

# **Farmaci biosimilari e *originator:* dall'analisi di farmaco-utilizzo alla valutazione economica nel contesto della reumatologia, gastroenterologia e dermatologia**

**A cura di: Emanuela Foglia, Federica Asperti, Lucrezia Ferrario, Cinzia D'Angelo, Anna Esposito, Roberto Langella, Loretta Cervi, Giuseppe Caravella, Ennio Mainardi, Eleonora Ferrari, Gabriella Pieri**



# Farmaci biosimilari e *originator*: dall'analisi di farmaco-utilizzo alla valutazione economica nel contesto della reumatologia, gastroenterologia e dermatologia

A cura di: Emanuela Foglia <sup>a,b</sup>, Federica Asperti <sup>a,b</sup>, Lucrezia Ferrario <sup>a,b</sup>, Cinzia D'Angelo <sup>c</sup>, Anna Esposito <sup>c</sup>, Roberto Langella <sup>c</sup>, Loretta Cervi <sup>d</sup>, Giuseppe Caravella <sup>e</sup>, Ennio Mainardi <sup>f</sup>, Eleonora Ferrari <sup>f</sup>, Gabriella Pieri <sup>g</sup>

---

<sup>a</sup> Centro sull'Economia e il Management nella Sanità e nel Sociale, LIUC Business School, Castellanza, Italia

<sup>b</sup> HD LAB – Healthcare Datascience LAB – Università Carlo Cattaneo – LIUC, Castellanza, Italia

<sup>c</sup> ATS Milano, Milano, Italia

<sup>d</sup> ASST GOM Niguarda, Milano, Italia

<sup>e</sup> IRCCS Policlinico San Donato, Milano, Italia

<sup>f</sup> ASST Pini, Milano, Italia

<sup>g</sup> Humanitas, Milano, Italia

## **Ringraziamenti**

Gli autori del presente research report ringraziano sentitamente SIFO Regione Lombardia per l'impareggiabile supporto fornito, indispensabile ai fini del completamento dell'attività di ricerca qui descritta.

## Sommario

Ringraziamenti .....	4
Sommario.....	5
1. Introduzione.....	6
2. Obiettivo .....	7
3. Metodologia.....	8
4. Risultati .....	10
4.1. Il farmaco-utilizzo .....	10
4.1.1. Il campione di riferimento .....	10
4.1.2. Il setting della reumatologia.....	12
4.1.3. Il setting della gastroenterologia.....	19
4.1.4. Il setting della dermatologia.....	24
4.2. La valorizzazione economica .....	28
4.2.1. Il setting della reumatologia.....	30
4.2.2. Il setting della gastroenterologia.....	44
4.2.3. Il setting della dermatologia.....	49
4.2.4. Proiezione Regionale .....	55
5. Conclusioni.....	59
Bibliografia .....	64

## 1. Introduzione

Nei sistemi sanitari di tutto il mondo, il farmaco rappresenta un *asset* strategico per il miglioramento della salute della popolazione, con impatti rilevanti sull'erogazione complessiva delle cure e sull'ottimizzazione della qualità di vita del paziente. Al contrario, l'utilizzo inappropriato di qualsiasi farmaco potrebbe influenzare sia la qualità sia l'efficacia delle cure stesse, impattando negativamente sul profilo di *safety* dei pazienti affetti da patologia e sulla prognosi riservata agli stessi (Hawkey *et al.*, 1990; WHO, 2012).

Da questo punto di vista, “la spesa farmaceutica rappresenta una parte rilevante delle risorse che lo Stato annualmente impegna per la sanità”. Inoltre, l'innovazione tecnologia gioca un ruolo importante e chiave, all'interno di questo contesto: proprio per questa ragione, diviene necessario utilizzare degli strumenti di monitoraggio e di *governance* della spesa, nonché in grado di definire l'appropriatezza nell'uso dei farmaci.

A tale proposito, i problemi correlati sia all'aumento della spesa sanitaria, che ha portato quindi a continue operazioni di *spending review*, sia all'uso inappropriato dei farmaci (Shalini *et al.*, 2010), hanno fatto emergere la necessità di analizzare e produrre informazioni in merito all'utilizzo dei farmaci (analisi di farmaco-utilizzo). Attività di analisi di questa natura, potrebbero, pertanto, fornire dati rilevanti per il *decision making process* all'interno del contesto sanitario, anche a supporto della definizione dei reali fabbisogni della popolazione, ulteriore tema di complessa gestione e ancor più di difficile proiezione.

All'interno di questo contesto, i farmaci biosimilari acquisiscono una rilevante importanza, poiché consentono, da un lato di modificare l'attuale profilo di prescrizione e di erogazione dei farmaci, dall'altro di generare dei benefici, oltre che economici, anche di natura organizzativa, che tuttavia necessitano di essere monitorati e valorizzati all'interno dei differenti contesti locali e ospedalieri di riferimento.

Il profilo di efficacia e di sicurezza dei biosimilari è ormai ampiamente dimostrato, non solo dagli studi clinici, ma anche dalla pratica clinica. Ma quale è il loro livello di prescrizione reale e potenziale? Quale l'appropriatezza in riferimento anche agli altri *comparator* nelle specifiche aree terapeutiche? Quale la *capacity* organizzativa attuale oltre al livello di potenziale miglioramento organizzativo con un differente *mix*

di utilizzo? La definizione di tutti questi aspetti operativi passa attraverso l'analisi approfondita delle alternative terapeutiche a disposizione attualmente, dal loro utilizzo attuale, nonché appunto dal *case mix*, attuale e potenziale.

Le motivazioni che hanno pertanto spinto alla conduzione dell'attività di ricerca che verrà mostrata nelle pagine che seguono, si riconducono alla possibilità di reperire informazioni di *real-world* circa il livello di utilizzo e consumo di risorse attualmente in essere all'interno delle strutture che prendono in carico i pazienti affetti da specifiche patologie reumatologiche, gastroenterologiche e dermatologiche, all'interno delle quali trova spazio l'erogazione di farmaci biosimilari, per fornire delle solide evidenze sulle quali basare delle proiezioni di scenari di investimento e disinvestimento, per definire se esista e, di conseguenza, quantificare, una possibilità di ottimizzare l'utilizzo di risorse economiche e organizzative, andando a definire aree di forza e di debolezza dei percorsi di erogazione dei farmaci e, partendo dall'attuale livello di utilizzo dei biosimilari e comprendendo il grado di efficientamento complessivo raggiungibile da parte del sistema.

In particolar modo, è importante fornire un quadro chiaro di sistema che possa far comprendere il livello di appropriatezza attualmente in essere all'interno delle strutture che prendono in carico i pazienti affetti da patologia reumatologica, gastroenterologica e dermatologica, ciò per consentire di liberare o destinare le corrette risorse economiche e organizzative, in base alle reali esigenze di accessibilità e di gravità nella stratificazione degli stessi.

## 2. Obiettivo

Obiettivo primario della presente attività di ricerca risulta essere quello di analizzare l'utilizzo dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento delle patologie reumatologiche, gastroenterologiche e dermatologiche, all'interno delle quali trova spazio l'erogazione di farmaci biosimilari, considerando gli anni 2018-2021, fornendo una indicazione sul consumo annuo *pro-capite*, al fine di fornire un'informazione di appropriatezza terapeutica, sulla base dei dati reali di consumo raccolti all'interno di cinque realtà ospedaliere di Regione Lombardia.

Obiettivo secondario dell'attività di ricerca proposta risulta essere la definizione dell'impatto economico correlato all'attuale utilizzo dei farmaci biosimilari, che in un'ottica di analisi di impatto sul *budget*, comparerà lo scenario attuale di utilizzo degli stessi *versus* uno scenario di maggiore consumo, sulla base delle indicazioni

di utilizzo appropriate, così da comprenderne l'impatto e il potenziale *saving*, all'interno degli specifici contesti aziendali indagati, considerando dati di attività e di consumo locali, contestualizzando gli specifici risultati all'interno del contesto regionale di Regione Lombardia.

È doveroso segnalare come la valutazione di cui sopra abbia un'importante rilevanza a livello di sistema regionale, giacché consentirebbe di fornire un quadro chiaro dei consumi per specifica tipologia di patologia e area terapeutica, informazione oggi non reperibile a livello istituzionale, invece importante per una proiezione dei fabbisogni complessivi di Sistema.

I risultati così ottenuti potranno inoltre suggerire potenziali aree di ottimizzazione, anche in altri contesti regionali.

### **3. Metodologia**

Come brevemente illustrato, primo *step* metodologico dell'analisi, risulta essere l'effettuazione di uno studio di farmaco-utilizzo. In linea generale, un'analisi di questa natura permette di definire in maniera quantitativa il farmaco oggetto di indagine, le condizioni del suo impiego, per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche, la frequenza nel trattamento, così poi da consentire di condividere e analizzare elementi, i quali, applicati alla pratica clinica, permettono l'uso di una terapia su misura, quindi sempre più vantaggiosa.

Nello specifico, gli studi di farmaco-utilizzo hanno l'obiettivo di identificare eventuali aree di inappropriately nell'uso dei farmaci, al fine di progettare interventi educativi per migliorare la qualità della prescrizione e per razionalizzare l'uso delle risorse economiche sanitarie.

All'interno del contesto indagato, l'effettuazione di uno studio di farmaco-utilizzo ha richiesto la conduzione di una estrazione dei dati di consumo dei farmaci biosimilari attualmente utilizzati per il trattamento delle patologie reumatologiche, gastroenterologiche e dermatologiche, con le rispettive differenti indicazioni di utilizzo, considerando un *follow-up* di 24 mesi, all'anno 2021, a partire dalla prima erogazione del farmaco, compresa tra il 1° gennaio 2018 e il 30 giugno 2019, e focalizzando l'attenzione sulle sole nuove diagnosi, in modo tale da definire l'utilizzo del farmaco, con relative eventuali prestazioni di somministrazione, nonché il costo correlato al ciclo di somministrazioni al paziente.



Si specifica come si tratti di un'analisi osservazionale e retrospettiva, che non necessita di reperimento di ulteriori informazioni cliniche o anagrafiche dei pazienti.

Giacché per definizione gli studi di farmaco-utilizzo si avvalgono di una metodologia internazionale che prevede l'uso della classificazione ATC (Anatomica, Terapeutica, Chimica) dei principi attivi, l'attività di ricerca ha previsto l'estrazione dei seguenti flussi di dati:

- tipologia di farmaco prescritto al paziente,
- diagnosi per la quale il farmaco viene prescritto,
- data di erogazione del farmaco, così da analizzare l'andamento nel tempo della somministrazione e verificare la consistenza con RCP, nonché il periodo dell'anno nel quale vengono erogate.

A seguito della definizione del farmaco-utilizzo, è stato valorizzato economicamente l'assorbimento di risorse medio a paziente affetto dalle diverse tipologie di patologia, nel corso di un orizzonte temporale pari a 12 e a 24 mesi dalla prima data di erogazione del farmaco, avvenuta a cavallo tra il 2018 e il 2019 (1° gennaio 2018 – 30 giugno 2019), così da correlare il numero di erogazioni/prescrizioni somministrate al paziente con il relativo dato di costo.

Si specifica come il dato di costo riferito ai farmaci biosimilari e biologici oggetto di indagine sia stato reperito dalle ultime gare ospedaliere aggiudicate (in termini di costo a singola confezione), considerando l'orizzonte temporale settembre 2021-giugno 2022.

A seguito della definizione del costo, è stata condotta un'analisi di impatto sul *budget*, così da comprendere, in maniera puntuale, l'impatto relativo a un utilizzo routinario e consolidato dei farmaci biosimilari, identificando costi cessanti e/o costi emergenti. All'interno del contesto indagato, i dati di *input* per la corretta analisi di impatto sul *budget*, da condursi sia a livello di specifica area terapeutica, sia a livello complessivo risultano essere: *i*) il numero di pazienti per i quali è stato utilizzato un farmaco biologico o biosimilare; *ii*) l'utilizzo attuale del farmaco biologico e biosimilare all'interno del contesto di riferimento; *iii*) il costo della strategia terapeutica.

A seguito della definizione dei succitati dati di *input*, lo scenario basale (altrimenti denominato scenario AS IS), rappresentativo di ciò che a oggi avviene nella pratica clinica dei centri coinvolti, verrà comparato con i seguenti scenari innovativi:

- **Scenario innovativo TO BE 1** → scenario che prevede un maggiore utilizzo di biosimilari, in un'ottica conservativa, ipotizzando un potenziale *switch* terapeutico solo per i seguenti principi attivi: i) adalimumab; ii) etanercept; iii) infliximab; iv) rituximab, giacché principi attivi che presentano sia l'*originator* sia il/i relativo/i biosimilare/i. Sulla scorta di questa premessa, nessuna modifica di trattamento è stata considerata nel caso di assunzione, da parte dei pazienti coinvolti, di golimumab, certolizumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, brodalumab, sarilumab, tocilizumab, baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, vedolizumab, abatacept e apremilast. In riferimento a quanto sopra, si specifica come si siano costruite due distinte proiezioni, 1. una che considera l'intera coorte indagata, 2. una ulteriore che invece analizza la sola fetta di popolazione trattata con biosimilare o con *originator*, aventi il relativo biosimilare, anche in questo caso, quindi, senza ipotizzare una modifica di classe terapeutica.
- **Scenario innovativo TO BE 2** → scenario che ha contemplato un potenziale *switch* terapeutico considerando anche una modifica di classe di farmaco, sulla base delle modifiche di cambio di linea terapeutica, basandosi pertanto su ciò che è avvenuto nella reale pratica terapeutica.

## 4. Risultati

Le pagine che seguono mostrano i principali risultati raggiunti sia in termini di farmaco-utilizzo (cfr. Capitolo 4.1), sia in termini di valorizzazione economica (cfr. Capitolo 4.2.).

### 4.1. Il farmaco-utilizzo

#### 4.1.1. Il campione di riferimento

La popolazione analizzata è costituita da 1.885 pazienti che, nel corso dell'intervallo temporale di riferimento (1° gennaio 2018 – 30 giugno 2019), hanno ricevuto diagnosi di patologia, necessitando trattamento con farmaco *originator* o farmaco biosimilare.

Più della metà del campione complessivo è affetto da patologia dermatologica (51%), mentre marginale risulta essere la popolazione con diagnosi di patologia

gastroenterologica (solo il 7% della popolazione complessiva). Il 42% della popolazione coinvolta presenta una problematica di natura reumatologica.

Tabella 1 – Distribuzione della popolazione, sulla base della natura del farmaco

<b>Area Terapeutica</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Reumatologia	783	42%
Dermatologia	963	51%
Gastroenterologia	139	7%
Totale	1.885	100%

In linea generale, come riportato nella tabella seguente, la più parte del campione, a seguito della diagnosi, riceve un farmaco *originator* (85% versus 15%).

Tabella 2 – Distribuzione della popolazione, sulla base della natura del farmaco

<b>Natura del farmaco</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
<i>Originator</i>	1.597	85%
Biosimilare	288	15%
Totale	1.885	100%

Si specifica come non tutti i pazienti oggetto di indagine abbiano ricevuto trattamento sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi. Come mostra la tabella che segue, però, la quota parte di popolazione che riceve trattamento solo nel primo anno risulta pari al 40% del campione.

Tabella 3 – Distribuzione della popolazione, sulla base degli anni di trattamento del paziente

<b>Trattamento paziente</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Solo un anno	710	38%

Solo un anno, ma con cambio terapia	32	2%
Due anni	898	48%
Due anni, ma con cambio terapia al primo anno	162	9%
Due anni, ma con cambio terapia al secondo anno	83	4%
<b>Totale</b>	<b>1.885</b>	<b>100%</b>

Dopo avere definito le caratteristiche principali dell'intero campione, i capitoli che seguono mostrano i risultati emersi, in termini di farmaco-utilizzo, delle alternative tecnologiche indagate (farmaco *originator* e farmaco biosimilare), stratificate sulla base della patologia diagnosticata.

Ulteriore stratificazione è stata condotta sulla base degli anni di trattamento (pazienti trattati solo nei primi dodici mesi dalla data di diagnosi e pazienti trattati sia nei primi dodici mesi sia nei secondi dodici mesi dalla data di diagnosi).

#### **4.1.2. Il setting della reumatologia**

Nel corso dell'orizzonte temporale indagato, 783 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di patologia reumatologica, per il trattamento della quale si prevede l'utilizzo di farmaci *originator* e farmaci biosimilari.

I trattamenti prevalentemente utilizzati in prima linea si riconducono a BENEPAI 50 MG/ML SC 4 PEN. 1 ML (11,1%), OTEZLA 30 MG 56 CPR (9,1%) e HUMIRA 40 MG SC 4 PENNE + 4T (8,2%), come mostrato nella tabella sottostante.

Tabella 4 – Distribuzione della popolazione con patologie reumatologiche, sulla base del farmaco assunto in prima linea di trattamento

Farmaco	N.	%
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	87	11,1%
OTEZLA 30MG 56 CPR	71	9,1%
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	64	8,2%
OLUMIANT 4MG 28 CPR	61	7,8%
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	55	7,0%
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	52	6,6%
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	50	6,4%
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	41	5,2%
SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	41	5,2%
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	37	4,7%
XELJANZ 5MG 56 CPRR	36	4,6%
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	25	3,2%
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	25	3,2%
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	19	2,4%
MABTHERA 500MG/50ML FL	14	1,8%
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	13	1,7%
KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG	13	1,7%
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	12	1,5%
ORENCIA 250MG POLV X USO EV3FL+3SIR	10	1,3%
CIMZIA 200 MG SC 2 SIR	9	1,1%
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML	9	1,1%
COSENTYX 150MG/ML 1PEN PRER.	8	1,0%
FLIXABI IV 100 MG 1 FL	6	0,8%
OLUMIANT 4MG 84 CPR	4	0,5%
ROACTEMRA 20MG/ML 20 ML	4	0,5%
ROACTEMRA SOL INF EV 20MG/ML 4 ML	4	0,5%
ERELZI 50MG 4 PEN	3	0,4%
CIMZIA 200MG 1S 2CART+2SAL	2	0,3%
OLUMIANT 2MG 28 CPR	2	0,3%
REMICADE 100MG FLAC.EV	2	0,3%
STELARA 1 SIR 90MG 1ML	2	0,3%
MABTHERA 100MG/10ML 2 FL	1	0,1%
TALTZ 80 MG 2 PENNE PRERIEMPITE	1	0,1%
Totale	783	100,0%

La più parte dei pazienti affetti da patologia reumatologica assume, in prima linea di trattamento, un farmaco *originator* (80%).

Tabella 5 – Distribuzione della popolazione con patologie reumatologiche, sulla base della natura del farmaco assunto in prima linea di trattamento

<b>Natura del farmaco</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Biosimilare	157	20%
<i>Originator</i>	626	80%
Totale	783	100%

Come per gli altri contesti indagati, anche per il *setting* della reumatologia, non tutti i pazienti ricevono trattamento sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi.

Come mostra la tabella di seguito proposta, infatti, il 28% della popolazione coinvolta viene trattata solo nel primo anno, contro il 72% che riceve trattamento nei ventiquattro mesi di indagine, con il medesimo farmaco o modificando linea terapeutica. Si deve sottolineare anche, come il 20% del campione di riferimento abbia avuto esperienza di una modifica di linea di trattamento, o nel corso del primo anno o nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi.

Tabella 6 – Distribuzione della popolazione con patologie reumatologiche, sulla base del numero di anni di trattamento

<b>Trattamento paziente</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Solo un anno	206	26%
Solo un anno, ma con cambio terapia	14	2%
Due anni	419	54%
Due anni, ma con cambio terapia al primo anno	94	12%
Due anni, ma con cambio terapia al secondo anno	50	6%
Totale	783	100,00%

L'analisi prosegue con l'approfondimento circa l'utilizzo dei farmaci sopra illustrati, considerando i pazienti affetti da patologie reumatologiche trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi.

Si tratta nello specifico di 220 pazienti che rientrano all'interno di questo spaccato, ai quali vengono somministrati prevalentemente BENEPALI 50 MG/ML DC 4 PEN. 1 ML (17,27%) e OTEZLA 30 MG 56 CPR (12,27%), come mostra la tabella di seguito riportata.

Tabella 7- Distribuzione della popolazione con patologie reumatologiche, trattata al primo anno, sulla base della terapia assunta

<b>Nome farmaco</b>	<b>%</b>
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	17,27%
OTEZLA 30MG 56 CPR	12,27%
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	7,73%
OLUMIANT 4MG 28 CPR	7,73%
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	6,82%
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	5,45%
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	4,55%
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	4,09%
SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	4,09%
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	4,09%
XELJANZ 5MG 56 CPRR	3,18%
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	3,18%
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	3,18%
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	2,73%
MABTHERA 500MG/50ML FL	2,73%
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	1,82%
KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG	1,82%
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	1,36%
ORENCIA 250MG POLV X USO EV3FL+3SIR	1,36%
CIMZIA 200 MG SC 2 SIR	1,36%
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML	0,91%
OLUMIANT 4MG 84 CPR	0,45%
ROACTEMRA 20MG/ML 20 ML	0,45%
STELARA 1 SIR 90MG 1ML	0,45%
MABTHERA 100MG/10ML 2 FL	0,45%
TALTZ 80 MG 2 PENNE PRERIEMPITE	0,45%
Totale	100,00%

In riferimento al farmaco-utilizzo, si riporta quanto segue in termini sia di numero medio di prescrizioni, sia in termini di numero medio di confezioni erogate, sempre abbracciando un orizzonte temporale di 12 mesi dalla data di diagnosi.

Tabella 8 – Numero medio di prescrizioni e confezioni erogate ai pazienti trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi

<b>Nome farmaco</b>	<b>N. medio di prescrizioni</b>	<b>N. medio di confezioni</b>
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	3,33	7,52
OTEZLA 30MG 56 CPR	3,63	5,58
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	4,33	9,83
OLUMIANT 4MG 28 CPR	4,33	6,27
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	3,53	7,12
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	2,94	7,24
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	2,50	6,00
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	1,67	6,67
SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	3,57	5,43
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	3,89	10,00
XELJANZ 5MG 56 CPRR	3,89	6,11
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	3,90	9,00
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	4,00	13,83
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	2,78	3,89
MABTHERA 500MG/50ML FL	3,67	4,33
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	6,57	13,71
KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG	4,29	8,57
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	3,00	12,00
ORENCIA 250MG POLV X USO EV3FL+3SIR	7,00	20,67
CIMZIA 200 MG SC 2 SIR	2,00	5,75
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML	2,50	2,50
OLUMIANT 4MG 84 CPR	1,00	1,00
ROACTEMRA 20MG/ML 20 ML	2,00	2,00
STELARA 1 SIR 90MG 1ML	4,00	4,00
MABTHERA 100MG/10ML 2 FL	4,00	10,00
TALTZ 80 MG 2 PENNE PRERIEMPITE	2,00	4,00

Focalizzando l'attenzione sui pazienti che hanno ricevuto terapia sia nei primi dodici mesi sia nei secondi dodici mesi dalla data di diagnosi, le terapie prevalentemente utilizzate in prima linea di trattamento risultano essere BENEPALI 50 MG/ML SC 4



PEN. 1 ML (10,66%), seguito da OTEZLA 30 MG 56 CPR (9,24%) e HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T (8,17%).

Tabella 9- Distribuzione della popolazione con patologie reumatologiche, trattata nel corso sia del primo anno sia del secondo anno, sulla base della terapia assunta

<b>Nome farmaco</b>	<b>%</b>
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	10,66%
OTEZLA 30MG 56 CPR	9,24%
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	8,17%
OLUMIANT 4MG 28 CPR	7,82%
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	6,75%
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	6,75%
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	6,22%
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	6,04%
SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	5,86%
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	4,97%
XELJANZ 5MG 56 CPRR	4,80%
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	3,37%
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	2,66%
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	1,95%
MABTHERA 500MG/50ML FL	1,95%
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	1,78%
KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG	1,42%
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	1,24%
ORENCIA 250MG POLV X USO EV3FL+3SIR	1,07%
CIMZIA 200 MG SC 2 SIR	1,07%
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML	1,07%
COSENTYX 150MG/ML 1PEN PRER.	0,89%
FLIXABI IV 100 MG 1 FL	0,89%
OLUMIANT 4MG 84 CPR	0,71%
ROACTEMRA 20MG/ML 20 ML	0,53%
ROACTEMRA SOL INF EV 20MG/ML 4 ML	0,53%
ERELZI 50MG 4 PEN	0,53%
CIMZIA 200MG 1S 2CART+2SAL	0,36%
OLUMIANT 2MG 28 CPR	0,36%
REMICADE 100MG FLAC.EV	0,36%
Totale	100%

Tabella 10 – Numero medio di prescrizioni e confezioni erogate ai pazienti trattati nel corso sia del primo anno sia del secondo anno, dalla data di diagnosi

Farmaco-utilizzo per pazienti sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno	Primo anno		Secondo anno		Totale	
	N. medio di prescrizioni	N. medio di confezioni	N. medio di prescrizioni	N. medio di confezioni	N. medio di prescrizioni	N. medio di confezioni
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	6,23	14,22	5,14	13,26	9,83	23,50
OTEZLA 30MG 56 CPR	6,00	11,70	4,12	8,52	9,12	18,15
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	5,21	7,37	4,83	8,86	8,46	13,33
OLUMIANT 4MG 28 CPR	6,74	11,87	4,69	8,21	11,02	19,37
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	5,68	12,79	4,44	8,78	9,42	20,18
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	6,23	13,94	4,28	8,55	9,77	21,03
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	6,11	16,59	5,32	15,47	10,23	28,55
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	6,39	20,63	5,28	16,28	10,84	34,34
SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	6,79	12,53	5,97	11,45	12,24	22,97
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	5,68	14,07	4,65	11,83	9,50	23,79
XELJANZ 5MG 56 CPRR	6,74	12,04	4,77	9,77	10,63	20,00
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	6,13	14,00	3,10	9,20	8,20	20,13
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	5,68	26,16	5,19	27,06	10,05	48,95
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	3,30	4,40	2,71	3,14	5,20	6,60
MABTHERA 500MG/50ML FL	4,45	8,73	3,60	7,20	7,73	15,27
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	6,00	13,67	5,25	13,00	9,50	22,33
KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG	5,00	12,33	3,25	7,00	7,17	17,00
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	6,18	21,36	6,00	22,33	9,45	33,55
ORENCIA 250MG POLV X USO EV3FL+3SIR	11,43	32,43	9,00	25,29	20,43	57,71
CIMZIA 200 MG SC 2 SIR	7,80	26,00	6,40	21,00	14,20	47,00
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML	2,00	3,00	4,00	8,00	2,80	4,60
COSENTYX 150MG/ML 1PEN PRER.	6,50	15,13	5,57	11,43	11,38	25,13
FLIXABI IV 100 MG 1 FL	7,50	18,67	5,60	15,00	12,17	31,17
OLUMIANT 4MG 84 CPR	4,00	4,33	3,50	3,50	6,33	6,67
ROACTEMRA 20MG/ML 20 ML	13,00	24,67	8,33	10,33	21,33	35,00
ROACTEMRA SOL INF EV 20MG/ML 4 ML	12,50	24,50	8,75	19,25	21,25	43,75
ERELZI 50MG 4 PEN	3,00	11,00	1,00	1,67	4,00	12,67
CIMZIA 200MG 1S 2CART+2SAL	7,00	17,00	5,00	12,00	12,00	29,00
OLUMIANT 2MG 28 CPR	6,00	10,00	2,00	4,00	7,00	12,00
REMICADE 100MG FLAC.EV	6,00	15,50	4,00	11,00	10,00	26,50

All'interno del contesto della reumatologia, come sopra indicato, il 20% della popolazione coinvolta ha modificato trattamento: il 68,4% nel corso del primo anno, il restante 31,6% nel corso del secondo anno.

Per quanto riguarda tale *setting*, 158 pazienti hanno avuto esperienza di una modifica di trattamento e in particolare il 72% (113 pazienti su 158 pazienti) assume una terapia con farmaco *originator* in prima linea di trattamento. Il restante 28% dei pazienti (45 pazienti rispetto ai 158 che hanno modificato linea terapeutica) che ha avuto esperienza di un primo cambio di terapia, è passato da un biosimilare a farmaci *originator* con diverso principio attivo e biosimilari.

Il 19% dei pazienti (31 pazienti su 158) ha avuto esperienza anche di un secondo cambio di terapia. In particolare, 22 pazienti sono passati da un farmaco *originator* a un'altra terapia che prevede in terza linea di trattamento sia farmaci *originator* sia biosimilari. Il restante 29% dei pazienti che ha sperimentato un secondo cambio di terapia è passato da un farmaco biosimilare a un nuovo farmaco in terza linea di trattamento.

#### **4.1.3. Il setting della gastroenterologia**

Nel corso dell'orizzonte temporale di riferimento, 139 pazienti hanno ricevuto diagnosi di una patologia gastroenterologica, entrando all'interno del campione di riferimento per l'osservazione.

I farmaci prevalentemente utilizzati per il trattamento di tali pazienti risultano essere FLIXABI 100 MG (28,06%), ENTYVIO 300 MG 1 FL 20 ML (17,27%), HUMIRA 40 MG SC 2 PENNE + 2T (16,55%) e REMSIMA 100 MG IV 1 FL (15,11%), così come mostrato nella tabella che segue.

Tabella 11 – Distribuzione della popolazione con problematiche gastroenterologiche, sulla base del farmaco assunto in prima linea di trattamento

<b>Farmaco</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
FLIXABI 100 MG	39	28,06%
ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	24	17,27%
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	23	16,55%
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	21	15,11%
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	15	10,79%
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	8	5,76%
STELARA 1 SIR 90MG 1 ML	4	2,88%
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	3	2,16%
REMICADE 100MG FLAC.EV	1	0,72%
SIMPONI PENNA PRER 100 MG 1 ML	1	0,72%
Totale	139	100,00%

All'interno del contesto della gastroenterologia, si riscontra come la più parte dei pazienti abbia ricevuto, in prima linea, un farmaco biosimilare (51%).

Tabella 12 – Distribuzione della popolazione con problematiche gastroenterologiche, sulla base della natura del farmaco assunto in prima linea di trattamento

<b>Natura del farmaco</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Biosimilare	71	51%
<i>Originator</i>	68	49%
Totale	139	100%

La maggior parte dei pazienti affetti da patologie gastroenterologiche ha ricevuto trattamento nel corso di entrambi gli anni successivi alla data di diagnosi (complessivamente pari al 71%), sia con lo stesso farmaco (70%), sia con un'esperienza di *switch* terapeutico (30%).

Il 29% del campione risulta essere la quota parte di soggetti trattati solo nei primi dodici mesi dalla data di diagnosi.

Tabella 13 – Distribuzione della popolazione con problematiche gastroenterologiche, sulla base del numero di anni di trattamento

<b>Trattamento paziente</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Solo un anno	37	27%
Solo un anno, ma con cambio terapia	3	2%
Due anni	60	43%
Due anni, ma con cambio terapia al primo anno	24	17%
Due anni, ma con cambio terapia al secondo anno	15	11%
<b>Totale</b>	<b>139</b>	<b>100%</b>

In linea generale, come verrà dettagliato nelle pagine seguenti, il 30% ha modificato linea di trattamento, o nel corso del primo anno (64,3%) o nel corso del secondo anno (35,7%), dalla data di diagnosi.

Focalizzando l'attenzione sui pazienti trattati solo nel corso dei primi dodici mesi dalla data di diagnosi, la più parte dei pazienti (30%) assume FLIXABI 100 MG. Altre due opzioni terapeutiche prevalenti sono rappresentate da ENTYVIO 300 MG 1 FL 20 ML (22,50%) e AMGEVITA\*SC 2 PEN 0,8 ML 40 MG (20,00%).

Tabella 14 – Numero medio di prescrizioni e confezioni erogate ai pazienti trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi

<b>Farmaco-utilizzo per pazienti trattati solo nel primo anno</b>	<b>% utilizzo farmaco</b>	<b>N. medio di prescrizioni</b>	<b>N. medio di confezioni</b>
ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	22,50%	4,11	4,11
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	5,00%	5,50	28,50
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	5,00%	1,00	3,00
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	2,50%	8,00	26,00
FLIXABI 100 MG	30,00%	16,50	16,92
STELARA 1 SIR 90MG 1 ML	7,50%	4,67	4,67
SIMPONI PENNA PRER 100 MG 1 ML	2,50%	5,00	5,00
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	20,00%	6,63	13,00
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	5,00%	4,50	15,00

Per quanto concerne, invece, i pazienti trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno, le terapie prevalentemente prescritte risultano essere FLIXABI 100 MG (27,27%) e HUMIRA 40 MG SC 2 PENNE + 2T (21,21%), come mostra la tabella di seguito proposta.

Tabella 15 – Numero medio di prescrizioni e confezioni erogate ai pazienti trattati sia nel corso del primo anno sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

Farmaco-utilizzo per pazienti trattati sia nel primo anno sia nel secondo anno	% di utilizzo	Primo anno		Secondo anno		Totale	
		N. medio di prescrizioni	N. medio di confezioni	N. medio di prescrizioni	N. medio di confezioni	N. medio di prescrizioni	N. medio di confezioni
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	19,19%	6,26	21,89	5,29	17,79	10,16	35,00
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	21,21%	7,19	16,95	5,70	12,90	12,62	29,24
ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	15,15%	8,53	8,80	6,21	6,43	14,33	14,80
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	2,02%	6,50	16,50	5,50	11,50	12,00	28,00
REMICADE 100MG FLAC.EV	1,01%	1,00	6,00	1,00	2,00	2,00	8,00
FLIXABI 100 MG	27,27%	20,89	23,85	16,05	16,86	33,96	37,59
STELARA 1 SIR 90MG 1 ML	1,01%	5,00	5,00	6,00	6,00	11,00	11,00
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	13,13%	5,77	22,77	6,00	12,00	6,23	23,69

Si specifica in questa sede, che per quanto tali pazienti siano stati trattati per due anni, una quota parte ha avuto esperienza di una modifica di linea terapeutica.

Dei 42 pazienti dell'intero campione che hanno effettuato uno *switch* terapeutico, il 52% che ha ricevuto in prima linea trattamento con un farmaco *originator*, passa, in seconda linea di trattamento, a terapia con un *originator* con diverso principio attivo (27%) oppure con un biosimilare (73%). Dall'altro lato, focalizzando l'attenzione sui pazienti trattati in prima linea con un biosimilare (48%), il 20% di tali pazienti passa, in seconda linea di trattamento, a un ulteriore farmaco biosimilare. Il restante 80% assume invece una terapia con *originator* in seconda linea di trattamento.

Solamente 4 pazienti dei 42 totali che necessitano di un primo cambio di terapia hanno esperienza anche di un secondo cambio di linea terapeutica e nel dettaglio: *i*) il 50% passa da IMRALDI a HUMIRA (da biosimilare a *originator*); *ii*) il 25% passa da ENTYVIO a XELJANZ (da *originator* a *originator*); *iii*) il 25% passa da FLIXABI ad AMGEVITA (da biosimilare a biosimilare).

#### 4.1.4. Il setting della dermatologia

Come sopra indicato, i risultati si riferiscono a 963 pazienti facenti parte della coorte oggetto di valutazione, i quali hanno ricevuto trattamento con farmaco biosimilare od *originator* per il trattamento della propria patologia dermatologica.

La distribuzione dei pazienti sulla base della prima linea di trattamento ricevuta viene illustrata in Tabella 16, dalla quale emerge come la maggior parte dei soggetti (20,87%) ha ricevuto TALTZ, seguita da un 17,03% trattato con COSENTYX e da un 14,02% trattato con STELARA.

Tabella 16 – Distribuzione della popolazione con problematiche dermatologiche sulla base del farmaco assunto in prima linea di trattamento

<b>Farmaco</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
TALTZ 80 MG 2 PENNE	201	20,87%
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	164	17,03%
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	135	14,02%
OTEZLA 30MG 56 CPR	123	12,77%
TREMFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	110	11,42%
STELARA 1 SIR 90MG 1ML	73	7,58%
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	52	5,40%
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	37	3,84%
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	25	2,60%
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	20	2,08%
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	10	1,04%
KYNTHEUM 210 MG 2 SIRINGHE PRERIEMPITE	10	1,04%
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	3	0,31%
<b>Totale</b>	<b>963</b>	<b>100,00%</b>

In linea generale, si riscontra come, all'interno di questo *setting*, la più parte dei pazienti riceva farmaco *originator* (94% versus 6%).



Tabella 17 – Distribuzione della popolazione con problematiche dermatologiche sulla base della natura del farmaco assunto in prima linea di trattamento

<b>Natura del farmaco</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Biosimilare	62	6%
<i>Originator</i>	901	94%
Totale	963	100%

I pazienti affetti da problematiche dermatologiche risultano essere equidistribuiti in riferimento al *follow-up*.

Tabella 18 – Distribuzione della popolazione con problematiche dermatologiche sulla base del numero di anni di trattamento

<b>Trattamento paziente</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Solo un anno	467	48,49%
Solo un anno, ma con cambio terapia	15	1,56%
Due anni	419	43,51%
Due anni, ma con cambio terapia al primo anno	44	4,57%
Due anni, ma con cambio terapia al secondo anno	18	1,87%
Totale	963	100,00%

Sulla base di quanto sopra illustrato, l'8% dei pazienti ha avuto esperienza di cambio di terapia. Il 77% nel corso del primo anno e il 23% nel corso del secondo anno.

Focalizzando l'attenzione sul farmaco-utilizzo, punto *core* del presente rapporto di ricerca, la Tabella che segue mostra il numero medio di prescrizioni e confezioni di farmaco erogate ai pazienti affetti da patologie dermatologiche, trattati solo nel corso del primo anno di presa in carico.

Contestualizzando chiaramente l'attenzione solo sul 50% dei pazienti che ha ricevuto trattamento nel corso dei primi dodici mesi dalla data di diagnosi, si

riscontra come mediamente abbiano utilizzato i farmaci riportati in Tabella 19, con un consumo variabile e distribuito, all'interno delle strategie terapeutiche potenzialmente utilizzabili, dal farmaco TALTZ (19%) ai farmaci ENBREL, BENEPALI, HUMIRA (2 PENNE + 2 T) e CIMZIA, utilizzati solo per il trattamento dell'1% dei pazienti.

Tabella 19 – Numero medio di prescrizioni e confezioni erogate ai pazienti trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi

<b>Farmaco-utilizzo per pazienti trattati solo nel primo anno</b>	<b>% di utilizzo farmaco</b>	<b>N. medio di prescrizioni</b>	<b>N. medio di confezioni</b>
TALTZ 80 MG 2 PENNE	19%	4,20	7,48
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	18%	6,12	13,20
OTEZLA 30MG 56 CPR	16%	5,06	6,27
TREMFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	15%	3,43	4,53
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	10%	2,83	3,48
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	6%	4,16	12,29
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	5%	4,68	10,56
STELARA 1 SIR 90MG 1ML	5%	2,74	3,35
KYNTHEUM 210 MG 2 SIRINGHE PRERIEMPITE	2%	6,00	12,00
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	1%	5,17	14,17
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	1%	3,80	8,40
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	1%	3,50	7,00
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	1%	2,33	6,33

Il numero medio di farmaci erogati ai pazienti, trattati sia nel corso dei primi dodici mesi sia nel corso dei secondi dodici mesi dalla data di diagnosi, viene dettagliato all'interno della tabella seguente (Tabella 20).

Tabella 20 – Numero medio di prescrizioni e confezioni erogate ai pazienti trattati sia nel corso del primo anno sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi

Farmaco-utilizzo per pazienti trattati sia nel primo sia nel secondo anno dalla data di diagnosi	% di utilizzo farmaco	Primo anno		Secondo anno		Totale	
		N. medio di prescrizioni	N. medio di confezioni	N. medio di prescrizioni	N. medio di confezioni	N. medio di prescrizioni	N. medio di confezioni
TALTZ 80 MG 2 PENNE	23%	5,72	8,77	4,14	6,49	9,60	14,86
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	19%	4,13	4,70	3,25	3,33	7,20	7,84
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	16%	7,14	13,67	4,93	10,14	11,56	22,77
STELARA 1 SIR 90MG 1ML	10%	3,96	4,62	3,10	3,19	6,94	7,68
OTEZLA 30MG 56 CPR	9%	7,05	11,16	5,29	8,86	12,09	19,61
TREMFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	7%	5,11	6,28	2,06	2,83	7,11	9,03
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	6%	5,85	14,85	5,00	13,40	8,63	22,30
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	4%	7,00	14,00	5,50	11,00	10,85	21,70
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	3%	5,81	11,13	4,38	10,88	10,19	22,00
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	1%	5,67	16,00	2,50	7,33	8,17	23,33
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	1%	6,25	12,25	4,33	8,00	9,50	18,25

Focalizzando l'attenzione sul cambio di linea di trattamento, come precedentemente illustrato, l'8% dei pazienti (nello specifico 77 pazienti su 886 complessivamente arruolati) ha avuto un'esperienza di una modifica di trattamento farmacologico.

Si riscontra come l'87% degli *switch* terapeutici avvengano, partendo da un farmaco *originator* verso farmaci *originator* con diverso principio attivo e biosimilari. I restanti 10 pazienti su 77 pazienti totali (rappresentativi del 13% degli *switch* complessivamente intesi) hanno necessitato di uno *switch* terapeutico, passando da biosimilare a *originator*.

Si specifica, inoltre, come il 5% dei pazienti (4 pazienti su 77 pazienti che hanno necessitato di un primo cambio di terapia), abbia avuto esperienza anche di un

secondo cambio di terapia: il 25% è passato da un *originator* a un altro *originator*; il restante 75% (3 pazienti) è passato invece da un farmaco biosimilare a un *originator* (33%) e da un biosimilare a un altro biosimilare (67%).

## **4.2. La valorizzazione economica**

A seguito della definizione del farmaco-utilizzo, la presente sezione è integralmente dedicata a mostrare una fotografia del costo medio a singolo paziente affetto da patologia reumatologica, gastroenterologica e dermatologica trattato solo nel corso del primo anno di diagnosi, oppure in entrambi gli anni considerati, sulla base dell'assunzione di un farmaco *originator* o di un farmaco biosimilare.

Oltre a comprendere la fotografia dell'assorbimento di risorse economiche medie complessivamente dedicate a tali categorie di pazienti, si è ipotizzato di poter prevedere un utilizzo maggiormente consolidato di farmaci biosimilari, così da definire un potenziale *saving* economico.

Come illustrato nella sezione metodologica, e per meglio apprezzare il vantaggio potenzialmente generato dai farmaci biosimilari all'interno delle strutture di riferimento, le analisi economiche mostrate nelle pagine a seguire, sono state condotte prendendo in considerazione il prezzo ospedaliero (a singola confezione) di aggiudicazione degli stessi, considerando l'ultima data aggiudicata, con riferimento temporale tra settembre 2021 e febbraio 2022.

Tabella 21 - Costo a confezione, derivante da gara Ospedaliera

Nomi farmaci	Prezzo ospedaliero (a confezione)
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	43,56 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	176,00 €
BENLYSTA MG 120 FLACONE* BELIMUMAB EV	114,98 €
BENLYSTA MG 400 FLACONE* BELIMUMAB EV	383,27 €
BENLYSTA*200MG 4PEN USO SOTTOCUTANEO	191,64 €
CIMZIA 200 MG SC 2 SIR	293,03 €
CIMZIA 200MG 1S 2CART+2SAL	332,99 €
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	332,99 €
COSENTYX 150MG/ML 1PEN PRER.	441,09 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	505,56 €
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	647,33 €
ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	1814,12 €
ERELZI 50MG 4PEN 1ML SC *ETANERCEPT	66,55 €
FLIXABI 100 MG	64,90 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	165,00 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	396,00 €
HUMIRA 80MG SC 1PENNA+2T	330,00 €
HYRIMOZ*SC 2PEN 0,8ML 40MG	63,20 €
ILARIS MG 150/ML FIALA* CANAKINUMAB	8736,20 €
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	154,46 €
INFLECTRA 100 MG IV 1 FL	110,00 €
KEVZARA 200MG* 2 PENNE SARILUMAB SC	362,81 €
MABTHERA 100MG/10ML 2 FL	247,50 €
MABTHERA 500MG/50ML FL	964,36 €
OLUMIANT 2MG 28 CPR	689,92 €
OLUMIANT 4MG 28 CPR	726,23 €
OLUMIANT4MG 84 CPR	1379,85 €
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	237,16 €
ORENCIA 250MG POLV X USO EV3FL+3SIR	351,56 €
OTEZLA 30MG 56 CPR	633,77 €
REMICADE 100MG FLAC.EV	288,89 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	62,75 €
RINVOQ 15MG 28CPR RP	603,59 €
RIXATHON IV 500 MG 1FL 50ML	379,50 €
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	795,93 €
ROACTEMRA 200MG/10ML EV FL *TOCILIZUMAB	284,42 €
ROACTEMRA 20MG/ML 20 ML	517,12 €
ROACTEMRA 400MG/20ML EV FL *TOCILIZUMAB	568,83 €
ROACTEMRA 80MG/4ML EV FL *TOCILIZUMAB	113,77 €
ROACTEMRA SOL INF EV 20MG/ML 4 ML 1 FL	517,12 €
SIMPONI MG 100/ML 1 PENNA PRERIEMPITA	689,16 €
SIMPONI 50MG SC 1 PENNA 0,5 ML	689,16 €
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	2589,29 €
STELARA 1 SIR 90MG 1ML	2589,29 €
STELARA 130MG IV 1FL 26ML	2589,29 €
TALTZ 80 MG 2 PENNE	835,48 €
TREMFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	1706,95 €
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML	418,00 €
XELJANZ 5MG 56 CPRR	662,14 €
ZESSLY *IV 1 FL 100 MG	77,00 €
KYNTHEUM 210 MG 2 SIRINGHE PRERIEMPITE	363,83 €

#### 4.2.1. Il setting della reumatologia

Per quanto concerne il contesto della reumatologia, si è dapprima fornito uno spaccato circa la valorizzazione economica media del percorso di trattamento del paziente, sulla base della strategia terapeutica assunta, e considerando sia il costo correlato al paziente trattato per un solo anno dalla data di diagnosi sia il costo correlato al paziente trattato nei due anni oggetto di indagine.

Tabella 22 – Valorizzazione economica media, da Gara Ospedaliera, stratificato per strategia terapeutica assunta

Strategia terapeutica	Costo medio paziente trattato per un anno	Costo medio paziente trattato per due anni
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	1.581,09 €	8.819,49 €
OLUMIANT 4MG 28 CPR+ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	<i>“Not applicable”</i>	9.633,93 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	<i>“Not applicable”</i>	8.592,94 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	990,00 €	5.985,52 €
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	<i>“Not applicable”</i>	13.087,65 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	<i>“Not applicable”</i>	6.925,38 €
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML+ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	<i>“Not applicable”</i>	10.322,87 €
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	2.118,34 €	4.093,24 €
COSENTYX 150MG/ML 1PEN PRER.	<i>“Not applicable”</i>	12.424,04 €
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML	1.045,00 €	5.016,00 €
ORENCIA 250MG POLV X USO EV3FL+3SIR	7.265,57 €	20.290,03 €
SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	3.741,15 €	16.717,69 €
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML+CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	<i>“Not applicable”</i>	11.305,34 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	1.344,64 €	5.042,40 €

<b>Strategia terapeutica</b>	<b>Costo medio paziente trattato per un anno</b>	<b>Costo medio paziente trattato per due anni</b>
XELJANZ 5MG 56 CPRR	4.303,90 €	15.078,70 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	<i>"Not applicable"</i>	12.859,88 €
XELJANZ 5MG 56 CPRR+TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML+RIXATHON IV 500 MG 1FL 50ML	<i>"Not applicable"</i>	6.326,83 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	3.728,51 €	11.366,95 €
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	2.409,24 €	7.765,69 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML+OLUMIANT 4MG 28 CPR	<i>"Not applicable"</i>	17.532,26 €
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	8.556,28 €	21.870,86 €
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE+XELJANZ 5MG 56 CPRR+OLUMIANT 4MG 28 CPR	<i>"Not applicable"</i>	7.465,52 €
COSENTYX 150MG/ML 1PEN PRER.+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	<i>"Not applicable"</i>	10.035,20 €
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	8.674,20 €	36.412,20 €
CIMZIA 200MG 1S 2CART+2SAL	<i>"Not applicable"</i>	9.656,57 €
OLUMIANT 2MG 28 CPR+RINVOQ 15MG 28CPR RP	<i>"Not applicable"</i>	13.022,21 €
REMICADE 100MG FLAC.EV	<i>"Not applicable"</i>	7.655,66 €
ROACTEMRA 20MG/ML 20 ML	1.034,24 €	18.099,20 €
FLIXABI IV 100 MG 1 FL	<i>"Not applicable"</i>	2.232,56 €
XELJANZ 5MG 56 CPRR+ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	<i>"Not applicable"</i>	7.253,35 €
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML+MABTHERA 100MG/10ML 2 FL+RIXATHON IV 500 MG 1FL 50ML	<i>"Not applicable"</i>	2.431,00 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	753,03 €	3.752,62 €

<b>Strategia terapeutica</b>	<b>Costo medio paziente trattato per un anno</b>	<b>Costo medio paziente trattato per due anni</b>
CIMZIA 200 MG SC 2 SIR	1.684,92 €	13.772,41 €
OLUMIANT 2MG 28 CPR+ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	<i>"Not applicable"</i>	6.985,49 €
OLUMIANT 4MG 28 CPR	4.748,43 €	14.878,41 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+RINVOQ 15MG 28CPR RP	<i>"Not applicable"</i>	5.105,14 €
FLIXABI IV 100 MG 1 FL+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	<i>"Not applicable"</i>	4.317,50 €
ROACTEMRA SOL INF EV 20MG/ML 4 ML	<i>"Not applicable"</i>	22.624,00 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+REMICADE 100MG FLAC.EV	<i>"Not applicable"</i>	8.625,11 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+INFLECTRA 100 MG IV 1 FL	<i>"Not applicable"</i>	3.493,82 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEPITE 1 ML+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	<i>"Not applicable"</i>	3.934,66 €
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML+MABTHERA 100MG/10ML 2 FL	<i>"Not applicable"</i>	1.408,00 €
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML+RIXATHON IV 500 MG 1FL 50ML	<i>"Not applicable"</i>	3.608,00 €
SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	<i>"Not applicable"</i>	8.520,12 €
OTEZLA 30MG 56 CPR	3.657,78 €	14.356,37 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+INFLECTRA 100 MG IV 1 FL+ROACTEMRA 20MG/ML 20 ML	<i>"Not applicable"</i>	2.946,61 €
XELJANZ 5MG 56 CPRR+ROACTEMRA 20MG/ML 20 ML	<i>"Not applicable"</i>	7.510,61 €
MABTHERA 500MG/50ML FL+TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML	<i>"Not applicable"</i>	3.182,72 €
COSENTYX 150MG/ML 1PEN PRER.+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	<i>"Not applicable"</i>	8.316,99 €



<b>Strategia terapeutica</b>	<b>Costo medio paziente trattato per un anno</b>	<b>Costo medio paziente trattato per due anni</b>
OLUMIANT 4MG 28 CPR+ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	<i>"Not applicable"</i>	17.226,07 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	<i>"Not applicable"</i>	8.822,61 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+OTEZLA 30MG 56 CPR	<i>"Not applicable"</i>	13.222,94 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	<i>"Not applicable"</i>	997,02 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+OLUMIANT 4MG 28 CPR	<i>"Not applicable"</i>	13.995,91 €
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	<i>"Not applicable"</i>	5.893,79 €
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	<i>"Not applicable"</i>	9.169,95 €
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE+CIMZIA 200 MG SC 2 SIR+RIXATHON IV 500 MG 1FL 50ML	<i>"Not applicable"</i>	5.497,11 €
MABTHERA 100MG/10ML 2 FL	2.475,00 €	<i>"Not applicable"</i>
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+OLUMIANT 4MG 84 CPR	<i>"Not applicable"</i>	9.599,08 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	<i>"Not applicable"</i>	4.846,63 €
OLUMIANT 4MG 84 CPR	1.379,85 €	11.038,77 €
OLUMIANT 4MG 84 CPR+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+ORENCIA 125MG/ML 4 SIR SC	<i>"Not applicable"</i>	8.953,18 €
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	10.069,46 €	21.824,02 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	<i>"Not applicable"</i>	10.670,08 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	424,71 €	1.106,42 €
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	<i>"Not applicable"</i>	8.377,78 €

<b>Strategia terapeutica</b>	<b>Costo medio paziente trattato per un anno</b>	<b>Costo medio paziente trattato per due anni</b>
KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	<i>"Not applicable"</i>	4.615,05 €
OLUMIANT 4MG 28 CPR+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	4.531,62 €	<i>"Not applicable"</i>
KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG+OLUMIANT 4MG 28 CPR	<i>"Not applicable"</i>	15.249,60 €
OLUMIANT 4MG 28 CPR+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	3.234,69 €	9.022,30 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+XELJANZ 5MG 56 CPRR	4.676,83 €	17.508,63 €
ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML+OLUMIANT 4MG 28 CPR	7.541,11 €	14.216,59 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	<i>"Not applicable"</i>	3.674,00 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	<i>"Not applicable"</i>	12.273,40 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	<i>"Not applicable"</i>	12.015,20 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+OLUMIANT 4MG 28 CPR	<i>"Not applicable"</i>	12.807,22 €
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL+KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG	<i>"Not applicable"</i>	10.372,31 €
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL+XELJANZ 5MG 56 CPRR	<i>"Not applicable"</i>	10.276,56 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG	<i>"Not applicable"</i>	8.048,15 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	3.960,00 €	6.560,40 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+OLUMIANT 4MG 28 CPR	<i>"Not applicable"</i>	15.382,37 €

<b>Strategia terapeutica</b>	<b>Costo medio paziente trattato per un anno</b>	<b>Costo medio paziente trattato per due anni</b>
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+XELJANZ 5MG 56 CPRR	<i>"Not applicable"</i>	10.724,08 €
XELJANZ 5MG 56 CPRR+OLUMIANT 4MG 28 CPR	<i>"Not applicable"</i>	20.291,57 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	<i>"Not applicable"</i>	5.164,72 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	<i>"Not applicable"</i>	5.091,26 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	<i>"Not applicable"</i>	6.165,74 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	<i>"Not applicable"</i>	4.093,16 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	<i>"Not applicable"</i>	2.327,16 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+HUMIRA*SC 4PEN 0,4ML 40MG+4TAM+HYRIMOZ*SC 2PEN 0,8ML 40MG	<i>"Not applicable"</i>	1.733,20 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+SIMPONI*SC 1PEN 50MG 0,5ML	<i>"Not applicable"</i>	9.870,36 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+OTEZLA*56CPR RIV 30MG	<i>"Not applicable"</i>	12.745,65 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	6.240,96 €	6.171,00 €
KEVZARA*SC 2PEN 1,14ML 200MG	3.109,78 €	9.916,74 €
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE+OLUMIANT 4MG 28 CPR	<i>"Not applicable"</i>	3.824,09 €
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML+CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	<i>"Not applicable"</i>	9.581,98 €

Strategia terapeutica	Costo medio paziente trattato per un anno	Costo medio paziente trattato per due anni
OTEZLA 30MG 56 CPR+HYRIMOZ*SC 2PEN 0,8ML 40MG	2.470,12 €	"Not applicable"
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+HUMIRA*SC 4PEN 0,4ML 40MG+4TAM	2.992,00 €	"Not applicable"
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	"Not applicable"	7.718,04 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	"Not applicable"	1.052,48 €
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL+SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	"Not applicable"	7.751,42 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+HYRIMOZ*SC 2PEN 0,8ML 40MG	"Not applicable"	10.237,64 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	"Not applicable"	5.322,96 €
SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML+OTEZLA 30MG 56 CPR	"Not applicable"	14.718,44 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+OTEZLA 30MG 56 CPR	"Not applicable"	6.337,31 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	"Not applicable"	8.854,52 €
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	"Not applicable"	9.211,83 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	"Not applicable"	6.451,36 €
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML+HUMIRA*SC 4PEN 0,4ML 40MG+4TAM+COSENTYX*SC SOLUZ 2PEN 150MG	"Not applicable"	16.846,83 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+SIMPONI*SC 1PEN 50MG 0,5ML	"Not applicable"	14.194,20 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+OTEZLA 30MG 56 CPR	2.784,23 €	8.352,69 €

Strategia terapeutica	Costo medio paziente trattato per un anno	Costo medio paziente trattato per due anni
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+STELARA*SC 1SIR 0,5ML 45MG	"Not applicable"	14.401,64 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+OTEZLA 30MG 56 CPR	"Not applicable"	12.120,39 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	"Not applicable"	17.253,54 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+TALTZ*SC 2PEN 1ML 80MG	4.206,06 €	14.346,46 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	13.083,41 €	"Not applicable"
ERELZI 50MG 4 PEN+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.+KEVZARA 200MG* 2 PENNE SARILUMAB SC	"Not applicable"	3.133,88 €
MABTHERA 500MG/50ML FL	4.178,89 €	16.501,25 €
ERELZI 50MG 4 PEN+ILARIS MG 150/ML FIALA* CANAKINUMAB+COSENTYX*SC SOLUZ 2PEN 150MG	"Not applicable"	233.323,86 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+ORENCIA MG 250 FLAC + SIRINGA (3 FLAC)+ROACTEMRA 80MG/4ML EV FL *TOCILIZUMAB	"Not applicable"	6.612,85 €
ERELZI 50MG 4 PEN+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.+ERELZI 50MG 4 PEN	"Not applicable"	3.897,70 €
XELJANZ 5MG 56 CPRR+ZESSLY *IV 1 FL 100 MG ev 1 INFLIXIMAB+CIMZIA MG 200/ML* 2 PENNE*CERTOLIZUMAB	"Not applicable"	12.819,92 €
MABTHERA 500MG/50ML FL+ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE	"Not applicable"	19.161,51 €
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPIE 1 ML+REMSIMA 100 MG IV 1 FL *INFLIXIMAB	10.859,27 €	"Not applicable"
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+ROACTEMRA 162MG SC 4SIR 0,9ML *TOCILIZUMAB	"Not applicable"	39.361,33 €

Strategia terapeutica	Costo medio paziente trattato per un anno	Costo medio paziente trattato per due anni
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEPITE 1 ML+REMSIMA 100 MG IV 1 FL	"Not applicable"	24.388,82 €
ORENCIA 125MG/ML SC 4 PENNE+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	"Not applicable"	14.766,51 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+COSENTYX*SC SOLUZ 2PEN 150MG	"Not applicable"	14.977,42 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML	"Not applicable"	12.927,60 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	"Not applicable"	8.250,00 €
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	"Not applicable"	15.143,39 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+STELARA*SC 1SIR 0,5ML 45MG	"Not applicable"	25.784,52 €
SIMPONI PENNA PRER 50 MG 0,5 ML+ERELZI 50MG 4PEN 1ML SC *ETANERCEPT	"Not applicable"	10.304,88 €
TRUXIMA 500MG IV 1FL 50ML+ROACTEMRA 162 MG SC 4 SIR 0,9ML	"Not applicable"	39.876,79 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+OLUMIANT 4MG 28 CPR	"Not applicable"	12.408,46 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+MABTHERA 500MG/50ML EV FL+ORENCIA 125MG/ML 4 SIR SC	"Not applicable"	11.697,65 €
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+FLIXMABI 100	"Not applicable"	14.338,76 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	6.257,24 €	11.112,21 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+COSENTYX*SC SOLUZ 2PEN 150MG	"Not applicable"	14.820,96 €

Strategia terapeutica	Costo medio paziente trattato per un anno	Costo medio paziente trattato per due anni
STELARA 1 SIR 90MG 1ML	10.357,16 €	<i>"Not applicable"</i>
TALTZ 80 MG 2 PENNE PRERIEMPITE (MONODOSE)	3.341,93 €	<i>"Not applicable"</i>
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.+HUMIRA 40 MG 4S + 4T	<i>"Not applicable"</i>	11.705,85 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+HUMIRA*SC 4PEN 0,4ML 40MG+4TAM+IMRALDI 40 MG - 2 PENNE PRERIEMPITE	<i>"Not applicable"</i>	3.409,60 €
XELJANZ 5MG 56 CPRR+BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	6.558,90 €	<i>"Not applicable"</i>

Si riporta, nel seguito, il dettaglio della distribuzione dei 783 pazienti con diagnosi di patologia reumatologica, in base alla tipologia di farmaco assunto.

Tabella 23 – Distribuzione dei pazienti sulla base della natura del farmaco assunto

	Pazienti trattati solo nel primo anno		Pazienti trattati nei due anni	
	N.	%	N.	%
<i>Originator</i>	161	73%	354	63%
<i>Originator a originator</i>	3	1%	63	11%
<i>Originator a biosimilare</i>	7	3%	36	6%
Biosimilare	45	20%	65	12%
Biosimilare a <i>originator</i>	4	2%	25	4%
Biosimilare a <i>originator</i> a biosimilare	0	0%	5	1%
Biosimilare a biosimilare	0	0%	11	2%
<i>Originator a biosimilare a originator</i>	0	0%	4	1%
Totale	220	100%	563	100%

All'interno del contesto della reumatologia, si riscontra come, mediamente, un paziente trattato solo nei primi dodici mesi dalla data di diagnosi sia correlato a un assorbimento di risorse economiche destinate al farmaco, pari a 3.791,56 €, con un netto vantaggio in caso di assunzione di farmaco biosimilare (-71%) rispetto all'*originator*.

Anche in riferimento alla presa in carico farmacologica del paziente, abbracciando un orizzonte temporale di 24 mesi dalla data di diagnosi, la spesa risulta essere nettamente inferiore per i pazienti ai quali viene somministrato un farmaco biosimilare (-71%).



Tabella 24 - Valorizzazione economica media da gara ospedaliera stratificata per natura del farmaco assunto

Pazienti trattati sono nel primo anno	3.791,56 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, con assunzione di <i>originator</i>	4.344,48 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, con assunzione di biosimilare	1.261,67 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> -biosimilare	5.197,42 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> – <i>originator</i>	4.843,80 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico biosimilare - <i>originator</i>	6.748,30 €
Pazienti trattati nei due anni, senza cambio terapia	12.052,35 €
Pazienti trattati nei due anni, senza cambio terapia, con assunzione di <i>originator</i>	13.803,53 €
Pazienti trattati nei due anni, senza cambio terapia, con assunzione di biosimilare	4.062,69 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> -biosimilare	7.458,73 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> – <i>originator</i>	11.358,21 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico biosimilare - <i>originator</i>	21.074,18 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico biosimilare - biosimilare	4.028,67 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> - biosimilare - <i>originator</i>	13.023,09 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico biosimilare - <i>originator</i> - biosimilare	5.520,47 €

Si è quindi cercato di comprendere quale impatto economico potesse avere l'ipotesi di un incremento del consumo di farmaci biosimilari (Tabella 25).

All'interno del contesto della reumatologia, un utilizzo maggiore di biosimilare consentirebbe un risparmio del 13% nell'ipotesi di modificare la terapia solo per quei

pazienti trattati con un farmaco *originator* avente anche il rispettivo biosimilare (Scenario TO BE 1). In termini assoluti, si tratta di un vantaggio economico pari a 973.183,39 €.

Come precedentemente descritto, l'ipotesi di fondo è di tipo conservativo e non prevede uno *switch* tra famiglie di molecole appartenenti a realtà differenti. Ipotizzando uno *switch* completo e quindi la possibilità di effettuare un cambio anche di classe terapeutica, un utilizzo maggiore di biosimilare consentirebbe un risparmio del 14% (1.068.623,18 €).

Come indicato all'inizio del presente capitolo, si è effettuata un'ulteriore proiezione prendendo in considerazione solo il campione ridotto di pazienti affetti da patologia reumatologica, trattati con biosimilari o con *originator* aventi questi ultimi, però, il rispettivo biosimilare. Si tratta quindi di una proiezione che circoscrive il vantaggio economico che si potrebbe generare solo per una parte del campione complessivamente arruolato, rappresentativo, nello specifico, del 40% dei pazienti coinvolti nell'attività di ricerca presentata in queste pagine, poiché affetta da patologia reumatologica.

Alla luce di questa proiezione, emerge un vantaggio economico derivante da una maggiore apertura nei confronti dei farmaci biosimilari pari al 47% (in valore assoluto pari a 1.192.994,83 €).

Tabella 25 – Analisi di impatto sul *budget* – Scenario AS IS *versus* Scenario TO BE 1

<b>Ipotesi di utilizzo maggiormente consolidato di biosimilari all'interno della coorte di pazienti con patologia reumatologica, nell'ipotesi di non modificare classe terapeutica</b>	
Scenario AS IS (fotografia attuale)	7.619.615,19 €
Scenario TO BE 1	6.646.431,79 €
Scostamento (Euro)	-973.183,39 €
Scostamento (%)	-13%
<b>Ipotesi di utilizzo maggiormente consolidato di biosimilari all'interno della coorte di pazienti con patologia reumatologica, nell'ipotesi di modificare classe terapeutica, sulla base di quanto occorso all'interno della pratica clinica indagata</b>	
Scenario AS IS (fotografia attuale)	7.619.615,19 €
Scenario TO BE 2	6.550.992,01 €
Scostamento (Euro)	-1.068.623,18 €
Scostamento (%)	-14%
<b>Ipotesi di utilizzo maggiormente consolidato di biosimilari all'interno della coorte di pazienti con patologia reumatologica, prendendo in considerazione solo i pazienti trattati con biosimilari e coloro i quali sono trattati con <i>originator</i> avente il rispettivo biosimilare</b>	
Scenario AS IS _ seconda proiezione (campione ridotto)	2.564.518,31 €
Scenario TO BE _ seconda proiezione (campione ridotto)	1.371.523,49 €
Scostamento (Euro)	-1.192.994,83 €
Scostamento (%)	-47%

#### 4.2.2. Il setting della gastroenterologia

La valorizzazione economica correlata al *setting* della gastroenterologia viene riportata, in termini di valore medio, all'interno della Tabella 26, considerando la stratificazione dei pazienti per strategia terapeutica e per anni di trattamento.

Tabella 26 – Valorizzazione economica media, da Gara Ospedaliera, stratificato per strategia terapeutica assunta

<b>Strategia terapeutica</b>	<b>Costo medio paziente trattato per un anno</b>	<b>Costo medio paziente trattato per due anni</b>
REMSIMA 100 MG IV 1 FL	1.788,46 €	2.961,93 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	495,00 €	5.104,00 €
ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	7.458,05 €	28.467,73 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+INFLECTRA 100 MG IV 1 FL	"Not applicable"	2.431,85 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	"Not applicable"	12.618,54 €
IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	4.016,01 €	4.324,94 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	"Not applicable"	7.217,85 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	"Not applicable"	19.176,62 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+STELARA 130MG IV 1FL 26ML	"Not applicable"	9.179,81 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+STELARA 90MG SC SIR. 1ML	"Not applicable"	18.010,74 €
REMICADE 100MG FLAC.EV+REMSIMA 100 MG IV 1 FL	"Not applicable"	5.386,03 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+REMICADE 100MG FLAC.EV	"Not applicable"	7.597,69 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+ENTYVIO 300MG 1FL 20ML+XELJANZ 5MG 56 CPRR	"Not applicable"	22.063,46 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	"Not applicable"	4.854,96 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	"Not applicable"	2.290,15 €

<b>Strategia terapeutica</b>	<b>Costo medio paziente trattato per un anno</b>	<b>Costo medio paziente trattato per due anni</b>
FLIXABI 100 MG	1.168,20 €	2.758,25 €
STELARA 1 SIR 90MG 1 ML	12.083,35 €	28.482,19 €
REMSIMA 100 MG IV 1 FL+HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	"Not applicable"	4.594,55 €
FLIXABI 100 MG+ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	"Not applicable"	9.235,93 €
FLIXABI 100 MG+STELARA 130MG IV 1FL 26ML	15.860,24 €	14.893,45 €
SIMPONI PENNA PRER 100 MG 1 ML+FLIXABI 100 MG	7.342,60 €	"Not applicable"
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	"Not applicable"	13.128,01 €
FLIXABI 100 MG+STELARA 90MG SC SIR. 1ML	"Not applicable"	12.949,81 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	609,84 €	"Not applicable"
FLIXABI 100 MG+HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	"Not applicable"	15.479,20 €
ENTYVIO 300MG 1FL 20ML+FLIXABI 100 MG+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	"Not applicable"	17.977,08 €
FLIXABI 100 MG+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	"Not applicable"	3.264,03 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	"Not applicable"	30.609,92 €
ENTYVIO 300MG 1FL 20ML+FLIXABI 100 MG	"Not applicable"	18.403,88 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+STELARA 90MG SC SIR. 1ML	"Not applicable"	26.623,74 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	5.940,00 €	17.424,00 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.+HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	"Not applicable"	20.330,77 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+STELARA 130MG IV 1FL 26ML	"Not applicable"	40.148,90 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+ENTYVIO 300MG 1FL 20ML	9.331,96 €	"Not applicable"
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+FLIXABI 100 MG	"Not applicable"	7.218,20 €

I 139 pazienti con diagnosi di patologia gastroenterologica risultano distribuiti come segue, in base alla natura del farmaco assunto, nel primo e nel secondo anno di trattamento.

Tale stratificazione è utile per andare a comprendere la valorizzazione economica media del percorso di trattamento del paziente, sulla base della somministrazione di un farmaco *originator* o biosimilare, contemplando anche gli *switch* terapeutici.

Tabella 27 –Distribuzione dei pazienti sulla base della natura del farmaco assunto

	Pazienti trattati solo nel primo anno		Pazienti trattati nei due anni	
	N.	%	N.	%
<i>Originator</i>	16	40%	30	30%
Biosimilare	21	53%	30	30%
Biosimilare a <i>originator</i>	2	5%	14	14%
Biosimilare a biosimilare	0	0%	4	4%
<i>Originator</i> a biosimilare	1	3%	13	13%
<i>Originator</i> a biosimilare a <i>originator</i>	0	0%	2	2%
<i>Originator</i> a <i>originator</i>	0	0%	6	6%
Totale	40	100%	99	100%

Si fornisce dunque la valorizzazione economica per la coorte costituita dai 139 pazienti con diagnosi di patologia gastroenterologica e si evince come, focalizzando l'attenzione sui soli pazienti trattati nei primi dodici mesi dalla data di diagnosi, la somministrazione di un biosimilare comporti un risparmio economico dell'84%.

La medesima considerazione può essere condotta prendendo in esame tutti quei pazienti trattati sia nel corso del primo sia nel corso del secondo anno dalla data di diagnosi (senza cambio terapia): all'interno di tale contesto il *saving* economico si aggira intorno all'82%.

Tabella 28 - Valorizzazione economica media da gara ospedaliera stratificata per natura del farmaco assunto

Pazienti trattati solo nel primo anno	4.337,23 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, con assunzione di <i>originator</i>	7.265,16 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, con assunzione di biosimilare	1.176,76 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> -biosimilare	7.342,60 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico biosimilare - <i>originator</i>	12.596,10 €
Pazienti trattati nei due anni, senza cambio terapia	11.027,04 €
Pazienti trattati nei due anni, senza cambio terapia, con assunzione di <i>originator</i>	16.418,22 €
Pazienti trattati nei due anni, senza cambio terapia, con assunzione di biosimilare	2.930,59 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> -biosimilare	11.583,94 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> – <i>originator</i>	23.438,40 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico biosimilare - <i>originator</i>	12.942,28 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico biosimilare - biosimilare	2.812,52 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> - biosimilare - <i>originator</i>	13.774,31 €

Si è quindi cercato di comprendere l'ipotesi di un maggiore consumo di farmaci biosimilari (Tabella 29).

Nell'ipotesi di un maggiore utilizzo e prescrizione di farmaci biosimilari (Scenario TO BE 1), rispetto alla contestuale situazione AS IS, sarebbe possibile prevedere risparmi pari al 13% (in valore assoluto pari a un vantaggio di 166.373,99 €).

Anche in questo caso, come precedentemente discusso, tale valutazione è di natura conservativa e riguarda l'ipotesi di fondo di effettuare non uno *switch* completo al biosimilare, ma di mantenere quelle opzioni di *originator* che attualmente non hanno

ulteriori biosimilari diretti di riferimento, mantenendo la classe di appartenenza invariata.

 Tabella 29 – Analisi di impatto sul *budget*

<b>Ipotesi di utilizzo maggiormente consolidato di biosimilari all'interno della coorte di pazienti con patologia gastroenterologica, nell'ipotesi di non modificare classe terapeutica</b>	
Scenario AS IS (fotografia attuale)	1.265.165,89 €
Scenario TO BE 1	1.098.791,90 €
Scostamento (Euro)	-166.373,99 €
Scostamento (%)	-13%
<b>Ipotesi di utilizzo maggiormente consolidato di biosimilari all'interno della coorte di pazienti con patologia gastroenterologica, nell'ipotesi di modificare classe terapeutica, sulla base di quanto occorso all'interno della pratica clinica indagata</b>	
Scenario AS IS (fotografia attuale)	1.265.165,89 €
Scenario TO BE 2	945.947,12 €
Scostamento (Euro)	-319.218,76 €
Scostamento (%)	-25%
<b>Ipotesi di utilizzo maggiormente consolidato di biosimilari all'interno della coorte di pazienti con patologia gastroenterologica, prendendo in considerazione solo i pazienti trattati con biosimilari e coloro i quali sono trattati con <i>originator</i> avente il rispettivo biosimilare</b>	
Scenario AS IS _ seconda proiezione (campione ridotto)	719.507,10 €
Scenario TO BE _ seconda proiezione (campione ridotto)	471.641,94 €
Scostamento (Euro)	-247.865,16 €
Scostamento (%)	-34%

In caso, invece, di *switch* terapeutico completo tra farmaci *originator* e biosimilari, anche di differente classe terapeutica e considerando ciò che occorre in reale pratica clinica, l'impatto sul *budget* permette di dimostrare un risparmio pari al 25% (319.218,76 €).

Come indicato all'inizio del presente capitolo, si è effettuata, poi, un'ulteriore proiezione prendendo in considerazione solo il campione ridotto di pazienti affetti da patologia gastroenterologica, trattati con biosimilari o con *originator* aventi questi



ultimi, però, il rispettivo biosimilare. Si tratta quindi di una proiezione addizionale che circoscrive il vantaggio potenzialmente ottenibile al 79% della popolazione complessivamente arruolata nel *setting* della gastroenterologia.

Alla luce di questa proiezione, emerge un vantaggio economico derivante da una maggiore apertura nei confronti dei farmaci biosimilari, pari al 34% rappresentativo, in valore assoluto, a 247.865,16 €.

#### 4.2.3. Il setting della dermatologia

Per quanto concerne il contesto della dermatologia, la Tabella che segue mostra il costo “farmaco” medio annuale a paziente, stratificato sulla base della strategia terapeutica assunta (considerando anche una eventuale modifica di linea terapeutica).

Si riporta il risultato economico per il primo e per il secondo anno di trattamento.

Tabella 30 – Valorizzazione economica media, da Gara Ospedaliera, stratificato per strategia terapeutica assunta

Strategia terapeutica	Costo medio paziente trattato per un anno	Costo medio paziente trattato per due anni
TREMFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	3.994,45 €	12.944,85 €
OTEZLA 30MG 56 CPR	1.155,00 €	3.630,00 €
HUMIRA 40MG SC 2PENNE+2T	6.752,84 €	12.527,48 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	1.478,40 €	4.448,00 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML	<i>“Not applicable”</i>	9.410,72 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	<i>“Not applicable”</i>	12.821,16 €
BENEPALI 50MG/ML SC 4PEN.1ML+STELARA 45MG SC SIR. 0,5ML	<i>“Not applicable”</i>	17.716,83 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	6.247,56 €	12.945,93 €
TALTZ 80 MG 2 PENNE	547,40 €	1.016,40 €
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+	8.815,92 €	21.232,18 €
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	8.668,49 €	20.541,70 €
STELARA 1 SIR 90MG 1ML	570,24 €	7.017,12 €

<b>Strategia terapeutica</b>	<b>Costo medio paziente trattato per un anno</b>	<b>Costo medio paziente trattato per due anni</b>
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	10.745,64 €	15.212,21 €
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML	4.365,96 €	<i>"Not applicable"</i>
KYNTHEUM 210 MG 2 SIRINGHE PRERIEMPITE	<i>"Not applicable"</i>	10.832,05 €
TALTZ 80 MG 2 PENNE+OTEZLA 30MG 56 CPR	<i>"Not applicable"</i>	16.949,52 €
TALTZ 80 MG 2 PENNE+TREMIFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	11.393,35 €	21.262,71 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	3.798,00 €	10.509,23 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T	8.228,92 €	10.675,08 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+IMRALDI 40MG/0,8ML 2 PEN.	14.573,32 €	4.990,65 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+OTEZLA 30MG 56 CP	7.749,70 €	11.754,06 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+TALTZ 80 MG 2 PENNE	16.232,59 €	17.817,58 €
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	<i>"Not applicable"</i>	15.181,94 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+TALTZ 80 MG 2 PENNE	<i>"Not applicable"</i>	11.727,52 €
STELARA 1 SIR 90MG 1ML+KYNTHEUM 210 MG 2 SIRINGHE PRERIEMPITE	<i>"Not applicable"</i>	9.103,35 €
HUMIRA 40MG SC 4PENNE+4T+TALTZ 80 MG 2 PENNE	5.436,13 €	13.715,36 €
TREMIFYA*SC 1SIR 100MG/1ML+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	4.205,22 €	<i>"Not applicable"</i>
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+KYNTHEUM 210 MG 2 SIRINGHE PRERIEMPITE	<i>"Not applicable"</i>	23.303,65 €
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML+STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	<i>"Not applicable"</i>	7.450,09 €
TALTZ 80 MG 2 PENNE+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	2.108,91 €	<i>"Not applicable"</i>
CIMZIA 200MG SC 2PEN+2SAL	12.822,19 €	17.241,26 €
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML+TALTZ 80 MG 2 PENNE	2.562,21 €	<i>"Not applicable"</i>

<b>Strategia terapeutica</b>	<b>Costo medio paziente trattato per un anno</b>	<b>Costo medio paziente trattato per due anni</b>
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML+OTEZLA 30MG 56 CPR	<i>"Not applicable"</i>	13.554,28 €
OTEZLA 30MG 56 CPR+TREMIFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	<i>"Not applicable"</i>	18.079,21 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+TREMIFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	8.727,46 €	10.601,95 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+TALTZ 80 MG 2 PENNE	<i>"Not applicable"</i>	8.768,76 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG	<i>"Not applicable"</i>	25.998,00 €
STELARA 1 SIR 90MG 1ML+TREMIFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	<i>"Not applicable"</i>	20.548,64 €
TALTZ 80 MG 2 PENNE+STELARA 1 SIR 90MG 1ML	<i>"Not applicable"</i>	22.363,52 €
STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML+TREMIFYA*SC 1SIR 100MG/1ML	<i>"Not applicable"</i>	32.366,22 €
ENBREL 50MG 4 PENNE PRERIEMPITE 1 ML+STELARA 90MG SC SIR. 1ML	4.724,28 €	<i>"Not applicable"</i>
AMGEVITA*SC 2PEN 0,8ML 40MG+COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.	<i>"Not applicable"</i>	14.401,64 €
COSENTYX 150MG/ML 2PEN PRER.+STELARA 1 SIR 45MG 0,5ML	3.994,45 €	12.944,85 €

Oltre alla valorizzazione economica condotta sulla base della strategia terapeutica assunta, è stata strutturata e proposta anche un'analisi di sintesi, sulla base della natura del farmaco somministrato, sempre considerando i pazienti trattati solo nel corso del primo anno dalla data di diagnosi e coloro i quali, invece, hanno ricevuto trattamento sia nel primo sia nel secondo anno dalla data di diagnosi.

Tabella 31 - Distribuzione dei pazienti sulla base della natura del farmaco assunto

	Pazienti trattati solo nel primo anno		Pazienti trattati nei due anni	
	N.	%	N.	%
<i>Originator</i>	432	90%	402	84%
Biosimilare	35	7%	17	4%
Biosimilare a <i>originator</i>	1	0%	9	2%
<i>Originator</i> a biosimilare	2	0%	13	3%
<i>Originator</i> a biosimilare a <i>originator</i>	0	0%	1	0%
<i>Originator</i> a <i>originator</i>	12	2%	39	8%
Totale	482	100%	481	100%

Il vantaggio economico correlato alla somministrazione di un farmaco biosimilare rispetto a un *originator* risulta essere pari all'89%, considerando i pazienti trattati solo nei primi dodici mesi dalla data di diagnosi e pari al 79% nel caso di un *follow-up* di due anni.

Tabella 32 –Valorizzazione economica media da gara ospedaliera stratificata per natura del farmaco assunto

Pazienti trattati sono nel primo anno	6.059,93 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, con assunzione di <i>originator</i>	6.395,93 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, con assunzione di biosimilare	680,40 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> -biosimilare	4.399,58 €
Pazienti trattati solo nel primo anno, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> – <i>originator</i>	10.042,22 €
Pazienti trattati nei due anni, senza cambio terapia	14.673,69 €
Pazienti trattati nei due anni, senza cambio terapia, con assunzione di <i>originator</i>	15.176,13 €
Pazienti trattati nei due anni, senza cambio terapia, con assunzione di biosimilare	3.236,85 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> -biosimilare	9.393,20 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> – <i>originator</i>	17.009,16 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico biosimilare - <i>originator</i>	10.547,53 €
Pazienti trattati nei due anni, che hanno avuto esperienza di uno <i>switch</i> terapeutico <i>originator</i> - biosimilare - <i>originator</i>	21.818,61 €

A seguito della valorizzazione economica media a paziente, si è cercato di comprendere l'ipotesi di un maggiore consumo di farmaci biosimilari (Tabella 33).

Nella comparazione tra Scenario AS IS e Scenario TO BE 1, un utilizzo maggiore di farmaci biosimilari (prevedendo, pertanto, uno *switch* tra medesima classe di farmaco) potrebbe generare un risparmio del 3% (rappresentativo di 343.537,73 €).

In caso di *switch* terapeutico tra farmaci *originator* e biosimilari, anche di differente classe terapeutica e considerando ciò che occorre in reale pratica clinica, il vantaggio correlato a un utilizzo maggiore di biosimilari sfiora il 4%, ossia pari a 448.534,97 €.

Prendendo in considerazione, infine, solo il campione ridotto di pazienti affetti da patologia dermatologica, trattati con biosimilari o con *originator* aventi questi ultimi, però, il rispettivo biosimilare, emerge un vantaggio economico derivante da una più elevata apertura nei confronti dei farmaci biosimilari, pari al 58% (445.093,64 € sempre sulla base del fatto che questa ultima proiezione prende in considerazione un campione ridotto di pazienti rappresentativo del 15% rispetto alla popolazione complessivamente coinvolta nell'analisi).

Tabella 33 – Analisi di impatto sul budget

<b>Ipotesi di utilizzo maggiormente consolidato di biosimilari all'interno della coorte di pazienti con patologia dermatologica, nell'ipotesi di non modificare classe terapeutica</b>	
Scenario AS IS (fotografia attuale)	9.978.934,04 €
Scenario TO BE 1	9.635.396,31 €
Scostamento (Euro)	-343.537,73 €
Scostamento (%)	-3%
<b>Ipotesi di utilizzo maggiormente consolidato di biosimilari all'interno della coorte di pazienti con patologia dermatologica, nell'ipotesi di modificare classe terapeutica, sulla base di quanto occorso all'interno della pratica clinica indagata</b>	
Scenario AS IS (fotografia attuale)	9.978.934,04 €
Scenario TO BE 2	9.530.399,07 €
Scostamento (Euro)	-448.534,97 €
Scostamento (%)	-4%
<b>Ipotesi di utilizzo maggiormente consolidato di biosimilari all'interno della coorte di pazienti con patologia dermatologica, prendendo in considerazione solo i pazienti trattati con biosimilari e coloro i quali sono trattati con <i>originator</i> avente il rispettivo biosimilare</b>	
Scenario AS IS _ seconda proiezione (campione ridotto)	770.584,48 €
Scenario TO BE _ seconda proiezione (campione ridotto)	325.490,84 €
Scostamento (Euro)	-445.093,64 €
Scostamento (%)	-58%

#### 4.2.4. Proiezione Regionale

A conclusione dell'analisi economica, la presente attività di ricerca prosegue con la valorizzazione correlata all'utilizzo di farmaci biosimilari e *originator* all'interno dello specifico contesto di Regione Lombardia, focalizzando l'attenzione solo sui principi attivi adalimumab, etanercept, infliximab e rituximab.

Per l'effettuazione di quest'ultima analisi, si è preso in considerazione il *report* di monitoraggio dei consumi di biosimilari in Regione Lombardia, che abbraccia l'orizzonte temporale gennaio – settembre 2021, così da comprendere il numero di confezioni complessivamente erogate in quel periodo, e rapportandole al consumo annuo di tali farmaci.

La Tabella che segue mostra il numero totale di confezioni erogate all'interno del contesto regionale lombardo.

Tabella 34 – Confezioni complessivamente erogate, nel corso dell'anno 2021, all'interno del contesto regionale lombardo

<b>Adalimumab</b>	<b>Totale - 12 mesi</b>	<b>Impatto % per farmaco su principio attivo</b>
Humira	28.091	34%
Amgevita	31.645	39%
Imraldi	10.503	13%
Hyrimoz	10.671	13%
Idacio	712	1%
<b>Totale Adalimumab</b>	<b>81.621</b>	<b>100%</b>
<b>Etanercept</b>	<b>Totale - 12 mesi</b>	<b>Impatto % per farmaco su principio attivo</b>
Enbrel	12.692	38%
Benepali	14.823	44%
Erelzi	6.168	18%
<b>Totale Etanercept</b>	<b>33.683</b>	<b>100%</b>
<b>Infliximab</b>	<b>Totale - 12 mesi</b>	<b>Impatto % per farmaco su principio attivo</b>
Remicade	7.452	8%
Flixabi	30.798	33%
Inflectra	12.848	14%
Remsima	20.750	22%
Zessly	22.166	24%
<b>Totale Infliximab</b>	<b>94.014</b>	<b>100%</b>
<b>Rituximab</b>	<b>Totale - 12 mesi</b>	<b>Impatto % per farmaco su principio attivo</b>
Mabthera SC	3.396	15%
Mabthera EV	1.688	8%
Rixathon	14.519	65%
Truxima	2.701	12%
<b>Totale Rituximab</b>	<b>22.304</b>	<b>100%</b>

Il numero totale di confezioni così erogate, che all'interno dei flussi regionali non prevede una stratificazione per area terapeutica, in ragione del fatto che il File F non prevede la possibilità di trattenere l'informazione relativa alla patologia di riferimento per la prescrizione, è stato distribuito per *setting* patologico di interesse (dermatologia, gastroenterologia e reumatologia) sulla base di quanto osservato dalla raccolta dei dati *real-life* sopra esposta.

È doveroso specificare come per i farmaci Idacio, Inflectra, Zessly e Rixathon, il cui utilizzo non era contemplato nelle analisi dei dati raccolti (in riferimento al primo



anno di trattamento dei pazienti inclusi), la distribuzione per area terapeutica indagata è avvenuta sulla base di quanto indicato nella RCP del farmaco stesso. Se da un lato l'utilizzo di Inflectra e Zessly è stato imputato equamente a tutte e tre le aree terapeutiche poiché indicati per il trattamento di artrite reumatoide, malattia di Chron, colite ulcerosa, artrite psorisiaca e psoriasi, gli altri tre farmaci (Idacio, Zessly e Rixathon) sono stati imputati all'interno del contesto della reumatologia, poiché indicati solo per il trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide.

Tabella 35 – Distribuzione delle confezioni erogate all'interno del contesto regionale lombardo, sulla base dei dati raccolti *real-life*

<b>Adalimumab</b>	<b>Gastroenterologia</b>	<b>Reumatologia</b>	<b>Dermatologia</b>
Humira	24%	45%	31%
Amgevita	12%	34%	54%
Imraldi	23%	76%	1%
Hyrimoz	0%	100%	0%
Idacio	0%	100%	0%
<b>Etanercept</b>	<b>Gastroenterologia</b>	<b>Reumatologia</b>	<b>Dermatologia</b>
Enbrel	0%	81%	19%
Benepali	0%	77%	23%
Erelzi	0%	100%	0%
<b>Infliximab</b>	<b>Gastroenterologia</b>	<b>Reumatologia</b>	<b>Dermatologia</b>
Remicade	16%	84%	0%
Flixabi	89%	11%	0%
Inflectra	33%	33%	33%
Remsima	65%	35%	0%
Zessly	33%	33%	33%
<b>Rituximab</b>	<b>Gastroenterologia</b>	<b>Reumatologia</b>	<b>Dermatologia</b>
Mabthera SC	0%	100%	0%
Mabthera EV	0%	100%	0%
Rixathon	0%	100%	0%
Truxima	0%	100%	0%

Sulla base del numero di confezioni complessivamente erogate e della distribuzione delle stesse per area terapeutica, si è proceduto alla valorizzazione economica

regionale correlata all'utilizzo di biosimilari e *originator*, ipotizzando poi, come fatto precedentemente con i dati di reale pratica clinica, un utilizzo maggiore di biosimilari.

Lo scenario AS IS considera la fotografia di quanto avvenuto in Regione Lombardia nel corso dell'anno 2021, in riferimento all'erogazione di *originator* e biosimilari. Lo Scenario TO BE, invece, contempla un utilizzo maggiore di farmaci biosimilari, sulla base delle seguenti ipotesi.

- A. All'interno del *setting* della reumatologia, si è ipotizzato di sostituire i) HUMIRA con AMGEVITA (36%), IMRALDI (27%), HYRIMOZ (35%) e IDACIO (2%); ii) ENBREL con BENEPALI (65%) e ERELZI (35%); iii) REMICADE con FLIXABI (16%), INFLECTRA (19%), REMSIMA (32%) e ZESSLY (33%); e iv) MABTHERA con RIXATHON (84%) e TRUXIMA (16%).
- B. Per quanto concerne il *setting* della gastroenterologia, e sempre considerando la distribuzione previamente mappata, si è ipotizzato di sostituire HUMIRA con AMGEVITA (61%) e IMRALDI (39%), nonché REMICADE con FLIXABI (52%), INFLECTRA (8%), REMSIMA (26%) e ZESSLY (14%).
- C. In riferimento al *setting* della dermatologia, si è ipotizzato di sostituire HUMIRA con AMGEVITA (99%) e IMRALDI (1%) – distribuzione condotta sulla base dei dati lombardi mappati. Inoltre, si è ipotizzato di sostituire *in toto* ENBREL con BENEPALI.

Sulla base delle ipotesi sviluppate, la Tabella che segue mostra un significativo vantaggio economico regionale, correlato a un maggiore tasso di penetrazione dei biosimilari. Tale vantaggio economico risulta essere strettamente dipendente dall'area patologica indagata, con un *range* variabile da un minimo del 25% (3.174.805 €) per quanto concerne il contesto della gastroenterologia, a un massimo del 50% (3.174.805 €) proprio del contesto della dermatologia. All'interno del contesto della reumatologia, il vantaggio economico si assesta intorno al 40% (12.040.621 €)

Tabella 36 – Analisi di impatto sul *budget*, considerando il contesto regionale lombardo

<b>Contesto della reumatologia</b>	<b>Fonte dati da Gara Ospedaliera</b>
Scenario AS IS	30.135.730 €
Scenario TO BE	18.095.109 €
<b>Scostamento (Euro)</b>	-12.040.621 €
<b>Scostamento (%)</b>	-40%
<b>Contesto della gastroenterologia</b>	<b>Fonte dati da Gara Ospedaliera</b>
Scenario AS IS	6.452.580 €
Scenario TO BE	4.864.914 €
<b>Scostamento (Euro)</b>	-1.587.666 €
<b>Scostamento (%)</b>	-25%
<b>Contesto della dermatologia</b>	<b>Fonte dati da Gara Ospedaliera</b>
Scenario AS IS	6.361.992 €
Scenario TO BE	3.187.188 €
<b>Scostamento (Euro)</b>	-3.174.805 €
<b>Scostamento (%)</b>	-50%

## 5. Conclusioni

I risultati proposti all'interno del presente *report* hanno fornito una fotografia circa l'utilizzo di farmaci biosimilari e *originator*, in diverse strutture operanti in Regione Lombardia, in termini di erogazione di confezioni destinate esclusivamente a pazienti *naïve* al trattamento all'anno 2018-2019.

La tabella di sintesi di seguito proposta riporta come, in generale, i biosimilari vengano prevalentemente utilizzati nel contesto della gastroenterologia (51%), sebbene, all'interno di questa attività di ricerca, sia il *setting* meno rappresentato a livello di numerosità complessiva del campione di pazienti affetti da patologia gastroenterologica, nel corso dell'orizzonte temporale oggetto di indagine. Tale considerazione si riscontra anche in riferimento agli *switch* terapeutici occorsi da

*originator* a biosimilari all'interno delle tre aree terapeutiche: tale natura di *switch* è occorsa in maniera preponderante nel contesto della gastroenterologia (72%).

Inoltre, è importante rilevare come in tutti i *setting* patologici, la più parte dei pazienti abbia ricevuto il farmaco (sia esso *originator* o biosimilare) per i 24 mesi dalla data di diagnosi.

Tabella 37 – Una sintesi dei risultati emersi

<b>Utilizzo di farmaci</b>	<b>Reumatologia</b>	<b>Gastroenterologia</b>	<b>Dermatologia</b>
% di utilizzo biosimilari	20%	51%	6%
% di utilizzo <i>originator</i>	80%	49%	94%
<b>Follow-up del paziente</b>	<b>Reumatologia</b>	<b>Gastroenterologia</b>	<b>Dermatologia</b>
% di pazienti trattati per 24 mesi, senza cambio di terapia	54%	43%	45%
% di pazienti trattati per 24 mesi, con cambio di terapia al primo anno	12%	17%	5%
% di pazienti trattati per 24 mesi, con cambio di terapia al secondo anno	6%	11%	2%
<b>Switch terapeutico</b>	<b>Reumatologia</b>	<b>Gastroenterologia</b>	<b>Dermatologia</b>
% di <i>switch</i> terapeutico - <i>overall</i>	20%	30%	8%
% di <i>switch</i> terapeutico – da <i>originator</i> a biosimilare	28%	72%	21%

Sicuramente i risultati qui forniti riportano un utilizzo marginale di farmaci biosimilari, suggerendo invece l'utilità di una modifica di comportamento per incentivarne un maggiore utilizzo, soprattutto alla luce del considerevole vantaggio economico che, a cascata, potrebbe ingenerarsi all'interno del sistema stesso.

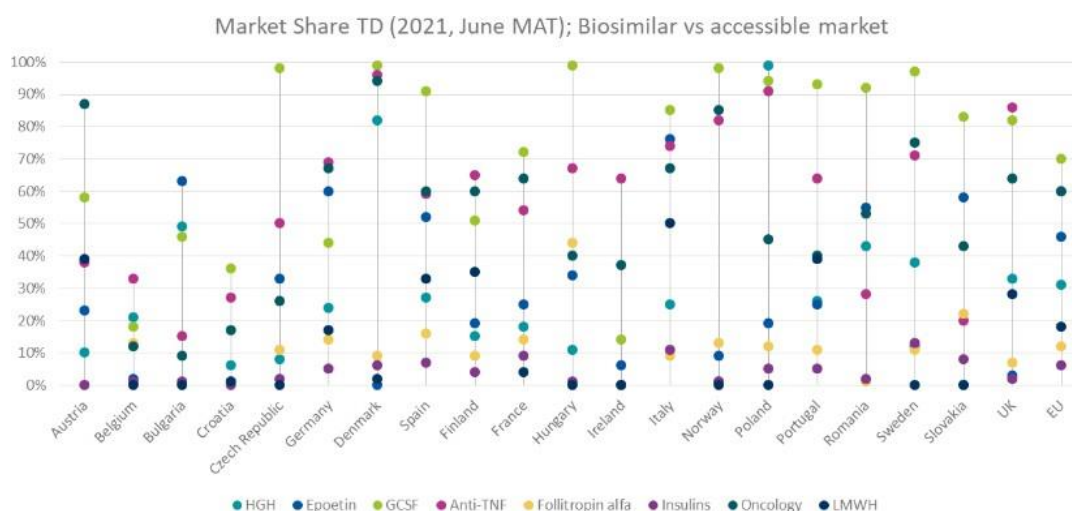
Molto importante è considerare, infatti, che il basso tasso di penetrazione dei biosimilari rilevato all'interno del contesto lombardo, si riscontra anche in diverse

regioni italiane, nonostante le indicazioni fornite da parte di AIFA nel *secondo position paper* del 2018.

In linea generale, tuttavia, il nostro Paese, almeno per alcune tipologie di biosimilari, si colloca in una posizione migliorativa rispetto ad altri Paesi europei.

A tal proposito è utile ricordare che l'EMA non impone l'intercambiabilità, ovvero lo *switch* automatico da un *originator* al corrispondente biosimilare: queste scelte sono di competenza di ogni singolo Stato Membro dell'Unione Europea, generando così dei comportamenti che sono, come è possibile vedere, effettivamente differenziali, all'interno dei diversi contesti indagati.

Figura 1 – L'utilizzo dei biosimilari all'interno del contesto europeo (IQVIA, 2022)



È utile segnalare come l'ingresso dei biosimilari nel contesto italiano è avvenuto gradualmente e con modalità diverse nelle varie regioni, che hanno potuto avvalersi anche di approcci all'acquisto dei farmaci biologici e biosimilari in "accordo quadro". Tale procedura di approvvigionamento, disciplinata dalla "Legge di Stabilità dell'11 dicembre 2016, n. 232 art. 1 comma 407, 11-quarter", ha contribuito a favorire la disponibilità di più farmaci biosimilari con costi notevolmente ridotti rispetto ai corrispondenti *originator*.

Inoltre, nonostante le azioni intraprese per promuoverne l'utilizzo, va ricordato che la valutazione di possibili *switch* da *originator* a biosimilare è affidata al medico, che deve ovviamente tener conto delle condizioni cliniche del paziente, ma deve

garantire anche l'ottimale allocazione delle risorse, così come ricordato nel secondo *position paper* emanato da AIFA: fatte salve le necessità terapeutiche del paziente, “*al medico prescrittore è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e alla corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari*”.

Da un punto di vista manageriale le informazioni generate derivanti dalle *real-world evidence*, potrebbero rivestire un duplice ruolo.

Da un lato, potrebbero fornire un supporto nell'educare i *key-opinion leader* circa l'utilizzo sicuro, efficace e costo-efficace dei biosimilari all'interno della pratica clinica, anche costruendo degli indicatori di monitoraggio nelle diverse fasi del processo di presa in carico e cura del paziente che necessita la prescrizione di un farmaco biosimilare.

Dall'altro lato, tali dati potrebbero supportare un'adeguata comprensione dei flussi regionali e nazionali dei farmaci, integrandoli con informazioni importanti, quali diagnosi, modifica di linea terapeutica e *follow-up* clinico del paziente, elementi tutti che potrebbero garantire una maggiore granularità, non solo nelle informazioni, ma anche nelle azioni concrete di monitoraggio sulla popolazione.

Molto importante risulta essere soprattutto la possibilità di lettura trasversale con riferimento alle aree terapeutiche, in quanto suggerisce azioni che possono essere svolte con riguardo alle differenti specialità e pertanto essere differenziali anche in ragione degli specifici prescrittori.

Tale informazione se integrata all'interno del flusso del File F potrebbe supportare delle analisi più settoriali che, in questo momento, non possono essere condotte per carenza centrale delle informazioni di riferimento.

Sulla base di quanto sopra illustrato, diviene importante l'approfondimento delle diverse fasi che richiedono la prescrizione e la somministrazione delle terapie al paziente, andando a definire le azioni che possono essere condotte sui pazienti *naïve* e quelle invece che possono generare un'ottimizzazione e una corretta gestione del percorso per i pazienti già in trattamento e/o che necessitano un cambio di terapia. Questa suddivisione, unitamente all'informazione dell'area terapeutica di riferimento sono tutti elementi in grado di fornire un quadro di maggiore rilievo ai fini della capacità di definire delle coerenti strategie di gestione e reingegnerizzazione dei processi medesimi, in presenza di problematiche o di aree di potenziale *empowerment*, non solo all'interno del contesto regionale lombardo (oggetto della presente attività di ricerca), ma anche contestualizzando potenziali aree di ottimizzazione in altri contesti regionali.

## Bibliografia

- Chisholm D., on behalf of WHO-CHOICE (2005). Choosing cost-effective interventions in psychiatry: results from the CHOICE programme of the World Health Organization. *World Psychiatry*, Feb, 4(1), 37–44.
- Ferrario L., Foglia E., Garagiola E., *et al.* (2020). The impact of PrEP: results from a multicenter Health Technology Assessment into the Italian setting. *J Prev Med Hyg.*, Oct 6, 61(3), E451-E463.
- Ferrario L., Schettini F., Avogaro A., *et al.* (2021). Glycated Albumin for Glycemic Control. In T2DM Population: A Multi-Dimensional Evaluation. *Clinicoecon Outcomes Res.*, May 27;13:453-464. doi: 10.2147/CEOR.S304868.
- Gagnon MP, Tantchou Dipankui M, Poder TG, Payne-Gagnon J, Mbemba G, Beretta V. (2021). Patient and public involvement in health technology assessment: update of a systematic review of international experiences. *Int J Technol Assess Health Care.*, Feb 5, 37, e36. doi: 10.1017/S0266462321000064
- Hawkey CJ, Hodgson S, Norman A, Daneshmend TK, Garner ST. (1990). Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. *BMJ*, 300 (6703), 986-90.
- IQVIA (2021). The Impact of Biosimilar Competition in Europe. Disponibile online al seguente link: <https://www.iqvia.com/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe>
- Levin C, Chisholm D. (2016). Cost-Effectiveness and Affordability of Interventions, Policies, and Platforms for the Prevention and Treatment of Mental, Neurological, and Substance Use Disorders. In: Patel V, Chisholm D, Dua T, Laxminarayan R, Medina-Mora ME, editors. *Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 4)*. Washington (DC), The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, Mar. Chapter 12.
- Mauskopf JA, Sullivans SD, Annemans L, *et al.* (2007). Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR task force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health*, 10, 336-47
- Mitton C, Dionne F, Damji R, Campbell D, Bryan S. (2011). Difficult decisions in times of constraint: criteria based resource allocation in the vancouver coastal health authority. *BMC Health Serv Res.*, 11(1), 169. doi:10.1186/1472-6963-11-16933
- Shalini S, Ravichandran V, Mohanty BK, Dhanaraj SK, Saraswathi R. (2010). Drug utilization studies-an overview. *Int J Pharm Sci Nanotechol*, 3, 803-10.
- Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski *et al.* (2014). Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*, Jan-Feb, 17(1), 5-14.
- Thabane L, Akhtar-Danesh N. (2008). Guidelines for reporting descriptive statistics in health research. *Nurse Res.*, 15(2), 72-81. doi: 10.7748/nr2008.01.15.2.72.c6331.
- WHO Expert Committee (1977). *The Selection of Essential Drugs*. Technical report series 615, World Health Organization, Geneva.
- WHO (1977). *The selection of essential drugs*. Report of a WHO expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 615, 136.





