



Insulina Glargina Biosimilar

Nombre comercial	Abasaglar®
Presentación / PVP	100 unidades/mL de insulina glargina (equivalente a 3,64 mg) solución inyectable en una pluma precargada de 3 ml equivalente a 300 unidades KwikPen™. 5 plumas precargadas / 57,71 €
Condición de dispensación	Receta médica. Tratamiento larga duración (TLD). Aportación reducida.

1. INTRODUCCIÓN

Un **medicamento biosimilar** es un medicamento biológico similar a otro ya existente y cuya patente ha expirado (medicamento de referencia).¹

Un **medicamento biológico** es aquel que es sintetizado o extraído a partir de un ser vivo, y dentro de estos, los **biotecnológicos** son aquellos en los que el ser vivo se ha modificado genéticamente para que sea capaz de producir la sustancia deseada. Se fabrican mediante complejos procesos y sus características exactas están sujetas a una variabilidad inherente, la cual está sometida a un control estricto y no tiene repercusión en la práctica clínica, tanto en términos de eficacia como de seguridad.

En la Unión Europea (UE) los medicamentos biológicos, y por tanto los biosimilares, tienen que ser evaluados de forma centralizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la cual ha sido pionera en el desarrollo de directrices científicas generales o específicas por clase de producto para los medicamentos biosimilares, proporcionando así un marco normativo sólido con el que poder conceder las autorizaciones de comercialización.¹

En el desarrollo de un medicamento biosimilar no se requiere la demostración de beneficio "per se", ya que este beneficio se ha demostrado para el medicamento de referencia. Los beneficios y riesgos se deducen de la similitud del biosimilar frente al de referencia en términos de calidad, eficacia y seguridad.²

La comparabilidad entre un medicamento biosimilar y el medicamento de referencia se basa en la demostración de similitud a partir de estudios comparativos preclínicos y clínicos.

Los **estudios preclínicos** deben realizarse antes de iniciar los estudios clínicos y comprenden:

- La caracterización molecular, es la comparación en término de calidad del producto, incluyendo estabilidad, pH, presencia de impurezas...
- Estudios de actividad biológica "in vitro", donde se comparan la actividad biológica del biosimilar y el medicamento de referencia, ej: afinidad a receptores...
- Estudios "in vivo". Los estudios en animales no siempre son necesarios. La caracterización fisicoquímica y biológica, la comparabilidad farmacodinámica pueden ser evaluadas en ensayos "in vitro", mientras que la comparabilidad farmacocinética se evalúa mejor en estudios clínicos.³

Los **estudios clínicos** incluyen:

- Comparación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (Estudios fase I)
- Estudios confirmatorios donde se compara la eficacia y estudios de seguridad. (Fase III)

El desarrollo de un biosimilar es por tanto un proceso largo y costoso que puede durar de 6-12 años y necesitar una inversión entre 60-250 millones de dólares.

Abasaglar® es el primer medicamento biosimilar de una insulina autorizado por la EMA y comercializado en España en octubre de 2015.

2. Indicación autorizada

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

3. Datos de eficacia

3.1 Estudios preclínicos

Antes de iniciar el desarrollo clínico, se deben realizar estudios no clínicos. Estos estudios deben ser de naturaleza comparativa y deben estar diseñados para detectar diferencias en la respuesta entre el medicamento biológico similar y el medicamento de referencia.⁴

Estudios “in vitro”: En los estudios preclínicos que forman parte del desarrollo de la Insulina Glargina biosimilar (Abasaglar®), se compararon las propiedades farmacodinámicas de 6 lotes independientes de Abasaglar® y de la Insulina Glargina de referencia (Lantus®).

Se demostró que ambas moléculas tienen características similares respecto a la unión a receptores de la insulina humana, concentración media máxima (EC50) requerida para estimular la fosforilación del receptor y la estimulación de la lipogénesis de novo a partir de glucosa.

Estudios “in vivo”: Las directrices específicas de la EMA para insulinas, contemplan que no es previsible que estos estudios tengan sensibilidad suficiente para detectar diferencias que no hayan sido detectadas previamente en los estudios “in vitro” por lo que no son necesarios.⁴

3.2 Estudios clínicos

Estudios de farmacocinética y farmacodinamia

La demostración de perfiles farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) similares se considera el fundamento en la demostración de eficacia similar entre la insulina biosimilar y la insulina de referencia.⁴

El desarrollo clínico de Abasaglar® se basa en 5 estudios fase I para determinar la similitud farmacocinética y farmacodinámica.

Estudio	Objetivos	Tratamiento	Población de estudio	N.º sujetos
ABEA	Comparación PK/PD entre Abasaglar vs EU-Lantus	0,5 UI/Kg	Voluntarios sanos	80
ABEO	Comparación PK/PD entre Abasaglar vs US-Lantus	0,5 UI/Kg	Voluntarios sanos	91
ABEN	Comparación PK/PD entre EU-Lantus vs US Lantus	0,5 UI/Kg	Voluntarios sanos	40
ABEM	Comparación PK/PD entre Abasaglar vs EU-Lantus con 2 dosis diferentes	0,3UI/Kg 0,6UI/Kg	Voluntarios Sanos	24
ABEE	Evaluar la duración de acción entre Abasaglar vs EU-lantus	0,3 UI/kg	DM tipo 1	20

Tabla 1: Resumen estudios de farmacocinética y farmacodinamia

Se realizaron tres estudios fase I ABEA, ABEO y ABEN aleatorizados, doble ciego con grupos cruzados en voluntarios sanos con dosis de 0,5 U/Kg de Abasaglar® y de las versiones aprobadas de Lantus® en la Unión Europea (EU-Lantus) y en Estados Unidos (US-Lantus), incluyendo un ensayo comparativo entre la EU-Lantus y US-Lantus. Cada sujeto de estudio recibió una dosis de dos insulinas Glargina diferentes en dos ocasiones alternas cada una, con un periodo de lavado de al menos 7 días.

Para analizar la farmacocinética se recogieron muestras antes y durante las 24 horas posteriores a la administración de cada una de las dosis, se analizó el área bajo la curva de 0 a 24 h (AUC) y la concentración máxima (C_{max}). Al tratarse de voluntarios sanos fue necesaria la corrección de la insulina endógena a partir de las concentraciones de péptido C utilizando el método de Owens.⁵

La farmacodinamia se analizó mediante la técnica del “clamp euglicémico” que consiste en elevar el nivel de insulina en sangre tras una dosis única subcutánea de insulina mientras que los niveles de glucosa en plasma se mantiene constantes, en un valor prefijado, mediante la infusión variable de glucosa. Se determina la glucosa total administrada (G_{tot}) y la tasa máxima de infusión de glucosa (R_{max}), necesaria para mantener los niveles de glucemia en los valores prefijados. Existe un consenso general de que esta técnica es el mejor método disponible para medir la acción de la insulina.^{4,5}

El estudio ABEM se realiza con dos dosis diferentes, (0,3UI/kg y 0,6UI/Kg), por sugerencia del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), para determinar el patrón dosis dependiente y ayudar a valorar la magnitud de las diferencias observadas. Respuestas similares a las diferentes dosis añadirían fuerza a la evidencia de biosimilitud.²

El estudio ABEE también sugerido por el CHMP, para determinar la duración de acción (DA) en pacientes diabéticos tipo 1. Define la DA como el tiempo tras la administración de la dosis de insulina en el que se alcanzan niveles de glucemia >150mg/dl sin infusión de glucosa. El seguimiento se mantenía durante 42 horas, en las que se administraba glucosa IV para contrarrestar la acción de la insulina y mantener los niveles de glucemia en un valor prefijado.

Al valorar los resultados de los 5 estudios, se observa que en el ratio de las medias geométricas ajustadas por mínimos cuadrados (test/referencia) los IC al 90% correspondientes a todas las variables están completamente incluidos dentro de los límites de bioequivalencia especificados de antemano (0,8-1,25), y por tanto se demuestra similitud.

La mediana de la DA en el estudio ABEE fue de 37,1 y 40 horas para Abasaglar® y Lantus® respectivamente; en 14 de los 40 Clamp (7 Abasaglar® y 7 Lantus®) la DA excedió la duración de 42 horas.²

Estudios de eficacia

Según las directrices de la EMA, no se exigen estudios específicos de eficacia para insulinas y análogos de insulinas. La HbA_{1c} no se considera una medida de eficacia suficientemente sensible para demostrar similitud.⁴ Sin embargo, se realizaron dos estudios de no inferioridad de fase III con el fin de **confirmar** cómo las características PK / PD del producto biosimilar se traducen en parámetros clínicos relevantes para el manejo de pacientes con DM tipo 1 y 2.⁵

	IC 90% AUC 24 h	IC90% C max	IC90% Gtot	IC90% R max
ABEA	0,91 (0,87; 0,96)	0,95 (0,90; 1,00)	0,95 (0,91; 1,00)	0,99 (0,94; 1,04)
ABEO	0,90 (0,86; 0,94)	0,92 (0,87; 0,96)	0,91 (0,85; 0,98)	0,93 (0,88; 0,98)
ABEN	0,98 (0,91; 1,05)	0,99 (0,92; 1,06)	1,00 (0,89; 1,13)	0,97 (0,88; 1,07)
ABEM 0,3U/Kg	1,03 (0,91; 1,16)	1,03 (0,92; 1,15)	0,98 (0,78; 1,124)	1,04 (0,87; 1,25)
ABEM 0,6U/Kg	1,07 (0,95; 1,21)	1,03 (0,92; 1,16)	0,87 (0,70; 1,09)	0,94 (0,79; 1,12)
ABEE (DM1)			0,77 (0,46; 1,30)	0,91 (0,52; 1,61)

Tabla 2: Ratio de las medias geométricas ajustadas por mínimos cuadrados (test / referencia)

Además estos estudios proporcionan datos de seguridad e inmunogenicidad que sí son requeridos por el CHMP para su evaluación.

Los estudios presentan un diseño similar, multicéntricos, aleatorizados, de grupos paralelos con control activo.

• **ELEMENT 1⁶:** abierto, de 52 semanas, 24 semanas de duración para el objetivo principal de eficacia y otras 28 semanas de extensión, seguido de 4 semanas de seguimiento. Se incluyen pacientes con DM tipo 1 de ≥ 1 año de duración de la enfermedad, a tratamiento con régimen bolo-basal durante ≥ 1 año, con HbA1c $\leq 11\%$ e IMC ≤ 35 Kg/m².

El objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de Abasaglar vs Lantus, mediante la variación en la HbA1c a las 24 semanas, cuando se utiliza **en pacientes diabéticos tipo 1, en combinación con Insulina lispro 3 veces al día antes de las comidas.**

• **ELEMENT 2⁷:** doble ciego, de 24 semanas para el objetivo principal de eficacia, seguido de 4 semanas de seguimiento en pacientes DM tipo 2 en tratamiento con ≥ 2 antidiabéticos orales con o sin Lantus, con HbA1c $\geq 7\%$ y $\leq 11\%$ si no usaban insulina y $\leq 11\%$ si utilizaban Lantus, e IMC ≤ 45 Kg/m². Se excluían pacientes a tratamiento con cualquier otra insulina.

El objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de Abasaglar vs Lantus, mediante la variación en la HbA1c a las 24 semanas, cuando se utiliza **en pacientes diabéticos tipo 2 en combinación con antidiabéticos orales.**

Los objetivos secundarios fueron similares en ambos estudios e incluyeron, demostrar la no inferioridad de Lantus® vs Abasaglar®. (Si se cumplía el objetivo principal de demostrar no inferioridad de Abasaglar® frente a Lantus® y este objetivo secundario de demostrar no inferioridad de Lantus® frente a Abasaglar®, quedaría establecida la eficacia equivalente entre ambas)^{5,6}. Otros objetivos secundarios fueron: perfiles de glucemia diarios de 7 puntos medidos por el paciente, variación glucemia en ayunas en la semana 24 y 52, variación peso corporal y variación en la dosis de insulina.

En ambos estudios había pacientes que cambian de Lantus® a Abasaglar® al mismo régimen de dosis; sin diferencias en los cambios de dosis después de la titulación para conseguir control de la glucemia.

En el estudio ELEMENT 2, se realizó un análisis de las variables mostradas en la tabla 4 entre los pacientes con o sin insulina previa, sin que hubiese diferencias entre ellas.

	ELEMENT 1		ELEMENT 2	
	Abasaglar® (N=268)	Lantus® (N=267)	Abasaglar® (N=369)	Lantus® (N=267)
HbA1c % a 24 semanas	7,42 $\pm$ 0,05	7,31 $\pm$ 0,05	7,04 $\pm$ 0,06	6,99 $\pm$ 0,06
Cambio HbA1c % a 24s	-0,35 $\pm$ 0,05	-0,46 $\pm$ 0,05	-1,29 $\pm$ 0,06	-1,34 $\pm$ 0,06
Diferencia media (95%IC)	0,106 (-0,005; 0,217)		0,052 (-0,070; 0,175)	
Dosis insulina basal U/Kg/día	0,37 $\pm$ 0,01	0,36 $\pm$ 0,01	0,50 $\pm$ 0,03	0,48 $\pm$ 0,03
Diferencia media D insulina (95%IC)	0,01 (-0,1; 0,04)		0,02 (-0,03; 0,07)	
Variación peso (Kg)	0,36 $\pm$ 0,23	0,12 $\pm$ 0,23	1,78 $\pm$ 0,25	2,02 $\pm$ 0,25
Diferencia media variación peso (95%IC)	0,24 (-0,23; 0,71)		-0,243 (-0,74; 0,25)	

Tabla 3: Resultados de los 2 estudios de eficacia

	Insulina naïve		Insulina previa	
	Abasaglar® (N=220)	Lantus® (N=235)	Abasaglar® (N=155)	Lantus® (N=144)
HbA1c % a 24 semanas	6,86±0,07	6,79±0,07	7,31±0,08	7,32±0,08
Dosis insulina U/Kg/día	0,42±0,03	0,44±0,03	0,60±0,03	0,53±0,03
Variación peso Kg	2,0±0,3	2,2±0,3	1,4±0,3	1,7±0,3

Tabla 4: Resultados de eficacia en los pacientes con o sin insulina previa

4 Datos de seguridad

En relación a los efectos adversos se evaluaron los anticuerpos anti-insulina, incidencia y tasa de hipoglucemias y otros aspectos como las reacciones en el punto de inyección.

Los efectos adversos descritos fueron similares en ambos grupos, y en ambos estudios los notificados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis, infección respiratoria y diarrea. Las reacciones adversas

relacionadas con el lugar de inyección también fueron similares y de intensidad moderada.

No hubo diferencias significativas en la tasa de hipoglucemias (episodio/paciente/año), en ningún tipo de hipoglucemia, totales, nocturnas o severas, en ambos estudios.

Tasa de hipoglucemia	ELEMENT 1 (52 semanas)		ELEMENT 2 (24 semanas)	
	Abasaglar® (N=268)	Lantus® (N=267)	Abasaglar® (N=376)	Lantus® (N=380)
Total *	77,0±68,7	79,8±74,5	21,3±24,4	22,3±28,2
Nocturna**	16,1±20,2	17,3±19,5	7,6±11,8	8,1±14,6
Severa***	0,07±0,46	0,08±0,46	0,04±0,66	0,01±0,3

*Hipoglucemia: la concentración de glucosa ≤ 70 mg/dl o presentar signos o síntomas asociados a hipoglucemia.

**Hipoglucemia nocturna: cualquier hipoglucemia que ocurre entre el momento de acostarse y el de levantarse.

***Hipoglucemia severa: aquel episodio que requiere asistencia por otra persona para administrar el tratamiento o cualquier acción para revertir el episodio.

4.1 Inmunogenicidad

INMUNOGENICIDAD: Es la capacidad de diferentes sustancias de inducir respuesta inmunitaria frente a sí mismo, y se atribuye fundamentalmente a los **medicamentos biológicos**. La EMA solicita a todos los laboratorios extensos estudios de inmunogenicidad durante las fases de desarrollo de los medicamentos biológicos similares o innovadores.

En los estudios ELEMENT 1 y ELEMENT 2 se determinaron los anticuerpos anti-insulina glargina a las 52 y 24 semanas respectivamente.

Es importante destacar que en ambos estudios hay una proporción importante de pacientes tratados previamente con Lantus®,

(ELEMENT 1: el 81 % de los pacientes en el brazo de Abasaglar® y el 88% en el brazo de Lantus® y en ELEMENT 2 el 41% de los pacientes en el brazo de Abasaglar® y el 38 % en el brazo de Lantus®)

La proporción de pacientes con anticuerpos detectables en el momento de inicio del estudio y a lo largo del periodo de tratamiento fue similar en ambos brazos. La incidencia de respuesta de anticuerpos surgidos durante el tratamiento y eventos alérgicos también fueron similares.

No hubo diferencias en la incidencia de anticuerpos surgidos durante el tratamiento. Los resultados clínicos (variación de HbA1c, variación de dosis insulina, y tasa de hipoglucemias) no se vieron afectados por la presencia o ausencia de anticuerpos en todos los grupos.

Tasa de hipoglucemia %	DM1 (52 s)		DM 2 (24s)	
	Abasaglar N (%)	Lantus N (%)	Abasaglar N (%)	Lantus N(%)
Pacientes con anticuerpos detectables n (%) inicio del estudio	45 (17)	55 (20.6)	20 (5.5)	13 (3.6)
Pacientes con anticuerpos detectables n (%) al final estudio	107 (40)	105 (39)	56 (15.3)	40 (11.0)

5 Coste del tratamiento

La Insulina Glargina supone el 43% de todas las insulinas en nuestro medio, situándose entre los 5 primeros principios activos que más se facturan a través de receta.

A continuación se muestra el coste incremental anual respecto al biológico de referencia para un paciente, considerando una dosis diaria de 40 UI*:

	MEDICAMENTO	
	LANTUS®	ABASAGLAR®
PVP + IVA**	75,03€	57,71€
Coste Unidad	0,05€	0,038€
Coste año*	730,29€	561,71€
Coste incremental anual	Referencia	- 168,58 €

**Precio en base a los datos publicados en la base de datos Bot-plus, a junio de 2016.
disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>

A continuación se muestra el ahorro potencial anual para nuestra comunidad autónoma, según diferentes estimaciones de uso de insulina biosimilar abasaglar® respecto a insulina lantus®:

	Estimaciones de uso de Insulina abasaglar® respecto a insulina lantus® en 1 año			
	10%	20%	50%	100%
Disminución de coste / año*	300.000 €	600.000€	1.500.000€	3.000.000€

La utilización de la insulina biosimilar puede suponer un importante ahorro potencial.

6 Conclusiones

Varios estudios permiten afirmar que el perfil de eficacia y seguridad entre **Abasaglar®** y **Lantus®** son comparables, que comparten en esencia el mismo principio activo y que ambos se utilizan por la misma vía, a la misma dosis, y para la mismas indicaciones.

La presencia de anticuerpos fue similar para Abasaglar® y Lantus® y los resultados clínicos de eficacia y seguridad no se vieron afectados por su presencia.

La llegada de los biosimilares ha generado una competencia en el mercado de medicamentos biológicos, que conduce a una reducción en los costes de adquisición, lo cual libera recursos del sistema sanitario que podrían ser destinados a incorporar la innovación farmacéutica.

Santiago-Freijanes, C; Reboredo-García, S; Santaló-Ríos, J; Casal-Llorente, C; Pardo-Ponte, I; González-Criado-Mateo, C.

Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, SERGAS
Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703. A Coruña. España
Tel. 881 540 288 / 881 540 289 / 881 540 286. Fax: 881 541 804. E-mail: infomega@sergas.es

Los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y declaran ausencia de conflicto de intereses en la elaboración de este documento.

Bibliografía

- 1 Comisión Europea. Estudio informativo de consenso 2013. Todo lo que necesita saber sobre los biosimilares. Bruselas: Comisión Europea; 2013. Disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/pdf>
- 2 European Medicines Agency. EPAR summary for the public Abasria. [Internet], London 2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002835/WC500175383.pdf.
- 3 Van Aerts LA, De Smet K, Reichmann G, van der Laan JW, Schneider CK. Biosimilars entering the clinic without animal studies: A paradigm shift in the European Union. *Mabs*. 2014;6 (5): 1155-1162.
- 4 European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. 2015. Accessed Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf.
- 5 Linnebjerg H et al. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and European Union- and U.S.-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care*. 2015. pii: dc142623.
- 6 Blevins T et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomised controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(8): 726-733.
- 7 Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, et al. Similar Efficacy and Safety with LY2963016 Insulin Glargine and insulin glargine (Lantus ®) in Patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study) *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 734-741