

INSULINA GLARGINA BIOSIMILAR

Paredero Domínguez JM. Farmacéutico de atención primaria de la GAI de Guadalajara
Núñez Martín JM. Área de Farmacia. Servicios Centrales del SESCAM

La insulina glargina biosimilar es la primera insulina de estas características que se comercializa y el primer medicamento de estas características dispensable en las oficinas de farmacia. Ha demostrado equivalencia terapéutica con la insulina glargina de referencia Lantus®, constituyendo una alternativa más para la insulinización basal de los pacientes que así lo requieran, con un precio contenido que obligará a bajar el precio de todas las insulinas glarginas.

INDICACIONES

La insulina glargina biosimilar (IGB) está indicada en el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

POSOLOGIA

La IGB debe administrarse por vía subcutánea una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora. La pauta posológica se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 también se puede administrar junto con antidiabéticos orales.

La potencia de este medicamento se expresa en unidades que son exclusivas de insulina glargina que no son las mismas que las utilizadas para otros análogos de insulina.

Al cambiar de un régimen de tratamiento con insulina de acción intermedia o prolongada a uno con la IGB, se puede requerir un cambio de la dosis de insulina basal y de la dosis del tratamiento antidiabético concomitante. Durante el cambio y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho control metabólico¹.

MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

La actividad principal de la insulina glargina es la regulación del metabolismo de la glucosa. La IGB es un análogo de la insulina humana diseñado para que tenga baja solubilidad en un pH neutro. La solución de IGB (pH 4), una vez inyectada es neutralizada, dando lugar a microprecipitados a partir de los cuales 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 que está relacionada directamente con la tasa de absorción más lenta y respalda su administración una vez al día¹.

EJERCICIO DE COMPARABILIDAD

Para llevar a cabo el ejercicio de comparabilidad entre la IGB y la insulina glargina de referencia (IR) se ha seguido el enfoque "paso a paso" propuesto por las directrices europeas^{2,3}, lo que implica una comparación entre ambas insulinas tras una caracterización estructural y físico-química, la determinación de la actividad biológica, la caracterización de las impurezas y la evaluación de la estabilidad. Para ello se debe establecer similitud entre los parámetros farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD), mediante el cálculo de IC90% e IC95% respectivamente del ratio IGB/IR, para los que se establece un intervalo de aceptación de 0.8 a 1.25^{4,5}.

El desarrollo clínico⁶ se compone de 7 ensayos de los que 5 son de fase I y 2 de fase III de seguridad. De acuerdo con la Directriz europea para el estudio de biosimilares de insulinas y análogos⁴, se debe establecer similitud en los parámetros PD usando la técnica de la pinza euglicémica (hyperinsulinaemic euglycaemic clamp); para ello, la variable principal es la comparación de la tasa de infusión de glucosa (GIR_{AUC} y GIR_{max}). Del mismo modo, también debe haber similitud en los perfiles PK, donde se utiliza como variable la medida del péptido C corregido en plasma (AUC_{0-24} , C_{max} y AUC_{0-22}). A continuación se describen los estudios que han permitido establecer la biosimilitud para el mercado Europeo.

El estudio ABEA, randomizado, unicéntrico, doble ciego, cruzado, replicado (dos fases con cada tratamiento, cuatro periodos en total), con un periodo de lavado de 7 días, que incluyó 80 voluntarios sanos, a los que se les administró 0.5 U/kg vía subcutánea de IGB e IR comercializada en Europa. Los parámetros PK/PD mostraron equivalencia quedando dentro del rango establecido de 0.8 a 1.25:

| Parámetros PK (IC90%) | | Parámetros PD (IC95%) | |
|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| AUC ₍₀₋₂₄₎ pmol·hr/l | C _{max} pmol·hr/l | GIR _{AUC} - pmol·hr/l | GIR _{max} - pmol·hr/l |
| 0.91 (0.87 - 0.96) | 0.95 (0.91 - 1.00) | 0.95 (0.90 - 1.01) | 0.99 (0.93 - 1.05) |

Para evitar el posible sesgo inducido por la insulina endógena en voluntario sano, el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA) sugirió estudios adicionales⁶ que se completaron con el estudio ABEM, randomizado, unicéntrico, cruzado con 6 días de periodo de lavado, doble ciego, con 24 voluntarios sanos. Se utilizaron dosis únicas de 0.3 U/kg y 0.6 U/kg en 4 periodos de seguimiento de 24 horas. Su finalidad fue aumentar la evidencia en la biosimilitud comparando los parámetros PK/PD en dosis diferentes. Su finalidad no era determinar equivalencia pero sí aumentar la sensibilidad con el fin de valorar las diferencias encontradas. Los parámetros PK fueron superponibles, en cambio no tuvo potencia suficiente para establecer diferencias en los parámetros PD, que se mostraron inferiores en la IGB.

El estudio ABEE de diseño unicéntrico, doble ciego, cruzado con periodo de lavado de 7-21 días y 48 de seguimiento en dos periodos, en 20 pacientes con DM1 estables con insulina basal, destinado a evaluar la duración de acción de 0.3 U/Kg de ambas insulinas. La comparación de parámetros PD mostró datos aparentemente superponibles pero no se establecieron criterios de aceptación y/o rechazo, ni amplitud de los intervalos admi-

tidos. No obstante el CHMP lo tuvo en cuenta para mostrar similitud entre ambas insulinas.

De acuerdo con la Directriz europea⁴, para el establecimiento de la biosimilitud entre análogos de insulina no se exigen estudios de eficacia basados en la medida de la HbA_{1c}, debido a la falta de sensibilidad de esa variable para detectar diferencias entre dos insulinas. Aun así, se presentaron los estudios ABEB⁷ y ABEC⁸ con el fin de verificar cómo se trasladan las características PD/PK a los parámetros clínicos relevantes en pacientes diabéticos. El estudio ABEB, randomizado, multicéntrico, doble ciego de 24 semanas (más 28 más en abierto) de incluyó 536 pacientes con DM1 con HbA_{1c} ≤ 11% y terapia bolo basal con menos de un año de duración. El margen de no inferioridad se estableció en una diferencia menor al 0,3% y la media por mínimos cuadrado mostró una diferencia de 0.108, IC95% (-0.002, 0.219). El estudio ABEC fue de iguales características, de 24 semanas y 756 pacientes con DM2. La diferencia de HbA_{1c} fue de 0.052, IC 95% (-0.070, 0.175).

SEGURIDAD

Los estudios ABEB y ABEC compararon la seguridad de ambas insulinas y midieron las hipoglucemias, las reacciones de inmunogenicidad (a través de los anticuerpos anti-insulina), las reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el punto de pinchazo; no detectándose diferencias entre ellas. Se observó un aumento de problemas vasculares (hipertensión) en la IGB de manera aislada en el estudio ABEC: 21 pacientes (5.6%) con IGB vs. 9 pacientes (2.4%) con IR, que se justificó por la preexistencia de pacientes hipertensos en las cohortes del estudio. En desarrollo de anticuerpos en el estudio ABEB fue 29.8% en IGB frente a 33.7% en IR; en el estudio ABEC fue de 15.3%

con IGB vs. 11.0% en la IR. Se observó mayor incidencia de anticuerpos en pacientes con DM2 previamente tratados con IR. No se registró ningún caso de neoplasia.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

La nueva IGB constituye una opción para aquellos pacientes diabéticos donde se considere oportuno pautar una insulina basal. Ha demostrado una eficacia y seguridad comparable a la IR, con un coste sensiblemente menor, lo que la convierte en una alternativa. En cualquier caso, cuando se requiere terapia con insulina, debería considerarse como régimen prioritario pautar insulina NPH^{9,10}.

Aunque no se destinaron a ello, los estudios ABEB y ABEC aportaron información sobre el cambio desde la IR a la IGB, donde no se mostraron diferencias en seguridad ni en eficacia, a la misma dosis. No obstante es posible que un pequeño grupo de pacientes pueda requerir un ajuste de dosis, por lo que en todo caso el cambio requiere supervisión médica y la colaboración del paciente.

CONCLUSIONES

1. El ejercicio de comparabilidad llevado a cabo con IGB ha demostrado similitud con la IR.
2. La IGB ha demostrado tener un perfil de seguridad comparable al de la IR.
3. El precio contenido de IGB lo convierte en una buena alternativa para nuevos pacientes en los que se requiera un análogo de insulina basal.
4. Los cambios entre insulinas basales y sus análogos a IGB deben ser supervisados por el médico y contando con la colaboración del paciente.

Presentaciones: Abasaglar ®100 unidades/ml 5 plumas prec 3ml solución inyectable.

Grupo terapéutico: A10AE. Insulinas y análogos acción lenta para inyección.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

| | |
|--|---------|
| Insulina Glargina Biosimilar 40 UI/24h | 562,10€ |
| Insulina NPH 40 UI/24h | 370,11€ |
| Insulina Glargina 300 40 UI/24h | 562,10€ |
| Insulina Glargina 100 40 UI/24h | 730,30€ |
| Insulina Detemir 40 UI/24h | 766,50€ |
| Insulina Degludec 40 UI/24h | 868,70€ |

Fuente: facturación marzo 2016.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Abasaglar®. Autorizada 9 de septiembre de 2014.
2. Guideline on similar biological medicinal products. EMA/CHMP/437/04 – rev. 1.
3. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1.
4. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005. Rev.1.
5. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **
6. Agencia Europea del Medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). European public assessment report (EPAR) for Abasaglar. EMEA/H/C/002835. Disponible en <http://goo.gl/OObRBg> Consultado en noviembre de 2015.
7. Blevins et al. Estudio ELEMENT-1. Eficacia y seguridad similares con la insulina glargina LY2963016 y la insulina glargina Lantus® en pacientes con DMT1. ADA 2014: 69-OR.
8. Rosenstock et al. estudio ELEMENT-2 Eficacia y seguridad similares con la insulina glargina LY2963016 y la insulina glargina Lantus® en pacientes con DMT2. ADA 2014: 64-OR.
9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA.º 2009/10.
10. NICE Evidence summary: new medicine. NICE advice [ESNM64]. Diabetes mellitus type 1 and type 2: insulin glargine biosimilar (Abasaglar). December 2015 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm64/chapter/Key-points-from-the-evidence>.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012