

IHPB

ITALIAN HEALTH POLICY BRIEF

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E SOSTENIBILITÀ IN AMBITO CARDIOVASCOLARE: IL CASO DELL'ENOXAPARINA

AUTORI:

Matteo Avanti, Servizio Farmaceutico C/O AT5 Brianza e attività di ricerca in Regione Lombardia; **Maria Concetta Bilancio**, Specialista Farmacovigilanza Regione Lombardia DG Welfare; **Sarah Cattaneo**, Direttore Servizio Farmaceutico AT5 Città Metropolitana di Milano; **Maria Cristina Della Rosa**, Direttore Dipartimento Cure Primarie AT5 Insubria; **Marco Gambera**, Direttore Servizio Farmaceutico AT5 Bergamo; **Paola Pedrini**, Segretario Generale Regionale Fimmg Lombardia; **Maurizia Punginelli**, Direttore Servizio Farmaceutico AT5 Insubria; **Valter Valsecchi**, Direttore Dipartimento Cure Primarie AT5 Brianza; **Marta Zaccala**, Farmacista presso AT5 Pavia.

Introduzione

Negli ultimi dieci anni, in seguito alla scadenza brevettuale dei farmaci biologici originator, sono stati introdotti diversi medicinali biosimilari che offrono un'opportunità essenziale per l'ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari ed assistenziali, grazie all'enorme potenzialità di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione delle terapie sia di sicurezza d'impiego. I biosimilari, infatti, hanno contribuito ad ampliare l'offerta di prodotti e a generare un risparmio, a parità di farmaci acquistati, nella spesa sanitaria, non solo inducendo i produttori di farmaci biologici originator a ridurre i prezzi, ma anche stimolando la competitività, la concorrenza e l'identificazione di nuove strategie di mercato in questo settore.

Va inoltre ricordato che i farmaci biosimilari sono approvati secondo gli stessi standard di qualità, di sicurezza e di efficacia richiesti per ogni medicinale biologico e sono sottoposti a un rigoroso processo di valutazione comparativa analitica e clinica di confron-

to con l'originatore di riferimento; allo stesso tempo, è utile ricordare che l'European Medicines Agency (EMA) è responsabile della valutazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei biosimilari nell'Unione Europea (EU) e che AIFA ha pubblicato due position paper, dei quali il più recente (27/3/2018) ha sancito il principio di intercambiabilità tra biosimilare e suo originatore.

Tra i farmaci biologici, oggi merita particolare attenzione l'enoxaparina sodica, il cui biosimilare si è reso disponibile in Italia sia per il medico di Medicina generale sia per il medico specialista, e che stimola due importanti spunti di riflessione. Innanzitutto, è equivalente sotto il profilo clinico in termini di sicurezza, efficacia e qualità rispetto al relativo prodotto di riferimento; in secondo luogo, genera una concorrenza rispetto ai prodotti originatori che, attraverso la deliberazione di gare regionali, porta a ridurre il prezzo di acquisto: questo rappresenta un'opportunità di minore spesa per il Servizio Sanitario Nazionale e dunque un presupposto importante per la sostenibilità economica, in quanto consente di liberare risorse da riallocare, per esempio, per finanziare l'acquisto di farmaci innovativi e aumentare la possibilità di trattare un maggior numero di pazienti. Siamo infatti in presenza di una situazione che non ha precedenti, in quanto fino ad ora i biosimilari potevano essere solo trascritti dai medici di medicina generale, su indicazione dei medici specialisti.

Cade pertanto un muro, che, se attentamente utilizzato, non potrà che migliorare la pratica medica. Infatti, la rilevanza di questa decisione non rappresenta solamente la possibilità di risparmio, dato il minor prezzo del biosimilare, ma anche la necessità di un nuovo approccio culturale nelle prassi mediche e cliniche. Il fatto di aver separato la prescrizione medica fra autorizzati (specialisti, ospedali, ecc.) e non (medici

di medicina generale) ha progressivamente diviso le conoscenze, facendo sì che i medici di medicina generale, che hanno di fatto in carico il paziente per tutti i problemi di salute, non abbiano informazioni sufficienti (sempre ammesso che le abbiano) sui farmaci che non possono essere oggetto della loro prescrizione.

La prescrizione dei biosimilari da parte dei medici di medicina generale stimolerà sia chi li produce, sia chi li prescrive, a informare e formare questa fondamentale comunità medica, riducendo il gap di conoscenze che al momento esiste. Il che non potrà che portare un beneficio ai pazienti.

Le eparine a basso peso molecolare

Nel 1976, la scoperta delle eparine a basso peso molecolare (EBPM), una frazione della molecola dell'eparina, ha consentito l'introduzione di nuove molecole anticoagulanti, somministrabili sottocute ed utilizzabili in acuto senza la necessità di un frequente monitoraggio nel tempo di tromboplastina parziale attivata. L'eparina inibisce, nella cascata della coagulazione, sia il fattore X attivato (FXa) che il fattore II attivato (FIIa), mentre le EBPM inibiscono prevalentemente il FXa. Ciò comporta che l'effetto delle EBPM possa essere monitorato con un test anti-FXa, che non è appropriato per l'eparina e che misura parzialmente l'effetto di un'EBPM.

L'eparina viene notoriamente ottenuta attraverso un processo estrattivo dai tessuti mucosi dell'intestino del maiale ed è caratterizzata sotto il profilo biochimico da catene di glicosaminoglicani costituite da circa 40 unità monosaccaridiche, alla cui lunghezza si correla per l'appunto la denominazione di eparine frazionate o a basso peso molecolare, ottenute mediante processi di scissione di natura chimico-enzimatica: in media, le unità monosaccaridiche sono 15 e giustificano un peso molecolare di circa 4.500 dalton rispetto ai 12.000 dell'eparina non frazionata. La metodica produttiva delle eparine è dunque quella di un cosiddetto farmaco biologico, in quanto basata su un processo che si

avvale della biosintesi delle molecole a partire da cellule vive.

Profilo e impiego di enoxaparina

Enoxaparina sodica è un anticoagulante di impiego consolidato prodotto a partire dall'eparina standard e appartenente al gruppo delle EBPM, i cui vantaggi, rispetto all'eparina, possono essere sostanzialmente così riassunti: maggiore biodisponibilità; più lunga emivita plasmatica, compatibile con la mono somministrazione giornaliera e picco di attività in media dopo 4 ore dalla somministrazione; profilo farmacocinetico più costante; minor rischio di piastrinopenia da eparina; non necessità di monitoraggio di laboratorio. Il meccanismo d'azione di enoxaparina sodica si esplica attraverso il legame ad alta affinità all'antitrombina III, con la conseguente inibizione di un altro fattore della coagulazione, il Xa, e l'azione antitrombinica verso il fattore IIa. A differenza dell'eparina non frazionata, l'enoxaparina segue un dosaggio fisso per peso corporeo perché la sua attività anticoagulante è maggiormente prevedibile. A differenza dell'eparina non frazionata (UFH), enoxaparina ha un rapporto più alto tra attività anti-FXa e attività anti-FIIa, una più consistente liberazione dell'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI), nonché un'interazione più debole con le piastrine e minore inibizione della formazione.

Dopo la somministrazione sottocutanea, l'enoxaparina, rispetto alla UFH, presenta una migliore disponibilità, un legame più debole alle proteine plasmatiche ed una emivita plasmatica più lunga. Queste sue proprietà si traducono in un effetto anticoagulante più affidabile senza necessità di monitoraggio. La sua sicurezza ed efficacia sono state ampiamente dimostrate. L'enoxaparina tra le EBPM è attualmente quella con il maggior numero di citazioni su PubMed (5098 di cui 22 relative al suo biosimilare, ricerca effettuata il 10 settembre 2019), con il maggior numero di prescrizioni a livello mondiale e con il maggior numero di prescrizioni anche in Italia, seguita dalla nadroparina secondo il rapporto

OsMed 2018.

Enoxaparina viene somministrata sottocute e presenta uno spettro di indicazioni ancora più ampio rispetto a quello delle altre EBPM, che sono una classe di farmaci universalmente raccomandati in numerose linee guida. Le principali comprendono:

- profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia ortopedica, generale o oncologica oppure affetti da malattia acuta (insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta, con aumento del rischio di tromboembolismo venoso;
- trattamento del tromboembolismo venoso, che rappresenta la terza patologia vascolare dopo infarto miocardico e ictus (si stimano 600mila casi/anno in Italia, due terzi dei quali trombosi venosa profonda e un terzo embolia polmonare);
- sindromi coronariche acute;
- prevenzione della formazione di trombi nella circolazione extracorporea in caso di emodialisi;

Vale la pena, poi, riconsiderare le indicazioni terapeutiche riconosciute alla rimborsabilità secondo la legge ex 648, ovvero:

- profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio;
- trattamento del tromboembolismo nella sospensione degli anti-vitamina K (AVK) per manovre chirurgiche e/o invasive (*bridging*);
- profilassi delle trombosi venose profonde in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (khorana ≥ 3).

A differenza dell'eparina, inoltre, grazie alla sua sicurezza ed efficacia e alla sua maneggevolezza, enoxaparina sodica può essere utilizzata sia in ambito ospedaliero sia sul territorio.

In definitiva, si può affermare che

enoxaparina sodica rappresenta un cardine terapeutico sia in ambito cardiovascolare (in cui sindromi coronariche acute, trombosi ed embolie polmonari sono patologie alquanto diffuse), sia in ambito chirurgico (gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore, in particolare, sono in costante aumento e comportano un elevato rischio di eventi trombotici, per i quali si impone una profilassi). Questo scenario rende ragione dell'elevato impiego di enoxaparina sodica, la cui spesa nazionale annuale si attesta intorno ai 250 milioni di euro, cifra importante per darsi obiettivi di risparmio con l'introduzione del suo biosimilare.

In definitiva, sebbene oggi la presenza dei nuovi anticoagulanti orali abbia ampliato le scelte terapeutiche, le EBPM e, tra queste, enoxaparina sodica, hanno ancora un ruolo importante e sicuro nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze tromboemboliche acute. Restano, infatti, i farmaci di prima scelta nei pazienti affetti da neoplasie con tromboembolismo venoso e nella profilassi in gravidanza.

Il coinvolgimento della Medicina Generale in Lombardia

Come già accennato, enoxaparina sodica è un farmaco ampiamente utilizzato, il cui impiego nel tempo si è progressivamente esteso dall'ambito ospedaliero a quello territoriale. Questa rappresenta una novità assoluta che, in un sistema sanitario in cui le policies sono da tempo orientate ad una solida integrazione fra ospedale e territorio, può portare benefici rilevanti, sia in termini di maggiore appropriatezza e qualità delle cure, sia in termini di sostenibilità economica. I dati storici di consumo tra DDD dispensate in ambito ospedaliero e quelle dispensate in ambito territoriale (si veda tabella 1), definiscono il grande potenziale che la Lombardia ha bisogno di aggredire. L'utilizzo di enoxaparina biosimilare è andato via via aumentando anche in ragione del fatto che la molecola biosimilare è stata sottoposta all'esercizio di comparabilità richiesto da EMA per dimostrare la sua sovrapponibilità analitica (chimico-

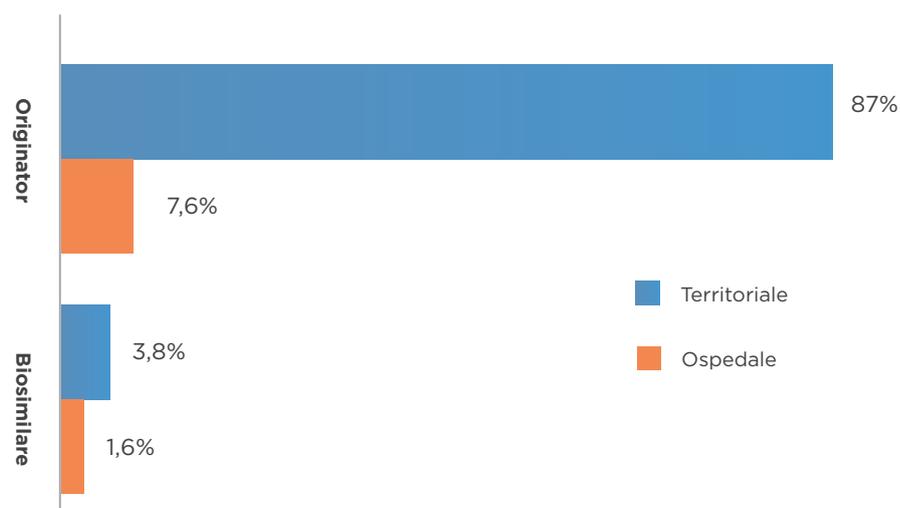


Tabella 1

Fonte: *Flusso Regionale Farmaceutica e Flusso Regionale File F*

fisica e biologica), pre-clinica (studi di farmacocinetica e farmacodinamica, in vitro e in vivo) e clinica (studi sull'uomo) rispetto alla molecola di riferimento, alla quale si è dimostrata sovrapponibile in termini di efficacia e sicurezza. L'AIFA, nel suo più volte citato "Secondo Position Paper" in materia di biosimilari, ha dichiarato l'assoluta intercambiabilità dei farmaci biosimilari con il farmaco di riferimento, anche nelle situazioni di pazienti cronici già in cura con un farmaco biologico: questo è un assunto fondamentale, in quanto l'intercambiabilità permette al medico di decidere se e quando prescrivere un farmaco biosimilare al posto di un altro, il cosiddetto *switch*.

Cosa ben diversa, invece, la sostituibilità tra farmaci biologici, in particolare tra biosimilari: non è infatti consentita la possibilità in farmacia di sostituire il farmaco prescritto con un altro farmaco biosimilare, se non attraverso una nuova emissione di una nuova ricetta da parte del medico prescrittore. In questo caso, sia specialista che medico di medicina generale. L'Enoxaparina si delinea, quindi, come una grande opportunità per il medico di Medicina generale, che si trova spesso a

prescriverla sia come primo impiego sia al paziente dimesso dall'ospedale già in trattamento col farmaco. Va osservato che i farmaci biosimilari sono in commercio da circa dieci anni, ma mai si era assistito alla possibilità di avere più interlocutori sul piano della prescrizione. Quello che più richiama l'attenzione, infatti, è che abbiamo ora due nuovi attori sulla scena, il pediatra di libera scelta e, in particolare, il medico di medicina generale, che hanno sempre prescritto farmaci brandizzati o equivalenti e farmaci biotecnologici, ma mai hanno avuto la possibilità di prescrivere farmaci biosimilari: con questa possibilità, diventano parte attiva e propulsiva di questa nuova opportunità terapeutica.

Anche i medici di Medicina generale, quindi, si trovano a condividere due importanti aspetti dal punto di vista del governo clinico: il primo riguarda, ovviamente, l'abbattimento del costo delle terapie, mentre l'altro riguarda l'opportunità di migliorare l'appropriatezza prescrittiva. Questo fatto rende necessaria una formazione specifica del medico in generale sui farmaci biosimilari, in particolare nei pazienti cronici e fragili. Al ricambio generazionale atteso nei prossimi anni

si accompagnerà un nuovo orientamento di pensiero e una sensibilità nei confronti dei biosimilari superiore rispetto a quella prestata all'avvento dei generici: tuttavia, occorre un costante e sistematico impegno istituzionale nell'ambito della comunicazione, della formazione e dell'informazione.

A titolo di esempio, è importante superare timori e preconcetti che inducono alcuni medici a ritenere erroneamente necessario sottoporre al paziente un consenso informato in caso di switch da enoxaparina originator a biosimilare.

Per ovviare a limiti oggettivi del sistema, che ricadono spesso sul medico, inoltre, sarebbe opportuna una maggiore responsabilizzazione del paziente, in quanto l'atto prescrittivo, oltre alla compilazione della ricetta, implica anche la spiegazione dell'uso di un farmaco, che il più delle volte ricade sul medico di famiglia. Pertanto, appare evidente che, dal lato del paziente, oggi non si ponga tanto la questione di un'eventuale diffidenza nei confronti del cambio di terapia e, di conseguenza, la necessità di assicurare il paziente relativamente a enoxaparina biosimilare, mentre si pone in maniera decisiva una corretta informazione sul farmaco. Si pensi, ad esempio, a quanto sia fondamentale illustrare la modalità iniettiva, a quanto sia importante valutare le possibili interazioni con altri farmaci, anche perché ci si trova sempre di più ad affrontare casi di ulteriori prescrizioni a pazienti cronici che, spesso, sono pazienti già in politerapia.

Queste considerazioni trovano d'accordo sia i medici che i farmacisti del territorio: fatto non secondario, questo, dato che ciò che dà maggiore sicurezza al paziente sono le parole del medico, del farmacista e di tutti i professionisti sanitari coinvolti nella sua cura. Si tratta di situazioni che richiedono, al medico prescrittore ed al farmacista, di spendere un po' più di tempo a spiegare la particolarità dei farmaci biotecnologici (originator o biosimilari che siano), in modo da far comprendere ai pazienti che tali farmaci sono sottoposti a una valutazione

scientifica approfondita per garantire la loro sicurezza ed efficacia.

D'altra parte, non si possono rappresentare i farmaci biosimilari alla stregua di quanto fu a suo tempo fatto con i farmaci equivalenti, proprio perché non si possono sostituire in farmacia: è il medico prescrittore che deve valutare, caso per caso, la situazione e prendere le decisioni conseguenti. Una certa analogia, tuttavia, la possiamo riscontrare, dato che anche per i farmaci equivalenti) all'inizio vi era diffidenza da parte dei pazienti, a tal punto che si era - appunto - dovuti passare dalla dizione "generici" alla dizione "equivalenti", e che solo con il tempo, il lavoro e le spiegazioni dei professionisti sanitari queste difficoltà sono state superate.

L'appropriatezza prescrittiva è quindi una funzione specifica del medico prescrittore.

Abbiamo sufficienti documentazioni ed indicazioni a questo riguardo da parte di EMA e AIFA, e per questo si può affermare che in Italia è stato possibile organizzare la farmacovigilanza in modo strutturato e, per molti aspetti, molto preciso; e questo vale sia per i farmaci di estrazione chimica sia per i farmaci biotecnologici.

Oggi l'AIFA offre la possibilità al farmacista di segnalare la presenza di effetti avversi per tutti i farmaci: in particolare, per i farmaci a monitoraggio intensivo, ma poi anche per tutti gli altri prodotti in vendita in farmacia, compresi integratori e cosmetici.

La raccolta e la gestione di queste segnalazioni permettono di avere un sistema di farmacovigilanza che garantisce pazienti e operatori in modo efficace.

Le scelte del sistema sanitario lombardo

La Regione Lombardia, notoriamente, nel corso degli anni ha sviluppato il proprio sistema sanitario con grande autonomia e con un certo grado di innovazione e di sperimentazione: possiamo, in sintesi, affermare che la Lombardia rappresenti un modello originale e a sé stante.

Sul piano delle politiche del farmaco,

per esempio, non dispone di un prontuario terapeutico regionale e non impone obblighi prescrittivi, lasciando molto spazio di autonomia professionale (soprattutto in termini di libertà di prescrizione) allo specialista o al medico di medicina generale.

La Regione demanda attività di valutazione e conseguenti scelte sul piano terapeutico a tavoli tecnici provinciali o alle ATS, al fine di trovare punti comuni, indicazioni e protocolli condivisi, praticando dall'altra parte, un valido e attento monitoraggio della spesa sanitaria.

Il disegno del sistema come sopra descritto, tuttavia, trova un limite nelle procedure di approvvigionamento e nella capacità di coniugare le prescrizioni ospedaliere e gli impatti che queste possono avere sulla spesa farmaceutica territoriale.

Le pressioni sul contenimento della spesa, come sappiamo, hanno da tempo generato azioni di concentrazione degli acquisti in sede regionale, o attraverso l'utilizzo di Centrali di Acquisto, o attraverso le cosiddette "gare consorziate", dove la procedura di acquisto di un'azienda sanitaria diventa piattaforma di approvvigionamento anche per altre.

La strategia di acquisto in merito all'enoxaparina in Regione Lombardia è avvenuta per sopperire alla domanda ospedaliera, ed è stata gestita dalla centrale di acquisto regionale. L'esito di questa gara (Accordo quadro indetto a Luglio 2019) ha portato all'acquisto del farmaco originator, Clexane, che ha presentato un'offerta con costi più vantaggiosi rispetto a quelli dei biosimilari in commercio (Enoxaparina Rovi e Ghemaxane; Inhixa è rimasta esclusa per mancanza di documentazione): pertanto, a decorrere dal 01/02/2019, per il successivo triennio (data fine convenzione 01/02/2021, a meno di consumo totale delle quantità) tale convenzione può portare un utilizzo preferenziale di Clexane sul territorio, con differenze tra ospedale e territorio.

Nel periodo di riferimento Gennaio - Settembre, il 2019 rispetto al 2018 evidenzia un incremento comples-

sivo (Ospedale e Territorio) di DDD-dispensate di Clexane (+2,24%), un aumento del Biosimilare (+363,1%) e la riduzione di Altre eparine (-26,4%); mentre l'entrata in commercio del nuovo biosimilare (Ghemaxan) nel corso del 2019 ha generato nuovi mutamenti nei consumi, come dimostrato nella tabella 2. Alla luce di questi andamenti, quindi, le politiche regionali non potevano che trovare un asset di confronto nelle azioni messe in campo dalle varie ATS.

Il ruolo delle ATS

L'introduzione sul mercato del biosimilare dell'enoxaparina sodica per la Lombardia rappresenta dunque un'importante opportunità di risparmio: dato che la Regione ha speso per l'enoxaparina (spesa convenzionata di classe A-SSN) oltre 37 milioni di euro (Rapporto Nazionale AIFA 2017), la sostituzione di enoxaparina originator (Clexane) con una delle enoxaparina biosimilari comporterebbe un risparmio immediato nell'ordine del 26% (quasi 10 milioni di euro).

In Lombardia ogni ATS ha inserito tra i propri obiettivi del proprio piano sociosanitario il miglioramento della quota di utilizzo dei farmaci biosimilari. Significativi, a questo punto, diventano i confronti tra ATS, di cui si riportano alcuni esempi, tra loro diversi ma ugualmente interessanti per la comune prospettiva di lavoro, soprattutto pensando alla loro diversa realtà sociale e geografica: ATS-Milano Metropolitana, ATS-Insubria, ATS Montagna e ATS Brianza.

L'ATS-Milano Città Metropolitana ha definito la propria azione con Deliberazione N.542 del 30 Maggio 2019. Nella delibera di approvazione dei contratti integrativi anno 2019 tra l'ATS Milano Metropolitana e le strutture sia pubbliche che private di ricovero e cura, sono stati posti come obiettivi l'aumento dell'uso dei biosimilari modulando la prescrizione proprio dell'originator.

In particolar modo, il processo di lavoro ipotizzato è molto semplice e strutturato. Il medico specialista, che pre-

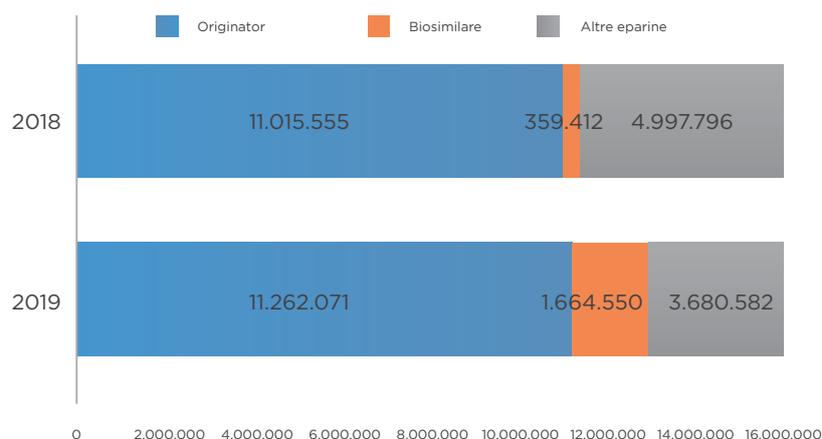


Tabella 2 – Andamento consumi enoxaparina anni 2018-2019

Fonte: Flusso Regionale Farmaceutica e Flusso Regionale File F

Intervista ad Annarosa Racca,
presidente di Federfarma Milano.

I pazienti talvolta esprimono diffidenza nei confronti dei biosimilari. Quale potrebbe essere la modalità di informazione/presentazione corretta e più rassicurante su enoxaparina biosimilare?

Ciò che dà maggiore sicurezza al paziente sono le parole del medico, del farmacista e di tutti i professionisti sanitari coinvolti nella sua cura. In questo caso il medico prescrittore ed il farmacista devono spendere un po' più di tempo a spiegare la particolarità dei farmaci biologici e biosimilari, in modo da far comprendere ai pazienti che tali farmaci sono sottoposti a una valutazione scientifica approfondita per garantire che la loro sicurezza ed efficacia.

Si può affermare che enoxaparina biosimilare può in qualche modo favorire l'aderenza del paziente al trattamento?

Sicuramente l'introduzione dei biosimilari nella terapia di questi pazienti cronici ha avuto un importante impatto per quanto riguarda il numero di pazienti trattati da parte dei medici, avendo una maggiore conoscenza del prodotto e una maggiore economicità per il Sistema sanitario nazionale. Per quanto riguarda l'aderenza terapeutica, per ora, non sono ancora stati avviati progetti in farmacia per una valutazione scientifica.

L'avvento di ogni nuovo biosimilare solleva classicamente interrogativi di sicurezza, efficacia e qualità. Cosa si può dire al riguardo su enoxaparina biosimilare?

I biosimilari non sono come i farmaci equivalenti, non si possono sostituire: è il medico prescrittore deve valutare caso per caso la situazione. Però, in analogia, possiamo ricordare che anche per i farmaci equivalenti all'inizio vi era diffidenza, tanto che si è dovuto passare dalla dizione generici alla dizione equivalenti, ma con il tempo, il lavoro e le spiegazioni dei professionisti sanitari queste difficoltà sono state superate.

Sostituibilità e intercambiabilità: due concetti che talvolta ingenerano discussioni e malintesi. Possiamo fare chiarezza in tema di enoxaparina biosimilare?

L'Aifa ha dichiarato l'assoluta intercambiabilità dei farmaci biosimilari con il farmaco di riferimento, anche nelle situazioni di pazienti cronici già in cura con un farmaco biologico. L'intercambiabilità permette al medico di decidere se e quando prescrivere un farmaco biosimilare al posto di un altro, il cosiddetto switch. Invece non è consentita la sostituibilità tra biosimilari, ovvero la possibilità in farmacia di sostituire il farmaco prescritto con un altro farmaco biosimilare, senza bisogno di far modificare al medico la ricetta.

Quali dovrebbero essere i criteri a supporto dell'appropriatezza prescrittiva di enoxaparina biosimilare? E quali presupposti di una rigorosa farmacovigilanza?

L'appropriatezza prescrittiva è una funzione specifica del medico prescrittore e ritengo che sia l'EMA che l'AIFA abbiano dato tutte le informazioni utili al medico per prescrivere adeguatamente. La

scrive enoxaparina sodica al paziente in fase di dimissione, deve prediligere la prescrizione della enoxaparina sodica biosimilare (Ghemaxan, Enoxaparina Rovi o Inhixa), prescrivendo direttamente su ricetta dematerializzata e/o demandando al MMG. Qualora il medico specialista, però, ritenesse necessaria la prescrizione del biologico originator (Clexane), questo deve essere distribuito, per tutta la durata del trattamento, dalla struttura stessa (distribuzione diretta). Il MMG, quindi, non dovrebbe più ricevere dallo specialista alcuna ricetta riportante la prescrizione del farmaco originator, in quanto ha lo stesso diritto alla prescrizione e allo switch dello specialista.

Il paziente, a questo punto, si trova tre possibili scenari:

- ricevere tutta la terapia dell'enoxaparina originator in ospedale;
- rivolgersi al proprio medico di medicina generale, che gli prescriverà il biosimilare, indicandone il marchio in ricetta;
- rivolgersi direttamente alla farmacia, o con la dematerializzata dello specialista o con quella del MMG, dove gli sarà consegnato il farmaco biosimilare, con il marchio indicato in ricetta.

Attraverso queste indicazioni di processo, l'ATS ha lasciato la libertà al medico di prescrivere il farmaco che ritiene più appropriato, garantendo sempre, alla Regione, il massimo risparmio possibile.

L'ATS-Montagna, attraverso il suo "Piano di controlli delle attività sanitarie e sociosanitarie 2019", ha esplicitato che, alle strutture sanitarie pubbliche e private afferenti, nel mese di settembre 2018 è stata inviata informativa con dati di spesa e consumi territoriali e informativa relativa alla commercializzazione dell'enoxaparina biosimilare.

Tale comunicazione ha lo scopo di promuovere la prescrizione, l'erogazione e la somministrazione dei farmaci biosimilari, coinvolgendo tutti i Medici prescrittori. L'ATS, attraverso l'estrazione dei dati di erogazione ospedaliera e territoriale e la loro successiva

farmacovigilanza in Italia è strutturata in modo molto preciso sia per i farmaci chimici sia per i farmaci biologici. Infatti, l'AIFA dà la possibilità al farmacista di segnalare la presenza di effetti avversi per tutti i farmaci, in particolare per i farmaci a monitoraggio intensivo, ma anche per tutti gli altri prodotti in vendita in farmacia, compresi integratori e cosmetici.

In che modo enoxaparina biosimilare può contribuire alla promozione e al consolidamento della cultura su farmaci biologici e biosimilari?

L'utilizzo da parte dei pazienti di questi farmaci è il miglior modo per mettere in evidenza la loro efficacia e la loro sicurezza, per spiegare a tutti come i controlli dell'EMA (l'Agenzia Europea dei medicinali) garantiscono al paziente la massima sicurezza d'uso.

Quali sono gli elementi differenziazione del sistema gestionale lombardo dei biosimilari rispetto a quello di altre regioni?

In molte regioni l'enoxaparina è in distribuzione presso le farmacie per conto delle Asl. In Lombardia il farmaco è in farmaceutica convenzionata, il che permette al paziente di trovarla direttamente in farmacia senza doverla ordinare come succede per la distribuzione per conto (Dpc).

Quale risparmio potrebbe essere generato dall'impiego di enoxaparina biosimilare? E in che modo potrebbe essere reinvestito a sostegno dell'innovazione?

Sicuramente i biosimilari introducono un importante risparmio per il Ssn, così come è stato per i generici quasi vent'anni fa. Siccome i farmaci biologici sono mediamente più costosi di quanto erano i generici in passato, il risparmio per il Ssn potrà essere rilevante. Come farmacisti speriamo che tali risparmi siano investiti nel progetto della farmacia dei servizi, per offrire al cittadino, vicino a casa, servizi e attività di prevenzione.

Per quali prerogative il sistema sanitario lombardo può essere considerato un modello virtuoso?

Regione Lombardia si pone l'obiettivo di incrementare la prescrizione, e quindi l'erogazione, dei farmaci biosimilari dando il compito a Asst, Ircs (ovvero gli ospedali) e Ats di prevedere momenti di confronto e condivisione tra medicina territoriale e specialistica, nei propri contesti di riferimento, per promuovere la prescrizione dei farmaci biosimilari nel rispetto della libertà prescrittiva del medico.

Quali accorgimenti e strategie potrebbero agevolare e garantire un accesso omogeneo a livello nazionale a enoxaparina biosimilare?

La farmaceutica convenzionata – che permette al paziente di trovare il farmaco in farmacia senza doverlo preventivamente ordinare – è una semplificazione per farmacisti e pazienti, è uguale in tutte le farmacie d'Italia e quindi facilita un'omogeneizzazione che difficilmente avviene con la Dpc, che deve essere gestita a livello territoriale.

Quali problematiche giuridiche possono delinearsi nell'impiego di enoxaparina biosimilare?

Come farmacista non ho competenze specifiche nell'immaginare quali problematiche giuridiche si potrebbero presentare per l'impiego di questi farmaci. Per quanto riguarda la mia professione spero che non se ne presenti nessuna.

condivisione, verificherà l'incremento trimestrale di specifici farmaci biosimilari, tra cui proprio l'enoxaparina.

L'ATS Montagna, esprimendosi esplicitamente a favore dei biosimilari, attua uno stretto monitoraggio sulle attività prescrittive dei MMG, attraverso i consumi (si veda pag.28 del documento citato, in cui si citano esplicitamente enoxaparina, il Position Paper AIFA e lo switch terapeutico): la spesa sui biosimilari è controllata trimestralmente. Inoltre, effettua un controllo specifico su determinate ATC e l'enoxaparina è la prima fra queste.

L'ATS-Insubria, con propria comunicazione (Prot.N FT 0044595.06-05-2019) ha informato tutti i MMG di valutare sempre, nella loro pratica quotidiana, la possibilità di prescrivere i biosimilari, elencando tutti quelli disponibili, ivi compresa l'enoxaparina sodica.

L'ATS-Pavia, nell'ambito del percorso di sensibilizzazione all'utilizzo dei farmaci biosimilari, ha inviato alla Medicina del Territorio una nota informativa sui farmaci biosimilari contenente un focus su enoxaparina sodica, ripor-

tando i dati di consumo e le differenze di prezzo tra originator e biosimilari. Una nota analoga è stata trasmessa anche agli specialisti, per il tramite delle farmacie ospedaliere, al fine di sensibilizzarli a considerare l'impatto economico territoriale in caso di prescrizione con ricaduta sul territorio (dimissione da reparto o pronto soccorso, visita ambulatoriale, etc).

L'**ATS-Bergamo**, oltre a quanto fatto dall'EMA e dall'AIFA, attraverso l'istituzione di una newsletter da parte del Dipartimento di Cure primarie, ha dato tutte le informazioni utili al medico per un'attività prescrittiva adeguata e orientata a criteri di appropriatezza.

L'**ATS-Brianza**, infine, ha organizzato corsi di formazione per medici di Medicina generale e farmacisti, in forma congiunta, per favorire dialogo, confronto e comunicazione tra due importantissimi attori del territorio e riferimenti storici per i pazienti.

A valle di un primo anno di azione da parte delle ATS, attraverso la deliberazione contenente le "*Regole di gestione del Servizio Sanitario e Socio-sanitario 2020*", la Lombardia specifica la necessità che sia gli enti SSN che i privati accreditati valorizzino la prescrizione sia intra che extra ospedaliere del farmaco biosimilare: in questa prospettiva, le ATS devono agire e monitorare mensilmente l'aumento dell'uso dei farmaci a brevetto scaduto e, in ambito biosimilari di Classe A e A-PHT (come, ad esempio, enoxaparina sodica), questi dovranno essere inseriti entro Giugno 2020 all'interno del prontuario alla dimissione. In una regione come la Lombardia, dove praticamente tutti i pazienti che necessitano di una profilassi a casa escono dall'ospedale sempre con 1 ricetta e la lettera di dimissione, l'aggiornamento del prontuario alla dimissione diventa fondamentale per vedere realmente un volano alla prescrizione territoriale del biosimilare.

L'introduzione di Enoxaparina biosimilare, quindi, a parità di casi trattati, può

consentire un notevole risparmio a livello di spesa farmaceutica; allo stesso modo, a parità di spesa, può allargare i soggetti cui prescrivere terapie di maggiore qualità. Si può riassumere, quindi, che la Regione Lombardia si è posta l'esplicito obiettivo di incrementare la prescrizione, e quindi l'erogazione, dei farmaci biosimilari.

Inizialmente, la Regione ha adottato una governance che prevedeva, contemporaneamente alla definizione dei propri obiettivi, di affidare le scelte finali alle ATS, chiedendo di prevedere momenti di confronto e condivisione tra la medicina territoriale e quella specialistica, ciascuno all'interno dei propri contesti di riferimento, di modo da garantire che la promozione della prescrizione dei farmaci biosimilari avvenga nel rispetto della libertà prescrittiva del medico.

Di recente, ha ulteriormente chiarito le proprie indicazioni attraverso l'atto deliberativo di indirizzo per la gestione dell'esercizio 2020: siamo di fronte ad una regione che vuole un monitoraggio serrato (mensile) del consumo dei biosimilari di fascia A e che rende le ASST responsabili delle prescrizioni e le ATS responsabili del rimborso e del controllo di appropriatezza.

Conclusioni

Il tema dei biosimilari oggi tocca alcune parole chiave nell'ambito delle scelte in politica sanitaria, tra le quali sottolineiamo *governance regionale, sostenibilità, contenimento della spesa, libertà prescrittiva*: sono tutte parole con le quali i principali attori dell'healthcare italiano, all'interno delle varie regioni, si misurano quotidianamente, con l'obiettivo di delineare le potenzialità e le opportunità di espansione dell'impiego di questi farmaci nell'attuale panorama assistenziale.

Inoltre, è ormai opinione condivisa che la terapia farmacologica, soprattutto quella innovativa e/o basata su farmaci biologici, tocca molte dimensioni del processo clinico e assistenziale, chiedendo una coerenza complessiva delle scelte che poi danno luogo all'innovazione del sistema sanitario stesso. Tra le diverse Regioni, la Lombardia

può, in ogni caso, essere considerata un modello originale di gestione della sanità pubblica, in quanto gli orientamenti politici costringono a cercare di definire e perfezionare un modello organizzativo gestionale in grado di coniugare l'equilibrio di bilancio con l'efficienza delle cure.

All'interno di indicazioni regionali di carattere più generale riguardanti l'utilizzo dei farmaci biologici, così come di scelte più particolari per quanto riguarda la prescrizione dell'enoxaparina sodica, abbiamo assistito a scelte di politica sanitaria che meritano una certa attenzione.

La Regione Lombardia si è posta l'obiettivo di incrementare la prescrizione, e quindi l'erogazione, dei farmaci biosimilari ma, in un quadro di governance sempre più stringente, ha contemporaneamente affidato le scelte finali alle ASST, agli IRCCS e alle ATS, chiedendo di prevedere momenti di confronto e condivisione tra la medicina territoriale e quella specialistica, ciascuno all'interno dei propri contesti di riferimento, di modo da garantire che la promozione della prescrizione dei farmaci biosimilari avvenga nel rispetto della libertà prescrittiva del medico.

Una scommessa importante per un sistema che tutela la salute di oltre 10 milioni di cittadini, senza contare i cittadini provenienti da altre Regioni.

Le strategie sul modello istituzionale e organizzativo, in ogni caso, dovranno trovare corrispondenti "aggiustamenti" in sede di politiche di acquisto, anche perché la disponibilità del farmaco rappresenta la base di ogni scelta politica in materia: il criterio non può essere solo quello economico, ed è per questo che strumenti di approvvigionamento più moderni possono garantire al contempo disponibilità del farmaco, libertà e appropriatezza prescrittiva, risparmio economico. Un tentativo che merita di essere seguito con attenzione, soprattutto per la peculiarità del coinvolgimento dei medici di medicina generale e del ruolo svolto dalle farmacie territoriali in un quadro di governance complessa ma, per molti aspetti, funzionale.

| | | |
|--|--|--|
| <p>Italian Health Policy Brief</p> <p>Anno IX Speciale 2019</p> <p><i>Direttore Responsabile</i> Stefano Del Missier</p> <p><i>Direttore Editoriale</i> Walter Gatti</p> <p><i>Direttore Editoriale Altis</i> Marcello Portesi</p> | <p><i>Editore</i></p> <p> ALTIS Omnia Pharma Service S.r.l.</p> <p><i>Segreteria di Redazione</i> Ilaria Molteni</p> <p>Tel. +39 02 49538303</p> <p>info@altis-ops.it www.altis-ops.it</p> | <p><i>Comitato esperti</i></p> <p>Achille Caputi Claudio Cricelli Roberto Labianca Antonio Nicolucci Francesco Ripa Di Meana Carlo Signorelli Ketty Vaccaro Antonello Zangrandi</p> |
|--|--|--|

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. **Nota dell'Editore:** nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.