



**SOCIETÀ MEDICA
DI SANTA MARIA NUOVA**

VIII EDIZIONE

**Giornate Mediche di
Santa Maria Nuova 2016**



**SANTA MARIA NUOVA:
DALL'OSPEDALE DEL CENTRO
DI FIRENZE ALLA
USL TOSCANA CENTRO**

*Condivisione di percorsi gestionali
comuni e di peculiarità assistenziali*

EFFICACIA E SOSTENIBILITA' DELLA TERAPIA INSULINICA CON BIOSIMILARI

C. Baggione

SOC Diabetologia e Malatt. Metab.

FARMACI BIOSIMILARI

Per medicinale biosimilare si intende un medicinale biologico sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il cosiddetto “medicinale di riferimento”). I medicinali biosimilari non sono come i medicinali generici, che hanno strutture chimiche più semplici e sono considerati identici ai medicinali di riferimento.

Il principio attivo di un medicinale biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, benché vi possano essere leggere differenze, a causa della complessità e dei metodi di produzione. Come il medicinale di riferimento, il medicinale biosimilare presenta una certa variabilità naturale. Il medicinale viene approvato quando è dimostrato che tale variabilità ed eventuali differenze tra il medicinale biosimilare e il medicinale di riferimento non ne compromettono la sicurezza o l'efficacia.⁷

⁷ EMA, Domande e risposte sui medicinali biosimilari (prodotti medicinali biologici simili), EMA/837805/2011, 2011.

Che cos'è un “biosimilare”?

Il termine “biosimilare” rappresenta per lo più una designazione normativa

Un farmaco biologico ottenuto mediante processi di produzione biotecnologici, la cui qualità produttiva è fondamentale.

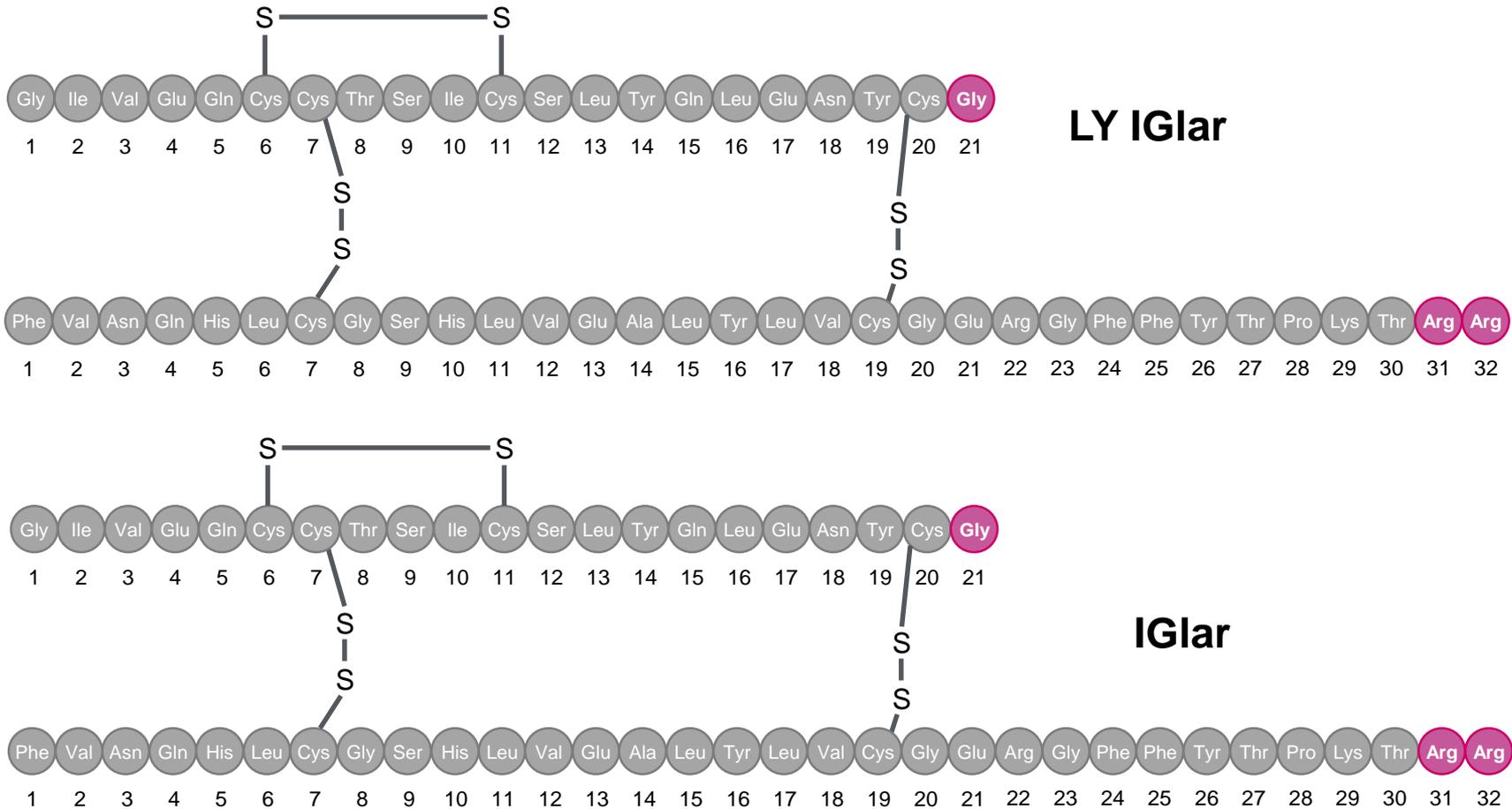
Un prodotto biologico contenente una versione del principio attivo del farmaco biologico originale già autorizzato (prodotto di riferimento)

Una molecola proteica che deve avere una sequenza aminoacidica identica a quella del prodotto “di riferimento” già in commercio.

Nessuna differenza clinicamente significativa in termini di caratteristiche qualitative, attività biologica, sicurezza o efficacia rispetto al prodotto di riferimento, sulla base di un esercizio di comparabilità completo.



Biosimilare: identica struttura primaria

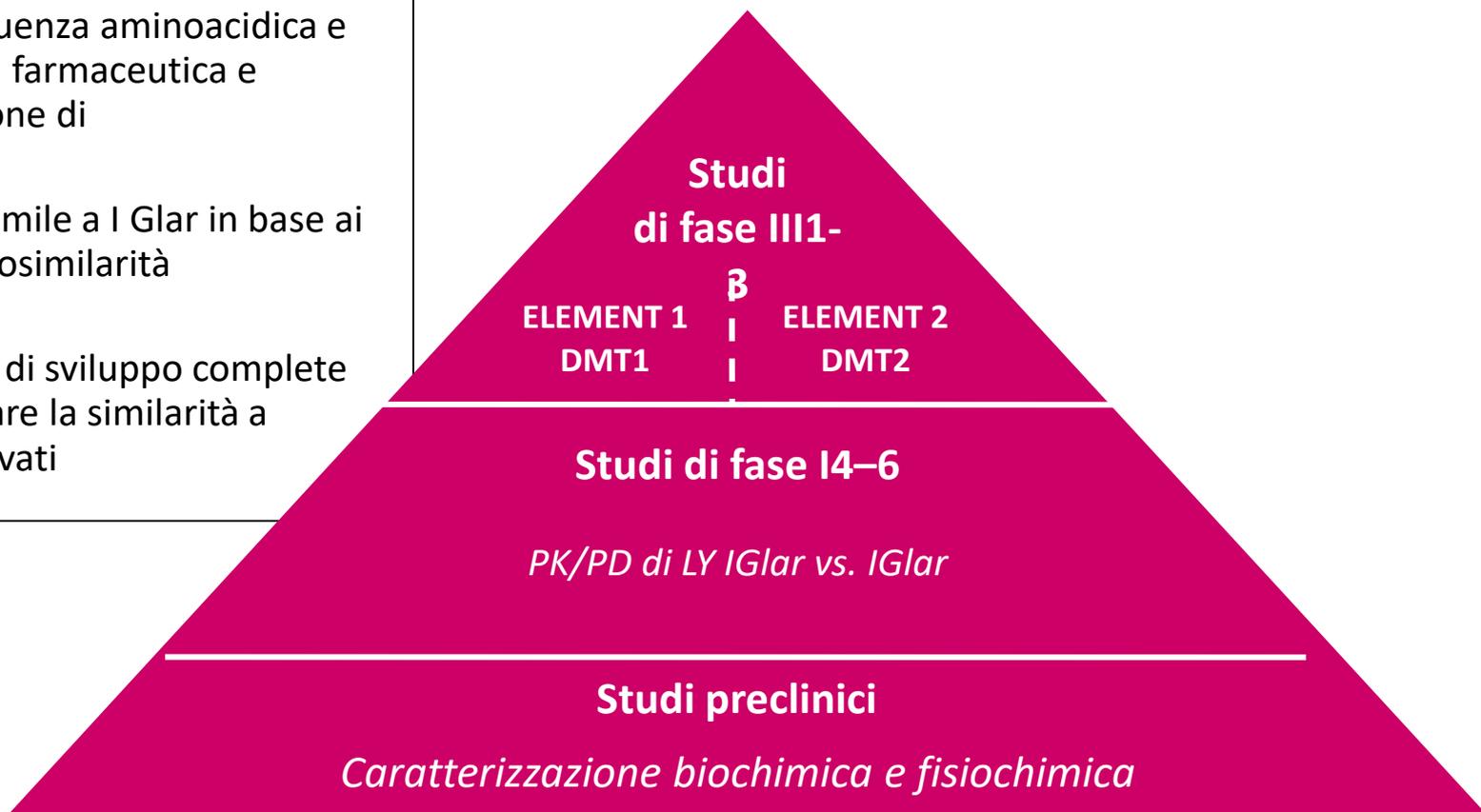


1. Lantus. EPAR PI EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf
2. Abasaglar EPAR PI EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf

Programma di sviluppo di LY IGLar

“La totalità delle evidenze”

- Identica sequenza aminoacidica e stessa forma farmaceutica e concentrazione di
- Altamente simile a I Glar in base ai principi di biosimilarità
- Programma di sviluppo complete per dimostrare la similarità a standard elevati



PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica;
DMT1 = diabete mellito di tipo 1; DMT2 = diabete mellito di tipo 2

1. Blevins *et al.*, Diabetes Obes Metab. Agosto 2015;17(8):726-33;
2. Rosenstock *et al.*, Diabetes Obes Metab. Agosto 2015;17(8):734-41;
3. Ilag *et al.*, Diabetes Obes Metab. 5 ottobre 2015, [pubblicazione online prima della stampa];
4. Linnebjerg *et al.*, Diabetes Care. Dicembre 2015;38(12):2226-33
5. Zhang *et al.* ADA 2014: 890-P;
6. Heise *et al.* ADA 2014: 891-P

Studi cardine comparativi di PK/PD

Gli studi cardine assolvono il requisito normativo di dimostrare la similarità tra LY IGLar e IGLar, nelle varianti approvate in diverse regioni (US e EU)

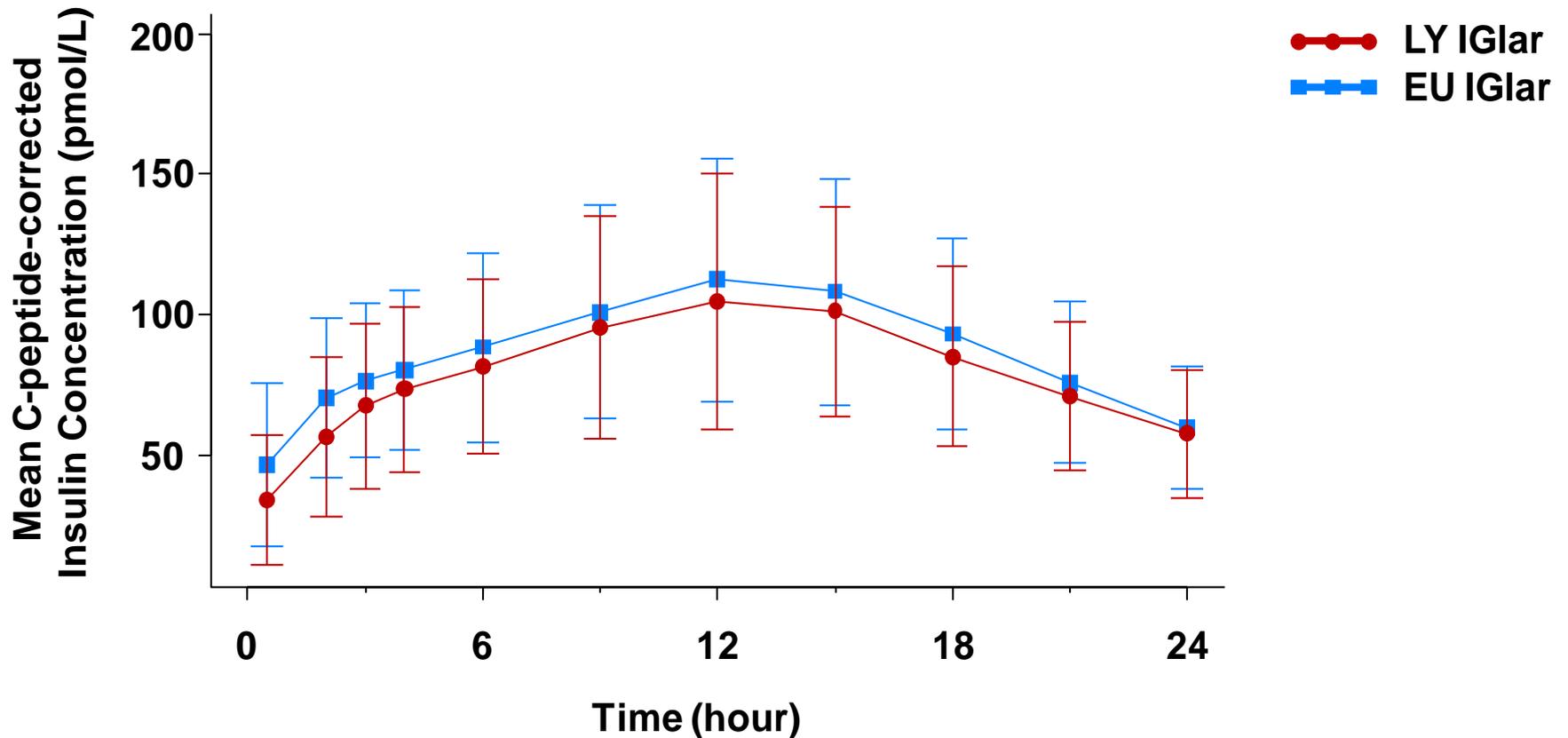


- Tutti studi randomizzati, in doppio cieco, con 2 trattamenti, a dose singola (0,5 U/kg), in 4 periodi, in cross-over con clamp euglicemico ripetuto, condotti su soggetti sani¹ Gli obiettivi sono stati la valutazione della similarità dell'esposizione all'insulina (PK) e dell'azione dell'insulina (PD) tra i trattamenti*¹

* Limiti di bioequivalenza secondo lo standard di settore (0,8-1,25 per IC al 90%). Stessa analisi di PD usando IC al 95% in EU
IC = intervallo di confidenza; PD = farmacodinamica; PK = farmacocinetica

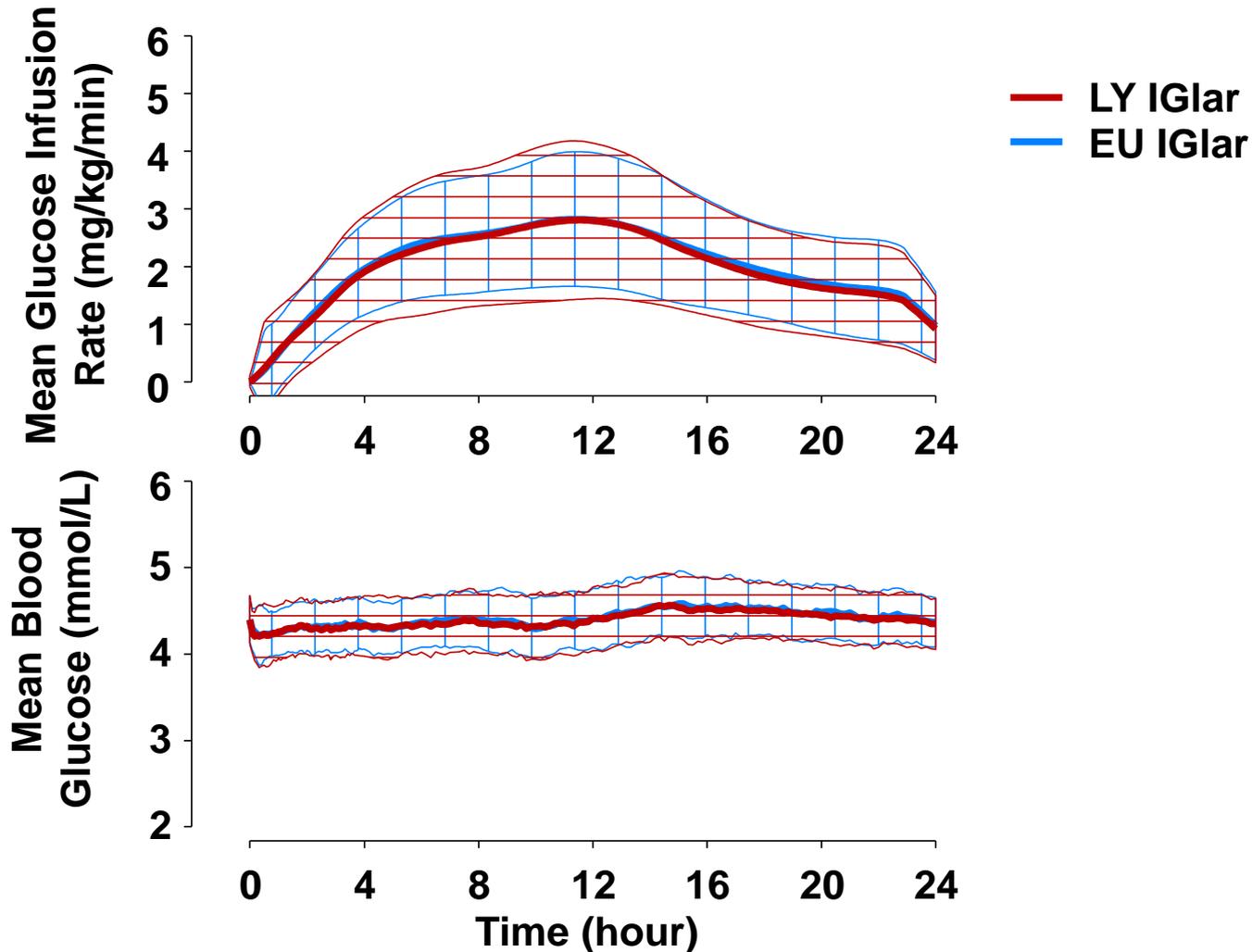
Profili di PK di LY IGLar vs. EU IGLar*

Concentrazione sierica di insulina media (\pm DS), corretta per il peptide C



Profili di PD di LY IGlAr vs. EU IGlAr*

Velocità media (\pm DS) di infusione del glucosio (sopra) e livelli glicemici corrispondenti (sotto)



Studi di fase III: ELEMENT 1 e ELEMENT 2

LY IGlAr confrontata con IGlAr ha mostrato una similarità in termini di:

effetto ipoglicemizzante (glicemia a digiuno, automonitoraggio glicemico, HbA1c)

dosi di insulina

variazioni del peso corporeo

incidenza e tassi di ipoglicemia

profilo degli eventi avversi

reazioni allergiche e reazioni al sito di iniezione

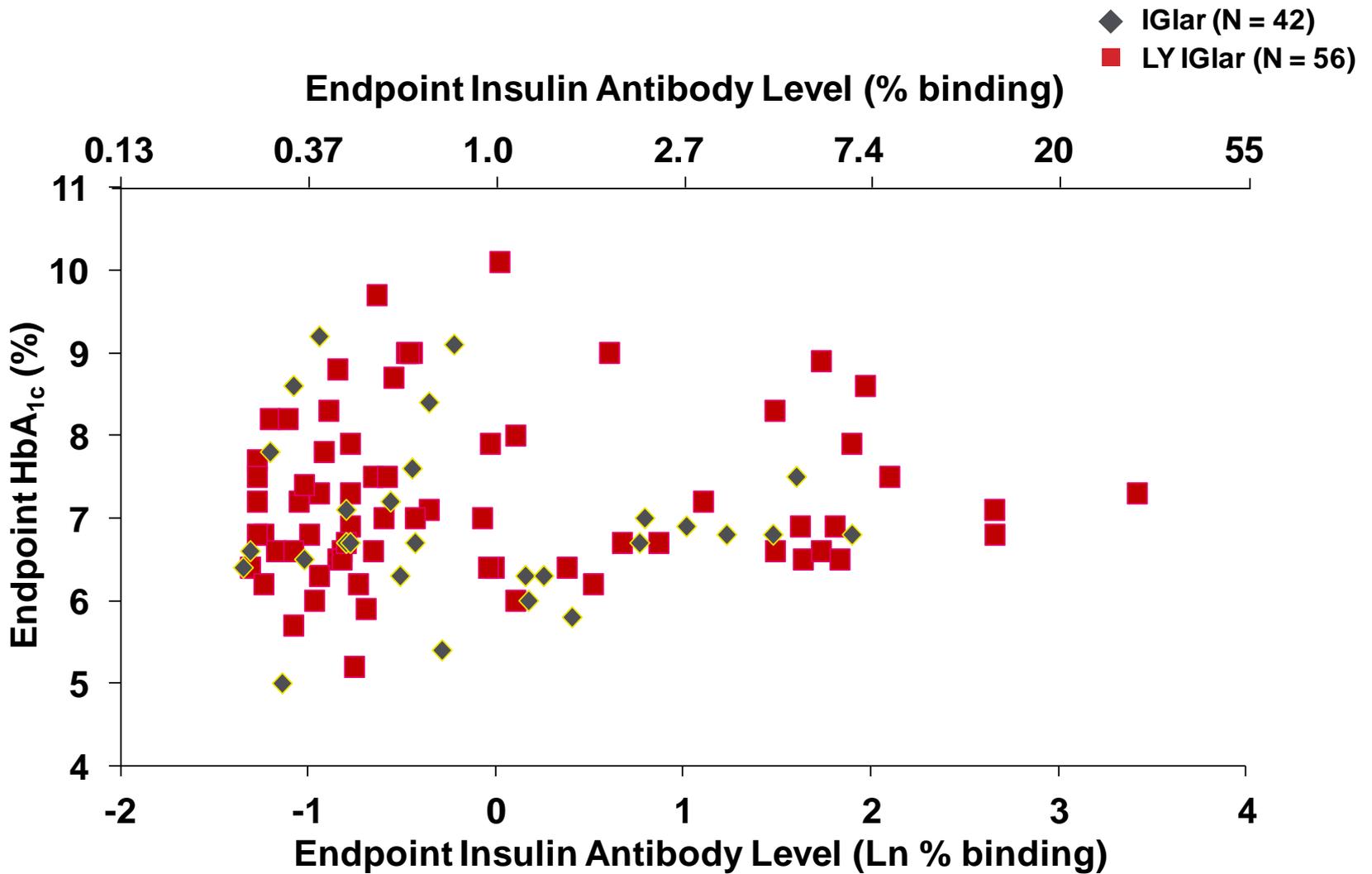
incidenza della risposta anticorpale emersa con il trattamento

Evaluation of Immunogenicity of LY2963016 Insulin Glargine Compared with Insulin Glargine in Patients with T1DM or T2DM

Obiettivo dello studio

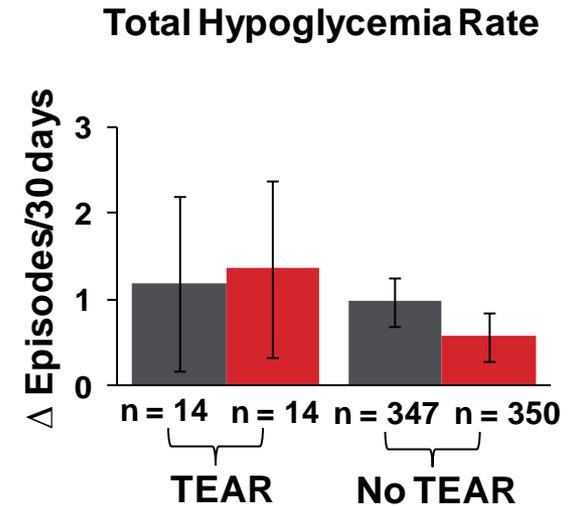
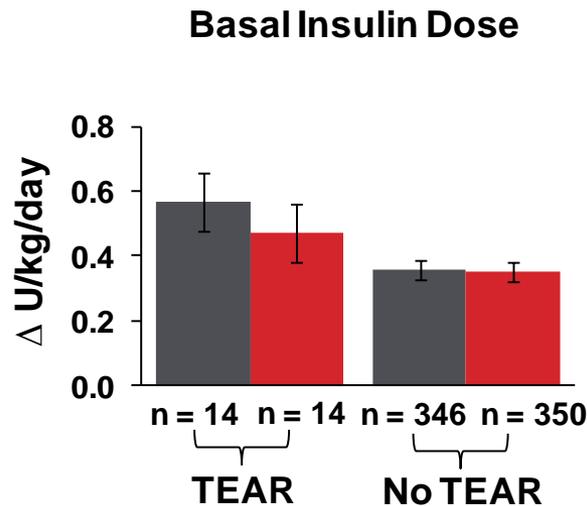
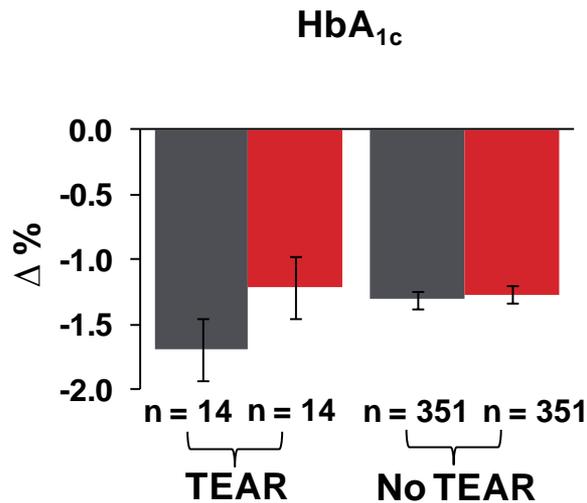
Confrontare il profilo di immunogenicità dell'insulina glargine LY2963016 (LY IGLar) e insulina glargine (IGlar) nei pazienti affetti da DMT1 (ELEMENT 1) e DMT2 (ELEMENT 2) usando i seguenti parametri:

- Percentuale di pazienti con anticorpi rilevabili
- Risposta anticorpale emersa con il trattamento (Treatment-Emergent Antibody Response, TEAR)
- Eventi allergici emersi con il trattamento
- Relazione tra gli outcome clinici (HbA1c, dose di insulina basale e ipoglicemia totale) e status TEAR



Effetto dello status TEAR complessivo sulle variazioni degli outcome clinici

■ IGlAr (N = 365)
■ LY IGlAr (N = 365)



dicembre 2015

QUALI SONO I VANTAGGI DEI FARMACI BIOSIMILARI?

Nel mercato dei farmaci biologici e biosimiliari utilizzare il concetto di vantaggio economico come per i farmaci equivalenti rispetto ai *branded* è concettualmente errato. Indubbiamente, però, alcuni meccanismi di carattere economico dettati dall'introduzione dei farmaci biosimilari hanno una loro rilevanza e devono essere tenuti ben presenti.

Fra i punti di rilievo e di criticità:

1. l'attrattività economico-finanziaria del farmaco biosimilare rispetto al farmaco originator²⁴
2. la possibilità della sostituibilità del farmaco originatore con il farmaco biosimilare (e la sua eventuale intercambiabilità) (lo *switch*)
3. le potenzialità economiche offerte dall'introduzione dei farmaci biosimilari
4. le dimensioni dei mercati nazionali e impatto sull'impegno finanziario

ATTRATTIVITÀ ECONOMICO-FINANZIARIA DEI FARMACI BIOSIMILARI

Un mercato di medicinali biosimilari sostenibile è un mercato che oltre ad essere in equilibrio economico-finanziario offre vantaggi continui a quattro gruppi chiave di stakeholder (medici, cittadini, pazienti e industria) sia nel breve che nel lungo periodo.

La possibilità di trattare più pazienti con terapie appropriate, risparmi sui costi e sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari

Un migliore accesso ai farmaci e un ritorno ragionevole sugli investimenti dato da una continua e sempre più attrattiva attività di ricerca e sviluppo degli investimenti in nuovi farmaci

Migliore qualità nelle attività cliniche

In termini generali, quasi tutte le norme regionali prevedono la prescrizione di farmaci biosimilari per i pazienti naïve salvo differente indicazione del medico/centro prescrittore

Questa posizione è ribadita dall'AIFA

SOSTITUIBILITÀ DEL FARMACO ORIGINATORE CON IL FARMACO BIOSIMILARE (E LA SUA EVENTUALE INTERCAMBIABILITÀ) (SWITCH)

L'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.

L'AIFA considera 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.....

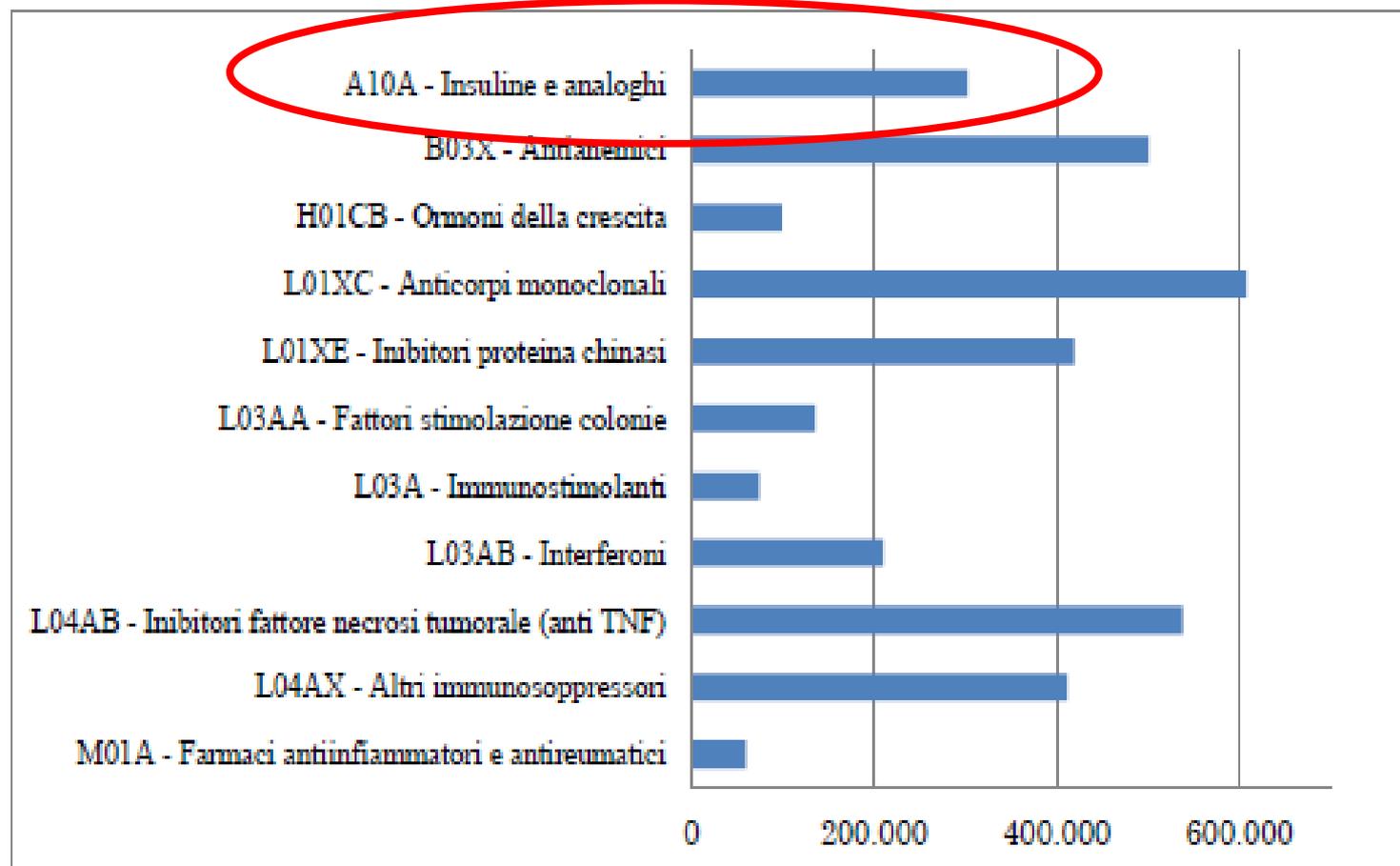
(che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti)

POTENZIALITÀ ECONOMICHE OFFERTE DALL'INTRODUZIONE DEI FARMACI BIOSIMILARI

A causa degli alti costi di sperimentazione, sviluppo e produzione del farmaco biologico, questi medicinali risultano al termine del processo produttivo particolarmente onerosi per il SSN.

La commercializzazione dei biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono innescare meccanismi di competitività sul prezzo, avendo comunque per definizione un costo inferiore; in secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento di nuovi farmaci (innovativi).

Fatturato farmaci biologici in Italia per categoria ATC (dati 2012)



La fonte è: IMS Institute for Healthcare Informatics, *Assessing biosimilar uptake and competition in European Markets*, 2014.

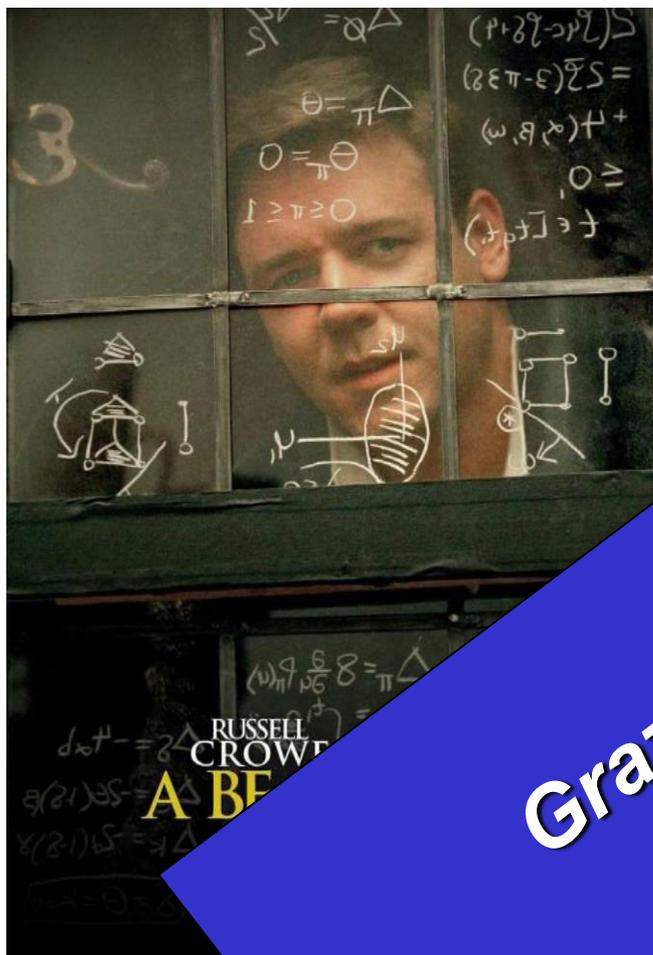
Quali sono i potenziali vantaggi per la spesa sanitaria dell'impiego di glargine biosimilare rispetto a quella *originator*?

L'insulina glargine biosimilare ha un prezzo inferiore di circa il 20% a quello di glargine *originator*.

Secondo i dati OSMED 2014 la spesa in Italia per glargine è stata pari a 115.331.594 €. Si stima che il 4% dei pazienti potrebbe essere trattato con insulina biosimilare nel corso del primo anno, fino al 18% dopo 5 anni , arrivando quindi ad un risparmio annuo pari a 4 milioni di €.

Insulina biosimilare

- Dopo l'approvazione da parte dell'autorità regolatoria europea (EMA), e la valutazione positiva di AIFA, nel Settembre 2015 è stata autorizzata anche in Italia l'immissione in commercio del biosimilare dell'insulina glargine. Tale insulina è indicata per il trattamento del diabete tipo 1 e tipo 2.
- Essendo ormai disponibili numerosi tipi di insuline appare necessario conoscere le insuline biosimilari e rendere consapevoli i pazienti del loro significato.
- In accordo con le linee guida correnti, la SID ritiene che l'insulina umana, ed in particolare gli analoghi dell'insulina anche biosimilari, dovrebbero essere prescritti ai pazienti che necessitano della terapia insulinica per un controllo ottimale del diabete.
- La scelta del tipo più appropriato di insulina dovrebbe essere sempre condivisa tra la persona con diabete e il medico.
- L'insulina biosimilare ha un profilo di efficacia, sicurezza ed immunogenicità simile, anche se non identico, a quello del farmaco originario. Si differenzia, comunque, per un diverso dispositivo iniettivo.
- L'eventuale passaggio dall'insulina *originator* al suo biosimilare non dovrebbe comportare cambiamenti di efficacia e/o di sicurezza, ma deve essere accompagnato da un attento monitoraggio del paziente e da un suo addestramento all'impiego del nuovo dispositivo.
- Se si sceglie di passare a glargine biosimilare, occorre incoraggiare e sostenere la persona con diabete a monitorare la glicemia e verificare che venga raggiunto un adeguato controllo glicemico.
- La scelta di iniziare un trattamento con insulina glargine *originator* (di riferimento) o con glargine biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore.
- I prodotti contenenti insulina glargine (*originator* o biosimilare) dovrebbero essere sempre prescritti con il nome commerciale per evitare errori relativi alle modalità prescrittive.



Grazie per l'attenzione

...La soluzione non la trovi fissando un muro, ma cercando fuori, dove hai sempre guardato.