

I biosimilari dell'insulina

L'Evoluzione della
Diabetologia alla luce del
Piano Nazionale Diabete

XX CONGRESSO
NAZIONALE
2015



Centro Congressi
Magazzini del Cotone
Genova

13|16
MAGGIO 2015

Seconda Università degli Studi di Napoli
Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sezione di Farmacologia "L. Donatelli"



Genova, 15 maggio 2015

Francesco Rossi

Dichiarazione conflitto di interesse

Il sottoscritto **Francesco Rossi**,
in qualità di **relatore** all'evento, *ai sensi dell'art. 3,3 sul Conflitto di interessi, pag. 17 del
Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,*

DICHIARA

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti
soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

**ALLERGAN – OTZUKA PHARMACEUTICAL – NOVARTIS – TAKEDA – SANOFI AVENTIS – GSK – ITALFARMACO –
BAYER.**

Napoli, 15/05/2015



SECONDA UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI
MEDICINA SPERIMENTALE

Outline

- Concetto di farmaco biotecnologico
- Concetto di biosimilare
- Position paper SIF sui biosimilari
- Biosimilare di insulina glargine
- Studi eseguiti per l'approvazione del biosimilare insulina glargine
- Conclusioni

I progressi in farmacologia: le biotecnologie

Vengono prodotti i primi anticorpi monoclonali

Viene sviluppata la tecnica dell'impronta genetica del DNA. Viene sviluppato il primo vaccino geneticamente modificato

Identificazione dei geni di suscettibilità ai tumori mammari ed ovarici BrCa1 e BrCa2

Viene approvato bevacizumab primo farmaco anti-angiogenesi

Crizotinib in ALK-NSCLC; tasso di risposta senza precedenti

1960 1979 1982 1984 1987 1994-95 2002 2004 2006 2010

Scoperto il cromosoma Philadelphia; rappresenta il marcatore caratteristico della leucemia mieloide cronica

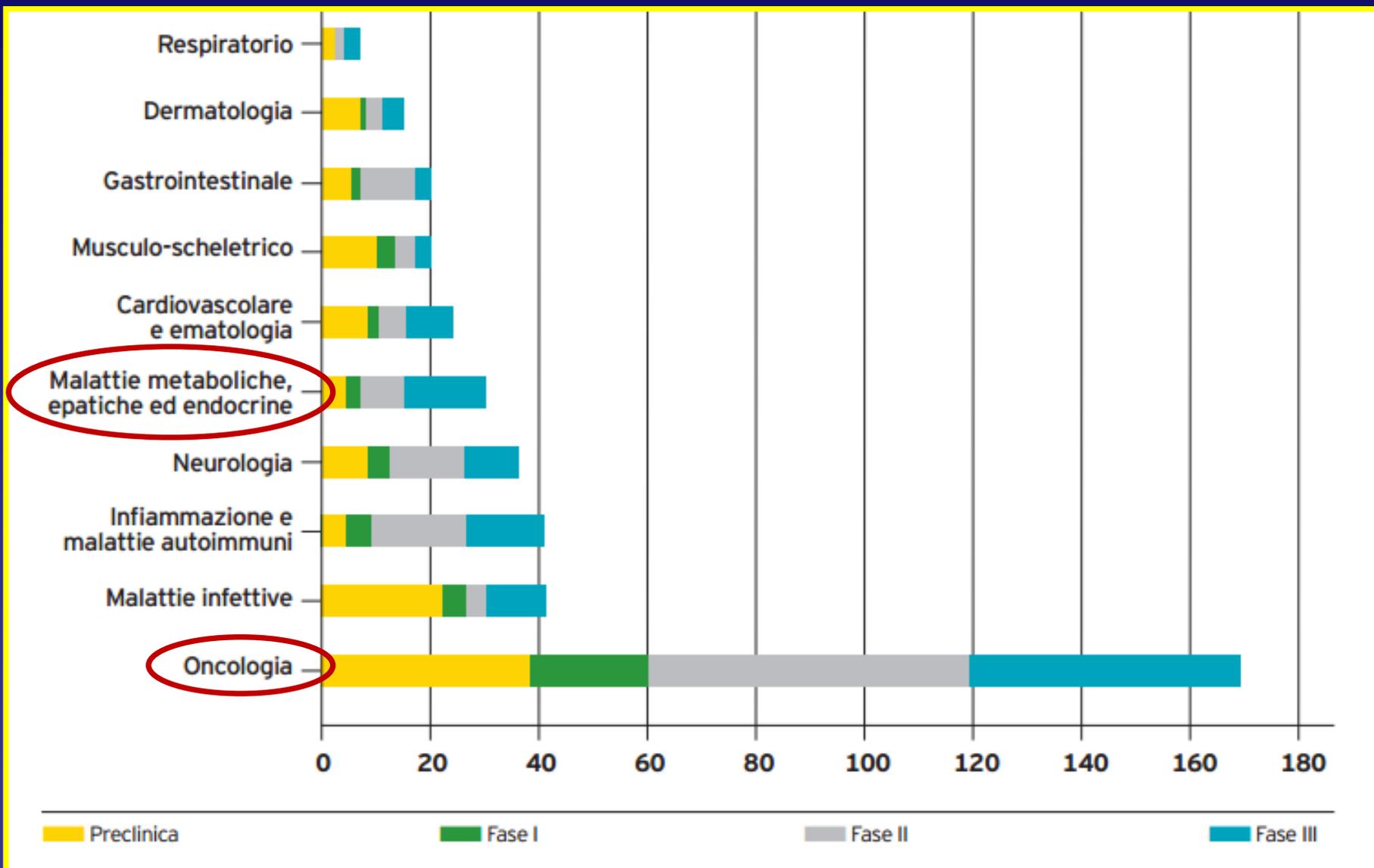
Humulin, umana l'insulina prodotta utilizzando batteri geneticamente modificati, è il primo farmaco biotech approvato dalla FDA per il trattamento del diabete

Humatrope (somatropina) viene usato per curare la deficienza del fattore di crescita

Riscontrata mutazione BRAF in melanoma

Viene autorizzato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) il primo biosimilare (Omnitrope-somatropina)

Analisi dei prodotti biotech per area terapeutica e fase di sviluppo



Definizione di Farmaco biologico/biotecnologico

Farmaco il cui **principio attivo** è rappresentato da una sostanza (generalmente una proteina ad alto peso molecolare) **prodotta** naturalmente **da un organismo vivente** (microrganismi o cellule animali) (**farmaco biologico** propriamente detto) **oppure** farmaco derivante **da una sorgente biologica** attraverso l'utilizzo delle **tecniche del DNA ricombinante** (**farmaci biotecnologici**).



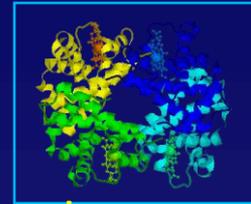
Farmaco biologico

emoderivati, immunoglobuline,
vaccini tradizionali.

Farmaco biotecnologico

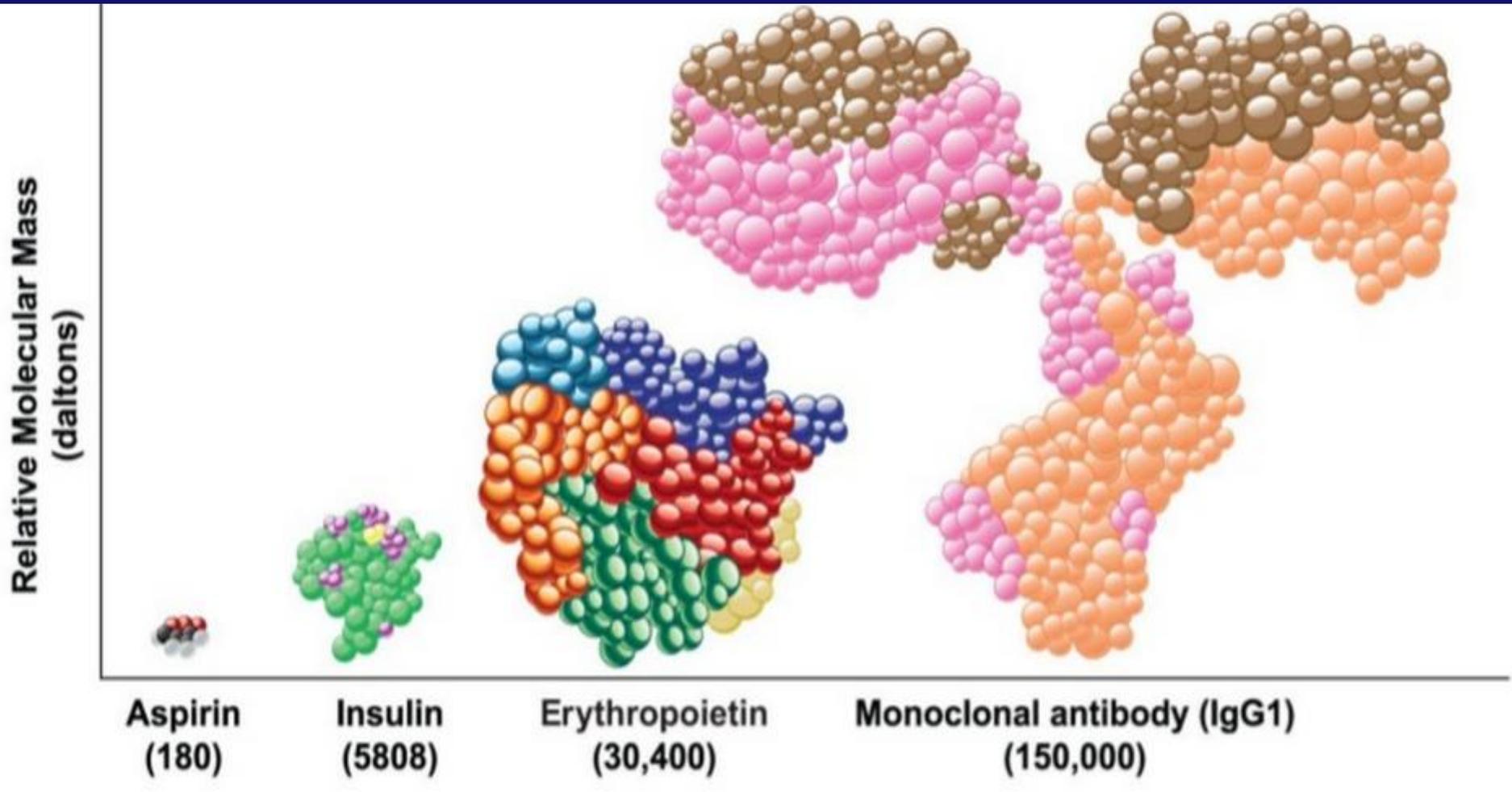
anticorpi monoclonali,
vaccini ricombinanti.

Caratteristiche di un farmaco biologico/biotecnologico



- Molecola di **dimensioni molto grandi e molto complessa**
- **L'azione farmacologica è in funzione della composizione molecolare, della sua forma e struttura tridimensionale**
- Lo sviluppo richiede l'identificazione di una nuova proteina o altra entità chimica
- Le **tecniche di produzione** sono **complesse** e dipendono da:
 - Substrato biologico/organismo (cellula ospite utilizzata, plasmidi impiegati per trasfettare/infettare la cellula ospite)
 - Fattori ambientali
 - Materiale e condizioni di crescita/fermentazione
 - Possibile manipolazione genetica
 - Metodiche di estrazione e purificazione
- Per l'autorizzazione all'immissione in commercio si valutano gli studi relativi alla posologia, all'efficacia clinica e alla sicurezza

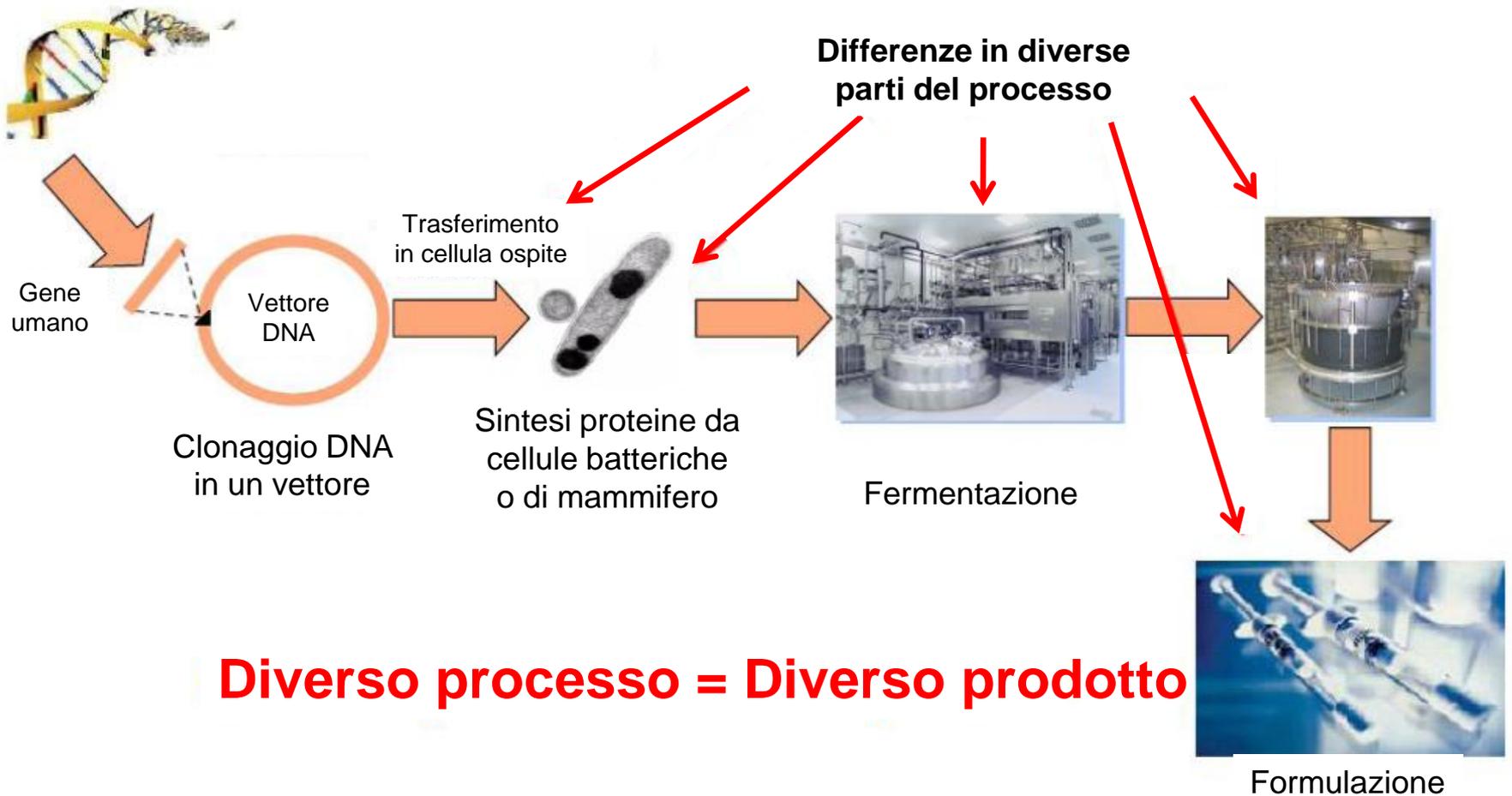
Complessità dei farmaci biologici



“Il processo è il prodotto”

A differenza dei farmaci tradizionali ottenuti per sintesi chimica, **la struttura molecolare** dei farmaci biologici è strettamente **dipendente dal processo di produzione** che può durare mesi e che comprende tappe complesse

Il processo produttivo di un farmaco biologico è complesso



Farmaci Biologici/Biotecnologici disponibili in commercio

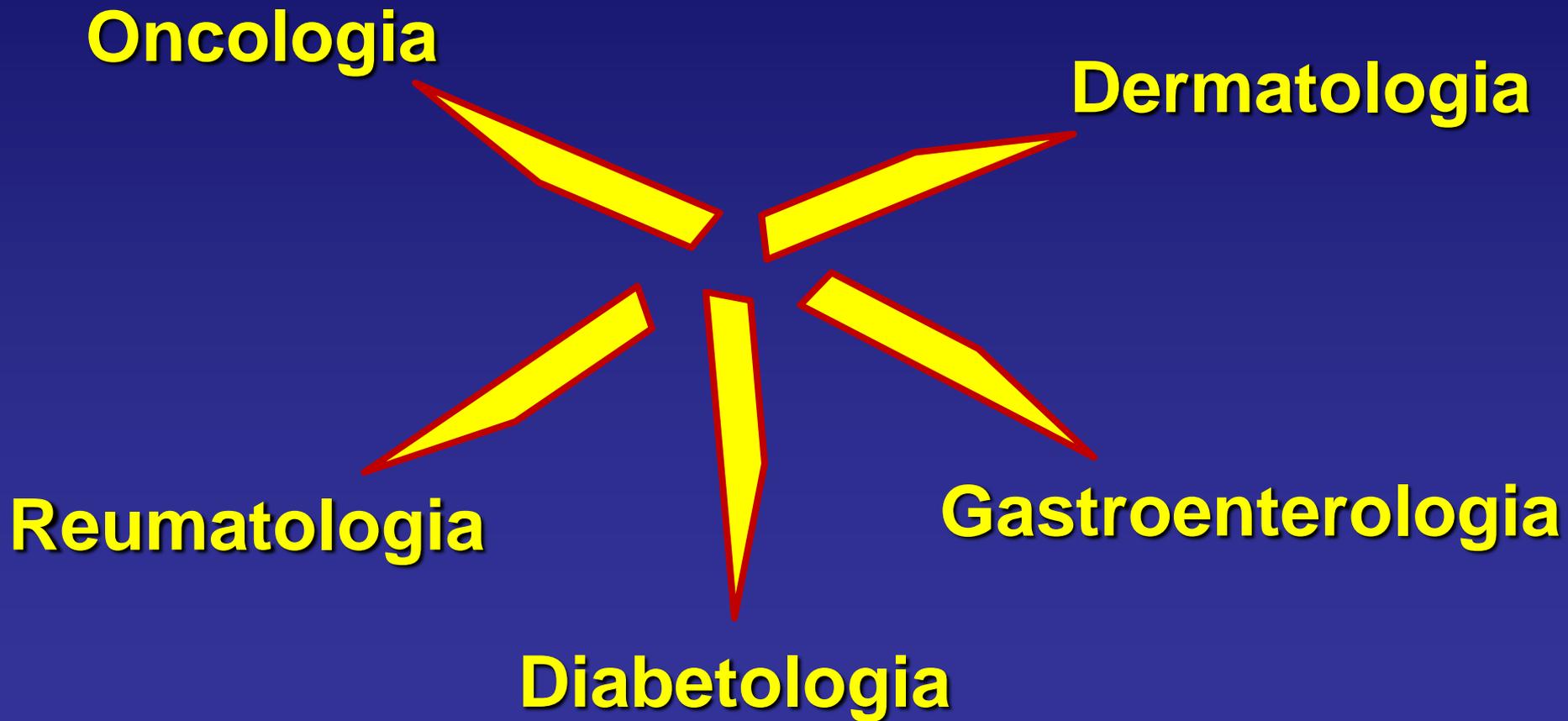
Le principali classi di farmaci biologici/biotecnologici includono:

1. **Anticorpi monoclonali** (adalimumab, rituximab, ranibizumab, trastuzumab, panitumumab, certolizumab, golimumab, infliximab, canakinumab, tocilizumab, cetuximab, bevacizumab, omalizumab, natalizumab, palivizumab, ustekinumab, brentuximab vedotin, pertuzumab, eculizumab)
2. **Inibitori delle tirosin-chinasi** (sorafenib, sunitinib, imatinib, regorafenib, erlotinib)
3. **Citochine e loro antagonisti recettoriali** (interferone-alfa, aldesleukin)
4. **Proteine di fusione** (etanercept, aflibercept, abatacept)
5. **Ormoni** (insulina, eritropoietina, somatotropina)
6. **Fattori di crescita (G-CSF)**
7. **Fattori della coagulazione**
8. **Vaccini (tradizionali e ricombinanti)** (vaccino anti-epatite B, anti-HPV)



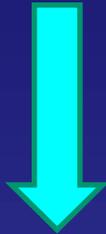
Pur essendo molecole di sintesi chimica, gli ITK rientrano tra i farmaci cosiddetti “biologici” perché farmaci “a bersaglio (target)” o ancora “intelligenti”, con una specificità d’azione con conseguente minore tossicità.

Applicazioni terapeutiche dei farmaci biologici/biotecnologici



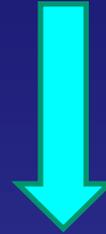
Farmaci con brevetto scaduto

Farmaci tradizionali



Farmaci generici/equivalenti

Farmaci biologici/biotecnologici



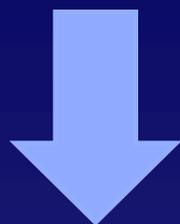
Farmaci biosimilari

Farmaci biosimilari

Si definiscono **biosimilari** quei farmaci biologici/biotecnologici il cui **principio attivo è analogo, ma non identico per caratterizzazione e produzione**, a quello del medicinale di riferimento.

Con il termine **biosimilare** viene quindi indicato **un farmaco simile (e non identico) ad un farmaco biologico/biotecnologico** già autorizzato all'immissione in commercio e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.



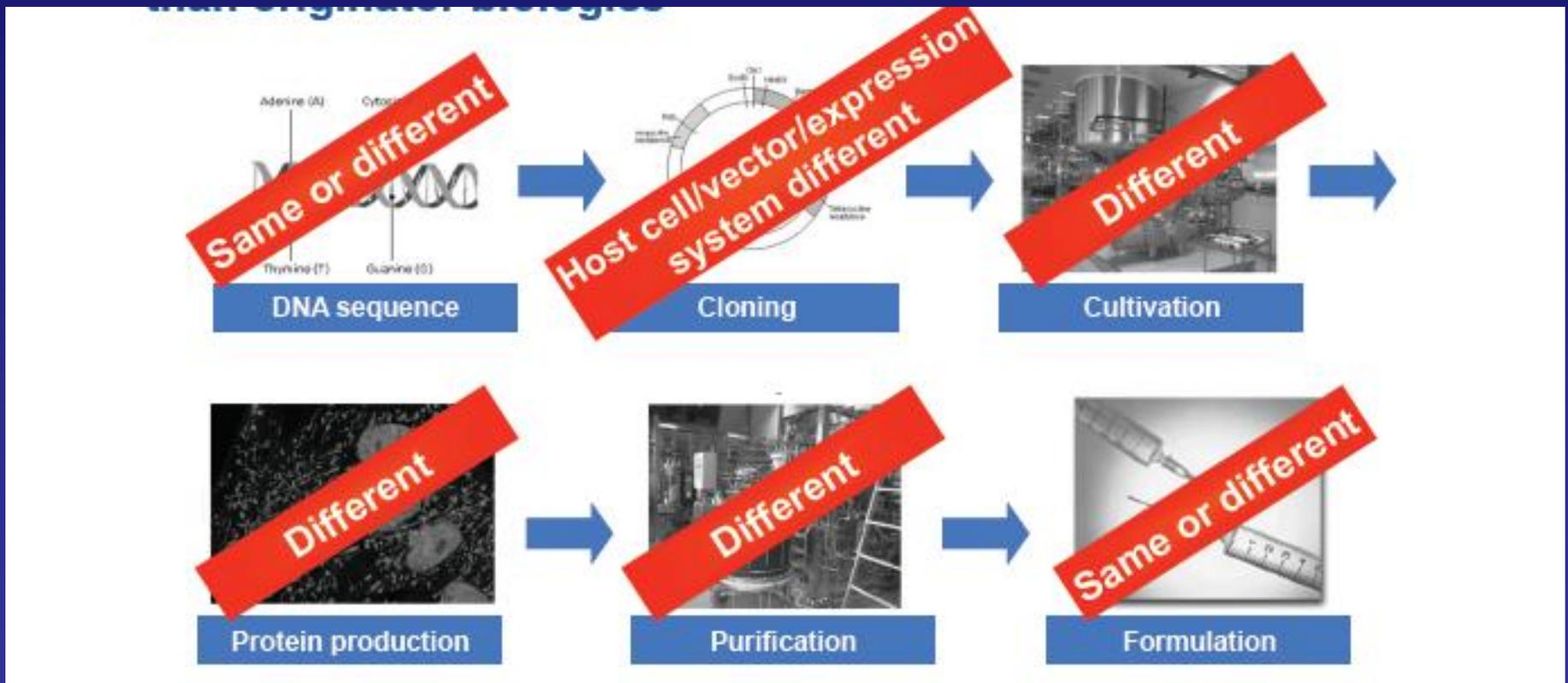


Il biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, non possono essere identici, ma devono essere simili in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

Oltre gli studi di *comparability exercise*, altri studi dovranno comparare la “sovrapposibilità” di originator e suo biosimilare.

Processi di produzione differenti danno origine a prodotti differenti

Il processo di produzione del biosimilare è differente da quello del farmaco originatore



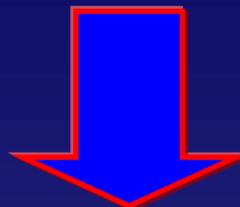
In virtù delle differenze che si riscontrano nei processi produttivi, **biosimilare non è sinonimo di bioequivalente**



Pertanto, **la sostituzione automatica**, che potrebbe essere applicata ai generici, **non può essere estesa anche ai biosimilari.**

Come per la prescrizione, anche **la sostituzione di un prodotto biologico/biotecnologico con un altro** deve essere autorizzata dal medico.

Position paper della Società Italiana di Farmacologia
"Biosimilari: Opportunità e Problematiche"
pubblicato nel giugno 2007



Nel luglio 2014 viene approvato dal Consiglio Direttivo della SIF
**il *working paper* 2014 sulla revisione della
posizione sui farmaci Biosimilari**



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

**Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di
Farmacologia: *working paper* 2014**

Approvata dal Consiglio Direttivo della SIF

La definizione di farmaco biosimilare proposta dalla SIF

1) Definizione di farmaco biosimilare

La definizione di farmaco biosimilare come farmaco simile ma non identico al prodotto biologico di riferimento, molto spesso utilizzata in termini comunicativi e sicuramente non sbagliata da un punto di vista formale, può essere fuorviante per i non addetti ai lavori e fonte di non corrette interpretazioni, strumentalizzazioni o generalizzazioni. La definizione che propone la Società Italiana di Farmacologia è **“farmaco biologico, nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato dall’Agenzia Europea del Medicinali (EMA), attraverso un *comparability exercise* con il prodotto di riferimento commercializzato da un’altra azienda.”** La commercializzazione di questo nuovo prodotto avviene solo alla scadenza della copertura brevettale (includendo eventuali estensioni o certificati complementari) del prodotto di riferimento.

“farmaco biologico, nella maggior parte dei casi biotecnologico, approvato all’Agenzia Europea del Medicinali (EMA), attraverso un *comparability Exercise* con il prodotto di riferimento commercializzato da un’altra azienda”

Correttezza del *comparability exercise*

Il *comparability exercise* è una procedura sperimentale, richiesta a fini regolatori, per cui **il prodotto biosimilare viene confrontato da un punto di vista fisico-chimico, pre-clinico e clinico** (nella maggior parte dei casi con studi di Fase III sull'indicazione principale usando *hard-endpoints* o *end-points* surrogati).

Un biosimilare è il farmaco che si sia dimostrato sovrapponibile a tutti i livelli.

Opinioni contrastanti sono emerse in questi anni sul *comparability exercise* da parte della comunità scientifica, anche alla luce del fatto che lo scopo di questo esercizio non è dimostrare efficacia e sicurezza del farmaco biosimilare, ma **la dimostrazione di comparabilità, in termini di qualità, efficacia e sicurezza, con il farmaco di riferimento.**

Comparability exercise

Requisiti regolatori

Farmaci biosimilari



Per confrontare la struttura molecolare e la funzionalità del biosimilare e dell'originatore. Implica una caratterizzazione analitica completa, studi di legame recettoriali e test biologici

Per garantire che non ci sono differenze di sicurezza ed efficacia del biosimilare rispetto all'*originator*



Biosimilari autorizzati dall'EMA, aggiornamento al 30/04/2015

Medicine Name	Active Substance	Indication	Status	Authorisation date
Omnitrope	somatropin	Disturbi della crescita	Authorised	12/04/2006
Abseamed	epoetin alfa	Anemia sintomatica associata ad insuff. Renale cronica	Authorised	28/08/2007
Binocrit	epoetin alfa	Anemia sintomatica associata ad insuff. Renale cronica	Authorised	28/08/2007
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Anemia sintomatica associata ad insuff. Renale cronica	Authorised	28/08/2007
Retacrit	epoetin zeta	Anemia associata a insuff. Renale cronica, terapia antineoplastica e trasfusionale	Authorised	18/12/2007
Silapo	epoetin zeta	Anemia associata a insuff. Renale cronica, terapia antineoplastica e trasfusionale	Authorised	18/12/2007
Biograstim	filgrastim	Neutropenia/Neutropenia febbrile	Authorised	15/09/2008
Ratiograstim	filgrastim	Neutropenia/Neutropenia febbrile	Authorised	15/09/2008
Tevagrastim	filgrastim	Neutropenia/Neutropenia febbrile	Authorised	15/09/2008



Biosimilari autorizzati dall'EMA, aggiornamento al 30/04/2015

Medicine Name	Active Substance	Indication	Status	Authorisation date
Filgrastim Hexal	filgrastim	Neutropenia/Neutropenia febbrile	Authorised	06/02/2009
Zarzio	filgrastim	Neutropenia/Neutropenia febbrile	Authorised	06/02/2009
Nivestim	filgrastim	Neutropenia/Neutropenia febbrile	Authorised	08/06/2010
Inflectra	infliximab	Psoriasi, artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondilite anchilosante	Authorised	10/09/2013
Remsima	infliximab	Psoriasi, artrite psoriasica, artrite reumatoide, spondilite anchilosante	Authorised	10/09/2013
Ovaleap	follitropin alfa	Stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione induzione della spermatogenesi	Authorised	27/09/2013
Grastofil	filgrastim	Neutropenia/Neutropenia febbrile	Authorised	18/10/2013
Bemfola	follitropina alfa	Stimolazione dello sviluppo follicolare e dell'ovulazione induzione della spermatogenesi	Authorised	27/03/2014
Abasaglar (precedentemente Abasria)	insulina glargine	Diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.	Authorised	09/09/2014

CONCETTI DIVERSI:

sovrapponibilità regolatoria e sovrapponibilità clinica

La sovrapponibilità regolatoria **non** necessariamente può essere traslata in una scelta clinica di accesso al mercato incondizionata. L'equivalenza non indica necessariamente intercambiabilità tra biosimilare e prodotto di riferimento, per la quale ulteriori valutazioni o studi potrebbero essere necessari.

Biosimilari di primo tipo

Caratteristiche dei farmaci biosimilari attualmente in commercio

(ormone della crescita, epoetina alfa e filgrastim)

Si ritiene che i biosimilari di questi 3 prodotti possano essere ritenuti a tutti gli effetti equivalenti terapeutici dei prodotti biologici di riferimento anche da un punto di vista clinico perchè:

- gli studi spontanei pubblicati sino ad ora non hanno mai suggerito una non-sovrapposibilità tra biosimilare e farmaco di riferimento;
- vi è stato un crescente utilizzo di questi farmaci in Europa senza che siano emerse particolari problematiche;
- sono stati eseguiti studi PASS ed altre valutazioni di farmacovigilanza, senza che l'EMA ritenesse opportuno intervenire per modificare le condizioni di commercializzazione dei singoli biosimilari;
- sono stati sottomessi ed esaminati da parte dell'EMA diversi PSUR e non sono emerse criticità.

Biosimilari di secondo tipo

I farmaci biosimilari di secondo tipo di recente o futura approvazione

Nel 2013 e 2014, l'EMA ha approvato 5 biosimilari: Grastofil (filgastrim), Ovaleap (follitropina alfa), Inflectra, Remsima (infliximab) e **Abasaglar (insulina glargine)**.

Attività di horizon scanning suggeriscono che sono **in corso o si sono conclusi studi sui primi anticorpi monoclonali biosimilari** per l'area oncologica ed ematologica.

- Oncobiologics ha annunciato **l'inizio dello studio pilota di farmacocinetica per ONS-1045, biosimilare di Avastin® (bevacizumab)**, in volontari sani di sesso maschile.

Position SIF sui biosimilari di secondo tipo

Proposte della SIF per promuovere la **conoscenza del profilo rischio/beneficio comparativo di prodotti di riferimento e biosimilari** allo scopo di **allineare la sovrapposibilità regolatoria con quella clinica**

- **ricerca clinica indipendente**, ad esempio attraverso l'utilizzo di un **registro** o l'attuazione di uno **studio clinico comparativo di Fase IV da parte dei Centri Prescrittori**, mirati all'analisi di evidenze sul farmaco biosimilare commercializzato (**valutazione dell'efficacia e sicurezza in pratica clinica** nelle diverse indicazioni approvate);
- **pubblicazione**, nell'ambito dei PSUR, **dei principali dati che hanno portato all'autorizzazione in commercio dei singoli farmaci**, siano essi biosimilari;
- **accesso ai dati di efficacia e sicurezza raccolti in altri paesi.**

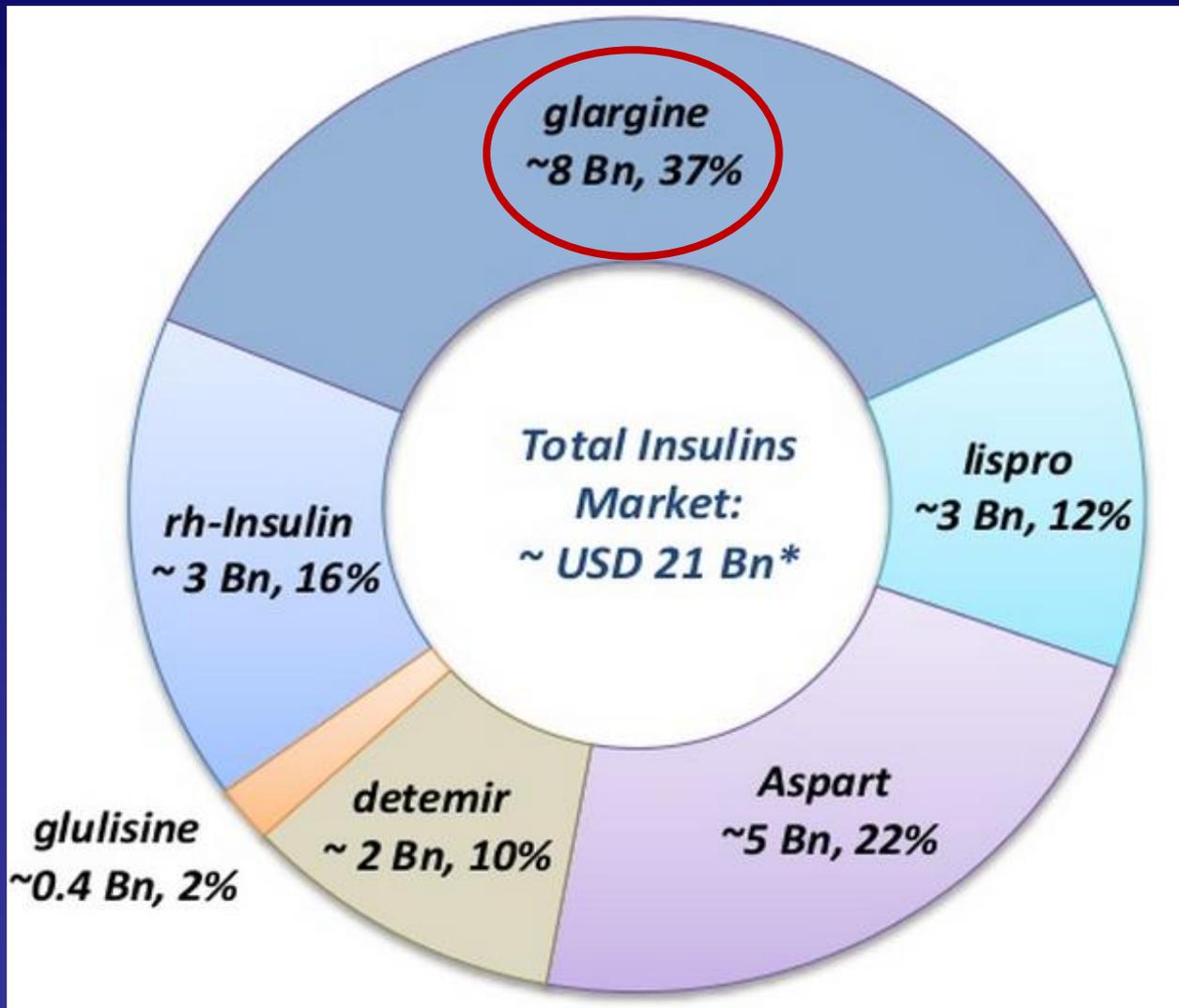
Biosimilare di secondo tipo

Insulina glargine:

primo biosimilare di insulina glargine

approvato il 9 settembre 2014

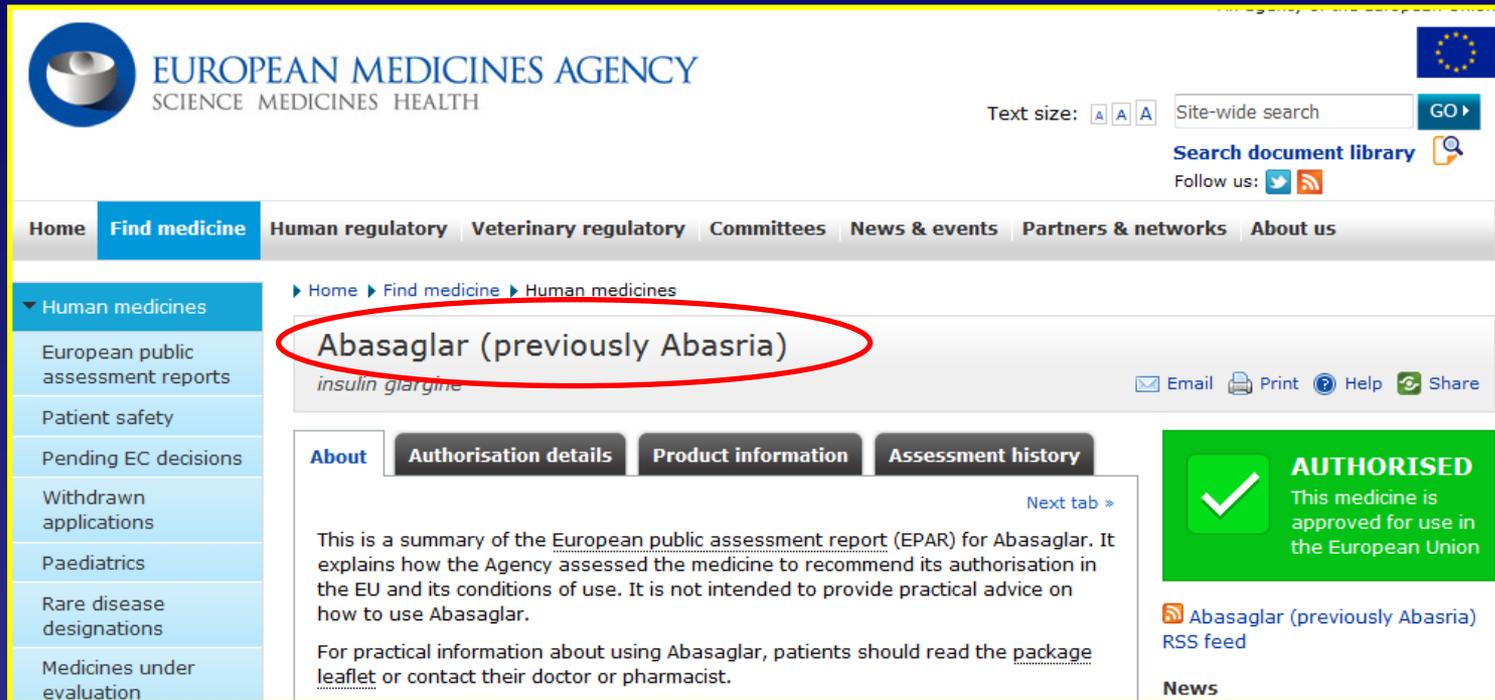
Mercato totale delle insuline



Il mercato totale delle insuline vede **al primo posto l'insulina glargine** (37%), seguita da:

- insulina aspart (22%)
- insulina umana (16%)
- insulina lispro (12%)
- insulina detemir (10%)
- insulina glulisina (2%).

EMA: approvazione di Abasaglar® (primo biosimilare di insulina glargine)



The screenshot shows the EMA website interface. At the top left is the EMA logo and the text "EUROPEAN MEDICINES AGENCY SCIENCE MEDICINES HEALTH". To the right is the European Union flag, a search bar with "GO" and "Site-wide search", and social media icons for Twitter and RSS. Below this is a navigation menu with "Find medicine" highlighted. A sidebar on the left lists categories like "Human medicines", "European public assessment reports", "Patient safety", etc. The main content area shows a breadcrumb trail "Home > Find medicine > Human medicines" and the title "Abasaglar (previously Abasria)" circled in red. Below the title is the text "insulin glargine" and icons for Email, Print, Help, and Share. There are three tabs: "About", "Authorisation details", and "Assessment history". The "About" tab is active, displaying a summary of the EPAR for Abasaglar. To the right of the text is a green box with a checkmark and the text "AUTHORISED This medicine is approved for use in the European Union". Below this is an RSS feed link for "Abasaglar (previously Abasria)" and a "News" section.

Il 09 settembre 2014 la Commissione europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio per Abasria, valida in tutta l'Unione europea. Il 3 Dicembre 2014 la denominazione del medicinale è stata cambiata in Abasaglar.

Abasaglar presenta le stesse caratteristiche strutturali di Lantus, differisce per gli eccipienti: zinco ossido in sostituzione al cloruro di zinco e presenza del 100% di glicerolo rispetto all'85% del farmaco di riferimento.

Approvazione di Abasaglar®

International non-proprietary name: **insulin glargine**

26 June 2014

EMA/CHMP/340840/2014

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Assessment report

**Valutazione della
QUALITA'**

**Valutazione delle
caratteristiche
FARMACOCINETICHE e
FARMACODINAMICHE**

Studi clinici di fase I

**Valutazione della
EFFICACIA e
SICUREZZA**
Studi clinici di fase III

ABASAGLAR vs LANTUS: comparabilità in termini di QUALITA'

La **comparabilità tra Abasaglar e Lantus è stata confermata** per:

- ➔ caratteristiche fisico-chimiche delle strutture primaria, secondaria, terziaria e quaternaria;
- ➔ attività biologica;
- ➔ quantità di metacresolo e zinco;
- ➔ impurità e *high molecular weight protein* (HMWP);
- ➔ profilo cromatografico;
- ➔ caratteristiche di precipitazione in condizioni fisiologiche.

ABASAGLAR vs LANTUS:

comparabilità FARMACOCINETICA e FARMACODINAMICA

Cinque studi clinici di fase I (ABEA, ABEE, ABEI, ABEM e ABEN) hanno valutato le caratteristiche farmacocinetiche di Abasaglar® (LY2963016) vs Lantus®, coinvolgendo un totale di 180 pazienti (20 affetti da diabete di tipo 1 e 160 volontari sani).

Study Alias	Objective	Study Population	Number of Subjects Randomised
Phase I Studies			
ABEA	Comparison of the PK and PD of LY2963016 and EU-approved Lantus	Healthy subjects	80
ABEE	Comparison of the PD of LY2963016 and EU-approved Lantus	Patients with T1DM	20
ABEI	Relative bioavailability of LY2963016 to EU-approved Lantus	Healthy subjects	16
ABEM	Relative bioavailability of LY2963016 to EU-approved Lantus	Healthy subjects	24
ABEN^a	Comparison of the PK and PD of EU- and US-approved Lantus	Healthy subjects	40

È stata **confermata la comparabilità farmacocinetica di Abasaglar vs Lantus**; i valori di **C_{max} and AUC₀₋₂₄** sono rientrati nell'intervallo di confidenza compreso tra 0,80 – 1,25 (IC90%). La **comparabilità farmacodinamica è stata confermata mediante i clamp euglicemici** per singole dosi di 0,3U/Kg e 0,5U/Kg (IC95%).

ABASAGLAR vs LANTUS:

Studi di fase 3

Comparabilità in termini di EFFICACIA e SICUREZZA

Due studi clinici randomizzati di fase III, di non inferiorità, multicentrici e multinazionali (The ELEMENT 1 o **ABEB** e ELEMENT-2 o **ABEC**) hanno valutato i benefici del trattamento con Abasaglar® (LY2963016) vs Lantus®, somministrati una volta al giorno, coinvolgendo un totale di 1.295 pazienti adulti.



ABEB: condotto in aperto, della durata di 52 settimane, ha confrontato il trattamento con insulina glargine biosimilare vs Lantus, **in combinazione con insulina lispro** in 536 pazienti con diabete mellito di tipo 1 (T1DM).



ABEC: condotto in doppio cieco, a due gruppi paralleli, della durata di 24 settimane, ha confrontato il trattamento con insulina glargine biosimilare vs Lantus, **in associazione a un farmaco ipoglicemizzante orale** in 759 pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM).

Entrambi gli studi hanno presentato come obiettivo primario la **dimostrazione della non inferiorità dell'insulina glargine biosimilare rispetto a Lantus**, in termini di **cambiamento nei valori di HbA1c** dal basale alla 24esima settimana. Gli obiettivi secondari hanno incluso la **valutazione della sicurezza e della immunogenicità**.

ABEB e ABEC: criteri di inclusione

Studio clinico ABEB

- Pazienti di età > 18 anni affetti da **diabete mellito di tipo 1**;
- Indice di massa corporea (BMI) ≤ 35 kg/m² per lo studio ABEB;
- Valori di HbA1c $\leq 11,0\%$;
- In trattamento con insulina basale da almeno 1 anno;
- In trattamento con insulina isofano (NPH), LANTUS o detemir da almeno 3 mesi.

Studio clinico ABEC

- Pazienti di età > 18 anni affetti da **diabete mellito di tipo 2**;
- Indice di massa corporea (BMI) ≤ 45 kg/m² per lo studio ABEC;
- In trattamento con insulina basale da almeno 1 anno;
- In trattamento con **ipoglicemizzanti orali** da almeno 12 settimane prima della visita 1;
- Valori di HbA1c $\geq 7,0\%$ e $\leq 11,0\%$ per i pazienti *naïve* o $\leq 11,0\%$ se già trattati con Lantus.

Risultati di efficacia dello studio ABEB

- I valori di glucosio ematico sono risultati lievemente inferiori nei pazienti trattati con insulina glargine biosimilare rispetto ai pazienti trattati con LANTUS, nelle ore notturne  improbabile differenza clinica di rilievo (nessuna differenza nelle ipoglicemie notturne).
- Nessuna differenza nei valori di glicemia a digiuno, post-prandiale e valori medi di glucosio ematico giornaliero.

Treatment group (Number of Subjects)	LY2963016 (268)	LANTUS (267)
LS mean change in HbA1c (%) from BL \pm SE	-0.350 \pm 0.053	-0.456 \pm 0.054
HbA1c target <7.0%/≤6.5%	34.5%/20.2%	32.2%/18.4%

La riduzione nei valori di HbA1c è stata pari allo 0,35% nel gruppo trattato con insulina glargine biosimilare vs 0,46% nel gruppo Lantus®.

Il 34,5% dei pazienti assuntori di insulina glargine biosimilare e il 32,2% degli assuntori di Lantus® hanno mantenuto valori di HbA1c < 7%, il 20.2% e il 18.4% < 6.5%.

Risultati di efficacia dello studio ABEC

- I valori medi di glucosio ematico sono risultati più bassi nel gruppo trattato con insulina glargine biosimilare rispetto ai pazienti trattati con Lantus, sebbene tali differenze non siano risultate statisticamente significative.
- La riduzione nei valori di HbA1c è risultata pari all'1,29% nel gruppo trattato con insulina glargine biosimilare vs 1,34% nel gruppo trattato con Lantus®.
- La proporzione di pazienti con valori di HbA1c <7% è risultata pari al 48,8% nel gruppo trattato con insulina glargine biosimilare e 52,5% nel gruppo trattato con Lantus.
- Alla 24esima settimana, la proporzione di pazienti con valori di HbA1c <6,5% è risultata pari a 26,8% nel gruppo trattato con insulina glargine biosimilare e 30,4% nel gruppo trattato con Lantus.

Treatment group (Number of Subjects)	LY2963016 (369)	LANTUS® (375)
LS mean change in HbA1c (%) from BL ± SE	-1.286 ± 0.06	-1.338 ± 0.06
HbA1c target <7.0%/≤6.5%	48.8%/26.8%	52.5%/30.4%

- **Sicurezza clinica**

La principale preoccupazione riguarda l'**immunogenicità**. A tal proposito, L'EMA richiede studi clinici della durata di almeno 12 mesi, al fine di raccogliere informazioni relative alla sicurezza e all'immunogenicità (valutata quest'ultima attraverso la stima dell'incidenza e la titolazione degli anticorpi con biosimilare e *reference*), con una fase comparativa di almeno 6 mesi.

L'**outcome primario** in questi studi è l'**incidenza di anticorpi alle due insuline**. Utilizzare un'ampia popolazione e garantire una lunga durata di studio consente di delineare al meglio il profilo di tollerabilità di tali farmaci.



È opportuno per ciascun biosimilare approntare un appropriato piano di farmacovigilanza post-autorizzativo, così come fatto da EMA per le insuline umane e analoghi con il *Risk Management Plan* e il *Pharmacovigilance Programme*.

Risultati di immunogenicità degli studi ABEB e ABEC

<p>I4L-MC-ABEB (ABEB)</p>	<p>- LY2963016 QD is noninferior to Lantus QD, as measured by change in HbA1c from baseline to 24 weeks, when used subcutaneously in combination with premeal insulin lispro TID.</p> <p>- <u>Immunogenicity and safety</u></p>	<p>Phase 3, prospective, randomized, multicenter, 2-arm, active-control, open-label, parallel, 24-week treatment study with a 28-week active control, open label extension period and 4-week posttreatment follow-up in patients with T1DM.</p>	<p>I4L-MC-ABEC (ABEC)</p>	<p>- LY2963016 QD is noninferior to Lantus QD, as measured by change in HbA1c from baseline to 24 weeks, when used in combination with OAMs.</p> <p>- <u>Immunogenicity and safety</u></p>	<p>Phase 3, prospective, randomized, multicenter, 2-arm, active-control, double-blind, parallel, 24-week treatment, and 4-week posttreatment follow-up study in adult patients with T2DM.</p>
---------------------------	---	---	---------------------------	--	---

- **Lo Studio ABEB (ELEMENT 1)** ha dimostrato, per un periodo di 52 settimane, la comparabilità in termini di immunogenicità tra l'insulina glargine biosimilare e l'*originator*, tale comparabilità è stata espressa come incidenza dei livelli di anticorpi anti-insulina (sia totale che cross-reattivi all'insulina umana).
- **Lo studio ABEC (ELEMENT 2)** ha dimostrato, invece, ugualmente una comparabilità in termini di immunogenicità tra le due insuline ma su un campione di pazienti più piccolo. Tale dato è spiegato dal fatto che i pazienti con diabete di tipo 2 tendono a sviluppare più raramente anticorpi anti-insulina se confrontati con i pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1.

Conclusioni degli studi comparativi

Gli studi comparativi di qualità condotti, quelli di farmacocinetica e farmacodinamica nonché quelli di efficacia e sicurezza (ABEB e ABEC) dimostrano che l'insulina glargine biosimilare è comparabile in termini di qualità, efficacia e sicurezza all'*originator* Lantus. **I due farmaci hanno sovrapposibilità regolatoria.**

**Insulina glargine:
è possibile l'interscambiabilità
tra biosimilare e originator?**

Come per gli altri biosimilari, anche per l'insulina glargine vi è un problema relativo alla **interscambiabilità**.

Interscambiabilità tra insulina glargine originator e insulina glargine biosimilare

Proposte della SIF per promuovere la conoscenza del profilo rischio/beneficio comparativo di prodotti di riferimento e biosimilari allo scopo di allineare la sovrapposibilità regolatoria con quella clinica

- **ricerca clinica indipendente**, ad esempio attraverso l'utilizzo di un **registro** o l'attuazione di uno **studio clinico comparativo di Fase IV da parte dei Centri Prescrittori**, mirati all'analisi di evidenze sul farmaco biosimilare commercializzato (**valutazione dell'efficacia e sicurezza in pratica clinica** nelle diverse indicazioni approvate);
- **pubblicazione**, nell'ambito dei PSUR, **dei principali dati che hanno portato all'autorizzazione in commercio dei singoli farmaci**, siano essi biosimilari;
- **accesso ai dati di efficacia e sicurezza raccolti in altri paesi.**

Su tale argomento **l'EMA ha espresso la seguente opinione:**

*“il **biosimilare** e il **biologico** di riferimento sono **simili ma non identici**, pertanto la decisione di trattare un paziente con l'uno o l'altro dovrebbe avvenire in seguito alla **decisione di un operatore sanitario qualificato**”.*

POSITION STATEMENT

DIABETES UK
CARE. CONNECT. CAMPAIGN.

Title	Date
Biosimilar insulins	7 th October 2013

Nella prospettiva di arrivo di nuovi biosimilari di insulina sul mercato inglese, nell'ottobre 2013 la **UK Diabetes ha rilasciato un *position statement***; in tale documento, gli autori precisano che **pazienti adeguatamente controllati con una specifica insulina non dovrebbero modificare la terapia o passare a un biosimilare**.

In caso di *switch*, il paziente deve monitorare la glicemia con maggiore attenzione.

- People who are already established on an insulin and well controlled should continue with that treatment and not be made to change to a biosimilar
- If people with diabetes were to switch to a biosimilar version of their insulin, they would need to monitor blood glucose levels more closely which increases cost and inconvenience, and clinicians should be aware of that and ensure that patients are given that advice



Position Paper sui Farmaci Biosimilari (28/05/2013)

Position Paper

- In Italia, la posizione dell'**AIFA** chiarisce che i **medicinali biologici e biosimilari sono simili, ma non identici**, pertanto **vanno esclusi dalla sostituibilità terapeutica automatica**. L'AIFA, infatti, ha deciso di **non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza** che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.
- **La scelta** di trattare un paziente con un farmaco biologico *originator* o con un biosimilare **rimane una decisione clinica affidata al medico specialista**. In particolare, l'AIFA considera i biosimilari un'opzione terapeutica **da preferire nei pazienti "naive"** qualora costituiscano un vantaggio economico.
- Tale parere è stato confermato **nel successivo *Position Paper* dell'AIFA "Farmaci Biosimilari. Riapertura della consultazione pubblica" (06/03/2014)**, che sottolinea la possibilità e la procedura da seguire in **caso si voglia chiedere parere alla Commissione Tecnico Consultiva dell'AIFA sull'equivalenza terapeutica tra biologici e corrispondenti biosimilari** o tra biologici e biosimilari con principi attivi differenti.

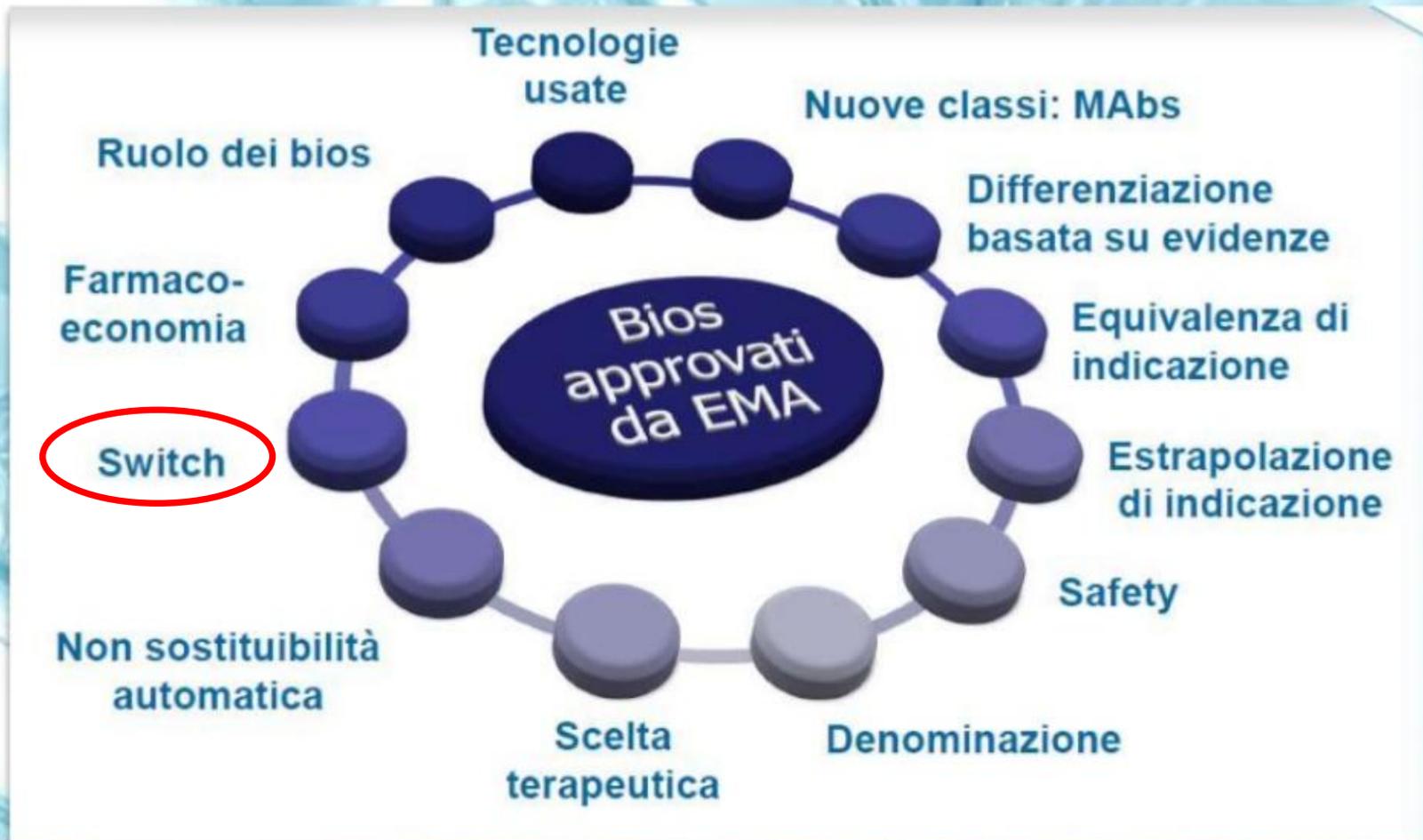
AIFA «Pazienti "naive": da preferire farmaci biosimilari»

Aprile 2015. Tenuto conto delle prescrizioni da parte dell'AIFA in materia di farmaci biosimilari, secondo le quali gli stessi non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti *naive* (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti nel tempo), il Tar ha ritenuto che le disposizioni regionali che dettano indirizzi ai Direttori generali delle Aziende sanitarie in ordine al raggiungimento di un numero di prescrizioni di farmaci biosimilari pari all'incidenza dei pazienti di nuova diagnosi, dispongono un ragionevole contemperamento tra le esigenze di contenimento della spesa pubblica sanitaria e il diritto alla salute costituzionalmente garantito, da ritenersi non già assoluto ma sempre più commisurato alle effettive disponibilità finanziarie.

Conclusioni

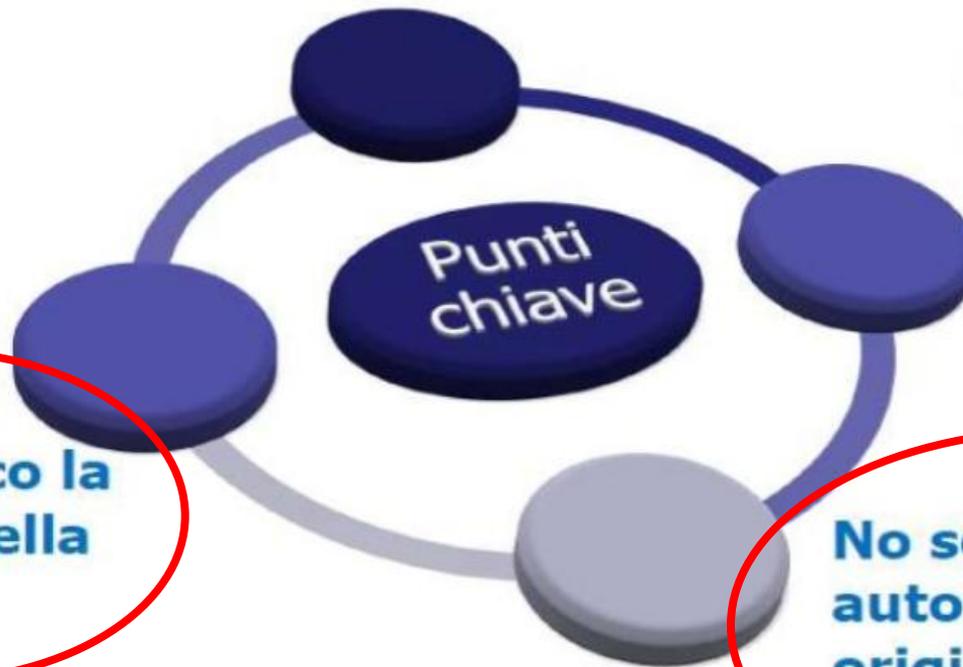
L'approvazione da parte di EMA del biosimilare della insulina glargine significa che vi è **sovrapposibilità regolatoria** tra il biosimilare e l'*originator* (Lantus). Nei pazienti **naive utilizzare sia Lantus che Abasaglar** (biosimilare). Nei pazienti già in trattamento occorrono nel tempo **ulteriori dati** per consolidare la sovrapposibilità clinica. Comunque **la decisione (soprattutto lo switch)** dell'utilizzo dell'*originator* o del biosimilare **va lasciata al medico curante** (diabetologo).

BIOSIMILARE: problemi aperti



Biosimilari: conclusioni

**Differenziazione dei prodotti
in base ad evidenze**



**L'originator e il
suo biosimilare
sono simili ma
non identici**

**Al Medico la
scelta della
terapia**

**No sostituzione
automatica tra
originator e il suo
biosimilare**