

SCHEDA FARMACO BIOSIMILARE



(a cura del Coordinamento HTA)

Farmaco biosimilare	LY2963016 (INSULINA GLARGINE)
Nome commerciale (ditta, data di approvazione EMA)	Abasaglar Ditta: Eli Lilly Data di approvazione EMA: settembre 2014
Farmaco biologico di riferimento (ditta)	Lantus® (Sanofi)
La forma farmaceutica, l'indicazione clinica e il dosaggio di Abasaglar sono le stesse del farmaco biologico di riferimento.	

Indicazioni cliniche approvate per il farmaco biosimilare sulla base dell'esercizio di comparabilità (basato su studi controllati)	Diabete Trattamento del diabete mellito (di tipo 1 e di tipo 2) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.
Evidenze cliniche	L'agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha approvato il biosimilare dell'insulina glargine, LY2963016 (Abasaglar®) sulla base di un esercizio di comparabilità tra LY2963016 e l'insulina glargine di riferimento (Lantus®). Tale esercizio di comparabilità ha dimostrato l'equivalenza (similarità) dei due farmaci in termini di qualità, attività biologica, efficacia, sicurezza e immunogenicità. I dati clinici che dimostrano la similarità tra LY2963016 e Lantus® derivano da 5 studi di fase I e 2 di fase III. Dei 5 studi di fase I (EPAR Abasria), tre hanno dimostrato la similarità farmacocinetica e farmacodinamica tra LY2963016 e

l'originator su un totale di 211 soggetti trattati con una dose di 0,5 U/Kg SC (Linnebjerg H et al 2015) i quali hanno riportato anche una sovrapposibilità in termini di reazioni avverse.

Gli altri 2 studi di fase I sono stati invece 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 diabete di tipo 1 (DM1).

Lo studio ABEM ha evidenziato un profilo cinetico sovrapposibile per originator e biosimilare, mentre lo studio ABEE ha evidenziato sia per il biosimilare che 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 sovrapposibile.

Ai fini registrativi, sono stati inoltre presentati due RCT multicentrici, di non inferiorità [studio ELEMENT 1 (Blevins TC et al 2015) e studio ELEMENT 2 (Rosenstock J et al 2015)], condotti rispettivamente in pazienti con DM1 ed in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (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 sicurezza) che ha arruolato 535 pazienti adulti con DM1 in terapia da almeno 1 anno con un regime insulinico basal-bolus, HbA1c \leq 11,0% ed un BMI \leq 35 kg/mq. L'84,5% dei pazienti era in trattamento con insulina glargine originator all'arruolamento, il restante 15,5% con un'altra insulina basale. Nello studio, l'insulina lispro è stata utilizzata come insulina rapida.

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 ed un BMI \leq 45 kg/mq. 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 per il raggiungimento del target glicemico prespecificato nel protocollo dello studio.

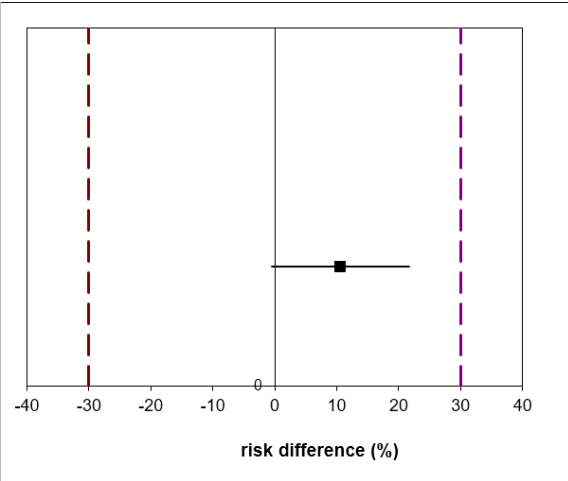
Sia nello studio ELEMENT 1 che ELEMENT 2, l'end-point primario è rappresentato dalla variazione dei livelli di HbA1c (emoglobina glicata) rispetto al base-line a 24 settimane. Il margine di non inferiorità è del +0,3%.

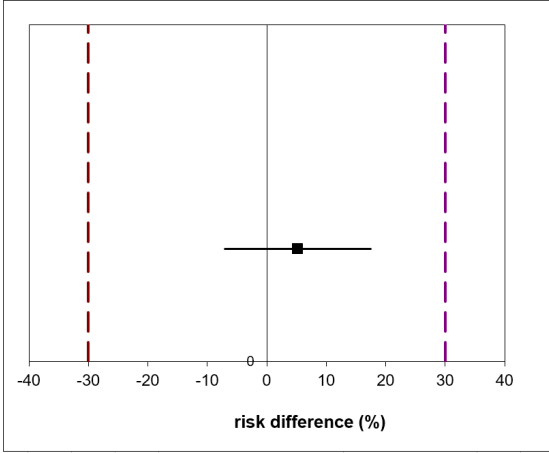
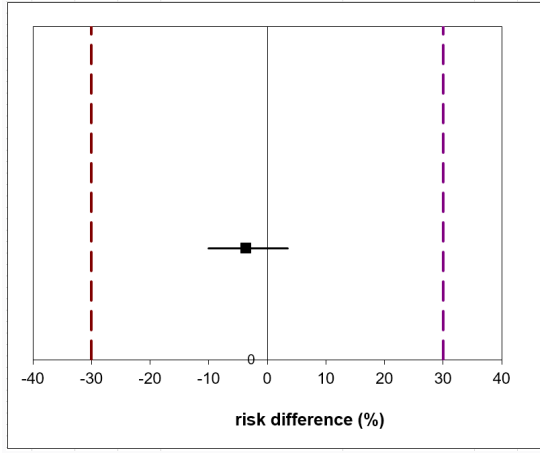
Tra gli esiti secondari nello studio ELEMENT 2 è stata valutata la percentuale di pazienti che ha raggiunto i livelli target di HbA1c: $<$ 7,0% e \leq 6,5%. Lo stesso esito è stato valutato nell'ambito di una analisi post hoc per lo studio ELEMENT 1.

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

Nello studio ELEMENT 1 è stata dimostrata la non inferiorità. La variazione media dei livelli di HbA1c vs il base-line è stata di -0,35% con il biosimilare vs -0,46% con l'originator, con una differenza assoluta di 0,106, (95% CI da -0,005 a +0,217). Tale risultato si è mantenuto anche a 52 settimane (differenza tra biosimilare ed originator: 0,02, (95% CI da -0,099 a +0,140). È stata, inoltre, dimostrata l'equivalenza tra biosimilare ed originator, sia a 24 che a 52 settimane (margine = \pm 0,3%).

Nello studio ELEMENT 2 è stata dimostrata la non inferiorità. La variazione media dei livelli di HbA1c vs baseline è stata di -1,29%

	<p>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 biosimilare ed originator, a 24 settimane (margine = $\pm 0,3\%$).</p> <p>EMA 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 nello studio ELEMENT 1 e circa il 40% di quelli arruolati nello studio ELEMENT 2) senza che si evidenziasse nel periodo di trattamento criticità in termini di efficacia e di sicurezza (in particolare per quanto riguarda la comparsa di anticorpi anti-insulina).</p>		
<p>Equivalenza basata sul trial registrativo</p>	<p>Confronto tra LY2963016 vs insulina LANTUS in pazienti con DM1*</p> <p>Materiale clinico: 1 trial (535 pazienti)</p> <p>End-point = HbA1c (%) dal baseline a 24 settimane</p> <p>Risk difference (RD) = 10,6% (IC95%: da -0,5% a +21,7%)</p> <p>Margini di equivalenza (riferiti all'end-point sopra citato): $\pm 30\%$</p> 	<p>Equivalenza "total evidence" (calcolata tramite metanalisi a rete):</p>	<p>Non disponibile</p>

<p>Equivalenza basata sul trial registrativo</p>	<p>Confronto tra LY2963016 vs LANTUS in pazienti con DM2**</p> <p>Materiale clinico: 1 trial (744 pazienti)</p> <p>End-point = HbA1c (%) dal baseline a 24 settimane</p> <p>RD = 5,2% (IC 95%: da -7,0% a + 17,5%)</p> <p>Margini di equivalenza (riferiti all'end-point sopra citato): $\pm 30,0\%$</p> 	<p>Equivalenza "total evidence" (calcolata tramite metanalisi a rete§):</p>	<p>Materiale clinico: (a) LANTUS vs standard-of-care: 4 trial (2.406 pazienti); (b): LY2963016 vs LANTUS: 1 trial (ELEMENT 2). Totale pazienti: 3.150</p> <p>End-point = HbA1c (%) dal baseline a 24 settimane.</p> <p>RD= -3,6% (IC95%: da -10,0% a +3,44%)</p> <p>Margini di equivalenza (riferiti all'end-point sopra citato): $\pm 30,0\%$</p> 
---	---	--	--

*in combinazione con insulina lispro somministrata tre volte al giorno prima dei pasti.

**in combinazione con gli antidiabetici orali.

§descrizione del metodo: vedi Messori A, Trippoli S, Marinai C. Network meta-analysis as a tool for improving the effectiveness assessment of biosimilars based on both direct and indirect evidence: application to infliximab in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Pharmacol DOI 10.1007/s00228-016-2177-z, published 14 December 2016 available at <http://www.osservatorioinnovazione.net/papers/ejcp2016.pdf>

Prezzo ex-factory (euro)	Lantus Solostar SC 5 penne 100UI/ml 3ml: 75,86** Lantus SC 5 cartucce 100UI/ml 3ml: 75,86** Abasaglar SC 5 Kwikpen 100UI/ml 3ml: 40,74 Abasaclar SC 5 cartucce 100UI/ml 3ml: 40,74 **prezzo al pubblico
Data di redazione della scheda	16 Marzo 2017
Estensore della scheda	Dr.ssa Erminia Caccese

BIBLIOGRAFIA

- Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, 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 Obes Metab.* 2015 Aug;17(8):726-33. doi: 10.1111/dom.12496. Epub 2015 Jun 23.
- EPAR 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 [accesso: gennaio 2017].
- Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME, Coutant D, Chua L, 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.* 2015 Dec;38(12):2226-33. doi: 10.2337/dc14-2623. Epub 2015 Aug 25.
- Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, 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 Obes Metab.* 2015 Aug;17(8):734-41. doi: 10.1111/dom.12482. Epub 2015 May 31.
- Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy an hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100 U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 124: 57-65.