



**ARTRITE REUMATOIDE E  
NUOVE FRONTIERE TERAPEUTICHE:  
*PROSPETTIVE E CRITICITÀ*  
*DEI FARMACI BIOSIMILARI***



[WWW.ONDAOSSERVATORIO.IT](http://WWW.ONDAOSSERVATORIO.IT)

## **INDICE**

### *Premesse*

- 1.** Dati epidemiologici
- 2.** Aspetti clinici
- 3.** Impatto sulla qualità della vita
- 4.** Costi economici e sociali
- 5.** Terapie innovative e accessibilità alle cure

### *Conclusioni*

## **Premesse**

*L'artrite reumatoide (AR) è una malattia tipicamente declinata al femminile. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, è una delle dieci più gravi malattie che possono colpire le donne. Per le conseguenze progressivamente invalidanti ha, infatti, un impatto negativo sulla qualità della vita, familiare e affettiva, lavorativa e socio-relazionale. È una malattia cronica, dalla quale non è possibile guarire, ma che può essere efficacemente controllata grazie alle terapie farmacologiche, soprattutto se tempestivamente avviate in fase precoce.*

*Una nuova frontiera terapeutica è rappresentata dai farmaci biologici, in grado di bloccare l'azione di specifici mediatori dei processi infiammatori che svolgono un ruolo importante nell'automantenimento dell'artrite. Questi nuovi farmaci configurano oggi una promettente opzione terapeutica per il trattamento dell'AR, in particolare per i pazienti che non rispondono alle terapie tradizionali o che non le tollerano.*

*In tal senso, una preziosa opportunità da valorizzare è offerta dai farmaci biosimilari che, rispondendo al criterio di sostenibilità economica, consentirebbero un più ampio accesso alle terapie innovative con conseguenti benefici per il singolo e per la collettività.*

*Tuttavia molti sono ancora gli ostacoli alla prescrizione, basti pensare al dibattito sulla sostituibilità del biologico con il biosimilare e alle differenze esistenti a livello territoriale che, di fatto, rendono l'accesso alle nuove terapie estremamente disomogenee da una regione all'altra.*

## 1. Dati epidemiologici

Si stima che l'AR colpisca tra lo 0,3 e 1,0% della popolazione mondiale con una prevalenza 3-4 volte maggiore nelle donne rispetto agli uomini, rientrando così di diritto nel novero delle patologie "di genere".

In base ai pochi dati italiani disponibili sulla prevalenza dell'AR, si stima che nel nostro Paese ne siano affette circa 400.000 persone<sup>1</sup>.

La malattia può esordire in qualsiasi età ma il picco d'incidenza si registra nella quarta e quinta decade.

## 2. Aspetti clinici

L'AR è una **malattia cronica infiammatoria multifattoriale**, che interessa le articolazioni, provocando un danno iniziale al rivestimento interno (membrana sinoviale) che poi si estende alle strutture cartilaginee fino a erodere l'osso sottostante, provocando dolore, impotenza funzionale, deformità articolare e conseguente disabilità. In quanto malattia autoimmune, si caratterizza per un'alterazione della risposta immunitaria che comporta l'aggressione del tessuto connettivale e l'induzione di meccanismi infiammatori<sup>2</sup>.

Le cause di questa malattia sono complesse e non del tutto note, anche se è riconosciuto il ruolo causale di fattori genetici e ambientali. L'impatto dei primi sull'epidemiologia dell'AR è condiviso in virtù delle differenze geografiche ed etniche che possono essere rilevate. Tra i fattori non genetici di rischio per l'AR si annoverano il genere, l'età, l'esposizione al fumo, fattori alimentari, ormonali e socio-demografici nonché agenti di natura infettiva<sup>3</sup>.

L'esordio dell'AR è generalmente subdolo e avviene nel corso di diverse settimane o mesi ma nel 10-20% dei pazienti la malattia può manifestarsi all'improvviso.

Le **manifestazioni cliniche caratteristiche** dell'AR sono:

- Dolore articolare (anche notturno), simmetrico, a carico di almeno tre articolazioni;
- Tumefazione articolare;
- Rigidità articolare mattutina, che dura più di mezz'ora dopo il risveglio;
- Movimenti e funzionalità articolare limitati;
- Deformità articolare e impotenza funzionale (nei casi più gravi).

L'AR in fase precoce è caratterizzata dall'interessamento poli-articolare e simmetrico delle piccole articolazioni di mani e piedi, senza lesioni evidenti all'esame radiologico. Anche le articolazioni della spalla e del gomito possono essere interessate, così come il ginocchio e l'anca (meno frequentemente)<sup>4</sup>. Una delle principali complicanze legate all'interessamento articolare della malattia è la distruzione ossea che interessa circa il 70% dei pazienti nei primi due anni di malattia<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> De Ware C, Sferazza A, Gualano MR et al, Epidemiologia e burden of disease dell'artrite reumatoide. It J of Public Health, 2010 vol 7, num 2, suppl. 2.

<sup>2</sup> Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001;344:907-16.

<sup>3</sup> Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2005;4(3):130-6. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2009;21(3):279-83. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology, 3rd ed. Mosby: 757-63. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 2001.

<sup>4</sup> Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol 1998;27(Suppl.1):S18-24.

<sup>5</sup> Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet 2001;358:903-11.

L'AR è, infatti, una patologia progressiva e si caratterizza per la ricorrenza di fasi di riacutizzazione e crescente peggioramento.

Possono essere presenti anche manifestazioni extra-articolari a carico dell'apparato cardiovascolare e visivo, del polmone, del rene, della pelle, del fegato, del sistema nervoso ed ematopoietico<sup>6</sup>.

L'AR si associa frequentemente a depressione, *fatigue* e disturbi del sonno<sup>7</sup>.

### 3. Impatto sulla qualità della vita

Una malattia cronico-degenerativa e invalidante, qual è l'AR, impatta in modo decisivo non solo sullo stato di salute ma anche sulla qualità della vita in senso più ampio, investendo la sfera personale e socio-relazionale.

Il Primo Rapporto Sociale sull'AR – realizzato da ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici), SIR (Società Italiana di Reumatologia) e Censis – basato su un'indagine nazionale che ha coinvolto 646 soggetti, tratteggia un quadro dell'effettivo impatto della malattia sulla vita dei pazienti<sup>8</sup>. “Un percorso ad ostacoli” è il titolo del rapporto e, in effetti, questo devono affrontare le persone che si ammalano di AR, a partire dalla diagnosi, spesso procrastinata di molti mesi con conseguente ritardato accesso alle cure; emergono inoltre carenze di informazione e deficit di interventi pubblici socio-sanitari.

Per quanto riguarda nello specifico la sfera lavorativa, il 22,7% degli intervistati lavoratori ha dichiarato di essere stato costretto a modificare la propria attività lavorativa a causa della patologia e il dato è direttamente proporzionale alla durata della malattia e al relativo grado di evoluzione, arrivando al 30,1% tra coloro che hanno avuto diagnosi della malattia da oltre dieci anni (il 10,4% è stato costretto a lasciare il lavoro; il 39,1% ha ridotto l'orario di lavoro; il 32% è dovuto andare in pensione; l'8% ha cambiato lavoro). Una considerevole quota di lavoratori ha riportato episodi di ripetuta assenza dal lavoro a causa della malattia: il dato varia dal 35% tra i soggetti <44 anni di età al 43,6% della fascia 44-65 anni che hanno segnalato di essersi assentati dal lavoro nell'ultimo mese prima dell'indagine.

Per quanto riguarda la sfera personale e di relazione, questi sono i dati emersi: l'83,7% degli intervistati si dichiara preoccupato in merito all'evoluzione della malattia e al rischio di invalidità; il 50,8% vive periodi di depressione (più le donne); un paziente su tre si sente un peso per gli altri (soprattutto i più anziani); il 42,9% ha dovuto rinunciare ai propri interessi e passioni (sport, hobby, viaggi, volontariato); più del 40% dei pazienti con AR 'attiva' prova vergogna per i segni della malattia sul proprio corpo; tra i soggetti <65 anni, un terzo denuncia un impatto negativo sulla sua vita sessuale; un paziente su dieci riferisce di aver dovuto rinunciare alle proprie aspirazioni di avere un figlio.

<sup>6</sup> Cervini C. L'artrite reumatoide. In: Cervini C, editor. Manuale di Reumatologia. Torino: UTET, 1996:53–89. Wollheim FA. Rheumatoid arthritis—the clinical pictures. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. Oxford Textbook of Rheumatology, 30th ed. New York: Oxford University Press, 1993. Spector TD. Rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1990;16:513–27.

<sup>7</sup> Joshi N, Khanna R, Shah RM. Relationship Between Depression and Physical Activity, Disability, Burden, and Health-Related Quality of Life Among Patients with Arthritis. Popul Health Manag. 2014 Sep 23

<sup>8</sup> Un percorso ad ostacoli. Primo rapporto sociale sull'artrite reumatoide 2008. Disponibile online da: <http://www.reumatologia.it/obj/file/RapportoSociale.pdf>.

#### 4. Costi economici e sociali

Poiché l'AR è una malattia cronica ed evolutiva, le conseguenze principali della sua progressione sono la perdita dell'autosufficienza e l'invalidità – assoluta o parziale – al lavoro che si traducono in elevati costi economici e sociali. La disabilità e i costi totali sono direttamente proporzionali allo stadio di progressione della malattia.

Secondo uno studio condotto dalla Scuola Superiore Sant'Anna<sup>9</sup>, in Italia il costo medio annuo per 253.069 pazienti stimati con AR di età maggiore di 18 anni risulterebbe pari a 3.388.593.910 Euro, di cui 2.330.006.283 Euro rappresentano i costi diretti – costituiti dalla componente sanitaria (698.976.578 Euro) e non (1.631.029.705 Euro) – mentre 1.058.587.627 Euro sono i costi indiretti. Il costo sociale medio annuo stimato di un paziente malato di AR risulterebbe dunque pari a 13.390 Euro. I costi diretti ammonterebbero a 9.207 Euro (69% del totale), ripartiti in costi diretti sanitari per un ammontare di 2.762 Euro, comprensivi di ospedalizzazioni, farmaci tradizionali e biologici, visite, esami diagnostici e terapia riabilitativa (21% del totale) e in costi diretti non sanitari per un importo di 6.445 Euro, comprensivi di spese di trasporto, assistenza domestica a pagamento, assistenza informale gratuita prestata da familiari o conoscenti e dispositivi ausiliari domestici (48% del totale). I costi indiretti dovuti alle prestazioni previdenziali erogate, alle perdite di produttività dovute alle assenze dal lavoro del paziente e dei *caregivers* risultano pari a 4.183 Euro (31% del totale) per un numero medio annuo di 65 giornate di assenza.

Dallo studio emerge come la componente strettamente sanitaria della gestione dell'AR pesi per una percentuale del 21% sul totale dei costi sociali e come la grande parte dei costi della malattia siano i costi diretti non sanitari e i costi indiretti (il rimanente 79%), che gravano principalmente sui pazienti, sulle loro famiglie e sul sistema economico-produttivo.

#### 5. Terapie innovative e accessibilità alle cure

Fondamentale è il ruolo della diagnosi precoce poiché premette l'avvio del programma terapeutico più adeguato al caso specifico, prima che la malattia abbia determinato danni irreversibili.

Una diagnosi tempestiva consente di avviare in tempo le cure, i cui obiettivi sono: controllare l'attività della malattia, alleviare il dolore e mantenere una capacità funzionale sufficiente a lavorare e a eseguire autonomamente gli atti della vita quotidiana.

Il trattamento della AR si basa su due classi di farmaci: farmaci sintomatici (analgesici e anti-infiammatori non steroidei) e “farmaci di fondo”, in grado di agire come modificatori di malattia (*DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs*). Questi ultimi comprendono farmaci con azione prevalentemente immunomodulatrice (cloroquina e idrossicloroquina, della famiglia degli antimalarici di sintesi; sulfasalazina) e farmaci immunosoppressori (methotrexate e ciclosporina A).

##### *Farmaci biologici*

Un notevole contributo alle terapie dell'AR è rappresentato dall'attuale disponibilità di farmaci biologici. Si tratta di molecole ottenute tramite l'ingegneria genetica, capaci di legare e

---

<sup>9</sup> Consultabile online: [http://www.sssup.it/UploadDocs/11232\\_COMUNICATO\\_STAMPA\\_artrite\\_remautoide.pdf](http://www.sssup.it/UploadDocs/11232_COMUNICATO_STAMPA_artrite_remautoide.pdf)

neutralizzare l'azione di alcune proteine che svolgono un ruolo decisivo nell'automantenimento dei processi infiammatori dell'artrite, agendo dunque in modo mirato.

I farmaci biologici (anche detti "biotecnologici") rappresentano oggi una nuova ed efficace opzione terapeutica per il trattamento dell'AR, in particolare per i pazienti che non rispondono alle terapie tradizionali o che non le tollerano.

Sono farmaci molto costosi (per la complessità dei processi di sviluppo, produzione e approvazione) che hanno però mostrato, a fronte di elevati profili di tollerabilità e sicurezza, elevata efficacia, permettendo il controllo dei sintomi e soprattutto arrestando la progressione del danno articolare, con conseguente miglioramento della qualità della vita e della percezione della condizione morbosa. Ciò, in sostanza, si traduce nel lungo termine in una significativa riduzione dei costi assistenziali per il paziente e per la collettività, considerando i minori costi "diretti" correlati alla malattia (visite, ricoveri, intervento chirurgici ...) e la maggior autosufficienza e produttività (minor numero di assenze lavorative del malato e dei suoi familiari).

È stato evidenziato che un uso adeguato delle terapie disponibili, con impiego precoce di farmaci convenzionali e un rapido passaggio ai biologici in caso di mancata risposta, consente di ottenere una durevole remissione della malattia (in pratica una totale scomparsa dei sintomi e una normale qualità di vita) in oltre il 50% dei casi.

Le conseguenze socioeconomiche e lavorative dell'AR sono ben più pesanti rispetto ai costi sostenuti per curarle. Eppure in Italia, rispetto agli altri Paesi europei, i biologici sono ancora usati poco e con estrema disparità da una regione all'altra: dei 70.000 pazienti con AR che avrebbero bisogno dei biologici appena 20.000 sono in trattamento (Quotidiano Sanità, 29.06.13<sup>10</sup>).

### *Farmaci biosimilari*

I farmaci biosimilari sono farmaci biologici simili ai biologici già autorizzati e possono essere immessi nel mercato una volta che il brevetto per il prodotto originale, di riferimento, è scaduto.

Per essere approvati dalle autorità regolatorie – le stesse che approvano anche qualsiasi altro farmaco – i biosimilari devono fornire evidenze di comparabilità, ossia dimostrare di essere sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto ai farmaci già presenti sul mercato.

In Italia l'unica norma statale che fa riferimento esplicito ai farmaci biosimilari è rappresentata da un provvedimento del 2006 (D.lgs n. 219/06) nel quale si sottolinea la necessità di condurre studi pre-clinici e clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici e biosimilari al fine di ottenere l'autorizzazione per la loro entrata nei mercati.

A questa si è poi aggiunto un *position paper* dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) sui farmaci biosimilari che stabilisce alcuni principi cardine<sup>11</sup>.

*In primo luogo, un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, come insito nella definizione stessa, essendo ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.*

*Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità*

10 Consultabile online: [http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=15772](http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=15772)

11 Agenzia Italiana del Farmaco – Concept Paper sui Farmaci Biosimilari. Documento consultabile online: [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)



*naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia.”*

Simili, ma non identici, quindi non automaticamente interscambiabili e infatti, a differenza di quanto avviene per i farmaci equivalenti, non vale per i biosimilari il principio della sostituibilità automatica. Detto questo, va considerata la possibilità che in taluni casi il farmaco biosimilare possa essere derivato da processi produttivi più innovativi rispetto a quelli del farmaco di riferimento, tali da far sì che il prodotto biosimilare presenti profili di efficacia e di sicurezza persino superiori rispetto all'originatore (ci si riferisce a tali prodotti come prodotti “bio-better”).

Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è analogo, ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, considerando che la complessità delle molecole e del metodo di produzione ne determinano differenze qualitative e quantitative, l'iter registrativo di un prodotto biosimilare è molto differente da quello dei farmaci equivalenti, per i quali è sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza.

Ai fini di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare, l'azienda produttrice è, infatti, tenuta a presentare un dossier completo ed esaustivo comprendente i dati di qualità e i risultati dei test pre-clinici e dei trial clinici. La normativa europea definisce gli studi di confronto che devono essere prodotti per dimostrare che il medicinale biosimilare è simile e pari per qualità, sicurezza ed efficacia al medicinale biologico di riferimento e per garantire qualità e omogeneità del prodotto e del relativo processo produttivo.

In merito all'intercambiabilità e alla sostituibilità automatica dei biosimilari, l'EMA (Agenzia Europea per i medicinali) non ha espresso una posizione ufficiale, lasciando alle Autorità nazionali competenti degli stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia. Dalle raccomandazioni promulgate, emerge un atteggiamento di cautela poiché si rammenta che, essendo i biosimilari prodotti simili ma non identici a quelli di riferimento, la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, deve essere affidata a personale sanitario qualificato.

In Italia la posizione dell'AIFA, in sintonia con quella di altre Agenzie regolatorie, chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica. Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista.

L'AIFA sottolinea, comunque, che i biosimilari sono da preferire agli *originator* qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei pazienti “naive”, cioè quelli non ancora trattati con i farmaci biologici o per i quali i farmaci con i quali sono stati trattati, secondo il giudizio dello specialista prescrittore, sono “sufficientemente distanti nel tempo”.

Sul solco di quanto tracciato dall'Agenzia regolatoria, molte Regioni italiane hanno quindi indicato con grande chiarezza che il biosimilare debba essere la prima scelta per la cura dei pazienti “naive”. Ci sono Regioni che hanno emanato linee guida ad hoc, mentre altre come Veneto, Emilia Romagna e Toscana sono entrate ancora di più nello specifico, emanando documenti tecnici di valutazione scientifica dei diversi biosimilari. Ma c'è anche una regione, l'Abruzzo, che non ha emanato alcun provvedimento sulla modalità di prescrizione dei biosimilari (Quotidiano Sanità, 18.06.14<sup>12</sup>).

---

<sup>12</sup> Consultabile online: [http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo\\_id=22152](http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=22152)



## **Conclusioni**

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di molte malattie gravi e debilitanti, come l'artrite reumatoide.

Per la complessità dei processi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali sono gravati da costi particolarmente onerosi per il Servizio Sanitario Nazionale, per il quale la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante e una stringente esigenza.

In questo scenario i medicinali biosimilari possono svolgere un ruolo cruciale, offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano contribuendo, al tempo stesso, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari.

La commercializzazione dei farmaci biosimilari, analogamente a quanto avviene già da anni per i farmaci equivalenti, può aumentare la competitività dei mercati e quindi produrre prezzi inferiori per le terapie biologiche a brevetto scaduto.

Oltre a rendere terapie poco accessibili - perché ad alto costo - più sostenibili e fruibili attraverso i meccanismi di riduzione del prezzo, i biosimilari generano risparmi che concorrono a contribuire al finanziamento di nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

*Lo sviluppo e l'utilizzo dei farmaci biosimilari rappresentano uno scenario essenziale di ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari e 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, un'opportunità irrinunciabile per lo sviluppo di un mercato dei biologici competitivo e concorrenziale, assolutamente necessario alla sostenibilità del sistema sanitario e delle terapie innovative, mantenendo garanzie di sicurezza e qualità per i pazienti e garantendo loro un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, pur in un contesto di razionalizzazione della spesa pubblica.*

(Agenzia Italiana del Farmaco – Concept Paper sui Farmaci Biosimilari)