

Luigi Bonavita,¹ Federica Capano,² M. Rita Badagliacca³

¹ASL NA3SUD – OO.RR. Area Nolana – P.O. Santa Maria della Pietà di Nola (NA)

²Azienda Ospedaliero-Universitaria “San Luigi Gonzaga” di Orbassano (TO)

³Azienda Sanitaria Provinciale di Caltanissetta- P.O. S.Elia (CL)

Budget Impact Analysis (BIA) sull'utilizzo dei biosimilari per la regolazione dell'emopoiesi in tre realtà italiane

Riassunto. La scadenza della copertura brevettuale ha introdotto il rilevante capitolo del risparmio anche nel campo dei farmaci biologici. La normativa alla base della loro immissione in commercio impone che i requisiti di efficacia, qualità e sicurezza siano comparabili a quelli dell'originatore. Inoltre, alcuni *statement* dell'AIFA, confermandone la sicurezza e l'efficacia, ne hanno incoraggiato l'impiego nei pazienti *naïve*. L'obiettivo di questo lavoro è realizzare un'Analisi di Budget Impact (BIA) sull'utilizzo dei fattori di crescita, ovvero epoetine in ambito onco-ematologico e/o nefrologico e fattori stimolanti la crescita granulocitaria nel trattamento delle neutropenie, al fine di poter stimare e confrontare l'impatto economico della penetrazione in clinica dei biosimilari in tre diverse realtà italiane. Le tre strutture all'interno delle quali è stata svolta l'analisi sono state l'Azienda Ospedaliero-Universitaria “San Luigi Gonzaga” di Orbassano (TO) in Piemonte, l'OO.RR. Area Nolana - P.O. Santa Maria della Pietà di Nola (NA) presso l'ASL NA3SUD in Campania, e l'Azienda Sanitaria Provinciale di Caltanissetta - P.O. S. Elia (CL) in Sicilia. Nell'analisi sono stati considerati esclusivamente i costi diretti e relativi ai farmaci. I prezzi dei farmaci sono stati estratti dalle rispettive Gare Regionali o in caso di mancata aggiudicazione è stato considerato il prezzo di cessione aggiudicato in regime di privativa industriale. La prospettiva osservata è stata quella del SSN con un orizzonte temporale di quattro anni (anni 2016-2019) per i principi attivi non coperti da brevetto (eritropoietina, filgrastim) e cinque anni (anni 2016-2020) per quelli ancora coperti da brevetto (darbepoietina alfa, lenograstim). Sulla base dei consumi sono stati elaborati i dati di spesa reali relativi all'anno 2015 e sono stati calcolati quelli relativi agli anni successivi sulla base di ipotetiche variazioni di prezzo, definite da diversi scenari economici costruiti ad hoc per questa analisi previa consultazione di pubblicazioni disponibili in merito. Sono stati successivamente calcolati i conseguenti dati di risparmio (delta (€), delta%), ipotizzando un aumento della prescrizione del biosimilare sulla base di arbitrari scenari di prescrizione. La distribuzione dei prezzi, dei consumi, e dei conseguenti margini di risparmio è stata piuttosto eterogenea nelle diverse regioni, accomunate tuttavia dallo stesso trend di risparmio costante in tutti gli scenari e per tutti i principi attivi. Con percentuali di risparmio che, in relazione allo scenario di variazione dei prezzi e delle prescrizioni possono raggiungere picchi oltre il 70%, la carta dei biosimilari si conferma un'opportunità di pregevole valore nel contrarre la spesa mantenendo gli standard di cura elevati. Il loro impiego razionale in clinica può consentire pertanto alla sanità di orientarsi verso l'importante traguardo della sostenibilità senza pregiudicare la qualità dell'assistenza.

Parole chiave: farmacoeconomia, BIA, biosimilari, sostenibilità.

Summary. A Budget Impact Analysis (BIA) of biosimilars used in the hematopoiesis regulation, in three different region of Italy. The loss of patents' protection has introduced the relevant issue of the savings in the field of biologic drugs. The legislation referring to their placing on the market dictates that effectiveness, quality and safety must be comparable to those of the originator. Moreover, some AIFA statements, confirming the safety and efficacy of biologic drugs, have encouraged the use in the treatment of *naïve* patients. The goal of this work is to carry on an Analysis of Budget Impact (BIA) related to the use of growth factors, epoetin in onco-haematological and/or nephrologic area and stimulating factors granulocyte growth in the treatment of neutropenia, in order to estimate and compare the economic impact of the utilization of biosimilars in three different Italian realities. The three structures within which the analysis was carried out were the University Hospital “San Luigi Gonzaga” of Orbassano (TO) in Piedmont, the OO.RR. Nolana area - P.O. Santa Maria della Pietà di Nola (NA) at the NA3SUD ASL in Campania, and the Provincial Health Company of Caltanissetta - P.O. S. Elia (CL) in Sicily. Only the direct costs related to drugs were considered in the analysis. Drug prices have been extracted from the respective Regional Procurements or, in absence, the sale price awarded in the industrial property regime it was considered. The analysis considered the four years' prospective of the National Health Service in the time horizon 2016-2019 years for active substances not covered by a patent (erythropoietin, filgrastim) and the five years' one (2016-2020 years) for those still covered by patent (darbepoietin alfa, lenograstim). Based on consumption data, the actual expenditure data for the year 2015 have been drawn and those relating to the following years were calculated on the basis of hypothetical price changes defined by different economic scenarios; the scenarios were built specifically for this analysis after literature review of available publications. The data of saving (delta (€), delta%), were then calculated assuming an increase in the biosimilar prescription based on arbitrary prescription scenarios. The price distribution, consumption, and the resulting savings have been heterogeneous in the three different regions, but a common trend on savings has been detected which was constant in all scenarios and for all the considered drugs. With savings percentages that, in relation to the change of setting prices and prescriptions, can reach peaks over 70%, the biosimilar use confirms to be an opportunity of excellent value in reducing health expenditures while maintaining the high standard of care. Their clinical and rational use can therefore allow health system to move towards the important goal of sustainability without compromising the quality of care.

Key words: pharmacoeconomy, BIA, biosimilar, sustainability.

INTRODUZIONE

È ormai acclarato che l'immissione in commercio dei farmaci biosimilari ha introdotto un'opportunità di risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Dall'altra parte il diritto di accesso alle migliori terapie disponibili è un obbligo etico-morale su cui si fonda la stessa Sanità Pubblica.

Su questo campo si gioca la partita dei biosimilari che, a fronte di pari efficacia e sicurezza rispetto all'originator (esercizio di comparabilità), permettono la cura dei pazienti secondo gli attuali standard terapeutici, liberando al contempo risorse da reinvestire in sanità.

I fattori di crescita oggetto del presente lavoro sono le epoetine (agenti stimolanti l'eritropoiesi) in ambito onco-ematologico e/o nefrologico e nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica ed i fattori stimolanti la crescita granulocitaria nel trattamento delle neutropenie.

Sull'utilizzo dei biosimilari si è espressa anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che osserva, nella Position Paper del

28.5.13, che non solo costituiscono un'opzione terapeutica, ma siano da preferire, in particolare nei soggetti *naive*.¹

Nella stessa pubblicazione trovano origine le raccomandazioni regionali che ne favoriscono la progressiva estensione d'impiego. Le Regioni Piemonte, Sicilia e Campania appunto, identificando nel biosimilare la scelta più auspicabile nei *naive*, esigono dal medico adeguata motivazione qualora prescriva l'originator, avviando parallelamente specifici monitoraggi per la valutazione degli utilizzi.^{2,8}

Tuttavia, il volume effettivo dei risparmi finanziari ascrivibili ai biosimilari dipende anche dalle dimensioni del mercato dei farmaci biologici, e dall'eventuale riduzione di prezzo realizzabile in relazione alle condizioni di market.

Si intende realizzare pertanto un'Analisi di Budget Impact (BIA) secondo la prospettiva del SSN, per stimare e confrontare le conseguenze finanziarie di adozione e diffusione dei biosimilari in tre diverse aree territoriali italiane.

Tabella 1. Data base per la raccolta prezzi.

ATC	Descrizione	Descrizione prodotto	Dosaggi disponibili	Unità misura per la formulazione del prezzo			Prezzo Offerto (euro, senza IVA)			Prezzo/Confezione		
				Piemonte	Campania	Sicilia	Piemonte	Campania	Sicilia	Piemonte	Campania	Sicilia
L03AA02	FILGRASTIM	NIVESTIM 30MU/0,5ML	30 MU									
L03AA02	FILGRASTIM	NIVESTIM 48MU/0,5ML	48 MU									
L03AA02	FILGRASTIM	GRANULOKINE 30*1SIR0,5ML30MU	30 MU									
L03AA02	FILGRASTIM	ZARZIO 30MU/0,5ML	30 MU									
B03XA02	DARBEPOETINA ALFA	ARANESP* 1PENNA/SIR	10 MCG; 20 MCG; 30 MCG; 40 MCG; 50 MCG; 60 MCG; 80 MCG; 100 MCG; 150 MCG; 300 MCG; 500 MCG									
L03AA10	LENOGRASTIM	MYELOSTIM 1 Flac liof 33.6 MIU + 1 sir solvente (1 ml)	33,6 MUI (263 mcg)									
B03XA00	ERITROPOIETINA	EPREX*1SIR.PRO.	1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI; 5000 UI; 6000 UI; 8000 UI; 10000 UI; 40000 UI									
B03XA01	ERITROPOIETINA	BINOCRIT*1SIR. PRE.	1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI; 5000 UI; 6000 UI; 8000 UI; 10000 UI; 30000 UI; 40000 UI									
B03XA01	ERITROPOIETINA	NEORECORMON*1SIR. PRE.	1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI; 5000 UI; 6000 UI; 8000 UI; 10000 UI; 30000 UI									
B03XA01	ERITROPOIETINA	RETACRIT* 1SIR	1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI; 5000 UI; 6000 UI; 8000 UI; 10000 UI; 20000 UI; 30000 UI; 40000 UI									

MATERIALI E METODI

Le tre Regioni prese in considerazione dalla presente analisi sono il Piemonte, la Campania e la Sicilia. I dati di consumo sono stati raccolti all'interno del presidio (Azienda Ospedaliera o Azienda Provinciale o Azienda Sanitaria) nel quale ciascun partecipante presta il proprio servizio. In dettaglio, le strutture che hanno ospitato l'analisi sono le seguenti: OO.RR. Area Nolana - P.O. Santa Maria della Pietà di Nola (NA) presso l'ASL NA3SUD in regione Campania, Azienda Ospedaliero-Universitaria "San Luigi Gonzaga" di Orbassano (TO) in regione Piemonte, Azienda Sanitaria Provinciale di Caltanissetta - P.O. S. Elia (CL) in regione Sicilia. Sono stati considerati esclusivamente i costi diretti e relativi ai farmaci consumati nel periodo corrispondente all'anno 2015. In merito all'approvvigionamento dei farmaci presso le strutture pubbliche, una delle iniziative volte al contenimento della spesa sanitaria e messe in atto su tutto il territorio nazionale, è la riorganizzazione degli acquisti da parte della Pubblica Amministrazione (PA), attraverso gare pubbliche regionali e di Area Vasta (AV).

A seguito del processo nazionale di accentramento degli approvvigionamenti, mirato alla razionalizzazione dei costi, è stato osservato che tutte e tre le regioni partecipanti all'analisi si sono dotate di un sistema centralizzato degli acquisti e pertanto sono stati indagati i dati relativi ai costi dei fattori di crescita conseguenti a questo metodo di aggiudicazione centralizzato, che fa capo ad appositi organismi di riferimento in ciascuna Regione.

Dalla specifica aggiudicazione regionale in corso di validità, sono stati estratti i prezzi unitari (comprensivi di IVA) dei farmaci. La Tabella 1 riproduce la matrice del database utilizzato per la raccolta dei dati relativi ai prezzi ed i riferimenti della relativa Gara di aggiudicazione. Nel caso in cui un principio attivo utilizzato non fosse stato aggiudicato con Gara Regionale, è stato utilizzato nell'analisi il prezzo di cessione aggiudicato in regime di privativa industriale. Il prezzo dei fattori di crescita può essere aggiudicato per prezzo oppure per unità di misura (UI, mcg ...) e sulla base di questa definizione dei prezzi delle diverse specialità medicinali ed in ciascuna delle tre regioni sono stati desunti anche i prezzi unitari. Di seguito si riporta la fonte dei dati relativi ai prezzi:

- **Regione Piemonte:** Gara S.C.R. Piemonte S.p.A. (Società di Committenza Regione Piemonte) per acquisti forniture e servizi (convenzione relativa alla fornitura Farmaci in essere e con scadenza 31.3.16).¹⁰
- **Regione Campania:** Gara So.Re.Sa. (Società Regionale per la Sanità - Regione Campania) per acquisti di forniture e servizi.¹¹
- **Regione Sicilia:** Gara Regionale telematica centralizzata (Regione Sicilia) per acquisti di beni e servizi per la Sanità: prodotti farmaceutici.¹²

Nella Tabella 2 si riportano i principi attivi e le relative specialità medicinali di cui sono stati raccolti i dati di consumo. La Tabella abbina anche a ciascuna specialità

Tabella 2. specialità medicinali oggetto della raccolta dati di consumo.

Principio Attivo	ATC	Copertura brevettuale (al 31.3.16)	Specialità medicinale	Dosaggi	u.d.m utilizzata per i consumi	Originator/biosimilare
Eritropoietina	B03XA01	No	EPREX®	1.000; 2.000; 3.000; 4.000; 5.000; 6.000; 8.000; 10.000; 40.000	Unità Internazionali (U.I.)	Epoetina alfa Originator
	B03XA01	No	NEORECORMON®	2.000; 3.000; 4.000; 5.000; 6.000; 10.000; 30.000	Unità Internazionali (U.I.)	Epoetina beta Originator
	B03XA01	No	RETACRIT®	1.000; 2.000; 3.000; 4.000; 5.000; 6.000; 8.000; 10.000; 20.000; 30.000; 40.000	Unità Internazionali (U.I.)	Epoetina zeta biosimilare della epoetina alfa
	B03XA01	No	BINOCRIT®	1.000; 2.000; 3.000; 4.000; 5.000; 6.000; 8.000; 10.000; 20.000; 30.000; 40.000	Unità Internazionali (U.I.)	Epoetina alfa biosimilare
Filgrastim	L03AA02	No	GRANULOKINE® 30*1SIR0,5ML30MU	30	N. Confezioni	Filgrastim Originator
	L03AA02	No	NIVESTIM 30MU/0,5ML	12; 30; 48	N. Confezioni	Filgrastim Biosimilare
	L03AA02	No	ZARZIO®	30; 48	N. Confezioni	Filgrastim Biosimilare
Darbepoietina alfa	B03XA02	Si	ARANESP®	10; 20; 30; 40; 50; 60; 80; 100; 150; 300; 500	Microgrammi (mcg) (NB: U.I. per l'analisi)	Darbepoietina Originator
Lenograstim	L03AA10	Si	MYELOSTIM® 33.6 MIU	33,6	N. Confezioni	Lenograstim Originator

contributi professionali

l'unità di misura identificata per esprimerne i consumi; ad esempio, nel caso infatti di principi attivi commercializzati in ragione di diversi dosaggi, quali l'eritropoietina, è stato ritenuto infatti utile esporre i risultati per mezzo di un unico valore fosse corrispondente alla somma delle Unità Internazionali utilizzate complessivamente.

Nel caso invece della darbepoetina alfa, i consumi sono stati raccolti utilizzando come unità di misura i mcg e, successivamente, per l'analisi del risparmio generabile, questi sono stati convertiti in U.I., mediante il fattore di conversione internazionalmente valido (200 mcg = 1 U.I.).¹³

Sono stati considerati anche i fattori di crescita long acting (Metossipoliethylenglicole-epoetina beta; ATC: B03XA03) e

peghilati (pegfilgrastim; ATC: L03AA13), ma nessuno degli ospedali partecipanti all'analisi ne ha rilevato un consumo nell'anno 2015, motivo per cui non compaiono nei risultati. È ipotesi condivisa che l'utilizzo di queste formulazioni sia spostato sul territorio con modalità di approvvigionamento ed erogazione che trascendono i presidi ospedalieri. La prospettiva osservata è stata quella del SSN, quale soggetto pagante, e con un orizzonte temporale di quattro anni (anni 2016-2019) per i principi attivi non coperti da brevetto (eritropoietina, filgrastim) e cinque anni (anni 2016-2020) per quelli ancora coperti da brevetto (darbepoetina alfa, lenograstim). Sono stati elaborati i dati di spesa reali relativi all'anno 2015 e sono stati calcolati quelli relativi agli anni successivi sulla base

Scenari variazione prezzi (p.a. Eritropoietina, Filgrastim)

Tabella 3. Scenario variazione prezzi (principi attivi non coperti da brevetto)

Regione Piemonte						
p.a. Eritropoietina (EPREX vs RETACRIT)		anni				
scenario prezzi		2015	2016	2017	2018	2019
scenario	prezzo scontato Originator (EPREX)	% 100	% 96	% 90	% 86	% 76
	prezzo Biosimilare (RETACRI) vs Originator	% 42	% 40	% 38	% 36	% 31
MEDIO	INDICE	0,42	0,38	0,34	0,31	0,24
p.a. Filgrastim (GRANULOKINEvs NIVESTIM)		anni				
scenario prezzi		2015	2016	2017	2018	2019
scenario	prezzo scontato Originator (GRANULOKINE)	% 100	% 95	% 95	% 85	% 75
	prezzo Biosimilare (NIVESTIM) vs Originator	% 8	% 8	% 7	% 7	% 6
MOLTO BASSO	INDICE	0,08	0,08	0,07	0,06	0,05
Regione Campania						
p.a. Eritropoietina (EPREX vs RETACRIT)		anni				
scenario prezzi		2015	2016	2017	2018	2019
scenario	prezzo scontato Originator (EPREX)	% 100	% 96	% 90	% 86	% 76
	prezzo Biosimilare (RETACRI) vs Originator	% 36	% 30	% 28	% 24	% 22
MEDIO	INDICE	0,36	0,29	0,25	0,21	0,17
p.a. Filgrastim (GRANULOKINE vs NIVESTIM)		anni				
scenario prezzi		2015	2016	2017	2018	2019
scenario	prezzo scontato Originator (GRANULOKINE)	% 100	% 95	% 95	% 85	% 75
	prezzo Biosimilare (NIVESTIM o ZARZIO) vs Originator	% 14	% 14	% 13	% 13	% 5
MOLTO BASSO	INDICE	0,14	0,13	0,12	0,11	0,04
Regione Sicilia						
p.a. Eritropoietina (EPREX vs RETACRIT)		anni				
scenario prezzi		2015	2016	2017	2018	2019
scenario	prezzo scontato Originator (EPREX)	% 100	% 96	% 90	% 86	% 76
	prezzo Biosimilare (RETACRI) vs Originator	% 64	% 67	% 63	% 60	% 53
MEDIO	INDICE	0,64	0,65	0,57	0,52	0,40
p.a. Eritropoietina (EPREX vs BINOCRIT)		anni				
scenario prezzi		2015	2016	2017	2018	2019
scenario	prezzo scontato Originator	% 100	% 96	% 90	% 86	% 76
	prezzo Biosimilare vs Originator	% 70	% 67	% 63	% 60	% 53
MEDIO	INDICE	0,70	0,65	0,57	0,52	0,40
p.a. Filgrastim (GRANULOKINE vs ZARZIO)		anni				
scenario prezzi		2015	2016	2017	2018	2019
scenario	prezzo scontato Originator (GRANULOKINE)	% 100	% 95	% 95	% 85	% 75
	prezzo Biosimilare (NIVESTIM o ZARZIO) vs Originator	% 20	% 19	% 19	% 17	% 15
MOLTO BASSO	INDICE	0,20	0,18	0,18	0,14	0,11

Scenari variazione prezzi (p.a. Darbepoetina alfa-ARANESP®, Lenograstim-MYELOSTIM®) – regioni: Piemonte, Campania, Sicilia

Tabella 4. Scenario variazione prezzi (principi attivi coperti da brevetto) – regioni Piemonte, Campania, Sicilia.

		anni									
scenario prezzi		2016		2017		2018		2019		2020	
ARANESP-biosimilare											
scenario	prezzo scontato Originator	%	100	%	95	%	90	%	85	%	75
	prezzo Biosimilare vs Originator	%	80	%	76	%	72	%	68	%	60
BASE	INDICE		0,80		0,72		0,65		0,58		0,45
MYELOSTIM-biosimilare											
scenario	prezzo scontato Originator	%	100	%	95	%	90	%	85	%	75
	prezzo Biosimilare vs Originator	%	80	%	76	%	72	%	68	%	60
scenario	prezzo scontato Originator	%	90	%	86	%	81	%	77	%	68
	prezzo Biosimilare vs Originator	%	63	%	60	%	57	%	54	%	47
scenario	prezzo scontato Originator	%	80	%	76	%	72	%	68	%	60
	prezzo Biosimilare vs Originator	%	42	%	40	%	37	%	35	%	31
scenario	prezzo scontato Originator	%	65	%	62	%	59	%	55	%	49
	prezzo Biosimilare vs Originator	%	30	%	38	%	27	%	25	%	22
scenario	prezzo scontato Originator	%	95	%	90	%	86	%	81	%	76
	prezzo Biosimilare vs Originator	%	72	%	69	%	65	%	61	%	58

di ipotetiche variazioni di prezzo definite nei diversi scenari economici (Tabelle 3, 4); per costruire gli scenari di variazione prezzi è stata consultata una pubblicazione del 2011 elaborata dal Network EMINET (European Medicines Information Network) nella quale venivano ipotizzati gli impatti economico-finanziari dei biosimilari sul mercato europeo, con distinzione tra i vari Paesi, negli anni successivi alla scadenza della copertura brevettuale.⁹

Per la Regione Sicilia sono stati considerati entrambi i biosimilari dell'eritropoietina originator (BINOCRIT vs EPREX e RETACRIT vs EPREX).

Sono stati successivamente calcolati i conseguenti dati di risparmio (delta (€), delta%) rispetto alla spesa nell'anno di partenza 2015, ipotizzando che, coerentemente alle opinioni nazionali e regionali in merito, ci fosse un aumento della prescrizione del biosimilare sulla base di ipotetici scenari di prescrizione. I costi sono stati conteggiati con IVA. Occorre precisare che le abitudini prescrittive nei tre ospedali sono coerenti agli indirizzi regionali e nazionali, pertanto si è presunto per ogni principio attivo che il consumo relativo all'anno 2015 di biosimilare fosse interamente ascrivibile ad un utilizzo in pazienti *naive* e quello di originator al trattamento di mantenimento, per ragioni di continuità terapeutica, dei pazienti non *naive* oppure dovuto a cause indipendenti (es. allergie, utilizzi off label). Al fine di garantire chiarezza all'analisi si precisa che (dal punto di vista farmacoepidemiologico) il termine *naive* in questo contesto identifica un paziente che non ha mai utilizzato uno specifico principio attivo (o diverse specialità medicinali contenenti quello specifico principio attivo).

La definizione degli scenari di prescrizione è stata eseguita in modo variegato in relazione ai diversi trattamenti.

Più precisamente, nel caso delle epoetine (Eritropoietina, Darbepoetina alfa), non è stata attribuito il carattere di intercambiabilità ai trattamenti. Considerando infatti che non è consigliabile la sostituzione nei pazienti già in trattamento con il prodotto di riferimento, soprattutto nel caso della Eritropoietina che rappresenta una terapia di lungo periodo, non è stato previsto in questi casi alcuno *shift*, ovvero il passaggio durante la terapia da un principio attivo all'altro o da un principio attivo originator ad uno biosimilare. Gli scenari ed i risparmi conseguenti generati sono pertanto il risultato esclusivo delle variazioni di prezzo. Per l'Eritropoietina è stata ipotizzata la distribuzione del consumo (originator vs biosimilare) come detto, e la stessa distribuzione (in percentuale) è stata traslata per il consumo della Darbepoetina alfa in quanto non essendo disponibile il biosimilare erano fruibili solo i dati dell'originator.

Nel caso invece dei fattori di crescita per i granulociti (G-CSF - Granulocyte Colony-Stimulating Factor), Filgrastim e Lenograstim, trattandosi di terapie mediamente di durata ridotta e non croniche, sono stati ipotizzati degli scenari di prescrizione che contemplassero uno *shift* terapeutico.

Precisamente, nel caso del filgrastim, lo scenario prospettava tre possibili comportamenti prescrittivi, ovvero un utilizzo del biosimilare costante negli anni e quindi un consumo corrispondente a quello del 2015 anche negli anni successivi (senza alcuno *shift*), un utilizzo pari alla somma del consumo nel 2015 più la metà del consumo dell'originator (quest'ultimo quindi dimezzato) implicando uno *shift* del 50%, o in ultimo pari all'intero consumo per quel principio attivo, ammettendo uno *shift* del 100% ed un utilizzo esclusivo del biosimilare. Per quanto riguarda il principio attivo Lenograstim, non essendo commercializzato il biosimilare al tempo dell'analisi, gli scenari

di prescrizione ipotizzati sono stati più complessi, ovvero si è ammesso un incremento nel consumo complessivo pari al 10% ogni anno per pazienti *naive* e sulla base di questo presupposto, sono stati ipotizzati i seguenti comportamenti prescrittivi: un esclusivo utilizzo di originator (sia nei pazienti *naive* che non *naive*), un utilizzo del biosimilare solo nei pazienti *naive* ed un utilizzo del biosimilare nei pazienti *naive* unitamente ad uno *shift* pari al 20% del consumo per il mantenimento ogni anno. Si precisa che la costruzione degli scenari corrisponde ad ipotesi realizzate esclusivamente ai fini della presente analisi e che non trova riscontro in studi farmacoepidemiologici, ma che si ritiene abbia comunque un significato in termini di farmacoutilizzazione e possa fornire un ampio spettro di possibili consumi (e spesa connessa), nonché informazioni utili in sede di dialogo con la amministrazione per la programmazione del budget.

RISULTATI

La raccolta dei prezzi dei farmaci nelle tre regioni ha dato un risultato eterogeneo, come si evince dalla Tabella 5 riassuntiva. I consumi, come ampiamente ipotizzabile, ed i conseguenti costi delle specialità medicinali prese in esame sono risultati diversi nelle tre realtà oggetto dell'analisi, così come riassunto nella Tabella 6 che riporta i consumi e la spesa per l'anno 2015 nelle tre regioni rispettivamente.

Di seguito (Tabelle 7-9) si riporta l'analisi del possibile risparmio (delta (€), delta%), con il dettaglio dei risultati per i diversi scenari nelle tre regioni, relativamente ai principi attivi Eritropoetina e Darbepoetina.

Nelle Tabelle 10-12 si riportano analogamente i dati inerenti ai principi attivi Filgrastim e Lenograstim relativamente alle diverse regioni.

contributi professionali

S U P P L E M E N T O A L B O L L E T T I N O S I F O _ 5 _ 2 0 1 6

Tabella 5. Elenco prezzi farmaci come da aggiudicazione in essere.

ATC	Descrizione	Descrizione prodotto	Dosaggi disponibili	Unità misura per la formulazione del prezzo			Prezzo Offerto (euro, senza IVA)			Prezzo/Confezione		
				Piemonte	Campania	Sicilia	Piemonte	Campania	Sicilia	Piemonte	Campania	Sicilia
L03AA02	FILGRASTIM	NIVESTIM 30MU/0,5ML	30 MU	Aggiudicato per prezzo	Aggiudicato per prezzo	Aggiudicato per prezzo	6,19000	5,23000	9,108	6,19000	5,23000	9,108
L03AA02	FILGRASTIM	NIVESTIM 48MU/0,5ML	48 MU	Aggiudicato per prezzo	nd	Aggiudicato per prezzo	10,49000	nd	nd	10,49000	nd	nd
L03AA02	FILGRASTIM	GRANULOKINE 30*1SIRO,5ML30MU	30 MU	PRIVATIVA NO AGGIUDICAZ GARA REGIONALE	aggiudicato per prezzo	aggiudicato per prezzo	77,53000	36,40000	49,500	77,53000	36,40000	49,500
L03AA02	FILGRASTIM	ZARZIO 30MU/0,5ML	30 MU	nd	aggiudicato per prezzo	aggiudicato per prezzo	nd	8,68900	10,019	nd	8,68900	10,019
B03XA02	DARBEPOETINA ALFA	ARANESP* 1PENNA/SIR	10 MCG; 20 MCG; 30 MCG; 40 MCG; 50 MCG; 60 MCG; 80 MCG; 100 MCG; 150 MCG; 300 MCG; 500 MCG	Microgrammi	Microgrammi	Microgrammi	1,15000 (NB prezzo/U.l.: 0.006325)	1,27000 (NB prezzo/U.l.: 0.006985)	1,332	prezzo in funzione del dosaggio	prezzo in funzione del dosaggio	prezzo in funzione del dosaggio
L03AA10	LENOGRASTIM	MYELOS TIM 1 Flac liof 33,6 MIU + 1 sir solvente (1 ml)	33,6 MIU (263 mcg)	Aggiudicato per prezzo	Aggiudicato per prezzo	Aggiudicato per prezzo	60,00000	60,00000	71,280	60,00000	60,00000	71,280
B03XA00	ERITROPOIETINA	EPREX*1SIR.PRO.	1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI; 5000 UI; 6000 UI; 8000 UI; 10000 UI; 40000 UI	UI	UI	UI	0,00290	0,00350	0,004	prezzo in funzione del dosaggio	prezzo in funzione del dosaggio	prezzo in funzione del dosaggio
B03XA01	ERITROPOIETINA	BINOCRIT*1SIR. PRE.	1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI; 5000 UI; 6000 UI; 8000 UI; 10000 UI; 30000 UI; 40000 UI	nd	UI	UI	nd	0,00198	0,002	nd	prezzo in funzione del dosaggio	prezzo in funzione del dosaggio
B03XA01	ERITROPOIETINA	NEORECORMON*1SIR. PRE.	1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI; 5000 UI; 6000 UI; 8000 UI; 10000 UI; 30000 UI	nd	UI	nd	nd	0,00304	nd	nd	prezzo in funzione del dosaggio	nd
B03XA01	ERITROPOIETINA	RETA CRIT* 1SIR	1000 UI; 2000 UI; 3000 UI; 4000 UI; 5000 UI; 6000 UI; 8000 UI; 10000 UI; 20000 UI; 30000 UI; 40000 UI	UI	UI	UI	0,00121	0,00238	0,002	prezzo in funzione del dosaggio	prezzo in funzione del dosaggio	prezzo in funzione del dosaggio

contributi professionali

Tabella 6. Consumi e spesa relativi all'anno 2015.

Specialità medicinale	u.d.m	Consumo anno 2015			Spesa anno 2015 (in euro)		
		Piemonte	Campania	Sicilia	Piemonte	Campania	Sicilia
EPREX®	U.I.	1.856.000	5.468.000	3.400.000	6.839,36	18.317,80	11.949,30
NEORECORMON®	U.I.	n.d.	5.528.000	n.d.	n.d.	16.783,00	n.d.
RETACRIT®	U.I.	2.772.000	7.654.000	4.080.000	3.689,53	16.532,64	9.169,99
BINOCRIT®	U.I.	n.d.	100.000	8.200.000	n.d.	198,00	20.273,62
GRANULOKINE® 30*1SIR0,5ML30MU	N. Confezioni	54	32	50	4.605,12 €	1.281,28 €	2.475,34
NIVESTIM® 30MU/0,5ML	N. Confezioni	2.378	21	n.d.	16.194,18 €	120,813 €	n.d.
ZARZIO®	N. Confezioni	n.d.	68	207	n.d.	650,012 €	2073,9
ARANESP®	mcg	6.090 (=1.218.000 U.I.)	9.320 (=1.864.000 U.I.)	n.d.	7.703,85 €	13.020,04 €	n.d.
MYELOSTIM® 33.6 MIU	N. Confezioni	62	52	83	4.092 €	3.120,00 €	4.980,00

Tabella 7. Dati di risparmio (euro, %) Regione Piemonte

Regione Piemonte					
Risparmio atteso	anni				
	2016	2017	2018	2019	
p.a. Eritropoietina: Eprex® vs Retacrit®					
risparmio (€)	€ 40,62	€ 880,00	€ 1.484,53	€ 2.924,37	
risparmio %	0,39%	8,36%	14,10%	27,77%	
Risparmio atteso	anni				
p.a. Darbepoetina alfa: Aranesp® vs Biosimilare	2016	2017	2018	2019	2020
risparmio (€)	€ 922,86	€ 1.437,26	€ 1933,19	€ 2.410,67	€ 3.310,26
risparmio %	11,98%	18,66%	25,09%	31,29%	42,97%

Tabella 8. Dati di risparmio (euro, %) Regione Campania

Regione Campania					
Risparmio atteso	anni				
	2016	2017	2018	2019	
p.a. Eritropoietina: Eprex® vs Retacrit®					
risparmio (€)	€ 2.141,73	€ 5.072,18	€ 6.960,17	€ 15.191,91	
risparmio %	6,15%	14,55%	19,97%	43,59%	
Risparmio atteso	anni				
p.a. Darbepoetina alfa: Aranesp® vs Biosimilare	2016	2017	2018	2019	2020
risparmio (€)	€ 1.518,91	€ 2.382,55	€ 3.215,82	€ 4.018,72	€ 5.533,37
risparmio %	11,67%	18,30%	24,70%	30,87%	42,50%

Tabella 9. Dati di risparmio (euro, %) Regione Sicilia

Regione Sicilia					
Risparmio atteso	anni				
	2016	2017	2018	2019	
p.a. Eritropoietina: Eprex® vs Retacrit®					
risparmio (€)	€ 359,97	€ 1.371,73	€ 2.073,47	€ 3.784,49	
risparmio %	2,44%	9,29%	14,04%	25,63%	
Risparmio atteso	anni				
p.a. Darbepoetina alfa: Aranesp® vs Biosimilare	2016	2017	2018	2019	2019
risparmio (€)	€ 5.297,83	€ 7.318,69	€ 8.798,88	€ 12.287,83	
risparmio %	18,31%	25,30%	30,42%	42,48%	

contributi professionali

Tabella 10. Dati di risparmio (euro, %) Regione Piemonte

Regione Piemonte					
Risparmio atteso		anni			
p.a. Filgrastim: Granulokine® vs Nivestim®		2016	2017	2018	2019
RISTRETTO - solo naive (no switch)	risparmio (€)	€ 1.011,95	€ 2.938,51	€ 4.818,60	€ 8.219,65
	risparmio %	4,87%	14,13%	23,17%	39,52%
INTERMEDIO - 50% switch	risparmio (€)	€ 3.024,39	€ 4.972,82	€ 6.638,77	€ 9.842,95
	risparmio %	14,54%	23,91%	31,92%	47,32%
GLOBALE - 100% switch	risparmio (€)	€ 5.036,83	€ 7.007,14	€ 8.458,94	€ 11.466,26
	risparmio %	24,22%	33,69%	40,67%	55,13%

Regione Piemonte						
Risparmio atteso (euro)		BASE	MEDIO	BASSO	MOLTO BASSO	ELEVATO
p.a. Lenograstim: Myelostim® vs Biosimilare						
esclusivo originator						
anni	2016	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2017	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2018	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2019	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2020	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
NAIVE						
anni	2016	€ 92	€ 144	€ 194	€ 189	€ 118
	2017	€ 193	€ 284	€ 371	€ 313	€ 233
	2018	€ 311	€ 424	€ 548	€ 519	€ 369
	2019	€ 442	€ 571	€ 709	€ 661	€ 511
	2020	€ 604	€ 723	€ 828	€ 763	€ 642
naive e switch						
anni	2016	€ 243	€ 405	€ 565	€ 554	€ 324
	2017	€ 590	€ 759	€ 1.180	€ 994	€ 722
	2018	€ 948	€ 1.310	€ 1.706	€ 1.620	€ 1.132
	2019	€ 1.300	€ 1.693	€ 2.113	€ 1.972	€ 1.510
	2020	€ 1.703	€ 2.045	€ 2.350	€ 2.169	€ 1.812
Risparmio atteso (%)						
esclusivo originator						
anni	2016	0%	0%	0%	0%	0%
	2017	0%	0%	0%	0%	0%
	2018	0%	0%	0%	0%	0%
	2019	0%	0%	0%	0%	0%
	2020	0%	0%	0%	0%	0%
NAIVE						
anni	2016	2%	4%	5%	6%	3%
	2017	4%	7%	10%	10%	5%
	2018	7%	10%	14%	17%	8%
	2019	9%	13%	18%	21%	11%
	2020	13%	17%	23%	26%	14%
naive e switch						
anni	2016	5%	10%	16%	19%	8%
	2017	13%	18%	32%	33%	16%
	2018	20%	31%	45%	52%	25%
	2019	27%	39%	55%	63%	33%
	2020	37%	49%	64%	73%	39%

Tabella 11. Dati di risparmio (euro, %) Regione Campania

Regione Campania					
Risparmio atteso		anni			
p.a. Filgrastim: Granulokine® vs Nivestim®		2016	2017	2018	2019
RISTRETTO - solo naive (no switch)	risparmio (€)	€ 78,57	€ 80,97	€ 220,03	€ 378,01
	risparmio %	5,60%	5,78%	15,69%	26,96%
INTERMEDIO - 50% switch	risparmio (€)	€ 606,24	€ 610,46	€ 693,78	€ 810,44
	risparmio %	43,24%	43,54%	49,48%	57,80%
GLOBALE - 100% switch	risparmio (€)	€ 1.133,90	€ 1.139,95	€ 1.167,54	€ 1.242,87
	risparmio %	80,88%	81,31%	83,27%	88,65%

Regione Campania						
Risparmio atteso (euro)		BASE	MEDIO	BASSO	MOLTO BASSO	ELEVATO
p.a. Lenograstim: Myelostim® vs Biosimilare						
esclusivo originator						
anni	2016	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2017	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2018	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2019	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2020	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
NAIVE						
anni	2016	€ 24	€ 77	€ 129	€ 133	€ 50
	2017	€ 119	€ 206	€ 292	€ 247	€ 158
	2018	€ 229	€ 337	€ 455	€ 437	€ 284
	2019	€ 351	€ 473	€ 604	€ 568	€ 416
	2020	€ 504	€ 616	€ 716	€ 664	€ 538
naive e switch						
anni	2016	€ 195	€ 324	€ 452	€ 443	€ 259
	2017	€ 482	€ 645	€ 964	€ 813	€ 590
	2018	€ 781	€ 1.079	€ 1.405	€ 1.334	€ 932
	2019	€ 1.076	€ 1.401	€ 1.749	€ 1.632	€ 1.250
	2020	€ 1.415	€ 1.699	€ 1.952	€ 1.802	€ 1.505
Risparmio atteso (%)						
esclusivo originator						
anni	2016	0%	0%	0%	0%	0%
	2017	0%	0%	0%	0%	0%
	2018	0%	0%	0%	0%	0%
	2019	0%	0%	0%	0%	0%
	2020	0%	0%	0%	0%	0%
NAIVE						
anni	2016	1%	2%	5%	6%	2%
	2017	3%	6%	10%	11%	5%
	2018	6%	10%	15%	18%	8%
	2019	9%	14%	20%	23%	11%
	2020	14%	19%	25%	28%	15%
naive e switch						
anni	2016	6%	11%	16%	20%	8%
	2017	13%	20%	33%	35%	17%
	2018	21%	32%	47%	54%	26%
	2019	28%	40%	57%	66%	34%
	2020	39%	51%	67%	75%	41%

Tabella 12. Dati di risparmio (euro, %) Regione Sicilia

Regione Campania					
Risparmio atteso		anni			
p.a. Filgrastim: Granulokine® vs Nivestim®		2016	2017	2018	2019
RISTRETTO - solo naive (no switch)	risparmio (€)	€ 1.558,79	€ 1.665,87	€ 2.017,02	€ 2.452,70
	risparmio %	31,16%	33,31%	40,33%	49,04%
INTERMEDIO - 50% switch	risparmio (€)	€ 2.748,53	€ 2.868,53	€ 3.093,09	€ 3.412,38
	risparmio %	54,95%	57,35%	61,84%	68,22%
GLOBALE - 100% switch	risparmio (€)	€ 3.938,26	€ 4.071,20	€ 4.169,15	€ 4.372,06
	risparmio %	78,74%	81,40%	83,35%	87,41%

Regione Sicilia						
Risparmio atteso (euro)		BASE	MEDIO	BASSO	MOLTO BASSO	ELEVATO
p.a. Lenograstim: Myelostim® vs Biosimilare						
esclusivo originator						
anni	2016	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2017	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2018	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2019	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
	2020	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
NAIVE						
anni	2016	€ 274	€ 319	€ 363	€ 331	€ 296
	2017	€ 386	€ 479	€ 566	€ 473	€ 425
	2018	€ 518	€ 638	€ 770	€ 714	€ 580
	2019	€ 665	€ 805	€ 954	€ 875	€ 741
	2020	€ 841	€ 970	€ 1.082	€ 987	€ 888
naive e switch						
anni	2016	€ 362	€ 602	€ 839	€ 823	€ 481
	2017	€ 849	€ 1.027	€ 1.699	€ 1.432	€ 1.039
	2018	€ 1.349	€ 1.864	€ 2.428	€ 2.305	€ 1.611
	2019	€ 1.836	€ 2.390	€ 2.983	€ 2.784	€ 2.132
	2020	€ 2.388	€ 2.869	€ 3.295	€ 3.042	€ 2.541
Risparmio atteso (%)		BASE	MEDIO	BASSO	MOLTO BASSO	ELEVATO
esclusivo originator						
anni	2016	0%	0%	0%	0%	0%
	2017	0%	0%	0%	0%	0%
	2018	0%	0%	0%	0%	0%
	2019	0%	0%	0%	0%	0%
	2020	0%	0%	0%	0%	0%
NAIVE						
anni	2016	4%	5%	6%	7%	4%
	2017	5%	7%	10%	10%	6%
	2018	7%	10%	13%	15%	8%
	2019	9%	12%	16%	19%	11%
	2020	12%	16%	20%	22%	13%
naive e switch						
anni	2016	5%	9%	15%	18%	7%
	2017	12%	16%	29%	30%	15%
	2018	19%	28%	42%	48%	23%
	2019	25%	36%	51%	59%	31%
	2020	35%	47%	61%	69%	37%

Con i grafici seguenti si fornisce una rappresentazione grafica dei trend di risparmio cumulativo.

I Grafici 1 e 2 raffigurano gli andamenti dei dati relativi alle percentuali di risparmio nel caso dell'utilizzo di eritropoietina o darbepoietina biosimilare rispettivamente, nelle tre diverse regioni.

I Grafici successivi (3-8) prendono in considerazione singolarmente nelle tre regioni, il risparmio progressivo generato dall'utilizzo di filgrastim e lenograstim biosimilare declinato nei vari scenari prescrittivi.

filgrastim, nello scenario originator vs biosimilare è stato preso in considerazione solo il biosimilare che rappresentava un termine di paragone più appropriato, in base al maggior uso/ consumo, rispetto all'altro.

Per quanto riguarda la Sicilia sono stati considerati entrambi i biosimilari dell'epoetina, essendo entrambi i consumi ritenuti significativi.

Come atteso l'analisi ha evidenziato la possibilità di risparmio con l'utilizzo dei biosimilari in sostituzione dell'originator.

Le percentuali di risparmio, in relazione allo scenario di variazione dei prezzi e delle prescrizioni possono raggiungere picchi fino ad oltre il 70% che, rappresenterebbero un'opportunità per liberare risorse da investire in sanità ad esempio in sperimentazione o nell'accesso allargato a terapie innovative.

DISCUSSIONE E CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

È doveroso sottolineare che per quanto riguarda la Regione Campania, anche se sono presenti entrambi i biosimilari del

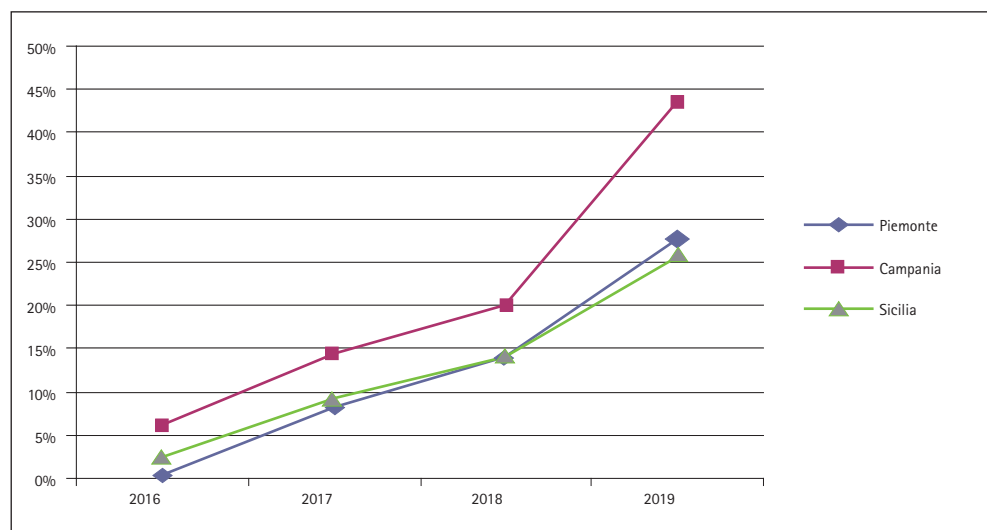


Grafico 1. Andamento risparmio - p.a. Eritropoietina (regioni Piemonte vs Campania vs Sicilia)

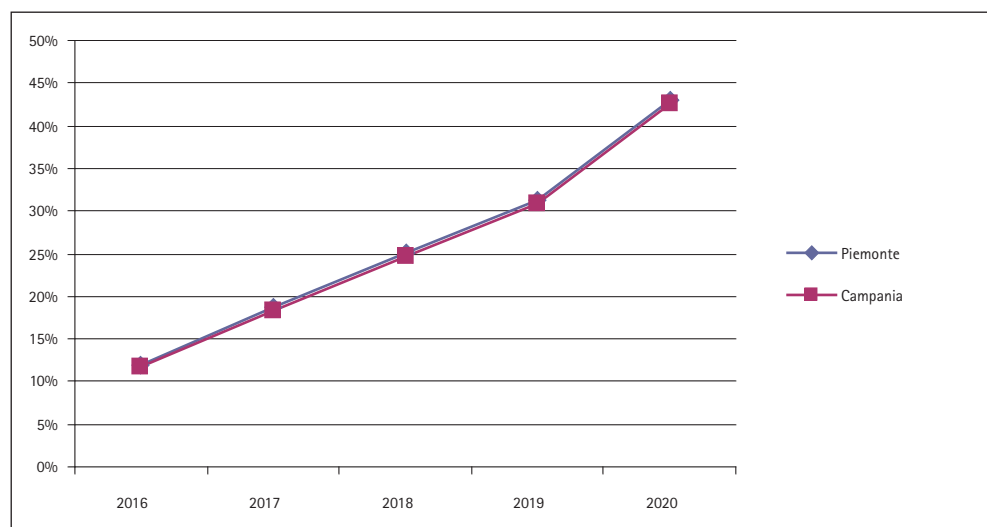


Grafico 2. Andamento risparmio - p.a. Darbepoietina (regioni Piemonte vs Campania)

contributi professionali

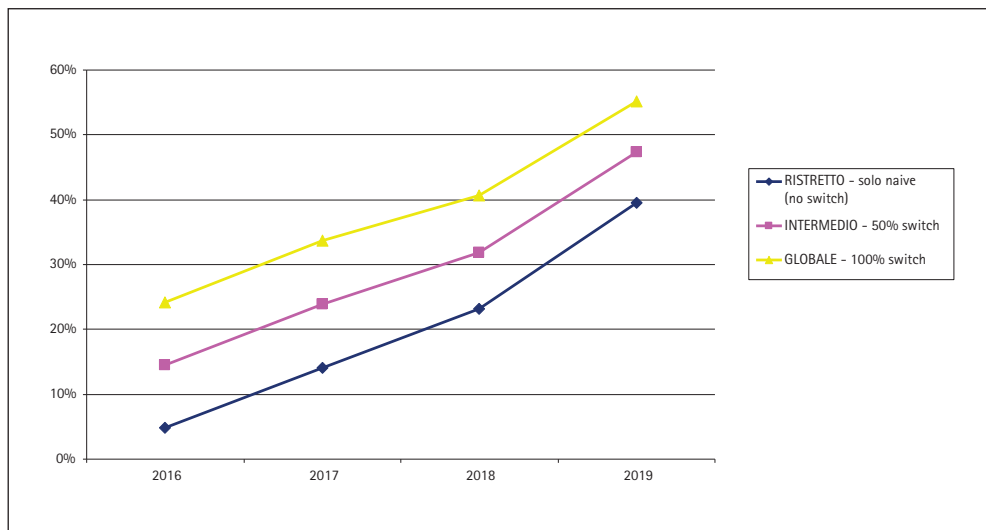


Grafico 3. Risparmio p.a. Filgrastim (regione Piemonte)

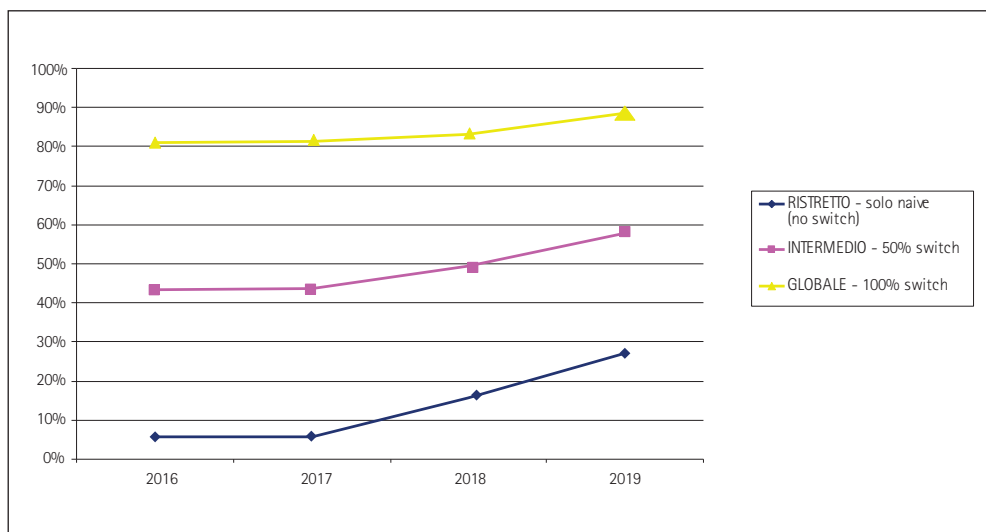


Grafico 4. Risparmio p.a. Filgrastim (regione Campania)

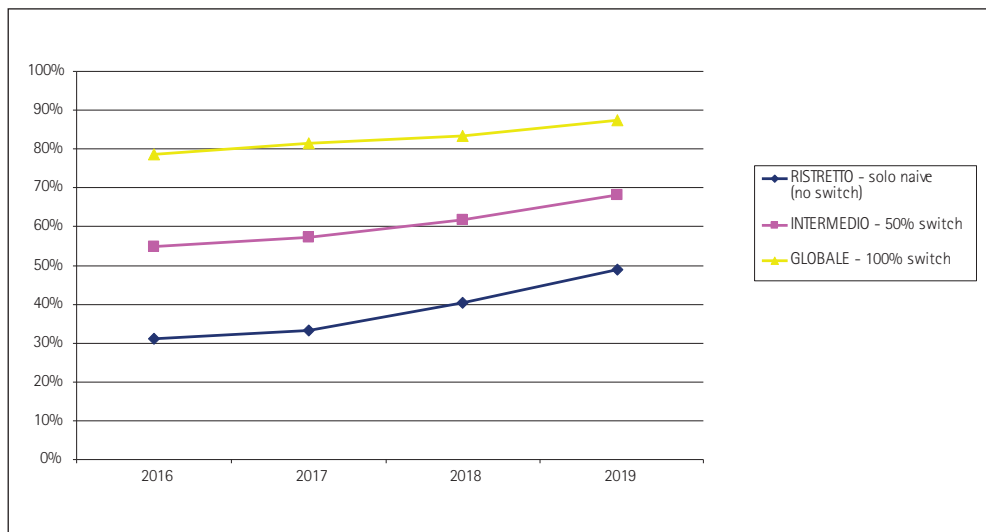


Grafico 5. Risparmio p.a. Filgrastim (regione Sicilia)

contributi professionali

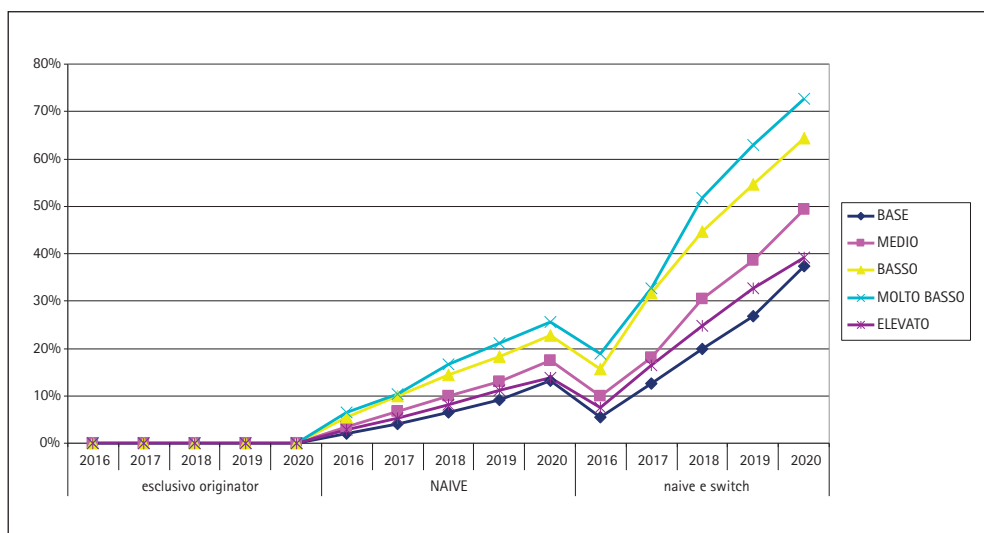


Grafico 6. Risparmio p.a. Lenograstim (regione Piemonte)

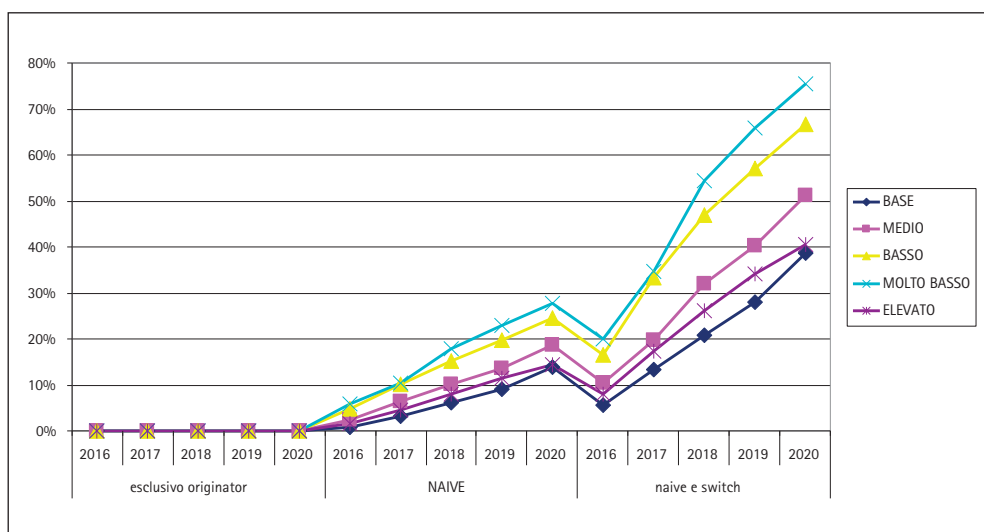


Grafico 7. Risparmio p.a. Lenograstim (regione Campania)

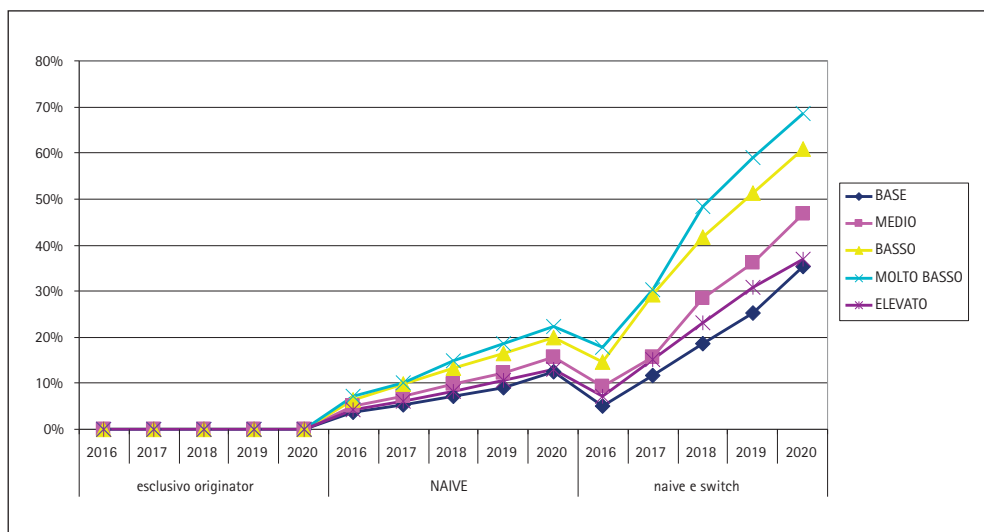


Grafico 8. Risparmio p.a. Lenograstim (regione Sicilia)

Naturalmente trattasi di un'analisi teorica, che nella realtà deve coniugare anche variabili come la disponibilità prescrittiva o l'assenza di effetti collaterali.

È innegabile il potenziale dei biosimilari, il cui uso, ove possibile e condiviso, rappresenta una pregevole e notevole opportunità di risparmio, garantendo parallelamente efficacia e sicurezza.

La presente analisi potrebbe essere integrata e proseguita con uno studio osservazionale prospettico per verificare il reale risparmio e confrontarlo con quello atteso per validare l'attendibilità e la precisione della stessa analisi.

BIBLIOGRAFIA

1. AIFA. Position Paper. I Farmaci Biosimilari. 13/05/2013.
2. Deliberazione della Giunta della Regione Piemonte n. 51-1622 del 28 febbraio 2011. Attuazione del Piano di rientro regionale. Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi nei pazienti con anemia secondaria a insufficienza renale cronica.
3. Deliberazione della Giunta della Regione Piemonte n. 49-1620 del 28 febbraio 2011. Attuazione del Piano di rientro. Ottimizzazione dell'impiego dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi e dei fattori stimolanti la crescita della serie granulocitaria nei pazienti oncologici ed oncoematologici.
4. Decreto dell'Assessorato della Salute della Regione Sicilia del 2 aprile 2014. Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci originatori o biosimilari a minor costo di terapia.
5. Decreto dell'Assessorato della Salute della Regione Sicilia del 12 settembre 2014. Istituzione del nucleo tecnico per la verifica dell'attuazione degli adempimenti previsti dal D.A. n. 540/14, recante "misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci originatori o biosimilari a minor costo di terapia.
6. Decreto della Regione Campania n. 34 del 20/03/2012. Incentivazione dell'uso dei farmaci biosimilari. Razionalizzazione del File F dei farmaci oncologici ad alto costo di cui alla DGRC 1034 del 28.07.2006 e s.m.i.
7. Decreto della Regione Campania n. 27 del 15/03/2013. Misure di incentivazione della prescrizione di farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci biosimilari.
8. Decreto della Regione Campania n. 56 del 29/05/2015. Misure di incentivazione dell'appropriatezza prescrittiva e di razionalizzazione della spesa farmaceutica territoriale.
9. Rovira J, Espin J, Garcia L, De Labry A. The impact of biosimilars' entry in the EU market. *Andalusian Sch Pub Health* 2011;30:1-83.
10. Fornitura di farmaci e servizi connessi per le Aziende del Servizio Sanitario della Regione Piemonte (gara 6-2011 decimo confronto concorrenziale) *Gazzetta Ufficiale - 5° Serie Speciale - Contratti Pubblici* n. 82 del 13-07-2011).
11. Fornitura di farmaci e servizi per le Aziende Sanitarie della Regione Campania DGRC n. 361 del 27/02/2004, in attuazione dell'art. 6, della L.R. n. 28 del 6/12/2003.
12. Gara regionale per la fornitura di prodotti farmaceutici per le aziende sanitarie della regione Sicilia. Procedura aperta nell'ambito del SDA PA Istituito da Consip ai sensi della determinazione SR.3/N.96668 del 06/12/2011 Assessorato alla Salute.
13. ARANESP (Amgen S.r.l.) Riassunto Caratteristiche Prodotto, *v. settembre 2015*.

Indirizzi per corrispondenza Autori:

Luigi Bonavita: luigifarmacista@libero.it;
Federica Capano: fe1979@tin.it;
Rita Badagliacca: ritabadagliacca@gmail.com