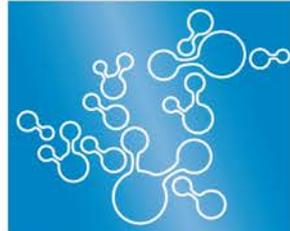


AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
TUTELA RICERCA E SVILUPPO PER LA SALUTE



**ACCESSO ALLE TERAPIE
CON FARMACI BIOLOGICI:**
i fenomeni di sottotrattamento e
le opportunità offerte dai biosimilari

Il nuovo *Position Paper* AIFA sui farmaci biosimilari

Mario Melazzini

m.melazzini@aifa.gov.it

[@mmelazzini](https://twitter.com/mmelazzini)



Dichiarazione di trasparenza/interessi*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
INTERESSI DIRETTI:				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
INTERESSI INDIRETTI:				
6. Sperimentatore principale	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

* **Mario Melazzini**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



La Costituzione della Repubblica Italiana

Art. 32.

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

Legge n. 833 del 23 dicembre 1978 istituisce il “Servizio Sanitario Nazionale”: tutela la salute dei cittadini, garantisce, a partire dagli indigenti, l'accesso alle cure primarie anche tramite la dispensazione di **farmaci essenziali**.

AIFA: tutela della Salute attraverso i farmaci; garantire unitarietà ed omogenità del sistema farmaceutico; favorire l'equilibrio economico della spesa farmaceutica

L. 24 novembre 2003, n. 326"Conversione in legge, DL 30 settembre 2003, n. 269"

Art. 48 comma 5 c) provvedere entro il 30 settembre di ogni anno, o semestralmente nel caso di sfondamenti del tetto di spesa di cui al comma 1, a redigere l'elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale, sulla base dei criteri di costo e di efficacia in modo da assicurare, su base annua, il rispetto dei livelli di spesa programmata nei vigenti documenti contabili di finanza pubblica, nonché, in particolare, il rispetto dei livelli di spesa definiti nell'Accordo tra Governo, regioni e province autonome di Trento e Bolzano



Spesa farmaceutica convenzionata e per acquisti diretti gennaio - ottobre 2017 (tetto di spesa complessivo 14.85%)

	A=B/14,85%	B	C	D	E=C+D	F=E-B	G=E/A%
Regione	FSN gen- ott 2017	Risorse complessive del 14,85%	Spesa Convenzionata*	Spesa per Acquisti diretti**(#)	Spesa complessiva (#)	Scostamento assoluto (#)	Inc.%
SARDEGNA	2.497.926.377	370.942.067	208.108.387	265.495.825	473.604.211	102.662.144	18,96%
PUGLIA	6.174.463.298	916.907.800	543.626.992	607.715.935	1.151.342.927	234.435.127	18,65%
ABRUZZO	2.049.076.058	304.287.795	186.758.576	179.741.023	366.499.599	62.211.805	17,89%
CALABRIA	2.995.505.375	444.832.548	257.054.731	275.698.119	532.752.850	87.920.302	17,79%
MARCHE	2.410.895.643	358.018.003	195.545.673	226.170.874	421.716.547	63.698.544	17,49%
FRIULI V. G.	1.877.236.263	278.769.585	140.852.276	182.952.342	323.804.617	45.035.032	17,25%
CAMPANIA	8.853.022.220	1.314.673.800	733.044.196	781.011.201	1.514.055.397	199.381.598	17,10%
BASILICATA	898.137.192	133.373.373	69.559.397	83.207.038	152.766.435	19.393.062	17,01%
UMBRIA	1.405.824.461	208.764.932	105.549.687	132.493.494	238.043.181	29.278.249	16,93%
TOSCANA	5.860.191.188	870.238.391	390.491.651	582.311.668	972.803.319	102.564.928	16,60%
LAZIO	8.994.552.662	1.335.691.070	738.309.236	754.524.553	1.492.833.789	157.142.718	16,60%
LIGURIA	2.602.121.070	386.414.979	181.265.111	223.710.081	404.975.191	18.560.212	15,56%
MOLISE	507.827.569	75.412.394	36.356.940	42.574.084	78.931.024	3.518.630	15,54%
SICILIA	7.624.457.587	1.132.231.952	578.984.940	593.034.966	1.172.019.906	39.787.954	15,37%
LOMBARDIA	15.316.461.126	2.274.494.477	1.217.666.695	1.078.680.209	2.296.346.904	21.852.427	14,99%
E. ROMAGNA	6.914.829.086	1.026.852.119	406.704.184	620.131.501	1.026.835.685	-16.434	14,85%
PIEMONTE	6.928.573.677	1.028.893.191	476.738.461	533.676.890	1.010.415.351	-18.477.840	14,58%
VENETO	7.548.511.740	1.120.953.993	485.480.160	575.703.612	1.061.183.772	-59.770.221	14,06%
P. A. BOLZANO	761.591.649	113.096.360	41.714.369	62.923.141	104.637.510	-8.458.850	13,74%
P. A. TRENTO	800.021.588	118.803.206	53.185.985	54.369.533	107.555.518	-11.247.688	13,44%
VALLE D'AOSTA	192.421.502	28.574.593	12.509.420	12.622.582	25.132.001	-3.442.592	13,06%
ITALIA	93.213.647.332	13.842.226.629	7.059.507.066	7.818.687.192	14.878.194.259	1.035.967.630	15,96%



Medicinali biologici e biotech

Medicinale biologico *contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica o ottenuti attraverso un processo biologico (EMA/837505/2011)*

- sviluppo di trattamenti per malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico
- risposte fondamentali alla domanda di salute pubblica
- ingenti investimenti (sviluppo e ricerca, processo produttivo, accesso al mercato, dispensazione delle terapie)



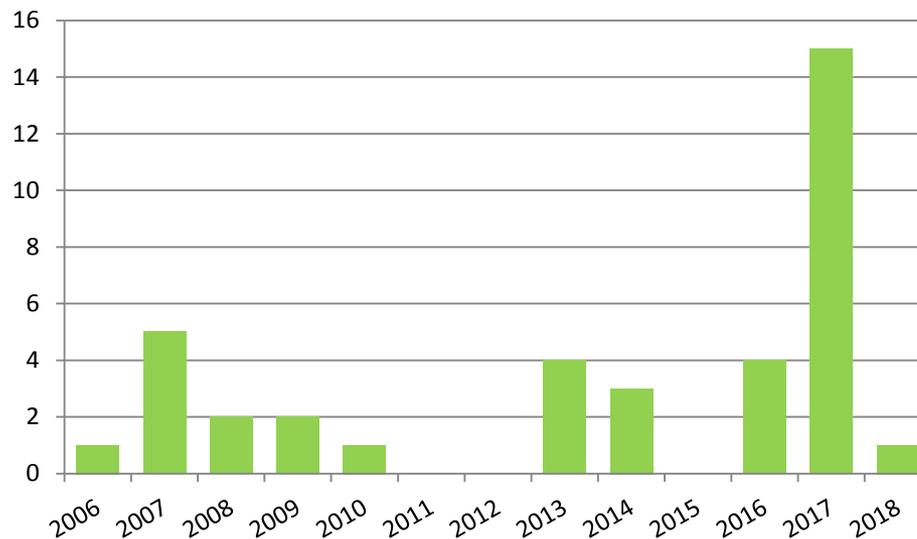


I Farmaci Biosimilari in Europa

La **perdita della copertura brevettuale** permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "**biosimilari**" ossia di *medicinali sviluppati in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto "medicinale di riferimento")*.

- 38 Biosimilari autorizzati
- 15 sostanze

Biosimilari approvati in Europa 2006 - 2018



(aggiornamento 22 marzo 2018)



I Farmaci Biosimilari in approvazione presso il CHMP



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

International non-proprietary name / Common Name	Therapeutic area ⁱ	Total number of applications
 Adalimumab	Immunosuppressants	5
 Bevacizumab	Antineoplastic medicines	1
Buprenorphine	Other nervous system medicines	1
Carmustine	Antineoplastic medicines	1
Deferiprone	Other therapeutic medicines	1
Doxorubicin	Antineoplastic medicines	1
Gefitinib	Antineoplastic medicines	1
Hydroxycarbamide	Antineoplastic medicines	1
 Infiximab	Immunosuppressants	1
Lenalidomide	Immunosuppressants	1
Nitisinone	Other alimentary tract and metabolism products	1
Paclitaxel	Antineoplastic medicines	1
 Pegfilgrastim	Immunostimulants	8
Pemetrexed	Antineoplastic medicines	1
Prasugrel	Antithrombotic medicines	1
Sufentanil	Anesthetics	1
 Trastuzumab	Antineoplastic medicines	3
Vigabatrin	Antiepileptics	1

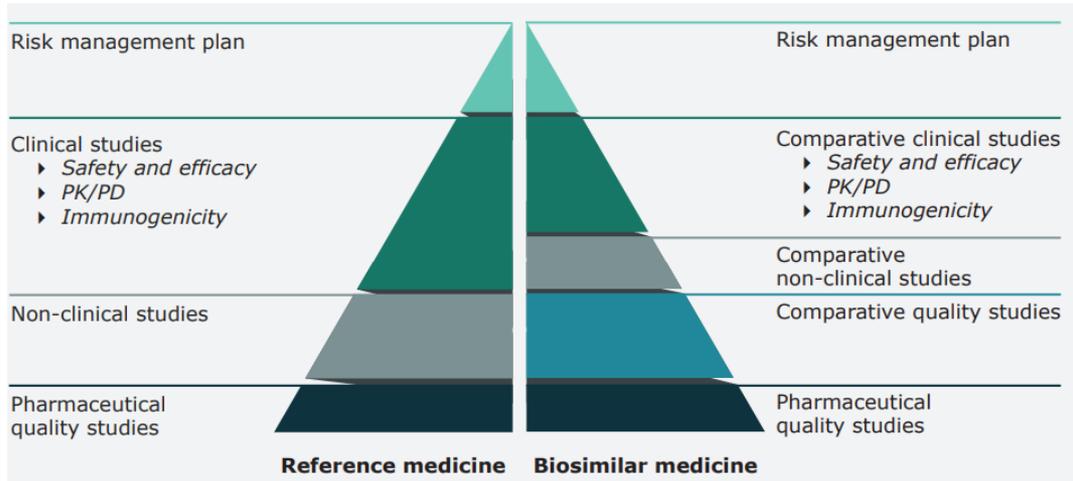
ⁱ Based on the ATC therapeutic sub-group.



Altissimo livello scientifico di valutazione



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Registrazione EU

Confronto dei dati richiesti per l'approvazione di un Biosimilare rispetto al medicinale di riferimento



Farmacovigilanza

Negli **ultimi 10 anni**, il **sistema di monitoraggio UE** per la sicurezza non ha identificato alcuna differenza rilevante in termini di natura, gravità o frequenza di segnalazione di reazioni avverse tra i biosimilari e i loro farmaci di riferimento.



Farmaci Biosimilari: opportunità

- Opzione terapeutica e accesso ai farmaci ad un numero maggiore di pazienti
- Concorrenza del mercato
- Riduzione dei costi sanitari





Biologici: *Patent Expiry*

PRINCIPIO ATTIVO	ORIGINATOR	SCADENZA BREVETTUALE DA SITO UIBM
ADALIMUMAB	HUMIRA	15 aprile 2018
PEGFILGRASTIM	NEULASTA	22 agosto 2017
TRASTUZUMAB	HERCEPTIN	28 agosto 2015
BEVACIZUMAB	AVASTIN	16 giugno 2020
TERIPARATIDE	FORSTEO	ND





Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc%	Cum%
1	Trastuzumab	L	H	222.686.551	6,6%	6,6%
2	Bevacizumab	L	H	189.567.013	5,6%	12,3%
3	Rituximab	L	H	156.282.368	4,7%	16,9%
4	Bortezomib	L	H	65.520.456	2,0%	18,9%
5	Eculizumab	L	H	64.650.647	1,9%	20,8%
6	Pertuzumab	L	H	64.613.654	1,9%	22,7%
7	Pemetrexed Disodico	L	H	58.443.878	1,7%	24,5%
8	Infliximab	L	H	55.901.086	1,7%	26,1%
9	Ranibizumab	S	H	48.483.216	1,4%	27,6%
10	Nivolumab	L	H	48.317.159	1,4%	29,0%
11	Natalizumab	L	H	48.174.554	1,4%	30,5%
12	Trastuzumab Emtansine	L	H	46.174.190	1,4%	31,8%
13	Caspofungin	J	H	45.379.742	1,4%	33,2%
14	Azacidina	L	H	42.592.539	1,3%	34,5%
15	Immunoglobulina Umana Uso Endovenoso	J	C/H	38.572.631	1,1%	35,6%
16	Sodio Cloruro	B	C	38.381.778	1,1%	36,7%
17	Aflibercept	S	C/H	34.881.051	1,0%	37,8%
18	Alglucosidasi Acida Umana Ricombinante	A	H	34.309.646	1,0%	38,8%
19	Cetuximab	L	H	32.968.404	1,0%	39,8%
20	Enoxaparina Sodica	B	A/C	29.289.892	0,9%	40,7%
21	Amfotericina B	J	C/H	26.304.684	0,8%	41,4%
22	Albumina Umana Soluzione	B	A/C/H	23.357.728	0,7%	42,1%
23	Tigeciclina	J	H	23.336.872	0,7%	42,8%
24	Linezolid	J	A/C/H	23.092.750	0,7%	43,5%
25	Doxorubicina Cloridrato	L	H	22.647.609	0,7%	44,2%
26	Panitumumab	L	H	21.920.902	0,7%	44,8%
27	Paclitaxel	L	H	21.365.271	0,6%	45,5%
28	Immunoglobulina Umana Normale	J	H	20.857.731	0,6%	46,1%
29	Sugammadex	V	H	20.700.743	0,6%	46,7%
30	Imiglucerasi	A	H	19.787.902	0,6%	47,3%
	Totale Italia			3.357.555.118	100,0%	



Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto

	Principio attivo	ATC I	Classe	Spesa	Inc%	Cum%
1	Sofosbuvir	J	A	1.609.454.147	18,5%	18,5%
2	Fattore VIII	B	A	271.294.918	3,1%	21,6%
3	Adalimumab	L	H	260.196.602	3,0%	24,6%
4	Daclatasvir	J	A	197.228.220	2,3%	26,8%
5	Etanercept	L	H	194.831.060	2,2%	29,1%
6	Lenalidomide	L	H	184.843.656	2,1%	31,2%
7	Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir	J	A	177.719.361	2,0%	33,2%
8	Imatinib Mesilato	L	A	167.016.753	1,9%	35,2%
9	Fingolimod	L	A	113.233.536	1,3%	36,5%
10	Rivaroxaban	B	A	102.975.680	1,2%	37,6%
11	Abiraterone Acetato	L	H	99.699.257	1,1%	38,8%
12	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil	J	H	97.343.769	1,1%	39,9%
13	Insulina glargine	A	A	97.270.625	1,1%	41,0%
14	Interferone Beta 1A ricombinante	L	A/C	93.188.917	1,1%	42,1%
15	Apixaban	B	A	88.509.027	1,0%	43,1%
16	Somatropina	H	A	87.513.256	1,0%	44,1%
17	Bosentan	C	A/H	84.345.546	1,0%	45,1%
18	Entecavir	J	A/C	80.557.581	0,9%	46,0%
19	Dabigatran etexilato	B	A	78.218.015	0,9%	46,9%
20	Dimetilfumarato	N	A	76.885.987	0,9%	47,8%
21	Everolimus	L	A/H/C	76.105.483	0,9%	48,7%
22	Emtricitabina/Tenofovir disoproxil/Rilpivirina	J	C/H	74.928.475	0,9%	49,5%
23	Darbepoetina Alfa	B	A	71.979.950	0,8%	50,3%
24	Epoetina Alfa	B	A/H	70.608.146	0,8%	51,2%
25	Golimumab	L	H	69.066.986	0,8%	51,9%
26	Darunavir	J	H	64.525.122	0,7%	52,7%
27	Dasatinib	L	H	64.416.540	0,7%	53,4%
28	Ustekinumab	L	H	64.127.790	0,7%	54,2%
29	Nilotinib	L	H	63.595.366	0,7%	54,9%
30	Deferasirox	V	A	62.535.839	0,7%	55,6%
	Totale Italia			8.710.499.278	100,0%	



Brevetto scaduto: riduzione automatica dei prezzi

Fascia spesa farmaceutica pubblica (Milioni €)	Riduzione confezioni classe A*	Riduzione confezioni classe H**
0-19,99	45%	30%
20-39,99	47,5%	31,7%
40-59,99	50%	33,3%
60-79,99	55%	36,7%
80-99,99	60%	40%
100-139,99	65%	43,3%
140-179,99	70%	46,7%
180 e oltre	75%	50%



Previsione di risparmio (in milioni di €)

PRODOTTO	Flusso Tracciabilità 12 mesi	Fatturato			Previsione risparmio 0,1			Previsione risparmio 0,25			DM Scaglionti	Previsione risparmio		
		3 anni	5 anni	10 anni	3 anni	5 anni	10 anni	3 anni	5 anni	10 anni		3 anni	5 anni	10 anni
		adalimumab Humira®	€ 285,0	€ 855	€ 1.425	€ 2.850	€ 85	€ 142	€ 285	€ 214		€ 356	€ 712	0,5
bevacizumab Avastin®	€ 223,0	€ 669	€ 1.115	€ 2.230	€ 67	€ 111	€ 223	€ 167	€ 279	€ 557	0,5	€ 334	€ 557	€ 1.115
trastuzumab Herceptin®	€ 280,1	€ 840	€ 1.400	€ 2.801	€ 84	€ 140	€ 280	€ 210	€ 350	€ 700	0,5	€ 420	€ 700	€ 1.400
pegfilgrastim Neulasta®	€ 27,7	€ 83	€ 138	€ 277	€ 8	€ 14	€ 28	€ 21	€ 35	€ 69	0,32	€ 27	€ 44	€ 89
TOTALE	€ 816	€ 2.447	€ 4.078	€ 8.157	€ 245	€ 408	€ 816	€ 612	€ 1.020	€ 2.039		€ 1.209	€ 2.014	€ 4.029



Il percorso di stesura dei *Position Paper*

Concept Paper: documenti che rappresentano la posizione preliminare dell'AIFA su argomenti per i quali è interessata a esplorare i diversi punti di vista delle parti coinvolte, attraverso una consultazione pubblica in cui i cittadini, gli operatori e le associazioni possono inviare le proprie osservazioni.



Consultazione pubblica

Position Paper: documenti che riflettono la posizione ufficiale dell'AIFA su argomenti di particolare rilievo nell'ambito delle missioni a essa attribuite.





Position Paper: consultazione pubblica

- Società scientifiche: 4
- Commissioni Regionali e aziende ospedaliere: 4
- Operatori sanitari: 3
- Associazioni di pazienti: 16
- Associazioni della società civile: 2
- Associazioni di categoria industriale: 3
- Aziende farmaceutiche: 4

- ✓ c.a. 200 commenti ricevuti





Position Paper sui Farmaci Biosimilari: obiettivo

- ✧ Fornire agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni chiare, trasparenti e convalidate sui medicinali biosimilari,
 - Informare e sensibilizzare
 - Definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
 - Inquadramento delle normative regolatorie vigenti in EU in merito al processo autorizzativo e di controllo post-marketing dei medicinali biosimilari;
 - Ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del servizio sanitario nazionale.





La posizione di AIFA

In Italia la posizione dell'AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti.

Pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.

Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti *naïve* quanto per i pazienti già in cura.

Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto, dall'EMA e dalle Autorità regolatorie nazionali, al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale.



Primo Position Paper	Secondo Concept Paper	Secondo Position Paper
<p>sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone <i>quindi la vicendevole</i> sostituibilità terapeutica automatica.</p> <p><i>Proprio perché i medicinali biologici di riferimento ed i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.</i></p> <p><i>Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore. L'AIFA considera, tuttavia, 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 "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).</i></p> <p>....e alle informazioni estrapolabili da eventuali registri.</p>	<p>sic et simpliciter alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la <i>sostituibilità automatica</i>.</p> <p><i>Pur considerando che la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, l'AIFA considera che i biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione. Tale considerazione vale anche per i pazienti già in cura, nei quali l'opportunità di sostituzione resta affidata al giudizio clinico</i></p> <p>..... <i>dalle Autorità regolatorie nazionali,</i></p> <p>e alle informazioni estrapolabili da eventuali registri.</p>	<p>sic et simpliciter alla stregua <i>dei prodotti generici, o equivalenti</i>.</p> <p><i>Pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.</i></p> <p>Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naive quanto per i pazienti già in cura.</p> <p>.....</p> <p><i>delle</i> informazioni estrapolabili da eventuali registri <i>di utilizzo e di monitoraggio</i>.</p>



Position Paper: conclusioni

Lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresentano un'opportunità essenziale per l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari ed assistenziali, avendo la potenzialità di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione delle terapie sia di sicurezza d'impiego.

I medicinali biosimilari rappresentano, dunque, uno strumento irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di efficacia, sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo, informato e tempestivo ai farmaci, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.





Il futuro: consapevolezza concreta del presente

L'utile ed il funzionale per garantire risposte concrete ai bisogni dei pazienti che devono ricevere la terapia più appropriata, sulla base delle linee guida condivise dalla Comunità Scientifica internazionale, anche in termini di miglior rapporto costo-beneficio

"Intelligence is the ability to adapt to change"

"Ricordatevi di guardare le stelle e non i vostri piedi...Per quanto difficile possa essere la vita, c'è sempre qualcosa che è possibile fare, e in cui si può riuscire."

Stephen Hawking

