



Insulina glargina biosimilar

Nome comercial	Abasaglar®
Presentación / PVP	100 unidades/ml de insulina glargina (equivalente a 3,64 mg) solución inxectable nunha pluma precargada de 3 ml equivalente a 300 unidades KwikPen™. 5 plumas precargadas / 57,71 €
Condições de dispensación	Receta médica. Tratamento de longa duración (TLD). Achega reducida

1. INTRODUCCIÓN

Un **medicamento biosimilar** é un medicamento biolóxico similar a outro xa existente e cuxa patente expirou (medicamento de referencia).¹

Un **medicamento biolóxico** é aquel que é sintetizado ou extraído a partir dun ser vivo, e, dentro destes, os biotecnolóxicos son aqueles en que o ser vivo se modificou xeneticamente para que sexa capaz de producir a substancia desexada. Fabricanse mediante complexos procesos, e as súas características exactas están suxeitas a unha variabilidade inherente, a cal está sometida a un control estrito e non ten repercusión na práctica clínica, tanto en termos de eficacia como de seguridade.

Na Unión Europea (UE) os medicamentos biolóxicos, e polo tanto os biosimilares, teñen que ser avaliados de forma centralizada pola Axencia Europea do Medicamento (EMA), a cal foi pioneira no desenvolvemento de directrices científicas xerais ou específicas por clase de produto para os medicamentos biosimilares, proporcionando así un marco normativo sólido co que poder conceder as autorizacións de comercialización.¹

No desenvolvemento dun medicamento biosimilar non se require a demostración de beneficio per se, xa que este beneficio se demostrou para o medicamento de referencia. Os beneficios e riscos dedúcese da similitude do biosimilar fronte ao de referencia en termos de calidade, eficacia e seguridade.²

A comparabilidade entre un medicamento biosimilar e o medicamento de referencia baséase na demostración de similitude a partir de estudos comparativos preclínicos e clínicos.

Os estudos preclínicos deben realizarse antes de iniciar os estudos clínicos, e comprenden:

- A caracterización molecular é a comparación en termos de calidade do produto, incluíndo a estabilidade, o pH, a presenza de impurezas, etc.
- Estudos de actividade biolóxica *in vitro*, onde se compara a actividade biolóxica do biosimilar e o medicamento de referencia; por exemplo, a afinidade a receptores...
- Estudos *in vivo*. Os estudos en animais non sempre son necesarios. A caracterización fisicoquímica e biolóxica e a comparabilidade farmacodinámica poden ser avaliadas en ensaios *in vitro*, mentres que a comparabilidade farmacocinética se avalía mellor en estudos clínicos.³

Os **estudos clínicos** inclúen:

- Comparación dos parámetros farmacocinéticos e farmacodinámicos (estudos fase I).
- Estudos confirmatorios onde se compara a eficacia e estudos de seguridade (fase III).

O desenvolvemento dun biosimilar é, polo tanto, un proceso longo e custoso que pode durar de 6 a 12 anos e necesitar un investimento de entre 60 e 250 millóns de dólares.

Abasaglar® é o primeiro medicamento biosimilar dunha insulina autorizado pola EMA e comercializado en España en outubro de 2015.

2. Indicación autorizada

Tratamento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes e nenos a partir dos 2 anos.

3. Datos de eficacia

3.1 Estudos preclínicos

Antes de iniciar o desenvolvemento clínico, cómpre realizar estudos non clínicos. Estes estudos deben ser de natureza comparativa e deben estar deseñados para detectar diferenzas na resposta entre o medicamento biolóxico similar e o medicamento de referencia.⁴

Estudos *in vitro*: Nos estudos preclínicos que forman parte do desenvolvemento da insulina glargina biosimilar (Abasaglar®), comparáronse as propiedades farmacodinámicas de 6 lotes independentes de Abasaglar® e da insulina glargina de referencia (Lantus®).

Demostrouse que ambas as dúas moléculas teñen características similares respecto á unión a receptores da insulina humana, concentración media máxima (EC50) requirida para estimular a fosforilación do receptor, e a estimulación da lipoxénese de novo a partir de glicosa.

Estudos *in vivo*: As directrices específicas da EMA para insulinas indican que non é previsible que estes estudos teñan sensibilidade suficiente para detectar diferenzas que non fosen detectadas previamente nos estudos *in vitro*, polo que non son necesarios.⁴

3.2 Estudos clínicos

Estudos de farmacocinética e farmacodinamia

A demostración de perfís farmacocinéticos (PK) e farmacodinámicos (PD) similares considérase o fundamento na **demostración de eficacia similar** entre a insulina biosimilar e a insulina de referencia.⁴

O desenvolvemento clínico de Abasaglar® baséase en 5 estudos fase I para determinar a similitude farmacocinética e farmacodinámica.

Estudo	Obxectivos	Tratamento	Poboación de estudo	N.º de suxeitos
ABEA	Comparación PK/PD entre Abasaglar e EU-Lantus	0,5 UI/kg	Voluntarios sans	80
ABEO	Comparación PK/PD entre Abasaglar e US-Lantus	0,5 UI/kg	Voluntarios sans	91
ABEN	Comparación PK/PD entre EU-Lantus e US Lantus	0,5 UI/kg	Voluntarios sans	40
ABEM	Comparación PK/PD entre Abasaglar e EU-Lantus con 2 doses diferentes	0,3UI/kg 0,6UI/kg	Voluntarios sans	24
ABEE	Avaliar a duración de acción entre Abasaglar e EU-Lantus	0,3 UI/kg	DM tipo 1	20

Táboa 1: Resumo de estudos de farmacocinética e farmacodinamia

Realizáronse tres estudos fase I ABEA, ABEO e ABEN aleatorizados, dobre cego con grupos cruzados en voluntarios sans con dose de 0,5 UI/kg de Abasaglar® e das versións aprobadas de Lantus® na Unión Europea (EU-Lantus) e nos Estados Unidos (US-Lantus), incluíndo un ensaio comparativo entre a EU-Lantus e a US-Lantus. Cada suxeito do estudo recibiu unha dose das dúas insulinas glargina diferentes en dúas ocasións alternas cada unha, cun período de lavado de polo menos 7 días.

Para analizar a farmacocinética, recolléronse mostras antes e durante as 24 horas posteriores á administración de cada unha das doses, analizouse a área baixo a curva de 0 a 24 h (AUC) e a concentración máxima (Cmax). Ao tratarse de voluntarios sans, foi necesaria a corrección da insulina endóxena a partir das concentracións de péptido C utilizando o método de Owens.⁵

A farmacodinamia analizouse mediante a técnica do “clamp euglicémico”, que consiste en elevar o nivel de insulina en sangue tras unha dose única subcutánea de insulina, mentres que os niveis de glicosa en plasma se manteñen constantes, nun valor prefixado, mediante a infusión variable de glicosa. Determinábase a glicosa total administrada (Gtot) e a taxa máxima de infusión de glicosa (Rmax) necesaria para manter os niveis de glicemia nos valores prefixados. Existe un consenso xeral de que esta técnica é o mellor método dispoñible para medir a acción da insulina.^{4,5}

O estudo ABEM realízase con dúas doses diferentes (0,3UI/kg e 0,6 UI/kg), por suxestión do Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMA (CHMP), para determinar o patrón dose dependente e axudar a valorar a magnitude das diferenzas observadas. Respostas similares ás diferentes doses engadiríanlle forza á evidencia de biosimilitude”.²

O estudo ABEE tamén foi suxerido polo CHMP para determinar a duración da acción (DA) en pacientes diabéticos tipo 1. Define a DA como o tempo tras a administración da dose de insulina en que se alcanzan niveis de glicemia >150 mg/dl sen infusión de glicosa. O seguimento mantíñase durante 42 horas, nas que se administraba glicosa IV para contrarrestar a acción da insulina e manter os niveis de glicemia nun valor prefixado.

Ao valorar os resultados dos 5 estudos, obsérvase que, na ratio das medias xeométricas axustadas por mínimos cadrados (test/referencia), os IC ao 90 % correspondentes a todas as variables están completamente incluídos dentro dos límites de bioequivalencia especificados de antemán (0,8-1,25) e, polo tanto, demóstrase similitude.

A mediana da DA no estudo ABEE foi de 37,1 e 40 horas para Abasaglar® e Lantus® respectivamente; en 14 dos 40 clamp (7 Abasaglar® e 7 Lantus®) a DA excedeu a duración de 42 horas.²

Estudos de eficacia

Segundo as directrices da EMA, non se exigen estudos específicos de eficacia para insulinas e análogos de insulinas. A HbA1c non se considera unha medida de eficacia suficientemente sensible para demostrar similitude.⁴ Non obstante, realizáronse dous estudos de non inferioridade de fase III co fin de **confirmar** como as características PK/PD do produto biosimilar se traducen en parámetros clínicos relevantes para o manexo de pacientes con DM tipo 1 e 2.⁵ Ademais,

	IC 90 % AUC 24 h	IC 90 % Cmax	IC 90 % Gtot	IC 90 % Rmax
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)

Táboa 2: Ratio das medias xeométricas axustadas por mínimos cadrados (test/referencia)

estes estudos proporcionan datos de seguridade e inmunoxenicidade que sí son requiridos polo CHMP para a súa avaliación.

Os estudos presentan un deseño similar, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos con control activo.

• **ELEMENT 1**⁶: aberto, de 52 semanas, 24 semanas de duración para o obxectivo principal de eficacia e outras 28 semanas de extensión, seguido de 4 semanas de seguimento. Inclúense pacientes con DM tipo 1 de ≥ 1 ano de duración da enfermidade, a tratamento con réxime bolo-basal durante ≥ 1 ano, HbA1c $\leq 11\%$ e IMC ≤ 35 kg/m².

O obxectivo principal foi demostrar a non inferioridade de Abasaglar fronte a Lantus, mediante a variación na HbA1c ás 24 semanas, cando se utiliza en **pacientes diabéticos tipo 1, en combinación con insulina lispro 3 veces ao día antes das comidas**.

• **ELEMENT 2**⁷: dobre cego, de 24 semanas para o obxectivo principal de eficacia, seguido de 4 semanas de seguimento en pacientes DM tipo 2 en tratamento con ≥ 2 antidiabéticos orais con ou sen Lantus, con HbA1c $\geq 7\%$ e $\leq 11\%$ se non usaban insulina e $\leq 11\%$ se utilizaban Lantus, e IMC ≤ 45 kg/m². Excluíanse pacientes a tratamento con calquera outra insulina.

O obxectivo principal foi demostrar a non inferioridade de Abasaglar fronte a Lantus, mediante a variación na HbA1c ás 24 semanas, cando se utiliza en **pacientes diabéticos tipo 2 en combinación con antidiabéticos orais**.

Os obxectivos secundarios foron similares en ambos os dous estudos e incluíron demostrar a non inferioridade de Lantus® fronte a Abasaglar®. (Se se cumpría o obxectivo principal de demostrar a non inferioridade de Abasaglar® fronte a Lantus® e este obxectivo secundario de demostrar a non inferioridade de Lantus® fronte a Abasaglar®, quedaría establecida a eficacia equivalente entre ambas as dúas).^{5,6} Outros obxectivos secundarios foron: perfís de glicemia diarios de 7 puntos medidos polo paciente, variación de glicemia en xaxún nas semanas 24 e 52, variación do peso corporal e variación na dose de insulina.

En ambos os dous estudos había pacientes que cambian de Lantus® a Abasaglar® ao mesmo réxime de dose, sen diferenzas nos cambios de dose despois da titulación para conseguir control da glicemia.

No estudo ELEMENT 2, realizouse unha análise das variables mostradas na táboa 4 entre os pacientes con ou sen insulina previa, sen que houbera diferenzas entre elas.

	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 24 s	-0,35 \pm 0,05	-0,46 \pm 0,05	-1,29 \pm 0,06	-1,34 \pm 0,06
Diferenza media (95 % IC)	0,106 (-0,005; 0,217)		0,052 (-0,070; 0,175)	
Dose 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
Diferenza 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
Diferenza media variación peso (95 % IC)	0,24 (-0,23; 0,71)		-0,243 (-0,74; 0,25)	

Táboa 3: Resultados dos dous estudos 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
Dose 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

Táboa 4: Resultados de eficacia nos pacientes con ou sen insulina previa

4 Datos de seguridade

En relación cos efectos adversos, avaliáronse os anticorpos antiinsulina, a incidencia e a taxa de hipoglicemias, e outros aspectos como as reaccións no punto de inxección.

Os efectos adversos descritos foron similares en ambos os dous grupos, e nos dous estudos os notificados con maior frecuencia foron nasofarinxite, infección respiratoria e diarrea. As reaccións adversas

relacionadas co lugar de inxección tamén foron similares e de intensidade moderada.

Non houbo diferenzas significativas na taxa de hipoglicemias (episodio/paciente/ano), en ningún tipo de hipoglicemia, totais, nocturnas ou severas, en ambos os dous estudos.

Taxa de hipoglicemia	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

*Hipoglicemia: a concentración de glicosa ≤ 70 mg/dl ou presentar signos ou síntomas asociados a hipoglicemia.

**Hipoglicemia nocturna: calquera hipoglicemia que acontece entre o momento de deitarse e o de levantarse.

***Hipoglicemia severa: aquel episodio que require asistencia por outra persoa para administrar o tratamento ou calquera acción para reverter o episodio.

4.1 Inmunoxenicidade

INMUNOXENICIDADE: É a capacidade de diferentes substancias de inducir resposta inmunitaria fronte a si mesmo, e atribúeselles fundamentalmente aos medicamentos biolóxicos.

A EMA solicítalles a todos os laboratorios extensos estudos de inmunoxenicidade durante as fases de desenvolvemento dos medicamentos biolóxicos similares ou innovadores.

Nos estudos ELEMENT 1 e ELEMENT 2 determináronse os anticorpos antiinsulina glargina ás 52 e 24 semanas respectivamente.

É importante destacar que en ambos os dous estudos hai unha proporción importante de pacientes tratados previamente con Lan-

tus® (ELEMENT 1: o 81 % dos pacientes no brazo de Abasaglar® e o 88 % no brazo de Lantus®, e en ELEMENT 2, o 41 % dos pacientes no brazo de Abasaglar® e o 38 % no brazo de Lantus®).

A proporción de pacientes con anticorpos detectables no momento de iniciar o estudo e ao longo do período de tratamento foi similar en ambos os dous brazos. A incidencia da resposta de anticorpos xurdidos durante o tratamento e os eventos alérxicos tamén foron similares.

Non houbo diferenzas na incidencia de anticorpos xurdidos durante o tratamento. Os resultados clínicos (variación de HbA1c, variación de dose insulina e taxa de hipoglicemias) non se viron afectados pola presenza ou ausencia de anticorpos en todos os grupos.

	DM1 (52 s)		DM 2 (24s)	
	Abasaglar N (%)	Lantus N (%)	Abasaglar N (%)	Lantus N (%)
Pacientes con anticorpos detectables n (%) ao inicio do estudo	45 (17)	55 (20.6)	20 (5.5)	13 (3.6)
Pacientes con anticorpos detectables n (%) ao final do estudo	107 (40)	105 (39)	56 (15.3)	40 (11.0)

5 Custo do tratamento

A insulina glargina supón o 43 % de todas as insulinas no noso medio, situándose entre os 5 primeiros principios activos que máis se facturan a través de receita.

A continuación móstrase o custo incremental anual respecto ao biolóxico de referencia para un paciente, considerando unha dose diaria de 40 UI*:

	MEDICAMENTO	
	LANTUS®	ABASAGLAR®
PVP + IVE**	75,03 €	57,71 €
Custo unidade	0,05 €	0,038 €
Custo ano*	730,29 €	561,71 €
Custo incremental anual	Referencia	- 168,58 €

** Prezo baseándose nos datos publicados na base de datos Bot-plus, con data de xuño de 2016. Dispoñible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>

A continuación móstrase o aforro potencial anual para a nosa comunidade autónoma, segundo diferentes estimacións de uso de insulina biosimilar Abasaglar® respecto á insulina Lantus®:

	Estimacións de uso de insulina Abasaglar® respecto á insulina Lantus® en 1 ano			
	10 %	20 %	50 %	100 %
Diminución de custo/ano*	300.000 €	600.000 €	1.500.000 €	3.000.000 €

A utilización da insulina biosimilar pode supor un importante aforro potencial.

6 Conclusións

Varios estudos permiten afirmar que o perfil de eficacia e seguridade entre **Abasaglar®** e **Lantus®** son comparables, que comparten en esencia o mesmo principio activo e que ambos os dous se utilizan pola mesma vía, á mesma dose e para estas indicacións.

A presenza de anticorpos foi similar para Abasaglar® e Lantus® e os resultados clínicos de eficacia e seguridade non se viron afectados pola súa presenza.

A chegada dos biosimilares xerou unha competencia no mercado de medicamentos biolóxicos que conduce a unha redución nos custos de adquisición, o cal libera recursos do sistema sanitario que poderían ser destinados a incorporar a 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

Os autores asinantes cumpren os requisitos de autoría e declaran ausencia de conflito de intereses na elaboración deste documento

Bibliografía

- 1 Comisión Europea. Estudio informativo de consenso 2013. Todo o que necesita saber sobre os biosimilares. Bruxelas: 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