

MODALITÀ DI EROGAZIONE DEI FARMACI A BASE DI SOMATOTROPINA: SURVEY DELLE DISPOSIZIONI REGIONALI

Elvira Agazio, Daniela Rotondi, Flavia Pricci

*Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

In Italia, la rimborsabilità e la distribuzione dei farmaci sono regolate da numerose norme sia nazionali che regionali.

Per la rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) le specialità medicinali sono suddivise in classi e, per alcuni farmaci, sono previste regole aggiuntive, le cosiddette “Note limitative”, che definiscono ulteriori limiti di rimborsabilità oltre a disposizioni di orientamento clinico terapeutico.

Riguardo la distribuzione dei farmaci, la Legge 405/2001 (1) ha previsto, oltre alla distribuzione attraverso le farmacie territoriali, anche la possibilità di coinvolgimento dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie Locali (ASL) e delle Aziende Ospedaliere (2), con l’obiettivo di garantire la necessaria continuità assistenziale, sia ai pazienti in dimissione ospedaliera attraverso la fornitura del primo ciclo terapeutico che ai pazienti che richiedono un monitoraggio specialistico periodico presso centri di cura. In tali casi i farmaci possono essere erogati al paziente direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche (distribuzione diretta in senso classico) oppure attraverso le farmacie aperte al pubblico, sulla base di accordi specifici con le strutture sanitarie stesse (distribuzione in nome e per conto).

Inoltre, con Determinazione del 29 ottobre 2004 (3) e successive integrazioni, l’Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha introdotto l’“Elenco della Distribuzione Diretta” ovvero il Prontuario Ospedale-Territorio (PHT), che rappresenta la lista dei medicinali per i quali sussistono le condizioni di impiego clinico e di *setting* assistenziale compatibile con la distribuzione diretta ma la cui adozione dipende dalle scelte assunte da ciascuna regione, che decidono la tipologia di distribuzione (4, 5).

In definitiva, i farmaci possono essere distribuiti secondo varie modalità:

- Distribuzione Diretta (DD) attraverso le farmacie ospedaliere e/o distrettuali;
- Distribuzione Per Conto (DPC) attraverso la rete delle farmacie territoriali;
- Modello misto che utilizza sia la farmacia ospedaliera/distrettuale che le farmacie private territoriali (DD + DPC);
- Farmaceutica convenzionata: le farmacie private convenzionate acquistano i farmaci, li dispensano agli assistiti e il relativo prezzo viene loro rimborsato dalla ASL.

La DPC (6) si attua attraverso un accordo tra le Aziende per i Servizi Sanitari (ASS), o la regione, e le farmacie convenzionate, secondo il quale queste ultime distribuiscono alcune categorie di medicinali acquistati direttamente dalle aziende medesime, a fronte di una remunerazione inferiore rispetto a quanto percepito normalmente dalle farmacie tramite la distribuzione convenzionata.

In Italia, la DPC non avviene ovunque nella stessa misura. Ci sono regioni che si affidano quasi totalmente alla DPC, secondo accordi regionali o di singole aziende sanitarie, altre che prediligono la DD oltre a situazioni di frammentazione dell’organizzazione anche all’interno delle regioni che si avvalgono della DPC.

Va, inoltre, tenuto conto che una quota dei farmaci del PHT viene distribuita dalle farmacie nel normale regime convenzionale. Ciò avviene sia nelle zone dove non sono applicati accordi di DPC sia nelle zone dove tali accordi sono in vigore. Gli accordi contengono tutti, infatti, una clausola di salvaguardia che consente alle farmacie, in caso di irreperibilità del prodotto nel magazzino della ASL, di consegnare il farmaco prescritto in regime di convenzione SSN.

Al di là di questa quota marginale, si deve considerare che una parte dei farmaci del PHT, pure in presenza di accordi di DPC, continua a essere acquistata e distribuita dalle farmacie in regime di convenzione SSN.

Un aspetto particolare riguarda l'erogazione dei farmaci "biosimilari", cioè medicinali simili a un prodotto biologico di riferimento già autorizzato nell'Unione Europea e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale. A oggi si contano 21 prodotti commerciali con meccanismi d'azione analoga a quella di sette diversi farmaci biologici.

L'utilizzo dei biosimilari è subordinato ai concetti di intercambiabilità e sostituibilità.

Si parla di intercambiabilità intendendo, secondo la definizione dell'organizzazione mondiale della sanità, "un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito a esso nella pratica clinica" (7); di sostituibilità primaria, quando si inizia un nuovo trattamento con un prodotto biosimilare, e di sostituibilità secondaria, nel caso in cui si modifica la terapia di un paziente già in trattamento con un farmaco biologico con il suo biosimilare.

L'EMA (*European Medicines Agency*) nel 2012 (8) ha precisato che "le raccomandazioni emanate sull'immissione in commercio del medicinale non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva del medicinale specifico da impiegare, di riferimento piuttosto che biosimilare, debba essere affidata a personale sanitario qualificato".

Per l'Italia, l'AIFA ha prodotto due Position Paper sui farmaci biosimilari: nel "Secondo Position Paper sui farmaci biosimilari" del 20 aprile 2018 (9), si afferma che i farmaci biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti *originator* di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, considerando, quindi, i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti *naïve* quanto per i pazienti già in cura. Inoltre, in considerazione del fatto che il processo di valutazione della biosimilarità è condotto dall'EMA e dalle Autorità Regolatorie Nazionali al massimo livello di conoscenze scientifiche e sulla base di tutte le evidenze disponibili, non sono necessarie ulteriori valutazioni comparative effettuate a livello regionale o locale.

La scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari. L'AIFA chiarisce anche che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone, quindi, la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica.

Erogazione dei farmaci a base di somatotropina

La terapia con somatotropina (ormone della crescita; *Growth Hormone*, GH; *recombinant GH*, rGH o ormone somatotropo) è soggetta a limitazioni della rimborsabilità del trattamento attraverso la Nota 39 dall'AIFA (10), che definisce le condizioni cliniche per cui è prevista la rimborsabilità delle prescrizioni.

Riguardo i biosimilari, in Italia è in commercio Omnitrope di Sandoz, primo prodotto biosimilare della somatotropina, originator Genotropin ®, approvato dall'EMA dieci anni fa.

Survey sulle modalità regionali di erogazione dei farmaci a base di somatotropina

In considerazione dei numerosi aspetti riguardanti le possibili modalità di erogazione dei farmaci, abbiamo voluto mappare i sistemi regionali di distribuzione dell'ormone somatotropo, farmaco che rientra nell'elenco dei farmaci PHT.

A tal fine è stato richiesto ai referenti regionali di fornire le informazioni e la documentazione utili a ottenere una fotografia complessiva nazionale delle diverse esperienze locali.

Analisi dei documenti

La documentazione delle regioni e delle province autonome di Trento e Bolzano è stata analizzata in base a:

- modalità distributiva (in DPC o DD);
- accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT: gare regionali per l'acquisto dei farmaci e relativa documentazione;
- norme sulla prescrizione di *originator* e biosimilare.

Abruzzo

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Nella regione Abruzzo l'ormone somatotropo viene distribuito in DD (11) e non è stato al momento inserito nella DPC.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Attualmente la gara regionale è in via di definizione e sarà utilizzato il criterio del minor prezzo.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Con il decreto del Commissario *ad acta* n. 21 del 2016 (12) viene decretato che:

- il farmaco biologico, *originator* o corrispondente biosimilare, a minor costo terapia, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente *naïve* salvo diverso giudizio clinico;
- in caso di inefficacia terapeutica, presenza di reazioni avverse o diversa decisione clinica, va garantito il ricorso ad altro farmaco biologico/biosimilare.

Basilicata

Modalità distributive dell'ormone della crescita

La modalità distributiva dei farmaci a base di somatotropina avviene con DPC come stabilito con DGR n. 362/2013 (13).

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Nella DGR n. 362/2013 viene approvato lo schema di accordo con Federfarma Basilicata e la relativa modalità di distribuzione. Con successiva DGR nel 2015 (14) è stato rimodulato l'accordo stesso per la distribuzione dei farmaci A/PHT, mantenendo invariato l'elenco dei principi attivi da distribuire in DPC e la relativa modalità di aggiornamento.

Successivamente è stata approvata la documentazione di gara d'appalto relativa alla fornitura, in nome per conto delle ASL della Regione Basilicata, di prodotti farmaceutici inclusi nel PHT (15).

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

In merito alla prescrivibilità dei biosimilari la Regione Basilicata nel 2014 (16) ha redatto le seguenti linee di indirizzo:

- per i pazienti “drug naïve”, fermo restando che la scelta prescrittiva è affidata al medico prescrittore, il farmaco biosimilare è da preferire al biologico *originator*, laddove costituisce un reale vantaggio economico;
- potrà essere avviata una nuova terapia con un altro farmaco biosimilare o biologico *originator* in caso di documentata inadeguata risposta clinica del paziente, in termini di tollerabilità e/o efficacia a precedente trattamento con biosimilare;
- è garantito il principio della continuità terapeutica, pertanto nei pazienti “non naïve” il clinico prescrittore può continuare la terapia già iniziata, dandone opportuna motivazione in sede di prescrizione;
- per i pazienti già in trattamento, il passaggio a un altro farmaco biologico *originator*, deve essere accompagnato da specifica relazione, da parte del medico prescrittore, alla Direzione Sanitaria della Azienda di appartenenza e di competenza territoriale dell'assistito, da cui siano rilevabili le motivazioni della scelta;
- qualora il medico non ritenga di poter utilizzare sui pazienti “naïve” il farmaco biosimilare o biologico *originator* al costo terapia più basso rispetto al costo terapia di un altro farmaco biosimilare o biologico *originator*, è tenuto a motivare la scelta terapeutica alla direzione sanitaria di appartenenza e di competenza territoriale dell'assistito, con specifica relazione da cui siano rilevabili le motivazioni della scelta stessa.

Inoltre, vengono incaricati i Direttori Generali all'eventuale recupero dei costi derivanti da mancata applicazione delle linee guida, si dispone che il controllo dei piani terapeutici dovrà essere effettuato dai servizi farmaceutici delle aziende sanitarie in caso di prescrizione da parte di centro prescrittore e che le Direzioni Sanitarie delle Aziende dovranno produrre alle regioni relazione trimestrale sull'andamento del monitoraggio delle prescrizioni dei pazienti “naïve”. Questo provvedimento era stato bocciato dal Tar Basilicata a ottobre 2014 e ha avuto la piena applicazione ad agosto 2017 dopo il giudizio di appello dinanzi al Consiglio di Stato.

Nel 2017 la Regione Basilicata ha redatto apposite “Linee guida per la continuità terapeutica dei farmaci in Dispensazione per Conto (DPC)” (17) in cui si stabilisce che:

- a) in caso di aggiudicazione del farmaco biologico *originator* la farmacia convenzionata dispenserà solo quello aggiudicato, fatti salvi: 1) il caso dei pazienti “drug naïve” ai quali sarà dispensato il medicinale biosimilare; 2) il caso dei pazienti per i quali è attestata dal medico la necessità di continuità terapeutica anche con farmaco biosimilare. A tal proposito, nel primo caso, il medico prescrittore annoterà sulla ricetta, sotto la propria diretta responsabilità “Paziente “drug naïve”, mentre nel secondo caso, annoterà l'indicazione della continuità terapeutica con altro farmaco, diverso da quello aggiudicato, secondo quanto specificato nel punto 3 del successivo paragrafo b);
- b) in caso di aggiudicazione del farmaco biologico biosimilare la farmacia convenzionata dispenserà solo tale farmaco tranne nei seguenti casi (che richiedono, comunque, la presenza sulla ricetta dell'indicazione di non sostituibilità del farmaco, opportunamente motivata):
 - documentata inefficacia terapeutica del biosimilare;
 - manifesta intolleranza al biosimilare;
 - continuità terapeutica riferita sia all'*originator* che al biosimilare, su indicazione del medico prescrittore”.

In particolare, le motivazioni che possono giustificare il ricorso alla clausola di non sostituibilità, quindi, devono essere inserite nella prescrizione, sono, di norma, le seguenti:

- intolleranza, interazione o controindicazione a eccipienti;
- specifica via di somministrazione;
- diversa indicazione terapeutica.

Bolzano

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente la Provincia Autonoma (PA) di Bolzano inserisce la somatropina tra i farmaci che possono essere distribuiti in DPC (18).

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

L'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige sta acquistando le varie specialità di somatotropina attraverso differenti procedure d'acquisto (gare ed economie).

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare.

La PA di Bolzano ha l'obiettivo aziendale per il triennio 2016-2018 di aumentare la quota DDD di somatotropina biosimilare tendendo al 15- 20%, pari alle regioni più virtuose. Alla fine dell'anno 2017 la quota delle DDD somatropina biosimilare era circa il 12% del totale delle DDD somatropina (19).

Calabria

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Nella Regione Calabria l'ormone somatotropo viene erogato in DPC, la cui gestione è centralizzata dal 2013 con una ASP (Azienda di Servizi alla Persona) Capofila (ASP Cosenza) che gestisce tutto il processo: gli ordini, il pagamento delle fatture, i rapporti con le Aziende Farmaceutiche e i depositari intermedi per tutta la Regione Calabria.

Accordi per DPC /DD dei farmaci di cui al PHT

La procedura di acquisto dei farmaci per la DPC avviene attraverso un accordo quadro firmato tra la Regione Calabria e le Aziende Farmaceutiche produttrici di farmaci A-PHT ed è attualmente in vigore l'accordo quadro ratificato con DGR 5942 del 17/04/2013 (20).

Sul sito istituzionale della Regione Calabria è attualmente pubblicato il 32° aggiornamento dell'accordo, che include i farmaci a base di somatotropina (21).

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Alla data odierna non risultano in atto specifici provvedimenti inerenti la prescrizione dei farmaci biosimilari: il medico è libero di scegliere l'*originator* o il biosimilare tra quelli inseriti in accordo quadro. Sulla ricetta SSN, utilizzata per la prescrizione dei farmaci DPC, il prescrittore indica la specialità medicinale, nell'erogazione si rispetta la prescrizione, quindi la scelta del medico. Il cittadino non corrisponde alcun ticket né quota di differenza tra il prezzo di riferimento e il prezzo dell'*originator*.

Campania

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Nella Regione Campania l'ormone della crescita viene distribuito attualmente attraverso DPC (22) e "gli accordi di DPC in attuazione del Decreto del Commissario *ad acta* (DCA) 66/2016

(23), dovranno prevedere l'obbligo per le farmacie convenzionate di verificare la presenza della motivazione sul MUP (Modello Unico di Prescrizione)/piano terapeutico ai fini della prescrizione del farmaco diverso da quello di minor costo al paziente *naïve*. Nel caso in cui la prescrizione non fornisca una valida motivazione per la scelta di un farmaco a più alto costo, il farmacista è tenuto a richiedere tempestivamente ulteriori integrazioni, al fine di garantire l'assistenza terapeutica. Qualora il medico prescrittore non perfezioni la prescrizione con le integrazioni richieste, il farmacista procederà alla dispensazione del farmaco prescritto, informando, attraverso SANI.A.R.P. (SANItà a centralità dell'Assistito e della Risposta Prescrittiva), il Sistema Informativo Sanitario Regionale.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Per la realizzazione di azioni strategiche finalizzate alla razionalizzazione della spesa sanitaria regionale, la Regione Campania ha affidato a So.Re.Sa (Società Regionale per la Sanità), società costituita dalla Regione Campania, il ruolo di centrale acquisti dei prodotti destinati alle aziende del sistema sanitario.

Nel 2017 è stato assegnato il secondo appalto competitivo di So.Re.Sa, con il quale sono stati aggiudicati i lotti dei farmaci biologici/biosimilari tra cui la somatotropina per la Nota 39.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Nel DCA n. 66/2016, la Regione Campania, al fine di incentivare l'utilizzo di farmaci di pari efficacia terapeutica ma di minor costo ha stabilito che:

- a) fermo restando la facoltà dei medici di prescrivere in scienza e coscienza, tutti i medici prescrittori, devono privilegiare nelle prescrizioni farmaceutiche, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate, i farmaci con brevetto scaduto, alla stessa maniera di quanto riscontrato tramite il sistema tessera sanitaria nelle regioni che fanno maggior uso di tali farmaci, o, quantomeno, alla media delle regioni;
- b) qualora il medico prescrittore ritenga di iniziare la terapia in un paziente *naïve* con un farmaco di maggior costo dovrà motivare la sua scelta terapeutica, attraverso il MUP/piano terapeutico, con precisi riferimenti alla letteratura scientifica di tipo clinico con particolare riguardo all'efficacia terapeutica e al rapporto costo/beneficio. Ai fini del monitoraggio, tale motivazione deve essere inserita nel portale SANI.A.R.P.;
- c) per il paziente in trattamento, è prevista la continuità terapeutica salvo diversa indicazione del medico prescrittore;
- d) a parità di indicazioni terapeutiche, lo *switch* da un farmaco biologico/biosimilare verso un altro farmaco di maggior costo va motivato attraverso il MUP. Ai fini del monitoraggio, tale motivazione deve essere inserita nel portale SANI.A.R.P.;
- e) i Direttori Generali devono notificare, con cadenza trimestrale, ai centri prescrittori, pubblici e privati delle summenzionate categorie di farmaci i risultati conseguiti rispetto agli obiettivi assegnati con il presente provvedimento. Nei successivi 30 giorni i centri prescrittori dovranno produrre adeguata motivazione dello scostamento rispetto all'obiettivo;
- f) i medici prescrittori che non si atterranno alle disposizioni di cui ai punti precedenti potranno incorrere nelle sanzioni previste dalla normativa vigente.

Emilia-Romagna

Modalità distributive dell'ormone della crescita

L'ormone della crescita rientra nell'elenco dei farmaci PHT per i quali è stata prevista la DPC dalla DGR n. 166/2007 (24). A livello locale alcune aziende sanitarie non hanno inserito l'ormone della crescita nella lista aziendale dei farmaci ammessi alla DPC, mantenendo la DD.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

A partire dal 2006 sono state condotte due gare regionali per l'acquisto dell'ormone della crescita. L'accordo quadro scaturito dalla seconda gara ha previsto la copertura di almeno il 70% del fabbisogno del farmaco, a sua volta ripartito in proporzioni diverse ai primi 3 prodotti con l'offerta più vantaggiosa (50% per il primo aggiudicatario, il 35% per il secondo e, infine, il 15% per l'ultimo) (25).

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

La Commissione Regionale del Farmaco ha recepito e fatto propri i principi contenuti nel "Secondo Position Paper di AIFA sui farmaci biosimilari", abolendo pertanto i precedenti documenti regionali in linea con il Primo Position Paper di AIFA. In linea generale, la Commissione ritiene che la presenza nel prontuario terapeutico Regionale del farmaco *originator* comporti di norma l'inserimento dei relativi biosimilari. Per quanto riguarda nello specifico l'ormone della crescita, il prodotto biosimilare è stato acquistato tramite accordo quadro già a partire dal 2012, anticipando quanto previsto dall'ultima Legge di Stabilità.

Friuli Venezia Giulia*Modalità distributive dell'ormone della crescita*

Attualmente in Friuli Venezia Giulia l'ormone somatotropo viene distribuito secondo quanto previsto dalla DGR 12/2018 che disciplina la DPC per un triennio, a far data dal 1° gennaio 2018 (26). Con il medesimo atto sono state riviste le direttive regionali in tema di distribuzione diretta del primo ciclo di terapia post dimissione ospedaliera e post visita specialistica ambulatoriale prevedendo, in particolare, che "ai pazienti in trattamento con ormone della crescita, per i quali è programmata una visita specialistica di controllo entro 60 giorni, viene assicurata la dispensazione in forma diretta del fabbisogno per il periodo che intercorre tra un accesso e l'altro". La DPC viene attuata attraverso un accordo tra la regione e le associazioni sindacali delle farmacie, recepito con proprio atto dalle Aziende Sanitarie. L'accordo prevede che le farmacie aperte al pubblico distribuiscano, per conto del Servizio Sanitario Regionale (SSR), alcune categorie di medicinali a fronte di una remunerazione inferiore rispetto a quanto percepito normalmente dalle farmacie tramite la distribuzione convenzionata. Nel periodo di vigenza dell'accordo, l'elenco dei medicinali erogabili in DPC è automaticamente integrato con i medicinali che l'AIFA inserisce nella lista A-PHT.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Le gare di acquisto e le modalità di approvvigionamento sono gestite direttamente dall'Ente per la Gestione Accentrata dei Servizi Condivisi (EGAS) secondo le normative di settore.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Nella regione Friuli Venezia Giulia gli atti di riferimento per la prescrizione dei biosimilari sono ricompresi nella DGR 185 del 2 febbraio 2018 (27), la quale cita che "nell'ambito delle categorie di medicinali per le quali è disponibile l'alternativa biosimilare dovranno essere assicurate azioni di incentivazione, appropriatezza ed efficienza per l'SSR [...]. A tal fine le Aziende invieranno uno specifico report semestrale alla Direzione Centrale Salute, integrazione socio sanitaria, politiche sociali e famiglia (DCS) sulle attività svolte. Inoltre, in tale ambito l'EGAS fornisce agli Enti dell'SSR e alla DCS tutte le informazioni relative alle procedure di acquisto in forma riepilogativa (farmaci, prezzi, eventuali accordi quadro)".

Nello specifico, le modalità prescrittive del prodotto vincitore della gara nel paziente *naïve* e non *naïve* specificano l'utilizzo di uno dei primi tre farmaci nella graduatoria dell'accordo quadro, classificati secondo il criterio del minor prezzo o dell'offerta economicamente più

vantaggiosa. Il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco, tra quelli inclusi nella procedura di cui alla lettera a), ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti. Riguardo i meccanismi di gestione, è previsto il monitoraggio delle prescrizioni con l'indicazione al 2016 di arrivare all'80% dei pazienti *naïve* trattati il cui aggiornamento al 2018 è in corso, sulla base del secondo Position Paper AIFA 2018 e in base alle procedure di acquisto attuate da EGAS.

Lazio

Modalità distributive dell'ormone della crescita

L'ormone della crescita rientra nell'elenco dei farmaci PHT per i quali è stata prevista la DPC. Il DCA del 31 agosto 2016 (28) prevede:

- di ratificare l'accordo per il rinnovo della DPC dei farmaci di cui al PHT 2016-2020 stipulato tra Regione Lazio, Federfarma Lazio e Associazione Farmacie Pubbliche allegato al provvedimento di cui costituisce parte integrante e sostanziale;
- di confermare la ASL RM 1 quale azienda capofila tra le Aziende del Lazio;
- di dare mandato alle Direzioni generali delle ASL di dare massima diffusione e completa applicazione a quanto previsto dall'accordo.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Sono state effettuate procedure negoziate con accordo quadro per l'approvvigionamento, la cui documentazione è in possesso dell'area centrale acquisti.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Con la Nota regionale n. 73186 del 13 febbraio 2017, la Regione Lazio ha dato indicazioni inerenti la prescrizione dei farmaci biologici, tra i quali l'ormone somatotropo.

La nota stabilisce che il medico dovrà tener conto che circa i due terzi delle prescrizioni dovranno essere effettuate con i farmaci aggiudicatari, preferendo, laddove è possibile, il farmaco con il prezzo di aggiudicazione inferiore. Stabilisce, inoltre, che il prodotto Zomacton, avendo un prezzo a mg superiore, va riservato a casi di agorafobia e che le prescrizioni non devono superare il 2% delle prescrizioni totali. Il farmaco Genotropin, aggiudicatario per le formulazioni multidose, può essere prescritto nelle formulazioni monodose, nei bambini molto piccoli (sotto l'anno di vita) e nei pazienti non vedenti che si somministrano la terapia autonomamente.

Liguria

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente l'ormone della crescita in Regione Liguria viene distribuito tramite DD e DPC.

Accordi per DPC dei farmaci di cui al PHT

Con Deliberazione n. 59 del 23 giugno 2017, la Regione Liguria ha stipulato un nuovo accordo quadro per la DPC, in vigore dal 1° marzo 2018 (29).

Tale accordo, a carattere "sperimentale", è stato sottoscritto per Azienda Ligure Sanitaria dal Commissario Straordinario e per le farmacie private e pubbliche convenzionate rispettivamente dal Presidente dell'Unione Ligure delle associazioni Titolari di Farmacia e dal rappresentante regionale di Assofarm (aziende e servizi socio-farmaceutici). Fanno parte integrante dell'accordo l'elenco dei farmaci dispensabili in DPC e l'elenco dei farmaci distribuiti da parte delle strutture pubbliche. La somatotropina rientra nell'elenco dei farmaci distribuiti tramite la struttura pubblica. Tali elenchi sono soggetti a periodico aggiornamento.

Inoltre, nell'articolo 4 dell'accordo si è deliberato che per “per tutte le tipologie di farmaci erogabili in DPC, ad eccezione dei biosimilari, la prescrizione medica si intende riferita al principio attivo e il farmacista che attua la DPC è tenuto a dispensare la specialità medicinale aggiudicataria della gara e fornita dal distributore. Sono fatte salve le situazioni nelle quali il medico prescrittore, per documentate e motivabili esigenze terapeutiche del paziente, apponga l'indicazione di non sostituibilità”.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Come già indicato nella DGR n. 161/2016 (30), nella DGR del 12/01/2017 (31) viene confermata la promozione sul territorio dei farmaci a brevetto scaduto (farmaci equivalenti), quale obiettivo per l'anno 2017.

Al fine della razionalizzazione delle risorse, l'acquisizione di tali farmaci avviene tramite procedura centralizzata con implementazione dell'impiego dei farmaci biosimilari. Ad aprile 2018 si è concluso l'espletamento di una aggiudicazione tramite accordo quadro.

Inoltre, è stato disposto il monitoraggio delle prescrizioni mediche (Medici di Medicina Generale-MMG e Pediatri di Libera Scelta-PLS), tramite i servizi farmaceutici aziendali, con valutazione dell'incidenza percentuale delle DDD dei farmaci a brevetto scaduto sul totale delle DDD prescritte e l'invio dell'informativa di ritorno ai medici prescrittori, con cadenza trimestrale, e il monitoraggio dei consumi dei farmaci biosimilari.

Azioni previste a riguardo sono di seguito riportate:

- implementazione farmaci a brevetto scaduto equivalenti e biosimilari;
- attività formativa/informativa rivolta ai medici prescrittori;
- monitoraggio delle prescrizioni e dell'utilizzo dei biosimilari;
- attivazione di procedure di acquisizione centralizzata.

Lombardia

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente, in regione Lombardia l'ormone somatotropo viene distribuito principalmente in DPC, tranne qualche sporadico caso in convenzionata. La regione prevede di uniformare con il prossimo accordo tutto in DPC.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Nel 2014 la Regione Lombardia ha stipulato lo schema di accordo quadro tra la regione, Federfarma e Assofarm/Confservizi Lombardia (32) prorogato a marzo 2018 (33), che comprende la somatotropina per la Nota 39 tra i farmaci erogabili in DPC.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Le regole dell'SSR di regione Lombardia (34) richiedono per l'anno 2018 un incremento nella prescrizione/erogazione dei farmaci biosimilari, tra i quali la somatotropina.

Marche

Modalità distributive dell'ormone della crescita

La Regione Marche distribuisce l'ormone somatotropo mediante DPC secondo l'accordo sancito dalla DGR n. 881/2015 (35), modificato e integrato nel 2017 (36).

Accordi per DPC dei farmaci di cui al PHT

L'accordo regionale per la DPC è stato regolamentato nel 2015 e modificato e integrato nel 2017 ed è valido fino al 31 dicembre 2018.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Con le DGR n. 974/14 (37), DGR n. 963/2017 (38) e DGR n. 243/2017 (39), la Regione Marche ha stabilito che:

- il farmaco biologico originatore o biosimilare, a minor costo terapia, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente “*naïve*”, salvo diverso giudizio clinico; in caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali (si ricorda l’obbligo di segnalare tali tipologie di problematiche compilando la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa), va garantito il ricorso ad altro farmaco biosimilare o al farmaco biologico *originator*. In caso di interruzione o in caso in cui sia opportuno uno *switch*, alla ripresa della terapia, si dovrà utilizzare il biologico originatore o biosimilare, a minor costo terapia;
- deve essere garantito il principio della continuità terapeutica; pertanto, nei pazienti “*non naïve*” al trattamento, il clinico prescrittore potrà continuare la terapia già iniziata;
- qualora il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare il farmaco biologico *originator* o biosimilare, a minor costo terapia, è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a indicare nel Piano Terapeutico (PT) la motivazione clinica. Tutti gli Enti dell’SSR, nel corso del 2017, dovranno raggiungere i seguenti obiettivi: 100% PT verificati su totale PT, > 80% PT *naïve* con prescrizione biosimilari su totale PT *naïve*, >3 audit con i clinici su incremento prescrizione biosimilari ai *naïve*;
- i medici ospedalieri sono tenuti a rispettare le norme nazionali e regionali in tema di prescrizione farmaceutica e la mancata osservanza potrà comportare:
 - a. la valutazione annuale negativa gestionale del Dirigente della unità operativa di riferimento e penalizzazioni sul salario di risultato;
 - b. il recupero del danno erariale procurato.

Molise

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente nella Regione Molise tutte le specialità della somatotropina sono distribuite in regime di DPC.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Il regime di distribuzione DPC della somatotropina è regolamentato dalla DCA n. 15 in data 10 marzo 2015, con validità triennale. Tale accordo per la distribuzione di farmaci in nome e per conto del SSN è stato siglato in data 5 marzo 2015 tra la Regione Molise, Federfarma Molise e una farmacia non aderente a Federfarma (40).

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

La Regione Molise, nelle linee guida per l’uso dei farmaci biosimilari (41) ha stabilito che:

- i farmaci biosimilari devono essere utilizzati come prima scelta nei pazienti *drug naïve*, salvo diversa indicazione terapeutica e/o giudizio clinico, che sarà oggetto di specifica relazione tecnica da inviare alla Commissione Terapeutica Regionale (CTR), presso la Direzione Generale V; o deve essere garantito, nei pazienti già trattati con farmaci biologici, l’impiego alternativo di un farmaco biosimilare – laddove questo sia disponibile nel ciclo distributivo regionale a un minor prezzo di acquisto – salvo difforme giudizio clinico e condizioni di complessità assistenziale, oggetto di specifica relazione tecnica da inviare alla CTR, presso la Direzione Generale;
- deve essere assicurato al paziente il trattamento con il farmaco biologico in caso di inefficacia terapeutica, ovvero non sufficiente risposta terapeutica, nonché di manifesta intolleranza al biosimilare.

Un provvedimento commissariale del dicembre 2017 (42), relativamente ai farmaci biosimilari ha assegnato per l'anno 2018 al Direttore Generale ASReM (Azienda Sanitaria Regionale del Molise) l'obiettivo specifico di “[...] copertura, pari al 90%, del trattamento dei *drug naïve* con il farmaco biosimilare, includendo la categoria terapeutiche H01AC01 che comprende la somatotropina. Si fa salva, comunque, la facoltà per il medico prescrittore di esprimere difforme giudizio clinico e condizioni di complessità assistenziale, oggetto di specifica relazione tecnica da inviare alla CTR, presso la Direzione Generale per la Salute”.

Piemonte

Modalità distributive dell'ormone della crescita: DPC o DD

L'ormone della crescita è escluso dalla modalità distributiva DPC, pur essendo classificato in fascia A-PHT, ed è distribuito esclusivamente dalle ASL di residenza dei pazienti.

Con provvedimento della Giunta Regionale “Recepimento dell'accordo con le associazioni sindacali delle farmacie al pubblico per l'erogazione dei farmaci a duplice via di distribuzione”, viene recepito l'accordo e il relativo regolamento attuativo, stipulato tra la regione e le associazioni sindacali delle farmacie convenzionate e viene compreso l'ormone somatotropo.

Accordi per DPC dei farmaci di cui al PHT

I medicinali utilizzati all'interno delle strutture sanitarie e quelli in DD e in DPC sono acquistati tramite l'espletamento di gare regionali.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Per quanto riguarda la prescrizione di farmaci *originator* e biosimilari, una nota del 3 maggio 2016 (43) ha delineato le modalità prescrittive per i farmaci in DPC e per i farmaci di origine biologica, e confermato le indicazioni riportate nella DGR del 28 febbraio 2011 (44). Con la nota successiva del 13 maggio 2016 si aggiunge che tali indicazioni devono essere applicate anche nella modalità di distribuzione diretta e nell'uso ospedaliero.

In sintesi, per i prodotti biologici si definisce che: “la prescrizione di farmaci biosimilari non risultanti aggiudicatari dovrà essere corredata da una esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni che rendono necessaria la somministrazione di quel determinato medicinale, anziché di quello aggiudicatario. Tale documentazione dovrà essere inviata dal medico prescrittore, al Servizio Farmaceutico Territoriale di appartenenza”. “Non è ammessa, da parte del farmacista, la sostituibilità di una specialità con specialità uguale ma prodotta da altra azienda farmaceutica, salvo diversa indicazione del medico”.

Puglia

Modalità distributive dell'ormone della crescita

La Regione Puglia, con deliberazione di Giunta n. 839 del 2 maggio 2012 (45), ha disposto la DD dei farmaci a base di somatotropina attraverso le farmacie territoriali delle ASL.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

In merito alla modalità di acquisto dei farmaci PHT dispensati nel canale della DPC regionale, la Regione Puglia, con Legge regionale n.37 del 1° agosto 2014 (46), ha designato la Società in House InnovaPuglia SpA, quale “soggetto aggregatore della Regione Puglia (SArPULIA) e, con successive deliberazioni di Giunta Regionale (47, 48), è stata designata l'ASL Bari quale azienda sanitaria capofila per l'acquisto centralizzato dei farmaci, ivi compresi i farmaci PHT, delegata anche alla DPC (49-51). Attualmente sono in corso le procedure di

aggregazione dei fabbisogni dei farmaci su scala regionale e l'individuazione delle corrette modalità di acquisto dei farmaci biosimilari e biotecnologici, ivi compresa la somatotropina.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare.

La Regione Puglia, con la DGR n. 216/2014 (52), al fine di contenere la spesa farmaceutica ospedaliera, migliorare l'andamento della spesa farmaceutica territoriale convenzionata, incentivare l'impiego di farmaci di pari efficacia terapeutica e tollerabilità ma di minor costo, ritiene opportuno proporre l'adozione di linee di indirizzo sull'utilizzo dei farmaci biosimilari approvati dall'EMA e commercializzati in Italia. Queste indicano:

- al fine di garantire l'accesso alle terapie ad alto costo, per i pazienti sottoposti a nuovo trattamento *naïve*, fermo restando che la scelta prescrittiva è affidata al medico prescrittore, il farmaco biosimilare, laddove costituisca un reale vantaggio economico è da preferire al biologico originatore;
- potrà essere avviata una nuova terapia con originatore in caso di nota e documentata inadeguata risposta clinica del paziente, in termini di tollerabilità e/o efficacia a precedente trattamento con biosimilare, prezzo al pubblico dell'*originator* uguale o inferiore a quello del suo biosimilare;
- qualora il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare sui pazienti *naïve* il farmaco biosimilare o biologico originatore al costo terapia più basso rispetto al costo terapia di un altro farmaco biosimilare o biologico originatore, è tenuto a motivare la scelta terapeutica compilando l'apposita scheda aggiuntiva del piano terapeutico, disponibile sul Sistema Informativo eDotto a partire dal 03/03/2014;
- sono tenuti al controllo dei piani terapeutici per pazienti *naïve* per i farmaci di che trattasi, le farmacie ospedaliere (nel caso di pazienti ricoverati in regime ordinario, *day hospital* (DH) o ambulatorio ospedaliero), i servizi ambulatoriale o in caso di centro prescrittore opportunamente individuato dalla regione nell'ambito della ASL di competenza.

A riguardo la Giunta Regionale ha deliberato di:

- disporre che per i pazienti sottoposti a nuovo trattamento *naïve*, fermo restando che la scelta prescrittiva è affidata al medico prescrittore, il farmaco biosimilare (somatotropina e analoghi), approvato dall'EMA e commercializzato in Italia, laddove costituisca un reale vantaggio economico, è da preferire al biologico originatore;
- disporre che potrà essere avviata una nuova terapia con farmaco biologico originatore in caso di:
 - nota e documentata inadeguata risposta clinica del paziente, in termini di tollerabilità e/o efficacia a precedente trattamento con biosimilare;
 - prezzo al pubblico del farmaco biologico originatore uguale o inferiore a quello del suo biosimilare;
- di disporre che qualora il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare sui pazienti *naïve* il farmaco biosimilare o biologico originatore al costo terapia più basso rispetto al costo terapia di un altro farmaco biosimilare o biologico originatore, è tenuto a motivare la scelta terapeutica compilando l'apposita scheda aggiuntiva del piano terapeutico, disponibile sul sistema informativo eDotto a partire dal 3 marzo 2014;
- di disporre che i medici prescrittori, che risulteranno essere inadempienti alle disposizioni impartite con il presente provvedimento, saranno chiamati al rimborso della prescrizione secondo le disposizioni vigenti;
- di disporre che il controllo dei piani terapeutici per pazienti *naïve* per i farmaci di che trattasi dovrà essere a cura delle farmacie ospedaliere (nel caso di pazienti ricoverati in regime ordinario, DH o ambulatorio ospedaliero), dei servizi farmaceutici delle ASL (nel caso di prestazione ambulatoriale o in caso di centro prescrittore opportunamente individuato dalla regione nell'ambito della ASL di competenza.

Sardegna

Modalità distributive dell'ormone della crescita

L'ormone somatotropo in Sardegna viene distribuito direttamente dalle aziende sanitarie.

Accordi per DPC dei farmaci di cui al PHT

La Regione Sardegna ha stipulato accordi con la Federfarma per la DPC dei medicinali di cui al PHT fin dall'anno 2006. L'acquisizione dei farmaci avviene tramite la centrale di committenza regionale. Nel 2007, per la razionalizzazione e contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera, è stata prevista la costituzione di due macroaree territoriali facenti capo alle ASL capofila di Sassari e di Cagliari per l'avvio di gare sui farmaci in unione di acquisto, con la finalità di realizzare una *governance* del farmaco per macroarea (53, 54) e dal 2007 al 2016 sono state espletate le gare così previste.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Con Deliberazione n. 20/5 del 26 aprile 2011 (55), sono state date precise disposizioni in merito alle procedure per la fornitura e utilizzo di farmaci biologici e biosimilari, specificando che, in conformità al Position Paper dall'AIFA, era garantita la continuità terapeutica ai pazienti in trattamento, e si disponeva per i pazienti *naïve* la prescrizione del medicinale aggiudicato in gara e quindi a minor costo.

Nel 2015 (56), in seguito alla pubblicazione del documento della Società Italiana di Farmacologia "Revisione della posizione sui farmaci biosimilari: working paper 2014", la regione, preso atto del tempo trascorso dalla commercializzazione dei primi farmaci biosimilari dell'ormone della crescita e del fatto che non è stata evidenziato alcun problema che possa suggerire la non sovrapposibilità terapeutica, ha ribadito che i biosimilari sono a tutti gli effetti bioequivalenti terapeutici dei prodotti biologici di riferimento anche da un punto di vista clinico.

Sicilia

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Con il rinnovo dell'accordo per la DPC è stato stabilito il passaggio della distribuzione della somatotropina alla DD (57).

Accordi per DPC dei farmaci di cui al PHT

I farmaci sono acquistati tramite gara regionale, che viene curata da una centrale unica di committenza istituita presso l'assessorato regionale al bilancio.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

In merito all'uso di biosimilari, un decreto regionale del 2014 (58) prevede l'obbligo da parte del clinico di motivare la scelta effettuata, nel caso di scelta del biologico, *originator* o biosimilare, diverso da quello con costo più basso. Nello specifico il decreto delibera che:

- il farmaco biologico, *originator* o biosimilare, a minor costo terapia, deve essere utilizzato come prima scelta nel paziente *naïve*, salvo diverso giudizio clinico; in caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali, va garantito il ricorso ad altro farmaco biosimilare o al farmaco biologico originatore;
- in caso di interruzione o in caso in cui sia opportuno uno *switch*, alla ripresa della terapia, si dovrà utilizzare il biologico *originator* o biosimilare, a minor costo terapia;
- qualora il medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare il farmaco biologico *originator* o biosimilare a minor costo terapia è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla direzione sanitaria una relazione dalla quale si evincano le motivazioni della scelta;

- deve essere garantito il principio della continuità terapeutica. Pertanto, nei pazienti “non naïve” al trattamento, il clinico prescrittore potrà continuare la terapia già iniziata dandone opportuna motivazione in sede di prescrizione”.

Toscana

Modalità distributive dell'ormone della crescita

La modalità di erogazione dei medicinali a base di ormone somatotropo che seguono le indicazioni contenute nella nota AIFA, avviene sia in forma di DPC, tramite le farmacie convenzionate, che in forma di DD, tramite farmacie ospedaliere/punti farmaceutici di continuità delle aziende sanitarie.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

ESTAR (Ente di Supporto Tecnico-Amministrativo Regionale) ha predisposto delle linee guida per la gara regionale di medicinali a base di GH, prevedendo, su indicazioni regionali, di salvaguardare la continuità terapeutica nei pazienti già arruolati alla terapia e nello stesso tempo di favorire la concorrenza tra diversi produttori. Nella determina di aggiudicazione sono riportati anche i quantitativi aggiudicati rispettivamente alle tre ditte vincitrici della gara.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

I prodotti aggiudicati vengono prescritti nei nuovi pazienti mentre per i pazienti già in trattamento alla data di aggiudicazione viene garantita la continuità terapeutica salvo che il medico non decida di passare a uno dei medicinali aggiudicati (59).

Per i farmaci biologici, limitatamente agli usi interni dell'SSR, in presenza di uno stesso farmaco commercializzato da due o più aziende farmaceutiche, ESTAR è tenuta a erogare ai centri di prelievo richiedenti, il prodotto che è risultato aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto. Nel caso in cui il responsabile della struttura a cui afferisce l'unità di prelievo ritenga che sussistano le condizioni tali da giustificare l'impiego del farmaco non aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto, il medico prescrittore che ritenga opportuno continuare a utilizzare il farmaco *originator*, e comunque non aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, dovrà predisporre, la richiesta implementando e inviando il modulo predisposto, allegando una sintetica ma esaustiva relazione che documenti le ragioni cliniche che rendono necessaria la somministrazione del farmaco non aggiudicatario di gara rispetto al farmaco aggiudicatario, oppure copia della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa. La relazione dovrà naturalmente essere incentrata su motivazioni di carattere scientifico, che giustifichino la necessità di continuare la terapia con il farmaco in uso rispetto al cambiamento con il nuovo farmaco biosimilare (60).

La regione Toscana con “Linee di indirizzo sull'utilizzo dei farmaci biosimilari” ha, inoltre, delineato la modalità di prescrizione per i pazienti *naïve* e non *naïve*. Nello specifico, “per quanto riguarda i pazienti già in terapia con il farmaco “originator” con una buona risposta clinica stabilizzata, la sostituzione del farmaco “originator” con l'equivalente biosimilare, se aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, dovrà essere il più possibile favorita dai medici prescrittori, in quanto l'equivalenza tra i due farmaci è stata, come già detto, dimostrata, sia per quanto riguarda la sicurezza, sia per quanto riguarda l'efficacia. Si conviene, quindi, che, sia i pazienti *naïve* che i pazienti in terapia con il farmaco “originator”, riceveranno il nuovo farmaco “biosimilare”, se aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, salvo diversa documentata indicazione da parte del medico prescrittore, cui spetta sempre la decisione finale, non essendo consentita la sostituibilità automatica da parte del farmacista. Nel caso in cui il medico prescrittore, in taluni casi, ritenga opportuno continuare a utilizzare il farmaco “originator” e comunque non aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto,

dovrà predisporre, una sintetica ma esaustiva relazione che documenti le ragioni cliniche che rendono necessaria la somministrazione del farmaco non aggiudicatario di gara rispetto al farmaco aggiudicatario, oppure copia della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa”.

Trento

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Nella PA di Trento (ASL unica), la somatropina viene erogata in DD dalle farmacie ospedaliere di Trento e Rovereto a seguito di visita ambulatoriale presso le unità operative (UO) autorizzate al rilascio del PT (UO di Pediatria e di Medicina Interna dell'Ospedale S. Chiara di Trento). Il farmaco viene distribuito anche “per conto dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari” (DPC) tramite le farmacie pubbliche e private del territorio per prescrizioni effettuate dal pediatra/medico di famiglia sulla base di PT rilasciato dai predetti centri ovvero da un centro extra-provinciale autorizzato. La duplice via di distribuzione (per il GH e altri farmaci che necessitano di periodici follow-up specialistici) adottata nel 2002 consente di superare le difficoltà di approvvigionamento legate alla conformazione geografica del territorio e agevola il paziente nella scelta del centro prescrittore, considerando che il 54% dei pazienti è seguito a Trento, il 22% a Bolzano e il restante 24% in centri extra-regionali.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Nell'ultimo accordo per la DPC siglato dalla PA di Trento con le associazioni di categoria dei farmacisti è previsto che può essere distribuito qualsiasi farmaco inserito da AIFA nel PHT, tra cui la somatropina. Tutti i prodotti oggetto di prescrizione ai pazienti, indipendentemente dal canale di erogazione, vengono acquistati alle condizioni economiche risultanti dall'ultima gara farmaci effettuata. Per l'acquisto di somatropina biosimilare è in svolgimento una gara interregionale con la finalità di abbattere i costi di acquisto, mentre per i farmaci esclusivi la gara aggiudicata nel 2015 scade il 31 ottobre 2018 con beneficio di proroga di 6 mesi.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Non sono stati diffusi documenti di indirizzo per la prescrizione di biosimilari/*originator* poiché la relativa semplicità della organizzazione (2 centri autorizzati alla prescrizione di GH in un'unica ASL) ha consentito di concordare direttamente con i prescrittori quote via via crescenti di utilizzo del biosimilare, particolarmente nei pazienti *naïve*. Gli ultimi dati mostrano che il 25% dei pazienti è in trattamento con biosimilare.

Umbria

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente in Umbria a seguito dell'accordo sottoscritto con le associazioni delle farmacie nel giugno 2016 (61) l'ormone somatotropo è nella lista dei farmaci che vengono distribuiti in DPC.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

In Umbria i farmaci a base di somatotropina sono acquistati dalle ASL e distribuiti dalle farmacie “in nome e per conto”.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

Per quanto riguarda la prescrizione di biosimilari, la Regione Umbria fa riferimento a una disposizione di carattere generale adottata nel 2018 (62) con la quale è stato recepito il secondo Position Paper di AIFA sui Farmaci Biosimilari e sono stati impegnati i Direttori Generali

delle aziende sanitarie della regione a mettere in atto specifici provvedimenti per il rispetto delle disposizioni regionali in materia.

Nello specifico, nella delibera è stato previsto di:

- prendere atto, come indicato nel Position Paper AIFA, che i biosimilari sono prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento e che tale considerazione vale tanto per i pazienti *naïve* quanto per i pazienti già in cura;
- stabilire, pertanto, che i medici prescrittori, cui è affidata la decisione clinica del farmaco da utilizzare ma, nel contempo, è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari, prescrivano il farmaco biologico aggiudicato nella procedura pubblica di acquisto esperita dalla centrale di committenza regionale; di precisare, al riguardo, che l'eventuale prescrizione di farmaci biologici, siano essi originatori o biosimilari, non risultanti aggiudicatari della procedura di gara, dovrà essere corredata da una sintetica ma esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni che rendono necessaria la prescrizione al paziente di tale medicinale anziché del medicinale aggiudicato, ovvero dalla segnalazione di sospetta reazione avversa. Tale documentazione, che non inficia la libertà prescrittiva del medico ma che ha la finalità di sollecitare una maggiore ponderazione nella prescrizione del farmaco più costoso, potrà inoltre consentire una più capillare valutazione degli effetti prodotti dall'utilizzo di tali farmaci. La suddetta documentazione dovrà essere inviata al competente servizio farmaceutico, che provvederà, con cadenza trimestrale, a trasmettere alla regione una relazione sulle deroghe autorizzate ai singoli medici prescrittori;
- dare mandato ai Direttori Generali delle Aziende USL e delle Aziende Ospedaliere di mettere in atto ogni utile iniziativa atta ad assicurare il rispetto delle indicazioni sopra riportate e di attivare forme di collaborazione interaziendale per sensibilizzare e informare i medici prescrittori operanti nelle Aziende Ospedaliere sulle importanti ricadute della loro attività prescrittiva sulla spesa farmaceutica delle Aziende USL.

Valle d'Aosta

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente in Valle d'Aosta, l'ormone somatotropo viene distribuito in DPC, sulla base di un accordo tra la Regione Autonoma Valle d'Aosta, Federfarma, Assofarm e Azienda USL della Valle d'Aosta dell'11 dicembre 2014 (DGR 1874/2014) (63).

Nella delibera viene stabilito che nel caso in cui il medico documenti che l'assistito non può essere utilmente trattato con un medicinale aggiudicatario della fornitura, per intolleranza al medesimo o per una sua manifesta inefficacia, l'Azienda USL ha facoltà, previa valutazione della congruità della documentazione presentata, di provvedere alla fornitura di altro medicinale equivalente secondo una diversa soluzione organizzativa. L'accordo ha validità triennale.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Per l'acquisto del farmaco, la Struttura Complessa Farmacia dell'Azienda USL fa riferimento alle procedure di gara espletate da Società di Committenza Regione Piemonte.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

L'Azienda USL promuove attivamente la prescrizione del biosimilare e ha regolamentato, riconducendola a circostanze eccezionali, la prescrizione del medicinale originatore.

Veneto

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Prima di giugno 2014, nella Regione del Veneto l'ormone della crescita veniva distribuito tramite DPC e DD; successivamente, con la DGR n 248 dell'11 marzo 2014 (64), esclusivamente attraverso la DD. Con la stessa DGR è stato, inoltre, deliberato di attivare l'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, eventuale autorizzazione, distribuzione e monitoraggio del GH sul modello del percorso già consolidato per i pazienti affetti da malattia rara e di incaricare il Coordinamento Regionale per le Malattie Rare della relativa gestione, manutenzione e implementazione nonché della formazione all'uso dell'applicativo rivolta al personale sanitario interessato.

Nella Nota Regionale del 29 maggio 2014 vengono allegate le modalità attuative di prescrizione, dispensazione e monitoraggio dell'ormone della crescita tramite applicativo regionale informatizzato, nonché i costi per mg di specialità e biosimilari contenenti GH.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

La Regione Veneto, sulla base degli indirizzi prescrittivi espressi dalla commissione regionale GH (65), raccomanda che, in assenza di motivazioni clinicamente rilevanti legate alle specifiche indicazioni di registrazione, alla *compliance* del paziente, alla continuità terapeutica o alla tollerabilità a uno specifico eccipiente/conservante, è da privilegiare l'utilizzo del biosimilare e, più in generale, dei prodotti aventi un prezzo unitario per mg inferiore a 20 €. Inoltre, dal 2014 la prescrizione dei biosimilari è monitorata dagli indicatori assegnati annualmente dalla Regione del Veneto alle aziende sanitarie (66-68). Per l'anno 2017, nella nota del 3 luglio 2017 (69) viene esplicitato l'indicatore della somatropina come "la percentuale di pazienti in trattamento con somatropina nella formulazione biosimilare o a minor costo". Per questo indicatore è riportato il valore regionale relativo all'anno 2016 (=20) e il valore tendenziale (>80%), ovvero il valore verso il quale deve migliorare l'indicatore, da non intendersi quindi come valore obiettivo.

Accordi per DPC dei farmaci di cui al PHT

Con Decreto n. 214 del 22 dicembre 2017 (70), il centro acquisti regionale ha acquisito la somatropina tramite accordo quadro. Nella gara precedente del 2015 (718) i prodotti a base di GH erano stati aggiudicati, invece, come esclusivi.

In sintesi

Riassumendo, in 9 regioni e nella PA di Bolzano l'ormone somatotropo viene erogato in DPC, in 3 regioni e nella PA di Trento è distribuito in entrambe le modalità (DPC e DD), in 6 regioni in DD e nella regione Lombardia in DPC e convenzionata (Figura 1).

Per quanto concerne i biosimilari, i documenti regionali sono, almeno in parte, antecedenti al Secondo Position Paper sui farmaci biosimilari da parte dell'AIFA, a eccezione della regione Emilia-Romagna e dell'Umbria.

Riguardo l'emanazione di norme specifiche sui biosimilari, l'analisi delle delibere regionali ha confermato che molte regioni hanno emanato direttive per promuovere la razionalizzazione della prescrizione e dell'utilizzazione di medicinali biosimilari e per fornire indicazioni sulle modalità di prescrizione (es. indicazione di utilizzare nei pazienti *naïve* sempre i biosimilari in luogo dei farmaci biologici *originator*). La Valle d'Aosta, la Calabria e le PA di Trento e Bolzano non hanno emanato norme dedicate ma, comunque, attuano politiche di stimolo all'utilizzo dei biosimilari (Figura 2).

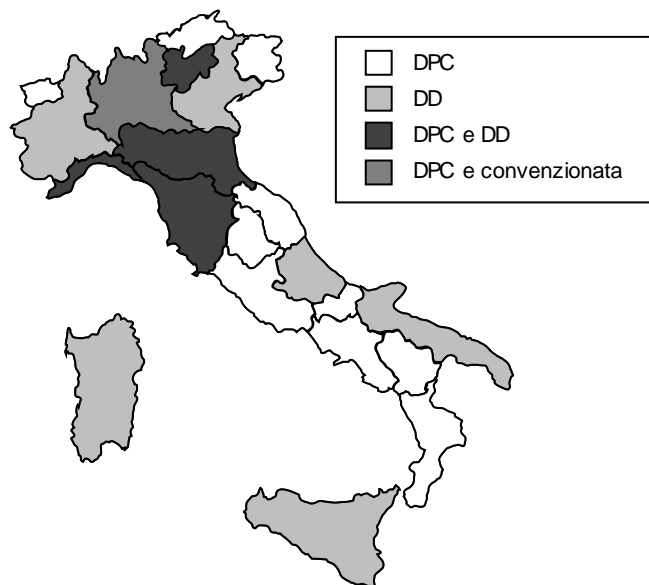


Figura 1. Modalità distributive regionali dei farmaci a base di somatotropina

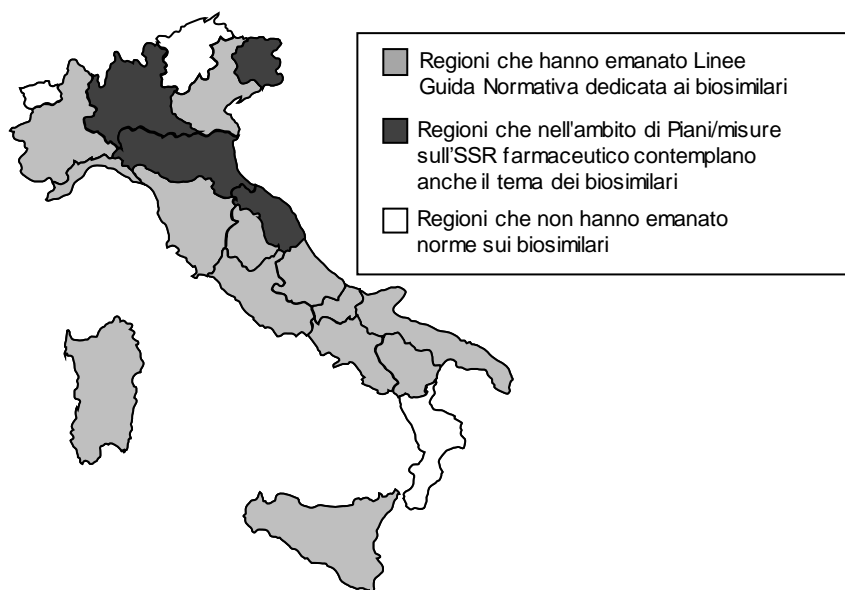


Figura 2. Normativa regionale sui biosimilari

Riguardo l'utilizzazione del biosimilare, in nessuna regione è concessa la sostituibilità automatica. Nei pazienti *naïve*:

- 14 regioni prevedono l'utilizzo del prodotto vincitore di gara;
- 14 prevedono la possibilità di utilizzare altro farmaco nei pazienti *naïve*, con relazione motivata da parte del medico prescrittore;

- 13 prevedono la prescrizione di altro prodotto nei pazienti non *naïve* con relazione motivata da parte del medico prescrittore;
- 13 regioni prevedono la continuità terapeutica nel paziente non *naïve*;
- 17 regioni hanno previsto sistemi di monitoraggio e verifica dei contenuti della normativa;
- 15 prevedono il controllo del piano terapeutico da parte delle Aziende Sanitarie;
- 3 regioni prevedono l'applicazione di sanzioni per il non rispetto della norma, quali penalizzazione del salario e recupero del danno erariale procurato (Marche e Puglia) e l'addebito al centro prescrittore (Sicilia).

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano i referenti regionali e i loro collaboratori per il supporto fornito nella stesura di questo documento.

Bibliografia

1. Italia. Legge 16 novembre 2001, n. 405. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 268, 17 novembre 2001.
2. Federfarma. *Unitarietà del sistema farmaceutico e livelli essenziali di assistenza. La distribuzione dei farmaci in Italia e il ruolo delle farmacie*. Roma: Federfarma; 2009.
3. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 259 4 novembre 2004 - Suppl. Ordinario n. 162.
4. Orlando V, Marena G, Putignano D, et al. *Le note CUF/AIFA ed il prontuario ospedale territorio (pht): cosa sono, come sono state revisionate, a cosa servono*. Napoli: Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione - Dipartimento di farmacia, Università degli studi di Napoli Federico II; 2013. (Quaderni monografici di aggiornamento per gli operatori sanitari 2013 - n. 1).
5. Italia. Ministero della Salute. Decreto 31 luglio 2007. Istituzione del flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche effettuate in distribuzione diretta o per conto. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 229, 2 ottobre 2007.
6. Altea P. Distribuzione per conto, accordi regionali a confronto. *Farmacia news* 2010;9:1-6.
7. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Products: fortieth report*. World Health Organization: Geneva; 2006: Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 937).
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues*. London: European Medicines Agency; 2012. (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010).
9. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n 629 del 20 aprile 2018. Adozione del Secondo Position Paper sui farmaci biosimilari. *Gazzetta Ufficiale. Serie Generale* n. 104, 7 maggio 2018.
10. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 616 del 19 giugno 2014 Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010 (Determina n. 616/2014). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154, 5 luglio 2014.
11. Regione Abruzzo. Decreto del Commissario Ad Acta n. 18 dell'11.05.2012. Approvazione dei criteri elaborati dalla Commissione Regionale del Farmaco di cui alla D.G.R. 663/2007 per l'individuazione

- delle modalità distributive dei farmaci di cui al prontuario della distribuzione diretta (PHT) - Modifica e integrazione Decreto del Commissario ad Acta n. 23/2011 del 08 luglio 2011. *Bollettino Ufficiale Regione Abruzzo* n. 30, 1/6/2012.
12. Regione Abruzzo. Decreto del Commissario ad ACTA n. 21 del 2016. *Bollettino Ufficiale della Regione Abruzzo* Anno n. 48 Speciale, 25/03/2016.
 13. Regione Basilicata. Deliberazione della Giunta Regionale n. 362 del 4 aprile 2013. Approvazione schema di accordo da sottoscrivere tra regione Basilicata - Federfarma regionale e ADF Regionale. - Distribuzione per conto dei farmaci PHT e per la erogazione presidi per diabetici. *Bollettino Ufficiale Regionale* n. 12, 16 aprile 2013.
 14. Regione Basilicata. Deliberazione della Giunta Regionale n.1759 del 29 dicembre 2015. Rimodulazione dell'accordo di cui D.G.R. 362/2013 sottoscritto tra regione Basilicata- Federfarma ADF Regionale. – Distribuzione per conto dei farmaci PHT e per la erogazione presidi per diabetici, *Bollettino Ufficiale Regionale* n. 2, 16/1/2016.
 15. Regione Basilicata. Bando semplificato nell'ambito di un sistema dinamico di acquisizione per la fornitura, in nome e per conto delle Aziende Sanitarie Locali della Regione Basilicata, di prodotti farmaceutici inclusi nel Prontuario-Ospedale-Territorio (PHT). Edizione n. 1 - SIMOG: gara n. 6373314. Indizione. Determinazione dirigenziale dell'Ufficio Centrale di Committenza e Soggetto Aggregatore. n. 20AB 2016/D.00020, 29/3/2016
 16. Regione Basilicata. Deliberazione della Giunta Regionale n.492 del 30 aprile 2014. Farmaci Biosimilari- Direttiva vincolante. *Bollettino Ufficiale Regionale* n.17, 16 maggio 2014.
 17. Regione Basilicata. Deliberazione Della Giunta Regionale n.37 del 24 gennaio 2017. *Bollettino Ufficiale Regionale* n. 3, 16 febbraio 2017.
 18. Provincia Autonoma di Bolzano-Alto Adige. Decreto del Direttore di Ripartizione. Modalità di distribuzione dei farmaci del PHT. *Bollettino Ufficiale* n. 8/I-II del 22/02/2018 / *Amtsblatt* Nr. 8/I-II vom 22/02/2018 del 16 febbraio 2018, n. 2226.
 19. Provincia Autonoma di Bolzano - Alto Adige. Azienda Sanitaria dell'Alto Adige. Piano generale triennale 2017-2019. Disponibile all'indirizzo: <http://www.provincia.bz.it/it/downloads/Beschluss-1104-2017-delibera.pdf>; ultima consultazione 20/9/2018.
 20. Regione Calabria. Deliberazione della Giunta Regionale n. 5942 del 17/04/2013. Assistenza farmaceutica. Accordo Integrativo fra Regione Calabria, ADF e Federfarma Calabria per l'acquisto dei farmaci del PHT di cui alla Determinazione AIFA del 29 ottobre 2004 e s.m.i.
 21. Regione Calabria. 32° Aggiornamento elenco unico prodotti in A.Q. farmaci PHT. Catanzaro: Regione Calabria; 2018.
 22. Regione Campania. Deliberazione della Giunta Regionale Campania. Decreto commissario ad acta n. 97 del 20.09.2016 Distribuzione dei farmaci in nome e per conto. Definizione dell'elenco unico, della tariffa massima di remunerazione e di altre regole per la disciplina uniforme del servizio a livello regionale. *Bollettino Ufficiale Regionale Regione Campania* n. 69, 17 ottobre 2016.
 23. Regione Campania. Decreto del Commissario ad Acta n. 66 del 08.07.2016 misure di incentivazione dei farmaci a brevetto scaduto e dei biosimilari. Monitoraggio delle prescrizioni attraverso la piattaforma Sani.ARP. *Bollettino Ufficiale Regionale Regione Campania* n. 46, 11 luglio 2016.
 24. Regione Emilia-Romagna. Deliberazione della Giunta Regionale n.166/2007. Accordo fra la regione Emilia-Romagna e le associazioni di categoria dei farmacisti convenzionati sull'attività di "distribuzione per conto" di cui alla lettera a), art. 8, della legge 405/2001. *Bollettino Ufficiale Regionale* 19, 11 febbraio 2009.
 25. Regione Emilia-Romagna. Accordo quadro per la fornitura del principio attivo somatropina. Disponibile all'indirizzo: <https://intercenter.regione.emilia-romagna.it/servizi-pa/convenzioni/convenzioni-scadute-e-o-esaurite/somatropina-2/principio-attivo-somatropina-2>; ultima consultazione 20/9/2018.

26. Regione Friuli Venezia Giulia. Delibera della Giunta Regionale n. 12 del 12 gennaio 2018. Rinnovo dell'accordo quadro regionale sulla distribuzione per conto dei medicinali, sulla revisione dei prezzi massimi di rimborso degli ausili e dei dispositivi di assistenza integrativa per diabetici e sui servizi erogati dalle farmacie convenzionate pubbliche e private. *Bollettino Ufficiale Regionale* n.4, del 24/01/2018.
27. Regione Friuli Venezia Giulia. *Allegato alla Delibera della Giunta Regionale n. 185 del 2 febbraio 2018 "LR 49/1996, art 12 - Linee annuali per la gestione del servizio sanitario e sociosanitario regionale per l'anno 2018: approvazione definitiva"*. Udine: Regione Friuli Venezia Giulia; 2017. Disponibile all'indirizzo: http://mtom.regione.fvg.it/storage/2018_12/Allegato%201%20alla%20Delibera%2012-2018.pdf; ultima consultazione 27/11/2018.
28. Regione Lazio. Decreto del Commissario ad Acta 31 agosto 2016, n. U00253. Ratifica del nuovo Accordo per il rinnovo della Distribuzione per Conto (DPC) dei farmaci di cui al PHT (Prontuario della distribuzione diretta) 2016-2020 stipulato tra Regione Lazio, Federfarma Lazio e Associazione Farmacie Pubbliche. *Bollettino Ufficiale Regionale Lazio* n. 72, 8/9/2016.
29. Regione Liguria. A.li.Sa Azienda ligure sanitaria della regione Liguria. *Deliberazione n. 59 del 23/06/2017. Approvazione nuovo accordo per la distribuzione di farmaci da parte delle farmacie pubbliche e private convenzionate in nome e per conto del SSR e per lo sviluppo della loro integrazione nella fornitura del servizio CUP- WEB nella Aziende sociosanitarie 1,2,3,4 con efficacia dal 1 ottobre – proroga al 30 settembre 2017 dell'Accordo quadro per la DPC e il servizio CUP- WEB sottoscritto il 31 marzo 2017.* Disponibile all'indirizzo: http://www.alisa.liguria.it/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=330&limit=10&limitstart=50&order=date&dir=ASC&Itemid=116; ultima consultazione 20/9/2018.
30. Regione Liguria. *Deliberazione della Giunta Regionale n. 161/2016 del 26/02/2016. Indirizzi operativi per le attività sanitarie e sociosanitarie per l'anno 2016.* Disponibile all'indirizzo: http://www.alisa.liguria.it/index.php?option=com_content&view=article&id=1203&Itemid=579; ultima consultazione 20/9/2018.
31. Regione Liguria. A.li.Sa Azienda ligure sanitaria della regione Liguria. *Deliberazione n 1 del 12/01/2017. Indirizzi operativi per le attività sanitarie e sociosanitarie per l'anno 2017. Proposta alla Giunta Regionale.* Disponibile all'indirizzo: http://www.alisa.liguria.it/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=330&limit=10&limitstart=0&order=name&dir=ASC&Itemid=116; ultima consultazione 20/9/2018.
32. Regione Lombardia. *Deliberazione della Giunta Regionale N° X / 2566. Approvazione dello schema di accordo con le farmacie sulla distribuzione dei farmaci in PHT per il periodo 2014-2017 e del progetto distribuzione per conto dei farmaci a-PHT, tramite un'unica azienda capofila per le ASL della regione Lombardia.* Disponibile all'indirizzo: <http://www.adfsalute.it/index.php/component/attachments/download/348>; ultima consultazione 20/9/2018.
33. Regione Lombardia. *Deliberazione della Giunta Regionale X/7314. Proroga dell'accordo con le farmacie e proseguimento del progetto "distribuzione per conto dei farmaci a-PHT, tramite un'unica azienda capofila per le ASDL (ora ATS) della regione Lombardia".* Disponibile all'indirizzo: <http://www.adfsalute.it/index.php/component/attachments/download/1902>; ultima consultazione 20/9/2018.
34. Regione Lombardia *Deliberazione della Giunta Regionale X / 7600 del 20/12/2017 "Determinazioni in ordine alla gestione del Servizio Sociosanitario per l'esercizio 2018 (di concerto con gli assessori Garavaglia E Brianza)".* https://allegati.aism.it/manager/UploadFile/2/20180102_221.pdf; ultima consultazione 20/9/2018.
35. Regione Marche. *Deliberazione della Giunta Regionale n. 881 del 19/10/15. Schemi di accordi relativi alla distribuzione per conto di cui alla lettera A, art. 8 della Legge 405/2001, tra la Regione Marche, Federfarma Marche e Confservizi Assofarm Marche e tra la Regione Marche ed il CO.D.IN. Marche.* *Bollettino Ufficiale Regione Marche* n. 98/2015.

36. Regione Marche. Deliberazione della Giunta Regionale n 995 del 04/09/17. Modifica e integrazione alla DGR 881/2015. Schemi di accordi relativi alla distribuzione per conto di cui alla lettera a, art. 8 della Legge 405/2001, tra la Regione Marche, Federfarma e Confservizi Assofarm Marche e tra la Regione Marche ed il CO.D.IN. Marche. *Bollettino Ufficiale Regione Marche* n. 96/2017.
37. Regione Marche. Deliberazione Della Giunta Regionale n 974 del 07/08/14. Disposizioni relative alla promozione dell'appropriatezza e della razionalizzazione d'uso dei farmaci e dei dispositivi medici e del relativo monitoraggio. *Bollettino Ufficiale Regione Marche* n. 87/2014.
38. Regione Marche. Deliberazione Della Giunta Regionale n. 963 del 07/08/17. Disposizioni relative alla promozione dell'appropriatezza e della razionalizzazione d'uso dei farmaci e del relativo monitoraggio - L. 232/2016. *Bollettino Ufficiale Regione Marche* n. 90/2017.
39. Regione Marche. Deliberazione Della Giunta Regionale n 243 del 20/03/17. Art. 3 bis, comma 5 del D.Lgs. 502/92 - Art. 3 comma 2, lett. P) bis L.R. n. 13/2003 - Valutazione dei risultati conseguiti dai Direttori Generali dell'ASUR, dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona, dell'A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord di Pesaro, dell'INRCA e dal Direttore del DIRMT rispetto agli obiettivi di budget annuali assegnati dalla Giunta regionale. Approvazione criteri anno 2017. *Bollettino Ufficiale Regione Marche* n. 39/2017.
40. Regione Molise. *Decreto Commissario ad Acta n 15 del 10/03/2015. Rinnovo dell'accordo tra regione e farmacie per la distribuzione diretta dei farmaci*. Campobasso: Regione Molise; 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://www3.regione.molise.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/12286>; ultima consultazione 20/9/2018.
41. Regione Molise. *Decreto n.81 del 23 novembre 2010. Decreto del Commissario ad acta n. 5 del 23 febbraio 2010 recante il "Piano di contenimento spesa farmaceutica ospedaliera - anno 2008". Farmaci biosimilari provvedimenti*. Disponibile all'indirizzo: <http://wwwold.regione.molise.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/2577>; ultima consultazione 20/9/2018.
42. Regione Molise. *Decreto Commissario ad Acta n. 78 del 27/12/2017: "Programma Operativo Straordinario 2015-2018"*. Disponibile all'indirizzo: <http://www3.regione.molise.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/15421>; ultima consultazione 20/9/2018.
43. Regione Piemonte. *Nota prot. n. 9680/A1404A del 3/5/2016 "Prescrizione ed erogazione di medicinale in distribuzione in nome e per conto (DPC) a seguito dell'espletamento della gara regionale"*. Disponibile all'indirizzo: <http://www.federfarmatorino.it/wp-content/uploads/2016/09/120-FP-Allegato-1.pdf>; ultima consultazione 20/9/2018.
44. Regione Piemonte. Deliberazione della Giunta Regionale 28/02/2011, n. 49-1620. Attuazione del Piano di rientro. *Bollettino Ufficiale* n. 09, *Supplemento ordinario* n. 1, 4 marzo 2011.
45. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale 2/05/2012, n 839. Dispensazione in forma diretta dell'ormone della crescita. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 74, 22 maggio 2012.
46. Regione Puglia. Legge regionale n. 37 del 01/08/2014. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n.134, 25 settembre 2014.
47. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2256 del 17/12/2015. Razionalizzazione degli acquisti sanitari. Abrogazione deliberazione n 1391/2012, modifica DGR n. 2356 del 18.11.2014. Disposizioni. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n.167, 30 dicembre 2015.
48. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale n. 73 del 10/02/2016. Procedure aggregate sanità- anno 2016. Seguìto DGR n. 2256/2015. Ulteriori disposizione alle Aziende Sanitarie. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 20, 29 febbraio 2016.
49. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1109 del 19/07/2016. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 103, 9 settembre 2016.
50. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2194 del 28/12/2016. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 8, 17 gennaio 2017.

51. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale n. 978 del 20/06/ 2017. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n.76, 29 giugno 2017.
52. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale n. 216 del 26/02/2014. Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva dei farmaci biotecnologici. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 41, 25 marzo 2014.
53. Regione Sardegna. *Deliberazione n. 37/10 del 25/09/2007. Misure di razionalizzazione e di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera. Individuazione delle unioni di acquisto per l'espletamento di gare farmaci.* Disponibile all'indirizzo: https://www.regione.sardegna.it/documenti/1_74_20071010133625.pdf; ultima consultazione 20/9/2018.
54. Regione Sardegna. *Deliberazione n. 56/89 del 29/12/2009. Misure di razionalizzazione e di contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera. Individuazione delle unioni di acquisto per l'espletamento di gare farmaci.* Disponibile all'indirizzo: http://www.regione.sardegna.it/documenti/1_74_20100310124608.pdf; ultima consultazione 20/9/2018.
55. Regione Sardegna. *Deliberazione n. 20/5 del 26/4/2011. Direttive alle Aziende sanitarie per l'espletamento delle gare per l'approvvigionamento emoderivati relativamente ai farmaci biosimilari.* Disponibile all'indirizzo: http://www.regione.sardegna.it/documenti/1_274_20110427120958.pdf; ultima consultazione 20/9/2018.
56. Regione Sardegna. *Deliberazione n. 54/11 del 10.11.2015 "Interventi per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica".* Disponibile all'indirizzo: https://www.regione.sardegna.it/documenti/1_274_20151118104325.pdf; ultima consultazione 20/9/2018.
57. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 1857 del 26/09/2017, Approvazione dell'Accordo per la distribuzione per conto dei farmaci inclusi nel PHT. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana PARTE I* n. 44, 20 ottobre 2017
58. Regione Sicilia. Assessorato Della Salute. Decreto n 540 del 2/04/2014. Misure volte a promuovere l'utilizzo dei farmaci originatori o biosimilari a minor costo di terapia. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* n. 16, 18 aprile 2014
59. Regione Toscana. Deliberazione n. 194 del 26/02/ 2018. Percorso gestione ordini di farmaci. Revoca della DGR n. 960/2017. *Bollettino Ufficiale della Regione Toscana.* Parte Seconda n. 11, 14 marzo 2018.
60. Regione Toscana. *Deliberazione della Giunta Regionale n. 191 del 26/02/2018. Linee di indirizzo sull'utilizzo dei farmaci biosimilari all'interno della Regione Toscana come previsto dal Piano di interventi per il governo dell'appropriatezza farmaceutica della Regione Toscana.* Disponibile all'indirizzo: http://www.regione.toscana.it/documents/10180/15136407/linea_guida_biosimilari.pdf/161664b1-a68c-4087-94c8-0f3711a09b03; ultima consultazione 20/9/2018.
61. Regione Umbria. Deliberazione della Giunta Regionale 27/06/2016, n. 705. Aggiornamento accordo regionale per la disciplina dei rapporti con le farmacie pubbliche e private ai sensi dell'art. 8, comma 2, del D.Lgs 502/92 e s.m.i. *Bollettino Ufficiale - Serie Generale* n. 45, Supplemento ordinario n. 1, 21 settembre 2016.
62. Regione Umbria. Deliberazione della Giunta Regionale 11/06/2018, n. 616. Linee di indirizzo sull'utilizzo dei biosimilari. *Bollettino Ufficiale Regione Umbria - Serie Generale* n. 31, 27 giugno 2018.
63. Regione Autonoma Valle d'Aosta. *Deliberazione della Giunta regionale n. 1874 in data 30 dicembre 2014 "Recepimento dell'Accordo per la distribuzione per conto di medicinali inclusi nel Prontuario ospedale-territorio, siglato in data 11 dicembre 2014 tra la Regione autonoma Valle d'Aosta, le organizzazioni sindacali dei farmacisti e l'Azienda U.S.L. della Valle d'Aosta.* Disponibile all'indirizzo: <http://www.regione.vda.it/allegato.aspx?pk=13372>; ultima consultazione 20/9/2018.
64. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 248 dell'11/03/2014. Attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, la dispensazione e il monitoraggio dell'ormone della crescita (GH). *Bollettino Ufficiale Regione Veneto* n. 32, 21 marzo 2014.

65. Regione Veneto. *Nota Regionale prot. n. 576546 del 19/12/2012. Impiego delle specialità e dei biosimilari contenenti ormone somatotropo (GH). Indirizzi prescrittivi per l'impiego delle specialità e biosimilari contenenti GH espressi dalla Commissione Regionale GH.* Disponibile all'indirizzo: http://www.regione.veneto.it/c/document_library/get_file?uuid=a19f5eae-c261-4fee-8dd3-0ebb6d2519ef&groupId=10793; ultima consultazione 20/9/2018.
66. Regione Veneto. *Nota Regionale prot. n. 127137 del 25/03/2014. Bollettino Ufficiale Regione Veneto n. 9, 21 gennaio 2014.*
67. Regione Veneto. *Nota Regionale prot. n. 190461 del 06/05/2015. Bollettino Ufficiale Regione Veneto n. 9, 20 gennaio 2015.*
68. Regione Veneto. *Nota Regionale prot. n. 229676 del 13/06/2016. Bollettino Ufficiale Regione Veneto n. 11, 9 febbraio 2016.*
69. Regione Veneto. *Nota Regionale prot. n. 262556 del 03/07/2017. Bollettino Ufficiale Regione Veneto n. 33, 31 marzo 2017.*
70. Regione Veneto. *Appalto specifico per la fornitura di farmaci, lotti in concorrenza ed esclusivi, per le Aziende Sanitarie della Regione del Veneto. Aggiudicazione. Decreto n. 214 del 22/12/2017. Disponibile all'indirizzo: <https://bandi.regione.veneto.it/Public/Download?idAllegato=7897>; ultima consultazione 20/9/2018.*
71. Regione Veneto. *Decreto del Dirigente Coordinamento Regionale Acquisti per la Sanità n. 35 del 27/03/2015. Procedura negoziata ex art. 57 comma 2, lettera b del D.LGS. n. 163/2006 e s.m.i, per la fornitura di farmaci "in esclusiva" in fabbisogno alle Aziende Sanitarie e all'Istituto IRCCS IOV della Regione del Veneto. Aggiudicazione definitiva. Disponibile all'indirizzo: <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/cras-farmaci-esclusivi>; ultima consultazione 20/9/2018.*