



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 de enero de 2018
EMA/119474/2018
Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP)

Informe de evaluación

Semglee

Denominación común internacional: insulina glargina

N.º de procedimiento: EMEA/H/C/004280/0000

Nota

Informe de evaluación de conformidad con el formato aprobado por el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), con la eliminación de toda información comercial y confidencial



Tabla de contenidos

1. Información sobre el procedimiento	7
1.1. Presentación del expediente de registro	7
1.2. Medidas adoptadas para la evaluación del producto.....	8
2. Debate científico.....	9
2.1. Informe de la situación.....	9
2.2. Aspectos relacionados con la calidad	10
2.2.1. Introducción.....	10
2.2.2. Principio activo.....	10
2.2.3. Medicamento terminado	14
2.2.4. Análisis de los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos	20
2.2.5. Conclusiones sobre los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos	20
2.2.6. Recomendaciones para desarrollos de calidad futuros.....	20
2.3. Aspectos no clínicos.....	21
2.3.1. Propiedades farmacológicas.....	21
2.3.2. Farmacocinética	32
2.3.3. Toxicología.....	32
2.3.4. Evaluación del riesgo medioambiental y la ecotoxicidad	35
2.3.5. Análisis de los aspectos no clínicos.....	35
2.3.6. Conclusión sobre los aspectos no clínicos	36
2.4. Aspectos clínicos.....	36
2.4.1. Introducción.....	36
Resumen tabulado de los estudios clínicos	36
2.4.2. Farmacocinética	37
2.4.3. Farmacodinámica.....	41
2.4.4. Análisis de las propiedades farmacológicas.....	44
2.4.5. Conclusiones las propiedades farmacológicas	46
2.5. Eficacia clínica	47
Introducción.....	47
Estudio de la respuesta a la dosis	47
Estudios principales.....	47
2.5.1. Análisis de la eficacia clínica	54
2.5.2. Conclusiones sobre la eficacia clínica.....	55
2.5.3. Seguridad clínica	55
Exposición del paciente.....	56
Reacciones adversas.....	56
Eventos adversos graves y decesos.....	58
Datos de laboratorio	
Seguridad en poblaciones especiales.....	59
Eventos relacionados con el sistema inmunitario.....	59
Seguridad relacionada con las interacciones medicamentosas y otras interacciones	64
Discontinuación del tratamiento debido a EAG.....	64

2.5.4. Análisis de la seguridad clínica	64
2.5.5. Conclusiones sobre la seguridad clínica.....	65
2.6. Plan de gestión de riesgos.....	65
Resumen de inquietudes relacionadas con la seguridad.....	65
2.7. Farmacovigilancia.....	68
2.8. Ficha técnica.....	69
2.8.1. Asesoramiento al usuario.....	69
3. Balance riesgo-beneficio.....	70
3.1. Contexto terapéutico.....	70
3.1.1. Enfermedad o afección.....	70
3.1.2. Tratamientos disponibles y problemas médicos sin resolver	70
3.1.3. Estudios principales.....	70
3.2. Efectos deseados	71
3.3. Dudas y limitaciones sobre los efectos deseados	72
3.4. Efectos no deseados	73
3.5. Dudas y limitaciones sobre los efectos no deseados	74
3.6. Evaluación de la relación riesgo-beneficio y análisis.....	74
3.6.1. Importancia de los efectos deseados y no deseados.....	74
3.6.2. Balance de la relación riesgo-beneficio	75
3.6.3. Consideraciones adicionales sobre el balance de la relación riesgo-beneficio.....	75
3.7. Conclusiones.....	75
4. Recomendaciones	75

Lista de abreviaturas

AA	Aminoácidos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMFE	Análisis modal de fallos y efectos
AUC	Área bajo la curva
AUC _{0-24h}	Área bajo la curva de la concentración plasmática y el tiempo desde las 0 a las 24 horas
AUC _{0-6h}	Área bajo la curva de la concentración plasmática y el tiempo desde las 0 a las 6 horas
AUC _{GIR}	Área bajo la curva del tiempo de infusión de la glucosa
AUC _{ins}	Área bajo la curva de la concentración sérica de insulina y el tiempo
BCF	Banco de células funcionales
BCM	Banco de células madre
BG	Glucosa en la sangre
BLOQ	Por debajo del límite de cuantificación
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
CE50	Concentración eficaz máxima media
Células CHO-IGF1R	Células CHO que expresan el receptor 1 del factor de crecimiento insulínico (IGF1R) recombinante humano
Células CHO-IR	Células CHO que expresan el receptor insulínico (IR) recombinante humano
CHO	Ovario de hámster chino
CI50	Concentración inhibidora máxima media
CID	Dispositivo de inyección de carga
cIEF	Enfoque isoeléctrico capilar
CIEX	Cromatografía de intercambio catiónico
C _{máx}	Concentración máxima observada
C _{máx.ins}	Concentración plasmática máxima de insulina
CMC	Química, fabricación y control
CV	Coeficiente de variación, expresado en por ciento
Da	Dalton
DC	Dicroísmo circular
DE	Desviación estándar
DGE	Desviación geométrica estándar
dl	decilitro
DMT	Dosis máxima tolerada
DMT1	Diabetes mellitus de tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus de tipo 2
DoE	Diseño del experimento
DP	Medicamento
DS	Fármaco

EE. UU.	Estados Unidos
ELISA	Ensayo de inmunoabsorción enzimática
F	Femenino
FC	Farmacocinética
FD	Farmacodinámica
g	gramo
g/l	gramo/litro
GIR	Tasa de infusión de glucosa
GIR _{máx}	Tasa máxima de infusión de glucosa
GLUT4	Transportador de la glucosa de tipo 4
GM	Media geométrica
h	Hora
HCP	Proteína de la célula hospedadora
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
I.M.	Intramuscular
I.P.	Intraperitoneal
I.V.	Intravenoso
IC	Intervalo de confianza
ICH	Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano
IEF	Enfoque isoeléctrico
IGF1	Factor 1 de crecimiento insulínico
IGF1R	Receptor del factor 1 de crecimiento insulínico
IPC	Inyector precargado
KD	Constante de equilibrio de afinidad
kg	kilogramo
LAC	Límites aceptables comprobados
Lantus-aprobado EE. UU.	Lantus aprobado para la comercialización en los Estados Unidos
Lantus-aprobado UE	Lantus aprobado para la comercialización en la Unión Europea
LC	Límite de confianza
LC	Cromatografía líquida
LCMB	Límite de confianza más bajo
LC-MS	Cromatografía líquida-Espectrometría de masas
LLoQ	Límite de cuantificación más bajo

M	Masculino
MAA	Solicitud de autorización de comercialización
Media geo	Media geométrica
mg	miligramo
mM	milimolar
MS	Espectrometría de masas
MS-MS	Espectrometría de masas en tándem
N	Número de participantes u observaciones
N/A	No aplica
NA	No aplica
nM	nanomolar
NOR	Límites normales de funcionamiento
O	Oral
OD/O2D	Oxígeno disuelto
p/v	Peso/volumen
PA	Principio activo
PAPM	Proteína de alto peso molecular
PFP	Parámetros fundamentales del proceso
pI	Punto isoeléctrico
PR	Potencia relativa
Prom.	Promedio
PRUE	Producto de referencia aprobado en la Unión Europea
PT	Producto terminado
rADN	Ácido desoxirribonucleico recombinante
IR	Receptor de la insulina
IR-A	Receptor de la insulina, isoforma A
IR-B	Receptor de la insulina, isoforma B
RLD EE.UU.	Medicamento de referencia aprobado en los Estados Unidos
RP-HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución de fase invertida
S.C.	Subcutáneo
SA	Sustancia activa
SCP	Precursor de cadenas simples
SEC-HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución de exclusión por tamaño

SMBG	Autocontrol de la glucosa en sangre
SPR	Resonancia plasmónica de superficie
SR	Sustancia relacionada
$t_{1/2}$	Semivida de eliminación terminal de la insulina
TE	Oligoelementos
$t_{GIR\text{máx}}$	Tiempo para alcanzar la tasa máxima de infusión de glucosa
TLD	Toxicidad limitante de dosis
$T_{\text{máx}}$	Tiempo para alcanzar la $C_{\text{máx}}$
TR	Tiempo de retención
U	Unidad
UCL	Límite de confianza más alto
UE	Unión Europea
UI	Unidad internacional
UV	Rayos ultravioleta
VC	Volumen de la columna
VT	Variabilidad total
λ_z	Constante de eliminación terminal
μM	micrómetro

1. Información sobre el procedimiento

1.1. Presentación del expediente de registro

El 1 de agosto de 2016, el solicitante, Mylan S.A.S, presentó ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) una solicitud de autorización de comercialización para Semglee, a través del procedimiento de autorización centralizado, en conformidad con el Artículo 3(1) y el punto 1 del Anexo del Reglamento (CE) N.º 726/2004.

El solicitante presentó la solicitud para la siguiente indicación:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años o más.

La base legal de esta solicitud hace referencia a los siguiente:

Artículo 10(4) de la Directiva 2001/83/CE: en relación con las solicitudes para un medicamento biosimilar

La solicitud presentada contiene información administrativa, datos completos sobre la calidad del producto, además de los datos clínicos y no clínicos correspondientes para un medicamento biosimilar.

Producto de referencia seleccionado

Medicamento autorizado de conformidad con las provisiones de la Comunidad Europea en vigencia por no menos de 6 a 10 años en el Espacio Económico Europeo (EEE):

- Nombre del producto, dosis, forma farmacéutica: Lantus 100 unidades/ml solución inyectable
- Titular de la autorización de comercialización: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- Fecha de la autorización: 2000-06-09
- Autorización de comercialización otorgada por:
 - Comunidad
- N.º de autorización de comercialización de la Comunidad: EU/1/00/134/001-037

Medicamento autorizado en la Comunidad/Estados Miembro donde se presentó la solicitud o medicamento autorizado en Europa:

- Nombre del producto, dosis, forma farmacéutica: Lantus 100 unidades/ml solución inyectable
- Titular de la autorización de comercialización: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- Fecha de la autorización: 2000-06-09
- Autorización de comercialización otorgada por:
 - Comunidad
- N.º de autorización de comercialización de la Comunidad: EU/1/00/134/001-037

Medicamento autorizado de conformidad con las provisiones de la Comunidad Europea en vigencia y para los que se llevaron a cabo estudios y pruebas de comparabilidad:

- Nombre del producto, dosis, forma farmacéutica: Lantus
- Titular de la autorización de comercialización: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- Fecha de la autorización: 2000-06-09
- Autorización de comercialización otorgada por:
 - Comunidad
 - N.º de autorización de comercialización de la Comunidad: EU/1/00/134/001-037

Información sobre los requisitos pediátricos

No se aplican a las solicitudes para biosimilares.

Información relacionada con la exclusividad de la comercialización de medicamentos huérfanos

Similitud

De conformidad con el Artículo 8 del Reglamento (CE) N.º 141/2000 y el Artículo 3 del Reglamento de la Comisión (CE) N.º 847/2000, el solicitante no presentó un informe fundamental sobre la posible similitud con un medicamento huérfano autorizado porque no existe un medicamento huérfano autorizado para la indicación propuesta.

Recomendaciones científicas

El solicitante recibió recomendaciones científicas por parte del Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) el 19 de marzo de 2009 y el 24 de abril de 2014. Las recomendaciones se enfocaron en la calidad y los aspectos clínicos y no clínicos del expediente de registro.

1.2. Medidas adoptadas para la evaluación del producto

El ponente y el componente designados por el CHMP:

Ponente: Martina Weise Componente: Agnes Gyurasics

- La solicitud se presentó ante la EMA el 1 de agosto de 2016.
- El procedimiento comenzó el 27 de octubre de 2016.
- El primer informe de evaluación del ponente se presentó ante todos los miembros del CHMP el 13 de enero de 2017. El primer informe de evaluación del componente se presentó ante todos los miembros del CHMP el 14 de enero de 2017. El primer informe de evaluación del ponente del Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) se presentó ante todos los miembros el 30 de enero de 2017.
- Durante la reunión del 9 de febrero de 2017, el PRAC acordó con el CHMP los lineamientos y las recomendaciones para la evaluación del PRAC.
- Durante la reunión del 23 de febrero de 2017, el CHMP acordó la lista consolidada de preguntas que se le enviarían al solicitante.
- El solicitante presentó las respuestas a la lista consolidada de preguntas el 10 de agosto de 2017.
- El CHMP solicitó las siguientes inspecciones de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los resultados se tuvieron en cuenta como parte de la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia del producto:
 - Una inspección de las BPC en 1 centro clínico entre el 23 de enero de 2017 y el 27 de enero de 2017 y en 1 centro bioanalítico en Alemania entre el 7 de febrero de 2017 y el 9 de febrero de 2017. Los resultados de la inspección se presentaron el 11 de abril de 2017.
 - Una inspección de las BPF en 1 centro de fabricación en India entre el 13 de marzo de 2017 y el 17 de marzo de 2017. Los resultados de la inspección se presentaron el miércoles, 5 de julio de 2017.

- Los ponentes presentaron el Informe de Evaluación Conjunta sobre las respuestas del solicitante a la lista de preguntas a todos los miembros del CHMP el 19 de septiembre de 2017.
- Durante la reunión del 28 de septiembre de 2017, el PRAC acordó con el CHMP los lineamientos y las recomendaciones para la evaluación del PRAC.
- Durante la reunión del 12 de octubre de 2017, el CHMP acordó una lista de temas pendientes que se le enviarían al solicitante.
- El solicitante presentó las respuestas a la lista de temas pendientes el 21 de diciembre de 2017.
- Los ponentes presentaron el Informe de Evaluación Conjunta sobre las respuestas del solicitante a la lista de temas pendientes a todos los miembros del CHMP el 10 de enero de 2018.
- Durante la reunión del 25 de enero de 2018, en vista de todos los datos presentados y del análisis científico en el Comité, el CHMP emitió una opinión positiva para otorgar la autorización de comercialización para Semglee.

2. Análisis científico

2.1. Informe de la situación

La prevalencia de la diabetes en los adultos de 20 a 79 años en el 2015 se estimó en un 8,8 %, lo que equivale a 415 millones de personas. En Europa, la prevalencia de la diabetes se estimó en alrededor de un 9,1 % y en América del Norte (incluido el Caribe), en aproximadamente un 12,9 %. Los análogos de la insulina de acción prolongada son eficaces y ofrecen un control glucémico durante más de 24 horas. El medicamento en investigación MYL-1501D de Mylan se desarrolló como un producto biosimilar alternativo al medicamento Lantus autorizado en la Unión Europea (UE), de aquí en adelante denominado Lantus-UE, y Lantus autorizado en los Estados Unidos, de aquí en adelante denominado Lantus-EE.UU. En los estudios preliminares, se utilizó Lantus autorizado en la India (Lantus-IN) como producto de referencia. La indicación propuesta es la misma indicación aprobada para Lantus; es decir, para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos y niños de 2 años o más. En el expediente de registro, se presentaron los datos analíticos, no clínicos y clínicos, con los que se pretende respaldar la biosimilitud entre MYL-1501D y los productos de referencia, Lantus aprobado en la Unión Europea y Lantus aprobado en los Estados Unidos, en términos de pureza, seguridad, inmunogenicidad y eficacia, y demostrar que no hay diferencia clínicamente significativa entre MYL-1501 D y Lantus.

Acerca del producto

Nota: Además del nombre comercial actual del producto (Semglee), en este documento, también se emplean los nombres anteriores MYL-1501D, FFP-112, insulina glargina de Mylan, MIG y MYL IG.

Semglee se desarrolló como producto biosimilar alternativo a Lantus. Semglee presenta la misma secuencia de aminoácidos que Lantus y, a diferencia de Lantus, que es producido en *E. coli*, este producto se produce en *Pichia pastoris* (una levadura).

Tipo de solicitud y aspectos del desarrollo

Esta solicitud se presenta de conformidad con el Artículo 10(4) de la Directiva 2001/83/CE para un

medicamento biológico semejante a un producto biológico de referencia. Se pretende demostrar la comparabilidad con Lantus 100 unidades/ml (insulina glargina; 100 U/ml solución inyectable en un cartucho) solución inyectable que se autorizó por primera vez en la Unión Europea el 9 de junio de 2000 (N.º de autorización de comercialización EU/1/00/134). El titular de la autorización de comercialización es Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

El programa de desarrollo (MYL-1501D) se diseñó para cumplir con las recomendaciones de las directrices de la EMA para biosimilares:

- Directriz sobre medicamentos biológicos semejantes (CHMP/437/04), 2005

- Directriz sobre medicamentos biológicos semejantes que contienen proteínas obtenidas mediante biotecnología como principio activo: aspectos no clínicos y clínicos (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005), 2005; y su revisión (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1), 2014.

- Directriz sobre medicamentos biológicos semejantes que contienen proteínas obtenidas mediante biotecnología como principio activo: aspectos relacionados con la calidad (EMA/CHMP/BWP/49348/2005), 2006

- Directriz sobre el desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biológicos semejantes que contienen insulina humana recombinante y análogos de la insulina (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1), 2015.

Anexo de la directriz sobre medicamentos biológicos semejantes que contienen proteínas obtenidas mediante biotecnología como principio activo: Aspectos no clínicos y clínicos, (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005), 2006, y su revisión (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1), 2015.

El programa también se diseñó para cumplir con las recomendaciones científicas proporcionadas por la EMA.

2.2. Aspectos relacionados con la calidad

2.2.1. Introducción

Semglee (insulina glargina), también denominada MYL-1501D, se desarrolló como medicamento biosimilar alternativo a Lantus (medicamento de referencia).

El producto terminado se presenta como una solución inyectable en un inyector precargado que contiene 100 unidades/ml de insulina glargina equivalente a 3,64 mg/ml. Excipientes: metacresol, glicerol, cloruro de zinc, ácido clorhídrico/hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables (WFI). La composición cuantitativa y cualitativa de Semglee es semejante a la formulación del producto de referencia Lantus presentado en cartuchos/inyectores precargados.

El producto está disponible en un cartucho de vidrio transparente de tipo I con un émbolo (goma de bromobutilo), con sellos recubiertos (laminados con poliisopreno y goma de bromobutilo). El cartucho está ensamblado en un inyector de un solo uso. Cada inyector precargado contiene 3 ml de solución y viene en envases de 1, 3 y 5 inyectores.

El inyector de un solo uso con cartuchos de vidrio integrados de 3 ml está diseñado para la administración del producto por vía subcutánea.

2.2.2. Principio activo

Información general

El principio activo, insulina glargina recombinante, es un análogo de la insulina modificado estructuralmente. Semglee tiene la misma secuencia de aminoácidos que Lantus y, a diferencia de Lantus, que es producido en *E. coli*, este producto se produce en *Pichia pastoris* (una levadura). El extremo C-terminal de la cadena B está prolongado por dos residuos de glargina y se reemplazó la asparagina en el extremo C-terminal de la cadena A por glicina.

Fabricación, caracterización y controles del proceso

Origen, fuente y consideraciones históricas del desarrollo de la estirpe celular

El principio activo se expresa como una proteína recombinante precursora en el hospedador *Pichia pastoris* (una levadura).

Se estableció un sistema de banco de células de dos niveles, con un banco de células madre (BCM) y un Banco de células funcionales (BCF). Se proporcionaron los datos correspondientes de la caracterización y las especificaciones de liberación del BCM y del BCF. Además, se proporcionó un protocolo para la creación de un BCF nuevo en el futuro.

Se establecieron los bancos obtenidos al final de la producción y posteriores a la producción (este último con generaciones de células adicionales después del final de la producción) y los resultados de las pruebas proporcionaron indicios de estabilidad genética durante toda la producción. Todas las materias primas se controlan según las correspondientes especificaciones.

Descripción del proceso de fabricación y los controles del proceso

Las figuras y las descripciones del proceso de fabricación que se presentan son completas y detalladas. Esto incluye la fabricación en un fermentador de producción mediante un proceso de fermentación alimentada discontinua, seguido de un proceso de purificación de la proteína precursora del sobrenadante del cultivo obtenido. El producto MYL-1501D final se purifica mediante un paso de descomposición enzimática en combinación con una serie de filtrados y métodos cromatográficos.

El proceso está diseñado para eliminar las impurezas, entre ellas, las variantes glucosiladas específicas de la *Pichia pastoris* relacionadas con el proceso. Los excipientes se agregan para generar el principio activo formulado.

Se establecieron los tiempos de retención correspondientes para los productos intermedios del proceso y para varias soluciones.

El proceso de fabricación del principio activo se describe amplia y adecuadamente.

Control de los pasos fundamentales y de los productos intermedios

El proceso se desarrolló teniendo en cuenta los datos previos del desarrollo de otros productos insulínicos. Para los parámetros del proceso fundamental, se definieron los límites normales de funcionamiento (NOR). Según estudios de caracterización del proceso, también se definieron los límites aceptables comprobados (LAC). Los informes del estudio correspondiente se proporcionaron para respaldar los LAC. De acuerdo con los informes del estudio proporcionados, la clasificación de los controles del proceso con respecto a la criticidad se considera aceptable.

Validación del proceso

Un estudio de validación del proceso se llevó a cabo con lotes fabricados a escala comercial de conformidad con los NOR definidos. También se llevaron a cabo estudios de caracterización del proceso. Estos estudios incluyeron una evaluación del análisis modal de fallos y efectos (AMFE), estudios posteriores de parámetros seleccionados en relación con su impacto en el rendimiento del proceso y en los atributos fundamentales de calidad, y la presentación de los LAC del proceso además de los NOR. Los estudios de caracterización del proceso proporcionaron indicios para la representatividad de estudios a menor escala para la escala comercial y la justificación de los LAC derivados del proceso.

Los datos de eliminación de impurezas relacionadas con el proceso y el producto solo se presentaron según los resultados en tiempo real de los lotes utilizados en la verificación del proceso. Mientras que en el caso de la enzima empleada para descomponer la proteína precursora, la correspondiente eliminación puede demostrarse mediante los datos. No se pudo determinar la capacidad de eliminación del ADN hospedador y de la proteína de la célula hospedadora debido a las bajas concentraciones observadas. Sin embargo, las pruebas para estos residuos se incluyen en las especificaciones del principio activo y se consideran aceptables.

Se llevaron a cabo estudios de tiempos de retención para todos los productos intermedios que se pretenden mantener por un tiempo determinado del proceso y los tiempo de retención se consideran comprobados.

Los resultados tabulados de estudios de larga duración para las resinas cromatográficas se proporcionaron de forma simultánea en la escala comercial. También se proporcionaron datos adicionales para definir la eficiencia necesaria de la columna.

Desarrollo del proceso de fabricación

El desarrollo del proceso se basó inicialmente en los datos previos de fabricación de otros productos insulínicos. El desarrollo posterior se enfocó en la mejora de la operabilidad, la productividad, la calidad, el aumento de la escala y la adaptación del proceso a las diferentes plantas. Se utilizaron diferentes procesos de fabricación del principio activo durante el desarrollo.

Se proporcionaron datos comparativos de los procesos para respaldar la similitud entre los diferentes procesos. Además, se llevó a cabo un estudio detallado de la comparabilidad de los productos para respaldar la comparabilidad de los diferentes principios activos fabricados con diferentes procesos. Con respecto a la biosimilitud, el proceso comercial propuesto se desarrolló con el objetivo de reducir las variantes glucosiladas relacionadas con el producto no presentes en el producto de referencia y mejorar la capacidad de eliminación del paso cromatográfico posterior para estas impurezas. Además, la escala se aumentó aún más y la fabricación se transfirió, y se fabricaron series para comprobar la consistencia del producto y para la verificación del proceso. Los datos proporcionados respaldan la comparabilidad de los principios activos. El desarrollo del proceso se describe con los detalles suficientes.

Caracterización

Los estudios de caracterización se llevaron a cabo con lotes representativos de la sustancia activa (SA) MYL-1501D y del producto terminado (PT). Los lotes de SA se fabricaron utilizando el proceso de fabricación propuesto para la sustancia activa comercial.

Las estructuras primaria, secundaria y terciaria son comparables a los perfiles del producto de referencia Lantus aprobado en la UE y en los EE. UU. Se puede confirmar una secuencia de aminoácidos idéntica en las

dos cadenas, una masa molecular precisa para la proteína inalterada así como también para las dos cadenas, A y B, una distribución semejante de los puentes de disulfuro y perfiles comparables de las estructuras secundaria y terciaria para todos los lotes analizados.

Mediante el método de huellas de masas peptídicas en condiciones no reducidas, empleado para la evaluación de la formación adecuada de los puentes de disulfuro, se observaron dos picos que se identificaron como estructuras de insulina glargina sin hidrolizar.

Se emplearon diferentes métodos analíticos para el control del perfil de impurezas del principio activo MYL-1501D y estos se consideran adecuados para la caracterización y el control de las impurezas; por ejemplo, la RP-HPLC y la SEC-HPLC. Se ha demostrado la capacidad y la idoneidad de los métodos analíticos propuestos para resolver y diferenciar entre las impurezas/especies glucosiladas y las no glucosiladas.

Se estudió la actividad biológica empleando diferentes métodos de análisis *in vitro* para evaluar la actividad metabólica, la actividad mitógena, la unión de la insulina a su receptor, la unión al receptor IGF-1 y la fosforilación del receptor de la insulina. Además, se llevó a cabo el análisis *in vivo* descrito en la Farmacopea para demostrar la actividad biológica de MYL-1501D. También se presentaron los datos de estudios de degradación forzada, que demostraron una fotodegradación significativa así como una degradación bajo condiciones ácidas y oxidativas.

Especificaciones

Se proporcionaron las especificaciones correspondientes al principio activo que incluyen pruebas de identidad e impurezas.

La determinación de la proteína residual de la célula hospedadora y del ADN de la célula hospedadora se llevó a cabo mediante los correspondientes análisis. Además, se analizó el contenido de zinc y solventes residuales en la liberación del principio activo y durante los estudios de estabilidad. De la misma manera, se controló la pérdida durante el secado, la ceniza sulfatada, y los límites de endotoxinas y los límites microbianos en la liberación del principio activo y durante los estudios de estabilidad. En términos generales, la especificación propuesta se considera adecuada.

La especificación de la impureza propuesta ("Compuestos relacionados"); por ejemplo, los límites de impurezas glucosiladas y otras impurezas, se considera adecuada. La especificación contiene un límite para las variantes glucosiladas para garantizar niveles bajos de estas variantes en los futuros lotes.

El enfoque general para justificar las especificaciones propuestas, teniendo en cuenta los datos de los lotes del proceso así como los datos de estabilidad, se considera adecuado. Teniendo esto en cuenta, los límites de aceptación propuestos para los parámetros específicos parecen haberse deducido de forma razonable.

Métodos analíticos

Gran parte de los procedimientos analíticos aplicados al proceso de control del principio activo son métodos internos para los que se proporcionaron descripciones aceptables. En vista del contenido de la actual monografía de la Farmacopea Europea "insulina glargina", los métodos analíticos internos de la compañía se consideran más adecuados y distintivos que los de la Farmacopea. Esto se considera aceptable. Además, se propone un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) específico para la estirpe celular y el proceso con el objetivo de determinar las proteínas de la célula hospedadora de *Pichia pastoris*. Se ha demostrado que la prueba nueva es adecuada para el objetivo propuesto. Se proporcionaron suficientes detalles con respecto a la validación de los procedimientos analíticos propuestos, entre ellos, la especificación de la SA. Los procedimientos analíticos internos propuestos

cumplen con los requisitos de validación predefinidos.

Análisis de los lotes

Se proporcionaron los datos de los lotes del principio activo utilizados en el desarrollo preclínico y clínico, y de los lotes para la validación del proceso y los lotes para los estudios de estabilidad. Todos los lotes cumplen con las especificaciones propuestas.

Patrón de referencia

Se han proporcionado los detalles suficientes sobre el sistema de patrón de referencia establecido para la fabricación del principio activo. Se utilizan patrones de referencia funcionales. Las cualificaciones para los patrones previos y actuales se consideran adecuadas. Se proporcionó un protocolo de cualificación adecuado para los patrones de referencia futuros.

Cierre del envase

Se proporcionaron detalles suficientes sobre el sistema de cierre utilizado en el almacenamiento de la SA.

Estabilidad

Se proporcionaron los datos de los estudios de estabilidad de los lotes comerciales del principio activo almacenados hasta un máximo de 6 meses en las condiciones de almacenamiento a largo plazo propuestas y por un máximo de 6 meses en condiciones aceleradas. Además, hay datos disponibles de los estudios de estabilidad a largo plazo de lotes de respaldo almacenados hasta un máximo de 48 meses.

Los datos de todos los lotes cumplen con las especificaciones predeterminadas para el principio activo. Estos datos respaldan el periodo de validez propuesto para el principio activo. El protocolo de estabilidad propuesto, que contiene parámetros de pruebas indicativos de estabilidad, se considera adecuado.

2.2.3. Medicamento terminado

Descripción del producto y del desarrollo farmacéutico

El producto terminado MYL-1501D (Semglee) es un líquido claro transparente en un inyector precargado para administración por vía subcutánea. El inyector de un solo uso con cartuchos integrados de 3 ml tiene un sello de poliisopreno/bromobutilo y una tapa de goma de bromobutilo. Los cartuchos contienen un volumen nominal de 3,0 ml. Contiene 100 unidades/ml de insulina glargina equivalente a 3,64 mg/ml. Además del principio activo insulina glargina, Semglee contiene el conservante metacresol, glicerol como tónico; cloruro de zinc como estabilizador, ácido clorhídrico/hidróxido de sodio para ajustar el pH (al pH objetivo) en agua para preparaciones inyectables (WFI). La composición cuantitativa y cualitativa de Semglee es semejante a la formulación del producto de referencia Lantus presentado en cartuchos/inyectores precargados.

Desarrollo farmacéutico

La formulación Semglee se desarrolló en diferentes etapas y los estudios de caracterización se llevaron a cabo con la formulación seleccionada para la fabricación comercial para respaldar la composición del

producto terminado y analizar los intervalos de tolerabilidad en las concentraciones de los excipientes en cuanto a la estabilidad del producto terminado. Para estos estudios, se aplicó un concepto de diseño de experimentos (DoE) adecuado. De acuerdo con los resultados, la composición cualitativa y cuantitativa de Semglee se considera adecuado con respecto a la calidad y la estabilidad del producto.

El proceso de fabricación de Semglee se desarrolló de forma adecuada. Se llevaron a cabo estudios de desarrollo del proceso a nivel laboratorio para analizar el impacto de los parámetros fundamentales en la estabilidad del producto. Los estudios de caracterización del proceso se llevaron a cabo para identificar los parámetros fundamentales del proceso y evaluar los intervalos de parámetros aceptables y los límites normales de funcionamiento de las variables que se utilizarán durante el proceso de fabricación establecido, los cuales son adecuados para garantizar la calidad del producto. En el curso del desarrollo del proceso de fabricación, la producción del producto terminado se transfirió a la planta de fabricación comercial final. La transferencia implicó un aumento del tamaño del lote del PT y modificaciones en los equipos. Se evaluó y se confirmó la comparabilidad analítica de los productos terminados de estas dos plantas de producción. Los lotes del producto terminado de Semglee fabricados en la planta de fabricación a escala comercial utilizando el principio activo del proceso de la SA comercial demostró un nivel más bajo de impurezas y sustancias relacionadas con el producto en comparación con el producto terminado fabricado durante el desarrollo.

La compatibilidad del sistema de cierre del envase con el producto terminado MYL-1501D se evaluó de forma exhaustiva mediante estudios de extraíbles y lixiviables. Los posibles extraíbles y lixiviables de los componentes principales del sistema de cierre del envase se evaluaron de forma exhaustiva en diferentes estudios.

En conclusión, se demostró la compatibilidad de los componentes del acondicionamiento primario seleccionado para la formulación Semglee. La integridad del sistema de cierre del envase se controla de forma periódica en la liberación de los lotes de productos terminados y durante los estudios de estabilidad.

La eficacia de los antimicrobianos presentes en el conservante se evaluó al final de los estudios de estabilidad en uso. La eficacia del conservante también se demostró en su límite de aceptación más bajo del 80 % de las especificaciones declaradas.

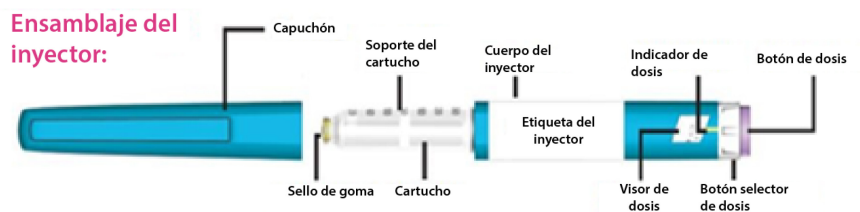
Dispositivo médico

Los fabricantes de los componentes y subensamblados del inyector cuentan con certificación EN ISO 13485:2012 y cumplen con los requisitos de diseño, desarrollo y fabricación de los "inyectores de un solo uso". Se proporcionaron los datos que demuestran que el inyector de un solo uso Semglee cumple con los requisitos fundamentales de la Directiva UE sobre dispositivos médicos.

Se presentaron las especificaciones para el subensamblado del cuerpo del inyector. La forma comercial final del inyector se verificó en relación con su precisión y consistencia, además de otros aspectos teniendo en cuenta las normas ISO correspondientes a los sistemas de inyectores. En estos estudios, se utilizó una selección de agujas disponibles comercialmente y se confirmó que cumplen con los requisitos. Los tamaños de las agujas compatibles con el inyector Semglee se proporcionan en la sección Instrucciones de uso.

Se llevaron a cabo estudios de validación del factor humano y evaluación clínica para confirmar que el inyector Semglee y las instrucciones de uso son adecuadas para la población de usuarios propuesta.

Imagen 2: Imagen representativa del producto terminado MYL-1501D presentado como inyector precargado



Fabricación del producto y controles del proceso

El proceso de fabricación del cartucho se describió con detalles. Se presentó de forma adecuada la fórmula del lote para un lote comercial.

El proceso comienza con la mezcla del principio activo con el primer grupo de excipientes. Después se agregan los otros excipientes. El pH se ajusta al valor objetivo y se consigue un volumen del 100 %. La solución a granel se filtra en tanques estériles. La filtración estéril final se lleva a la línea de llenado y se llenan los cartuchos estériles con la solución filtrada y se cierran. Los componentes del acondicionamiento primario se esterilizan en la planta de fabricación del producto terminado antes de su uso.

Se proporcionaron los parámetros del proceso aplicados para la fabricación de los cartuchos del producto terminado MYL-1501D. Se describieron los parámetros fundamentales del proceso (PFP). Los puntos y los intervalos de ajuste de los PFP se encuentran dentro de los intervalos evaluados durante el desarrollo del proceso.

El proceso de fabricación se controla mediante controles internos adecuados. Se obtuvo la verificación del proceso con la fabricación de varios lotes consecutivos de validación de los cartuchos a gran escala en la planta de fabricación comercial. El programa de pruebas, la planificación del muestreo y la cantidad de muestras obtenidas son aceptables. Durante las series de validación, todos los parámetros del proceso se mantuvieron dentro de los intervalos aceptables o alcanzaron los valores objetivo. La validación del proceso se completó mediante pruebas de varios lotes de conformidad con la especificación de liberación. Todos los parámetros evaluados cumplieron con los criterios de aceptación. No se observó ninguna tendencia cuando se tomaron y analizaron varias muestras. Mediante los resultados obtenidos, se confirma que el proceso de fabricación de cartuchos en la planta de fabricación comercial produce cartuchos Semglee con la calidad propuesta.

Los resultados de los estudios de validación del filtrado incluyeron los resultados de la evaluación de compatibilidad del filtro y la capacidad de retener bacterias en presencia del producto terminado así como también los extraíbles y lixiviables de los materiales del filtro.

El proceso de ensamblado del inyector también se ilustró y describió. Las comprobaciones después de cada paso del proceso de ensamblaje garantizan el ensamblaje correcto del inyector de un solo uso. Para la validación del proceso de ensamblaje del inyector, una cantidad suficiente de lotes consecutivos de inyectores se fabricó en la planta de fabricación comercial. Además, se presentaron datos de validación adicionales de una cantidad suficiente de lotes consecutivos de inyectores, los cuales se consideran de respaldo ya que se fabricaron con un proceso de ensamblaje comparable. Todos los resultados

cumplieron con los criterios de aceptación. A pesar de que el tamaño de los lotes de validación fue significativamente más pequeño que los lotes propuestos para la comercialización, el total de datos presentados fue suficiente para garantizar la consistencia del proceso de ensamblaje.

También se proporcionaron los datos correspondientes que garantizan que el proceso de ensamblaje no impacta en la calidad fisicoquímica y microbiológica del producto terminado.

Especificaciones del producto

La lista de parámetros para las especificaciones del producto terminado contiene pruebas de identidad, contenido de zinc, impurezas, análisis, características farmacéuticas, y funcionamiento y dimensión del cartucho. Los métodos analíticos se asignaron correctamente a los parámetros de la prueba. Además, se proponen especificaciones para los parámetros indicativos de estabilidad.

Se detectaron compuestos específicos en la formulación del producto terminado que no se detectaron en el principio activo. Estas sustancias se identificaron y caracterizaron adecuadamente. Los niveles de estos compuestos en los lotes del producto terminado fueron bajos. En cuanto a todas las otras impurezas, una comparación entre las cantidades observadas en los lotes de la solución Semglee y los del correspondiente principio activo demostró que no hay un aumento considerable durante el proceso de fabricación del producto terminado.

Se presentó una evaluación del riesgo de las impurezas elementales en el producto terminado MYL-1501D en conformidad con la Q3D del ICH. Mediante un análisis del producto terminado Semglee, se confirmó que no hay posibles elementos por encima del límite de cuantificación en la solución del producto terminado.

El intervalo específico de aceptación para el contenido de zinc y de insulina glargina, los atributos farmacéuticos así como el rendimiento y las propiedades funcionales del inyector se justificaron de forma adecuada y se aceptaron. El enfoque para la justificación de los límites de especificación de las impurezas es aceptable. La especificación propuesta para el inyector se considera adecuada.

Métodos analíticos

Los métodos analíticos se describieron con suficientes detalles. Los métodos no farmacopeicos empleados para el control sistemático se validaron de forma adecuada.

Análisis de los lotes

Se presentaron los datos de los análisis de los lotes para una cantidad suficiente de lotes fabricados en la planta de fabricación comercial utilizando el principio activo del proceso de fabricación propuesto para el principio activo. Todos los parámetros cumplieron con los criterios de aceptación. Los resultados de liberación del inyector ensamblado confirmaron el cumplimiento de la especificación de liberación del inyector.

Estabilidad del producto

Los estudios de estabilidad de Semglee se llevaron a cabo en conformidad con los requisitos del ICH. Se incluyó una cantidad suficiente de lotes del producto terminado. Se presentaron los datos de estabilidad de hasta un máximo de 36 meses para los lotes de respaldo. Se proporcionaron datos de estabilidad de hasta un máximo de 6 meses para los lotes de productos terminados de escala comercial. El programa de pruebas de estabilidad cumplió con la especificación establecida. Todos los parámetros de la prueba cumplieron con los criterios de aceptación cuando los cartuchos de Semglee

se almacenaron en condiciones de almacenamiento recomendadas durante un máximo de 36 meses.

La estabilidad en uso de los cartuchos se evaluó después del ensamblaje del inyector. Todos los resultados de la prueba estuvieron dentro de los criterios de aceptación y confirmaron la calidad fisicoquímica y microbiológica después de 28 días de almacenamiento a 30 °C.

Mediante estudios de degradación forzada en diferentes condiciones extremas (temperatura, exposición a la luz, oxidación, pH y tensión mecánica), demostró que la tasa de degradación es semejante entre las muestras del producto terminado derivado de diferentes procesos de la SA y los lotes de Lantus-UE y Lantus-EE.UU. Por lo tanto, se puede justificar el periodo de validez establecido para el producto terminado de acuerdo con los datos de estabilidad de lotes de producto terminado anteriores. El periodo de validez propuesto para el producto terminado de 24 meses a la temperatura de almacenamiento recomendada (entre 2 °C y 8 °C) es aceptable. Después del primer uso del inyector y, de acuerdo con los resultados de estabilidad en uso, el producto puede almacenarse por un máximo de 4 semanas a una temperatura no superior a los 30 °C. Los inyectores utilizados no deben almacenarse en la heladera.

Biosimilitud

Se llevó a cabo un estudio exhaustivo de biosimilitud para demostrar la similitud analítica del producto en investigación MYL-1501D con el producto de referencia Lantus aprobado en la UE. Además, se llevó a cabo un estudio de extrapolación analítica para comparar el producto biosimilar propuesto MYL-1501D con Lantus-UE y Lantus-EE.UU.

En la evaluación de similitud, se incluyeron varios lotes del producto terminado MYL-1501D que contenía el principio activo fabricado con un proceso de fabricación anterior y una cantidad suficiente de lotes que contenían el principio activo fabricado con el proceso de fabricación propuesto. Además, se utilizó una cantidad suficiente de lotes de Lantus-UE y Lantus-EE.UU. como producto de referencia.

En general, la elección de los lotes del producto en investigación y de referencia fue adecuada en relación con la cantidad de lotes, representatividad y diferencias en antigüedad. Un estudio de similitud analítica se llevó a cabo mediante "pruebas paralelas" y "análisis independientes". Se aclaró que se emplearon los mismos métodos analíticos en los análisis "independientes", a pesar de que las pruebas se realizaron en diferentes puntos temporales.

En el caso del estudio de similitud, se identificaron atributos de calidad de la insulina glargina que podrían afectar la seguridad y la eficacia del producto. Los atributos de calidad se ordenaron y categorizaron de acuerdo con su criticidad según los principios de la evaluación de riesgo y las herramientas de la Q8 y Q9 del ICH. Se evaluaron las variantes del producto, por ejemplo, el tamaño, la secuencia, el pI y la deamidación; los atributos del producto, entre ellos, el contenido de proteínas, la secuencia de aminoácidos, la estructura de orden superior y el contenido de zinc, además de los atributos funcionales determinados por la actividad metabólica y mitógena en relación con la similitud analítica entre el producto en investigación y el de referencia.

También se estudió la actividad biológica en términos de actividad metabólica y mitógena *in vitro* y también *in vivo* (bioanálisis UPS en conejos). Se pudo demostrar la actividad biológica comparable entre el receptor de la insulina (el IR-A y el IR-B) y el factor de crecimiento insulínico con respecto a la unión y a la actividad de autofosforilación del producto en investigación MYL-1501D y Lantus-UE y Lantus-EE.UU. De igual manera, la actividad de fijación de la glucosa, la proliferación celular y la potencia del bioanálisis en conejos fue semejante entre el producto en investigación y el producto de referencia y el producto de comparación.

La comparabilidad estructural entre el producto en investigación MYL-1501D y el producto de referencia Lantus-UE y el producto de comparación Lantus-EE.UU. se estudió mediante la implementación de varios métodos de vanguardia mediante los cuales se demostró la similitud en términos de estructura primaria (es decir, secuencia de aminoácidos), secundaria y terciaria y con respecto a la masa molecular.

La pureza e impureza del producto en investigación MYL-1501D, Lantus-UE y Lantus-EE.UU. se evaluaron con respecto al contenido de PAMP y a las variantes del producto (mediante RP-HPLC).

La determinación de proteínas de APM mediante la SEC-HPLC y métodos analíticos ortogonales (SEC-MALS y AUC) confirmaron que las proteínas de APM del producto en investigación están por debajo de los valores observados para el producto de referencia Lantus-UE y el producto de comparación Lantus-EE.UU.

Los resultados de la comparación de variantes/impurezas del producto entre el producto en investigación y el de referencia son aceptables. Se determinó la presencia de variantes/impurezas del producto de referencia y se comparó el producto en investigación con el de referencia.

Se observó deamidación/especies recortadas en cantidades comparables en el producto en investigación y producto de referencia aprobado en la UE. La cantidad de impurezas relacionadas con el producto, por ejemplo, conjugados, es menor en el producto en investigación MYL-1501D que en el producto de referencia Lantus-UE y Lantus-EE.UU.

En cuanto a la similitud analítica con respecto al contenido de zinc, el solicitante justificó y demostró de forma adecuada la similitud analítica con Lantus-UE.

Se empleó un enfoque estadístico simple para evaluar la similitud analítica.

En cuanto a las impurezas glucosiladas, el proceso de fabricación del principio activo se mejoró sustancialmente para reducir la cantidad de especies glucosiladas. Además, se implementaron medidas aceptables para controlar los niveles bajos de residuos de impurezas glucosiladas en la liberación del principio activo. Por lo tanto, se puede respaldar la similitud entre el producto en investigación y los productos de referencia propuestos y se considera aceptable la afirmación con respecto a la similitud analítica entre el producto en investigación MYL-1501D y el producto de referencia Lantus-UE así como la extrapolación analítica entre Lantus-UE y Lantus-EE.UU.

En la siguiente tabla, se presenta un resumen de los resultados de los estudios de comparabilidad fisicoquímica y biológica entre MYL-1501D y Lantus.

Tabla 5: Métodos fisicoquímicos utilizados en la caracterización y comparación de MYL-1501D y Lantus

Características estructurales	Atributos	Métodos	Resultados clave
Estructura primaria	Secuencia de aminoácidos	Huellas de masas peptídicas en condiciones reducidas (MS)	Secuencia de aminoácidos idénticos
		Masa inalterada	Masa comparable
		Masa de las cadenas A y B	Masa comparable
		Dicroísmo circular lejos de UV	Estructura secundaria comparable
		Espectrometría Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR)	Estructura de orden superior comparable

Estructura secundaria y estructura de orden superior	Conformación de la proteína	Puentes de disulfuro (método de huellas de masas peptídicas en condiciones no reducidas [MS])	Los fragmentos obtenidos después de la hidrolización bajo condiciones no reducidas demostraron masas comparables que confirman la naturaleza semejante de los enlaces del disulfuro.
		Confirmación de los puentes de disulfuro mediante una RMN 2D.	Confirmación de los enlaces entre A6-A11, A7-B7 y A20-B19
		Dicroísmo circular cerca de UV	Estructura de orden superior comparable
		Calorimetría diferencial de barrido	Temperatura de fusión comparable (T _m)
		Fluorescencia intrínseca	Estructura de orden superior comparable
		Fluorescencia extrínseca	Estructura de orden superior comparable
		Cristalografía de rayos X	Estructura tridimensional idéntica
Contenido de proteínas	Contenido	Análisis PR-HPLC	Contenido de proteínas comparable
Punto isoelectrico	pI	cIEF	Punto isoelectrico (pI) comparable
Impurezas y variantes	Impurezas (acetilación, deamidación, conjugación) Variantes glucosiladas	RP-HPLC	Niveles comparables de impurezas No se observaron variantes glucosiladas presentes en el producto de referencia, pero sí en Semglee a niveles del límite de cuantificación o por debajo.
Agregados	Impurezas de alto peso molecular	Cromatografía por exclusión de tamaño - UV	Niveles comparables de agregados
		Ultracentrifugación analítica (AUC)	Coefficiente comparable de sedimentación
		Cromatografía por exclusión de tamaño - MALS	Intervalos de tamaños y distribución comparables de masa molar
Excipiente (Zn⁺²)	Zn ⁺²	Espectroscopia de absorción atómica	Niveles comparables de zinc

Virus adventicios

Solo se emplearon materiales sin componentes derivados de animales en el banco de células y en la fabricación del principio activo. En banco de células (la fuente del BCM) utilizado en el estudio se examinó en busca de contaminantes de bacterias, hongos y moho.

Además, a diferencia de las estirpes celulares de mamíferos, los hongos y el moho no son susceptible a transmitir virus contaminantes casuales. Por lo tanto, el riesgo de contaminación con virus adventicios es muy bajo.

2.2.4. Análisis de los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos

El desarrollo, la caracterización, la fabricación y el control del principio activo insulina glargina y del producto terminado MYL-1501D (Semglee) se describieron de forma adecuada. Se otorgaron certificados de BPF UE a la planta de fabricación del principio activo y del cartucho así como también a la planta de ensamblaje del inyector precargado Semglee.

La especificación propuesta para el principio activo incluye los límites requeridos de variantes glucosiladas. El producto terminado Semglee tiene una composición comparable a la del producto de referencia Lantus. Se llevaron a cabo los estudios correspondientes para proporcionar datos adicionales de la composición cuantitativa del producto terminado y el proceso de fabricación seleccionado para el producto terminado. El proceso de fabricación del cartucho Semglee se describió de forma adecuada, se controló y verificó para garantizar la calidad propuesta para los cartuchos Semglee. El proceso de control propuesto para las impurezas/sustancias relacionadas con el producto terminado Semglee en la liberación y durante los estudios de estabilidad es aceptable. Los estudios de estabilidad del producto terminado se llevaron a cabo adecuadamente y los resultados respaldan el periodo de validez propuesto para Semglee.

Se confirmó que el inyector Semglee administra el producto Semglee con precisión y de forma segura. También se demostró que mediante el proceso comercial de ensamblaje se fabrican inyectores precargados Semglee con la calidad y el rendimiento propuestos. El proceso de ensamblaje no afecta la integridad del cartucho ni impacta en la calidad del producto terminado Semglee.

Se llevó a cabo un estudio exhaustivo de similitud analítica para la insulina glargina (Semglee) para comparar la insulina glargina fabricada en *Pichia pastoris* con la insulina glargina del producto de referencia fabricada en *E. coli*. Mediante el proceso de fabricación del principio activo se puede reducir la cantidad de especies glucosiladas y, dado que se implementaron medidas de control aceptables para controlar los niveles bajos remanentes de impurezas glucosiladas, la afirmación de similitud entre el producto en investigación y los productos de referencia está justificada. Se respalda la afirmación de similitud analítica entre el producto en investigación MYL-1501D y el producto de referencia Lantus aprobado en la UE así como también la extrapolación analítica entre Lantus-UE y Lantus-EE.UU.

2.2.5. Conclusiones sobre los aspectos químicos, farmacéuticos y biológicos

La calidad de este producto se considera aceptable cuando se emplea de conformidad con las condiciones establecidas en el resumen de las características del producto (RCP). Se analizaron los aspectos fisicoquímicos y biológicos relacionados con la eficacia clínica del producto y estos se controlaron de forma satisfactoria. La biosimilitud con el producto de referencia Lantus se demostró de forma satisfactoria a nivel de calidad.

2.2.6. Recomendaciones para desarrollos de calidad futuros

En el contexto de la obligación del titular de la autorización de comercialización de tener en cuenta el progreso técnico y científico, el CHMP hizo unas recomendaciones adicionales en cuanto a la investigación.

2.3. Aspectos no clínicos

2.3.1. Propiedades farmacológicas

El solicitante proporcionó datos de todos los niveles de comparación requeridos por la guía del CHMP para la insulina glargina, es decir, datos de la fijación a su receptor, la activación del receptor (determinada por la autofosforilación) y los efectos metabólicos (captación de glucosa, adipogénesis e inhibición de la lipólisis). De conformidad con los requisitos de la guía, estas pruebas se llevaron a cabo *in vitro*, ya que puede

alcanzarse un mayor precisión que en las pruebas *in vivo*. Sin embargo, también se presentaron los resultados de estudios *in vivo*. Además, el solicitante llevó a cabo estudios de la fijación inespecífica al receptor IFG-1 (IGF1R) y la posterior mitogénesis. Los estudios farmacológicos llevados a cabo se presentan en la tabla más abajo.

La evaluación de los resultados del estudio no está completamente alineada con la guía europea sobre biosimilitud. El solicitante no comparó directamente, es decir, en un estudio paralelo, la glargina de Mylan con el producto de referencia Lantus. En cambio, cada lote analizado de glargina de Mylan y de Lantus se comparó con una solución estándar de referencia interna, y la potencia se calculó con respecto a esta solución estándar mediante un análisis en paralelo. Todas las comparaciones se realizaron con respecto a valores de potencia relativos. Cuando se le solicitó, el solicitante proporcionó todos los datos brutos, que se presentaron como curvas de la relación concentración/respuesta para poder evaluar la aceptabilidad de los valores de potencia calculados. Con las curvas de relación concentración/respuesta se proporcionaron más datos que con el valor de la potencia, ya que la forma, la inclinación y el límite superior de la curva no se reflejan en el valor de la potencia. En la mayoría de los casos, los datos individuales concordaron con la forma sigmoidea de la curva, lo que indica que se seleccionó un intervalo de concentración adecuado y que los resultados son confiables.

En la siguiente tabla se proporciona un resumen de los estudios presentados.

Tabla: Recopilación de los estudios de farmacodinámica (FD) presentados

Tipo de estudio	Id. del estudio	Prueba/ especie, cepa	Mylan Formul ación
<i>in vitro</i>			
Análisis de la afinidad de la fijación al receptor de la insulina (IR-B) en su forma larga	U-15309	<i>In vitro</i> (Biacore)	
Análisis de la afinidad de la fijación al receptor de la insulina (IR-A) en su forma corta	U-15325	<i>In vitro</i> (Biacore)	
Análisis de la fosforilación total del receptor de la insulina	TR002 (MQR001)	Estirpe celular HepG2	
Análisis de la fosforilación del receptor A de la insulina	TR002 (MQR004)	Receptores IR-A de sobreexpresión de células CHO-K1	
Análisis de la fosforilación del receptor B de la insulina	TR002 (MQR005)	Receptores IR-B de sobreexpresión de células CHO-K1	
Bioanálisis de la actividad metabólica: Captación de glucosa	TR002 (MQR003)	Estirpe celular 3T3-L1	
Bioanálisis de la actividad metabólica: Adipogénesis	RPT-MBN-007	Estirpe celular 3T3-L1	
Bioanálisis de la actividad metabólica: Inhibición de la lipólisis	RPT-MBN-010	Estirpe celular 3T3-L1	
<i>in vivo</i>			
Determinación cuantitativa de glucosa en sangre de conejos	BIO-BA3319 y otros	Conejo blanco de Nueva Zelanda	D

Bioanálisis de potencia	N045	Ratón albino suizo	A
Estudio farmacodinámico <i>in vivo</i>	BIO027	Ratón albino suizo	A
Estudios secundarios de farmacodinámica			
Afinidad de la fijación al receptor IGF-1	TR002 (MQR002)	<i>In vitro</i> (Biacore)	
Bioanálisis de los mitógenos	TR002 (MQR006)	Estirpe celular Saos-2	

La formulación D es semejante a la de Lantus-UE.

La formulación A contiene polisorbato 20 y difiere en la concentración de la disolución de partida de glicerol empleada en la preparación. En general, el contenido de glicerol se mantiene sin modificaciones.

Estudios *in vitro*

Los resultados de los estudios *in vitro* se presentaron como relaciones concentración/respuesta, lo que permite evaluar la verosimilitud biológica de los resultados. En la mayor parte de los casos, los datos del producto en investigación y los del producto de referencia se compararon en relación con la potencia relativa. Los datos de la relación concentración/respuesta se analizaron utilizando un software de análisis en paralelo. La potencia relativa se obtuvo al calcular la porción lineal de la curva de respuesta a la dosis y al comparar el cociente entre las dosis adyacentes y las pendientes frecuentes de cualquiera de los productos del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. o MYL-1501D) con el de la solución estándar interna. En las imágenes que se muestran más abajo, los datos correspondientes a esta solución estándar se presentan en color negro.

Fijación al IR-B, incluida la cinética de la fijación

Estudio U-15309

Se empleó un análisis basado en la resonancia plasmónica de superficie (SPR) para evaluar la fijación de la insulina glargina a los receptores purificados recombinantes de la insulina (IR-A e IR-B) en una plataforma de instrumentos Biacore. Se inmovilizó la proteína truncada His-tag del receptor en la superficie del chip del sensor CM5 y el analito (insulina glargina) pasó a través de la superficie. La proteína del receptor (IR-A o IR-B) se unió a la superficie de fijación CM-5, primero lavando las células con EDC/NHS, seguido de una inyección de 6 µg/ml de la proteína. Se inmovilizó la proteína del receptor en la superficie del chip del sensor CM5 en una solución amortiguadora de 10 mM hasta alcanzar un valor de 1500 U. Las concentraciones de glargina utilizada oscilaron entre 3,125 y 100 nM.

Al generar las curvas de los datos de la SPR, mediante el método de análisis de Mylan se establecieron los parámetros de ajuste de la curva mediante un modelo simple que demostró que los valores cinéticos y de la prueba son razonables sin ajuste o modificación de la curva del análisis/analito/lote. El modelo Langmuir elegido supone una fijación 1:1, cinética de primer orden y lugares de fijación semejantes, pero independientes.

Para la determinación de la tasa de asociación (K_a) y la tasa de disociación (K_d), las curvas medidas (en la imagen más abajo, las líneas de colores difusas) se ajustaron a la función antes mencionada (las líneas negras representan la función ajustada). Sin embargo, las funciones ajustadas no se equipararon del todo con las curvas de los datos. Esto indica que las reacciones de fijación y disociación no siguieron la hipótesis presentada por el solicitante. Un modelo más complejo hubiera introducido variaciones adicionales o imparcialidad en cuanto a los datos, por lo que el enfoque del solicitante se considera adecuado.

En la siguiente imagen, se presentan los sensorgramas representativos de las diferentes concentraciones de glargina utilizadas: un sensorgrama para el producto de comparación Lantus-UE (izquierda) y uno para el producto biosimilar glargina MYL-1501D de Mylan (derecha).

Es probable que los valores K_d calculados sean demasiado bajos (es decir, que se haya sobreestimado la afinidad de la glargina por el receptor) porque la asociación se observa con menos velocidad y la disociación con más velocidad con los datos brutos que con la curva ajustada. Sin embargo, en la imagen también se puede observar que la desviación del ajuste de los datos brutos es cualitativa y cuantitativamente semejante en las tres preparaciones de glargina analizadas. Por lo que no hay preocupación en cuanto a la biosimilitud del producto. La forma de la curva cumple con las expectativas, lo que indica que los resultados son aceptables. No se observaron diferencias de interés entre los tres productos del estudio.

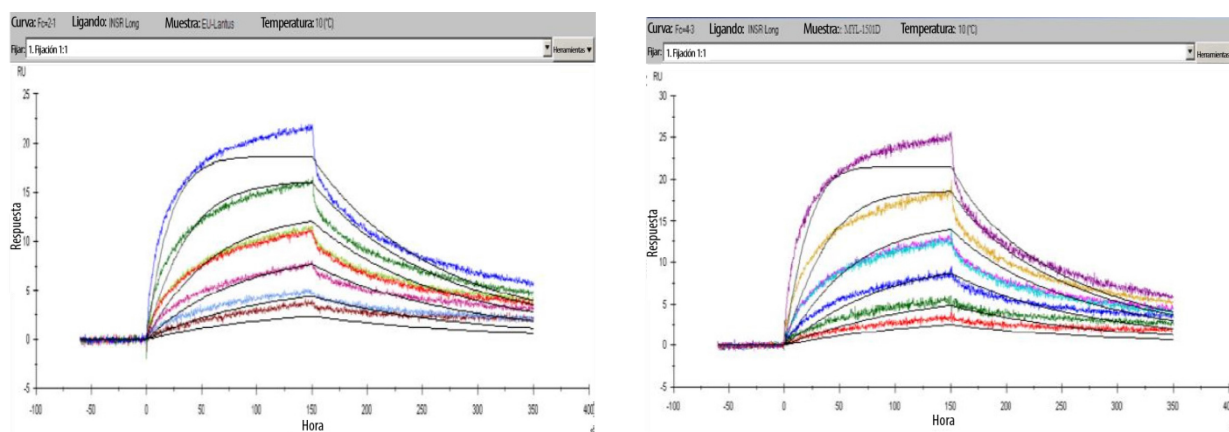


Imagen: Sensorgramas representativos de la cinética de fijación al receptor de la insulina (forma larga) para Lantus aprobado en la UE (izquierda) y MYL-1501D (derecha). En cada panel, las líneas de colores corresponden a las concentraciones ascendentes de glargina: 3,125; 6,25; 12,5; 25 (doble); 50 y 100 nM.

En la siguiente tabla, se presentan los valores calculados para K_a , K_d y K_D como media y como DE para todos los lotes analizados de Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan (MYL-1501D). Se analizaron varias partidas de cada producto por duplicado. No se observaron diferencias de interés entre los tres productos del estudio.

Tabla: Constantes de la cinética de fijación al receptor de la insulina (forma larga) para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D

	K_a prom. (1/Ms)	K_d prom. (1/Ms)	K_D prom. (nM)
Lantus-UE			
Media de los lotes de Lantus (función R promedio)	7,06E+05	0,012	17,01
Desviación estándar para los lotes de Lantus ($R\sigma$)	3,83E+04	0,001	0,94
Lantus-EE.UU.			
Media de las partidas de Lantus (función R promedio)	7,12E+05	0,013	17,68
Desviación estándar para los lotes de Lantus ($R\sigma$)	3,14E+04	0,001	2.02
MYL-1501D			
Media de los lotes de MYL-1501D	7,09E+05	0,012	17,11

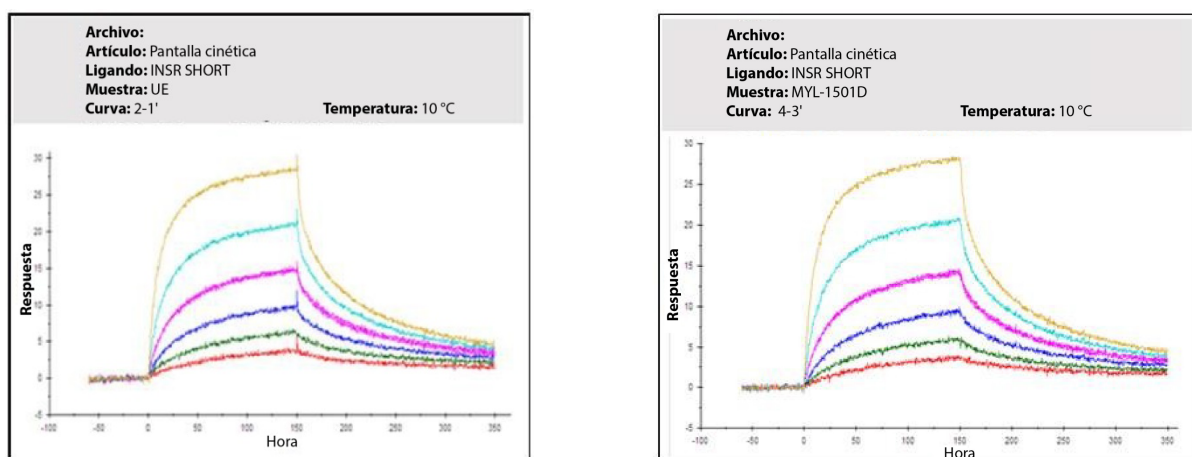
Desviación estándar para los lotes de MYL-1501D	3,93E+04	0,001	0,76
---	----------	-------	------

Fijación al IR-A, incluida la cinética de la fijación

Estudio U-15325

El ligando fue la proteína (isoforma corta, dominio extracelular, His-tag) del receptor de la insulina (IR). Los procedimientos experimentales fueron los que se describen más arriba para el IR-B.

En la siguiente imagen, se presentan los sensorgramas representativos de las diferentes concentraciones de glargina utilizadas: un sensorgrama para el producto de comparación Lantus-UE (izquierda) y uno para el producto biosimilar glargina MYL-1501D de Mylan (derecha). La forma de la curva cumple con las expectativas, lo que indica que los resultados son aceptables. No se observaron



diferencias significativas entre Lantus y MYL-1501D.

Imagen: Sensorgramas representativos de la cinética de fijación al receptor de la insulina (forma corta) para Lantus aprobado en la UE (izquierda) y MYL1501D (derecha)

En la siguiente tabla, se presentan los valores calculados para K_a , K_d y K_D como media y como DE para todos los lotes analizados de Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan (MYL-1501D). Se analizaron varias partidas de cada producto por duplicado. No se observaron diferencias de interés entre los tres productos del estudio.

Tabla: Constantes de la cinética de fijación al receptor de la insulina (forma corta) para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D

	K_a prom. (1/Ms)	K_d prom. (1/Ms)	K_D prom. (nM)
Lantus-UE			
Media de los lotes de Lantus (función R promedio)	1,45E+06	0,030	20,64
Desviación estándar para los lotes de Lantus ($R\sigma$)	1,09E+05	0,005	2.26
Lantus-EE.UU.			
Media de los lotes de Lantus (función R promedio)	1,51E+06	0,030	19,87
Desviación estándar para los lotes de Lantus ($R\sigma$)	1,70E+05	0.004	1.83
MYL-1501D			

Media de los lotes de MYL-1501D	1,56E+06	0.033	21.38
Desviación estándar para los lotes de MYL-1501D	1,67E+05	0.005	1.72

Autofosforilación del IR-B

Las células CHO (ovario de hámster chino) que expresan el IR-B se incubaron con el producto en investigación y, posteriormente, se disolvieron con una solución amortiguadora de lisis de la prueba de detección AlphaScreen. La tecnología infalible de AlphaScreen se utilizó para detectar el receptor fosforilado de la insulina en un lisado celular. Un anticuerpo reconoció el epítipo fosfotirosina 1150/1151 y otro anticuerpo reconoció el epítipo distal en el receptor de la insulina y formaron un complejo de anticuerpos de tipo sándwich. Las microesferas aceptadoras y donadoras de AlphaScreen capturan este complejo. La excitación de la microesfera donadora emite luz entre 520 y 620 nm.

En las imágenes más abajo, se presenta una curva representativa de la relación concentración/respuesta de la autofosforilación del IR-B para Lantus-UE (izquierda) y glargina de Mylan (derecha). Los puntos de datos no muestran una gran variabilidad y pueden ajustarse fácilmente a una curva sigmoidea, lo que indica la verosimilitud de los resultados.

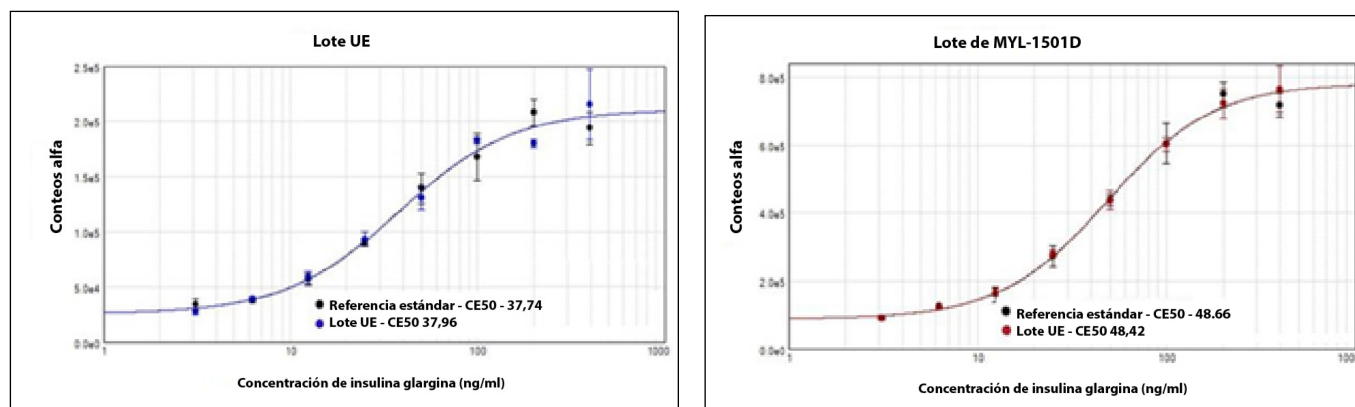


Imagen: Representación de la curva logística de 4 parámetros (4-PL) de la respuesta a la dosis completa del análisis de la fosforilación del receptor-B de la insulina para Lantus aprobado en UE La línea negra y los símbolos representan la solución estándar interna. Lantus (panel izquierdo); MYL-1501D (panel derecho)

Los resultados de todos los lotes analizados de cada producto del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL1501D) se presentan en la siguiente tabla. Los datos se expresan como medias y DE de la potencia relativa con respecto a una solución estándar interna (en la imagen más arriba, la línea negra y los símbolos). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la potencia relativa entre los productos del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan).

Tabla: Potencias relativas de la fosforilación del receptor-B de la insulina para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D, expresadas como medias (DE) de todas los lotes analizadas

Lotes de Lantus-UE	1,06 (0,07)
Lotes de Lantus-EE.UU.	1,07 (0,06)
Media de los lotes de MYL-1501D	1,10 (0,07)

Autofosforilación del IR-A

Se emplearon células CHO que expresan el IR-A. Los procedimientos experimentales fueron los que se describen más arriba para el IR-B.

En las imágenes más abajo, se presenta una curva representativa de la relación concentración/respuesta de la autofosforilación del IR para Lantus-UE (izquierda) y glargina de Mylan (derecha). Los puntos de datos no muestran una gran variabilidad y pueden ajustarse fácilmente a una curva sigmoidea, lo que indica la verosimilitud de los resultados.

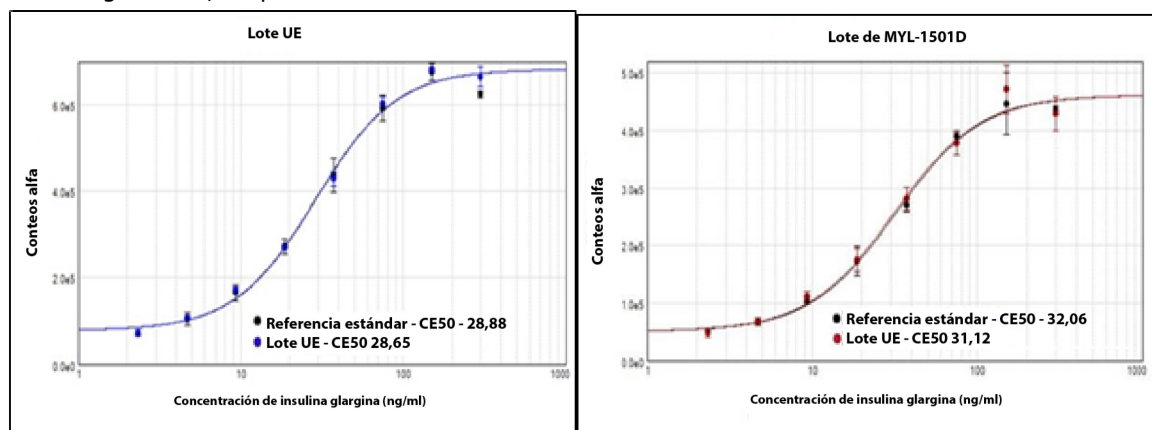


Imagen: Representación de la curva logística de 4 parámetros (4-PL) de la respuesta a la dosis completa del análisis de la fosforilación del receptor-A de la insulina para Lantus aprobado en UE Lantus (panel izquierdo); MYL-1501D (panel derecho)

Los resultados de todos los lotes analizados de cada producto del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL1501D) se presentan en la siguiente tabla. Los datos se expresan como medias y DE de la potencia relativa con respecto a una solución estándar interna (en la imagen más arriba, la línea negra y los símbolos). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la potencia relativa entre los productos del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan).

Tabla: Potencias relativas de la fosforilación del receptor-A de la insulina para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D, expresadas como medias (DE) de todas los lotes analizadas

Lotes de Lantus-UE	1,02 (0,09)
Lotes de Lantus-EE.UU.	1,06 (0,06)
Media de los lotes de MYL-1501D	1,06 (0,08)

Autofosforilación de todos los IR en las células HepG2

Se emplearon células hepatoma HepG2. Los procedimientos experimentales fueron los que se describen más arriba para los IR-B de las células CHO.

En las imágenes más abajo, se presenta una curva representativa de la relación concentración/respuesta de la autofosforilación del IR para Lantus-UE (izquierda) y glargina de Mylan (derecha). Los puntos de datos no muestran una gran variabilidad y pueden ajustarse fácilmente a una curva sigmoidea, lo que indica la verosimilitud de los resultados. A pesar de que la forma de la curva es diferente para Lantus y glargina de Mylan, debe tenerse en cuenta que las curvas de los dos productos del estudio (líneas azules y rojas, símbolos) son semejantes a las respectivas curvas de la solución estándar interna (líneas negras, símbolos) utilizada como referencia de la potencia relativa.

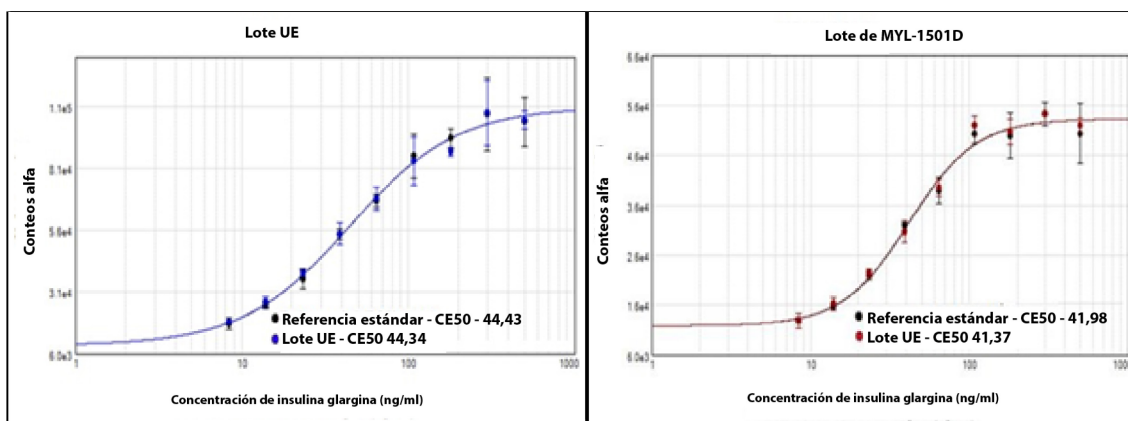


Imagen: Representación de la curva logística de 4 parámetros (4-PL) de la respuesta a la dosis completa para el receptor de la insulina (IR) expresado en las células HepG2 Lantus (panel izquierdo); MYL-1501D (panel derecho)

Los resultados de todos los lotes analizados de cada producto del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL1501D) se presentan en la siguiente tabla. Los datos se expresan como medias y DE de la potencia relativa con respecto a una solución estándar interna (en la imagen más arriba, la línea negra y los símbolos). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la potencia relativa entre los productos del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan).

Tabla: Potencias relativas de la fosforilación de todos los receptores de la insulina en células HepG2 para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D, expresadas como medias (DE) de todas los lotes analizadas

Lotes de Lantus-UE	1,02 (0,07)
Lotes de Lantus-EE.UU.	1,03 (0,08)
Media de los lotes de MYL-1501D	1,04 (0,08)

Captación de la glucosa (a largo plazo)

El método utilizado por el solicitante para la determinación de la captación de la glucosa es poco frecuente. Mediante este método se mide la disminución de la concentración de glucosa en el medio del cultivo celular y se asume que la concentración de glucosa disminuye porque las células consumieron la glucosa. A pesar de que este supuesto es probable, la disminución de la glucosa depende de varios parámetros y no está directamente relacionada con la captación de la glucosa mediada por IR. La medición de la disminución de la glucosa en el medio requiere una incubación prolongada de las células con el producto en investigación (22 h aquí) para alcanzar diferencias mensurables. La actividad de la insulina durante este periodo no solo afecta la captación de la glucosa mediante los GLUT4, sino que también influye en la expresión genética, la proliferación de las células o el metabolismo de carbohidratos y lípidos en general. Por lo tanto, la respuesta es muy compleja. Un aumento en la demanda de glucosa por parte de las células, p. ej., debido a la proliferación celular, puede producir una captación de la glucosa no dependiente de la insulina. Por lo tanto, este estudio mediría cualquier efecto insulínico neto inespecífico, pero no específicamente la captación de la glucosa mediante los transportadores de la glucosa (GLUT4), como se espera. Por eso, por lo general, la captación de la glucosa se mide solo durante periodos cortos (p. ej., 15 min.) y no se mide la glucosa en sí misma sino un derivado que es reconocido por los GLUT4 y no puede metabolizarse (2-desoxi-D-glucosa).

Las potencias relativas con respecto a la captación de la glucosa dependiente de la insulina, como se describe más arriba, fueron semejantes para MYL-1501D (0,90 a 1,06); Lantus-UE (0,83 a 1,12) y

Lantus-EE.UU (0,94 a 1,12).

La respuesta con respecto a la glargina se comparó con el efecto de otro factor de crecimiento, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este no tuvo el efecto deseado.

En las imágenes más abajo, se presenta una curva representativa de la relación concentración/respuesta de la captación de glucosa para

Lantus-UE (izquierda) y glargina de Mylan (derecha). Los puntos de datos no muestran una gran variabilidad y pueden ajustarse fácilmente a una curva sigmoidea, lo que indica la verosimilitud de los resultados. A pesar de que la forma de la curva es diferente para Lantus y glargina de Mylan, debe tenerse en cuenta que las curvas de los productos del estudio (líneas azules y rojas, símbolos) son semejantes a las respectivas curvas de la solución estándar interna (líneas negras, símbolos) utilizada como referencia de la potencia relativa en cada estudio.

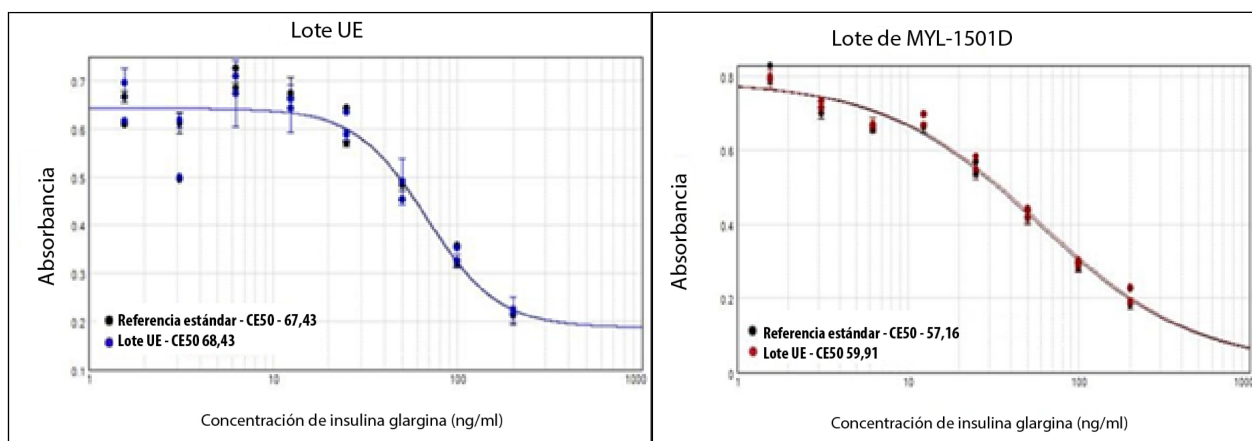


Imagen: Representación de la curva logística de 4 parámetros (4-PL) de la respuesta a la dosis completa de la captación de la glucosa a largo plazo para Lantus-UE (izquierda) y MYL-1501D (derecha).

Los resultados de todos los lotes analizados de cada producto del estudio se presentan en la siguiente tabla. Los datos se expresan como medias y DE de la potencia relativa con respecto a una solución estándar interna (en la imagen más arriba, la línea negra y los símbolos). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la potencia relativa entre los productos del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan).

Tabla: Potencias relativas de la captación de glucosa a largo plazo para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D, expresadas como medias (DE) de todas los lotes analizadas

Lotes de Lantus-UE	1,01 (0,09)
Lotes de Lantus-EE.UU.	1,04 (0,06)
Media de los lotes de MYL-1501D	0,97 (0,05)

Adipogénesis

La insulina es una hormona lipogénica que induce la diferenciación de preadipocitos en adipocitos maduros en un proceso denominado adipogénesis. El paso inicial de este protocolo fue el cultivo de células 3T3-L1 en una confluencia del 60 a 70 %. El proceso de diferenciación comenzó con la transferencia de las células al medio de diferenciación con el derivado IBMX y concentraciones elevadas de insulina glargina, que oscilaron entre 0,79 a 12000 ng/ml. Después, las células se incubaron durante seis días. Posteriormente, se extrajeron los lípidos y se cuantificaron mediante un análisis de

fluorescencia. La potencia relativa en comparación con la potencia estándar se calculó utilizando el software SoftMax Pro 5.4.1.

En las imágenes más abajo, se presenta una curva representativa de la relación concentración/respuesta de la adipogénesis para Lantus-UE (izquierda) y glargina de Mylan (derecha). Los puntos de datos no muestran una gran variabilidad y pueden ajustarse fácilmente a una curva sigmoidea, lo que indica la verosimilitud de los resultados.

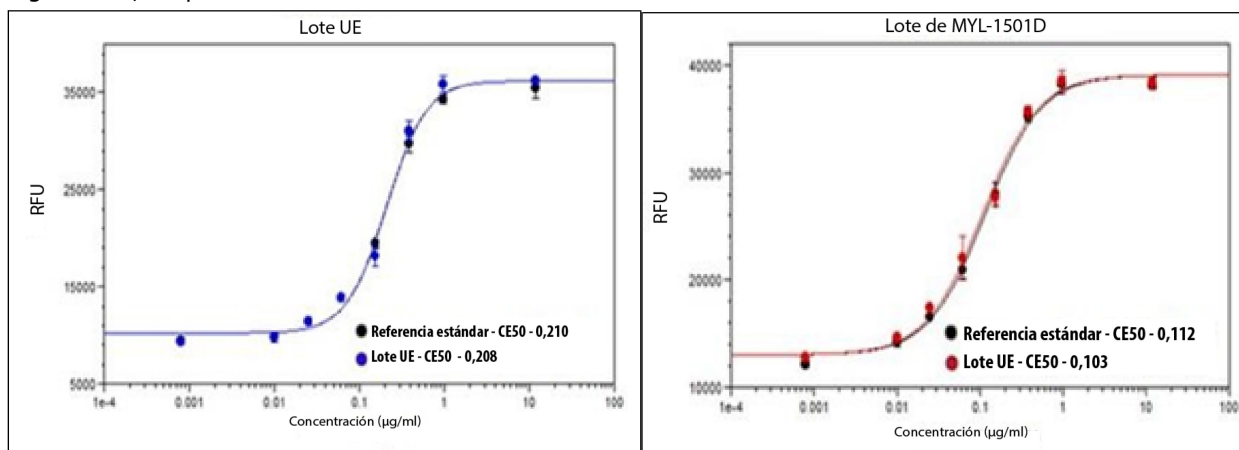


Imagen: Representación de la curva logística de 4 parámetros (4-PL) de la respuesta a la dosis completa en Softmax Pro para el análisis de adipogénesis para Lantus-UE (izquierda) y MYL-1501D (derecha).

Los resultados de todos los lotes analizados de cada producto del estudio se presentan en la siguiente tabla. Los datos se expresan como medias y DE de la potencia relativa con respecto a una solución estándar interna (en la imagen más arriba, la línea negra y los símbolos). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la potencia relativa entre los productos del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan). Las desviaciones estándar (DE) de este análisis funcional fueron notablemente más elevadas que para los análisis de fijación y autofosforilación. Los análisis funcionales analizan funciones celulares más complejas que los análisis de fijación y autofosforilación. Por lo tanto, se espera un grado elevado de variabilidad que no presenta un problema.

Tabla: Potencias relativas de la adipogénesis para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D, expresadas como medias (DE) de todas los lotes analizadas

Lotes de Lantus-UE	1,06 (0,25)
Lotes de Lantus-EE.UU.	1,12 (0,29)
Media de los lotes de MYL-1501D	0,97 (0,12)

Inhibición de la lipólisis

En un estudio *in vitro* con células 3T3-L1, la insulina inhibe la adipogénesis/lipólisis de forma dependiente a la dosis. La lipólisis se midió mediante la cuantificación de ácidos grasos no esterificados liberados por las células. Las células 3T3-L1 se diferenciaron al agregar IBMX, dexametasona, insulina y rosiglitazona al medio de cultivo. La lipólisis se indujo con 3 nM de isoproterenol durante 2 horas en presencia de concentraciones elevadas de insulina glargina (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. o insulina glargina). Se recolectó el sobrenadante y se llevó a cabo un análisis fotométrico de ácidos grasos y una evaluación para medir la absorbancia a 570 nm.

En las imágenes más abajo, se presenta una curva representativa de la relación concentración/respuesta de la adipogénesis para Lantus-UE (izquierda) y glargina de Mylan (derecha). Los puntos de datos no muestran una gran variabilidad y pueden ajustarse fácilmente a una curva

sigmoidea, lo que indica la verosimilitud de los resultados.

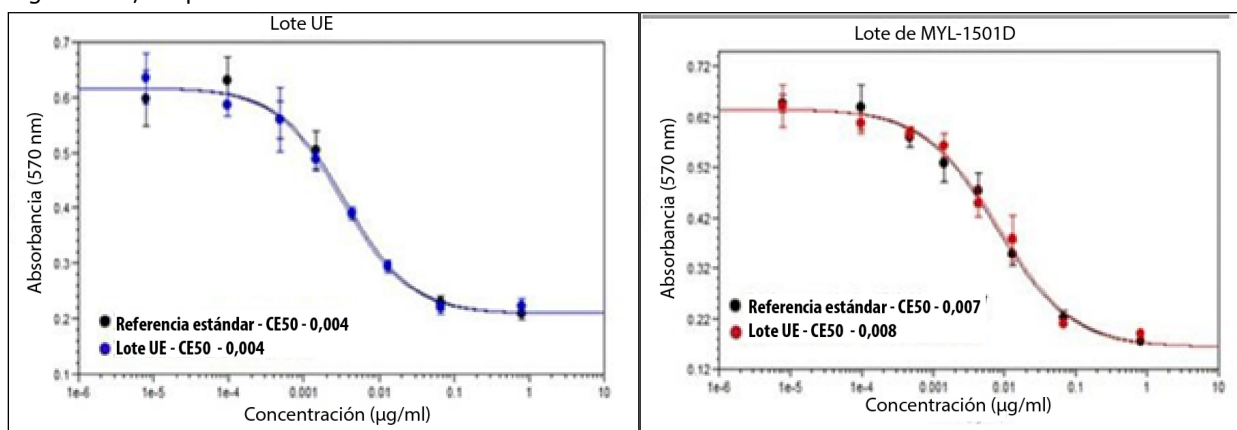


Imagen: Representación de la curva logística de 4 parámetros (4-PL) de la respuesta a la dosis completa en Softmax Pro del análisis de lipólisis inducida para Lantus aprobado en la UE.

Los resultados de todos los lotes analizados de cada producto del estudio se presentan en la siguiente tabla. Los datos se expresan como medias y DE de la potencia relativa con respecto a una solución estándar interna (en la imagen más arriba, la línea negra y los símbolos). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la potencia relativa entre los productos del estudio (Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan). Las desviaciones estándar (DE) de este análisis funcional fueron notablemente más elevadas que para los análisis de fijación y autofosforilación. Los análisis funcionales analizan funciones celulares más complejas que los análisis de fijación y autofosforilación. Por lo tanto, se espera un grado elevado de variabilidad que no presenta un problema.

Tabla: Potencias relativas de la inhibición de la lipólisis para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D, expresadas como medias (DE) de todos los lotes analizados

Lotes de Lantus-UE	0,84 (0,18)
Lotes de Lantus-EE.UU.	0,93 (0,31)
Media de los lotes de MYL-1501D	1,05 (0,20)

Fijación al receptor del IGF1 (IGF1R)

Los procedimientos experimentales fueron los que se describen más arriba para la cinética de la fijación de los IR-B (Estudio U-15309), a excepción de la temperatura durante la fijación y la disociación. La temperatura para el IGF1R fue de 25 °C, mientras que las pruebas con el IR-A y el IR-B se llevaron a cabo a una temperatura de 10 °C. Por lo tanto, la fijación y la disociación fueron más rápidas con el IGF1R.

En la imagen más abajo, se presenta la lectura Biacore para dos estudios modelo, uno para Lantus-UE y el otro para glargina de Mylan.

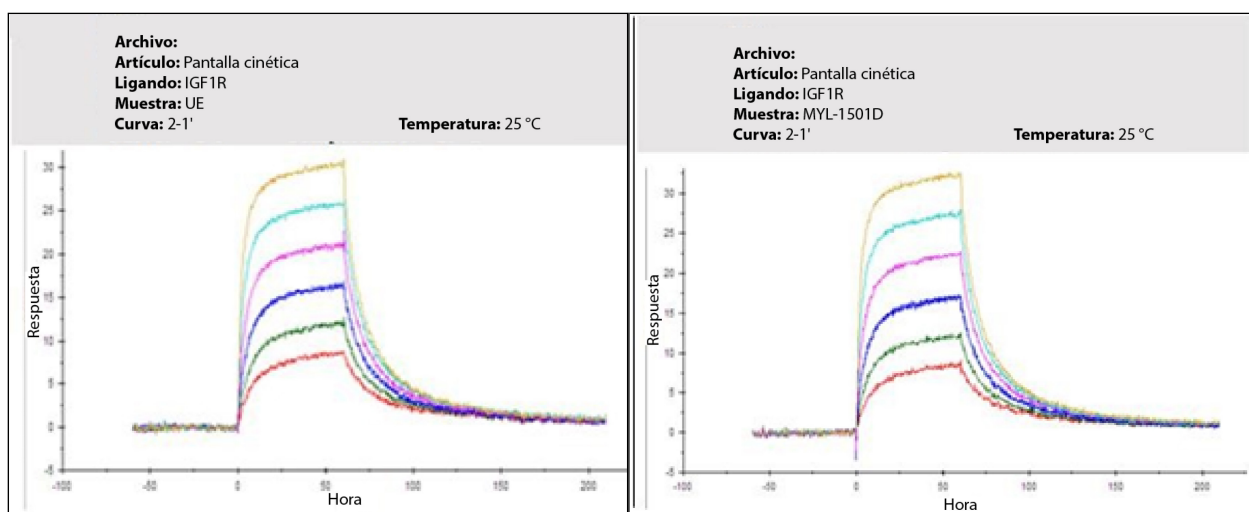


Imagen: Sensorgramas representativos de la cinética de fijación al IGF1R con Lantus-UE (izquierda) y MYL-1501D (derecha)

En la siguiente tabla, se presentan los valores calculados para K_a , K_d y KD como media y como DE para todos los lotes analizados de Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan (MYL-1501D). Se analizaron varias partidas de cada producto por duplicado. No se observaron diferencias de interés entre los tres productos del estudio.

Tabla: Constantes de la cinética de fijación al receptor IGF1 para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D

	K_a prom. (1/Ms)	K_d prom. (1/Ms)	KD prom. (nM)
Lantus-UE			
Media de los lotes de Lantus (función R promedio)	1,69E+05	0,04847	0.29
Desviación estándar para las partidas de Lantus ($R\sigma$)	1,41E+04	0.00176	0.03
Lantus-EE.UU.			
Media de los lotes de Lantus (función R promedio)	1,71E+05	0.04954	0.29
Desviación estándar para las partidas de Lantus ($R\sigma$)	1,14E+04	0.00201	0.02
MYL-1501D			
Media de las partidas de MYL-1501D	1,61E+05	0.048	0.30
Desviación estándar para las partidas de MYL-1501D	7,04E+03	0.001	0.02

Mitogénesis

Para comparar la potencia mitógena de MYL-1501D con las de Lantus-UE y Lantus-EE.UU., las células de osteosarcoma humano Saos-2 se expusieron a diferentes lotes y concentraciones del producto en investigación y la proliferación se determinó mediante colorimetría empleando un tinte azul alamar indicador del proceso de oxidación y reducción. La potencia mitógena se expresó en relación con la solución estándar.

La respuesta con respecto a la glargina se comparó con el efecto de otro factor de crecimiento, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El VEGF no tuvo el efecto deseado.

En las imágenes más abajo, se presenta una curva representativa de la relación concentración/respuesta de la mitogénesis para Lantus-UE (izquierda) y glargina de Mylan (derecha).

Los puntos de datos no muestran una gran variabilidad y pueden ajustarse fácilmente a una curva sigmoidea, lo que indica la verosimilitud de los resultados.

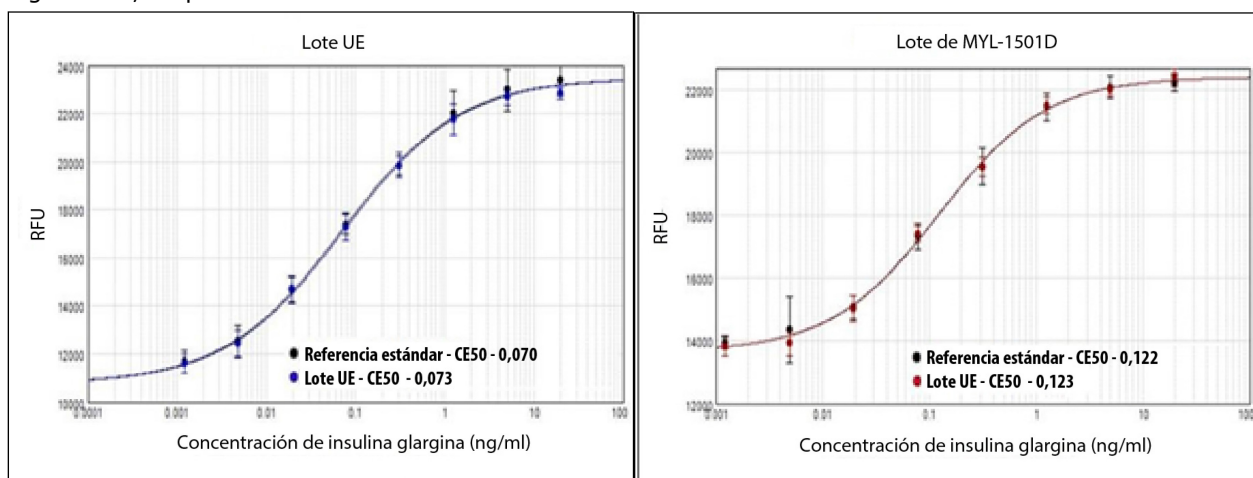


Imagen: Representación de la curva logística de 4 parámetros (4-PL) de la respuesta a la dosis completa del análisis mitógeno para Lantus-UE (izquierda) y MYL-1501D (derecha).

En la siguiente tabla, se presentan los valores calculados para K_a , K_d y K_D como media y como DE para todos los lotes analizados de Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y glargina de Mylan (MYL-1501D). No se observaron diferencias de interés entre los tres productos del estudio.

Tabla: Las potencias relativas de la mitogénesis para Lantus-UE, Lantus-EE.UU. y MYL-1501D, expresadas como medias (DE) para todos los lotes analizados

Lotes de Lantus-UE	1,02 (0,07)
Lotes de Lantus-EE.UU.	1,03 (0,10)
Media de los lotes de MYL-1501D	1,01 (0,07)

Estudios *in vivo*

Se llevaron a cabo dos estudios en ratones: uno en el que las inyecciones de insulina se administraron por vía subcutánea y otro en el que se administraron por vía intravenosa. Mediante los resultados de estos estudios, se demostró que la glargina de Mylan y Lantus disminuyen la glucosa en la sangre dependiendo de la dosis. El tamaño del efecto fue semejante; sin embargo, como se esperaba, la variabilidad fue elevada. Por tal motivo, no se requieren estudios de FD *in vivo* como parte del estudio de biosimilitud.

2.3.2. Farmacocinética

No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos no clínicos específicos para MYL-1501D. La determinación de la toxicocinética se llevó a cabo durante los estudios de toxicidad a dosis repetidas (véase la correspondiente sección más adelante)

2.3.3. Toxicología

En la siguiente tabla, se proporciona un resumen de los estudios de toxicología.

Tabla: Recopilación de los estudios de toxicología presentados

Id. del estudio	Especie	Vía de administración	Dosis	Animales por grupo	Duración	Producto de comparación	BPL S/N
Estudios de toxicidad aguda							
G4705	Ratón (albino suizo)	S.C.	0-0,1-0,3-1 mg/kg (Formulación A)	5M,5F	N/A	Ninguno	S
G4666	Rata (Wistar)	S.C.	0-0,18-0,6-1,8 mg	5M,5F	N/A	Ninguno	S
			(Formulación A)				
N0108	Conejo (blanco de Nueva Zelanda)	S.C.	0,009; 0,018; 0,045; 0,09 mg/kg glargina de Mylan, 0,045 mg/kg Lantus		N/A	Lantus-IN	N
Estudio de toxicidad a dosis repetidas							
G11066	Rata (Wistar)	S.C.	0,08; 0,16; 0,38 mg/kg (Formulación C)	10M,10F	28 días, 14 días de recuperación	Lantus-UE y Lantus-EE.UU.	S
G4668	Rata (Wistar)	S.C.	0,03; 0,07; 0,15 mg/kg (Formulación A)	15M,15F; de recuperación 10M,10F; TK 6M,6F	90 días, 14 y 2890 días de recuperación	Lantus-India	S
G4669	Conejo (blanco de Nueva Zelanda)	S.C.	0,009; 0,018; 0,045 mg/kg (Formulación A)	4M,4F	90 días	Ninguno	S
U16176	Rata (Wistar)	S.C.	Diferentes procesos de fabricación de MYL-1501D 0,08; 0,16 o 0,38 mg/kg	10M,10F; de recuperación 10M,10F; TK 9M,9F	28 días, 14 días de recuperación	Lantus-EE.UU.	S
Prueba de sensibilización cutánea							
G4706	Conejillo de Indias	intradermal	10 U		N/A	Ninguno	S

Las formulaciones A y C difieren un poco de la formulación propuesta para la comercialización. La formulación C y la formulación propuesta para la comercialización son cuantitativamente semejantes en cuanto a la composición. Solo difieren en la concentración de la disolución de partida de glicerol empleada en la preparación. La formulación A contiene polisorbato 20. Estas diferencias no se consideran tóxicamente significativas.

En los estudios con **dosis única**, se observó una esperada disminución de la glucosa en la sangre dependiente de la dosis. No se estudió un producto de comparación. No se observó una toxicidad inesperada, lo que es un dato favorable. Sin embargo, se utilizó una formulación del fármaco (Formulación A) que no está propuesta para la comercialización. Por lo que no queda claro si el principio activo utilizado en estudios previos es representativo del material propuesto para la comercialización.

Estudio de toxicidad a dosis repetidas:

Estudio G11066: Estudio comparativo de toxicidad de 28 días para comparar MYL-1501D, Lantus-EE.UU. y Lantus-UE administrados por vía subcutánea a ratas Wistar

Ocurrieron *dos muertes*, 1 hembra en el grupo de recuperación con dosis elevada de MYL-1501D y 1 hembra en el grupo con dosis elevada de Lantus-EE.UU. No se observaron muertes de ratas hembras en el grupo con dosis elevada de Lantus-UE.

En unos pocos animales del estudio, se observaron *signos clínicos* de lesiones leves y formación de costras en el lugar de la inyección (algunos de estos casos, en el grupo con un placebo), por lo general, en las semanas 2 y 3. Estos signos clínicos presentes en el lugar de la inyección se correlacionan con la observación de descoloración rojiza en estudios de anatomía patológica macroscópica y hemorragia, inflamación y fibrosis en estudios histopatológicos. Debido a que no se observó una relación dependiente de la dosis, los resultados se atribuyeron al bajo pH de la formulación y al procedimiento de aplicación de la inyección, en lugar de a los fármacos del estudio. Por lo general, los signos se resolvían en la semana 4 del tratamiento.

Se llevaron a cabo *pruebas funcionales y observacionales* en los grupos de control y en los grupos con dosis elevadas en la semana 4 del tratamiento. No se observaron anomalías atribuibles al tratamiento.

El *consumo de alimentos* y el *peso corporal* fueron comparables entre los grupos. En algunos grupos, se observaron algunos cambios aislados en el consumo de alimentos, en ciertos puntos temporales, pero esto no fue una tendencia general.

Se observaron reducciones esperadas relacionadas con el tratamiento de la *glucosa en el plasma* (determinadas en los días 1 y 28 del estudio) y estas fueron aproximadamente proporcional a la dosis.

Los *resultados de toxicocinética* demostraron una variabilidad elevada en cuanto a la $C_{máx}$ y la AUC. Los valores de la DE indicados son elevados para la $C_{máx}$. En general, las hembras tuvieron $C_{máx}$ más elevadas y exposición (AUC) que los machos. Los valores del AUC y la $C_{máx}$ difieren notablemente entre las tres preparaciones analizadas sin demostrar una tendencia uniforme. Por ejemplo, el producto Mylan tuvo un AUC y una $C_{máx}$ más bajas que las dos preparaciones Lantus en los machos, mientras que en las hembras, Lantus-EE.UU. tuvo el AUC y la $C_{máx}$ más bajas.

Estudio G4668: Estudio de toxicidad de 90 días a dosis repetidas de MYL-1501D y Lantus-IN en ratas Wistar

Toxicidad y efecto farmacodinámico: Los únicos efectos adversos observados fueron 2 muertes y signos clínicos con una pauta posológica de 0.38 mg/kg/día (dosis elevada). Las dos muertes se asociaron con el efecto farmacodinámico magnificado de la insulina glargina. Se observaron grados y duraciones semejantes de la reducción de la glucosa para los 3 productos del estudio. Los efectos farmacodinámicos fueron consecuentes con los resultados reportados para Lantus.

Reacciones en el lugar de la inyección: Por lo general, las reacciones en el lugar de la inyección no estuvieron asociadas con la dosis, pero sí con la formulación o el procedimiento, más que con la insulina glargina en sí misma. Se reportaron efectos locales en el lugar de la inyección para Lantus (EPAR 2012). Por lo tanto, las concentraciones más bajas no tuvieron un impacto significativo en las conclusiones del estudio.

Inmunogenicidad: Se observaron concentraciones bajas y comparables de anticuerpos de fijación para los 3 productos del estudio, independientemente de la dosis. Por lo tanto, es poco probable que las concentraciones bajas no hayan tenido un impacto en los resultados.

Toxicocinética: El perfil farmacocinético de MYL-1501D fue comparable con el de Lantus-EU y, en gran medida, comparable con el de Lantus-EE.UU.

Estudio G4669: Estudio de toxicidad de 90 días a dosis repetidas de MYL-1501D en conejos blancos de Nueva Zelanda

Toxicidad: No se observaron resultados toxicológicos de interés. Durante el tratamiento, ocurrió una única muerte (de una hembra) que se atribuyó a la hipoglucemia (es decir, por un efecto farmacológico magnificado del producto en investigación). No se obtuvieron resultados adversos en ninguno de los grupos del tratamiento ni en ninguno de los sexos con respecto al peso corporal, el consumo de alimentos, el recuento sanguíneo completo, el análisis bioquímico, el peso de los órganos o el examen macroscópico o histopatológico. Mediante un examen histopatológico del lugar de la inyección llevado a cabo al finalizar del estudio, se observó una irritación local leve en el grupo con el producto de control y en el grupo con dosis elevada. Los animales que recibieron el producto de control presentaron hiperplasia epidérmica, paraqueratosis y focos de inflamación en el lugar de la inyección. Una hembra del grupo con dosis elevada presentó una infiltración mínima de leucocitos en el lugar de la inyección. En general, todos los resultados se consideraron casuales y no relacionados con el tratamiento.

Toxicocinética: Se observó un aumento relacionado con la dosis de la exposición a la insulina total en los días 1 y 90. No se observó una diferencia sistemática con respecto a los sexos. MYL-1501D no se acumuló después de la administración repetida durante 90 días consecutivos.

En el análisis de inmunogenicidad, ninguna de las muestras tuvo resultados positivos para los anticuerpos antifármacos, lo que indica que MYL-1501D no induce la producción de anticuerpos antifármacos en los conejos.

Estudio U16176: Estudio de 28 días (+14 días de recuperación) en ratas Wistar para comparar la glargina de Mylan con dos procesos de fabricación diferentes. Lantus-EE.UU. fue otro de los productos de comparación.

No se observaron signos evidentes de toxicidad en el estudio más allá de los efectos esperados relacionados con las propiedades farmacológicas de la insulina. Los procesos del producto en investigación MYL-1501D y Lantus-EE.UU. una direccionalidad, una magnitud y una duración semejantes de la reducción farmacológica de la glucosa en sangre.

2.3.4. Evaluación del riesgo medioambiental y la ecotoxicidad

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana recombinante para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 (DMT1) y de tipo 2 (DMT2).

De acuerdo con lo establecido en la guía EMEA/CHMP/SWP/4447/00, enmienda 1, las proteínas están excluidas de la evaluación de riesgo medioambiental ya que se considera que es poco probable que generen un riesgo significativo para el medio ambiente.

2.3.5. Análisis de los aspectos no clínicos

En general, el programa de propiedades farmacológicas del solicitante fue consecuente con la guía del CHMP sobre insulina biosimilar. Se evaluaron la fijación y la activación (es decir, autofosforilación) de las dos isoformas del receptor de la insulina (IR), IR-A e IR-B, además de los diferentes efectos metabólicos (captación de la glucosa, adipogénesis e inhibición de la lipólisis). Las pruebas de fijación y activación también se llevaron a cabo con el receptor IGF1 (IGF1R), además de las pruebas de actividad mitógena en el cultivo celular. Los resultados de estos análisis funcionales proporcionaron datos complementarios para la confirmación de la biosimilitud.

El análisis funcional de la activación del receptor, es decir, la captación de la glucosa, se llevó a cabo de manera inusual. El análisis de captación de la glucosa es un procedimiento estandarizado mediante el cual se determina la acumulación intracelular de la 2-deoxi-glucosa radiomarcada. Sin embargo, el solicitante llevó a cabo la medición de la captación de la glucosa en el medio del cultivo celular. A pesar de que este método es menos favorable, ya que la captación de la glucosa depende de diferentes factores además de la captación celular de la glucosa mediada por la insulina, el solicitante ha proporcionado datos complementarios durante la revisión de la solicitud de registro que respaldan la validez del método de análisis alternativo de la captación de la glucosa. Mediante los resultados de este análisis, se demostró una captación de la glucosa semejante. Durante el procedimiento, el solicitante también proporcionó los resultados de dos análisis complementarios (adipogénesis e inhibición de la lipólisis en células 3T3-L1), los cuales se consideraron adecuados. Por lo tanto, el conjunto de análisis metabólicos se considera aceptable.

Los lotes de glargina de Mylan y Lantus no se compararon directamente en los distintos análisis. En su lugar, cada lote se analizó de forma individual en comparación con la solución estándar. Esto se llevó a cabo de esta manera porque el número de muestras que pueden procesarse por análisis es limitado y porque el solicitante intentó alcanzar una comparabilidad de los resultados en todos los análisis. Esto último, no es requerido para el análisis no clínico de biosimilitud. La guía europea sobre biosimilitud recomienda realizar una comparación directa en paralelo del producto en investigación con el de referencia en un solo análisis. Al normalizar los datos a los de una solución estándar interna, como lo hizo el solicitante, se perdió información, ya que los puntos de datos se combinaron para obtener un valor único de potencia relativa. Sin embargo, el solicitante presentó todos los datos brutos y, a partir de esa información, se pudo concluir que el comportamiento de glargina de Mylan y Lantus fue semejante en todos los análisis llevados a cabo.

El solicitante también presentó resultados de estudios *in vivo*. Mediante estos resultados se demostró el efecto esperado de la insulina (reducción de la glucosa en la sangre); no obstante, con una intervariabilidad elevada. Por este motivo, no se requieren estudios *in vivo* debido a que se consideran poco sensibles para detectar las diferencias entre el producto biosimilar y el producto de referencia.

De acuerdo con la versión actual de la guía europea sobre biosimilitud, los estudios de toxicología no son necesarios para la solicitud de registro de un producto biosimilar, a menos que exista un motivo de preocupación al respecto. En el caso de la insulina glargina de Mylan (IGM), debe tenerse en cuenta que se produce en la levadura *Pichia*, mientras que el producto de referencia se produce en *E. coli*, por lo que se obtienen concentraciones bajas de especies glucosiladas en el producto en investigación en comparación con las especies no glucosiladas en el producto de referencia. Sin embargo, el solicitante alcanzó una reducción de las especies glucosiladas a concentraciones muy bajas, por lo que el posible impacto toxicológico de las especies glucosiladas en la glargina de Mylan se considera poco significativo. En un estudio importante de toxicología a dosis repetidas en ratas (G11066), en el que se comparó una formulación nueva de Mylan con Lantus-UE y Lantus-EE.UU., se demostró que no existen cuestiones toxicológicas de preocupación.

2.3.6. Conclusión sobre los aspectos no clínicos

El programa de estudio no clínicos para Semglee fue consecuente con la guía del CHMP y excede los requisitos en cuanto a los estudios *in vivo*. Los resultados proporcionados respaldan la biosimilitud entre los productos.

2.4. Aspectos clínicos

2.4.1. Introducción

BPC

De acuerdo con la información proporcionada por el solicitante, los ensayos clínicos de fase I y fase III se llevaron a cabo en conformidad con las BPC.

El solicitante proporcionó un informe mediante el cual se demuestra que los ensayos clínicos llevados a cabo fuera de la Comunidad se realizaron de conformidad con los estándares éticos de la Directiva 2001/20/CE.

Resumen tabulado de los estudios clínicos

Estudios	Categoría	Producto de comparación	Objetivos del estudio
GLARGCT100111: Estudio de farmacocinética/farmacodinámica con técnica de pinzamiento hiperinsulinémico en pacientes con DMT1 (Alemania)	Fundamental	Lantus-UE y Lantus-EE.UU.	Para comparar los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos y la seguridad de MYL-1501D, Lantus-UE y Lantus-EE.UU.
MYL-GAI-3001: Estudio de seguridad, eficacia e inmunogenicidad en pacientes con DMT1 (Mundial)	Fundamental	Lantus-EE.UU.	Para comparar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de MYL-1501D con la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de Lantus-EE.UU.
FFP-112-01: Estudio de farmacocinética/farmacodinámica con técnica de pinzamiento hiperinsulinémico en voluntarios sanos (Japón)	Complementario	Lantus-JP	Para comparar los perfiles farmacocinéticos/farmacodinámicos y la seguridad de MYL-1501D y Lantus-JP.
FFP-112-02: Estudio de seguridad, eficacia e inmunogenicidad en pacientes con DMT1 (Japón)	Complementario	Lantus-JP	Para comparar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de MYL-1501D con la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de Lantus-JP.

CLG031/BIO012/DM/GLA/2007: Estudio de seguridad, eficacia e inmunogenicidad en pacientes con DMT1 (India)	Complementario	Lantus-IN	Para comparar la seguridad y eficacia de MYL-1501D y Lantus-IN.
---	----------------	-----------	---

2.4.2. Farmacocinética

El programa de propiedades farmacológicas de Semglee incluyó dos estudios con dosis única, cruzado y con pinzamiento normoglucémico. En relación con esta solicitud de registro, se llevó a cabo el estudio GLARGCT100111 para demostrar la similitud de los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos entre Semglee y Lantus-UE en participantes con DMT1.

El estudio GLARGCT100111 fue un estudio aleatorizado, con doble ciego, de única dosis, con pinzamiento normoglucémico cruzado en 3 grupos paralelos, controlado con un principio activo y llevado a cabo en un solo centro.

El tamaño del lote analizado en el estudio se considera lo suficientemente grande. El tamaño del lote comercial propuesto es de 900 kg.

Objetivos principales: Comparar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas relativas de Semglee con las de Lantus (UE y EE. UU.) en participantes con diabetes mellitus de tipo 1.

Objetivos secundarios: Evaluar la eficacia de una única dosis y la tolerabilidad local de Semglee en comparación con Lantus (UE y EE. UU.).

Los criterios principales de evaluación en cuanto a la farmacocinética fueron la curva del área bajo la concentración plasmática de insulina de 0 a 30 horas ($AUC_{ins.0-30h}$) y la concentración máxima de insulina ($C_{ins.máx}$). Los parámetros farmacocinéticos secundarios fueron $AUC_{ins.0-6h}$, $AUC_{ins.6-30h}$, $AUC_{ins.0-\infty}$, $t_{máx}$, $t_{1/2}$ y la constante de eliminación terminal (λ_z).

De acuerdo con el protocolo del estudio, se planeó determinar las concentraciones de insulina glargina y los parámetros farmacocinéticos relacionados mediante un examen ELISA.

Análisis de los datos farmacocinéticos

No se obtuvieron resultados aceptables de la determinación de la concentración de insulina glargina mediante el examen ELISA. Además, en el laboratorio analítico se identificaron deficiencias en cuanto a las BPL. Para afrontar las dificultades técnicas de la evaluación de los datos de la insulina glargina con un análisis con diferente reactividad cruzada para la insulina glargina y la insulina humana, y en respuesta a una recomendación de la FDA, se diseñó un método de LC MS/MS específico para determinar la insulina glargina y sus metabolitos (insulina glargina M1 y M2) en contramuestras de pacientes del estudio. Este análisis se considera fundamental.

Métodos estadísticos

El análisis de los datos farmacológicos se basa en el conjunto de análisis completo de las propiedades farmacocinéticas. Los criterios principales de evaluación de la transformación logarítmica ($AUC_{ins.0-30h}$ y $C_{ins.máx}$), para todos los tratamientos (Semglee, Lantus-UE y Lantus-EE.UU.), se analizaron con un modelo lineal combinado de efectos con el tratamiento y la duración como factores fijos y los participantes como un factor aleatorio. Los cocientes de las medias geométricas estimados y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 90 % se calcularon mediante la transformación exponencial de los contrastes de los tratamientos correspondientes (escala de logaritmos) y los IC obtenidos a partir

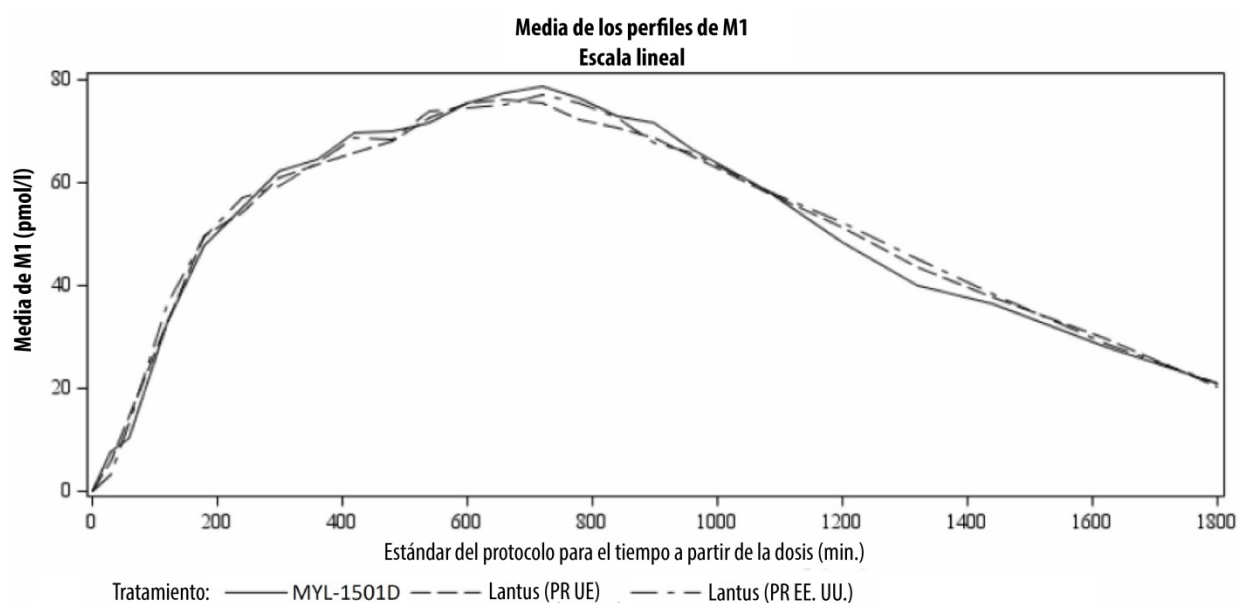
del modelo combinado. Si la transformación exponencial de los IC del 90 % para $AUC_{ins.0-30h}$ y $C_{ins.máx}$ se encontraban dentro de los límites (0,8-1,25), se aceptaba la bioequivalencia. Los criterios secundarios de evaluación de los datos farmacocinéticos obtenidos a partir del AUC se analizaron empleando el mismo enfoque, pero no era necesario que los IC estuvieran dentro de los límites (0,8-1,25).

Resultados

En el estudio, se incluyó un total de 114 participantes, 2 de ellos retiraron sus consentimientos después del primer tratamiento (Lantus-UE), 1 participante se excluyó del análisis porque se había incluido en el estudio a pesar de cumplir con uno de los criterios de exclusión.

LC MS/MS

Como se observó durante la revisión de datos con doble ciego, la mediana de las concentraciones de insulina glargina y M2 se encontraron por debajo del límite de cuantificación más bajo (LLOQ) en cada punto temporal. Por lo tanto, las siguientes evaluaciones se enfocan en las evaluaciones farmacocinéticas de M1, el metabolito predominante de la insulina glargina.



Resumen de los datos estadísticos de los criterios de evaluación de los datos farmacocinéticos (sin ajustar); grupo de análisis farmacocinéticos; metabolito M1

Parámetro	Tratamiento	N	Media geo	CV%	Mediana	Mín-Máx
Criterios principales de evaluación farmacocinética						
AUC _{ins.0-30h} [pmol*h/L]	Lantus-UE	86	1336	63,68	1335	480,3-6003
	Lantus-EE.UU.	87	1362	66,61	1294	525,5-7994
	Semglee	87	1360	63,35	1262	554,4-6883
C _{ins.máx} [pmol/L]	Lantus-UE	86	80,63	49,09	73,82	39,47-288,7
	Lantus-EE.UU.	87	79,82	62,78	75,30	42,60-483,4
	Semglee	87	83,63	51,96	77,73	45,91-361,7
Criterios secundarios de evaluación farmacocinética:						
AUC						
AUC _{ins.0-∞} [pmol*h/L]	Lantus-UE	46	2243	41,47	5215	1495-18719
	Semglee	51	2241	65,15	4402	1349-17807
AUC _{ins.0-6h} [pmol*h/L]	Lantus-UE	86	NC	64,86	739,3	90,35-3829
	Semglee	87	NC	63,18	663,3	90,35-3598
AUC _{ins.6-30h} [pmol*h/L]	Lantus-UE	86	1111	66,55	2500	361,4-14214
	Semglee	87	1138	66,47	2448	361,4-15614
Criterios secundarios de evaluación farmacocinética:						
Parámetros de tiempo						
			Media	DE		
t _{máx} [h]	Lantus-UE	86	11,57	3,6	12	3-22
	Semglee	87	11,21	3,621	12	0,5-20
λ _z [/h]	Lantus-UE	46	0,0606	0,0332	0,0589	0,0107-0,217
	Semglee	51	0,0690	0,0431	0,0531	0,0214-0,228
t _{1/2} [h]	Lantus-UE	46	14,75	9,620	11,76	3,190-64,64
	Semglee	51	13,24	6,621	13,06	3,044-32,36

Análisis paramétrico de los criterios principales de evaluación de los datos farmacocinéticos; (grupo de análisis farmacocinéticos; metabolito M1)

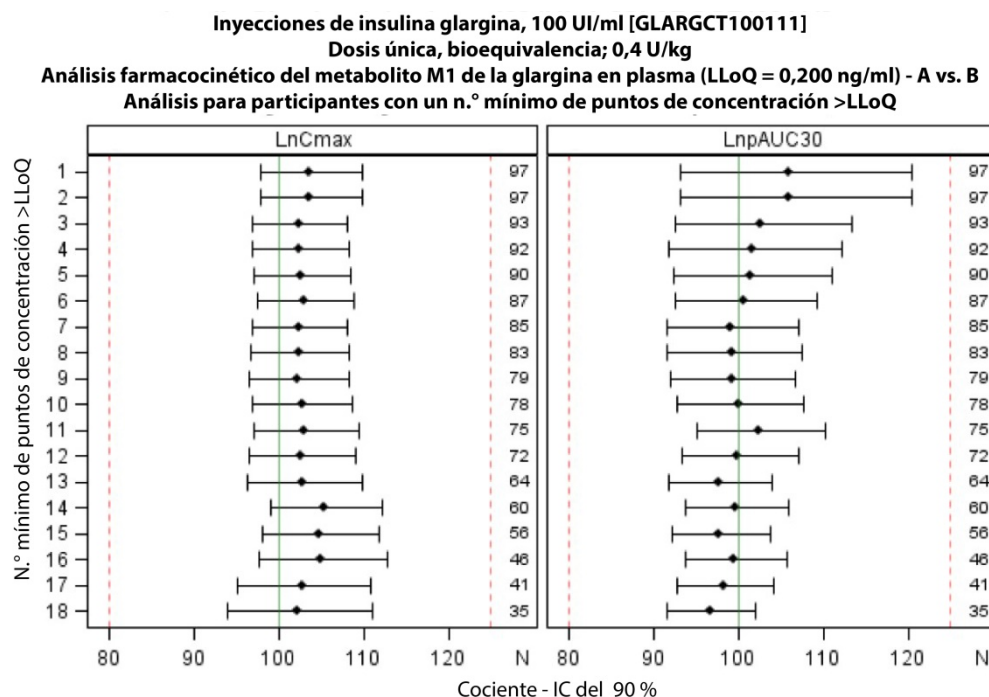
Parámetro	Producto(s)	N	Media geo*	IC del 90%
AUC _{ins.0-30h} [pmol*h/L]	Lantus-UE	86	1310	1209; 1419
	Lantus-EE.UU.	87	1301	1201; 1409
	Semglee	87	1328	1226; 1438
	Semglee vs. Lantus-UE	72	1,01	0,95; 1,09
	Semglee vs. Lantus-EE.UU.	74	1,02	0,95; 1,09
	Lantus-UE vs. Lantus-EE.UU.	72	1,01	0,94; 1,08
C _{ins.máx} [pmol/L]	Lantus-UE	86	79,3	76,7; 87,4
	Lantus-EE.UU.	87	77,9	72,9; 83,1
	Semglee	87	81,9	178; 213
	Semglee vs. Lantus EU	72	1,03	0,97; 1,10
	Semglee vs. Lantus US	74	1,05	0,99; 1,12
	Lantus-UE vs. Lantus-EE.UU.	72	1.02	0,96; 1,08

*Las medias geométricas que se presentan en esta tabla del análisis se basaron en las medias de mínimos cuadrados en el análisis de la varianza con un factor (ANOVA) y se ajustaron para otros efectos en el modelo.

La determinación de M1 con el método LC-MS/MS fue poco sensible (LLOQ = 0,2 ng/ml). Este LLOQ elevado llevó a la exclusión de varios perfiles y solo 72 de 111 participantes tratados con Semglee y Lantus-UE se

incluyeron en el análisis principal. Sin embargo, los resultados de los análisis de sensibilidad proporcionados por el solicitante incluyeron datos de todos los participantes del estudio y de algunos participantes con perfiles con números mínimos específicos de mediciones evaluables.

Análisis de sensibilidad para la IGM en comparación con el producto de referencia aprobado en la UE, en función de las concentraciones de M1 observadas por encima del LLoQ de 0,2 ng/ml

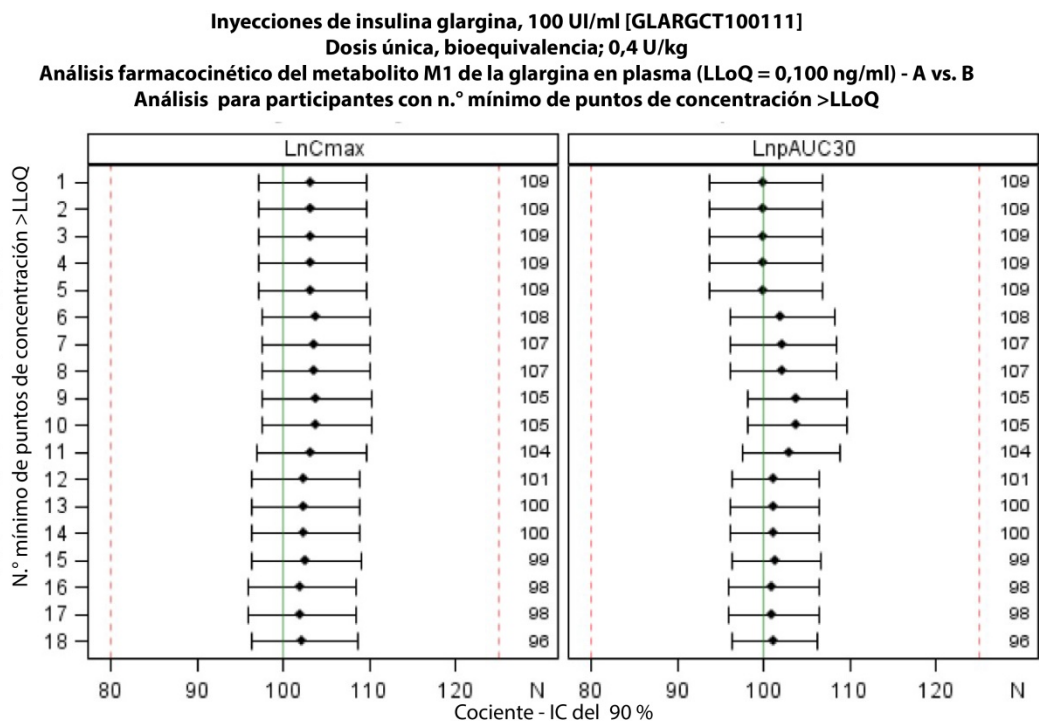


Tratamiento A: Insulina glargina (MYL-1501D), 100 UI/ml en viales de 10,0 ml
 Tratamiento B: Insulina glargina (Lantus), 100 UI/ml en cartuchos de 3,0 ml (PR EE. UU.)

El número de participantes con datos emparejados que cumplieron con este requisito se proporcionan a la derecha de cada parámetro.

También se proporcionó un análisis complementario de sensibilidad en función de la concentración de M1 con una extrapolación del LLoQ de 0,1 ng/ml, lo que generó un aumento en las cifras de medición de la concentración de M1 que se incluyeron en los análisis (véase la imagen más abajo).

Análisis de sensibilidad para la IGM en comparación con el producto de referencia aprobado en la UE, en función de las concentraciones de M1, con extrapolación del LLoQ por encima de 0,1 ng/ml, que incluyó pacientes con concentraciones previas a la dosis de >5 % de la



- Tratamiento A: Insulina glargina (MYL-1501D), 100 UI/ml en viales de 10,0 ml
- Tratamiento B: Insulina glargina (Lantus), 100 UI/ml en cartuchos de 3,0 ml (PR EE. UU.)

C_{máx}

El número de participantes con datos emparejados que cumplieron con este requisito se proporcionan a la derecha de cada parámetro.

Mediante los datos de todos estos análisis se llegó a conclusiones semejantes y los criterios de equivalencia se cumplieron en todos los análisis.

2.4.3. Farmacodinámica

El perfil farmacodinámico se evaluó como parte del estudio farmacocinético empleando un método automatizado de pinzamiento hiperinsulinémico y normoglucémico. La duración del estudio después de la administración del producto en investigación o de referencia fue de 30 horas. Se conectó a los participantes a un biostator entre 1 y 6 previas a la administración del producto en investigación. Los participantes se mantuvieron en ayunas durante el pinzamiento glucémico. Una infusión variable de insulina humana soluble normal o glucosa se administró para alcanzar concentraciones de glucosa en la sangre de 5,5 mmol/l (100 mg/dl). Estas concentraciones (± 20 %) tuvieron que mantenerse estable durante por lo menos 1 hora antes de la administración del producto en investigación. La infusión de insulina se completó 20 minutos antes de la administración del producto en investigación. El peso corporal en la visita 2 se empleó para calcular la dosis para los tres estudios con pinzamiento en las visitas 2, 3 y 4.

Después de la administración del producto en investigación, se administró una infusión i.v. variable de una solución de glucosa al 20 % a través de un biostator, que automáticamente calculó la tasa de infusión de glucosa (GIR) adecuada para mantener la concentración de glucosa constante a un nivel del pinzamiento de glucosa de 5,5 mmol/l. En caso de ser necesario una GIR más elevada, se empleó una bomba externa para administrar una parte de la infusión de glucosa.

Las mediciones de la glucosa en la sangre del biostator se recalibraron a intervalos regulares (por lo menos, cada 30 minutos) mediante mediciones de la glucosa en la sangre llevadas a cabo con un método de laboratorio (analizador de glucosa Super GL).

Métodos estadísticos

El análisis de los datos farmacodinámicos se basó en el conjunto de análisis completo de las propiedades farmacodinámicas. Los criterios principales de evaluación de los datos farmacodinámicos de la transformación logarítmica ($AUC_{GIR.0-30h}$ y $GIR_{m\acute{a}x}$) se analizaron de la misma manera que los criterios principales de evaluación de los datos farmacocinéticos. Sin embargo, además de los IC del 90 %, también se proporcionaron los IC del 95 % para los cocientes de la media geométrica. Los criterios secundarios de evaluación de los datos farmacodinámicos ($AUC_{GIR.0-6h}$ y $AUC_{GIR.6-30h}$) se analizaron empleando el mismo enfoque estadístico que se aplicó a los criterios principales de evaluación; sin embargo, los IC para estos criterios de evaluación no son requisitos específicos para estos análisis.

Los parámetros $GIR_{m\acute{a}x}$ y $tGIR_{m\acute{a}x}$ se obtuvieron a partir de los perfiles de la GIR. El emparejamiento de datos se llevó a cabo mediante una técnica local de regresión ponderada (procedimiento SAS, PROC LOESS) con un parámetro emparejado de 0,3.

Resultados

En general, el análisis de los datos farmacodinámicos se llevó a cabo en conformidad con lo establecido en el protocolo y en el plan del análisis estadístico. No obstante, mediante una revisión con doble ciego con respecto a la secuencia (pero no con respecto a la id. de los participantes) de los datos farmacodinámicos, se observó que un número de perfiles no cumplieron con los requisitos de infusión de glucosa durante el periodo de pinzamiento. En estos casos, los parámetros $AUC_{GIR.0-30h}$ y $GIR_{m\acute{a}x}$ son equivalentes a cero y la transformación logarítmica no fue posible. Además, varios participantes requirieron una muy baja infusión de glucosa. Por lo tanto, en la primera Reunión de Presentación de los Datos se decidió excluir del análisis principales de los datos farmacodinámicos a todos los participantes que tuvieran perfiles de $AUC_{GIR.0-30h} \leq 50$ (h*mg/kg/min).

Se excluyeron cuatro participantes del grupo con Semglee, seis del grupo con Lantus-UE y cinco del grupo con Lantus-EE.UU.

Además, en la Reunión de Presentación de los Datos se decidió que cuatro participantes (Lantus-EE.UU.: 1; Lantus-UE: 2; Semglee: 1) se excluyeran del análisis de $GIR_{m\acute{a}x}$ debido a problemas técnicos que produjeron valores $GIR_{m\acute{a}x}$ incorrectos.

Resumen de los criterios de evaluación de los datos farmacodinámicos

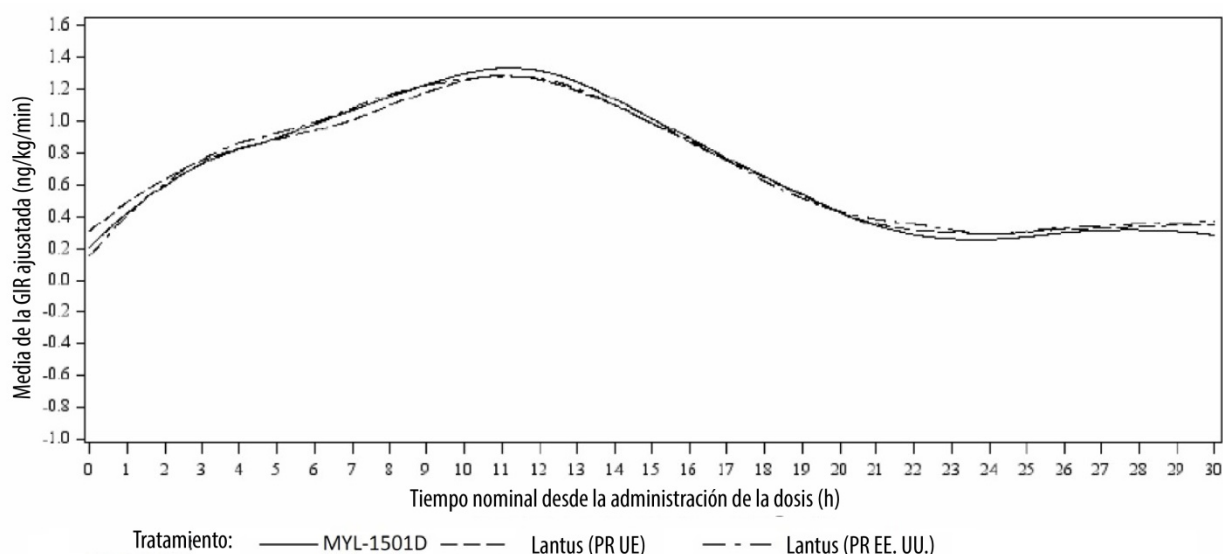
Se incluyeron 114 participantes, 2 de ellos retiraron sus consentimientos después del primer tratamiento (Lantus-UE), 1 participante se excluyó del análisis porque se había incluido en el estudio a pesar de cumplir con uno de los criterios de exclusión.

Criterios de evaluación de los datos farmacodinámicos (sin ajustar); grupo de análisis farmacodinámicos; excluidos los perfiles de $AUC_{GIR0-30} \leq 50$ ($h \cdot mg/kg/min$)

Parámetro	Tratamiento	N	Media geo	CV%	Mediana	Mín-Máx
Criterios principales de evaluación en cuanto a la farmacodinámica						
$AUC_{GIR0-30h}$ [mg/kg]	Lantus-UE	107	1015	69,1	1145	96; 4310
	Lantus-EE.UU.	106	1047	62,7	1218	53-4452
	Semglee	107	961,8	70,6	1149	53,35; 4675
$GIR_{máx}$ [mg/kg/min]	Lantus-UE	106	1,38	55,1	1,43	0,31; 4,82
	Lantus-EE.UU.	105	1,41	60,4	1,48	0,23; 8,27
	Semglee	106	1,39	61,1	1,5	0,21; 5,38
Criterios secundarios de evaluación farmacodinámica:						
$AUC_{GIR.0-6h}$ (mg/kg)	Lantus-UE	113	253	91,4	213,9	0; 1045
	Semglee	111	245	85,4	232,4	0; 818,4
$AUC_{GIR.6-30h}$ (mg/kg)	Lantus-UE	113	1022	74,5	852,6	0; 3625
	Semglee	111	1037	74,7	920,7	0; 3856
$tGIR_{máx}$ (h)	Lantus-UE	111	11,3*	5,98**	11	0; 30
	Semglee	110	11,1*	6,36**	10,8	0; 30

* media; ** DE

Media de la tasa de infusión de glucosa (GIR) emparejada a lo largo del tiempo



Análisis paramétrico de los criterios principales de evaluación de los datos farmacodinámicos; (grupo de análisis farmacodinámicos; excluidos los perfiles con $AUC_{GIR0-30} \leq 50$ [h*mg/kg/min])

Parámetro	Producto(s)	N	Media geo*	IC del 95 %
AUC _{GIR0-30h} [mg/kg]	Lantus-UE	107	988	837; 1166
	Lantus-EE.UU.	106	1022	866; 1206
	Semglee	107	956	811; 1128
	Semglee vs. Lantus EU	104	0,97	0,82; 1,14
	Semglee vs. Lantus US	103	0,94	0,80; 1,10
	Lantus-UE vs. Lantus-EE.UU.	104	0,97	0,82; 1,14
GIR _{máx} [mg/kg/min]	Lantus-UE	106	1,38	1,23; 1,53
	Lantus-EE.UU.	105	1,40	1,25; 1,56
	Semglee	106	1,38	1,24; 1,54
	Semglee vs. Lantus EU	103	1,01	0,91; 1,11
	Semglee vs. Lantus US	102	0,99	0,89; 1,10
	Lantus-UE vs. Lantus-EE.UU.	102	0,98	0,89; 1,09

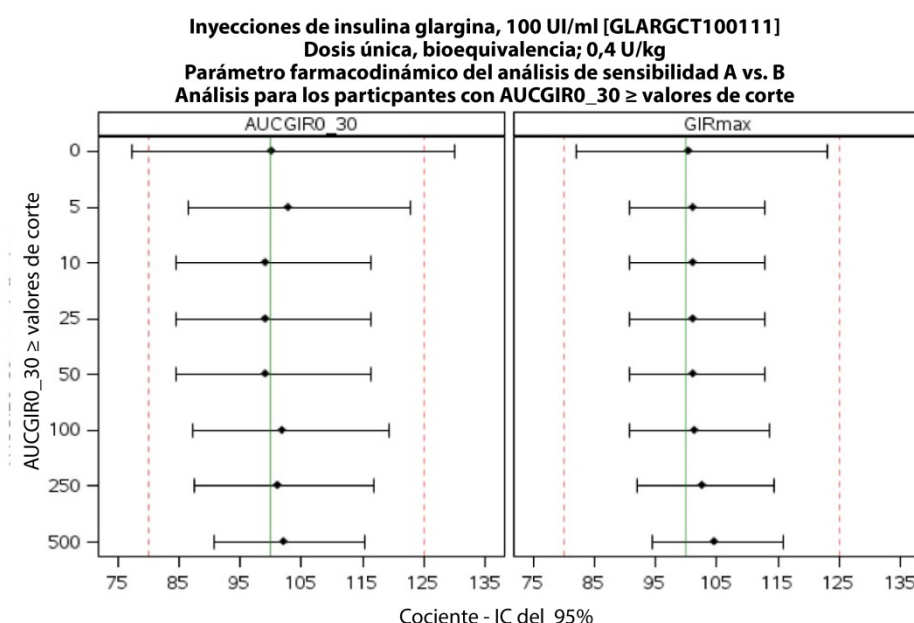
* Las medias geométricas que se presentan en esta tabla del análisis se basaron en las medias de mínimos cuadrados en el análisis de la varianza con un factor (ANOVA) y se ajustaron para otros efectos en el modelo.

Análisis de los criterios principales de evaluación de los datos farmacodinámicos (participantes con $AUC_{GIR0-30h} \leq 50$ h*mg/kg/min incluidos)

Parámetro	Producto(s)	N*	Media geo	IC del 95 %
AUC _{GIR0-30h} [mg/kg]	Lantus-UE	113	741	557,3; 985,1
	Semglee	111	759	569; 1011
	Semglee vs. Lantus EU	111	1,02	0,782; 1,34
GIR _{máx} [mg/kg/min]	Lantus-UE	111	1,08	0,87; 1,34
	Semglee	110	1,13	0,91; 1,40
	Semglee vs. Lantus EU	108	1,04	0,85; 1,28

En el análisis principal del estudio GLARGCT100111, se empleó un valor de corte en función de $AUC_{GIR0-30h}$ de 50 mg/kg/min, aproximadamente un 5 % de la media de $AUC_{GIR0-30h}$. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad farmacodinámica para el cual se calcularon la media geométrica y el IC del 95 % empleando diferentes valores de corte, que oscilaron entre 5 h*mg/kg/min y 500 h*mg/kg/min (aproximadamente entre un 0,5 % y un 50 % de la media del $AUC_{GIR0-30h}$). El resultado de este análisis con respecto a los parámetros $AUC_{GIR0-30h}$ y $GIR_{m\acute{a}x}$ se presentan en la imagen más abajo. Para todos los valores de corte analizados mayores que cero, el IC del 95 % está dentro de los intervalos deseados. Los cocientes de la media se encuentran cerca de la unidad.

Análisis de sensibilidad para el cociente de la media geométrica en función de los datos farmacodinámicos



Tratamiento A: Insulina glargina (MYL-1501D), 100 UI/ml en viales de 10,0 ml
 Tratamiento B: Insulina glargina (Lantus), 100 UI/ml en cartuchos de 3,0 ml (PR EE. UU.)

Para el análisis de la media geométrica, en los casos de valores cero, los parámetros $AUC_{GIR0-30h}$ y $GIR_{m\acute{a}x}$ se establecieron al valor más bajo mayor que 0 (para todos los participantes), los cuales fueron 0,94 para $AUC_{GIR0-30h}$ y 0,0044067 para $GIR_{m\acute{a}x}$.

No se pudo calcular la media geométrica con los valores cero; por lo tanto, el $AUC_{GIR} = 0$ y la $GIR_{m\acute{a}x} = 0$. Para calcular la media geométrica se debe contar con un valor bajo, pero no un valor cero. Como consecuencia, la media geométrica obtenida depende del valor seleccionado para sustituir el valor cero. Por lo tanto, en el caso de los valores de corte cero, los cocientes y los IC son arbitrarios. El método seleccionado para sustituir de forma adecuada los valores AUC_{GIR} cero se explican en la nota debajo de la tabla y se considera adecuado. Incluso con los valores de corte más bajos diferentes a cero (5 h*mg/kg/min, 0,5 % de la media de $AUC_{GIR0-30h}$), se cumple con el ID del 95 % esperado. Por lo tanto, mediante los resultados de este análisis de sensibilidad se demuestra que la exclusión de participantes con valores bajos de AUC_{GIR} no introducen ninguna imparcialidad.

2.4.4. Análisis de las propiedades farmacológicas

El diseño de los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos cumplen con lo establecido en la guía sobre la insulina biosimilar (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1). El método de pinzamiento

hiperinsulinémico y normoglucémico automatizado empleado en el estudio se considera el método más preciso para comparar el efecto farmacodinámico de las insulinas y los análogos de la insulina. La duración del pinzamiento fue de 30 horas, lo que es superior al periodo mínimo de 24 horas recomendado en la guía.

La evaluación farmacocinética se enfocó solo en M1, el metabolito de la insulina glargina predominante, lo que es aceptable, ya que el fármaco original se convierte de forma inmediata y, por lo tanto, no es mensurable. La determinación de M1 mediante LC-MS/MS fue poco sensible (LLOQ = 0,2 ng/ml), sin embargo, la sensibilidad fue la esperada para ese nuevo análisis específico de la glargina en ese momento. Este LLOQ elevado llevó a excluir aproximadamente un tercio de los participantes del análisis principal farmacocinético. Sin embargo, el solicitante proporcionó los resultados de varios análisis de sensibilidad que incluyeron datos de todos los participantes del estudio y de algunos participantes con perfiles con un mínimo de mediciones evaluables y análisis de sensibilidad empleando diferentes LLOQ. Mediante los datos de todos estos análisis se llegó a conclusiones semejantes y los criterios de equivalencia se cumplieron en todos los análisis. No hay indicios de la introducción de una imparcialidad importante debido a la exclusión de varios perfiles farmacocinéticos debido al LLOQ para M1 de 0,2 ng/ml. Los resultados farmacocinéticos se consideran consistentes. Por lo tanto, los resultados farmacocinéticos respaldan la conclusión de biosimilitud.

Los criterios principales de evaluación de los datos farmacodinámicos presentados por el solicitante se desvían del protocolo del estudio y del plan de análisis estadístico propuestos; sin embargo, se previó una revisión "con doble ciego" de los datos y no se preespecificó un valor de corte específico para la exclusión de los perfiles con GIR bajas. De acuerdo con esta revisión "con doble ciego" de los datos, el solicitante decidió excluir a los participantes con perfiles de $AUC_{GIR.0-30h} \leq 50$ (mg/kg). En este análisis se obtuvieron los IC del 95 % y, por lo tanto, se cumplió con los criterios de aceptación predefinidos (entre 80 y 125 %). Aunque se incluyeron todos los perfiles y se utilizaron datos de la transformación logarítmica del estudio predeterminados, los intervalos de confianza del 95 % para Semglee en comparación con Lantus-UE no estuvieron dentro de los límites preestablecidos para el criterio principal de evaluación ($AUC_{GIR.0-30}$: 1,02 [0,782;1,34] y $GIR_{máx}$: 1,04 [0,85;1,28]).

Aun así, este último análisis debe considerarse principal ya que el valor de corte para la exclusión de perfiles bajos no se predeterminó y la exclusión de dichos perfiles aumentó la probabilidad de obtener datos que respaldan la equivalencia. Además, la revisión se llevó a cabo con un sistema de doble ciego en cuanto a la secuencia, pero no en cuanto a la Id. de los participantes. Por lo que no se pudo demostrar formalmente la equivalencia con respecto a los criterios de evaluación de los datos farmacodinámicos.

No obstante, la guía sobre el desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biológicos semejantes que contienen insulina humana recombinante y análogos de la insulina (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1) no requiere la presentación de los resultados de los análisis farmacodinámicos como criterios principales de evaluación. Con respecto a los criterios de evaluación de los datos farmacodinámicos, la guía recomienda lo siguiente: *Si, mediante una caracterización analítica integral y pruebas no clínicas in vitro empleando métodos sensibles, ortogonales y de vanguardia, puede demostrarse una similitud comparable en cuanto a las características fisicoquímicas y funcionales de la insulina biosimilar y la insulina de referencia, todos los parámetros relacionados con la GIR pueden definirse como criterios secundarios de evaluación. De lo contrario, los resultados farmacodinámicos siempre deben respaldar de forma razonable los resultados farmacocinéticos.*

Los datos presentados por el solicitante en relación con la caracterización analítica y las pruebas no clínicas *in vitro* demuestran la similitud entre MYL-1501D y la insulina glargina aprobada en la UE, y los resultados de los análisis funcionales son confiables. La similitud observada en los análisis analíticos y funcionales, y la similitud farmacocinética hacen que sea poco probable que la variabilidad en los datos farmacodinámicos indique una disimilitud relacionada con el producto. Por lo tanto, los criterios de

evaluación de la GIR pueden considerarse como criterios secundarios de evaluación. De acuerdo con los datos analíticos y no clínicos, los criterios de evaluación de la GIR pueden considerarse como criterios secundarios de evaluación. No hay datos que respalden que los resultados del análisis farmacodinámico con intervalos de confianza del 95 % para MYL-1501D en comparación con Lantus-EU estén fuera de los límites preestablecidos (entre 80 % y 125 %) para los parámetros $AUC_{GIR0-30h}$ y $GIR_{máx}$, y que esto se deba a una diferencia en el perfil farmacodinámico.

El solicitante manifiesta que las respuestas bajas a la insulina no se deben al estudio ni están relacionadas con una resistencia a la insulina, que estas respuestas se distribuyeron por igual entre los grupos de tratamiento y que estas respuestas no siempre se observaron en los mismos participantes, sino que ocurrieron de forma no constante (por lo general, en solo 1 de los 3 pinzamientos).

Además, el cociente de la media se mantuvo cerca de 1 en todos los análisis presentados que respaldan la confirmación de que la intervariabilidad es la causa de no cumplir con el objetivo principal.

Debido a que las respuestas bajas complican el análisis basado en la transformación algorítmica de los datos y aumentan la varianza, el solicitante proporcionó los resultados de un análisis basado en datos sin transformación logarítmica (asumiendo una condición normal), que incluyeron los perfiles de todos los participantes. Los resultados de estos análisis complementarios produjeron IC que estuvieron dentro de los límites entre un 80 % y un 125 % (AUC_{GIR} : 0,997 [0,887;1,122] y $GIR_{máx}$: 1,04 [0,941;1,153]). Ninguno de los histogramas de datos con transformación logarítmica o sin transformación logarítmica de los residuos analizados parece indicar una desviación significativa con respecto a la hipótesis de distribución.

Además, el solicitante proporcionó resultados de análisis de sensibilidad complementarios para los datos farmacodinámicos que tuvieron diferentes valores de corte para la exclusión de datos (que incluyó la exclusión y no exclusión de perfiles con $AUC_{GIR} \leq 500$ mg/kg/min) para respaldar la consistencia de los datos y evaluar cualquier imparcialidad. En todos estos análisis se observó una estimación semejante cercana a 1 punto con IC más precisos si se excluían los perfiles bajos.

En resumen, no hay indicios de que los resultados del análisis farmacodinámico con intervalos de confianza del 95 % para

MYL-1501D en comparación con Lantus-UE estén fuera de los límites preestablecidos (entre 80 % y 125 %) para los parámetros $AUC_{GIR0-30h}$ y $GIR_{máx}$ debido a una diferencia en el perfil farmacodinámico/farmacocinético. Los resultados farmacodinámicos pueden explicarse mejor debido a la intervariabilidad de los participantes del estudio. Los datos farmacodinámicos respaldan de forma razonable los resultados farmacocinéticos.

2.4.5. Conclusiones sobre las propiedades farmacológicas

Un intervalo de tiempo de 0 a 30 horas posteriores a la administración de la dosis es aceptable para una acción prolongada de la insulina.

Debido a las dificultades que se presentaron con el examen ELISA, la cuantificación adicional complementaria del metabolito M1 de la insulina glargina se considera un análisis fundamental. En este análisis se observaron varios casos de baja sensibilidad, lo que generó un gran número de perfiles de concentración que debieron ser excluidos del estudio. Sin embargo, con el respaldo de los resultados de los análisis de sensibilidad complementarios, los cuales cumplieron con los criterios de equivalencia, se pudo demostrar la similitud entre el perfil farmacocinético de Semglee y Lantus-UE.

Desviándose del protocolo y del SAP, se excluyeron del análisis de los criterios de evaluación de los datos de farmacodinámica los perfiles con $AUC_{GIR.0-30h} \leq 50$ (mg/kg) en función de los datos sin doble

ciego en cuanto a la id. de los participantes. En general, esto no es aceptable.

El enfoque principal, por lo tanto, debe centrarse en el análisis preespecificado que incluye a todos los participantes. En este análisis no se pudo demostrar la equivalencia porque los intervalos de confianza del 95 % correspondientes no estaban dentro de los límites preestablecidos ($AUC_{GIR0-30}$: 1,02 [0,782;1,34] y $GIR_{m\acute{a}x}$: 1,04 [0,85;1,28]).

Sin embargo, los datos presentados por el solicitante en relación con la caracterización analítica y las pruebas no clínicas *in vitro* demuestran la similitud entre MYL-1501D y la insulina glargina aprobada en la UE, y los resultados de los análisis funcionales son confiables. La similitud observada en los análisis analíticos y funcionales, y la similitud farmacocinética hacen que sea poco probable que la variabilidad en los datos farmacodinámicos indique una disimilitud relacionada con el producto. Por lo tanto, los criterios de evaluación de la GIR pueden considerarse como criterios secundarios de evaluación de conformidad con la "guía sobre el desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biológicos semejantes que contienen insulina humana recombinante y análogos de la insulina" (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1).

Si bien no se demostró formalmente la equivalencia de los criterios de evaluación de los datos farmacodinámicos, aun así los resultados farmacodinámicos respaldan de forma razonable los datos farmacocinéticos. Para los criterios de evaluación de los datos farmacodinámicos, el cociente de la media permaneció cerca de 1 punto independientemente del número de participantes excluidos con intervalos de confianza precisos si se excluían los perfiles bajos. Las respuestas bajas de GIR no siempre se observaron en los mismos participantes, sino que ocurrieron de forma no constante (por lo general, en solo 1 de los 3 pinzamientos) y se distribuyeron por igual en todos los tratamientos. Un análisis basado en datos sin transformación logarítmica que incluyera a todos los participantes y perfiles podría haber sido una buena alternativa y los resultados de los intervalos de confianza hubieran estado entre los límites del 80 % y el 125 % (AUC_{GIR} : 0,997 [0,887;1,122] y $GIR_{m\acute{a}x}$: 1,04 [0,941;1,153]). En resumen, no hay indicios de que los resultados del análisis farmacodinámico con intervalos de confianza del 95 % para MYL-1501D en comparación con Lantus-UE estén fuera de los límites preestablecidos (entre 80 % y 125 %) para los parámetros $AUC_{GIR0-30h}$ y $GIR_{m\acute{a}x}$ debido a una diferencia en el perfil farmacodinámico/farmacocinético. Los resultados farmacodinámicos pueden explicarse mejor debido a la intervariabilidad de los participantes del estudio. Los datos farmacodinámicos respaldan de forma razonable los resultados farmacocinéticos.

2.5. Eficacia clínica

Introducción

MYL-1501D (también denominado MYL-1501D, glargina de Mylan) se desarrolló como un producto biosimilar a Lantus. La compañía busca la aprobación de la misma indicación aprobada para Lantus; es decir para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos y niños de 2 años o más.

Estudio de respuesta a la dosis

- N/A

Estudios principales

Se llevó a cabo un estudio de fase III con MYL-1501D para comparar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de MYL-1501D con Lantus-EE.UU. en pacientes con DMT1. Debido a que el estudio estaba en curso cuando se presentó la información, los resultados presentados son hasta la semana 24. El estudio se llevó a cabo con la formulación D, la formulación propuesta para la comercialización en la UE. El objetivo principal de este estudio fue comparar la eficacia glucémica semejante con dosis de insulina equiparables entre MYL-1501D y Lantus, y demostrar la seguridad, con un enfoque en la inmunogenicidad, entre los grupos de tratamiento con MYL-1501D y con Lantus.

Además, se presentaron los informes de los estudios clínicos (CSR) de 2 estudios complementarios sobre seguridad y eficacia llevados a cabo por el socio codesarrollador de Mylan, Biocon, con otro socio para Japón.

El estudio MYL-GAI-3002 (estudio de seguridad, eficacia e inmunogenicidad en pacientes con **DMT2**) y el estudio MYL-1501D-3003 (para evaluar la intercambiabilidad entre MYL-1501D y Lantus) están en marcha; por lo que aún no se han presentado los resultados.

Dado que estos estudios no son requisitos formales de la guía sobre medicamentos biológicos semejantes que contienen insulina humana recombinante, solo se consideran como estudios complementarios de eficacia. Los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos con pinzamiento normoglucémico se consideran fundamentales para demostrar la eficacia comparable. En este resumen, se proporciona información detallada del estudio MYL-GAI-3001 (los detalles sobre los estudios complementarios se proporcionan en el informe de evaluación clínica):

Estudio MYL-GAI-3001: Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con grupos paralelos para comparar la eficacia y la seguridad de MYL-1501D con Lantus-EE.UU. en pacientes con DMT1. Los resultados obtenidos hasta la semana 24 se presentaron junto con la primera solicitud de registro (número de protocolo: MYL-GAI-3001); los resultados obtenidos hasta la semana 52 se presentaron junto con las respuestas a la lista de preguntas. El criterio principal de evaluación del estudio fue la variación en HbA1c en la semana 24. En la tabla a continuación, se proporcionan los resultados obtenidos hasta la semana 24 y los obtenidos hasta la semana 52. En la siguiente tabla, se presenta un resumen:

Resumen de los datos sobre la eficacia para el ensayo clínico MYL-GAI-3001

Título: Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto y con grupos paralelos para comparar la eficacia y la seguridad de la insulina glargina de Mylan con Lantus en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1		
Identificación del estudio	MYL-GAI-3001	
Diseño	aleatorizado, abierto y con grupos paralelos	
	Selección Duración del período de rodaje: Duración de la etapa principal: seguimiento	hasta 4 semanas 6 semanas 52 semanas 4 semanas
Hipótesis	de ausencia de inferioridad	
Grupos de	MYL IG	glargina de Mylan, N = 280

tratamiento	Lantus-UE		Lantus, N = 278
Criterios de evaluación y definiciones	Criterio principal de evaluación	HbA1c	variación en las concentraciones de HbA1c desde el valor basal hasta la semana 24
	Criterios secundarios de evaluación	HbA1c	variación desde el momento basal y en cada visita
		Glucosa en plasma en ayunas (GPA)	variación en la GPA desde el momento basal hasta la semana 24 y en cada visita
		perfil de SMBG de 8 puntos	variación desde el momento basal
		dosis diaria basal de insulina	variación desde el momento basal
		dosis diaria basal de insulina	variación desde el momento basal
		dosis diaria total de insulina	variación desde el momento basal
		proporción de pacientes con HbA1c <7 %	proporción de pacientes en cada grupo que cumplieron con el objetivo terapéutico (HbA1c < 7%) en la semana 24.
		proporción de pacientes que cumplieron con los criterios para el tratamiento de rescate	proporción de pacientes que presentaron un aumento de HbA1c de >1 % desde el momento basal hasta la semana 12
Cierre de la base de datos	en curso, fecha de corte para los EAG: 1 de junio de 2016		
<u>Resultados y análisis</u>			
Descripción del análisis	Análisis principal		
Población analizada y momento temporal	intención de tratar semana 24		
Estadística descriptiva y variabilidad estimada	grupo de tratamiento	glargina de Mylan	Lantus
	número de participantes	véase el criterio de evaluación correspondiente	Véase el criterio de evaluación correspondiente
	variación en HbA1c desde el momento basal hasta la semana 24, media de los mínimos cuadrados (error estándar) (%)	N = 280 0,14 (0,054)	N = 277 0,11 (0,054)

	variación desde el momento basal en GPA en la semana 24, media (DE) (mmol/L)	N = 264 -0,81 (4,485)	N = 264 0,09 (4,507)
	perfil de SMBG de 8 puntos variación desde el momento basal hasta la semana 24	véase en el cuerpo del texto informe	véase en el cuerpo del texto informe
	dosis diaria basal de insulina, variación desde el momento basal hasta la semana 24, media (DE), (U/kg)	N = 265 0,0152 (0,04528)	N = 261 0,0039 (0,04098)
	dosis diaria total de insulina, variación desde el momento basal hasta la semana 24, media (ED), (U/kg)	N = 265 0,0203 (0,09962)	N = 261 0,0127 (0,10871)
	dosis prandial total de insulina, variación desde el momento basal hasta la semana 24, media (DE), (U/kg)	N = 265 0,3671 (0,16480)	N = 264 0,3596 (0,1568)
	proporción de pacientes con HbA1c <7 % , número de pacientes que respondieron (%)	N = 280 pacientes que respondieron: 73 (26,1 %) datos faltantes: 12	N = 277 pacientes que respondieron: 84 (30,3) datos faltantes: 13
	proporción de pacientes que cumplieron con los criterios para el tratamiento de rescate	véase en el cuerpo del texto del informe	véase en el cuerpo del texto del informe
Estimación del efecto por comparación	Criterio de evaluación principal: HbA1c, variación desde el momento basal hasta la semana 24	grupos de comparación	glargina de Mylan - Lantus
		Diferencia en la media de los mínimos cuadrados (error estándar)	0,03 (0,046)
		IC del 95 % para la diferencia	-0,066; 0,117

GPA, variación desde el momento basal hasta la semana 24	diferencias en las medias	-0,90
	IC del 95 % para la diferencia	-1,364; -0,133
	Valor de p	0,017
dosis diaria basal de insulina, variación desde	diferencias en las medias	0,0113
	IC del 95 % para la diferencia	0,004; 0,019

	el momento basal hasta la semana 24	Valor de p	0,002
	dosis prandial total de insulina, variación desde el momento basal hasta la semana 24	diferencias en las medias	-0,0075
		IC del 95 % para la diferencia	-0.021, 0.011
		Valor de p	0,574
	dosis diaria total de insulina, variación desde el momento basal hasta la semana 24	diferencias en las medias	0,0076
		IC del 95 % para la diferencia	-0,011; 0,025
		Valor de p	0,441
	proporción de pacientes con HbA1c <7 %	Valor de p	0,250
Notas	-		

Centros del estudio: Un total de 164 centros del estudio en América del Norte (Estados Unidos, Canadá), Unión Europea (República Checa, Estonia, Alemania, Hungría, Letonia, Rumania, Eslovaquia, Reino Unido y Sudáfrica).

Periodo del estudio: Del 18 de agosto de 2014 (inscripción del primer paciente) al 7 de julio de 2016 (último paciente en completar el tratamiento; semana 52).

Objetivos (los objetivos relacionados con la seguridad están resaltados en negrita, en cuanto a los resultados de estos objetivos, debe consultarse la sección sobre seguridad en este informe):

Objetivo principal: evaluar la ausencia de inferioridad de MYL-1501D una vez por día con respecto a Lantus® una vez por día (según las variaciones en HbA1c desde el valor basal hasta las 24 semanas) cuando se administra en combinación con una insulina lispro prandial.

Objetivos secundarios:

- comparar MYL-1501D con Lantus®, a las 24 semanas y a las 52 semanas, cuando se administra en combinación con una insulina lispro prandial en relación con lo siguiente:

1. *Inmunogenicidad: variación en el valor cuantitativo desde el momento basal, incidencia de los anticuerpo antifármaco (AAF) y de los anticuerpos antiproteína de la célula hospedadora (anti-HCP)*
2. *Tasa de eventos hipoglucémicos durante 30 días*
3. *Aparición de reacciones locales, reacciones sistémicas y otras reacciones adversas (RA)*
4. *Evaluación de la seguridad relacionada con el dispositivo*
5. Variación en HbA1c desde el momento basal hasta una visita programada
6. Variación en la glucosa en plasma en ayunas (GPA) desde el momento basal
7. Variación en la dosis basal de insulina por unidad de peso corporal (U/kg) desde el momento basal
8. Variación en el perfil de autocontrol de la glucosa en sangre (SMBG) de 8 puntos desde el momento basal

9. Proporción de participantes con HbA1c <7 % en las 24 semanas

Diseño y ejecución: después de un periodo de selección de 4 semanas, se cambió a todos los pacientes con dosis prandial de insulina a Humalog y se les ajustó la dosis de Lantus durante un periodo de rodaje de seis semanas. Posteriormente, se aleatorizó a los pacientes a un grupo de tratamiento con Lantus o con MYL-1501D. Después de exponer a los pacientes a 24 semanas de tratamiento, se revelaron los datos y se llevó a cabo un análisis de los criterios principales de evaluación. En la tabla más abajo, se presenta un resumen del diseño del estudio:

Tratamientos

Producto en investigación, esquema posológico y vía de administración, número de lotes: El tratamiento consistió en insulina glargina de Mylan 100 UI/ml en un inyector precargado de un solo uso con un cartucho de 3 ml administrada en una inyección por vía subcutánea, según la indicación del médico tratante con respecto a las necesidades del paciente. Los números de lotes son los siguientes: D050010, D050011, D050012, D050016, D050015 y BF15002786.

Producto de referencia, esquema posológico y vía de administración, número de lotes: El tratamiento consistió en Lantus (100 UI/ml) en un inyector precargado de un solo uso con un cartucho de 3 ml administrado en una inyección por vía subcutánea, según la indicación del médico tratante con respecto a las necesidades del paciente. Los números de lotes son los siguientes: 4F924A, 4F723A, 4F1034A y 5F1346A.

Insulina prandial (medicamento no investigado), número de lotes:

Humalog (insulina lispro), también llamada insulina lispro, en un inyector Kwikpen de un solo uso (100 U/ml) administrado en una inyección por vía subcutánea, según la indicación del médico tratante con respecto a las necesidades del paciente. Los números de lotes son los siguientes: C179320A, C276579A, C355204A, C269495D, C318195 y C400644.

Población de pacientes

Se planeó aleatorizar a 500 pacientes. Se seleccionaron 832 pacientes y se aleatorizaron 558 pacientes. En 557 pacientes se estudió la eficacia y en 558 pacientes se estudió la seguridad. En el estudio, se incluyeron a los pacientes con un diagnóstico confirmado de DMT1 de acuerdo con los criterios de 2014 de la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*) y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

1. Inicio del tratamiento con insulina en los 6 meses posteriores al diagnóstico de DMT1
2. Tratamiento con inyección intravenosa rápida desde el momento basal hasta por lo menos 1 año antes de la etapa de selección
3. Péptido de la proteína C en plasma en ayunas <0,3 nmol/L durante la etapa de selección
4. Los pacientes se trataron con una dosis diaria de Lantus en dosis estables (± 15 % de variación de la dosis) durante por lo menos 3 meses durante la etapa de selección
5. Hemoglobina glucosilada $\leq 9,5$ % durante la etapa de selección
6. Participante de sexo masculino o femenino de 18 a 65 años

Tipo de estudio: abierto. Para minimizar el riesgo de sesgo, los tratamientos asignados no se revelaron a los miembros del laboratorio bioanalítico encargado de las determinaciones de anticuerpos, ni a los del laboratorio central encargados del análisis de la seguridad (laboratorio de seguridad clínica e inmunogenicidad) y la eficacia (HbA1c) ni a los miembros que no estuvieron en

contacto directo con los centros durante la ejecución del estudio. Tanto el investigador como los pacientes conocían cuáles eran los tratamientos asignados a cada grupo. Además, antes del cierre de la base de datos intermedios, los miembros del equipo del estudio encargados de la toma de decisiones relacionadas con el análisis, por ejemplo, la exclusión de participantes por protocolo (PP) trabajaron con sistema de doble ciego.

Métodos estadísticos

El criterio principal de evaluación de la eficacia fue la variación en HbA1c desde el valor basal hasta la semana 24. El análisis principal de la eficacia se llevó a cabo en la población con intención por tratar (ITT). Se utilizó un intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral para establecer la ausencia de inferioridad de MYL-1501D con respecto a Lantus. Para generar un IC del 95 % para la diferencia entre la MYL IG y Lantus para la variación promedio de HbA1c en la semana 24, se utilizó un análisis de mediciones repetidas con un modelo de efectos mixtos (MMRM) basado en la probabilidad. El modelo MMRM incluyó los efectos categóricos fijos de la asignación del grupo de tratamiento, visita, grupo de tratamiento por interacción por visita y los otros términos de efectos fijos de región, intervalo basal de la dosis de insulina y los valores basales de HbA1c como covariables. Los datos recopilados en el momento basal, en la semana 12 y en la semana 24 se emplearon en el análisis intermedio con el modelo MMRM. En el caso de los pacientes que se abandonaron de forma prematura el estudio, si los datos posteriores al momento basal no se recopilaban a una visita programada, entonces se proyectaron a partir de los datos recopilados en la siguiente visita programada y esos datos se incluyeron en el análisis. La ausencia de inferioridad de la MYL IG con respecto a Lantus se estableció si el límite superior del IC del 95 % no fue mayor que 0,4 % durante las 24 semanas. Se derivaron las medias de mínimos cuadrados (LS) para cada grupo de tratamiento y para los errores estándar asociados. Las diferencias en las medias de mínimos cuadrados se calculó como asociado a un intervalo de confianza del 95 % bilateral.

Un análisis complementario de la consistencia se llevó a cabo con respecto a la variable de la eficacia principal con una población por protocolo (PP) y se aplicó el mismo procedimiento MMRM para establecer la ausencia de inferioridad. También se llevaron a cabo otros análisis de sensibilidad para evaluar la consistencia del método de análisis principal. Los análisis de eficacia secundarios se llevaron a cabo en la población por intención de tratar (ITT). Se empleó un enfoque de análisis estadístico semejante al utilizado con la variable principal, en todas las variables secundarias continuas. Las variables secundarias incluyeron variaciones en HbA1c desde el momento basal hasta las visitas programadas, variaciones en la glucosa en plasma en ayunas desde el momento basal hasta las visitas programadas, variaciones en las concentraciones de SMBG desde el momento basal hasta las visitas programadas, variaciones en la dosis diaria de insulina dependiente del peso corporal (insulina prandial, insulina basal e insulina total) desde el momento basal hasta las visitas programadas. Además, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la concentración objetivo de HbA1c ($<7\%$) se agruparon y se compararon según el tratamiento mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel con el momento basal de administración de la dosis de insulina como factor estratificador. Las comparaciones de las medias de mínimos cuadrados obtenidas en cada visita programada se utilizaron para evaluar todas las comparaciones de los tratamientos paralelos y los intervalos de confianza del 95 % para las diferencias de los tratamientos con respecto a las medias de mínimos cuadrados se computaron para cada visita. Los análisis secundarios de seguridad se llevaron a cabo en la población del grupo de análisis de la seguridad y se utilizaron métodos de análisis semejantes a los utilizados para el análisis secundario de eficacia para las variables continuas. Las variables secundarias de seguridad incluyeron tasas hipoglucémicas, fijación específica de anticuerpos, signos vitales y pruebas de laboratorio. Para los datos categóricos de seguridad, por ejemplo, incidencia de EAG, de eventos hipoglucémicos, total de anticuerpos antifármaco (ADA) y anticuerpos insulínicos con reactividad cruzada, se utilizaron las prueba exacta de Fisher o la prueba Chi cuadrado.

Un cierre de la base de datos intermedios se llevó a cabo después de que todos los pacientes recibieran una exposición al tratamiento durante 24 semanas (tratamiento completo a la semana 17). Después del cierre de la base de datos intermedios, se planificó y se llevó a cabo un análisis intermedio correspondiente al análisis principal. Los resultados del análisis intermedio se mantienen confidenciales y no se han comunicado a los centros del estudio, excepto a un investigador encargado de revisar el informe sobre seguridad clínica (CSR).

Resultados

Para obtener más información sobre la predisposición del participante, el cumplimiento con el tratamiento y las características basales, consulte el informe de evaluación clínica.

Parámetro principal de eficacia: variación en HbA1c desde el valor basal hasta la semana 24

La diferencia en la media de mínimos cuadrados en la **semana 24** (criterio principal de evaluación) entre los dos grupos fue de 0,03 % (error estándar, 0,046) y el IC del 95 % fue entre -0,066 % y 0,117 %, el cual estuvo dentro de los límites predefinidos de ausencia de inferioridad de 0,4 %. Los resultados del análisis principal de eficacia () para la población ITT, los resultados de los análisis de sensibilidad llevados a cabo con la población PP y los resultados de los análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de datos faltantes se resumen en la siguiente tabla:

Tabla: Análisis estadístico de la variación en HbA1c (%) desde el momento basal hasta la semana 24 - Análisis principal de la prueba de ausencia de inferioridad y análisis de sensibilidad

Modelo	Método	Población	Diferencia en la media de mínimos cuadrados (error estándar)	IC del 95 % para la diferencia de medias de LS
MMRM	Análisis principal (NI)	ITT	0,03 (0,046)	(-0,066; 0,117)
MMRM	NI	PP	0,02 (0,047)	(-0,073; 0,110)
	Múltiple Imputación, Ajustado para el límite NI	ITT	0,04 (0,047)	(-0,050; 0,134)
		PP	0,02 (0,047)	(-0,067; 0,117)
	Múltiple Imputación	ITT	0,03 (0,047)	(-0,064; 0,119)
		PP	0,02 (0,047)	(-0,073; 0,111)
ANCOVA	LOCF	ITT	0,03 (0,047)	(-0,061; 0,121)
		PP	0,02 (0,047)	(-0,068; 0,116)

Abreviaturas: ANCOVA: análisis de covarianza; IC: intervalo de confianza; HbA1c: hemoglobina glicosilada; ITT: intención por tratar; LOCF: traslación del último dato; LS: mínimos cuadrados (least squares); MMRM: mediciones repetidas con un modelo de efectos mixtos; NI: ausencia de inferioridad; PP: por protocolo; SE: error estándar

Después de la **semana 52**, la diferencia de la media de mínimos cuadrados en HbA1c entre los dos grupos fue de -0,05 % (DE, 0,052) y el IC del 95 % fue de -0,148 % a 0,057%, nuevamente dentro del límite de ausencia de inferioridad del 0,4 %; véase la tabla a continuación.

Tabla: Análisis estadístico (MMRM) de la variación en las concentraciones de HbA1c desde el valor basal hasta la semana 52 - Análisis de sensibilidad (población ITT)

Grupo de tratamiento	n/N	Media de LS	IC del 95 %	Diferencia de las medias de LS (EE)	IC del 95 % de la diferencia de las medias de LS
MYL IG (N = 280)	278/280	0,21 (0,055)	(0,100; 0,306)	-	-
Lantus (N = 277)	274/277	0,25 (0,056)	(1,144; 0,363)	-	-
MYL IG - Lantus	-	-	-	-0,05 (0,052)	(-0,148; 0,057)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; HbA1c = hemoglobina glucosilada; ITT = intención por tratar; LS = mínimos cuadrados; MMRM = modelo de mediciones repetidas con efecto combinado; MYL IG = insulina glargina de Mylan; N = número de pacientes tratados en la población por ITT; n = número de pacientes con variación de HbA1c desde el momento basal hasta la semana 24; EE = error estándar

El modelo MMRM es Variación de HbA1c desde el momento basal = Tratamiento + Visita + Región + intervalo de tiempo basal de la dosis de insulina + Tratamiento * Visita + HbA1c basal

La ausencia de inferioridad de la insulina glargina de Mylan se establece si el límite superior del IC del 95 % no es superior a 0,4%.

Parámetros secundarios de eficacia

Se observó una disminución clínicamente no significativa en la media de la **GPA** en la semana 24 desde el momento basal (-0,81 mmol/l; $p = 0,004$) para MYL IG; mientras que en el grupo con Lantus se observó un pequeño aumento (0,09 mmol/l; $p = 0,745$) desde el momento basal. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento ($p = 0,017$) en la semana 24. En la semana 52, la media de GPA aumentó con respecto al valor basal 0,23 mmol/l en el grupo con MYL IG y 0,43 mmol/l en el grupo con Lantus. Las diferencias con respecto a los valores basales y la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa.

Los **perfiles de SMBG** fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento. La media promedio general para la variación desde el momento basal para el SMBG en la semana 24 fue -0,078 para el grupo de tratamiento con MYL IG y -0,095 para el grupo de tratamiento con Lantus; la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa ($p = 0,893$). En la semana 52, la media promedio general fue -0,082 para los dos grupos de tratamiento.

En la semana 24, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la variación desde el momento basal entre los dos grupos de tratamiento con respecto a las **dosis diaria y prandial de insulina** ($p = 0,574$ y $p = 0,567$; respectivamente).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la variación desde el momento basal entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la **dosis diaria basal de insulina** en la semana 24 ($p = 0,002$). En el momento basal, los pacientes en el grupo con MYL IG tuvieron una dosis diaria basal de insulina más baja (0,3138 U/kg) en comparación con los pacientes del grupo con Lantus (0,3289 U/kg). La media de la variación desde el momento basal hasta la semana 24 de la dosis diaria basal para el grupo de tratamiento con MYL IG fue de 0,0152 U/kg y de 0,0034 U/kg para el grupo de tratamiento con Lantus. Durante el estudio, las dosis basales de insulina de los dos grupos de tratamiento convergieron, lo que generó una dosis basal de insulina semejante en la semana 24. En la semana 52, las dosis prandiales de insulina aún eran semejantes (0,3795 U/kg para MYL IG en comparación con 0,3629 U/kg para Lantus). La dosis basal de insulina empleada aún era numéricamente superior en el grupo con MYL IG; 0,0128 en comparación con 0,0043 U/kg (MYL IG en comparación con Lantus); la diferencia no fue estadísticamente significativa.

La **proporción de pacientes con HbA1c < 7 %** en la semana 24 fue semejante entre los dos grupos de tratamiento con 73 (26,1 %) pacientes en el grupo de tratamiento con MYL IG y 84 (30,3 %) pacientes en el grupo de tratamiento con Lantus. La diferencia entre los dos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa ($p = 0,250$). En la semana 52, 65 (23,2 %) pacientes en el grupo de tratamiento con MYL IG y 61 (22,0 %) pacientes en el grupo de tratamiento con Lantus tuvieron una

concentración de HbA1c por debajo del 7 %.

2.5.1. Análisis de la eficacia clínica

Diseño y ejecución de los estudios clínicos

El objetivo principal de esta solicitud de registro es demostrar la biosimilitud de MYL-1501D (insulina glargina, MYL-1501D) con respecto al producto de referencia Lantus. Por lo que los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos con pinzamiento se consideran fundamentales para demostrar la eficacia equivalente. Los datos de eficacia de los ensayos clínicos con HbA1c como criterio de evaluación no son sensibles y pueden considerarse como complementarios. No se han llevado a cabo estudios aceptables de determinación de la dosis para un producto biosimilar.

El perfil de eficacia de MYL-1501D pudo demostrarse en función de los datos de un ensayo clínico de fase III obtenidos hasta la semana 24 (estudio MYL-GAI-3001). Este fue un estudio de eficacia aleatorizado, abierto, con dos grupos paralelos para comparar MYL-1501D con Lantus en participantes con DMT1. El criterio principal de evaluación de la eficacia fue la disminución de las concentraciones de HbA1c desde el momento basal hasta la semana 24. El límite preespecificado de ausencia de inferioridad de 0,4 % también se utilizó en estudios previos y se considera aceptable. Los criterios secundarios de evaluación de la eficacia, entre ellos los perfiles de SMBG, las dosis de insulina, la proporción de pacientes que alcanzaron concentraciones glucémicas y glucosa en plasma en ayunas (GPA), son frecuentes en los estudios de medicamentos antihiper glucémicos.

El estudio se llevó a cabo con un sistema abierto, es decir, los participantes, los investigadores y el personal del patrocinador conocían qué asignación tenía cada participante de cada grupo; sin embargo, no se reveló dicha información al personal del laboratorio. Esto es aceptable para la comparación de dos inyectables administrados por los pacientes como por ejemplo la insulina.

Un estudio complementario (FFP-112-02) se llevó a cabo en Japón en pacientes con DMT1 y se empleó Lantus-JP como producto de referencia. En general, se utilizó el mismo diseño del estudio que en el estudio MYL-GAI-3001. Los datos de este estudio complementario obtenidos hasta la semana 52 también se presentaron.

Datos de eficacia

Por lo general, los grupos de tratamiento en el estudio MYL-GAI-3001 estaban emparejados y eran representativos de la población de la UE. Se demostró la equivalencia entre MYL-1501D y Lantus con respecto a la variación de la concentración de HbA1c desde el valor basal hasta la semana 24 en los pacientes con DMT1. Se llevaron a cabo análisis complementarios de sensibilidad en poblaciones ITT y PP con diferentes métodos y se demostró la ausencia de inferioridad. Los resultados de los análisis secundarios de eficacia (perfiles de SMBG, variación en las dosis prandial y total de insulina desde el momento basal, proporción de pacientes con HbA1c por debajo del 7 %) respaldan la similitud entre MYL1501D y Lantus. La diferencia estadísticamente significativa observada en la semana 24 con respecto a la GPA (con una pequeña disminución en la GPA en el grupo con MYL-1501D y un pequeño aumento en el grupo con Lantus) es un resultado fortuito y no se considera clínicamente significativo. Esto también aplica para la diferencia en la media de la variación desde el momento basal hasta la semana 24 para la dosis diaria basal de insulina entre los dos grupos de tratamiento (con un aumento moderado en la dosis desde el momento basal observado en el grupo con MYL-1501D). Esto puede explicarse debido a una valoración más intensa debido a la baja dosis basal de insulina en el grupo con MYL-1501D.

Mediante los resultados obtenidos en el estudio complementario llevado a cabo en Japón (FFP-112-02), también se demostró la similitud de la eficacia antihiper glucémica entre los grupos de tratamiento con la insulina glargina en investigación y Lantus-JP, la cual se mantuvo hasta la semana 52.

Durante el procedimiento, se presentaron datos actualizados del estudio MYL-GAI-3001, que incluían los datos obtenidos hasta la semana 52. Los resultados del análisis principal presentados obtenidos hasta la semana 24 (HbA1c) y los resultados de los criterios secundarios de evaluación difieren un poco debido a un error del software (clínicamente no significativo) y los datos se corrigieron para esta presentación.

2.5.2. Conclusiones sobre la eficacia clínica

Debido a que los estudios de farmacocinética/farmacodinámica con pinzamiento normoglucémico se consideran el enfoque más sensible para establecer la similitud con respecto a la eficacia de las dos insulinas propuestas como biosimilares, el estudio MYL-GAI-3001 se considera solo complementario con respecto a la eficacia en este expediente de registro. Se demostró la equivalencia con respecto a la variación en HbA1c desde el momento basal hasta la semana 24 entre MYL-1501D y Lantus en pacientes con DMT2 y esto se alcanzó en la semana 24 con una dosis total de insulina semejante. La eficacia antihiper glucémica se mantuvo hasta la semana 52 con resultados semejantes entre los grupos de tratamiento. Los resultados de los criterios secundarios de evaluación, por lo general, respaldaron los criterios principales de evaluación.

2.5.3. Seguridad clínica

La evaluación de seguridad se basa principalmente en el ensayo clínico principal MYL-GAI-3001 (3001 nombre corto) de fase III llevado a cabo en diferentes centros del mundo en pacientes con diabetes de tipo 1. En este estudio, se utilizó como producto de comparación a Lantus aprobado en los Estados Unidos. Los estudios de extrapolación de datos farmacológicos se llevaron a cabo para demostrar la representatividad de Lantus-EE.UU. para Lantus-UE (véase la sección sobre calidad).

Los otros dos ensayos clínicos de fase III completos, CLG031/BIO012/DM/GLA/2007 (2007 nombre corto) y FFP-112-02 (FFP-02 nombre corto) se llevaron a cabo fuera de Europa (India y Japón) y emplearon formulaciones de insulina glargina de Mylan diferentes a la formulación propuesta para la comercialización. Además, el producto comparador (Lantus) se obtuvo de un país fuera de Europa y no se llevaron a cabo estudios de extrapolación de datos farmacológicos de Lantus-UE para estas preparaciones de Lantus provenientes de estos países asiáticos.

Mediante los resultados de los estudios complementarios no se demostró una preocupación específica con respecto a la seguridad de la glargina de Mylan. El evento adverso (EA) reportado con más frecuencia fue hipoglucemia; la incidencia de las reacciones alérgicas y las reacciones en el lugar de la inyección fue baja y no demostró indicios de inmunogenicidad aumentada de la glargina de Mylan. Debido a que las preparaciones de Mylan utilizadas en los estudios complementarios difieren de la preparación propuesta para la comercialización y dado que Lantus obtenido de una fuente fuera de la UE se empleó sin estudios que demuestren la representatividad, los resultados de los anticuerpos antiinsulínicos de estos estudios no se consideran relevantes para la presente solicitud de registro. No se analizarán en detalle los aspectos de seguridad de los estudios complementarios.

Exposición del paciente

En el estudio 3001, se evaluaron 558 pacientes en cuanto a la seguridad, 280 en el grupo de tratamiento con Mylan y 278 en el grupo de tratamiento con Lantus. Durante las 52 semanas, la exposición promedio de los pacientes a MYL IG fue de 351,0 días (DE: 60,07) y a Lantus de 348,6 días (DE: 70,74).

Reacciones adversas

En la siguiente tabla se presenta un resumen de la incidencia de EA en el estudio 3001 (datos hasta la semana 52). Un 80,4 % de los pacientes en el grupo con Mylan y un 86,0 % de los pacientes en el grupo con Lantus presentaron por lo menos un EA (principalmente hipoglucemia). Un 6,4 % de los pacientes en el grupo con Mylan y un 7,9 % de los pacientes en el grupo con Lantus presentaron por lo menos un evento adverso grave (EAG). En cuanto a las otras categorías de EA que se muestran más abajo, no se observaron diferencias significativas entre Mylan y Lantus.

Tabla: Resumen de los eventos adversos durante el tratamiento (Población del grupo de análisis de la seguridad)

Categoría	MYL IG (N = 280)		Lantus (N = 278)		Total (N = 558)		Valor de p
	n (%)	e	n (%)	e	n (%)	e	
N.º de pacientes con ≥ 1 EADT	225 (80,4)	3589	239 (86,0)	3718	464 (83,2)	7307	0,076
N.º de pacientes con ≥ 1 EADT	18 (6,4)	26	22 (7,9)	37	40 (7,2)	63	0,497
N.º de pacientes con ≥ 1 EADT relacionado con el tratamiento	122 (43,6)	2419	122 (43,9)	2280	244 (43,7)	4699	0,941
N.º de pacientes con ≥ 1 EADT de grado 3 o superior	23 (8,2)	38	23 (8,3)	35	46 (8,2)	73	0,980
N.º de pacientes con ≥ 1 EAG relacionado con el tratamiento	2 (0,7)	2	3 (1,1)	3	5 (0,9)	5	0,685
N.º de pacientes que discontinuaron el estudio debido a EADT	3 (1,1)	4	3 (1,1)	3	6 (1,1)	7	>0,999
N.º de pacientes que fallecieron	2 (0,7)	7	1 (0,4)	1	3 (0,5)	8	>0,999
N.º de pacientes con ≥ 1 reacción local/sistémica	5 (1,8)	9	6 (2,2)	6	11 (2,0)	15	0,752

MYL IG = insulina glargina de Mylan

El EA más reportado fue hipoglucemia. Por otro lado, las infecciones en las vías respiratorias y en las vías urinarias también fueron frecuentes. Se observó una desigualdad numérica para la nasofaringitis y la cefalea (más frecuentes en el grupo con Lantus), pero esto puede deberse a un resultado fortuito y no al medicamento en investigación. En general, las frecuencias de los diferentes EA fueron semejantes entre el grupo con Mylan y el grupo con Lantus.

Hipoglucemia

Todos los tipos de hipoglucemia

La tasa de hipoglucemia por paciente cada 30 días calculada entre las dos visitas se definió como el número total de episodios entre dos visitas, dividido por la cantidad de días transcurridos entre las dos visitas y multiplicado por los 30 días. La tasa de hipoglucemia incluye hipoglucemia grave, hipoglucemia sintomática documentada, hipoglucemia asintomática, hipoglucemia sintomática presunta, hipoglucemia relativa e hipoglucemia nocturna. El número de episodios, en particular de hipoglucemia asintomática, depende de con qué frecuencia se controló la glucosa en la sangre, lo que varió durante todo el estudio.

Para garantizar una valoración adecuada, durante el periodo de rodaje y en las primeras 4 semanas posteriores a la aleatorización, se llevó a cabo un SMBG de 8 puntos tres veces por semana, mientras que después de la semana 4, el control se llevó a cabo cada 4 semanas.

La hipoglucemia asintomática se definió como un episodio no acompañado de los síntomas característicos de la hipoglucemia, pero con una medición de la concentración de glucosa en el plasma de ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l).

En general, se observaron perfiles constantes de la tasa de hipoglucemia en los dos grupos de tratamiento durante el periodo de rodaje y el de tratamiento (véase la imagen más abajo). En el momento basal, las tasas promedio observadas fueron 7,849 (episodios/30 días) en el grupo de tratamiento con MYL IG y 7,462 (episodios/30 días) en el grupo de tratamiento con Lantus. Los valores promedio de las tasas observadas fueron 2,852 en comparación con 2,661 (episodios/30 días) en la semana 24 y 1,739 en comparación con 1,732 (episodios/30 días) en la semana 52, respectivamente en los grupos de tratamiento con MYL IG y con Lantus.

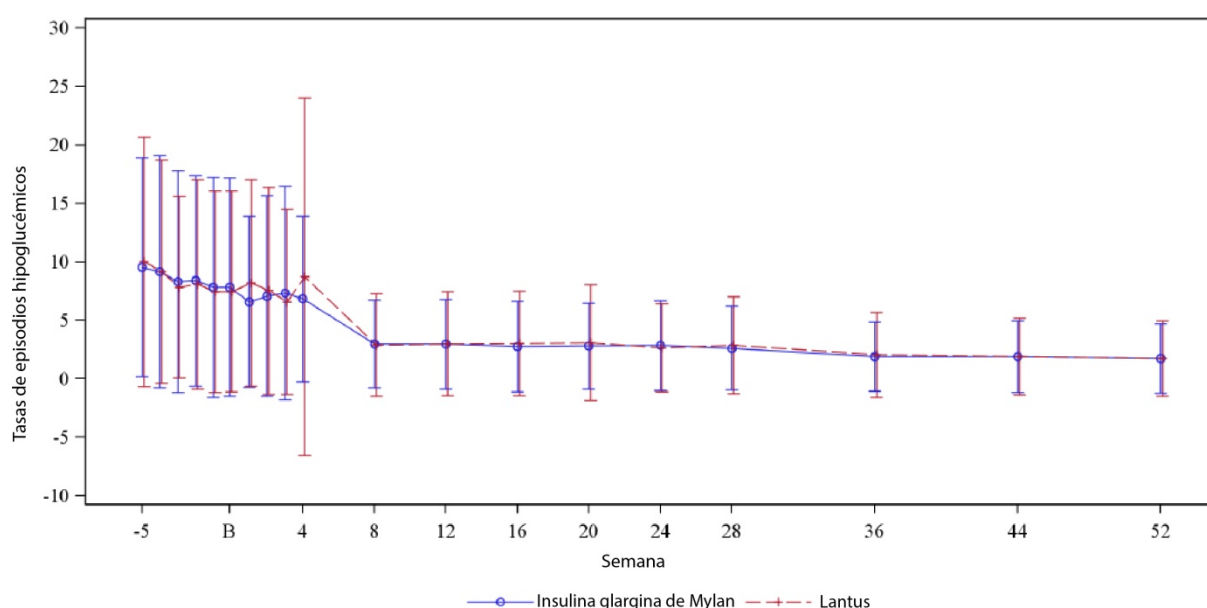


Imagen: Media ($\pm$ DE) Gráfico de las tasas observadas de episodios hipoglucémicos (episodios/30 días) por visita y por población del grupo de análisis de la seguridad

Hipoglucemia nocturna

Al igual que en el caso de los perfiles de hipoglucemia diurna, las tasas de episodios de hipoglucemia nocturna también fueron semejantes entre los dos grupos. En el momento basal, las tasas promedio observadas fueron 1,555 (episodios/30 días) en el grupo de tratamiento con MYL IG y 1,368 (episodios/30 días) en el grupo de tratamiento con Lantus. Los valores promedio de la tasa observada fue 0,538 en comparación con 0,404 (episodios/30 días) en la semana 24 y 0,238 en comparación con 0,264 (episodios/30 días) en la semana 52 en el grupo de tratamiento con MYL IG y con Lantus, respectivamente (véase la imagen más abajo).

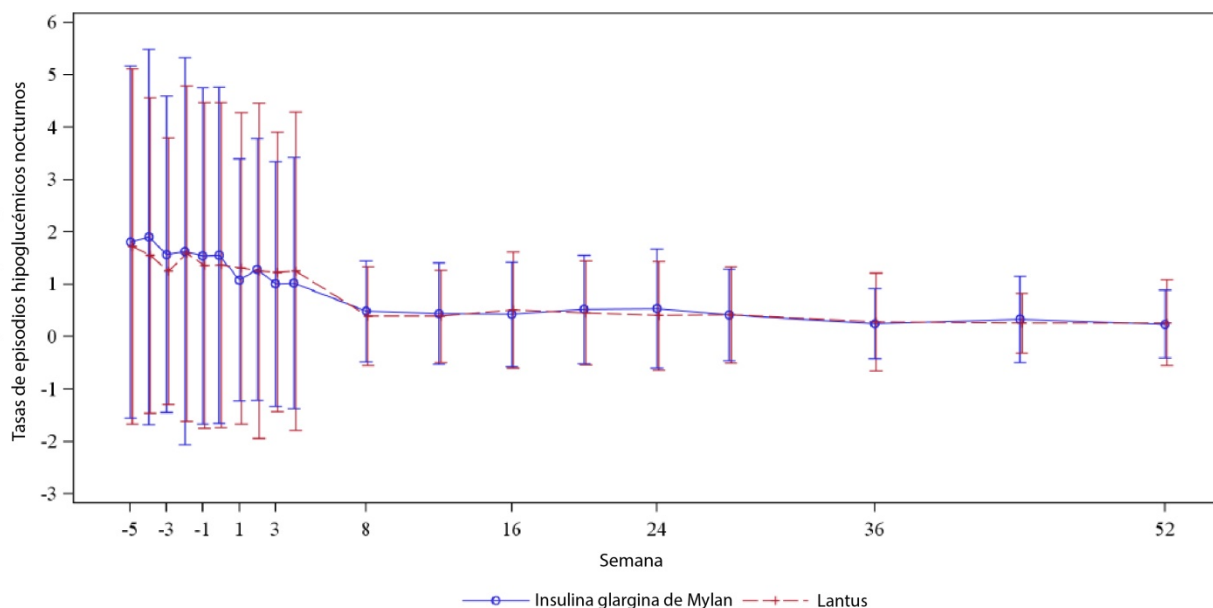


Imagen: Media ($\pm$ DE) Gráfico de las tasas observadas de episodios hipoglucémicos **nocturnos** (episodios/30 días) por visita y por población del grupo de análisis de la seguridad

Hipoglucemia grave

Un episodio se consideró como hipoglucemia grave si requirió la asistencia de otra persona para la administración activa de carbohidratos, glucagón u otra acción de reanimación que ocasionó una recuperación neurológica, independientemente de la disponibilidad de una determinación de glucosa en la sangre.

La incidencia de episodios hipoglucémicos graves fue rara en los dos grupos de tratamiento. Se reportaron incidencias semejantes en los dos grupos de tratamiento durante las visitas programadas. De 11 pacientes con un episodio de hipoglucemia grave en el grupo de tratamiento con **MYL IG**, 8 (**2,9 %**) pacientes reportaron por lo menos un episodio hipoglucémico grave durante la noche, mientras que 7 (**2,5 %**) pacientes reportaron por lo menos un episodio hipoglucémico grave durante la noche en el grupo con **Lantus**.

Eventos adversos graves y decesos

Tres pacientes fallecieron en el estudio 3001:

- El paciente 0020602 (en el grupo con Lantus), un hombre de raza blanca de 61 años, tuvo un infarto de miocardio en el día 50 del tratamiento. El investigador consideró que el evento no estuvo relacionado con el producto en investigación. El paciente falleció en el día 62 del tratamiento. No se realizó una autopsia.
- El paciente 1103403 (en el grupo con MYL IG), un hombre de 42 años, presentó un EAG de hipoglucemia en el día 70 del tratamiento. El investigador consideró que el evento pudo haber estado relacionado con el producto en investigación. El paciente falleció ese mismo día. No se realizó una autopsia.
- La paciente 1102105 (en el grupo de tratamiento con MYL IG), una mujer de 65 años, falleció en el día 347 del tratamiento debido a una causa desconocida. Este deceso se consideró como un evento relacionado con el producto en investigación poco probable. No se realizó una autopsia.

Los casos de hipoglucemia reflejan un efecto farmacodinámico de la insulina magnificado. Por lo tanto, el evento mortal correspondiente no indica un problema de seguridad para la insulina glargina.

EAG en el estudio 3001

Un total de 40 (7,2 %) pacientes (18 [6,4 %] en comparación con 22 [7,9 %] pacientes en el grupo de tratamiento con MYL IG y Lantus, respectivamente) presentaron por lo menos un evento adverso grave durante el tratamiento (EAGDT). En general, la incidencia más elevada de EAG se relacionó con los trastornos del metabolismo y de la nutrición (grupos SOC); 7 (2,5 %) pacientes y 10 (3,6 %) pacientes en el grupo de tratamiento con MYL IG y Lantus, respectivamente. A nivel de los términos preferidos, los episodios de **hipoglucemia** ocurrieron con mayor frecuencia; 8 episodios en el grupo de tratamiento con MYL IG y 16 en el grupo de tratamiento con Lantus.

Otros EAG reportados por más de 1 paciente fueron convulsiones tónico-clónicas y bocio, cada evento presentado por 2 pacientes en el grupo de tratamiento con Lantus, y lesión renal aguda, 2 pacientes del grupo de tratamiento con MYL IG.

Datos de laboratorio

No se observaron variaciones significativas en los valores promedio obtenidos con respecto a los parámetros del recuento sanguíneo completo y el análisis bioquímico. Algunos pacientes presentaron anomalías clínicamente significativas; por ejemplo, tres pacientes del grupo con Lantus tuvieron un recuento bajo de neutrófilos o plaquetas en alguna visita en particular. Con respecto a los resultados del análisis bioquímico sérico, se observaron variaciones aisladas en los valores de las pruebas de laboratorio en diferentes momentos temporales; sin embargo, no se observó una tendencia constante y no hubo diferencia entre los grupos del tratamiento. No se reportaron pacientes con resultados de pruebas de laboratorio anormales con respecto a los parámetros del análisis de orina.

Signos vitales: En los grupos de tratamiento, no se observaron variaciones clínicamente significativas en los valores promedio de los signos vitales desde el momento basal hasta las semanas 12, 24 o 52 del estudio. No se observaron diferencias clínicamente significativas en los grupos de tratamiento en cuanto a la media de la variación desde el momento basal para los signos vitales.

Seguridad en poblaciones especiales

No se requiere un estudio de seguridad en poblaciones especiales para la solicitud de registro de un producto biosimilar y, por lo tanto, el solicitante no los llevó a cabo.

Eventos relacionados con el sistema inmunitario

Los posibles efectos relacionados con el sistema inmunitario se evaluaron en función de las reacciones en el lugar de la inyección, las reacciones alérgicas y la formación de anticuerpos antiinsulínicos (incidencia y concentración plasmática semicuantitativa). Téngase en cuenta que de aquí en adelante, los anticuerpos antiinsulínicos se denominarán anticuerpos antifármaco (ADA).

Estudio 3001

Reacciones en el lugar de la inyección

No se reportaron reacciones en el lugar de la inyección.

Reacciones alérgicas

En la siguiente tabla, se presenta un resumen de las posibles reacciones alérgicas observadas en los

grupos de tratamiento con Mylan y con Lantus. El número de eventos fue bajo y no se observaron diferencias significativas entre Mylan y Lantus.

Tabla: Reacciones alérgicas locales y sistémicas en los pacientes (Población del grupo de análisis de la seguridad)

Categoría (Término preferido)	MYL IG (N = 280) n (%)	Lantus (N = 278) n (%)	Total (N = 558) n (%)
Número de pacientes con reacciones alérgicas locales/sistémicas	5 (1,8)	6 (2,2)	11 (2,0)
Local	3 (1,1)	4 (1,4)	7 (1,3)
Dermatitis de contacto	0	3 (1,1)	3 (0,5)
Eccema	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Rash	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Alergia estacional	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Sistémico	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Dermatitis alérgica	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Alergia a alimentos	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Glomerulonefritis con lesión mínima	1 (0,4) ^a	0	1 (0,2)
Peripheral swelling	1 (0,4) ^a	0	1 (0,2)
Alergia estacional	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Hinchazón facial	1 (0,4) ^a	0	1 (0,2)

Anticuerpos antifármaco (ADA)

Método:

El método analítico emplea un formato de análisis de radioinmunoprecipitación (RIPA). Los controles positivos (CP) se prepararon agregando insulina glargine producida en conejillos de Indias anti-Lantus/Mylan (anticuerpo anti-LAN/IGM) en la mezcla sérica del control negativo (CN). Las muestras pasaron por un proceso de disociación ácida para liberar los complejos de anticuerpos antiinsulínicos con el fármaco libre, seguido de una absorción de carbón activado del análogo de insulina libre. Las muestras tratadas se neutralizaron con una solución amortiguadora Tris y se centrifugaron para provocar la sedimentación del carbón activado. El sobrenadante se incubó a una temperatura entre 2° C y 8° C hasta el día siguiente con el radiomarcador [125I] correspondiente de acuerdo con las condiciones para los radiomarcadores de IGM y de LAN.

- Solo solución amortiguadora para el análisis RIPA
- Solución amortiguadora para el análisis RIPA con excedente de IGM sin radiomarcador
- Solución amortiguadora para el análisis RIPA con excedente de LAN sin radiomarcador
- Solución amortiguadora para el análisis RIPA con excedente de Novolin R (NOV: insulina humana de rápida acción fabricada por Novo Nordisk) sin radiomarcador

Los controles positivos se prepararon agregando a la mezcla de suero con de anticuerpos negativos insulina glargine anti-Lantus/Mylan suministrada por Biocon Research Ltd a una concentración de 0,67 mg/ml.

Después de una incubación durante la noche, se agregó gammaglobulina bovina y polietilenglicol (PEG) para facilitar la precipitación del complejo de anticuerpos radiomarcado, se centrifugó y se retiró el sobrenadante. El sedimento se lavó con solución PEG, se mezcló con una agitadora vorticial y se centrifugó para volver a precipitar el sedimento. Se retiró el sobrenadante y la sedimentación se determinó mediante un contador de radiación gamma. Se empleó un conjunto de tubos con IGM o LAN

con radiomarcadores para determinar el resultado numérico total para el ensayo. Las cifras por minuto (CPM) obtenidas se utilizaron para calcular el % de fijación (%B/T) relativo a las CPM totales. Se reportaron fijación específica (%S/B = la diferencia entre la %B/T de la fijación inhibida y la no inhibida) y fijación específica al fármaco.

Se emplearon dos análisis de radioinmunoprecipitación, el análisis para la MYL IG y el análisis para Lantus, para evaluar la concentración de ADA en las muestras de cada paciente. Se utilizó un enfoque con dos análisis debido a las posibles diferencias estructurales entre los medicamentos que pudieran surgir debido a la utilización de diferentes células hospedadoras durante la producción. Para cada muestra, la presencia de anticuerpos antifármaco se reportó como ADA total (positivo y negativo) con el porcentaje de respuesta de fijación específica. Valores análogos, el %SB representativo fue la cifra relativa de anticuerpos presentes en las muestras. También se reportaron los anticuerpos con reactividad cruzada de la insulina humana en términos de su presencia (positivo o negativo) y de la cifra relativa (%SB). Los ADA totales en las muestras (en caso de estar presentes) también fueron caracterizados en términos de reactividad cruzada entre los medicamentos (MYL IG y Lantus), lo cual se reporta como ADA específicos del fármaco. Esta evaluación fue la diferencia en %B/T en una muestra inhibida con un excedente de cada fármaco en el mismo análisis.

Para evitar la interferencia del análisis de ADA con la insulina presente en el plasma administrada por motivos terapéuticos, el protocolo del análisis requirió la liberación de la insulina en el plasma de los anticuerpos mediante un tratamiento con ácido llevado a cabo antes del análisis RIPA. Los análisis llevados a cabo para validar este paso, demostraron que se puede separar la glargina del ligando (aunque no completamente) y que el tratamiento con ácido no interfiere con los siguientes pasos del análisis de ADA. Para la validación del análisis, se disolvieron anticuerpos antiinsulínicos de conejillos de Indias con el ligando de la insulina en un suero humano normal y se utilizó como control positivo.

Resultados

Los resultados de anticuerpos semicuantitativos se expresan como % de fijación específica (%SB) con respecto a los anticuerpos antifármaco (ADA) con reactividad cruzada. La fijación específica y la reactividad cruzada se definieron y determinaron de la siguiente manera:

porcentaje promedio de la fijación específica (%SB). Por lo general, la fijación específica se refiere a los anticuerpos con reactividad cruzada.

La fijación específica se define como un radiomarcador unido (radiomarcador de MYL GAI o Lantus) en la ausencia de un radiomarcador de insulina sin fijación y en la presencia de un excedente de insulina sin radiomarcador. La insulina sin radiomarcador se une a todos los lugares de fijación específicos para la insulina; por lo tanto, la fijación restante del radiomarcador debe ser inespecífica y, por lo tanto, se resta para obtener solo la fijación específica.

La reactividad cruzada significa que la insulina sin radiomarcador empleada como antagonista es la insulina humana en lugar de la glargina. Por lo tanto, este enfoque detecta los anticuerpos que también pueden fijarse a la insulina humana, no solo a la glargina.

Cuando se utilizó el mismo compuesto para radiomarcar y antagonizar, el solicitante lo denominó "ADA total". Las muestras de suero de los pacientes se analizaron en los dos análisis (en uno se empleó radiomarcadores de MYL GAI y en el otro radiomarcadores de Lantus) con un sistema de doble ciego.

No se esperan grandes diferencias entre los resultados de ADA total y ADA de reactividad cruzada, ya que la mayoría de los ADA se fijan por lo general a varias insulinas debido a que no hay mucha diferencia en las moléculas empleadas en las diferentes insulinas de los análisis. Como se mencionó más arriba, se emplearon dos radiomarcadores, MYL GAI y Lantus. El solicitante ha demostrado que los

dos radiomarcadores proporcionan resultados semejantes. El solicitante también demostró que todos los ADA reaccionaron con MYL GAI y con Lantus.

En la imagen más abajo, se muestra el tiempo de las concentraciones de ADA (determinadas como %SB) durante 52 semanas en el grupo con Mylan (azul) y en el grupo con Lantus (rojo) del estudio 3001. Los datos se expresan como variaciones desde el momento basal. El valor basal fue aproximadamente un 10 %SB en los dos grupos. Debido a la gran variabilidad de los resultados, identificada con barras de error, no se observó ninguna variación en el tiempo del estudio. Para glargina de Mylan, todos los puntos de datos estuvieron por debajo del cero, lo que indicó que las concentraciones de ADA habían disminuido; sin embargo, el tamaño del efecto fue pequeño por lo que no se pudieron hacer grandes conclusiones a partir de esta observación.

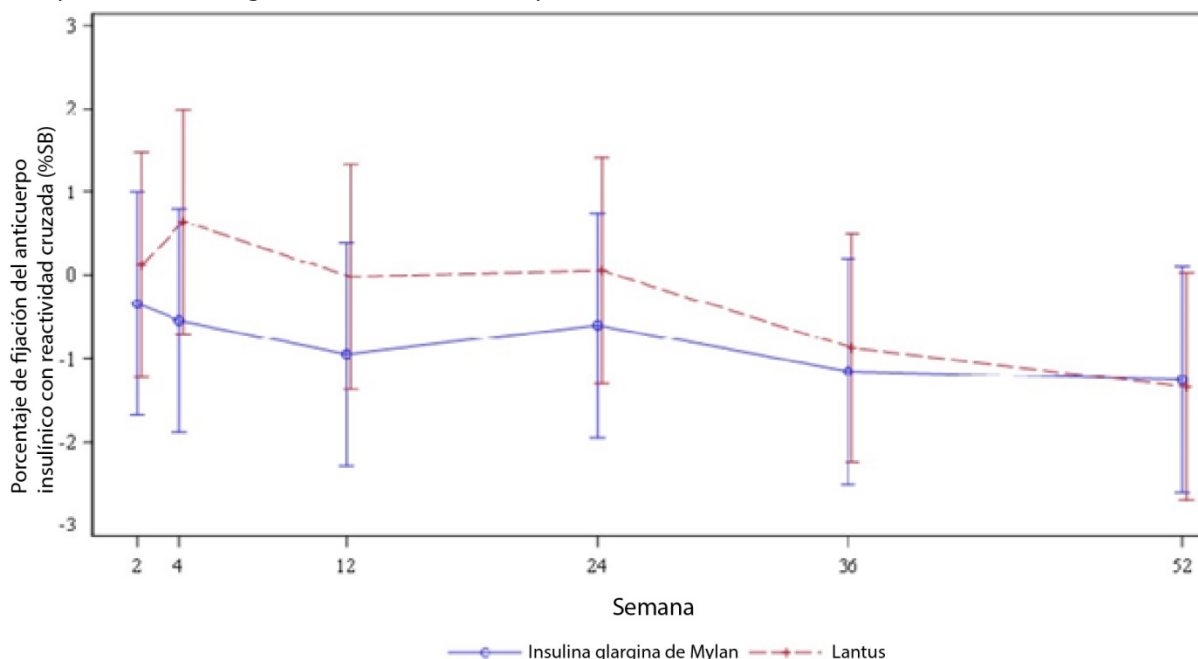


Imagen: Medias de mínimos cuadrados e IC para la variación del porcentaje de fijación (%SB) del anticuerpo con reactividad cruzada de la insulina desde el momento basal durante el periodo de tratamiento para la población del grupo de análisis de la seguridad con MIG. Nota: En el momento basal, el %SB fue aproximadamente 10 en el grupo con MYL GAI y en el grupo con Lantus (fuente: Imagen 14.4.7 del Informe del estudio 3001).

La incidencia de ADA, expresada como el porcentaje de pacientes con resultados positivos, se presenta en la siguiente tabla. Se observó que el porcentaje de resultados positivos para ADA (totales) fue mayor en el momento basal y siempre menor durante el estudio. Se desconoce el motivo, pero los resultados son compatibles con los resultados del %SB que se muestran más arriba.

Mediante la evaluación de ADA con reactividad cruzada, se obtuvieron resultados semejantes (no se presentan aquí).

Tabla: Resumen de la respuesta a los anticuerpos antifármaco totales (ADA positivo) para el análisis de MYL GAI y de Lantus (población del grupo de análisis de la seguridad)

Visita	Análisis de MYL IG			Análisis de Lantus		
	MYL IG (N = 280) n (%)	Lantus (N = 278) n (%)	Valor de p	IG MYL (N = 280) n (%)	Lantus (N = 278) n (%)	Valor de p
Valor basal	205 (73,2)	205 (73,7)	0,923	209 (74,6)	221 (79,5)	0,355
Semana 2	193 (68,9)	199 (71,6)	0.626	201 (71,8)	204 (73,4)	0.617
Semana 4	198 (70,7)	195 (70,1)	0.848	205 (73,2)	203 (73,0)	0.843
Semana 12	204 (72,9)	200 (71,9)	>0,999	203 (72,5)	208 (74,8)	0.226
Semana 24	194 (69,3)	197 (70,9)	0.765	209 (74,6)	206 (74,1)	0.834
Semana 36	184 (65,7)	179 (64,4)	0.918	191 (68,2)	183 (65,8)	0.830
Semana 52	190 (67,9)	185 (66,5)	0.833	196 (70,0)	190 (68,3)	>0,999

Los anticuerpos neutralizantes no se determinaron *in vitro*. En cambio, en ausencia de otros motivos, el solicitante analizó si se observaban signos clínicos relacionados con los ADA neutralizantes que pudieran ser identificados por un aumento de la captación de la insulina o el deterioro en el control de la glucosa (p. ej., HbA1c). Por lo tanto, el solicitante proporcionó diagramas de dispersión de la dosis diaria de insulina o de las concentraciones de HbA1c en comparación con las concentraciones de ADA, en los que cada punto de datos representa a un solo paciente.

El diagrama de la dosis de insulina se muestra a continuación. Mediante los datos presentados en el diagrama, se puede concluir que algunos pacientes requirieron una dosis diaria de insulina más bien elevada, pero las concentraciones de ADA fueron bajas en todos los pacientes. Por el contrario, los pacientes con concentraciones elevadas de ADA, requirieron dosis de insulina en el intervalo habitual.

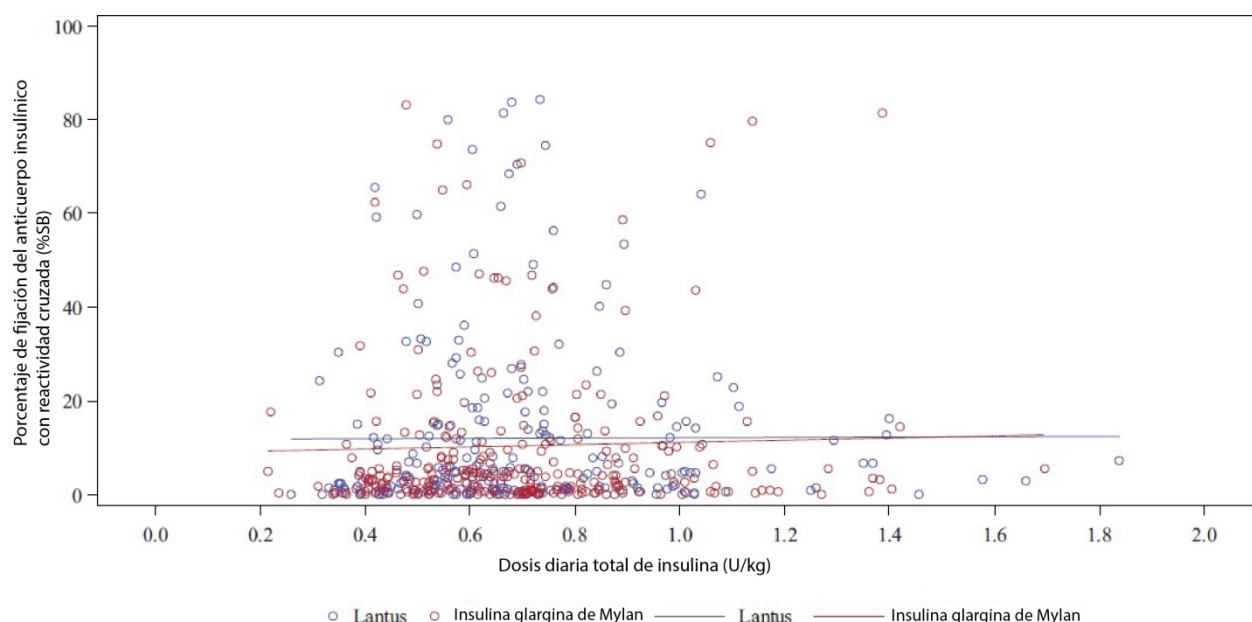


Imagen: Diagrama de dispersión para el porcentaje de fijación (%SB) de los anticuerpos insulínicos con reactividad cruzada con una dosis diaria total de insulina (U/kg) en la semana 24 para el análisis con MIG en la población del grupo de análisis de la seguridad

A continuación, se presente el diagrama de dispersión en el que se muestran la concentración de HbA1c y la concentración de ADA. No se observó una correlación clara entre la concentración de ADA y la concentración de HbA1c y tampoco se observaron valores atípicos que puedan identificarse con pacientes que presenten poco control de la glucemia y una concentración elevada de ADA. En el análisis de regresión del grupo con Mylan (línea roja) se obtuvo una curva con una pendiente levemente positiva. Es probable que la pendiente esté determinada por tres puntos de datos atípicos: (1) HbA1c $\approx$ 9,6 %/concentración de ADA $\approx$ 40 %SB; (2) HbA1c $\approx$ 10,0 %/ADA $\approx$ 70 %; (3) HbA1c $\approx$ 11,9 %/ADA $\approx$ 22 %.

El solicitante explicó que es probable que las concentraciones elevadas de HbA1c no se deban a los ADA neutralizantes. Dos pacientes presentaron hipoglucemia frecuente; por lo tanto, el esquema posológico no se ajustó. Un paciente presentó tiroiditis de Hashimoto y es posible que el tratamiento de dicha enfermedad haya empeorado el control de la glucemia.

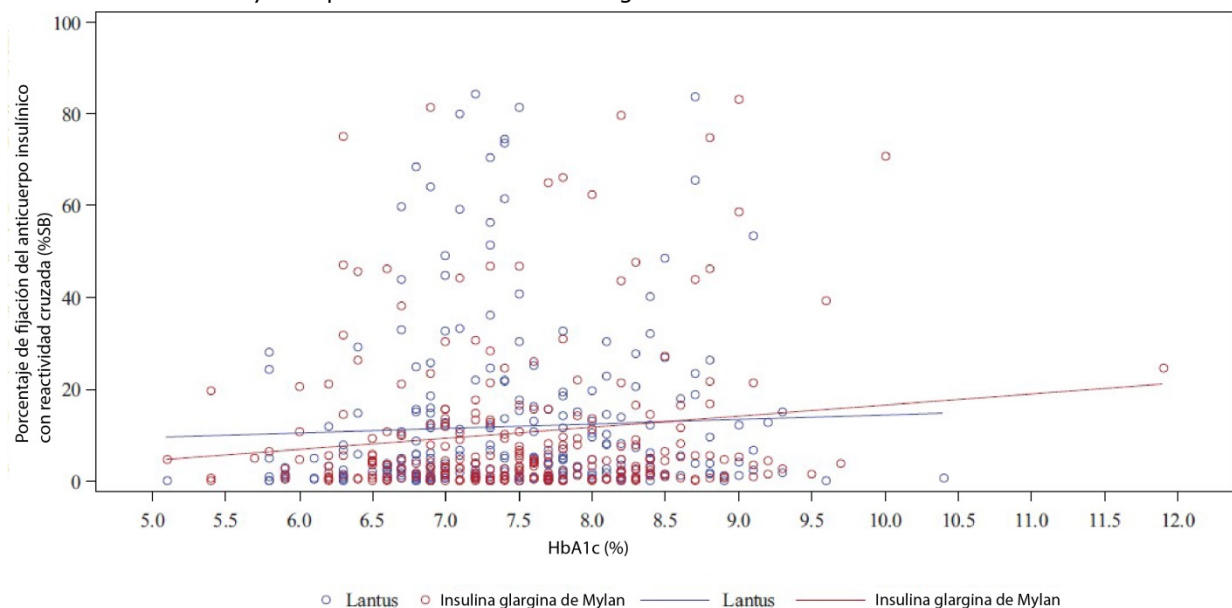


Imagen: Diagrama de dispersión para el porcentaje de fijación (%SB) de los anticuerpos insulínicos con reactividad cruzada con HbA1c (%) en la semana 24 para el análisis con MIG en la población del grupo de análisis de la seguridad

Seguridad relacionada con las interacciones medicamentosas y otras interacciones

No se requiere un estudio de interacciones medicamentosas para la solicitud de registro de un producto biosimilar y, por lo tanto, el solicitante no los llevó a cabo.

Discontinuación del tratamiento debido a EAG

Un total de 6 (1,1 %) pacientes en el estudio 3001 presentaron 7 eventos que causaron la discontinuación del tratamiento con el producto en investigación. Dos pacientes en el grupo con Mylan discontinuaron el tratamiento con el producto en investigación porque presentaron hipoglucemia. Todos los otros tipos de eventos adversos ocurrieron una sola vez. En el caso de esos eventos adversos, la relación con el producto en investigación se consideró poco probable.

2.5.4. Análisis de la seguridad clínica

La evaluación de la seguridad se basó principalmente en un ensayo clínico de fase III en pacientes con DMT1, que reclutó participantes de todo el mundo, incluida Europa, en el que se utilizó la formulación de glargina de Mylan actual y Lantus aprobado en los EE. UU. como producto de comparación. La representatividad de este último con respecto a Lantus-UE se demostró a nivel farmacéutico.

En una solicitud de registro de un biosimilar, la evaluación de la seguridad del producto en investigación se enfoca principalmente en la comparación con el producto de referencia en relación con la inmunogenicidad. También se evaluaron los eventos adversos graves (EAG) y los casos de hipoglucemia y los resultados demostraron que no existe motivo de preocupación en cuanto a la seguridad de la insulina glargina de Mylan. Con respecto a las reacciones adversas medicamentosas (RAM) asociadas con los efectos farmacocinéticos/farmacodinámicos magnificados (p. ej., hipoglucemia), solo la demostración de perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos semejantes confirman la posibilidad de que estas reacciones pueden esperarse con frecuencias semejantes. Los resultados de un estudio de fase III respaldan la hipótesis de perfiles de RAM semejantes para el producto en investigación y el producto de referencia.

La incidencia total de EA fue semejante en los grupos de tratamiento (glargina de Mylan y Lantus) y la mayoría fueron casos de hipoglucemia. Los EVG no fueron frecuentes en los grupos de tratamiento (glargina de Mylan y Lantus).

La inmunogenicidad se evaluó en relación con las reacciones en el lugar de la inyección, las reacciones alérgicas y con la formación de anticuerpos antifármaco (ADA). Estas últimas se caracterizaron con respecto a la incidencia de las concentraciones plasmáticas semicuantitativas (un sustituto de la valoración).

En el estudio de fase III, no se observaron reacciones en el lugar de la inyección. Las posibles reacciones alérgicas fueron infrecuentes y semejantes entre los grupos de tratamiento. La incidencia de ADA y las concentraciones plasmáticas fueron semejantes para los grupos de tratamiento (glargina de Mylan y Lantus). Por lo tanto, no hay indicios de un aumento de la inmunogenicidad de la glargina de Mylan de acuerdo con estas observaciones.

La formación de anticuerpos contra la insulina es un fenómeno conocido en los pacientes diabéticos, especialmente en los pacientes con DMT1. Por consiguiente, en el momento basal, la mayoría de los pacientes del estudio tenían resultados positivos para los ADA. Por lo general, los anticuerpos antiinsulínicos no son clínicamente significativos porque no inhiben la acción de la insulina (es decir, no son neutralizantes). Las concentraciones de anticuerpos neutralizantes clínicamente significativas aumentarían la necesidad de insulina y deterioraría el control de la glucemia. Un total de cuatro pacientes del grupo con glargina de Mylan presentaron una alta demanda de insulina o HbA1c y, al mismo tiempo, concentraciones elevadas de ADA en comparación con el resto de los pacientes. El solicitante proporcionó más datos sobre estos pacientes. La explicación más probable para el poco control de la glucemia fue la incidencia elevada de episodios hipoglucémicos en tres de estos pacientes. Un paciente tenía una enfermedad autoinmunitaria concomitante y es probable que el tratamiento de esta enfermedad haya empeorado el control de la glucemia.

2.5.5. Conclusiones sobre la seguridad clínica

El estudio de fase III para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la glargina de Mylan en pacientes con DMT1, presentado por el solicitante, es adecuado. En el estudio, no se observaron indicios de problemas de seguridad o aumento de la inmunogenicidad de glargina de Mylan en comparación con el producto de referencia.

Inquietudes relacionadas con la seguridad

Resumen de inquietudes relacionadas con la seguridad	
Inquietudes identificadas de importancia	• Hipoglucemia • Reacciones de hipersensibilidad • Reacciones en el lugar de la inyección
Inquietudes posibles de importancia	• Hipoglucemia causada por confusión entre tipos de insulina • Neoplasias malignas • Inmunogenicidad • Administración de dosis inferior por obstrucción del inyector
Datos faltantes	• Ninguno

Plan de farmacovigilancia

Se considera que el plan de farmacovigilancia establecido es suficiente para describir mejor todas las inquietudes relacionadas con la seguridad que se presentan en el PGR.

Medidas para minimizar los riesgos

Inquietud relacionada con la seguridad	Medidas establecidas para minimizar los riesgos	Otras medidas para minimizar los riesgos
Inquietud identificada de importancia: hipoglucemia	<u>Texto que se presenta en el RCP:</u> • En la sección 4.2 Esquema posológico y vía de administración, se recomienda efectuar una transición segura al administrar distintos tipos de insulinas, y se advierte que la administración por vía intravenosa puede provocar una hipoglucemia grave. • En la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, se describe esta inquietud relacionada con la seguridad, se describen los grupos o factores de riesgo pertinentes y se recomienda precaución y un control intensivo de la glucemia en los pacientes en peligro. • En la sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, se presenta una lista de los medicamentos cuya administración en simultáneo puede causar hipoglucemia. • En la sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia, se informa sobre el aumento del riesgo de hipoglucemia inmediatamente después del parto. • En la sección 4.7 Efectos sobre la capacidad para	Ninguna

	conducir y utilizar máquinas, se describen los posibles efectos de la hipoglucemia. - En la sección 4.8 Reacciones adversas, se indica que la hipoglucemia es una reacción adversa muy frecuente ($\geq 1/10$) a la insulina, y se informa que la hipoglucemia prolongada o grave puede ser potencialmente mortal. - En la sección 4.9 Sobredosis se advierte que la sobredosis de insulina puede provocar una hipoglucemia grave y, en ocasiones, prolongada y potencialmente mortal. <u>Otras medidas establecidas para minimizar los riesgos:</u> - En el prospecto se describen las causas, los factores de riesgo y los síntomas de la hipoglucemia, además de indicaciones para el paciente en caso de presentar hipoglucemia. - Medicamento de venta exclusiva con receta.	
Inquietud identificada de importancia: reacciones alérgicas	<u>Texto que se presenta en el RCP:</u> - En la sección 4.3 se contraindica el uso del producto en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. - En la sección 4.8 se clasifica a las reacciones alérgicas como raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) en cuanto a la frecuencia, y se informa que pueden ser potencialmente mortales. <u>Otras medidas establecidas para minimizar los riesgos:</u> Medicamento de venta exclusiva con receta.	Ninguna
Inquietud identificada de importancia: reacciones en el lugar de la inyección	<u>Texto que se presenta en el RCP:</u> - En la sección 4.2 Posología y método de administración, se recomienda no elegir siempre el mismo lugar de administración. - En la sección 4.8 Reacciones adversas, se indica que las reacciones en el lugar de la inyección y la lipohipertrofia son reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), y que la lipoatrofia es una reacción adversa rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$). <u>Otras medidas establecidas para minimizar los riesgos:</u> - Medicamento de venta exclusiva con receta.	Ninguna
Inquietud posible de importancia: hipoglucemia causada por confusión entre tipos de insulina	<u>Texto que se presenta en el RCP:</u> En la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, y en la sección 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones, se recomienda leer siempre la etiqueta antes de administrar cada inyección, a fin de evitar confusiones entre la insulina glargina y otro tipo de insulinas.	Ninguna

	<u>Otras medidas establecidas para minimizar los riesgos:</u> • Medicamento de venta exclusiva con receta. • En el prospecto, se recomienda leer la etiqueta del producto antes de cada inyección para evitar confusiones. Además, se describen los síntomas que advierten la hipoglucemia y las indicaciones para el paciente en caso de presentar hipoglucemia.	
Inquietud posible de importancia: neoplasias malignas	<u>Texto que se presenta en el RCP:</u> • Hasta el momento, no se incluye en el RCP información acerca de este riesgo hipotético. Esto se considera aceptable en virtud de la opinión que predomina en la comunidad científica y los organismos oficiales (respaldada, por ejemplo, por el CHMP) de que no hay pruebas suficientes para demostrar el aspecto carcinógeno de la insulina glargina ni de ningún otro derivado de la insulina que se administra para el tratamiento contra la diabetes (véase la sección SVII.3).	Ninguna
	<u>Otras medidas establecidas para minimizar los riesgos:</u> • <u>Medicamento de venta exclusiva con receta.</u>	
Inquietud posible de importancia: inmunogenicidad	<u>Texto que se presenta en el RCP:</u> • En la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo del RCP, se indica que la administración puede provocar la formación de anticuerpos contra la insulina, por lo que es posible que deba ajustarse la dosis de insulina. Otras medidas establecidas para minimizar los riesgos: • Medicamento de venta exclusiva con receta.	Ninguna
Inquietud posible de importancia: administración de dosis inferior por obstrucción del inyector	<u>Texto que se presenta en el RCP:</u> • En la sección 4.2 Esquema posológico y vía de administración se indica que, antes de utilizar el inyector precargado, se deben leer con atención las instrucciones de uso que se presentan en el prospecto. • En la sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso, se indica que se deben dar instrucciones al paciente sobre el uso adecuado del producto. Otras medidas establecidas para minimizar los riesgos: • Medicamento de venta exclusiva con receta. • Disponibilidad del producto como formulación en inyector. • En el prospecto se presentan instrucciones claras y precisas sobre el procedimiento adecuado para usar el producto, incluidas las instrucciones específicas sobre cómo identificar una obstrucción en la aguja y qué hacer en ese caso.	Ninguna

Conclusión

Según el CHMP y el PRAC, la versión 3.0 del plan de gestión de riesgos es aceptable.

1.1. Farmacovigilancia

Sistema de farmacovigilancia

Según el CHMP, el resumen del sistema de farmacovigilancia que el solicitante presentó cumple los requisitos del Artículo 8(3) de la Directiva 2001/83/CE.

Requisitos para presentar informes periódicos de seguridad

Los requisitos para presentar informes periódicos de seguridad sobre este medicamento se presentan en la Lista de Fechas de Referencia de la Unión Europea (lista EURD), prevista en el Artículo 107c(7) de la Directiva 2001/83/CE, y en cualquier actualización posterior que se publique en el sitio web de la EMA.

1.2. Ficha técnica

2.8.1. Asesoramiento al usuario

Según los resultados obtenidos de consultas con grupos de pacientes previstos acerca del prospecto que el solicitante presentó, el prospecto cumple los criterios de legibilidad establecidos en la *Guía sobre la legibilidad de la etiqueta y el prospecto de los medicamentos de uso humano*.

Según una evaluación de la manipulación del producto por parte del usuario sin necesidad de administrar el medicamento, realizada con el inyector comercial propuesto, en virtud de la norma 62366-1:2015 de la Comisión Electrotécnica Internacional (CEI) y como parte del programa de diseño y desarrollo del dispositivo, se confirmó que el inyector MYL-1501D y el prospecto que le corresponde son adecuados para su uso por parte de la población prevista.

Estudio de evaluación integral

El estudio de evaluación integral fue una evaluación de la manipulación del producto por parte del usuario sin necesidad de administrar el medicamento, realizada con el inyector comercial propuesto, como parte del programa de diseño y desarrollo del dispositivo. El estudio se diseñó y efectuó según la norma 62366-1:201 del CEI sobre aplicación de la ingeniería de usabilidad a los dispositivos médicos. El objetivo del estudio era confirmar que los usuarios previstos podían utilizar el inyector de forma segura y eficaz según el diseño comercial y las instrucciones de uso casi definitivas. Se pidió a los usuarios que simularan una inyección con el inyector con una solución. Los usuarios no recibieron una dosis del medicamento real. Estos eran los objetivos principales del estudio: 1) confirmar que el inyector MYL-1501D, cuando se utiliza según las instrucciones de uso, es seguro y eficaz para la población de usuarios prevista (pacientes diabéticos, cuidadores y profesionales de la salud); 2) evaluar los errores de uso relacionados con cualquier aspecto del uso del inyector o de las instrucciones de uso. En términos generales, no hubo demasiados errores. La mayoría de los errores de uso se produjeron en participantes que no habían recibido instrucciones de cómo usar el inyector. Se concluye que la probabilidad de que se produzcan errores de uso con el inyector MYL-1501D es baja, ya que, en realidad, se instruye a cada paciente antes de usar un inyector por primera vez. Uno de los errores más frecuentes en el uso de los inyectores de insulina es que no se siguen las instrucciones

para purgar las agujas. Los pacientes demostraron su costumbre de no purgar bien el inyector durante las pruebas de uso del estudio. Por lo tanto, este error de uso no se considera específico del inyector MYL-1501D. Según los resultados, el inyector MYL-1501D y el prospecto que le corresponde son adecuados para su uso por parte de la población prevista.

3. Balance de la relación riesgo-beneficio

3.1. Contexto terapéutico

3.1.1. Enfermedad o afección

Semglee contiene insulina glargina y se ha creado como medicamento biosimilar. El producto de referencia Lantus-UE está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años o más. La compañía buscaba la aprobación de las mismas indicaciones que las aprobadas para Lantus.

3.1.2. Tratamientos disponibles y problemas médicos sin resolver

Cuando se crea un medicamento biosimilar, no es necesario demostrar el beneficio para el paciente en sí mismo, ya que esto se ha demostrado en los estudios del producto de referencia. Los beneficios y riesgos del producto en investigación se deducen de su similitud con el de producto de referencia en cuanto a la calidad, la eficacia y la seguridad.

Por lo tanto, el producto en investigación no se crea para satisfacer un problema médico sin resolver, sino para ofrecer una alternativa equivalente al producto de referencia. En los estudios de eficacia y seguridad del programa de desarrollo, se inscribió a pacientes que habían utilizado Lantus en combinación con una insulina de acción rápida.

3.1.3. Estudios principales

El objetivo de crear un medicamento biosimilar es demostrar la similitud analítica, funcional y clínica con el producto de referencia en un estudio integral de la comparabilidad. En términos generales, Semglee se creó según las directrices de biosimilitud de la UE y el asesoramiento científico de la EMA.

Con respecto a la calidad: La demostración de la similitud analítica es el pilar de la creación de un medicamento biosimilar. El solicitante proporcionó los estudios exhaustivos de similitud analítica esperados.

Con respecto a la fase no clínica: Los estudios *in vitro* son la parte más importante del estudio de biosimilitud no clínica, ya que este método arroja la caracterización más precisa de la acción de la insulina en su objetivo principal, el receptor de la insulina (IR). Todos los efectos de la insulina que se observan *in vivo* son consecuencia de la interacción de la insulina (glargina, en este caso) con su receptor asociado. Tal y como exige la Guía europea sobre insulinas biosimilares, se hicieron tres tipos de pruebas de interacción con el receptor: la fijación al IR, la activación del IR (medida como autofosforilación) y las consecuencias funcionales de la activación. Se determinaron por separado la fijación y activación de las isoformas IR-A y IR-B, y también del receptor del IGF1. Se determinó el potencial mitogénico en células tumorales humanas en cultivo permanente. Aunque la guía no lo solicita, también se proporcionaron datos sobre las propiedades farmacológicas, toxicológicas y toxicocinéticas *in vivo*.

Con respecto a la fase clínica: Los estudios de FC y FD con pinzamiento normoglucémico se consideran el método más sensible para determinar una eficacia similar entre dos insulinas biosimilares, por lo que el estudio de comparabilidad clínica debería centrarse en este tipo de estudios. Este expediente contiene 2 estudios sobre las propiedades farmacológicas, y en uno de ellos se compara Semglee con Lantus-UE.

1. GLARGCT100111 (fundamental, llevado a cabo por el socio de desarrollo de Mylan, Biocon) un estudio farmacocinético y farmacodinámico (FC y FD) de fase I, doble ciego, con una sola dosis, cruzado en 3 grupos paralelos, con pinzamiento normoglucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1. En este estudio se comparó MYL-1501D (Semglee) con Lantus-EE.UU. y con Lantus-UE.
2. FFP-112-01 (complementario, realizado por FUJIFILM Pharma Co., Ltd.), un estudio farmacocinético y farmacodinámico (FC y FD) de fase I, doble ciego, con una sola dosis, cruzado en 2 periodos, en voluntarios japoneses sanos de sexo masculino. En este estudio se comparó la insulina glargina (MYL-1501D) con Lantus (comercializado en Japón). Se compararon los efectos FC y FD según la normativa japonesa. Este estudio no contó con el patrocinio de Mylan, y el solicitante presentó la documentación de este estudio solo con fines informativos.

El solicitante también llevó a cabo un estudio clínico de fase III (MYL-GAI-3001) de eficacia y seguridad, cuyos datos de eficacia se consideran complementarios. Se trataba de un estudio abierto, de 52 semanas en pacientes con DMT1 para comparar la ausencia de inferioridad terapéutica (margen del 0,4 %) de la glargina de Mylan con respecto a Lantus-EE.UU en cuanto a la HbA1c. Se aleatorizó a 280 participantes al grupo de glargina de Mylan y a 278 participantes al grupo de Lantus-EE.UU. Más del 94 % de los participantes aleatorizados completaron el periodo de estudio de 24 semanas. Durante el procedimiento de MAA se presentaron los datos de eficacia y seguridad a las 52 semanas.

También se presentaron estudios complementarios de fase III llevados a cabo en países no europeos con preparaciones de Semglee ligeramente distintas y Lantus comercializado en países no pertenecientes a la UE.

La guía revisada específica de cada clase de producto sobre el desarrollo no clínico y clínico de medicamentos biológicos semejantes que contienen insulina humana recombinante y análogos de la insulina (EMA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1) contempla la posibilidad de suspender el ensayo clínico de fase III.

3.2. Efectos deseados

Efectos deseados que respaldan la demostración de la biosimilitud con el producto de referencia:
Desde el punto de vista de la calidad:

La documentación sobre la calidad que se incluye en la solicitud de autorización de comercialización de Semglee es aceptable. Semglee se fabrica en la levadura *Pichia pastoris*, por lo que contiene variantes glicosiladas. No obstante, el producto de referencia Lantus-UE se fabrica en *E. coli* y no está glicosilado. Sin embargo, se han reducido en gran medida las especies glicosiladas en el producto en investigación y se especificarán en concentraciones bajas. Se demostró la similitud analítica con el estudio exhaustivo de la comparabilidad. No se prevé que la pequeña cantidad residual de variantes glicosiladas en Semglee tenga algún efecto sobre la eficacia, la seguridad o la inmunogenicidad. Además, se llevó a cabo un estudio de extrapolación analítica para comparar el producto biosimilar propuesto con el producto de referencia Lantus-UE y el producto de comparación Lantus-EE.UU. En general, la elección de los lotes del producto en investigación y de referencia fue adecuada si se considera la cantidad, la representatividad y las diferencias de antigüedad. Podría establecerse una extrapolación analítica entre el producto de referencia de la UE y el de los EE. UU. Por lo tanto, los estudios efectuados con el producto de referencia de los EE. UU también son pertinentes para la

presente solicitud.

Desde el punto de vista no clínico:

El programa farmacológico del solicitante para establecer la biosimilitud entre Semglee y Lantus (comercializado en la UE y los EE. UU.) se ajustaba, en líneas generales, a la guía sobre biosimilares de insulina del CHMP. Se evaluaron la fijación y la activación (es decir, autofosforilación) de las dos isoformas del receptor de la insulina (IR), IR-A y IR-B, además de los efectos metabólicos (captación de la glucosa, adipogénesis e inhibición de la lipólisis). Las pruebas de fijación y activación también se llevaron a cabo con el receptor IGF1 (IGF1R). Se analizó la actividad mitógena en el cultivo mediante el análisis de la proliferación de la línea celular en cultivo permanente de osteosarcoma humano Saos-2 en respuesta a la estimulación con Semglee y Lantus. Todos los ensayos revelaron una potencia similar entre Semglee y Lantus con respecto al parámetro analizado.

Desde el punto de vista clínico:

En el estudio GLARGCT100111 (fundamental FC y FD de fase I con pinzamiento en pacientes con DMT1), las estimaciones puntuales [IC del 90 %] del cociente de tratamiento de Semglee frente a Lantus-UE en cuanto a los parámetros FC primarios, $C_{\text{máx. ins}}$ y $AUC_{\text{últ.}}$, fueron 1,03 [0,97 a 1,10] y 1,01 [0,95 a 1,09], respectivamente, lo que indica perfiles farmacocinéticos similares entre Semglee y Lantus-UE.

Los resultados, obtenidos mediante LC-MS/MS, cuentan con el respaldo de un ELISA, aunque este análisis presentaba grandes deficiencias.

En el estudio de fase III (MYL-GAI-3001), se demostró la ausencia de inferioridad con respecto al cambio en la HbA1c. La diferencia en la media de mínimos cuadrados en el cambio de la HbA1c desde el periodo basal hasta la semana 24 entre el grupo que recibió Semglee y el que recibió Lantus fue del 0,03 % (error estándar, 0,046) y el IC del 95 % fue de -0,066 % a 0,117 %, el cual estuvo dentro del límite predefinido de ausencia de inferioridad del 0,4 %.

Los resultados de los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluidos los perfiles de glucosa plasmática en ayunas (FPG) y SMPG, la proporción de participantes que alcanzaron los objetivos glucémicos y los cambios en la dosis de insulina, fueron en general similares entre Semglee y Lantus en el estudio MYL-GAI-3001 y, por lo tanto, respaldan los resultados primarios.

3.3. Dudas y limitaciones sobre los efectos deseados

Desde el punto de vista de la calidad, se respalda la afirmación de similitud analítica entre el producto en investigación MYL-1501D y el producto de referencia Lantus aprobado en la UE, así como también la extrapolación analítica entre Lantus-UE y Lantus-EE.UU. No quedan otras dudas.

La determinación de los metabolitos M1 de la insulina glargina mediante el ensayo LC-MS/MS fue poco sensible (LLOQ = 0,2 ng/ml), sin embargo, la sensibilidad fue la esperada para ese nuevo análisis específico de la glargina en ese momento.

Este LLOQ elevado llevó a excluir aproximadamente un tercio de los participantes del análisis principal farmacocinético.

Sin embargo, el solicitante proporcionó los resultados de varios análisis de sensibilidad que incluyeron datos de todos los participantes del estudio y de algunos participantes con perfiles con un mínimo de mediciones evaluables y análisis de sensibilidad empleando diferentes LLOQ. Mediante los datos de todos estos análisis de sensibilidad se llegó a conclusiones semejantes y los criterios de equivalencia se cumplieron en todos los análisis. Por consiguiente, los resultados farmacocinéticos se consideran consistentes.

Por lo tanto, los resultados farmacocinéticos respaldan la conclusión sobre la biosimilitud.

No hubo una demostración formal de la equivalencia de los datos FD, ya que no es aceptable la exclusión *post-hoc* de los perfiles de GIR con una tasa de infusión de glucosa baja, es decir, $AUC_{GIR.0-30h} \leq 50 \text{ h*mg/kg/min}$. Aunque se preespecificó efectuar una revisión de tipo ciego de los datos con la posibilidad de excluir los perfiles de GIR bajos, no se especificó el valor de corte exacto. Además, la revisión se llevó a cabo con un sistema de doble ciego en cuanto a la secuencia, pero no en cuanto a la identidad de los participantes. A diferencia del análisis en el que se excluía a los pacientes con perfiles de GIR bajos, en el análisis en que no se excluía a esos participantes no se pudo mostrar equivalencia en cuanto a los criterios FD principales de valoración, $AUC_{GIR.0-30}$ y $GIR_{m\acute{a}x}$, (IC del 95 %: de 0,78 a 1,34 y de 0,85 a 1,28, respectivamente).

Aunque no hubo una demostración formal de la FD debido a que se superaron los márgenes del 80 % al 125 %, es aceptable considerar los criterios de valoración FD como criterios de valoración secundarios, ya que se cumplen los requisitos respectivos señalados en la guía sobre insulinas biosimilares: se ha establecido la similitud entre MYL-1501D y la insulina glargina de la UE con respecto a la caracterización analítica y las pruebas *in vitro* no clínicas mediante ensayos funcionales fiables. La similitud observada en los análisis analíticos y funcionales y la similitud farmacocinética hacen que sea poco probable que la variabilidad en los datos farmacodinámicos indique una disimilitud relacionada con el producto.

Además, según los siguientes resultados, todos los datos farmacodinámicos son consistentes y respaldan de forma razonable los datos de farmacocinéticos:

- El solicitante proporcionó resultados de análisis de sensibilidad complementarios que tuvieron diferentes valores de corte para la exclusión de datos (que incluyeron la no exclusión y la exclusión de perfiles con $AUC_{GIR} \leq 500 \text{ mg/kg/min}$). Las estimaciones puntuales obtenidas fueron similares y cercanas a 1 en todos los análisis realizados.
- Asumir una distribución normal podría haber sido una opción alternativa. El análisis de los datos sin transformación logarítmica de todos los participantes arrojó resultados dentro de los márgenes del 80 % al 125 %.
- No se pudo identificar una evidencia de inducción de un sesgo por exclusión de perfiles bajos.
- Se obtuvieron resultados similares para la comparación de MYL-1501D frente a Lantus-EE.UU. y Lantus-UE frente a Lantus-EE.UU.
- Los resultados FD coinciden bien con los resultados FC.

Además, la ausencia o la baja respuesta a la insulina (es decir, la ausencia o el bajo requerimiento de GIR) se distribuyó por igual entre los tratamientos y se produjo de forma inconsistente (por lo general, en solo 1 de cada 3 pinzamientos).

En conjunto, no hay indicios que respalden que los resultados del análisis farmacodinámico con intervalos de confianza del 95 % para MYL-1501D en comparación con Lantus-EU estén fuera de los límites preestablecidos (entre 80 % y 125 %) para los parámetros $AUC_{GIR0-30h}$ y $GIR_{m\acute{a}x}$ y que esto se deba a una diferencia en el perfil farmacodinámico. Los resultados farmacodinámicos pueden explicarse mejor debido a la intervariabilidad de los participantes del estudio.

Se consideran resueltas las incertidumbres iniciales.

3.4. Efectos no deseados

Se conoce bien el perfil de reacciones adversas de la insulina glargina, y el riesgo más importante es el de hipoglucemia.

Desde el punto de vista no clínico, no se han identificado problemas que indiquen efectos no

deseados exclusivos del producto en investigación.

Desde el punto de vista clínico, no hubo diferencias importantes en la tasa global de EADT, EAG, interrupciones del tratamiento debidas a EA, resultados de laboratorio, eventos hipoglucémicos, reacciones en el lugar de la inyección o de hipersensibilidad entre el grupo de tratamiento con Semglee y con Lantus en el estudio de fase III. Los eventos adversos obtenidos reflejaron los ya descritos en el RCP de Lantus.

En el estudio de fase III MYL-GAI-3001 se reportó al menos un 1 EADT en el 80,4 % de los pacientes del grupo que recibió Semglee y en el 86,0% del grupo que recibió Lantus. El porcentaje de pacientes con al menos un EAG fue del 6,4 % en el grupo que recibió Semglee y del 7,9 % en el grupo que recibió Lantus.

No hubo una gran diferencia en la incidencia de hipoglucemia (en todas las subcategorías) entre el grupo de tratamiento que recibió Semglee y el que recibió Lantus. Hasta la semana 24, en el grupo que recibió Semglee se produjeron 2,84 episodios cada 30 días, y en el grupo que recibió Lantus, 2,67 episodios cada 30 días. El 53,6 % de los pacientes del grupo que recibió Semglee y el 58,3 % de los pacientes del grupo que recibió Lantus presentaron por lo menos un episodio de hipoglucemia. El porcentaje de pacientes que reportaron al menos un episodio de hipoglucemia grave fue bajo y fue similar en el grupo que recibió Semglee (2,9 %, 8 pacientes) y en el grupo que recibió Lantus (2,2 %, 6 pacientes). Asimismo, hasta la semana 52 no se observaron diferencias importantes en la incidencia de hipoglucemia. En este estudio, no se observaron reacciones en el lugar de la inyección.

Se reportaron posibles reacciones alérgicas en 5 pacientes (1,8 %) en el grupo que recibió Semglee y en 6 pacientes (2,2 %) en el grupo que recibió Lantus (semana 52).

En el periodo basal del estudio, aproximadamente el 73 % de los pacientes dieron positivo en la prueba de anticuerpos antifármaco (AAF). Tras la semana 52, la incidencia de AAF disminuyó ligeramente en la misma medida en ambos grupos de tratamiento. Las concentraciones de AAF, medidas como porcentaje de fijación específica mediante el ELISA utilizado por el solicitante, también se mantuvieron constantes durante el estudio en ambos grupos de tratamiento. Dado que no hubo un aumento de la incidencia o la concentración de AAF durante el estudio, no se pudo determinar los AAF derivados del tratamiento. No hubo signos clínicos de anticuerpos neutralizantes; algunos pacientes presentaron un control glucémico bastante deficiente, pero, en estos casos, eran otros los motivos posibles (por ejemplo, una incidencia alta de hipoglucemia impidió el ajuste de la pauta posológica de insulina).

3.5. Dudas y limitaciones sobre los efectos no deseados

El ensayo de anticuerpos incluyó un paso para la eliminación del ligando unido porque, de lo contrario, las moléculas de anticuerpos con insulina unida no pueden detectarse en el ensayo RIPA utilizado. No se completó la eliminación del ligando unido, por lo que la concentración de anticuerpos puede ser mayor que la reportado. Sin embargo, esto no se considera de interés, ya que afecta a la insulina glargina de Mylan y al producto de referencia Lantus en la misma medida. Además, la concentración terapéutica de insulina es baja, por lo que, en la mayoría de los casos, solo una pequeña fracción de anticuerpos es bloqueada por la insulina adherida.

3.6. Evaluación de la relación riesgo-beneficio y análisis

3.6.1. Importancia de los efectos deseados y no deseados

Semglee se creó como un producto biosimilar a Lantus (insulina glargina). Cabe destacar que la

conclusión sobre la biosimilitud se basa en todas las pruebas del estudio de comparabilidad.

La demostración de la similitud estructural y funcional es la base de la creación de un medicamento biosimilar. Los resultados analíticos de las pruebas exhaustivas de biosimilitud indican que los productos pueden considerarse equivalentes.

Desde una perspectiva no clínica, se demostró la similitud entre Semglee y Lantus en cuanto a la funcionalidad *in vitro*, la mitogénesis, y los perfiles toxicológicos, toxicocinéticos y de tolerancia en el lugar de la inyección. Los resultados *in vitro* son la parte más importante del estudio de biosimilitud no clínica, ya que se prevé que este método arroje la caracterización más precisa de la acción de la insulina en su objetivo principal. Todos los efectos de la insulina que se observan *in vivo* son consecuencia de la interacción de la insulina (glargina) con su receptor asociado. Los resultados presentados respaldan esta afirmación sobre la similitud.

Desde el punto de vista clínico, la demostración de la similitud FC y FD en los estudios con pinzamiento normoglucémico se considera clave para poder llegar a una conclusión que implique una eficacia similar. Se pudo concluir que la FD es equivalente entre el producto en investigación y el de referencia, ya que varios análisis de sensibilidad arrojaron resultados consistentes y, por lo tanto, indican que la exclusión de pacientes debido al Límite de Cuantificación (LoQ) bastante alto del ensayo no sesgó los resultados. Por otro lado, no hubo una demostración formal de la similitud FD, y es muy probable que haya sido debido a la gran variabilidad en un mismo participante con respecto a la respuesta a la insulina glargina, que dio lugar a perfiles únicos de ausencia o requisito bajo de GIR en algunos participantes. Sin embargo, la similitud observada en los análisis analíticos y funcionales, y la similitud farmacocinética hacen que sea poco probable que la variabilidad en los datos farmacodinámicos indique una disimilitud relacionada con el producto. En esos casos, según la guía de las insulinas biosimilares, los criterios de valoración FD pueden considerarse secundarios. No hay indicios que respalden que los resultados del análisis farmacodinámico con intervalos de confianza del 95 % para MYL-1501D en comparación con Lantus-EU estén fuera de los límites preestablecidos (entre 80 % y 125 %) para los parámetros $AUC_{GIR0-30h}$ y GIR_{max} y que esto se deba a una diferencia en el perfil farmacodinámico. Los resultados farmacodinámicos pueden explicarse mejor debido a la intervariabilidad de los participantes del estudio. Los datos farmacodinámicos respaldan de forma razonable los resultados farmacocinéticos.

La demostración de un control glucémico similar con dosis de insulina similares en el estudio de fase III respalda la biosimilitud. Sin embargo, el estudio de fase III es menos sensible para mostrar una eficacia similar que el estudio de FC y FD.

Cabe esperar que los eventos adversos se produzcan con una frecuencia similar. En el estudio de eficacia y seguridad, no se observaron diferencias relevantes en la incidencia de eventos adversos, incluidos los eventos de hipoglucemia.

El estudio de fase III se ha diseñado para evaluar la inmunogenicidad. No se observó un aumento en la incidencia y la concentración de anticuerpos antifármaco (AAF) en cada grupo de tratamiento del estudio de fase III. Las reacciones en el lugar de la inyección y las posibles reacciones alérgicas tampoco dieron indicios de una mayor inmunogenicidad de Semglee en comparación con Lantus. No hubo indicios de anticuerpos neutralizantes.

3.6.2. Balance de la relación riesgo-beneficio

Si se toman todos los datos del estudio de comparabilidad, se demuestra la biosimilitud de Semglee con el producto de referencia Lantus. No se detectaron riesgos de Semglee distintos de los efectos conocidos de la insulina glargina.

Según la guía sobre insulina biosimilar, la extrapolación al uso intravenoso y a todas las indicaciones y

grupos etarios del medicamento de referencia es aceptable.

3.6.3. Consideraciones adicionales sobre el balance de la relación riesgo-beneficio

Aunque no se demostró formalmente la similitud de la FD, el solicitante proporcionó un argumento sólido de que se ha demostrado una evidencia general convincente de la biosimilitud, particularmente en función de los datos analíticos y funcionales, entre el producto en investigación y el de referencia. Los datos farmacodinámicos respaldan de forma razonable los resultados farmacocinéticos y la conclusión general sobre la biosimilitud.

3.7. Conclusiones

El balance general de la relación riesgo-beneficio de Semglee es positivo.

4. Recomendaciones

Resultado

En virtud de la revisión del CHMP de los datos sobre calidad, seguridad y eficacia, el CHMP considera por consenso que el balance riesgo-beneficio de Semglee es favorable en la siguiente indicación:

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños de 2 años o más.

Por lo tanto, el CHMP recomienda la concesión de la autorización de comercialización con las siguientes condiciones:

Condiciones o restricciones de suministro y uso

Medicamento de venta exclusiva con receta médica.

Otras condiciones y requisitos de la autorización de comercialización

Informes periódicos de seguridad

Los requisitos para presentar informes periódicos de seguridad sobre este medicamento se presentan en la Lista de Fechas de Referencia de la Unión Europea (lista EURD), prevista en el Artículo 107c(7) de la Directiva 2001/83/CE, y en cualquier actualización posterior que se publique en el sitio web de la EMA.

Condiciones o restricciones con respecto al uso seguro y eficaz del medicamento

Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización será quien lleve a cabo las actividades e iniciativas de farmacovigilancia necesarias que se detallan en el PGR aprobado que se presenta en el módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización posterior aprobada de dicho plan.

Se debe presentar un PGR actualizado en los siguientes casos:

- por solicitud de la Agencia Europea de Medicamentos;
- siempre que se modifique el sistema de gestión de riesgos, en especial tras obtener información nueva que pueda suponer un cambio importante en el perfil de riesgos y beneficios o como resultado de la consecución de un hito (de farmacovigilancia o de minimización de riesgos).