

Ai Direttori Generali/Commissari Straordinari

ASL
Aziende Ospedaliere
Policlinici Universitari
IRCCS
Loro sedi

Oggetto: Considerazioni farmaco-economiche nell'uso dei farmaci biologici per le malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide e psoriasi. Aggiornamento 2021

Facendo seguito a quanto già indicato nei precedenti provvedimenti regionali (Decreto U0073 del 23 novembre 2009 e Nota 0003267 del 04/01/2017), nei quali si individuavano i percorsi terapeutici e la valorizzazione dei costi/terapia per i farmaci autorizzati, e in considerazione delle numerose nuove molecole ammesse alla rimborsabilità da AIFA nell'ultimo triennio e dell'incremento dei biosimilari disponibili, si rappresentano le seguenti indicazioni operative:


- Utilizzare Il farmaco biologico come trattamento successivo ai farmaci di prima scelta (metotrexato, etc.) oppure in caso di fallimento, intolleranza o controindicazioni al loro uso.
- Nell'uso dei farmaci biologici, visti i numerosi dati di efficacia e sicurezza disponibili nonché i Position Paper AIFA sui farmaci biosimilari, il trattamento deve essere iniziato (pazienti naive) con un farmaco biosimilare. Al fine di valutare l'efficacia clinica il trattamento, anche in associazione con metotrexato come previsto da scheda tecnica, deve essere continuato per almeno 120 giorni, come da validità dei PT di prescrizione sul portale web HOSP.
- La mancata efficacia al trattamento con biosimilare, prevista nella definizione di reazione avversa, dovrà essere documentata dal clinico compilando la segnalazione che verrà inserite nella Rete nazionale di Farmacovigilanza. La farmacia del centro prescrittore potrà procedere ad evadere la nuova richiesta del clinico dopo verifica.

Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria
Area Farmaci e Dispositivi - GR/39/21

- In tale casistica è fortemente raccomandato che il clinico, fra i diversi farmaci biologici, prescriva il farmaco che a parità di indicazione rappresenti il miglior profilo di costo/indicazione per anno di terapia

Al rispetto ed aderenza di quanto sopra esposto concorrono le singole aziende sanitarie che sono tenute alla diffusione, implementazione e monitoraggio.

A tal fine si allegano tabelle di confronto suddivise per area terapeutica relative ai costi (in cui si valuta il primo anno di trattamento, escluso IVA) e alle posologie correlate come indicato in scheda tecnica nonché i meccanismi d'azione

Il Dirigente
Lorella Lombardozzi


Il DIRETTORE
Massimo Annicchiarico


Farmacodinamica - Meccanismo d'azione

| Principio attivo | Specialità medicinale | Meccanismo d'azione |
|----------------------|---|---|
| infliximab | Flixabi/Zessly/Remsima/Inflectra/Remicade | Inibizione del TNF di membrana |
| adalimumab | Imraldi/Amgevita/Hyrimoz/Humira | Inibizione del TNF di membrana |
| etanercept | Enbrel/Benepali | Inibizione del TNF, in forma solubile o di membrana |
| certolizumab | Cimzia | Inibizione del TNF, in forma solubile o di membrana |
| golimumab | Simponi | Inibizione del TNF, in forma solubile o di membrana |
| tolilizumab | Roactembra | Si lega ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana inibendoli |
| anakinra | Kineret | Neutralizza l'attività biologica dell'interleuchina-1 α e dell'interleuchina-1 β , mediante inibizione competitiva del loro legame ai recettori |
| sekukinumab | Cosentyx | Lega selettivamente e neutralizza la citochina proinfiammatoria interleuchina-17A |
| ixekizumab | Taltz | Si lega con alta affinità e specificità all'interleuchina 17A (sia IL-17A che IL-17A/F) |
| ustekinumab | Stelara | Lega con specificità la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine IL-12 e IL-23, inibendone l'attività |
| sarilumab | Kevzara | Si lega ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana inibendoli |
| tildrakizumab | Ilumetri | si lega specificatamente alla subunità proteica p19 dell'interleukina 23 inibendone l'attività |
| brodalumab | Kyntheum | si lega con alta affinità all'IL-17RA e blocca le citochine pro-infiammatorie IL-17A, IL-17F, eterodimero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E (anche nota come IL-25) |
| risankizumab | Skyrizi | si lega specificatamente alla subunità proteica p19 dell'interleukina 23 inibendone l'attività |
| guselkumab | Tremfya | si lega specificatamente all'interleukina 23 inibendone l'attività |
| baricitinib | Olumiant | Inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2 |
| tofacitinib | Xeljanz | Inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2 |
| upadacitinib | Rinvoq | Inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2 |
| rituximab | Mabthera | Deplezione delle cellule-B, CD20 positive |
| abatacept | Orencia | Modulazione selettiva dei linfociti-T, CD-28 positivi |
| vedolizumab | Entyvio | Si lega in modo specifico all'integrina α 4 β 7 sui linfociti gut-homing T helper inibendo l'adesione di queste cellule alla molecola di adesione cellulare addressina mucosale espressa principalmente sulle cellule endoteliali dell'intestino |

Tabella 2b. Artrite Reumatoide ed altre Poliartropatie Infiammatorie (anti-TNFalfa) - Posologia

| | adalimumab (Costo per 26 dosi; il residuo si scarta) | infiximab (Paziente adulto 70 Kg; 8 cicli, senza scarti) | Etanercept | certolizumab (Costo per 29 fl da 200 mg) | golimumab (Costo per 12 dosi) |
|-----------------------------------|--|--|--|--|---|
| Artrite reumatoide adulti | <u>40 mg/2sett</u> o 40 mg/sett | 3mg/Kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett. | 50 mg/sett o 25 mg due volte/sett | 400 mg alle settimane 0, 2 e 4, poi 200 mg ogni 2 settimane. | 50 mg una volta al mese |
| Artrite idiopatica giovanile | 24 mg/m ² (max 20 mg per età 2 - < 4 anni e max 40 mg per età > 4 anni) ogni due settimane | | 0,4 mg/kg (max 25 mg), due volte a settimana | | Pazienti peso > 40Kg : 50 mg una volta al mese |
| Spondilite Anchilosante adulti | 40 mg/2sett | 5mg/Kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett. | 50 mg/sett o 25 mg due volte/sett | 400 mg alle settimane 0, 2 e 4, poi 200 mg ogni 2 settimane. | 50 mg una volta al mese |

Tabella 2C. Artrite Reumatoide ed altre Poliartropatie Infiammatorie (ALTRI) -
Posologia

| | rituximab (Truxima) Costo 1 anno (4 infusioni) | upadacitinib | tofacitinib Costo (730 dosi) | baricitinib Costo (365 dosi) | sekukinumab Costo (15 dosi/ anno) | sarilumab Costo (26 dosi/ anno) | tocilizumab Costo (Paz 70 Kg: 560 mg x13 cicli) | anakinra Costo (365 dosi) | abatacept |
|--------------------------------------|---|------------------------------|---------------------------------|--|---|---|---|---------------------------------|--|
| Artrite reumatoide adulti | 2 infusioni da 1000 mg (a distanza di 2 settimane) eventualmente ripetute dopo 24 settimane | 15 mg una volta al giorno | 5 mg due volte al giorno | 4 mg una volta al giorno o 2 mg una volta al giorno se età ≥ 75 anni, pregresse infezioni o raggiunto controllo della malattia. | | 200 mg una volta ogni 2 settimane. Riduzione a 150 mg una volta ogni 2 settimane per neutropenia, trombocitopenia etc. | 8 mg/kg (minimo 480 mg, max 800 mg) ogni quattro settimane. (In alternativa 162 mg SC a settimana) | 100 mg al giorno | Endovena: Paziente peso da 60 a 100 kg: 750 mg ogni 4 settimane; < 60 kg: 500 mg ogni 4 settimane; >100kg: 1000 mg ogni 4 settimane. Sottocute: 125 mg a settimana <u>con o senza dose di carico e.v. 750 mg</u> |
| Artrite idiopatica giovanile | | | | | | | dai 2 anni in poi: 8 mg/kg ogni 4 settimane per peso ≥ 30 kg o 10 mg/kg se peso < 30 kg. <u>Costo Paziente 50 Kg</u> | | per età tra i 6 ed i 17 anni che pesano meno di 75 kg è 10 mg/kg; per peso > 75kg segue posologia adulti. <u>Costo paz peso 50Kg. Ogni 4 settimane</u> |
| Spondilite Anchilosante adulti | | | | | 150 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, poi una volta al mese. | | | | |

Tabella 3a. Costi per anno terapia (espressi in €, IVA esclusa) - Psoriasi e Artrite Psoriasica

| | Inibitori TNF alfa a brevetto scaduto | | | | | | | | | | Inibitori Interleukine | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---|----------|---------|------------|---------|--------|---------|------------|----------|--------------|---|-----------|------------|---------------|-------------|------------|-------------|------------|--------------------------------|-------------|-------------------|
| | Inibitori TNF alfa a brevetto NON scaduto | | | | | | | | | | Inibitori TNF alfa a brevetto NON scaduto | | | | | | | | | | |
| | adalimumab | | | infliximab | | | | Etanercept | | | certolizumab | golimumab | brodalumab | tildrakizumab | risekizumab | guselkumab | ustekinumab | ixekizumab | abatacept | sekukinumab | |
| | Imraldi | Angevita | Hyrimoz | Humira | Flixabi | Zessly | Remsima | Inflectra | Remicade | Benepali* | Enbrel | Cimzia | Simponi | Kyntheum | Ilumetri | Skyrizi | Tremfya | Stelara | Taltz | Orencia | Cosentyx |
| Artrite Psoriasica | 1.170 | 1.300 | 1.330 | 4.160 | 2.017 | 2.324 | 3.052 | 3.346 | 7.354 | 4.089 | 7.450 | 7.725 | 9.007 | | | | 11.770 | 10.633 | EV: 12.464 SC: 11.211 | | 12.935 |
| Psoriasia placche adulti | 1.170 | 1.300 | 1.330 | 4.160 | 2.017 | 2.324 | 3.052 | 3.346 | 7.354 | <u>1.887</u> | <u>3.438</u> | | 9.923 | 10.135 | 11.047 | 11.553 | 11.770 | 12.912 | | | 6.468 o 12.935 |
| Psoriasia placche pediatrica | 1.170 | 1.300 | 1.330 | 4.160 | | | | | | <u>1.887</u> | <u>3.438</u> | | | | | | 11.770 | | | | |

Tabella 3b. Posologia - Psoriasi e Artrite Psoriasica

| | adalimumab (26 dosi) | infliximab Paziente adulto 70 Kg, 8 cicli (senza scarti) | Etanercept | certolizumab | golimumab | brodalumab | tildrakizumab | risekizumab | guselkumab | ustekinumab | ixekizumab | abatacept | sekukinumab) |
|--|--|---|--|---|---|--|--|---|--|--|--|--|--|
| Artrite Psoriasica | <u>40 mg/2sett</u> | 5mg/kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett. | 50 mg/sett o 25 mg due volte/sett | 400 mg alle settimane 0, 2 e 4, poi 200 mg ogni 2 settimane. | 50 mg una volta al mese | | | | | 45 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 12 settimane; nei pazienti con un peso > 100 kg si può usare 90 mg. | 160 mg alla settimana 0, poi 80 mg ogni 4 settimane (14 dosi) | Endovena: Paziente peso da 60 a 100 kg: <u>750</u> <u>mg ogni 4</u> <u>settimane</u> ; < 60 kg: 500 mg ogni 4 settimane; >100Kg: 1000 mg ogni 4 settimane. <u>Sottocute: 125</u> <u>mg a settimana</u> | 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, poi una volta al mese. |
| Psoriasi a placche adulti | 80 mg alla <u>settimana 0</u> , mantenimento <u>40 mg/2sett</u> o 40 mg/sett. (<u>27 dosi prima</u> <u>anno</u> , poi 26 dosi) | 5mg/kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett. | 50 mg/sett o 25 mg due volte/sett (<u>massimo</u> <u>24</u> <u>settimane</u>) | 150 mg (due iniezioni da 75 mg) alla settimana 0, 4, poi ogni 12 settimane (7 dosi) | 100 mg alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane (5 dosi) | 210 mg alle settimane 0, 1 e 2, poi ogni 2 settimane (27 dosi) | 100 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 8 settimane (7 dosi) | 150 mg (due iniezioni da 75 mg) alla settimana 0, 4, poi ogni 12 settimane (5 dosi) | 100 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 12 settimane; nei pazienti con un peso > 100 kg si può usare 90 mg. | 45 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 12 settimane; nei pazienti con un peso > 100 kg si può usare 90 mg. | 160 mg alla settimana 0, poi 80 mg alle settimane 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e poi 80 mg ogni 4 settimane (17 dosi) | | 150 o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, poi una volta al mese. |
| Psoriasi a placche pediatrica | 0,8 mg / kg (max 40 mg) ogni due settimane | | 0,8 mg/kg (<u>max 50 mg</u> <u>/settimana</u> <u>fino a 24</u> <u>settimane</u>) | | | | | | | Età > 12 anni: alla settimana 0 e 4, poi ogni 12 settimane. Peso < 60 kg 0,75 mg/kg; ≥ 60-≤ 100 kg 45 mg; > 100 kg 90 mg | | | |