

*Scheda di valutazione del farmaco*



# **Insulina glargine biosimilare**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco  
della Regione Emilia-Romagna**

**Doc PTR n. 278**

*Aprile 2016  
Recepito con determina n. 8419 del 26/05/2016*

**Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare**

## Insulina glargine biosimilare

<b>Indicazioni registrate</b>	Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.
<b>Posologia</b>	Deve essere somministrato una volta al giorno, a qualsiasi ora purché sia sempre la stessa ogni giorno. Il regime posologico (dose e tempi della somministrazione) deve essere aggiustato individualmente. La potenza è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo a insulina glargine e non corrispondono alle UI né alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina.
<b>ATC</b>	A10AE04
<b>Classe di rimborsabilità e regime di fornitura</b>	A RR , PHT (G.U. n. 231 del 08.02.2016)
<b>Procedura registrazione</b>	Centralizzata
<b>Confezioni disponibili e prezzo</b>	5 cartucce 100 U/ml 3 ml 5 Kwikpen 100 U/ml 3 ml      40,74 € (prezzo ex factory, IVA esclusa)

### Decisione della Commissione

La CRF ha espresso parere favorevole all'inclusione di insulina glargine biosimilare in PTR prevedendo, in analogia con quanto già deciso per l'originator, che la erogazione avvenga attraverso la Distribuzione Diretta.

### Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

#### Contesto clinico e attuale standard di cura

La terapia del diabete mellito di tipo 1 (DM1) prevede la associazione di una insulina ad azione lenta e di una insulina "rapida" ai pasti. Per entrambe il dosaggio viene titolato col duplice scopo di raggiungere l'obiettivo del controllo glicemico e, nel contempo, della riduzione del rischio di ipoglicemie. [NICE DM 1 2015]

La terapia del DM2 prevede in primo luogo modifiche mirate dello stile di vita allo scopo di controllare il peso e, sul lungo termine contenere il rischio di complicanze micro e macrovascolari. [Documento PTR n. 173]

Quando la sola modifica dello stile di vita non è sufficiente a mantenere un adeguato controllo metabolico, si ricorre alla terapia farmacologica. Secondo le più recenti Linee Guida [ADA 2016, NICE DM 2 2015] il farmaco di prima scelta nel trattamento del DM2 neodiagnosticato è la metformina.

Quando la monoterapia con metformina, in aggiunta a modifiche degli stili di vita, non consente di raggiungere o mantenere un adeguato target di HbA1c,

tutte le LG sono concordi nel raccomandare l'aggiunta di un secondo farmaco e di un terzo se neanche la duplice terapia si dimostra efficace. Le opzioni terapeutiche disponibili sono rappresentate da: sulfaniluree (SU), glitazoni (TZD), glinidi, acarbiosio, incretine (GLP-1 analoghi e DPP-4i) e/o insulina. [Documento PTR n. 173]

#### Caratteristiche della insulina glargine biosimilare

Il biosimilare di insulina glargine è stato sviluppato dalla ditta Eli Lilly utilizzando come farmaco di riferimento l'insulina glargine contenuta in Lantus® rispetto alla quale presenta analoga sequenza aminoacidica primaria, forma farmaceutica e concentrazione del p.a. Si differenzia, invece, rispetto all'originator per gli eccipienti utilizzati nel processo produttivo: l'ossido di zinco al posto del cloruro di zinco, il glicerolo soluzione al 100% invece che all'85%, anche se la composizione del prodotto finito corrisponde qualitativamente e quantitativamente a quella dell'originator. [EPAR EMA]

E' commercializzata in penne preimpilate KwikPen®; sono inoltre disponibili delle cartucce utilizzabili

nelle penne per insulina prodotte dalla Lilly. A differenza dell'originator non è, invece, disponibile sotto forma di flacone multidose.

Analogamente agli altri farmaci biotecnologici ed in particolare ai biosimilari, lo sviluppo e la registrazione hanno seguito i passaggi previsti dalle linee guida generali e specifiche [LG EMA/CHMP/BMWP/32775/2005] per lo sviluppo e la registrazione dei biosimilari delle insuline prodotte da EMA. Come è noto il processo di registrazione avviene attraverso l'esercizio di comparabilità. La comparabilità è il principio scientifico su cui si basa tutto lo sviluppo di un biosimilare e avviene "step by step" in tutte le fasi della valutazione di EMA. L'obiettivo non è quello di dimostrare l'efficacia clinica del biosimilare, ma piuttosto quello di dimostrare, attraverso studi comparativi pre-clinici e clinici, che il biosimilare e il suo originator sono essenzialmente simili. Ciò consentirà di mutuare le conoscenze acquisite per l'originator. [Documento PTR n. 269]

### **Esercizio di comparabilità: qualità, efficacia e sicurezza**

Il dossier registrativo EMA di insulina glargine biosimilare descrive in dettaglio i singoli passaggi che hanno caratterizzato l'esercizio di comparabilità e pertanto ad esso si rimanda per l'approfondimento. Qui vengono sintetizzati i passaggi principali e le conclusioni che hanno condotto le autorità regolatorie a concedere l'autorizzazione alla commercializzazione.

### **Qualità**

L'esercizio di comparabilità per la qualità ha ricompreso i seguenti passaggi:

- *dimostrazione della comparabilità dal punto di vista chimico, farmaceutico e biologico sul prodotto finito*: la similarità è stata dimostrata sulla base della valutazione dettagliata del processo produttivo, dei metodi di caratterizzazione e controllo del p.a. e del prodotto finito e della valutazione delle analisi di stabilità condotte sul prodotto finito.
- *dimostrazione della similarità in termini di affinità recettoriale, attività, tossicologia (aspetti non clinici)*: in accordo con quanto richiesto dalla LG specifica [LG EMA/CHMP/BMWP/32775/2005], sono stati condotti studi farmacologici per caratterizzare la affinità di legame e la attività fun-

zionale sui recettori dell'insulina per il biosimilare rispetto all'originator. Inoltre, è stata valutata la attività lipogenica e mitogena sui recettori per l'IR e l'IGF-1. A proposito di tale confronto va osservato che le autorità regolatorie hanno chiesto la presentazione di ulteriori approfondimenti, tenendo conto del fatto che quelli inizialmente presentati dal produttore erano riferiti a lotti di biosimilare che non erano completamente rappresentativi del prodotto finito per cui era richiesta l'autorizzazione alla commercializzazione. I dati presenti in seguito a tale richiesta sono stati considerati esaustivi. Le uniche differenze osservate tra biosimilare ed originator hanno riguardato la affinità di legame in particolare ai recettori IR e sono state considerate non rilevanti ai fini dell'effetto biologico.

*Farmacocinetica non clinica*: trattandosi di un biosimilare, non sono stati richiesti studi volti a caratterizzare il profilo farmacocinetico sull'animale di glargine biosimilare rispetto all'originator. Sono stati invece presentati i risultati degli studi tossicologici sull'animale e di carcinogenicità in vitro che hanno evidenziato un profilo di tossicità per dosi ripetute e un potenziale carcinogenico sovrapponibili tra il biosimilare e l'originator.

### **Efficacia clinica**

Il capitolo dedicato alla clinica del dossier registrativo EMA descrive gli studi clinici condotti ai fini della dimostrazione della biosimilarità di glargine biosimilare con l'originator. In particolare, sono stati condotti 5 studi di fase I e 2 di fase III.

#### *Studi di fase I*

Gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica sono l'elemento principale ai fini della dimostrazione della biosimilarità. Secondo la LG EMA specifica [LG EMA/CHMP/BMWP/32775/2005], il disegno più adatto è quello dello studio cross over, preferibilmente in doppio cieco, di «clamp» iperinsulinemico euglicemico, dopo singola infusione sottocutanea delle due insuline a confronto. La LG definisce, inoltre:

- in quale popolazione condurre gli studi: volontari sani e pz con DM 1;
- i metodi per la conduzione degli studi di clamp;
- gli endpoint specifici da valutare per la caratterizzazione della farmacocinetica e della farmaco-

- dinamica;
- la analisi statistica da utilizzare per la valutazione dei risultati;
  - i margini di equivalenza entro cui devono ricadere i risultati degli studi di PK e PD (80%-125%)

Dei cinque studi presentati, uno aveva l'obiettivo di dimostrare la comparabilità del profilo PK/PD fra i lotti dell'originator prodotti negli USA ed in EU, mentre gli altri, tra cui uno condotto in pazienti con DM1, hanno confrontato il biosimilare (di produzione europea) con l'originator (di produzione europea). Tra questi ultimi, due sono stati espressamente chiesti da EMA: uno (studio ABEM) ha previsto il confronto di 2 dosaggi di biosimilare ed originator (0,3 U/kg e 0,6 U/kg) per aumentare la sensibilità nel rilevare eventuali differenze tra i due prodotti; l'altro (studio ABEE) per dimostrare una simile durata d'azione del biosimilare e dell'originator in pazienti con DM1.

*Principali risultati degli studi di PK/PD e conclusioni delle autorità regolatorie:* gli studi hanno dimostrato l'equivalenza farmacocinetica del biosimilare e dell'originator per tutti i dosaggi. In particolare lo studio ABEE nel confronto sulla durata d'azione nei pazienti con DM1 ha evidenziato sia per il biosimilare, sia per l'originator una notevole variabilità tra i soggetti arruolati nella risposta al clamp euglicemico; tuttavia nei singoli soggetti biosimilare ed originator hanno dimostrato di avere una cinetica sovrapponibile.

Lo studio ABEM che ha valutato i dosaggi di 0,3 U/kg e 0,6 U/kg ha evidenziato un profilo cinetico sovrapponibile per originator e biosimilare.

#### *Studi di fase III*

Sono stati presentati, ai fini registrativi, due RCT multicentrici, di non inferiorità [studio ELEMENT 1 (Blevins 2015) e studio ELEMENT 2 (Rosenstock 2015)], condotti rispettivamente in pazienti con DM1 ed in pazienti con DM2.

Lo studio ELEMENT 1 è uno studio in aperto, della durata di 52 settimane (24 di trattamento per la valutazione dell'efficacia + 28 di estensione, per la valutazione della safety) che ha arruolato 535 pazienti adulti con DM1 in terapia da almeno 1 anno (media: 16,5 anni) con un regime insulinico basal-bolus, HbA1c  $\leq$  11,0% (media: 7,77%) ed un BMI  $\leq$  35 kg/mq (media: 26). L'84,5% dei pazienti

era in trattamento con insulina glargine originator all'arruolamento, il restante 15,5% con un'altra basale. Per realizzare lo studio per tutti i pazienti randomizzati al biosimilare è stato effettuato uno switch dall'originator al biosimilare. L'insulina lispro è stata utilizzata come insulina rapida nello studio.

Lo studio ELEMENT 2 è uno studio in doppio cieco, della durata di 28 settimane (24 di trattamento per la valutazione dell'efficacia + 4 di follow up) che ha arruolato 756 pazienti adulti con DM2 in terapia stabile con almeno 2 ipoglicemizzanti orali (nell'84% dei casi il 2° ipoglicemizzante era una sulfanilurea), HbA1c  $\geq$  7,0% e  $\leq$  11,0% se naïve all'insulina o  $\leq$  11,0% se già in trattamento con insulina glargine (medio: 8,32%) ed un BMI  $\leq$  45 kg/mq (media: 32). Il 41% dei pazienti randomizzati al biosimilare ed il 38% dei pazienti randomizzati all'originator era in trattamento con l'originator prima della randomizzazione, i restanti pazienti erano naïve all'insulina.

In entrambi gli studi è stato utilizzato un approccio treat-to-target ai fini del raggiungimento del target glicemico prespecificato nel protocollo dello studio.

L'**esito primario** era rappresentato dalla variazione nei livelli di HbA1c alla 24° settimana. Il margine di non inferiorità era del +0,4%.

In entrambi gli studi, se soddisfatta l'ipotesi di non inferiorità con il margine di 0,4%, veniva valutata la stessa ipotesi con un margine di +0,3% ed in caso fosse soddisfatta l'ipotesi anche con questo margine veniva valutata l'equivalenza.

Tra gli **esiti secondari** nello studio ELEMENT 2 è stata valutata la percentuale di pazienti che ha raggiunto i livelli target di HbA1c:  $<$ 7,0% e  $\leq$ 6,5%. Lo stesso esito è stato valutato nell'ambito di una analisi posthoc per lo studio ELEMENT 1.

Tra gli altri esiti secondari sono stati valutati in entrambi gli studi: la variazione del peso, la dose di insulina basale somministrata in mantenimento e la glicemia media giornaliera (su 7 determinazioni).

#### **Risultati**

Il 95% dei pazienti arruolati nello studio ELEMENT 1 e l'88% dei pazienti nell'ELEMENT 2 hanno completato le 24 settimane di trattamento.

#### **Variazione nei livelli di HbA1c alla 24° settimana (esito primario):**

ELEMENT 1: è stata dimostrata la non inferiorità con

entrambi i margini predefiniti. La variazione media dei livelli di HbA1c vs il baseline è stata di -0,35% con il biosimilare vs -0,46% con l'originator, con una differenza assoluta di 0,18%, 95% CI da -0,002 a +0,219).

Tale risultato si è mantenuto anche a 52 settimane (differenza tra biosimilare ed originator: 0,02, 95% CI da -0,099 a +0,140).

E' stata inoltre dimostrata l'equivalenza tra i biosimilare ed originator, sia a 24 che a 52 settimane.

**ELEMENT 2:** è stata dimostrata la non inferiorità con entrambi i margini predefiniti. La variazione media dei livelli di HbA1c vs baseline è stata di -1,29% con il biosimilare vs -1,34% con l'originator, con una differenza assoluta di 0,052, 95% CI da -0,070 a +0,175).

E' stata inoltre dimostrata l'equivalenza tra i biosimilare ed originator, sia a 24 settimane.

#### **Percentuale di pazienti con HbA1c a target (esito secondario per lo studio ELEMENT 2)**

**HbA1c<7,0%:** non vi sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi nella percentuale di pazienti che ha raggiunto tale target né nello studio ELEMENT 2 (48,8% dei pazienti con il biosimilare e 52,5% con l'originator), né nell'analisi post hoc dell' ELEMENT 1 (34,5% dei pazienti con il biosimilare e 32,2% con l'originator).

**HbA1c ≤6,5%:** non vi sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi nella percentuale di pazienti che ha raggiunto tale target né nello studio ELEMENT 2 (26,8% dei pazienti con il biosimilare e 30,4% con l'originator), né nello studio ELEMENT 1 (20,2% dei pazienti con il biosimilare e 18,4% con l'originator).

Rispetto a questi risultati una analisi supplementare per sottogruppi è stata presentata in fase registrativa. Tale tipo di analisi, che ha valutato la variazione della HbA1c tenendo conto dei livelli al baseline (< 7% e ≥ 7%), è considerata più sensibile della analisi sul tasso di responder. Nel sottogruppo di pazienti con livelli di HbA1c al baseline ≥7%, la differenza tra biosimilare ed originator nella riduzione dei livelli di HbA1c è risultata molto piccola (media: +0,02%; 95%CI da -0,13% a +0,18%) e non clinicamente rilevante.

#### **Altri esiti secondari (comuni ai 2 studi):**

**Dose di insulina basale somministrata in mantenimento:** non vi sono state differenze statisticamente significative tra i due bracci nella dose media di insulina basale (DM1: 0,37 U/kg/die nel braccio biosimilare e 0,37 U/kg/die nel braccio originator; DM2: 0,50 U/kg/die nel braccio biosimilare e 0,48 U/kg/die nel braccio originator) e, nello studio nel DM1, quella della insulina rapida utilizzata (0,35 U/kg/die in entrambi i bracci).

#### **Variazione del peso:**

**ELEMENT 1:** l'incremento medio osservato rispetto al baseline è stato di 0,36 kg nel braccio biosimilare e di 0,12 kg nel braccio originator; la differenza non era statisticamente significativa.

**ELEMENT 2:** l'incremento medio osservato rispetto al baseline è stato di 1,8 kg nel braccio biosimilare e di 2 kg nel braccio originator; la differenza non era statisticamente significativa.

#### **Glicemia media giornaliera (automisurazione, su 7 determinazioni)**

**ELEMENT 1:** la differenza media tra i bracci era piccola nelle misurazioni della sera e delle ore 3 (vedi Tab. delle evidenze) e le autorità regolatorie hanno giudicato improbabile un suo impatto clinico, tenuto conto del fatto che: la frequenza delle ipoglicemie notturne non è risultata diversa tra i 2 bracci, non si sono osservate differenze statisticamente significative nella glicemia a digiuno, nella glicemia media pre e post prandiale e nella glicemia media giornaliera. Inoltre tale piccola differenza non è stata osservata nello studio ELEMENT 2.

**ELEMENT 2:** la glicemia media è risultata significativamente più bassa nel gruppo biosimilare alla misurazione preprandiale di mezzogiorno. Tuttavia, non ci sono state differenze statisticamente significative tra i bracci nella glicemia preprandiale del mattino, nella glicemia media giornaliera, nei valori postprandiali, alla sera e alle 3 di notte.

#### **Sicurezza**

Ai fini della valutazione della sicurezza nel dossier registrativo sono stati considerati sia i dati provenienti dagli studi di fase I che quelli provenienti dai 2 RCT di fase III, che presentano il periodo di esposizione più lungo (24—52 settimane).

**Studi di fase I:** la tipologia e frequenza degli eventi avversi osservati (in particolare, ipoglicemie, reazio-

ni al sito di iniezione, frequenza di interruzioni per eventi avversi) sono stati sovrapponibili per biosimilare ed originator e sono quelli attesi per l'insulina glargine.

*Studi di fase III:* anche in questo caso frequenza e tipologia degli eventi avversi sono stati simili per biosimilare ed originator. In particolare:

- *ipoglicemie:* in entrambi gli RCT, il tasso annualizzato di ipoglicemie (complessive, notturne e gravi) è risultato sovrapponibile per il biosimilare e l'originator;
- *reazioni allergiche (prurito, rash, artralgie):* segnalate nel 7% dei pazienti con DM1 e nel 6% dei pazienti con DM2 trattati col biosimilare, nel 4% dei pazienti con DM1 e nel 7% dei pazienti con DM2 trattati con l'originator. La frequenza e intensità (perlopiù lieve/moderata) sono state considerate sovrapponibili e non hanno condotto in nessun caso all'interruzione del trattamento;
- *reazioni al sito di iniezione:* segnalati dolore, prurito e rash con una frequenza  $\leq 3\%$  in entrambi gli studi sia per il biosimilare che per l'originator;
- *immunogenicità:* il 39,9% dei pazienti trattati nello studio ELEMENT 1 ed il 13,2% nello studio ELEMENT 2 presentava livelli rilevabili di anticorpi anti-insulina, senza differenze statisticamente significative tra biosimilare ed originator; in entrambi gli studi è risultata sovrapponibile tra biosimilare ed originator anche la percentuale di binding dell'insulina da parte degli anticorpi. In generale, per gli analoghi dell'insulina è stato descritto solo occasionalmente un impatto degli anticorpi anti-insulina sulla efficacia o la sicurezza. In analogia con quanto osservato in precedenza, nei due RCT non si sono osservati effetti derivanti dalla comparsa degli anticorpi su efficacia e sicurezza, né per il biosimilare né per l'originator.

#### **Esercizio di comparabilità: conclusioni di EMA**

EMA ha concluso l'esercizio di comparabilità affermando che i due RCT condotti nei pazienti con DM 1 e DM 2 ne hanno dimostrato la non inferiorità rispetto all'originator nel ridurre i livelli di HBA1c alla settimana 24, fornendo prove solide a supporto della comparabilità dei 2 prodotti. Ha inoltre, sottolineato che **entrambi gli studi forniscono dati in pazienti sottoposti a switch**, da cui emerge che il pas-

saggio al biosimilare non ha comportato la necessità di modificare il dosaggio necessario per raggiungere la glicemia target rispetto all'originator. Inoltre, nello studio nel DM 1 durato 52 settimane la non inferiorità del biosimilare rispetto all'originator è stata confermata anche a tale time point.

EMA affida alle autorità regolatorie dei singoli Paesi europei il compito di governare l'uso clinico dei biosimilari e di definire le regole per la loro prescrizione.

#### **Il position paper di AIFA**

Il position paper di AIFA sui biosimilari [Position Paper AIFA], attualmente in fase di aggiornamento, afferma testualmente che: "i biosimilari 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 *naïve* (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)".

Per quanto riguarda gli switch, non preclude la possibilità di passare dal medicinale di riferimento al biosimilare in pazienti già in trattamento ma sottolinea che "la scelta di trattare con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore"; esclude inoltre la possibilità di una sostituzione automatica nei pazienti già in terapia e per questo AIFA non ha inserito tali farmaci nelle liste di trasparenza.

#### **.....e il documento della CRF**

Nel proprio documento di indirizzo sui biosimilari [Documento CRF sui biosimilari] la CRF ha sottolineato quanto segue:

**"Ruolo dei biosimilari nei pazienti *drugs naïve* e in quelli già in terapia (switch):**

##### **▪ Pazienti *drugs naïve***

Data la qualità del percorso registrativo dei biosimilari, esiste un sostanziale accordo nella comunità scientifica sull'opportunità di utilizzarli nei pazienti di nuova diagnosi; per questo motivo la CRF ribadisce che non esistono ragioni né di carattere regolatorio, né di carattere

scientifico, per privilegiare l'uso di un medicinale rispetto ad un altro, sia esso originatore o biosimilare. Fermo restando che l'utilizzo di un qualsiasi farmaco di recente commercializzazione richiede una attenta sorveglianza post marketing. Ne consegue che, per il fabbisogno proprio dei pazienti *naïve* nel capitolato tecnico delle gare di acquisto, debba essere inserito in un unico lotto il medicinale originator insieme ai rispettivi biosimilari, in modo da stimolare la concorrenza tra i produttori.

▪ **Pazienti già in terapia**

Per i pazienti già in trattamento con un determinato prodotto biotecnologico, sia esso originator o biosimilare, la sostituzione del farmaco in uso non potrà essere automatica, ma dovrà essere valutata dal clinico caso per caso. In particolare, per i per i biosimilari di recente commercializzazione e destinati a trattamenti di lunga durata, la CRF ha ritenuto che sia ragionevole comportarsi come per tutti i nuovi farmaci (di sintesi o biotecnologici) ponendo maggiore attenzione agli aspetti riguardanti la sicurezza senza tuttavia precluderne l'utilizzo. I biosimilari

hanno comunque il vantaggio di poter mutuare i dati di sicurezza derivati dall'originator.

Nello specifico per quanto riguarda l'insulina biosimilare è l'EMA stessa che nelle conclusioni dell'esercizio di comparabilità sottolinea il fatto che per entrambi gli RCT registrativi di fase III è stato effettuato uno switch da insulina glargine originator a biosimilare nei pazienti che erano già in terapia con il farmaco al momento dell'arruolamento, (oltre l'80% dei pazienti arruolati in ELEMENT 1 e circa il 40% di quelli arruolati sin ELEMENT 2) senza che si evidenziassero nel periodo di trattamento criticità in termini di efficacia e di sicurezza (in particolare per quanto riguarda la comparsa di anticorpi anti-insulina).

È in fine importante considerare che nel corso degli anni le modifiche apportate all'insulina attraverso la tecnologia per renderla sempre più adeguata alle esigenze cliniche (innovazione incrementale) e l'inevitabile utilizzo di lotti provenienti da siti produttivi diversi, hanno di fatto indotto a continui switch.

---

## Considerazioni sui costi della terapia

Tenuto conto del prezzo ex factory riportato in Gazzetta ufficiale il costo di insulina glargine biosimilare è inferiore del 20-24% a quello del suo originator. In realtà si potrà conoscere il reale prezzo di acquisto di entrambi i farmaci solo dopo l'espletamento della gara di acquisto. Dal biosimilare ci si attende

che, attraverso la concorrenza, si realizzi un calo del prezzo della terapia. Le attuali regole, infatti, consentono di mettere a gara originator e biosimilare in un unico lotto stimolando quindi offerte in ribasso per entrambi i farmaci rispetto ai prezzi indicati in Gazzetta Ufficiale.

---

## Sintesi delle prove di efficacia

La registrazione del biosimilare della insulina glargine si è basata sulla dimostrazione attraverso l'esercizio di comparabilità, che biosimilare ed originator sono essenzialmente simili. Per fare ciò sono stati considerati i risultati degli studi comparativi preclinici e clinici. In particolare, gli studi preclinici hanno dimostrato la comparabilità dal punto di vista chimico, farmaceutico e biologico, di affinità recettoriale, attività, tossicologia.

Gli studi clinici hanno dimostrato la comparabilità

rispetto:

- al profilo farmacocinetico e farmacodinamico nell'uomo (studi di fase I condotti su volontari sani e pazienti con DM 1);
- all'efficacia clinica: due RCT hanno dimostrato la non inferiorità del biosimilare rispetto all'originator nel ridurre i livelli di HbA1c (studi di fase III, ELEMENT 1 e ELEMENT 2 condotti, rispettivamente, su pazienti con DM 1 o con DM 2);
- alla sicurezza, con particolare riferimento agli eventi avversi locali legati alla somministrazione,

alla frequenza di ipoglicemie (complessive, notturne, gravi), alle reazioni di ipersensibilità e alla immunogenicità (studi di fase I e studi di fase III).

Va, inoltre, considerato, come EMA stessa sottolinea nelle conclusioni dell'esercizio di comparabilità, che in entrambi gli RCT registrativi di fase III è stato effettuato uno *switch* da insulina glargine

originator a biosimilare nei pazienti che erano già in terapia con il farmaco al momento dell'arruolamento (oltre l'80% dei pazienti arruolati in ELEMENT 1 e circa il 40% di quelli arruolati in ELEMENT 2) senza che si evidenziassero nel periodo di trattamento criticità in termini di efficacia e di sicurezza (in particolare per quanto riguarda la comparsa di anticorpi anti-insulina).

### Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

Tenuto conto delle considerazioni sopra esposte, la CRF ha espresso parere favorevole all'inclusione di insulina glargine biosimilare in PTR prevedendo, in analogia con quanto già deciso per l'originator, che la erogazione avvenga attraverso la Distribuzione Diretta.

### Bibliografia di riferimento

- [ADA 2016] Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. American Diabetes Association. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl 1): S1-S112.
- [Blevins 2015] Blevins TC et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2015; 17:726-33.
- [Documento PTR n. 173] Gruppo Multidisciplinare sui farmaci per il diabete Regione Emilia-Romagna. Nuovi Farmaci Incretino-mimetici per la cura del Diabete. Linee guida terapeutiche n. 5. Aggiornamento *novembre 2014*. Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna. [http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/173\\_lg\\_diabete\\_incretino\\_mimetici\\_apr.2015/view](http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/173_lg_diabete_incretino_mimetici_apr.2015/view)
- [Documento PTR n. 269] Documento di indirizzo della Commissione regionale del farmaco n. 1: "I farmaci biosimilari...ovvero quando scade il brevetto di un farmaco biotecnologico". Documento PTR n. 269, ottobre 2015. <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/269-documento-di-indirizzo-crf-farmaci-biosimilari/view>
- [EPAR EMA] Abasria. International non-proprietary name: insulin glargine. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002835/0000. EMA/CHMP/340840/2014. 26 June 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002835/WC500175383.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002835/WC500175383.pdf) [accesso: marzo 2016]
- [LG EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005] 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. Adopted by CHMP 26 February 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500184161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184161.pdf) [accesso: marzo 2016]
- [NICE DM 1 2015] Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline Published: 26 August 2015. [nice.org.uk/guidance/ng17](http://nice.org.uk/guidance/ng17) [accesso: marzo 2016]
- [NICE DM 2 2015] Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline Published: 2 December 2015 [nice.org.uk/guidance/ng28](http://nice.org.uk/guidance/ng28) [accesso: marzo 2016]
- [Position Paper AIFA] AIFA Position Paper. I farmaci biosimilari. 13 maggio 2013. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA\\_POSITION\\_PAPER\\_FARMACI\\_BIOSIMILARI.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf) [accesso: marzo 2016]
- [Rosenstock 2015] Rosenstock J et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). Diabetes, Obesity and Metabolism 2015; 17:734-41.