Artículo de investigación

*Para realizar pedidos sobre reimpresiones de artículos, por favor, contacte con: reprints@futuremedicine.com*

Journal of **Comparative Effectiveness Research**

# Seguridad y eficacia de la GP40061 en comparación con la insulina glargina original (Lantus®): un ensayo clínico abierto y aleatorizado

Tatiana L. Karonova[1], Anna A. Mosikian*[,2], Alexander Y. Mayorov[3], Igor E. Makarenko[2], Svetlana T. Zyangirova[4], Olena A. Afonkina[2], Tatiana M. Belikova[2], Alsu G. Zalevskaya[5], Alexander L. Khokhlov[6] & Roman V. Drai[2]

[1]Instituto de Endocrinología, Centro Nacional de Investigación Médica de Almazov, San Petersburgo, Rusia
[2] Departamento de Ensayos Clínicos, OOO "GEROPHARM", San Petersburgo, Rusia
[3]Departamento para la Innovación y el Pronóstico de la Diabetes, Centro de Investigación de Endocrinología, Moscú, Rusia
[4]Centro Endocrinológico de Kazán, Kazán, Rusia
[5]Departamento de Endocrinología, Primera Universidad Médica Estatal de Pavlov, San Petersburgo, Rusia
[6]Departamento de Farmacología Clínica, Universidad Médica Estatal de Yaroslavl, Yaroslavl, Rusia
*Autor, a efectos de correspondencia: mosikian.anna@gmail.com

**Finalidad:** comparar la seguridad (inmunogenicidad) y la eficacia de la insulina glargina GP40061 (GP-Gla), en comparación con la Lantus® (glargina de Sanofi, Sa-Gla) en personas con diabetes mellitus. **Materiales y métodos:** En este ensayo clínico aleatorizado y abierto, de 26 semanas de duración, se inscribieron 180 pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 (HbA1c 6.5–12.0 %), en una proporción aleatoria de 1:1 con administración una vez al día de la GP-Gla (n = 90) o de la Sa-Gla (n = 90). El criterio principal de valoración se ha basado en la respuesta inmunitaria obtenida a la semana núm. 26. **Resultados:** La frecuencia de la respuesta inmune fue similar tanto en la GP-Gla como en la Sa-Gla (p = 1.000). Los grupos se comportaron de forma similar, en lo relativo a otros criterios de valoración con respecto a la seguridad. El cambio medio de la HbA1c desde el inicio fue del -0.66 % en lo que respecta a la GP-Gla y del -0.77 % en lo relativo a la Sa-Gla, por lo cual, no se mostró una diferencia entre los grupos (p = 0.326). Las dosis de la insulina, de la glucosa plasmática en ayunas y de los perfiles de glucosa de siete puntos fueron similares entre dichos grupos. **Conclusión:** La GP-Gla y la Sa-Gla demostraron una seguridad y eficacia de carácter similar.

Identificador de ClinicalTrial.gov: NCT04022993

Primer borrador presentado: 10 de septiembre de 2019. Aceptado para publicación: 7 de enero de 2020. Publicado en línea: 6 de febrero de 2020

**Palabras clave:** insulina biosimilar • diabetes mellitus • GP40061 • NCT04022993

La diabetes mellitus (DM) representa un grave desafío médico y socioeconómico, el cual, está relacionado en casi todos los países del mundo con unas enormes pérdidas económicas. La terapia con insulina es el principal método de tratamiento para la DM tipo 1 (DM1), así como una de las opciones más importantes en lo relativo a la terapia de la DM tipo 2 (DM2). El uso de los productos de insulina permite lograr un control glucémico estable, previniendo o ralentizando de esa manera, la progresión de las complicaciones derivadas de la DM, lo que permite mejorar a su vez, la calidad de vida de los pacientes [1].

La insulina glargina fue el primer análogo de insulina humana sin pico y de acción prolongada. Es una de las insulinas basales que se utiliza con mayor asiduidad [2]; no obstante, es bastante cara, lo que implica que haya pacientes y gobiernos, cuyas economías no puedan permitirse comprar el producto original. Por esa razón, las empresas farmacéuticas han desarrollado productos biosimilares a la insulina. Un producto biosimilar es un medicamento biológico, el cual, es muy similar a otro medicamento biológico ya aprobado (que se conoce como "comparador"). Cabe destacar que, un producto biosimilar, es tan seguro y eficaz como el medicamento de referencia [3]. El uso de productos biosimilares permite reducir la carga económica, sin que por ello deba perderse la seguridad y la eficacia en los tratamientos [4]. Existen varias formulaciones biosimilares de insulina glargina que ya están disponibles en diferentes mercados; de hecho, en la actualidad, existen más formulaciones que están en proceso de registro [5].

El programa de desarrollo que debe seguir cualquier medicamento biosimilar es un proceso que está sometido a unas regulaciones muy estrictas, las cuales, se basan en un enfoque gradual. En el caso de un producto biosimilar de insulina, se requieren ensayos de propiedades físicas y químicas, ensayos farmacodinámicos *in vitro* y ensayos clínicos. El objetivo de cada paso consiste en mostrar las diferencias existentes entre el producto biosimilar y el comparador. El establecimiento de la biosimilitud, en lo que respecta a las características de la calidad y la actividad biológica, siempre debe preceder al comienzo de los ensayos clínicos. El ensayo del clamp euglucémico se considera un ensayo de eficacia fundamental, dado que la tasa de infusión de la glucosa (GIR – criterio de valoración principal), es mucho más sensible que la HbA1c, la cual, se utiliza como criterio de valoración principal en los ensayos de fase III.
Un ensayo comparativo de la seguridad (inmunogenicidad) y de la eficacia existente, entre el comparador y el biosimilar de insulina, describe la última etapa del programa de desarrollo, por lo cual, debe considerarse como un ensayo de confirmación (aunque no fundamental), ya que el objetivo principal de este ensayo radica en comparar la inmunogenicidad, pero no la eficacia [6, 7].

GEROPHARM es una empresa biofarmacéutica radicada en Rusia que ha desarrollado una insulina glargina (GP40061 [GP-Gla]) que dispone de la misma secuencia de aminoácidos y excipientes que la insulina glargina de Sanofi — Lantus (Sa-Gla). Su similitud con la Sa-Gla se ha demostrado mediante ensayos comparativos de carácter analítico, así como a través de ensayos no clínicos comparativos. También se ha llevado a cabo un ensayo de clamp euglucémico. Todos los ensayos se efectuaron de conformidad con las pautas reguladoras vigentes [6, 7].

Después de los ensayos no clínicos de comparación fisicoquímica y de Fase I, se realizó un ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado de forma activa, cuya duración fue de 26 semanas, a efectos de poder establecer la similitud de la GP-Gla con la Sa-Gla. El objetivo del ensayo consistió en confirmar la similitud existente en lo relativo a la seguridad (inmunogenicidad), así como confirmar que existe una eficacia similar entre ambos medicamentos.

## Materiales y métodos

### Diseño del ensayo y del tratamiento

El ensayo consistió en un ensayo abierto de fase III, aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos, el cual, fue controlado de forma activa durante 26 semanas, habiéndose realizado en 14 centros diferentes (información complementaria). Los participantes aptos para el ensayo fueron asignados al azar, en una proporción 1:1 de la GP-Gla o de la Sa-Gla, administrada una vez al día; dicha asignación al azar se estratificó por un nivel de la HbA1c al inicio del ensayo (del 6.5 al 9.0 % y del 9.1 al 12.0 %).

Tanto la GP-Gla como la Sa-Gla se proporcionaron a los pacientes en inyectores de tipo pluma, previamente cargados. La dosis inicial de la insulina glargina, se determinó en función de la terapia con insulina que se había seguido anteriormente. A los participantes no se les permitió cambiar el tipo de bolo de insulina que usaron al inicio del ensayo.

El período del ensayo se centró en el ajuste de las dosis de insulina (hasta 4 semanas) y en el período del tratamiento (22 semanas). Durante dicho período, las dosis de las insulinas, tanto las basales como aquellas suministradas en bolo, pudieron cambiarse tanto como fuese necesario, a efectos de poder lograr un control glucémico óptimo entre los pacientes. No obstante, las dosis diarias, se mantuvieron estables durante el período del tratamiento. A efectos de poder mantener constantes los niveles de glucosa en sangre, los participantes tuvieron que medir la glucosa en sangre capilar, al menos cuatro veces al día y cada vez que, supuestamente, tuvieran un episodio hipoglucémico.

El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov con el número NCT04022993.

### Población de ensayo

Los participantes aptos comprendían unas edades entre 18 y 65 años, padeciendo DM1 durante al menos 12 meses antes del cribado, dichos participantes, fueron tratados con unas dosis diarias y estables de insulina, en un régimen de bolo basal, durante al menos 30 días antes del cribado, disponiendo a su vez de un nivel de la HbA1c del 6.5 al 12.0 % y de un índice de masa corporal (IMC) de 18.5 a 30.0 $kg/m^2$.

El ensayo incluyó solamente a pacientes con DM1, ya que se considera que dichos pacientes representan una población más sensible a la formación de anticuerpos de insulina, como respuesta a la administración de la insulina exógena [6, 7]. No se incluyeron en el ensayo aquellos pacientes a los que les fue diagnosticada la DM1, en un tiempo inferior a 1 año antes del cribado, ya que sus cuadros clínicos podrían ser diferentes en comparación con los de los pacientes con DM de mayor duración [8].

Los criterios de exclusión clave fueron los antecedentes de intolerancia o la hipersensibilidad a la Sa-Gla, o bien la contraindicación para esta o para uno de sus excipientes, en base a un uso previo de cualquier análogo de insulina biosimilar. Fueron también criterios de exclusión un historial clínico de hipoglucemia grave, en los últimos 6 meses, asociado con convulsiones o con la pérdida del conocimiento, así como un historial de cetoacidosis o de tratamiento para una DM no controlada en los últimos 6 meses. No se incluyeron aquellos pacientes con estadios avanzados en los que se presentaron diferentes complicaciones de la DM, durante la visita exploratoria o anteriormente (complicaciones tales como la retinopatía diabética proliferativa, la neuropatía diabética periférica grave o la neuropatía autonómica, la nefropatía diabética con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de <45 mL/min/1.73 m2 o el síndrome del pie diabético). La lista completa de los criterios de exclusión está disponible en ClinicalTrials.gov.

### Criterios de valoración para la inmunogenicidad

Los resultados de la inmunogenicidad fueron los principales criterios de valoración, con respecto a la seguridad en este ensayo. El criterio principal de valoración fue la frecuencia del desarrollo de la respuesta inmunitaria, durante la semana núm. 26, el cual incluyó:

- Un aumento de la concentración de los anticuerpos antiinsulina (AAI) de más de un 30 % del valor inicial, en lo relativo a aquellos participantes que mostraron una concentración de los AAI superior a 10 UI/mL durante el cribado (prueba positiva);
- Cualquier concentración de los AAI que superase las 10 UI/mL en la semana núm. 26, para aquellos que tuvieran una prueba negativa durante el cribado (con una concentración de los AAI de 10 UI/mL o inferior).

Los criterios de valoración secundarios relativos a la inmunogenicidad incluyeron la concentración media de los AAI en las semanas núm. 12 y núm. 26, también incluyeron el cambio de la concentración media de los AAI durante las semanas núm. 12 y núm. 26 desde el inicio (durante el cribado), así como el porcentaje de aquellos participantes con una formación neutralizante de los AAI como respuesta al tratamiento con la GP-Gla o la Sa-Gla.

La concentración de los AAI se evaluó mediante el método del inmunoensayo enzimático durante el cribado y en las semanas núm. 12 y núm. 26. La actividad neutralizante se estableció mediante la unión de la cadena alfa de la insulina y a través del receptor CD220 en las muestras de todos los participantes del ensayo y durante el cribado, en la semana número 26, independientemente de las características clínicas de la respuesta proporcionada a la insulina y de los cambios existentes en la concentración de los AAI, a efectos de poder proporcionar una comparación más adecuada sobre la GP-Gla y la Sa-Gla.

### Criterios de valoración sobre la eficacia

Los criterios de valoración sobre la eficacia se consideraron como un aspecto secundario, de conformidad con las directrices normativas [4.5], dichos criterios incluyeron:

- Los cambios de la HbA1c en las semanas núm. 12 y núm. 26 desde el inicio (durante el cribado);
- El porcentaje de los participantes que alcanzaron su objetivo glucémico individual, durante la semana núm. 26 y según el valor de la HbA1c;
- El cambio de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) durante las semanas núm. 12 y núm. 26 desde el inicio (durante el cribado);
- El cambio en el perfil de glucosa de siete puntos (SPGP) durante las semanas núm. 12 y núm. 26 desde el inicio (y al final del período de valoración – semana núm. 4);
- El cambio en el peso corporal durante la semana núm. 26, desde el inicio (durante el cribado);
- El cambio en la dosis de insulina durante la semana núm. 26, desde el inicio (y al final del período de valoración – semana núm. 4);
- El cambio frente al estado inicial del “cuestionario de satisfacción sobre el tratamiento de la diabetes” (DTSQs), durante la semana núm. 26, desde el inicio (y durante la aleatorización);
- Los resultados existentes en el cambio de la versión del “cuestionario de satisfacción sobre el tratamiento de la diabetes” (DTSQc) durante la semana núm. 26.

Los investigadores seleccionaron un objetivo glucémico individual para cada participante, de conformidad con las pautas nacionales para el tratamiento de la diabetes [9] y durante la visita de aleatorización. Cabe mencionar que no cambiaron dicho objetivo durante los períodos relativos al ensayo.

Los participantes realizaron el perfil de glucosa de siete puntos (SPGP), mediante el uso de glucómetros, que fueron proporcionados por el patrocinador durante el cribado. Los participantes realizaron el ya mencionado SPGP durante las semanas núm. 4, núm. 12 y núm. 26. A tales efectos, realizaron una medición en ayunas de la glucosa en sangre capilar, 2 horas después del desayuno, antes del almuerzo, 2 horas después del almuerzo, antes de la cena, 2 horas después de la cena y a las 3 a. m.

Los cuestionarios “DTSQs” y “DTSQc” miden la satisfacción existente entre los pacientes, en relación a su tratamiento actual de la diabetes. Ambos cuestionarios constan de ocho preguntas que estiman unos valores absolutos y relevantes de satisfacción, en lo relativo al formulario DTSQs y en lo que respecta al formulario DTSQc.

### Criterios de valoración sobre la seguridad

En este ensayo, también se ha evaluado la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos, incluyendo aquellos efectos adversos que revisten un interés especial, tales como los episodios hipoglucémicos, la cetoacidosis y las reacciones ocurridas en el lugar donde se administra la inyección, así como otras reacciones cualesquiera de hipersensibilidad. Los episodios hipoglucémicos fueron evaluados en función de su gravedad [1], teniendo en cuenta, además, la hora del episodio (hipoglucemia nocturna, desde las 00:00 horas, hasta las 05:59 horas, hipoglucemia diurna, desde la 06:00 horas, hasta las 23:59 horas) y la presencia de unos síntomas característicos de hipoglucemia.

## Análisis estadístico

Todos los datos del análisis se obtuvieron utilizando el entorno de software R, en su versión 3.5.0 para el sistema operativo Windows, de conformidad con el plan de análisis estadístico que fue previamente aprobado. En este sentido, hemos realizado los resultados del análisis estadístico, en base a un análisis completo que ha sido dirigido a la población.

Todas las variables continuas se han descrito como la media ± la desviación estándar (DE); todas las variables cualitativas (categóricas) se han descrito como n (% de N). También hemos proporcionado un intervalo de confianza (IC) del 95 % en lo que respecta a los criterios de valoración para la inmunogenicidad.

Hemos utilizado un análisis de la covarianza (ANCOVA), para estimar, desde el inicio, los cambios de las variables continuas. Para cada una de estas variables, el análisis de la covarianza, incluyó el valor de la variable de referencia como una covariable y el grupo de tratamiento, junto con el centro de investigación, como unos factores de carácter fijo. Cuando no se estuvieron evaluando los cambios desde el inicio, se utilizó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, a efectos de poder comparar las variables continuas, dependiendo de la normalidad de la distribución. Cuando se presentó una desigualdad de varianzas entre los grupos (los cuales fueron evaluados mediante la prueba de Levene), se utilizó la prueba t de varianzas desiguales de Welch, en vez de utilizarse la prueba t de Student.

Igualmente, se cambiaron los valores de los anticuerpos antiinsulina (AAI) que superaron el límite de la cuantificación de la prueba (100 UI/mL) a 100 UI/mL. Además, se verificó también si la concentración de los AAI durante la semana núm. 26, produjo un cambio en la concentración de los AAI desde el inicio, así como si la presencia de los AAI neutralizantes, pudieron afectar a la eficacia del tratamiento (HbA1c) utilizando el análisis de la covarianza.

A tales efectos, comparamos las variables cualitativas (categóricas) con la prueba $X^2$ (con corrección por continuidad, en caso de que alguna unidad contuviese un valor de 6 a 10) o con la prueba exacta de Fisher (en caso de que alguna unidad contuviese un valor de 0 a 5). Se procedió al análisis del cambio de las variables dicotómicas desde el inicio, utilizando a tales efectos la prueba de McNemar.

Se aceptó como estadísticamente importante un valor de $p < 0.05$.

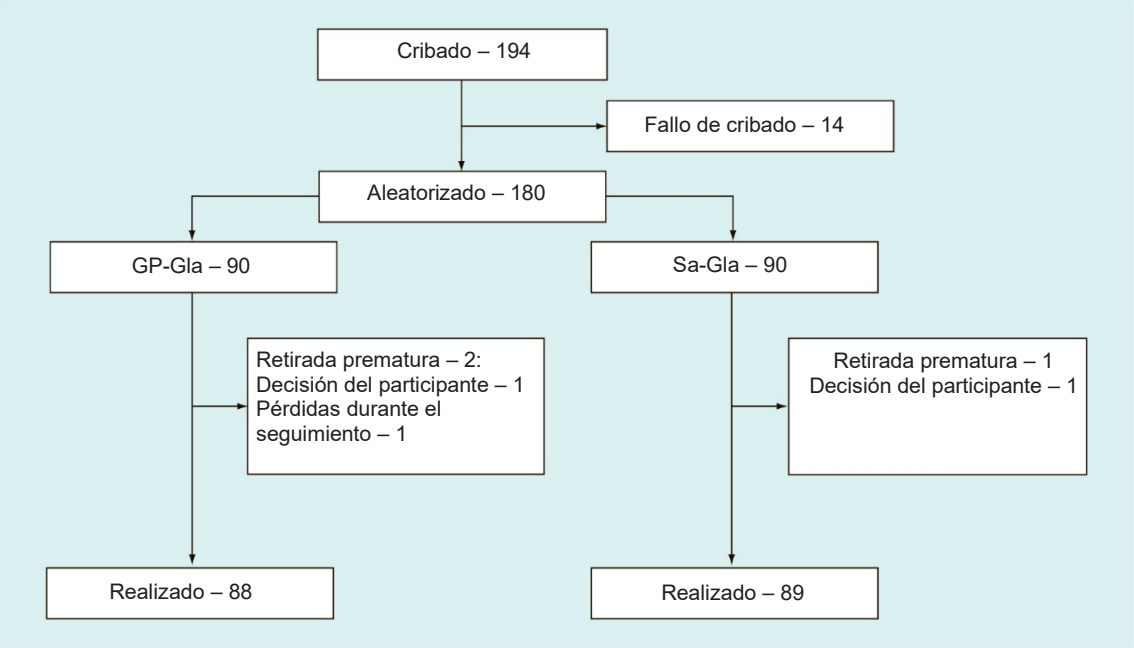


**Figura 1. Diagrama de flujo en relación a los participantes.**
GP-Gla: Insulina glargina; Sa-Gla: Insulina glargina de Sanofi.

## Estimación del tamaño de la muestra

Dado que la inmunogenicidad de la insulina es relativamente baja, no fue necesario proporcionar un alto alcance del ensayo, en lo relativo a la frecuencia de la respuesta inmunitaria [6, 7]. En ensayos comparativos realizados sobre la inmunogenicidad de la insulina, el tamaño de la muestra se estima según los valores de la HbA1c y de conformidad con las directrices normativas [6, 7]. Se utilizó un nivel de 0.05, un nivel β de 0.2, una diferencia media de 0 y una desviación estándar (DE) de 1.0 % [10] y 8 de 0.4 % [11]. En virtud a estos datos, el número total de participantes que se necesitaron se estimó en 180 (90 por grupo).

## Aprobación del Comité Regulador e Independiente de Ética

El ensayo se llevó a cabo de conformidad con las directrices de "Buenas Prácticas Clínicas" y según los estándares éticos para la experimentación humana establecidos por la Declaración de Helsinki [12]. Todos los participantes del ensayo proporcionaron su consentimiento informado por escrito antes de participar en el mismo. El ensayo fue aprobado por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia (con el número 282 para la autorización del ensayo clínico, realizándose el 14 de junio del 2018), también fue aprobado por los comités de ética independientes de la localidad.

## Resultados

### Participantes del ensayo

Se cribó a 194 participantes del ensayo, aleatorizándose a 180 de ellos (de los cuales, 90 fueron asignados a los grupos de la GP-Gla y los otros 90 a los grupos de la Sa-Gla). Dos participantes se retiraron del grupo de la GP-Gla (uno — por decisión del propio participante, el otro — por pérdidas durante el seguimiento), asimismo, uno de los participantes se retiró del grupo de la Sa-Gla (por decisión del propio participante). La figura 1 muestra el diagrama de flujo completo de los participantes. Las características de referencia de los participantes se muestran en la tabla 1. Todas las características de referencia fueron comparables entre los grupos.

### Inmunogenicidad

No hubo diferencia en la frecuencia de la respuesta inmunitaria durante la semana núm. 26 (ver tabla 2).

La concentración media de los AAI durante la semana núm. 12 fue de 4.16 ± 6.26 UI/mL en lo relativo a la GP-Gla y de 6.41 ± 16.30 UI/mL en lo que respecta a la Sa-Gla. Durante la semana núm. 26, la concentración media de los AAI fue de 4.32 ± 7.12 UI/mL en lo relativo a la GP-Gla y de 5.33 ± 12.11 UI/mL en lo que respecta a la Sa-Gla. Los cambios de los niveles de los AAI durante las semanas núm. 12 y núm. 26 se muestran en la tabla 2. El cambio de la concentración de los AAI dependió de la concentración de dichos AAI al inicio del ensayo ($p < 0.001$) y no dependió del producto en investigación, ni del centro, ni del número de visitas.

Ni la concentración de los AAI durante la semana núm. 26, ni el cambio experimentado en la concentración de los AAI durante la semana núm. 26 y desde el inicio, pudieron afectar a la eficacia del tratamiento (registrándose unos valores de $p = 0.974$ y $p = 0.978$, respectivamente).

**Tabla 1. Características clínicas de referencia**

| Característica | GP-Gla (n = 90) | Sa-Gla (n = 90) | valor de p |
|---|---|---|---|
| Edad, años | 38.13 ± 10.84 | 38.90 ± 11.02 | 0.691 |
| Género (femenino) | 42 (46.7%) | 43 (47.8%) | 1.000 |
| Etnia: (caucásica) | 90 (100%) | 90 (100%) | 1.000 |
| Peso corporal, kg | 71.52 ± 12.36 | 71.62 ± 13.01 | 0.940 |
| IMC, kg/m2 | 24.33 ± 3.11 | 24.29 ± 3.16 | 0.986 |
| Fumador | | | 0.189 |
| • Sí | 12 (13.3%) | 20 (22.2%) | |
| • No | 76 (84.4%) | 66 (73.3%) | |
| • Previamente | 2 (2.2%) | 4 (4.4%) | |
| Duración de la diabetes, en años | 14.44 ± 9.85 | 13.80 ± 10.25 | 0.495 |
| HbA1c, % | 8.62 ± 1.27 | 8.68 ± 1.16 | 0.572 |
| FPG, mmol/L | 11.17 ± 4.57 | 10.62 ± 4.60 | 0.411 |
| Dosis total de insulina, UI/día | 48.62 ± 15.08 | 49.30 ± 15.88 | 0.769 |
| Insulina basal, durante el cribado | | | 0.156 |
| • Glargina | 63 (70.0%) | 71 (78.9%) | |
| • Detemir | 9 (10.0%) | 3 (3.3%) | |
| • Degludec | 7 (7.8%) | 3 (3.3%) | |
| • NPH | 11 (12.2%) | 13 (14.4%) | |
| Dosis de insulina basal, UI/día | 23.79 ± 10.25 | 24.34 ± 10.19 | 0.626 |
| Bolo de insulina, durante el cribado | | | 0.888 |
| • Lispro | 37 (41.1%) | 40 (44.4%) | |
| • Aspart | 27 (30.0%) | 28 (31.1%) | |
| • Glulisina | 18 (20.0%) | 14 (15.6%) | |
| • Soluble en humanos | 8 (8.9%) | 8 (8.9%) | |
| Dosis de insulina en bolo, UI/día | 24.83 ± 7.79 | 24.96 ± 8.68 | 0.921 |
| Concentración de los AAI | | | 0.747 |
| • ≤ 10.0 UI/mL | 86 (95.6%) | 84 (93.3%) | |
| • > 10.0 UI/mL | 4 (4.4%) | 6 (6.7%) | |
| Concentración de los AAI, UI/mL | 4.34 ± 7.66 | 5.03 ± 11.76 | 0.730 |
| AAI neutralizantes (presente) | 26 (28.9%) | 27 (30.0%) | 1.000 |
| DTSQs, puntuación total | 24.60 ± 6.98 | 25.06 ± 7.24 | 0.557 |

AAI: Anticuerpos antiinsulina; DTSQs: Estado inicial del “cuestionario de satisfacción sobre el tratamiento de la diabetes”; FPG: Glucosa plasmática en ayunas; GP-Gla: Insulina glargina; Sa-Gla: Insulina glargina de Sanofi.

| Tabla 2. Resultados de la inmunogenicidad. | | | |
|---|---|---|---|
| **Resultado** | **GP-Gla (n = 90)** | **Sa-Gla (n = 90)** | **valor de p** |
| **Número de pacientes con indicadores en relación a la respuesta inmune** | | | **1.000** |
| **• Durante la semana 12** | **1 (1.1%)** | **1 (1.1%)** | |
| **• Durante la semana 26** | **1 (1.1%)** | **1 (1.1%)** | |
| **Número total de pacientes con indicadores en relación a la respuesta inmune, durante la semana núm. 26** | **2 (2.2%)** | **2 (2.2%)** | **1.000** |
| **Cambio de la concentración de los AAI desde el inicio, UI/mL** | | | |
| **• Durante la semana 12** | **-0.19 ± 2.49** | **1.38 ± 10.98** | **0.399** |
| **• Durante la semana 26** | **(p = 0.519)** | **(p = 0.026)** | |
| | **-0.02 ± 2.85** | **0.30 ± 4.07** | **0.167** |
| | **(p = 0.624)** | **(p = 0.144)** | |
| **Número de pacientes** | | | |
| **• Con AAI neutralizantes durante el cribado** | **23 (25.6%)** | **24 (26.7%)** | **1.000** |
| **• Que desarrollaron AAI neutralizantes durante el período del ensayo** | **17 (18.9%)** | **15 (16.7%)** | **Dinámica de los AAI neutralizantes:** |
| **• Que tuvieron AAI neutralizantes, que finalmente desaparecieron durante la semana núm. 26** | **18 (20.0%)** | **18 (20.0%)** | **1.000 para la GP-Gla** |
| **• Que tuvieron AAI neutralizantes durante el cribado y durante la semana núm. 26** | **6 (6.7%)** | **9 (10.0%)** | **0.728 para la Sa-Gla** |
| **• Que no desarrollaron AAI neutralizantes durante el período de ensayo** | **47 (52.2%)** | **48 (53.3%)** | **(Prueba de McNemar)** |
| AAI: Anticuerpos antiinsulina; GP-Gla: Insulina glargina; Sa-Gla: Insulina glargina de Sanofi. | | | |

Durante el cribado, el número de pacientes con AAI neutralizantes fue igual en ambos grupos. Diecisiete pacientes de la GP-Gla y quince pacientes de la Sa-Gla, desarrollaron AAI neutralizantes durante el período del ensayo, no obstante, ninguno de ellos presentó signos clínicos con respecto a una disminución de la eficacia de la insulina. No se presentaron diferencias entre los grupos, en lo que respecta a la dinámica de los AAI neutralizantes. En la tabla 2, pueden consultarse más datos sobre la detección de los AAI neutralizantes.

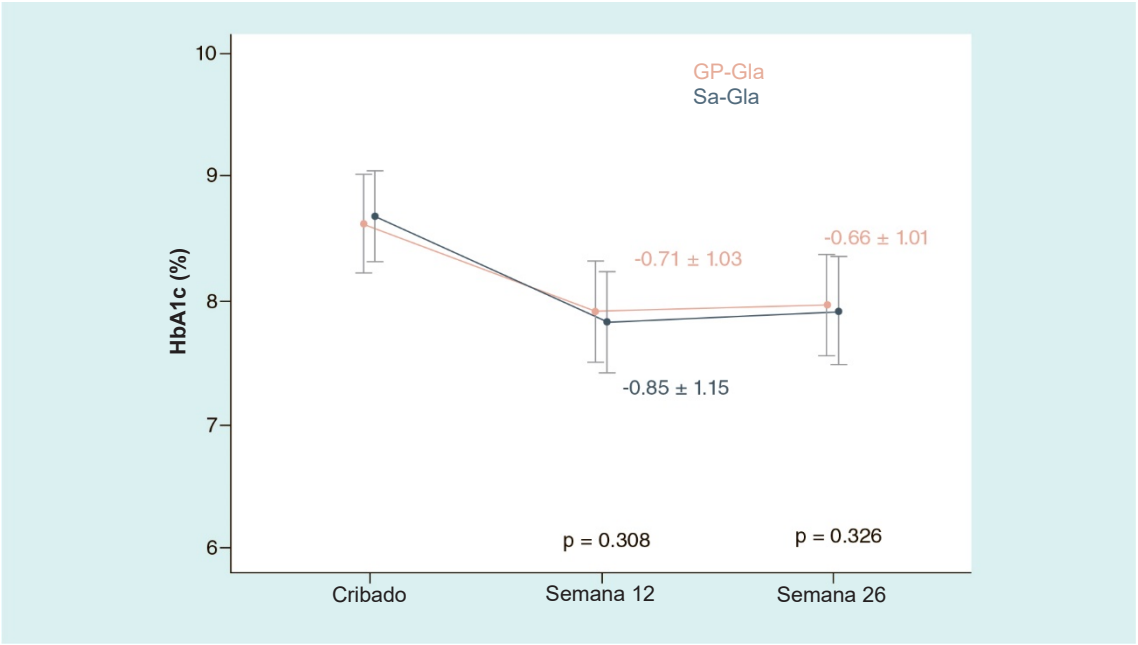


**Figura 2. Cambios de la HbA1c.**
GP-Gla: Insulina glargina; Sa-Gla: Insulina glargina de Sanofi.

La presencia de los AAI neutralizantes no afectó a la eficacia del tratamiento (p = 0.900 en lo relativo a los AAI neutralizantes durante el cribado, p = 0.885 en lo que respecta a los AAI neutralizantes durante la semana 26).

## Eficacia

La HbA1c disminuyó significativamente durante la semana núm. 12 en relación al inicio, arrojando unos valores de 0.71 ± 1.03 % en el grupo de la GP-Gla (p < 0.001) y de 0.85 ± 1.15 % en el grupo de la Sa-Gla (p < 0.001). La HbA1c disminuyó significativamente durante la semana núm. 26 en relación al inicio, arrojando unos valores de 0.66 ± 1.01 % en el grupo de la GP-Gla (p < 0.001) y de 0.77 ± 1.06 % en el grupo de la Sa-Gla (p < 0.001). Dichos cambios no se diferenciaron entre los grupos, ni durante la semana núm. 12 (p = 0.308), ni tampoco durante la semana núm. 26 (p =

0.326). Por un lado, quince pacientes (el 17 %) y por otro lado, diecinueve pacientes (el 21 %), pudieron llegar a alcanzar el objetivo glucémico individual que se había preestablecido durante la semana núm. 26 (p = 0.529). Los cambios de la HbA1c se muestran en la figura 2.

Los cambios de la FPG desde el inicio y en relación a la semana núm. 12 fueron insignificantes: -0.26 ± 5.37 mmol/L en el grupo de la GP-Gla (p = 0.583) y -0.52 ± 4.75 mmol/L en el grupo de la Sa-Gla (p = 0.330). La FPG disminuyó desde el inicio y en relación a la semana núm. 26 en 1.30 ± 5.10 mmol/L en el grupo de la GP-Gla (p = 0.023), no produciéndose cambios (0.00 ± 5.71 mmol/L) en el grupo de la Sa-Gla (p = 0.615). Dichos cambios no difirieron entre los grupos, ni durante la semana núm. 12 (p = 0.330), ni tampoco durante la semana núm. 26 (p = 0.147). Los cambios de la FPG se muestran en la figura 3.

Pudo apreciarse que los cambios en el perfil de glucosa de siete puntos (SPGP) no se diferenciaron entre los grupos, ni durante la semana núm. 12 (p = 0.124, p = 0.063, p = 0.665, p = 0.150, p = 0.304, p = 0.658, p = 0.168 en estado de ayuno, 2 horas después del desayuno, antes del almuerzo, 2 horas después del almuerzo, antes de la cena, 2 horas después de la cena y a las 3 a.m., respectivamente), ni tampoco durante la semana núm. 26 (p = 0.831, p = 0.771, p = 0.339, p = 0.315, p = 0.927, p = 0.555, p = 0.583, en lo relativo y respectivamente a los puntos antes mencionados). Los cambios en el SPGP se muestran en la figura 4.

En comparación con la semana núm. 4, la dosis total de insulina no cambió en ambos grupos durante la semana núm. 26: 1.05 ± 5.07 UI/día en el grupo de la GP-Gla (p = 0.061) y 0.18 ± 5.96 UI/día en el grupo de la Sa-Gla (p = 0.774), por lo que ambos grupos no se diferenciaron en cuanto a este posible cambio (p = 0.237). Los cambios en la dosis de insulina basal y en la dosis de insulina en bolo también fueron estadísticamente insignificantes, puesto que no se diferenciaron entre los grupos (con unos valores de p = 0.257 y p = 0.363, respectivamente).

En comparación con el valor arrojado al inicio del ensayo, los pacientes de ambos grupos tuvieron un mayor peso corporal durante la semana núm. 26: 0.36 ± 2.11 kg en el grupo de la GP-Gla (p = 0.004) y 0.56 ± 1.99 kg en el grupo de la Sa-Gla (p = 0.009). Dichos cambios no se diferenciaron entre los grupos (p = 0.217).

La satisfacción obtenida con el tratamiento aumentó en ambos grupos durante la semana núm. 26. El aumento en la puntuación total del DTSQs fue de 5.22 ± 7.05 puntos en el grupo de la GP-Gla (p < 0.001) y de 4.93 ± 7.18 puntos en el grupo de la Sa-Gla (p < 0.001), por lo que fue similar entre los grupos (p = 0.685). En lo relativo a las preguntas del DTSQc, no se registraron diferencias entre los grupos.

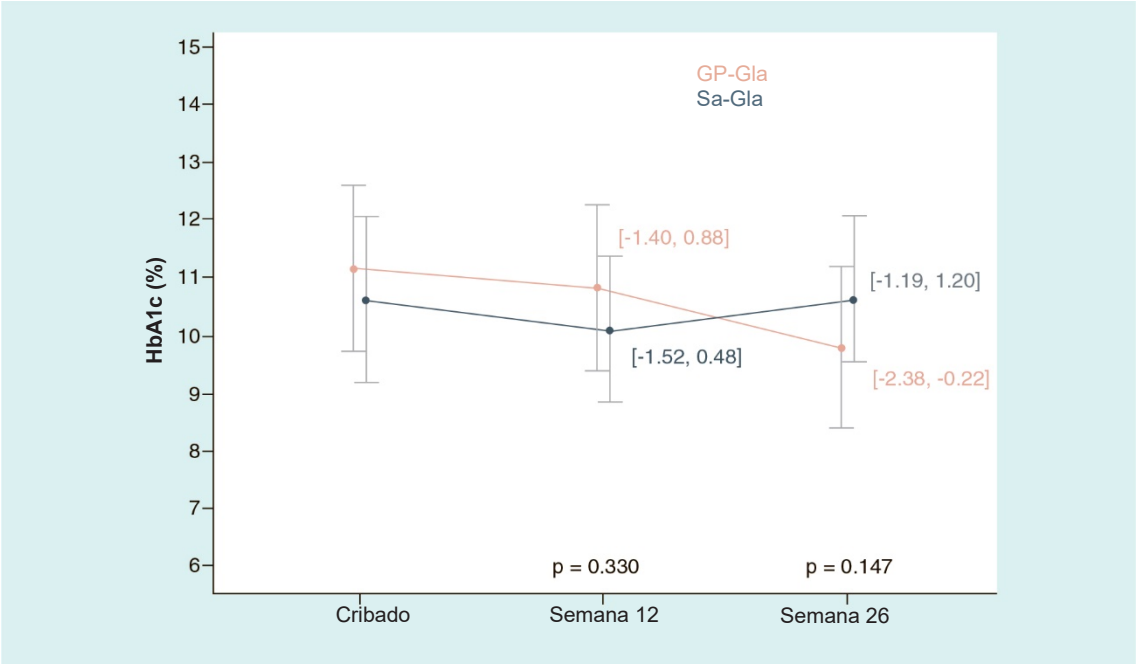


**Figura 3. Cambios registrados en la glucosa plasmática en ayunas.**
FPG: Glucosa plasmática en ayunas; GP-Gla: Insulina glargina; Sa-Gla: Insulina glargina de Sanofi.

| Tabla 3. Efectos adversos. | | |
|---|---|---|
| **Efecto adverso** | **GP-Gla (n = 90)** | **Sa-Gla (n = 90)** |
| **Número de pacientes con uno o más efectos adversos (EA)** | **16 (17.8%)** | **28 (31.1%)** |
| **Número de EA (total)** | **29** | **41** |
| **• Leve** | **21** | **35** |
| **• Intermedio** | **8** | **6** |
| **• Severo** | **0** | **0** |
| **Número de reacciones adversas al medicamento** | **9** | **6** |
| **Número de EA graves** | **2** | **2** |
| **Número de EA de interés especial** | | |
| **• Reacciones ocurridas en el lugar donde se administra la inyección** | **3** | **1** |
| **• Reacciones hipersensibilidad** | **0** | **0** |
| EA: Efecto adverso; GP-Gla: Insulina glargina; Sa-Gla: Insulina glargina de Sanofi. | | |

## Seguridad

La incidencia de EA y de EA graves, así como de las interrupciones ocurridas debido a la presencia de EA u otras reacciones adversas al medicamento, no se diferenciaron significativamente en ambos grupos, ya que las que se notificaron en el grupo de la GP-Gla fueron similares a las del grupo de la Sa-Gla (ver tabla 3). Los investigadores evaluaron que la relación de los EA en relación a la exposición con respecto al producto en investigación, quedó establecida finalmente como dudosa en todos los 15 casos (concretamente 9 en el grupo de la GP-Gla y 6 en el grupo de la Sa-Gla). Durante el ensayo se produjo una muerte, no obstante, dicho fallecimiento ocurrió durante el período de cribado y por tanto, no estuvo relacionada con los procedimientos del ensayo ni con los medicamentos objeto del mismo. Se produjeron cuatro EA graves: dos en el grupo de la GP-Gla y dos en el grupo de la Sa-Gla, ninguno de estos efectos adversos graves estuvo relacionado con los medicamentos del ensayo. En el grupo de la GP-Gla, dos pacientes sufrieron tres reacciones ocurridas en el lugar donde se administró la inyección. En lo que respecta al grupo de la Sa-Gla, tan solo un paciente experimentó una reacción ocurrida en el lugar donde le fue administrada la inyección. Todas estas reacciones fueron de carácter leve. No se observaron reacciones de hipersensibilidad en ninguno de los grupos. No se registraron diferencias entre los grupos, en lo relativo a los valores de seguridad que fueron obtenidos en el laboratorio o con respecto a los signos vitales (no se muestran estos datos).

La tabla 4 contiene un resumen de los episodios hipoglucémicos. El número de pacientes que sufrieron, al menos, un episodio hipoglucémico fue similar entre ambos grupos; tanto en lo que respecta al número total de episodios como en lo relativo al número de episodios en los cuales se registraron diferentes valores de glucosa. La mayoría de los pacientes experimentaron una hipoglucemia de carácter leve. Cabe mencionar que los episodios diurnos fueron más frecuentes que los nocturnos y que la mayoría de los episodios registrados fueron sintomáticos. Se registraron más episodios hipoglucémicos en el grupo de la Sa-Gla en comparación con el grupo de la GP-Gla ($p < 0.001$), no obstante, dichos episodios no se diferenciaron entre ambos grupos, en lo que respecta a la presencia de los síntomas ($p = 0.707$) o en lo relativo al tiempo en que ocurrieron ($p = 0.505$).

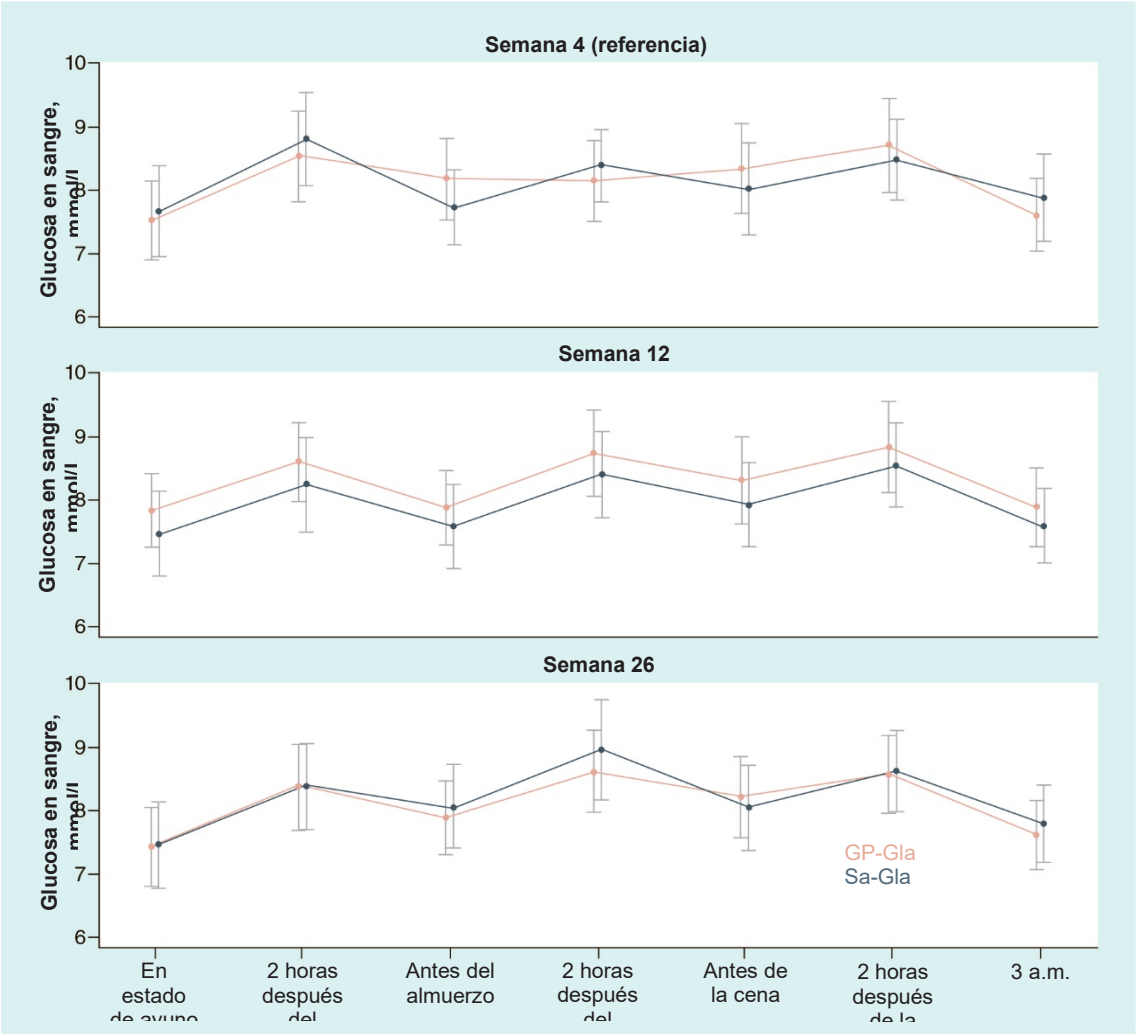


**Figura 4. Cambios en el perfil de glucosa de siete puntos.**
FPG: Glucosa plasmática en ayunas; GP-Gla: Insulina glargina; Sa-Gla: Insulina glargina de Sanofi.

## Comentarios y recomendaciones

El ensayo fue realizado para establecer la similitud de la GP-Gla frente a la Sa-Gla, en lo relativo a la inmunogenicidad y la seguridad, así como para confirmar que, en ambos medicamentos, existe una eficacia similar. Pudo confirmarse la existencia de una inmunogenicidad similar mediante la evaluación de los AAI y de los AAI neutralizantes; la cual, pudo determinarse en virtud de todos los criterios de valoración para la inmunogenicidad que fueron preestablecidos. No se registró ninguna formación de los AAI que pudiera alterar la eficacia de la insulina glargina o que pudiera poner en peligro la seguridad. De hecho, la formación de los AAI no afectó a la demanda de insulina. En términos generales, tanto la GP-Gla como la Sa-Gla fueron toleradas adecuadamente y no existieron pruebas que arrojaran diferencias clínicamente importantes, en lo que respecta a sus perfiles de seguridad. No deben destacarse las incidencias menores de hipoglucemia que fueron observadas en este ensayo, puesto que también dependen del uso que se haga del bolo de insulina y del comportamiento de los pacientes, en lo relativo al control de su diabetes y en lo que respecta a los ajustes de sus dosis. No obstante, podemos concluir que la GP-Gla demuestra una seguridad glucémica que, al menos, no se presenta inferior en comparación con la Sa-Gla.

Pudo confirmarse una eficacia similar en virtud del nivel de la HbA1c, durante las semanas núm. 12 y núm. 26, la cual, fue respaldada, además, por otros criterios de valoración sobre la eficacia, como por ejemplo mediante la FPG y el SPGP. No obstante, debe mencionarse que cinco de los siete puntos del SPGP dependen mucho más del uso que se haga del bolo de insulina, que en lo relativo a la actividad que pueda mostrar la insulina basal. En cualquier caso, el horario de las 3 a.m. y los puntos relativos al ayuno, son claves para reflejar la actividad de la insulina basal, pudiendo apreciarse de los datos arrojados por ambos, que no se registraron diferencias entre los grupos, en ninguna visita.

| Tabla 4. Episodios hipoglucémicos. | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Episodio hipoglucémico | GP-Gla (n = 90) | | Sa-Gla (n = 90) | | valor de p (sujetos) | valor de p (episodios) |
| | Número de sujetos (%) | Número de episodios | Número de sujetos (%) | Número de episodios | | |
| Total | 72 (80.0) | 921 | 73 (81.1) | 1361 | 0.934 | <0.001 |
| Gravedad | | | | | | |
| • Leve | 72 (80.0) | 873 | 72 (80.0) | 1335 | 0.387 | <0.001 |
| • Severo | 4 (4.4) | 4 | 9 (10.0) | 15 | | |
| • Desconocido | 9 (10.0) | 44 | 7 (7.8) | 11 | | |
| Valor de la glucosa, mmol/L | | | | | | |
| • <3.9 | 72 (80.0) | 921 | 73 (81.1) | 1361 | 1.000 | <0.001 |
| • <3.3 | 54 (60.0) | 436 | 63 (70.0) | 677 | 0.211 | <0.001 |
| • <2.8 | 34 (37.8) | 146 | 42 (46.7) | 219 | 0.291 | <0.001 |
| • <2.2 | 13 (14.4) | 23 | 15 (16.7) | 46 | 0.837 | 0.006 |
| Síntomas | | | | | | |
| • Presentes | 63 (70.0) | 598 | 69 (76.7) | 904 | 0.850 | 0.707 |
| • Ausentes | 36 (40.0) | 274 | 46 (51.1) | 383 | | |
| • Desconocido | 12 (13.3) | 49 | 13 (14.4) | 74 | | |
| Hora del episodio | | | | | | |
| • Noche (desde las 00:00 a las 05:59) | 31 (34.4) | 101 | 38 (42.2) | 162 | 0.558 | 0.505 |
| • Día (desde las 06:00 a las 23:59) | 72 (80.0) | 820 | 72 (80.0) | 1199 | | |

GP-Gla: insulina glargina; Sa-Gla insulina glargina de Sanofi.

Las dosis de la GP-Gla y de la Sa-Gla no cambiaron significativamente durante el período del tratamiento, por lo que dichos cambios no se diferenciaron entre los grupos. Los cambios registrados en el peso corporal de los pacientes fueron similares en ambos grupos de tratamiento, no aumentando clínica o estadísticamente de forma importante, al final del ensayo. Los resultados de los cuestionarios DTSQs y DTSQc ratifican la existencia de una satisfacción similar, en lo relativo a los tratamientos con la GP-Gla y la Sa-Gla.

En consecuencia, este ensayo ha podido demostrar el alto grado de similitud clínica existente, entre los medicamentos del ensayo. En virtud de lo anterior, ha quedado demostrado que la GP-Gla es biosimilar a la Sa-Gla, de conformidad con las directrices normativas correspondientes.

## Perspectivas de futuro

Debido a que los productos biológicos originales requieren un programa de investigación extenso, dichos medicamentos suelen ser bastante caros, por lo que muchos pacientes no pueden asumir individualmente sus costes, a menos que cuenten con un seguro médico. No obstante lo anterior, en el caso de los productos biosimilares se requieren menos ensayos clínicos, puesto que la eficacia y la seguridad del principio farmacológico activo ya ha sido probada en el producto original, con lo cual, se puede cumplir con el objetivo principal en el que se sustentan todos los programas de investigación que se aplican a los productos biosimilares; dicho objetivo, no es otro que el de poder demostrar que el producto biosimilar no difiere, por sí mismo, del producto biológico original. Un programa de investigación con menores costes, abre la posibilidad de establecer unos precios más bajos para aquellos productos que sean biosimilares, en comparación con los productos biológicos originales, pudiendo incluso llegar a jugar un papel fundamental, en aquellos países que tengan que soportar los costes de los principios biológicos y farmacéuticos que sean más caros. Los productos biosimilares, ofrecen las oportunidades necesarias para que cada vez más personas, puedan acceder a unos medicamentos que sean realmente eficaces y de alta calidad; lo que indefectiblemente les proporcionará una mejora considerable en su salud y en su calidad de vida.

## Limitaciones del ensayo

- Solamente los pacientes con DM1 fueron incluidos ya que, en comparación con los pacientes de la DM2 y en lo relativo a la inmunogenicidad, los pacientes de la DM1 son más sensibles a los principios biológicos. Dichas afirmaciones ya se indican en las directrices normativas [4, 5], por lo cual, los datos sobre la inmunogenicidad y sobre la seguridad, pueden extrapolarse legítimamente a aquellos pacientes que sufran de DM2.
- El ensayo realizado puede considerarse como un ensayo abierto y, por tanto, podría llegar a influir en el criterio que ha sido aplicado por el investigador, en lo relativo al ajuste de las dosis de insulina. No obstante, el nivel de la HbA1c se tomó como un criterio de valoración secundario, ya que no es lo suficientemente sensible como para establecer una eficacia similar, en comparación con la tasa de infusión de la glucosa, la cual, pudo ser estimada en los ensayos del clamp euglucémico. En cualquier caso, el efecto de cegado en dichos ensayos resulta imposible, dados los signos específicos ya existentes en los sistemas de administración de la insulina. De hecho, incluso podría no ser necesario, ya que los criterios de valoración para la inmunogenicidad son objetivos y muestran un diseño abierto, lo que impide que se pueda ejercer una posible influencia [4, 5].

## Puntos clave para el resumen

- En el caso de los productos biosimilares, el programa de desarrollo clínico, cuenta con unas regulaciones estrictas.
- El ensayo de seguridad (inmunogenicidad) y de eficacia, es la última etapa que describe a cualquier programa para el desarrollo clínico de productos biosimilares.
- El objetivo principal de este ensayo consistió en comparar la inmunogenicidad de la GP-Gla (producto biosimilar) frente a la Sa-Gla
- (producto biológico original).
- El ensayo del clamp euglucémico, es un ensayo fundamental para la eficacia de las insulinas biosimilares, no obstante, el ámbito del ensayo actual se ha centrado en confirmar sus condiciones de eficacia.
- Los pacientes con DM1 son la población más sensible que existe en lo que respecta a la inmunogenicidad, por esa razón, fueron incluidos en este ensayo.
- Pudo confirmarse que, en función de los criterios de valoración establecidos, la GP-Gla no se diferenció de la Sa-Gla, en lo que respecta a la inmunogenicidad, a la seguridad y a la eficacia.
- En consecuencia, este ensayo ha podido demostrar el alto grado de similitud clínica existente, entre los medicamentos del ensayo.


### Agradecimientos

Los autores desean mostrar su agradecimiento a D.N. Alpenidze, O.K. Khmelnitskiy, S.V. Vorobiev, M.A. Startseva, T.I. Rodionova, T.M. Parfenova, T.I. Kulagina, I.A. Karpova, E.V. Arefyeva, N.V. Kuritsina y a todos los equipos de investigación por haber participado en este ensayo. Los autores también desean mostrar su agradecimiento a Unimed Laboratories y a Exacte Labs por las pruebas realizadas en laboratorio.

### Divulgación financiera y relativa a los conflictos de intereses

Este ensayo fue financiado por OOO “GEROPHARM”, Rusia. A.A. Mosikyan, I.E. Makarenko, O.A. Afonkina, T.M. Belikova y R.V. Drai son empleados que trabajan actualmente para OOO “GEROPHARM”, Rusia. Los investigadores principales en este ensayo fueron: T.L. Karonova, A.Yu. Mayorov, S.T. Zyangirova y A.G. Zalevskaya. Los autores no tienen otras vinculaciones de carácter relevante o participación financiera alguna, con organizaciones o entidades en las que subyazca un interés o conflicto financiero, en relación a la naturaleza de los asuntos o documentaciones a las que se haya aludido en el manuscrito científico, independientemente de las que ya hubieren sido divulgadas.

El presente manuscrito científico, no se benefició de ayuda alguna en lo que respecta a su redacción.


### Conducta ética en relación a la investigación

Los autores afirman haber obtenido la correspondiente aprobación del Comité de Revisión Institucional (IRB) o, en su defecto, haber seguido los principios que se describen en la Declaración de Helsinki, en lo relativo al desarrollo de todas las investigaciones experimentales que se lleven a cabo en humanos o en animales. No obstante y en lo relativo a las investigaciones en las que se hizo necesaria la participación de sujetos humanos, se obtuvo el correspondiente consentimiento informado de los participantes que formaron parte de las mismas.

### Manifestaciones en relación al intercambio de los datos

Los autores certifican que el presente manuscrito científico muestra unos datos originales totalmente veraces, en relación a los ensayos clínicos. Dichos datos no están a disposición pública, a menos que le sean solicitados directamente al investigador principal.

## Referencias

Se ha mostrado la importancia de los artículos científicos de especial interés, como: • de interés; •• de considerable interés


1. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY *et al.* Standards of Specialized Diabetes Care. 9th Edition. *Diabetes Mellitus* 22(1S1), 1-144 (2019).
2. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST *et al.* A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 20(3), 689-697 (2018).
3. Medicamentos biosimilares: Descripción general (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview
4. Mulcahy AW, Hlavka JP, Case SR. Biosimilar cost savings in the United States: initial experience and future potential. *RAND Health Q.* 7(4), 3 (2018).
5. Lista de productos biosimilares que están registrados actualmente en la Unión Europea. https://www.ema.europa.eu/en/medicmes/Hum.an/ema_group_types/ema_medicme/field_ema_med_status/authorised-36/ema_m.edicme_rypes/field-ema_medJrio$iinilai7$earcli_api_aggregarion_eina_inedicine_rypes/field-ema-ined-biosimilar.

**•• Principal directriz normativa para el registro de las insulinas biosimilares en la Unión Económica Euroasiática.**

6. Resolución núm. 89 del 3 de noviembre del 2016, en relación a la aprobación de las normativas para la realización de los ensayos sobre los productos biológicos, en la Unión Económica Euroasiática, capítulo 15.7 “Desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biológicamente análogos (biosimilares) que contengan insulina recombinante u otros análogos de la insulina”.

**• Directrices normativas originales, para el registro de los productos biosimilares de la insulina, en la Unión Europea.**

7. EMA. Agencia Europea de Medicamentos Directrices para el desarrollo clínico y no clínico de los medicamentos similarmente biológicos, que contengan insulina humana recombinante o análogos de la insulina. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1 (2015).

8. Sokolowska M, Chobot A, Jarosz-Chobot P. The honeymoon phase - what we know today about the factors that can modulate the remission period in type 1 diabetes. Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab. 22(2), 66—70 (2016).

**• Se han proporcionado todas las características médicas con respecto al protocolo de ensayos clínicos según la documentación que se indica a continuación.**

9. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov et al. Standards of Specialized Diabetes Care. 8th Edition. Diabetes Mellitus 20(S1), 1—121 (2017).

10. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes Obes. Metab. 17(8), 726—733 (2015).

11. EMA. Agencia Europea de Medicamentos Directriz sobre investigación clínica de los medicamentos en el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 (2012).

12. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: principios éticos para el desarrollo de las investigaciones médicas en seres humanos. JAMA 310, 2191-2194 (2013).