

## Las nuevas insulinas. Bioequivalentes

José Antonio Gimeno Orna

FEA Endocrinología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

El tratamiento con insulina es necesario en todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) cuyas células  $\beta$  han perdido una parte importante de su capacidad secretora de insulina. En el presente capítulo se intentarán justificar brevemente los objetivos que debe cumplir el tratamiento con insulina, describir las ventajas de los análogos de insulina (disponibles y en desarrollo) y conocer los requisitos que debe cumplir un biosimilar de insulina para que se pueda utilizar con seguridad en la práctica clínica.

### LOS RETOS DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

Está ampliamente demostrado que la mejoría del control metabólico de la diabetes mellitus (DM), medido como niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c), se asocia a la reducción del riesgo de complicaciones microvasculares y, a muy largo plazo, también del riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Por ello, el primer objetivo al insulinar un paciente es reducir su HbA1c. La insulinización es la herramienta terapéutica más potente en la DM2, con una relación lineal entre intensidad de la reducción y niveles iniciales de HbA1c. Todas las insulinas son eficaces en forma proporcional a la dosis administrada<sup>2</sup>. No obstante, hay otros objetivos que deberían asociarse a la reducción de HbA1c: minimizar el incremento de peso, disminuir la variabilidad en los niveles de glucemia y, sobre todo, prevenir la aparición de hipoglucemias.

Pacientes con igual HbA1c pueden tener perfiles glucémicos muy diferentes. Aunque no hay un estándar de referencia para cuantificar la variabilidad glucémica, cada vez se acumulan más datos que sugieren su importancia pronóstica. Recientes datos del estudio ADVANCE<sup>3</sup> demuestran que un incremento de la variabilidad visita a visita (desviación estándar) en los niveles de HbA1c y de la glucemia en ayunas se asociaba a un incremento del riesgo de las complicaciones micro y macrovasculares. Por ello se considera necesario realizar estudios de intervención que puedan responder defini-

tivamente a la pregunta de si la reducción de la variabilidad glucémica puede disminuir el riesgo de la aparición de complicaciones crónicas en la DM<sup>4</sup>.

El efecto deletéreo de las hipoglucemias sobre la aparición de eventos cardiovasculares se ha demostrado. Un metaanálisis reciente de seis estudios, con 903 510 sujetos con DM2 analizados, evidenció que la aparición de hipoglucemia grave se asociaba con un incremento significativo del riesgo de eventos vasculares (riesgo relativo [RR] = 2,05 [1,74-2,42]), con una fracción atribuible poblacional del 1,56 % (1,32-1,81). La causalidad de la asociación se consideró probable por su plausibilidad biológica y por el análisis de sesgos, que descartó que alguna comorbilidad confundiese totalmente los resultados<sup>5</sup>.

Parece clara la necesidad de reducir la HbA1c (y posiblemente la variabilidad glucémica) sin inducir hipoglucemias. Este objetivo será más difícil cuanto mayor sea la duración de la DM y menor la reserva insulínica endógena<sup>6</sup>.

### LAS VENTAJAS DE LA PRIMERA GENERACIÓN DE ANÁLOGOS DE INSULINA

En el momento actual hay disponibles en el mercado cinco tipos de insulina: insulina rápida humana (regular), insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*), análogos de acción rápida, análogos basales e insulinas premezcladas.

Los análogos de insulina presentan alteraciones en la secuencia de aminoácidos para conseguir mejorar las propiedades farmacocinéticas y así cubrir mejor las necesidades basales y prandiales del paciente diabético. Dichos cambios se producen en lugares de la molécula de insulina que no inducen una respuesta inmune clínicamente significativa. La insulina regular muestra una absorción variable, lo que se traduce en un pico máximo de acción que puede variar entre las 2 y 4 horas, una duración de acción máxima de 6 a 8 horas, un control deficiente de la glucemia posprandial y un riesgo in-

crementado de hipoglucemia retardada. Los análogos rápidos (lispro, aspart, glulisina) consiguen una absorción más rápida y predecible. Por otra parte, los análogos basales (glargina y detemir) tienen un perfil de acción más fisiológico que la NPH por no presentar un pico pronunciado de acción y por su duración de acción más prolongada y cercana a las 24 horas<sup>7</sup>.

La principal crítica a la utilización de los análogos actualmente disponibles ha sido la modesta, y clínicamente poco importante, reducción en HbA1c que han conseguido respecto a la insulina humana. Solo 15 de 64 estudios (23 %) han comunicado resultados significativos, y la diferencia promedio de descenso de la HbA1c a favor de los análogos ha sido del 0,09 % (rango de 0,01 a 0,23)<sup>8</sup>. No obstante, está demostrado que los análogos rápidos, respecto a la insulina regular, reducen las excursiones glucémicas posprandiales, y que los análogos lentos, frente a NPH, reducen la incidencia de hipoglucemia nocturna<sup>9</sup>. Por ello en la actualidad los análogos son recomendados frente a la insulina humana en los pacientes con DM1, en los pacientes con DM2 e insulinoopenia grave tributarios de tratamiento basal-bolo y en los pacientes con DM2 en tratamiento con insulina basal que no pueden alcanzar los objetivos de control metabólico necesario debido a la presencia de hipoglucemias<sup>1,7,9,10</sup>.

### **BIOSIMILARES: LA NECESIDAD DE REDUCIR EL PRECIO MANTENIENDO LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD**

Los análogos de insulina tienen un precio más elevado que la insulina regular o NPH. El análogo basal glargina es actualmente el producto que más ingresos genera en el mercado de las insulinas<sup>11</sup>. Por ello no es de extrañar que, tras la expiración de las patentes, haya compañías interesadas en introducir en el mercado copias de los análogos más utilizados, una situación similar a los genéricos de diversos fármacos. Dado que el coste de producción de los biosimilares es elevado, los descuentos respecto al producto original difícilmente podrán ser superiores a un 20-40 %, frente a los descuentos de un 90 % que pueden alcanzarse con los genéricos.

Los genéricos son copias exactas de fármacos con moléculas pequeñas, estables y producidas por síntesis química<sup>12</sup>. Es más difícil copiar productos proteicos como la insulina: el gen que la codifica debe quedar insertado a través de un vector en una bacteria o levadura, la cual, mantenida en las condiciones adecuadas, expresará un precursor de insulina que finalmente se deberá purificar. Aunque las secuencias de aminoácidos sean idénticas, el producto final no será exactamente igual al original, ya que las cepas de los organismos vivos y las condiciones de incubación serán diferentes. Esto se

debe a que el protocolo de producción no será el mismo que el de la compañía original. Además, hay que tener en cuenta que la síntesis de insulina se realiza en lotes, y el control de calidad debe ser riguroso para asegurar la consistencia entre los lotes. En definitiva, variaciones en el proceso de producción pueden dar lugar a pequeñas diferencias en el producto final que afecten a las propiedades farmacocinéticas o a la inmunogenicidad (el proceso es el producto<sup>13</sup>).

Para que el nuevo producto biológico pueda considerarse un biosimilar del original debe demostrar igualdad en sus características fisicoquímicas, en su eficacia y en su seguridad mediante las comparaciones adecuadas<sup>14</sup>. Se trata de demostrar si las pequeñas diferencias son o no de relevancia clínica. La Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) imponen requisitos exigentes para la aprobación de biosimilares: similitud estructural y de actividad *in vitro*, igualdad en eficacia clínica (medida mediante estudios farmacodinámicos de *clamp* euglucémico hiperinsulinémico [EMA] o mediante estudios de no inferioridad en el cambio en HbA1c [FDA]) y una inducción de anticuerpos comparable entre el producto original y el biosimilar. Dado que el principal problema que se ha de descartar es la diferente inmunogenicidad de los productos, se recomienda la realización de una farmacovigilancia activa tras la comercialización. Aunque no es un requisito indispensable, también sería deseable incluir estudios de intercambiabilidad que demostrasen que el biosimilar es capaz de conseguir el mismo resultado clínico que el producto original en cualquier paciente<sup>15</sup>. Finalmente, la EMA recomienda que, dado que el biosimilar y el producto de referencia no son totalmente idénticos, la sustitución de uno por otro en un paciente determinado debería ser prescrita por el médico responsable y no de manera automática en el sistema farmacéutico. Para conseguir este último objetivo sería conveniente denominar al biosimilar de un modo diferente al del producto original.

Para que tras su aprobación el biosimilar de insulina tenga aceptación en el mercado, la compañía que lo ha desarrollado deberá adaptarse a las exigencias que impone la comercialización de un producto complejo como es la insulina. Entre ellas estarán la información a los profesionales de la salud sobre las características del biosimilar, con la justificación de que puede ser intercambiable con el producto de referencia; la necesidad de la compañía de alcanzar una reputación sólida que genere confianza; el compromiso con la educación diabetológica de los pacientes y, sobre todo, la disposición de dispositivos de inyección a la altura de los ofrecidos por las compañías originales.

Hasta el momento hay comercializados biosimilares de insulina humana recombinante y de glargina en países con requisitos de aprobación más laxos que los de la EMA y la

FDA, como China y la India. Productos utilizados en estos mercados no han podido cumplir los requisitos exigidos por las agencias de Europa y Estados Unidos. La falta, en algunos países, de criterios con el rigor científico necesario previos a la aprobación y la ausencia de una red de farmacovigilancia eficaz podrían comprometer la eficacia y la seguridad del tratamiento de los pacientes<sup>12</sup>. Por todo ello sería deseable la unificación mundial de los criterios necesarios para que un producto insulínico pueda considerarse un biosimilar o bioequivalente de un producto original ya existente.

Un biosimilar de insulina glargina, LY2963016 (producido conjuntamente por Eli Lilly y Boehringer Ingelheim), ha recibido un informe positivo para su aprobación en el mercado europeo por la EMA. Este biosimilar ha cumplido un amplio proceso de demostración de equivalencia con glargina tanto en estudios farmacodinámicos como en estudios clínicos. Los estudios de fase III fueron:

- ELEMENT-1<sup>16</sup>: ensayo de 52 semanas en 535 pacientes con DM1. A las 52 semanas la reducción de HbA1c fue del 0,3 % en ambos grupos, LY2963016 y glargina original; la tasa de hipoglucemias respectiva fue de 87 y 89 sucesos por paciente/año y el porcentaje de pacientes con anticuerpos antiinsulina al final del tratamiento alcanzó el 40 y el 39 %, respectivamente.
- ELEMENT-2<sup>17</sup>: ensayo de 24 semanas en 756 pacientes con DM2. A las 24 semanas la reducción de HbA1c fue del 1,3 % en ambos grupos, LY2963016 y glargina original; la tasa de hipoglucemias respectiva fue de 21 y 22 sucesos por paciente/año y el porcentaje de pacientes con anticuerpos anti-insulina al final del tratamiento alcanzó el 15 y el 11 %, respectivamente.

Todos estos datos demostraron la no inferioridad de LY2963016 respecto a la glargina de referencia. Además, fue similar la proporción de pacientes con anticuerpos antiinsulina detectables, los cuales no afectaron ni a los niveles de HbA1c, ni a la dosis de insulina, ni a la tasa de hipoglucemias. Finalmente, LY2963016 contará cuando llegue al mercado con la infraestructura y los dispositivos de inyección de una compañía ya implantada en el mercado de las insulinas.

### LA NUEVA GENERACIÓN DE ANÁLOGOS: ACERCÁNDONOS A LOS PREPARADOS IDEALES

Aunque los análogos actualmente disponibles tienen un perfil de acción más fisiológico que la insulina humana, no son perfectos. Por ello se investiga, por un lado, una forma de conseguir una absorción más veloz de los análogos rápidos mediante sistemas de administración que dispersen el prepa-

rado (incrementando la relación superficie/volumen) o mediante la coadministración del análogo con hialuronidasa<sup>18</sup>.

Por otro lado, se han desarrollado nuevas formulaciones de análogos existentes y una nueva generación de análogos destinados a conseguir una insulina basal con un perfil farmacocinético plano, con una tasa de absorción estable y reproducible y con una duración de acción que supere las 24 horas<sup>19</sup>.

- *Insulina glargina* con una concentración de 300 UI/ml. La reducción en la relación superficie/volumen hace que posea un perfil farmacodinámico más plano. Está siendo evaluada en el programa de desarrollo de fase 3 EDITION y ha demostrado un descenso de HbA1c similar al de la glargina, con una reducción de hasta un 23 % en hipoglucemias nocturnas<sup>20</sup>. Podría ser de elección en pacientes con altas dosis de insulina debido al menor volumen de producto inyectado.
- *Insulina degludec*. Mediante la adición de un ácido graso consigue formar un depósito soluble de multihexámeros tras su administración subcutánea, lo que retrasa su absorción. Tiene una vida media de 25,4 horas, el doble que la glargina (12,5 horas). Los estudios de *clamp* muestran que una dosificación diaria alcanza el estado de equilibrio en tres días, momento a partir del cual las tasas de metabolización y absorción de insulina se igualan. Tras llegar a este estado de equilibrio la variabilidad farmacodinámica es cuatro veces menor que con glargina<sup>21</sup>, lo que hace más predecible su efecto de un día a otro. La eficacia clínica de degludec se ha evaluado en el programa BEGIN, con demostración tanto en DM1 como en DM2 de no inferioridad frente a la glargina. En un metaanálisis combinado<sup>22</sup> de los estudios de fase 3 ha habido reducción de hipoglucemias totales (RR = 0,91 [0,83-0,99]) y sobre todo nocturnas (RR = 0,74 [0,65-0,85]). La reducción absoluta de hipoglucemias nocturnas en sucesos por paciente/año fue 0,14 en pacientes con DM2 tratados con insulina basal + antidiabéticos orales, 0,45 en DM2 tratados con insulinización bolo-basal y 1,45 en DM1. Ya ha sido aprobada por la EMA y está comercializada en algunos países.
- *Insulina lispro pegilada*. La insulina lispro está unida a una cadena de polietilenglicol, lo que reduce su aclaramiento renal y enlentece su absorción. Además de una farmacocinética favorable, podría tener una mayor selectividad hepática que otras insulinas<sup>19</sup>. Está siendo evaluada en el programa de desarrollo IMAGINE.

Dado que la mayor ventaja de la segunda generación de análogos basales es (a igualdad de control metabólico) la reducción de hipoglucemias, se podría priorizar su utilización en los pacientes con mayor tasa de eventos: con DM1 y DM2 en tratamiento bolo-basal.

## PUNTOS CLAVE

- El tratamiento con insulina tiene como objetivo reducir la HbA1c con el menor número de hipoglucemias posible.
- Las ventajas de las nuevas generaciones de análogos son, a igualdad de reducción de HbA1c, una menor variabilidad glucémica y una menor incidencia de hipoglucemias.

- El mayor beneficio absoluto en reducción del número de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, se producirá en los pacientes con menor reserva insulínica.
- Los biosimilares de insulina son parecidos, pero nunca idénticos al producto original. La magnitud y relevancia clínica de la diferencia debe evaluarse en ensayos clínicos adecuados para cada preparado en particular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
2. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target < 7 % with eight clases of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:228-33.
3. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas A, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit to visit glycemic variability on the risk of macrovascular and microvascular events and all cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE Trial. *Diabetes Care* 2014;37:2359-65.
4. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 2):S272-5.
5. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: sistematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347:f4533.
6. Donner T, Muñoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1405-13.
7. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 2):S1-53.
8. Cefalu WT. Insulin analogs. Is there a compelling case to use them? No! *Diabetes Care* 2014;37:1771-4.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
10. Adler A, Shaw EJ, Stokes T, Ruiz F. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009;338:b1668.
11. Rotenstein LS, Ran N, Shivers JP, Yarchoan M, Close KL. Opportunities and challenges for biosimilars: what's on the horizon in the global insulin market? *Clin Diabetes* 2012;30:138-50.
12. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations: A cause for concern? *Diabetes Technol Ther* 2012;14:989-96.
13. Heinemann L. Biosimilar insulins. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:1009-16.
14. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, et al. Biosimilars-why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011;29:690-3.
15. Minocha M, Gobburu J. Drug development and potential regulatory paths for insulin biosimilars. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:14-9.
16. Blevins T, Dahl D. Similar efficacy and safety with ly2963016 insulin glargine compared with Lantus® Insulin Glargine in patients with T1D: the ELEMENT 1 Study. Abstract 69-OR. Presented at 74th American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions; 2014 June 13-17; San Francisco, CA.
17. Rosenstock J, Hollander P. Similar Efficacy and Safety with LY2963016 Insulin Glargine Compared with Lantus® Insulin Glargine in Patients with T2D: the ELEMENT 2 Study. Abstract 64-OR. Presented at 74th American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions; 2014 June 13-17; San Francisco, CA.
18. Muchmore DB, Vaughn DE. Accelerating and improving the consistency of rapid acting analog insulin absorption and action for both subcutaneous injection and continuous subcutaneous infusion using recombinant human hyaluronidase. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:764-72.
19. Garber AJ. Will the next generation of basal insulins offer clinical advantages? *Diabetes Obes Metab* 2014;16:483-91.
20. Yki-Järvinen H. An investigational new insulin U300: glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes on basal insulin and OADs (EDITION II). Abstract OP0075. Presented at 2013 World Diabetes Congress; 2013 December 2-6; Melbourne, Australia.
21. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64.
22. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175-84.