

DGR n. 240 del 3.05.2021 avente ad oggetto:

“Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica – Appropriately prescrittiva dei farmaci biologici a brevetto scaduto – Definizione obiettivi dei Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Locali”

GIUNTA REGIONALE

DIPARTIMENTO PRESIDENZA

*Servizio Assistenza Atti del Presidente e della Giunta Regionale – DPA003*Riunione di Giunta del **3 MAGGIO 2021**Presidente: **MARCO MARSILIO**

<u>Componenti della Giunta:</u>	EMANUELE IMPRUDENTE	Presente
	NICOLA CAMPITELLI	Presente
	DANIELE D'AMARIO	Presente
	GUIDO QUINTINO LIRIS	Presente
	PIETRO QUARESIMALE	Presente
	NICOLETTA VERI'	Presente

Segretario della Giunta : **DANIELA VALENZA**

Il Segretario della Giunta
(Avv. Daniela Valenza)
Firmato digitalmente



GIUNTA REGIONALE

Seduta in data Deliberazione N.

Negli uffici della Regione Abruzzo, si è riunita la Giunta Regionale presieduta dal Sig. Presidente

con l'intervento dei componenti:

	P	A
1. IMPRUDENTE Emanuele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. CAMPITELLI Nicola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. D'AMARIO Daniele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. LIRIS Guido Quintino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. QUARESIMALE Pietro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. VERI Nicoletta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Svolge le funzioni di Segretario

OGGETTO

Oggetto: Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica – Appropriatezza prescrittiva dei farmaci biologici a brevetto scaduto – Definizione obiettivi dei Direttori Generali delle Aziende Sanitarie Locali

LA GIUNTA REGIONALE

PREMESSO che

- il report AIFA di Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale relativo al periodo gennaio – novembre 2020, pubblicato il 18.03.2021, ha evidenziato per la Regione Abruzzo un elevato scostamento rispetto al tetto di spesa farmaceutica stabilito per gli acquisti diretti (6,89% del Fondo Sanitario Regionale), quantificabile in circa 92 milioni di euro;
- il Rapporto Nazionale AIFA/OsMed sull'uso dei farmaci – Anno 2019, pur mostrando che la Regione Abruzzo è in linea, nel complesso, con la media nazionale per consumo di farmaci biosimilari rispetto ai corrispettivi originator (Figura 2.1.9), fa rilevare che l'incidenza del consumo di tali farmaci risulta essere notevolmente diversa a seconda del tipo di molecola considerata;

RICHIAMATO il documento “Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari” pubblicato a marzo 2018 (**allegato 1**- parte integrante e sostanziale del presente provvedimento) con il quale l'AIFA fornisce agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni chiare, trasparenti e convalidate sui medicinali biosimilari, in particolare riguardo i seguenti aspetti:

- definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
- inquadramento delle normative regolatorie vigenti nell'UE in merito ai medicinali biosimilari;
- ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN);

DATO ATTO che:

- il “Secondo Position Paper sui farmaci Biosimilari”, in merito alla definizione di prodotto farmaceutico intercambiabile e di intercambiabilità di un farmaco, specifica quanto segue:
- “...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*’;”
- “*L’intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l’accordo del medico prescrittore*” e chiarisce altresì che “*.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 naive quanto per i pazienti già in cura*”;
- la stessa AIFA, con il comunicato n. 576 pubblicato in data 12/12/2018 sul proprio sito internet istituzionale recante “Biosimilari: prove di efficacia e real-world data ne confermano l’intercambiabilità”, ha reso noto che “*...numerose analisi pubblicate in letteratura hanno messo a confronto gli effetti sui pazienti del passaggio dai farmaci biologici originatori ai loro biosimilari (il cosiddetto “switch”) evidenziando esiti del tutto simili, a parità di indicazione terapeutica...*”.

CONSIDERATO che la Regione Abruzzo, con il DCA n. 21 del 08.03.2016 recante “Linee di indirizzo per l’utilizzo di farmaci biosimilari” ha disposto che:

- a) il farmaco biologico, originatore o corrispondente biosimilare, a minor costo terapia, debba essere utilizzato come prima scelta nel paziente naive (mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato wash out) salvo diverso giudizio clinico;
- b) in caso di inefficacia terapeutica, presenza di reazioni avverse o diversa decisione clinica, va garantito il ricorso ad un altro farmaco biologico/biosimilare;
- c) tenuto conto dei prezzi di aggiudicazione dei farmaci di cui trattasi, sarà compito delle Farmacie Ospedaliere fornire ai medici prescrittori tutte le informazioni sui farmaci in oggetto affinché questi possano effettuare la giusta scelta di costo/terapia;
- d) se il clinico ritiene che sussistano le condizioni tali da giustificare l’impiego del farmaco biologico, originatore o biosimilare non a minor costo terapia, lo stesso provvede a motivare la scelta, tramite apposita relazione secondo il modello contenuto nell’allegato 1 al paragrafo 6.1 “SCHEDE DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO O BIOSIMILARE A MAGGIOR COSTO-TERAPIA”;
- e) la “SCHEDE DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO O BIOSIMILARE A MAGGIOR COSTO-TERAPIA” dovrà essere fornita, unitamente alla prescrizione, alla Farmacia che effettua la dispensazione del farmaco;

DATO ATTO che:

- con DGR n. 751 del 27/11/2020 recante “Indirizzi regionali per la redazione degli strumenti di programmazione delle Aziende Sanitarie regionali per il triennio 2021-2023”, tra l’altro, è stato approvato il documento “*Indirizzi per la programmazione triennale 2021-2023 delle Aziende Sanitarie Regionali. Indicazioni dei Dirigenti del Dipartimento Sanità*”, riepilogativo degli indirizzi formulati e comunicati dai Dirigenti dei Servizi del Dipartimento Sanità

ciascuno in relazione alle materie di rispettiva competenza, in base al quale le Aziende dovranno predisporre la programmazione triennale 2021-2023;

- in base alla precitata DGR 751/2020 le Aziende Sanitarie regionali dovranno predisporre gli Strumenti di programmazione 2021-2023, nel rispetto delle indicazioni ivi riportate, prevedendo tutti gli interventi e le azioni necessarie per assicurare l'adeguato funzionamento delle strutture e l'erogazione dei LEA;

RICHIAMATE le DDGGRR di seguito indicate:

- D.G.R. n. 542 del 11.09.2019 "Preso d'atto Decreto del Presidente della Giunta Regione Abruzzo n. 51 del 6 agosto 2019 di individuazione del Direttore Generale dell'azienda U.S.L. di Avezzano-Sulmona-L'Aquila e conseguente formalizzazione nomina secondo le disposizioni del D.Lgs 4 agosto 2016 n. 171."
- D.G.R. n. 543 del 11.09.2019 "Preso d'atto Decreto del Presidente della Giunta Regione Abruzzo n. 56 del 9 settembre 2019 di individuazione del Direttore Generale dell'azienda U.S.L. di Lanciano-Vasto-Chieti e conseguente formalizzazione nomina secondo le disposizioni del D.Lgs 4 agosto 2016 n. 171."
- D.G.R. n. 371 del 6.07.2020 "Preso d'atto del Decreto del Presidente della Giunta Regione Abruzzo n. 47 del 29 giugno 2020 di individuazione del Direttore Generale dell'Azienda U.S.L. di Teramo e conseguente formalizzazione della nomina secondo le disposizioni del D.Lgs. 4 agosto 2016 n. 171."
- D.G.R. n. 372 del 6.07.2020 "Preso d'atto del Decreto del Presidente della Giunta Regione Abruzzo n. 46 del 29 giugno 2020 di individuazione del Direttore Generale dell'Azienda U.S.L. di Pescara e conseguente formalizzazione della nomina secondo le disposizioni del D.Lgs. 4 agosto 2016 n. 171."

RICHIAMATI in particolare gli obiettivi individuati nel "Prospetto degli obiettivi prioritari di funzionamento dei Servizi, di Salute e di Trasparenza", allegato sub B) alle predette delibere;

RICHIAMATO l'allegato B delle predette Delibere della Giunta Regionale ove viene riportato il prospetto degli obiettivi assegnati al Direttore Generale della ASL che costituiscono "*oggetto di valutazione e verifica da parte dei competenti Organi regionali*" e nella fattispecie l'obiettivo concernente la spesa farmaceutica (punto 3 della categoria A "Obiettivi di funzionamento dei servizi");

ATTESO che nel predetto allegato B al punto 4 è specificato l'obiettivo relativo all'impiego del farmaco biologico a brevetto scaduto, come di seguito riportato

4. Impiego del farmaco biologico a brevetto scaduto (biosimilare o originator) – n. 2,5 punti

L'obiettivo attiene al rispetto della % di prescrizione di farmaco biologico a brevetto scaduto (biosimilare o originator) a più basso costo, siccome definite annualmente dalla Regione. Con provvedimento regionale entro il 31 gennaio dell'anno di riferimento vengono individuati i farmaci biologici a brevetto scaduto e definiti i valori degli obiettivi da raggiungere per ogni farmaco. All'obiettivo in questione viene assegnato un peso ponderato pari a 2,5 nella valutazione complessiva così costruito: vengono costruiti n indicatori e verranno assegnati x/n punti per ogni indicatore x in cui è stato raggiunto o superato il valore stabilito;

CONSIDERATO che, nell'ambito delle azioni di governo della spesa farmaceutica per acquisto diretto di medicinali, riveste un ruolo fondamentale la corretta gestione dei farmaci ad alto costo, con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici, per alcuni dei quali, essendo scaduta la copertura brevettuale, risultano disponibili in commercio i relativi biosimilari che, oltre a garantire parità di sicurezza ed efficacia clinica rispetto al farmaco *originator* di riferimento, determinano la possibilità per le Regioni di espletare procedure di appalto in concorrenza, ai sensi di quanto definito dall'art.1, comma 407, della L. 232/2016 (Legge finanziaria 2017) e, conseguentemente, di effettuare l'acquisto a prezzi maggiormente vantaggiosi per il Sistema Sanitario Regionale;

RITENUTO di dover assegnare ai Direttori Generali delle ASL di prescrizione di farmaco biologico a brevetto scaduto (biosimilare o originator) a più basso costo, siccome espressamente previsto dalle DDGRR n. 542/2019, n. 543/2019, n. 371/2020, n. 372/2020;

VISTO il documento del Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità (**allegato 2– parte integrante e sostanziale del presente atto**) recante “*Obiettivi per l’incremento dell’uso dei farmaci biologici con brevetto scaduto a minor costo*” nel quale si riportano:

- i dati di utilizzo dei farmaci biologici a brevetto scaduto nelle AASSLL della Regione Abruzzo e il confronto con la media regionale e nazionale;
- gli obiettivi di prescrizione per i predetti farmaci;
- i prezzi attuali d’acquisto delle specialità medicinali oggetto degli obiettivi;
- le disposizioni operative per l’incremento dell’utilizzo dei farmaci biologici a brevetto scaduto a prezzo più basso;

RITENUTO alla luce di quanto espresso in narrativa, di dover prendere atto e approvare quanto riportato nel predetto documento nella Sezione “*Obiettivi di prescrizione per le AASSLL della Regione Abruzzo – disposizioni operative*” raccomandando, in riferimento all’utilizzo dei farmaci acquisiti con procedura regionale (Accordo Quadro) e contrattualizzati a livello aziendale l’utilizzo del farmaco biosimilare/biologico a minor costo terapia sia nel paziente “naive”, ovvero mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato *wash out*, che nei pazienti già in terapia, nei quali è opportuno che il medico favorisca il più possibile l’impiego del farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso, proponendo al paziente la sostituzione del farmaco (cd. “*switch*”);

PRECISATO altresì, come previsto nel DCA n. 21 del 08.03.2016 che, qualora il medico prescrittore, in casi particolari, ritenga necessario utilizzare il farmaco che non risulti essere a prezzo più basso, dovrà predisporre una sintetica, ma esaustiva relazione che indichi le predette documentate ragioni di carattere clinico sottese a tale decisione, secondo il modello contenuto nell’allegato 1 al DCA n. 21/2016 al paragrafo 6.1 “**SCHEDE DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO O BIOSIMILARE A MAGGIOR COSTO-TERAPIA**”;

RITENUTO quindi, alla luce di quanto riportato in premessa, di dover disporre quanto di seguito:

- Per i farmaci di esclusivo uso ospedaliero e/o distribuzione diretta esclusiva:
 - a) il medico è tenuto a prescrivere – specificando il nome commerciale sulla ricetta – i medicinali acquisiti con procedura regionale e “contrattualizzati” a livello aziendale;
 - b) nel caso di prescrizione di un farmaco non a minor prezzo, il medico deve motivarne la scelta compilando la scheda contenuta nell’allegato 1 al DCA n. 21 del 08.03.2016 al paragrafo 6.1 sopra richiamata;
 - c) il farmacista ospedaliero non potrà dispensare il farmaco non a minor prezzo se non in presenza della scheda sopra citata compilata dal medico prescrittore;
- Per quanto riguarda i farmaci erogati in Distribuzione in Nome e per Conto (DPC):
 - d) la prescrizione dei farmaci biologici a brevetto scaduto deve contenere il nome commerciale della specialità medicinale e non è ammessa la sostituzione dello specifico medicinale indicato da parte del farmacista;
 - e) il medico è tenuto a prescrivere – specificando il nome commerciale della specialità medicinale sulla ricetta – esclusivamente i medicinali contrattualizzati a livello regionale;
 - f) biosimilari diversi da quelli contrattualizzati a livello regionale non sono rimborsabili in nessun modo in regime SSN (né in DPC né in convenzionata);
 - g) nel caso quindi di prescrizioni recanti medicinali biosimilari diversi da quelli indicati, l’assistito dovrà essere rinviato al medico per i necessari adeguamenti prescrittivi;

RITENUTO pertanto, al fine di contenere la spesa farmaceutica per acquisti diretti, di dover definire gli obiettivi per i Direttori Generali delle AASSLL della Regione Abruzzo relativamente all'impiego del farmaco biologico a brevetto scaduto (biosimilare o originator) a più basso costo secondo quanto riportato nella tabella "IV - Prospetto degli obiettivi di utilizzo dei farmaci biologici a brevetto scaduto" dell'Allegato 1, , siccome espressamente previsto dalle DDGGRR n. 542/2019, n. 543/2019, n. 371/2020, n. 372/2020;

VISTA la normativa di riferimento:

- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 24 dicembre 2015. «Individuazione delle categorie merceologiche ai sensi dell'articolo 9, comma 3 del decreto-legge 24 aprile 2014, n. 66, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 giugno 2014, n. 89, unitamente all'elenco concernente gli oneri informativi». Gazzetta Ufficiale Serie Generale del 9 febbraio 2016, n. 32;
- Decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50. «Attuazione delle direttive 2014/23/UE, 2014/24/UE e 2014/25/UE sull'aggiudicazione dei contratti di concessione, sugli appalti pubblici e sulle procedure d'appalto degli enti erogatori nei settori dell'acqua, dell'energia, dei trasporti e dei servizi postali, nonché per il riordino della disciplina vigente in materia di contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture». Gazzetta Ufficiale Serie Generale del 19 aprile 2016, n. 91;
- Autorità Nazionale Anticorruzione (ANAC), Linee Guida n. 2 di attuazione del D.Lgs 50/2016 in materia di offerta economicamente più vantaggiosa adottate con determinazione n. 1005 del 21 settembre 2016 e Analisi di impatto della Regolamentazione (AIR);
- Decreto Legislativo 19 aprile 2017, n. 56. «Disposizioni integrative e correttive al decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50» Gazzetta Ufficiale Serie Generale del 5 maggio 2017, n. 103;
- Decreto-legge 16 luglio 2020, n. 76, convertito, con modificazioni, dalla L. 11 settembre 2020, n. 120;

RITENUTO altresì, al fine di ottenere le economie dovute e necessarie al contenimento della spesa farmaceutica per acquisti diretti, di dare mandato ai Direttori Generali delle AASSLL della Regione Abruzzo, nelle more della definizione delle gare regionali per l'affidamento della fornitura di Farmaci Ospedalieri, di procedere all'approvvigionamento dei farmaci biologico a brevetto scaduto (biosimilare o originator) a più basso costo, con le modalità previste dalla normativa vigente in tema di appalti pubblici;

DATO ATTO che il presente provvedimento non comporta oneri aggiuntivi a carico del bilancio regionale;

VISTA la L.R. n.77/1999 e s.m.i.;

DATO ATTO:

- della sottoscrizione del provvedimento resa dal Dirigente del Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003, competente nelle materie trattate nel presente provvedimento, per la regolarità tecnico amministrativa dello stesso;
- che il Direttore del Dipartimento Sanità, apponendo la sua firma sul presente provvedimento, sulla base della istruttoria effettuata dal Dirigente del Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003, attesta la regolarità tecnico amministrativa e la legittimità del provvedimento nonché la conformità agli indirizzi, funzioni ed obiettivi assegnati al Dipartimento medesimo;

CONSIDERATO che le motivazioni sopra addotte a sostegno del presente atto indicano l'urgenza e l'indifferibilità della emanazione dello stesso, tale da procrastinarne la trasmissione al Tavolo di Monitoraggio del Piano di Risanamento del Servizio Sanitario Regionale per la dovuta valutazione, ordinariamente preventiva;

A VOTI UNANIMI, espressi nelle forme di legge

DELIBERA
*per le motivazioni specificate in premessa,
che qui si intendono integralmente trascritte e approvate*

1. di recepire il documento recante “Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari” (**allegato 1** – parte integrante e sostanziale del presente provvedimento);
2. di prendere atto e approvare il documento del Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità (**allegato 2** – parte integrante e sostanziale del presente atto) recante “Obiettivi per l’incremento dell’uso dei farmaci biologici con brevetto scaduto a minor costo” nel quale si riportano:
 - i dati di utilizzo dei farmaci biologici a brevetto scaduto nelle AASSLL della Regione Abruzzo e il confronto con la media regionale e nazionale;
 - gli obiettivi di prescrizione per i predetti farmaci;
 - i prezzi attuali d’acquisto delle specialità medicinali oggetto degli obiettivi;
 - le disposizioni operative per l’incremento dell’utilizzo dei farmaci biologici a brevetto scaduto a prezzo più basso;
3. di raccomandare l’utilizzo del farmaco biosimilare/biologico a minor costo terapia sia nel paziente “naive”, ovvero mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato *wash out*, che nei pazienti già in terapia, nei quali è opportuno che il medico favorisca il più possibile l’impiego del farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso, proponendo al paziente la sostituzione del farmaco (cd. “*switch*”);
4. di precisare che qualora il medico prescrittore, in casi particolari, ritenga necessario utilizzare il farmaco che non risulti essere a prezzo più basso, dovrà predisporre una sintetica, ma esaustiva relazione che indichi le predette documentate ragioni di carattere clinico sottese a tale decisione, secondo il modello contenuto nell’allegato 1 al DCA n. 21/2016 al paragrafo 6.1 “SCHEDE DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO O BIOSIMILARE A MAGGIOR COSTO-TERAPIA”;
5. di disporre che:
 - Per i farmaci di esclusivo uso ospedaliero e/o distribuzione diretta esclusiva:
 - a) il medico è tenuto a prescrivere – specificando il nome commerciale sulla ricetta – i medicinali acquisiti con procedura regionale e “contrattualizzati” a livello aziendale;
 - b) nel caso di prescrizione di un farmaco non a minor prezzo, il medico deve motivarne la scelta compilando la scheda contenuta nell’allegato 1 al DCA n. 21 del 08.03.2016 al paragrafo 6.1 sopra richiamata;
 - c) il farmacista ospedaliero non potrà dispensare il farmaco non a minor prezzo se non in presenza della scheda sopra citata compilata dal medico prescrittore;
 - Per quanto riguarda i farmaci erogati in DPC:
 - d) la prescrizione dei farmaci biologici a brevetto scaduto deve contenere il nome commerciale della specialità medicinale e non è ammessa la sostituzione dello specifico medicinale indicato da parte del farmacista;
 - e) il medico è tenuto a prescrivere – specificando il nome commerciale della specialità medicinale sulla ricetta – esclusivamente i medicinali contrattualizzati a livello regionale;
 - f) biosimilari diversi da quelli contrattualizzati a livello regionale non sono rimborsabili in nessun modo in regime SSN (né in DPC né in convenzionata);
 - g) nel caso quindi di prescrizioni recanti medicinali biosimilari diversi da quelli indicati, l’assistito dovrà essere rinviato al medico per i necessari adeguamenti prescrittivi;

6. di dare mandato ai Direttori Generali delle AASSLL della Regione Abruzzo, nelle more della definizione delle gare regionali per l'affidamento della fornitura di Farmaci Ospedalieri, di procedere all'approvvigionamento dei farmaci biologici a brevetto scaduto (biosimilare o originator) a più basso costo, con le modalità previste dalla normativa vigente in tema di appalti pubblici;
7. di trasmettere, per gli adempimenti di competenza, il presente provvedimento ai Direttori Generali delle A.A.S.S.L.L. della Regione Abruzzo;
8. di dare mandato al Servizio Assistenza Farmaceutica DPF003 del Dipartimento Sanità di effettuare i dovuti monitoraggi periodici sul rispetto degli obiettivi assegnati e sull'eventuale scostamento dagli stessi;
9. di procedere, ai sensi dell'art.11 del D.Lgs 27.10.2009 n.150 ed agli artt.26 e 27 del D.Lgs 14.3.2013 n.33 alla pubblicazione del presente atto nell'apposito spazio "Amministrazione aperta. Trasparenza";
10. di dare atto che il presente provvedimento non è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23 del decreto legislativo 14 marzo 2013, n. 33;
11. di pubblicare il presente provvedimento sul Bollettino Ufficiale della Regione Abruzzo;
12. di trasmettere il presente atto al Tavolo di monitoraggio del Piano di Risanamento del Sistema Sanitario Regionale, costituito dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Economia e delle Finanze, per la dovuta validazione.

DIPARTIMENTO SANITA'

SERVIZIO: Assistenza farmaceutica

UFFICIO: Monitoraggio Spesa Farmaci e Dispositivi Medici

L' Estensore
Dott. ssa Carla Sorrentino
Firmato elettronicamente

Il Responsabile dell'Ufficio
vacante

Il Dirigente del Servizio
Dott. ssa Stefania Melena
Firmato digitalmente

Il Direttore Regionale
Dott. Claudio D'Amario
Firmato digitalmente

Il Componente la Giunta regionale
Dott.ssa Nicoletta Veri
Firmato digitalmente

Approvato e sottoscritto:

Il Presidente della Giunta

(firma)

Il Segretario della Giunta

(firma)

Segue Allegato

Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari





Indice



Premessa	5
Introduzione	6
I medicinali di origine biologica	7
I medicinali biosimilari	9
Normativa vigente in UE in merito ai medicinali biosimilari	11
Denominazione e identificazione dei farmaci biologici, compresi i farmaci biosimilari	14
Sicurezza dei prodotti biosimilari	15
L'estrapolazione delle indicazioni terapeutiche	17
Utilizzo di biosimilari nell'ambito della Legge n.648/1996	18
Ruolo dei biosimilari nel Servizio Sanitario italiano	20
I biosimilari come alternativa ai prodotti originatori: la questione della sostituibilità	21
Conclusioni	23
Bibliografia	24

**Premessa**

Con il presente documento l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) fornisce agli operatori sanitari e ai cittadini informazioni chiare, trasparenti e convalidate sui medicinali biosimilari, in particolare riguardo i seguenti aspetti:

- definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
- inquadramento delle normative regolatorie vigenti nell'UE in merito ai medicinali biosimilari;
- ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).



Introduzione

Le biotecnologie hanno permesso lo sviluppo di trattamenti per un'ampia varietà di malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico fornendo risposte fondamentali alla crescente domanda di salute della popolazione. Ad oggi, a livello mondiale, milioni di persone hanno già beneficiato dei medicinali biologici approvati per la cura o la prevenzione di molte malattie quali, ad esempio, malattie infiammatorie, autoimmuni, neurologiche e degenerative, insufficienza renale cronica, tumori, ecc.

Le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da enormi sforzi e investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure. Ciò pone un problema rilevante in termini di sostenibilità economica per identificare e definire la migliore allocazione delle risorse disponibili. Se da un lato un vasto numero di farmaci biotecnologici è in fase di sviluppo clinico, dall'altro la prima generazione di questi farmaci ha già superato, o è in procinto di superare, la scadenza brevettuale.

La perdita della copertura brevettuale permette l'entrata sulla scena terapeutica dei farmaci cosiddetti "**biosimilari**", medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici originatori di riferimento e non più soggetti a copertura brevettuale. La disponibilità dei prodotti biosimilari genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori e rappresenta perciò un fattore importante. Quindi, i medicinali biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica a costo inferiore per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), producendo importanti risvolti sulla possibilità di trattamento di un numero maggiore di pazienti e sull'accesso a terapie ad alto impatto economico.



I medicinali di
origine biologica



La definizione di medicinale biologico fornita dall'EMA è la seguente: *“Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica o ottenuti attraverso un processo biologico, e che necessita di una rigorosa standardizzazione delle fasi di produzione e di controlli chimico-fisici e biologici integrati; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità”* (EMA/837505/2011).

Tra i **medicinali biologici** sono compresi anche i **medicinali biotecnologici** che derivano dai seguenti processi di produzione: tecnologie da DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).

Appartengono alla categoria dei farmaci biologici ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, anticorpi monoclonali.

I medicinali biologici differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per molti aspetti tra i quali, ad esempio, la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale, il profilo delle impurezze e la possibilità di differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti (ad esempio, differenti profili di glicosilazione). Inoltre, mentre i farmaci tradizionali costituiti da piccole molecole sono prodotti tramite sintesi chimica, la maggior parte dei farmaci biologici, essendo prodotti tramite procedimenti che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario per indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. Tali processi introducono elementi di differenziazione e non sono immediatamente trasferibili da un laboratorio ad un altro, contribuendo a determinare l'unicità del prodotto. Il processo di produzione di tali farmaci è talmente caratterizzante che si può affermare che *“il prodotto è il processo di produzione”* (Karson KL., Nature Biotechnol, 2005).

La struttura molecolare e il processo di produzione dei farmaci biologici giocano un ruolo importante nel determinarne il potenziale immunogenico del farmaco stesso



definito come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo. Tali molecole, infatti, possono essere riconosciute come "non-self" dall'organismo del paziente ed essere, in qualche caso, neutralizzate nel loro effetto, riducendo l'efficacia della terapia. La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dai prodotti biologici sono moderate e non producono effetti negativi rilevanti nella persona che li assume. Non si può escludere, tuttavia, che possano verificarsi effetti nocivi gravi a detrimento della salute del paziente e dell'efficacia e della sicurezza della cura.

Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto. Per questo motivo, le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici e la descrizione dettagliata del processo di produzione, anche informazioni sul potenziale immunogenico e sui problemi di sicurezza che da questo possono derivare.



I medicinali
biosimilari



Con il termine “biosimilare” viene indicato un medicinale, autorizzato in Europa ad esito di una procedura registrativa, simile a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale.

In particolare, il concetto di “medicinale biologico simile” è stato introdotto nella legislazione dell'Unione Europea dalla Direttiva 2001/83/EC e successive modificazioni,¹ che all'articolo 10 (4) ha fornito una definizione implicita di prodotto biosimilare, successivamente recepita nella normativa italiana tramite il decreto legislativo n.219/2006 all'articolo 10 punto 7, come segue: *“Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico a causa, in particolare, di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di produzione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. I dati supplementari da fornire soddisfano i criteri pertinenti di cui all'allegato tecnico sulla domanda di AIC e le relative linee guida. Non è necessario fornire i risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel dossier del medicinale di riferimento. Se i risultati presentati non sono ritenuti sufficienti a garantire l'equivalenza del biogenerico o biosimilare con il medicinale biologico di riferimento è presentata una domanda nel rispetto di tutti i requisiti previsti dall'articolo 8”*.²

Nel settembre 2012 l'EMA ha diffuso un documento in cui è riportata la seguente definizione: *“Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il così detto “medicinale di riferimento”). I medicinali biosimilari, dunque, differiscono dai farmaci generici che hanno strutture chimiche più semplici e che sono considerati identici ai loro medicinali di riferimento. Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possano essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione. Come il medicinale biologico di riferimento, anche il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando è stato dimostrato che tale variabilità naturale ed eventuali differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza o sull'efficacia.”* (Questions and Answers on biosimilar medicines EMA/837805/2011 del 27 settembre 2012). Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

¹Direttiva 2003/63/EC e Direttiva 2004/27/EC.

²EMA/940451/2001 “EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications”



Si suggerisce, inoltre, la lettura della “**Guida informativa sui medicinali biosimilari**” (maggio 2017), pubblicata dall’EMA e dalla Commissione Europea e sviluppata con il contributo di esperti degli Stati membri con l’obiettivo di fornire agli operatori sanitari informazioni di riferimento, sia sotto il profilo scientifico che regolatorio, sull’uso di questi medicinali. La Guida informativa è disponibile al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002739.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Si consiglia, infine, la lettura del Documento di consenso “**Cosa c’è da sapere riguardo ai Medicinali Biosimilari - Informazioni per i pazienti**”, pubblicato dall’EMA e dalla Commissione Europea (gennaio 2017) e redatto da e per i pazienti con i rappresentanti delle parti interessate (es. il Forum Europeo dei pazienti, la Federazione Europea del morbo di Crohn e Associazioni della Colite Ulcerosa (EFCCA), il Comitato permanente dei medici europei (CPME), la Federazione europea delle industrie e delle associazioni farmaceutiche (EFPIA), l’Associazione europea per le bioindustrie (*EuropaBio e Medicines for Europe*). Il documento di consenso è consultabile al link:

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/20961>



Normativa vigente
in UE in merito ai
medicinali biosimilari



La normativa europea costituisce il primo esempio di regolamentazione del processo di autorizzazione dei biosimilari. A questa si sono ispirati l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e molti paesi in tutto il mondo, inclusi USA, Canada, Australia e Giappone. Nell'Unione Europea, tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biotecnologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA attraverso la procedura centralizzata; di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida in tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea. Altri medicinali di origine biologica possono anche essere autorizzati con procedure nazionali, di mutuo riconoscimento e/o decentrate dalle Autorità regolatorie dei singoli Stati Membri, sulla base degli stessi standard scientifici e regolatori richiesti da procedure centralizzate presso EMA.

Affinché la procedura possa essere intrapresa, è anzitutto necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Area Economica Europea (EEA) sulla base di un dossier di registrazione completo, in accordo con quanto previsto dall'articolo 8 della Direttiva 2001/83/EC. Inoltre, al fine di poter disporre di dati facilmente comparabili e coerenti tra loro, un solo prodotto "originator" deve essere utilizzato negli studi comparativi.

La linea guida EMA del 23 ottobre 2014 "Guideline on similar biological medicinal products" (CHMP/437/04 Rev 1) ha chiarito anche che al fine di favorire lo sviluppo dei biosimilari e di evitare la ripetizione di studi clinici non necessari, è possibile condurre alcuni studi clinici e non clinici (in vivo) utilizzando come originatore anche un medicinale autorizzato al di fuori dell'EEA da parte di un'Autorità regolatoria che opera con standard scientifici e regolatori pari a quelli dell'EMA (es. Paesi ICH³).

Come previsto dalla normativa e al fine di fornire orientamenti alle industrie produttrici, l'EMA ha pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida, sia generali per i prodotti biosimilari, sia modulo-CTD (*Common Technical Document*)-specifiche (riguardanti aspetti specifici della dimostrazione della biosimilarità rispetto a parametri di qualità, studi non clinici e clinici), sia specifiche per le singole categorie di medicinali biosimilari (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF, anticorpi monoclonali, ecc.). Tali linee guida sono revisionate con cadenza regolare in modo da

³International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) riunisce le autorità regolatorie dei farmaci di Europa, Giappone e USA ed esperti dell'industria farmaceutica per discutere aspetti tecnici e scientifici della registrazione dei prodotti farmaceutici e ridurre la duplicazione di test sperimentali ed ottenere la più ampia armonizzazione nell'interpretazione ed applicazione delle linee guida tecniche e dei requisiti per la registrazione del farmaco.



riflettere l'esperienza acquisita con le procedure di autorizzazione di prodotti biosimilari già registrati, o comunque avviate, e tenere conto dell'evoluzione della scienza e della tecnologia.

Le diverse linee guida sono consultabili su una pagina dedicata del sito EMA al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c%20

Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, la documentazione che deve essere presentata per l'AIC di un prodotto biosimilare è differente da quella necessaria per i farmaci generici (medicinali non biologici), per i quali oltre ai dati completi sulla qualità del prodotto, è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza (Dir. 2003/63/EC, Ann I, P.II).

La normativa richiede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la "biosimilarità" intesa come la comparabilità tra il biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso "l'esercizio di comparabilità", ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimiche e biologiche) e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza. Tali studi includono la valutazione dell'immunogenicità sia in fase pre-clinica che clinica. L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità (*similarity throughout*), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti in termini di sicurezza ed efficacia tra i due prodotti.

Negli studi di qualità la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore (se applicabili), biotest e adeguati studi su animali, tutti da eseguire in modo rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento. L'esercizio di comparabilità pre-clinica e clinica è effettuato mediante specifici studi controllati di valutazione delle proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell'efficacia clinica⁴.

⁴Con riferimento, in particolare, ai dati di qualità, per il prodotto biosimilare devono essere dimostrati i requisiti previsti dal Modulo 3, come definiti dall'Allegato I alla Direttiva 2001/83/EC e ss. mm., nonché soddisfatti i requisiti tecnici previsti dalla Farmacopea Europea e ogni altro requisito addizionale previsto dalle linee EMA e ICH. Gli studi clinici che portano alla registrazione di un farmaco biosimilare sono consultabili sull'EPAR del farmaco stesso.



L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto “testa a testa” tra il biosimilare e il medicinale di riferimento, secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili, poiché non clinicamente rilevanti.



Denominazione e identificazione dei farmaci biologici, compresi i farmaci biosimilari

Come richiesto dalla normativa europea, tutti i farmaci autorizzati alla commercializzazione devono presentare una denominazione commerciale che può essere costituita da un nome di fantasia (*brand*) oppure dalla denominazione del principio attivo⁵ seguita da un marchio o dal nome dell'azienda titolare di AIC. Pertanto, ogni farmaco biologico, inclusi i biosimilari, è chiaramente identificabile attraverso una denominazione univoca formalmente approvata dalle Autorità regolatorie competenti come parte del processo di autorizzazione. La denominazione commerciale approvata, insieme al numero di lotto, è importante per una chiara identificazione del farmaco ai fini del monitoraggio delle reazioni avverse e per raccogliere le informazioni sul farmaco e quindi garantirne la tracciabilità.

⁵La denominazione del principio attivo o INN (*International Non Proprietary Name*) viene valutata e registrata dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) a seguito della presentazione di una domanda da parte del produttore del medicinale. Rispetto ai farmaci biologici e biotecnologici l'OMS adotta un sistema di denominazione formulato da un apposito comitato di esperti dell'OMS (*INN Expert Group*). La metodologia corrente di denominazione di prodotti biologici è attualmente in revisione, in particolare si stanno studiando diversi approcci per sviluppare un nuovo sistema di nomenclatura dei farmaci biologici.



Sicurezza dei
prodotti biosimilari



I medicinali biosimilari vengono prodotti secondo gli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri medicinali (es. prodotti di sintesi chimica e biologici di riferimento) in linea ai principi di *Good Manufacturing Practice* (GMP) e i produttori sono tenuti ad istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. Tale sistema di farmacovigilanza è sottoposto a controlli da parte delle Autorità regolatorie sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione. Ogni azienda è tenuta a presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*; EU-RMP). L'EU-RMP deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco e tenendo conto anche di quello del corrispondente medicinale di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l'efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell'autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l'uso del medicinale, ivi compresa un'eventuale modificazione dell'efficacia nella pratica clinica. L'EU-RMP deve essere approvato dalle Autorità competenti prima che il farmaco sia commercializzato. Ogni farmaco originatore o biosimilare, autorizzato dall'EMA o da qualsiasi altra Autorità Competente nazionale europea, ha un EU-RMP. Un EU-RMP può, inoltre, essere richiesto durante il ciclo di vita di qualunque farmaco biologico nel caso in cui vengano apportati importanti cambiamenti nei processi produttivi (es. darbepoetina) o modifiche a livello della formulazione (es. trastuzumab sottocute) in grado di influenzare l'efficacia e la sicurezza del farmaco.

La normativa in materia di farmacovigilanza (Direttiva 2010/84/EU) prevede che per tutti i prodotti medicinali nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglio Illustrativo (FI) debba essere incluso un testo standard che incoraggi gli operatori sanitari e i pazienti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa al farmaco (*Adverse Drug Reaction* - ADR) in conformità con i sistemi nazionali di segnalazione spontanea. Per le comunicazioni di ADR dei prodotti biologici, inclusi i biosimilari, la chiara identificazione del farmaco è di particolare importanza. Pertanto, la legislazione europea richiede che ogni segnalazione di reazioni avverse a un farmaco biologico debba includere la denominazione del prodotto, così come approvato, e il numero di lotto.

Inoltre, la menzionata Direttiva 2010/84/EU classifica i medicinali biologici e i biosimilari come "priorità" per le attività di farmacovigilanza e ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggio aggiuntivo.⁶ La medesima Direttiva pre-

⁶Sono sottoposti a monitoraggio aggiuntivo tutti i nuovi medicinali autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; tutti i farmaci biologici, inclusi i vaccini e i prodotti derivati dal plasma, autorizzati in EU a partire dal gennaio 2011; i farmaci ai quali sia stata rilasciata un'autorizzazione condizionale (*Conditional approval*, dove il titolare dell'AIC deve fornire ulteriori dati circa il medicinale) oppure approvati in circostanze eccezionali (casi in cui persistono specifiche ragioni per cui il



vede, inoltre, che i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale debbano riportare un triangolo nero capovolto nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio Illustrativo, con lo scopo di incoraggiare attivamente gli operatori sanitari e i cittadini a segnalare eventuali sospette reazioni avverse. I medicinali restano soggetti a monitoraggio addizionale per un periodo di almeno cinque anni, o fino a quando non siano venute meno le condizioni che hanno determinato la necessità di tale monitoraggio (cfr. il documento EMA “*Guideline on good pharmacovigilance practices*” (GVP) al link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza ed il sistema EudraVigilance rappresentano strumenti essenziali di implementazione della legislazione europea attraverso la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette ADR a farmaci biologici e biosimilari. Le attività previste dalla normativa di farmacovigilanza consentono di aumentare la trasparenza, la comunicazione e la fiducia tra le istituzioni e i cittadini per il corretto utilizzo dei farmaci biologici e dei biosimilari.

Infine, la Direttiva 2010/84/EU dispone che l'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi medicinali, siano essi originatori o biosimilari, possa essere subordinata alla condizione di eseguire studi post-autorizzativi di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES). Gli studi PASS hanno l'obiettivo di identificare, caratterizzare e quantificare un rischio per la sicurezza o confermare il profilo di sicurezza del farmaco, oppure misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi durante la commercializzazione del farmaco (in questo ambito rientrano, nello specifico, i fenomeni di immunogenicità che rappresentano un problema di sicurezza essenziale di qualsiasi farmaco biologico e che sono obbligatoriamente gestiti nell'EU-RMP). Gli studi PAES hanno, invece, l'obiettivo di valutare e confermare l'efficacia in casi in cui esistano incertezze relative ad alcuni aspetti dell'efficacia che possono essere chiarite solo dopo la commercializzazione e l'utilizzo nella pratica clinica.

La Direttiva 2010/84/EU è consultabile sul sito dell'EMA al seguente indirizzo link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3

Si consiglia, inoltre, la lettura della sezione del portale AIFA **Come segnalare una sospetta reazione avversa** che fornisce indicazioni circa le modalità di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR). La sezione è disponibile al link:

<http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

produttore non possa fornire un set completo di dati); medicinali per i quali le autorità competenti richiedono l'esecuzione di ulteriori studi, ad esempio sul loro utilizzo nel lungo termine o sugli effetti indesiderati rari osservati nel corso degli studi clinici. Qualsiasi farmaco, inoltre, può essere sottoposto a monitoraggio addizionale sulla base del parere del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).



L'extrapolazione delle indicazioni terapeutiche



I farmaci biologici sono spesso autorizzati per più indicazioni terapeutiche. L'extrapolazione delle indicazioni dall'originatore al biosimilare è stata riconosciuta dall'EMA, che afferma: *“Nel caso in cui il farmaco originatore sia autorizzato per più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del farmaco biosimilare devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ogni singola indicazione. In taluni casi può essere possibile extrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'extrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni. In ogni caso, l'azienda produttrice deve giustificare l'approccio utilizzato durante lo sviluppo del prodotto consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo”* (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005).

La possibilità di extrapolare alcune indicazioni si basa sempre sulla dimostrata comparabilità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia nella specifica indicazione del prodotto di riferimento approvato. Solo dopo che siano state dimostrate la comparabilità della qualità e la comparabilità pre-clinica e clinica, è ammissibile che nel dossier di un prodotto biosimilare si faccia riferimento ai dati clinici ottenuti con il prodotto di riferimento e descritti nella letteratura e nei relativi dossier.

Va altresì sottolineato che il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA stabilisce caso per caso e preventivamente se le indicazioni multiple possano essere extrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità. Tale extrapolazione non è pertanto automatica.

Si aggiunga, infine, che l'extrapolazione è un principio scientifico e regolatorio esercitato da molti anni su tutti i farmaci biotecnologici, sia nel caso di importanti variazioni nei processi di produzione, sia nel caso dell'immissione in commercio di nuove formulazioni dello stesso farmaco biotecnologico. Tali processi possono, infatti, richiedere la conduzione di studi clinici in almeno una delle indicazioni approvate e l'extrapolazione per le altre indicazioni, come avvenuto ad esempio nel 2008 con la darbepoetina (extrapolazione delle indicazioni nei pazienti con anemia e affetti da neoplasie non mieloidi che ricevono chemioterapia) o più recentemente con l'immissione in commercio del trastuzumab sottocute (extrapolazione alla formulazione sottocutanea delle indicazioni della formulazione endovena nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico).



Utilizzo di biosimilari nell'ambito della Legge n.648/1996

In Italia sono in vigore disposizioni normative specifiche volte a facilitare l'accesso alle terapie in caso di assenza di valide alternative autorizzate. In particolare, la legge n.648/96 ha previsto, tra l'altro, che per il trattamento di una patologia per la quale non sia disponibile una valida alternativa terapeutica possono essere impiegati ed erogati a carico del SSN farmaci autorizzati per altra indicazione terapeutica (utilizzo *off-label*) e per i quali siano disponibili dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA. Inoltre, ai sensi dell'articolo 3 del Decreto legge 20 marzo 2014, n.36, convertito con modificazioni nella legge 16 maggio 2014, n.79, anche quando vi sia alternativa terapeutica valida, possono essere utilizzati e rimborsati dal SSN anche medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco, così come stabilito dal Provvedimento del 20 luglio 2000 "Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della legge n.648/96".

Il medesimo provvedimento ha indicato come requisiti minimi affinché un farmaco possa essere inserito in tale elenco – e sia dunque a carico del SSN – che siano disponibili adeguati dati di sicurezza ed efficacia raccolti in studi clinici almeno di fase II e, se del caso, che siano posti in essere idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti. Lo stesso requisito di presenza di studi clinici adeguati almeno di fase II si applica anche per i farmaci impiegati per una indicazione *off-label* in presenza di alternative terapeutiche autorizzate, ma più onerose per il SSN.

Anche i prodotti biologici possono essere utilizzati per l'uso *off-label*, e quindi nel caso di un medicinale biosimilare il cui corrispondente medicinale biologico di riferimento sia già stato autorizzato per l'utilizzo *off-label* e sia, quindi, presente nel richiamato elenco, l'inserimento del biosimilare non è automatico, ma viene verificato caso per caso dalla CTS, che si riserva la possibilità di esprimere il proprio parere sulla base delle evidenze scientifiche e della letteratura disponibili, dell'esperienza clinica e dell'eventuale riconducibilità dell'azione terapeutica ad un identico meccanismo d'azione.

La CTS ha inoltre recentemente definito i "Criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nelle liste di cui alla Legge n.648/96 per le indicazioni



per le quali è disponibile il rispettivo originatore". Tali criteri prevedono che, in accordo con le raccomandazioni delle linee guida dell'EMA per le indicazioni autorizzate, l'estrapolazione delle indicazioni *off-label* da un farmaco originatore al rispettivo biosimilare debba essere condotta comunque caso per caso e nel rispetto dei medesimi principi, che sono in dettaglio:

1. individuazione di tutti gli elementi del *comparability exercise* riguardanti qualità, preclinica e clinica contenuti nell'EPAR e utilizzati dall'EMA per dimostrare che tra i due farmaci oggetto dell'esercizio di comparabilità non esistono differenze rilevanti che possano suggerire una modificazione del rapporto rischio/beneficio. Ciò dovrà essere valutato per tutte le indicazioni approvate direttamente o estrapolate da EMA. Si dovranno, ad esempio, valutare i dati e le conclusioni delle sezioni riguardanti la farmacodinamica pre-clinica e clinica e l'immunogenicità;
2. verifica volta ad appurare se il meccanismo d'azione del farmaco nell'indicazione autorizzata e rimborsata ai sensi della legge n.648/96 sia riconducibile o meno a caratteristiche della molecola diverse da quelle valutate e approvate nel *comparability exercise*;
3. verifica dell'assenza di specifiche tematiche di sicurezza (*safety concerns*) legati all'indicazione in esame.

Per particolari farmaci e particolari indicazioni può essere ritenuta necessaria la presenza di studi *bridging* (ad esempio, quando il meccanismo d'azione nell'indicazione inserita nelle liste ai sensi della Legge n.648/96 non è riconducibile a quello estrapolabile dall'EPAR del biosimilare).



Ruolo dei biosimilari nel Servizio Sanitario italiano

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una varietà di malattie gravi e debilitanti, per molte delle quali non erano in passato disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Per motivi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali sono gravati da costi particolarmente onerosi per il SSN, per il quale la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante. In questo scenario i medicinali biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari. La commercializzazione dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono rendere farmaci biologici poco accessibili, perché ad alto costo, più sostenibili e fruibili, innescando meccanismi di competitività dei mercati e, come conseguenza, favorendo la riduzione dei prezzi in secondo luogo, i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento della spesa per l'accesso rimborsato ai nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

Il mercato europeo per i biosimilari è rilevante e in espansione, non solo per le aziende produttrici di questi farmaci, ma anche per i sistemi sanitari che sostengono i costi di tali prodotti. Tuttavia è da evidenziare che esistono notevoli differenze tra gli Stati Membri dell'UE relativamente sia ai tassi di utilizzo dei biosimilari, sia alle politiche di fissazione e regolazione dei prezzi.

In Italia le procedure di definizione del prezzo e della rimborsabilità prevedono, in analogia alle procedure dei farmaci equivalenti o generici, che il prezzo dei prodotti biosimilari sia determinato, mediante una procedura negoziale condotta dall'AIFA con il produttore (Delibera CIPE 1° febbraio 2001), a un valore di prezzo inferiore almeno del 20% rispetto al prezzo del prodotto biologico di riferimento.⁷

⁷Il Decreto Legge 13 settembre 2012, n.158 coordinato con la Legge di conversione 8 novembre 2012, n.189 ha introdotto per i farmaci generici e biosimilari un meccanismo di riduzione automatica del prezzo e la garanzia della medesima classificazione di rimborsabilità degli originatori, laddove tali riduzioni di prezzo risultino convenienti per il SSN. Il Decreto ministeriale del 4 aprile 2013 aveva poi definito i "Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari" (pubblicato su GU n.131 del 6 giugno 2013), individuando le riduzioni "convenienti" per il SSN.



I biosimilari come alternativa ai prodotti originatori: la questione della sostituibilità



L'argomento della sostituibilità, che caratterizza il mondo dei farmaci equivalenti o generici, rappresenta un aspetto importante anche per l'affermazione dei medicinali biosimilari.

Prima di affrontare in dettaglio l'argomento della sostituibilità appare necessario fare chiarezza circa concetti di intercambiabilità e di sostituibilità.

Riguardo al concetto di **intercambiabilità** riferita alla pratica medica si riportano le seguenti definizioni disponibili:

- 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”* (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).
- L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (definizione *Biosimilars Consensus Information Paper*).⁸

La **sostituibilità** fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

La **sostituibilità automatica** (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri autonomia deci-

⁸In ambito esclusivamente statunitense, i termini “intercambiabile” o “intercambiabilità”, in riferimento ad un prodotto biologico, indicano che *“il prodotto biosimilare può essere sostituito al prodotto di riferimento senza l'intervento del medico che ha prescritto quest'ultimo.”* (Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b). In tale contesto, la definizione di intercambiabilità di un biosimilare rispetto al prodotto di riferimento viene, infatti, stabilita, da parte di una commissione della *Food and Drug Administration* (FDA) sulla base della documentazione che deve essere presentata, rispondendo a specifici criteri definiti a priori. Quindi, una volta definito intercambiabile il prodotto biosimilare, non è necessaria per la sua sostituzione la decisione del clinico sul singolo caso.



sionale e legislativa in materia. Tuttavia, l'EMA ha precisato che le proprie raccomandazioni sull'immissione in commercio dei medicinali non riguardano l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare o il suo originatore in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato (Ref. EMEA/74562/2006 Rev. 1; EMA/837805/2011).

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.

Si rappresenta, infine, che l'AIFA si riserva, comunque, di valutare caso per caso l'applicabilità dei principi generali enunciati in questo *Position Paper*, nonché di modificare le proprie posizioni sui singoli prodotti e/o sulle singole categorie terapeutiche, tenendo conto del tempo di commercializzazione dei medicinali interessati, delle evidenze scientifiche acquisite e del numero di pazienti trattati nella pratica clinica, nonché degli PSUR presentati all'EMA, degli studi PAES e PASS, e delle informazioni estrapolabili da eventuali registri di utilizzo e di monitoraggio.



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.



Bibliografia

- Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCI Act SEC. 7002 b
- Carson KL. Flexibility—The guiding principle for anti-body manufacturing. Nat Biotech 2005; 23:1054-8.
- Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products
- Documento di consenso - Cosa c'è da sapere riguardo ai Medicinali Biosimilari - Informazioni per i pazienti, EMA e Commissione Europea (gennaio 2017)
- Domande e risposte sui medicinali biosimilari - Q&A 27 September 2012 (EMA/837805/2011)
- EMA Procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications - Document September 2012 (EMA/940451/2011)
- EMA Concept Paper "Revision of the guideline on similar biological medicinal product" (CHMP/BMWP/572643/2011)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products" (CHMP/437/04)
- EMA Guideline "Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - Quality issues" (CPMP/ICH/5721/03)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues" (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues" (EMEA/CHMP/BWP/49348/2005)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues" (/CHMP/BWP/247713/2012)
- EMA Guideline on "Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues "(EMA/CHMP/BMWP/403543/2010)
- EMA Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo use (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010 Rev.2)
- EMA Guideline "Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins" (EMEA/CHMP/BMWP/301636/08)
- EMA Guideline "Non-clinical and clinical development of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha" (EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006)
- EMA "Guideline on similar biological medicinal products" (23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1)
- EMA Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - EMA/169546/2012 - Module X - Additional monitoring
- EMA Information guide for healthcare professionals
- EMA What I need to know about Biosimilar Medicines - Information for patients
Guideline on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), WHO 2009



- EMA CHMP Assessment Report For Herceptin:
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000278/WC500153233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500153233.pdf)
- EMA CHMP Assessment Report for Aranesp:
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000332/WC500026148.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000332/WC500026148.pdf)
- ICH topic S6 – Note for guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95)
- ICH guideline Q6B: Note For Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/365/96)
- ICH guideline Q5E: Note for guidance on biotechnological/biological products subjected to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03)
- ICH guideline Q5C: Note for guidance on quality of biotechnological products: Stability testing of biotechnological/biological products (CPMP/ICH/138/95)
- Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines On Registration Requirements To Establish Interchangeability World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 937, 2006
- Pani L., Montilla S, Pimpinella G, Bertini Malgarini R, - Biosimilars: the paradox of sharing the same pharmacological action without full chemical identity. Expert Opin Biol Ther. 2013 Oct;13(10):1343
- Schiestl M, Stangler T, Torella C, Čepeljnik T, Toll H, Grau R., - Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals, Biotechnol. 2011 Apr;29(4):310-2
- Schneider CK - Biosimilars in rheumatology: the wind of change, Ann Rheum Dis. 2013 Mar;72(3):315-8
- Weise M. et al. - Biosimilars: what clinicians should know, Blood 2012 Dec; 120 (26) 5111-7
- Zelenetz AD et al., - NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives, J Natl Compr Canc Netw 2011 Sept; 9: Suppl 4: S1- -22



GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO 2**Obiettivi per l'incremento dell'uso dei farmaci biologici con brevetto scaduto a minor costo**

I. Premessa.....	2
II. Dati di contesto.....	4
III. Incremento dell'utilizzo dei farmaci biologici con brevetto scaduto a minor costo: disposizioni operative per le AASSLL della Regione Abruzzo	6
IV. Prospetto degli obiettivi di utilizzo dei farmaci biologici a brevetto scaduto	8
V. Consumo dei farmaci biologici a brevetto scaduto e prezzi.....	9
1. Farmaci a brevetto scaduto della categoria degli Inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale Alfa (TNF-Alfa).....	9
2. Farmaci a brevetto scaduto della categoria dei Fattori della crescita	16
3. Farmaci a brevetto scaduto della categoria degli Anticorpi Monoclonali.....	20
4. ENOXAPARINA	27
5. FOLLITROPINA ALFA.....	29
6. EPOIETINA ALFA.....	31

I. Premessa

I farmaci biologici rappresentano una risorsa terapeutica essenziale per il trattamento di una varietà di malattie gravi e debilitanti, per molte delle quali non erano in passato disponibili opzioni terapeutiche efficaci. Per motivi di sviluppo e produzione del farmaco, questi medicinali sono gravati da costi particolarmente onerosi per il SSN, per il quale la corretta allocazione delle risorse terapeutiche ed economiche rappresenta una sfida costante.

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

La commercializzazione dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci innescando meccanismi di competitività dei mercati e favorendo la riduzione dei prezzi e i risparmi generati dall'utilizzo dei biosimilari possono contribuire al finanziamento della spesa per i nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

In riferimento ai principi sull'utilizzo dei farmaci biologici a brevetto scaduto a minor costo riportati nel DCA n. 21 del 08.03.2016 "Linee di indirizzo per l'utilizzo di farmaci biosimilari" in cui veniva disposto che:

- a) il farmaco biologico, originatore o corrispondente biosimilare, a minor costo terapia, debba essere utilizzato come prima scelta nel paziente naive (mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato wash out) salvo diverso giudizio clinico;
- b) in caso di inefficacia terapeutica, presenza di reazioni avverse o diversa decisione clinica, va garantito il ricorso ad un altro farmaco biologico/biosimilare;
- c) tenuto conto dei prezzi di aggiudicazione dei farmaci di cui trattasi, sarà compito delle Farmacie Ospedaliere fornire ai medici prescrittori tutte le informazioni sui farmaci in oggetto affinché questi possano effettuare la giusta scelta di costo/terapia;
- d) se il clinico ritiene che sussistano le condizioni tali da giustificare l'impiego del farmaco biologico, originatore o biosimilare non a minor costo terapia, lo stesso provvede a motivare la scelta, tramite apposita relazione secondo il modello contenuto nell'allegato 1 al paragrafo 6.1 "SCHEDE DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO O BIOSIMILARE A MAGGIOR COSTO-TERAPIA";
- e) la "SCHEDE DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO O BIOSIMILARE A MAGGIOR COSTO-TERAPIA" dovrà essere fornita, unitamente alla prescrizione, alla Farmacia che effettua la dispensazione del farmaco;

e in riferimento al Secondo Position Paper pubblicato dall'AIFA ad aprile 2018 in cui vengono esplicitati:

- la definizione e i principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
- l'inquadramento delle normative regolatorie vigenti nell'UE in merito ai medicinali biosimilari;
- il ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN);

la Regione Abruzzo vuole sottolineare quanto affermato da AIFA riguardo ai concetti di **intercambiabilità** riferita alla pratica medica e di **sostituibilità**, riportando le seguenti definizioni disponibili:

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" (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).

• L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore (definizione Biosimilars Consensus Information Paper).

La sostituibilità fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco, spesso più economico per il Servizio Sanitario o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

La sostituibilità automatica (degli equivalenti) da parte dei farmacisti si riferisce alla pratica per cui il farmacista ha la facoltà, oppure è tenuto, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile, senza consultare il medico prescrittore.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti Stati Membri autonomia decisionale e legislativa in materia.

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.

II. Dati di contesto

Da un confronto con i dati riportati sul Rapporto OsMed/AIFA sull'uso dei medicinali – anno 2019, si rileva che nella Regione Abruzzo non è stata ancora sfruttata pienamente l'opportunità di risparmio data da un utilizzo maggiore di farmaci biosimilari per liberare risorse per l'acquisto di terapie innovative ad alto costo.

Tabella 1 – Incidenza (%) del consumo (DDD) di farmaci biosimilari. (Fonte dati: NSIS Consumi ospedalieri e Distribuzione Diretta e flusso DPC)

	Italia 2019	Abruzzo 2019	Abruzzo 2020
Adalimumab	40,0	1,5	18,4
Etanercept	56,7	11,8	26,1
Infliximab	64,1	48,7	61,3
Enoxaparina	52,7	81,3	86,1
Eritropoietina	85,8	89,3	76,3
Filgrastim	78,9	100,0	100,0
Pegfilgrastim	14,3	5,9	19,0
Follitropina alfa	35,4	70,0	63,9
Insulina glargine	25,5	5,4	6,3
Somatropina	64,1	25,1	29,5
Rituximab EV	60,2	85,7	90,5
Trastuzumab EV	43,1	25,5	74,9

Nel Report OsMed/AIFA sopra citato, per 7 su 12 principi attivi a brevetto scaduto la Regione Abruzzo presentava nel 2019 livelli di consumo inferiori alla media italiana.

La situazione migliora nel 2020 con un notevole incremento dell'utilizzo di questi farmaci.

I farmaci biologici a brevetto scaduto rappresentano il 9% della spesa farmaceutica per acquisti diretti oggetto del monitoraggio regionale al fine del calcolo del tetto di spesa del 7,65% del Fondo Sanitario Regionale.

Nell'anno 2020, per effetto dell'abbassamento dei prezzi e del maggior utilizzo delle specialità biosimilari, la spesa di questi farmaci ha fatto registrare una diminuzione del -15,5% e un aumento dei consumi del +2,7% (Tabella 2).

I farmaci biosimilari hanno fatto osservare un aumento del +10,3% delle dosi per effetto sia dell'utilizzo sui pazienti naive che dello shift da specialità originator a farmaci biosimilari (Tabella 3).

Nel complesso, l'incidenza delle dosi di farmaci biosimilari sul totale delle dosi delle specialità a brevetto scaduto aventi stesso dosaggio e forma farmaceutica, è pari al 59,4% con un massimo per il filgrastim per cui viene esclusivamente utilizzato il biosimilare da anni, e un minimo per l'Insulina glargine per cui il biosimilare costituisce il 6,3% delle dosi (Tabella 3).

Tabella 2 – Consumi (espressi in DDD) e spesa per principio attivo delle specialità biologiche a brevetto scaduto (nei dosaggi per cui esiste in commercio il biosimilare) nell'anno 2020: confronto con l'anno precedente.

Principi attivi	spesa 2020	Δ% spesa 2020/2019	consumi 2020	Δ% consumi 2020/2019
ADALIMUMAB	€ 4.932.236	-32,0	244.841	-2,6
BEVACIZUMAB	€ 4.258.911	-18,1	60.660	-11,5
ENOXAPARINA	€ 1.410.314	47,0	2.290.114	10,0
ERITROPOIETINA	€ 2.841.715	4,9	1.343.094	11,9
ETANERCEPT	€ 4.989.439	-7,2	177.331	-1,0
FILGRASTIM	€ 143.739	7,7	23.053	7,5
FOLLITROPINA ALFA	€ 549.570	-30,0	26.520	-32,1
INFLIXIMAB	€ 1.557.455	-6,3	124.453	2,9
INSULINA GLARGINE	€ 1.611.626	-9,5	1.263.315	-10,5
PEGFILGRASTIM	€ 835.465	-9,8	25.731	0,2
RITUXIMAB EV	€ 1.419.455	-21,6	102.973	-20,5
SOMATROPINA	€ 522.428	-12,4	34.858	-8,3
TRASTUZUMAB EV	€ 1.208.838	-37,0	39.377	8,5
Totale	€ 26.281.189	-15,5	5.756.321	2,7

Tabella 3 - Consumi e spesa per principio attivo delle specialità biosimilari nell'anno 2020: confronto con l'anno precedente.

Principi attivi	spesa 2020	% su spesa principio attivo	Δ% spesa 2020/2019	consumi 2020 (DDD)	% su DDD principio attivo	Δ% consumi 2020/2019
Adalimumab	€ 249.416	5,1%	833,9	45.131	18,4%	1077,0
Bevacizumab		0,0%			0,0%	
Enoxaparina	€ 1.067.757	75,7%	84,3	1.971.516	86,1%	16,5
Eritropoietina	€ 1.735.357	61,1%	-1,8	1.024.171	76,3%	-4,4
Etanercept	€ 856.389	17,2%	118,6	46.371	26,1%	119,0
Filgrastim	€ 143.739	100,0%	7,7	23.053	100,0%	7,5
Follitropina Alfa	€ 289.704	52,7%	-37,9	16.956	63,9%	-38,0
Infliximab	€ 823.307	52,9%	25,9	76.320	61,3%	29,6
Insulina Glargine	€ 223.132	13,8%	4,9	80.110	6,3%	4,7
Pegfilgrastim	€ 125.400	15,0%	220,2	4.886	19,0%	220,2
Rituximab EV	€ 1.233.007	86,9%	-14,9	93.040	90,4%	-15,5
Somatropina	€ 110.486	21,1%	7,5	10.275	29,5%	7,7
Trastuzumab EV	€ 631.951	52,3%	219,9	29.492	74,9%	219,3
Totale	€ 7.489.645	28,5%	24,4	3.421.320	59,4%	10,3

III. Incremento dell'utilizzo dei farmaci biologici con brevetto scaduto a minor costo: disposizioni operative per le AASSLL della Regione Abruzzo

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.

In seguito a quanto dichiarato da AIFA nel Secondo Position Paper sui Farmaci Biosimilari:

l'utilizzo del farmaco biosimilare/biologico a minor costo terapia è **fortemente raccomandato** sia nel paziente "naïve", ovvero mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato wash out, che nei pazienti già in terapia, nei quali è opportuno che il medico favorisca il più possibile l'impiego del farmaco biologico aggiudicato con il prezzo più basso, proponendo al paziente la sostituzione del farmaco (cd. "switch").

Nell'analisi effettuata si tiene conto dei biosimilari contrattualizzati per ciascun principio attivo biologico elencato nella Tabella 2: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Filgrastim, Pegfilgrastim, Rituximab endovena, Trastuzumab endovena, Enoxaparina, Eritropoietina, Follitropina Alfa e Bevacizumab, ad eccezione di Insulina glargine e Somatropina i cui obiettivi verranno fissati con successivo provvedimento.

Per il monitoraggio dell'utilizzo del farmaco biologico a brevetto scaduto a minor costo viene utilizzato il seguente indicatore che rappresenta l'**incidenza % di farmaco a minor costo sul totale delle dosi delle specialità a base del medesimo principio attivo aventi stessa forma farmaceutica e stesso dosaggio**:

$$\frac{\text{DDD farmaco con prezzo più basso tra i farmaci utilizzati all'interno del principio attivo}}{\text{totale DDD principio attivo}} \times 100$$

Per il monitoraggio dell'indicatore si fa riferimento alla differenza tra lo storico e l'obiettivo fissato suddivisa per il numero di mesi dell'intero periodo considerato, moltiplicato per il numero di mesi del periodo oggetto di monitoraggio ossia:

%attesa nel periodo valutato = %storico + [(%obiettivo-%storico)/n. mesi totali monitoraggio] x n. mesi periodo valutato.

Ad esempio, se lo storico è 20% e l'obiettivo 2021-2022 è 80%, sotto l'ipotesi che la ASL abbia cominciato a mettere in atto le azioni per il perseguimento dell'obiettivo a maggio 2021, il periodo dell'intero monitoraggio diventa maggio 2021 – dicembre 2022 (20 mesi) e il valore atteso nel periodo maggio – dicembre 2021 (8 mesi) è pari a:

$\% \text{attesa periodo maggio - dicembre 2021} = 20\% + [(80\% - 20\%) / 20 \text{ mesi}] \times 8 \text{ mesi} = 44\%$

Gli obiettivi di prescrizione fissati nelle sezioni del presente documento rimangono validi anche nel caso in cui eventuali nuovi Accordi Quadro regionali abbiano come risultato diverse graduatorie di prezzo.

Per i farmaci di esclusivo uso ospedaliero e/o distribuzione diretta esclusiva:

- il medico è tenuto a prescrivere – specificando il nome commerciale sulla ricetta – i medicinali acquisiti con procedura regionale e “contrattualizzati” a livello aziendale;
- nel caso di prescrizione di un farmaco non a minor prezzo, il medico deve motivarne la scelta compilando la scheda contenuta nell’allegato 1 al DCA n. 21 del 08.03.2016 al paragrafo 6.1 sopra richiamata;
- il farmacista ospedaliero non potrà dispensare il farmaco non a minor prezzo se non in presenza della scheda sopra citata compilata dal medico prescrittore;

Per quanto riguarda i farmaci erogati in DPC:

- la prescrizione dei farmaci biologici a brevetto scaduto deve contenere il nome commerciale della specialità medicinale e non è ammessa la sostituzione dello specifico medicinale indicato da parte del farmacista;
- il medico è tenuto a prescrivere – specificando il nome commerciale della specialità medicinale sulla ricetta – esclusivamente i medicinali contrattualizzati a livello regionale;
- biosimilari diversi da quelli contrattualizzati a livello regionale non sono rimborsabili in nessun modo in regime SSN (né in DPC né in convenzionata);
- nel caso quindi di prescrizioni recanti medicinali biosimilari diversi da quelli indicati, l’assistito dovrà essere rinvio al medico per i necessari adeguamenti prescrittivi.

IV. Prospetto degli obiettivi di utilizzo dei farmaci biologici a brevetto scaduto

Principi attivi	SPESA 2020	STORICO: % DDD Farmaco a minor costo	OBIETTIVO (incidenza % delle DDD)	PERIODO DI RIFERIMENTO
INFLIXIMAB	€ 1.557.455	61%	80%	2021 - 2022
ETANERCEPT	€ 4.989.439	26%		
ADALIMUMAB	€ 4.932.236	18%		
€ 11.479.129				
FILGRASTIM [^]	€ 143.739	100%	80%	2021 - 2022
PEGFILGRASTIM	€ 835.465	19%		
€ 979.204				
TRASTUZUMAB EV	€ 1.208.838	75%	90%	2021
RITUXIMAB EV	€ 1.419.455	90%	95%	2021
€ 5.616.593				
ENOXAPARINA	€ 1.410.314	86,1%	95%	2021
FOLLITROPINA ALFA	€ 549.570	63,9%	95%	2021
ERITROPOIETINA	€ 2.841.715	76,3%	80%	2021
BEVACIZUMAB	€ 4.258.911	0%	50%	Anno mobile a partire dalla contrattualizzazione dei biosimilari

[^] il dato dello storico si riferisce all'anno 2020 in cui, sia per l'ospedale che per la DPC, veniva acquistato soltanto il NIVESTIM. L'obiettivo invece fa riferimento alla situazione attuale in cui sono state aggiudicate in Accordo Quadro diverse specialità biosimilari del principio attivo Filgrastim (vedi pag. 16)

V. Consumo dei farmaci biologici a brevetto scaduto e prezzi

1. Farmaci a brevetto scaduto della categoria degli Inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale Alfa (TNF-Alfa)

Obiettivo – raggiungere nel biennio 2021-2022 l'80% di dosi del farmaco a minor costo

Nella sezione 1 si riportano i dati di contesto sui consumi regionali per l'anno 2020 dei principi attivi a brevetto scaduto per la classe terapeutica degli Inibitori del fattore TNF alfa: Infliximab, Etanercept e Adalimumab.

L04AB02 INFLIXIMAB

Originatore: Remicade

Biosimilari: Inflectra, Remsima, Flixabi.

Nelle more dell'aggiudicazione della gara regionale, le AASSLL acquistano i biosimilari di Remicade con contratti aziendali o su piattaforma CONSIP.

L'obiettivo di prescrizione è fissato sulla incidenza di dosi del farmaco biosimilare a prezzo più basso anche se attualmente questo è diverso a seconda che la ASL acquisti o meno il farmaco FLIXABI.

Dai dati di consumo analizzati per il periodo gennaio – dicembre 2020 risulta che le AASSLL della Regione Abruzzo si utilizzano tre biosimilari di Infliximab e uno di questi, REMSINA, presenta un prezzo superiore all'originator. Il biosimilare con il minor prezzo è il FLIXABI che risulta utilizzato nelle AASSLL di Lanciano-Vasto-Chieti e Pescara.

Tabella 1.1 – Prezzo per confezione e per DDD delle specialità a base di INFLIXIMAB

Nome Commerciale	Prezzo medio per DDD	Prezzo d'acquisto fiala da 100 mg (IVA inclusa)	ASL che evidenziano consumi
FLIXABI (bio)	€ 4,26	€ 113,58	202, 203
INFLECTRA (bio)	€ 9,73	€ 259,46	201, 202, 203, 204
REMSIMA (bio)	€ 11,62	€ 309,77	201, 202
REMICADE (ORI)	€ 10,83	€ 288,89	201, 202, 203, 204

La Figura 1.1 mostra la variabilità nell'utilizzo dei biosimilari di Infliximab nelle quattro ASL regionali e la Figura 1.2 mette in evidenza che più della metà delle dosi di Infliximab sono costituite dal farmaco INFLECTRA, mentre rimane ancora alto l'utilizzo dell'originator. La Tabella 1.2 mostra la variabilità tra AASSLL dell'utilizzo del farmaco a minor costo.

Figura 1.1 – Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 - INFLIXIMAB

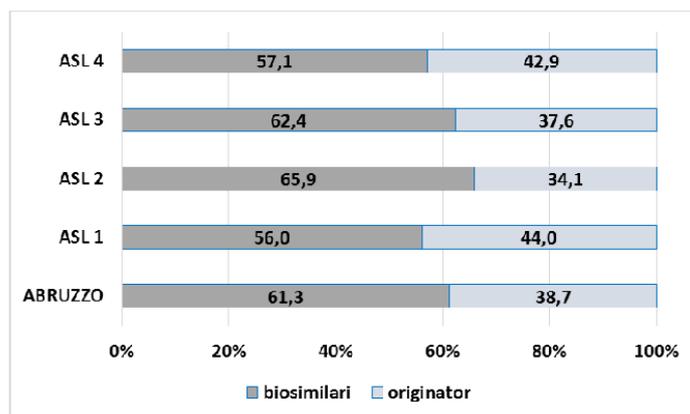


Figura 1.2 – Incidenza % delle dosi delle specialità di INFLIXIMAB

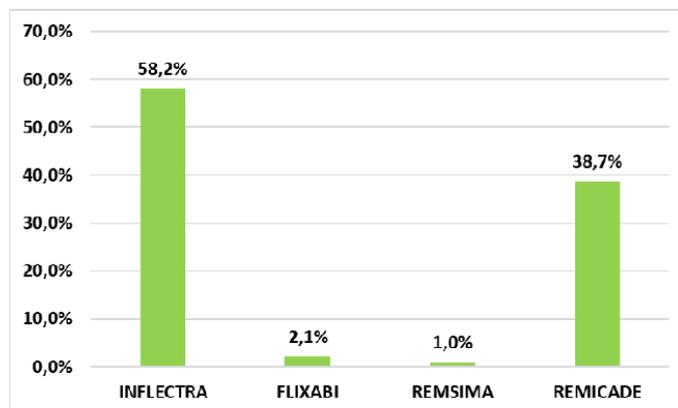


Tabella 1.2 – Consumi, spesa e incidenza % delle dosi di biosimilari e delle dosi del farmaco a minor prezzo originator nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 - INFLIXIMAB

	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020	Incidenza % farmaci biosimilari	Incidenza % farmaco a minor prezzo
ASL 1	44.507	€ 556.176	56,0%	53,7%
ASL 2	49.173	€ 618.920	65,9%	3,3%
ASL 3	25.920	€ 335.372	62,4%	4,1%
ASL 4	4.853	€ 46.987	57,1%	57,1%
Abruzzo	124.453	€ 1.557.455	61,3%	23,6%

L04AB01 ETANERCEPT

Originatore: Enbrel

Biosimilari utilizzati in Regione Abruzzo: Benepali, Erelzi

I biosimilari di Enbrel sono stati acquisiti con Accordo Quadro nell'ambito della gara regionale aggiudicata con Determina n. DPE016/27 del 10.10.2018 (cd. Gara I ED.)

Tabella 1.3 – Prezzo per confezione e per DDD delle specialità a base di ETANERCEPT

Nome Commerciale	Prezzo medio per DDD	Prezzo d'acquisto penna/siringa (IVA inclusa)
DOSAGGIO 50 MG		
ERELZI (bio)	€ 18,17	€ 129,80
BENEPALI (bio)	€ 19,32	€ 137,97
ENBREL (ORI)	€ 31,52	€ 225,15
DOSAGGIO 25 MG		
ERELZI (bio)	€ 19,25	€ 68,75
BENEPALI (bio)	€ 19,32	€ 68,99
ENBREL (ORI)	€ 31,52	€ 112,57

La Figura 1.4 evidenzia l'ampio utilizzo del farmaco originator che in ciascuna delle ASL supera la metà delle dosi prescritte, mentre il farmaco a costo minore (ERELZI) ha un'incidenza di un quinto delle dosi (Figura 1.5).

Figura 1.3 – Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 – ETANERCEPT

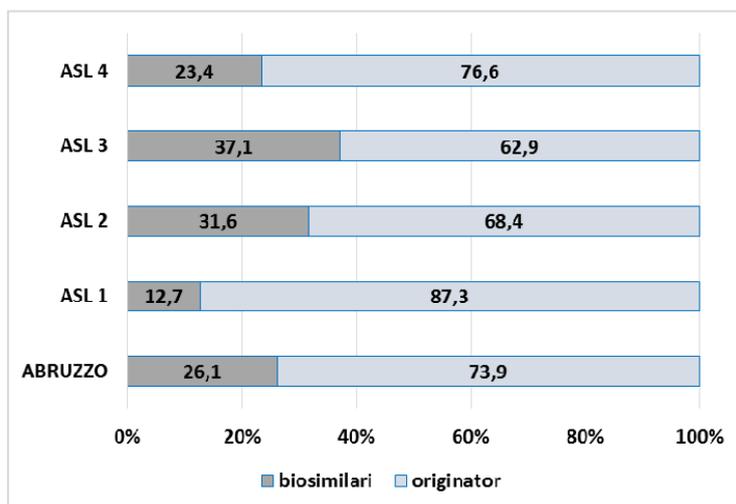


Figura 1.4 – Incidenza % delle dosi delle specialità di ETANERCEPT

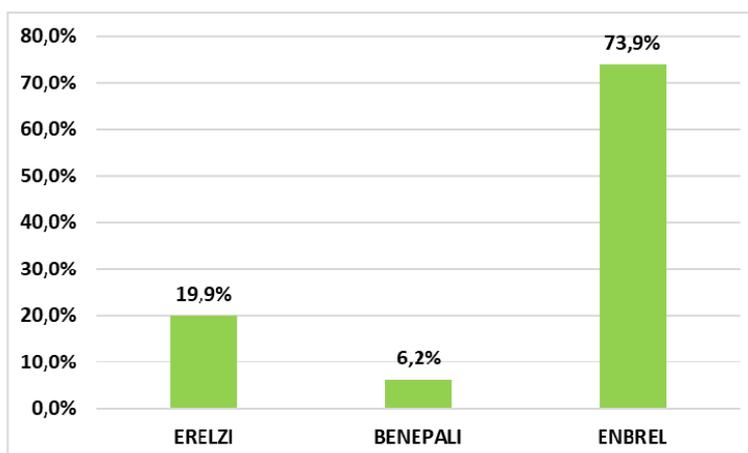


Tabella 1.4 - Consumi, spesa e incidenza % delle dosi di biosimilari e delle dosi del farmaco a minor prezzo originator nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 – ETANERCEPT

	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020	Incidenza % farmaci biosimilari	Incidenza % farmaco a minor prezzo
ASL 1	42.971	€ 1.280.994	12,7%	9,8%
ASL 2	49.697	€ 1.360.836	31,6%	27,0%
ASL 3	39.649	€ 1.065.090	37,1%	26,8%
ASL 4	45.014	€ 1.282.520	23,4%	15,8%
Abruzzo	177.331	€ 4.989.439	26,1%	19,9%

L04AB04 ADALIMUMAB

Originatore: Humira

Biosimilari: Amgevita, Imraldi, Hyrimoz

Con Accordo Quadro aggiudicato con Determina. n. SA 59/2019 del 02/08/2019 sono stati acquisiti i biosimilari di Humira mentre l'originator non ha presentato l'offerta e viene acquistato soltanto al fine di garantire la continuità terapeutica.

Tabella 1.5 – Prezzo per confezione e per DDD delle specialità a base di ADALIMUMAB

Specialità utilizzate	Prezzo medio per DDD	Prezzo d'acquisto penna da 40 mg (IVA inclusa)
IMRALDI	4,60 €	63,50 €
HYRIMOZ	5,36 €	73,92 €
AMGEVITA	6,22 €	85,80 €
HUMIRA	17,94 €	247,50 €

La Figura 1.7 evidenzia l'ampio utilizzo del farmaco originator che in ciascuna delle ASL supera il 70% delle dosi prescritte, mentre il farmaco a costo minore (IMRALDI) ha un'incidenza di circa il 13% con ampia variabilità tra AASSLL (Figura 1.8 e Tabella 1.6).

Figura 1.7 – Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 - ADALIMUMAB

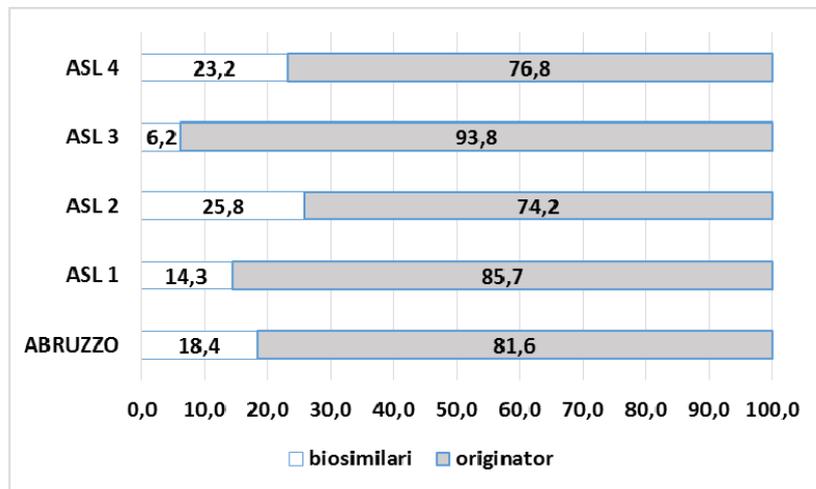


Figura 1.8 – Incidenza % delle dosi delle specialità di ADALIMIMAB

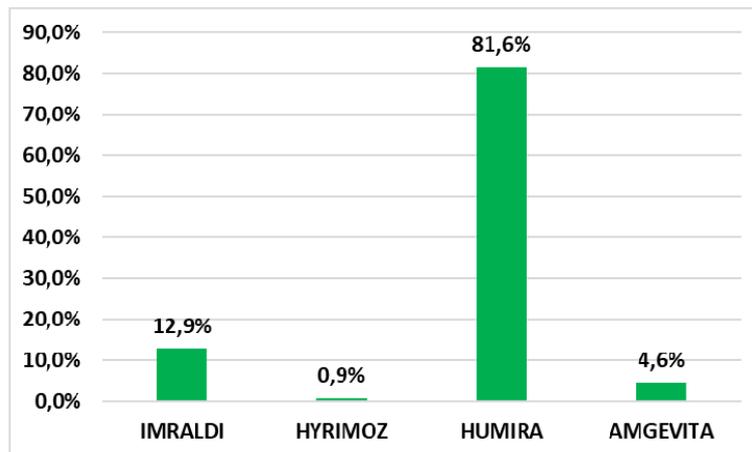


Tabella 1.6 - Consumi, spesa e incidenza % delle dosi di biosimilari e delle dosi del farmaco a minor prezzo originator nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 – ADALIMUMAB

	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020	Incidenza % farmaci biosimilari	Incidenza % farmaco a minor prezzo
ASL 1	63.476	€ 1.026.672	14,3%	9,1%
ASL 2	77.766	€ 1.549.717	25,8%	17,2%
ASL 3	47.448	€ 1.456.200	6,2%	2,5%
ASL 4	56.152	€ 899.646	23,2%	20,1%
Abruzzo	244.841	€ 4.932.236	18,4%	12,9%

2. Farmaci a brevetto scaduto della categoria dei Fattori della crescita

Obiettivo generale – raggiungere nel biennio 2021-2022 l'80% di dosi del farmaco a minor costo

Nella sezione 2 si riportano i dati di contesto sui consumi regionali per l'anno 2020 dei principi attivi a brevetto scaduto per la classe terapeutica dei Fattori della crescita: Filgrastim e Pegfilgrastim.

L03AA02 FILGRASTIM

Originatore: Neupogen (Granulokine)

Biosimilari: Accofil, Nivestim, Zarzio

Nel 2020 in Regione Abruzzo è stata utilizzata soltanto la specialità NIVESTIM sia in ospedale che in DPC che ha rappresentato il 100% delle dosi prescritte. Con la nuova gara DPC aggiudicata con Determina SA/42 del 15.02.2021 sono stati aggiudicati: per il dosaggio 30 MU ACCOFIL, NIVESTIM e ZARZIO; per il dosaggio da 48 MU NIVESTIM e ZARZIO. In ospedale viene acquistato soltanto il NIVESTIM, nelle more dell'aggiudicazione della nuova gara.

Quindi, in questo caso, l'obiettivo per il periodo 2021 – 2022 è garantire l'80% delle dosi del farmaco a minor costo per la DPC fintanto che non si aggiudichi la gara indetta con Determina ARIC n. 35 del 15.03.2020 (cd. GARA III ED).

Tabella 2.1 – Prezzo per confezione e per DDD delle specialità a base di FILGRASTIM

Specialità medicinali	(canale DPC)		(ospedale)	
	Prezzo medio per DDD	Prezzo d'acquisto siringa (IVA inclusa)	Prezzo medio per DDD	Prezzo d'acquisto siringa (IVA inclusa)
DOSAGGIO 30MU				
ZARZIO (bio)	€ 5,17	€ 4,43		
ACCOFIL (bio)	€ 5,39	€ 4,62		
NIVESTIM (bio)	€ 5,65	€ 4,84	€ 5,92	€ 5,08
DOSAGGIO 48MU				
ZARZIO (bio)	€ 5,17	€ 7,09		
NIVESTIM (bio)	€ 5,65	€ 7,74	€ 7,34	€ 10,06

Tabella 2.2 – Consumi di FILGRASTIM nelle AASSLL della Regione Abruzzo e incidenza in DPC

	consumi 2020 (DDD)	% DDD in DPC	Spesa 2020	% spesa in DPC
ASL 1	3.966	78,7%	24.574 €	78,7%
ASL 2	4.678	89,3%	28.981 €	89,3%
ASL 3	12.055	19,5%	75.572 €	19,2%
ASL 4	2.354	45,0%	14.611 €	45,0%
Abruzzo	23.053	46,5%	143.739 €	46,2%

L03AA13 PEGFILGRASTIM

Originatore: Neulasta

Biosimilari: Ziextenzo, Pelgraz, Pelmeg

Nel 2020 le specialità a base di Pegfilgrastim disponibili in Regione Abruzzo sono state il PELGRAZ e il NEULASTA aventi gli stessi prezzi in ospedale e in DPC.

Con la nuova gara DPC aggiudicata con Determina SA/42 del 15.02.2021 sono stati confermati PELGRAZ e NEULASTA e aggiudicati ZIEXTENZO e PELGRAZ a prezzo più basso.

Per quanto riguarda l'ospedale, il PELGRAZ è stato contrattualizzato dalle AASSLL nelle more dell'aggiudicazione della gara indetta con Determina ARIC n. 35 del 15.03.2020 (cd. GARA III ED).

Tabella 2.4 – Prezzo per confezione e per DDD delle specialità a base di PEGFILGRASTIM

Specialità utilizzate	(canale DPC)		(ospedale)	
	Prezzo medio per DDD	Prezzo d'acquisto siringa (IVA inclusa)	Prezzo medio per DDD	Prezzo d'acquisto siringa (IVA inclusa)
ZIEXTENZO (bio)	€ 4,67	€ 80,08		
PELGRAZ (bio)	€ 5,13	€ 88,00	€ 25,67	€ 440,00
PELMEG (bio)	€ 6,42	€ 110,00	€ 33,36	€ 571,88
NEULASTA (ORI)	€ 30,80	€ 528,00		

La Figura 2.1 evidenzia l'ampio utilizzo del farmaco originator in tre ASL con incidenze superiori all'80% delle dosi prescritte, mentre il farmaco biosimilare ha un'incidenza di circa il 13%.

Il Pegfilgrastim viene erogato per il 56,3% delle dosi nel canale della DPC dove si registra un maggiore utilizzo del biosimilare, diversamente nel canale della Distribuzione Diretta (ospedale) si evidenzia un uso preponderante del farmaco originator (Figura 2.2).

Figura 2.1 - Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 – PEGFILGRASTIM

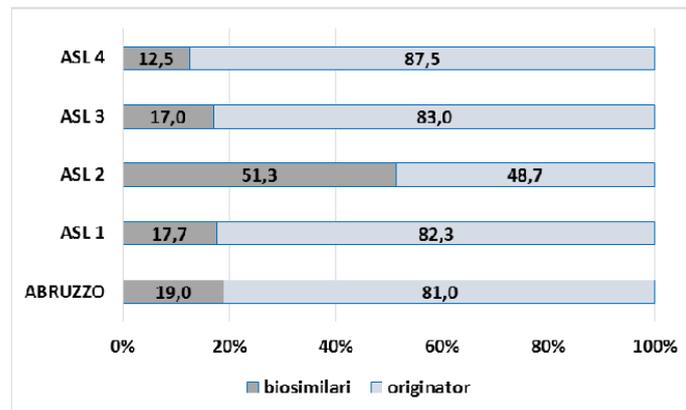
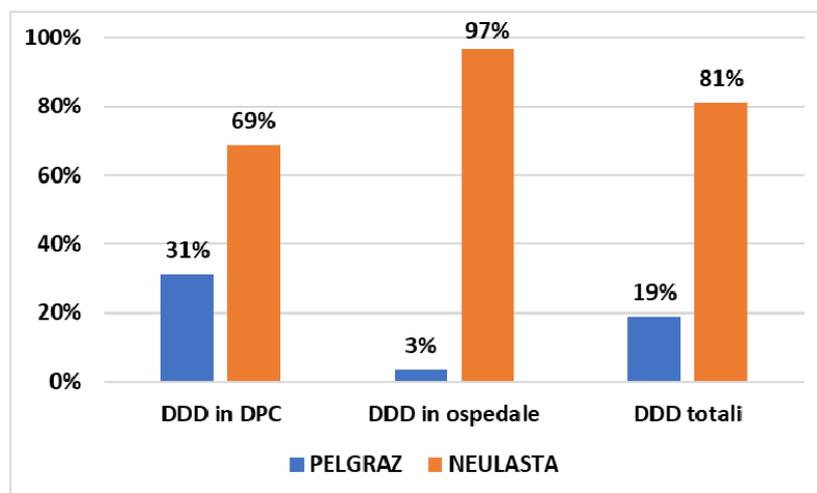


Figura 2.2 - - Incidenza % delle dosi di PELGRAZ e NEULASTA suddivise per DPC e ospedale – Anno 2020



NOTA: Il 56,3% delle DDD sono erogate nel canale DPC.

Tabella 2.5 - Consumi, spesa e incidenza % delle dosi di biosimilari e delle dosi del farmaco a minor prezzo originator nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 – PEGFILGRASTIM

	ospedale			DPC		
	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020	Incidenza % farmaco a minor prezzo	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020	Incidenza % farmaco a minor prezzo
ASL 1	2.211	€ 83.959	0,0%	8.606	€ 255.200	22,3%
ASL 2	0	€ 0	----	2.040	€ 57.464	51,3%
ASL 3	5.520	€ 194.994	6,8%	1.440	€ 40.216	56,0%
ASL 4	3.514	€ 133.496	0,0%	2.400	€ 70.136	30,7%
Abruzzo	11.246	€ 412.449	3,4%	14.486	€ 423.016	31,1%

NOTA: nella ASL 2 non risultano consumi in Distribuzione Diretta, per una probabile incompletezza del flusso NSIS DD: di conseguenza i dati della Tabella 2.5 sono sottostimati: per la ASL 2.

3. Farmaci a brevetto scaduto della categoria degli Anticorpi Monoclonali

Obiettivi – raggiungere nel 2021 il 90% di dosi del farmaco a minor costo per il Trastuzumab e il 95% per il Rituximab; a partire dalla contrattualizzazione dei nuovi biosimilari, raggiungere il 50% per il Bevacizumab nei 12 mesi successivi

Nella sezione 3 si riportano i dati di contesto sui consumi regionali per l'anno 2020 dei principi attivi a brevetto scaduto per la classe terapeutica degli Anticorpi Monoclonali: Trastuzumab e Rituximab.

Al fine degli obiettivi di prescrizione viene specificato che:

Trastuzumab:

- raggiungere nel 2021 l'incidenza del 90% di dosi di biosimilare/biologico a costo minore (HERZUMA)
- soltanto al fine del monitoraggio della spesa e non per verificare il raggiungimento di uno specifico obiettivo, viene misurato l'uso di trastuzumab EV biosimilare a minor costo rispetto all'Herceptin SC.

Rituximab:

- raggiungere nel 2021 l'incidenza del 95% di dosi di biosimilare/biologico a costo minore (nel caso di nuova acquisizione; attualmente viene acquistato soltanto TRUXIMA)

L'obiettivo vale dopo che verranno aggiudicate le nuove specialità di Trastuzumab in Accordo Quadro poiché con i dati attuali non ci si può attendere un ulteriore risparmio.

Bevacizumab:

- raggiungere nei 12 mesi successivi la data di contrattualizzazione delle specialità biosimilari, l'incidenza del 95% di dosi di biosimilare/ biologico a costo minore. Nel caso le AASSLL abbiano provveduto ad acquisire con proprie procedure d'acquisto un farmaco a minor prezzo prima dell'aggiudicazione con Accordo Quadro regionale, l'obiettivo avrà effetto a partire dalla data in cui sono evidenti consumi nel flusso NSIS.

L01XC03 TRASTUZUMAB

Originatore: Herceptin

Biosimilari nella formulazione endovena: Herzuma, Kanjinti

Con Accordo Quadro aggiudicato con Determina n. DPE016/19 del 20.02.2019 sono stati aggiudicati i biosimilari di Herceptin, Herzuma e Kanjinti mentre l'originator non ha presentato l'offerta e viene acquistato al fine di garantire la continuità terapeutica.

Trastuzumab biosimilare endovena, Herceptin endovena ed Herceptin sottocute hanno le medesime indicazioni registrative.

Nell'ambito del contenimento della spesa farmaceutica e riallocazione delle risorse nell'interesse stesso dei pazienti, è giustificato privilegiare l'uso di un trastuzumab biosimilare endovena all'Herceptin endovena qualora questa sia la modalità di somministrazione scelta dal medico.

Tabella 3.1 – Prezzo per confezione e per DDD delle specialità a base di TRASTUZUMAB

Specialità	Prezzo medio per DDD	Prezzo d'acquisto fiala (IVA inclusa)
150 MG endovena		
HERZUMA	21,12 €	158,40 €
KANJINTI	22,44 €	168,30 €
HERCEPTIN	57,04 €	427,76 €
600MG/5ML sottocute		
HERCEPTIN	32,41 €	972,25 €

Dai dati di consumo risulta che, nel periodo gennaio – dicembre 2020, l'utilizzo di biosimilare sul totale della formulazione endovena con dosaggio da 150MG è pari ad un quarto delle fiale con una forte variabilità tra ASL: in due ASL infatti non viene utilizzato il farmaco originator endovena mentre in una di queste viene utilizzato per quasi la metà delle dosi (Figura 3.1).

Il farmaco a minor costo (HERZUMA) costituisce attualmente il 20% delle dosi di Trastuzumab nelle due formulazioni e il 57% delle dosi di Trastuzumab EV (Figura 3.3)

La Figura 3.2 mette in evidenza un alto utilizzo della formulazione sottocute anche a fronte delle stesse indicazioni di quella endovena.

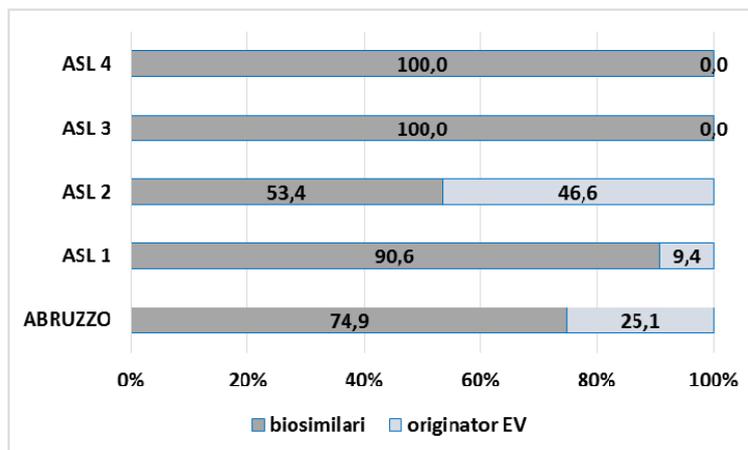
Figura 3.1 - Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator EV nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 - TRASTUZUMAB

Figura 3.2 - Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator EV e SC nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 – TRASTUZUMAB

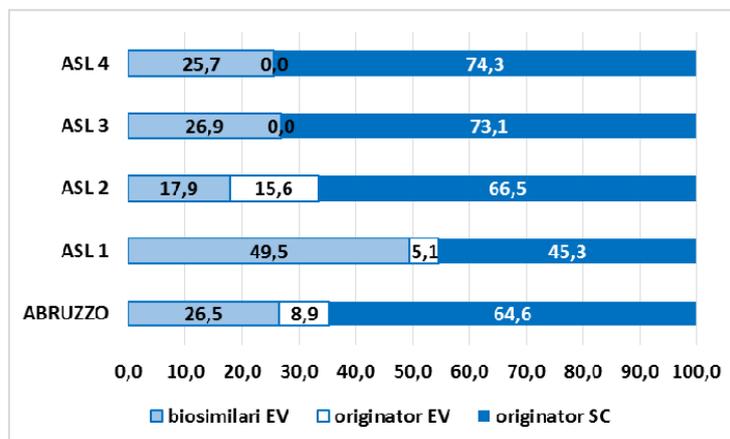


Figura 3.3 – Incidenza % delle dosi delle specialità di TRASTUZUMAB

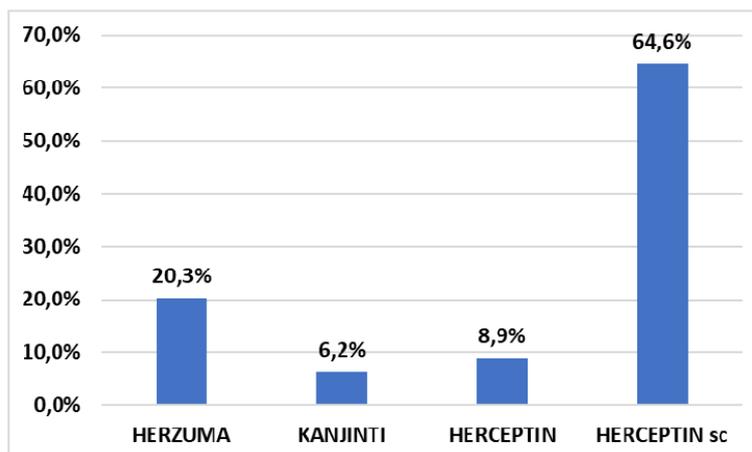


Tabella 3.2 - Consumi, spesa e incidenza % delle dosi di biosimilari, delle dosi del farmaco a minor prezzo e della formulazione sottocute nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 – TRASTUZUMAB

	Formulazione EV				Formulazione SC		
	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020	Incidenza % farmaci biosimilari	Incidenza % farmaco a minor prezzo	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020	Incidenza % sul totale dei consumi
ASL 1	11.609	€ 285.340	90,6%	84,4%	9.630	€ 379.752	45,3%
ASL 2	18.899	€ 732.227	53,4%	36,7%	37.530	€ 1.630.640	66,5%
ASL 3	4.883	€ 105.900	100,0%	56,8%	13.260	€ 522.597	73,1%
ASL 4	3.987	€ 85.370	100,0%	77,9%	11.520	€ 455.312	74,3%
Abruzzo	39.377	€ 1.208.838	74,9%	57,4%	71.940	€ 2.988.300	64,6%

L01XC02 RITUXIMAB

Originatore: MabThera

Biosimilari: Truxima

Nelle more dell'aggiudicazione della gara regionale, le AASSLL acquistano i biosimilari di MabThera con contratti aziendali o su piattaforma CONSIP.

È importante segnalare che Truxima endovena, **non** è un farmaco biosimilare del Mabthera sottocute.

Mabthera endovena, Truxima endovena e Mabthera® sottocute hanno indicazioni sovrapponibili nel linfoma follicolare e nel linfoma diffuso a grandi cellule.

Nell'ambito del contenimento della spesa farmaceutica e riallocazione delle risorse nell'interesse stesso dei pazienti, è giustificato privilegiare l'uso di Truxima endovena al Mabthera endovena qualora questa sia la modalità di somministrazione scelta dal medico.

Tabella 3.3 - Prezzo per confezione e per DDD delle specialità a base di RITUXIMAB

Specialità	Prezzo medio per DDD	Prezzo d'acquisto fiala (IVA inclusa)
DOSAGGIO 100 MG		
TRUXIMA (bio)	€ 13,72	€ 182,99
MABTHERA (ori)	€ 18,60	€ 248,02
DOSAGGIO 500 MG		
TRUXIMA (bio)	€ 13,14	€ 876,22
MABTHERA (ori)	€ 18,60	€ 1.239,89
DOSAGGIO 1400MG/11,7ML SC		
MABTHERA (ori)	€ 7,31	€ 1.364,38

Dai dati di consumo risulta che, nel periodo gennaio – dicembre 2020, l'utilizzo di biosimilare sul totale della formulazione endovena supera, a livello regionale, il 90% delle dosi e soltanto nella ASL 1 viene utilizzato l'originator con un'incidenza del 28% (Figura 3.4).

TRUXIMA costituisce attualmente l'84% delle dosi di Rituximab nelle due formulazioni e il 90% delle dosi di Trastuzumab EV (Figura 3.5)

La Figura 3.6 mette in evidenza la bassa incidenza della formulazione sottocute (6,8%).

Figura 3.4 - Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator EV nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 - RITUXIMAB

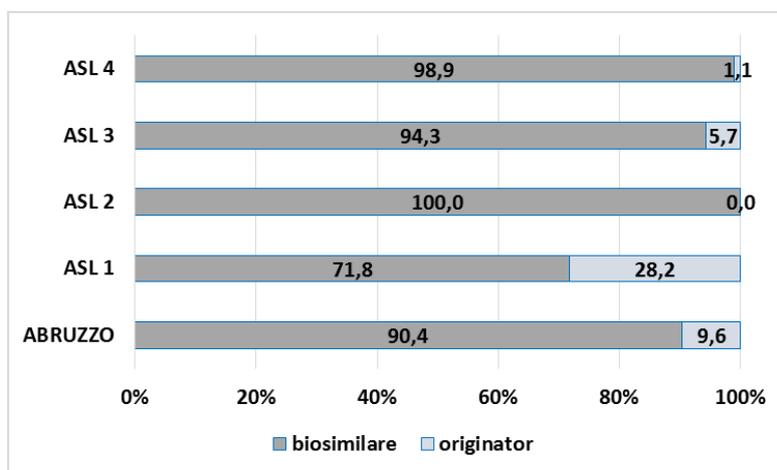


Figura 3.5 - Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator EV e SC nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 - RITUXIMAB

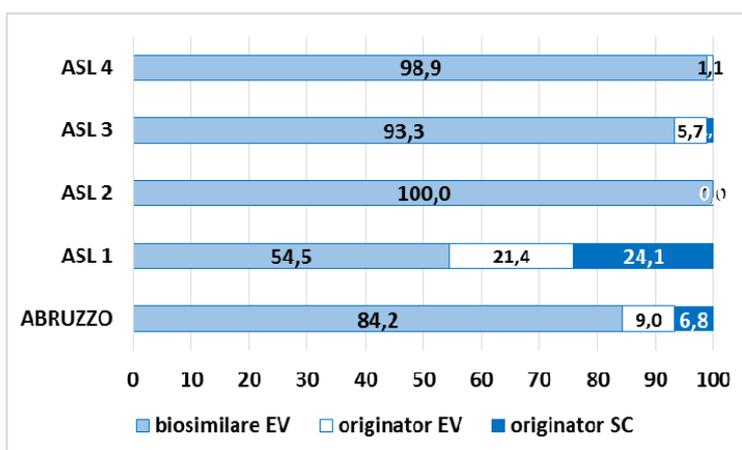


Figura 3.6 – Incidenza % delle dosi delle specialità di RITUXIMAB

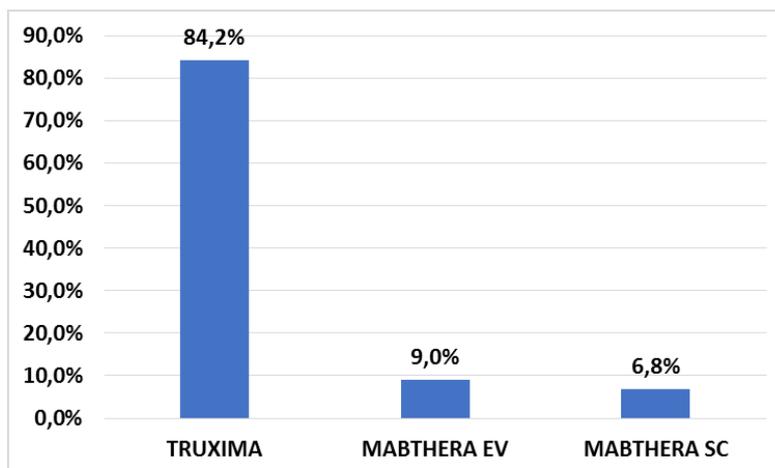


Tabella 3.4 - Consumi, spesa e incidenza % delle dosi di biosimilari, delle dosi del farmaco a minor prezzo e della formulazione sottocute nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 – RITUXIMAB

	Formulazione EV			Formulazione SC		
	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020	Incidenza % farmaco a minor prezzo	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020	Incidenza % sul totale dei consumi
ASL 1	20.487	€ 20.487	65,9%	6.720	€ 48.571	24,7%
ASL 2	4.827	€ 65.222	100,0%	0	€ 0	0,0%
ASL 3	67.980	€ 910.127	92,0%	747	€ 6.139	1,1%
ASL 4	7.993	€ 115.241	98,4%	0	€ 0	0,0%
Abruzzo	101.287	€ 1.111.077	84,3%	7.467	€ 54.710	6,8%

L01XC07 BEVACIZUMAB

Originatore: Avastin

Biosimilari: Mvasi, Zirabev

Il farmaco Mvasi è stato classificato da AIFA ai fini della rimborsabilità con Determina AIFA n. DG/1401 del 30.09.2019; il farmaco Zirabev è stato classificato ai fini della rimborsabilità con Determina AIFA n. n. DG/504 del 30.04.2020

I lotti del principio attivo Bevacizumab nei dosaggi da 100 MG e 400 MG sono contenuti nella gara regionale indetta con Determina ARIC n. n. 35 del 11.03.2020 non ancora aggiudicata.

Nelle more dell'aggiudicazione in Accordo Quadro che stabilirà le specialità da acquisire e l'ordine di prezzo delle stesse, si pone come obiettivo annuale il raggiungimento del 50% delle dosi prescritte con il farmaco a prezzo più basso nei 12 mesi successivi alla data di contrattualizzazione dei farmaci aggiudicati.

Nel caso le AASSLL abbiano provveduto ad acquisire con proprie procedure d'acquisto un farmaco a minor prezzo prima dell'aggiudicazione con Accordo Quadro regionale, l'obiettivo avrà effetto a partire dalla data in cui sono evidenti consumi nel flusso NSIS.

Tabella 3.5 – Consumi (DDD) e spesa nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 – BEVACIZUMAB

	Consumi 2020 (DDD)	Spesa 2020
ASL 1	18.392	€ 1.287.259
ASL 2	18.164	€ 1.285.113
ASL 3	17.112	€ 1.207.585
ASL 4	6.992	€ 478.953
Abruzzo	60.660	€ 4.258.911

4. ENOXAPARINA

Nella sezione 4 si riportano i dati di contesto sui consumi regionali per l'anno 2020 del principio attivo a brevetto scaduto Enoxaparina.

Obiettivo generale – raggiungere nell'anno 2021 il 95% di dosi del farmaco a minor costo (Inhixa) in DPC al fine di favorire la continuità ospedale - territorio

Originatore: Clexane/Clexane T

Biosimilari: Inhixa, Enoxaparina Rovi e Ghemaxan

Con Determina n. SA/49 del 07.04.2020 sono stati modificati i prezzi delle specialità di Enoxaparina aggiudicati Determinazione DPE 016/27 del 10 ottobre 2018.

In seguito al provvedimento sopra richiamato, il principio attivo "enoxaparina sodica" viene aggiudicato alla Ditta Techdow Pharma Italy S.r.l. per l'utilizzo in ospedale e in distribuzione diretta a prezzi maggiori per effetto di un aumento del costo della materia prima utilizzata.

Inoltre, con la recente gara per i farmaci DPC, sono stati aggiudicati lotti diversi rispetto alla precedente gara anche in questo caso con prezzi maggiori.

Nella tabella seguente sono riportati i prezzi attuali dei vari dosaggi di enoxaparina, erogati in Distribuzione Diretta e in DPC, e le specialità contrattualizzate.

Tabella 4.1 - Prezzo per siringa delle specialità a base di ENOXAPARINA e costo di 30 giorni di terapia in DPC comprensivo del costo per il servizio corrisposto alle farmacie

	N. siringhe	Prezzo siringa (DPC Gara I)	Prezzo siringa (DPC Gara II)	Costo di 30 gg di terapia*	Prezzo siringa (Ospedale)
INHIXA 2000 UI	10	€ 0,66	€ 1,08	€ 56,34	€ 0,83
ENOXAPARINA ROVI 2000 UI	6	€ 0,94	non aggiudicato		
GHEMAXAN 2000 UI	10	€ 1,05	€ 1,08	€ 56,34	
CLEXANE 2000 UI	6	€ 1,09	non aggiudicato		
ENOXAPARINA ROVI 4000 UI	6	€ 0,56	€ 1,76	€ 92,77	
INHIXA 4000 UI	10	€ 1,21	€ 1,98	€ 83,40	€ 1,39
GHEMAXAN 4000 UI	10	€ 1,93	€ 2,18	€ 89,34	
CLEXANE 4000 UI	6	€ 2,18	non aggiudicato		
INHIXA 6000 UI	10				€ 1,82
INHIXA 8000 UI	10				€ 2,42
INHIXA 10000 UI	10				€ 2,48

*calcolato sui prezzi della nuova gara DPC e comprensivo del costo per confezione corrisposto alle farmacie convenzionate

Premesso che seguono il canale DPC le EBPM autorizzate all'impiego in PHT (Profilassi della TVP dopo intervento ortopedico maggiore o dopo intervento di chirurgia generale maggiore), queste devono essere prescritte su ricetta rossa o dematerializzata riportante **la sigla PHT** come stabilito dalla DGR n. 89 del 01.02.2019. La sigla "PHT" sulla ricetta dematerializzata deve essere indicata nel campo a testo libero "Disposizioni regionali".

Come previsto dalla DGR 508/2018 le EBPM possono essere prescritte per un **massimo di 2 pezzi a ricetta** in regime di DPC dagli Specialisti Ospedalieri nella profilassi post-operatoria ai pazienti che abbiano subito un intervento di chirurgia o ortopedia maggiore.

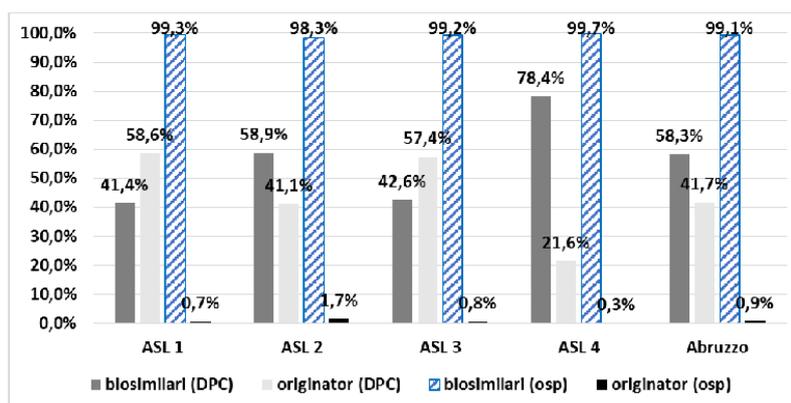
In seguito all'esito delle procedure di gara ospedaliera, negli ospedali della Regione Abruzzo è stato aggiudicato il farmaco INHIXA da 10 siringhe il quale presenta il minor costo anche nel canale DPC considerando il costo di 30 giorni di terapia comprensivo del costo del servizio DPC corrisposto alle farmacie convenzionate private e pubbliche.

L'Enoxaparina viene utilizzata per il 31,9% delle dosi in DPC mentre la spesa incide per il 42,7% sul totale, segno che le dosi di enoxaparina erogate nel canale DPC sono mediamente più costose rispetto a quelle utilizzate in ospedale dove infatti viene utilizzato il farmaco biosimilare in più del 99% dei casi (Tabella 4.2 e Figura 4.1).

Tabella 4.2 – Consumi e spesa di ENOXAPARINA nelle AASSLL della Regione Abruzzo e incidenza in DPC

	consumi 2020 (DDD)	% DDD in DPC	Spesa 2020	% spesa in DPC
ASL 1	604.486	23,0%	375.856 €	33,4%
ASL 2	705.065	30,5%	444.768 €	39,4%
ASL 3	307.282	48,7%	214.708 €	62,8%
ASL 4	673.281	33,7%	374.982 €	44,3%
Abruzzo	2.290.114	31,9%	1.410.314 €	42,7%

Figura 4.1 - Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator nelle AASSLL della Regione Abruzzo suddivisa per canale DPC e ospedale – Anno 2020 – ENOXAPARINA



5. FOLLITROPINA ALFA

Originatore: Gonal F

Biosimilari: Bemfola e Ovaleap

I dati di consumo del periodo gennaio – dicembre 2020 mostrano che i consumi di Follitropina alfa sono da riferirsi esclusivamente al canale DPC.

Al fine dell'obiettivo di prescrizione della specialità a minor costo per il principio attivo Follitropina alfa, bisogna considerare che la situazione è diversa secondo il dosaggio. Le risultanze della nuova gara DPC, aggiudicata con Determina SA/42 del 15.02.2021, si sono riconfermate le specialità della gara precedente con una lieve riduzione di prezzo nei dosaggi per cui è presente in commercio il biosimilare. In generale, l'incidenza % di utilizzo del biosimilare è del 63,9% delle dosi a livello regionale, ma se si considerano i singoli dosaggi, soltanto in quello da 900 UI si osserva un utilizzo dell'originator a maggior costo nel 38% delle dosi, mentre il farmaco a prezzo più basso viene ampiamente utilizzato negli altri dosaggi anche quando sono presenti due specialità (Tabella 5.1 e Figura 5.1).

I margini di risparmio per il principio attivo follitropina alfa sono derivanti dalla riduzione di prezzo dovuta alla nuova gara efficace a partire dal mese di aprile 2021 e dallo spostamento delle prescrizioni verso il farmaco Ovaleap nel dosaggio da 900 UI.

Gli obiettivi per l'anno 2021 riguarderanno i dosaggi 75 UI, 300UI, 450 UI e 900 UI con il raggiungimento/mantenimento del 95% delle dosi del farmaco a minor costo.

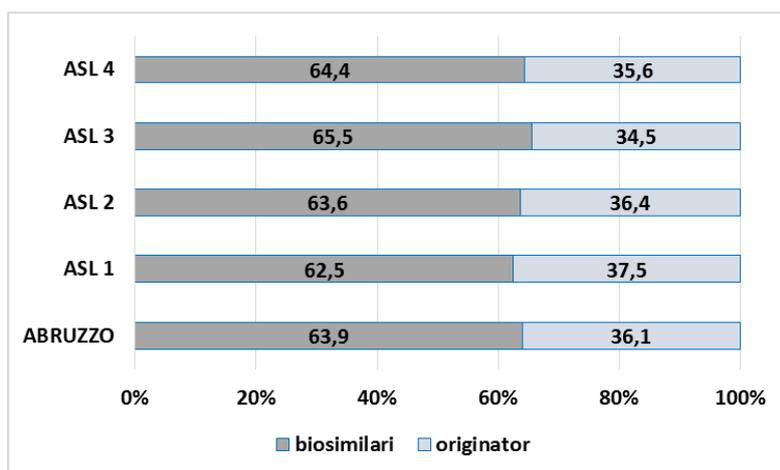
Tabella 5.1 – Prezzo per unità posologica delle specialità a base di FOLLITROPINA ALFA

dosaggio	BEMFOLA	OVALEAP	GONAL F	% DDD farmaco a prezzo più basso
75 UI	15,68 €		25,71 €	100%
150 UI	36,30 €			
225 UI	54,45 €			
300 UI	56,10 €	62,70 €		92,4%
450 UI	84,15 €	94,04 €		100%
900 UI		221,06 €	308,51 €	62,4%
1050 UI			378,07	
prezzo medio DDD	15,44 €	25,75 €	18,25 €	
prezzo medio DDD (gara precedente)	16,34 €	27,17 €	18,42 €	

Tabella 5.2 – Consumi (DDD) e spesa nelle AASSLL di FOLLITROPINA ALFA della Regione Abruzzo e incidenza in DPC

	Spesa 2020	Consumi 2020 (DDD)	% dosi biosimilare
ASL 1	125.472 €	6.020	62,5%
ASL 2	195.147 €	9.486	63,6%
ASL 3	116.738 €	5.634	65,5%
ASL 4	112.052 €	5.374	64,5%
Abruzzo	549.408 €	26.514	64,0%

Figura 5.1 - Incidenza % delle dosi di biosimilari e originator EV e SC nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020 - FOLLITROPINA ALFA



6. EPOIETINA ALFA

Originatore: Eprex

Biosimilare: Binocrit

Epoetina zeta: Retacrit

Sebbene il Retacrit sia una epoietina zeta, è da considerarsi un biosimilare dell'EPREX.

Al fine dell'obiettivo di prescrizione della specialità a minor costo per il principio attivo Epoetina alfa/zeta, si fa riferimento ai prezzi delle specialità Eprex, Retacrit e Binocrit offerti nella nuova gara DPC, aggiudicata con Determina SA/42 del 15.02.2021.

Per quanto riguarda i prezzi ospedalieri, ogni AASSLL negli ultimi anni ha contrattato i prezzi con le Ditte produttrici nelle more di una gara regionale. Per la ASL di Avezzano-Sulmona-L'Aquila il farmaco a minor prezzo è il Binocrit, mentre per le altre tre AASSLL il minor costo è da attribuire al Retacrit che rappresenta il farmaco a prezzo più basso pure in DPC.

Nelle more di una gara regionale per l'approvvigionamento del farmaco in ospedale, **l'obiettivo è rappresentato dal raggiungimento dell'80% delle prescrizioni di Retacrit nel canale DPC.**

Tabella 6.1 – Prezzo a siringa da 1000 UI per l'Epoietina alfa e zeta nel canale DPC (che corrisponde al prezzo DDD)

	Prezzo siringa da 1000 UI (IVA inclusa) nel canale DPC
RETACRIT	1,09 €
BINOCRIT	1,40 €
EPREX	3,19 €

Tabella 6.2 – Consumi (DDD) e spesa di Epoietina alfa e zeta nelle AASSLL della Regione Abruzzo e incidenza in DPC

	consumi 2020 (DDD)	% DDD in DPC	Spesa 2020	% spesa in DPC
ASL 1	284.993	66,5%	541.753 €	72,3%
ASL 2	439.775	91,6%	985.955 €	91,7%
ASL 3	291.624	63,1%	620.022 €	67,7%
ASL 4	326.702	51,3%	693.984 €	49,7%
Abruzzo	1.343.094	70,3%	2.841.715 €	72,5%

Figura 6.1 – Incidenza % delle dosi % delle dosi di biosimilari e originator di epoietina alfa e zeta suddivisa per canale DPC e ospedale – Anno 2020

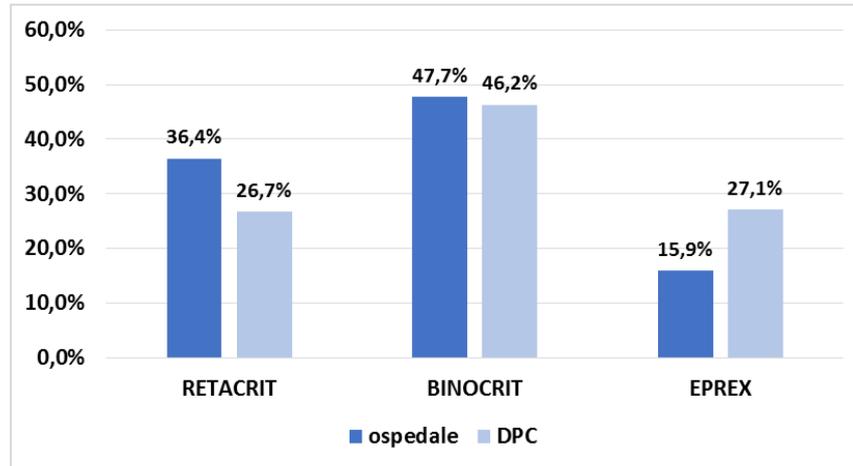


Figura 6.2 - Incidenza % delle dosi % delle dosi di biosimilari e originator di epoietina alfa e zeta nelle AASSLL della Regione Abruzzo – Anno 2020

