



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de insulina asparta (Fiasp[®]) en diabetes mellitus

IPT, 10/2018. V1

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2018[†]

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, que asocia a largo plazo diversas complicaciones multiorgánicas, tanto micro como macrovasculares, y cuya prevalencia va en aumento en las últimas décadas. Recientemente, el estudio Di@bet.es realizado en población española mayor de edad, estimó una prevalencia global en torno a un 13,8 % (1), siendo más frecuente la DM tipo 2, en el 90% de los casos (2).

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina, originada por la destrucción autoinmune o idiopática de las células β pancreáticas, mientras que la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está relacionada con el desarrollo de hiperglucemia ocasionado por un déficit relativo de insulina, secundario a una resistencia crónica de la insulina en los tejidos periféricos (3, 4).

Un control metabólico deficitario, se asocia a un aumento de las complicaciones crónicas, a un aumento de la mortalidad prematura, siendo además una de las principales causas de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en la población activa de los países occidentales, asociándose además a un aumento de la mortalidad prematura. El tratamiento precoz y multifactorial de la hiperglucemia y del riesgo cardiovascular, retrasa la aparición de complicaciones crónicas y mejora la calidad y esperanza de vida en los pacientes con DM (5).

El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar e incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo (4, 6, 7, 8).

El tratamiento de los pacientes con DM1 se basa fundamentalmente en la insulinoterapia intensiva subcutánea, combinada y coordinada, con una dieta saludable, estimación de la ingesta de carbohidratos y el desarrollo de actividad física. Esta estrategia debe ir acompañada de la monitorización de los valores de glucemia capilar, con el fin de alcanzar los objetivos terapéuticos* y para realizar el ajuste de la dosis de insulinoterapia (4). El régimen óptimo de insulinoterapia intensiva combina la administración de insulina basal (administrada 1 ó 2 veces al día) junto con la administración complementaria de insulina de acción rápida preprandial subcutánea (SC), o bien la terapia de infusión continua de insulina subcutánea mediante bomba de insulina (ICSI). Las insulinas basales se pueden clasificar en insulinas basales de acción intermedia (insulina NPH), insulinas basales de acción prolongada (insulina glargina U100 (I GLAR) o insulina detemir (I DET), y finalmente insulinas de acción ultralenta, insulina degludec (I DEG) o insulina glargina U300. Las insulinas de acción rápida actualmente comercializadas con el fin de controlar la hiperglucemia postprandial son la insulina regular (Actrapid) y los análogos rápidos de insulina: insulinas lispro, aspart y glulisina (4,8).

En el manejo de la DM2, el primer escalón terapéutico consiste en el inicio de tratamiento farmacológico con metformina (MET), asociado a modificaciones del estilo de vida, pérdida ponderal de un 5-10% del peso y a la práctica regular de ejercicio físico. Habitualmente, cuando el uso de MET, junto con las modificaciones del estilo de vida, no son suficientes para lograr un control adecuado[‡], el siguiente escalón terapéutico consiste en añadir una sulfonilurea (SU). En aquellos pacientes con DM2 en los que no se logra alcanzar el objetivo de control metabólico a pesar del tratamiento combinado con doble o triple terapia farmacológica, o en aquellos pacientes con descompensación metabólica y clínica cardinal de diabetes, se inicia terapia farmacológica con insulina subcutánea (6-8). La mayoría de las veces, se suele iniciar tratamiento insulino terapéutico de forma escalonada, empleando inicialmente exclusivamente una o dos dosis de insulina basal y manteniendo el tratamiento con MET, excepto contraindicación. En los casos en los que la HbA1c sea muy elevada ($\geq 10-12\%$) y exista asociado la presencia de clínica cardinal, puede iniciarse terapia insulínica intensiva con insulina basal asociada a insulina rápida preprandial antes de las comidas principales (8). En cualquier caso, el tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores intrínsecos del paciente, como su edad y la expectativa de vida, la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control metabólico previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes (9-10).

INSULINA ASPARTA (FIASP[®])

Insulina asparta (I ASPAR) está autorizada para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos.

Fiasp[®] está disponible como solución inyectable en pluma precargada y cartucho (3 ml) y vial (10 ml) en una única presentación de 100 UI/ml (11).

Los requerimientos totales de insulina diaria en adultos se encuentran entre 0,5-1 UI/kg/día, aunque ésta debe individualizarse en función de las necesidades de cada paciente. Serán necesarios ajustes de dosis en caso de modificación de la actividad física, cambios en la ingesta dietética o la presencia de enfermedades intercurrentes. Las glucemias se deberán monitorizar para conseguir control glucémico adecuado.

Fiasp se administra vía subcutánea (SC), en combinación con insulinas de acción intermedia o prolongada. La dosis inicial recomendada viene determinada por el tipo de diabetes:

- DM1: la dosis inicial recomendada en pacientes naïve a insulina es aproximadamente el 50% de la dosis total diaria de insulina, como insulina preprandial, que se debe repartir entre las comidas principales. Como regla general se puede iniciar con de 0,2-0,4 UI/Kg/día. El 50% restante se debe administrar como insulina de acción intermedia, o prolongada.
- DM2: comenzar con una dosis de 4 UI en una o más de las comidas principales. El número de inyecciones y el ajuste de la dosis dependerá del objetivo glucémico buscado y de la composición de las comidas. Para el ajuste se puede seguir el siguiente esquema:

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 6 de junio de 2017.

[‡] Objetivos de HbA1c: Pacientes jóvenes y recién diagnosticados sin comorbilidad: <6,5%. Pacientes < 70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y con menos de 10 años de evolución: <6,5-7,5%; > 70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas, con más de 10 años de evolución: <7,5-8,5% (7,9,10).

Tabla 1. Ajuste de dosis

Auto medición de glucemia plasmática		Ajuste de dosis
mmol/L	mg/dl	UI
<4	<71	-1
4-6	71-108	No ajustar
>6	>108	+1

Dosis antes del desayuno se debe ajustar de acuerdo al valor de glucemia prealmuerzo del día previo.
Dosis antes del almuerzo se debe ajustar de acuerdo al valor de glucemia precena del día previo.
Dosis antes de la cena se debe ajustar de acuerdo al valor de glucemia al acostarse del día previo.

Una unidad de Fiasp[®] se corresponde con 1 UI de insulina humana o 1 UI de cualquier análogo de insulina de acción rápida comercializados actualmente. Se recomienda una administración en forma de inyección SC o a través de perfusión SC continua mediante bomba de infusión. También se puede administrar vía intravenosa (IV), por profesionales sanitarios.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes de edad > 75 años es limitada.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Pueden ver reducidos sus requerimientos de insulina, por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha de las glucemias para un ajuste de dosis individualizado.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de Fiasp[®] en niños y adolescentes de edad <18 años no ha sido establecida, por lo que no se pueden hacer recomendaciones posológicas

Farmacología

Es un análogo de insulina humana, de acción rápida. Actúa reduciendo los niveles de glucemia mediante la estimulación de la captación periférica de glucosa (principalmente en músculo esquelético y tejido adiposo) y la inhibición de la producción hepática de glucosa. Además, inhibe la lipólisis en el adipocito, inhibe la proteólisis y estimula la síntesis de proteínas.

En relación a otras I ASPAR disponibles, Fiasp[®] está formulada con nicotinamida (vitamina B3) y L-arginina, lo que resulta en una absorción inicial y por lo tanto, un inicio de acción más rápido (5 minutos). La duración de acción en relación a otras I ASPAR es más corta, de entre 3 a 5 horas.

Eficacia (12)

La eficacia ha sido evaluada en base a tres ensayos clínicos en pacientes con DM1 (EC 3852) y DM2 (EC3853 y EC4049). Además, se llevaron a cabo dos estudios de soporte en pacientes con DM1 (EC 3931 y 3930) en los que se evaluó la administración a través de bombas de infusión continua SC.

Estudio en DM1 (EC 3852)

Estudio multicéntrico, aleatorizado, paralelo y doble ciego en el que se comparó Fiasp[®] frente a comparador activo (NovoRapid[®]), administrados de 0-2 minutos antes de las comidas (mealtime). Ambos grupos recibieron combinación con I DET una o dos veces al día. En un periodo previo de 8 semanas los pacientes ajustaron y optimizaron su tratamiento para recibir I DET como insulina basal. La duración fue de 26 semanas, ampliando a 26 semanas adicionales, con el fin de obtener resultados de seguridad. Además, se comparó Fiasp[®] administrado antes de las comidas vs 20 minutos tras el inicio de la comida (postmeal), de forma abierta y durante 26 semanas de tratamiento.

El estudio incluyó pacientes adultos diagnosticados de DM1 con índice de masa corporal (IMC) ≤ 35 Kg/m², HbA1c ≤ 9,5% y tratados previamente con insulina basal.

La variable principal de eficacia fue la reducción de HbA1c tras 26 semanas de tratamiento, con el objetivo de demostrar la no-inferioridad de Fiasp[®] vs NovoRapid[®], administrados 0-2 minutos antes de las comidas, ambos en combinación con insulina detemir. El margen de no-inferioridad establecido fue del 0,4%.

Las variables secundarias fueron el cambio en la glucemia postprandial (GPP) medida a las 2 horas tras ingesta, número de episodios de hipoglucemia confirmada, cambios en el peso corporal, con el objetivo de demostrar la superioridad de Fiasp[®] vs NovoRapid[®]. Éstas se evaluaron si, se confirmaba la no-inferioridad para la variable principal y utilizando un test de secuencia fija jerarquizada.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados del estudio 3852 DM1

Estudio 3852			
(26 semanas de tratamiento)	Fiasp [®] (mealtime) [#] (n= 381)	Fiasp [®] (postmeal) [#] (n= 382)	NovoRapid [®] (mealtime) [#] (n= 380)
Variable principal (no-inferioridad)			
Valor basal	7,62 (±0,71)	7,63 (±0,72)	7,58 (±0,68)
Cambio HbA1c respecto al basal (%)	-0,32	-0,13	-0,17
	Fiasp [®] vs NovoRapid ^a	Fiasp [®] vs NovoRapid ^b	
Comparación (diferencia estimada); IC95%	-0,15 (-0,23;-0,07)	0,04 (-0,04;0,12)	
Variabes secundarias (superioridad)			
Cambio en incremento GPP 2 horas respecto al basal (mg/dL)	-5,26	12,07	6,85
Comparación (diferencia estimada, mg/dL); IC95%	-12,01 (-23,33;-0,70)	5,40 (-6,13; 16,76)	
Episodios de hipoglucemia (paciente/año) (%)	59,0 (92,7%)	54,4 (95,0%)	58,7 (97,4%)
Comparación (ratio estimado); IC95%	1,01 (0,88;1,15)	0,92 (0,81;1,06)	
Cambio en peso corporal (Kg)	0,67	0,70	0,55
Comparación (diferencia estimada); IC95%	0,12 (-0,30;0,55)	0,16 (-0,27;0,58)	

[#] Administrado junto con insulina basal (I DET)

^a Fiasp[®] mealtime vs NovoRapid mealtime

^b Fiasp[®] postmealtime vs NovoRapid mealtime

GPP: glucemia postprandial (medida 2 horas tras ingesta)

El estudio demostró la no-inferioridad de Fiasp[®] frente a NovoRapid[®], cuando se administró antes y después de las comidas, en pacientes con DM1. Además, Fiasp[®] demostró ser superior estadísticamente a NovoRapid[®] en la reducción de la GPP, 2 horas tras la ingesta. Pero Fiasp[®] no demostró ser superior a NovoRapid[®] en el número de episodios de hipoglucemia confirmada, cuando se administró antes de las comidas, por lo que la evaluación de la superioridad finalizó con esa variable.

En relación al control de las dos formulaciones de I ASP sobre la GPP, Fiasp[®] redujo y NovoRapid[®] aumentó la GPP 2 horas tras la ingesta administrados antes de las comidas en relación al dato basal, con una diferencia estimada que se consideró estadísticamente significativa [-12,07 mg/dL IC95%(-23,24;-0,72)]. Esta diferencia en GPP entre Fiasp[®] y NovoRapid[®] fue más marcada cuando la glucemia se midió 1 hora tras la ingesta [-21,26 mg/dL IC95% (-29,73;-12,79)].

Cuando Fiasp[®] se administró 20 minutos tras el inicio de la comida, el incremento de la GPP 1 hora tras la ingesta aumentó en relación al dato basal tanto para Fiasp[®] como para NovoRapid[®], con una diferencia estimada que se consideró estadísticamente significativa, a favor de NovoRapid [16,76 mg/dL IC95%(8,29; 25,23)]. No hubo diferencias estadísticas entre Fiasp[®] administrado tras la ingesta y NovoRapid[®] para las GPP a las 2, 3 y 4 horas tras la ingesta.

En la fase de extensión de 26 semanas adicionales se incluyeron un total de 675 pacientes, 337 (88,5 %) y 338 (88,9 %) en los grupos que recibieron Fiasp[®] y NovoRapid[®], respectivamente. La diferencia objetivada en términos de reducción de HbA1c tras 52 semanas de tratamiento fue -0,10% (IC95% -0,19;-0,00) y aunque mantuvo la significación estadística, esta diferencia fue menor que en la observada semana 26 de tratamiento. Las diferencias encontradas en GPP fue sólo estadísticamente significativa 1 hora tras la ingesta [-16,40 mg/dL IC95%(-25,23;-7,75)].

Estudio en DM2 (EC 3853)

Estudio multicéntrico, aleatorizado, paralelo y doble ciego en el que se comparó Fiasp[®] frente a comparador activo (NovoRapid[®]), administrados de 0-2 minutos antes de las comidas (mealtime). Ambos grupos recibieron combinación con I GLAR una vez al día asociado a MET. En un periodo previo de 8 semanas los pacientes ajustaron su tratamiento para interrumpir cualquier antidiabético oral (ADO), excepto la MET, ajustando y optimizando la dosis de insulina basal. La duración del estudio fue de 26 semanas, ampliando a 30 días adicionales, con el fin de obtener resultados de seguridad.

El estudio incluyó pacientes adultos diagnosticados de DM2 con índice de masa corporal (IMC) \leq 40 Kg/m², HbA1c entre 7-9,5% y tratados previamente con insulino terapia basal.

La variable principal de eficacia fue la reducción de los niveles de HbA1c tras 26 semanas de tratamiento, con el objetivo de demostrar la no-inferioridad de Fiasp[®] vs NovoRapid[®], administrados 0-2 minutos antes de las comidas, ambos en combinación con I GLAR. El margen de no-inferioridad establecido fue del 0,4%.

Las variables secundarias fueron el cambio en la glucemia postprandial (GPP) medida a las 2 horas tras ingesta, número de episodios de hipoglucemia confirmada, cambios en el peso corporal, con el objetivo de demostrar la superioridad de Fiasp[®] vs NovoRapid[®]. Éstas se evaluaron si, se confirmaba la no-inferioridad para la variable principal y utilizando un test de secuencia fija jerarquizada.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 3.

El estudio demostró la no-inferioridad de Fiasp[®] frente a NovoRapid[®], cuando se administró antes de las comidas, en pacientes con DM2. Además, Fiasp[®] no consiguió demostrar la superioridad frente a NovoRapid[®] en la reducción de la glucemia postprandial, 2 horas tras la ingesta, por lo que la evaluación de la superioridad finalizó con esa variable.

Fiasp[®] y NovoRapid[®] administrados antes de las comidas redujeron la GPP 2 horas tras la ingesta, con una diferencia estimada que no se consideró estadísticamente significativa [-6,49 mg/dL IC95%(-14,59;1,44)]. La diferencia en la reducción en la GPP 1 hora tras la ingesta se consideró estadísticamente significativa [-1,63 mg/dL IC95%(-19,64;-1,62)].

Estudio en DM2 (EC 4049)

Estudio aleatorizado, abierto, paralelo de 18 semanas de duración en el que se comparó en pacientes con DM2, la administración de Fiasp[®] asociado a MET + insulina basal vs MET + I basal. Tanto la insulina basal empleada (I DET o I GLAR o I NPH) como la dosis de MET utilizada se mantuvieron para cada paciente en relación a la fase previa a la aleatorización.

El estudio incluyó un total de 236 pacientes con un índice de masa corporal (IMC) \leq 40 Kg/m², HbA1c en torno a 7-9% y tratados previamente con insulina basal.

La variable principal de eficacia fue la reducción de HbA1c tras 18 semanas de tratamiento, con el objetivo de demostrar la superioridad de Fiasp[®] administrado en asociación con insulina basal vs insulina basal, ambos junto con MET, mostrándose una diferencia de -0,94 (IC 95% -0,17; -0,72).

Estudios de soporte en DM1

Dos ensayos de 37 y de 43 pacientes (estudio 3931 y 3930 respectivamente) se diseñaron para evaluar la compatibilidad de Fiasp[®] en el uso de bombas de infusión continua SC comparada con NovoRapid, durante 3 meses. En ambos ensayos Fiasp[®] mostró ser efectiva en el control de la glucemia, medida como reducción en términos de HbA1c y comparable a NovoRapid.

Tabla 3. Resultados del estudio 3853 DM2

(26 semanas de tratamiento)	Fiasp [®] (mealtime) [#] (n= 345)	NovoRapid [®] (mealtime) [#] (n= 344)
Variable principal (no-inferioridad)		
Valor basal	7,96 (\pm 0,68)	7,89 (\pm 0,71)
Cambio HbA1c respecto al basal (%)	-1,38	-1,36
	Fiasp [®] vs NovoRapid	
Comparación (diferencia estimada); IC95%	-0,02 (-0,15;0,10)	
Variables secundarias (superioridad)		
Cambio en incremento GPP 2 horas respecto al basal (mg/dL)	-58,38	-51,71
Comparación (diferencia estimada, mg/dL); IC95%	-6,57 (-14,54;1,41)	
Episodios de hipoglucemia (paciente/año) (%)	17,9 (76,8%)	16,6 (73,3%)
Comparación (ratio estimado); IC95%	1,09 (0,88;1,36)	
Cambio en peso corporal (Kg)	2,67	2,68
Comparación (diferencia estimada); IC95%	0,00 (-0,60;0,61)	

[#] Administrado junto con insulina basal (I GLAR)+MET
GPP: glucemia postprandial (medida 2 horas tras ingesta).

Seguridad

La evaluación de la seguridad se llevó a cabo a partir de los datos aportados por los dos estudios pivotaes en pacientes con DM1 y DM2 (EECC 3852 y 3853, respectivamente). Los resultados del tercer estudio pivotal (EC 4049) y de los estudios de soporte (EC 3931 y 3930) se emplearon para apoyar los resultados de seguridad de los pivotaes así como para evaluar la compatibilidad de Fiasp[®] en el uso de bombas de infusión continua SC (12).

Eventos adversos de especial interés

La proporción de pacientes que experimentó efectos adversos (EA) en ambos estudios pivotaes combinados fue del 61% (394 eventos/100 pacientes/año) y 65% (387 eventos/100 pacientes/año) para Fiasp[®] y NovoRapid[®], respectivamente. No se encontraron diferencias en relación a la gravedad, la frecuencia o en relación al fármaco estudiado.

Los EA más frecuentemente comunicados (en \geq 5% de los pacientes) fueron nasofaringitis (37,1 y 33,9 eventos/100 pacientes/año), infección del tracto respiratorio superior (14,9 y 17,8 eventos/100 pacientes/año) y cefalea (14,8 y 17,2 eventos/100 pacientes/año), para Fiasp[®] y NovoRapid[®], respectivamente.

Los EA fueron en general más comunes en los pacientes con DM1 (73%) que en los pacientes con DM2 (53%) sin diferencias aparentes entre ambos fármacos.

Hipoglucemia

Aproximadamente el 98% de los pacientes en el EC 3852 y el 94% de los pacientes en el estudio 3853 experimentaron algún episodio de hipoglucemia. El 8% de los pacientes con DM1 y el 3,5% de los pacientes con DM2 comunicaron episodios de hipoglucemia confirmada (glucemias ≤ 70 mg/dl) o hipoglucemia grave (glucemias ≤ 70 mg/dl acompañadas de sintomatología relacionada con hipoglucemia).

En el caso de los pacientes con DM1, la frecuencia de sujetos con eventos de hipoglucemia grave o confirmada 1 hora tras la ingesta, fue superior para el grupo que recibió Fiasp® antes de las comidas que para NovoRapid® o Fiasp® tras las comidas (33,9%, 28,4% y 22,5%, respectivamente, correspondiendo con unas tasas de 147,6, 96,4 y 71,6 eventos/100 pacientes/año, respectivamente). Estas diferencias se consideraron estadísticamente significativas. Sin embargo a partir de las 2 horas tras la ingesta, estas diferencias no fueron significativas.

En el caso de pacientes con DM2 las tasas de hipoglucemias confirmadas o graves, 2 horas tras el inicio de la ingesta fueron estadísticamente superiores para Fiasp® que para NovoRapid® (32,8 % y 28,2% de los pacientes, representando 226,5 y 148,5 eventos/100 pacientes/año, respectivamente). Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en el resto de horarios post ingesta evaluados.

Reacciones en el lugar de inyección

En los resultados combinados de los EECC 3852, 3853 y 4049, las tasas de reacción en el lugar de inyección fueron superiores para Fiasp® (23 eventos, 3,8 episodios/100 pacientes/año) que para los comparadores (10 eventos, 2,4 episodios/100 pacientes/año). Ninguno se consideró grave.

Cuando se incluyeron los resultados de los estudios de soporte 3930 y 3931 el número total ascendió a 30 eventos en los grupos que recibieron Fiasp® frente a 10 en los comparadores. Veintinueve de estos 40 eventos ocurrieron en pacientes con DM1. En el estudio 3852 hubo 22 eventos relacionados con reacción en el lugar inyección, de los cuales 19 fueron en los grupos asignados a Fiasp®, sin diferencias entre el tiempo de administración (mealtime o post-mealtime).

Errores de medicación

Un total de 65 eventos relacionados con la administración de fármaco equivocado ocurrió en el 5% de los pacientes (55), siendo superior en el EC 3852 (DM1) que en el EC 3853 (DM2). Este hecho pudo estar relacionado con el enmascaramiento utilizado para Fiasp®, NovoRapid® y IDET, cuyos sistemas de administración utilizados presentaban ciertas similitudes. Con el fin de validar el inyector diseñado para Fiasp®, y evaluar si podía distinguirse del de otros sistemas inyectores similares, se llevó a cabo un test de uso correcto, que incluyó 87 pacientes, de los cuales 21 presentaban ceguera para los colores. Todos los sujetos demostraron poder distinguir el inyector de Fiasp® sin que se produjeran errores en el uso del mismo.

Eventos adversos graves

Las tasas de EA graves fueron similares para Fiasp® y para NovoRapid® (15,4 y 15,3 episodios/100 pacientes/año) con frecuencias de alrededor del 6% para ambos fármacos, sin diferencias entre DM1 Y DM2. El EA grave más frecuente fue la hipoglucemia y los eventos relacionados. Excluyendo la hipoglucemia no se comunicaron EA graves ni en $\geq 1\%$ ni en $\geq 2\%$ de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Muertes

Se comunicaron 5 muertes tras la aleatorización (2 en el grupo Fiasp®, 2 en el grupo comparador y 1 en la fase de extensión del estudio 3852), de los cuales 3 tenían diagnóstico de DM2 y 2 de DM1. El número de muertes fue similar entre ambos fármacos.

La causa de las muertes ocurridas en pacientes con DM2 fue clasificada como de origen cardiovascular. La relación entre las muertes y el fármaco fue considerada poco probable en 4 de las 5 muertes. En el estudio 3853 un evento de embolia pulmonar fue clasificado como posiblemente relacionado con el fármaco de estudio (Fiasp®).

Inmunogenicidad y reacciones alérgicas

Las tasas de reacciones alérgicas fueron similares para Fiasp® y comparador, y ninguna se consideró grave (6,2 y 7,0 episodios/100 pacientes/año, para Fiasp® y NovoRapid®, respectivamente).

El EA más frecuentemente comunicado como reacción alérgica fue la erupción cutánea, con una tasa para Fiasp® y NovoRapid® de 2,0 y 1,3 episodios/100 pacientes/año, respectivamente, seguido de eczema (0,4 y 1,1 eventos/100 pacientes/año, respectivamente). El resto de EAs relacionados con reacciones alérgicas fueron de muy baja frecuencia. El número de reacciones alérgicas consideradas como posible o probablemente relacionadas con el fármaco de estudio fueron 2 eventos de hipersensibilidad en 1 paciente con Fiasp® y 1 evento de erupción cutánea en el comparador.

Las reacciones alérgicas cutáneas fueron comunicadas en el 1,5% de los pacientes con Fiasp® y el 1,4% de los pacientes que recibieron el comparador. Sólo 2 pacientes (0,2%) en el grupo de Fiasp® y 1 (0,1%) en el grupo que recibió comparador, presentaron eventos relacionados con hipersensibilidad. No se comunicó ningún evento de reacción anafiláctica.

Al inicio del EC 3852 la mayoría de pacientes en todos los grupos de tratamiento presentaron anticuerpos específicos anti-insulina asparta y anticuerpos con reactividad cruzada frente a insulina humana, debido al tratamiento previo con insulina. Tras 26 semanas, los tres grupos aumentaron los títulos de anticuerpos totales, debido a un aumento en los títulos de anticuerpos con reactividad cruzada frente a insulina, sin presentar diferencias entre los grupos. No hubo asociación entre niveles altos de anticuerpos y aumento en HbA1c. A lo largo de la fase de extensión en este mismo estudio, el 27% y el 97-98% de los pacientes presentaron títulos positivos para anticuerpos específicos y para anticuerpos con reactividad cruzada frente a insulina humana, respectivamente. Sólo el 0,6% y 0,9% de ellos mostraron un aumento significativo en relación al dato basal (≥ 10) en el grupo Fiasp® y NovoRapid®, respectivamente. No hubo asociación aparente entre títulos positivos a anticuerpos y la aparición de reacciones alérgicas, reacción en el lugar de inyección o cambios en HbA1c.

Seguridad en poblaciones especiales

No hubo diferencias de relevancia clínica entre Fiasp® y NovoRapid® en relación a EA, EA graves y EA más frecuentes ($\geq 1\%$) en relación a género, edad, etnia, IMC, insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

El 3% de los pacientes incluidos en los EECC 3852, 3853 y 4049 presentaron insuficiencia renal moderada (CICr $\geq 30 < 60$ ml/min). De éstos, hubo una tasa menor de EA en el grupo que recibió Fiasp® que en el grupo que recibió NovoRapid® (401 vs 625 episodios/100 pacientes/año), en el estudio de DM1. En el caso del estudio de DM2 las tasas fueron similares (595 vs 553 episodios/100 pacientes/año). Los datos en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave son limitados.

Insuficiencia hepática y edad avanzada

Las tasas de EA en pacientes con insuficiencia hepática y pacientes de edad avanzada (>75 años) fueron bajas. Los datos en estos grupos de pacientes son limitados.

DISCUSIÓN

Insulina asparta (Fiasp®) es una insulina de acción rápida que está autorizada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus (11). Fiasp® comparte igual composición cuali y cuantitativa en términos de sustancia activa y la misma forma farmacéutica que NovoRapid®, que recibió autorización de comercialización en septiembre de 1.999. Las diferencias en cuanto a la composición de ambos radican en que Fiasp® está formulado con dos excipientes adicionales, no presentes en la formulación de NovoRapid®: nicotinamida (vitamina B6) y L-arginina. La adición del primero le confiere una mayor rapidez de absorción tras la administración SC, mientras que el segundo aporta estabilidad a la formulación de Fiasp® (12).

Para poder posicionar a Fiasp® en el tratamiento actual de la diabetes, es necesario considerar su perfil de eficacia y seguridad, sus resultados sobre la morbi-mortalidad asociada a la diabetes y seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de co-morbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes.

Los ensayos clínicos realizados hasta el momento para Fiasp® evalúan su eficacia frente a NovoRapid® mediante la disminución de la HbA1c en relación al valor basal (variable subrogada). Fiasp®, como también sucede con otros fármacos actualmente utilizados en diabetes, no dispone de ensayos clínicos a largo plazo que demuestren una reducción de la morbi-mortalidad.

En el EC 3852 en pacientes con DM1 se evaluó la eficacia de Fiasp® en el control de la HbA1c, frente a NovoRapid®, tras 26 semanas de tratamiento. Ambos se administraron antes de las comidas y se asociaron a insulina basal (I DET). Fiasp® demostró ser no-inferior a NovoRapid® en el control de la HbA1c [-0,15% IC95%(-0,23;-0,07)]. Además demostró ser estadísticamente superior a NovoRapid® en el control de la HbA1c, aunque con una relevancia clínica cuestionable. Cabe destacar que la evaluación de la superioridad para la variable principal no estaba incluida en el test estadístico de secuencia fija jerarquizada. Fiasp® también demostró ser no-inferior a NovoRapid® en la reducción de HbA1c tras 26 semanas de tratamiento, cuando se administró 20 minutos tras el inicio de la comida [0,04% IC95% (-0,04; 0,12)].

Los resultados tras 52 semanas de tratamiento confirmaron la no-inferioridad de Fiasp®, para esta misma variable de eficacia, aunque las diferencias fueron inferiores a las encontradas en la semana 26. En este mismo estudio se evaluó, tras 26 semanas de tratamiento, el efecto de ambas formulaciones de I ASP administradas antes de las comidas sobre la GPP 2 horas tras la ingesta. Fiasp® demostró ser superior estadísticamente a NovoRapid® en la reducción de la GPP 2 horas tras la ingesta [-12,01 mg/dl IC95% (-23,33;-0,70)]. Sin embargo en la evaluación del efecto sobre GPP tras 52 semanas de tratamiento las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas 1 hora tras la ingesta [-16,40 mg/dL IC95% (-25,23;-7,75)].

En relación al número de episodios de hipoglucemia en pacientes con DM1, Fiasp® no consiguió demostrar la superioridad frente a NovoRapid®, administradas ambas antes de las comidas. Por lo tanto, no se pudo evaluar la significación estadística del efecto en el peso entre ambas formulaciones de I ASP. Esto fue debido a que el análisis estadístico de secuencia fija jerarquizada finalizó con la evaluación de los episodios de hipoglucemia, al no mostrarse superioridad de Fiasp® para esta variable.

En el EC 3853 en pacientes con DM2 se evaluó la eficacia de Fiasp® en el control de la HbA1c, frente a NovoRapid®, tras 26 semanas de tratamiento. Ambos se administraron antes de las comidas y se asociaron a insulina basal (I GLAR) + MET. Fiasp® demostró ser no-inferior a NovoRapid® en el control de la HbA1c [-0,02% IC95%(-0,15; 0,10)].

En este mismo estudio se evaluó, tras 26 semanas de tratamiento, el efecto de ambas formulaciones administradas antes de las comidas, sobre la GPP 1 y 2 horas tras la ingesta. Fiasp® no demostró ser superior a NovoRapid® en la reducción de la GPP 2 horas tras la ingesta [-6,57 mg/dl IC95% (-14,54;1,41)]. Éstas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas 1 hora tras la ingesta [-10,63 mg/dL IC95% (-19,64;-1,62)].

En pacientes con DM2, no se pudo evaluar la significación estadística del efecto sobre los episodios de hipoglucemia y el peso entre ambas formulaciones. Esto fue debido a que el análisis estadístico de secuencia fija jerarquizada finalizó con la evaluación del control de la GPP 2 horas tras la ingesta, al no mostrarse la superioridad de Fiasp® para esta variable.

La administración de Fiasp® antes de las comidas demostró pequeñas diferencias en la reducción de la HbA1c en relación a NovoRapid®, en pacientes con DM1, tras 26 semanas de tratamiento. También demostró diferencias estadísticamente significativas en el control de la GPP 2 horas tras la ingesta en este grupo de pacientes. No obstante, la relevancia clínica de este hallazgo no está clara. Los datos tras 52 semanas de tratamiento mostraron efectos en estas variables menos pronunciados. En el caso de Fiasp® administrado 20 minutos tras inicio de la comida en pacientes con DM1 mostró efectos comparables a NovoRapid® administrado antes de las comidas, para estas variables.

En el caso de los pacientes con DM2 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la HbA1c ni en el control de la GPP 2 horas tras ingesta.

Existe una asociación entre la hiperglucemia y el desarrollo de complicaciones a largo plazo, tanto en el caso de la DM1 como de la DM2. La HbA1c como indicador del grado de control glucémico, constituye el parámetro de referencia para evaluar el riesgo de complicaciones asociadas a la diabetes (13). La contribución de la GPP y de la glucemia preprandial (FPG) sobre el valor final de la HbA1c, puede estar determinado por el grado de control de la enfermedad. Así, en pacientes con hiperglucemia de leve a moderada, la GPP contribuye más sobre el valor de la HbA1c que la FPG. De esta forma pacientes con HbA1c <7,3% la GPP contribuye aproximadamente un 70% en el resultado de la hiperglucemia. Por el contrario, en el caso de pacientes con diabetes de peor control (HbA1c >8,4%), la FPG juega un papel más importante sobre esta variable (14, 15).

El manejo recomendado para la GPP y FPG difiere entre las distintas Guías de tratamiento. Todas ellas recomiendan el control de la glucemia con el fin de reducir las complicaciones vasculares de la diabetes, utilizando la HbA1c como objetivo primario. Mientras que la *Association of Clinical Endocrinologist (AACE)*, *American College of Endocrinology (ACE)*, *European Society of Cardiology (ESC)*, *European Association of the Study of Diabetes (EASD)* e *International Diabetes Federation (IDF)* recomiendan evaluar GPP y FPG con el objetivo de alcanzar HbA1c adecuada, la *American Diabetes Association (ADA)* especifica que el objetivo sobre GPP sólo es útil si FPG está dentro del objetivo y HbA1c elevada. Las distintas Guías tampoco establecen un objetivo recomendado común sobre el valor de GPP óptimo (16).

Además, dichas Guías difieren entre la relación de la GPP y las complicaciones relacionadas con la diabetes. De esta forma la IDF recomienda la realización de más estudios que demuestren una relación directa entre la GPP y la mejora de variables clínicas relacionadas con las complicaciones. ESC y EASD indican que existe controversia entre las mejoras en GPP y los beneficios en resultados cardiovasculares. Por último, las Guías propuestas por la AACE y ACE promueven objetivos de reducción del riesgo cardiovascular que incluyen una GPP 2 horas tras la ingesta <140 mg/dl (16). Los dos estudios de soporte que evaluaron la administración de Fiasp® vs NovoRapid® mediante infusión continua SC en pacientes con DM1 (3931 y 3930) incluyeron un número reducido de pacientes (37 y 43, respectivamente). Ambos estudios mostraron resultados similares en las variables relacionadas con el control glucémico (HbA1c o GPP 2 horas tras la ingesta).

Desde el punto de vista de la seguridad los estudios pivotaes individuales (3852 y 3853) y los datos combinados de dichos estudios, no mostraron diferencias aparentes entre ambas formulaciones. Tras 26 semanas de tratamiento, el 73% de los pacientes con DM1 y el 53% de los pacientes con DM2 experimentaron EA. Los más frecuentes, a excepción de la hipoglucemia, fueron nasofaringitis (14%), infección del tracto respiratorio superior (6%) y cefalea (5%). Los EA más frecuentes con posible o probable relación con los fármacos de estudio, excluyendo la hipoglucemia, fueron los errores en el fármaco administrado, sobredosificación o aumento de peso.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de episodios de hipoglucemia graves o confirmadas 1 hora tras la ingesta para DM1 y 2 horas tras la ingesta para DM2. Estas tasas fueron superiores para el grupo que recibió Fiasp® en relación al grupo que recibió NovoRapid®. Dicho hallazgo refleja las diferencias en el perfil PK/PD entre ambas formulaciones y apoya una diferencia significativa desde el punto de vista de la seguridad entre ambas. No obstante, no hubo diferencias significativas en la frecuencia o tasa de episodios de hipoglucemia entre ambas formulaciones, ni entre DM1 y DM2.

En relación a la inmunogenicidad, no se encontraron diferencias en el desarrollo de anticuerpos anti-insulina entre Fiasp® y NovoRapid®. La tasa de reacción en el lugar de la inyección fue superior y clínicamente relevante, en el grupo que recibió Fiasp® (4,8 y 5,5 eventos/100 pacientes/año, para Fiasp® antes y después de las comidas, respectivamente) frente a NovoRapid® (1,6 eventos/100 pacientes/año).

Los EA graves ocurrieron en el 6% de los pacientes, sin diferencias entre DM1 y DM2. La tasa de EA graves fue similar entre las dos formulaciones de I ASP (15,4 y 15,3 eventos/100 pacientes/año, para Fiasp® y NovoRapid®, respectivamente).

No existen estudios comparativos entre Fiasp® y otras insulinas de acción rápida, por lo que no pueden extraerse conclusiones al respecto.

CONCLUSIÓN

Fiasp® es una I ASP, de acción rápida, que difiere de NovoRapid® en que su formulación con distintos excipientes, nicotinamida y L-arginina, le confiere una velocidad de absorción más elevada y, por lo tanto, un inicio de acción más rápido (5 minutos). Esta diferencia en el perfil PK/PD entre ambas formulaciones no mostró diferencias relevantes en eficacia y sí diferencias en el perfil de seguridad clínica.

De esta forma, Fiasp® demostró ser no-inferior a NovoRapid® en la reducción de HbA1c a las 26 y 52 semanas de tratamiento, en pacientes con DM1 y a las 26 semanas en pacientes con DM2. En relación a la reducción de la GPP 2 horas tras la ingesta, Fiasp® demostró diferencias estadísticas en relación a NovoRapid®, en pacientes con DM1, pero existen dudas sobre la relevancia clínica de dicho hallazgo. En el caso de pacientes con DM2, no se encontraron diferencias en la reducción de la GPP 2 horas tras la ingesta.

Ambas formulaciones presentan un perfil de seguridad global similar. Pero la tasa de episodios de hipoglucemia graves o confirmadas fue superior para Fiasp® 1 hora tras la ingesta en pacientes con DM1 y 2 horas tras la ingesta pacientes con DM2. También fue superior la tasa de reacciones en el lugar de inyección para Fiasp®.

Por lo tanto, desde el punto de vista de la eficacia, Fiasp® se puede considerar una alternativa a NovoRapid® en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes. El principal aspecto de seguridad con Fiasp® es la mayor tasa de hipoglucemias graves o confirmadas durante las primeras horas tras la administración del medicamento en relación a NovoRapid®, lo que se deberá tener en cuenta a la hora de elegir uno u otro tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Fiasp® (insulina aspártica).

REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2011; 55 (1): 88-93.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf. Acceso: Diciembre 2013.
3. Levitsky L, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents>. (Consultado febrero 2017).
4. Laffel L, Svoren B. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-2-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents>. (Consultado febrero 2017).
5. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/Acceso: Diciembre 2013.
6. McCulloch D. Management of blood glucose in adults with type 1 diabetes mellitus. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-blood-glucose-in-adults-with-type-1-diabetes-mellitus>. (Consultado febrero 2017).
7. Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-centered Approach. Position Statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care*. 2012; 35:1364-1379.
8. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. In: 2016 Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39: Supplement 1.
9. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangrós J; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013 Feb 2;140(3):134.e1-134.e12.



10. Guía de Práctica Clínica Diabetes tipo 2, septiembre 2013. Osakidetza. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkgpc01/es/contenidos/informacion/gpc_diabetes/es_present/version_es_previas.html. Acceso: Julio 2015.
11. Ficha Técnica de Fiasp®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004046/WC500220890.pdf. Consultado febrero 2017).
12. EPAR de Fiasp®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004046/WC500220940.pdf. (Consultado febrero 2017).
13. Cavalot F. Do data in the literapute indicate that glycaemic variability is a clinical problem? Glycaemic variability and vascular complications of diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013. 15 (suppl.2):3-8.
14. Monnier L, Lapinski H et Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 2003. Vol 26; 3: 881-885.
15. Monami M, Adalsteinsson JE, Desideri CM et al. Fasting and post-prandial glucose and diabetic complicaion. A meta-analysis. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease, 2013. 23: 591-598.
16. Madsbad S. Impact of postprandial glucose control on diabetes-related complications: How is the evidence evolving? Journal of diabetes and its complications, 2016. 30:374-385.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

María Lía Nattero

Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Socoiedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y la Federación de Diabéticos Españoles han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.