



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Salute e Welfare

*Settore n. 3 "Assistenza Farmaceutica - Assistenza integrativa e protesica -
Farmacie convenzionate - Educazione all'uso consapevole del farmaco"*

LINEE GUIDA ED INDICATORI PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA PER FARMACI BIOLOGICI-BIOSIMILARI

DCA n. 327 del 29.12.2023

INDICE

- 1. PREMESSA**
- 2. CONTESTO NORMATIVO DI RIFERIMENTO**
- 3. DATI DI CONTESTO DI UTILIZZO - RAPPORTO OSMED 2022**
- 4. OBIETTIVO**
- 5. DISPOSIZIONI**
- 6. EFFETTI COLLATERALI E SOSPETTE REAZIONI AVVERSE**
- 7. TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI ED IMMUNO-MEDIATE IN DERMATOLOGIA, GASTRIENTEROLOGIA E REUMATOLOGIA**
- 8. INDICATORI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA PER I FARMACI BIOLOGICI IN AREA REUMATOLOGICA, DERMATOLOGICA E GASTROENTEROLOGICA**
 - **Adalimumab**
 - **Etanercept**
 - **Infliximab**
- 9. INDICATORI DI MONITORAGGIO APPROPRIATEZZA D'USO FARMACI BIOLOGICI/BIOSIMILARI**

1. PREMESSA

Come è noto, i farmaci biologici (ormoni, enzimi, emoderivati, sieri e vaccini, immunoglobuline, allergeni, anticorpi monoclonali) sono farmaci che contengono uno o più principi attivi prodotti o estratti da un sistema biologico. Sono biotecnologici quei farmaci i cui principi attivi sono prodotti attraverso la tecnica del DNA ricombinante, controllando l'espressione di alcuni geni che codificano per proteine biologicamente attive.

Alcuni farmaci biotecnologici hanno esaurito la copertura brevettuale e per tale motivo prevedono la presenza sul mercato di analoghi biosimilari, farmaci biologici che hanno dimostrato qualità, efficacia e sicurezza simile rispetto ai farmaci biologici di riferimento, attraverso uno stringente esercizio di comparabilità valutato e approvato dagli enti regolatori di competenza (EMA, FDA, AIFA). Un biosimilare viene approvato dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) quando è stato dimostrato, che la variabilità naturale rispetto al medicinale di riferimento non influisce sulla sua sicurezza ed efficacia. L'esercizio di comparabilità è basato su un robusto confronto "testa a testa" che procede per stadi e secondo specifici e stringenti standard operativi. Eventuali differenze presenti tra il farmaco biologico di riferimento ed il suo biosimilare, laddove presenti, non devono essere clinicamente rilevanti.

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 e alla *governance* della spesa farmaceutica.

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.

2. CONTESTO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

Come riportato nel “Secondo *Position Paper* sui farmaci biosimilari¹”, AIFA considera tali farmaci biologici e biotecnologici alla stregua dei corrispondenti farmaci di riferimento, ma non automaticamente sostituibili, bensì intercambiabili secondo le indicazioni dei clinici prescrittori.

Tali farmaci 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 produttrice, inoltre, è tenuta a presentare un RMP (un piano di gestione del rischio), sia esso un farmaco biologico originatore che biosimilare.

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. Inoltre, 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. 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.

Tali studi clinici (RCT: trial clinici post autorizzazione alla commercializzazione e RWE: studi clinici di *Real World Evidence*) sono ad oggi riportati in letteratura scientifica per molte molecole biosimilari in commercio in Italia. Alcuni di questi sono stati disegnati per essere rappresentativi della “*real life*” in cui gli operatori sanitari si trovano a svolgere le proprie prestazioni.

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*”

¹ [Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari](#)

consultando l'EMA per eventuali chiarimenti di natura scientifica e regolatoria prima dell'inizio del programma di sviluppo" (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005²).

La possibilità di estrapolare 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 estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità. Tale estrapolazione non è pertanto automatica.

Si aggiunga, infine, che l'estrapolazione 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.

La commercializzazione dei farmaci biosimilari può contribuire a migliorare l'accesso ai farmaci in due modi: in primo luogo i biosimilari possono rendere più sostenibili e fruibili i farmaci biologici originatori che sono poco accessibili, perché ad alto costo, innescando meccanismi di competitività dei mercati e favorendone 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 così sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

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

Lo scorso 21 aprile 2023, l'EMA ha promulgato un importante *Statement* sul razionale scientifico che sottende al concetto di intercambiabilità di un farmaco biosimilare, spiegando come un farmaco biologico approvato nell'UE come farmaco biosimilare possa essere considerato intercambiabile da un punto di vista scientifico. La necessità di dichiarare esplicitamente che da un punto di vista scientifico, i biosimilari approvati nell'UE possono essere considerati intercambiabili, nasce dall'esigenza di avere una chiara posizione a livello dell'UE sull'intercambiabilità tale da non causare incertezza tra le parti interessate³.

L'intercambiabilità si riferisce alla possibilità di scambiare un farmaco biologico con il suo biosimilare, il quale ci si attende che abbia lo stesso effetto clinico del suo originatore. EMA ritiene che se un farmaco biosimilare è approvato in UE è intercambiabile, il che significa che il farmaco

²https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf

³https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf

biosimilare può essere utilizzato al posto del suo originatore o viceversa oppure al posto di un altro farmaco biosimilare dello stesso prodotto originatore. Le decisioni che riguardano la sostituibilità (ovvero la procedura di dispensare un farmaco al posto di un altro senza consultare il clinico prescrittore) non rientrano nell'ambito di competenza dell'EMA e sono gestiti dai singoli Stati membri.

L'intercambiabilità, così come definita dall'ente regolatorio europeo, non prevede la sostituzione automatica in farmacia. Piuttosto, la decisione di applicare l'intercambiabilità fra farmaci originatori e biosimilari e fra farmaci biosimilari ricade sul clinico prescrittore.

I biosimilari approvati hanno dimostrato efficacia, sicurezza e immunogenicità comparabili rispetto ai loro prodotti di riferimento. Pertanto, gli esperti dell'UE ritengono che quando l'approvazione di un biosimilare è nell'UE, non sono necessari ulteriori studi sistematici di commutazione per sostenere l'intercambiabilità da parte del medico prescrittore.

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”* (WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).

L'intercambiabilità, quindi, 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.

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.

3. DATI DI CONTESTO DI UTILIZZO

RAPPORTO OSMED 2022

A partire dal 2020 il gruppo dei Rapporti dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali ("OsMed") dell'AIFA si è arricchito di pubblicazioni dedicate a tematiche specifiche di particolare interesse per la sanità pubblica. "L'uso dei Farmaci in Italia" rappresenta il principale strumento di monitoraggio dei consumi e della spesa dei medicinali sul territorio nazionale e costituisce, al contempo, un'opportunità di confronto e di valutazione delle politiche farmaceutiche oltre che uno strumento per l'identificazione dei futuri ambiti di intervento. Consente, inoltre, di valutare i pattern prescrittivi e di intercettare cambiamenti di salute della popolazione tramite l'assistenza farmaceutica fornita dal SSN. In questo contesto, il biosimilare rappresenta un'indiscussa opportunità di *governance* della spesa farmaceutica e l'analisi della variabilità regionale è di fondamentale importanza per comprenderne l'andamento nazionale in termini di consumo e spesa.

I dati dell'ultimo Rapporto AIFA Osmed 2022⁴ indicano che circa il 3-5% della popolazione generale è in trattamento farmacologico per patologie autoimmuni e immuno-mediate. L'incidenza e la prevalenza variano a seconda delle patologie, e la loro severità dipende dalle caratteristiche sociodemografiche (quali età, sesso, etnia), dalla durata dei sintomi di malattia prima della diagnosi e dalla presenza di patologie concomitanti (comorbidità).

Da circa 20 anni, oltre ai farmaci immunosoppressori tradizionali, sono disponibili nell'armamentario terapeutico, i cosiddetti farmaci biologici, di cui gli inibitori del TNF-alfa, sono stati i primi ad essere commercializzati. Questi farmaci hanno dimostrato un'elevata efficacia non solo nel controllare i sintomi e l'attività della malattia, ma anche modificare la prognosi a lungo termine di tali patologie. Oltre agli anti TNF alfa, nuove molecole sono attualmente a disposizione, come gli anti-interleuchine, gli inibitori della costimolazione del segnale intercellulare e le piccole molecole che bloccano la trasmissione intracellulare del segnale di trascrizione. Inoltre, i dati nazionali e regionali contenuti in questo rapporto indicano un incremento del numero di tali patologie e un bisogno crescente di tali farmaci. In un'ottica di sostenibilità ed efficacia, al fine di garantire la terapia più appropriata a tutti gli assistiti affetti da tali patologie si rende necessario ottimizzare la presa in carico terapeutica, sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili.

Inoltre, l'analisi della variabilità regionale⁵ mostra che l'incidenza del consumo di farmaco biosimilare è eterogenea sul territorio nazionale, con regioni che utilizzano esclusivamente i biosimilari e altre in cui l'incidenza del consumo è molto basso o addirittura nullo. Nel dettaglio, per il periodo gennaio-dicembre 2022, si osserva quanto segue:

- Tra gli **anti-TNF alfa** che hanno perso il brevetto, **adalimumab**, **etanercept** e **infliximab**, si registra un'incidenza del consumo di biosimilare a livello nazionale molto alta. L'incidenza del consumo di biosimilare in Regione Calabria si attesta al di sotto del 50%, con

⁴ <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf>

⁵ <https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-consumi-e-spesa-biosimilari>

il 30% per il solo principio etanercept.

Il costo medio per DDD dei biosimilari è significativamente più basso dell'originator, e per l'intera categoria terapeutica degli anti-TNF-alfa (IV livello ATC che comprende anche molecole che non hanno ancora perso il brevetto) si è verificata nel periodo 2016-2022, una considerevole riduzione di prezzo, soprattutto a partire da aprile 2018, passando da circa 30 €/DDD del 2016 a circa 8 €/DDD del 2022.

- Per le **eparine a basso peso molecolare**, la penetrazione del biosimilare, a livello nazionale si attesta intorno al 70%. In Calabria per questa categoria (IV livello ATC), si osserva una ripartizione dei consumi tra i due canali di distribuzione, circa il 30% per la convenzionata e circa il 70% per la diretta.
- Per la categoria delle **epoetine**, il consumo di biosimilare si attesta a circa il 73% come media nazionale, mentre per la Regione Calabria i consumi di biosimilare si attestano sotto la soglia del 50%. Il costo medio per DDD dell'intera categoria terapeutica (IV livello ATC), valutato nel periodo 2016-2022 ha mostrato una graduale riduzione, soprattutto tra il 2016 e il 2019, passando da circa 4,5€ del 2016 a circa 2€ del 2022 e non mostrando ulteriori riduzioni nel biennio 2021-2022.
- I **fattori di crescita, filgrastim e pegfilgrastim** fanno registrare incidenze di consumo del biosimilare pari a 98% e 86% rispettivamente. Il costo medio per DDD della categoria terapeutica (IV livello ATC), ha fatto registrare una sostanziale riduzione, nel periodo 2016-2022, passando da circa 36€ (2016) a circa 10€ (2022), rimanendo stabile poco al di sotto di 10€ nell'ultimo biennio 2021-2022.
- La categoria delle **somatropine**, fa registrare valori molto bassi di uso del biosimilare (25%) poiché prevale d'uso del gruppo ATC denominato "*altra somatropina*". Il costo medio per DDD della categoria terapeutica (IV livello ATC), per il periodo 2016-2022 subisce una leggera riduzione passando da circa 18€ del 2016 a circa 12€ del 2022, non mostrando variazioni significative nell'ultimo biennio.
- La categoria terapeutica delle **insuline** comprende tre gruppi, insuline fast, long e combinate. Per le "insuline combinate long/intermediate con fast", prevale l'uso dell'originator; per le "insuline fast acting", prevale il consumo del gruppo "altre insuline fast acting", affiancato dall'originator nell'ultimo semestre del 2022; infine, per le "insuline long acting", il consumo di originator, affiancato dai gruppi "altra insulina glargine" e "altre insuline long acting" prevale rispetto all'uso del biosimilare. Le insuline fast e combinate sono distribuite prevalentemente nel canale della convenzionata, mentre le insuline long acting nel canale acquisti da pubblico. Per ciascun gruppo, si osserva che il costo medio per DDD dell'intera categoria terapeutica (IV livello ATC), nel periodo 2016-2022 subisce una sensibile riduzione.

4. OBIETTIVO

Il presente documento si pone quindi l'obiettivo di fornire disposizioni operative sull'impiego dei farmaci biologici, in termini di:

1. **Criteri di scelta**, nel caso siano presenti più alternative terapeutiche, per avviare/modificare/ la terapia con un farmaco biologico (strategia d'avvio e di modifica del trattamento farmacologico) identificando dall'inizio potenziali marcatori di efficacia/risposta;
2. **Criteri di sospensione** della terapia biologica (strategia d'uscita), considerando anche l'aderenza alla terapia e il monitoraggio dell'efficacia e della appropriatezza della stessa (monitoraggio della strategia terapeutica);
3. **Criteri di fragilità/eccezionalità/appropriatezza** che potrebbero giustificare una personalizzazione della cura e il monitoraggio dell'efficacia e della appropriatezza della stessa.

5. DISPOSIZIONI

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.

Di seguito 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").

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

- Il medico è tenuto a prescrivere per i pazienti *naïve* i medicinali risultati vincitori da procedura di gara regionale, specificando il nome commerciale sul Piano Terapeutico;

- Nel caso di prescrizione di un farmaco non aggiudicato in gara, il medico deve motivarne la scelta compilando la “*Scheda prescrizione farmaco a maggior costo*” con allegata relazione clinica e l’eventuale scheda di segnalazione ADR. In questo caso si potrà procedere all’acquisto soltanto dietro autorizzazione della Direzione Sanitaria Aziendale a seguito di formale richiesta nominativa, opportunamente motivata, da parte del prescrittore; successivamente il Farmacista potrà dispensare il farmaco solo in presenza della “*Scheda prescrizione farmaco a maggior costo*” con allegata relazione clinica e l’eventuale scheda di segnalazione ADR;

Per quanto riguarda i **farmaci erogati in DPC**:

- Il medico è tenuto a prescrivere – specificando il nome commerciale della specialità medicinale sulla ricetta – esclusivamente i medicinali aggiudicati con gara regionale;
- 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;
- Farmaci biologici/biosimilari diversi da quelli contrattualizzati a livello regionale non possono essere erogati né in DPC né in convenzionata;
- Nel caso di prescrizione di un farmaco non aggiudicato in gara, il medico deve motivarne la scelta compilando la “*Scheda prescrizione farmaco a maggior costo*” con allegata relazione clinica e l’eventuale scheda di segnalazione ADR e il farmaco dovrà essere dispensato in Distribuzione Diretta tramite la Farmacia Territoriale di riferimento. Le Aziende Sanitarie, in questo caso, potranno procedere all’acquisto soltanto dietro autorizzazione della Direzione Sanitaria Aziendale a seguito di formale richiesta nominativa, opportunamente motivata, da parte del prescrittore; successivamente il farmacista potrà dispensare il farmaco solo in presenza della “*Scheda prescrizione farmaco a maggior costo*” con allegata relazione clinica e l’eventuale scheda di segnalazione ADR;

Successivamente all’aggiudicazione di gara il Dipartimento Tutela della Salute predisporrà un documento inerente il costo-terapia per indicazione e per categoria terapeutica dei biologici/biosimilari interessati.

- Il farmaco biologico/biosimilare, a minor costo terapia, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente *naive* (mai trattato o esposto a nuovo trattamento dopo adeguato *wash out*) salvo diverso giudizio clinico (Vedi “*Scheda prescrizione farmaco a maggior costo*” con allegata relazione clinica ed eventuale scheda di segnalazione ADR);
- Tenuto conto dei prezzi di aggiudicazione dei farmaci di che trattasi, sarà compito delle Farmacie Ospedaliere/Servizi Farmaceutici Territoriali, a cui afferiscono i Centri Prescrittori fornire ai medici prescrittori tutte le informazioni sui farmaci in oggetto

affinché questi possano effettuare la giusta scelta nel rispetto di una valutazione costo/terapia;

- Se il clinico ritiene che sussistano le condizioni tali da giustificare l'impiego del farmaco biologico non a minor costo terapia, lo stesso provvede a motivare la scelta, tramite apposita relazione secondo il modello "*Scheda prescrizione farmaco a maggior costo*" con allegata relazione clinica ed eventuale scheda di segnalazione ADR, che obbligatoriamente dovrà essere fornita alla Farmacia che effettua la dispensazione del farmaco;
- le Aziende Sanitarie dovranno fornire trimestralmente al Settore n. 3 "*Assistenza Farmaceutica - Assistenza Integrativa e Protesica - Farmacie Convenzionate - Educazione all'uso consapevole del farmaco*" un report con gli indicatori di esito riportati nella sezione "Monitoraggio".

6. EFFETTI COLLATERALI E SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Per eventuali effetti collaterali ed interazioni farmacologiche si rimanda alle schede tecniche di ciascun farmaco e si ricorda l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da parte dei clinici e dei pazienti stessi.

La legislazione vigente definisce la reazione avversa come un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale (art. 1 comma 2a D.M. Salute 30/04/2015). Tale normativa richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (grave e non grave, nota e non nota) derivante da errore terapeutico, abuso, misuso, uso *off-label*, sovradosaggio ed esposizione professionale nonché la mancata efficacia. In relazione al significato di uso *off-label* va precisato che questa condizione riguarda l'uso del medicinale non in accordo con le condizioni di autorizzazione non solo nelle indicazioni terapeutiche, ma anche nella via di somministrazione e nella posologia.

Una sospetta reazione avversa può essere segnalata attraverso una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione in formato elettronico, scaricabile al link <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse> , e inviandola per e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza i cui recapiti possono essere reperiti sullo stesso sito regionale o sul sito AIFA. Il Responsabile Locale di Farmacovigilanza, entro 7 giorni dalla data di ricezione, provvederà alla validazione e inserimento delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).
- Direttamente on-line sul sito AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>), ex VigiFarmaco, ora dismesso.

7. TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI ED IMMUNO-MEDIATE in DERMATOLOGIA, GASTROENTEROLOGIA E REUMATOLOGIA

Di seguito in tabella sono indicate le specialità medicinali, attualmente in commercio, e i meccanismi d'azione:

Meccanismo d'azione	Principio attivo
<u>Anti- TNF- <i>alfa</i></u>	Infliximab
	Adalimumab
	Golimumab
	Certolizumab
	Etanercept
<u>Anti- CD20</u>	Rituximab

Meccanismi d'azione e specialità medicinali, attualmente in commercio

Inquadramento clinico:

Al fine di ottimizzare la gestione dei pazienti gastroenterologici, reumatologici e dermatologici con patologie autoimmuni e immuno-mediate, candidati a terapia con farmaci biologici e nuove molecole è opportuno creare un percorso clinico-terapeutico che sia il più possibile omogeneo pur tenendo conto delle peculiarità di ogni patologia, e di ogni paziente. Tale monitoraggio nasce dall'esigenza di garantire appropriatezza, efficacia, sicurezza e sostenibilità nella gestione di tali patologie.

Il **Piano Terapeutico** associato all'erogazione del farmaco biologico e delle nuove molecole dovrà essere contestuale ad una visita medica di valutazione del paziente:

- a) all'induzione del trattamento,
- b) dopo 3-6 mesi dal suo inizio,
- c) dopo 6 mesi o in condizioni di stabilità ogni 12 mesi
- d) qualora sopraggiungano motivazioni cliniche che possano indirizzare ad un cambio della terapia (visita straordinaria).

La scelta del farmaco biologico e della nuova molecola da parte del medico avverrà nel pieno rispetto della deontologia professionale e dell'autorizzazione al suo utilizzo prevista dagli enti

regolatori deputati e in conformità alle linee guida nazionali e internazionali di riferimento e rispettando i principi di efficacia, sicurezza e sostenibilità della spesa farmaceutica.

I Piani Terapeutici per i farmaci biologici utilizzati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica, al momento cartacei, verranno aggiornati con i farmaci di nuovo inserimento in Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) ad ogni aggiornamento del PTR, recepito con apposito DCA.

Visita di inizio del trattamento con farmaci biologici o nuove molecole:

L'inizio di tali trattamenti si deve basare su alcune caratteristiche di attività della malattia, del profilo clinico del paziente e della risposta clinica ad un precedente farmaco, anche non biologico, e deve inoltre identificare chiaramente gli obiettivi di risposta clinica. Di seguito sono elencate alcune condizioni che possono necessitare dell'utilizzo di tali farmaci:

- 1- Condizione di steroido resistenza/refrattarietà (patologie infiammatorie intestinali);
- 2- Condizione di steroido dipendenza (patologie infiammatorie intestinali);
- 3- Attività di malattia moderata/alta nonostante l'utilizzo a dosi efficaci di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) convenzionali (spondilite anchilosante/spondiloartrite assiale e forme entesitiche di artrite psoriasica e spondiloartrite periferica);
- 4- Risposta inadeguata o intolleranza a terapia con farmaci convenzionali non biologici (artrite reumatoide, psoriasi a placche, e forma sinovitica di artrite psoriasica o spondiloartrite a predominanza sinoviale periferica);
- 5- Condizione clinica prioritaria dettata da fattori prognostici sfavorevoli, eventuale presenza di marcatori di risposta clinica specifici insufficiente, comorbilità a forte impatto clinico prognostico.

In tale valutazione servirà inoltre specificare se il paziente ha già effettuato un farmaco biologico/nuova molecola:

- naive (no farmaci biologici e nuove molecole in precedenza);
- esposizione precedente (indicare le linee terapeutiche utilizzate).

Per i pazienti naive, fatto salvo eccezioni da specificare per ciascuna patologia, la terapia con biosimilare è da considerarsi come la **PRIMA SCELTA TERAPEUTICA** per ragioni di farmaco sostenibilità.

Nei pazienti già esposti ad un precedente farmaco biologico, la scelta della successiva linea terapeutica dovrà basarsi su criteri di efficacia clinica, sicurezza e costo terapia.

A tal proposito, si evidenzia che quando il clinico utilizza in seconda linea il farmaco biologico a più alto costo, è opportuno considerare studi e analisi costo/beneficio, che portino a parità di indicazione all'utilizzo di farmaci meno costosi, come ad esempio, studi di *Real World Data* o di farmacoeconomia che suggeriscano una corretta sequenzialità di *switch* per un impatto economico più basso.

E' importante sottolineare che, in tutte le aree terapeutiche, per il trattamento delle patologie autoimmuni ed immunomediate (ad esempio dermatite atopica), dove ancora non esiste un corrispettivo BIOSIMILARE, si deve raccomandare ai medici specialisti dei centri prescrittori di prediligere, compatibilmente con esigenze cliniche dei pazienti adulti e nel rispetto dei criteri indicati dall'AIFA, l'utilizzo del farmaco biologico che allo stato attuale rappresenta la scelta a minor costo di terapia.

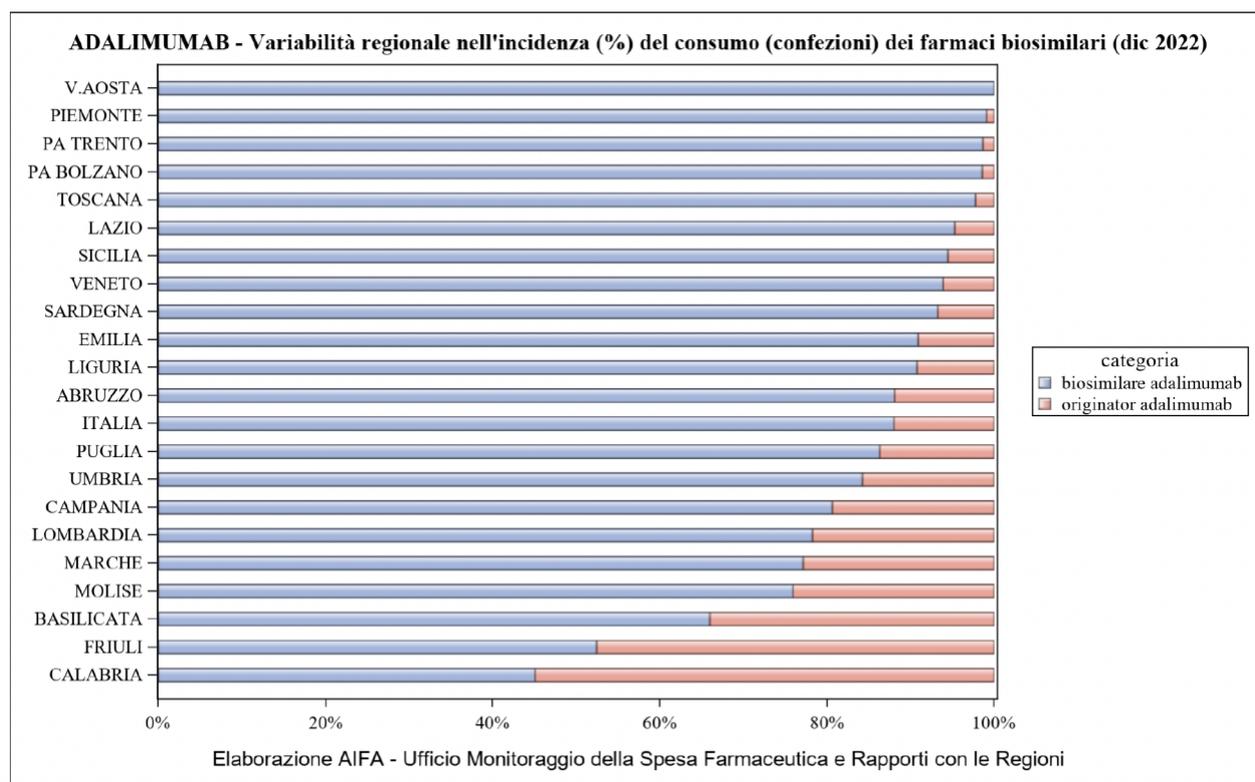
8. INDICATORI DI APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA PER I FARMACI BIOLOGICI IN AREA REUMATOLOGICA, DERMATOLOGICA E GASTROENTEROLOGICA

Il report *"Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale"* dell'Agenzia Italiana del Farmaco (consuntivo gennaio-dicembre 2022) fa emergere che, a fronte del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti, al netto dei gas medicinali, pari al 7,65%, l'incidenza percentuale della Regione Calabria è pari al 10,77% con uno scostamento assoluto pari a € 123.673.720.

I dati relativi all' *"Analisi della variabilità regionale dei consumi e del costo dei medicinali biologici a brevetto scaduto nel canale acquisti diretti"* dell'Agenzia Italiana del Farmaco, per l'anno 2022, fanno emergere una bassa incidenza percentuale di consumo di biosimilare rispetto all'originator per la Regione Calabria rispetto alle altre regioni e alla media nazionale, in particolare per i farmaci utilizzati nel trattamento di patologie reumatologiche, dermatologiche e gastroenterologiche, come riportato nella seguente tabella:

Farmaco	Regione Calabria	Italia	Δ % Calabria/Italia
Adalimumab	43%	85,7%	-42,7%
Etanercept	30,2%	80,4%	-50,2%
Infliximab	65,2%	95,2%	-30%

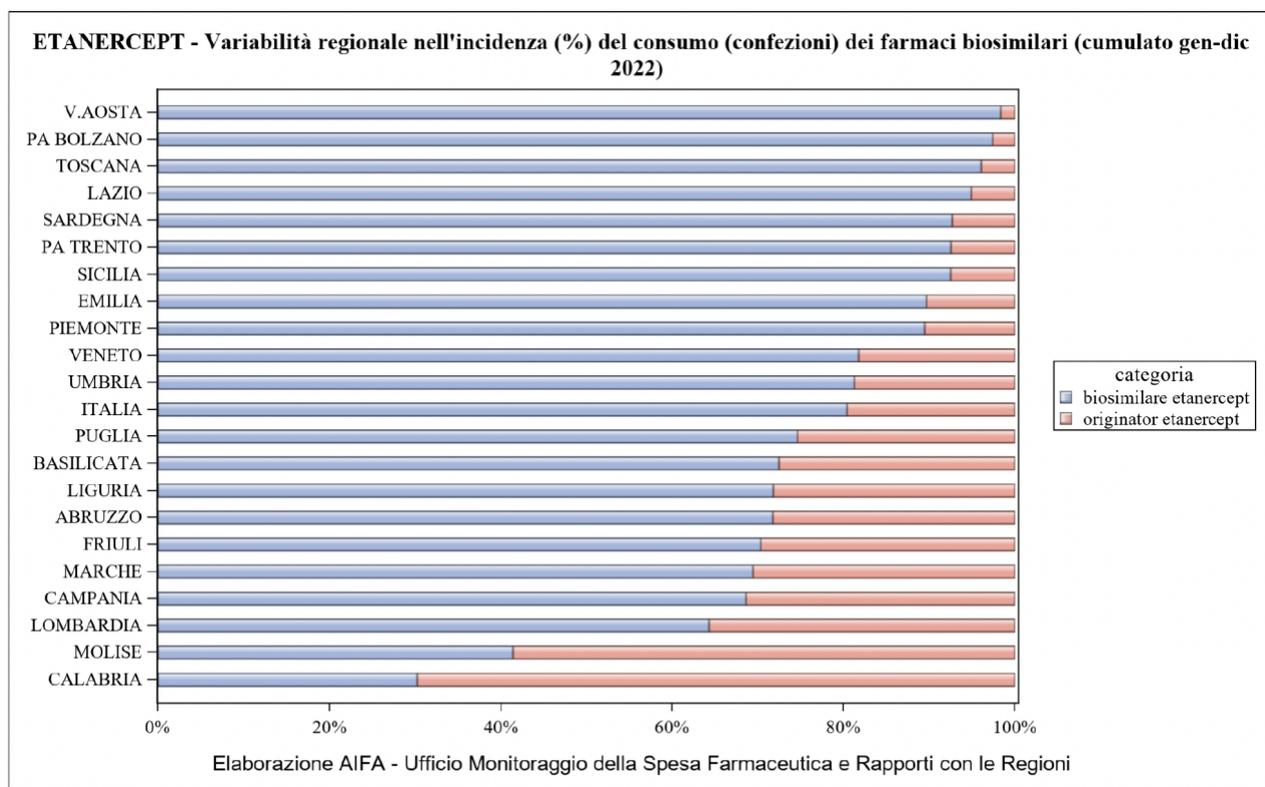
Adalimumab



ADALIMUMAB - Tabella di sintesi dell'incidenza (%) regionale nel consumo (confezioni) di farmaci biosimilari ed analisi del prezzo medio

Regione	Biosimilare: inc. % nel periodo gen-dic 2022	Biosimilare: inc. % a dic 2022	Biosimilare: prezzo medio per confezione nel periodo gen-dic 2022	Biosimilare: prezzo medio per confezione a dic 2022	Originator: prezzo medio per confezione nel periodo gen-dic 2022	Originator: prezzo medio per confezione a dic 2022	Prezzo medio della molecola (originator + biosimilare) per il periodo gen-dic 2022	Prezzo medio molecola (originator + biosimilare) a dic 2022	Stima del potenziale risparmio per il periodo gen-dic 2022
V.AOSTA	100%	100%	€101,46	€103,64	€0,00	€0,00	€101,46	€103,64	€ 0
PA BOLZANO	98,9%	98,6%	€76,07	€76,80	€526,36	€381,33	€80,94	€81,05	€ 0
PIEMONTE	98,5%	99,1%	€96,93	€96,46	€344,84	€336,00	€100,70	€98,60	€ 0
PA TRENTO	98%	98,7%	€135,36	€136,82	€572,00	€572,00	€144,15	€142,57	€ 20.628
TOSCANA	97,7%	97,8%	€58,95	€61,29	€555,88	€568,29	€70,63	€72,48	€ 0
SARDEGNA	95,7%	93,3%	€120,78	€94,04	€351,44	€346,25	€130,61	€111,01	€ 0
SICILIA	94,1%	94,5%	€111,19	€103,54	€323,30	€352,00	€123,67	€117,27	€ 0
VENETO	92,3%	93,9%	€66,02	€60,05	€338,53	€337,10	€86,93	€76,97	€ 0
EMILIA	91,7%	90,9%	€132,88	€125,50	€560,50	€568,89	€168,53	€165,76	€ 1.268.750
UMBRIA	91,3%	84,2%	€100,72	€83,83	€527,72	€556,95	€137,86	€158,43	€ 0
LAZIO	90,7%	95,3%	€100,47	€102,30	€275,88	€285,67	€116,77	€110,92	€ 0
LIGURIA	87,1%	90,8%	€139,22	€138,65	€567,68	€572,00	€194,59	€178,52	€ 531.886
ITALIA	85,7%	88%	€92,63	€88,53	€424,28	€435,96	€140,00	€130,15	€ 11.989.304
ABRUZZO	84%	88,1%	€93,49	€86,05	€413,54	€406,06	€144,59	€124,13	€ 58.748
CAMPANIA	79,7%	80,6%	€74,56	€68,09	€514,78	€489,13	€163,91	€149,59	€ 1.578.104
PUGLIA	77,4%	86,3%	€91,65	€79,84	€433,73	€417,50	€168,99	€125,99	€ 1.148.547
LOMBARDIA	73,4%	78,3%	€84,06	€82,98	€296,47	€265,78	€140,64	€122,73	€ 46.176
MARCHE	71,3%	77,2%	€142,82	€141,39	€326,69	€324,11	€195,51	€183,13	€ 753.954
BASILICATA	70,6%	66%	€94,16	€96,82	€538,13	€572,00	€224,90	€258,46	€ 424.116
FRIULI	64,2%	52,4%	€148,80	€145,70	€549,47	€531,82	€292,30	€329,43	€ 1.546.205
MOLISE	60,4%	75,9%	€170,36	€97,96	€495,00	€495,00	€298,97	€193,54	€ 338.289
CALABRIA	43%	45,1%	€83,75	€84,54	€563,04	€558,95	€357,02	€345,17	€ 4.273.901

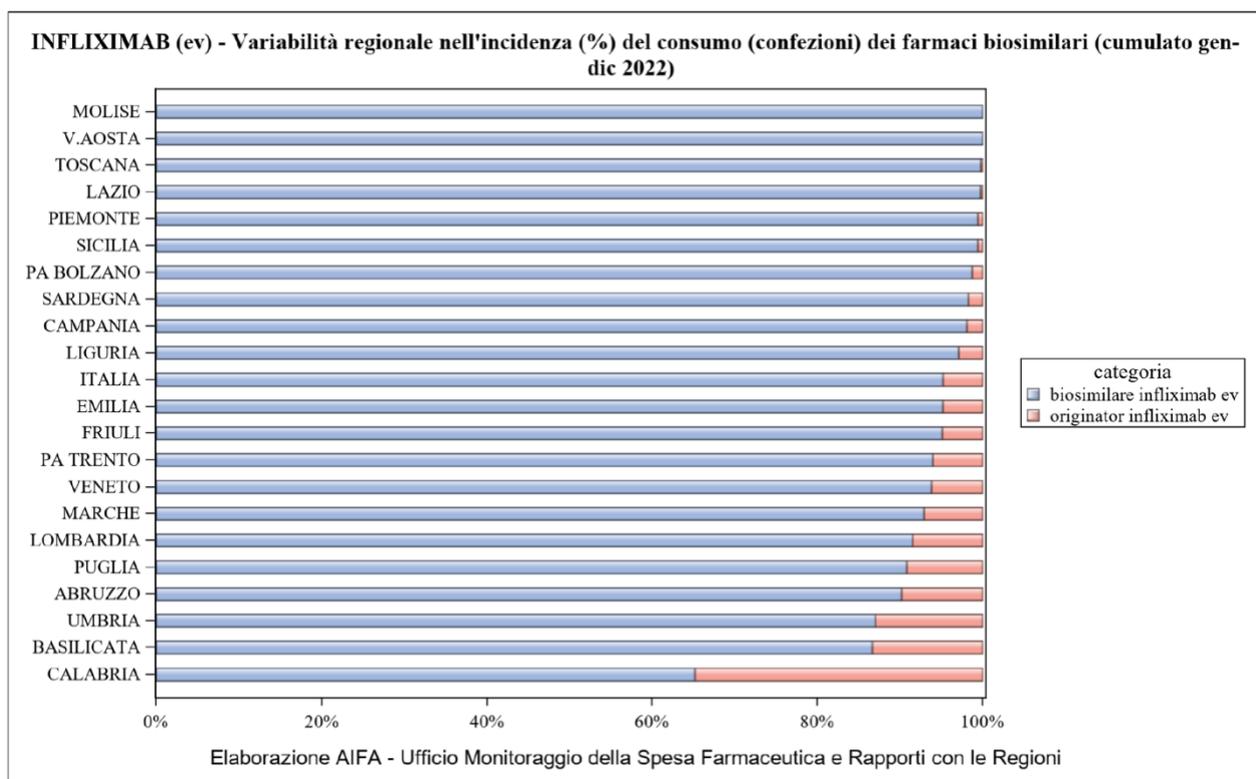
Etanercept



ETANERCEPT - Tabella di sintesi dell'incidenza (%) regionale nel consumo (confezioni) di farmaci biosimilari ed analisi del prezzo medio

Regione	Biosimilare: inc. % nel periodo gen-dic 2022	Biosimilare: inc. % a dic 2022	Biosimilare: prezzo medio per confezione nel periodo gen-dic 2022	Biosimilare: prezzo medio per confezione a dic 2022	Originator: prezzo medio per confezione nel periodo gen-dic 2022	Originator: prezzo medio per confezione a dic 2022	Prezzo medio della molecola (originator + biosimilare) per il periodo gen-dic 2022	Prezzo medio molecola (originator + biosimilare) a dic 2022	Stima del potenziale risparmio per il periodo gen-dic 2022
V.AOSTA	98,3%	0%	€180,38	€0,00	€450,30	€0,00	€184,86	€0,00	€ 0
PA BOLZANO	97,4%	98,5%	€175,86	€199,78	€478,44	€351,25	€183,73	€202,04	€ 0
TOSCANA	96,1%	95,4%	€197,04	€192,50	€512,23	€479,32	€209,45	€205,75	€ 0
LAZIO	94,9%	96,9%	€184,63	€183,52	€512,17	€518,35	€201,30	€193,84	€ 0
SARDEGNA	92,7%	92%	€215,75	€209,56	€536,78	€411,90	€239,26	€225,65	€ 0
PA TRENTO	92,5%	84,4%	€178,83	€180,02	€590,39	€556,14	€209,54	€238,64	€ 0
SICILIA	92,5%	92,6%	€214,88	€213,15	€619,88	€615,77	€245,22	€242,79	€ 0
EMILIA	89,7%	90,5%	€233,61	€226,89	€729,51	€563,11	€284,83	€258,86	€ 0
PIEMONTE	89,4%	92,9%	€181,21	€167,43	€718,52	€638,11	€237,92	€200,93	€ 0
VENETO	81,7%	86,4%	€228,96	€177,63	€500,11	€506,15	€278,45	€222,47	€ 0
UMBRIA	81,2%	87,2%	€204,41	€207,96	€600,29	€593,41	€278,68	€257,41	€ 0
ITALIA	80,4%	82,3%	€214,38	€207,32	€653,51	€595,07	€300,54	€275,80	€ 8.339.525
PUGLIA	74,6%	79,8%	€192,53	€192,26	€548,42	€540,15	€282,88	€262,63	€ 0
BASILICATA	72,4%	75,9%	€263,69	€262,23	€694,74	€649,81	€382,46	€355,62	€ 207.833
LIGURIA	71,8%	68,9%	€191,87	€193,93	€588,59	€602,72	€303,86	€321,11	€ 16.330
ABRUZZO	71,7%	80%	€240,29	€232,16	€669,71	€603,62	€361,73	€306,45	€ 431.034
FRIULI	70,3%	71,6%	€200,32	€200,68	€678,46	€640,53	€342,24	€325,39	€ 274.144
MARCHE	69,4%	66,4%	€466,23	€468,38	€623,32	€602,52	€514,30	€513,50	€ 1.339.867
CAMPANIA	68,6%	82%	€199,65	€201,03	€802,65	€636,95	€389,06	€279,30	€ 1.954.672
LOMBARDIA	64,3%	64%	€205,04	€213,26	€596,32	€593,22	€344,86	€350,08	€ 1.141.698
MOLISE	41,4%	41,5%	€226,30	€139,90	€719,05	€611,85	€515,13	€415,95	€ 220.392
CALABRIA	30,2%	24,6%	€400,18	€404,69	€793,31	€659,10	€674,51	€596,51	€ 2.753.555

Infliximab



INFLIXIMAB (ev) - Tabella di sintesi dell'incidenza (%) regionale nel consumo (confezioni) di farmaci biosimilari ed analisi del prezzo medio

Regione	Biosimilare: inc. % nel periodo gen-dic 2022	Biosimilare: inc. % a dic 2022	Biosimilare: prezzo medio per confezione nel periodo gen-dic 2022	Biosimilare: prezzo medio per confezione a dic 2022	Originator: prezzo medio per confezione nel periodo gen-dic 2022	Originator: prezzo medio per confezione a dic 2022	Prezzo medio della molecola (originator + biosimilare) per il periodo gen-dic 2022	Prezzo medio molecola (originator + biosimilare) a dic 2022	Stima del potenziale risparmio per il periodo gen-dic 2022
V.AOSTA	100%	100%	€56,47	€56,00	€0,00	€0,00	€56,47	€56,00	€ 0
MOLISE	100%	100%	€56,33	€55,00	€0,00	€0,00	€56,33	€55,00	€ 0
TOSCANA	99,8%	100%	€56,71	€58,15	€317,36	€0,00	€57,28	€58,15	€ 0
LAZIO	99,8%	100%	€84,85	€81,03	€288,89	€0,00	€85,35	€81,03	€ 0
PIEMONTE	99,5%	100%	€56,78	€57,57	€288,89	€0,00	€58,04	€57,57	€ 0
SICILIA	99,5%	99,5%	€79,06	€74,92	€288,89	€288,89	€80,22	€76,08	€ 0
PA BOLZANO	98,8%	100%	€55,61	€55,44	€288,89	€0,00	€58,52	€55,44	€ 0
SARDEGNA	98,3%	100%	€59,77	€59,76	€288,89	€0,00	€63,73	€59,76	€ 0
CAMPANIA	98,1%	96,2%	€64,61	€55,30	€288,89	€288,89	€68,89	€64,07	€ 0
LIGURIA	97,1%	98,9%	€58,42	€58,92	€288,89	€288,89	€65,08	€61,48	€ 0
ITALIA	95,2%	95,6%	€75,84	€70,80	€286,79	€287,40	€85,92	€80,44	€ 2.265.281
EMILIA	95,2%	96,5%	€70,29	€79,38	€288,89	€288,89	€80,77	€86,68	€ 0
FRIULI	95,1%	93%	€68,03	€69,00	€288,89	€288,89	€78,77	€84,34	€ 0
PA TRENTO	94%	93,8%	€57,09	€57,93	€288,89	€288,89	€71,10	€72,37	€ 0
VENETO	93,8%	96%	€95,90	€59,77	€288,89	€288,89	€107,87	€69,02	€ 711.266
MARCHE	92,9%	87,6%	€159,71	€160,46	€288,89	€288,89	€168,88	€176,39	€ 771.639
LOMBARDIA	91,5%	89,3%	€65,11	€65,29	€288,89	€288,89	€84,06	€89,11	€ 0
PUGLIA	90,8%	83%	€67,17	€65,59	€288,89	€288,89	€87,48	€103,58	€ 36.779
ABRUZZO	90,2%	92%	€81,84	€71,28	€288,89	€288,89	€102,13	€88,64	€ 88.346
UMBRIA	87%	95,9%	€100,11	€88,34	€288,89	€288,89	€124,58	€96,66	€ 132.725
BASILICATA	86,7%	0%	€81,45	€0,00	€288,89	€0,00	€109,14	€0,00	€ 84.562
CALABRIA	65,2%	69,5%	€122,56	€112,48	€270,68	€270,68	€174,16	€160,77	€ 439.964

Sulla base dei dati regionali e nazionali riportati nei report dell’Agenzia Italiana del Farmaco, si rende necessario adottare specifici obiettivi in termini di consumi percentuali per i farmaci, Adalimumab, Etanercept, Infliximab, al fine di perseguire un allineamento dei consumi regionali con la media nazionale, garantendo un contenimento della spesa farmaceutica regionale per acquisti diretti, mediante l’utilizzo di farmaci meno costosi che possano garantire il medesimo risultato terapeutico per i pazienti, in condizioni di eguale efficacia e di piena sicurezza.

Gli obiettivi in termini di consumi percentuali da raggiungere nel triennio sono di seguito specificati:

Farmaco	% Regione Calabria 2022	% Italia 2022	% 1° Anno da raggiungere	% 2° Anno da raggiungere	% 3° Anno da raggiungere
Adalimumab	43%	85,7%	70%	85%	95%
Etanercept	30,2%	80,4%	65%	80%	95%
Infliximab	65,2%	95,2%	70%	90%	95%

9. INDICATORI DI MONITORAGGIO APPROPRIATEZZA D’USO FARMACI BIOLOGICI/BIOSIMILARI

Gli obiettivi specifici di appropriatezza farmaceutica, hanno come fine quello di riallineare i dati di spesa e di consumo a quelli nazionali nell’intento di una ottimizzazione delle risorse.

L’obiettivo principale è quello di migliorare l’appropriatezza prescrittiva pervenendo ad una razionalizzazione della spesa nell’ottica di una garanzia di sostenibilità del sistema pur assicurando ogni possibilità terapeutica al paziente, promuovendo l’utilizzo dei farmaci di tipo biologico (biosimilari), effettuando un puntuale monitoraggio al fine di attivare, ove necessario, azioni di miglioramento.

I farmaci biologici/biosimilari oggetto di monitoraggio sono:

- Eritropoietine (ATC B03AX01)
- Somatotropina (ATC H01AC01)
- Fattori stimolazione delle colonie (ATC L03AA)
- Infliximab (ATC L04AB02)
- Adalimumab (ATC L04AB04)
- Etanercept (ATC L04AB01)
- Insuline glargine (ATC A10AE04)
- Eparine basso peso molecolare (ATC B01AB)

Indicatori

- **INDICE A:** % dei consumi dei farmaci aggiudicati in gara, per Distribuzione Diretta o Consumi Ospedalieri, rispetto al consumo totale della molecola;

- **INDICE B:** % del n. tot. pazienti, per patologia, trattati con i farmaci aggiudicati in gara rispetto al totale dei pazienti trattati con farmaci biologici/biosimilari.
- **INDICE C:** % del n. tot. pazienti naive, per patologia, trattati con i farmaci aggiudicati in gara rispetto al totale dei pazienti naive trattati con farmaci biologici.
- **INDICE D:** % numero di *switch* da farmaco originatore rispetto al farmaco biosimilare
- **INDICE E:** % numero di *switch* da farmaco biologico a farmaco biologico con altro meccanismo d'azione.
- **INDICE F:** % numero segnalazioni ADR rispetto al numero di *switch*.

I target a cui la Regione farà riferimento per il monitoraggio degli indicatori di cui sopra riguardano l'allineamento del valore di ogni singola Azienda del SSR con la media regionale.