

## BIOSIMILARES DE INSULINA ¿QUÉ DEBEN SABER LOS MÉDICOS Y PACIENTES?

Sara Brito de González<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Militar Dr. "Carlos Arvelo", <sup>2</sup>Fenadiabetes.

Recibido para publicación 4 mayo 2023. Aceptado: 28 mayo 2023

### RESUMEN:

El desarrollo de los productos biológicos dirigidos al tratamiento de ciertas patologías (cáncer, y diabetes, entre otras), ha revolucionado el manejo de enfermedades graves y crónicas. Pero los altos costos asociados a su producción restringen la disponibilidad y accesibilidad de dichos medicamentos. Esta situación ha dado origen a una alternativa que puede facilitar este tipo de tratamiento, que han sido llamados Biosimilares, los cuales son productos bioterapéuticos muy similares a un biológico ya autorizado, pero obtenidos a un menor costo. Estos productos para su aprobación y uso pasan por un proceso riguroso de comparación con el original. En 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una guía destinada a proporcionar "principios globalmente aceptables" para la evaluación de biosimilares. El uso de análogos de insulina, ha representado un gran avance en el manejo de la diabetes. Por lo tanto, ha habido un gran interés en los enfoques para aumentar la disponibilidad de preparaciones de insulina análoga para las personas con diabetes y pudieran ser lo biosimilares, una alternativa viable desde el punto de vista de economía y seguridad.

**Palabras clave:** Biológicos, Biosimilares, Insulinas.

## INSULIN BIOSIMILERS WHAT SHOULD DOCTORS AND PATIENTS KNOW?

### ABSTRACT

The development of biological products aimed at the treatment of certain pathologies (cancer, and diabetes, among others), has revolutionized the management of serious and chronic diseases. However, the high costs associated with their production restrict the availability and accessibility of such drugs. This situation has given rise to an alternative that can facilitate this type of treatment, which have been called Biosimilars, which are biotherapeutic products very similar to an already authorized biologic, but obtained at a lower cost. These products for their approval and use go through a rigorous process of comparison with the original. In 2009, the World Health Organization (WHO) published guidance intended to provide "globally acceptable principles" for the evaluation of biosimilars. The use of insulin analogues has represented a great advance in the management of diabetes. Therefore, there has been great interest in approaches to increase the availability of analog insulin preparations for people with diabetes and could be biosimilar, a viable alternative from the point of view of economics and safety.

**Keywords:** Biologicals, Biosimilars, Insulins.

### Introducción

Los medicamentos biológicos (biológicos) son fármacos macromoleculares complejos que se fabrican a través de sistemas vivos. (1). La explosión en la evolución de estos medicamentos ha sido fundamental para abordar las estrategias de tratamiento con respecto al cáncer (anticuerpos monoclonales), las enfermedades autoinmunes, la diabetes (insulina humana) y la anemia (sustitutos de la eritropoyetina) entre otros (2). Además, la gama de terapias bioterapéuticas se sigue ampliando para incluir nanocuerpos, receptores solubles, inmunoterapias, vacunas sintéticas, inmunoconjugados, proteínas modificadas y otros. Estas terapias han surgido

como resultado de las contribuciones de las nuevas tecnologías y una mejor comprensión de la producción de líneas celulares, la identificación de proteínas, la expresión y la ingeniería molecular (3)

Existen varias complejidades asociadas con los procesos de desarrollo y fabricación de productos biológicos moleculares complejos de gran tamaño que se producen utilizando los organismos vivos y tecnologías de ADN recombinante. La terapia biológica es costosa y supone una carga financiera sustancial para los sistemas de salud.

La accesibilidad limitada de los productos biológicos y la expiración inminente de las patentes de muchos de

**Solicitar copia a:** Sara Brito de González (sarafindel@hotmail.com)

estas moléculas que están en el mercado, ha significado una gran oportunidad para otra rama de la medicina: Los Biosimilares (4).

Un biosimilar es un producto bioterapéutico que es muy similar a un producto biológico ya autorizado (en adelante, la “referencia” o el “originador”), sin diferencias clínicamente significativas en calidad, eficacia o seguridad. Los biosimilares brindan opciones de tratamiento adicionales, y la evidencia sugiere que su introducción puede generar ahorros para los sistemas de atención médica y ampliar el acceso a los productos biológicos (5).

La complejidad inherente de los productos biológicos y sus procesos de fabricación significa que es muy poco probable que sea posible crear copias verdaderamente idénticas (6). Los biosimilares se autorizan a través de un proceso separado basado en comparaciones directas rigurosas con el producto original correspondiente, que incluyen estudios analíticos, de inmunogenicidad y estudios clínicos comparativos (7). El objetivo es demostrar que el producto biosimilar no tiene diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia.

El establecimiento de estándares apropiados para la biosimilitud sigue siendo un área importante para el debate científico, legislativo y regulatorio (8) Además existen variaciones regionales en las prioridades y los recursos de atención de la salud, los derechos de propiedad intelectual y las políticas regulatorias (9). El resultado neto son discrepancias y brechas en el marco regulatorio para la aprobación de biosimilares a nivel mundial (10).

La necesidad de educación sobre biosimilares, y las discrepancias mencionadas pueden ser confusas o preocupantes para los profesionales de la salud, los pacientes y otras partes interesadas, y podrían contribuir a reducir la confianza en la calidad, eficacia y confiabilidad de estos agentes biológicos (11).

### Procesos regulatorios

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fue la primera autoridad reguladora en establecer un marco para la aprobación de biosimilares y emitió directrices en 2005 (12). Desde entonces, la agencia ha publicado directrices para biosimilares generales y específicas de productos adicionales y ha aprobado más de 30 productos biosimilares (13). En la última década, se

emitieron directrices en otros mercados estrictamente regulados, como Australia, Canadá, Japón, y los EE. UU. (4, 14-16). Además, en 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una guía destinada a proporcionar “principios globalmente aceptables” para la evaluación de biosimilares. Con el objetivo de ayudar a las autoridades reguladoras nacionales en otras regiones a otorgar licencias a los biosimilares propuestos, las directrices de la OMS se consideran un paso hacia la armonización global de los requisitos de aprobación de biosimilares (7).

El término medicamento “genérico” se utiliza para identificar medicamentos químicos de molécula pequeña que poseen una equivalencia estructural y terapéutica con un producto de referencia (generalmente uno cuyo período de patente ha llegado a su vencimiento). Por otro lado, los productos biológicos son más difíciles de caracterizar. Los productos biológicos son de cien a mil veces más grandes que los medicamentos sintéticos de molécula pequeña. Poseen varios cientos de aminoácidos que se combinan bioquímicamente en una secuencia definida, se producen utilizando organismos vivos y tecnologías de ADN recombinante (17).

Tal como lo define la FDA de los EE.UU., un producto biosimilar es un producto biológico que se aprueba en base a la demostración de que es muy similar a un producto biológico ya aprobado. (18). Estos productos se fabrican a través de procesos regulatorios estrictos y definidos después de haber sido sometidos a rigurosas evaluaciones comparativas analíticas, de inmunogenicidad y clínicas. Se debe demostrar que los productos biosimilares no tienen diferencias clínicamente significativas en términos de seguridad y eficacia con respecto al producto de referencia.

Ciertos países, como Rusia, instauran su propia ley para la aprobación de biosimilares, pero cumpliendo con la normas internacionales ya mencionados. Los biosimilares que fueron aprobados dentro de estos países siguieron programas completos de desarrollo clínico, que son idénticos a los de los productos biológicos originales (19).

La adopción de estándares regulatorios aprobados a nivel mundial promovería la confianza del paciente y del médico en la prescripción y el consumo de medicamentos biosimilares, respectivamente. También es importante recomendar enfáticamente que los fabricantes discutan la necesidad de ensayos, registros y actividades de farmacovigilancia posteriores a la aprobación de los biosimilares. Tal acción podría servir

para eliminar cualquier incertidumbre restante sobre la biosimilitud obtenida de los datos recopilados del ensayo de Fase I (20).

A nivel mundial, se espera que los biosimilares desempeñen un papel clave en la mejora del acceso de los pacientes a las terapias biológicas y aborden las preocupaciones sobre el costo creciente de la atención médica. De hecho, en Europa se ha observado un aumento en el uso de productos biológicos y una reducción en los precios de los medicamentos después de la introducción de los biosimilares.

### Biosimilares e Insulina

Entre las patologías que se benefician de las terapias biológicas, está la Diabetes Mellitus, cuya prevalencia ha venido creciendo exponencialmente desde hace varias décadas y el uso de insulina también ha aumentado drásticamente, en parte debido a la creciente comprensión de su papel en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (T2D). En todo el mundo, la prevalencia de la diabetes tipo 1 (T1D) es de 0,95 por cada mil personas, para un total de aproximadamente 7,5 millones de personas que requieren insulina en múltiples dosis diarias de la población mundial de 7.900 millones. Además, se estima que 30,2 millones de personas con DT2 reciben tratamiento con insulina en todo el mundo, utilizando más de 500 000 millones de unidades de insulina por año (21).

Muchas personas con diabetes usan insulina humana biosintética (BHI) producida por tecnología de ADN recombinante, las cuales están el mercado desde los años ochenta. Pero en el desarrollo de nuevas insulinas mejoradas aparecen los análogos de insulina y en 1996 estuvo disponible el primer análogo de insulina de acción rápida la insulina Lispro (22) y cuatro años más tarde, en 2000, se aprobó el primer análogo de acción prolongada, la insulina glargina (23). Aunque algunos consideran que las preparaciones de insulina humana son similares en eficacia y beneficio a los análogos de insulina, existe evidencia razonable que sugiere que los análogos de insulina son superiores. Por lo tanto, existe un gran interés en los enfoques para aumentar la disponibilidad de preparaciones de insulina análoga para las personas con diabetes, pero esto se ha visto limitado por los altos costos de estas preparaciones, por lo que la posibilidad del acceso a Biosimilares pudiera ayudar a que los pacientes reciban un producto con similares características al original a un menor costo.

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) sugirió tres niveles de similitud que se pueden usar en caracterizar productos farmacéuticos biológicos complejos como insulina, con el objetivo de ayudar a los prescriptores a ofrecer análogos de insulina biosimilares apropiados para personas con diabetes tratados con productos existentes más costosos.

La FDA define un biosimilar como un producto biológico de seguimiento que “muy similar al producto de referencia a pesar de diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos”, y no tener “diferencias clínicamente significativas con respecto al producto de referencia en seguridad, pureza y potencia”

Teniendo en cuenta estas consideraciones, los estudios sobre la eficacia de una variedad de preparaciones de insulina biosimilares muestran resultados satisfactorios. Un metanálisis de 14 ensayos controlados aleatorios con 6.188 participantes que recibieron formulaciones de insulina biosimilar de acción prolongada y corta en comparación con sus productos de referencia no mostró diferencias significativas en la HbA1c o el cambio de glucosa en ayunas a las 26 o 52 semanas, o en la hipoglucemia total o hipoglucemia grave, sin diferencias en estos resultados para los participantes del estudio con DT1 o DT2 analizados por separado. También se evaluó la inmunogenicidad de la insulina y no se informaron diferencias en la formación de anticuerpos contra la insulina entre los productos de referencia y cualquiera de las preparaciones de insulina biosimilares (24).

De acuerdo con las normas de realización del ensayo de los biosimilares de insulinas, como medicamentos biológicos, en la etapa no clínica, se evalúan las características fisicoquímicas de la molécula, incluidas la secuencia de aminoácidos, el tamaño, la carga, el punto isoelectrico y la hidrofobicidad, las modificaciones postraduccionales, los datos sobre la conformación de macromoléculas, el grado de contaminación y los tipos de contaminantes. Y también la relación con el receptor de insulina y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), evaluando así la actividad metabólica del biosimilar en comparación con el medicamento original (25).

Por otro lado, la fase clínica del ensayo se centra en la evidencia de la equivalencia terapéutica del biosimilar con el medicamento de referencia (medicamento original). El método más sensible es el ensayo de clamp euglucémico hiperinsulinémico (CEH) cruzado, doble ciego, con una inyección subcutánea única del bioanálogo (biosimilar) y el medicamento

original (medicamento de referencia) de la insulina. Durante el ensayo se examinan los perfiles “tiempo – concentración” y “tiempo – acción”, lo que refleja la farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (FD) del medicamento. En general, durante este ensayo se evalúa la inmunogenicidad del biosimilar en comparación con los medicamentos originales mediante la determinación de anticuerpos específicos.

La tercera fase del ensayo se centra en la evaluación de la eficacia clínica y la seguridad del biosimilar de insulina en comparación con el medicamento original, mediante la realización de un ensayo clínico aleatorizado, con un diseño “no inferioridad”, con una estimación de la cantidad de hipoglucemias, dosis de insulina, eventos adversos (EA), si se logran los mismos objetivos de control glucémico. También se evalúa la concentración inicial y la dinámica de acumulación de anticuerpos anti-insulina (AAI) (26).

Sin embargo, la evidencia de bioequivalencia no significa que el medicamento sea intercambiable. Bioequivalencia e intercambiabilidad no son conceptos idénticos. La prueba de bioequivalencia con respecto a un medicamento original permite aprobar el biosimilar para el uso clínico.

En el aspecto clínico la intercambiabilidad significa, que el cambio del medicamento original al biosimilar no empeorará los hallazgos del tratamiento, y todos los efectos clínicos del medicamento original se reproducirán por un medicamento biosimilar. Esto permite, con menos pérdidas financieras, lograr los efectos clínicos comparables a los del medicamento de referencia (original). La intercambiabilidad del medicamento es determinada por los organismos reguladores (27).

En Europa, la institución responsable de evaluar las indicaciones de los biosimilares es la Agencia Europea del Medicamento, (EMA, por sus siglas en inglés) que junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos, se encargan en general de que los biosimilares se aprueben bajo unas normas regulatorias muy estrictas. La EMA, la OMS y la FDA han desarrollado, junto con otras agencias reguladoras, una normativa específica para los medicamentos biosimilares (28).

Por primera vez la insulina glargina apareció en el mercado mundial en el año 2000, convirtiéndose en el análogo de insulina basal más utilizado en el mundo (29). La patente para producir la insulina glargina original expiró en Europa y en los Estados Unidos en el

año 2014. Después de esto, varias compañías lanzaron la producción de biosimilares de insulina glargina, registrándolos en los países de la Unión Europea, Australia, Japón, el Reino Unido, los Estados Unidos, la Federación de Rusia y los países de la Comunidad de Estados Independientes (CEI).

La compañía de Eli Lilly en Estados Unidos, lanzó el biosimilar de la insulina glargina LY2963016 (Basaglar®), aprobado en Europa y en los Estados Unidos en el año 2015. Se han realizado los ensayos, que confirman bioequivalencia, eficacia y también seguridad inmunológica y clínica de este biosimilar. Los ensayos han demostrado la similitud en FC y FD, el alcance de los valores objetivo de glucemia, la frecuencia de hipoglucemia y la comparabilidad de dosis en comparación con la insulina original Lantus® (30,31).

El biosimilar de la insulina glargina MYL-1501D (Semglee®), fabricado por Mylan Pharmaceuticals Inc, EE, fue aprobado en los países Europeos en el año 2018. La bioequivalencia de este biosimilar de insulina glargina original fue probada durante un ensayo de FC y FD doble ciego, aleatorizado, cruzado, utilizando el clamp euglucémico, en 114 pacientes con DM tipo 1 (32).

También compararon la eficacia y la seguridad de la insulina Semglee® y la insulina glargina de referencia, en un ensayo abierto, aleatorizado de fase III de 52 semanas en 588 pacientes con DM tipo 1. Este ensayo no demostró diferencias clínicamente significativas en el nivel de reducción de HbA1c (el ensayo “no inferioridad”), hipoglucemias totales y nocturnas, reacciones locales y generalizadas, inmunoseguridad (33,34).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la insulina biosimilar de glargina MYL-1501D (Semglee®) en 2021, reconociéndola no sólo como biosimilar e inmunológicamente segura, sino también como intercambiable con la insulina glargina original (34). Esto significa, que el biosimilar tiene la misma eficacia clínica y seguridad que el medicamento de referencia; las mismas indicaciones y contraindicaciones de prescripción e igual dosis. Esto facilita el trabajo de los médicos durante la transición del medicamento original al biosimilar, sin necesidad de cambiar la dosis y aumentar la frecuencia de autocontrol (34,35).

En la Federación de Rusia la insulina glargina fue registrada para su uso en marzo de 2003. Después de la pérdida de exclusividad con la insulina Lantus®, en el territorio de la Federación de Rusia, la compañía

Geropharm comenzó a desarrollar y realizar el ciclo completo de producción del biosimilar de la insulina glargina GP40061 (RinGlar®), que cumple con los requisitos de GMP e ISO 9001 (36).

Se comparó la FC y FD de la insulina GP40061 (RinGlar®) “GEROPHARM” Rusia con el análogo original de insulina glargina GmbH (Lantus®) Sanofi-Aventis, Alemania Deutschland, en dos centros: Institución Federal Estatal Presupuestaria del Centro Nacional Médico Endocrinológico de Investigación del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia e Institución Federal Estatal Presupuestaria del Centro Nacional de Investigación Médica V.A. Almazov del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia.

Este fue un ensayo aleatorizado cruzado, doble ciego, con participación de 42 pacientes con DM tipo 1 de 18 a 65 años de edad, realizado de acuerdo con los requisitos europeos y nacionales del estudio de los bioanálogos (biosimilares) con una definición del 80–125 % de los límites de equivalencia. La Comisión Estatal de Examen demostró que el biosimilar GP40061 (RinGlar®) y el análogo original de insulina Lantus® tenían perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos comparables. El intervalo de confianza para las relaciones geométricas del área bajo la curva de velocidad de infusión de glucosa del AUC GIR0–t del medicamento original y RinGlar® fue de 85–116 %, lo que confirma la alta similitud de la insulina RinGlar® con el medicamento original glargina (37).

También durante el ensayo se realizó un monitoreo de los eventos adversos (EA). En el grupo de biosimilar y en el grupo de medicamento original, se registraron 12 y 10 EA, respectivamente, lo cual no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos. También durante el ensayo se realizó un monitoreo de los eventos adversos (EA). Por lo tanto, según los resultados del ensayo realizado, cruzado, comparativo doble ciego, aleatorizado de FC y FD, utilizando el método de la hidroxietil almidón (HEA) en pacientes con DMT1, los medicamentos de insulina RinGlar® y Lantus® son equivalentes. La comparabilidad de estos medicamentos también se confirma según los datos de seguridad obtenidos.

El siguiente paso de estudio de la biosimilaridad de la insulina RinGlar® en comparación con el medicamento de referencia Lantus® fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico de fase III en grupos paralelos, controlado activamente, abierto de 26 semanas con participación de 180 pacientes con DM tipo 1 de 18 a 65 años de edad. La

insulina RinGlar® y la insulina Lantus® se administraron 1 vez al día con una pluma precargada, la titulación de insulinas se realizó durante las primeras 4 semanas (38).

La frecuencia de respuesta inmune fue similar en GP-Gla y Sa-Gla ( $p = 1.000$ ). Los grupos fueron similares en términos de otros puntos finales de seguridad. El cambio medio de HbA1c desde el inicio fue -0,66 % para GP-Gla y -0,77 % para Sa-Gla, y no difirió entre los grupos ( $p = 0,326$ ). Las dosis de insulina, la glucosa plasmática en ayunas y los perfiles de glucosa de siete puntos fueron similares entre los grupos. Conclusión: GP-Gla y Sa-Gla demostraron una seguridad y eficacia similares.

En el mercado farmacéutico ruso, también se ha registrado un biosimilar de la insulina análogo de acción ultracorta aspart. Los resultados de los análisis del biosimilar de insulina aspart GP40071 (GP-Asp, GEROPHARM) (RinFast®) mostraron su similitud física, química y funcional (FD *in vitro*) con el comparador medicamento original NovoRapid® Penfill® (Nov-Asp, Novo Nordisk) (39).

Desde el punto de vista clínico la seguridad y la eficacia de la insulina aspart GP40071 (GP-Asp) y NovoRapid® (NN-Asp) se compararon en un ensayo clínico aleatorizado, abierto, controlado, de 26 semanas de duración, de no menos eficacia que la fase III con control activo (40). En estos estudios, la insulina aspart GP40071 (RinFast®) demostró ser similar al medicamento original en términos de FC, FD y seguridad. La legislación rusa está sincronizada con los estándares europeos en lo que respecta a los enfoques para la demostración de la similitud de los medicamentos biosimilares de la insulina (40).

En Venezuela es el Instituto Nacional de Higiene” Rafael Rangel”, organismo regulatorio para el registro de productos farmacéuticos en el país, al cual le corresponde con sus propias normas y de acuerdo con Normativas internacionales como las de la OMS poder autorizar el uso de productos biosimilares en nuestro país, como se ha hecho desde hace varios años.

## Conclusiones

Dado que los productos biológicos originales requieren un extenso programa de investigación, estos medicamentos suelen ser bastante caros y muchos pacientes no pueden pagarlos sin programas de seguro. Los medicamentos biosimilares al partir del conocimiento científico del medicamento biológico

de referencia ya autorizado requieren menos estudios clínicos. Si un biosimilar es comparable en seguridad y eficacia a su producto de referencia, los datos son extrapolables. Al tomar como punto de partida resultados ya contrastados, se abarata el proceso de fabricación. De ahí que los biosimilares sean una opción terapéutica menos costosa y asequible a un mayor número de pacientes.

## Referencias

- Espiritu MJ, Collier AC, Bingham J. A 21st-Century Approach to Age-Old Problems: The Ascension of Biologics in Clinical Therapeutics. *Drug Discov Today* [Internet]. 2014;19(8):1109-1113. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.01.008>.
- Miller HI. Biotech is defining moments. *Trends Biotechnol* [Internet]. 2007;25(2):56-59. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.12.001>
- Bannas P, Hambach J, Koch-Nolte F. Nanobodies and Nanobody-Based Human Heavy Chain Antibodies as Antitumor Therapeutics. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1603. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01603>.
- U.S. Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; [Internet]. 2015 [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>
- Quintiles IMS, European Commission. The impact of biosimilar competition on price, volume, and market share - update [Internet]. 2017 European Commission [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/Newsroom/cf/itemdetail.cfm?item\\_id59146&lang5en](http://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/Newsroom/cf/itemdetail.cfm?item_id59146&lang5en).
- Christl LA, Woodcock J, Kozlowski S. Biosimilars: The US regulatory framework. *Annu Rev Med* [Internet]. 2017;68:243-254. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051215-031022>.
- Expert Committee on Biological Standardization, World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Geneva, Switzerland: World Health Organization; [Internet]. 2009 [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: [http://www.who.int/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIO\\_THERAPEUTICS\\_FOR\\_WEB\\_22APRIL2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf). Accessed June 20, 2017.
- Gascon P, Tesch H, Verpoort K, Rosati MS, Salesi N, Agrawal S, *et al.* Clinical experience with Zarzio in Europe: What have we learned? *Support Care Cancer* [Internet]. 2013;21:2925-2932. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1911-7>.
- McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs* [Internet]. 2011;3:209-217 <https://doi.org/10.4161/mabs.3.2.15005>.
- Heinemann L, Khatami H, McKinnon R, Home P. An overview of current regulatory requirements for approval of biosimilar insulins. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2015;17:510-526. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0362>.
- Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, *et al.* Awareness, knowledge, and perceptions of biosimilars among specialty physicians. *Adv Ther* [Internet]. 2017;33:2160-2172. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0431-5>.
- Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. London, U.K.: European Medicines Agency; [Internet]. 2005 [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf).
- European Medicines Agency. European public assessment reports. European Medicines Agency [Internet]. [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl5pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid5WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl5pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid5WC0b01ac058001d124).
- Therapeutic Goods Administration, Department of Health, Australian Government. Biosimilar Medicines Regulation. Version 2.1. Canberra, Australia: Department of Health, Australian Government; [Internet]. 2018 [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/biosimilar-medicines-regulation.pdf>.
- Health Canada. Guidance Document: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs. Ottawa, Ontario, Canada: Health Canada; [Internet]. 2016 [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/brgtherap/applicdemande/guides/seb-pbu/seb-pb-2016-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applicdemande/guides/seb-pbu/seb-pb-2016-eng.pdf).
- Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-On Biologics. Tokyo, Japan: Ministry of Health, Labour and Welfare; [Internet]. 2009 [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/files/000153851.pdf>.
- Sekhon B, Saluja V. Biosimilars: An overview. *Biosimilars* [Internet]. 2011;1:1-11. <https://doi.org/10.2147/BS.S16120>
- US FDA. Biosimilar Development, Review, and Approval; FDA: Rockville, MD, USA, [Internet]. 2017. [citado 10 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval>
- Kumar R, Sigala S. Biosimilars: Regulatory Status and Implications across the World. *J. Pharm.* [Internet]. 2016;4:1-14. <https://doi.org/10.4172/2329-6887.S3-002>
- Webster CJ, Woollett GR. A "Global Reference" Comparator for Biosimilar Development. *BioDrugs* 2017;31:279-286. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0227-4>
- Zachary T. Bloomgarden. Biosimilar insulin concepts.

- Editorial. *J Diabetes* 2022;14:231-235. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13267>
22. Humalog (insulin lispro injection, USP [rDNA origin]) for Injection product information. [Internet]. 2022 [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/020563s115lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020563s115lbl.pdf)
  23. LANTUS® (insulin glargine injection) for subcutaneous injection product information. 2022 [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021081s072lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021081s072lbl.pdf)
  24. Yang LJ, Wu TW, Tang CH, Peng TR. Efficacy and immunogenicity of insulin biosimilar compared to their reference products: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2022;22(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00944-5>.
  25. European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) [Internet]. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf).
  26. Ghosh S, Bose S, Gowda S, Mukhopadhyay P. Biosimilar insulins – What a clinician needs to know? *Indian J Endocr Metab* [Internet]. 2019;23:400-406. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: [ema.europa.eu/en/documents/scientific-](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-)
  27. Sobre el procedimiento para determinar la intercambiabilidad de los medicamentos de uso médico. Resolución del Gobierno de la Federación de Rusia del 5 de septiembre de 2020 N° 1360. El documento está disponible en el enlace [citado 15 Marzo 2023]. <https://docs.cntd.ru/document/565687356>. Fecha de acceso: el 14 de agosto de 2022.
  28. Larráyo B. Medicamentos biosimilares: Concepto, regulación y controversia en su utilización. [Internet] BITn: 2015. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/DE53CC41-56A2-463D-8FFF-ADAAEF491149>.
  29. Hilgenfeld R, Seipke G, Berchtold H, Owens DR. The Evolution of Insulin Glargine and its Continuing Contribution to Diabetes Care. *Drugs*. [Internet]. 2014;74(8):911-927. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0226-4>PubMed: 24866023.
  30. Linnebjerg H, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, *et al.* Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care* [Internet]. 2015;38(12):2226-2233. <https://doi.org/10.2337/dc14-2623>
  31. Ilag LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, *et al.* Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2016;18(2):159-168. <https://doi.org/10.1111/dom.12584>.
  32. Heise T, Donnelly C, Barve A, Aubonnet P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence of proposed biosimilar MYL-1501D with US and European insulin glargine formulations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2020;22(4):521-529. <https://doi.org/10.1111/dom.13919>.
  33. Blevins TC, Barve A, Sun B, Ankersen M. Efficacy and safety of MYL-1501D vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks: Results of the INSTRIDE 1 phase III study. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2018;20(8):1944-1950. <https://doi.org/10.1111/dom.13322>.
  34. Sun B, Sengupta N, Rao A, Donnelly C, Waichale V, Roy AS, *et al.* Similar immunogenicity profiles between the proposed biosimilar MYL-1501D and reference insulin glargine in patients with diabetes mellitus: the phase 3 INSTRIDE 1 and INSTRIDE 2 studies. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2021;21(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00797-4>.
  35. Generics and biosimilars initiative biosimilars of insulin glargine [Internet]. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Biosimilars-of-insulin-glargine>
  36. GEROPHARM's experience in the development of biotechnological products is in demand at the international level. Press releases. [Internet]. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=85083>(access date:01/15/2022) (in Russ.).
  37. Mayorov AY, Drai RV, Karonova TL, Avdeeva OI, Makarenko IE, Koksharova EO, *et al.* Evaluation of biosimilarity of RinGlar® (GEROPHARM LLC, Russia) and Lantus® (Sanofi–Aventis Deutschland GmbH, Germany) using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique in patients with type 1 diabetes: double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Mellitus* [Internet]. 2020;23(4):304-315. <https://doi.org/10.14341/DM10095>
  38. Karonova TL, Mosikian AA, Mayorov AY, Makarenko IE, Zyangirova ST, Afonkina OA, *et al.* Safety and efficacy of GP40061 compared with originator insulin glargine (Lantus®): a randomized open-label clinical trial. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2020;9(4):263-273. <https://doi.org/10.2217/cer-2019-0136>.
  39. Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Mayorov A, Galstyan GR, Vikulova OK. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus* [Internet]. 2021;24(1):76-79. [citado 15 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
  40. Karonova TL, Mayorov AY, Magruk MA, Zyangirova ST, Grigoryeva IV, Khmel'nitski OK, *et al.* Safety and efficacy of GP40071 compared with originator insulin aspart (NovoRapid® Penfill®) in Type 1 diabetes mellitus. *J Comp Eff Res*. [Internet]. 2021;10(9):763-775. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0208>.