



Con riferimento all'applicazione del principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina glulisina (Apidra®), lispro (Humalog®) e aspart (NovoRapid®), la Società Italiana di Diabetologia (SID), la Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), esprimono il seguente parere:

In base alla definizione dell'AIFA di Categoria terapeutica omogenea (G.U. n. 155 del 5 luglio 1999), che definisce come farmaci equivalenti *“Gruppo di farmaci (principi attivi e relative preparazioni farmaceutiche) che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale hanno in comune il meccanismo d'azione e sono caratterizzati da un'efficacia clinica e un profilo di effetti indesiderati pressoché sovrapponibile, pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive. In una categoria terapeutica sono inclusi medicinali che, per forma farmaceutica, dose unitaria e numero di unità posologiche, consentono di effettuare un intervento terapeutico d'intensità e durata sostanzialmente simile”*, la SID, la AMD e la SIEDP ritengono che, ad oggi, non esistano evidenze scientifiche significative che dimostrino differenze tra le insuline glulisina (Apidra®), lispro (Humalog®) e aspart (NovoRapid®) rispetto al principio sopra enunciato.

Sono invece da segnalare differenze tra le insuline menzionate in termini di modalità di somministrazione e indicazioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti o condizioni patologiche specifiche. In particolare, dalle rispettive schede di Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)^[1,2,3], risultano le seguenti indicazioni e controindicazioni specifiche :

1) Uso in gravidanza e allattamento

- a. Apidra®: Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di insulina glulisina in donne in gravidanza. Non è noto se l'insulina glulisina sia escreta nel latte umano materno e se venga assorbita dopo la somministrazione orale.
- b. Humalog®: I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.
- c. NovoRapid®: NovoRapid® può essere utilizzata durante la gravidanza. Dati da 2 trials clinici controllati non indicano effetti avversi dell'insulina aspart sulla gravidanza e sul feto/neonato in confronto all'insulina solubile umana. Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid® durante l'allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino.

2) Uso in infusione endovenosa

- a. Apidra®: può essere somministrata per via endovenosa. Apidra® non deve essere miscelata con soluzione glucosata 5% o soluzione di Ringer in quanto risultata incompatibile con queste soluzioni, o con altre insuline. L'uso di altre

soluzioni non è stato studiato. Insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 Unità/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore.

- b. Humalog®: L' iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica, per esempio mediante bolo o tramite un dispositivo per infusione. E' richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia. I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/ml in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore.
- c. NovoRapid®: NovoRapid® può essere somministrato per via endovenosa. I sistemi di infusione con NovoRapid® 100U/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0.05 U/ml a 1.0 U/ml nelle soluzioni di infusione composti da 0.9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio con 40 mmol/l di cloruro di potassio nelle sacche di infusione in polipropilene sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore.

3) Uso in pazienti con insufficienza epatica

- a. Apidra®: Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica.
- b. Humalog®: La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità epatica. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.
- c. NovoRapid®: In soggetti con disfunzione epatica moderata e grave la velocità di assorbimento risulta diminuita (da 50 fino a 85 minuti) e più variabile rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

4) Uso in pazienti con insufficienza renale

- a. Apidra®: Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale.
- b. Humalog®: La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale. Insulina lispro mantiene un più rapido assorbimento in confronto alla insulina umana in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con diabete di tipo 2, attraverso un largo spettro di funzione renale, le differenze farmacocinetiche sono mantenute tra insulina lispro e insulina umana solubile, e si dimostrano indipendenti dalla funzione renale.
- c. NovoRapid®: Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina aspart sono generalmente mantenute in pazienti con insufficienza renale. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina sui principali parametri di farmacocinetica dell'insulina aspart. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave sono limitati. Non sono stati studiati soggetti con insufficienza renale che necessitano di trattamento di dialisi.

5) Uso in popolazioni pediatriche

- a. Apidra®: Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra® in bambini al di sotto di 6 anni. Dai 7 anni in poi, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono identiche a quelle della popolazione adulta.
- b. Humalog®: Studi clinici sono stati condotti in bambini (2- 11 anni) e adolescenti (9- 19 anni). In tali popolazioni Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina lispro sono identiche a quelle della popolazione adulta.

- c. NovoRapid®: Non sono stati condotti studi su bambini di età inferiore ai 2 anni. Oltre i due anni di età le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono identiche a quelle della popolazione adulta.
- 6) Dal punto di vista di farmacocinetica e farmacodinamica esistono alcune evidenze, secondo le quali l'insulina glulisina è caratterizzata, rispetto a lispro e aspart, da un'insorgenza di effetto leggermente più rapido, con una riduzione del picco glicemico post-prandiale, del tempo al picco iperglicemico e dell'escursione glicemica complessiva nei primi 30-60 minuti dalla somministrazione [4-7,]. Tale effetto, riferibile all'assenza di zinco nella formulazione dell'insulina glulisina (stabilizzata con polisorbato 20), sembra più evidente tra i soggetti obesi (BMI 30-40 kg/m²)[⁸, senza peraltro che ciò si traduca in un beneficio clinico dimostrabile.
- 7) Inoltre, esistono differenze nelle **modalità di somministrazione mediante devices**, in particolare:
- a. Apidra®: attualmente in commercio in cartucce per penne ricaricabili ClikStar e penne pre-riempite OptiSet e SoloStar. Le penne sono sovrapponibili ad analoghi prodotti per insulina glargine. Nessuno dei prodotti può dispensare mezza unità. I device contenenti glulisina non sono stati progettati specificatamente per nessun tipo di aghi e nella scheda tecnica si raccomanda solo l'utilizzo di aghi compatibili.
 - b. Humalog®: attualmente in commercio in cartucce per penne ricaricabili Humapen Luxura e Humapen Luxura HD e penna pre- riempita KwikPen. Le penne sono sovrapponibili ad analoghi prodotti per insulina Humalog® Basal. La penna Humapen Luxura HD è in grado di somministrare mezza unità, indispensabile per bambini o adulti insulino- sensibili (ad esempio per diabete secondario a pancreatectomia). Non vengono prodotti aghi dedicati.
 - c. NovoRapid® è attualmente in commercio in cartucce per penne ricaricabili NovoPen Junior (con possibilità di somministrare mezza unità) e pre-riempite FlexPen. L'azienda produttrice produce aghi NovoTwist e NovoFine (disponibili in lunghezze da 5, 6 e 8 mm) compatibili solo al sistema Flexpen/Novopen Junior ed aghi autocover per uso ospedaliero. L'autocover è un ago retrattile che garantisce la sicurezza del personale infermieristico nella fase di somministrazione dell'insulina.
- 8) Infine, per quanto simili, le penne delle diverse aziende produttrici non sono perfettamente identiche (ed alcuni aghi "dedicati" non sono compatibili con penne di altri produttori). Molto spesso i pazienti in terapia insulinica intensiva utilizzano anche una insulina basale (glargine, levemir o NPL) ovviamente distribuite in penne o cartucce simili alle penne disponibili per gli analoghi rapidi, non necessariamente dello stesso produttore dell'analogo pronto.

A titolo esemplificativo, immaginiamo degli scenari che vedessero la necessita di prescrivere un solo analogo rapido.

Qualora l'analogo unicamente disponibile fosse Apidra® :

- Non vi è indicazione per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento
- Non può essere infuso in soluzione glucosata o di Ringer
- Non vi è esperienza in pazienti con insufficienza epatica
- Non vi è esperienza in bambini al di sotto dei 6 anni

- I dati di farmacocinetica relativi all'uso nella popolazione anziana sono limitati
- Non è possibile somministrare mezza unità
- Non sono disponibili aghi specificamente dedicati

Qualora l'analogo prescelto fosse Humalog®

- Non vi sono dati sull'uso durante l'allattamento
- Non esistono aghi dedicati prodotti dall'azienda, con caratteristiche peculiari

Qualora l'analogo prescelto fosse NovoRapid®

- In Pazienti con insufficienza epatica la velocità di assorbimento risulta diminuita
- Gli aghi specificamente dedicati, previsti nella RCP, hanno un range di lunghezza limitato a 5-8 mm
- Potrebbero verificarsi problemi di stabilità nelle soluzioni infusionali per via endovenosa utilizzate oltre le 24 ore (es. pompe-siringhe)

Anche in considerazione delle differenze precedentemente sottolineate, le schede di RCP sottolineano (nelle avvertenze speciali e precauzioni di impiego) che il trasferimento di un paziente in terapia insulinica a un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca, tipo, specie e/o metodo di produzione possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio e quindi di maggiori controlli dei profili glicemici, per evitare fasi di peggioramento del compenso.

I tre prodotti non possono quindi essere considerati sostituibili e l'identificazione del prodotto e dei device più appropriati in funzione delle diverse caratteristiche del paziente è compito del clinico, il quale deve poter scegliere nell'ambito di tutte le opzioni disponibili e nel pieno rispetto delle indicazioni, senza vincoli di tipo amministrativo.

Riferimenti bibliografici

1. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf (ultimo accesso, 19/05/2012)
2. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf (ultimo accesso, 19/05/2012)
3. NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf (ultimo accesso, 19/05/2012)
4. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab. 2012 Feb 9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x. [Epub ahead of print]

5. Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 435–443.
6. Heise T, Nosek L, Spitzer H et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 746–753.
7. Luzio S, Peter R, Dunseath GJ, Mustafa L, Owens DR. A comparison of preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 269–275.
8. Bolli GB, Luzio S, Marzotti S et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 251–257.

Prof Marco G. BARONI
Prof Andrea GIACCARI
SID

Dott. Alberto DE MICHELI
Dott. Marco GALLO
AMD

Prof Adriana FRANZESE
Prof Stefano ZUCCHINI
SIEDP