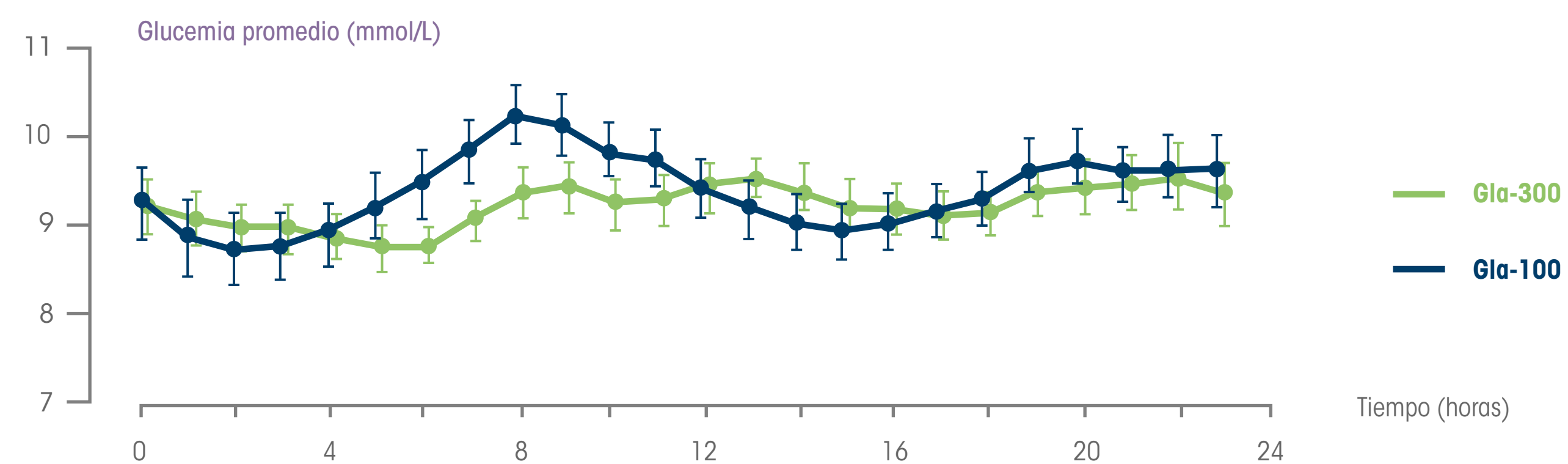


Figura 21. Perfiles glucémicos (media (EE)) medidos con monitorización continua de glucosa en DM1. Grupo de inyección mañana y noche combinados.³³

Los resultados segregados por momento de administración mostraron que los perfiles glucémicos fueron más estables con Gla-300 que con Gla-100, independientemente del momento de inyección (figura 22).

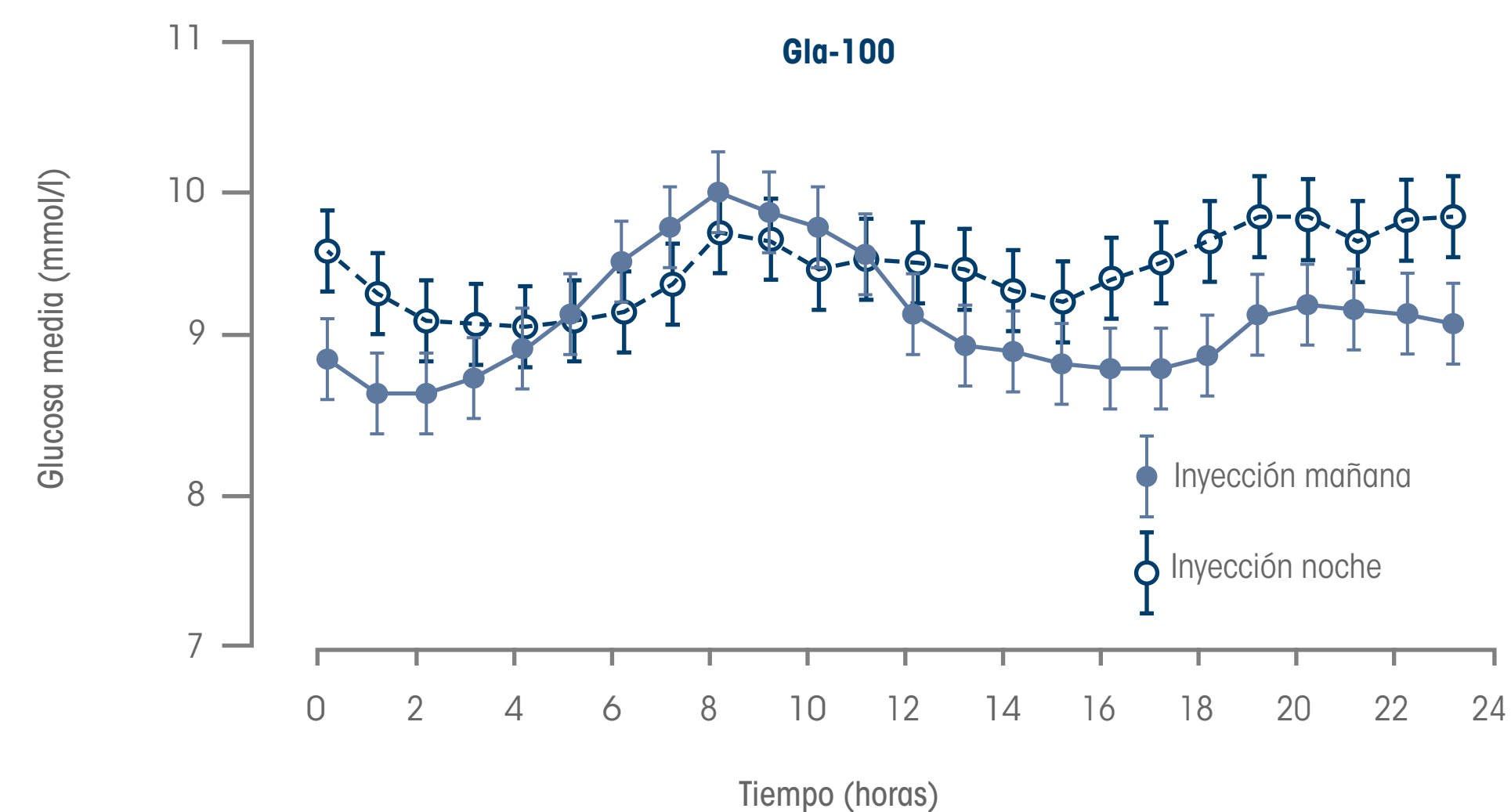
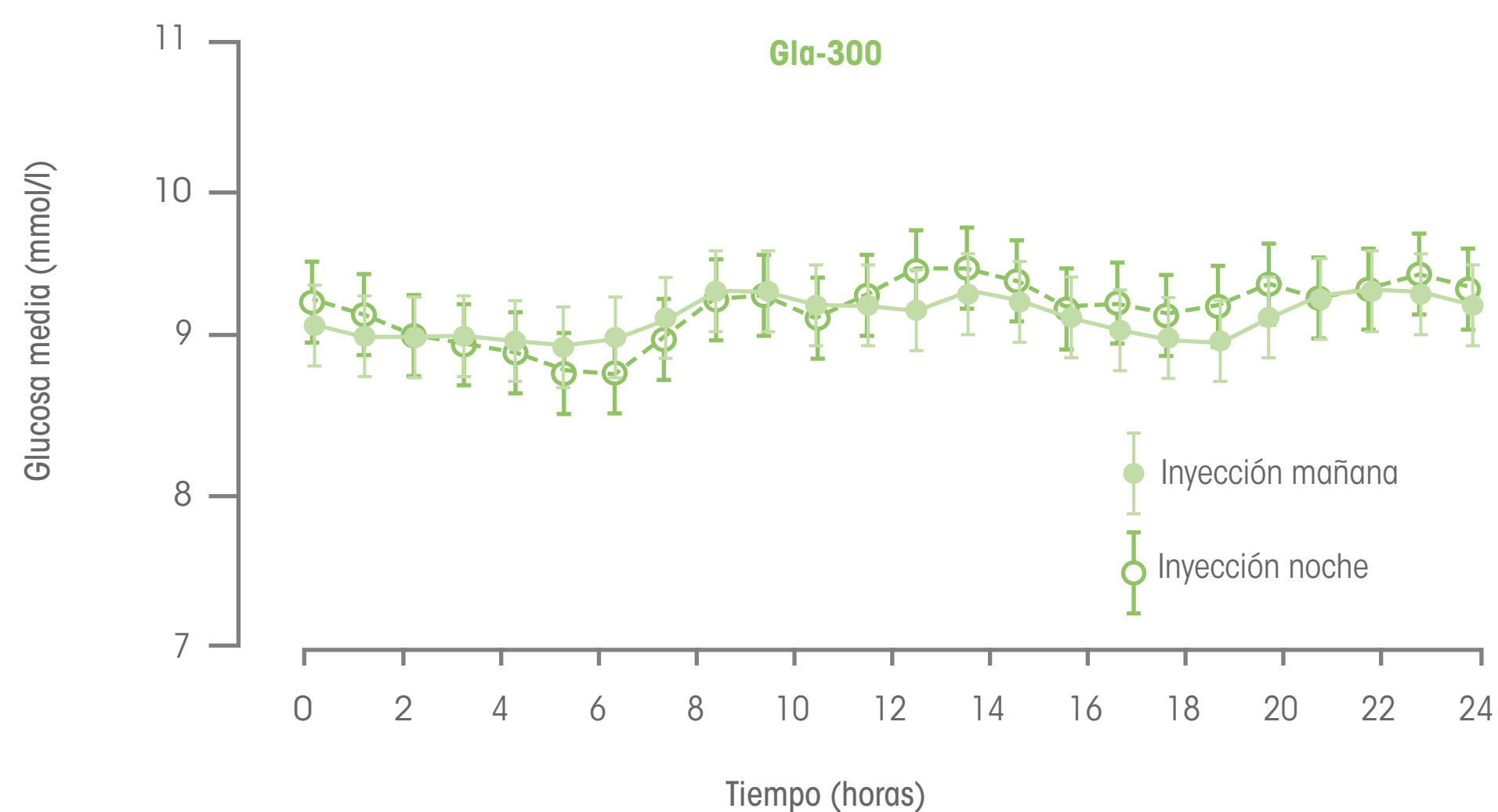
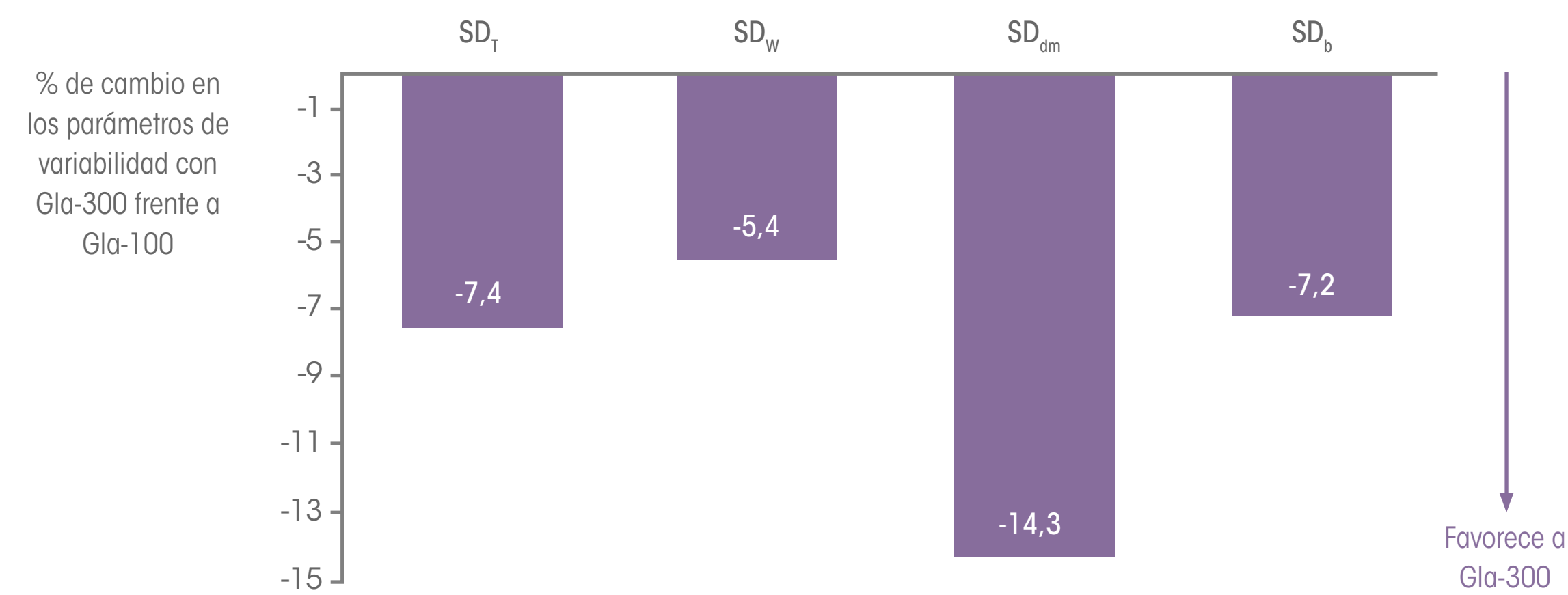


Figura 22. Perfiles glucémicos (media (EE)) medidos con monitorización continua de glucosa en DM de tipo 1. Grupos de inyección mañana o noche.³³

El análisis de diferentes indicadores de la variabilidad glucémica intrasujeto demostró una menor variabilidad numérica de Gla-300, que no alcanzó la significación estadística (figura 23).



Valores absolutos; media (DE) (mg/dL)	SD_T	SD_W	SD_{dm}	SD_b
Gla-100	76,1 (2,7)	61,4 (1,8)	41,4 (2,5)	72,7 (2,8)
Gla-300	70,5 (2,4)	58,1 (2,1)	35,5 (1,7)	67,5 (2,3)
P-valor	0,126	0,229	0,052	0,157

Figura 23. Cambio porcentual en los parámetros de variabilidad (Gla-300 vs. Gla-100).
 SD_T : variabilidad de la desviación estándar total; SD_W : variabilidad intradía; SD_{dm} : variabilidad entre medias diarias;
 SD_b : variabilidad interdía (en el mismo punto temporal).³³

El análisis del perfil glucémico de Gla-300 en comparación con Gla-100 a través de MCG corroboró los resultados de los análisis FC/FD mostrando un perfil de glucosa de Gla-300 más constante y con menos excursiones glucémicas, independientemente del momento de administración.

4. EFICACIA Y SEGURIDAD

La demostración de la actividad más constante de Gla-300 con una baja fluctuación diurna sustentó la hipótesis de que podría reducir el riesgo de hipoglucemias con respecto a Gla-100 mediante una reducción más gradual de la glucemia, lo que necesitaba confirmarse clínicamente en estudios clínicos adecuados.³⁴ Así pues el programa de desarrollo clínico de Toujeo® comprendió 7 ensayos clínicos pivotaes de fase III: EDITION 1,^{35,36} EDITION 2,³⁷ EDITION 3,³⁸ EDITION 4,³⁹ EDITION JP1,⁴⁰ EDITION JP2⁴¹ y EDITION JUNIOR⁴² (figura 24).

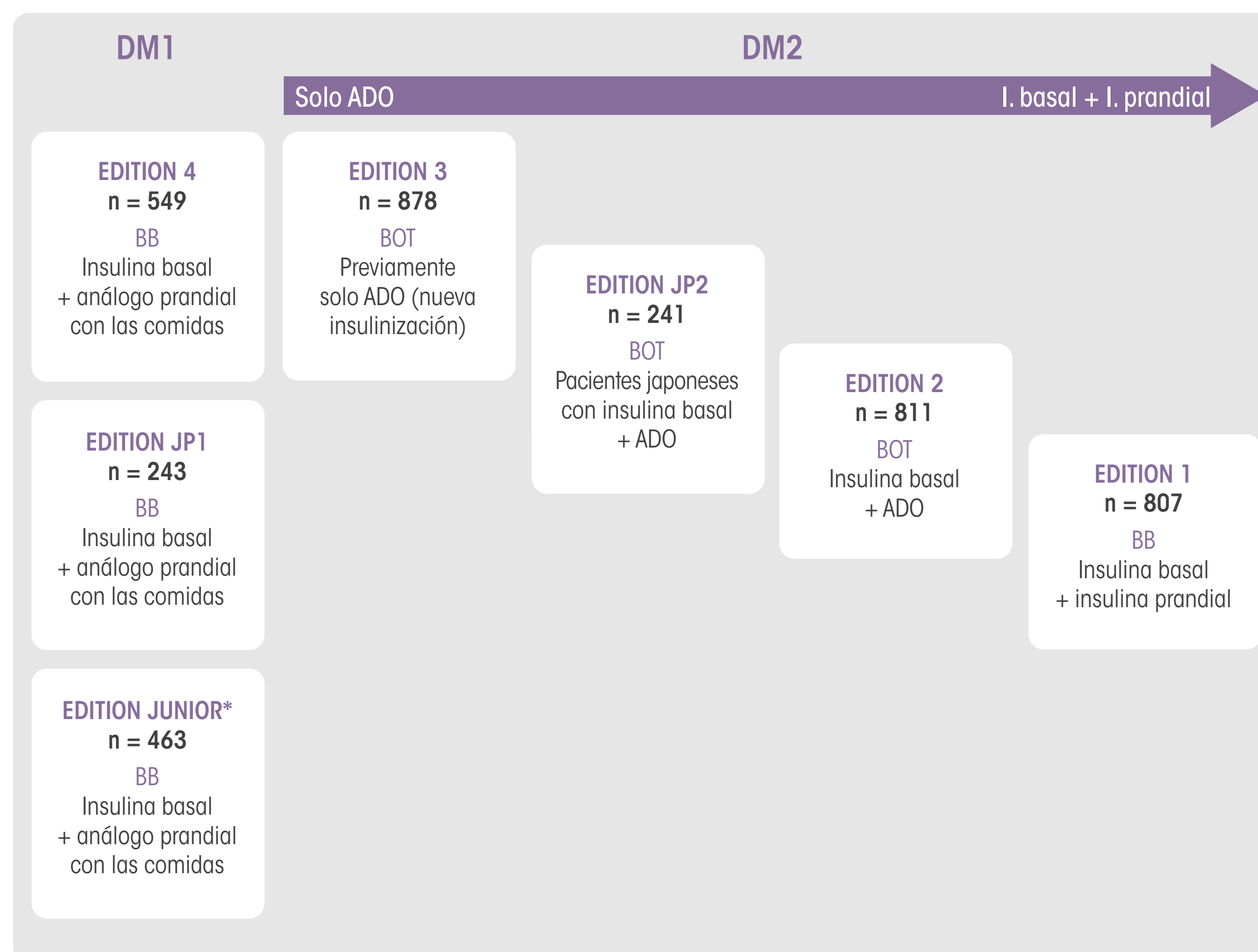


Figura 24. Esquema del programa EDITION para evaluar la eficacia y seguridad de Toujeo® en diferentes poblaciones.

BB: régimen basal-bolo; BOT: insulina basal y antidiabéticos orales; ADO: antidiabéticos orales.³⁴⁻⁴²

* Estudio realizado en niños y adolescentes de 6 a 18 años.

Todos ellos fueron estudios multinacionales (excepto el JP1 y el JP2, que se realizaron únicamente en población japonesa), multicéntricos, abiertos, aleatorizados, comparativos y de grupos paralelos. Comprendían un periodo principal de 6 meses seguido de otros 6 meses de extensión de seguridad. El comparador activo fue insulina glargina Gla-100 (Lantus®). Aparte del comparador, otros aspectos importantes fueron comunes en todos los estudios, como la aleatorización 1:1, la estratificación según la HbA_{1c} (< 8,0% vs. ≥ 8,0%, el punto de corte se encontró en el 7,5% en el caso del EDITION JUNIOR⁴²), los criterios de selección (todos los EDITION incluyeron a pacientes con niveles de HbA_{1c} > 7% excepto, Edition Junior, en que el límite era > 7,5%), los límites de glucemia en ayunas automedida, las recomendaciones posológicas de Gla-300 y Gla-100, así como las variables de eficacia y seguridad, incluyendo las definiciones usadas para categorizar las hipoglucemias.

Los estudios fueron diseñados para demostrar la no inferioridad de Gla-300 frente a Gla-100, según las cifras de HbA_{1c} al final del estudio (mes 6) con respecto a la basal (se estableció un margen de no inferioridad del 0,4% de HbA_{1c}).²⁰ En los estudios EDITION 1, 2 y 3, la variable secundaria principal fue el porcentaje de pacientes con al menos un episodio hipoglucémico confirmado o grave nocturno entre la semana 9 y el mes 6 del estudio. Se utilizó la categorización de la Asociación Americana de Diabetes para el análisis de los episodios de hipoglucemia a lo largo del estudio (tabla 4).³⁵⁻⁴⁴ A los efectos de los estudios, los episodios confirmados sintomáticos o asintomáticos y los episodios graves se incluyeron en la variable secundaria principal.

Categoría	Definición
Cualquier hipoglucemia	Episodios sintomáticos o asintomáticos confirmados o no mediante automedición
Hipoglucemia sintomática confirmada	Episodio sintomático con glucemia ≤ 3,9 mmol/L (70 mg/dL) por automedición
Hipoglucemia asintomática	Episodio con glucemia ≤ 3,9 mmol/L (70 mg/dL) por automedición pero sin síntomas
Hipoglucemia grave	Episodios que requieren de la administración de carbohidratos, glucagón u otra terapia por parte de otra persona
Episodios diurnos	Entre las 06.00 y las 23.59 h
Episodios nocturnos	Entre las 00.00 y las 05.59 h

Tabla 4. Categorías de la Asociación Americana de Diabetes para los episodios de hipoglucemia.³⁵

Otras variables secundarias incluyeron el cambio con respecto a la cifra basal de la glucemia previa a la inyección, la glucemia en ayunas, los perfiles de glucemia automedida, la glucemia previa al desayuno y las dosis de insulina empleadas.²⁰

Los estudios incluyeron un periodo de selección de dos semanas para comprobar los criterios de selección y entrenar a los pacientes en los procedimientos del estudio (automediciones de glucemia y registros en los diarios).²⁰

4.1 Estudios de fase III en DM de tipo 2

Se seleccionaron pacientes diagnosticados de DM de tipo 2 en tratamiento con al menos 42 unidades diarias de insulina basal, bien Gla-100 o bien NPH, desde al menos 1 año antes de su inclusión en el estudio (EDITION 1 y 2) o bien sin tratamiento previo de insulina (EDITION 3). Fueron asignados aleatoriamente a recibir insulina Gla-300 o glargina Gla-100 durante 6 meses. El objetivo de dosis fue mantener la glucosa en ayunas (automedida antes del desayuno) entre 4,4 y 5,6 mmol/L (80-100 mg/dL). Se permitían ajustes en la dosis, generalmente semanales y en ningún caso inferior a 3 días.^{35,36,38}

Los pacientes participantes debían realizar automediciones de glucosa plasmática y registrarlas en un diario. Antes de la visita basal y en cada una de las visitas del estudio debían recoger 8 automediciones: antes y 2 horas después de cada comida, en el momento de acostarse y a las tres de la madrugada. Las visitas de evaluación tuvieron lugar durante la selección (semana -2), en el momento de la inclusión (basal), en las semanas 2, 4, 8 y 12 y en los meses 4 y 6. Además, se realizaron contactos telefónicos en las semanas -1, 1, 3, 5 a 7 y 9 a 11. Se extrajeron muestras de sangre para análisis central de la glucemia en las visitas basal, semana 12 y mes 6.^{35,37,38}

EDITION 1

Se aleatorizaron 807 pacientes con DM de tipo 2 que debían estar recibiendo insulina lispro, aspart o glulisina en las comidas desde al menos 1 año antes de su inclusión en el estudio. El único antidiabético oral concomitante permitido en los 3 meses previos al estudio fue metformina. La insulina de las comidas se ajustó según el criterio del investigador una vez que las dosis de insulina basal en estudio se habían optimizado. Quienes estaban previamente con metformina mantuvieron la dosis recibida a lo largo del estudio. La HbA_{1c} debía estar en el rango del 7% - 10%.

Los resultados mostraron un descenso de la HbA_{1c} similar en ambos grupos, con una reducción media del 0,83% (DE 0,06) tanto en el grupo Gla-300 como en el grupo Gla-100. La glucemia en ayunas (determinada por el laboratorio) en el grupo Gla-300 disminuyó de 8,72 mmol/L (DE 2,83) a 7,24 mmol/L (DE 2,57), y de 8,90 mmol/L (DE 2,94) a 7,21 mmol/L (DE 2,40) en el grupo Gla-100. El 39,6% y 21,0% de los pacientes tratados con Gla-300 y el 40,6% y 21,6% de quienes recibieron Gla-100 lograron cifras de HbA_{1c} < 7% y < 6,5%, respectivamente. A la luz de estos resultados el objetivo principal del estudio se cumplió, y se demuestra la **no inferioridad de Gla-300 respecto a Gla-100**.³⁵

La dosis de insulina basal aumentó de 70 a 103 unidades/día en el grupo Gla-300 y de 71 a 94 unidades/día en el grupo Gla-100. Las dosis de insulina en las comidas apenas sufrieron modificación en ninguno de los grupos.³⁵

Los perfiles glucémicos automedidos disminuyeron en ambos grupos de manera muy similar en cada punto. Sin embargo, se observó una reducción significativa del 21% (P = 0,0045) en las hipoglucemias nocturnas según el principal criterio de valoración secundario (al menos una hipoglucemia

nocturna (00.00 - 05.59 h) confirmada ($\leq 70\text{mg/dL}$) o grave desde la semana 9 hasta el mes 6). **Durante el periodo completo** de 6 meses, el porcentaje de pacientes que experimentó hipoglucemia nocturna confirmada o grave con Gla-300 fue del 36%, mientras que con Gla-100 fue del 46%. Es decir, el riesgo de sufrir hipoglucemia en los tratados con **Gla-300 fue un 22% inferior** que en los tratados con Gla-100 (RR 0,78; IC 95% 0,68-0,89). También se observó una reducción del riesgo de hipoglucemias durante las 24 horas del día (RR 0,93; IC 95% 0,88-0,99).³⁵

Los pacientes que completaron los 6 meses de tratamiento del estudio EDITION 1 continuaron en una fase de extensión hasta los 12 meses para evaluar si el patrón de Gla-300 observado en los 6 meses previos se mantenía a más largo plazo con un control menos riguroso y más próximo a la realidad clínica. La fase de extensión solo contempló 2 visitas presenciales (a los 9 y a los 12 meses) y 2 llamadas telefónicas (a los 7 meses y medio y a los 10 meses y medio).³⁶

Los resultados mostraron que a los 12 meses la HbA_{1c} en el grupo Gla-300 fue de 7,24% (DE 0,93) y en el grupo Gla-100 de 7,42 (DE 0,94), siendo la diferencia entre ambos tratamientos mínima, pero con significación estadística (diferencia media de mínimos cuadrados: $-0,17\%$ (IC 95% $-0,30$ a $-0,05$), $p = 0,0074$). La disminución de glucemia en ayunas fue de 29,6 mg/dL y 26,0 mg/dL, respectivamente, siendo la diferencia entre ambos tratamientos cercana a la significación estadística ($p = 0,058$) (figura 25).³⁶

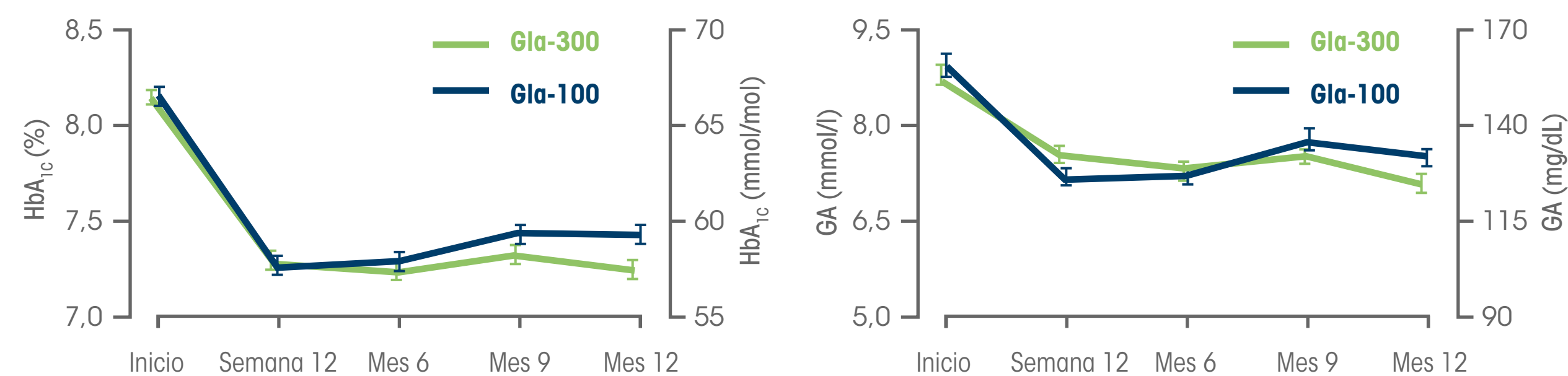


Figura 25. Izquierda: reducción de la HbA_{1c}. Derecha: reducción de la glucemia en ayunas.³⁶

El porcentaje de pacientes que experimentó un evento confirmado o grave de hipoglucemia en cualquier momento del día fue menor en el grupo Gla-300 que en el Gla-100 (86% vs. 92%) (RR 0,94; IC 95% 0,89-0,99). Considerando solo el periodo nocturno, los pacientes que experimentaron un evento hipoglucémico confirmado o grave fueron el 54% y el 65%, respectivamente, lo que supuso una reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna del 16% (RR 0,84; IC 95% 0,75 - 0,94).³⁶

Estos resultados sugieren que conforme se mantiene el tratamiento en el tiempo en pacientes con DM de tipo 2 que necesitan insulina basal y también en las comidas, el control glucémico fue más sostenido y menos pacientes reportaron hipoglucemias con Gla-300 que con Gla-100.³⁶

EDITION 2

Se aleatorizaron 811 pacientes que recibían de forma concomitante ADO y, a diferencia del EDITION 1, no recibían insulina prandial. La HbA_{1c} debía estar en el rango del 7% - 10%.³⁷

El descenso de HbA_{1c} fue similar en ambos grupos, demostrándose de nuevo la **no inferioridad de Gla-300 respecto a Gla-100**. La glucemia en ayunas (determinada por el laboratorio) en el grupo Gla-300 disminuyó de 8,24 mmol/L (DE 2,97) a 7,09 mmol/L (DE 2,47), y de 7,89 mmol/L (DE 2,67) a 6,83 mmol/L (DE 2,37) en el grupo Gla-100. El 30,6% y 14,5% de los pacientes tratados con Gla-300 y el 30,4% y 14,8% de quienes recibieron Gla-100 lograron cifras de HbA_{1c} < 7% y < 6,5%, respectivamente. La glucemia automedida previa al desayuno lograda a los 6 meses fue similar en ambos grupos (119 mg/dL para Gla-300 y 113 mg/dL para Gla-100).³⁷

Al final del estudio la dosis media de insulina requerida por los pacientes del grupo Gla-300 fue un 10% superior a la requerida por el grupo Gla-100 (91 unidades vs. 82).³⁷

Se observó una reducción significativa del 23% ($p = 0,038$) en las hipoglucemias nocturnas según el principal criterio de valoración secundario. **Durante el periodo completo** de 6 meses, el porcentaje de pacientes que experimentó hipoglucemia nocturna con Gla-300 fue del 30,5%, mientras que con Gla-100 fue del 41,6%. Es decir, el riesgo de sufrir hipoglucemia en los tratados con **Gla-300 fue un 29% inferior** que en los tratados con Gla-100 (RR 0,71; IC 95% 0,58-0,86). También se observó una reducción del riesgo de hipoglucemia durante las 24 horas del día (RR 0,90; IC 95% 0,83-0,98). El número acumulado de eventos en cada grupo se muestra en las figuras 26 y 27.³⁷

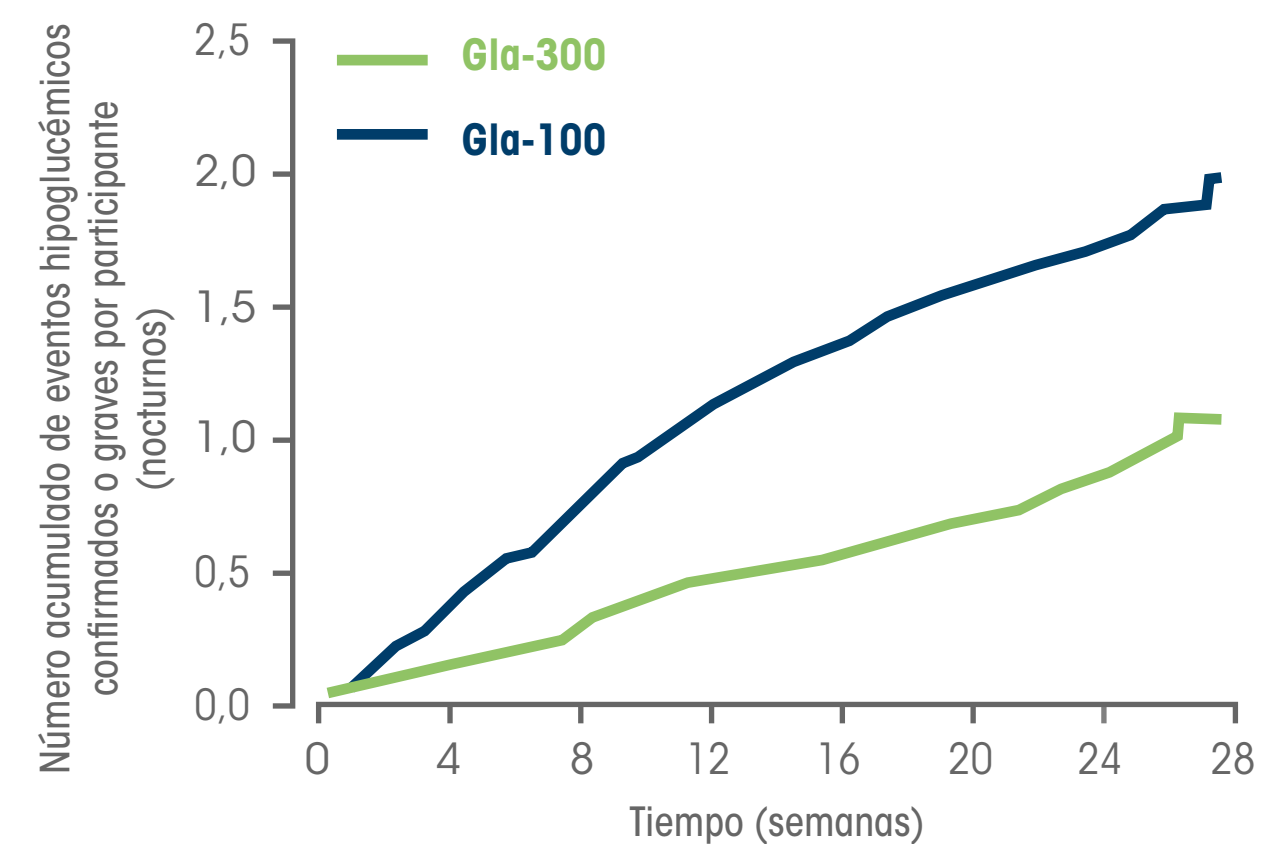


Figura 26. Número acumulado de eventos confirmados o graves nocturnos (00:00-05:59 h) La tasa anualizada de eventos a los 6 meses fue de 1,89 (Gla-300) vs. 3,68 (Gla-100) (RR 0,52 [IC 95% 0,35 - 0,77], $p = 0,001$).³⁷

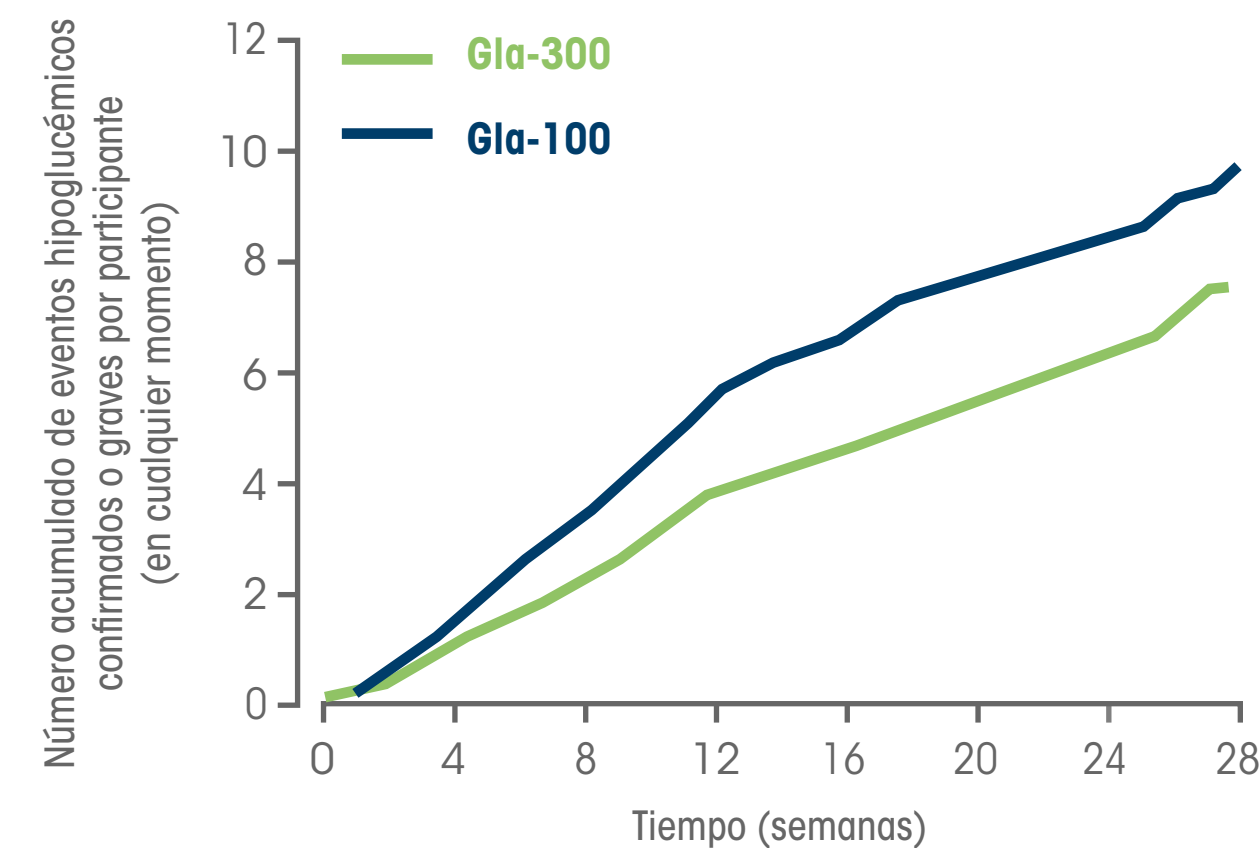


Figura 27. Número acumulado de eventos confirmados o graves en cualquier momento del día. La tasa anualizada de eventos a los 6 meses fue de 14,01 (Gla-300) vs. 18,14 (Gla-100) (RR 0,77 [IC 95% 0,63 - 0,96], $p = 0,0175$).³⁷

El incremento de peso fue significativamente menor en el grupo de Gla-300 que en el de Gla-100 (0,08 kg vs. 0,66 kg; $p = 0,015$).³⁷

Se realizó una fase de extensión de 6 meses adicionales con 629 pacientes (77,5% del total inicial) que completaron 12 meses de tratamiento.⁴⁴

La HbA_{1c} lograda al año en el grupo Gla-300 fue del 7,62% (DE 1,03) y en el grupo Gla-100, del 7,64% (DE 1,21). La disminución de glucemia en ayunas también fue similar en ambos grupos (figura 28).⁴⁴

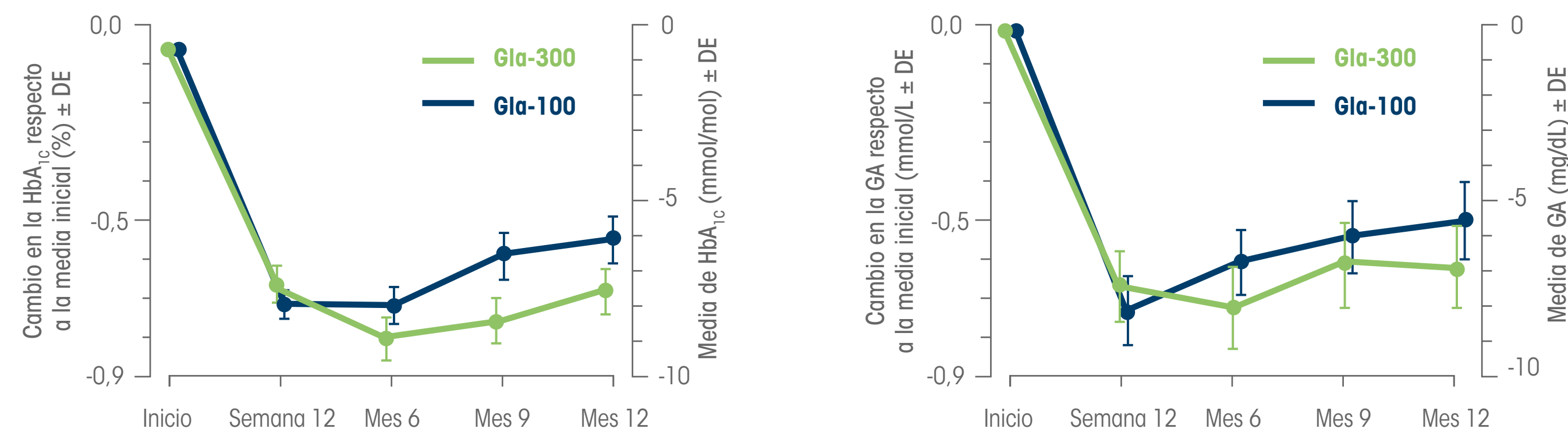


Figura 28. Izquierda: cambio en la HbA_{1c} durante el estudio. Derecha: cambio en la glucemia en ayunas.⁴⁴

Al cabo de un año de tratamiento, el número de eventos durante todo el día fue numéricamente inferior en el grupo de Gla-300: 11,6 (Gla-300) vs. 13,2 (Gla-100) (RR 0,88 [IC 95% 0,71-1,09]). Si nos centramos en el periodo nocturno, hubo una reducción significativa del riesgo de eventos del 37% en el grupo de Gla-300 ($p = 0,03$): la tasa anualizada de eventos fue de 1,74 (Gla-300) vs. 2,77 (Gla-100) (RR 0,63 [IC 95% 0,42-0,96]).⁴⁴

La diferencia observada en cuanto al peso corporal se mantuvo a los 12 meses (+ 0,4 kg en grupo Gla-300 vs. +1,2 kg en grupo Gla-100; $p = 0,009$).⁴⁴

Cuando se evaluaron las tasas de hipoglucemias confirmadas o graves en función de la HbA_{1c} al final del estudio, estas fueron menores en el grupo Gla-300 comparado con el grupo Gla-100 (figura 29); aunque la diferencia no es significativa en las tasas durante todo el día ($p = 0,159$), sí se demuestra menor riesgo de hipoglucemias nocturnas para cualquier valor de HbA_{1c} vs. Gla-100.³⁷

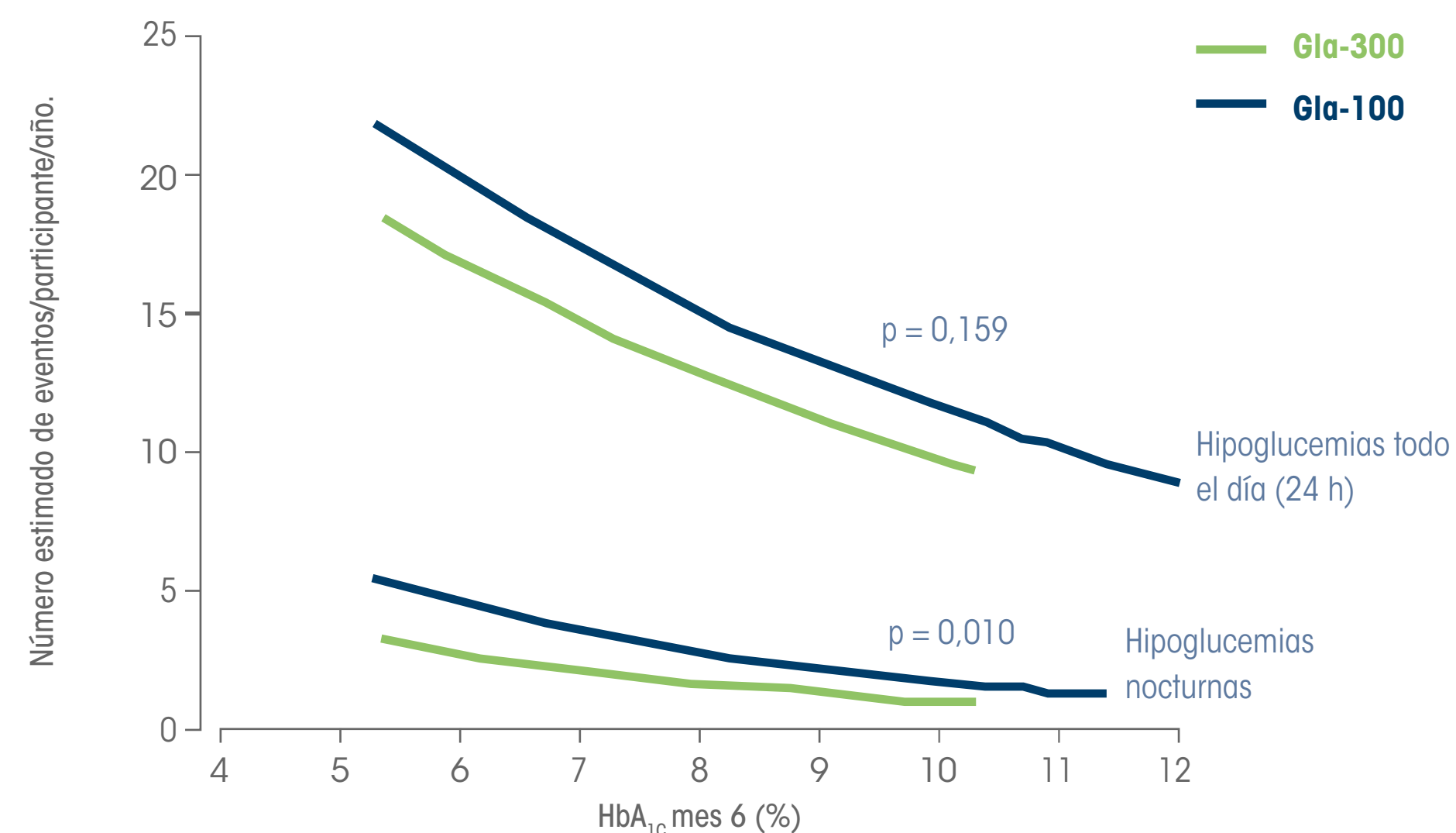


Figura 29. Número estimado de hipoglucemias confirmadas o graves por participante/año desde la semana 9 hasta el mes 6 según la HbA_{1c} en el mes 6.³⁷

Por lo tanto, los datos muestran que en pacientes con DM de tipo 2 tratados previamente con insulina basal el control glucémico se mantiene durante 12 meses, con menos hipoglucemias nocturnas en los pacientes tratados con Gla-300 vs. Gla-100.⁴⁴

EDITION 3

Se aleatorizaron un total de 878 pacientes con DM de tipo 2 que no habían recibido tratamiento con insulina previamente y estaban en tratamiento con ADO (los incompatibles con insulina se suspendieron en la visita basal). La HbA_{1c} debía estar entre el 7% y 11%.³⁸

Gla-300 demostró ser no inferior a Gla-100, con un descenso de HbA_{1c} similar en ambos grupos. El 43,1% y 25,0% de los pacientes tratados con Gla-300 y el 42,1% y 27,4% de quienes recibieron Gla-100 lograron cifras de HbA_{1c} < 7% y < 6,5%, respectivamente.³⁹ La reducción lograda al final del estudio en la glucemia en ayunas fue de 3,41 (DE 0,10) mmol/L en el grupo Gla-300 y 3,80 (DE 0,11) mmol/L en el grupo Gla-100.³⁸

Las dosis de insulina administradas fueron incrementando a lo largo del estudio, terminando con una media de 59,4 unidades/día (Gla-300) y 52,0 unidades/día (Gla-100).³⁸

Se observó una reducción del 11% (no significativa; $p = 0,454$) en las hipoglucemias nocturnas según el principal criterio de valoración secundario. El porcentaje de pacientes que experimentó hipoglucemia confirmada o grave nocturna durante ese periodo fue similar en ambos grupos (16% con Gla-300 vs. 17% con Gla-100). Es posible que esta similitud pueda deberse a la ausencia de pacientes en tratamiento con sulfonilureas, lo que habría supuesto una frecuencia de eventos hipoglucémicos menor y, por tanto, una insuficiente potencia estadística para detectar diferencias entre los tra-

tamientos en este caso. De hecho, al considerar el periodo total del estudio, el porcentaje de pacientes del grupo Gla-300 no varió (18%), mientras que en el grupo Gla-100 aumentó al 24%, lo que se tradujo en una reducción del 24% (RR 0,76; IC 95% 0,59- 0,99) en el riesgo de sufrir ese tipo de eventos favorable a Gla-300. Considerando las hipoglucemias durante todo el día, el porcentaje de pacientes que experimentó estos eventos fue del 46% (Gla-300) y 53% (Gla-100) (RR 0,88; IC 95% 0,77-1,01).³⁸

Tanto la frecuencia de eventos como las diferencias entre tratamientos fueron mayores durante el día, especialmente entre las 06.00 y 10.00 horas. La figura 30 muestra las diferencias entre los dos tratamientos en la distribución de hipoglucemias por horas del día, como porcentaje de pacientes con hipoglucemia y como tasa anualizada de eventos.

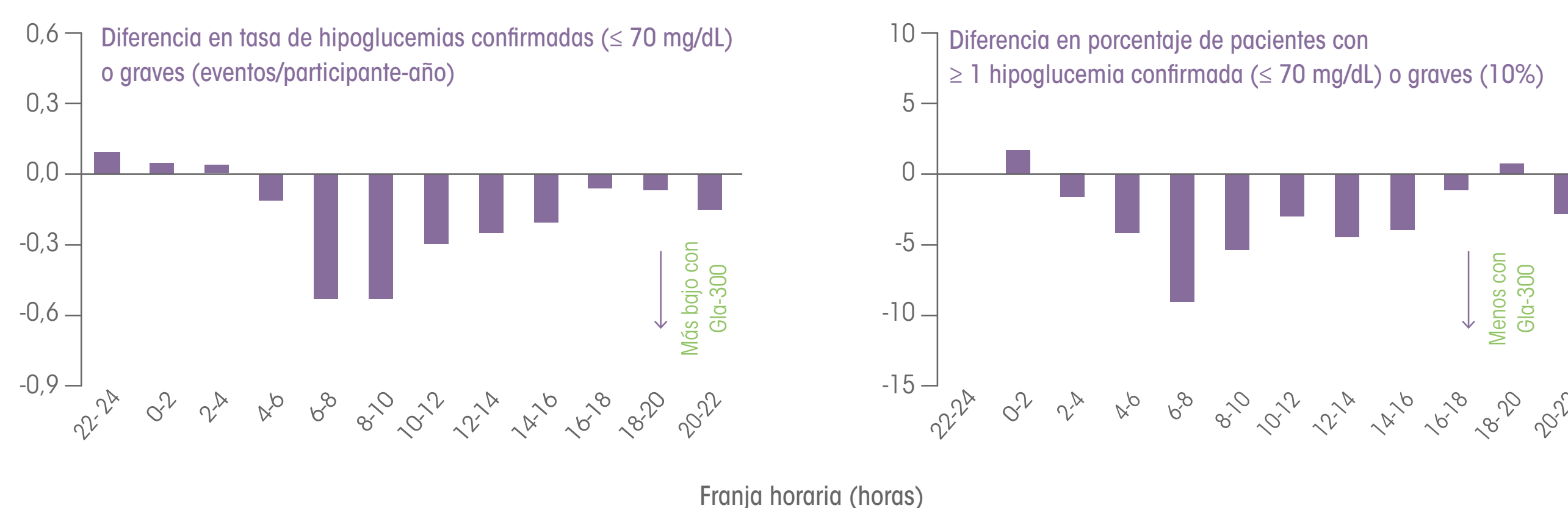


Figura 30. Izquierda: cambio en la HbA_{1c} durante el estudio. Derecha: cambio en la glucemia en ayunas.³⁸

4.2 Metaanálisis y análisis por subgrupos de los estudios EDITION en DM de tipo 2

Dado que los estudios EDITION 1, 2 y 3 fueron diseñados compartiendo gran parte de los aspectos de diseño y metodología, se han llevado a cabo posteriormente metaanálisis *ad hoc* y análisis por subgrupos.

Uno de ellos se planificó para evaluar el **riesgo de hipoglucemia** en una ventana de tiempo más amplia de la establecida en los protocolos y más aproximada al concepto práctico de “nocturno”, esto es, entre las 22 h y el momento de la automedición de glucemia previa al desayuno.⁴⁵

Se obtuvo un menor número de eventos nocturnos en el grupo de Gla-300 que en el de Gla-100. El riesgo de algún evento hipoglucémico nocturno considerando la ventana del protocolo fue un 25% menor en el grupo de Gla-300, y un 16% menor teniendo en cuenta la ventana establecida clínicamente. En el grupo de Gla-300 la tasa anualizada de eventos fue un 24% menor con la ventana clínicamente definida y un 31% menor con la ventana definida por protocolo, comparado con Gla-100 (figura 31).⁴⁵ Es decir, se identificaron más eventos en la ventana clínicamente definida y, sin embargo,

en esta ventana la diferencia absoluta en eventos fue 2 veces mayor a favor de Gla-300, lo que demuestra que, usando cualquier ventana, las hipoglucemias nocturnas fueron menos frecuentes con Gla-300 que con Gla-100. Mientras que la ventana 00.00-05.59 h puede ser más sensible a la diferencia entre insulinas, la ventana definida clínicamente incluye muchos más eventos y confirma el beneficio clínicamente relevante de Gla-300.



Figura 31. Porcentaje de pacientes con al menos 1 episodio hipoglucémico confirmado (< 70 mg/dL) o grave en cada momento del día.⁴⁵
 *Hora mediana de SMPG. SMPG: glucemia automecida (self-monitored plasma glucose).

El **control glucémico y el riesgo de hipoglucemia** se evaluaron asimismo en un metaanálisis que comprendió los 3 estudios EDITION (2.496 pacientes en total).⁴³

En cuanto al control glucémico, el descenso de HbA_{1c} logrado a los 6 meses fue similar con Gla-300 y con Gla-100 (figura 32). También fue similar el porcentaje de pacientes que alcanzó la cifra objetivo de HbA_{1c} < 7% (36,2% en el grupo Gla-300 vs. 35,5% en el grupo Gla-100) y la reducción media de glucemia en ayunas (-2,04 [DE 0,07] mmol/L en el grupo Gla-300 vs. -2,26 [DE 0,07] mmol/L en el grupo Gla-100).⁴³

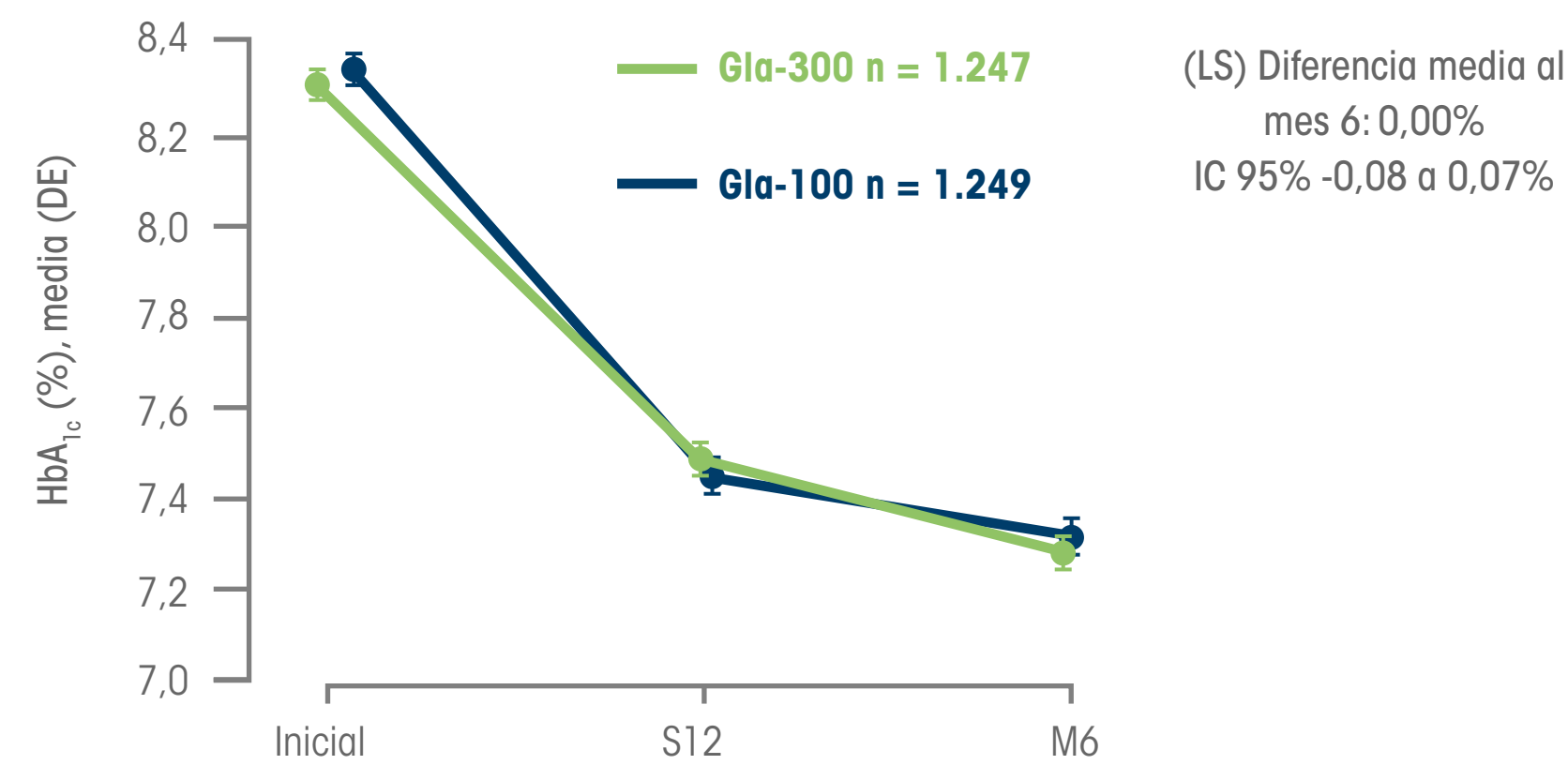


Figura 32. Cambio en los niveles de HbA_{1c} en el mes 6 con respecto al valor basal. DE: desviación estándar; LS: mínimos cuadrados.⁴³

Respecto al riesgo de hipoglucemia, el número de eventos hipoglucémicos confirmados o graves en cualquier momento del día fue menor en el grupo Gla-300 y se tradujo en una tasa anualizada de hipoglucemia un 14% menor con Gla-300 que con Gla-100 (RR 0,86 [IC 95% 0,77-0,97]; $p = 0,0116$). También el número de eventos nocturnos fue menor con Gla-300, y la tasa anualizada un 31% menor que con Gla-100 (RR 0,69 [IC 95% 0,57-0,84]; $p = 0,0002$).⁴³ El riesgo relativo de hipoglucemia se muestra en la figura 33.

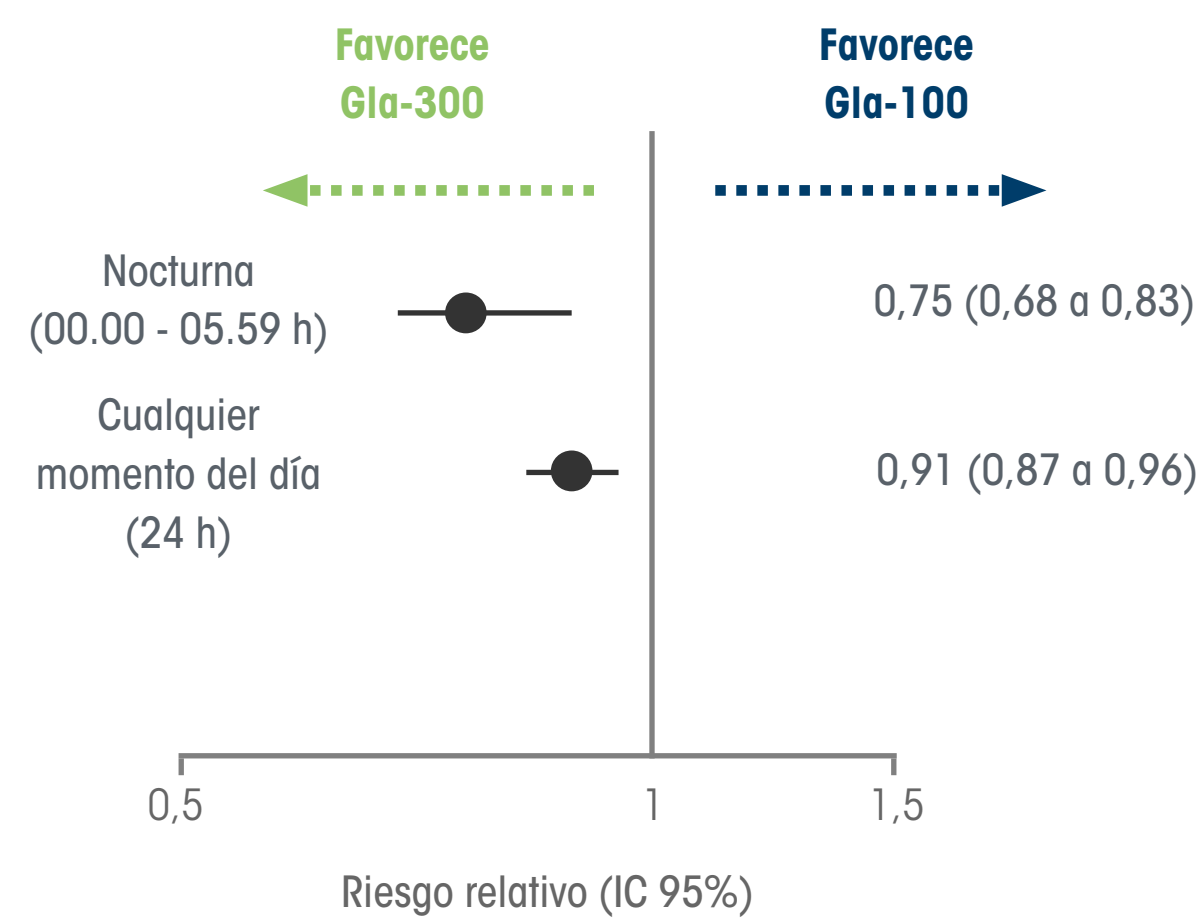


Figura 33. Riesgo relativo de hipoglucemia con Gla-300 y Gla-100 en el mes 6 respecto al valor basal (participantes con ≥ 1 evento hipoglucémico confirmado (≤ 70 mg/dL [$\leq 3,9$ mmol/L]) o grave).⁴³

La menor tasa de hipoglucemias confirmadas o graves con Gla-300 fue evidente tanto en las primeras 8 semanas como en el periodo de mantenimiento (semana 9 - mes 6).⁴³

Los resultados demuestran, por tanto, que el tratamiento con insulina Gla-300 logra consistentemente un control glucémico similar al obtenido con Gla-100 pero con un riesgo de hipoglucemia, especialmente nocturna, significativamente menor.

También el **control glucémico y el riesgo de hipoglucemia** fueron objeto de estudio en un análisis específico de los estudios EDITION 1 y 2 realizado en el subgrupo de pacientes que cambió de una administración de 2 dosis diarias de insulina basal (antes del estudio) a una única administración diaria (durante el estudio). Los resultados demostraron que también en este perfil de paciente Gla-300 proporciona un control glucémico similar al de Gla-100, pero con un riesgo de hipoglucemia menor.⁴⁶

Globalmente, el control glucémico mejoró con el cambio a una sola dosis diaria. La mejoría observada en las cifras de HbA_{1c} fue similar con Gla-300 y con Gla-100 (figura 34).⁴⁶

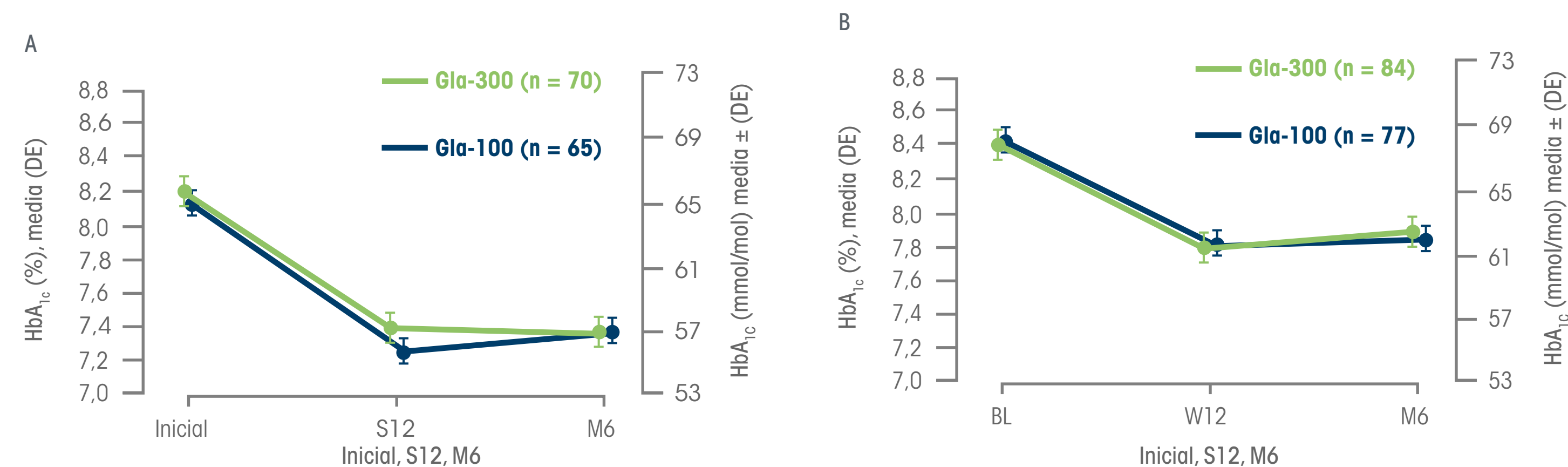


Figura 34. Cambio en los niveles de HbA_{1c} en el mes 6 con respecto al valor basal en el subgrupo de pacientes previamente tratados con 2 dosis diarias de insulina en A) EDITION 1 y B) EDITION 2.⁴⁶

El riesgo de sufrir un episodio de hipoglucemia nocturna confirmada o grave fue un 31% y un 44% menor con Gla-300 que con Gla-100 en los estudios EDITION 1 y 2, respectivamente (EDITION 1: RR 0,69 [IC 95% 0,51 – 0,94]; EDITION 2: RR 0,56 [IC 95% 0,37 – 0,84]). En el estudio EDITION 2 se observó, además, que el riesgo de sufrir un episodio de hipoglucemia confirmada o grave a cualquier hora del día con Gla-300 fue un 27% menor (RR 0,73 [IC 95% 0,61 – 0,87]).⁴⁶

4.3 Estudios de fase III en DM de tipo 1

EDITION 4

Este estudio consistió en un ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y cuatro grupos para evaluar la eficacia y seguridad de la insulina Gla-300 en pacientes con DM de tipo 1 diagnosticados al menos 1 año antes y en tratamiento con análogos de insulina.³⁹

Un total de 549 pacientes fueron aleatorizados a recibir insulina Gla-300 o Gla-100, inyectadas por la mañana o por la noche (1:1:1:1) durante 6 meses. Las dosis se ajustaron para mantener la glucemia previa al desayuno entre 80 y 130 mg/dL. Al igual que en estudios anteriores, los pacientes debían hacer automediciones de glucemia a lo largo del estudio y registros en un diario.³⁹

La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual de HbA_{1c} a los 6 meses. Entre las variables secundarias estaban el porcentaje de pacientes con HbA_{1c} < 7% a los 6 meses, el cambio en la glucemia automedida previa a la inyección, variabilidad intrapaciente de la glucemia automedida, glucemia en ayunas, perfil glucémico y dosis de insulina. La hipoglucemia, confirmada o grave, así como la hipoglucemia nocturna (00.00-05.59 h) fueron evaluadas como en los estudios en DM de tipo 2, aunque no se predefinió el criterio secundario principal de hipoglucemias entre la semana 9 y el mes 6 debido a la estratificación en grupos de administración mañana y tarde.³⁹

La disminución de HbA_{1c} fue similar con Gla-300 y Gla-100 (figura 35), y la **no inferioridad de Gla-300** fue demostrada también en DM de tipo 1.³⁹

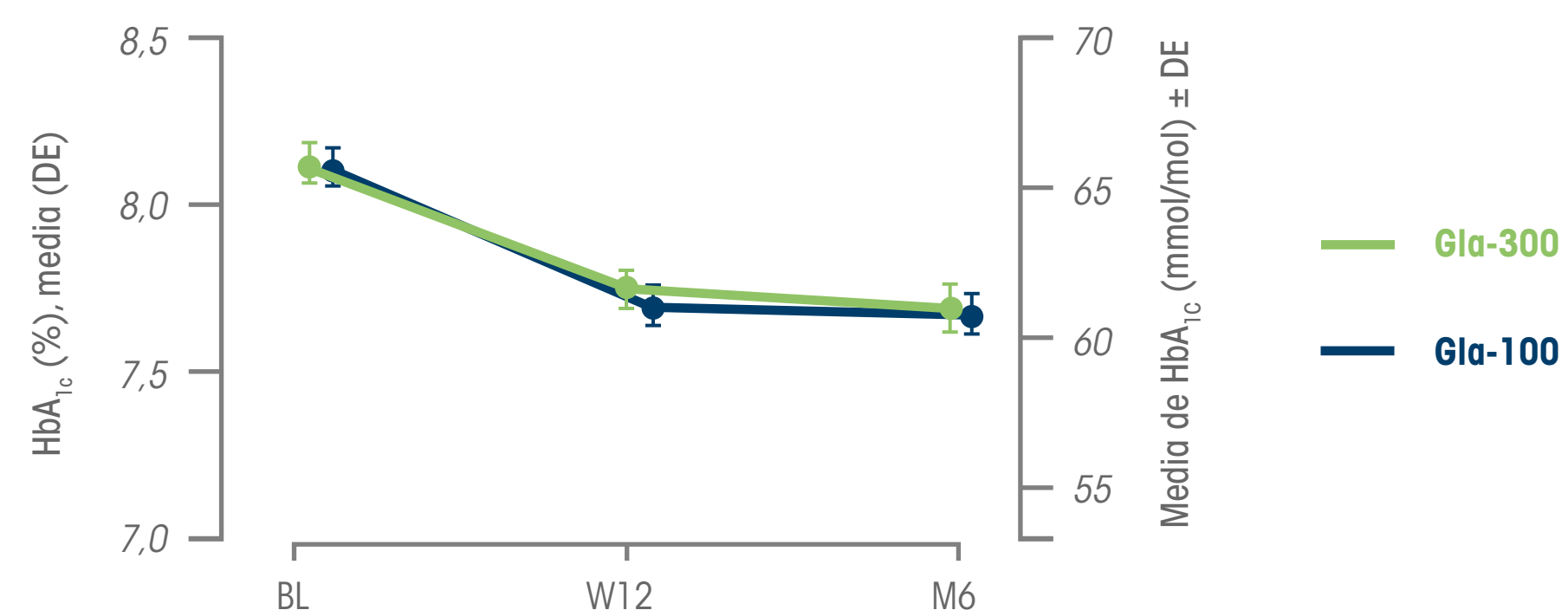


Figura 35. Cambio en la HbA_{1c} durante el estudio.³⁹

El porcentaje de pacientes que padeció algún episodio hipoglucémico confirmado (glucemia ≤ 70 mg/dL) o grave nocturno (00.00 - 05.59 h) y durante todo el día (24 horas) en el estudio fue similar con ambos tratamientos (93% con Gla-300 vs. 94% con Gla-100). Los pacientes que recibieron Gla-300 experimentaron una frecuencia parecida de episodios hipoglucémicos confirmados en comparación con los que recibieron Gla-100. Sin embargo, durante las primeras 8 semanas del estudio, periodo en el que se llevó a cabo el ajuste de la dosis de insulina, el riesgo de hipoglucemias nocturnas

fue un 31% menor significativamente con Gla-300 que con Gla-100 (RR 0,69; IC 95% 0,53-0,91). El 6,6% y 9,5% de los pacientes sufrieron hipoglucemia grave en el grupo de Gla-300 y Gla-100, respectivamente.³⁹

El estudio muestra un control glucémico de Gla-300 similar a Gla-100, con una dosis media ligeramente superior, pero con menor ganancia de peso. El momento del día en que se inyecta la insulina basal no parece tener repercusión clínica, lo que apoya la flexibilidad de administración de Gla-300.³⁹

EDITION JPI

Ensayo clínico de fase II,I multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado de grupos paralelos realizado exclusivamente en población japonesa diagnosticada de DM de tipo 1. Los pacientes debían llevar en tratamiento con insulina basal prandial al menos 1 año y presentar cifras de HbA_{1c} entre el 7% y 10%.⁴⁰

Un total de 243 pacientes fueron aleatorizados a recibir insulina Gla-300 o Gla-100 (1:1) una vez al día durante 6 meses. El tratamiento se tituló con el fin de mantener la glucemia previa al desayuno entre 80 y 130 mg/dL. Al igual que en otros estudios, los pacientes debían hacer automediciones de glucemia a lo largo del estudio y registros en un diario.⁴⁰

La variable principal fue el cambio porcentual de HbA_{1c} tras 6 meses de tratamiento. Las variables secundarias incluyeron la glucemia en ayunas determinada por el laboratorio, las automediciones de glucemia previa a la inyección, de glucemia media, los cambios de dosis de insulina basal y la dosis diaria de insulina en las comidas, así como los episodios hipoglucémicos acontecidos nocturnos y a lo largo del día y considerando los 6 meses del estudio, así como los periodos desde la visita basal hasta la semana 8 y desde la semana 9 hasta el mes 6.⁴⁰ Para la descripción de los episodios hipoglucémicos se siguió la categorización establecida por la Asociación Americana de Diabetes (ver tabla 4).

* El protocolo del estudio contempla una fase principal de tratamiento de 6 meses seguida de una extensión de 6 meses adicionales. En el momento de elaboración de esta monografía solo se dispone de los resultados correspondientes a la fase principal de tratamiento.

No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la disminución de HbA_{1c} lograda al cabo de 6 meses (0,30% con Gla-300 vs. 0,43% con Gla-100; diferencia 0,13% [IC 95% -0,03 a 0,29]), demostrándose de nuevo la **no inferioridad de Gla-300** con respecto a Gla-100 (figura 36).⁴⁰

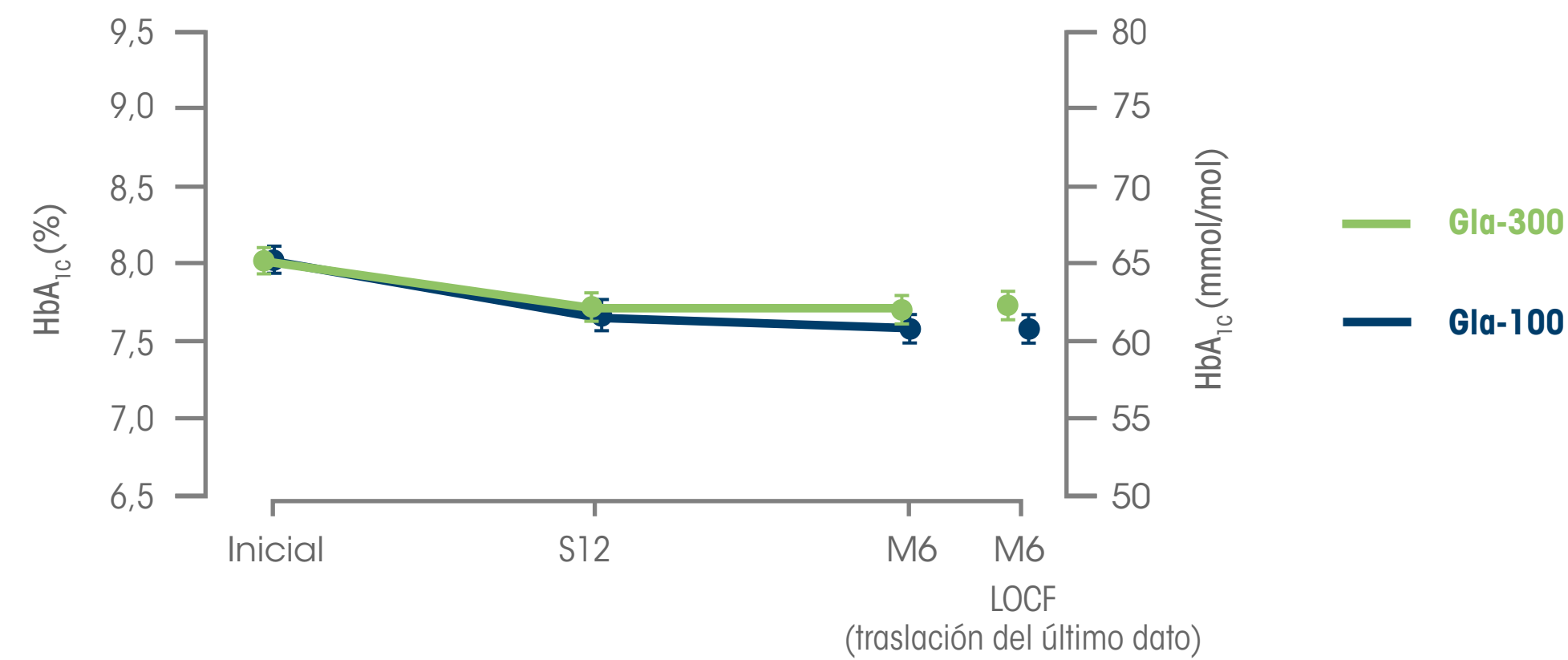


Figura 36. Diferencia de HbA_{1c} en ambos grupos durante el estudio.⁴⁰

No obstante, el perfil glucémico automedido fue consistentemente más bajo con Gla-300 que con Gla-100 (figura 37). Al cabo de los 6 meses de tratamiento la media de glucemia automedida antes de la inyección de insulina basal fue 151,7 mg/dL con Gla-300 y 180,3 con Gla-100 (diferencia -28,1 mg/dL [IC 95% -50,1 a -6,1]).⁴⁰

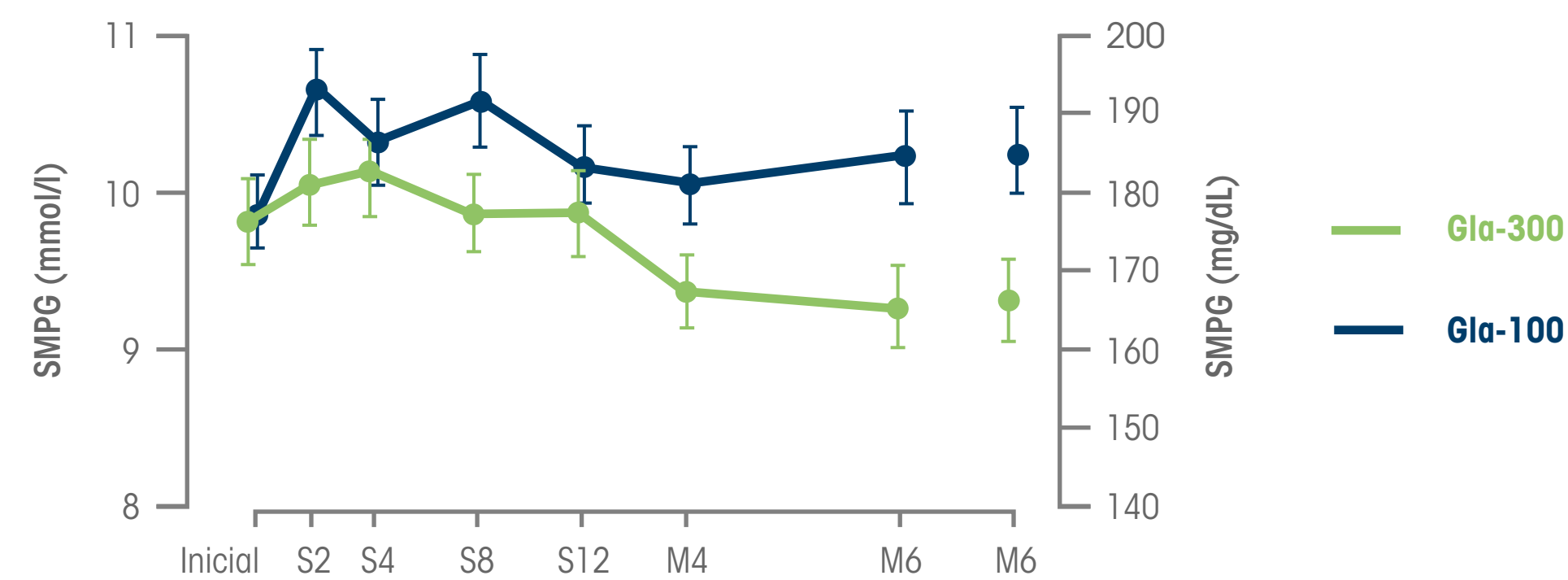


Figura 37. Perfil glucémico automedido a lo largo del estudio.⁴⁰

Casi todos los pacientes sufrieron algún episodio hipoglucémico confirmado o grave a lo largo del estudio, sin diferencias entre los grupos (97,5% en ambos). Sin embargo, el número acumulado de eventos y la tasa anualizada fue menor en el grupo tratado con Gla-300 (figura 38).⁴⁰

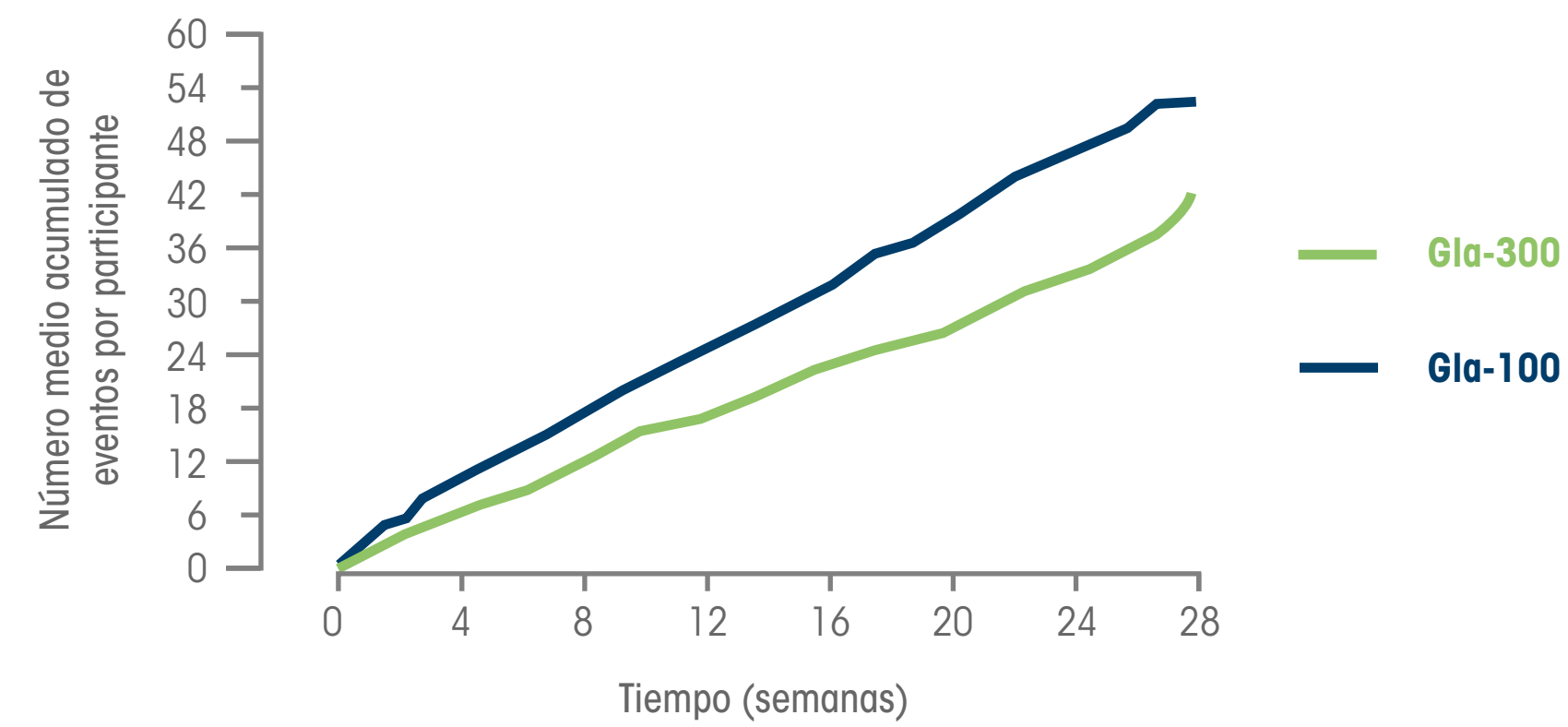


Figura 38. Número acumulado de eventos confirmados o graves en cualquier momento del día.
La tasa anualizada a los 6 meses fue 77,62 (Gla-300) vs. 96,58 (Gla-100) (RR 0,8 [IC 95% 0,66-0,98]).⁴⁰

En el periodo nocturno, el porcentaje de pacientes que experimentó hipoglucemias confirmadas o graves fue menor con Gla-300 que con Gla-100 (69,7% vs. 91,0%, respectivamente; RR 0,86 [IC 95% 0,74-1,00]). Esta diferencia entre grupos se mantuvo al considerar el periodo desde la visita basal hasta la semana 8 (45,9% y 64,5%, respectivamente; RR 0,71 [IC 95% 0,57-0,90]) y desde la semana 9 hasta el mes 6 (62,5% y 73,7%, respectivamente; RR 0,85 [IC 95% 0,71-1,01]). El número acumulado de eventos y la tasa anualizada fue significativamente menor con Gla-300 (figura 37).⁴⁰

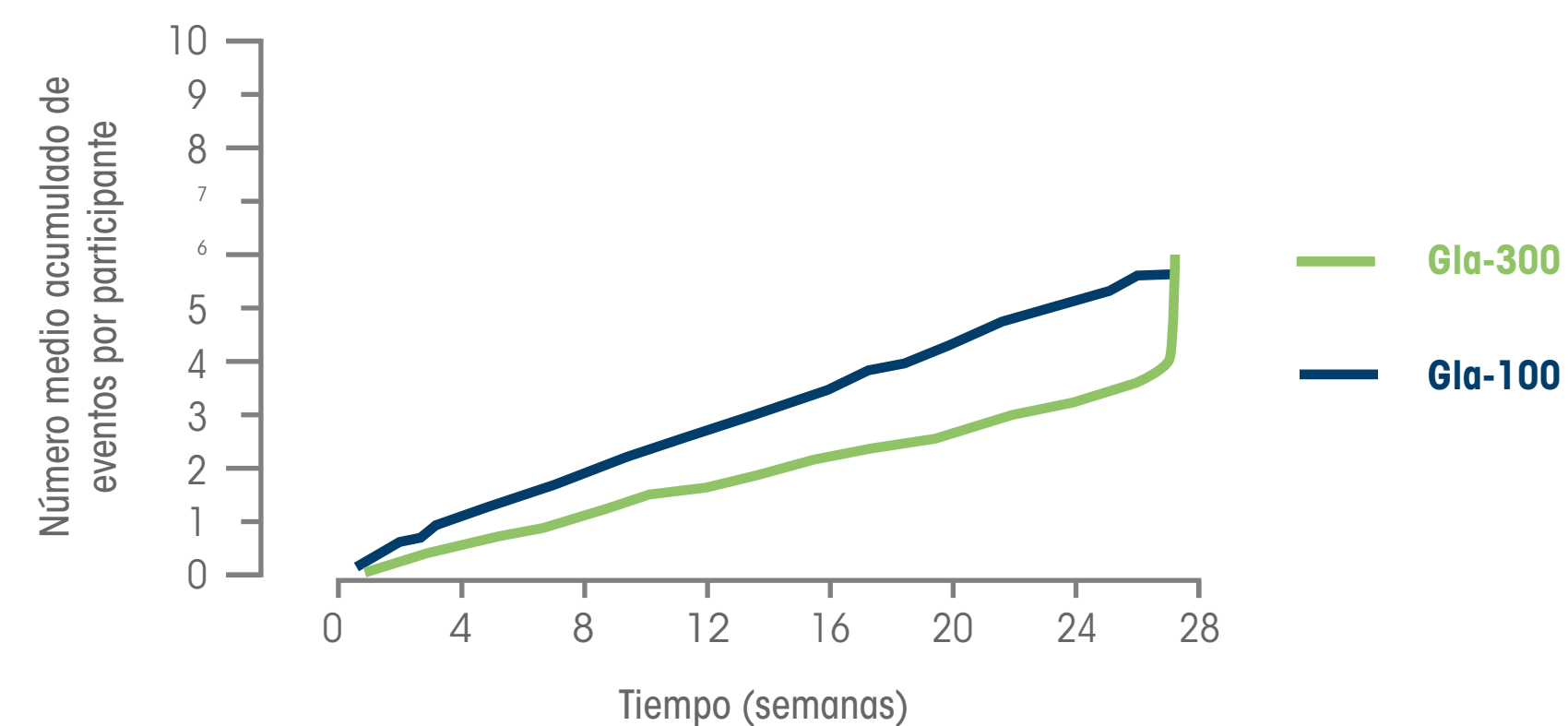


Figura 39. Número acumulado de eventos confirmados o graves nocturnos.
La tasa anualizada a los 6 meses fue 7,46 (Gla-300) vs. 11,24 (Gla-100) (RR 0,66 [IC 95% 0,48-0,92]).⁴⁰

En cuanto al aumento de peso, hubo una diferencia de 0,6 kg a favor de Gla-300 ($p = 0,035$).⁴⁰

En conclusión, en consonancia con los resultados obtenidos en población europea con DM de tipo 1, la insulina Gla-300 proporciona un control glucémico similar al de Gla-100, pero con un perfil más ventajoso en cuanto a los episodios hipoglucémicos durante todo el día y, particularmente, los nocturnos.

EDITION JUNIOR

Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de dos brazos y grupo paralelo que evaluó la eficacia y seguridad de Gla-300 frente a Gla-100 en niños y adolescentes (entre 6 y 17 años) diagnosticados con DM de tipo 1 al menos 1 año antes, con una pauta anterior de insulina basal además de una terapia de insulina de acción rápida y una $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ y $\leq 11,0\%$.⁴²

Los criterios de exclusión fueron: la utilización de insulina junto con la comida en los tres meses anteriores a la participación en el estudio, el uso de bomba de insulina en los 6 meses previos a la visita de exploración o la existencia de un plan programado para cambiar a bomba de insulina dentro de los 6 meses después de la evaluación, el uso de cualquier otro agente hipoglucemiante en los 3 meses anteriores a la inclusión, el uso de glucocorticoides sistémicos durante al menos una semana en los tres meses anteriores al estudio, la hospitalización por cetoacidosis o un historial de hipoglucemia grave en los últimos 3 meses y la presencia de otras patologías no asociadas a la diabetes o condición mental relevante que impidiera el seguimiento del protocolo de estudio o pudiera interferir con la evaluación de la medicación.⁴²

Se seleccionaron 616 participantes de 105 centros en 24 países diferentes. De estos, 463 fueron aleatorizados 1:1 asignando al azar Gla-300 o Gla-100 (una vez al día por la mañana o noche, en intervalos lo más cercanos posible a 24 horas, a través de una inyección subcutánea autoadministrada o realizada por los padres o tutores legales, durante 6 meses). En el caso del estudio EDITION JUNIOR, la aleatorización se realizó a partir de a la HbA_{1c} ($< 8,5\%$ y $\geq 8,5\%$) y la edad (< 12 años y ≥ 12 años), configurado de modo que se asegurara que $\geq 30\%$ fuera menor de 12 años.⁴²

El estudio ha mostrado que las mayores reducciones de HbA_{1c} en ambos grupos de tratamiento se observaron durante las 12 semanas iniciales, en línea con el periodo principal de titulación, con un mayor aumento de la dosis con Gla-300 frente a Gla-100 (Gla-300, 0,13 [DE 0,13]; Gla-100, 0,06 [DE 0,11]) (figura 40).⁴⁰

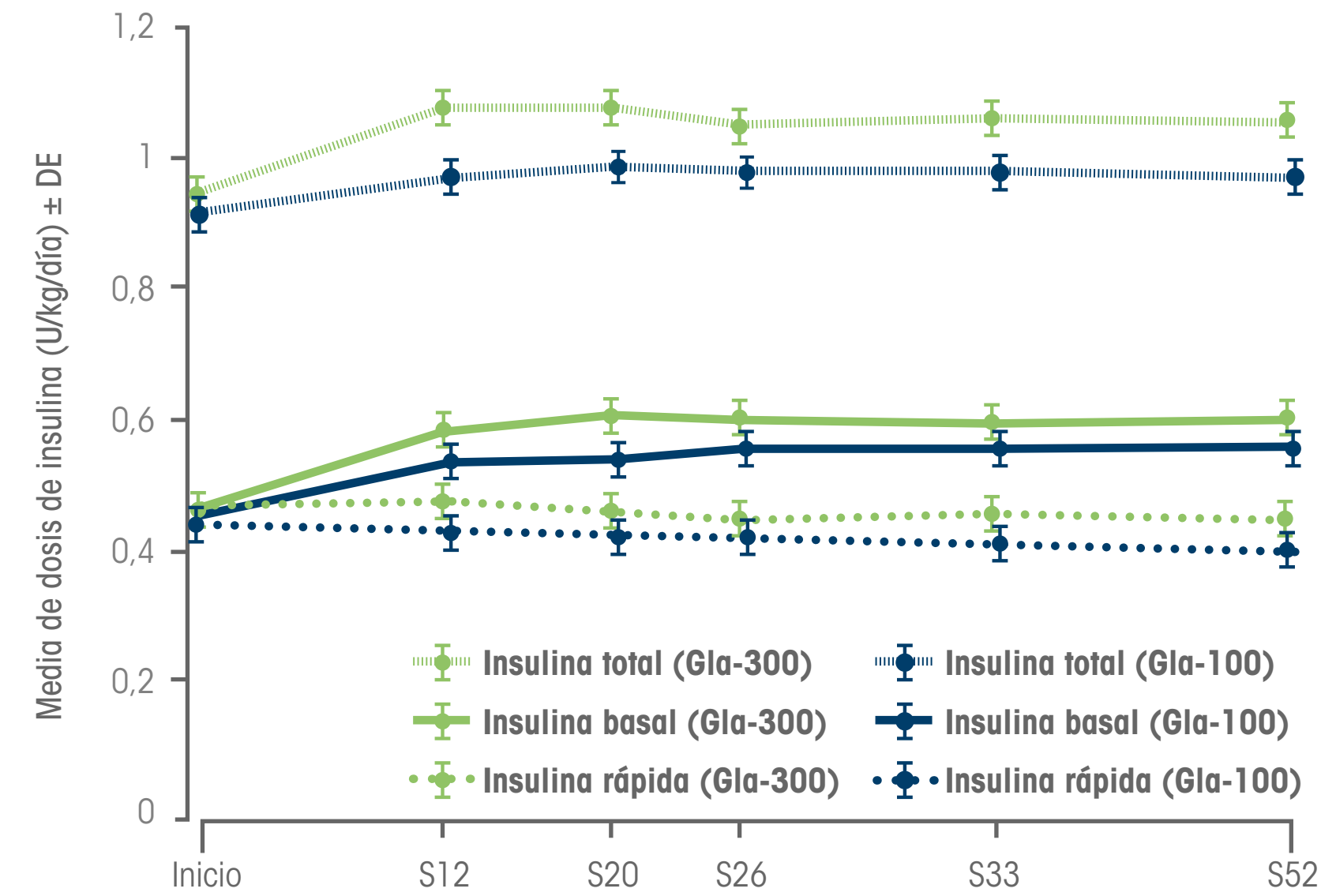


Figura 40. Curso temporal del promedio de la dosis diaria de insulina total, basal y prandial durante el estudio de 12 meses (población de seguridad).⁴²

Los resultados no mostraron diferencias en cuanto a la HbA_{1c} basal lograda al cabo de 26 semanas con Gla-300 (-0,40% (0,06%) vs. Gla-100 (-0,40% (0,06%)); diferencia 0,004% [IC 95% -0,17 a 0,18]), concluyéndose de este modo la no inferioridad de Gla-300 con respecto a Gla-100.⁴²

Con respecto a las variables secundarias, en ambos grupos se produjo una disminución similar de la glucemia posprandial hasta la semana 26 (-10,1 (6,7) mg/dL (-0,56 [0,37] mmol/L) con Gla-300 vs. -9,9 (6,7) mg/dL (-0,55 [0,37] mmol/L), con Gla-100 (figura 41).⁴²

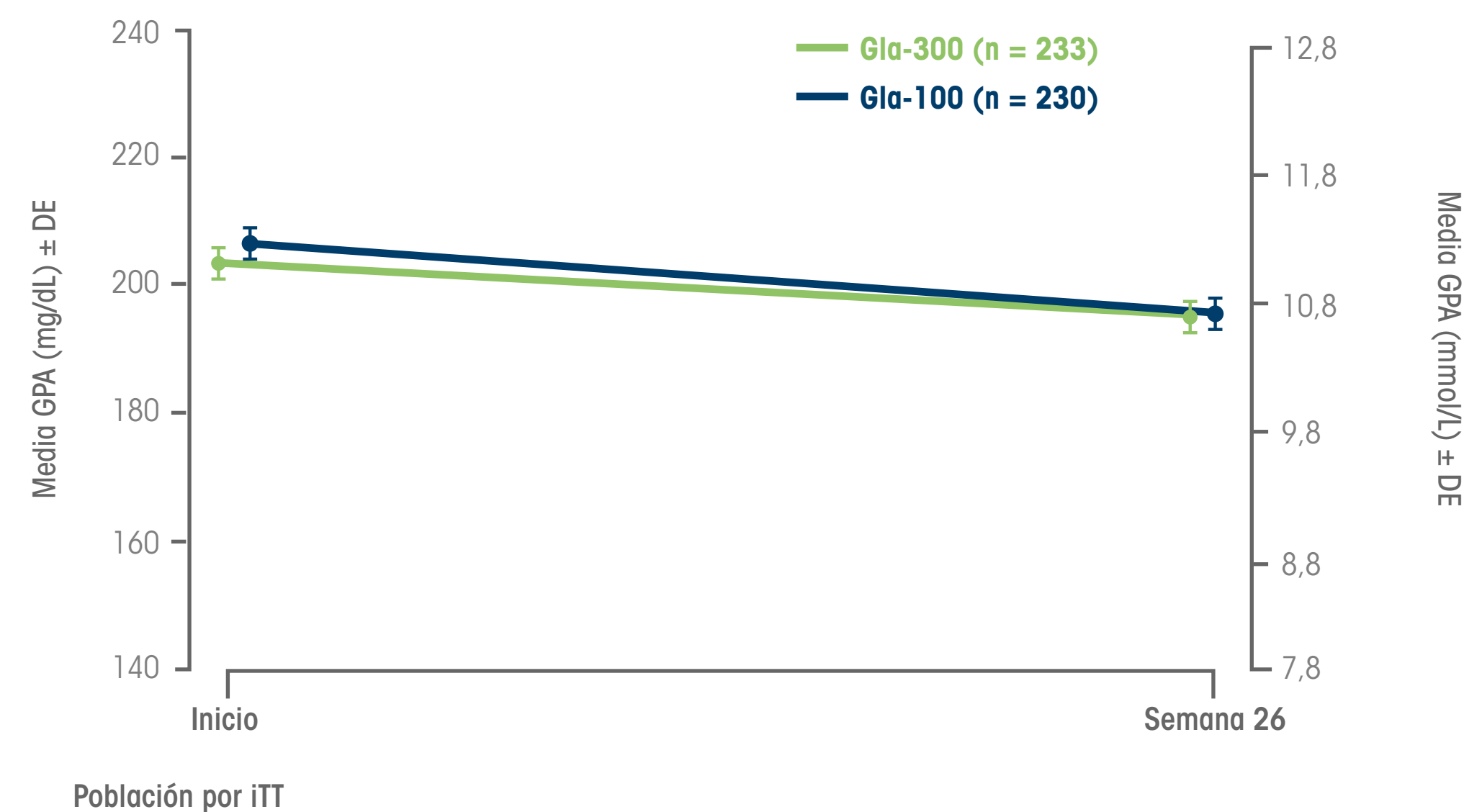


Figura 41. Evolución de la glucemia posprandial (mmol/L) desde la basal hasta la semana 26 en Gla-300 vs. Gla-100.⁴²

Por otra parte, el porcentaje de participantes que alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} (< 7,5% [58 mmol/mol]) en la semana 26 también fue comparable para los grupos de Gla-300 (26,2%) y Gla-100 (23,5%), así como la proporción de participantes que alcanzaron el objetivo de HbA_{1c} < 7,5% en la semana 26 sin un evento de hipoglucemia grave o documentado (< 54 mg/dL [$< 3,0$ mmol/L]) durante los últimos 3 meses del periodo aleatorio de 6 meses (Gla-300, 4,3% y Gla-100, 4,8%).⁴²

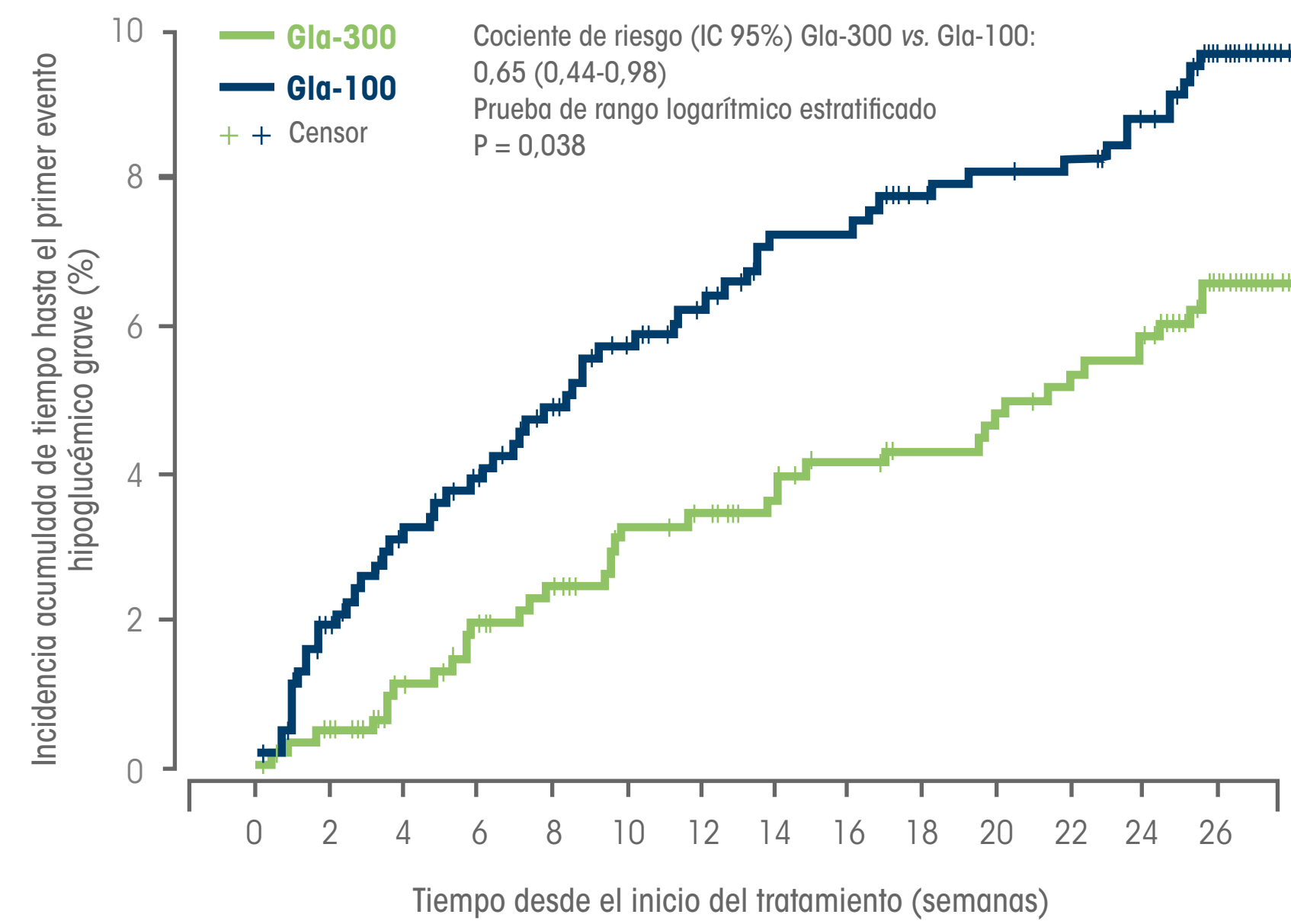
Por todo ello, y como conclusión del estudio, se desprende que Gla-300 proporciona un control glucémico y perfiles de seguridad similares a los de Gla-100 en niños y adolescentes con diabetes de tipo 1, lo que indica que Gla-300 es la opción terapéutica adecuada en esta población.⁴²

4.4 Metaanálisis de los estudios EDITION en DM de tipo 1

Los estudios EDITION 4, EDITION JP Y EDITION JUNIOR tienen en común numerosos aspectos de diseño y metodología. De estos estudios se ha realizado un análisis *posthoc* para comparar el **riesgo de hipoglucemia grave** entre aquellos participantes con DM de tipo 1 con Gla-100 vs. Gla-300.⁴⁷

En los adultos, la hipoglucemia grave se definió como un evento hipoglucémico que requería la asistencia de otra persona para administrar activamente los carbohidratos, el glucagón u otras acciones. En niños/adolescentes, la hipoglucemia grave se definió como un estado mental alterado, estando semiconscientes o inconscientes, o en coma con o sin convulsiones que pueden requerir terapia parenteral (glucagón o glucosa).⁴⁷

Este estudio muestra que un porcentaje bajo de participantes con Gla-300 (n = 629) y Gla-100 (n = 626) sufrieron uno o más eventos de hipoglucemia grave (Gla-300: 6,2% vs. Gla-100: 9,3%). Desde el comienzo del estudio hasta el 6º mes, aquellos participantes con Gla-300 tuvieron un menor riesgo de hipoglucemia grave: coeficiente de riesgo 0,65 [intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,4-0,98; prueba de rango logarítmico estratificado P = 0,038] (figura 42).⁴⁷



Número en riesgo (≥ evento)	Semana 0	Semana 6	Semana 12	Semana 20	Semana 26
Gla-300	629 (0/0)	596 (12/21)	573 (21/35)	552 (29/49)	455 (39/135)
Gla-100	624 (0/0)	583 (24/17)	556 (38/30)	531 (49/44)	447 (58/119)

Figura 42. Incidencia acumulada de tiempo hasta el primer evento de hipoglucemia grave (%) con Gla-300 vs. Gla-100.⁴⁷

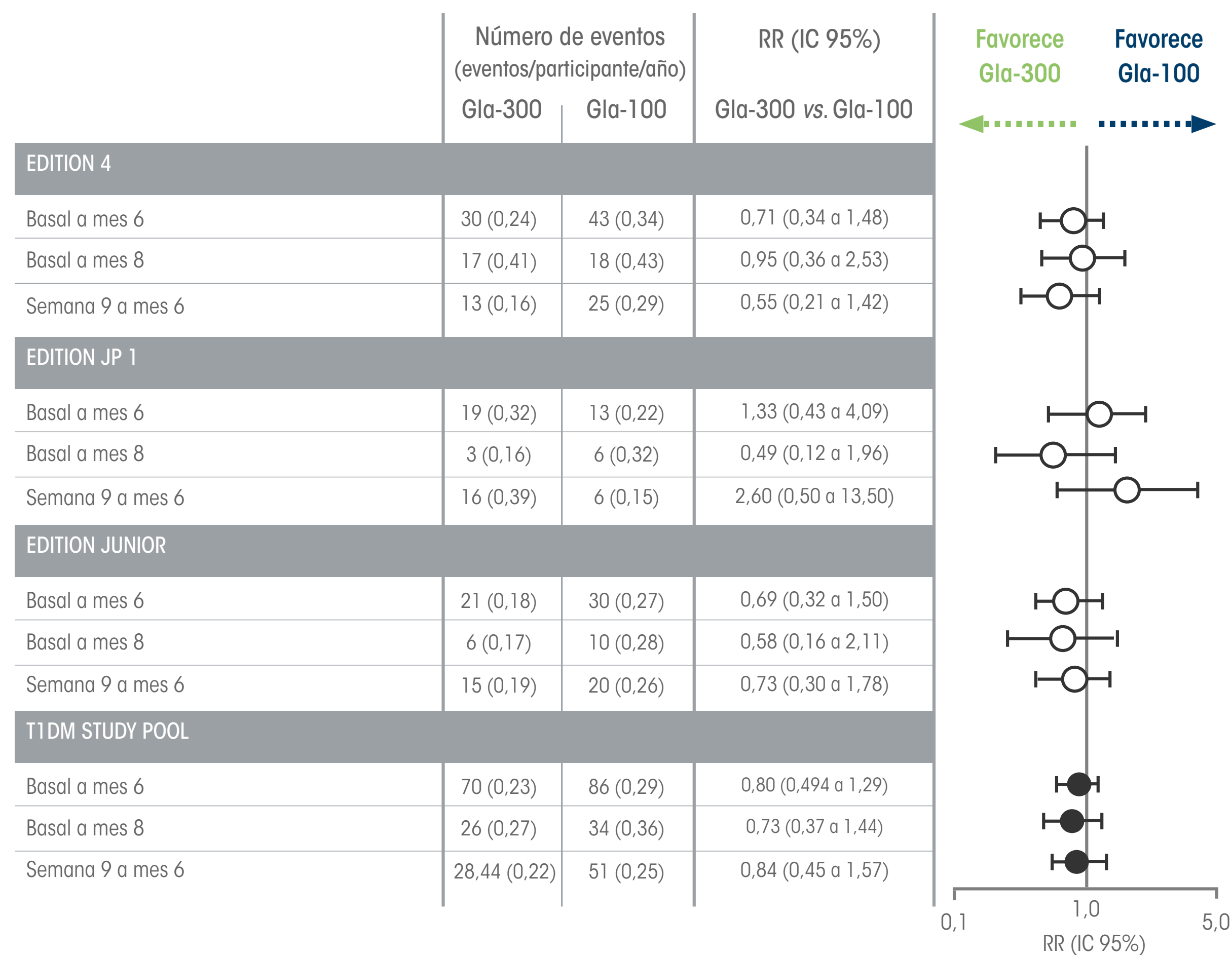


Figura 43. Tasa y riesgo relativo de hipoglucemia grave durante los primeros 6 meses de periodo de tratamiento.⁴⁷

La probabilidad de que se produjera una hipoglucemia grave con Gla-300 vs. Gla-100 en el grupo de estudio fue significativa entre el inicio y el mes 6 [0,65 (IC 95%: 0,42 a 0,98); P = 0,042], y entre el inicio y la semana 8 [0,50 (IC 95%: 0,27 a 0,95); P = 0,033], pero no lo fue entre la semana 9 y el mes 6 [0,86 (IC 95%: 0,51 a 1,45)]; P = 0,573 (figura 43).⁴⁷

En conclusión, los resultados de este metaanálisis muestran que Gla-300 ha demostrado un control glucémico similar, con menor riesgo de glucemia grave frente a Gla-100 durante el periodo de tratamiento principal de 6 meses. Este resultado se debió principalmente a una menor incidencia de hipoglucemia grave durante las primeras 8 semanas, que corresponde a la fase de titulación de insulina activa.⁴⁷

4.5 Estudios en poblaciones especiales

Edad avanzada

Un metaanálisis de los 3 estudios EDITION se centró exclusivamente en la **población ≥ 65 años** considerando las mismas variables de los estudios principales.⁴⁸

La no inferioridad de Gla-300 respecto a Gla-100 quedó también demostrada en esta población, obteniendo similares reducciones de HbA_{1c} a los 6 meses.⁴⁸ Gla-300 proporciona control glucémico comparable a Gla-100 con un riesgo de hipoglucemias nocturnas confirmadas o graves y de hipoglucemias sintomáticas documentadas significativamente menor en las 2 ventanas nocturnas consideradas (00.00 - 05.59 h; 22.00 h - GC predesayuno). También se observa un patrón numéricamente menor del riesgo de hipoglucemias en cualquier momento (24 horas) con Gla-300 comparado con Gla-100 (figura 44).⁴⁸

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes consiguieron el objetivo de HbA_{1c} o tuvieron una reducción de la HbA_{1c} ≥ 0,5% sin hipoglucemias nocturnas confirmadas o graves (ambas ventanas) con Gla-300 comparado con Gla-100 (figura 45).⁴⁸

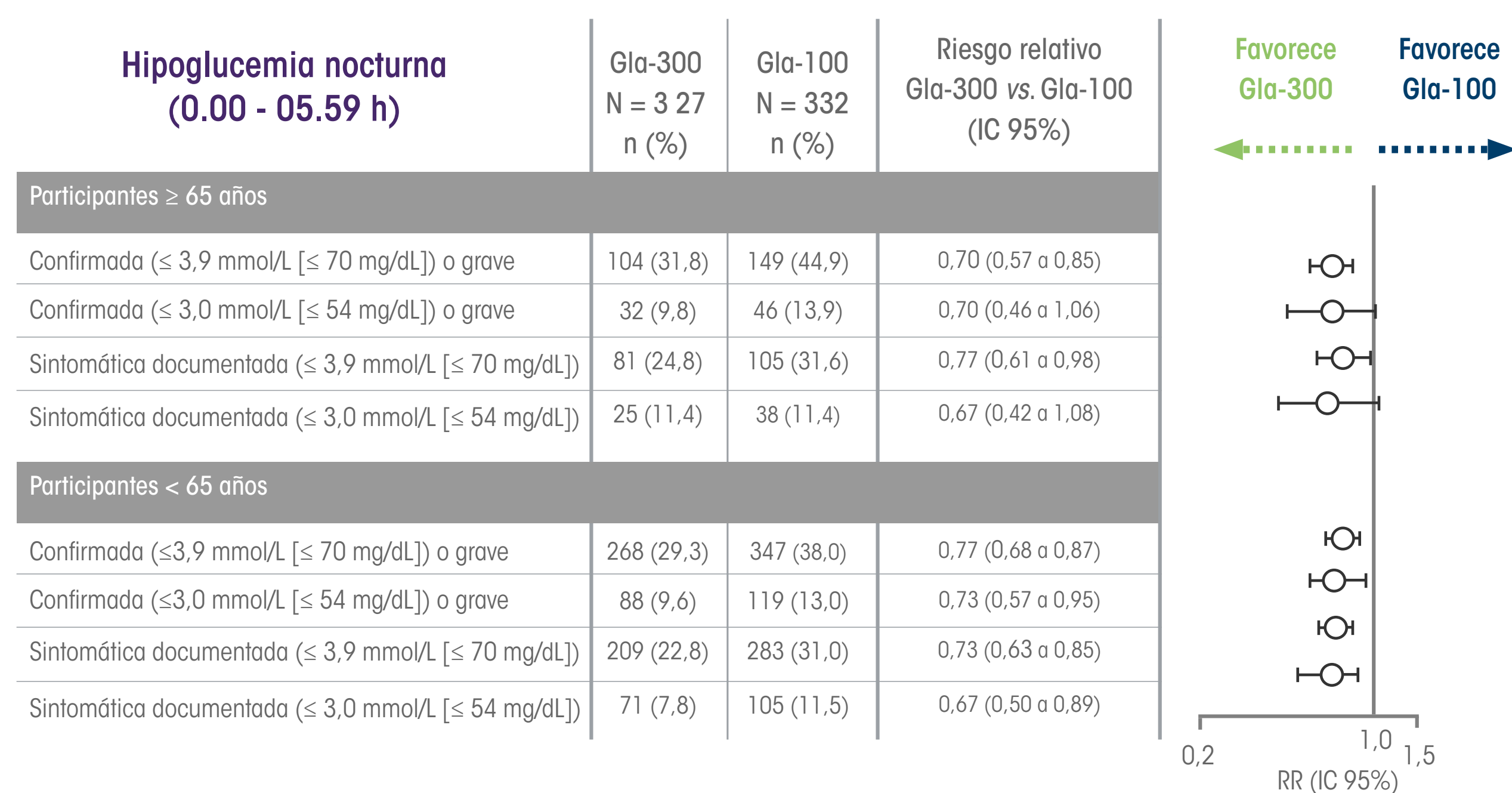


Figura 44. Proporción (%) de participantes que experimentaron hipoglucemias nocturnas durante los 6 meses del estudio.⁴⁸

Consistentemente más participantes > 65 años alcanzaron los objetivos de HbA_{1c} en el mes 6 sin hipoglucemia nocturna confirmada (≤ 70 mg/dL) o grave, con independencia del intervalo nocturno con Gla-300 vs. Gla-100.

	Hipoglucemia nocturna definida por protocolo (00.00-05.59 h)				Hipoglucemia en cualquier momento (24 h)			
	% participantes		RR (IC 95%)	Valor p	% participantes		RR (IC 95%)	Valor p
	Gla-300	Gla-100			Gla-300	Gla-100		
Participantes ≥ 65 años	n = 326	n = 329			n = 326	n = 329		
Ausencia de hipoglucemia confirmada ($\leq 3,9$ mmol/L [≤ 70 mg/dL]) o grave y								
HbA _{1c} < 7,0%	25,5	17,3	1,55 (1,16 a 2,07)	0,003	11,0	7,9	1,45 (0,90 a 2,33)	0,127
HbA _{1c} < 7,5%	38,3	27,1	1,46 (1,17 a 1,82)	0,001	15,0	11,2	1,35 (0,91 a 2,01)	0,127
Reducción de HbA _{1c} desde basal $\geq 0,5\%$	42,3	31,9	1,31 (1,07 a 1,60)	0,007	16,6	12,8	1,28 (0,88 a 1,85)	0,192
Ausencia de hipoglucemia confirmada ($\leq 3,0$ mmol/L [≤ 54 mg/dL]) o grave y								
HbA _{1c} < 7,0%	34,7	28,6	1,25 (1,01 a 1,55)	0,044	27,6	21,3	1,33 (1,03 a 1,73)	0,031
HbA _{1c} < 7,5%	51,5	45,3	1,15 (0,99 a 1,34)	0,071	39,9	33,1	1,22 (1,00 a 1,48)	0,048
Reducción de HbA _{1c} desde basal $\geq 0,5\%$	57,4	48,6	1,14 (0,99 a 1,32)	0,064	43,6	36,8	1,15 (0,96 a 1,37)	0,138
Participantes < 65 años	n = 913	n = 906			n = 913	n = 906		
Ausencia de hipoglucemia confirmada ($\leq 3,9$ mmol/L [≤ 70 mg/dL]) o grave y								
HbA _{1c} < 7,0%	23,4	20,9	1,12 (0,95 a 1,33)	0,183	10,5	7,4	1,42 (1,06 a 1,90)	0,017
HbA _{1c} < 7,5%	35,2	30,1	1,16 (1,02 a 1,32)	0,021	16,3	11,7	1,39 (1,11 a 1,74)	0,004
Reducción de HbA _{1c} desde basal $\geq 0,5\%$	43,2	37,2	1,17 (1,05 a 1,31)	0,005	21,0	15,5	1,37 (1,14 a 1,66)	0,001
Ausencia de hipoglucemia confirmada ($\leq 3,0$ mmol/L [≤ 54 mg/dL]) o grave y								
HbA _{1c} < 7,0%	32,2	31,6	1,01 (0,89 a 1,15)	0,835	26,0	23,6	1,09 (0,94 a 1,28)	0,258
HbA _{1c} < 7,5%	47,4	45,5	1,04 (0,94 a 1,14)	0,444	38,1	34,2	1,11 (0,99 a 1,25)	0,084
Reducción de HbA _{1c} desde basal $\geq 0,5\%$	56,6	54,5	1,05 (0,97 a 1,13)	0,263	45,5	41,7	1,10 (0,99 a 1,21)	0,072

Figura 45. Porcentajes de participantes de 65 años y < 65 años que cumplieron los objetivos compuestos.⁴⁸

Este análisis *posthoc* en adultos de ≥ 65 años confirma el control glucémico comparable con menos riesgo de hipoglucemia de Gla-300 frente a Gla-100 en una población potencialmente vulnerable.

Por otra parte, el **estudio SENIOR** fue un ensayo clínico internacional, aleatorizado, abierto y con control activo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Gla-300 en comparación con Gla-100 en pacientes ≥ 65 años con DM de tipo 2.⁴⁹

Se incluyeron un total de 1.014 pacientes con tratamiento hipoglucemiante previo, no necesariamente con insulina (32,6% eran pacientes sin tratamiento previo de insulina) que fueron aleatorizados a recibir Gla-300 (n = 508) o Gla-100 (n = 506) durante 26 semanas (figura 46).⁴⁹

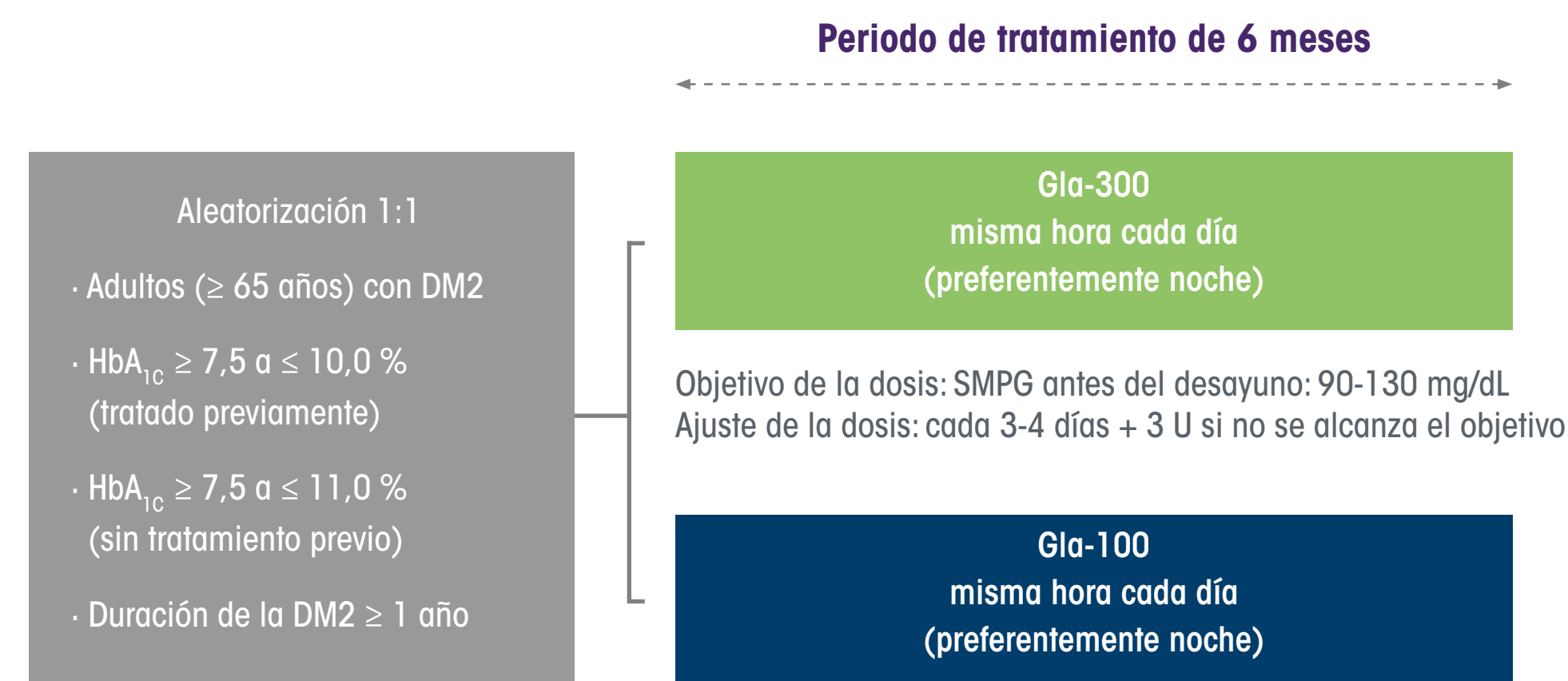


Figura 46. Diseño del estudio.⁴⁹

En ambos grupos se logró reducir la HbA_{1c} (objetivo principal) (figura 47).

Se observaron reducciones comparables en HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 26 para Gla-300 (20,89%) y Gla-100 (20,91%) en la población general del estudio (diferencia de medias de mínimos cuadrados: 0,02% [IC 95%: 20,092 a 0,129]) y para los participantes de ≥ 75 años (20,11% [20,330 a 0,106]).⁴⁹

Los resultados demuestran la no inferioridad de Gla-300 vs. Gla-100 en cuanto al control glucémico de los pacientes ≥ 65 años.⁴⁹

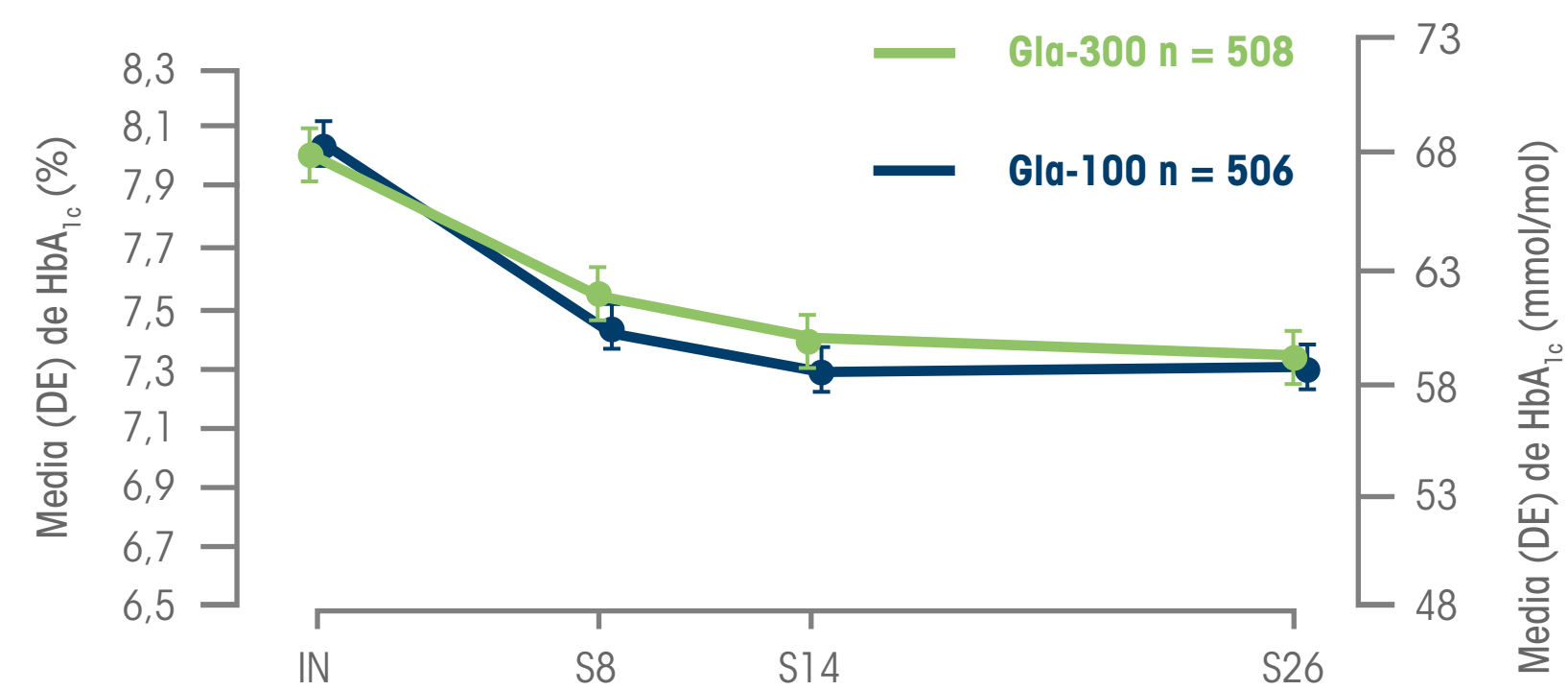


Figura 47. Cambio en la HbA_{1c} a lo largo del estudio en ambos grupos.⁴⁹

En cuanto al riesgo de hipoglucemia, la incidencia tanto de episodios hipoglucémicos confirmados o graves como de episodios documentados sintomáticos fue similar en ambos grupos, tanto a cualquier hora del día como en el periodo nocturno. No obstante, la tasa anualizada de episodios documentados sintomáticos a cualquier hora del día fue menor con Gla-300 y se observó una tendencia favorable a Gla-300 en cuanto a la tasa anualizada de episodios confirmados o graves con el umbral de glucemia de 70 mg/dL (figura 48).⁴⁹

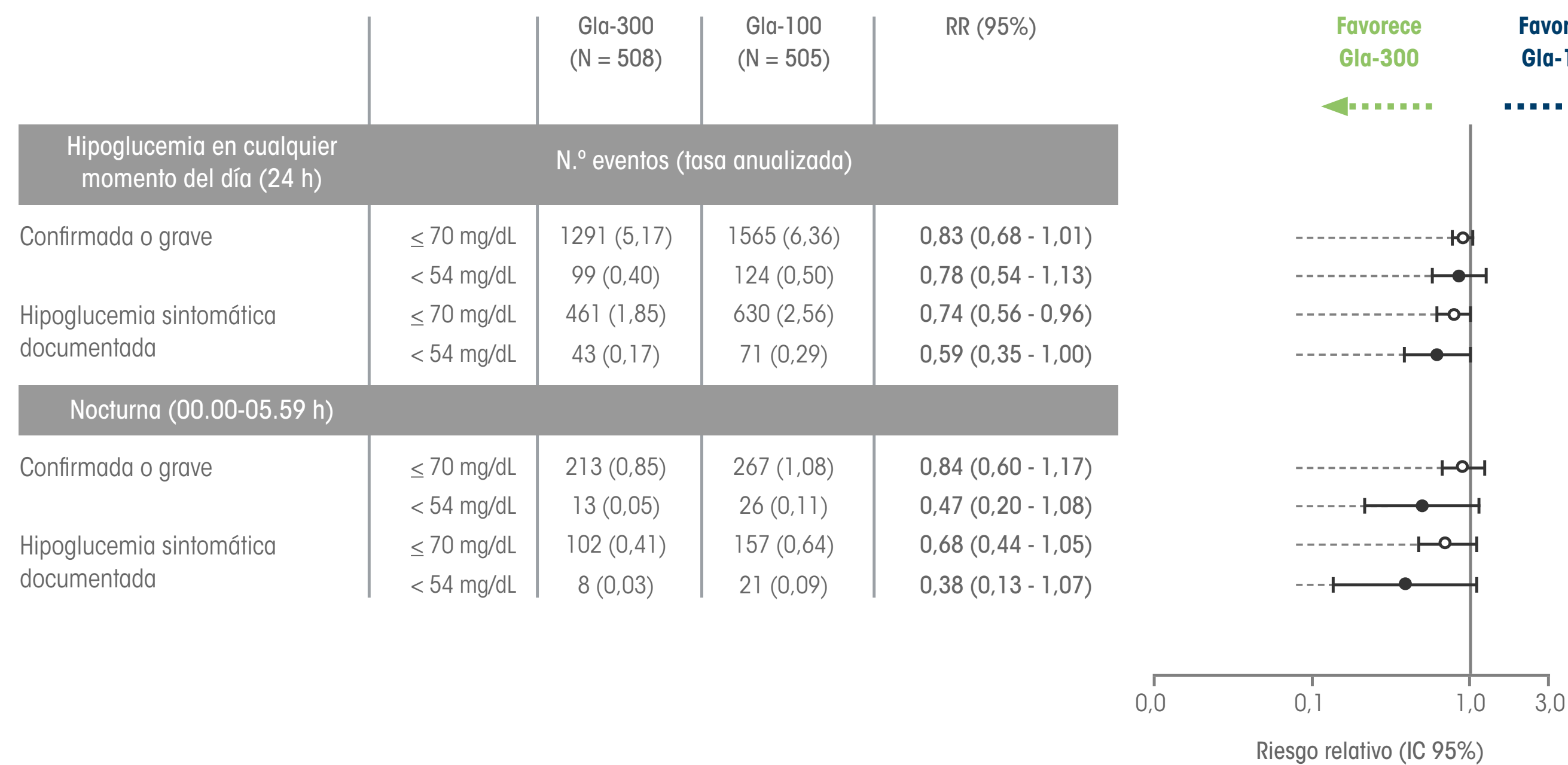


Figura 48. Tasa anualizada de episodios hipoglucémicos y riesgo de hipoglucemia en la población del estudio (> 65 años).⁴⁹

El perfil de seguridad de Gla-300 fue similar al de Gla-100. Se informaron efectos adversos en 299 participantes (58,9%) en el grupo Gla-300 y en 304 (60,2%) en el grupo Gla-100, siendo el más común las infecciones (25,8% y 29,7% para Gla-300 y Gla-100, respectivamente).⁴⁹

Adicionalmente se realizó un análisis secundario de eficacia y seguridad del total de pacientes incluidos en el estudio SENIOR de ≥ 75 años ($n = 241$, 23,8%).⁴⁹ Al igual que en el análisis global, el control glucémico logrado con Gla-300 fue similar al conseguido con Gla-100, cumpliéndose el objetivo de no inferioridad (figura 49).⁴⁹

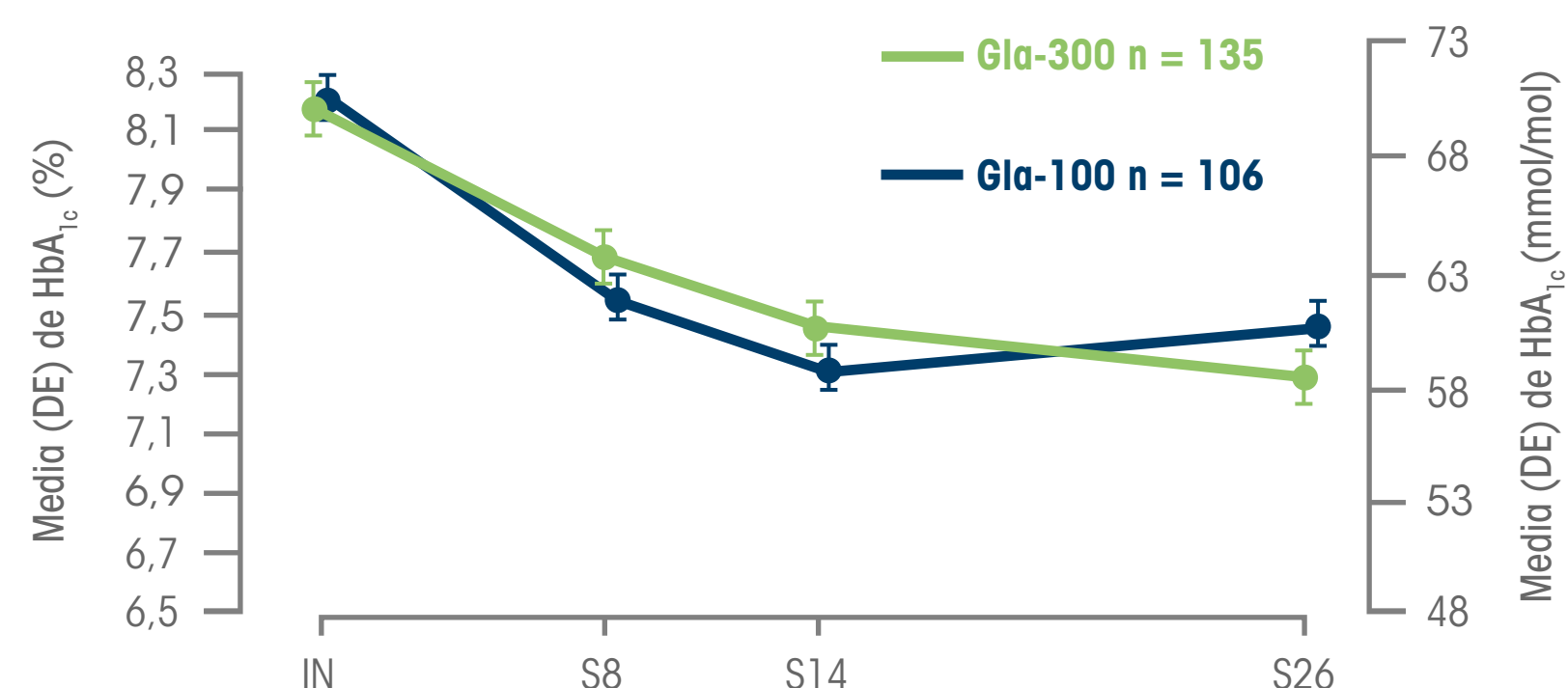


Figura 49. Cambio en la HbA_{1c} a lo largo del estudio en ambos grupos (≥ 75 años).⁴⁹

Para los participantes de ≥ 75 años de edad, la disminución de la hipoglucemia con Gla-300 frente a Gla-100 fue más pronunciada, con una disminución significativa de la hipoglucemia grave y de las tasas anualizadas de hipoglucemia sintomática documentada (≤ 70 mg/dL) (figura 50).⁴⁹

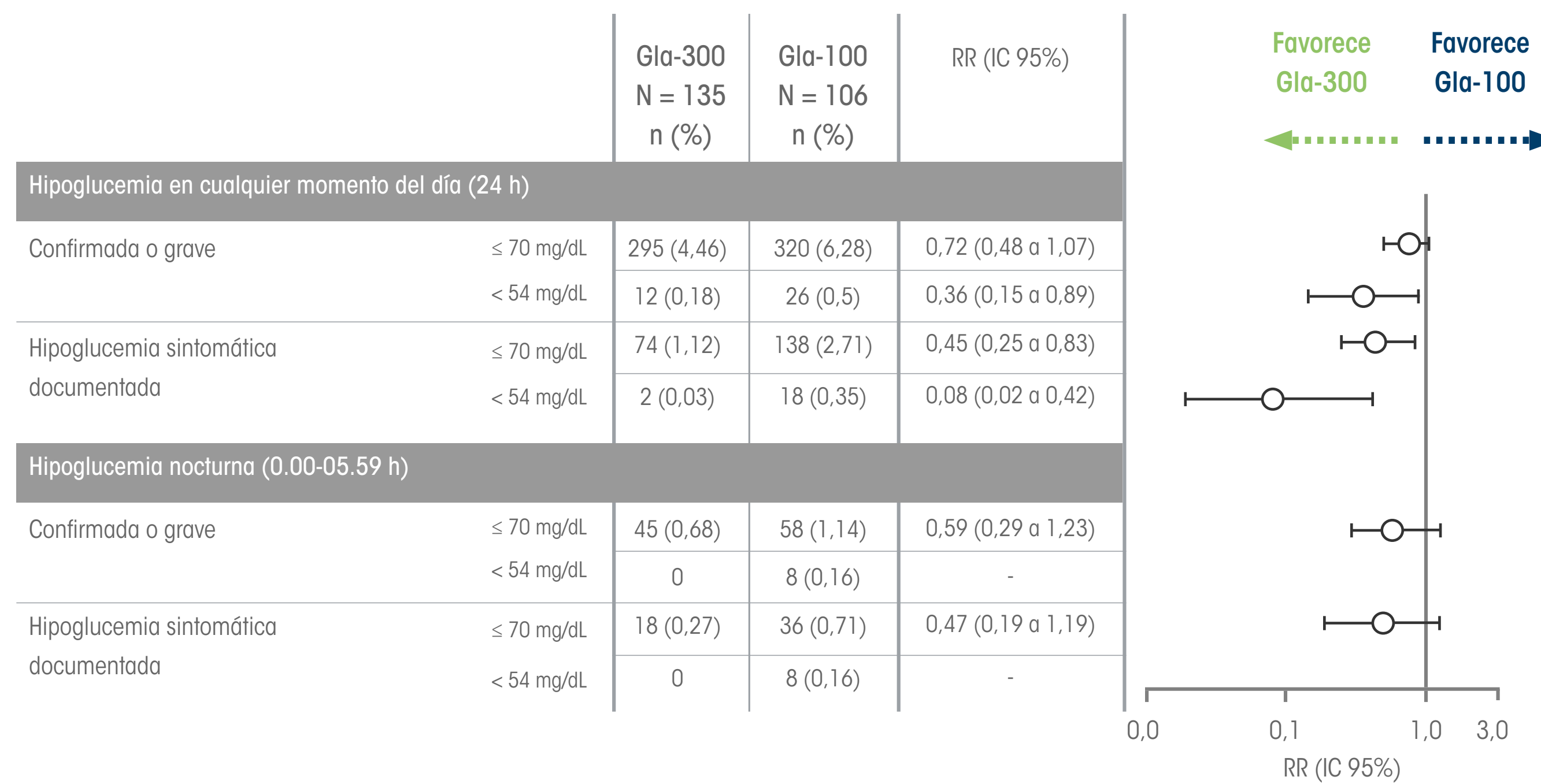


Figura 50. Tasa de hipoglucemia anualizada con Gla-300 vs. Gla-100 en el subgrupo de pacientes de ≥ 75 años.⁴⁹

El perfil de seguridad en este subgrupo fue comparable al obtenido en el análisis global.⁴⁹

En conjunto, los resultados del estudio SENIOR demuestran que con Gla-300 se logra un control glucémico similar al obtenido con Gla-100 pero una disminución significativa del riesgo de hipoglucemia, particularmente en los mayores de 75 años, y con similar perfil de seguridad.⁴⁹ Estos resultados son consistentes con los obtenidos en los metaanálisis de los estudios EDITION en población ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

Un metaanálisis⁵⁰ de los estudios EDITION 1, 2 y 3 se centró en los **pacientes con insuficiencia renal leve o moderada**, dado que los pacientes con insuficiencia renal más avanzada (TFG estimada < 15 mL/min/1,73 m²) fueron excluidos de los estudios originales.

La muestra total incluida en los 3 estudios se estratificó para el metaanálisis por el grado de función renal:

- Deterioro moderado: < 60 mL/min/1,73 m² (421 pacientes).
- Deterioro leve: ≥ 60 mL/min/1,73 m² (2.075 pacientes).

Los pacientes con deterioro moderado tendieron a presentar una media de edad y una duración de la DM de tipo 2 algo mayor a la del otro subgrupo (figura 51).⁵⁰

Función renal	< 60 mL/min/1,73 m ²		≥ 60 mL/min/1,73 m ²	
	Gla-300 n = 208	Gla-100 n = 213	Gla-300 n = 1.039	Gla-100 n = 1.036
Media de edad (años)	65,0 (7,9)	65,0 (7,5)	57,4 (9,0)	57,2 (9,3)
Sexo: hombre, n (%)	109 (52,4)	101 (47,4)	548 (52,7)	548 (52,9)
Raza, n (%)				
Blanca	188 (90,4)	199 (93,4)	908 (87,4)	896 (86,5)
Negra	13 (6,3)	5 (2,3)	77 (7,4)	89 (8,6)
Asiática/oriental	4 (1,9)	7 (3,3)	44 (4,2)	42 (4,1)
Otra	3 (1,4)	2 (0,9)	10 (1,0)	9 (0,9)
Peso corporal, kg	101,2 (21,3)	99,5 (20,5)	99,6 (23,2)	99,9 (22,0)
MC, kg/m ²	35,3 (7,0)	35,4 (6,3)	34,5 (6,9)	34,7 (6,4)
eGFR, mL/min/1,73 m ²	49,0 (8,5)	48,2 (9,6)	85,1 (16,6)	85,0 (16,6)
HbA _{1c} , mmol/mol	66,3 (9,2)	65,2 (8,3)	67,5 (10,2)	67,9 (10,1)
HbA _{1c} , %	8,2 (0,8)	8,1 (0,8)	8,3 (0,9)	8,4 (0,9)

Figura 51. Datos demográficos basales y características de los participantes por subgrupos de función renal (población agrupada).⁵⁰

El cambio (media de mínimos cuadrados) de HbA_{1c} obtenido con Gla-300 fue de -1,02, y con Gla-100, de -1,01 en el total de la muestra. Por subgrupos, el cambio en la HbA_{1c} fue similar y sin diferencias por tratamiento (figura 52).⁵⁰

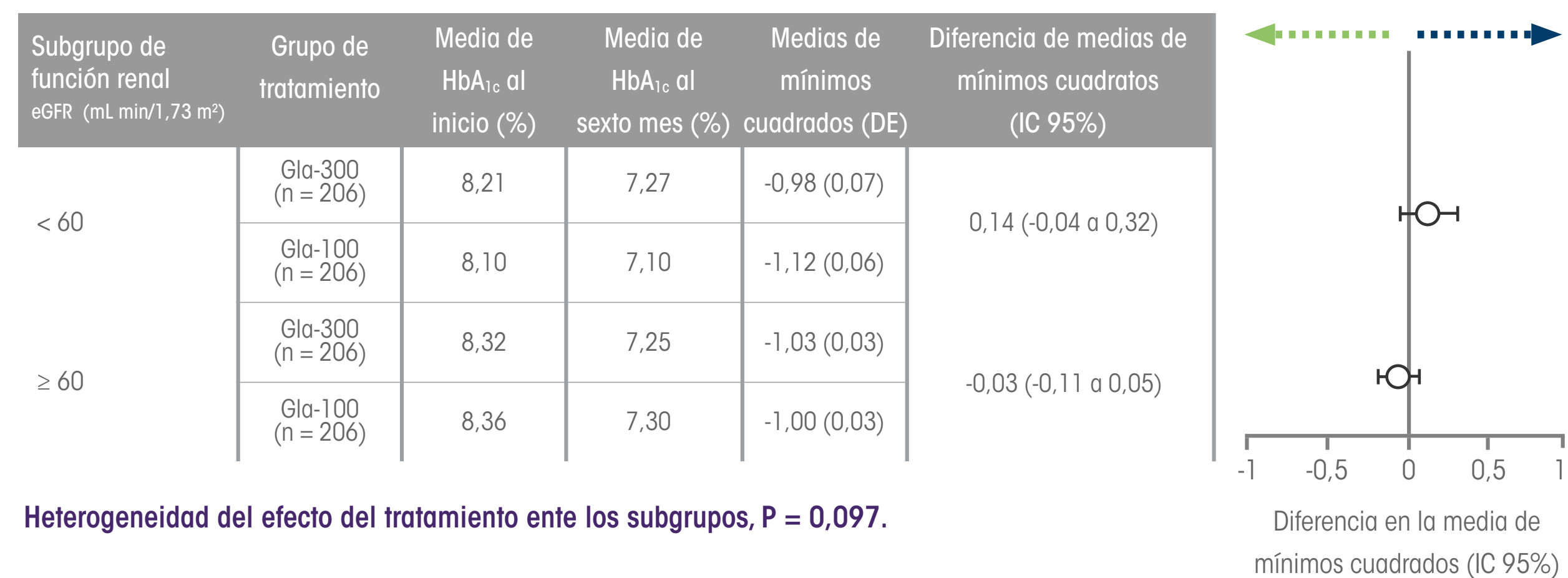


Figura 52. Cambio en HbA_{1c} respecto al valor basal por subgrupos de función renal (población agrupada).⁵⁰

Tampoco se observaron diferencias entre Gla-300 y Gla-100 en el porcentaje de pacientes que logró los objetivos de HbA_{1c} (< 7,0% y < 7,5%) en cada estrato. **En definitiva, el control glucémico logrado fue similar con ambos tratamientos, sin que la alteración de la función renal indujera ningún efecto sobre la respuesta.**

En cuanto al riesgo de hipoglucemia, los resultados no mostraron diferencias relevantes por subgrupos, pero sí se demostró una tasa significativamente menor de episodios hipoglucémicos nocturnos con Gla-300 comparado con Gla-100. Numéricamente, la tasa de episodios en cualquier momento del día también fue menor con Gla-300 (figura 53).⁵⁰

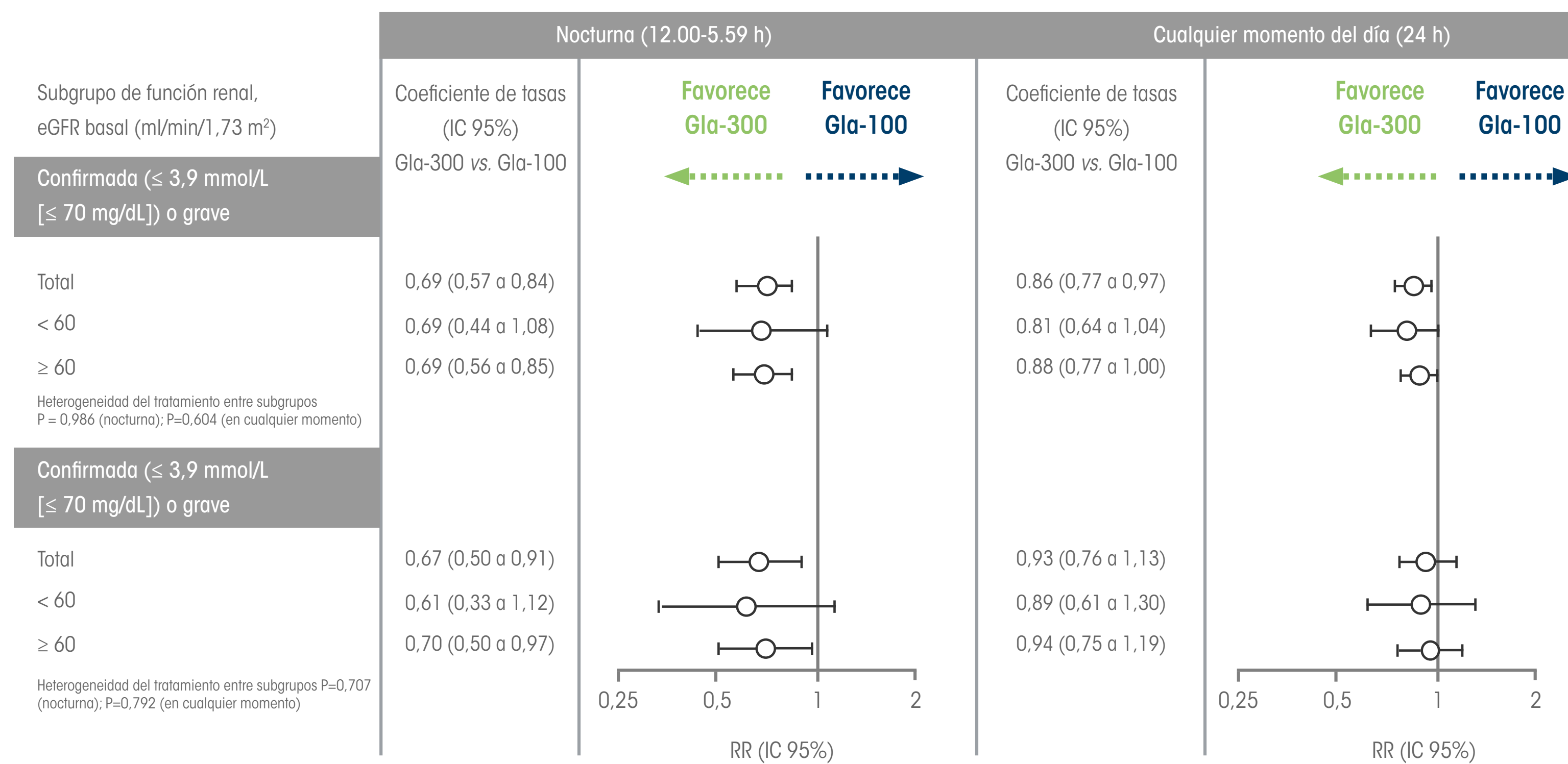


Figura 53. Cociente de tasas anualizadas de episodios de hipoglucemia según el subgrupo de función renal (población de seguridad).⁵⁰

Por tanto, los beneficios respecto al control glucémico y el riesgo de hipoglucemia con Gla-300 comparados con Gla-100 son consistentes con los obtenidos en análisis previos e independientes de la presencia de insuficiencia renal leve o moderada. Gla-300 proporcionó un control glucémico comparable y una reducción consistente de las hipoglucemias nocturnas vs. Gla-100 en participantes con DM de tipo 2 independientemente de la función renal, sin aumentar el riesgo de hipoglucemias durante todo el día.

En la valoración del riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia del paciente diabético, el análisis de la variabilidad glucémica (VG) se considera una herramienta fundamental. Una de las principales variables utilizadas es el índice de glucosa baja en sangre (LBGI, por sus siglas en inglés), una medida basada en la VG que sirve de potente predictor de episodios de hipoglucemia grave.⁵¹

Un reanálisis de los estudios EDITION 2, 3 y SENIOR, cuyo objetivo era evaluar si las diferencias de FC/FD se traducen en diferencias entre los perfiles diarios de glucosa ha permitido evaluar las **diferencias entre Gla-300 y Gla-100 en cuanto a la variabilidad glucémica** y la utilidad del LBGI como predictor de hipoglucemia en pacientes con DM de tipo 2, basándose en los perfiles de automonitorización de la glucosa y los registros de hipoglucemias sintomáticas documentadas.⁵²

Los resultados muestran que los índices de riesgo de hipoglucemia son menores con Gla-300, sobre todo los nocturnos, cuyas diferencias son significativas en los tres estudios, siendo estas diferencias más aparentes en el periodo de titulación de la insulina (primeras 16 semanas tras iniciar el estudio) (tabla 5).⁵²

Riesgo de hipoglucemia	EDITION 1			EDITION 2			EDITION 3		
	Gla-300	Gla-100	Valor p	Gla-300	Gla-100	Valor p	Gla-300	Gla-100	Valor p
LBG									
Titulación	0,33	0,51	< 0,0001	0,24	0,30	0,0587	0,28	0,34	0,1167
Mantenimiento	0,41	0,50	0,043	0,38	0,41	0,4205	0,34	0,44	0,0125
Valor p total			0,0003			0,1012			0,0084
LBG nocturno									
Titulación	0,72	1,29	< 0,0001	0,50	0,59	0,1838	0,39	0,51	0,0604
Mantenimiento	0,98	1,24	0,0387	0,73	0,92	0,0176	0,52	0,67	0,0270
Valor p total			< 0,0001			0,0167			0,0082

Tabla 5. Comparación del riesgo de hipoglucemia de los participantes con DM 2 tratados con Gla-300 vs. Gla-100.⁵²

Además, los análisis de correlación entre el LBG y los episodios de hipoglucemia sintomática documentada permitieron establecer el umbral de 1,1 para la categoría de riesgo moderado. Los pacientes que tenían riesgo moderado (LBG > 1,1) experimentaron un número significativamente superior de episodios de hipoglucemia sintomática documentada < 54 mg que los pacientes con riesgo mínimo (LBG ≤ 1,1).⁵²

En definitiva, este análisis de la variabilidad glucémica demuestra que el riesgo de hipoglucemia fue más bajo con Gla-300 que con Gla-100, especialmente durante la noche. Siendo estas diferencias consistentes con el perfil FC/FD más plano de Gla-300.

Paciente hospitalizado

El estudio COBALTA ha evaluado la eficacia y la seguridad de Gla-300 durante la **hospitalización y la intensificación al alta en pacientes con DM de tipo 2**.⁵³

Es un estudio de fase IV, multicéntrico, abierto, de un solo brazo y con un seguimiento de 26 semanas. Los 112 adultos participantes fueron reclutados en 21 servicios de medicina interna y endocrinología de España (figura 54). Los pacientes que formaron parte del estudio fueron mayores de 18 años con DM de tipo 2 y tratados antes del ingreso con insulina basal o antidiabéticos no insulínicos, con un ingreso hospitalario de al menos 5 días (máximo 2 semanas) en situación hemodinámica estable y con mal control glucémico al ingreso (valores de HbA_{1c} entre el 8% y 10%) después de al menos 3 meses con el mismo tratamiento antidiabético.⁵³

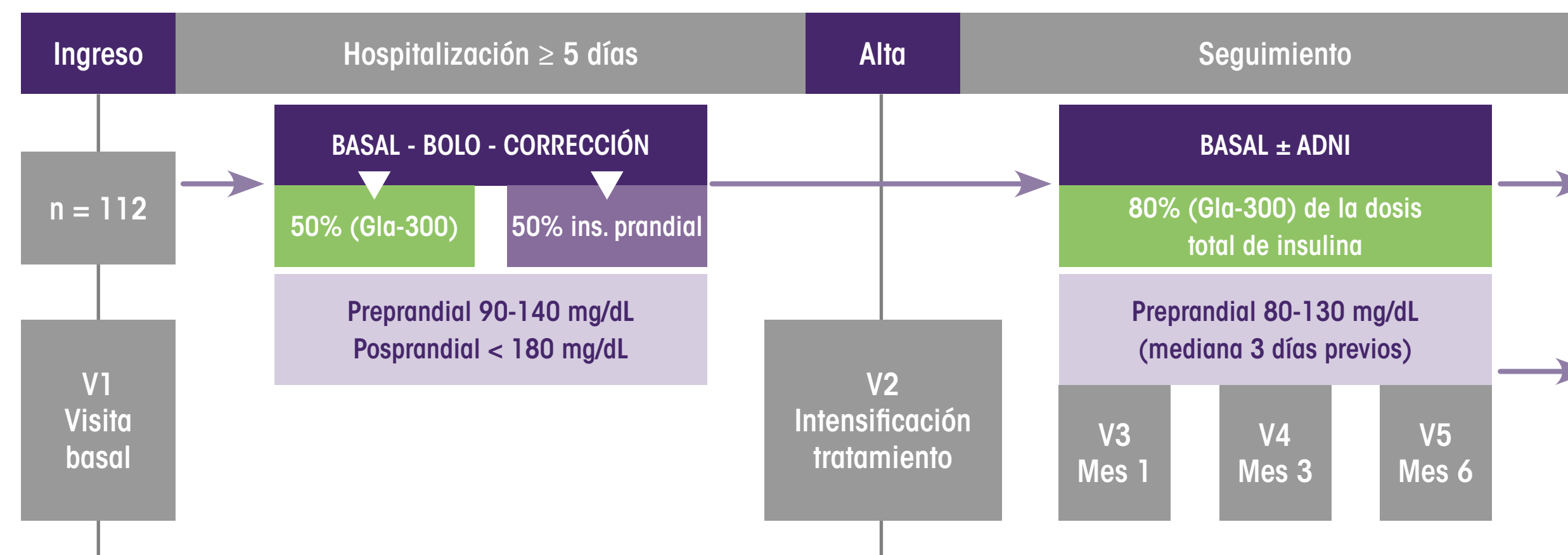


Figura 54. Diseño del estudio COBALTA.⁵³

Su objetivo principal fue evaluar la eficacia, valorada por la reducción de la HbA_{1c} a los 6 meses tras el alta, de la intensificación con insulina Gla-300 en pacientes hospitalizados con DM de tipo 2 mal controlados (HbA_{1c} del 8%-10% al ingreso) con insulina basal o antidiabéticos no insulínicos. Entre sus objetivos secundarios se encontraban evaluar la eficacia y seguridad de Gla-300 en pauta basal-bolos-corrección durante la hospitalización y evaluar el cambio en la glucosa plasmática en ayunas a los 3 y 6 meses del alta hospitalaria.⁵³

El estudio requería un periodo de hospitalización de al menos 5 días (máximo 2 semanas) y un periodo de seguimiento total de 26 semanas.⁵³

Los pacientes incluidos fueron pacientes con una edad media de 72 años, predominio masculino, ligera obesidad de tipo I (IMC 30,1) y una HbA_{1c} al ingreso del 8,9%, y permanecieron hospitalizados 10,5 ± 5,9 días de media. El 50% de los pacientes recibían tratamiento con insulina basal antes de su ingreso (el 80% de ellos con insulina glargina-100).⁵³

Como resultados principales el estudio mostró una reducción significativa de la HbA_{1c} respecto al inicio del 1,6% tres meses después de la hospitalización, que se mantuvo hasta el mes 6 (HbA_{1c} basal: 8,8 ± 0,6%; HbA_{1c} a los 3 y 6 meses: 7,2 ± 1,1%) (P < 0,001), (figura 55).⁵³

Evolución de los niveles de HbA_{1c} en el momento de la inclusión, mes 3 y mes 6 tras el alta hospitalaria (N = 91)

HbA _{1c} (%)	Media ± DE	P-valor (*)
Basal	8,8 ± 0,6	
Mes 3 tras el alta	7,2 ± 1,1	< 0,001
Mes 6 tras el alta	7,2 ± 1,1	

* Modelo lineal general de medidas repetidas.

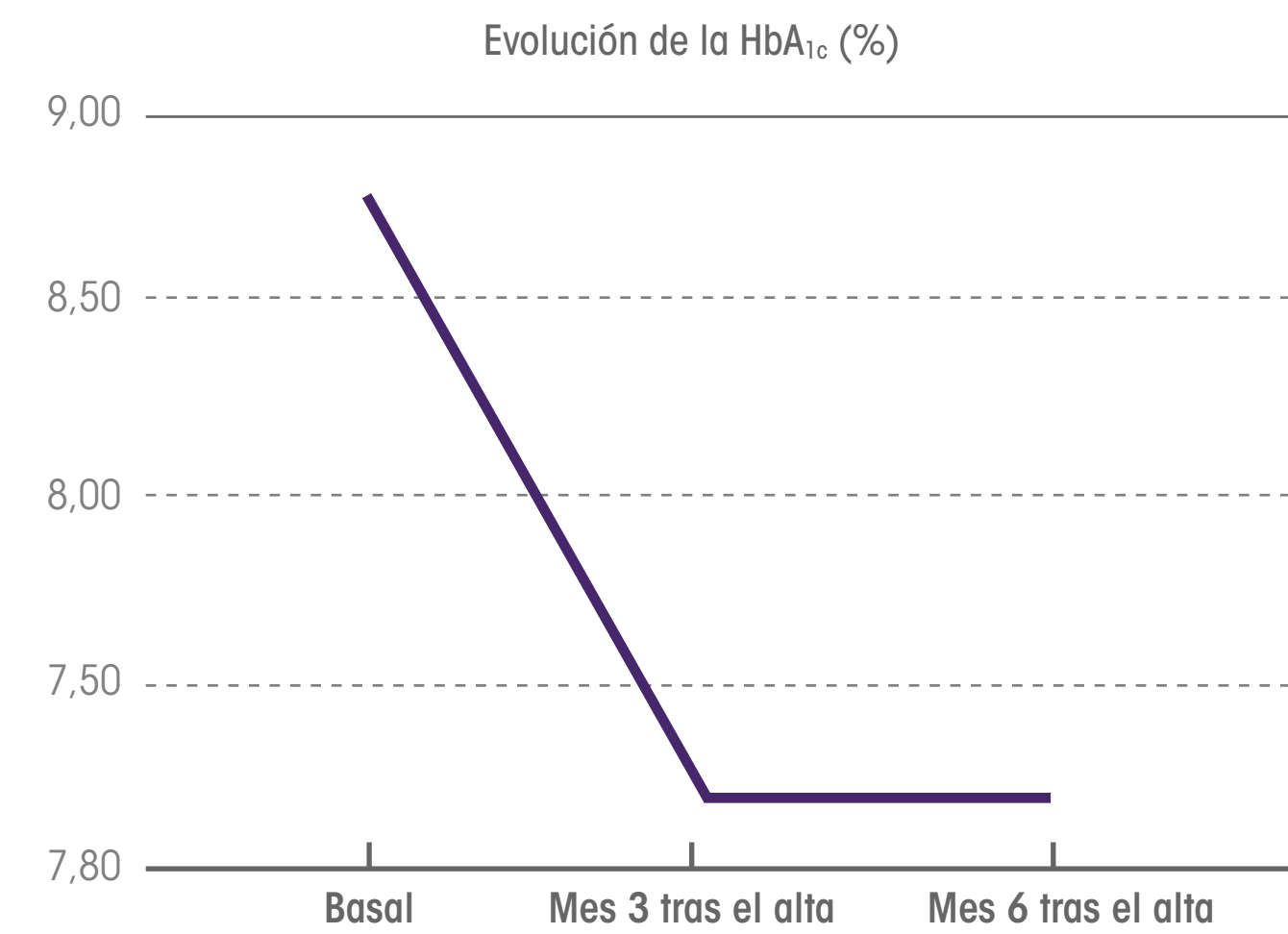


Figura 55. Evolución de los niveles de HbA_{1c} en el momento de inclusión en el estudio, a los tres meses y a los seis meses tras el alta hospitalaria.⁵³

Adicionalmente, el estudio mostró una diferencia significativa ($p < 0,01$) entre la glucemia plasmática en ayunas (mg/dL) en el momento de la hospitalización y al alta ($204,3 \pm 79,8$ vs. $125,6 \pm 48,7$), observándose una reducción de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) de 68 mg/dL al mes 3 y 77 mg/dL al mes 6 (figura 56).⁵³

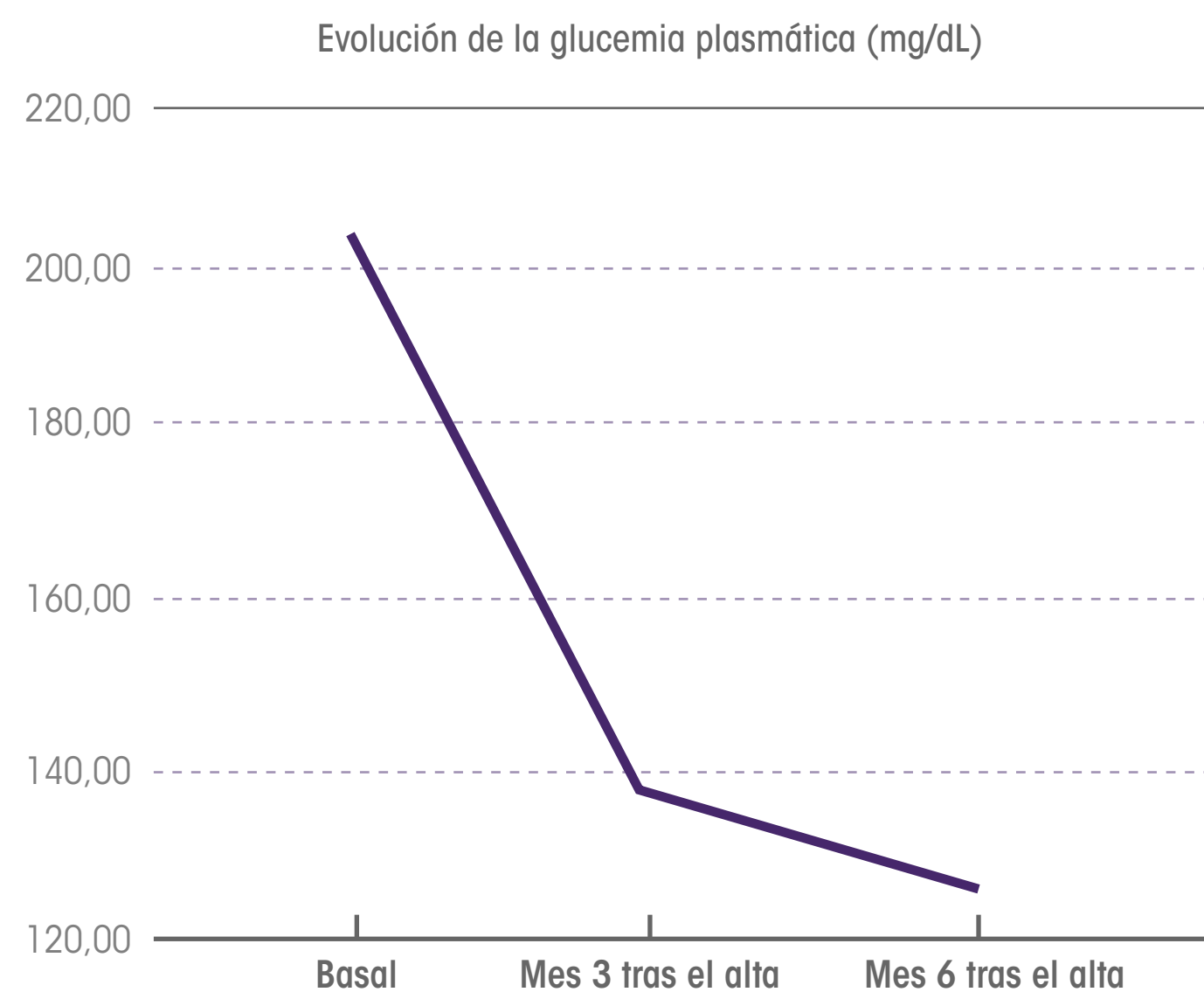
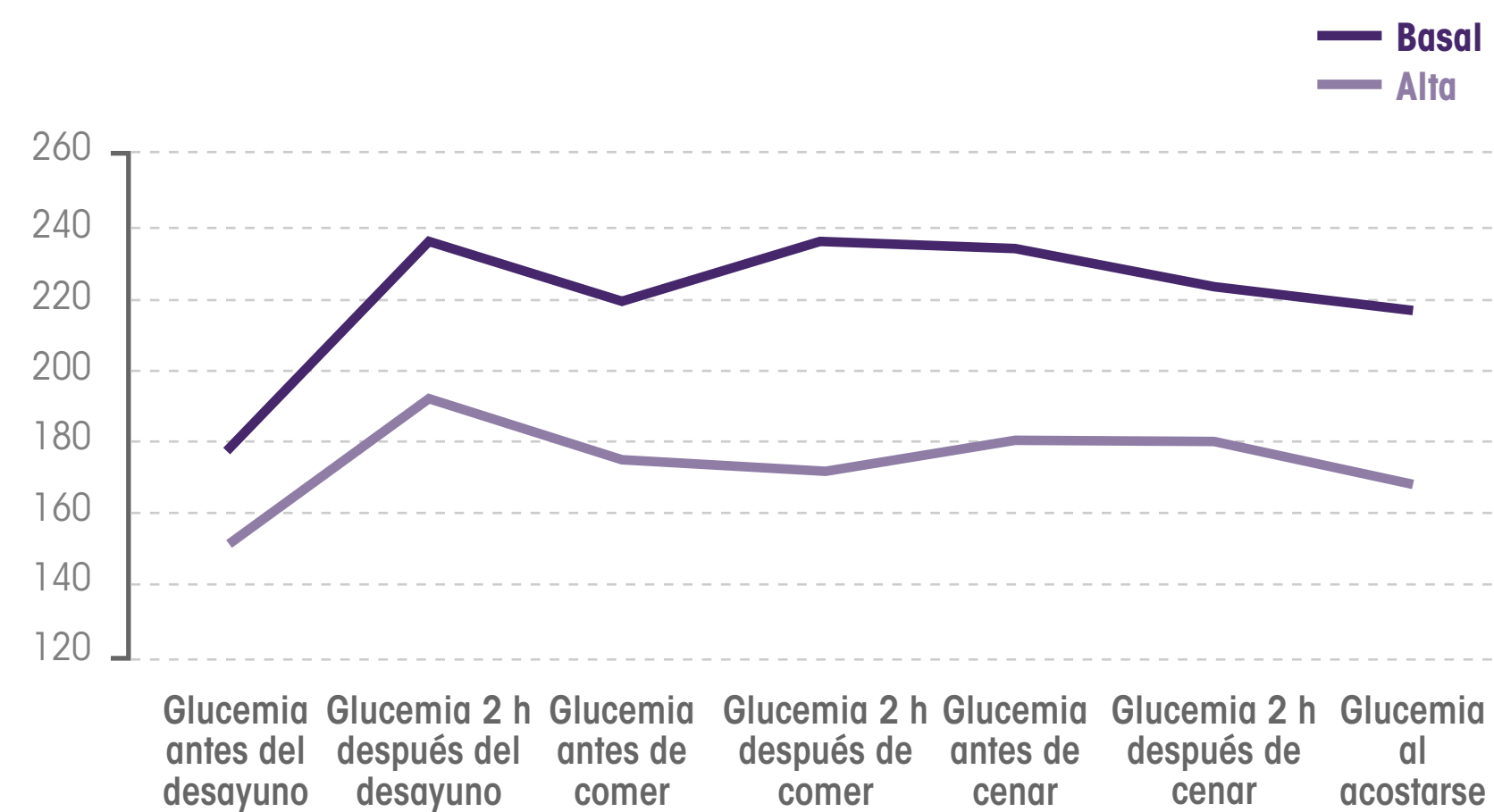


Figura 56. Evolución de la glucemia plasmática en ayunas (GPA) desde la basal hasta los 6 meses tras el alta.⁵³

Asimismo, se alcanzaron reducciones significativas en todas las determinaciones del perfil de 7 puntos diarios de glucosa capilar desde la basal hasta las 24 horas previas al alta ($P \leq 0,001$; cambios medios de $25,1 \pm 66,6$ a $63,0 \pm 85,4$ mg/dL) (figura 57). La glucemia plasmática también se redujo significativamente durante la hospitalización ($202,9 \pm 79,6$ mg/dL vs. $151,4 \pm 56,1$ mg/dL; $P < 0,001$).⁵³



Comparación de los perfiles de 7 puntos de glucemia capilar entre el momento de la inclusión y las 24 h previas al alta

Glucemia capilar (mg/dL)	Media ± DE		P-valor*
	Basal	Alta	
Glucemia antes del desayuno	177,7 ± 64,1	152 ± 50,7	< 0,001
Glucemia después del desayuno	235,3 ± 79,9	191 ± 64,5	< 0,001
Glucemia antes de comer	218,8 ± 72,5	175 ± 56,7	< 0,001
Glucemia 2 h después de comer	235,0 ± 82,7	171 ± 59,8	< 0,001
Glucemia antes de cenar	234,7 ± 82,9	180 ± 58,3	< 0,001
Glucemia 2 h después de cenar	223,6 ± 81,7	180 ± 63,2	< 0,001
Glucemia al acostarse	217,0 ± 83,5	169 ± 57,3	< 0,001

* Wilcoxon

Figura 57. Comparativa de los perfiles de 7 puntos de glucemia capilar entre el momento de la inclusión en el estudio y las 24 h previas al alta.⁵³

El nivel de satisfacción con el tratamiento fue elevado y el grado de percepción de hiper e hipoglucemias fue bajo, de acuerdo con el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) realizado al mes 1 y 6 posalta (puntuación total del DTSQ al mes 6 de 31, siendo 36 la máxima puntuación). La incidencia acumulada de hipoglucemia confirmada (< 70 mg/dL) fue del 25,0% durante la hospitalización, siendo en su mayoría asintomáticas. La tasa de hipoglucemia confirmada sintomática durante el ingreso fue de 5, siendo de 1,3 a los 6 meses tras el alta. La tasa anualizada de hipoglucemia total (independientemente del tipo) tras el alta fue de 9,2, similar a la registrada en otros estudios con Gla-300 (tabla 6).⁵³

Tasas anualizadas de hipoglucemias por persona/año

Tipo de hipoglucemia	Durante el ingreso (N = 112)	Mes 6 tras el alta (N = 93)
Hipoglucemia confirmada asintomática	11,5	7,2
Hipoglucemia confirmada sintomática	5,0	1,3
Hipoglucemia grave	2,3	0,2
Hipoglucemia nocturna	1,0	0,5
Hipoglucemia nocturna grave	0,3	0,1
Hipoglucemia total (independientemente del tipo)	20,3	9,2

Tabla 6. Tasas anualizadas de hipoglucemias por persona/año.⁵³

En conclusión, el estudio COBALTA demuestra la eficacia y seguridad de Gla-300 con una titulación de acuerdo con un algoritmo predefinido durante la hospitalización y como terapia de intensificación tras el alta hospitalaria en pacientes con DM de tipo 2 mal controlada con insulina basal o antidiabéticos no insulínicos. En los análisis del estudio COBALTA, en función del perfil de paciente, se observó que los resultados en cuanto eficacia, seguridad y satisfacción con el tratamiento fueron independientes de la edad o del uso previo de insulina basal, mostrando un perfil de seguridad, eficacia y satisfacción similares a los de la población total del estudio.⁵³

Otro estudio reciente en el ámbito hospitalario es el estudio *Glargine U300 Hospital Trial*⁵⁴, un ensayo clínico abierto, multicéntrico, que compara la eficacia y seguridad de Gla-300 frente a Gla-100 en pacientes hospitalizados no críticos médicos o quirúrgicos. Se incluyó a pacientes con DM de tipo 2 mal controlada (glucemia al ingreso > 140 mg/dL y < 400 mg/dL), sin cetoacidosis, tratados con antidiabéticos no insulínicos o insulina antes del ingreso.

Se incluyó a 176 pacientes (92 con Gla-300 y 84 con Gla-100, que presentaban una glucemia plasmática (media ± DE) al ingreso de 228 ± 82 mg/dL y una HbA_{1c} (media ± DE) de 9,5 ± 2,2%). Los pacientes fueron tratados con una pauta basal-bolos. Los pacientes tratados con insulina antes de su admisión recibieron el 80% del total de la dosis diaria de insulina de los pacientes externos. Los pacientes sin tratamiento previo de insulina suspendieron los agentes orales y recibieron una dosis diaria total inicial de 0,4 unidades/kg/día para glucos sanguíneas entre 140 y 200 mg/dL y 0,5 unidades/kg/día para rangos entre 201 y 400 mg/dL. La dosis diaria total inicial se redujo a 0,3 unidades/kg/día para los pacientes mayores de 70 años o para los que tenían una función renal deficiente (filtración glomerular 30-60 mL/min por 1,73 m²). La mitad de la dosis diaria total se administró como insulina basal una vez al día (Gla-300 o Gla-100), y la otra mitad, como insulina prandial dividida en tres dosis iguales antes de las comidas.⁵⁴

Las dosis de insulina se ajustaron para mantener un nivel de glucosa en sangre entre 100 mg/dL y 180 mg/dL. Los niveles de glucosa se evaluaron antes de las comidas y antes de acostarse, durante un máximo de 10 días. Si pasados estos días la hiperglucemia persistía, se consideró que el tratamiento en esos pacientes había sido fallido.⁵⁴

La variable principal de eficacia fue la no inferioridad en la media de la glucemia diaria entre los dos grupos de tratamiento (< 18 mg/dL). La variable principal de seguridad fue el desarrollo de hipoglucemia (< 70 mg/dL); se consideró que la hipoglucemia era significativa o grave si la glucemia era < 54 mg/dL o < 40 mg/dL, respectivamente.⁵⁴

No se observaron diferencias entre los grupos de Gla-300 y Gla-100 respecto a la glucemia media diaria (186 ± 40 vs. 184 ± 46 mg/dL, $P = 0,62$), el porcentaje de glucemias dentro del objetivo de 70-180 mg/dL ($50 \pm 27\%$ vs. $55 \pm 29\%$, $P = 0,3$), la estancia media (mediana [IQR] 6,0 [4,0, 8,0] vs. 4,0 [3,0, 7,0] días, $P = 0,06$) (figura 58), complicaciones durante la hospitalización (6,5% vs. 11%, $P = 0,42$) o la dosis diaria total de insulina ($0,43 \pm 0,21$ vs. $0,42 \pm 0,20$ U/kg/día, $P = 0,74$).⁵⁴

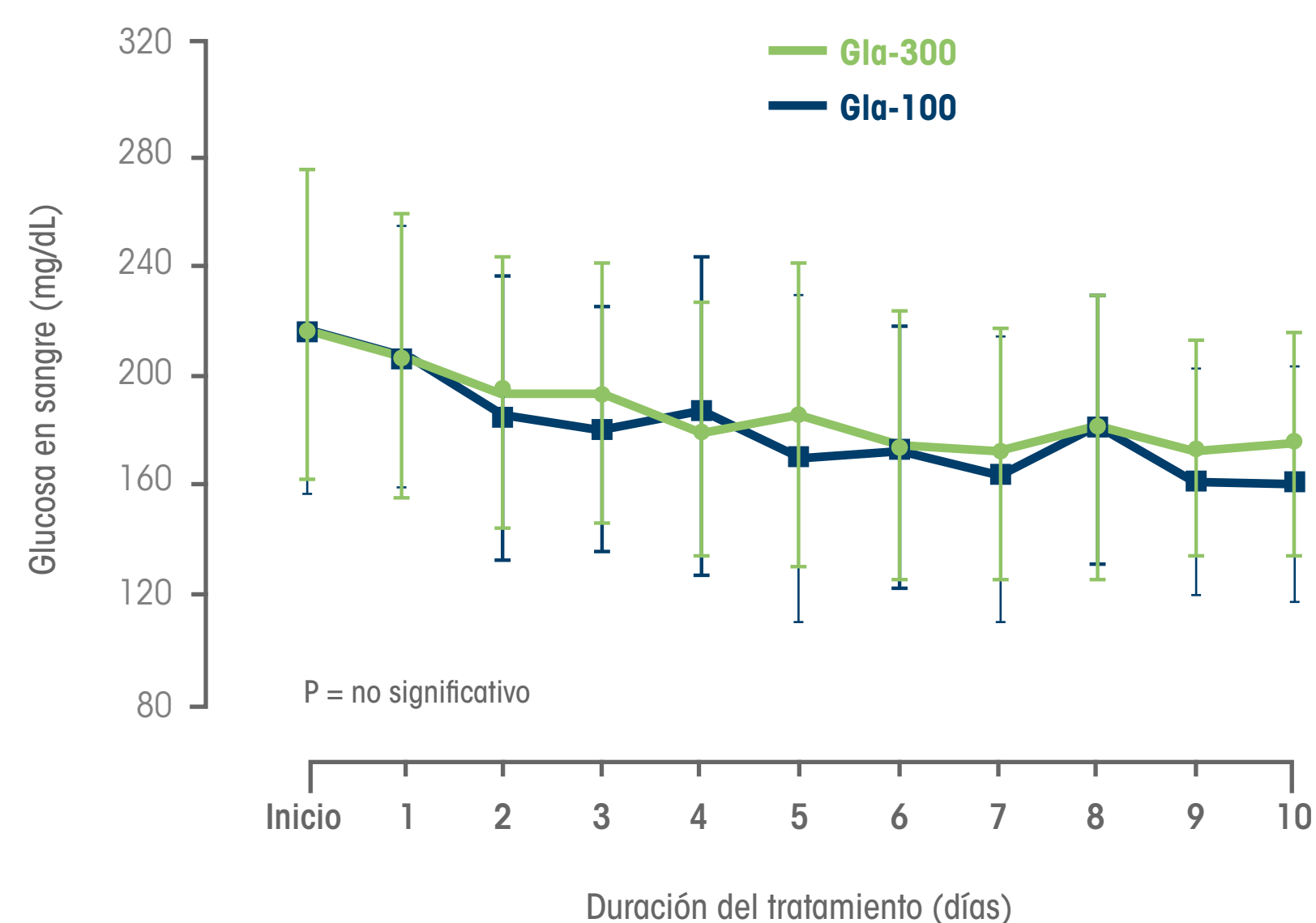


Figura 58. Concentraciones diarias de glucosa medidas en pacientes tratados con Gla-300 o Gla-100 durante la estancia hospitalaria. Los datos se muestran como media \pm DE.⁵⁴

Tampoco hubo diferencias en la proporción total de hipoglucemias (< 70 mg/dL) (8,7% vs. 9,5%, $P > 0,99$), pero Gla-300 redujo significativamente la tasa de hipoglucemias clínicamente relevantes (< 54 mg/dL) en comparación con Gla-100 (0% vs. 6,0%, $P = 0,023$) (figura 59).⁵⁴

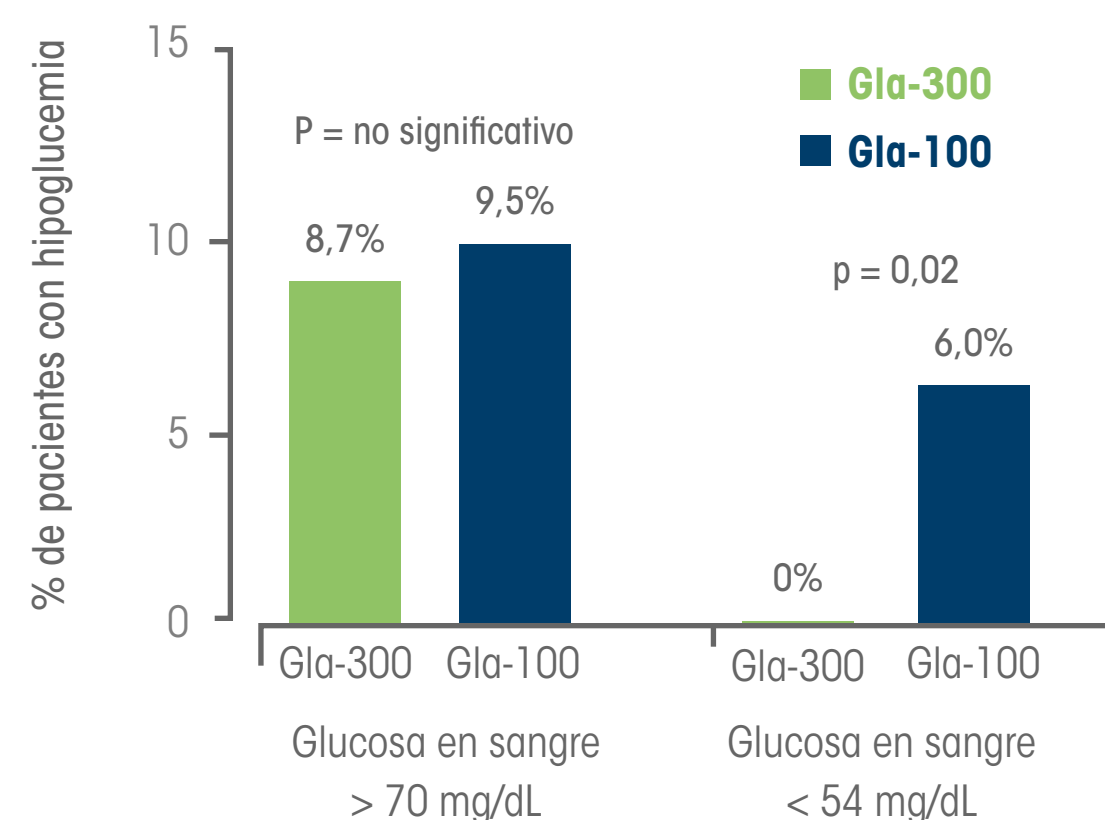


Figura 59. Proporción de pacientes con episodios hipoglucémicos por pruebas de medición capilar.⁵⁴

En conclusión, este estudio demuestra que Gla-300 proporciona un control glucémico similar a Gla-100 en pacientes hospitalizados no críticos con un menor riesgo de hipoglucemias clínicamente significativas.⁵⁴

Paciente con DM de tipo 2 en periodo de Ramadán

El mes sagrado del Ramadán plantea varios retos para los musulmanes con DM de tipo 2 que deciden ayunar. A pesar de que muchos de ellos reciben orientación educativa sobre los posibles riesgos del ayuno durante el Ramadán, muchos todavía eligen ayunar.

Según la literatura disponible, durante el Ramadán se recomienda el uso de análogos de la insulina basal debido al menor riesgo de hipoglucemia en comparación con la insulina humana habitual. Las directrices de la Federación Internacional de Diabetes y la Alianza Internacional del Ramadán (FID-AIR) recomiendan una dosis reducida (15%-30%), administrada en el *iftar* (comida al atardecer, después de ayunar durante el periodo de Ramadán). A partir de esta recomendación, el estudio ORION evalúa la seguridad y eficacia de la insulina Gla-300 en pacientes con DM de tipo 2 en periodo previo al Ramadán, en Ramadán y en una etapa posterior.⁵⁵

El estudio ORION es un estudio internacional, prospectivo, observacional realizado en 11 países, para evaluar la seguridad y eficacia de Gla-300 en personas con DM2 durante el Ramadán. Los 446 pacientes incluidos en este estudio fueron mayores de 18 años con DM de tipo 2, que llevaban siendo tratados con Gla-300 durante al menos 8 semanas antes de su inclusión en el estudio y que planeaban continuar con el tratamiento con Gla-300 durante el periodo de Ramadán (con un ayuno de al menos 15 días).⁵⁵

Los participantes recibieron los ajustes de la dosis durante el Ramadán por parte de los profesionales de la salud según las recomendaciones de la FID-AIR y las características de cada paciente. Los pacientes realizaron tres visitas, una en cada una de las etapas del estudio: el periodo

pre-Ramadán fue definido como 1-3 meses, el periodo de Ramadán se definió como 1 mes y el periodo pos-Ramadán se definió como 1 mes (aunque la hipoglucemia y los eventos adversos que ocurrieran ≥ 1 mes después de la final del Ramadán también se registraron si la visita del paciente se hizo más de un mes después del Ramadán). Adicionalmente, los participantes completaron diarios con información sobre los valores de glucosa, las dosis de insulina basal, episodios de hipoglucemia sintomática y días con/sin ayuno.⁵⁵

El número de participantes que experimentaron al menos 1 evento de hipoglucemia grave o sintomática documentada (SMPG ≤ 70 mg/dL) fue bajo y similar en los periodos previos al Ramadán (11 [2,2%], IC 95%; 1,1 a 4,0) y el Ramadán (13 [2,6%], IC 95%; 1,4 a 4,5), y fue aún menor en el periodo posterior al Ramadán (1 [0,2%], IC 95%; 0,0 a 1,1) (figura 60).⁵⁵ No se notificó ninguna hipoglucemia grave o sintomática con una glucosa plasmática autorreportada de < 54 mg/dL durante el Ramadán o después de este.

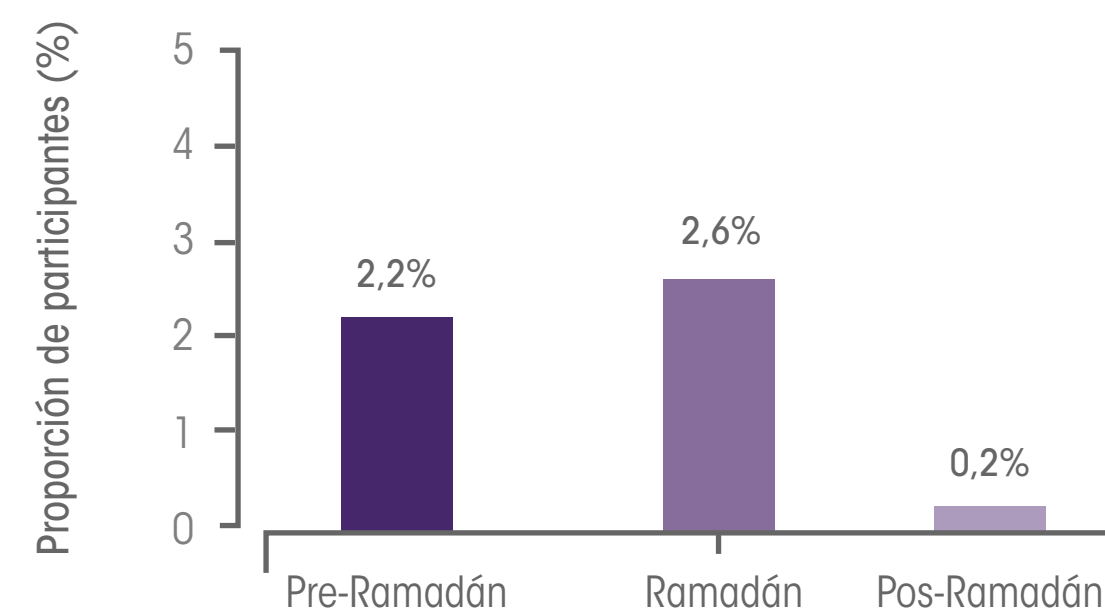


Figura 60. Proporción de participantes con hipoglucemias graves o sintomáticas documentadas en cualquier momento (SMPG ≤ 70 mg/dL).⁵⁵
SMPG: glucosa plasmática autorreportada. No se produjeron eventos hipoglucémicos graves durante el Ramadán o en periodos posteriores al Ramadán.

Los valores de HbA_{1c} fueron de $8,1 \pm 1,3\%$ en el periodo pre-Ramadán. Se observó una reducción de la HbA_{1c} desde el periodo anterior al posterior al Ramadán ($7,6 \pm 1,1\%$; siendo la diferencia de $-0,4 \pm 1,0 \%$ (figura 61). La glucosa plasmática en ayunas también se redujo desde el periodo pre-Ramadán ($144,3 \pm 45,8$ mg/dL) hasta el periodo pos-Ramadán ($128,5 \pm 37,8$ mg/dL). Finalmente, se observó una reducción de la glucosa plasmática autorreportada en ayunas desde el periodo pre-Ramadán ($130,7 \pm 32,9$ mg/dL) hasta el periodo pos-Ramadán ($126,8 \pm 28,5$ mg/dL); el cambio medio \pm DE fue $-3,3 \pm 26,6$ mg/dL. Durante el Ramadán, la media \pm SD en ayunas de SMPG en la noche anterior al *iftar* fue de $119,7 \pm 27,1$ mg/dL.⁵⁵

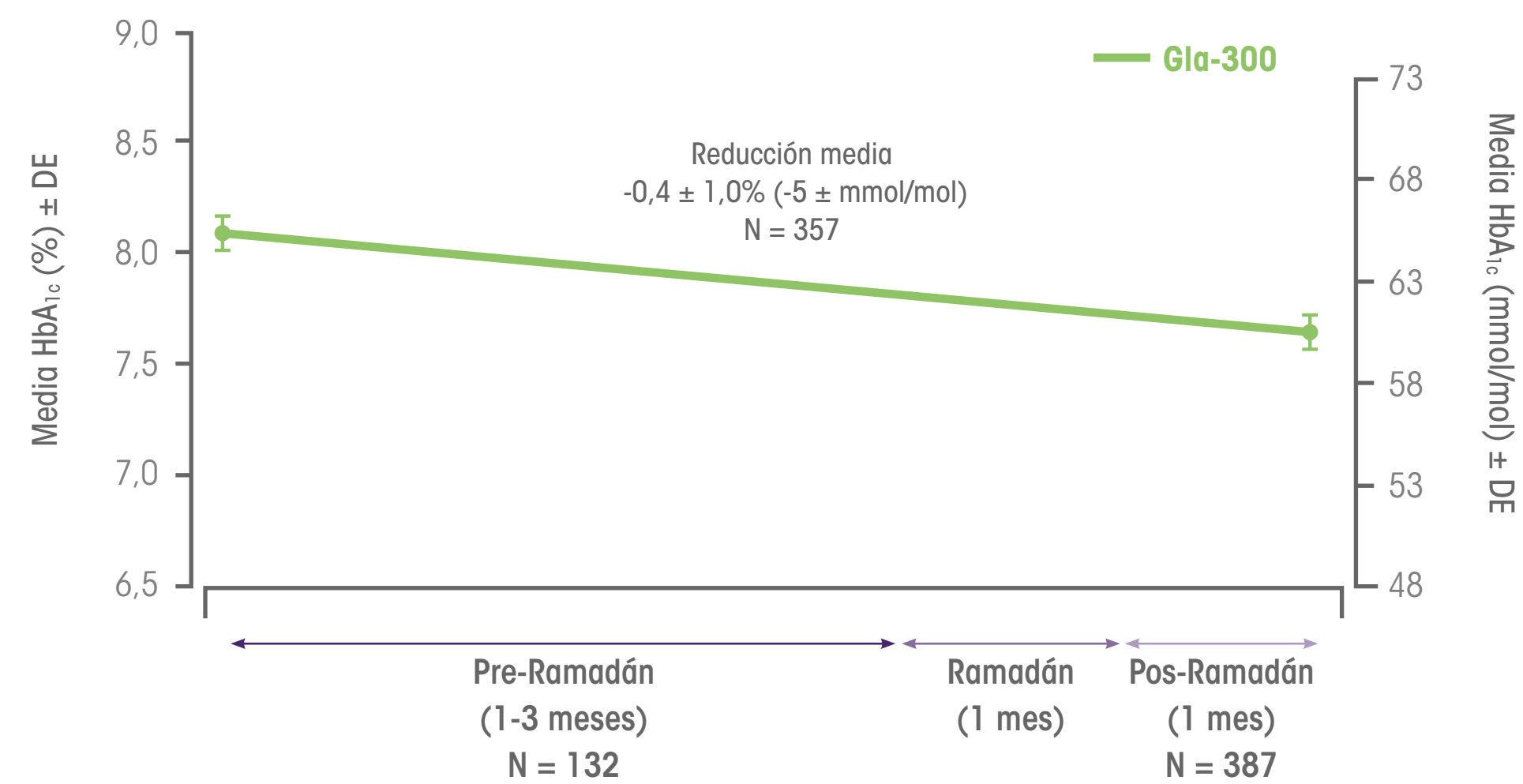
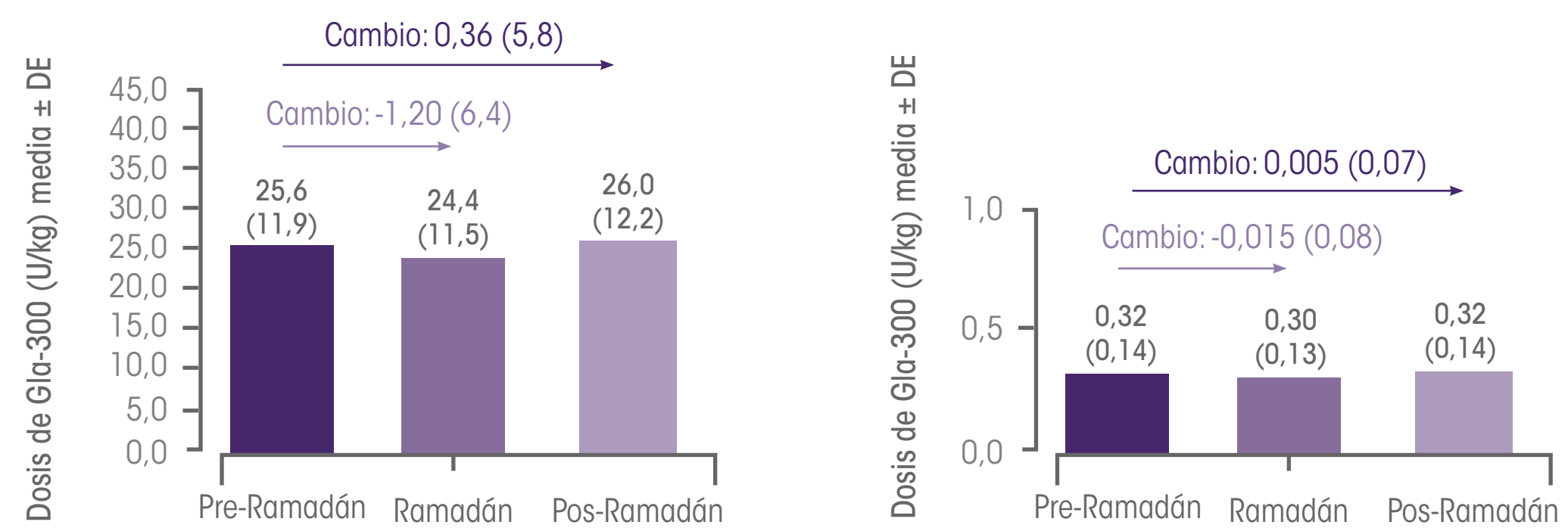


Figura 61. Valores promedio de la HbA_{1c} durante el estudio.⁵⁵

La dosis diaria media de Gla-300 fue de $25,6 \pm 11,9$ unidades (U) ($0,32 \pm 0,14$ U/kg) en el periodo previo al Ramadán, y disminuyó ligeramente a $24,4 \pm 11,5$ U ($0,30 \pm 0,13$ U/kg) en el periodo del Ramadán (figura 62). Una reducción relativa de la dosis de Gla-300 del periodo del Ramadán se observó en 114 (24,1%) participantes. En el periodo posterior al Ramadán, la dosis de Gla-300 fue de $26,0 \pm 12,2$ U ($0,32 \pm 0,14$ U/kg), con un cambio de $0,36 \pm 5,8$ U/ $0,005 \pm 0,07$ U/kg de los periodos pre y pos-Ramadán. El cambio relativo fue de $-0,020 \pm 0,28$ U o U/kg del pre-Ramadán al Ramadán y $0,035 \pm 0,24$ U o U/kg del pre-Ramadán al Pos-Ramadán.⁵⁵



Cambio relativo de pre-Ramadán a Ramadán: $-0,020$ ($0,28$) U o U/kg
 Cambio relativo de pre-Ramadán a pos-Ramadán: $0,035$ ($0,24$) U o U/kg

Figura 62. Dosis promedio de Gla-300 durante el estudio.⁵⁵

Se informó de al menos un evento adverso en el 5,5% participantes durante todo el periodo de estudio, incluidos el 3,0% de los participantes durante el Ramadán. No hubo muertes durante el periodo de estudio.⁵⁵

La conclusión del estudio ORION muestra que, las personas con DM de tipo 2 tratadas con Gla-300 que ayunaron durante el Ramadán tuvieron un bajo riesgo de hipoglucemia grave/sintomática y un mejor control glucémico.⁵⁵

4.6. Estudios comparativos con insulinas de 2ª generación

ESTUDIO BRIGHT

El estudio BRIGHT es el primer ensayo clínico que ha comparado directamente la insulina glargina 300 U/mL (Gla-300) con la insulina degludec 100 U/mL (IDeg-100).⁵⁶

Su diseño corresponde al de un ensayo clínico internacional de no inferioridad, aleatorizado, abierto, con control activo y de grupos paralelos en el que pacientes con DM de tipo 2 tratados con antidiabéticos orales (con o sin agonistas del receptor GLP-1), no tratados previamente con insulina y con inadecuado control glucémico ($HbA_{1c} \geq 7,5 - < 10\%$), fueron asignados aleatoriamente a recibir Gla-300 o IDeg-100 durante 24 semanas (figura 63). Además, los pacientes fueron estratificados en función de sus cifras de HbA_{1c} ($< 8,0\%$ vs. $\geq 8,0\%$) y de si recibían concomitantemente sulfonilureas o metiglinidas (sí vs. no) en el momento de la selección.⁵⁶

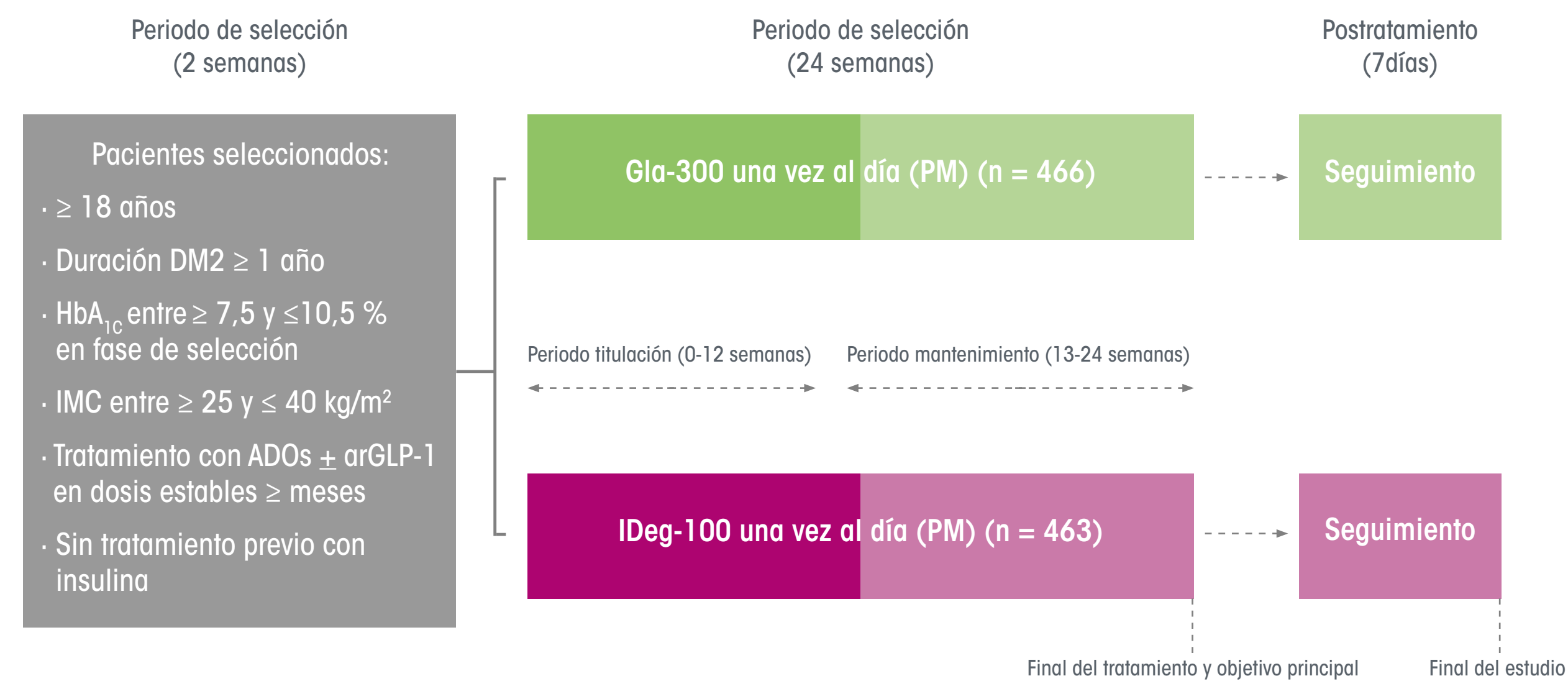


Figura 63. Diseño del estudio BRIGHT.⁵⁶

Un total de 929 pacientes (466 en el grupo Gla-300; 463 en el grupo IDeg-100) con una edad media aproximada de 60 años (60,6 vs. 60,5, respectivamente) y una duración de la DM de tipo 2 aproximada de 10 años (10,5 vs. 10,6, respectivamente) fueron incluidos en el estudio. El valor basal de la HbA_{1c} fue de 8,7 (±0,8) en el grupo Gla-300 y de 8,6 (±0,8) en el grupo IDeg-100, y la glucemia en ayunas, de 191 (±0,5) mg/dL y 182 (±0,5) mg/dL, respectivamente. El número de tratamientos hipoglucemiantes usados fue comparable entre ambos grupos. El 46,6% (Gla-300) y el 45,4% (IDeg-100) utilizaban > 2 hipoglucemiantes no insulínicos. En el conjunto de pacientes, el más utilizado fue metformina (91,8% vs. 91,1%, respectivamente), seguido de las sulfonilureas (64,6% vs. 66,7%).⁵⁶

Tanto Gla-300 como IDeg-100 se administraron una vez al día entre las 18.00 y las 20.00 horas. Las dosis iniciales fueron (según ficha técnica): Gla-300, 0,2 U/Kg; IDeg-100, 10 U y se titularon semanalmente con un máximo de cada tres días con el objetivo de glucemia capilar en ayunas de 80-100 mg/dL sin hipoglucemia (figura 64).

Mediana de glucemia capilar en ayunas (mg/dL)	Cambio dosis Gla-300 e IDeg-100
> 140	+ 6 U
> 120 - ≤ 140	+ 4 U
> 100 - ≤ 120	+ 2 U
≥ 80 - ≤ 100	0
< 80 o 1 episodio de hipoglucemia sintomática en la semana precedente	-2 U o criterio del investigador

Se titulaba la dosis al menos semanalmente, pero no más de cada 3 días;

^bDe al menos 3 medidas

Figura 64. Algoritmo de titulación de Gla-300 e IDeg-100.⁵⁶

Los resultados de este ensayo clínico demostraron la no inferioridad de Gla-300 vs. IDeg-100 en términos de cambio en la HbA_{1c} a la semana 24 (objetivo principal del estudio) (figura 65).

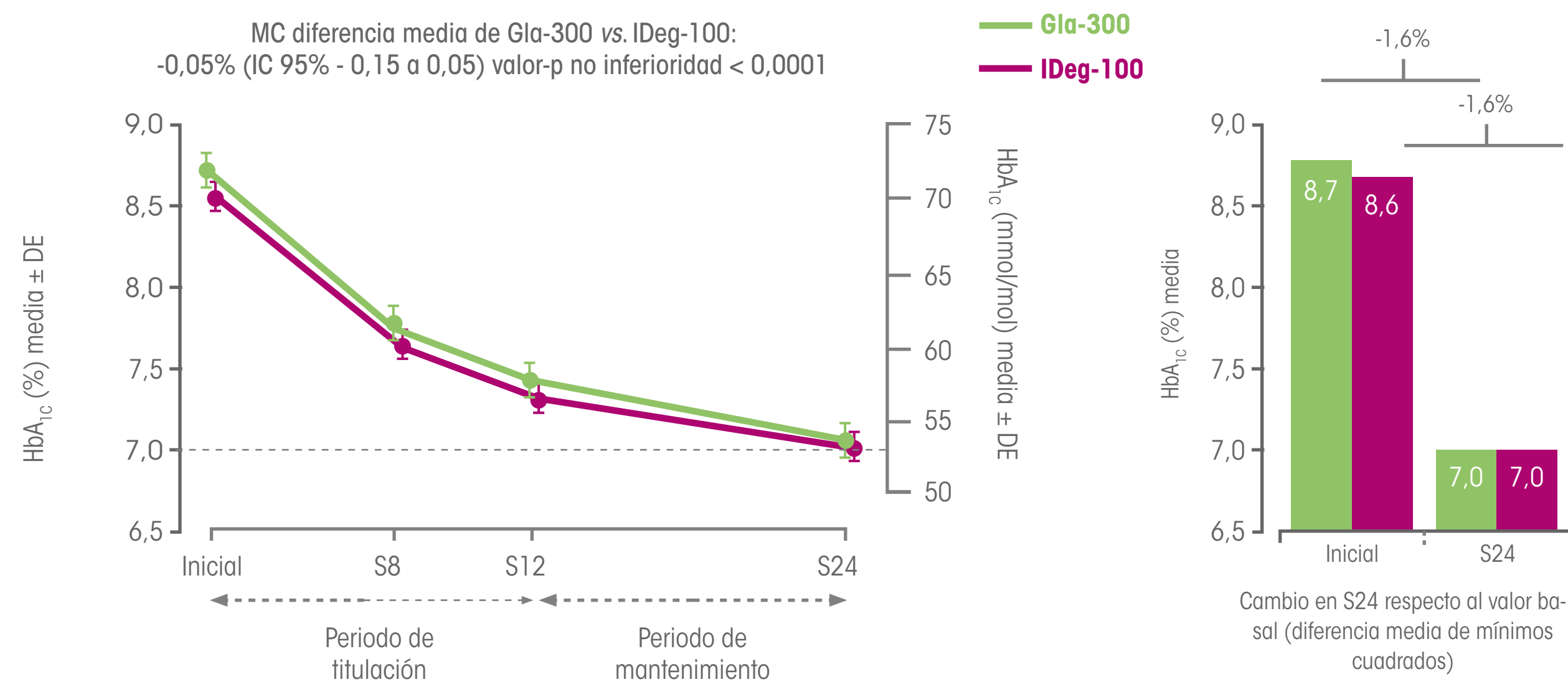


Figura 65. Cambio en la HbA_{1c} a lo largo del estudio. DE: desviación estándar; Inicial: valor basal; S24: semana.⁵⁶

En cuanto a la reducción de la glucemia en ayunas, la diferencia media obtenida con Gla-300 vs. IDeg-100 fue de 7,7 mg/dL (IC 95%: 2,7 a 12,7). La diferencia media de Gla-300 vs. IDeg-100 en la reducción de glucemia capilar en ayunas fue de 1,1 mg/dL (IC 95%: -1,9 a 4,1) (figura 66).⁵⁶

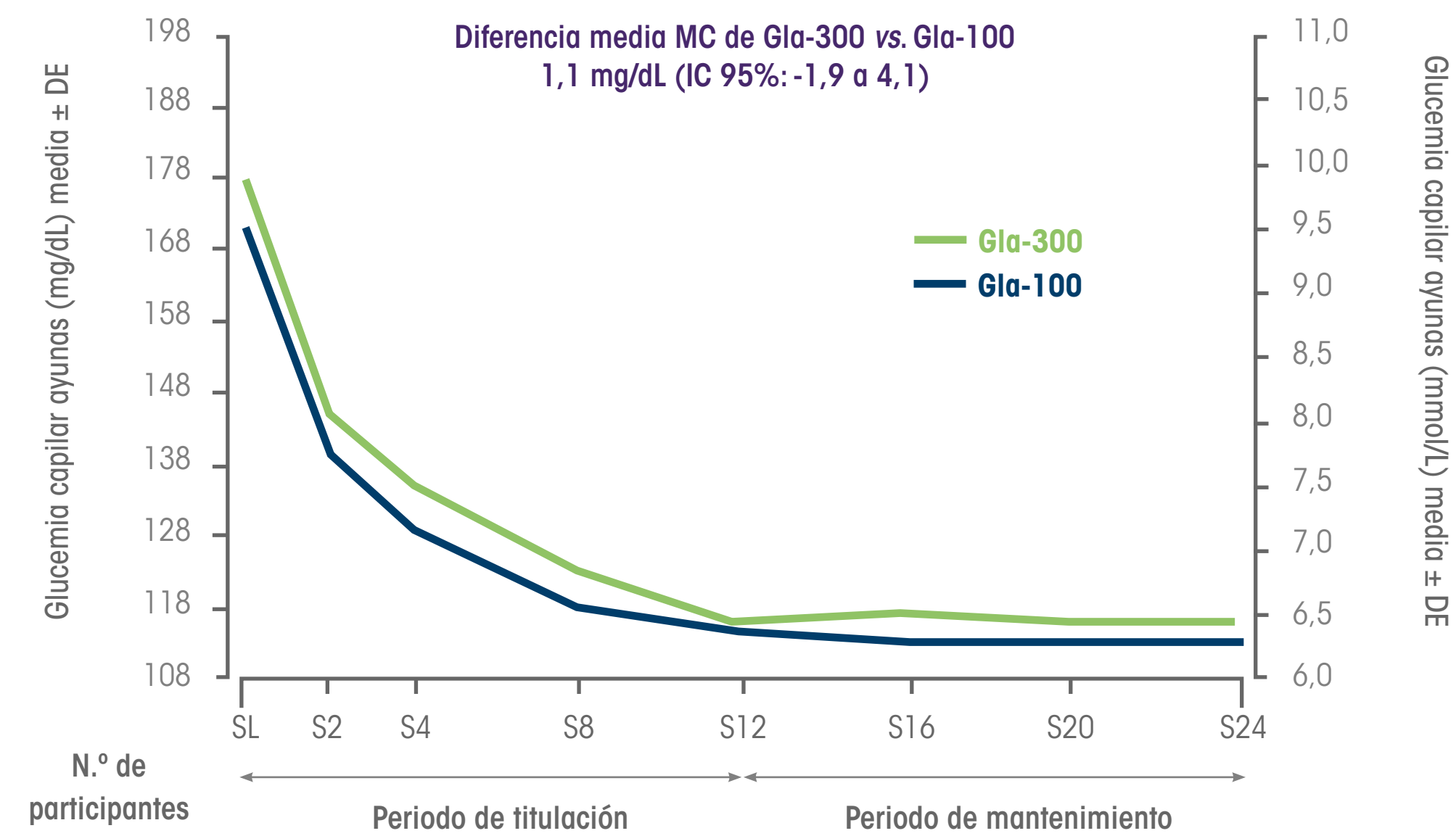


Figura 66. Reducción de glucemia capilar ayunas con Gla-300 vs. IDeg-100 desde el inicio al final del estudio.
DE: desviación estándar; GA: glucemia en ayunas; Inicial: valor basal; S24: semana.⁵⁶

La variabilidad glucémica fue similar con ambos tratamientos tanto en la glucemia automedida las 24 horas (cambio medio 3,7 [Gla-300] vs. 4,0 mg/dL [IDeg-100]) como en la glucemia capilar (cambio medio 1,5 [Gla-300] vs. 2,0 mg/dL [IDeg-100]).⁵⁶

En cuanto a las hipoglucemias, tanto la incidencia como la tasa de hipoglucemias fueron comparables con ambos tratamientos en el periodo total del estudio (24 semanas) y en el periodo de mantenimiento, observándose menor incidencia y tasa de hipoglucemias para el brazo de Gla-300 en el periodo de titulación activa de 0-12 semanas (figura 67). Durante el periodo nocturno solo se encontró diferencia para la tasa de hipoglucemias confirmadas ≤ 70 mg/dL durante el periodo de titulación, en favor de Gla-300 (figura 68).⁵⁶

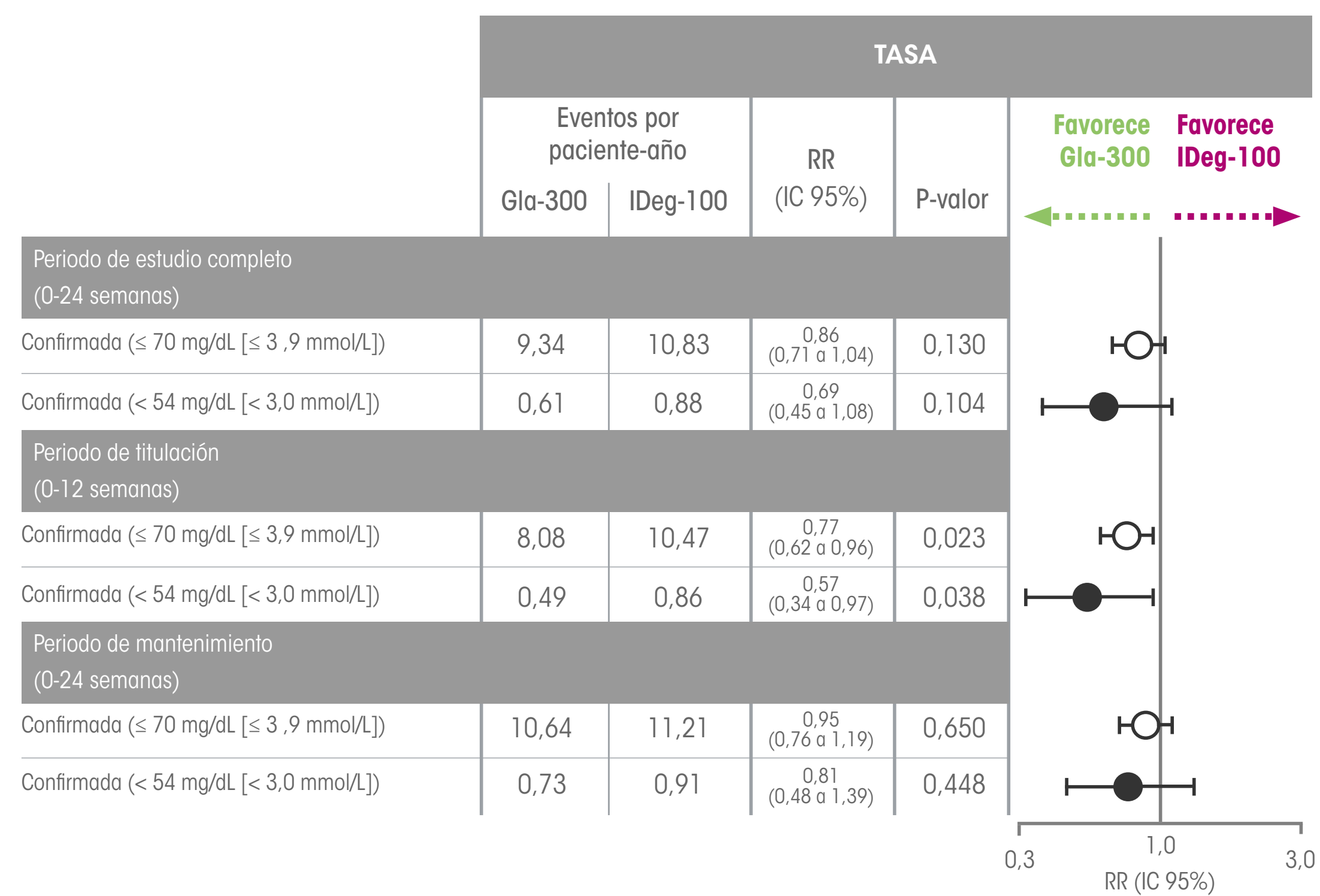
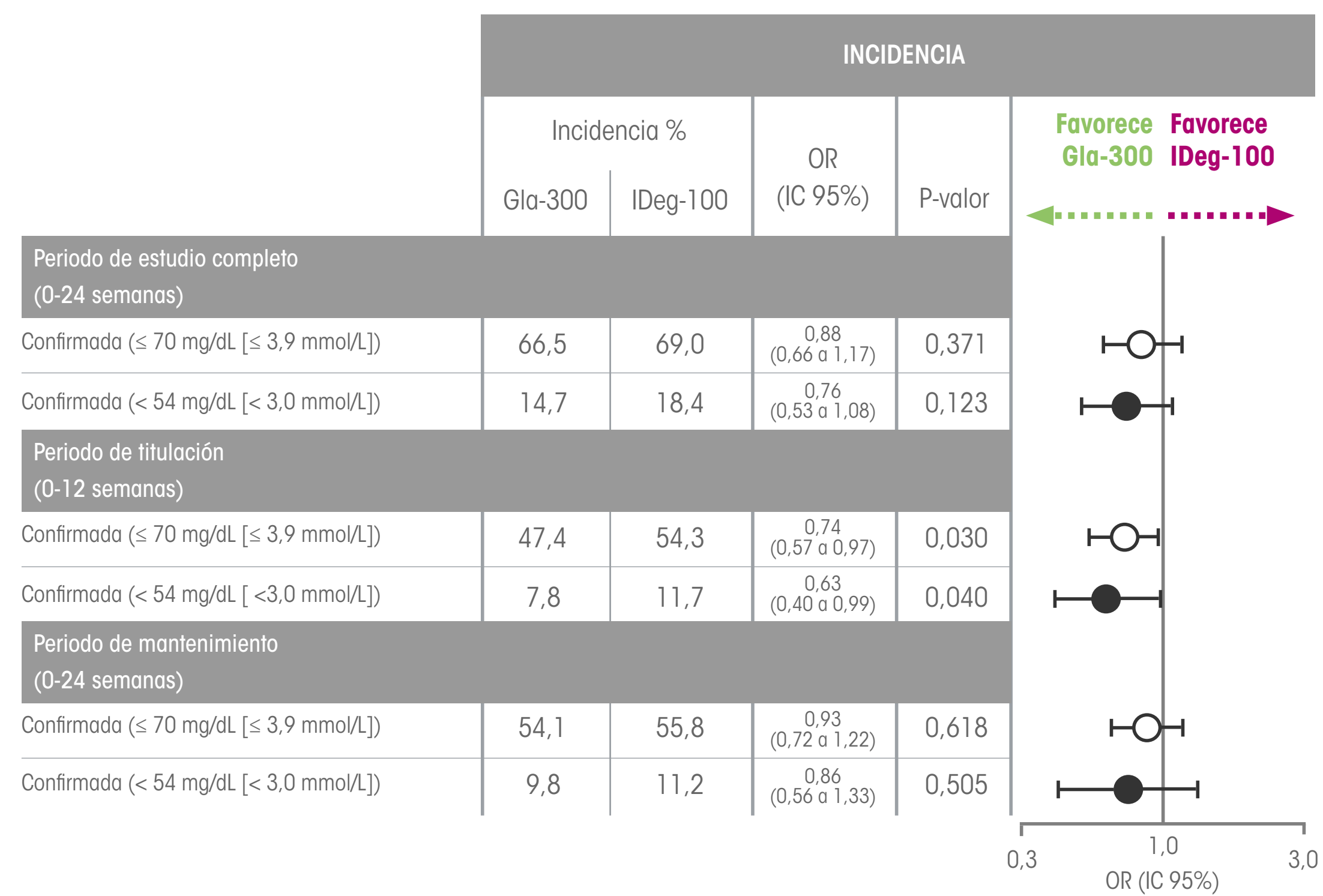


Figura 67. Incidencia y tasa de hipoglucemias en cualquier momento del día (24 h) con Gla-300 e IDeg-100.⁵⁶

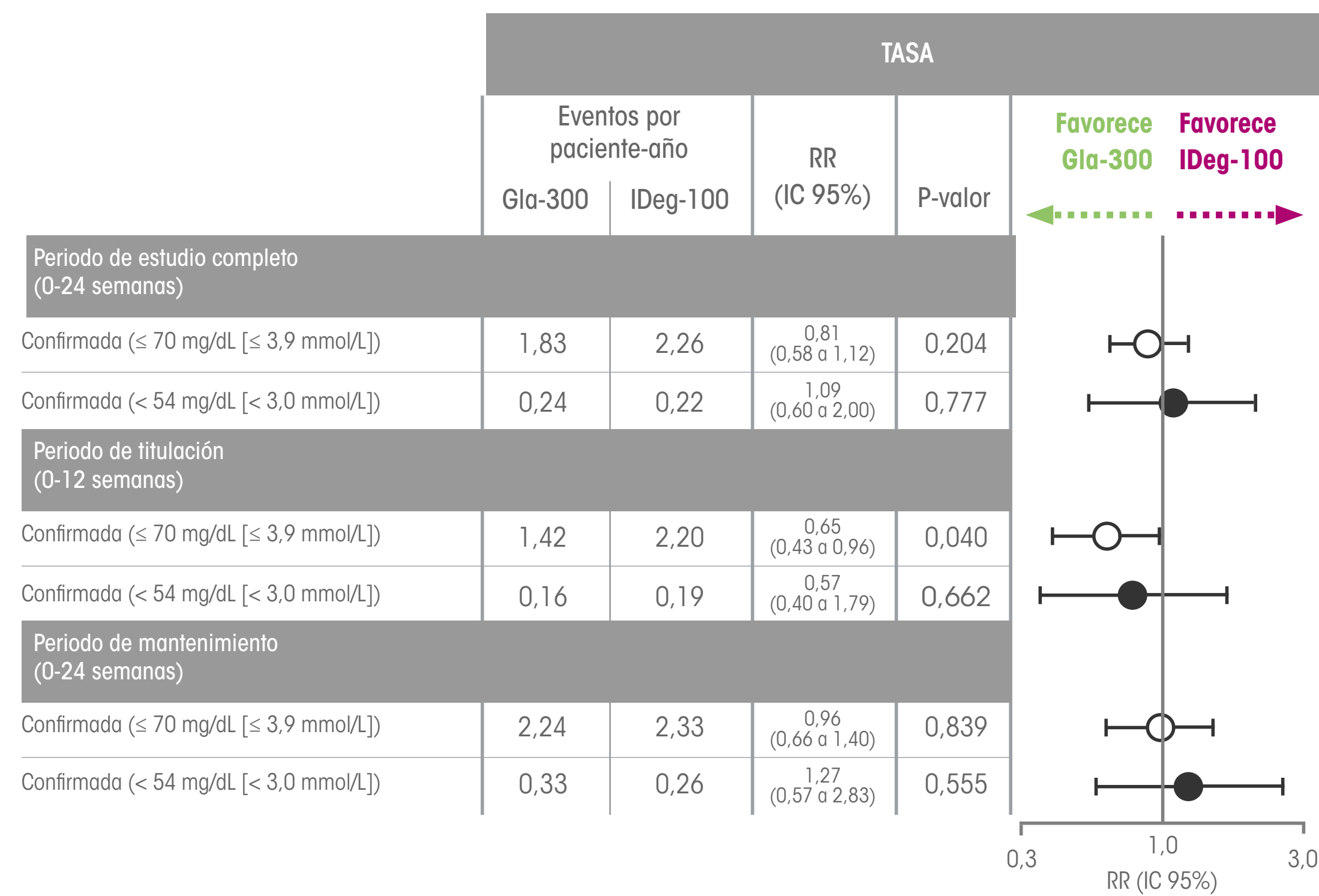
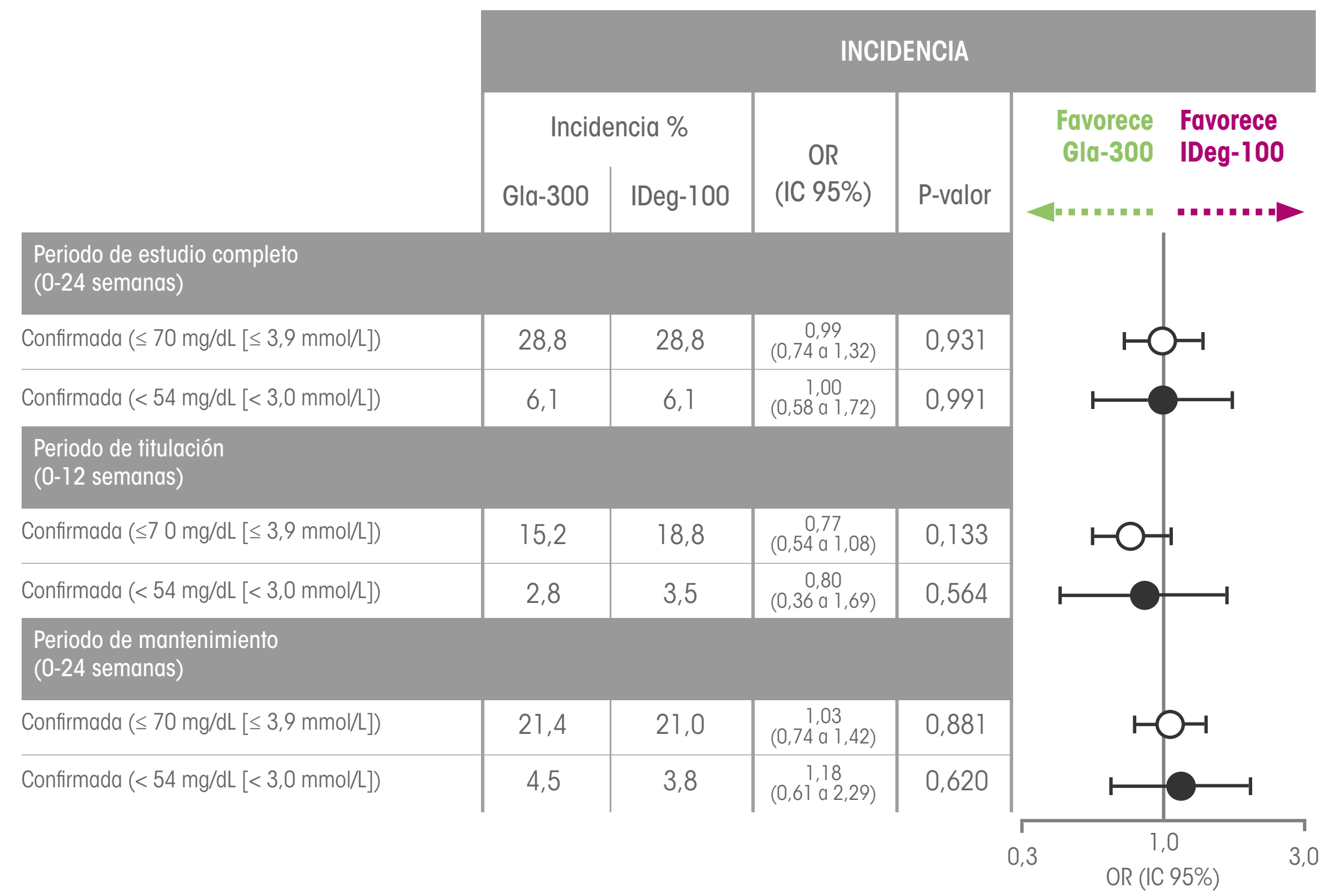


Figura 68. Incidencia y tasa de hipoglucemias nocturnas (00.00-06.00 h) con Gla-300 e IDeg-100.⁵⁶

Los eventos adversos (EA) aparecidos durante el estudio con ambos tratamientos fueron similares. El 43,7% (Gla-300) y el 47,8% (IDeg-100) experimentaron algún evento adverso. Se observaron eventos adversos graves en el 4,5% y 4,3% de los pacientes, respectivamente. La interrupción del tratamiento debida a EA afectó al 0,9% (4 pacientes) del grupo Gla-300 y al 1,1% (5 pacientes) del grupo IDeg-100.⁵⁶

En personas sin tratamiento previo de insulina con DM de tipo 2 con mal control, Gla-300 e IDeg-100 proporcionaron un control glucémico comparable acompañado de una reducción de hipoglucemias comparable durante todo el periodo de estudio y el periodo de mantenimiento, y menor riesgo de hipoglucemias en cualquier momento del día durante el periodo de titulación.

El estudio BRIGHT incluyó un análisis pre especificado de los pacientes incluidos según su función renal. Los participantes del estudio fueron clasificados en función del tratamiento con Gla-300 e IDeg-100 y de su función renal, que se subdividió en tres grupos: ratio de filtrado glomerular estimado (eGFR) ≥ 90 mL/min/1,73 m² (normal), eGFR 60 - < 90 mL/min/1,73 m² (descenso leve) y < 60 mL/min/1,73 m² (descenso moderado/severo).⁵⁷

La distribución de los participantes entre los grupos fue homogénea. Sin embargo, se observaron algunas diferencias entre los subgrupos de la función renal. Los que tenían una función renal deficiente tendían a ser de mayor edad, con una duración de DM de tipo 2 más prolongada y tenían antecedentes de nefropatía diabética, más comúnmente, que los que tenían una función renal normal. El tratamiento con sulfonilurea fue comparable entre ambos grupos de tratamiento y estuvo presente en más del 60% de los participantes en el subgrupo de eGFR < 60 mL/min/1,73 m².⁵⁷

Los participantes con Gla-300 se asociaron con reducciones significativamente mayores de la media de HbA_{1c} desde el comienzo del estudio hasta la semana 24 (8,58% a 6,94%) frente a IDeg- 100 (8,30% a 7,28%) en el subgrupo de filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73 m² (figura 69): diferencia media de mínimos cuadrados -0,43% [IC 95%: -0,74 a -0,12]. Las reducciones de HbA_{1c} en la semana 24 fueron similares en los otros subgrupos de la función renal. El logro del objetivo de HbA_{1c} (< 7%) no difirió entre los subgrupos de la función renal en la semana 12 o la semana 24.⁵⁷

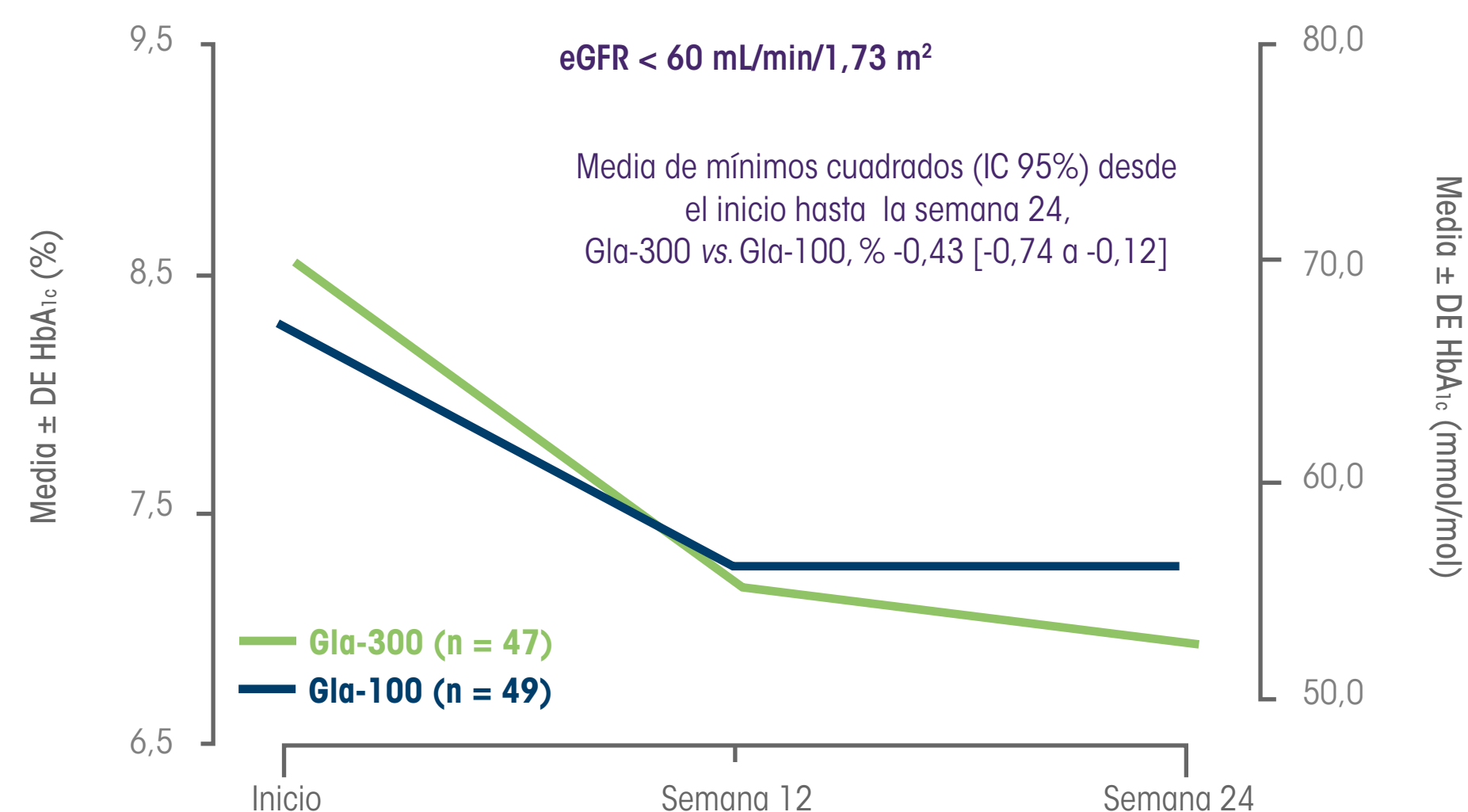


Figura 69. Evolución de la HbA_{1c} en pacientes con eGFR < 60 mL/min/1,73 m².⁵⁷

La media de las reducciones de glucosa plasmática autoreportada (SMPG) en 24 horas y la media de las reducciones en ayunas mostraron un patrón similar al observado para el efecto del tratamiento con HbA_{1c} en los subgrupos de filtrado glomerular de cualquier momento (24 horas) o nocturnas (00.00-05.59 horas) confirmada hipoglucemia (< 54 mg/dL [$< 3,0$ mmol/L]), y para la incidencia de cualquier momento (24 horas) confirmada hipoglucemia (≤ 70 mg/dL [$\leq 3,9$ mmol/L]), durante 24 semanas. La incidencia de la hipoglucemia y las tasas fueron similares entre los tratamientos en < 60 mL/min/1,73 m², donde se observó la diferencia de HbA_{1c}.⁵⁷

Como conclusiones de este subanálisis preespecificado del estudio BRIGHT destaca que el uso de Gla-300 vs. IDeg-100 en personas sin insulina con DM de tipo 2 y función renal alterada resultó en una mayor reducción de HbA_{1c} sin diferencias entre los tratamientos en la incidencia o tasas de hipoglucemia durante el estudio.⁵⁷

Otro subanálisis del estudio BRIGHT fue en función de la edad de los pacientes incluidos en el estudio. En este subanálisis del estudio BRIGHT, los 929 participantes se clasificaron en función de la edad en ≥ 65 años y ≥ 70 años.⁵⁸

Las reducciones de HbA_{1c} desde el comienzo del estudio hasta la semana 24 fueron similares entre los participantes, divididos en dos grupos en función del tratamiento y de la edad. Por el contrario, se observó una heterogeneidad en el tratamiento entre pacientes menores de 70 años y de 70 años en adelante ($p < 0,0087$). Las reducciones de HbA_{1c} fueron similares entre los grupos de tratamiento en los menores de 70 años, pero se observaron mayores reducciones con el Gla-300 frente al IDeg-100 en el subgrupo ≥ 70 años.⁵⁸

Por otra parte, la incidencia y las tasas de eventos de hipoglucemia confirmados ($\leq 70\text{mg/dL}$ [$\leq 3,9\text{mmol/L}$]) fueron comparables entre los grupos de tratamiento de todos los subgrupos de edad durante el periodo de estudio de 12 y 24 semanas.⁵⁸

Como conclusión de este subanálisis del estudio BRIGHT en función de la edad se observa que Gla-300 proporciona una reducción de HbA_{1c} similar a la de IDeg-100 en adultos mayores con DM de tipo 2, observándose mayores reducciones con Gla-300 que con IDeg-100 en los ancianos ≥ 70 años. El riesgo de hipoglucemia fue similar con ambas insulinas en estas poblaciones de edad avanzada.⁵⁸

PACIENTES CON DM TIPO 2 E INSUFICIENCIA RENAL

El estudio **ACHIEVE** es el primer ensayo prospectivo pragmático aleatorizado, de vida real, que comparó la eficacia y la seguridad de Gla-300 frente a Gla-100 o IDet (análogos de la insulina de primera generación), en 3.304 adultos con DM de tipo 2 sin tratamiento previo con insulina y un inadecuado control glucémico.⁵⁹

Para ser más representativo de la población adulta con DM de tipo 2 en la vida real, el estudio ACHIEVE permitió la participación en el estudio de adultos con diversas comorbilidades y terapias concomitantes, y definió el control inadecuado como HbA_{1c} $\geq 8,0\%$ y $\leq 11\%$ después de al menos un año de tratamiento con dos o más agentes antihiper glucémicos no insulínicos.⁵⁹

La aleatorización de los pacientes incluidos en el estudio fue estratificada por el objetivo HbA_{1c} ($< 7\%$ / $< 8\%$), uso de sulfonilurea (sí/no), uso de GLP-1 (sí/no) y línea de base HbA_{1c} ($< 9\%$ / $\geq 9\%$).⁵⁹

Los datos del estudio se recogieron a partir de formularios de informes de casos, reclamaciones administrativas, diarios electrónicos (completados por los participantes del estudio y utilizados para documentar los niveles de glucosa en plasma autocontrolados, eventos adversos, cambios de dosis e hipoglucemia y sus síntomas), y encuestas/preguntas a los participantes.

De 3.304 adultos participantes, 1.653 se asignaron al azar a análogos de insulina de primera generación (1.069 recibieron Gla-100 y 565 recibieron IDet). A los 1.651 adultos restantes se les asignó Gla-300 y 19 no recibieron ningún tratamiento. En los brazos Gla-300 y análogos de primera generación, el 90,7% y el 89,1% de los adultos, respectivamente, completaron 6 meses de tratamiento, y el 85,1% y el 82,0% de los adultos, respectivamente, completaron 12 meses de tratamiento.⁵⁹

A los 12 meses, el 26,1% de los adultos asignados a Gla-300 frente al 23,7% asignado a análogos de la insulina de primera generación alcanzó el objetivo de HbA_{1c} sin que se documentara ninguna hipoglucemia sintomática documentada [$\leq 70\text{ mg/dL}$] o hipoglucemia grave (OR [IC 95%], 1,14 [0,97-1,35]). Adicionalmente, el 33,0% de los adultos asignados a Gla-300 vs. el 29,5% asignados a insulinas de primera generación alcanzaron el objetivo compuesto de HbA_{1c} sin hipoglucemia 70 mg/dL o hipoglucemia grave (OR [IC 95%], 1,19 [1,02-1,38]) (figura 70).⁵⁹

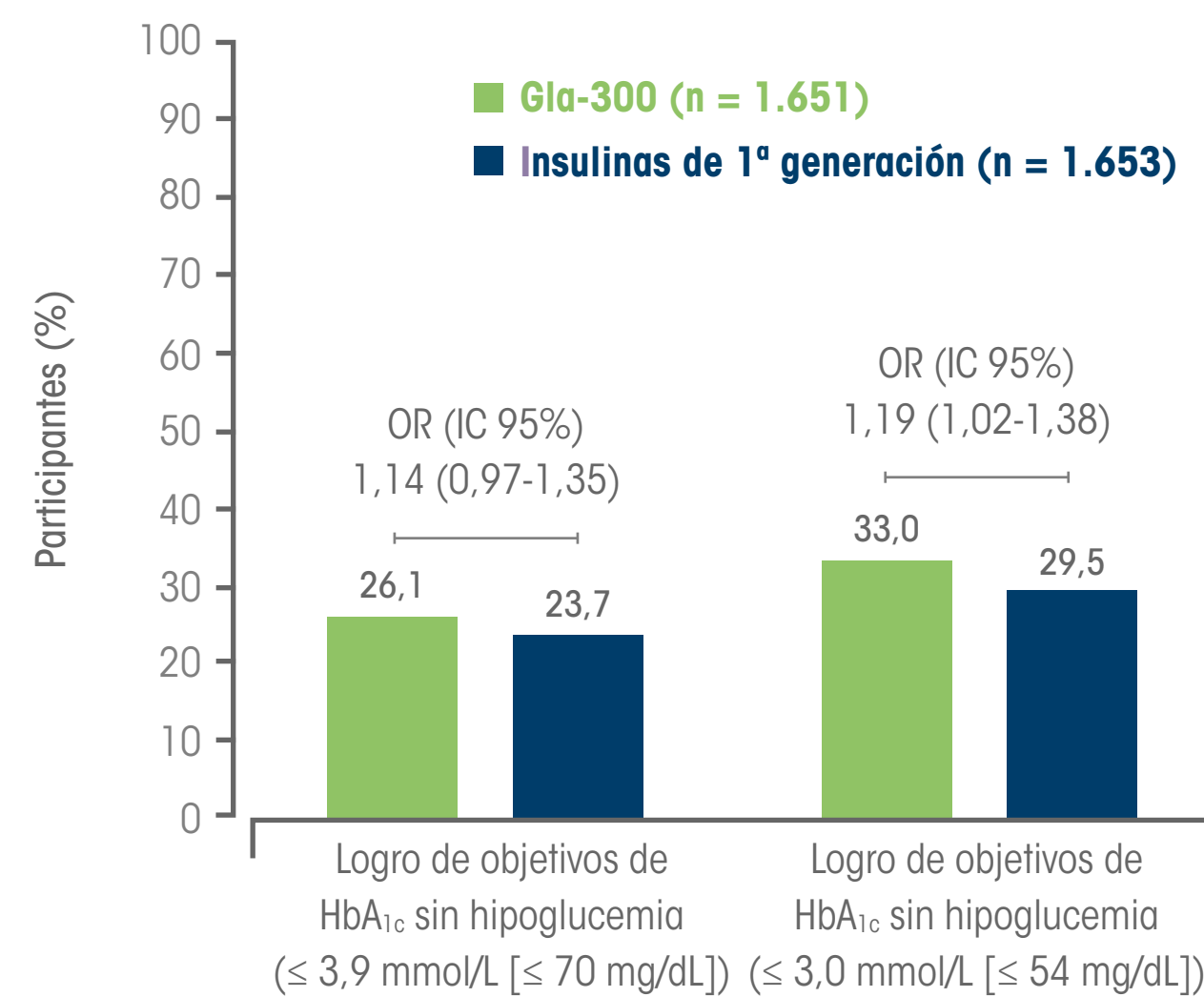


Figura 70. Logro de objetivo compuesto de HbA_{1c} sin hipoglucemia (<math>< 70\text{ mg/dL}</math> y <math>< 54\text{ mg/dL}</math>) con Gla-300 vs. insulinas de 1ª generación (Gla-100 o detemir) a los 12 meses en todos los adultos asignados al azar.⁵⁹

Con respecto a su seguridad, la tasa de eventos hipoglucémicos de cualquier tipo ajustada en función de la exposición fue de 2,29 eventos por participante y año con Gla-300 y de 2,63 eventos por participante y año con análogos de la insulina de primera generación ([IC 95%], 0,87 [0,69-1,10]).⁵⁹

Las tasas de TEAE fueron similares entre los dos brazos; la proporción de adultos con al menos un TEAE durante la evaluación de 12 meses fue del 50,0% para Gla-300 y 47,1% para insulinas de primera generación, respectivamente.⁵⁹

Los resultados de 12 meses del estudio ACHIEVE Control sugieren que, en la práctica clínica real, los adultos con DM2 sin tratamiento previo con insulina tratados con Gla-300, en lugar de Gla-100 o IDet, puede ser más probable que alcancen sus objetivos de HbA_{1c} individualizados sin experimentar hipoglucemias sintomáticas o graves.⁵⁹

Como conclusión, los resultados del estudio ACHIEVE sugieren que los beneficios relacionados con el control de la hipoglucemia de Gla-300 frente a los análogos de insulina de primera generación persisten con el tratamiento continuado. Los datos de este estudio, junto con los resultados del EDITION 3 y DELIVER Naïve, muestran que Gla-300 es más efectiva que los análogos de insulina de primera generación en el control de la glucemia con un bajo riesgo de hipoglucemia para adultos con DM de tipo 2 sin tratamiento previo con insulina que no han alcanzado sus objetivos glucémicos.⁵⁹

PACIENTES ADULTOS CON DM DE TIPO 1

El estudio **ONE CARE** es un estudio observacional retrospectivo de cohortes, nacional, multicéntrico y transversal en práctica clínica habitual con la participación de 21 servicios de endocrinología y nutrición en España, cuyo objetivo era evaluar la efectividad y seguridad de Gla-300 en comparación con insulina degludec 100 U/mL (IDeg-100) en pacientes adultos con DM de tipo 1 inadecuadamente controlados con insulina basal en un entorno de vida real mediante monitorización continua de glucosa (MCG).^{60,61}

Se seleccionaron 220 pacientes con DM de tipo 1 de más de 3 años de evolución, en insulinoterapia basal-bolo con un análogo de primera generación que hubieran hecho un cambio de tratamiento dentro de los últimos 24 meses a Gla-300 (grupo A, n = 104) o IDeg-100 (grupo B, n = 95). Además, debían presentar una HbA_{1c} (%) $\geq 7,5\%$ antes del cambio de tratamiento, haber mantenido más de 3 meses el tratamiento actual y haber utilizado un dispositivo de monitorización continua de glucosa (MCG) Freestyle Libre® durante el mes previo. Para describir su efectividad se utilizó la monitorización continua de glucosa durante un periodo de 14 días consecutivos.^{60,61}

Se definió como variable principal del estudio el porcentaje de tiempo en rango (TIR) entre 70-180 mg/dL en el periodo completo del día. Otras variables que se analizaron en el estudio fueron variables de MCG como TIR 70-140 mg/dL, TBR < 70 mg/dL, < 54 mg/dL, > 180 mg/dL y > 250 mg/dL, así como datos de eficacia y seguridad recogidos de las historias clínicas y cuestionarios de satisfacción de los pacientes.^{60,61}

Se incluyeron un total de 220 pacientes: 104 pacientes en el grupo tratado con Gla-300 y 95 pacientes tratados con IDeg-100. Se excluyeron 21 pacientes del análisis debido a datos insuficientes de MCG (< 14 días consecutivos o < 70% del tiempo). Los pacientes incluidos presentaban una edad media de 43 años, con un tiempo de evolución de la diabetes de 18,43 años de media. El dispositivo estuvo activo un 93,5%, no observándose diferencias entre los dos grupos de estudio. La insulina basal se administró mayoritariamente por la noche en ambos grupos del estudio (58% vs. 60% de los pacientes tras el cambio de tratamiento). No se observaron cambios significativos en los patrones de administración de las insulinas basales tras el cambio de insulina basal. La dosis total diaria de insulina por kilogramo fue similar entre ambos grupos en el momento de la visita (0,6 U/kg/día, $p = 0,1465$).^{60,61}

Como resultados de este estudio, no se observaron diferencias en el TIR 70-180 mg/dL en el periodo de día completo (figura 71). Adicionalmente, no se observaron diferencias en los valores de TIR entre ambos grupos en el periodo diurno, observándose en el periodo nocturno una diferencia favorable a Gla-300 en TIR 70-180 mg/dL, TIR 70-140 y TIR > 180 mg/dL entre ambos grupos (figura 72).⁶⁰

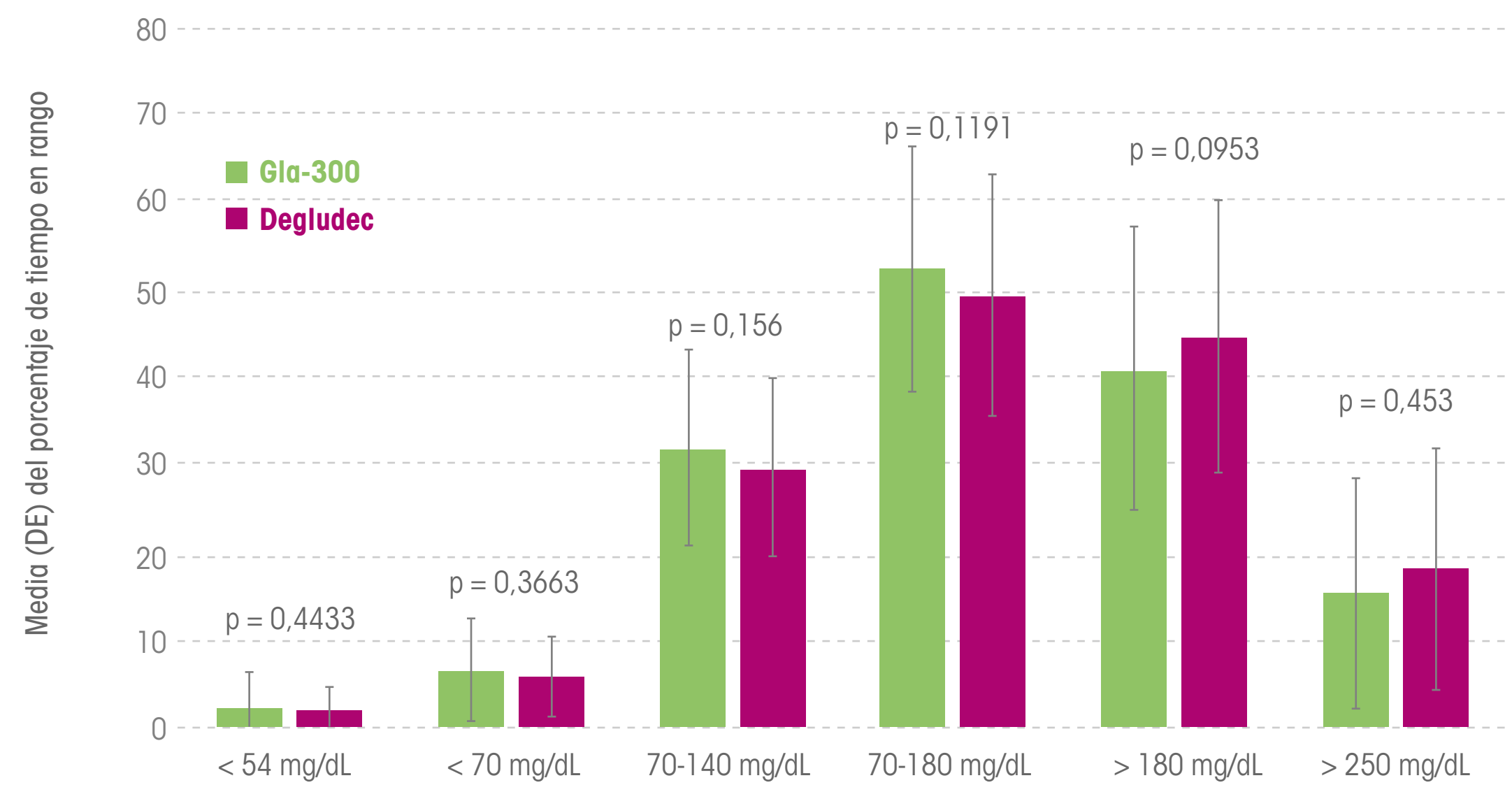


Figura 71. Porcentaje medio de tiempo en los niveles objetivo de glucosa en el periodo completo del día.⁶⁰

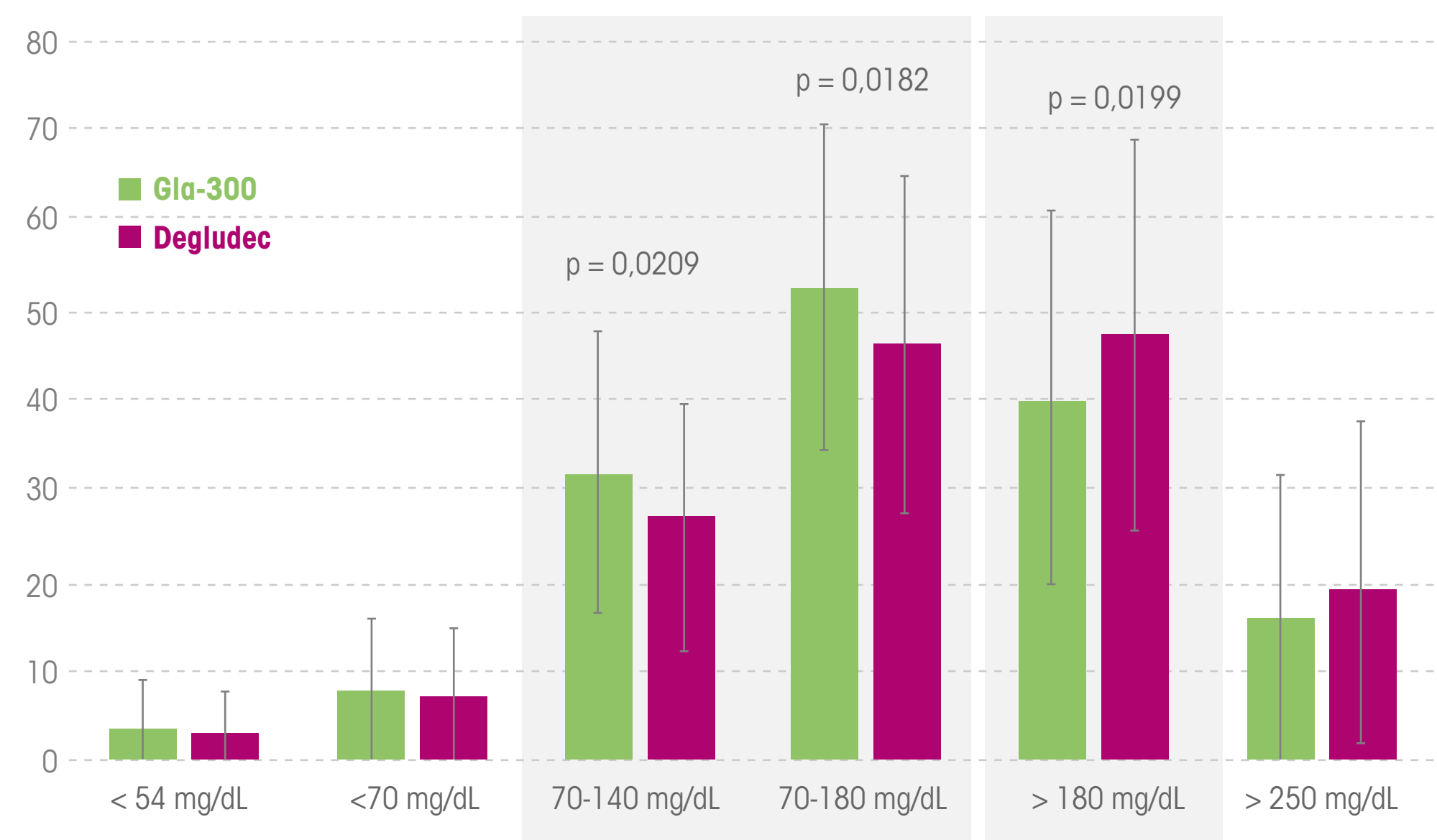


Figura 72. Porcentaje medio de tiempo en los niveles objetivo de glucosa diurno y nocturno.⁶⁰

No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en el número promedio de episodios diarios de hipoglucemia o en el tiempo en rangos de hipoglucemia (< 70 y < 54 mg/dL) en los 14 días consecutivos de MCG. Tampoco se observaron diferencias en el número promedio de eventos

diarios de hiperglucemia o en el tiempo en rangos de hiperglucemia (> 180 y > 250 mg/dL) en el día completo en los 14 días consecutivos de MCG. Se observó que el número promedio de episodios hiperglucémicos nocturnos por día > 250 mg/dL fue menor con Gla-300 frente a IDeg-100, y las personas en el grupo Gla-300 también pasaron menos tiempo por día > 180 mg/dL durante la noche que las del grupo IDeg-100 (figura 73).⁶¹

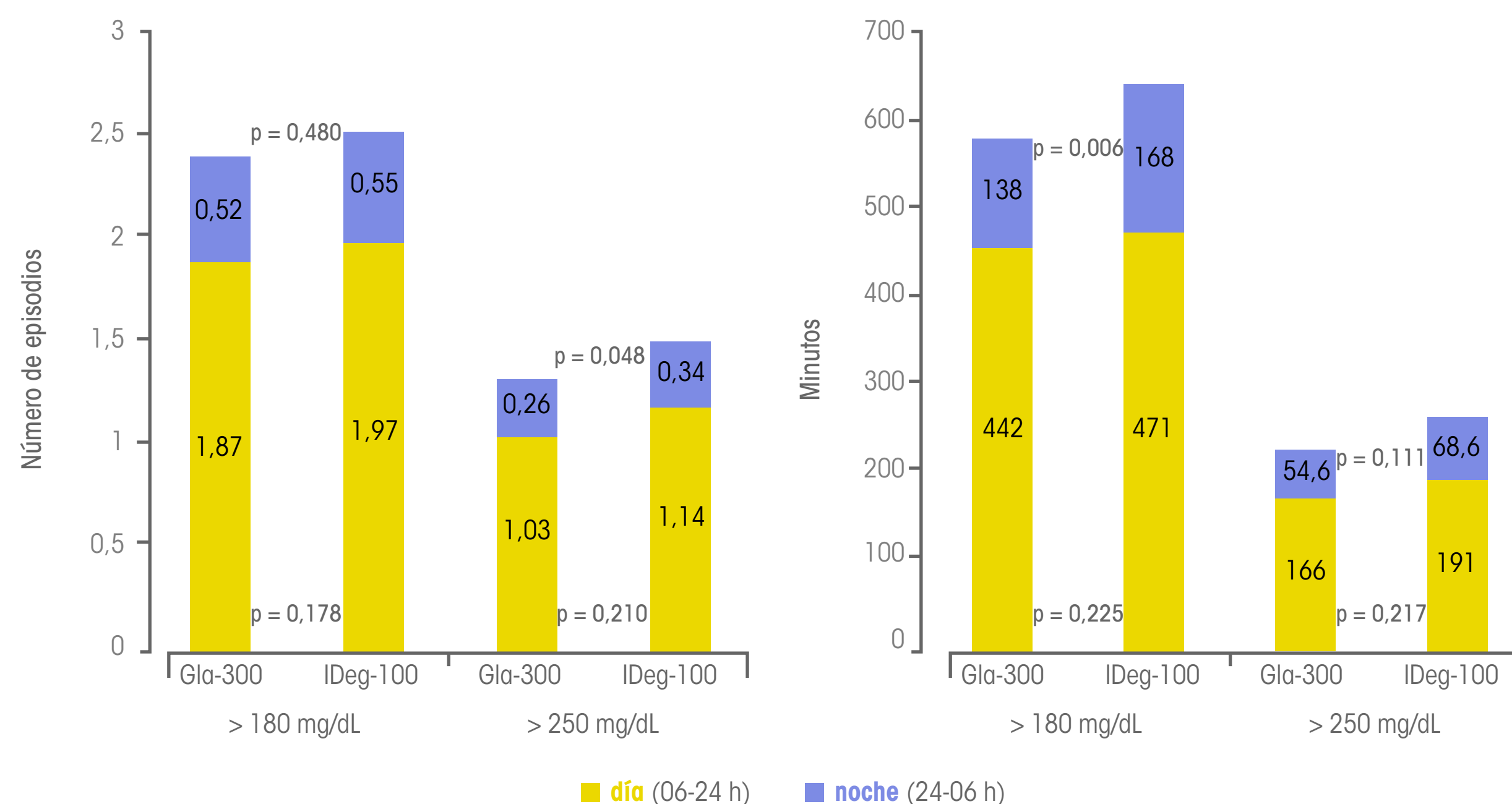


Figura 73. Número medio de episodios por día y minutos al día en hiperglucemia.⁶¹

Adicionalmente, a partir de los datos recogidos de la historia clínica, se observó que el valor medio más cercano a la visita de estudio de HbA_{1c} y GPA fue del 7,8% y 156 mg/dL, respectivamente, en el grupo Gla-300, y del 8,0% y 146,1 mg/dL, respectivamente, en el grupo Degludec, sin diferencias entre grupos. Al evaluar el punto de corte del 7% HbA_{1c}, se observó que el 19% de los pacientes del grupo Gla-300 y el 8% de los pacientes del grupo Degludec estaban por debajo de este valor ($p = 0,0352$).⁶¹

Con respecto a la seguridad registrada en la historia clínica, se observó una disminución de la incidencia de hipoglucemias (< 70 mg/dL, < 54 mg/dL) tras los cambios de insulina basal en ambos grupos, sin diferencias entre ellos. Menos participantes presentaron hipoglucemias graves cuando recibieron IB de segunda generación frente a cuando recibieron IB de primera generación (3,1% frente al 12,9%, reducción relativa del 76%).^{60,61}

Como conclusión, los resultados del estudio OneCARE muestran que en un entorno del mundo real en adultos con DM1, la efectividad y seguridad de Gla-300 fue generalmente similar a IDeg-100 en aquellos que cambiaron de análogos de IB de primera generación. Se observó que las personas tratadas con Gla-300 pasaron más tiempo en el rango de glucosa objetivo por la noche en comparación con IDeg-100.⁶⁰

5. ESTUDIOS EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL

5.1 Programa DELIVER

El programa de estudios DELIVER (*Differentiate Toujeo® clinical and Economic in Real-world Via EMR data*) ha sido concebido para evaluar la efectividad clínica y comparada de Gla-300 en condiciones reales de uso. Los estudios de este programa han sido diseñados como estudios retrospectivos de cohortes, con distribución emparejada de pacientes para limitar los factores de confusión entre cohortes y maximizar la comparabilidad. La distribución emparejada de pacientes (*Propensity Score Matching*, PSM, por sus siglas en inglés) consiste en una selección emparejada de un paciente de cada grupo de tratamiento cuyas características clínicas basales y sociodemográficas sean similares hasta obtener dos poblaciones de estudio comparables.

Los datos utilizados en todos los estudios proceden de bases de historias clínicas electrónicas, lo que permite analizar un volumen de datos mucho mayor y con un enfoque de poblaciones en vez de muestras.

El **estudio DELIVER 2** es estudio retrospectivo de cohortes que utilizó datos de los registros médicos electrónicos obtenidos de la base de datos *Predictive Health Intelligence Environment* (IBM Watson Health Explorys). Se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de DM de tipo 2 tratados con insulina basal y que hubieran tenido un cambio de tratamiento a otra insulina diferente (Gla-300, Gla-100, IDeg-100, IDet), momento que se definía como fecha índice. El periodo de seguimiento consistió en los 6 meses posteriores a la fecha índice. Los pacientes que en la fecha índice estuvieran recibiendo más de 1 insulina basal fueron excluidos.⁶²

Se identificó a 2.196 pacientes que habían cambiado a Gla-300 y 3.837 que cambiaron a otras insulinas basales. Después del emparejamiento quedaron compuestas 2 cohortes de 1.819 pacientes. En la cohorte de cambio a Gla-300, el 73,0% de los pacientes recibía inicialmente Gla-100, y el resto IDet-100. En la cohorte de cambio a otras insulinas basales, el 71,4% recibía inicialmente Gla-100, y el resto, IDet-100; el cambio se realizó a Gla-100 (22,4%), a IDet (66,9%) y a IDeg-100 (10,7%).⁶²

La HbA_{1c} media basal fue del 8,95% (cohorte de cambio a Gla-300) y 8,93% (cohorte de cambio a otras insulinas basales), y se redujo al final del seguimiento al 8,43% en ambas ($p < 0,001$ para ambas cohortes) (figura 74).⁶²

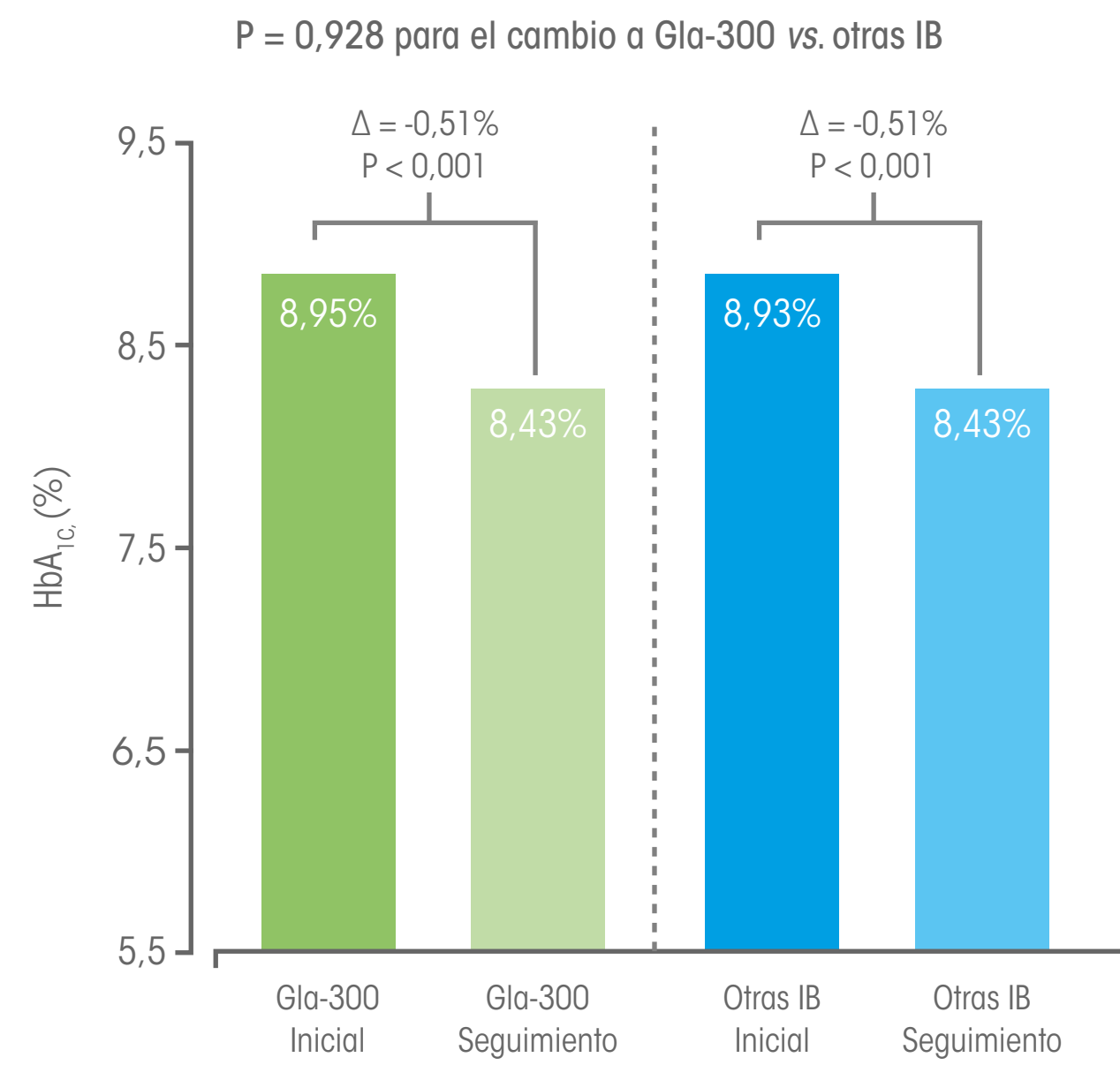


Figura 74. Cambio en la HbA_{1c} de cada cohorte.⁶²

A lo largo del seguimiento, el porcentaje de pacientes que sufrió algún episodio hipoglucémico fue significativamente inferior en la cohorte de cambio a Gla-300 ($p = 0,015$). La tasa de eventos en los pacientes que cambiaron a Gla-300 fue un 19% inferior al de los pacientes que cambiaron a otra insulina basal, una vez ajustado por la incidencia basal de hipoglucemia (figura 75).⁶²

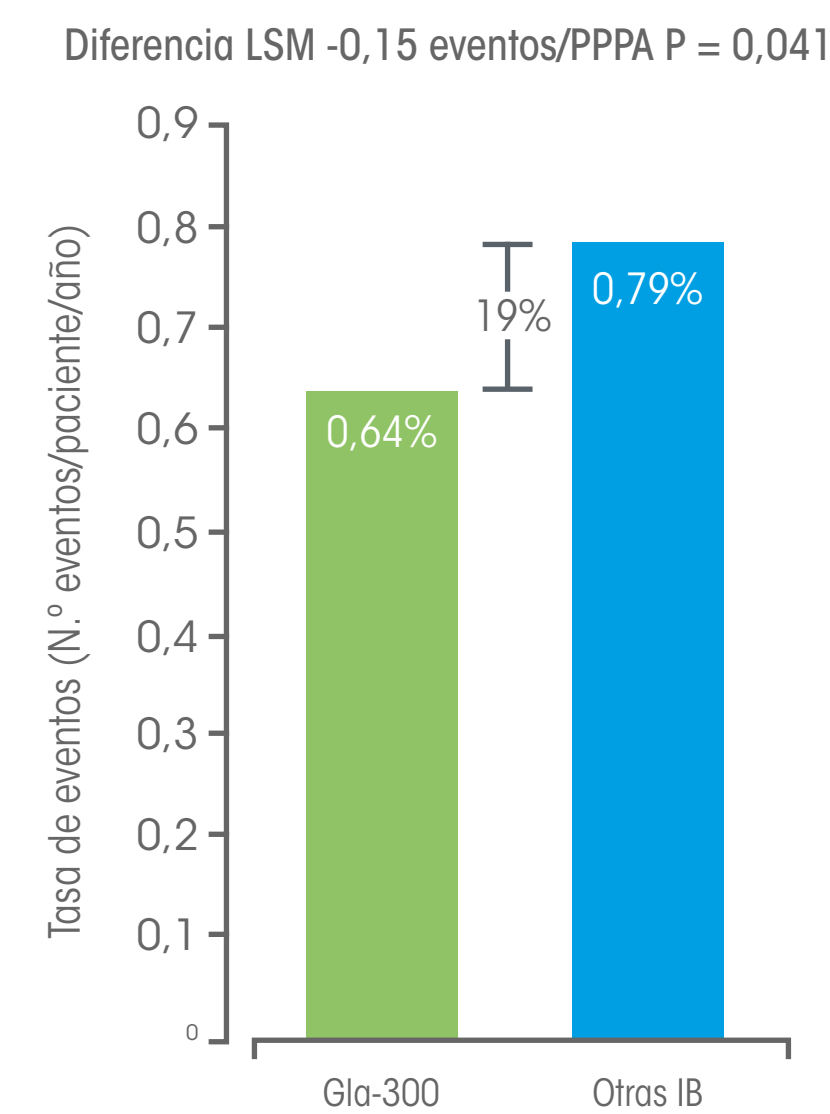


Figura 75. Tasa de eventos ajustada de episodios hipoglucémicos en cada cohorte.⁶²
LSM: diferencia de mínimos cuadrados; PPPA: por paciente y por año

Esto se tradujo en una disminución de costes y uso de recursos sanitarios. La cohorte de cambio a Gla-300 se asoció con un menor riesgo de hospitalización por hipoglucemia (-33%), de visita a urgencias (-38%) y de consultas externas (-23%) que la cohorte de cambio a otras insulinas basales (figura 76), lo que supuso un ahorro estimado de 1.439 \$ por paciente y año en EE.UU.⁶²

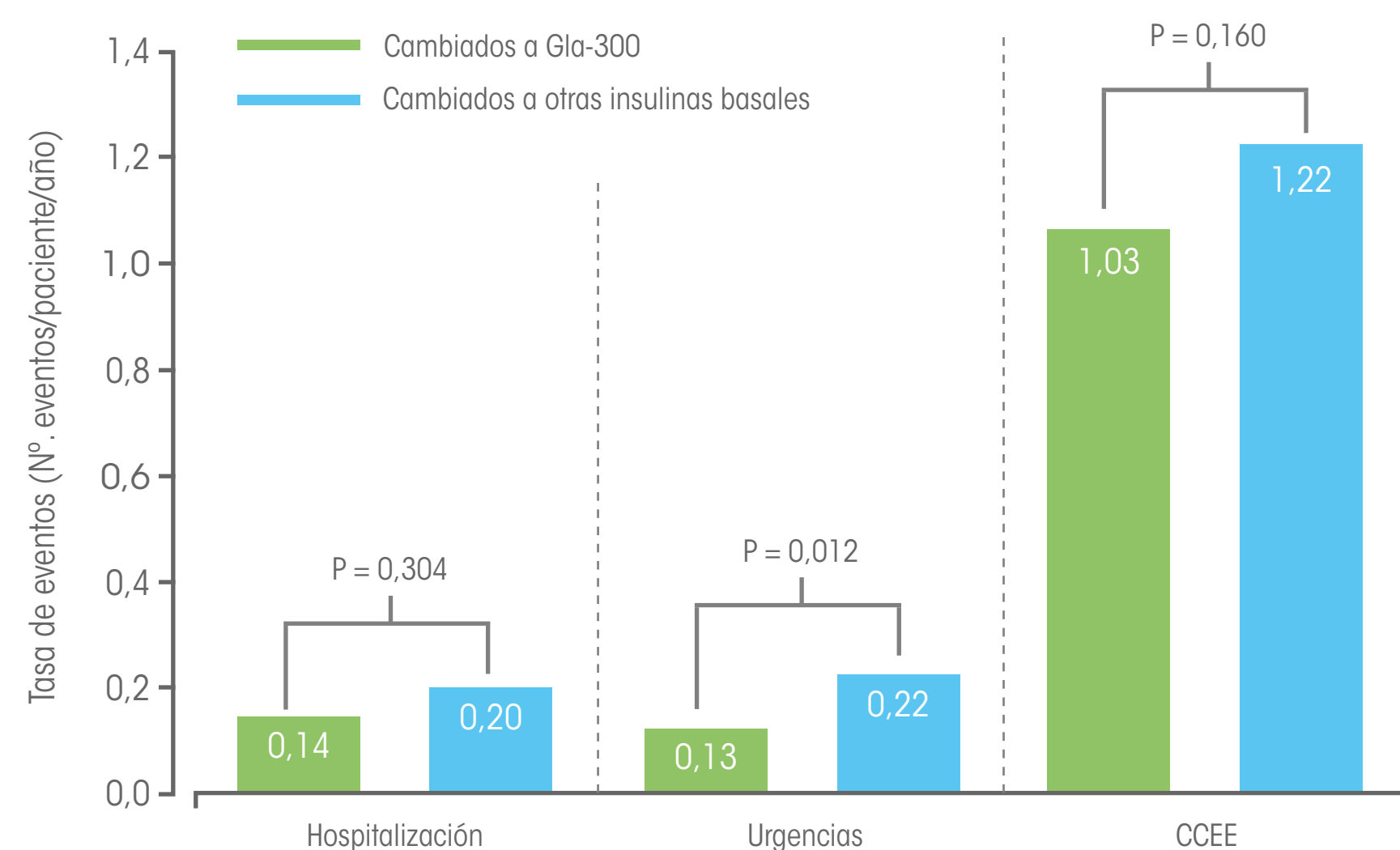


Figura 76. Tasa de eventos de hipoglucemia con impacto en uso de recursos sanitarios.⁶²
CCEE: consultas externas hospitalarias.

El estudio **DELIVER 3** se llevó a cabo con el mismo diseño y la misma metodología, pero seleccionando únicamente pacientes ≥ 65 años con DM de tipo 2. La cohorte de cambio a Gla-300 quedó integrada por 1.176 pacientes, y la cohorte de cambio a otras insulinas basales (Gla-100/detemir), por 1.142 pacientes.⁶³

Los criterios de inclusión fueron: presentar un diagnóstico de DM de tipo 2 en la base de datos de historias clínicas, tener al menos 65 años, con actividad en esta durante los 12 meses anteriores y 6 posteriores, la prescripción de Gla-300 o IDet/Gla-100 durante el periodo de identificación de los pacientes, la prescripción de una insulina basal diferente durante la línea de base de 12 meses, actividad en la base de datos de historias clínicas durante el periodo de identificación, al menos 12 meses antes y 6 meses después de la línea base y tener al menos un valor de HbA_{1c} válido durante la línea de base de 6 meses y otro en el seguimiento (de 3 a 6 meses).⁶³

La media (DE) de HbA_{1c} disminuyó significativamente desde la basal hasta el seguimiento de 3 a 6 meses en ambos grupos, con reducciones significativamente mayores de HbA_{1c} en la cohorte de Gla-300 (figura 77). El objetivo de HbA_{1c} < 7% y < 8% no presentó diferencias significativas entre Gla-300 e IDet/Gla-100.⁶³

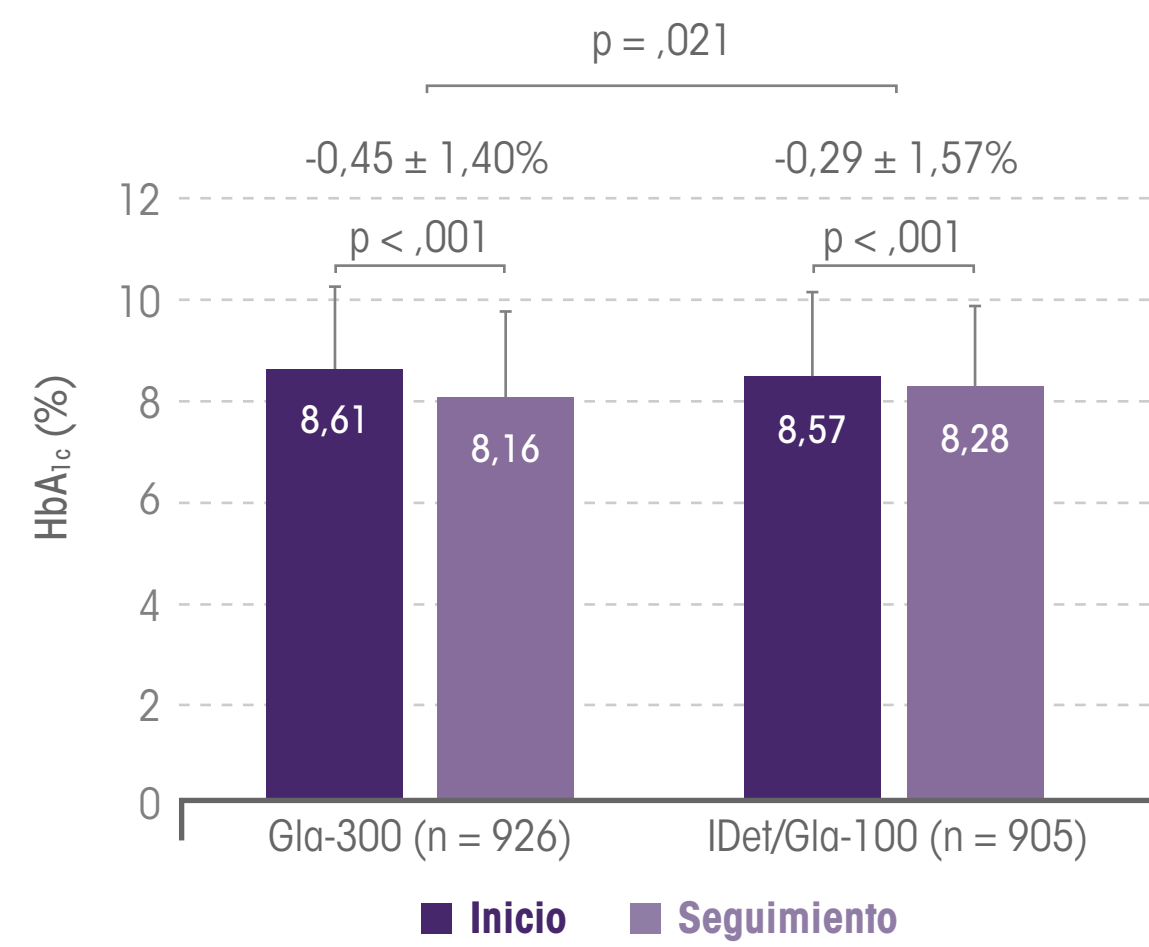


Figura 77. Valor de HbA_{1c} (%) en Gla-300 e IDet/Gla-100 al inicio y seguimiento.⁶³

Respecto a la seguridad, todos los resultados de hipoglucemia fueron significativamente favorables a Gla-300 (figura 78). El cambio a Gla-300 estuvo asociado a una incidencia y tasa de hipoglucemia significativamente menor y tasas de eventos que cambiar a IDet/Gla-100 en 0-3 y seguimientos de 3-6 meses.

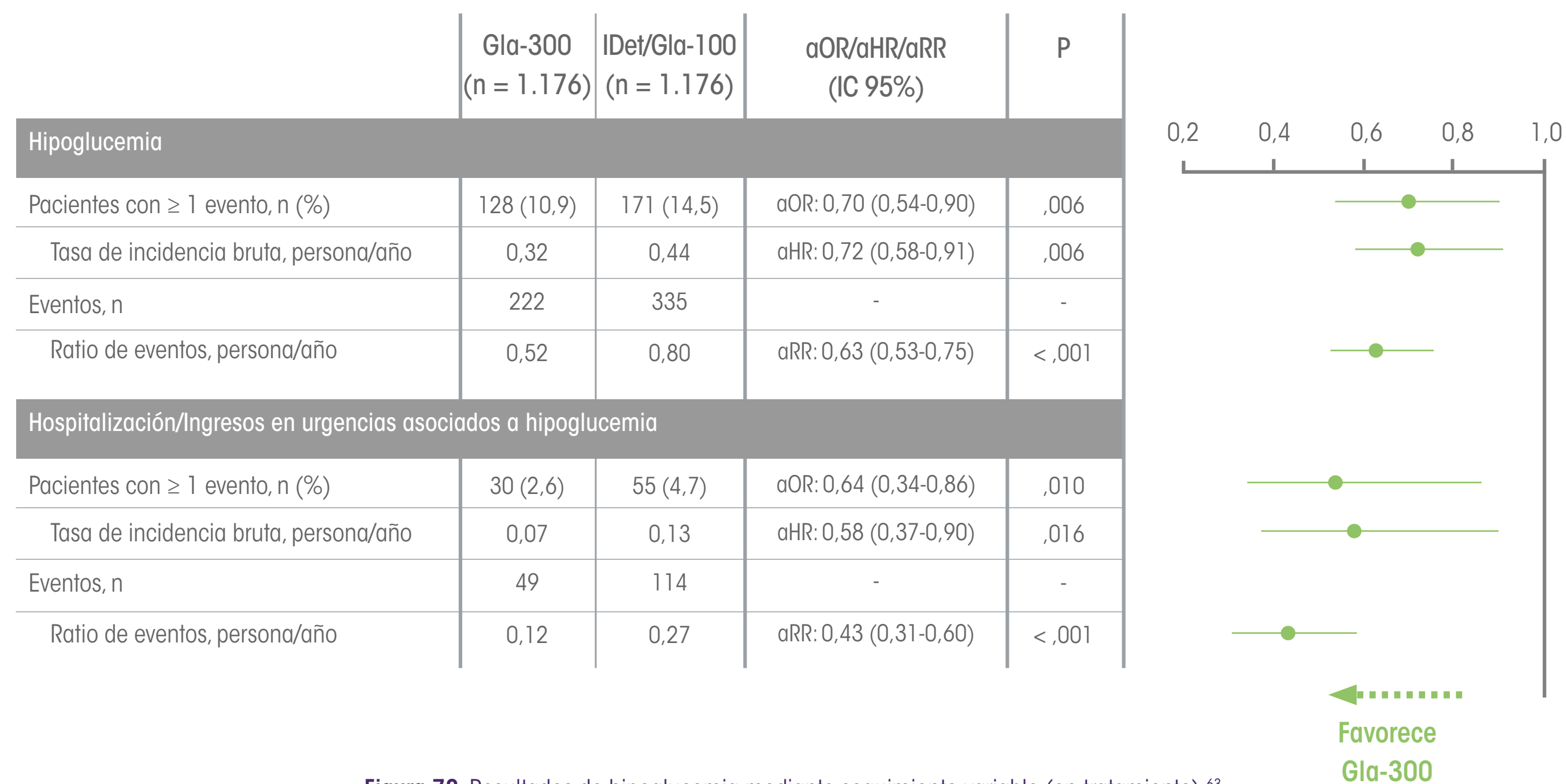


Figura 78. Resultados de hipoglucemia mediante seguimiento variable (en tratamiento).⁶³

El estudio concluye que en adultos mayores con DM de tipo 2 en vida real, el cambio a Gla-300 se asocia con mejoras en el control glucémico y menos hipoglucemias frente a Gla-100/IDet.⁶³

En el estudio **DELIVER D+** se evaluó la efectividad del cambio de cualquier insulina basal a Gla-300 o IDeg en pacientes con DM de tipo 2. Tras el emparejamiento, ambas cohortes de cambio quedaron constituidas por 1.592 pacientes.⁶⁴

Los resultados mostraron una reducción de HbA_{1c} similar en ambas cohortes (figura 79), siendo 742 el número de pacientes que alcanzó un objetivo de HbA_{1c} > 7% y > 8% con Gla-300 y 737 con IDeg.⁶⁴

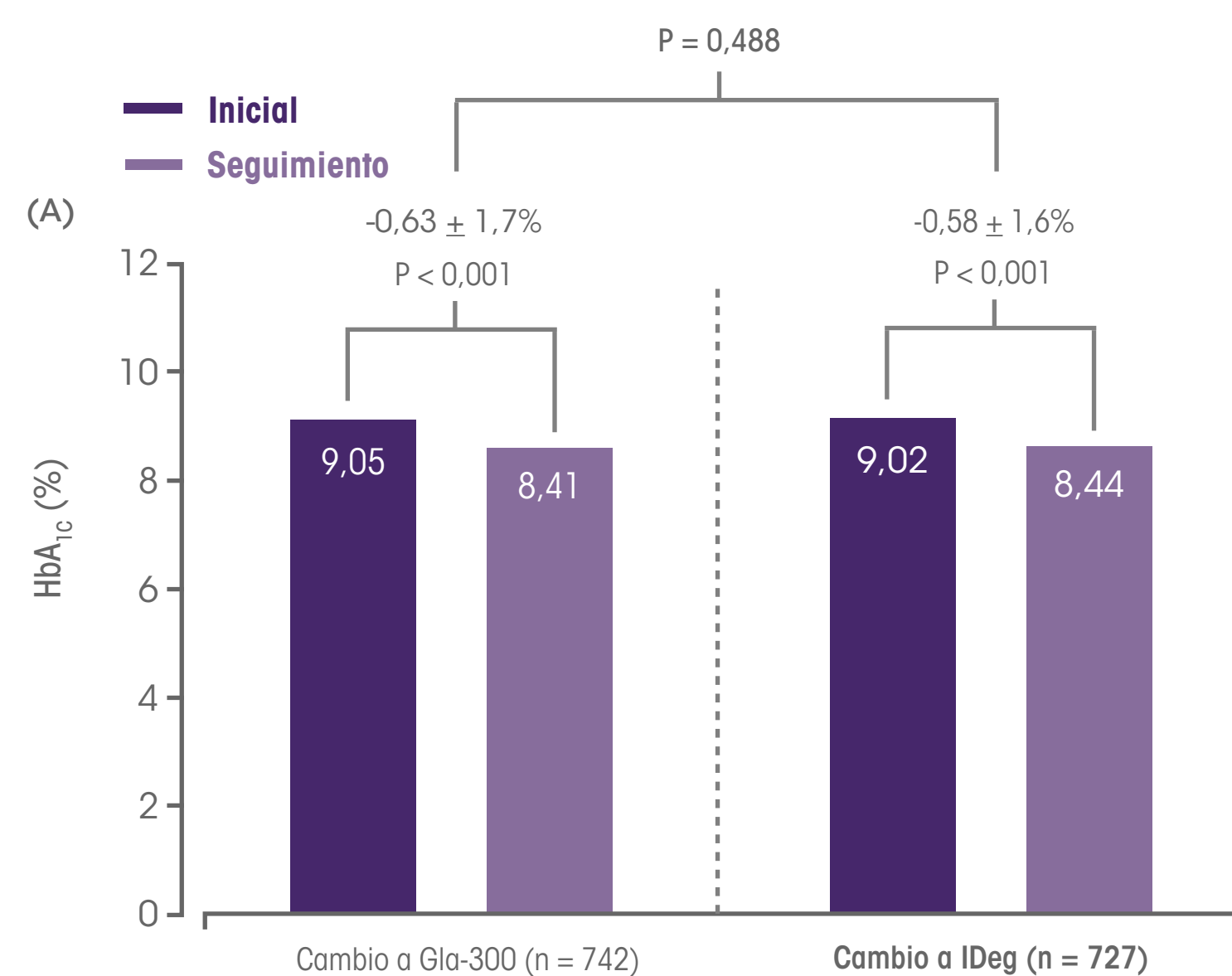


Figura 79. Reducción de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) en ambas cohortes tras 3-6 meses de seguimiento.⁶⁴

La incidencia de todas las hipoglucemias e incidencia de hipoglucemias asociadas a hospitalización / visitas a urgencias disminuyó desde el inicio hasta el seguimiento en ambas cohortes, pero las diferencias solo fueron significativas para los que realizaron el cambio a Gla-300, (figura 80).⁶⁴

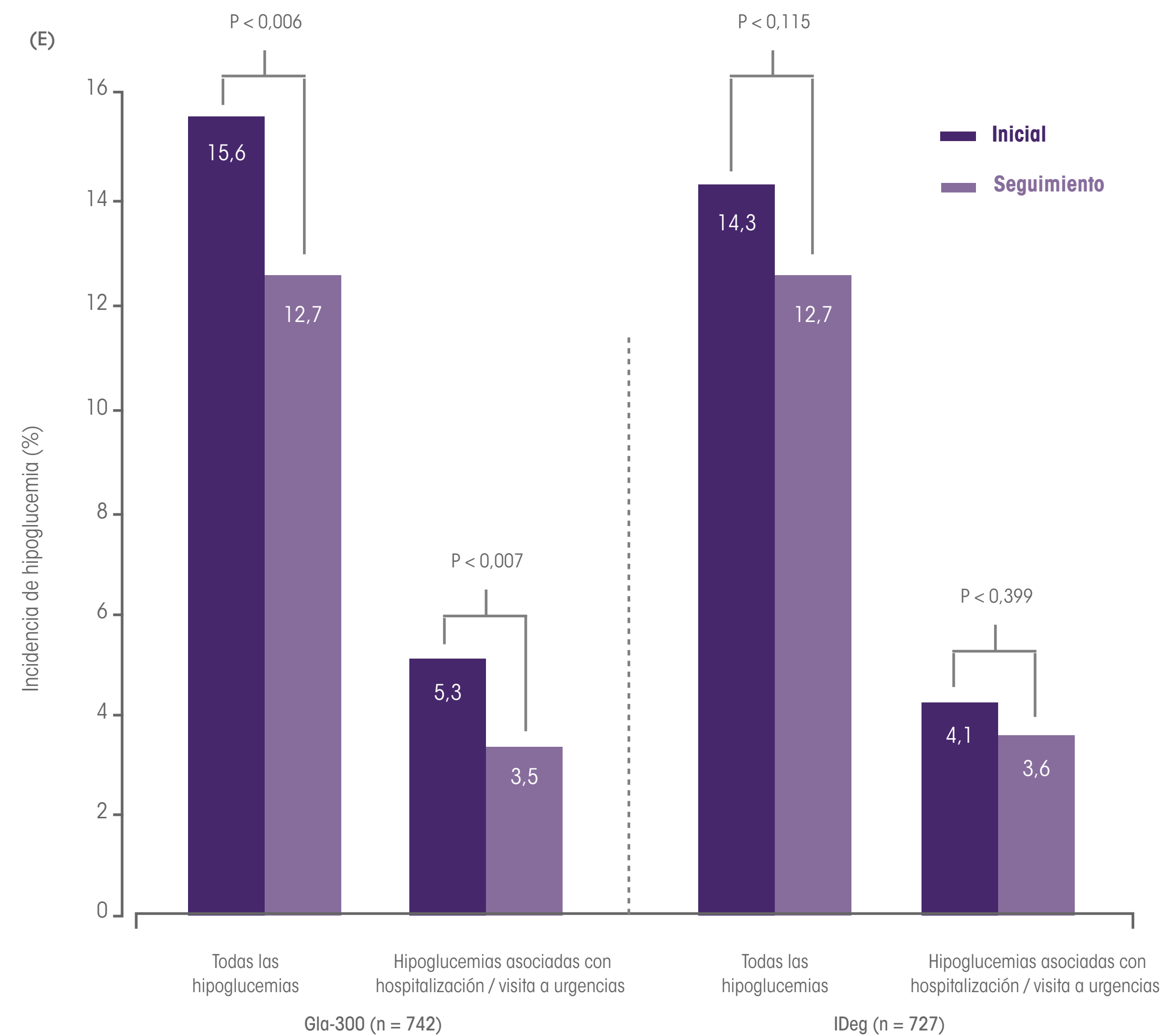


Figura 80. Resultados de la incidencia de hipoglucemia entre todos los pacientes emparejados en el seguimiento a los meses (periodo fijo).⁶⁴

Como conclusiones de este estudio se observó que, en un entorno del mundo real, cambiar de Gla-100 o IDet a Gla-300 o IDeg se asoció con mejoras similares en el control glucémico y la hipoglucemia en pacientes adultos con DM de tipo 2.⁶⁴

El estudio **DELIVER D Naïve** comparó los resultados clínicos en el mundo real (control glucémico e hipoglucemia) en adultos con DM de tipo 2 sin tratamiento previo con insulina basal que iniciaron tratamiento con Gla-300 o IDeg-100. Este estudio retrospectivo observacional utilizó datos de las historias clínicas electrónicas obtenidos de la base de datos *Predictive Health Intelligence Environment* (IBM Watson Health Explorys).⁶⁵

Para el estudio se seleccionaron adultos (mayores de 18 años) con DM de tipo 2, según el CIE-9 y CIE-10, que iniciaron el tratamiento con Gla-300 o IDeg entre el 1 de marzo de 2015 y el 30 de septiembre de 2017. Para permitir un análisis adecuado de las reducciones de HbA_{1c}, los pacientes debían poseer en sus registros al menos una medición válida de HbA_{1c} durante 6 meses de línea base y al menos una medición válida de HbA_{1c} durante el periodo de seguimiento (3 a 6 meses). Para eliminar los desequilibrios iniciales entre los pacientes del grupo Gla-300 e IDeg se emparejó a los pacientes 1:1 en función de las características demográficas y clínicas.⁶⁵ Tras el emparejamiento de pacientes del estudio, se analizaron dos cohortes de 638 pacientes cada una.

La media (DE) de HbA_{1c} disminuyó significativamente desde el comienzo del estudio hasta el seguimiento (6 meses) en ambos grupos; Gla-300 [-1,67% (2,22)] frente a IDeg [-1,58% (2,20)], ($p = 0,51$) (figura 81). Los pacientes de ambas cohortes también tuvieron una probabilidad similar de alcanzar los objetivos de HbA_{1c} [$< 7\%$ y $< 8\%$ (53 y 64 mmol/mol, respectivamente)] (figura 82).⁶⁵

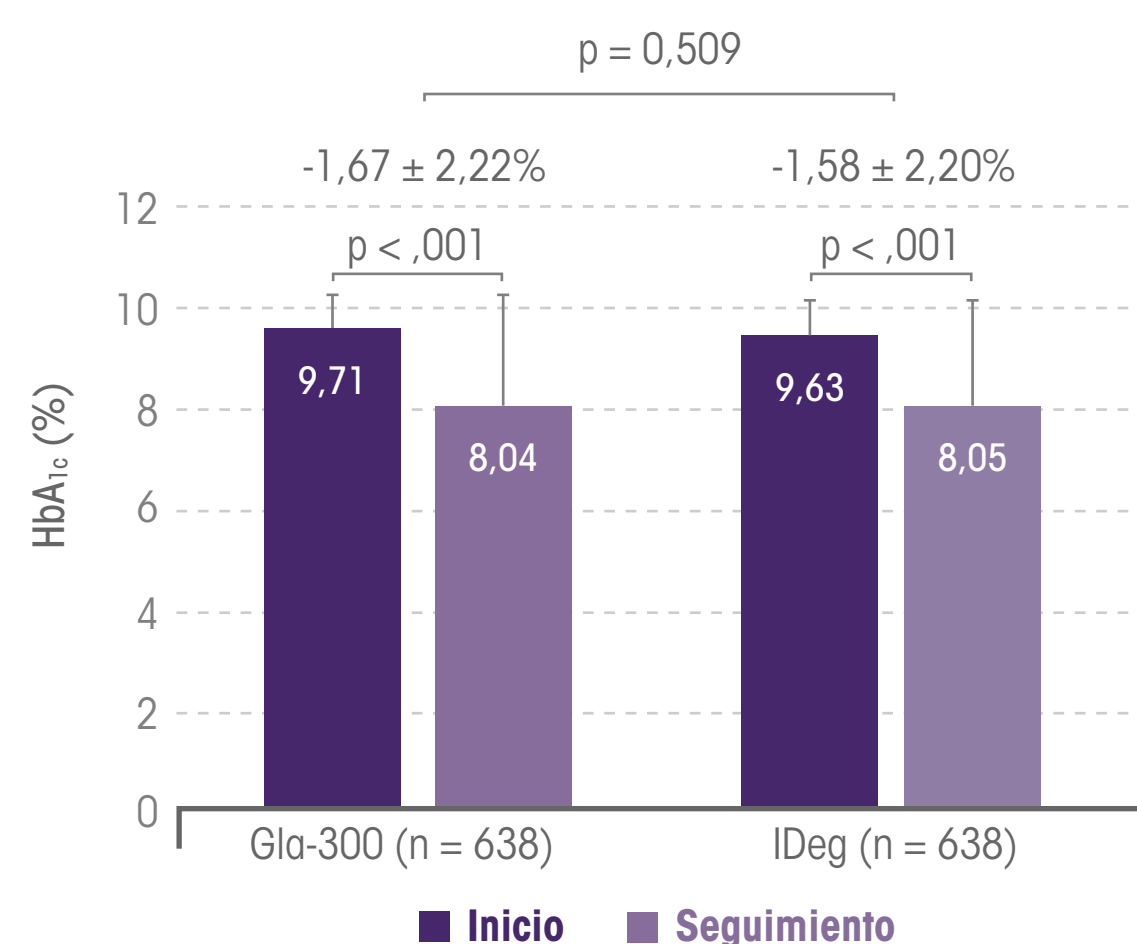


Figura 81. HbA_{1c} (%) desde el inicio hasta el seguimiento (último valor durante el seguimiento de 3 a 6 meses).⁶⁵

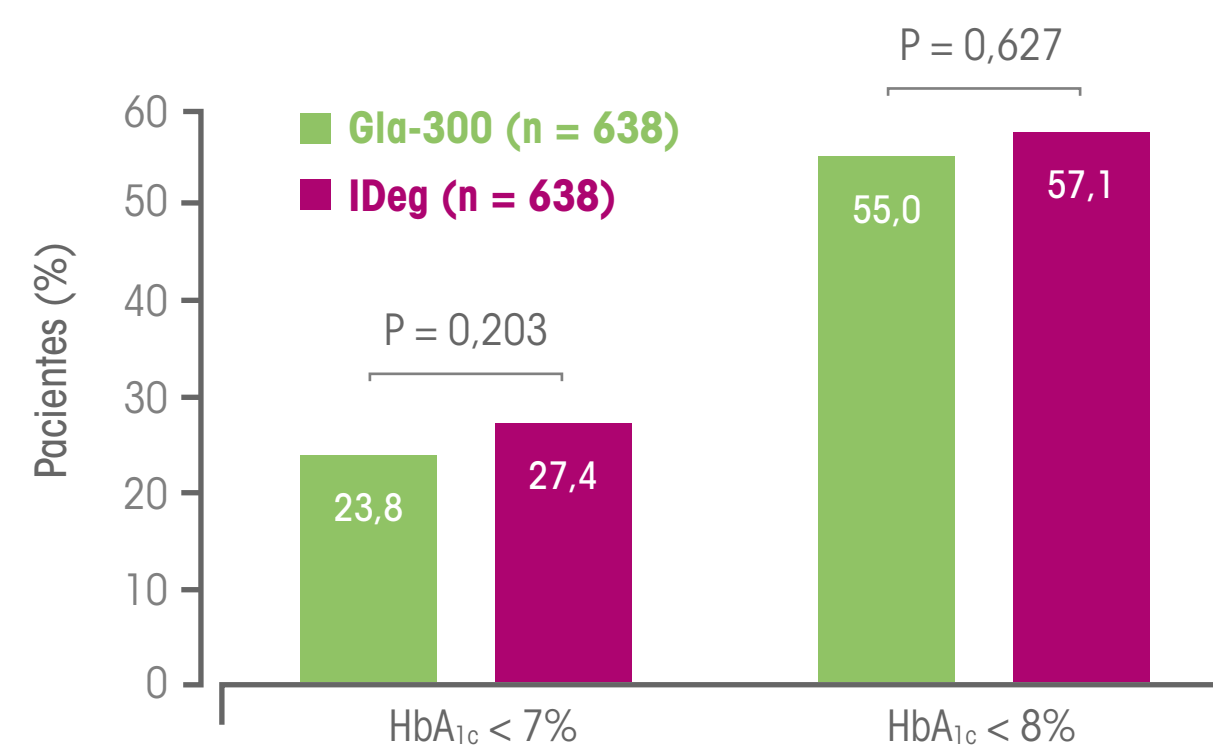


Figura 82. Pacientes (%) con HbA_{1c} < 7% y < 8% respectivamente.⁶⁵

Por otra parte, la incidencia de hipoglucemia no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Gla-300 = 66 (10,3) vs. IDeg = 71 (11,1)) (OR = 0,94 (0,64–1,37), p = 0,749).⁶⁵

Como conclusiones de este estudio se destaca que la utilización de Gla-300 o IDeg en pacientes con DM de tipo 2 sin tratamiento previo de insulina en vida real, ha dado lugar a mejoras comparables en el control de la glucemia y a tasas similares de hipoglucemia. Estos datos del mundo real complementan y confirman los datos de los ensayos clínicos y del estudio DELIVER D y DELIVER D+.⁶⁵

Por último, el estudio **DELIVER HIGH RISK** comparó la efectividad de Gla-300 vs. análogos de la insulina de primera generación en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia. Este estudio, como en el caso de los anteriores, utilizó datos de historias clínicas electrónicas. Se incluyó en el estudio a pacientes mayores de 18 años, con DM de tipo 2, que hubieran realizado un cambio de análogos de insulina de primera generación a Gla-300 u otro análogo de insulina de primera generación y cumplieran al menos un criterio de riesgo de hipoglucemia.⁶⁶ Tras el emparejamiento de pacientes, el estudio analizó dos cohortes de 2.550 pacientes cada una.

Posteriormente, los sujetos fueron clasificados en 7 grupos en función de su riesgo de hipoglucemia según el CIE.⁶⁶

- Grupo 1: HbA_{1c} no controlada (n = 1.770)
- Grupo 2: insulina prandial (n = 1.344)
- Grupo 3: insuficiencia renal de moderada a grave (n = 861)
- Grupo 4: riesgo de hipoglucemia (n = 1.464)
- Grupo 5: enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (n = 908)
- Grupo 6: adultos mayores (n = 1.023)
- Grupo 7: uso de sulfonilureas (n = 615)

Los resultados mostraron que en todos los grupos se observó una mejora de la HbA_{1c} respecto al inicio, observándose una ratio significativamente menor de ingresos/eventos de hipoglucemia (por persona por año) en aquellos participantes con Gla-300 frente a otros análogos de la insulina de primera generación: grupo 1 (0,21 vs. 0,36, p = 0,001), grupo 2 (0,24 vs. 0,42, p = 0,002), grupo 3 (0,34 vs. 0,53, p = 0,022), grupo 4 (0,27 vs. 0,44, p = 0,004), grupo 5 (0,37 vs. 0,51, p = 0,036), grupo 6 (0,26 vs. 0,41, p = 0,009) y grupo 7 (0,06 vs. 0,22, p = 0,001) (tabla 7).⁶⁶

Descripción de subgrupos	Hipoglucemia a los 12 meses Cambio a Gla-300 vs. otro análogo de insulina de 1ª generación				
	Reducción de HbA _{1c} , % (valor p)	Incidencia de hipoglucemia, % (valor p)	Ratio de eventos de hipoglucemia, evento/persona/año (valor p)	Incidencia de hospitalización/ingreso urgencias, % (valor p)	Incidencia de hospitalización/ingreso urgencias, evento/persona/año (valor p)
Población de alto riesgo	0,51 vs. 0,53 (0,670)	28,12 vs. 29,84 (0,089)	0,84 vs. 0,93 (0,136)	8,24 vs. 10,90 (0,002)	0,21 vs. 0,33 (< 0,001)
HbA_{1c} no controlada (n = 1.770)	0,88 vs. 0,91 (0,990)	28,81 vs. 29,03 (0,923)	0,89 vs. 0,95 (0,393)	8,14 vs. 10,92 (0,008)	0,21 vs. 0,36 (0,001)
Insulina prandial (n = 1.344)	0,44 vs. 0,53 (0,270)	30,43 vs. 34,52 (0,053)	0,79 vs. 0,93 (0,110)	10,57 vs. 13,81 (0,029)	0,24 vs. 0,42 (0,002)
Insuficiencia renal de moderada a grave (n = 861)	0,53 vs. 0,55 (0,780)	33,33 vs. 39,69 (0,006)	0,98 vs. 1,29 (0,006)	13,47 vs. 16,69 (0,079)	0,34 vs. 0,53 (0,022)
Riesgo de hipoglucemia (n = 1.464)	0,42 vs. 0,43 (0,810)	34,70 vs. 38,53 (0,038)	1,14 vs. 1,22 (0,338)	10,66 vs. 14,85 (0,004)	0,27 vs. 0,44 (0,004)
Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (n = 908)	0,56 vs. 0,38 (0,320)	36,89 vs. 38,74 (0,405)	1,08 vs. 1,27 (0,067)	14,32 vs. 16,78 (0,116)	0,37 vs. 0,51 (0,036)
Adultos mayores (n = 1.023)	0,46 vs. 0,45 (0,950)	28,54 vs. 32,73 (0,038)	0,82 vs. 1,00 (0,037)	9,58 vs. 12,22 (0,098)	0,25 vs. 0,41 (0,009)
Uso de sulfonilureas (n = 615)	0,33 vs. 0,52 (0,080)	25,04 vs. 24,57 (0,876)	0,77 vs. 0,89 (0,158)	5,53 vs. 8,92 (0,017)	0,06 vs. 0,22 (0,001)

Los resultados de HbA_{1c} en la unión de todos los subgrupos y las comparaciones de subgrupos individuales fueron similares

a. Diferencias en el uso de dipeptidil peptidasa-4 al inicio.

b. Diferencias en HbA_{1c} al inicio.

c. Diferencias en la prescripción de insulina basal al inicio.

Diferencias en el uso de metformina, eventos hipoglucémicos al 6 mes, incidencia endo-ambulatoria y utilización de recursos sanitarios al inicio.

Tabla 7. Reducción de la HbA_{1c} % e incidencia y tasa de hipoglucemia en función del subgrupo del estudio

Por tanto, el estudio concluye que el cambio Gla-300 en comparación con otros análogos de la insulina de primera generación en pacientes con DM de tipo 2 y un alto riesgo de hipoglucemia da lugar a reducciones similares de la HbA_{1c} y a un riesgo significativamente menor de hipoglucemia.⁶⁶

5.2 Estudio LIGHTNING

El estudio **LIGHTNING** es un estudio observacional retrospectivo realizado con datos procedentes de una gran base de historias clínicas electrónicas (157.573 pacientes).⁶⁷ El objetivo del estudio fue determinar las tasas de hipoglucemias en función del análogo de insulina basal utilizado (de primera o segunda generación).

Para la determinación de hipoglucemias se utilizaron cuatro criterios: aquellas identificadas como eventos hipoglucémicos 9/10 según el CIE, administración intramuscular de glucagón o mención de la palabra hipoglucemia en la historia clínica digital del paciente. Se utilizó la metodología de emparejamiento de pacientes (*propensity score matching*) para permitir comparar los grupos de los distintos tratamientos.

Los resultados mostraron que Gla-300 demostró una reducción significativa de la tasa de hipoglucemia grave vs. Gla-100 e IDet tanto en la cohorte sin tratamiento previo con insulina como en la de *switchers* (figura 83). Por otra parte, no hubo una reducción significativa de la tasa de hipoglucemia grave entre Gla-300 e IDeg.

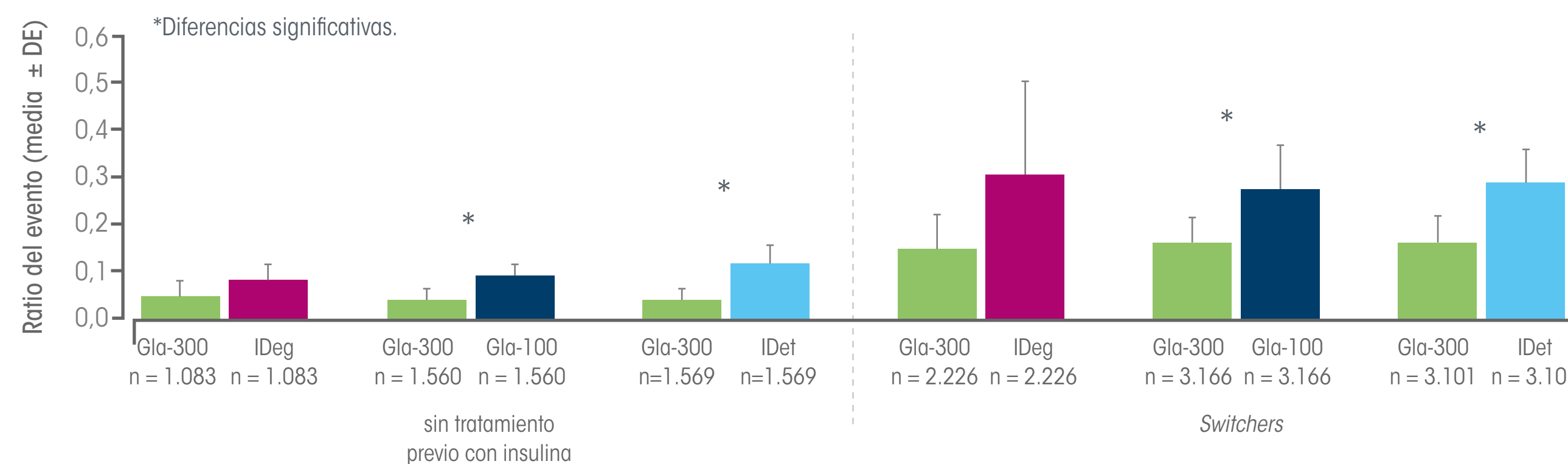


figura 83. Tasa de eventos hipoglucémicos graves después de PSM (*Propensity score matching*).⁶⁷

Por otra parte, Gla-300 demostró una reducción significativa de la tasa de cualquier hipoglucemia vs. IDeg e IDet en la cohorte sin tratamiento previo con insulina y vs. IDeg en la cohorte switchers (figura 84).⁶⁷

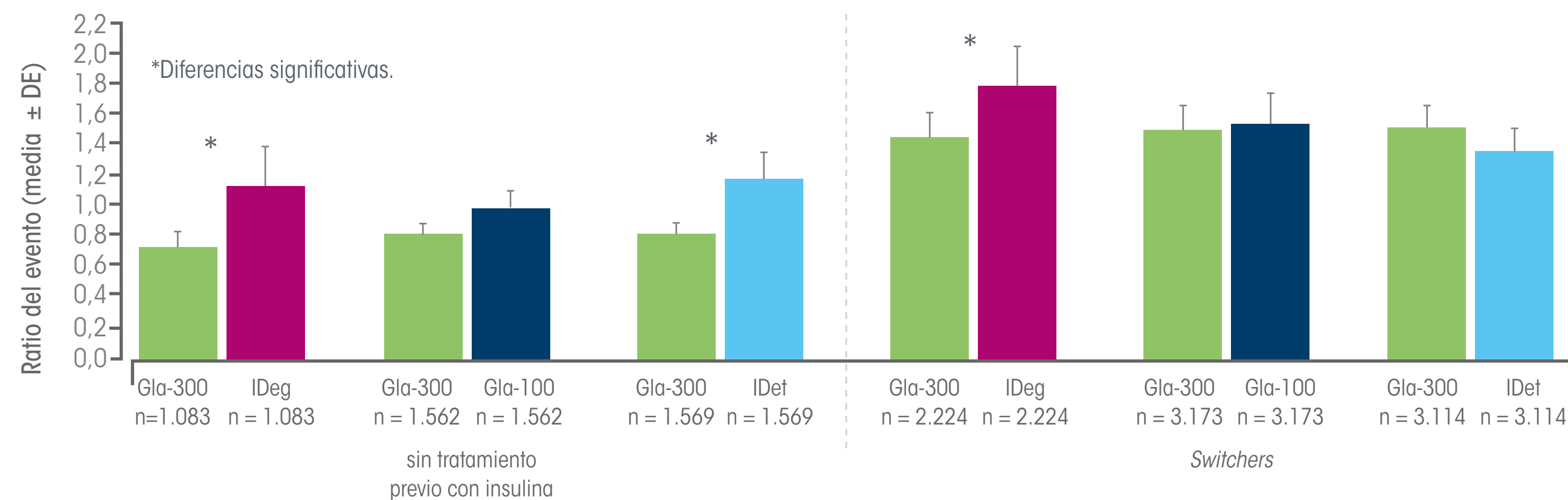


Figura 84. Ratios de hipoglucemia (cualquier tipo) después de PSM (*propensity score matching*).⁶⁷

El estudio LIGHTNING muestra tasas significativamente menores de hipoglucemia grave para Gla-300 vs. IB de primera generación y comparables vs. IDeg, sin comprometer la reducción de HbA_{1c}, en pacientes con DM de tipo 2 que hayan cambiado desde otra insulina basal previa o no tengan tratamiento previo con insulina.⁶⁷

6. USO DEL DISPOSITIVO Y TITULACIÓN

Toujeo® está disponible en dos plumas precargadas, Toujeo® SoloStar® y Toujeo® DoubleStar®. La ventana de dosis muestra el número de unidades de Toujeo® que se van a inyectar. Las plumas precargadas Toujeo® SoloStar® y Toujeo® DoubleStar® han sido específicamente diseñadas para Toujeo® y no es necesario un reajuste de dosis para cada pluma,

6.1 Uso del dispositivo SoloStar®

La pluma precargada de Toujeo® SoloStar® puede administrar dosis de 1 a 80 unidades en una inyección, en pasos de 1 unidad. Se llevó a cabo un estudio para evaluar la facilidad de uso del dispositivo que contiene la insulina Gla-300 (pluma SoloStar®) (figura 85).⁶⁸

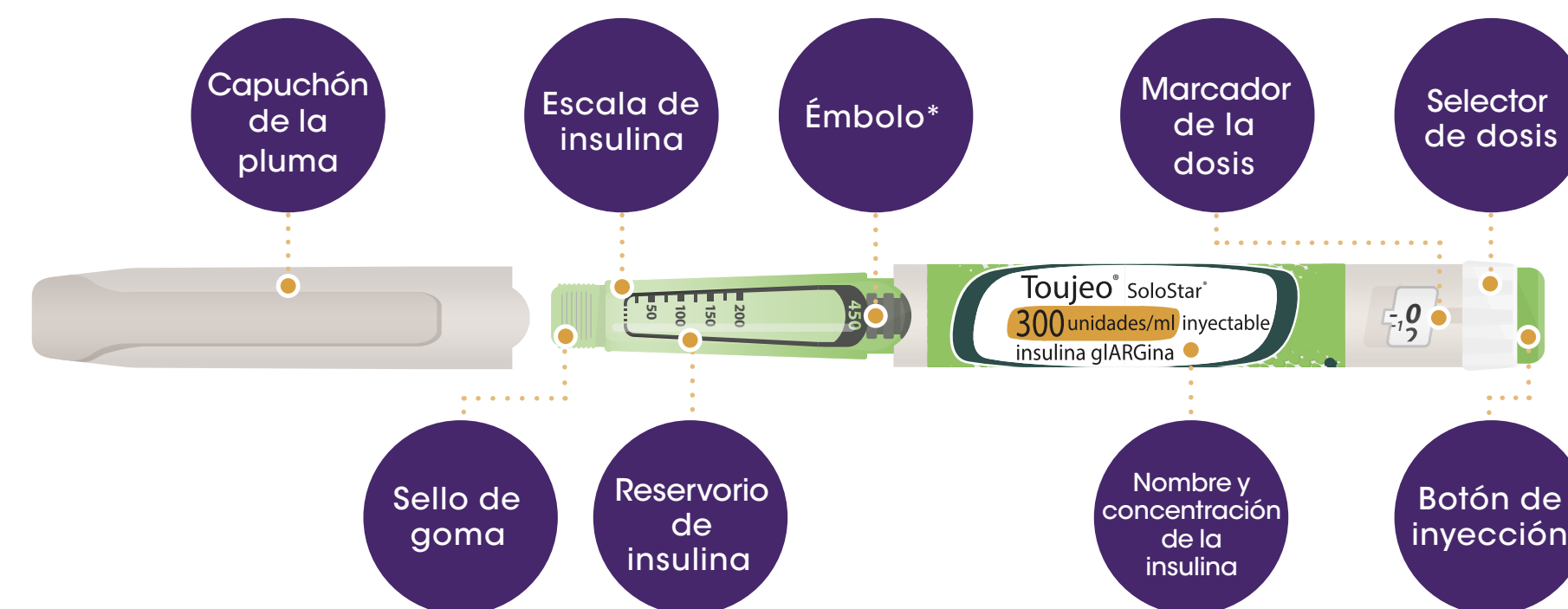


Figura 85. Características de la pluma SoloStar®.⁶⁸

* No verá el émbolo hasta que no haya inyectado unas cuantas dosis.

Se incluyó a 43 pacientes diagnosticados de DM de tipo 2 en tratamiento con ADO durante al menos 6 meses y una HbA_{1c} entre el 7% y 11% que recibieron insulina Gla-300 administrada mediante la pluma durante un periodo de 4 semanas.⁶⁸

La pluma se consideró fácil de usar por los pacientes. El 95% consideró el dispositivo excelente o globalmente bueno al final del estudio, y el 97,5% lo recomendaría a otros pacientes.⁶⁸

6.2 Uso del dispositivo DoubleStar®

La pluma precargada de Toujeo® DoubleStar® puede administrar dosis de 2 a 160 unidades en una inyección, en pasos de 2 unidades. La pluma se recomienda a pacientes que necesiten al menos 20 unidades de insulina al día.



Figura 86. Características de la pluma DoubleStar®.

* No verá el émbolo hasta que no haya inyectado unas cuantas dosis.

6.3 Titulación de la dosis de insulina glargina 300 U/mL

Lograr una correcta titulación de la dosis de insulina es un paso esencial para alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos. Típicamente ha sido el médico quien se ha encargado de manejar la titulación del paciente tratado con insulina, aunque esto se asocia con algunos inconvenientes. Por ello, otras estrategias, como la titulación manejada por el paciente, han sido estudiadas y se han demostrado eficaces, p. ej., con Gla-100.⁶⁹

En este contexto, se ha llevado a cabo el ensayo clínico TAKE CONTROL. Es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y seguridad de la titulación de Gla-300 manejada por el paciente frente a la dirigida por el médico.⁶⁹

Para ello, 631 pacientes con DM de tipo 2, con mal control glucémico ($HbA_{1c} > 7\%$), tratados con hipoglucemiantes orales \pm insulina basal fueron aleatorizados a recibir insulina Gla-300 según un algoritmo de titulación manejado por el paciente (basado en valores de glucemia en ayunas mantenidos durante tres días consecutivos) o manejado por un médico (basado en cifras de glucemia en ayunas en cada visita presencial o telefónica).⁶⁹

La edad media de los pacientes fue de 63 años, con una duración aproximada de la DM de tipo 2 de 13 años. Todas las características basales estuvieron balanceadas en ambos grupos.⁶⁹

En cuanto a la variable principal (cambio en la HbA_{1c} con respecto al valor basal), la estrategia de titulación por el paciente demostró superioridad (tras haber demostrado previamente la no inferioridad) frente a la dirigida por un médico (figura 87).⁶⁹

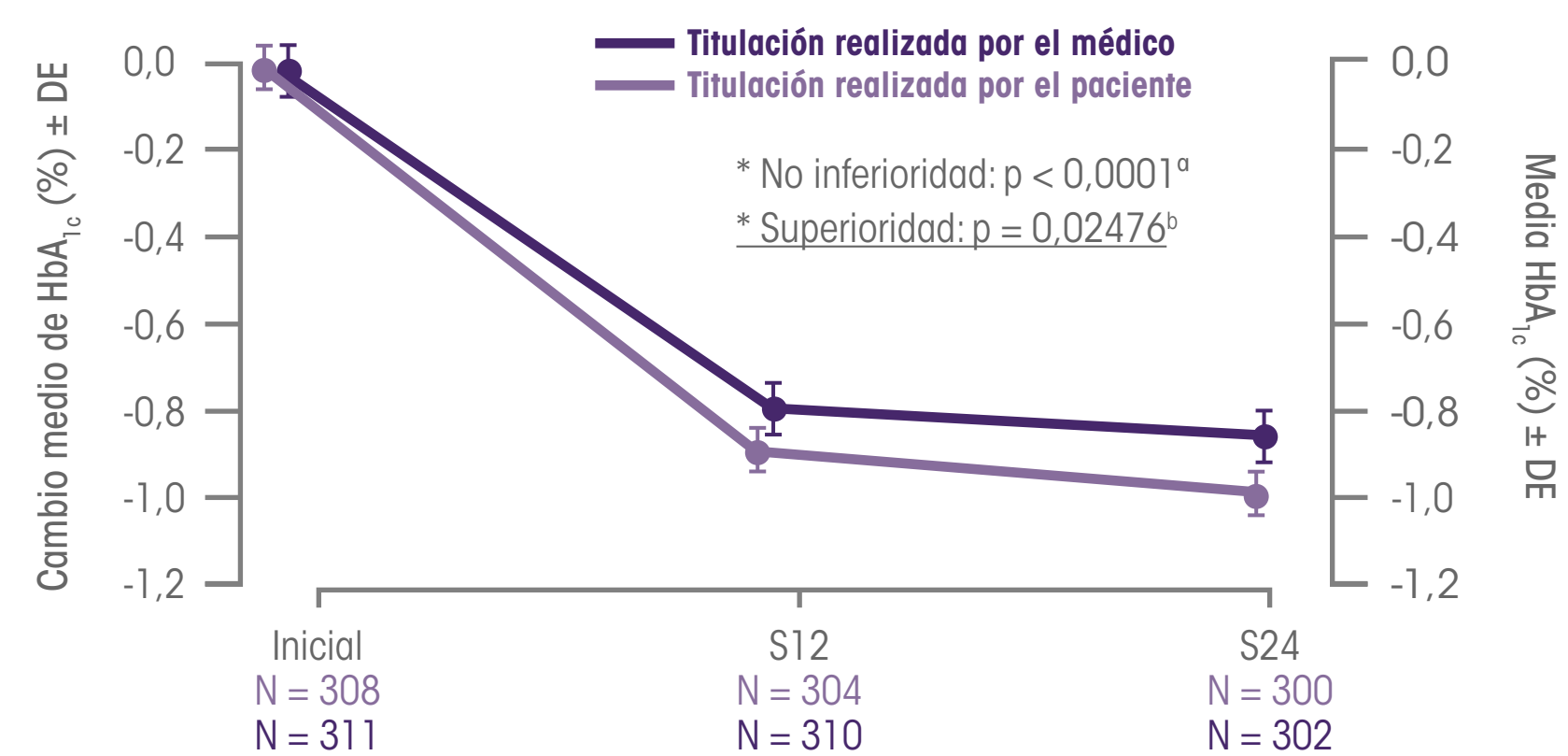


Figura 87. Cambio medio en la HbA_{1c} a lo largo del estudio.⁶⁸

^a La no inferioridad y la superioridad se evaluaron secuencialmente siguiendo una aproximación cerrada. La no inferioridad quedaba demostrada si el límite superior del IC 95% bilateral para la diferencia entre grupos en la variable principal era < 0,3% (margen de no inferioridad).

^b La superioridad quedaba demostrada si el límite superior del IC 95% bilateral para la diferencia entre grupos en la variable principal era < 0%.⁶⁹

El estudio estableció un objetivo compuesto integrado por los pacientes que lograban los niveles objetivo de glucemia en ayunas automedida (80-130 mg/dL) sin padecer episodios de hipoglucemia confirmada o grave. El porcentaje de pacientes que logró este objetivo compuesto fue significativamente superior en el grupo con la estrategia de manejo por el paciente (figura 88).⁶⁹

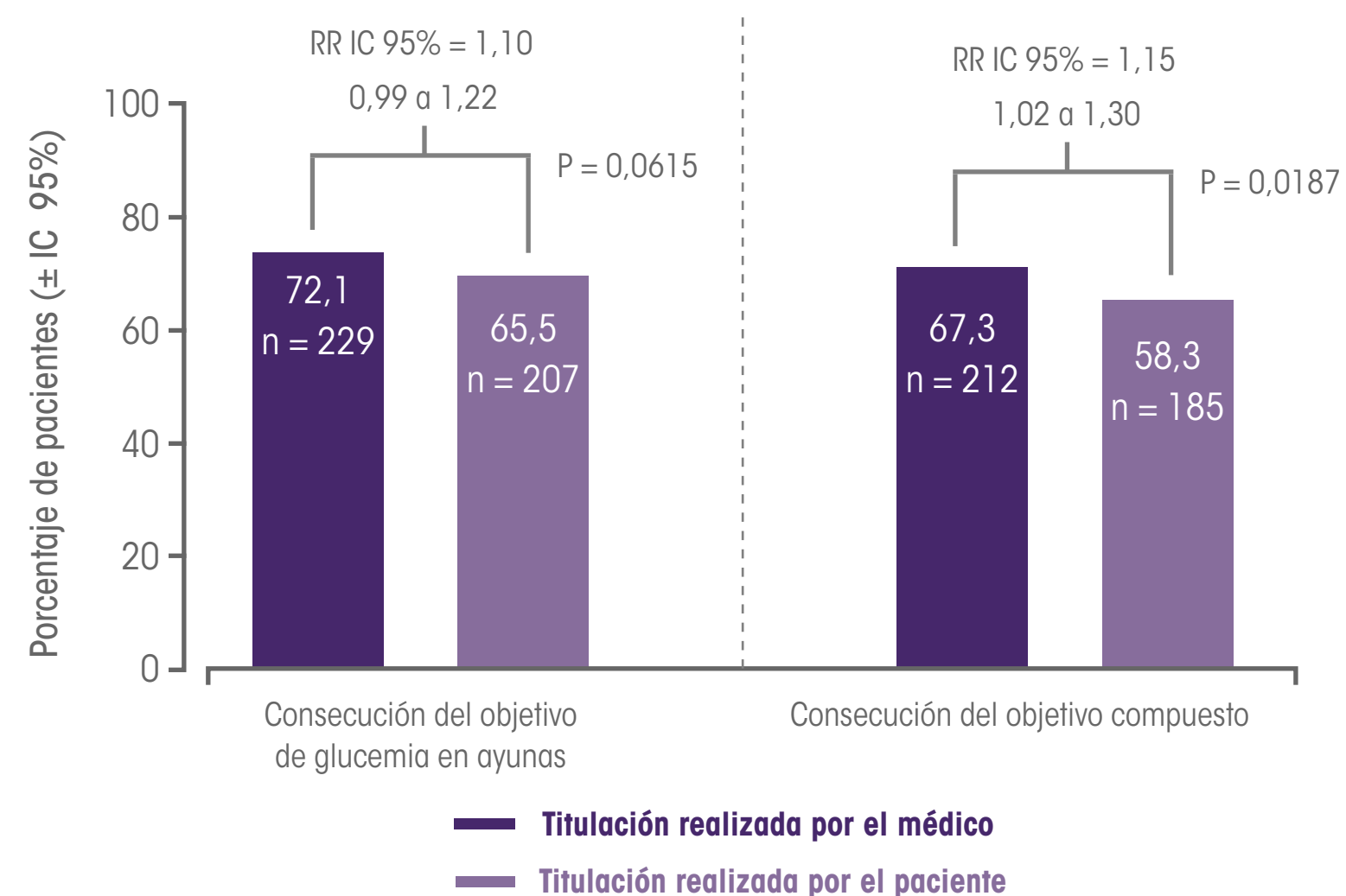


Figura 88. Porcentaje de pacientes que lograron los niveles objetivo de glucemia en ayunas y porcentaje de pacientes que lograron el objetivo compuesto.⁶⁹

Los resultados de seguridad fueron coherentes con el perfil conocido de Gla-300 y no hubo diferencias significativas en cuanto a episodios de hipoglucemia.⁶⁹ Es probable que el perfil FC de Gla-300, con una liberación sostenida y estable, se traduzca en una mayor facilidad de autotitulación, permitiendo un mejor manejo por parte del paciente.⁶⁹

En ambos grupos, se observaron mejoras similares de las puntuaciones de los cuestionarios PRO para el sufrimiento relacionado con la carga de enfermedad y para la confianza en el autocontrol de la diabetes, con incluso más personas logrando una reducción clínicamente relevante en la carga emocional y menos individuos con alto nivel de carga emocional en el grupo de titulación autogestionado por el propio paciente.⁶⁹

Como conclusiones del estudio se destaca que la titulación autogestionada de Gla-300 fue superior a la dirigida por un médico en términos de reducción de la HbA_{1c}, acompañada de puntuaciones PRO totales similares, con una reducción clínicamente relevante de la carga emocional y frecuencia de hipoglucemia similar.⁶⁹

7. SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

7.1 Efectos adversos en los ensayos clínicos

Aparte de los episodios hipoglucémicos, las reacciones adversas más frecuentes con la insulina glargina son la lipodistrofia y las reacciones de tipo inflamatorio en el lugar de la inyección.¹⁹

Los datos procedentes de los ensayos clínicos muestran que la insulina Gla-300 es segura y bien tolerada, con un perfil de seguridad similar al de Gla-100.²⁰

La incidencia de reacciones en el sitio de inyección osciló entre el 2,4% y el 2,6% con Gla-300 en comparación con el 1,6% - 3,1% con Gla-100.²⁰

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron en el 5,3% de los pacientes con Gla-300 y el 4,5% de los pacientes con Gla-100.²⁰

No se ha observado ninguna diferencia en cuanto al riesgo carcinogénico, con el 0,4% de pacientes con neoplasias entre quienes recibieron Gla-300 y el 0,6% entre los que recibieron Gla-100.²⁰

Tampoco se ha observado diferencia en los trastornos cardíacos (2,2% con Gla-300 vs. 2,9% con Gla-100), si bien el programa de desarrollo de Gla-300 no se diseñó para evaluar el riesgo CV.²⁰ Un subestudio demostró que el metabolismo de insulina glargina es el mismo para las 2 formulaciones. En ambos casos el compuesto circulante mayoritario en plasma es el metabolito M1 (21A-Gly-insulina), principal responsable de los efectos metabólicos, lo que respalda su perfil de seguridad cardiovascular.²⁹

8. VALOR TERAPÉUTICO

Los resultados del extenso programa de desarrollo clínico han demostrado tres características fundamentales de la insulina Gla-300:

- **Perfil FC más próximo al esperado de una insulina basal ideal**, es decir, más constante, plano y prolongado.
- **Menor riesgo de episodios hipoglucémicos, especialmente nocturnos**, gracias a su perfil FC.
- **Efecto hipoglucemiante no inferior al de Gla-100 ni al de insulina degludec**, acorde al diseño *treat to target* (ajustar la insulina basal hasta el objetivo de control) de los estudios.
- **Mismo metabolismo que Gla-100 (M1)**, hecho que respalda la seguridad cardiovascular.

Dado que la aparición de hipoglucemias es, probablemente, el principal problema que puede achacarse actualmente a la insulinoterapia, la disminución del riesgo demostrado con Gla-300 supone un avance notable desde la perspectiva clínica. Disminuir el miedo a las hipoglucemias en los pacientes minimizaría la falta de adherencia y, sobre todo, la administración de dosis **subóptimas**. En lo que respecta a los profesionales sanitarios, un menor riesgo de hipoglucemia podría ayudar a disminuir la inercia terapéutica y, en definitiva, a que tanto pacientes como profesionales sanitarios se sientan más seguros con el tratamiento, facilitando una titulación de dosis más activa que garantice el correcto manejo de la patología basado en las necesidades individuales de cada paciente.¹⁷

Los ensayos clínicos de Gla-300 evidencian beneficios adicionales destacables:^{30-41,44}

- Su **eficacia y seguridad son independientes del momento** de administración (mañana o noche), por lo que puede administrarse a la hora más conveniente para el paciente.
- Su **eficacia y seguridad son independientes de la edad y de la presencia de insuficiencia renal leve o moderada**, por lo que también puede administrarse en los pacientes con DM de tipo 2 mayores y en aquellos con fallo renal leve o moderado concomitante.
- La eficacia y seguridad se mantienen cuando la insulina se inyecta hasta tres horas antes o después del horario habitual de administración, lo que permite **intervalos entre dosis más flexibles**.
- Mantiene el **control glucémico hasta aproximadamente cinco horas más** comparado con Gla-100, lo que asegura una única inyección diaria, sin que se produzca el fenómeno de “acumulación”.
- Los **perfiles de glucosa diarios del paciente son más estables** intra e inter día.
- Proporciona las **mismas unidades en un tercio del volumen**, lo que podría reducir el dolor al administrarse dosis altas.
- Induce una **menor ganancia de peso** que Gla-100.

Es conocido que el porcentaje de pacientes que cumple el objetivo de HbA_{1c} va disminuyendo conforme el tiempo desde el diagnóstico, y aumenta, entre otros motivos, por factores asociados al tratamiento como la complejidad.¹⁰ Por ello, las mejoras en la flexibilidad, facilidad y duración mantenida del efecto del tratamiento son muy importantes para minimizar el incumplimiento y el abandono. Por otra parte, el menor incremento de peso observado con Gla-300 adquiere una particular relevancia en una enfermedad que frecuentemente se asocia con sobrepeso y obesidad, así como con mayor riesgo CV.¹⁰

En conclusión, Toujeo® viene a ofrecer una alternativa de insulina basal con un comportamiento hipoglucemiante más estable y prolongado y con una duración más allá de las 24 horas que se traduce en un menor riesgo de hipoglucemias, favoreciendo una titulación más segura de la dosis y una conveniencia de administración mejorada. Ambos aspectos contribuyen a mejorar globalmente el objetivo de control glucémico.

Además, Toujeo® tiene un coste/unidad igual a Gla-100 (ver apéndice 9.3) y mejora la eficacia gracias a la reducción en hipoglucemias.

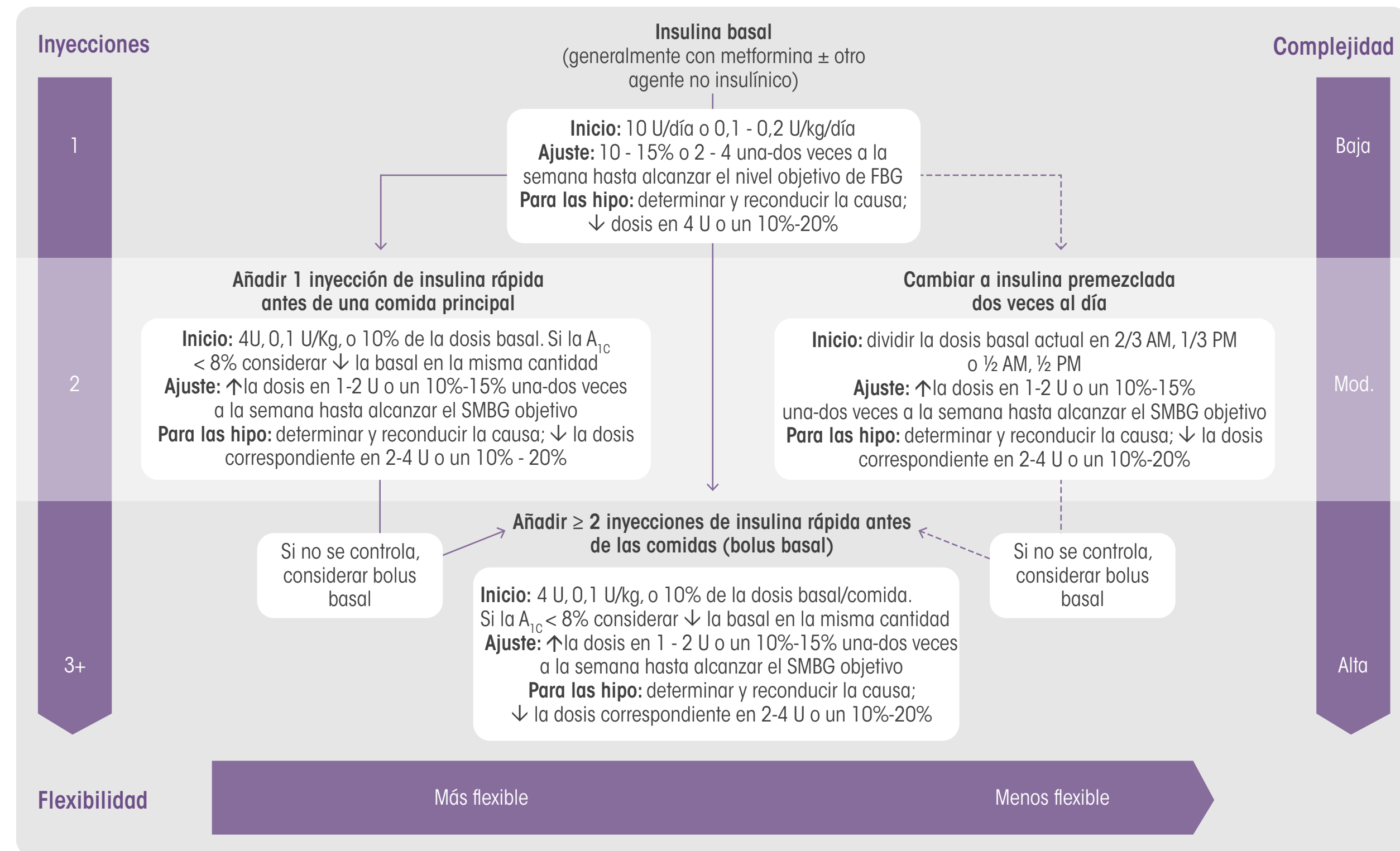
9. APÉNDICES

9.1 Clasificación de la DM

<p>Tipo 1: debida a la destrucción de células beta del páncreas (generalmente implica una deficiencia absoluta de insulina)</p> <hr/>
<p>Tipo 2: debida a una pérdida progresiva de secreción de insulina en el contexto de resistencia a la insulina</p>
<p>DM gestacional: DM diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo, que no es claramente una diabetes franca</p> <hr/>
<p>DM por causas específicas: síndromes de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino o inducida por fármacos o sustancias químicas</p>

Cuadro 3. Clasificación de la DM según la Asociación Americana de Diabetes.⁵

9.2 Inicio de la terapia con insulina y ajuste de dosis en DM2



Cuadro 3. Recomendaciones establecidas por la ADA.⁵

FBG: glucosa en sangre en ayuno; PPG: glucosa posprandial; SMBG: autocontrol de la glucosa en sangre.

9.3 Coste del tratamiento estándar actual. Diferencias de coste absoluto

Escenario PVP con IVA – RDL 08/2010

Presentación	PVP IVA	Coste/día*	Coste/año	Dif. absoluta por paciente (Toujeo® vs. comparador)	Dif. % por paciente (Toujeo® vs. comparador)
Toujeo® (300 U/mL 3 plumas precargadas 1,5 ml)	50,63 €	1,50 €	547,55 €		
Lantus® (100 U/mL 5 plumas precargadas 3 ml)	57,70 €	1,54 €	561,61 €	-14,06 €	-2,50%
Abasaglar® (100 U/mL 5 plumas precargadas 3 ml)	57,70 €	1,54 €	561,61 €	-14,06 €	-2,50%
Semglee® (100 U/mL 5 plumas precargadas 3 ml)	57,70 €	1,54 €	561,61 €	-14,06 €	-2,50%
Tresiba® (100 U/mL 5 plumas precargadas 3 ml)	110,06 €	2,93 €	1.071,25 €	-523,7 €	-48,88%
Tresiba® 200 (200 UI/mL 3 plumas precargadas 3 ml)‡	132,07 €	2,93 €	1.071,23 €	-523,68 €	-48,88%
Levemir (100 UI/mL 5 plumas precargadas 3 ml)	78,52 €	2,09 €	764,26 €	-216,71 €	-28,35%
NPH® (100 UI/mL 6 plumas precargadas 3 ml)	45,63 €	1,01 €	370,11 €	177,44 €	47,94%

*Asumiendo DDD (40 UI).

9.4 Ficha técnica de Toujeo®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Toujeo 300 unidades/mL SoloStar, solución inyectable en pluma precargada.

Toujeo 300 unidades/mL DoubleStar, solución inyectable en pluma precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 300 unidades de insulina glargina* (equivalente a 10,91 mg).

Pluma SoloStar.

Cada pluma contiene 1,5 mL de solución inyectable, equivalentes a 450 unidades.

Pluma DoubleStar.

Cada pluma contiene 3 mL de solución inyectable, equivalentes a 900 unidades.

* La insulina glargina se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli*.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección). Solución incolora y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de la diabetes *mellitus* en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años.

4.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Toujeo es una insulina basal para administrar una vez al día, a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora todos los días.

La pauta posológica (dosis y horario) de Toujeo se debe ajustar en función de la respuesta individual.

En diabetes mellitus de tipo 1, Toujeo se debe combinar con insulinas de acción corta/rápida para cubrir las necesidades de insulina en la comida.

En pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2, Toujeo también se puede administrar junto con otros medicamentos antihiper glucemiantes.

La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Toujeo y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina (ver sección 5.1).

Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración

Cuando sea necesario, los pacientes pueden usar Toujeo hasta tres horas antes o después de su hora de administración habitual (ver sección 5.1).

En caso de omisión de una dosis, se debe advertir a los pacientes que comprueben su nivel de glucosa en sangre y que seguidamente retomen su esquema habitual de dosis una vez al día. Es necesario informar a los pacientes de que no deben inyectarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Inicio

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Toujeo debe administrarse una vez al día con insulina prandial y serán necesarios ajustes individualizados de la dosis.

Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial diaria recomendada es de 0,2 unidades/kg seguida de ajustes individualizados de la dosis.

Cambio entre insulina glargina 100 unidades/mL y Toujeo

Insulina glargina 100 unidades/mL y Toujeo no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables.

- Cuando se cambia de insulina glargina 100 unidades/mL a Toujeo, el cambio puede hacerse unidad a unidad pero pueden ser necesarias dosis más altas de Toujeo (aproximadamente 10%-18%) para conseguir niveles adecuados de glucosa plasmáticos.
- Cuando se cambia de Toujeo a insulina glargina 100 unidades/mL, la dosis debe reducirse (aproximadamente el 20%) para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores.

Cambio de otras insulinas basales a Toujeo

Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a otra pauta con Toujeo, puede ser necesario cambiar la dosis de insulina basal y ajustar el tratamiento antihiper glucémico concomitante (la dosis y hora de administración de las insulinas regulares o análogos de insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de medicamentos antihiper glucémicos no insulínicos).

- Se puede cambiar de insulina basal una vez al día a Toujeo una vez al día de unidad en unidad en función de la dosis de insulina basal previa.
- Al cambiar de insulina basal dos veces al día a Toujeo una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo es el 80% de la dosis total diaria de insulina basal que se ha interrumpido.

Los pacientes que necesitan dosis altas de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Toujeo.

Se recomienda llevar a cabo un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores.

Si se detecta un control metabólico mejorado y, como consecuencia, la sensibilidad a la insulina aumenta, puede resultar necesario realizar un ajuste adicional en la dosis. También se puede necesitar un ajuste de la dosis, por ejemplo, si el peso corporal o el estilo de vida del paciente cambian, si hay una modificación en la hora de administración de la dosis de insulina o si aparecen otras circunstancias que puedan aumentar la susceptibilidad a hipoglucemias o hiper glucemias (ver sección 4.4).

Cambio de Toujeo a otras insulinas basales

Se recomienda la supervisión médica con un control metabólico exhaustivo durante el cambio y durante las primeras semanas posteriores. Consulte la ficha técnica del medicamento que haya empezado a utilizar el paciente.

Poblaciones especiales

Toujeo puede utilizarse en pacientes de edad avanzada, y niños y adolescentes a partir de los 6 años.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina (ver secciones 4.8 y 5.1).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución del metabolismo de la insulina (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina se pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina.

Población pediátrica

Toujeo se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de los 6 años de acuerdo con los mismos principios que para pacientes adultos (ver secciones 5.1 y 5.2). Al cambiar de insulina basal a Toujeo, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo se debe considerar de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Toujeo en niños menores de 6 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Toujeo tan solo se administra por vía subcutánea.

Toujeo se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el deltoides o el muslo.

Los sitios de inyección se deben rotar dentro de un área de inyección, de una inyección a la siguiente, para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8).

Toujeo no se debe administrar por vía intravenosa. La duración prolongada de la acción de Toujeo depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave. Toujeo no se debe utilizar con bombas de infusión de insulina.

Toujeo está disponible en dos plumas precargadas. La ventana de dosis muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. Las plumas precargadas Toujeo SoloStar y Toujeo DoubleStar han sido específicamente diseñadas para Toujeo y no es necesario un reajuste de dosis para cada pluma. Antes de utilizar Toujeo SoloStar pluma precargada o Toujeo DoubleStar pluma precargada, se deben leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto (ver sección 6.6). Con Toujeo SoloStar pluma precargada, se puede inyectar una dosis de 1-80 unidades por inyección única, en pasos de 1 unidad. Con Toujeo DoubleStar pluma precargada, se puede inyectar una dosis de 2-160 unidades por inyección única, en pasos de 2 unidades. Cuando se cambia de Toujeo SoloStar a Toujeo DoubleStar, si la dosis anterior del paciente era un número impar (p ej., 23 unidades), la dosis se debe aumentar o disminuir una 1 unidad (p ej., 24 o 22 unidades). Se recomienda Toujeo DoubleStar pluma precargada para pacientes que necesitan al menos 20 unidades por día (ver sección 6.6).

Toujeo no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada Toujeo SoloStar o de la pluma precargada Toujeo DoubleStar a una jeringa ya que se puede producir una sobredosis grave (ver secciones 4.4, 4.9 y 6.6).

Antes de cada inyección se debe insertar una aguja estéril nueva. La reutilización de las agujas incrementa el riesgo de bloqueo de estas, lo que puede ocasionar infradosificación o sobredosificación (ver las secciones 4.4 y 6.6).

Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, las plumas de insulina nunca deben ser utilizadas por más de una persona, ni siquiera si se cambia la aguja (ver sección 6.6).

4.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Toujeo no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, se recomienda en estos casos el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Si el control de la glucemia es insuficiente o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina se debe evaluar la adherencia del paciente a la posología del tratamiento prescrito, los puntos de inyección y si la técnica de inyección es adecuada, junto con el resto de los factores relevantes.

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

Hipoglucemia

El momento de aparición de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable una monitorización de la glucemia más continua, en pacientes en los que los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no han sido tratados con fotocoagulación (riesgo de amaurosis transitoria subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de aviso de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de aviso de hipoglucemia pueden verse modificados y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Estos incluyen a los pacientes:

- cuyo control glucémico ha mejorado notablemente,
- en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- de edad avanzada,
- que han cambiado de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano,
- que presentan una neuropatía autónoma,
- con un largo historial de diabetes,
- que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos (ver sección 4.5).

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

La adherencia por parte del paciente a la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de la insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre estos factores se incluyen:

- el cambio del área de inyección,
- el incremento de la sensibilidad a la insulina (p. ej., al eliminar factores de estrés),
- el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado,
- una enfermedad intercurrente (p. ej., vómitos, diarrea),
- ingesta inadecuada de alimentos,
- omisión de comidas,
- consumo de alcohol,
- ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino, (p. ej., hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior),
- el tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 4.5).

Cambio entre insulina glargina 100 unidades/mL y Toujeo

Debido a que insulina glargina 100 unidades/mL y Toujeo no son bioequivalentes y no son intercambiables, el cambio puede dar como resultado la necesidad de un cambio en la dosis que debe realizarse únicamente bajo estricta supervisión médica (ver sección 4.2).

Cambio entre otras insulinas y Toujeo

El cambiar a un paciente de un tipo o marca de insulina a Toujeo debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) o método de fabricación puede dar lugar a la necesidad de un cambio de dosis (ver sección 4.2).

Enfermedades intercurrentes

Las enfermedades intercurrentes requieren una monitorización metabólica más exhaustiva. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de esta. Los pacientes con diabetes de tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman solo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben omitir completamente la administración de insulina.

Anticuerpos antiinsulina

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia.

Combinación de Toujeo con pioglitazona

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se deberá tener en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Toujeo. Si se usa esta combinación, se debe observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Prevención de los errores de medicación

Se han notificado errores de medicación en los que otras insulinas, particularmente insulinas de acción rápida, han sido administradas accidentalmente en lugar de insulinas de acción larga. Antes de cada inyección se debe comprobar siempre la etiqueta de la insulina para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas (ver sección 6.6).

Para evitar errores de dosificación y sobredosis potenciales, se debe instruir a los pacientes para que no utilicen nunca una jeringa para extraer el contenido de Toujeo (insulina glargina 300 unidades/mL) de la pluma precargada Toujeo SoloStar o de la pluma precargada Toujeo DoubleStar (ver secciones 4.9 y 6.6).

Antes de cada inyección se debe insertar una aguja nueva estéril. Los pacientes deben ser instruidos para no reutilizar las agujas, ya que la reutilización incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja, lo que puede ocasionar infradosificación o sobredosificación. En el caso de bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las instrucciones de uso que acompañan el prospecto (ver sección 6.6).

Los pacientes deben verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes invidentes o con visión escasa deben ser instruidos para recibir ayuda/asistencia de otra persona con buena visión y entrenada en la utilización del dispositivo de insulina. Ver también la sección 4.2, "Forma de administración".

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

4.5 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina.

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se incluyen los medicamentos antihiperoglucemiantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiazina, la somatropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina), las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p.ej., clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de hiperoglucemia. Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

4.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existe experiencia clínica con el uso de Toujeo en mujeres embarazadas.

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en estudios clínicos controlados. Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos con un medicamento que contiene insulina glargina 100 unidades/mL) que indican que no se producen efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas, ni toxicidad fetal/neonatal con insulina glargina.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. El uso de Toujeo se puede considerar durante el embarazo, si se requiere clínicamente.

Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperoglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan

durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial una monitorización cuidadosa de la glucosa.

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en recién nacidos/lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de una alteración visual. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p ej., conducir un automóvil o utilizar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción del reconocimiento de los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o utilizar máquinas en estas circunstancias.

4.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las siguientes reacciones adversas se observaron durante los estudios clínicos realizados con Toujeo (ver sección 5.1) y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 unidades/mL.

La hipoglucemia, que es, por lo general, la reacción adversa más frecuente del tratamiento con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de esta.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran, según el sistema órgano-clase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de estudios clínicos (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$; no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia				
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia
Trastornos oculares				Alteración visual Retinopatía	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrofia	Lipoatrofia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir daño neurológico. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser amenazantes para la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, acompañarse de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y *shock*, pudiendo ser amenazantes para la vida. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones alérgicas fue similar en los pacientes tratados con Toujeo (5,3%) y en los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/mL (4,5%).

Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar una alteración visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en el punto de inyección incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina en el punto de inyección se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas. En los estudios clínicos con Toujeo en pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el punto de inyección fue similar en pacientes tratados con Toujeo (2,5%) y en pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/mL (2,8%).

Raras veces la insulina puede causar edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente con un tratamiento insulínico intensificado.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Toujeo se han demostrado en un estudio en niños entre 6 años y menores de 18. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con la experiencia en la población general con diabetes (ver sección 5.1). Los datos de seguridad del estudio clínico no están disponibles para niños menores de 6 años.

Otras poblaciones especiales

De acuerdo con los resultados de los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Toujeo en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal fue similar que para el resto de las poblaciones (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del.

Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 SOBREDOSIS

Síntomas

La sobredosis de insulina puede dar lugar a hipoglucemia grave y, en ocasiones, de larga duración y que puede poner en peligro la vida.

Medidas

Los episodios leves de hipoglucemia se pueden tratar normalmente con carbohidratos por vía oral, pudiéndose requerir ajustes de la dosis del medicamento, de las pautas dietéticas o del ejercicio físico.

Los episodios más graves con coma, convulsiones o trastornos neurológicos se pueden tratar con glucagón intramuscular/subcutáneo o con solución glucosada concentrada por vía intravenosa. Puede ser necesario repetir la ingesta de carbohidratos y someter al paciente a observación porque la hipoglucemia puede reaparecer tras una aparente recuperación clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS (VER FICHA TÉCNICA COMPLETA)

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: fármacos usados en diabetes, insulinas y análogos para inyección de acción prolongada. Código ATC: A10A E04.

Mecanismo de acción

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 al estimular la captación de glucosa periférica, de la que se encargan sobre todo el músculo esquelético y la grasa, y al inhibir la producción de glucosa hepática. La insulina inhibe la lipólisis en los adipocitos, inhibe la proteólisis y aumenta la síntesis de proteínas.

Efectos farmacodinámicos

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana diseñado para tener una solubilidad baja con un pH neutro. Con un pH de 4, la insulina glargina es completamente soluble. Tras la inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida se neutraliza, lo que conlleva la formación de un precipitado del que se van liberando continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina. Tal y como se ha observado en estudios de *clamp* euglicémicos en pacientes con diabetes de tipo 1, el efecto hipoglucemiante de Toujeo fue más estable y prolongado que el de la insulina glargina 100 unidades/mL después de una inyección subcutánea. En la figura 1 se muestran los resultados de un estudio cruzado en 18 pacientes con diabetes de tipo 1 realizado durante un máximo de 36 horas tras la inyección. El efecto de Toujeo duró más de 24 horas (hasta 36 horas) a dosis clínicamente relevantes.

El hecho de que la liberación de insulina glargina sea más sostenida con el precipitado de Toujeo que con insulina glargina 100 unidades/mL se puede atribuir a la reducción del volumen de la inyección en dos tercios, lo que da como resultado una superficie de precipitado más pequeña.

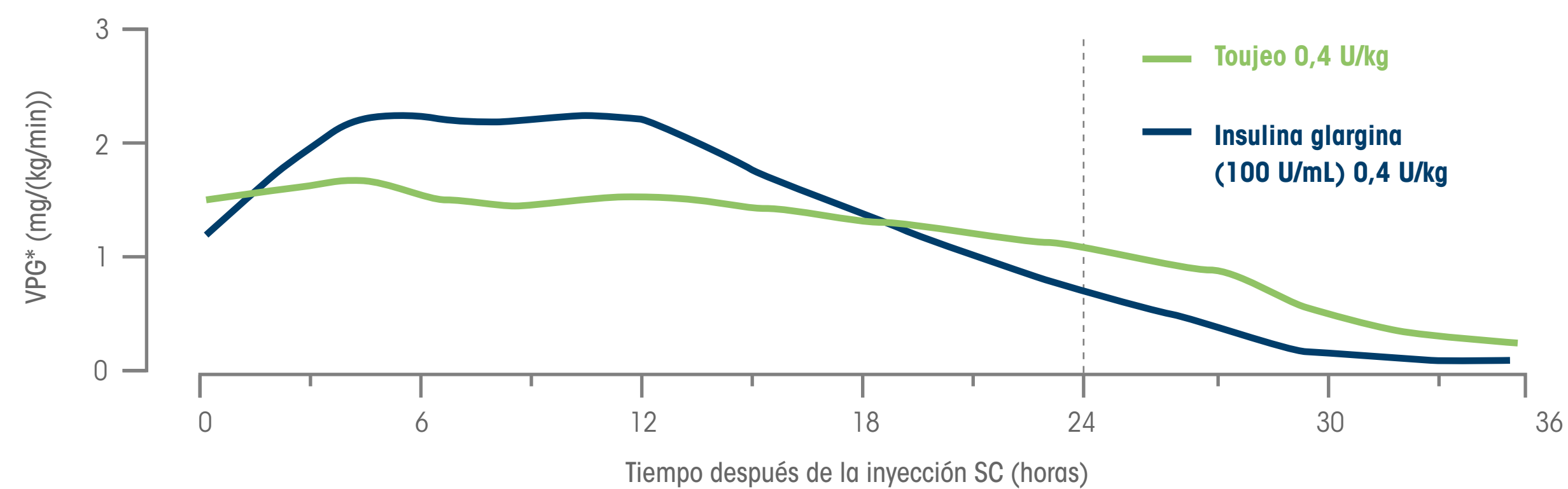


Figura 1. Perfil de la actividad en estado estacionario en pacientes con diabetes de tipo 1 en un estudio de *clamp* euglicémico de 36 h
VPG: velocidad de perfusión de glucosa: se refiere a la cantidad de glucosa perfundida para mantener unos niveles de glucosa plasmática constantes (valores medios por hora).
 El periodo de observación finalizó a las 36 h

La insulina glargina se metaboliza en 2 metabolitos activos M1 y M2 (ver sección 5.2).

Unión al receptor de la insulina: estudios *in vitro* indican que la afinidad de la insulina glargina y sus metabolitos M1 y M2 por el receptor de la insulina humana es similar a la de la insulina humana.

Unión al receptor de IGF-1: la afinidad de la insulina glargina por el receptor de IGF-1 humano es aproximadamente de 5 a 8 veces mayor que la afinidad por dicho receptor de la insulina humana (pero aproximadamente 70 a 80 veces menor que la afinidad del IGF-1 por el receptor de IGF-1), mientras que M1 y M2 se unen al receptor de IGF-1 con una afinidad ligeramente inferior en comparación con la insulina humana.

La concentración terapéutica total de insulina (insulina glargina y sus metabolitos) encontrada en pacientes diabéticos de tipo 1 fue marcadamente menor que la que sería necesaria para una ocupación semimáxima del receptor de IGF-1 y, consecuentemente, la activación de la vía mitogénica-proliferativa iniciada por el receptor de IGF-1. Las concentraciones fisiológicas de IGF-1 endógeno pueden activar la vía mitogénica-proliferativa; sin embargo, las concentraciones terapéuticas encontradas en la terapia con insulina, incluida la terapia con Toujeo, son considerablemente menores que las concentraciones farmacológicas necesarias para activar la vía del IGF-1.

En un estudio clínico farmacológico, la insulina glargina y la insulina humana por vía intravenosa han demostrado ser equipotentes cuando se administran a las mismas dosis.

Como ocurre con todas las insulinas, el curso temporal de acción de la insulina glargina puede verse afectado por el ejercicio físico y otras variables.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad global de Toujeo (insulina glargina 300 unidades/mL) una vez al día sobre el control glucémico se comparó con la eficacia y seguridad global de insulina glargina 100 unidades/mL una vez al día en estudios abiertos, aleatorizados, con control activo y grupos paralelos de hasta 26 semanas de duración, en los que se incluyó a 546 pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 1 y a 2.474 pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2 (tablas 1 y 2).

Los resultados de todos los ensayos clínicos con Toujeo indicaron que las reducciones en la HbA_{1c} desde el momento inicial hasta el final del ensayo fueron no inferiores a las de insulina glargina 100 unidades/mL. Las reducciones de glucosa plasmática al final del ensayo con Toujeo fueron similares a las de insulina glargina 100 unidades/mL, pero la reducción fue más gradual durante el periodo de ajuste de la dosis con Toujeo. El control glucémico fue similar al administrar Toujeo una vez al día por la mañana o por la noche.

La mejora en la HbA_{1c} no se vio afectada por factores como el sexo, la raza, la edad, la duración de la diabetes (< 10 años y ≥ 10 años), el nivel de HbA_{1c} en el momento inicial (< 8 % o ≥ 8 %) o el índice de masa corporal (IMC) en el momento inicial.

Al final de estos ensayos con un objetivo de tratamiento, dependiendo de la población de pacientes y la terapia concomitante, se observaron dosis un 10%-18% mayores en el grupo de Toujeo con respecto al grupo comparador (tablas 1 y 2).

Los resultados procedentes de ensayos clínicos demostraron que la incidencia de hipoglucemias confirmadas (a cualquier hora del día y nocturnas) fue inferior en los pacientes tratados con Toujeo que en los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/mL, y en los pacientes con diabetes de tipo 2 tratados en combinación con medicamentos antihiperoglucemiantes no insulínicos o insulina prandial.

La superioridad de Toujeo frente a la insulina glargina 100 unidades/mL en la reducción del riesgo de hipoglucemias nocturnas confirmadas se observó en pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina basal en combinación con medicamentos antihiperoglucemiantes no insulínicos (18% de reducción del riesgo) o insulina prandial (21% de reducción del riesgo) durante el periodo entre la semana 9 y el final del estudio.

En general, se observó que estos efectos sobre el riesgo de hipoglucemias fueron uniformes independientemente de la edad, el sexo, el IMC y la duración de la diabetes (< 10 años y ≥ 10 años) en los pacientes tratados con Toujeo en comparación con los pacientes tratados con insulina glargina 100 unidades/mL.

En los pacientes con diabetes de tipo 1, la incidencia de hipoglucemias fue similar en los pacientes tratados con Toujeo que en los tratados con insulina glargina 100 unidades/mL (tabla 3).

26 semanas de tratamiento		
	Toujeo	IGlar
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina prandial	
Número de sujetos tratados (ITTm ³)	273	273
HbA_{1c}		
Media valor basal	8,13	8,12
Cambio medio ajustado respecto al valor basal	-0,40	-0,44
Diferencia media ajustada ^b	0,04 [-0,098 a 0,185]	
Dosis insulina basal^c (U/kg)		
Media valor basal	0,32	0,32
26 semanas de tratamiento		
Cambio medio respecto al valor basal	0,15	0,09
Peso corporal^d (kg)		
Media valor basal	81,89	81,80
Cambio medio respecto al valor basal	0,46	1,02

Tabla 1. Resultados procedentes de ensayos clínicos en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 1

IGlar: insulina glargina 100 unidades/mL

^a ITTm: intención de tratar modificada. ^b Diferencia del tratamiento: Toujeo-insulina glargina 100 unidades/mL [intervalo de confianza del 95%].

^c Cambio desde el valor basal hasta el mes 6 (caso observado). ^d Cambio desde el valor basal hasta el último valor principal del tratamiento de 6 meses.

26 semanas de tratamiento						
	Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes previamente tratados con insulina basal		Pacientes previamente tratados con insulina	
Tratamiento en combinación con	Análogo de insulina prandial ± metformina		Medicamentos antihiper glucémicos no insulínicos			
	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Número de sujetos tratados (ITT ^{m3})	404	400	403	405	432	430
HbA_{1c}						
Media valor basal	8,13	8,14	8,27	8,22	8,49	8,58
Cambio medio ajustado respecto al valor basal	-0,90	-0,87	-0,73	-0,70	-1,42	-1,46
Diferencia media ajustada ^b	-0,03 [-0,144 a 0,083]		-0,03 [-0,168 a 0,099]		-0,03 [-0,090 a 0,174]	
26 semanas de tratamiento						
Dosis insulina basal^c (U/kg)						
Media valor basal	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Cambio medio respecto al valor basal	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Peso corporal^d (kg)						
Media momento inicial	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Cambio medio respecto al valor basal	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

Tabla 2. Resultados procedentes de ensayos clínicos en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2

IGlar: insulina glargina 100 unidades/mL

^a ITTm: intención de tratar modificada. ^b Diferencia del tratamiento: Toujeo-insulina glargina 100 unidades/mL [intervalo de confianza del 95%].

^c Cambio desde el valor basal hasta el mes 6 (caso observado). ^d Cambio desde el valor basal hasta el último valor principal del tratamiento de 6 meses.

Población diabética	Diabetes <i>mellitus</i> de tipo 1 Pacientes previamente tratados con insulina basal		Diabetes <i>mellitus</i> de tipo 2 Pacientes previamente tratados con insulina basal		Diabetes <i>mellitus</i> de tipo 2 Pacientes no tratados previamente con insulina o tratados con insulina basal	
	Análogo de insulina prandial		Análogo de insulina prandial ± metformina no insulínicos		Medicamentos antihiper glucémicos	
Tratamiento en combinación con	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar	Toujeo	IGlar
Incidencia (%) de hipoglucemias graves^a (n/total N)						
Periodo del ensayo completo ^d	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)
	RR*: 0,69 [0,39; 1,23]		RR: 0,87 [0,48; 1,55]		RR: 0,82 [0,33; 2,00]	
Incidencia (%) de hipoglucemias confirmadas^b (n/total N)						
Periodo del ensayo completo	93,1 (255/274)	93,5 (257/274)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (10/844)
	RR: 1,00 [0,95; 1,04]		RR: 0,93 [0,88; 0,99]		RR: 0,89 [0,83; 0,96]	
Incidencia (%) de hipoglucemias nocturnas^c (n/total N)						
Desde la semana 9 hasta el final del estudio	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	RR: 1,06 [0,92; 1,23]		RR: 0,79 [0,67; 0,93]		RR: 0,82 [0,68; 0,99]	

Tabla 3. Resumen de los episodios hipoglucémicos del ensayo clínico en pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 1 y tipo 2

IGlar: insulina glargina 100 unidades/mL

^a Hipoglucemia grave: episodio en el que es necesario que otra persona administre activamente hidratos de carbono, glucagón o que realice otra acciones de reanimación.

^b Hipoglucemia confirmada: cualquier hipoglucemia grave o hipoglucemia confirmada por un valor de glucosa plasmática $\leq 3,9$ mmol/L

^c Hipoglucemia nocturna: episodio que tiene lugar entre las 0.00 y las 5.59 h. ^d Periodo de tratamiento de 6 meses

* RR: razón de riesgos estimada [intervalo de confianza del 95%].

Flexibilidad en cuanto a la hora de la administración

La seguridad y eficacia de Toujeo administrado a una hora fija o flexible también se evaluaron en 2 ensayos clínicos aleatorizados y abiertos de 3 meses de duración. Los pacientes con diabetes de tipo 2 (n = 194) recibieron Toujeo una vez al día por la noche, ya fuera a la misma hora del día (hora de administración fija) o en un plazo de 3 horas antes o después de la hora habitual de administración (hora de administración flexible). La administración con horario flexible no tuvo ningún efecto sobre el control glucémico y la incidencia de hipoglucemias.

Anticuerpos

Los resultados de los estudios que comparaban Toujeo con insulina glargina 100 unidades/mL no indicaron ninguna diferencia en términos de aparición de anticuerpos antiinsulina, la eficacia, la seguridad o la dosis de la insulina basal entre Toujeo e insulina glargina 100 unidades/mL.

Peso corporal

Se observó un cambio medio en el peso corporal de menos de 1 kg al final del periodo de 6 meses en los pacientes tratados con Toujeo (ver Tablas 1 y 2).

Resultados procedentes de un estudio sobre la progresión de la retinopatía diabética

Los efectos de insulina glargina 100 unidades/mL (administrado una vez al día) sobre la retinopatía diabética se evaluaron en un ensayo de 5 años de duración, abierto, controlado, frente a insulina NPH (administrada 2 veces al día), en 1.024 pacientes con diabetes de tipo 2, en los que se evaluó la progresión de retinopatía en tres o más grados en la escala del Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS) mediante fotografía de fondo de ojo. No se han observado diferencias significativas en la progresión de la retinopatía diabética al comparar insulina glargina 100 unidades/mL frente a insulina NPH.

Estudio de eficacia a largo plazo y seguridad

El estudio ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) fue un estudio de diseño factorial 2 x 2, aleatorizado, multicéntrico, realizado en 12.537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) (12% de los participantes) o diabetes *mellitus* de tipo 2 (tratados con ≤ 1 antidiabético oral) (88% de los participantes). Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir insulina glargina 100 unidades/mL (n = 6.264), titulada (ajustada) hasta alcanzar unos valores de glucemia en ayunas (FPG) ≤ 95 mg/dL (5,3 mM) o tratamiento estándar (n = 6.273). La primera de las dos variables principales de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal o ictus no mortal, y la segunda variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la aparición de cualquiera de los primeros acontecimientos de la primera variable principal, o procedimientos de revascularización (coronaria, carótida o periférica) u hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Las variables secundarias incluyen todas las causas de mortalidad y una variable compuesta microvascular.

Insulina glargina 100 unidades/mL no alteró el riesgo relativo de enfermedad CV y mortalidad CV cuando se comparó con el tratamiento estándar. No existieron diferencias entre insulina glargina y el tratamiento estándar para las dos variables principales ni para cualquier componente de la variable compuesta para la mortalidad por cualquier causa o para el resultado microvascular.

La dosis media de insulina glargina 100 unidades/mL al final del estudio fue 0,42 U/kg. Al inicio los participantes tuvieron un valor medio de HbA_{1c} del 6,4% y medianas de HbA_{1c} durante el tratamiento que van del 5,9% al 6,4% en el grupo de insulina glargina 100 unidades/mL, y del 6,2% al 6,6% en el grupo de tratamiento estándar durante la duración del seguimiento.

Las tasas de hipoglucemia grave (casos por 100 participantes/año de exposición) fueron 1,05 para insulina glargina 100 unidades/mL y 0,30 para el grupo de tratamiento estándar, y las tasas de hipoglucemia no grave fueron 7,71 para insulina glargina 100 unidades/mL y 2,44 para el grupo de tratamiento estándar. Durante el transcurso de los 6 años del estudio, el 42% del grupo de insulina glargina 100 unidades/mL no experimentó ninguna hipoglucemia. En la última visita del tratamiento, hubo un incremento medio del peso corporal desde el valor basal de 1,4 kg en el grupo de insulina glargina 100 unidades/mL y un descenso medio de 0,8 kg en el grupo de tratamiento estándar.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Toujeo se han estudiado en un ensayo clínico aleatorizado controlado abierto 1:1 en niños y adolescentes con diabetes *mellitus* de tipo 1 durante un periodo de 26 semanas (n = 463). Los pacientes en el brazo de Toujeo incluyeron 73 niños de < 12 años y 160 niños de ≥ 12 años. Toujeo, administrado una vez al día, mostró una reducción similar en HbA_{1c} y FPG desde el inicio hasta la semana 26 en comparación con insulina glargina 100 unidades/mL. El análisis de dosis-respuesta mostró que después de la fase de titulación inicial, las dosis ajustadas al peso corporal en pacientes pediátricos son más altas que en pacientes adultos en estado estacionario. En general, la incidencia de hipoglucemia en pacientes de cualquier categoría fue similar en ambos grupos de tratamiento, con el 97,9% de los pacientes en el grupo Toujeo y el 98,2% en el grupo de insulina glargina 100 unidades/mL, reportando al menos un evento. De manera similar, la hipoglucemia nocturna fue comparable en los grupos de tratamiento con Toujeo e insulina glargina 100 unidades/mL. El porcentaje de pacientes que reportaron hipoglucemia grave fue menor en los pacientes del grupo Toujeo en comparación con los pacientes del grupo de insulina glargina 100 unidades/mL, 6% y 8,8% respectivamente. El porcentaje de pacientes con episodios hiperglucémicos con cetosis fue menor para Toujeo vs. insulina glargina 100 unidades/mL, 6,4% y 11,8%, respectivamente. No se identificaron problemas de seguridad con Toujeo con respecto a los eventos adversos y los parámetros de seguridad estándares. El desarrollo de anticuerpos fue escaso y no tuvo impacto clínico. Los datos de eficacia y seguridad para pacientes pediátricos con diabetes *mellitus* de tipo 2 se han extrapolado de los datos para pacientes adolescentes y adultos con diabetes *mellitus* de tipo 1 y pacientes adultos con diabetes *mellitus* de tipo 2. Los resultados apoyan el uso de Toujeo en pacientes pediátricos con diabetes *mellitus* de tipo 2.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción y distribución

Tanto en los sujetos sanos como en los pacientes diabéticos, las concentraciones de insulina sérica indicaron una absorción más lenta y prolongada, lo que resultó en un perfil tiempo-concentración más plano tras la inyección subcutánea de Toujeo en comparación con insulina glargina 100 unidades/mL. Los perfiles farmacocinéticos se correspondieron con la actividad farmacodinámica de Toujeo.

El estado estacionario en el intervalo terapéutico se alcanza después de 3-4 días de administración diaria de Toujeo.

Tras la inyección subcutánea de Toujeo, la variabilidad intrapaciente, definida como el coeficiente de variación en la exposición a insulina durante 24 horas, fue baja en el estado estacionario (17,4%).

Biotransformación

Después de la inyección subcutánea de insulina glargina en pacientes diabéticos, la insulina glargina es metabolizada rápidamente en la terminación carboxil de la cadena Beta con la formación de dos metabolitos activos, M1 (21A-Gly-insulina) y M2 (21A-Gly-des-30B-Thr insulina). El principal compuesto circulante en plasma es el metabolito M1. La exposición a M1 incrementa con la dosis administrada de insulina glargina. Los hallazgos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el efecto de la inyección subcutánea de insulina glargina se basa principalmente en la exposición a M1. En la mayoría de los sujetos no se detectaron insulina glargina y su metabolito M2, y cuando fueron detectados, sus concentraciones fueron independientes de la dosis administrada y la formulación de insulina glargina.

Eliminación

Al administrarlas por vía intravenosa, las semividas de eliminación de la insulina glargina y de la insulina humana fueron comparables. La semivida tras la administración subcutánea de Toujeo viene determinada por la velocidad de absorción del tejido subcutáneo. La semivida de Toujeo tras la inyección subcutánea es de 18-19 horas, independientemente de la dosis.

Población pediátrica

El análisis farmacocinético de la población para Toujeo se basó en los datos de concentración de su metabolito principal M1 utilizando datos de 75 sujetos pediátricos (de 6 a < 18 años) con diabetes de tipo 1.

El peso corporal afecta al aclaramiento de Toujeo de forma no lineal. Como consecuencia, la exposición (AUC) en pacientes pediátricos es ligeramente menor en comparación con pacientes adultos cuando reciben la misma dosis ajustada al peso corporal.

5.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 LISTA DE EXCIPIENTES

- Cloruro de zinc
- Metacresol
- Glicerol
- Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
- Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
- Agua para preparaciones inyectables

6.2 INCOMPATIBILIDADES

Toujeo no debe mezclarse o diluirse con otras insulinas u otros medicamentos. La mezcla o dilución de Toujeo modifica su tiempo/perfil de acción y el mezclado puede provocar la formación de un precipitado.

6.3 PERIODO DE VALIDEZ

Toujeo SoloStar: 30 meses.

Toujeo DoubleStar: 24 meses.

Periodo de validez tras la primera utilización de la pluma

El medicamento puede conservarse durante un máximo de 6 semanas por debajo de 30 °C y protegido de la luz y el calor directo. Las plumas en uso no deben guardarse en la nevera. El capuchón de la pluma debe colocarse después de cada inyección para protegerla de la luz.

6.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Antes de la primera utilización

- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar ni colocar cerca del congelador o junto a un acumulador de frío.
- Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Después de la primera utilización o si se lleva como reserva

Para las condiciones de conservación, tras la primera apertura de este medicamento, ver sección 6.3.

6.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cartucho (vidrio incoloro de tipo 1) con un émbolo gris (caucho de bromobutilo) y una cápsula con pestaña (aluminio) con un tapón (laminado de isopreno o caucho de bromobutilo). Los cartuchos están sellados en un inyector de pluma desechable.

Pluma SoloStar

Cada cartucho contiene 1,5 mL de solución. Envase de 3 plumas. Las agujas no se incluyen en el estuche.

Pluma DoubleStar

Cada cartucho contiene 3 mL de solución. Envase de 3 plumas. Las agujas no se incluyen en el estuche.

6.6 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Antes del primer uso, la pluma debe conservarse a temperatura ambiente durante al menos 1 hora.

Antes de utilizar la pluma precargada de Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar, deben leerse cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto. Las plumas precargadas de Toujeo tienen que utilizarse tal y como se recomienda en estas instrucciones de uso (ver sección 4.2). Indique a los pacientes que realicen una prueba de seguridad como se describe en el paso 3 de las instrucciones de uso. Si no la realizan, es posible que no se administre la dosis completa. Si esto ocurre, los pacientes deben aumentar la frecuencia del control de los niveles de glucosa en sangre y puede que necesiten administrarse insulina adicional.

El cartucho debe ser inspeccionado antes de usarlo. Solo se debe utilizar si la solución es transparente, incolora, sin partículas sólidas visibles y si presenta una consistencia acuosa. Dado que Toujeo es una solución transparente, no necesita resuspensión antes de su uso.

Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre Toujeo y otras insulinas. La dosis "300" está marcada en la etiqueta en color dorado (ver sección 4.4).

Debe informarse a los pacientes que el contador de dosis de la pluma precargada de Toujeo SoloStar o Toujeo DoubleStar muestra el número de unidades de Toujeo que se van a inyectar. No se necesita reajuste de dosis.

- La pluma Toujeo SoloStar contiene 450 unidades de Toujeo. Libera dosis de 1-80 unidades por inyección, en pasos de 1 unidad.
- La pluma Toujeo DoubleStar contiene 900 unidades de Toujeo. Libera dosis de 2-160 unidades por inyección, en pasos de 2 unidades.
 - Para reducir una posible infradosificación, se recomienda Toujeo DoubleStar para pacientes que necesiten al menos 20 unidades al día.
- Si no se han realizado pruebas de seguridad antes del primer uso de la nueva pluma, se puede producir una infradosificación de insulina.

Para evitar una sobredosis grave, nunca se debe usar una jeringa para extraer Toujeo del cartucho de la pluma precargada (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.9). Antes de cada inyección se debe insertar una aguja nueva estéril. Las agujas deben ser desechadas inmediatamente después de su uso. Las agujas no se deben reutilizar, ya que incrementa el riesgo de bloqueo de la aguja y puede causar infradosificación o sobredosis. Utilizando una aguja nueva estéril para cada inyección también se minimiza el riesgo de contaminación e infección. En el caso de bloqueo de la aguja, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el paso 3 de las instrucciones de uso que acompañan al prospecto (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las agujas usadas deben desecharse en un contenedor resistente a los pinchazos o de acuerdo con los requisitos locales.

Las plumas vacías nunca se deben reutilizar y deben desecharse de forma segura. Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, la pluma de insulina nunca debe ser utilizada por más de una persona, ni siquiera cuando se cambia la aguja (ver sección 4.2).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland, D-65926 Frankfurt am Main, Germany.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/133/034.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 de junio de 2000. Fecha de la última renovación: 17 de febrero de 2015.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto de 2020. Representante local: Sanofi Aventis, S. A. C/Josep Pla, 2, 08019 Barcelona, España. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Toujeo 300 unidades/mL SoloStar, solución inyectable en pluma precargada - 3 plumas 1,5 mL (CN: 706414.5). PVP: 48,68 €. PVP IVA: 50,63 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de larga duración. Financiado por el SNS. Aportación reducida.

Toujeo 300 unidades/mL DoubleStar, solución inyectable en pluma precargada - 3 plumas 3 mL (CN: 727918.1). PVP: 97,36 €. PVP IVA: 101,25 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Tratamiento de larga duración. Financiado por el SNS. Aportación reducida.

Referencias

01. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Vol. 87, *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier; 2010. p. 4–14.
02. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, *et al*. Prevalence of Obesity, Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors in Andalusia (Southern Spain). Comparison With National Prevalence Data. The Di@bet.es Study. *Rev Española Cardiol (English Ed [Internet])*. 2014 Jun [cited 2020 Aug 17];67(6):442–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24863592/>
03. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American diabetes association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med [Internet]*. 2016 Apr 19 [cited 2020 Aug 17];164(8):542–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928912/>
04. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *Br Med J [Internet]*. 2000 Aug 12 [cited 2020 Aug 17];321(7258):405–12. Disponible en: <http://www.bmj.com/>
05. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Vol. 43, *Diabetes care*. NLM (Medline); 2020. p. S14–31.
06. Chatterjee S, Davies MJ. Current management of diabetes *mellitus* and future directions in care. *Postgrad Med J [Internet]*. 2015 Nov 1 [cited 2020 Aug 17];91(1081):612–21. Disponible en: <http://pmj.bmj.com/>
07. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. 2011 [cited 2020 Aug 17];93(SUPPL. 1):S2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864746/>
08. Casagrande SS, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care [Internet]*. 2013 Aug 1 [cited 2020 Aug 17];36(8):2271–9. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/36/8/2271>
09. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, *et al*. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care [Internet]*. 2012 Apr [cited 2020 Aug 17];35(4):774–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22344609/>
10. Pérez A, Franch J, Cases A, González Juanatey JR, Conthe P, Gimeno E, *et al*. Relación del grado de control glucémico con las características de la diabetes y el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Estudio DIABES. *Med Clin (Barc) [Internet]*. 2012 May 5 [cited 2020 Aug 17];138(12):505–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118974/>
11. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I, *et al*. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes *mellitus*: a population-based study in Catalonia, Spain. *Eur J Heal Econ [Internet]*. 2016 Nov 1 [cited 2020 Aug 17];17(8):1001–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26542160/>
12. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: A review [Internet]. Vol. 62, *International Journal of Clinical Practice*. Wiley-Blackwell; 2008 [cited 2020 Aug 17]. p. 76–87. Disponible en: </pmc/articles/PMC2228386/?report=abstract>
13. Conthe P, Mata M, Orozco D, Pajuelo F, Barreto CS, Anaya SF, *et al*. Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes *mellitus* patients in primary care in Spain. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. 2011 Jan [cited 2020 Aug 17];91(1):108–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21035225/>
14. Ahrén B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes [Internet]. Vol. 9, *Vascular health and risk management*. Dove Press; 2013 [cited 2020 Aug 17]. p. 155–63. Disponible en: </pmc/articles/PMC3639216/?report=abstract>
15. Peyrot M, Rubin RR, Khunti K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes [Internet]*. 2010 [cited 2020 Aug 17];4 Suppl 1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20394886/>
16. DePablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, DeRivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: Results in Spain of the PANORAMA study. *Endocrinol y Nutr (English Ed [Internet])*. 2014 Jan 1 [cited 2020 Aug 17];61(1):18–26. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-nutricion-english-edition--412-articulo-quality-life-satisfaction-with-treatment-S2173509314000130>
17. Shah VN, Moser EG, Blau A, Dhingra M, Garg SK. The future of basal insulin [Internet]. Vol. 15, *Diabetes Technology and Therapeutics*. Mary Ann Liebert Inc.; 2013 [cited 2020 Aug 17]. p. 727–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23965036/>

18. EPAR - European Public Assessment Report. Optinsulin. Eur Med Agency (EMA) www.ema.europa.eu.
19. Aventis. S. Toujeo®. Ficha técnica. Agencia Española Medicam y Prod Sanit www.aemps.gob.es.
20. EPAR - European Public Assessment Report. Toujeo®. Eur Med Agency (EMA) www.ema.europa.eu.
21. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel long-acting insulin formulation [Internet]. Vol. 14, *Expert Opinion on Biological Therapy, Informa Healthcare*; 2014 [cited 2020 Aug 17]. p. 1849–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311556/>
22. Kuerzel GU, Shukla U, Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Venter C, *et al*. Biotransformation of insulin glargine after subcutaneous injection in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2003 [cited 2020 Aug 17];19(1):34–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12661778/>
23. McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: A review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes *mellitus* [Internet]. Vol. 61, *Drugs*. Adis International Ltd; 2001 [cited 2020 Aug 17]. p. 1599–624. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11577797/>
24. Kramer W. New approaches to the treatment of diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(SUPPL. 2).
25. Sommerfeld MR, Müller G, Tschank G, Seipke G, Habermann P, Kurrle R, *et al*. In Vitro Metabolic and Mitogenic Signaling of Insulin Glargine and Its Metabolites. Maedler K, editor. *PLoS One* [Internet]. 2010 Mar 4 [cited 2020 Aug 17];5(3):e9540. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0009540>
26. Agin A, Jeandidier N, Gasser F, Grucker D, Sapin R. Glargine blood biotransformation: in vitro appraisal with human insulin immunoassay. *Diabetes Metab*. 2007 Jun 1;33(3):205–12.
27. Bolli GB, Dahmen R, Hahn AD, Heise T, Schmidt R, Becker RHA, *et al*. Plasma exposure to insulin glargine and its metabolites M1 and M2 after subcutaneous injection of therapeutic and suprathreshold doses of glargine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Aug 17];35(12):2626–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23093664/>
28. Lucidi P, Porcellati F, Rossetti P, Candeloro P, Andreoli AM, Cioli P, *et al*. Metabolism of insulin glargine after repeated daily subcutaneous injections in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2020 Aug 17];35(12):2647–9. Disponible en: www.ncss.com
29. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RHA. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2014 [cited 2020 Aug 17];16(9):873–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24571126/>
30. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin Glargine 100 Units/mL. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Aug 17];38(4):637–43. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/>
31. Bailey TS, Pettus J, Roussel R, Schmider W, Maroccia M, Nassr N, *et al*. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Aug 17];44(1):15–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153485/>
32. Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2020 Aug 17];17(3):261–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25425394/>
33. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien M, Guo H, Muehlen-Bartmer I, *et al*. Comparison of insulin glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: Continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2020 Aug 17];40(4):554–60. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/>
34. Dailey G, Lavernia F. A review of the safety and efficacy data for insulin glargine 300units/ml, a new formulation of insulin glargine [Internet]. Vol. 17, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2015 [cited 2020 Aug 17]. p. 1107–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139151/>
35. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and meal-time insulin: Glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2020 Aug 17];37(10):2755–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25078900/>

36. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, *et al.* 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, Obes Metab* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2020 Aug 17];17(9):835–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25846721/>
37. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, *et al.* New insulin glargine 300units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: Glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (Edition 2). *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Aug 17];37(12):3235–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25193531/>
38. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer M, Sestakauskas K, Goyeau H, *et al.* New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: A randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Aug 17];17(4):386–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641260/>
39. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Rojas M, Espinasse M, *et al.* New insulin glargine 300Units/mL versus glargine 100 Units/mL in people with type 1 diabetes: A randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Aug 17];38(12):2217–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26084341/>
40. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, *et al.* New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: Glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Aug 17];18(4):375–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662964/>
41. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, *et al.* New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: Glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2020 Aug 17];18(4):366–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662838/>
42. Danne T, Tamborlane W V., Malievsky OA, Franco DR, Kawamura T, Demissie M, *et al.* Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Aug 18];43(7):1512–9. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/05/19/dc19-1926>
43. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, *et al.* 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, Obes Metab* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2020 Aug 17];17(9):859–67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25929311/>
44. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, *et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: The EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Aug 17];17(12):1142–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26172084/>
45. Riddle M, Home P, Avogaro A *et al.* A clinically defined nocturnal window for analysis of hypoglycemia with new insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes (T2DM). *Bost (MA), EEUU*. 2015;
46. Roussel R, d’Emden MC, Fisher M, Ampudia-Blasco FJ, Stella P, Bizet F, *et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes switching from twice-daily basal insulin to once-daily insulin glargine 300 U/mL or insulin glargine 100 U/mL (EDITION 1 and EDITION 2 subgroup analysis). *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Aug 17];20(2):448–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736942/>
47. Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, Goyeau H, Lauand F, Niemoeller E, *et al.* Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 18]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515543/>
48. Yale JF, Aroda VR, Charbonnel B, Sinclair AJ, Trescoli C, Cahn A, *et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: A patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Oct 30];46(2):110–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366067/>



49. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, *et al.* A randomized controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 units/mL versus 100 Units/mL in older people with type 2 diabetes: Results from the SENIOR study. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Oct 30];41(8):1672–80. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc18-0168/-/DC1>.<http://www.diabetesjournals.org/content/diabetes-core-update-podcasts>.
50. Javier Escalada F, Halimi S, Senior PA, Bonnemaire M, Cali AMG, Melas-Melt L, *et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia benefits with insulin glargine 300 U/mL extend to people with type 2 diabetes and mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2020 Aug 17];20(12):2860–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003642/>
51. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 May [cited 2020 Aug 17];30(6):1370–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17363757/>
52. Kovatchev B, Meng Z, Cali AMG, Perfetti R, Breton MD. Low Blood Glucose Index and Hypoglycaemia Risk: Insulin Glargine 300 U/mL Versus Insulin Glargine 100 U/mL in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(6):1293–302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304086/>
53. Perez A, Carrasco-Sánchez FJ, González C, Seguí-Ripoll JM, Trescolí C, Ena J, *et al.* Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) during hospitalization and therapy intensification at discharge in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes: results of the phase IV COBALTA trial. *BMJ open diabetes Res care.* 2020 Sep 1;8(1).
54. Pasquel FJ, Lansang MC, Khowaja A, Urrutia MA, Cardona S, Albury B, *et al.* A Randomized Controlled Trial Comparing Glargine U300 and Glargine U100 for the Inpatient Management of Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes: Glargine U300 Hospital Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(6):1242–8. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2020/04/07/dc19-1940>
55. Hassanein M, Akif Buyukbese M, Malek R, Pilorget V, Naqvi M, Berthou B, *et al.* Real-world safety and effectiveness of insulin glargine 300 U/mL in participants with type 2 diabetes who fast during Ramadan: The observational ORION study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Aug 1;166:108189.
56. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, *et al.* More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: The randomized head-to-head bright trial. *Diabetes Care.* American Diabetes Association Inc.; 2018. p. 2147–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104294/>
57. Haluzík M, Cheng A, Müller-Wieland D, Westerbacka J, Bosnyak Z, Lauand F, *et al.* Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(8):1369–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243043/>
58. Charbonnel B, Aroda VR, Westerbacka J, Lauand F, Boelle E, Cheng AY, *et al.* 131-LB: Differences in HbA1c Reduction between Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) and Insulin Degludec 100 U/mL (IDeg-100) in Adults ≥ 70 Years of Age with T2DM in the BRIGHT Trial. *Diabetes.* 2019;68(Supplement 1):131-LB. Disponible en: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/Supplement_1/131-LB
59. Meneghini L, Blonde L, Gill J, Dauchy A, Bacevicius A, Strong J, *et al.* Insulin glargine 300 U/mL versus first-generation basal insulin analogues in insulin-naïve adults with type 2 diabetes: 12-month outcomes of ACHIEVE Control, a prospective, randomized, pragmatic real-life clinical trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2020; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32538550/>
60. Conget I. *Efectividad y seguridad de la insulina glargina 300U/mL (Gla-300) en comparación con insulina degludec 100U/mL (IDeg-100) en pacientes adultos con DM1 inadecuadamente controlados con insulina basal. Estudio de resultados en monitorización continua de glucosa.* Presentación oral nº O-50, XXXI Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, 21-23 de Junio 2020.
61. Conget I *et al.* Effectiveness and safety of Gla-300 vs. IDeg-100 evaluated with continuous glucose monitoring profile in adults with type 1 diabetes in routine clinical practice in Spain: OneCARE study. *European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting 2020, from September 21-25, 2020.* P-670.
62. Zhou FL, Ye F, Berhanu P, Gupta VE, Gupta RA, Sung J, *et al.* Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs. other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(5):1293–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29272064/>

63. Bailey TS, Wu J, Zhou FL, Gupta RA, Menon AA, Berhanu P, *et al.* Switching to insulin glargine 300 units/mL in real-world older patients with type 2 diabetes (DELIVER 3). *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(11):2384–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264346/>
64. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R, Zhou FL, Bosnyak Z, Preblich R, *et al.* Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(9):2148–58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29938887/>
65. Sullivan SD, Nicholls CJ, Gupta RA, Menon AA, Wu J, Westerbacka J, *et al.* Comparable glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes after initiating insulin glargine 300 units/mL or insulin degludec: The DELIVER Naïve D real-world study. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(9):2123–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144445/>
66. Sullivan SD, Freemantle N, Menon AA, Gupta R, Wu J, Nicholls C, *et al.* 133-LB: High Hypoglycemia Risk Patients with T2D on First-Generation Basal Insulins (BI) in the U.S. Have a Lower Risk of Hypoglycemia after One Year following Switch to Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. First-Generation BIs (DELIVER - High Risk). *Diabetes.* 2019;68(Supplement 1):133-LB. Disponible en: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/Supplement_1/133-LB
67. Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, Bosnyak Z, Westerbacka J, Berria R, *et al.* Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First- and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther.* 2019;10(2):617–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30767173/>
68. Pohlmeier H, Berard L, Brulle-Wohlhueter C, Wu J, Dahmen R, Nowotny I, Klonoff D. Ease of Use of the Insulin Glargine 300 U/mL Pen Injector in Insulin-Naïve People With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017 Mar;11(2):263-269. doi: 10.1177/1932296816668877.
69. Russell-Jones D, Dauchy A, Delgado E, Dimitriadis G, Frandsen HA, Popescu L, *et al.* Take Control: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of self-versus physician-managed titration of insulin glargine 300U/mL in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(7):1615–24. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.1369>