



Clinical Practice

in Dermatology

Supplemento a *Journal of Clinical Practice* - PERIODICO DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

Supplemento n° 1 JCP settembre 2021

I farmaci biosimilari nella psoriasi

CARATTERISTICHE
VALORE SOCIALE
SOSTENIBILITÀ

a cura di **Davide Strippoli - ADOI**

Una risorsa da non sottovalutare

Grazie al prezioso contributo dell'Associazione dermatologi-venereologi ospedalieri italiani ADOI, in particolare di **Davide Strippoli***, questo numero del "Journal of Clinical Practice" propone una panoramica sui farmaci biosimilari nella psoriasi. Si parte dalla descrizione delle caratteristiche generali dei biosimilari e delle fasi del loro sviluppo, con i molteplici studi di comparabilità che consentono di determinarne la sovrapponibilità in termini di efficacia e sicurezza con l'originatore. Su queste basi, si sottolinea che l'uso dei biosimilari consente a un maggior numero di pazienti di beneficiare delle terapie con medicinali biologici, a parità di risorse economiche. Tanto che l'AIFA considera i biosimilari prodotti intercambiabili con il prodotto di riferimento (originator). Secondo la definizione dell'OMS è prodotto farmaceutico intercambiabile: "un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica". Poiché si prevede che il biosimilare produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore, quest'ultimo può quindi "switchare" (passare) da un farmaco originator al farmaco biosimilare.

Venendo al trattamento della psoriasi, lo sviluppo dei farmaci biologici ha trasformato le aspettative della terapia nelle forme di entità moderata-grave, ma tuttora questi farmaci sono sottoutilizzati, soprattutto a causa del costo. I biosimilari consentono però di liberare risorse e di ampliare l'accesso alle terapie biologiche per la psoriasi. Questo aspetto viene ribadito da uno studio condotto sulla realtà italiana che ha valutato il ruolo dei biosimilari in termini di sostenibilità, attestando che il ricorso a trattamenti di pari efficacia ma di costo inferiore può rallentare la crescita della spesa farmaceutica per i farmaci biologici, e in molti casi ridurla. In quest'ottica i biosimilari assumono un ulteriore rilievo e rappresentano una risorsa importante per i pazienti e il Servizio Sanitario Nazionale.

*UOC Dermatologia Ospedale A. Manzoni, Lecco e delegato Regione Lombardia ADOI

- pag. **3** **Il concetto di biosimilarità**
- pag. **5** **I biosimilari per favorire l'accesso alle terapie biologiche della psoriasi**
- pag. **7** **Sostenibilità: il ruolo dei biosimilari**

Il concetto di biosimilarità

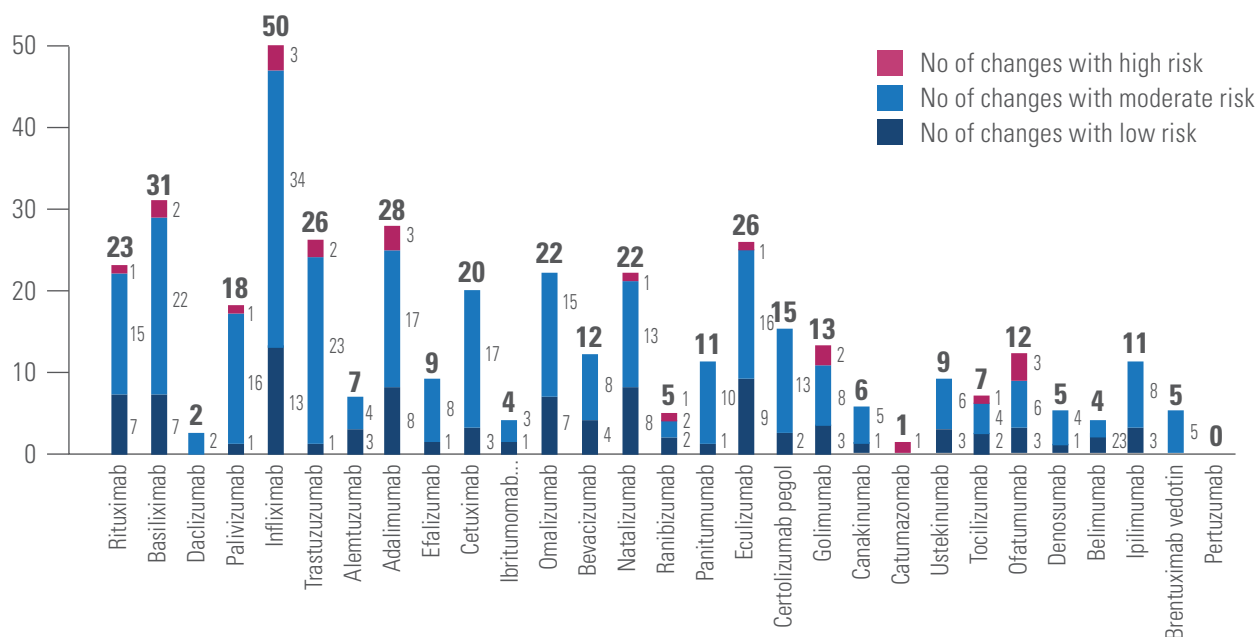
I farmaci biosimilari sono sviluppati per essere completamente comparabili ai farmaci biologici di riferimento in termini di efficacia e sicurezza. Il termine “simile” è una definizione normativa che viene utilizzata dagli enti regolatori come l’Agenzia europea per i medicinali (EMA) e la Food And Drug Administration (FDA) per l’approvazione di questi farmaci e fa riferimento ai molteplici studi di comparabilità necessari per determinare la sovrapposibilità delle due molecole.

Allora perché simile? Perché nessun farmaco biologico è perfettamente identico all’altro: tutti i farmaci biologici costituiti dal medesimo principio attivo (sia gli originator che i corrispondenti biosi-

milari) differiscono infatti tra di loro in minima parte, pur mantenendo la medesima funzione biologica e la medesima sicurezza. Diverse modifiche (a impatto moderato o alto) possono potenzialmente portare a variazioni nelle caratteristiche qualitative del prodotto finale. Mediamente la prima modifica del processo avviene entro un anno dalla commercializzazione. Ogni modifica del processo viene revisionata e approvata dall’EMA per garantire efficacia e safety del prodotto finale (Fig.1).

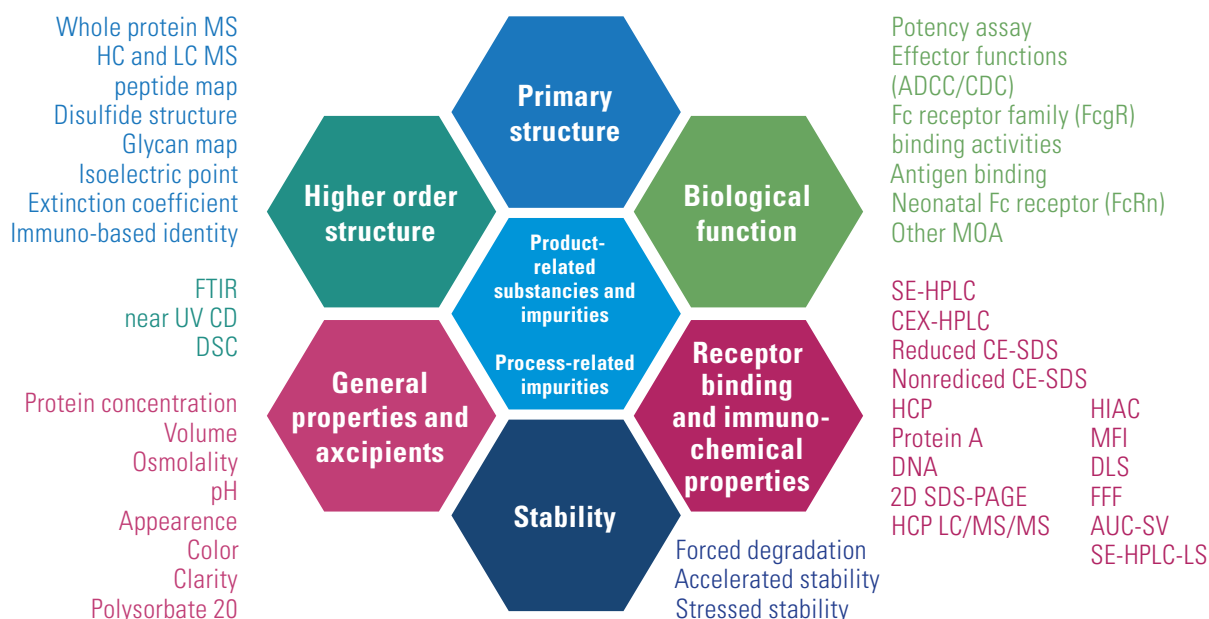
Per favorire la conoscenza dei farmaci biosimilari, l’AIFA ha pubblicato sul proprio sito all’indirizzo www.aifa.gov.it un decalogo per risolvere tutti i dubbi dei cittadini su questo tema.

Figura 1. Le modifiche autorizzate per gli anticorpi monoclonali



Fonte: Vezér B, et al. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. Curr Med Res Opin. 2016;32(5):829-834

Figura 2. Il processo di sviluppo di un farmaco biosimilare



Fonte: Blauvelt A, et al. Biosimilars for psoriasis: preclinical analytical assessment to determine similarity. Br J Dermatol. 2016;174(2):282-286

Va anche sottolineato che il processo di sviluppo di un farmaco biosimilare è estremamente complesso e implica diversi e molteplici saggi sensibili per ottenere valori che rientrino in un determinato range per certificare la medesima efficacia e sicurezza (Fig.2).

Perché utilizzare i biosimilari?

Perché l'uso dei biosimilari consente a un maggior numero di pazienti di beneficiare delle terapie con medicinali biologici, a parità di risorse. L'Agenzia Italiana del Farmaco, come espresso nel secondo Position Paper sui Farmaci Biosimilari, considera i biosimilari prodotti intercambiabili con

i corrispondenti originatori così da poterli switchare, tanto per i pazienti avviati per la prima volta al trattamento (naïve) quanto per quelli già in terapia. La maggior parte degli studi registrativi dei farmaci biosimilari includono un disegno di switch. Ma se gli studi registrativi possono presentare alcuni limiti (dimensione ridotta della popolazione, limitata durata del follow-up, numero ridotto di indicazioni, criteri di inclusione restrittivi, disegno in cieco), negli anni si sono accumulati anche molteplici dati di real world, che includono anche dati di multiple switch che confermano un'efficacia e una sicurezza equiparabile al farmaco di riferimento.

Bibliografia

Reichert JM. mAbs 2011;3:223-40; • FDA. Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product. Guidance for Industry, 2015; • FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for Industry, 2015; • EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, 2012 • EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), 2014 • Kozłowski S. Oral presentation at Biotechnology Technology Summit, 2014 • EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, 2014

I biosimilari per favorire l'accesso alle terapie biologiche della psoriasi

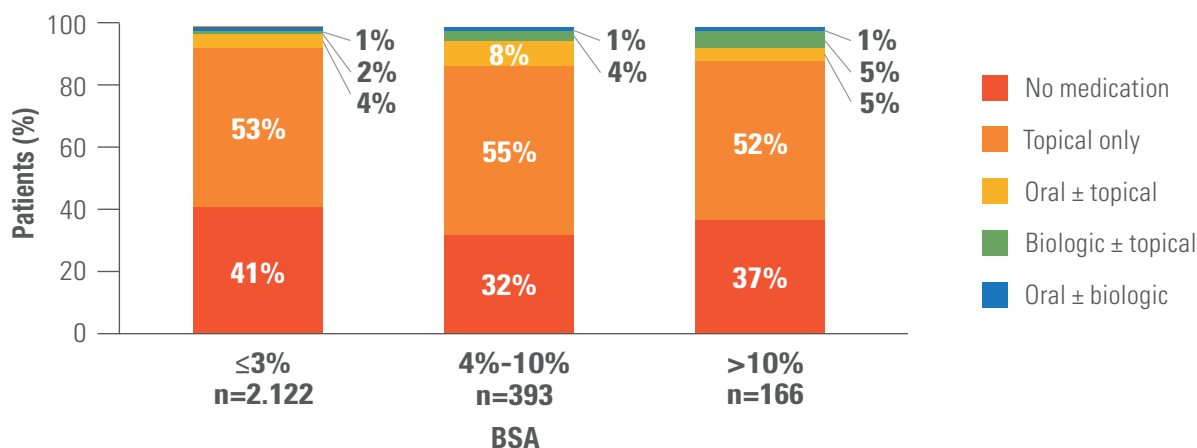
Lo sviluppo dei farmaci biologici, mirati e altamente efficaci, ha trasformato le aspettative di successo terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi moderata-grave. Le attuali linee guida europee raccomandano il loro utilizzo come seconda linea di trattamento, nel caso in cui la fototerapia e gli agenti sistemici convenzionali – per es. il metotrexato o la ciclosporina – siano controindicati, non tollerati o forniscano una risposta inadeguata.

Nonostante tali raccomandazioni, i biologici sono sottoutilizzati nella psoriasi da moderata a grave, con grandi variazioni in termini di accessibilità alle terapie nei diversi paesi europei. In Italia, dal registro Psocare emerge che meno della metà (42,5%) dei pazienti che hanno iniziato la terapia sistemica per la psoriasi ha ricevuto la prescrizione di un farmaco biologico. **Molte persone affette da psoriasi rimangono quindi non trattate**

o sottotrattate e questo accade in particolare nelle forme di gravità moderata, che nella maggior parte ricevono ancora solo una terapia topica. Il motivo più frequente per il quale il dermatologo non prescrive una terapia con il farmaco biologico è rappresentato dal costo.

L'iter normativo dei biosimilari in Europa, dettato dall'EMA, consente ai produttori di biosimilari di poter vantare l'esperienza di sicurezza ed efficacia del prodotto di riferimento, senza la necessità di ampi studi clinici. I risparmi sui costi che ne derivano possono essere utilizzati per migliorare l'accesso ai trattamenti biologici per i pazienti che richiedano questo trattamento o possono essere utilizzati per altre malattie o aree di cura. In Italia alcune regioni hanno introdotto un sistema in base al quale il 50% del risparmio generato dai biosimilari viene riallocato per aumentare del 20% il budget dedicato ai farmaci innovativi.

Figura 3. Il tipo di trattamento in funzione dell'area cutanea interessata dalla psoriasi



Fonte: Lebwohl MG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. J Am Acad Dermatol. 2014;70(5):871-81.e830

I biosimilari sono alternative più convenienti rispetto al prodotto di riferimento, fornendo quindi l'opportunità di ampliare l'accesso ai biologici.

Il posizionamento dei farmaci biologici come trattamento di seconda linea è dovuto prevalentemente a ragioni economiche. **I trattamenti sistemici convenzionali hanno infatti un maggior numero di controindicazioni, sono scarsamente tollerati soprattutto se usati a lungo termine, presentano un alto rischio di interazioni con altri farmaci comunemente usati dai pazienti psoriasici e un maggior rischio di effetti collaterali.**

Le classi più recenti di biologici, come gli inibitori dell'IL-17 e dell'IL-23, mostrano una maggiore efficacia clinica; tuttavia **gli inibitori del TNF- α rappresentano ancora gli agenti biologici di prima scelta per alcune sottopopolazioni quali, ad esempio, quelle con artrite psoriasica, malattie infiammatorie intestinali e idrosadenite suppurativa.**

I farmaci biosimilari possono quindi rappresentare un trattamento sistemico di prima linea per i pazienti con psoriasi da moderata a grave, offrendo un'opzione terapeutica precoce, effica-

ce e sicura a lungo termine. In uno studio prospettico osservazionale condotto in 12 centri in tutta Italia, sono stati valutati i costi diretti e indiretti (così come la qualità della vita correlata alla salute dei pazienti con psoriasi sottoposti a trattamenti biologici); inoltre ne è stato determinato l'impatto sociale utilizzando un approccio costo-utilità. Secondo questo studio, i costi diretti annuali (medici e non medici) per paziente, che rappresentano il 44,97% del costo totale prima del trattamento e il 6,59% dopo il trattamento, hanno registrato un aumento che può essenzialmente essere attribuito al costo del farmaco.

I risultati, ottenuti nell'ambito di una realtà clinica italiana, confermano dunque il significativo impatto sociale della psoriasi: l'importanza dei costi non medici diretti e la perdita di produttività, quindi l'importanza di adottare una prospettiva sociale.

La prescrizione dei farmaci biologici provoca un calo del 68% dei costi medici diretti e indiretti. **Il farmaco biosimilare potrebbe così essere la soluzione per ridurre le problematiche di accesso alle terapie biologiche nella psoriasi.**

Bibliografia

Skillen LA, McKenna K. (2018). The management of moderate to severe psoriasis: a biologic revolution. *Ulster Med. J.* 87:125 • Nast A, et al. (2015). Methods report: European S3- Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 29, e1–e22. doi: 10.1111/jdv.13353 • Nast A, et al (2013). Barriers to the prescription of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis a multinational cross-sectional study. *Arch. Dermatol. Res.* 305, 899–907. doi: 10.1007/s00403-013-1372-3 • van de Kerkhof P C, et al. (2015). Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 29, 2002–2010. doi: 10.1111/jdv.13150 • Naldi L, et al (2017). Inequalities in access to biological treatments for psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *Br. J. Dermatol.* 176, 1331–1338. doi: 10.1111/bjd.15234 • IMS Institute for Healthcare Informatics (2016). Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. Available at: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf> [accessed June 29, 2018] • Gisondi P, et al (2020). TNF α -inhibitors biosimilars as first line systemic treatment for moderate-to-severe chronic plaque Psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*16(6):591-598 • Polistena B, et al (2015). The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*;29(12):2411-6

Sostenibilità: il ruolo dei biosimilari

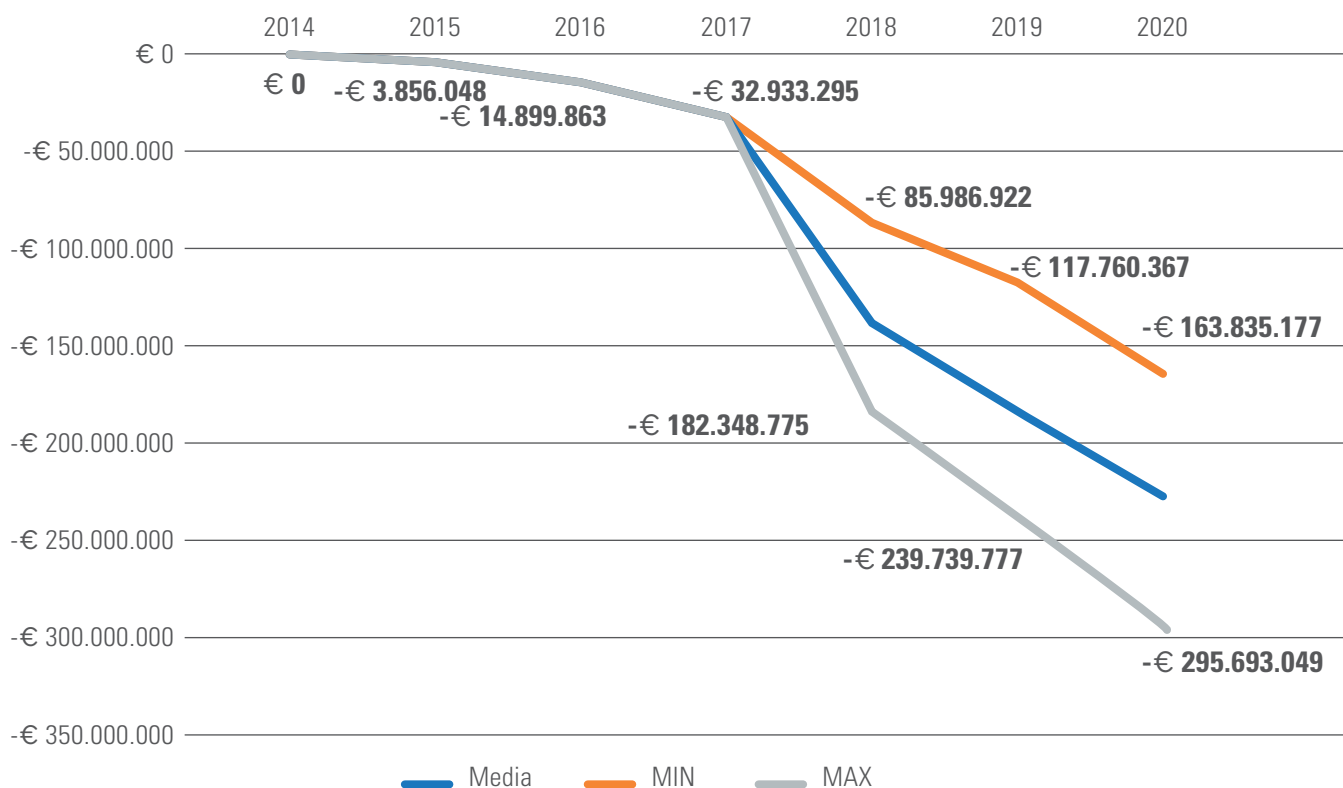
Negli ultimi anni è arrivata la scadenza di brevetto per molti farmaci biologici e, di conseguenza, i rispettivi biosimilari hanno raggiunto il mercato italiano grazie alla direttiva 2001/83/EC.

In Italia le procedure di definizione del prezzo dei biosimilari prevedono – in analogia alle procedure per i farmaci generici o equivalenti – che il prezzo sia determinato mediante una procedura negoziale tra l’AIFA e l’azienda produttrice ad un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto al prezzo

del farmaco biologico di riferimento. Di conseguenza, l’introduzione dei farmaci biosimilari sul mercato può generare nel tempo risparmi potenzialmente consistenti nella spesa farmaceutica pubblica e contribuire alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari.

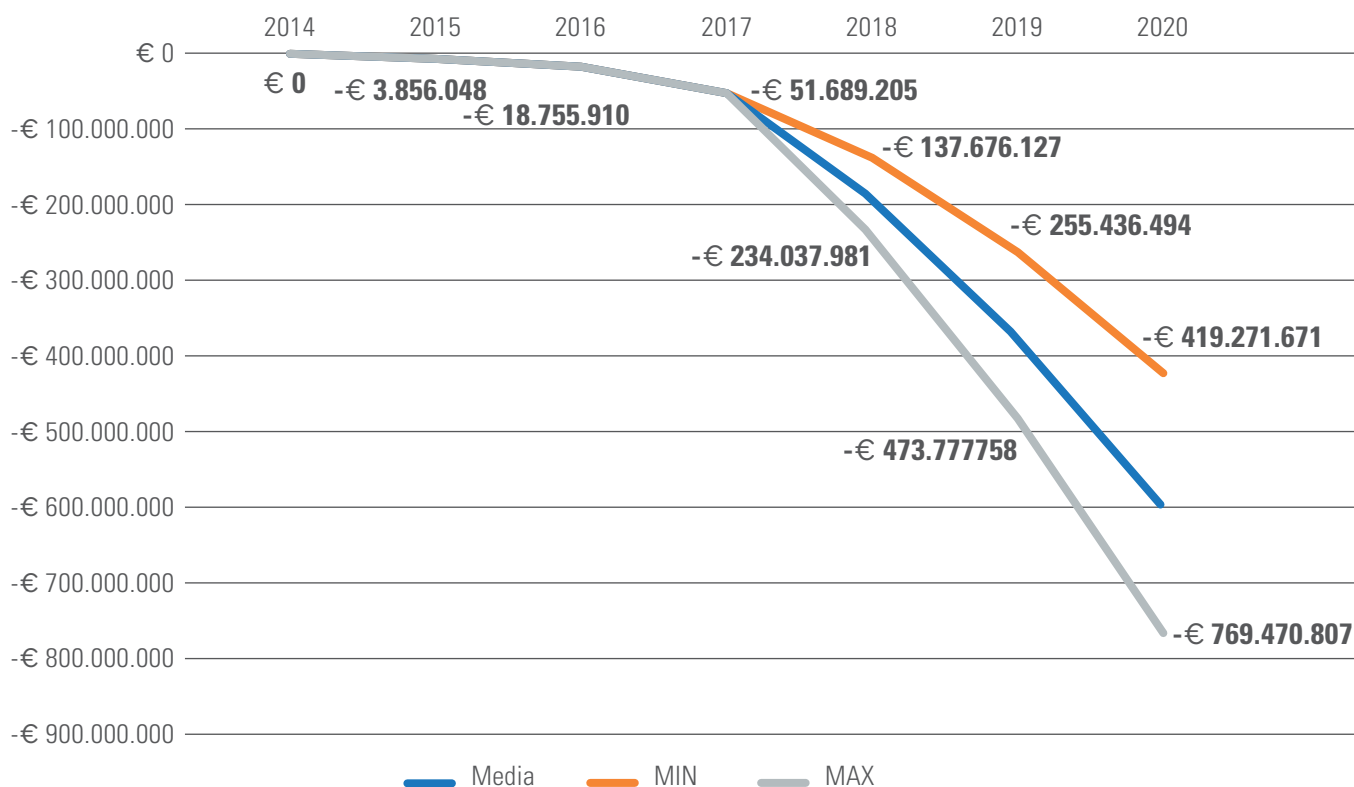
Interessante è il seguente modello economico multisценario in grado di stimare la spesa farmaceutica relativa a otto farmaci biologici (tra AntiTNFalfa, farmaci oncologici e diabetologici) con

Figura 4. Riduzione della spesa in base al numero di pazienti trattati con biosimilari



Fonte: Mennini FS, et al. The economic impact of biosimilars in Italy: a scenario analysis. GRHTA [Internet]. 16Aug.2019 [cited 20Jul.2021];6(1)

Figura 5. Risparmi cumulati nel corso di sei anni (tra 419 milioni e 769 milioni di euro)



Fonte: Mennini FS, et al. The economic impact of biosimilars in Italy: a scenario analysis. GRHTA [Internet]. 16Aug.2019 [cited 20Jul.2021];6(1).

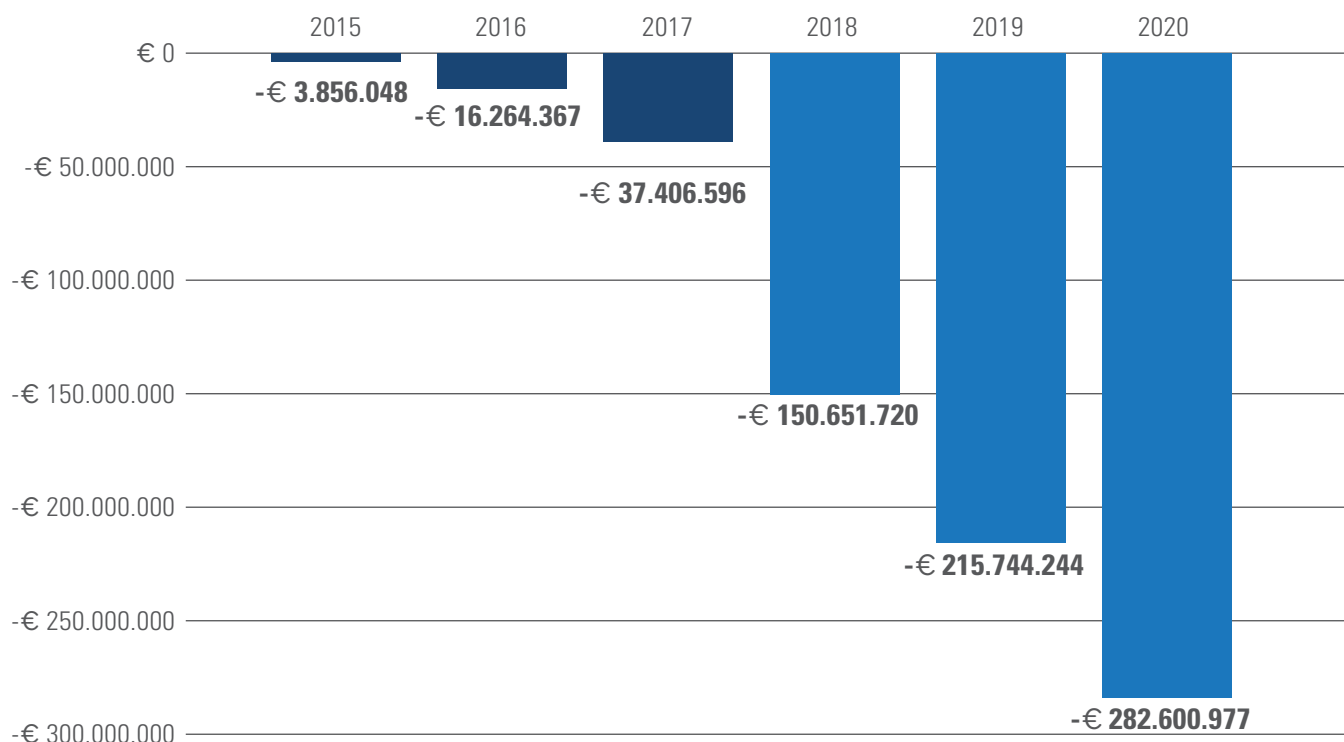
brevetto scaduto, o in scadenza brevettuale, tra il 2015 e il 2020. La stima economica è stata effettuata in un'ottica dell'impatto sul bilancio, ossia il *budget impact*, comparando due scenari alternativi di spesa (mondo senza biosimilari vs mondo con biosimilari) e ipotizzando diversi livelli di penetrazione dei farmaci biosimilari all'interno del mercato italiano. Le stime di riduzione di spesa sono state effettuate come differenza assoluta tra i due scenari in analisi. Ai volumi sono stati associati i prezzi dei farmaci per unità posologica derivanti dal database dell'Information Hospital Service (IHS), che fornisce informazioni inerenti i prezzi di aggiudicazione dei farmaci su oltre il 90% delle Gare a evidenza pubblica.

Ne emerge una riduzione della spesa compresa tra 163 milioni e 295 milioni di euro in base al

numero di pazienti effettivamente trattati con i biosimilari (Fig. 4). Complessivamente, nel corso di sei anni di disponibilità dei biosimilari delle molecole considerate, i risparmi cumulati stimati oscillano tra i 419 e i 769 milioni di euro (Fig. 5).

È stato anche considerato che i prezzi dei farmaci biosimilari possano variare nel tempo a causa di una competitività sempre maggiore: questo porterebbe a una ulteriore riduzione di spesa causata dal fatto che, nella maggior parte degli ambiti, il prezzo dei farmaci biosimilari e dei farmaci biotecnologici di riferimento viene determinato da gare e da accordi quadro (nelle procedure pubbliche di acquisto, gli accordi quadro devono coinvolgere tutti i titolari di farmaci a base del medesimo principio attivo, con la stessa via di somministrazione e il medesimo dosaggio. I pa-

Figura 6. Riduzioni di spesa annue in base alla riduzione del prezzo dei biosimilari



Fonte: Mennini FS, et al. The economic impact of biosimilars in Italy: a scenario analysis. GRHTA [Internet]. 16Aug.2019 [cited 20Jul.2021];6(1).

zienti devono essere trattati con uno dei primi tre farmaci classificati nella graduatoria dell'accordo quadro in base all'offerta più vantaggiosa, ma il medico è libero di prescrivere quello che a suo giudizio garantisce la continuità terapeutica). In questo caso è stata ipotizzata una riduzione del prezzo del 5% all'anno, a partire dall'anno successivo all'immissione sul mercato (Fig. 6).

Gli scenari indagati dimostrano quindi che la spesa farmaceutica per i biologici, nonostante sia in

crescita in termini di pazienti trattati e di costi sostenuti, può essere rallentata (e in molti casi ridotta) grazie all'introduzione di trattamenti che abbiano pari efficacia ma un prezzo inferiore rispetto agli originatori.

In conclusione i biosimilari rappresentano uno strumento per liberare risorse a supporto di terapie innovative, ma devono essere usati con piena consapevolezza e criterio per poter gestire al meglio le risorse economiche in questo campo.

Bibliografia

IQVIA, DataView Multi Channel, Mercato Biosimilari, Sell-in- Eur Mnf, Calyr 12/2017, Totale Italia. 2017. <https://www.iqvia.com/> • IHS and Datavision, Prezzi medi di gara assegnati per farmaci biologici e biosimilari 2014/2015, Information, et al., Editors. 2015. <https://www.infohospital.it/it/datavision.html> • Mennini, et al. The economic impact of biosimilar in Italy: a scenario analysis. Global & Regional Health Technology Assessment Volume 2019: 1–8

I farmaci biosimilari nella psoriasi

CARATTERISTICHE
VALORE SOCIALE
SOSTENIBILITÀ

Journal
of Clinical Practice

PERIODICO DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

Registrazione Tribunale di Milano
n. 608 del 19/11/2010

© 2021 Aretré srl
Tutti i diritti sono riservati

Supplemento n° 1, JCP settembre 2021

Editore Aretré srl
via G. Fara 39, 20124 Milano
e-mail: info@aretre.com
tel: 02 22 199 780
www.aretre.com

Direttore Responsabile: Silvano Marini

Direzione, redazione e amministrazione:
via G. Fara 39 - 20124 Milano