

# **L'uso dei Farmaci in Italia**

---

Rapporto Nazionale  
Anno 2015

## **Agenzia Italiana del Farmaco**

Direttore Generale: *L. Pani*

### **Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali che ha redatto il presente rapporto:**

Coordinamento: *P. Russo, R. Massimi*– Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

Ufficio Coordinamento OsMed: *L.A.A. Muscolo, E. Pieroni, M. Sacconi, D. Settesoldi*;

Ufficio Attività HTA nel settore farmaceutico: *G. Altamura, D. N. Caiazza, A. Cangini, S. De Vito, A. Di Vito, E. Fabrizi, R. Marini, M. Petrelli*;

Ufficio di Farmacovigilanza: *R. Bertini Malgarini, G. Pimpinella, L. Sottosanti*;

Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica: *F. Barchetti, I. Pagano, S. Petraglia*;

Unità Registri per il Monitoraggio Protocolli dei Farmaci: *G. Murri, E. Xoxi*;

Ufficio Assessment Europeo: *M. Caleno, M. Evandri, P. Foggi, D. Melchiorri*;

- Per le attività di editing, impaginazione e grafica, Ufficio Stampa e della Comunicazione: *I. Comessatti*;
- Per le attività di *datawarehousing*, elaborazione statistica e controllo di qualità: *D. Barbato, F. Fortinguerra, E. M. Fratto, F. Mammarella, A. Pierantozzi, M. Troilo*;
- Per le attività di anagrafica delle specialità medicinali: *M. Di Barbora*;
- Ministero della Salute – Direzione generale del sistema informativo e statistico sanitario, Roma  
*C. Biffoli, M.C. Brutti, M. Casciello*;

- Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, Firenze:  
*G. Bettoncelli, O. Brignoli, C. Cricelli, S.E. Giustini, F. Lapi, P. Lora Aprile, F. Mazzoleni, G. Medea, D. Parretti, A. Rossi, E. Ubaldi, C. Piccinni (Università di Bologna);*
  
- Clicon S.r.l., Ravenna  
*L. Degli Esposti, S. Saragoni, D. Sangiorgi, C. Veronesi, L. Aledda, E. Crovato, D. Paoli, V. Blini, A. Ghigi, E. Degli Esposti, S. Buda;*
  
- Università di Verona  
*U. Moretti;*

## Contributi

Si ringraziano Federfarma e Assofarm per aver fornito i dati di prescrizione farmaceutica convenzionata.

Si ringraziano le seguenti ASL/Regioni per aver messo a disposizione i dati contenuti nei propri flussi informativi e i loro referenti per aver contribuito al calcolo degli indicatori progettati nell'ambito del progetto Health-DB sviluppato da CliCon S.r.l.:

1. Azienda USL della Valle d'Aosta (Regione Valle D'Aosta) Referenti: S. Bettoni, S. Grumolato, J. Luboz;
2. Regione Piemonte Direzione Sanità (Regione Piemonte)
3. Azienda Sanitaria Locale di Biella (Regione Piemonte) Referenti: S. Scarpetta, P. Bertone;
4. Azienda Sanitaria Locale di Vercelli (Regione Piemonte) Referenti: C. Serpieri, A. Pasqualucci, P. Enrione, F. Milano, A. Pisterna;
5. ATS Bergamo (Regione Lombardia) Referenti: M. Gambera, R. Piccinelli, M. Frigeni, S. Sonzogni;
6. ATS Brescia (Regione Lombardia) Referenti: C. Scarcella;
7. ATS Brianza - Lecco (Regione Lombardia) Referenti: V. Valsecchi, P. De Luca, E. Scopinaro;
8. ATS Brianza - Monza e Brianza (Regione Lombardia) Referenti: L. Cavaliere d'Oro, M. Rognoni, P. Zarinelli, E. Merlo;
9. ATS Pavia (Regione Lombardia) Referenti: S. Migliazza, M. Dellagiovanna, C. Cerra;
10. ATS Insubria - Varese (Regione Lombardia) Referenti: E. O. Leoni, E. Pini, C. Oria, M. Papagni, G. Nasetti, E. Caldiroli, G. Rulli;
11. Provincia Autonoma di Bolzano (Regione Trentino-Alto Adige) Referente: V. Moser;
12. Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia Autonoma di Trento (Regione Trentino-Alto Adige) Referenti: R. Roni, A. Polverino;
13. Azienda Sanitaria della Regione Veneto (Regione Veneto) Referenti: G. Scroccaro, V. Fantelli, V. Biasi, L. Gubian, M. Brattina, M. Saugo, C. Iannarilli;
14. Azienda ULSS 20 di Verona (Regione Veneto) Referenti: D. Signorelli, L. Mezzalira, M. Andretta, L. Trentin;
15. Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste (Regione Aut. Friuli Venezia Giulia) Referenti: S. Palcic;

16. Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine (Regione Aut. Friuli Venezia Giulia) Referenti: C. Cattaruzzi, L. Marcuzzo;
17. Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale" (Regione Aut. Friuli Venezia Giulia) Referenti: B. Basso, F.V. Rosa;
18. Azienda Sanitaria n° 1 Imperiese (Regione Liguria) Referenti: M. Saglietto, S. Delucis, M. Prioli;
19. Azienda Sanitaria n. 3 Genovese (Regione Liguria) Referenti: A. Coccini, F. Sanfelici;
20. Azienda Unità Sanitaria Locale Piacenza (Regione Emilia Romagna) Referente: S. Radici;
21. Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara e Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna di Ferrara (Regione Emilia Romagna) Referenti: P. Scanavacca, A. Campi, S. Bianchi, A. Verzola, N. Napoli;
22. Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna (Regione Emilia-Romagna) Referenti: M. Morini, M Borsari, A. Danielli;
23. USL Toscana Nord Ovest - Massa e Carrara (Regione Toscana) Referenti: M. Dal Maso, B. Marsiglia;
24. USL Toscana Sud Est - Siena (Regione Toscana) Referente: S. Dei; G. Gasperini;
25. USL Toscana Sud Est - Arezzo (Regione Toscana) Referente: B. Vujovic;
26. USL Toscana Sud Est - Grosseto (Regione Toscana) Referenti: M. Pisani, P. Bonini, F. Lena;
27. Agenzia Regionale Sanitaria Marche (Regione Marche) Referenti: P. Aletti, A. Marcobelli, S. Sagratella;
28. Azienda USL Umbria n.2 (Regione Umbria) Referenti: I. Fiaschini, F. Bartolini;
29. Azienda USL Roma A (Regione Lazio) Referenti: G. Riccioni, A. Barbato;
30. Azienda USL Roma D (Regione Lazio) Referenti: R. Di Turi, A. Blasi, E. Pagnozzi;
31. Azienda USL Roma F (Regione Lazio) Referenti: G. Quintavalle, L. Ubertaino;
32. Azienda Sanitaria Locale di Frosinone (Regione Lazio) Referenti: F. Ferrante, S. Crescenzi, L. Marziale, P. Venditti, C. Bianchi, L. Quaresima, R.M. Folcarelli;
33. Azienda USL Latina (Regione Lazio) Referenti: L. Accusani; L. Arenare;
34. Regione Abruzzo Centro Regionale Farmacovigilanza (Regione Abruzzo) Referenti: G. C. Carla Sorrentino, S. Melena;
35. Azienda Sanitaria Locale n. 2 - Lanciano Vasto Chieti (Regione Abruzzo) Referenti: P. Flacco, V. Orsatti, R. Borgia, P. D'Ovidio, M. Galante, C. Sbaraglia, R. Lisio, F. Salvatore (Regione Abruzzo);
36. Azienda Sanitaria Locale Teramo (Regione Abruzzo) Referenti: I. Senesi, R. Baci;

37. Azienda Sanitaria Regionale del Molise (Regione Molise) Direzione Generale per la Salute - Servizio Programmazione e Assistenza Farmaceutica - Referenti: A. Lavalle, G. Trofa, S. Gentile;
38. Azienda Sanitaria Locale di Caserta (Regione Campania) Referenti: M. Ignozzi, A. Di Giorgio, C. Pagliaro, C. Troncone e D.U. Tari;
39. Azienda Sanitaria Locale Napoli 3 Sud (Regione Campania) Referenti: E. Nava, A. Vercellone, R. Castaldo, R. Pagnotta;
40. Azienda Sanitaria Locale di Potenza (Regione Basilicata) Referenti: G. Motola, C. Granieri;
41. Azienda Sanitaria Locale BAT (Regione Puglia) Referenti: O. Narracci, D. Ancona, V. Angiulli, A. Loglisci, D. Bevilacqua;
42. Azienda Sanitaria Locale Lecce (Regione Puglia) Referenti: S. Melli, A. Sanguedolce, C. Montinari;
43. Azienda Sanitaria Locale Foggia (Regione Puglia) Referenti: V. Piazzolla;
44. Azienda Sanitaria Locale Taranto (Regione Puglia) Referenti: S. Rossi, A. Chiari, M. Leone, R. Moscogiuri, E. Ferri, S. Minerba;
45. Regione Calabria Dipartimento Tutela Salute (Regione Calabria) Referenti: R. Fatarella, G. Brancati, R., M.R. Maione, L. Florio, A.E. De Francesco;
46. Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza (Regione Calabria) Referenti: M. Vulnera, L. Florio;
47. Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria (Regione Calabria) Referente: D. Costantino;
48. Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro (Regione Calabria) Referente: M. Maione;
49. Assessorato Regionale della Salute Regione Sicilia (Regione Sicilia) Referenti: B. Gucciardi, G. Chiaro, C. La Cavera, P. Cananzi;
50. Azienda Sanitaria Provinciale di Catania (Regione Sicilia) Referenti: F. Rapisarda, P.L. Lazzaro;
51. Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo (Regione Sicilia) Referenti: M. Pastorello;
52. ASL Cagliari (Regione Sardegna) Referenti: P. Sanna, M. Marcias, F. Lombardo;
53. ASL Sassari (Regione Sardegna) Referente: A. Sussarellu;

Si ringraziano I. Cricelli, A. Pasqua, S. Pecchioli, M. Simonetti, E. Bianchini per aver elaborato i dati sulla prescrizione in Medicina Generale.

Si ringrazia Farmadati per aver fornito i dati dell'anagrafica delle specialità medicinali.

Si ringrazia IMS Health per aver fornito i dati di prescrizione farmaceutica a carico del cittadino.

---

Citare il presente Rapporto come segue:

*Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016.*

*The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines use in Italy. Year 2015. Rome: Italian Medicines Agency, 2016.*

Il Rapporto è disponibile consultando il sito web  
[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)

## Indice generale

### Presentazione del Rapporto OsMed 2015

#### Sintesi

#### **1. Regolamentazione dell'assistenza farmaceutica in Italia**

- 1.1. L'Agenzia Italiana del Farmaco
- 1.2. Modalità di registrazione dei farmaci
- 1.3. Rimborsabilità dei farmaci e regime di fornitura
- 1.4. Margini della distribuzione e sconti a beneficio del SSN
- 1.5. Prezzo dei farmaci
- 1.6. Compartecipazione dei cittadini alla spesa
- 1.7. Farmaci a brevetto scaduto
- 1.8. Farmaci innovativi
- 1.9. Farmaci orfani
- 1.10. Governo della spesa farmaceutica
- 1.11. Piani di rientro dal deficit sanitario delle Regioni
- 1.12. Impiego dei farmaci in età pediatrica

#### **2. Strumenti di governo dell'appropriatezza prescrittiva**

- 2.1. Note AIFA per l'uso appropriato dei farmaci
- 2.2. Piani terapeutici per l'ottimizzazione della prescrizione
- 2.3. Registri di monitoraggio dei farmaci
- 2.4. Tetti di spesa per l'uso appropriato dei farmaci

#### **3. Fonte dei dati e metodi**

- 3.1. Dati di spesa e consumo dei farmaci
- 3.2. Sistemi di classificazione
- 3.3. Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione delle Regioni
- 3.4. Indicatori e misure di utilizzazione dei farmaci
- 3.5. Dati relativi alla prescrizione dei medicinali nella Medicina Generale
- 3.6. Dati relativi all'utilizzazione dei medicinali nel singolo paziente a carico del SSN

#### **4. Appropriatelyzza d'uso dei farmaci: profili prescrittivi e di utilizzazione**

- 4.1. Definizioni
- 4.2. Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale
- 4.3. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipertensione arteriosa
- 4.4. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento



- nell'ambito dell'ipercolesterolemia
- 4.5. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito del diabete mellito
  - 4.6. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie
  - 4.7. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'osteoporosi
  - 4.8. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della depressione
  - 4.9. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ulcera e dell'esofagite
  - 4.10. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'anemia
  - 4.11. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'artrite reumatoide
  - 4.12. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della psoriasi
  - 4.13. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della fibrillazione atriale
  - 4.14. Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della trombosi venosa profonda (eparine a basso peso molecolare)

## **5. Caratteristiche generali dell'uso dei farmaci in Italia**

- 5.1. Consumo territoriale dei farmaci
- 5.2. Acquisto dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche
- 5.3. Consumo dei farmaci per età e sesso
- 5.4. Andamento temporale del consumo mensile dei farmaci
- 5.5. Andamento temporale del prezzo dei farmaci

## **6. Consumi e spesa per classe terapeutica e dati epidemiologici**

- 6.1. Antimicrobici generali per uso sistemico
- 6.2. Farmaci antineoplastici e immunomodulatori
- 6.3. Apparato cardiovascolare
- 6.4. Apparato gastrointestinale e metabolismo
- 6.5. Sistema Nervoso Centrale
- 6.6. Sangue ed organi emopoietici
- 6.7. Apparato respiratorio
- 6.8. Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
- 6.9. Apparato muscolo-scheletrico
- 6.10. Farmaci dermatologici
- 6.11. Organi di senso
- 6.12. Vari
- 6.13. Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali

**7. Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci**

- 7.1. Analisi regionale
- 7.2. Le categorie terapeutiche e i principi attivi
- 7.3. Farmaci a brevetto scaduto e biosimilari
- 7.4. Consumo di farmaci a carico del cittadino
- 7.5. Distribuzione Diretta e per conto
- 7.6. Assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

**8. Monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci**

- 8.1. Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Italia dal 2001 al 2015

## PRESENTAZIONE DEL RAPPORTO 2015

Torna, nella sua versione aggiornata al 2015, l'ormai consueto appuntamento con il Rapporto Nazionale sull'uso dei Farmaci in Italia che si è scelto di pubblicare in anticipo, rispetto agli anni precedenti, al fine di rendere disponibili in modo tempestivo i dati in esso contenuti, in considerazione di una loro utilità di impiego a supporto di attività di pianificazione, programmazione e verifica in campo farmaceutico-sanitario.

Il Rapporto OsMed si conferma, infatti, in ambito nazionale ed internazionale, quale consolidato e consistente supporto tecnico-scientifico rivolto a tutti gli stakeholder del settore farmaceutico ma, su più ampia scala, del nostro Sistema Sanitario Nazionale (SSN), senza escludere i pazienti che hanno un ruolo sempre più attivo, sia nei percorsi di cura e assistenziali, sia in quelli di programmazione sanitaria. Esso fornisce una prospettiva privilegiata a quanti, a vario titolo, desiderino e/o necessitino avere una panoramica ampia ed esaustiva di ciò che avviene nel nostro Paese, non trascurando, però, di fornire spunti di confronto internazionale.

I dati che quest'anno pubblichiamo sono, più che mai, indicativi dei successi conseguiti nell'ambito della ricerca farmacologica e riflettono scelte e politiche attuate nell'ottica di garantire al cittadino il più ampio e sicuro accesso alle cure, con particolare attenzione ai medicinali innovativi e per il trattamento di malattie rare. Nel 2015, a seguito dell'immissione sul mercato di medicinali innovativi ad alto costo ed in particolare dei nuovi farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAAs) per la cura dell'epatite C cronica, la spesa pubblica ha fatto registrare un significativo aumento dei costi. E' emblematico, al riguardo, il balzo, in termini di spesa, dalla quinta alla prima posizione, fatto registrare dalla categoria terapeutica degli antimicrobici, cui afferiscono questi farmaci, che per la prima volta è riuscita a spodestare i farmaci cardiovascolari. AIFA, in questo contesto, è intervenuta fornendo attraverso il proprio sito istituzionale un'informazione diretta al cittadino, tramite aggiornamenti settimanali, dei dati relativi ai trattamenti avviati ed in corso con i nuovi DAAs. Obiettivo dell'Agenzia è stato quello di consentire un accesso rapido a queste terapie innovative nella cura dell'epatite C cronica, soprattutto sulla base di criteri di urgenza clinica.

In un'ottica di continua revisione, attualizzazione e fruibilità dei dati forniti, il Rapporto si è ulteriormente arricchito di due nuovi indicatori di appropriatezza d'uso, volti a valutare i profili d'utilizzo dei farmaci e quelli dell'aderenza al trattamento nell'ambito della fibrillazione atriale e della trombosi venosa profonda. Inoltre, da quest'anno viene riportata, per la prima volta, per ciascun indicatore, anche una valutazione del valore regionale con lo scopo di evidenziare la distanza in termini di appropriatezza delle cure erogate in ogni singola Regione rispetto ad un valore di riferimento. Questa impostazione è stata preventivamente condivisa ed approvata dai referenti regionali e ha l'obiettivo di comporre dei benchmark utili alla programmazione regionale, fermo restando le eventuali interpretazioni che devono tener conto delle problematiche epidemiologiche ed assistenziali tipiche dei diversi contesti. Nell'ambito dell'appropriatezza prescrittiva, la sezione del Rapporto sui Registri di monitoraggio AIFA ha dedicato un approfondimento, in un'ottica di sempre maggior trasparenza, ai trattamenti avviati con i nuovi DAA nel corso dell'anno 2015, fornendo nuovi dati rispetto a quelli già resi pubblici dall'Agenzia. E' stata, inoltre, sviluppata ex novo un'analisi sull'utilizzo e la spesa per la categoria dei

farmaci impiegati per il trattamento dell'epatite C, con approfondimenti per sottocategoria terapeutica, molecola e a livello regionale.

In linea con le direttive da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali, che ha recentemente lanciato una consultazione pubblica sui bisogni relativi ai farmaci pediatrici per problemi respiratori, sulla necessità di promuovere un migliore impiego dei medicinali in ambito pediatrico, anche per il 2015, il Rapporto offre una sezione dedicata all'utilizzo dei farmaci in questa popolazione di pazienti.

Consapevoli che molto è stato fatto e che tanto altro si dovrà fare, in particolare nel prossimo futuro per affrontare il tema quanto mai attuale della sostenibilità di cure che modificano la prognosi di malattie in precedenza non curabili o curabili con scarsi risultati, ci congediamo augurando a tutti buon lavoro.

Luca Pani  
(Direttore Generale)

Mario Melazzini  
(Presidente)

## Sintesi

### *Sezione 1. Regolamentazione dell'assistenza farmaceutica in Italia*

L'attività regolatoria, svolta dall'AIFA nel corso del 2015, ha portato all'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia di 647 specialità medicinali, in gran parte approvate attraverso la procedura nazionale e di mutuo riconoscimento o decentrata. Contemporaneamente, durante il 2015, sono pervenute all'Agenzia ben 644 richieste di commercializzazione in Italia di nuovi medicinali nelle più disparate aree terapeutiche, benché –per i medicinali di autorizzazione centralizzata – l'area oncologica rappresenti quella di maggiore interesse. Oltre 16 mila diverse confezioni di medicinali sono state consumate nel corso dell'anno, di cui oltre il 60% rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Anche nel 2015 sono stati emanati importanti interventi normativi, alcuni a modifica dei precedenti, che hanno riguardato il governo della spesa farmaceutica, in particolare modo, il ripiano dello sfondamento dei tetti di spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera e i procedimenti di rinegoziazione con le aziende farmaceutiche al fine di ridurre il prezzo di rimborso dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

### *Sezione 2. Strumenti di governo dell'appropriatezza d'uso dei farmaci*

Nell'ambito degli strumenti di governo dell'appropriatezza d'uso dei farmaci, le note AIFA sono soggette ad una revisione ed aggiornamento continui, sulla base delle evidenze scientifiche emergenti. Nel corso del 2015 è stata modificata la Nota 79 (farmaci per il trattamento dell'osteoporosi). Complessivamente, la spesa sostenuta dal SSN per i medicinali con Nota ammonta a 61,0 euro pro capite.

Al 31 dicembre 2015 risultavano attivi 152 Registri di monitoraggio dei farmaci, compresi i Piani Terapeutici *web-based* (14). 108 Registri sono relativi alla tipologia di raccolta dati denominata *Drug-product monitoring Registry* e i restanti 30 alla tipologia, introdotta nel 2014, *Therapeutic Area Registry*.

### *Sezione 3. Fonte dei dati e metodi*

Nella sezione 3 il lettore potrà individuare le fonti e i metodi seguiti nella produzione delle centinaia di elaborazioni contenute nel Rapporto. Specifici paragrafi sono stati dedicati alla descrizione delle fonti informative che hanno contribuito alla composizione del quadro di utilizzazione dei medicinali in Italia.

### *Sezione 4. Appropriatelyzza d'uso dei farmaci: profili prescrittivi e di utilizzazione*

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace e nell'ambito delle sue indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento).

Qualsiasi monitoraggio sul consumo di medicinali non può prescindere dall'analisi dei profili di appropriatezza d'uso dei medicinali attraverso l'individuazione di indicatori idonei a sintetizzare sia le scelte prescrittive del medico, sia le modalità di utilizzazione del

farmaco da parte del paziente. A riguardo, nella sezione 4, oltre i dati epidemiologici sulle principali malattie croniche in Italia, sono descritti gli indicatori relativi alla prescrizione di medicinali e il monitoraggio dei profili di utilizzazione dei medicinali, sia in funzione delle caratteristiche geografiche, demografiche e cliniche del paziente, sia dell'aderenza al trattamento. Il lettore potrà individuare nei diversi ambiti terapeutici (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva, osteoporosi, depressione, ulcera peptica ed esofagite, stati di anemizzazione, artrite reumatoide, psoriasi, fibrillazione atriale e trombosi venosa profonda) l'impatto economico prodotto sulla spesa farmaceutica dalla modificazione dei loro indicatori.

#### *Sezione 5. Caratteristiche generali dell'uso dei farmaci in Italia*

Nel 2015 la spesa farmaceutica totale, pubblica e privata, è stata pari a 28,9 miliardi di euro, di cui il 76,3% rimborsato dal SSN. In media, per ogni cittadino italiano, la spesa per farmaci è ammontata a circa 476 euro.

La spesa farmaceutica territoriale complessiva, sia pubblica che privata, è in aumento rispetto all'anno precedente del +8,9% ed è stata pari a 21.778 milioni di euro.

La spesa pubblica, comprensiva della spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione diretta e per conto di classe A, è stata di 13.398 milioni di euro, ossia il 61,5% della spesa farmaceutica territoriale. Tale spesa ha registrato, rispetto all'anno precedente, un sensibile aumento del +13,1%, principalmente determinato da un aumento della spesa per i farmaci in distribuzione diretta e per conto (+51,4%), mentre è stato registrato un contenuto decremento della spesa farmaceutica convenzionata netta (-1,4%).

La spesa a carico dei cittadini, comprendente la spesa per compartecipazione (ticket regionali e differenza tra il prezzo del medicinale a brevetto scaduto erogato al paziente e il prezzo di riferimento), per i medicinali di classe A acquistati privatamente e quella dei farmaci di classe C, ha registrato un aumento del +2,9% rispetto al 2014. Ad influire sulla variazione è stato l'aumento della spesa per l'acquisto privato di medicinali di fascia A (+3,1%) e della spesa per i medicinali di Classe C con ricetta (+2,1%), associata ad un consistente aumento della spesa per i medicinali di automedicazione (+4,7%) a cui si aggiunge un lieve aumento della compartecipazione del cittadino (+1,4%).

La spesa per compartecipazione (ticket regionali e differenza tra il prezzo del medicinale a brevetto scaduto erogato al paziente e il relativo prezzo di riferimento) è stata pari a 1.521 milioni di euro, corrispondente a circa 25,0 euro pro capite.

Per l'assistenza convenzionata, nel corso del 2015 ogni giorno sono state consumate in media 1.114,9 dosi ogni mille abitanti, in aumento del +1,7% rispetto all'anno precedente, mentre in termini di confezioni è stato registrato un decremento del -0,2% (oltre 1 miliardo di confezioni nel 2015, corrispondente a 18,6 confezioni pro capite).

Per quanto riguarda l'assistenza territoriale complessiva, pubblica e privata, sono state dispensate circa 1,9 miliardi di confezioni, in leggero aumento rispetto all'anno precedente del +0,1%. Tale andamento è determinato principalmente dall'aumento delle

confezioni dei farmaci di classe A acquistate privatamente dal cittadino (+2,1%), dalla riduzione delle confezioni erogate in assistenza convenzionata (-0,2%) e delle confezioni dei farmaci in classe C con ricetta (-0,8%) e da un incremento dei farmaci di automedicazione (+0,8%).

Osservando le principali componenti della spesa farmaceutica convenzionata, si evidenziano, rispetto all'anno precedente, un incremento dei consumi (effetto quantità (DDD): +1,7%), una riduzione dei prezzi (effetto prezzi: -1,8%) e un leggero spostamento dei consumi verso farmaci con prezzo più basso (effetto mix positivo: -1,0%).

La spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche è risultata pari a 11,2 miliardi di euro (184,3 euro pro capite), con un incremento rispetto al 2014 del +24,5%.

La spesa e i consumi farmaceutici sono strettamente dipendenti dalla fascia di età di appartenenza del paziente; la fascia di età superiore ai 64 anni evidenzia una spesa pro capite a carico del SSN fino a 3 volte superiore al livello medio nazionale e oltre 6 volte rispetto alle fasce di età inferiori.

Tale risultato è dovuto al cambiamento della prevalenza d'uso dei farmaci, che passa da circa il 50% nei bambini e negli adulti fino ai 54 anni, a quasi il 90% nella popolazione anziana con età superiore ai 74 anni.

#### *Sezione 6. Consumi e spesa per classe terapeutica e dati epidemiologici*

I farmaci cardiovascolari scendono al terzo posto, in termini di spesa farmaceutica totale pubblica e privata (4.079 milioni di euro), mentre rimangono al primo posto in termini di consumo (534,3 DDD/1000 ab die). I farmaci antimicrobici sono diventati la prima categoria in termini di spesa farmaceutica con un valore pari a 4.402 milioni di euro. I farmaci antineoplastici e immunomodulatori rimangono al secondo posto, come nel 2014, in graduatoria tra le categorie terapeutiche a maggiore impatto di spesa farmaceutica complessiva (4.213 milioni di euro) e al primo posto per spesa pubblica. Altre categorie terapeutiche di rilievo per la spesa sono: i farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo (3.856 milioni di euro) e i medicinali per il sistema nervoso centrale (3.313 milioni di euro). Per l'assistenza convenzionata, le statine tra i farmaci per il sistema cardiovascolare, gli inibitori di pompa tra quelli dell'apparato gastrointestinale e metabolismo ed altri antiepilettici tra quelli del sistema nervoso centrale sono le categorie a maggior impatto sulla spesa. Per i farmaci antineoplastici la categoria a maggior impatto sulla spesa e sui consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie sono gli anticorpi monoclonali e per gli antimicrobici generali per uso sistemico gli altri antivirali, comprendenti, tra gli altri, i farmaci per il trattamento dell'epatite C.

#### *Sezione 7. Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei medicinali*

Dall'analisi della variabilità regionale, si osserva che i livelli più bassi di spesa territoriale, comprensiva della spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione diretta e per conto di classe A, sono stati registrati nella Provincia Autonoma di Bolzano (195,7 euro pro capite), mentre i valori più elevati sono quelli della Regione Campania (332,3 euro pro capite), rispetto ad una media nazionale di 262,8 euro pro

capite. Liguria (134,0 euro pro capite) e Molise (83,8 euro pro capite) rappresentano, rispettivamente, le Regioni con la più alta e più bassa spesa privata di farmaci (A, C, SOP e OTC).

Per quanto concerne i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, a fronte di una media nazionale di 184,3 euro pro capite, il *range* regionale oscilla tra il valore più basso di spesa della Valle d'Aosta di 143,6 euro e quello più alto delle Regioni Puglia e Sardegna di 224,4 euro pro capite.

Nel 2015 il consumo di farmaci a brevetto scaduto ha rappresentato il 69,8% dei consumi a carico del SSN: 75,5% dei consumi in regime di assistenza convenzionata e il 27,0% dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche. In termini di spesa, i farmaci a brevetto scaduto hanno costituito il 54,2% della spesa netta convenzionata, il 2,1% della spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e complessivamente il 21,4% della spesa pubblica.

I consumi sia dei farmaci a brevetto scaduto erogati in regime di assistenza convenzionata sia dei farmaci a brevetto scaduto acquistati dalle strutture sanitarie sono in aumento rispetto al 2014. Nel 2015, pantoprazolo, lansoprazolo e atorvastatina rappresentano i primi principi attivi a brevetto scaduto in termini di spesa convenzionata, mentre leuprolide, octreotide e gli elettroliti hanno costituito i principi attivi a maggior spesa tra i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche.

I dati del 2015 hanno confermato l'incremento nell'impiego di tutti i farmaci biosimilari, soprattutto delle epoetine (+49,0% rispetto al 2014) e della somatropina (+21,5%). Nel 2015 ha avuto inizio la commercializzazione di nuovi farmaci biosimilari: i biosimilari dell'infliximab e della follitropina alfa.

I farmaci di classe C con ricetta hanno registrato una spesa pro capite di 49,9 euro, in aumento rispetto al 2014 del +2,5%, mentre la spesa per i farmaci di automedicazione (SOP e OTC) è stata pari a 39,9 euro pro capite, registrando un incremento del +4,6%. Tra i farmaci di classe C con ricetta nel 2015 registrano la maggior spesa i derivati benzodiazepinici, in particolare gli ansiolitici (381,6 milioni di euro), seguiti dai farmaci usati per la disfunzione erettile (263,9 milioni di euro) e dalle associazioni fisse estroprogestiniche (208,5 milioni di euro); tadalafil, paracetamolo, lorazepam, e alprazolam sono i quattro principi attivi a maggior spesa nel 2015. Sul lato dei farmaci di automedicazione, diclofenac (149,5 milioni di euro), ibuprofene (128,4 milioni di euro) e paracetamolo (116,8 milioni di euro) sono i principi attivi che hanno registrato la più alta spesa.

Nel 2015 la Regione Abruzzo è l'unica che continua a non utilizzare la distribuzione in nome e per conto. La spesa per la distribuzione diretta e per conto, pari nel 2015 a 7,8 miliardi, è rappresentata quasi per la totalità dai farmaci in classe A (63,2%) e di classe H (35,9%), mentre costituiscono una quota residuale i farmaci di classe C (0,9%). Sofosbuvir, il fattore VIII di coagulazione del sangue umano da ingegneria genetica ed adalimumab compaiono ai primi posti nella lista dei principi attivi a maggior spesa, con, rispettivamente, 1.184,1, 258,9 e 258,4 milioni di euro.



Per quanto riguarda l'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale, che ammonta a 3,0 miliardi nel 2015, ben 15 principi attivi appartenenti alla categoria degli antineoplastici ed immunomodulatori compaiono nella lista dei primi trenta principi attivi a maggior spesa nel 2015, con trastuzumab, bevacizumab e rituximab ai primi tre posti.

#### *Sezione 8. Monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci*

Il monitoraggio del consumo dei farmaci è strettamente connesso alle attività di farmacovigilanza, volte a sorvegliare costantemente il profilo di sicurezza di un farmaco dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. Per tale ragione, nel Rapporto vengono presentati i dati relativi all'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Il tasso di segnalazione è stato di 817 segnalazioni per milione di abitanti; nel corso dell'anno 2015 si osserva una riduzione del tasso complessivo di segnalazioni pari al -2,9%.

La maggior parte delle segnalazioni avvenute nel 2015 ha riguardato la categoria degli antineoplastici ed immunomodulatori (25,1%), degli antimicrobici (14,8%), del sangue (14,5%) e del sistema nervoso centrale (14,3%). L'AIFA, in collaborazione con i Centri Regionali di FV, ha continuato l'analisi periodica delle segnalazioni contenute non soltanto all'interno della RNF, ma anche in EudraVigilance, con particolare attenzione ai principi attivi per i quali l'Italia è stata nominata Lead Member State per l'Europa.

Inoltre, nel 2015 è stata dedicata una particolare attenzione alle attività volte a garantire una maggiore trasparenza e tempestività delle informazioni di Farmacovigilanza, così come previsto dalle nuove disposizioni normative.

Tali risultati confermano che gli sforzi compiuti nel corso degli anni per aumentare la sensibilità verso la farmacovigilanza da parte degli operatori sanitari e dei pazienti sono stati fatti nella giusta direzione ed è importante che tutte le parti coinvolte continuino a cooperare, con l'obiettivo di assicurare un continuo monitoraggio della sicurezza dei medicinali, al fine di promuovere la tutela della salute pubblica.

## **Sezione 1**

# **Regolamentazione dell'assistenza farmaceutica in Italia**

## 1.1 L'Agenzia Italiana del Farmaco

A partire dal 2004, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)). La mission dell'AIFA si articola nei seguenti punti:

1. Contribuire alla tutela della salute attraverso i farmaci
2. Garantire l'equilibrio economico di sistema tramite il rispetto dei tetti di spesa farmaceutica programmati
3. Garantire l'unitarietà sul territorio del sistema farmaceutico
4. Promuovere la ricerca indipendente sui farmaci e gli investimenti R&S in Italia
5. Rafforzare l'autorevolezza dell'AIFA in ambito nazionale e internazionale

Gli obiettivi che l'AIFA intende perseguire per ogni punto della sua mission sono stati individuati e descritti nell'ambito del "Piano di attività per l'anno 2015 dell'Agenzia Italiana del Farmaco", disponibile on-line al seguente link: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/piano\\_attivita\\_AIFA\\_2015\\_del.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/piano_attivita_AIFA_2015_del.pdf)

L'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia sono definiti dal proprio regolamento, adottato con delibera del Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia del 6 novembre 2014, n. 41, approvato dai Ministeri vigilanti e pubblicato sulla G.U. n. 22 del 28 gennaio 2015 (Serie Generale), disponibile on-line al seguente link:

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Regolamento\\_AIFA.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Regolamento_AIFA.pdf).

Il citato regolamento ha previsto la riorganizzazione dell'Agenzia in:

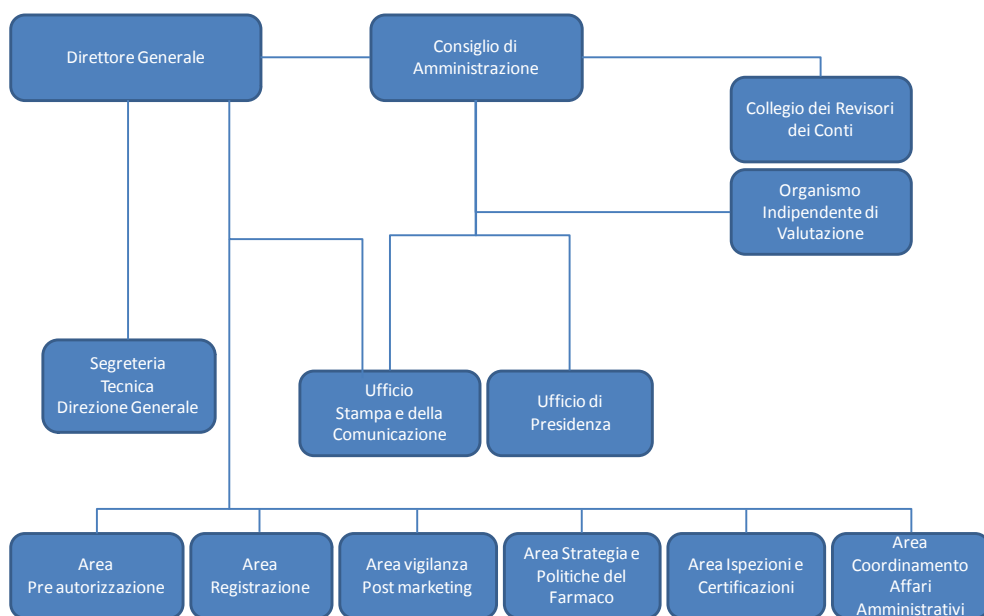
- a) Quattordici Uffici dirigenziali non generali, raggruppati in cinque Aree Tecnico-Scientifiche e una di Coordinamento degli Affari Amministrativi, in modo e al fine di assicurare e garantire la completezza, l'unitarietà e l'integrità dei processi decisionali e dei provvedimenti connessi alle funzioni istituzionali di competenza dell'Agenzia;
- b) Un Ufficio di Presidenza, di livello dirigenziale non generale;
- c) Un Ufficio Stampa e della Comunicazione di livello dirigenziale non generale;
- d) Due Uffici dirigenziali di livello non generale con funzioni di staff alla Direzione Generale: Ufficio di Segreteria Tecnica della Direzione Generale e Ufficio Affari Legali;
- e) Quattordici Unità dirigenziali di livello non generale, da attribuire con contratti di consulenza, studio e ricerca, di cui al successivo articolo 15, comma 3, ai sensi di quanto previsto dall'articolo 19, comma 10, del decreto legislativo n. 165/2001, entro il contingente dei dirigenti di II fascia previsto nella dotazione organica dell'Agenzia.

Sono stati previsti, nell'ambito dell'Agenzia, i seguenti Uffici ed Unità di natura dirigenziale non generale, con funzioni di staff diretti ad assicurare supporto alle attività della Direzione Generale, delle Aree funzionali dell'AIFA e degli Organismi ivi operanti:

- Ufficio di Segreteria Tecnica della Direzione Generale
- Ufficio Affari Legali
- Unità Dirigenziale di coordinamento delle Segreterie degli Organismi collegiali operanti presso l'AIFA
- Unità Dirigenziale per i rapporti internazionali
- Unità dirigenziale per l'information technology (IT)

Nella Figura 1.1. viene illustrata l'attuale organizzazione dell'Agenzia, con le Aree che la compongono.

**Figura 1.1.** Organizzazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco



Il Decreto del Ministro della Salute 29 Marzo 2012, n. 53 ("Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'articolo 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111", pubblicato sulla G.U. n. 106 dell'8 maggio 2012 (Serie Generale), ha introdotto delle variazioni sul versante della composizione della Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) descritte all'articolo 3, comma 5: "La Commissione consultiva tecnico-scientifica e il Comitato prezzi e rimborso sono nominati con decreto del Ministro della Salute, e sono composti ciascuno da dieci membri di cui tre designati dal Ministro della Salute, uno dei quali con funzioni di presidente, uno dal Ministro dell'economia e delle finanze e quattro dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di

*Bolzano. Sono componenti di diritto il direttore generale dell'Agenzia e il presidente dell'Istituto superiore di sanità. I componenti non di diritto durano in carica tre anni, rinnovabili consecutivamente per una sola volta. I componenti non di diritto della Commissione consultiva tecnico-scientifica sono scelti tra persone di comprovata e documentata competenza tecnico-scientifica almeno quinquennale nel settore della valutazione dei farmaci. I componenti non di diritto del Comitato prezzi e rimborso sono scelti tra persone di comprovata professionalità ed esperienza almeno quinquennale nel settore della metodologia di determinazione del prezzo dei farmaci, dell'economia sanitaria e di farmacoeconomia nonché dell'organizzazione sanitaria e tra esperti in diritto sanitario."*

Il Regolamento di funzionamento delle Commissioni consultive dell'AIFA è stato adottato con delibera del Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia del 18 dicembre 2009, n. 27 e successivamente modificato con delibera del 20 gennaio 2014 n. 7. Di seguito sono elencate le funzioni che le due Commissioni sono chiamate a svolgere:

- La **Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS)** esprime la valutazione tecnico-scientifica per la definizione del valore terapeutico dei medicinali e delle successive modifiche ai fini dell'autorizzazione di un medicinale; si pronuncia in merito alle sperimentazioni cliniche ed alle risultanze delle attività di farmacovigilanza; fornisce parere vincolante sul valore terapeutico dei medicinali definendo il *place in therapy*, ovvero il ruolo del medicinale nello specifico contesto terapeutico; definisce i criteri per l'attribuzione del requisito d'innovatività ed esprime parere vincolante in merito al grado d'innovatività di un medicinale; esprime parere vincolante sul regime di fornitura, dando specifiche raccomandazioni circa le modalità di dispensazione; definisce la classificazione dei medicinali al fine della rimborsabilità da parte del SSN, ed esprime parere in ordine all'elenco dei farmaci rimborsabili dal Servizio Sanitario anche al fine della revisione del Prontuario Farmaceutico Nazionale; formula suggerimenti tecnici al fine della redazione dei piani terapeutici e segnala l'opportunità di inclusione di un medicinale nell'elenco dei prodotti in PHT; individua i parametri tecnici al fine dell'eventuale applicazione del meccanismo di rimborso condizionato; esprime, su richiesta del Direttore Generale o del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA, parere in ordine a questioni tecnico-scientifiche di particolare rilevanza (art. 1 del sopra citato Regolamento),
- Il **Comitato Prezzi e Rimborso (CPR)** svolge attività di supporto tecnico-consulativo all'Agenzia ai fini della contrattazione; istruisce la pratica negoziale dei prezzi dei farmaci, sulla base della documentazione prodotta dagli Uffici, tenendo conto del dossier proposto dal richiedente e in base ai criteri stabiliti dalla CTS relativamente al *place in therapy*, innovatività e regime di fornitura. Inoltre, il Comitato propone un accordo negoziale nel quale è indicato il prezzo, il regime di fornitura, eventuali elementi di rimborsabilità condizionata indicati dalla CTS e la classe di appartenenza ai fini del rimborso che viene sottoposto alla contrattazione con l'azienda titolare di AIC; formula pareri tecnici di natura farmaco-economica, ivi comprese valutazioni di costo-efficacia e costo-utilità e di budget impact, anche sulla base di giudizi multidimensionali, formula pareri in ordine al contenimento del tetto di spesa farmaceutica, procede al monitoraggio periodico del tetto

stesso; formula pareri in merito alla verifica delle condizioni di rimborsabilità e prezzo dei medicinali alla scadenza dell'accordo negoziale (art. 6 del sopra citato Regolamento).

Il Decreto del Ministro della Salute 29 marzo 2012, n. 53 ha individuato, inoltre, i servizi che l'AIFA può rendere nei confronti di terzi:

- attività nazionale di consulenza scientifica;
- attività di formazione e formazione continua per operatori di settore;
- analisi di ricerche e studi di settore;
- attività editoriali.

Con delibera del 13 febbraio 2013 n. 5 il Consiglio di Amministrazione ha approvato il Regolamento per la disciplina dei servizi resi nei confronti di terzi, che aggiorna l'elenco dei servizi e stabilisce la misura degli importi dei corrispettivi.

L'AIFA si è dotata di un'estesa regolamentazione che disciplina il conflitto di interesse, applicabile sia al personale dell'Agenzia, sia ad ogni esperto esterno e singolo componente delle commissioni consultive. In particolare, allo schema di regolamento approvato dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA con delibera del 26 gennaio 2012 n. 7 (pubblicato sulla G.U. n. 67 del 20 marzo 2012), in accordo con la policy dell'Agenzia Europea dei Medicinali sulla regolamentazione dei conflitti di interesse dei membri e degli esperti dei Comitati scientifici - EMA/513078/2010 del 13 ottobre 2010 e la successiva modifica EMA/626261/2014 del 10 ottobre 2014, entrata in vigore il 30 gennaio 2015-, ha fatto seguito il nuovo Regolamento, definitivamente adottato con delibera del Consiglio di Amministrazione dell'Agenzia del 25 marzo 2015 n. 7, approvato dai Ministeri vigilanti, pubblicato sulla G.U. n. 111 del 15 maggio 2015 (Serie Generale), nonché sul sito istituzionale dell'Agenzia. Il Regolamento stabilisce tre macro-livelli di rischio: "interessi diretti dichiarati" (livello 3), "interessi indiretti dichiarati" (livello 2) e "nessun interesse dichiarato" (livello 1). Per quanto riguarda il livello 3, la nuova versione del Regolamento introduce tre diverse categorie. La prima ricomprende i soggetti che hanno ricoperto un ruolo da leader in un precedente impiego nell'industria farmaceutica, di tipo manageriale o legato allo sviluppo di un prodotto specifico, stabilendo il divieto illimitato di coinvolgimento nelle attività dell'AIFA sulla totalità dei farmaci commercializzati dall'azienda in questione o su un prodotto specifico. La seconda categoria riguarda coloro che hanno dichiarato di possedere interessi finanziari o familiari o di aver ricevuto fondi o sovvenzioni da un'azienda: in questo caso gli interessi decadono dopo 3 anni, periodo al termine del quale è possibile essere coinvolti nell'attività dell'Agenzia. La terza categoria comprende interessi dichiarati che non rientrino nelle due fattispecie precedenti: in questo caso il livello di coinvolgimento viene valutato caso per caso a seconda del ruolo del dichiarante.

Inoltre, in data 1 agosto 2014 l'Agenzia ha pubblicato il proprio Codice di comportamento, che va ad integrare i contenuti del Codice di comportamento generale dei dipendenti pubblici di cui al D.P.R. del 16 aprile 2013, n. 62 (pubblicato sulla G.U. n. 129 del 4 giugno 2013).

L'AIFA già da qualche anno soddisfa pienamente i requisiti previsti dalle "Linee Guida per i siti web della PA" (2011), ponendosi al primo posto nella classifica della trasparenza delle Amministrazioni Centrali dello Stato pubblicata sul sito del Governo Italiano "La bussola della trasparenza dei Siti Web".

## 1.2 Modalità di registrazione dei farmaci

La disponibilità di un medicinale per un cittadino italiano implica il rilascio da parte dell'AIFA dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Ciò può avvenire attraverso due distinte modalità di registrazione: comunitaria e nazionale. La procedura comunitaria prevede l'ottenimento di una AIC dei medicinali secondo procedure che coinvolgono tutti i Paesi membri UE (procedura centralizzata), o parte di essi (procedura di mutuo riconoscimento e decentrata).

La **procedura centralizzata** prevede che l'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*), attraverso il suo Comitato Scientifico (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*), effettui una valutazione scientifica della documentazione presentata dall'azienda farmaceutica (il richiedente), verifichi il rapporto beneficio/rischio sulla base dei dati di efficacia e sicurezza del medicinale ed esprima un parere entro un arco di tempo predefinito. Per medicinali di elevato interesse per la salute pubblica, in particolare sotto il profilo dell'innovazione terapeutica, per i quali esiste un bisogno clinico non soddisfatto e non siano disponibili alternative terapeutiche, può essere seguita, su richiesta dell'azienda farmaceutica, una procedura di valutazione accelerata. La domanda di valutazione accelerata presentata dal richiedente, debitamente motivata, deve essere approvata dal CHMP.

Il parere espresso dal CHMP viene trasmesso alla Commissione Europea, che emana una Decisione definitiva in merito all'AIC del medicinale con carattere vincolante per tutti gli Stati membri.

Per alcune specifiche categorie di medicinali (farmaci impiegati per il trattamento di malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali, da utilizzare in situazioni di emergenza in risposta a minacce per la salute pubblica, o farmaci designati orfani), pur non essendo disponibili dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia, può essere rilasciata un'approvazione alla commercializzazione subordinata alla presentazione di ulteriori dati (*Conditional Approval*). In questi casi, condizione irrinunciabile è che il rapporto beneficio/rischio associato al trattamento sia positivo sulla base dei dati già disponibili, esista un bisogno clinico non soddisfatto a cui il medicinale risponde, vi sia la possibilità concreta che dati clinici completi vengano forniti ed il beneficio per la salute pubblica derivante dalla disponibilità immediata del farmaco sia superiore al rischio rappresentato dalla necessità di acquisire in futuro dati supplementari. L'autorizzazione subordinata a condizioni ha validità annuale ed il suo rinnovo dipende dall'esito della valutazione degli ulteriori dati forniti a completamento del profilo di efficacia e sicurezza del medicinale. Successivamente, nel momento in cui l'azienda farmaceutica avrà presentato la documentazione mancante su efficacia e sicurezza, l'AIC subordinata a condizioni potrà essere convertita in una *Normal Approval*.

Nel caso in cui fattori quali la rarità dell'indicazione terapeutica, il grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche e i principi deontologici non consentano di raccogliere informazioni complete sull'efficacia e la sicurezza del medicinale nelle normali condizioni d'impiego, l'AIC può essere concessa in condizioni eccezionali (*Under Exceptional Circumstances*). Tale autorizzazione è possibile a condizione che venga presentato un dettagliato programma di studi, i cui risultati costituiranno la base per la rivalutazione annuale del rapporto beneficio/rischio del medicinale; inoltre, ai fini dell'AIC, devono essere garantiti specifici piani di minimizzazione del rischio per assicurare la sicurezza del medicinale e predisposte le adeguate misure di farmacovigilanza che permettano l'individuazione rapida e puntuale di qualsiasi evento avverso/incidente connesso con la somministrazione del farmaco.

L'AIC tramite procedura centralizzata è obbligatoria per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, terapie avanzate, medicinali orfani, e per le nuove sostanze attive per il trattamento di patologie quali sindrome da immunodeficienza acquisita, cancro, malattie neurodegenerative, diabete, patologie autoimmuni, altre disfunzioni immunitarie e malattie di origine virale. Tale procedura è facoltativa per le altre categorie di medicinali, in particolare per medicinali già noti, ma sviluppati per un'indicazione terapeutica diversa, medicinali che rappresentano un'innovazione importante, medicinali di particolare interesse per la salute pubblica, medicinali equivalenti e biosimilari di medicinali di riferimento autorizzati con procedura centralizzata e per medicinali che contengono una nuova sostanza farmacologicamente attiva non autorizzata da nessuno Stato membro al 1 gennaio 1995 per indicazioni terapeutiche che non ricadono nell'obbligatorietà della procedura centralizzata.

La procedura europea di **mutuo riconoscimento** si basa sul principio dell'estensione dell'AIC di un medicinale da uno Stato membro verso altri Stati. Quando l'AIC di un medicinale è rilasciata in un Paese dell'UE da un organismo nazionale competente (in Italia l'AIFA), l'azienda farmaceutica titolare può richiedere l'estensione di tale autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più stati dell'UE, sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco. Tale Stato è detto "di riferimento" (*Reference Member State, RMS*), in quanto predispone il rapporto di valutazione scientifica che sarà poi sottoposto ad accettazione da parte degli altri Stati membri. Gli Stati in cui viene richiesta l'estensione dell'autorizzazione sono denominati "Paesi interessati" (*Concerned Member State, CMS*).

Uno Stato membro interessato può sollevare obiezioni qualora ritenga che sussistano fondati motivi per supporre che l'AIC di un determinato medicinale possa costituire un rischio per la salute pubblica.

Diversamente dalla procedura di mutuo riconoscimento, con l'**AIC decentrata** il medicinale non deve essere preventivamente autorizzato in uno Stato membro per poi avere l'estensione dell'autorizzazione ad altri Paesi membri dell'UE; infatti, la domanda viene presentata contemporaneamente nello Stato di riferimento e in uno o più Paesi dell'UE.

La **procedura nazionale** determina il rilascio dell'AIC di un medicinale la cui validità è riconosciuta dallo Stato italiano ed è commerciabile solo nel territorio nazionale. Il



procedimento per il rilascio dell'autorizzazione è dettato dalle norme vigenti, le quali prevedono che l'AIFA verifichi la conformità della documentazione presentata dalla ditta richiedente secondo i criteri indicati da direttive e raccomandazioni dell'UE e, inoltre, accerti che il medicinale sia prodotto secondo le norme di buona fabbricazione, i materiali (principio attivo e altri costituenti) siano idonei, i metodi di controllo impiegati dal fabbricante siano pertinenti. La normativa di riferimento in materia è rappresentata dal Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante: "Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE e successive modifiche".

La normativa vigente stabilisce che l'AIFA debba acquisire, sui medicinali di cui è richiesta l'AIC, il parere della CTS ai fini della definizione del regime di fornitura. Dal 2013, con l'introduzione del D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazione dalla Legge dell'8 novembre 2012, n. 189 (cosiddetto "Decreto Balduzzi"), i medicinali di nuova autorizzazione sono classificati in fascia C-NN, sezione dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, nelle more della presentazione di domanda di rimborsabilità da parte del SSN.

Il numero di procedure di autorizzazione completate nel corso del 2015 sono riportate nella tabella 1.2.1. Per le procedure centralizzate è stato registrato un incremento di oltre il 30% rispetto al 2014; analogamente, vi è stato un aumento delle autorizzazioni con procedura nazionale (+6,7%). Si sono ridotte, al contrario, sebbene lievemente, le autorizzazioni con procedura di mutuo riconoscimento e decentrata (-1,2%)

**Tabella 1.2.1.** Numero di autorizzazioni rilasciate nel periodo 2014-2015 in funzione del tipo di procedura

Procedura	2014	2015	Inc. % 2015	Var. % 2015-2014
Centralizzata*	70	93	14,4	32,9
Mutuo riconoscimento e decentrata	432	427	66,0	-1,2
Nazionale	119	127	19,6	6,7
<b>Totale</b>	<b>621</b>	<b>647</b>	<b>100</b>	<b>4,2</b>

\* il numero è calcolato sulla base della data della Decisione della Commissione Europea

La singola autorizzazione si riferisce a tutte le confezioni di una singola specialità medicinale, solo alcune confezioni sono poi effettivamente rimborsate e commercializzate.

Nella tabella 1.2.2 viene riportato, per ciascuna tipologia di procedura, il numero di richieste di AIC pervenute e la variazione registrata nel 2015, rispetto all'anno precedente. Complessivamente, durante il 2015, il numero di richieste di autorizzazione all'immissione in commercio è aumentato rispetto all'anno precedente del +9,2%. Tale incremento è dipeso principalmente dall'aumento delle richieste di autorizzazione attraverso la procedura di autorizzazione nazionale (+15,5%). Sono risultate in aumento anche le

richieste di autorizzazione con procedura di mutuo riconoscimento e decentrata (+7,1%) e le richieste di autorizzazione con procedura centralizzata (+11,1%).

**Tabella 1.2.2.** Numero di richieste di autorizzazione pervenute nel periodo 2014-2015 in funzione del tipo di procedura

<b>Procedura</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>Inc. % 2015</b>	<b>Var. % 2015-2014</b>
Centralizzata*	99	110	17,1	11,1
Mutuo riconoscimento e decentrata	394	422	65,5	7,1
Nazionale	97	112	17,4	15,5
<b>Totale</b>	<b>590</b>	<b>644</b>	<b>100</b>	<b>9,2</b>

\*Fonte: European Medicines Agency Annual Report 2014, 2015

Allo scopo di fornire un quadro d'insieme dei medicinali autorizzati tramite procedura centralizzata nel corso del 2015, di seguito è riportata una sintesi articolata per classe farmacologica o per area terapeutica. Per informazioni più dettagliate, si rimanda il lettore alla consultazione della documentazione disponibile sul sito dell'EMA (<http://www.ema.europa.eu/>).

Sono esclusi da questa trattazione tutti i medicinali autorizzati nel corso del 2015 con una composizione uguale a quella di un altro medicinale già autorizzato nell'ambito dell'UE (*Informed Consent Application*), così come le associazioni a dose fissa di principi attivi autorizzati all'immissione in commercio negli anni precedenti per le stesse indicazioni terapeutiche ed i farmaci equivalenti/biosimilari (elencati in Tabella 1.2.3).

**Tabella 1.2.3.** Associazioni a dose fissa di principi attivi già in commercio per le stesse indicazioni terapeutiche, farmaci equivalenti/biosimilari e farmaci *Informed Consent* autorizzati nel 2015

n.	Medicinale	Principio attivo
<i>Associazioni a dose fissa di principi attivi già in commercio per le stesse indicazioni terapeutiche (n=5)</i>		
1	Synjardy	empagliflozin/metformina
2	Raplixa	fibrinogeno umano/trombina umana
3	Evotaz	atazanavir solfato/cobicistat
4	Dutrebis	lamivudina/raltegravir sale di potassio
5	Numient	levodopa/carbidopa
<i>Associazioni a dose fissa di principi attivi già in commercio per le stesse indicazioni terapeutiche e Informed Consent (n=1)</i>		
6	Ebymect	dapagliflozin propanediolo monoidrato/metformina cloridrato
<i>Farmaci equivalenti (n=22)</i>		
7	Clopidogrel ratiopharm	clopidogrel idrogenosolfato
8	Cinacalcet Mylan	cinacalcet cloridrato
9	Voriconazole Hospira	voriconazolo
10	Pemetrexed Hospira	pemetrexed
11	Pemetrexed Lilly	pemetrexed
12	Pemetrexed Medac	pemetrexed
13	Pemetrexed Sandoz	pemetrexed disodico
14	Ciambra	pemetrexed
15	Taxespira (ex Docetaxel Hospira UK Limited )	docetaxel
16	Bortezomib Accord	bortezomib
17	Pregabalin Accord	pregabalin
18	Pregabalin Mylan	pregabalin
19	Pregabalin Mylan Pharma	pregabalin
20	Pregabalin Sandoz	pregabalin
21	Pregabalin Sandoz GmbH	pregabalin
22	Pregabalin Zentiva	pregabalin
23	Aripiprazolo Accord	aripiprazolo
24	Aripiprazolo Pharmathen	aripiprazolo
25	Aripiprazolo Sandoz	aripiprazolo
26	Aripiprazolo Zentiva	aripiprazolo
27	Duloxetina Mylan	duloxetina
28	Duloxetina Zentiva	duloxetina
<i>Informed Consent (n=5)</i>		
29	Edistride	dapagliflozin propanediolo monoidrato
30	Rasagilina	rasagilina
31	Ivabradine Anpharm	ivabradina
32	Sevelamer carbonate Zentiva	sevelamer carbonato
33	Tasermity	sevelamer cloridrato

### **Apparato gastrointestinale e metabolismo**

**Akynzeo**, associazione a dosi fisse dei principi attivi *netupitant e palonosetron*, è un medicinale usato per prevenire la nausea e il vomito in pazienti oncologici adulti trattati con chemioterapia. Netupitant blocca i recettori della neurochinina 1 che si trovano nel sistema nervoso e sono responsabili della fase ritardata di nausea e vomito (dopo le prime 24 ore); palonosetron blocca i recettori serotoninergici presenti nell'intestino che sono responsabili della fase immediata di nausea e vomito (entro le prime 24 ore). L'efficacia e la sicurezza clinica di Akynzeo somministrato per via orale, sono state stabilite in 2 studi registrativi in cui Akynzeo è stato confrontato con palonosetron in monoterapia ed in entrambi i bracci era somministrato anche betametassone. Nel primo studio il 90% dei pazienti che aveva assunto Akynzeo non ha avuto episodi di vomito nei 5 giorni successivi all'inizio di una chemioterapia altamente emetogena rispetto al 77% dei pazienti che aveva assunto palonosetron in monoterapia. Il secondo studio ha esaminato gli effetti di Akynzeo in 1.455 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena. L'88% circa dei pazienti che aveva assunto Akynzeo non ha avuto episodi di vomito il primo giorno dopo il primo ciclo di chemioterapia, rispetto all'85% dei pazienti che aveva assunto palonosetron in monoterapia. Le percentuali si riducevano al 77% nel gruppo Akynzeo e al 70% nel gruppo palonosetron, dal 2° al 5° giorno dopo il primo ciclo di chemioterapia.

**Kolbam**, principio attivo *acido colico*, è indicato per il trattamento di lunga durata di adulti e bambini a partire da un mese di età che non sono in grado di produrre sufficienti quantità di acidi biliari primari come l'acido colico dovuto al deficit congenito dei seguenti enzimi epatici: sterolo 27-idrossilasi, 2-metilacil-CoA racemasi o colesterolo 7 $\alpha$ -idrossilasi. Quando c'è un'insufficienza di acidi biliari primari, l'organismo produce acidi biliari anomali che possono danneggiare il fegato e generare un'insufficienza epatica con conseguenze potenzialmente letali. L'acido colico contenuto in Kolbam sostituisce l'acido colico mancante nell'organismo del paziente. In uno studio condotto su 52 pazienti con deficit congeniti della sintesi degli acidi biliari primari, Kolbam ha dimostrato di ridurre la quantità di acidi biliari anomali e di migliorare la funzione epatica alleviando la sintomatologia. Poiché il numero di pazienti in Europa affetti da deficit congeniti della sintesi degli acidi biliari primari è basso (0,07 su 10.000), la malattia è considerata "rara" e Kolbam è stato qualificato come "medicinale orfano". Considerata la difficoltà di ottenere informazioni complete a causa della rarità della patologia, Kolbam è stato approvato in circostanze eccezionali: l'istituzione di un registro per raccogliere i dati di sicurezza a lungo termine insieme al monitoraggio addizionale contribuiranno a confermare la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

**Mysimba**, associazione a dosi fisse dei principi attivi *naltrexone e bupropione*, è indicato, in aggiunta alla dieta e all'attività fisica, per promuovere la gestione del peso corporeo in pazienti adulti obesi (con un indice di massa corporea-BMI- pari o superiore a 30) o in sovrappeso (BMI compreso tra 27 e 30) e con complicanze correlate al peso quali diabete, livelli anormalmente alti di grassi nel sangue o ipertensione arteriosa. Il trattamento con Mysimba deve essere interrotto dopo 16 settimane se i pazienti non hanno perso almeno il 5% del loro peso iniziale. Naltrexone e bupropione agiscono sulle parti del cervello che controllano l'assunzione di cibo e il bilancio energetico riducendo il piacere associato al

consumo di cibo. L'efficacia e sicurezza di Mysimba sono state dimostrate nell'ambito di 4 studi in doppio cieco, controllati con placebo su 4.500 pazienti obesi o in sovrappeso. In 3 di questi studi il calo ponderale medio dei pazienti trattati con Mysimba era compreso tra il 3,7% e il 5,7% rispetto all'1,3%-1,9% osservato nei pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti trattati con Mysimba che hanno perso almeno il 5% del peso iniziale era compresa tra il 28% e il 42% rispetto al 12%-14% dei pazienti trattati con placebo. Circa il 13%-22 % dei soggetti trattati con Mysimba ha perso almeno il 10% del peso iniziale rispetto al 5%-6% dei soggetti trattati con placebo. Nel quarto studio che prevedeva un ciclo più intenso di incontri col medico, la perdita di peso complessiva è stata maggiore nel corso dello studio: l'8,1% con Mysimba e il 4,9 % con placebo. Il 46% e il 30% circa dei pazienti trattati con Mysimba hanno raggiunto, rispettivamente, una riduzione del peso del 5% e del 10% a confronto, rispettivamente, del 34% e del 17% ottenuta dai soggetti trattati con placebo.

**Saxenda**, principio attivo *liraglutide*, è indicato, in aggiunta alla dieta e all'attività fisica, per promuovere la gestione del peso corporeo in pazienti adulti obesi (con un indice di massa corporea -BMI- pari o superiore a 30); o in sovrappeso (BMI compreso tra 27 e 30) e con complicanze correlate al peso quali diabete, livelli anormalmente alti di grassi nel sangue, ipertensione arteriosa o apnea ostruttiva nel sonno. In 4 studi, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, Saxenda, assunto alla dose giornaliera di 3 mg per via sottocutanea, ha determinato una riduzione del peso corporeo del 7,5% rispetto alla riduzione del 2,3% osservata nei pazienti trattati con placebo. Nei soggetti trattati con Saxenda si è registrato un calo continuo del peso corporeo nelle prime 40 settimane di trattamento, al termine del quale il peso raggiunto è stato mantenuto. Il calo ponderale è stato più pronunciato nelle donne rispetto agli uomini.

**Kanuma**, principio attivo *sebelipasi alfa* lipasi acida lisosomiale umana ricombinante, è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti di tutte le età affetti da deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL). Il deficit di LAL è una malattia genetica da accumulo lisosomiale di esteri del colesterolo e trigliceridi caratterizzata da una marcata riduzione o una perdita dell'attività di LAL, danno epatico, malassorbimento e deficit di crescita, con rapida progressione della malattia nell'arco di settimane. Quando il deficit enzimatico si rileva nei neonati, la malattia è generalmente letale nei primi 6 mesi di vita. L'efficacia di sebelipasi alfa è stata dimostrata sia in neonati con malattia in rapida progressione, sia in bambini e adulti con deficit di LAL. In uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo la sopravvivenza di neonati trattati con Kanuma (67% di sopravvivenza a 12 mesi) è stata paragonata con una coorte storica di neonati non trattati affetti da deficit di LAL con caratteristiche simili (0% di sopravvivenza a 12 mesi). Inoltre, sono stati osservati miglioramenti dei livelli plasmatici delle transaminasi e dell'albumina, diminuzione della linfadenopatia ed incremento ponderale. In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 66 bambini e adulti affetti da deficit di LAL, il trattamento con sebelipasi alfa ha indotto un miglioramento statisticamente significativo dei livelli di colesterolo, trigliceridi e transaminasi (la normalizzazione dei livelli di ALT era l'obiettivo primario) rispetto al gruppo placebo, al termine del periodo di studio di 20 settimane. Poiché il numero di pazienti affetti da deficit di LAL in Europa è

basso (0,2 su 10.000), la malattia è considerata “rara” e Kanuma è stato qualificato come “medicinale orfano”.

**Strensiq**, principio attivo *asfotase alfa* umana ricombinante, è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine nei pazienti adulti e pediatrici con ipofosfatasi ad esordio pediatrico, in particolare per il trattamento delle manifestazioni ossee della malattia. L'ipofosfatasi è una malattia genetica, severa e potenzialmente fatale, causata da una o più mutazioni con perdita di funzione del gene che codifica per la fosfatasi alcalina non tessuto-specifica. Somministrato per via sottocutanea asfotase alfa agisce promuovendo la mineralizzazione dello scheletro nei pazienti affetti da ipofosfatasi. L'efficacia e la sicurezza di Strensiq sono state dimostrate in tre studi clinici, dei quali due in aperto non randomizzati e uno in aperto randomizzato. Nei primi due studi, in pazienti di età compresa tra 0,5 e 12 anni, con esordio della malattia intorno a 6 mesi, il trattamento con asfotase alfa ha determinato un miglioramento dei cambiamenti radiografici ed un apparente recupero persistente in altezza alla settimana 24 rispetto al basale. Il terzo studio, condotto in pazienti di età compresa tra 13 e 66 anni con esordio della malattia variabile, ha dimostrato che il trattamento con asfotase alfa ha portato ad una diminuzione del tempo medio di mineralizzazione alla settimana 48 rispetto al basale. Poiché il numero dei pazienti affetti da ipofosfatasi in Europa è basso (1 su 300.000), la malattia è considerata “rara” e Strensiq è stato qualificato come “medicinale orfano”. Considerata la difficoltà di ottenere informazioni complete a causa della rarità dell'ipofosfatasi, Strensiq è stato approvato in circostanze eccezionali: l'istituzione di un registro per raccogliere i dati di sicurezza a lungo termine insieme al monitoraggio aggiuntivo cui il medicinale è sottoposto contribuiranno a confermare la sicurezza e l'efficacia di Strensiq.

**Ravicti**, principio attivo *glicerolo fenilbutirrato*, è indicato come terapia aggiuntiva per il trattamento cronico di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 mesi con disturbi del ciclo dell'urea (UCD), incluse le carenze di carbamoil fosfato sintetasi, ornitina carbamiltransferasi, argininosuccinato sintetasi, argininosuccinato liasi, arginasi I e carenza di ornitina translocasi (sindrome iperornitinemia-iperammoniemia-omocitrullinuria), che non possono essere gestiti soltanto con la restrizione proteica e/o con l'integrazione di aminoacidi nella dieta. Ravicti deve essere usato in associazione a un regime dietetico ipoproteico e, in alcuni casi, a integratori alimentari (per esempio, integratori di aminoacidi essenziali, arginina, citrullina e integratori calorici privi di proteine). Gli UCD sono condizioni ereditarie che si caratterizzano per la carenza di enzimi o trasportatori necessari alla sintesi dell'urea dall'ammoniaca. L'assenza di questi enzimi o trasportatori determina l'accumulo di livelli tossici di ammoniaca nel sangue e nel cervello. Il glicerolo fenilbutirrato, attraverso i suoi metaboliti, si lega all'azoto favorendone la sua escrezione. In pazienti adulti e pediatrici, il glicerolo fenilbutirrato è risultato non inferiore al sodio fenilbutirrato nel ridurre l'esposizione dell'organismo all'ammoniaca (AUC<sub>24h</sub>), sia in uno studio crossover, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità, che in uno studio in aperto in cui i pazienti con UCD erano trattati in sequenza con sodio fenilbutirrato e glicerolo fenilbutirrato. In linea con la diminuzione dell'ammoniaca plasmatica, durante il trattamento con glicerolo fenilbutirrato, i livelli plasmatici di glutammina, una fonte di

azoto, sono risultati inferiori rispetto ai livelli osservati con sodio fenilbutirrato. Questi risultati sono stati confermati in studi a lungo termine (12 mesi) non controllati, in aperto, nei quali si è osservata anche una riduzione delle crisi iperammoniemiche. Poiché il numero di pazienti affetti da UCD in Europa è basso, la malattia è considerata “rara” e Ravicti è stato qualificato come “medicinale orfano”.

**Cerdelga**, principio attivo *eliglustat*, è indicato per il trattamento a lungo termine della malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1), caratterizzata da accumulo di glucocerebroside, in pazienti adulti metabolizzatori lenti, intermedi o estensivi per il citocromo CYP2D6, secondo determinazione genotipica. Eliglustat inibisce l'enzima coinvolto nella sintesi di glucosilceramide (glucocerebroside) e allevia le manifestazioni cliniche della malattia (terapia di riduzione del substrato). Studi clinici sono stati condotti sia in pazienti non pretrattati che in pazienti già stabilizzati con terapia enzimatica sostitutiva. In uno studio in doppio cieco condotto verso placebo in pazienti *naive* al trattamento, Cerdelga ha determinato, nella maggior parte dei casi, una riduzione clinicamente significativa (almeno del 20%) del volume della milza a 9 mesi. In pazienti già stabilizzati con terapia enzimatica sostitutiva, il passaggio a Cerdelga, rispetto al trattamento con imiglucerasse, è stato in grado di mantenere la malattia stabile dopo un anno di trattamento nella maggior parte dei pazienti. Nei pazienti che hanno una risposta sub-ottimale deve essere presa in considerazione la reintroduzione della terapia enzimatica sostitutiva o una modalità alternativa di trattamento. Ulteriori informazioni di sicurezza a lungo termine saranno raccolte tramite registro nell'ambito dell'International Collaborative Gaucher Group. Poiché il numero di pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1 in Europa è basso (0,2 su 10.000), la malattia è considerata “rara” e Cerdelga è stato qualificato come “medicinale orfano”.

### **Antiaggreganti, anticoagulanti ed antiemofiliaci**

**Kengrexal**, principio attivo *cangrelor*, è un medicinale antiaggregante che impedisce la formazione di coaguli di sangue (trombi) nelle arterie coronariche. Il farmaco è indicato in pazienti adulti sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) per ridurre la frequenza di eventi avversi secondari alla formazione di coaguli ematici, quali l'infarto del miocardio. Somministrato per via endovenosa è usato in associazione con acido acetil salicilico in pazienti adulti con cardiopatia ischemica coronarica sottoposti a PCI e non trattati prima della procedura con inibitori del recettore piastrinico P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) assunti per bocca e nei quali la terapia con questi medicinali non è possibile o desiderabile. Cangrelor è un antagonista diretto del recettore piastrinico P2Y12 che blocca l'attivazione e l'aggregazione piastrinica indotta in vitro ed ex vivo dall'adenosina-difosfato. L'efficacia e la sicurezza clinica di Kengrexal sono state valutate in uno studio registrativo, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato cangrelor (n=5.472) e clopidogrel (n=5.470), entrambi somministrati in associazione con acido acetil salicilico e con un'altra terapia standard. La misura di esito principale era rappresentata dal numero di pazienti che presentavano un "evento" (infarto del miocardio, restenosi, trombosi intraSTENT) o morte per qualsiasi causa nelle 48 ore successive all'intervento coronarico percutaneo. Kengrexal ha dimostrato di essere più efficace di clopidogrel nel ridurre la

frequenza di tali eventi. Si è verificato un evento o il decesso nel 4,7% dei pazienti che hanno assunto Kengrexal rispetto al 5,9 % dei pazienti trattati con clopidogrel.

**Zontivity**, principio attivo *vorapaxar*, è indicato per ridurre l'insorgenza di eventi aterotrombotici tra cui nuovi infarti del miocardio o ictus in pazienti adulti con una storia di infarto del miocardio; è somministrato in concomitanza con acido acetil salicilico e, laddove appropriato, con un terzo medicinale, clopidogrel. Vorapaxar è un inibitore selettivo e reversibile del recettore attivato da proteasi 1 (PAR-1) espresso sulle piastrine e attivato dalla trombina. L'efficacia e la sicurezza clinica sono state dimostrate in uno studio condotto su oltre 26.000 soggetti adulti con storia di infarto del miocardio o di altri eventi aterotrombotici in cui Zontivity è stato confrontato con placebo (quasi tutti i pazienti arruolati nello studio assumevano anche acido acetil salicilico e/o un altro medicinale per la prevenzione degli eventi aterotrombotici). La misura di esito principale era rappresentata dal numero di pazienti che riferivano un "evento" tra cui un nuovo infarto del miocardio o un ictus, o morte per una malattia cardiovascolare. Zontivity è risultato più efficace del placebo nel ridurre l'insorgenza di eventi aterotrombotici. Nel complesso, si è osservato un evento aterotrombotico nel 9,5 % dei pazienti che hanno assunto Zontivity rispetto al 10,7 % dei pazienti nel gruppo di controllo. Il beneficio di Zontivity è risultato più evidente in un sottogruppo di 16.897 pazienti con una storia di infarto del miocardio, ma che non avevano mai avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio (il cosiddetto "mini-infarto"). In questo gruppo si è osservato un evento aterotrombotico nell'8,5% dei pazienti che hanno assunto Zontivity rispetto al 10,3 % dei pazienti del gruppo di controllo.

**Lixiana**, principio attivo *edoxaban*, è indicato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, in presenza di almeno un fattore di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio. E', inoltre, indicato per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e per la prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti. Lixiana è un inibitore diretto del fattore Xa, la serin proteasi situata nella via finale comune della cascata della coagulazione, determinando riduzione dei livelli di trombina, prolungamento del tempo di coagulazione e riduzione del rischio di formazione di trombi. L'efficacia di Lixiana, somministrato per via orale, nel prevenire l'ictus e l'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale è stata confrontata, in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con quella dell'anticoagulante standard warfarin. Il tasso di ictus o embolia sistemica rilevato tra i pazienti ogni anno è stato rispettivamente di circa 1,2 % con edoxaban e 1,5 % con warfarin. Anche nel trattamento della TVP o EP, Lixiana ha dimostrato un'efficacia pari a quella di warfarin, con una percentuale di recidive sovrapponibile (3,2% con edoxaban e 3,5% con warfarin). Sono state stabilite misure aggiuntive per la gestione del rischio correlato al trattamento, tra cui uno specifico programma educativo per gli operatori sanitari e i pazienti incentrato sul rischio di emorragia.



**Elocta**, principio attivo *efmorotocog alfa*, è il fattore VIII della coagulazione umano ricombinante con emivita prolungata indicato nel trattamento e nella prevenzione degli episodi emorragici in soggetti di qualsiasi età affetti da emofilia A congenita (difetto del gene codificante il fattore VIII localizzato sul cromosoma X). A seguito della (auto) somministrazione per via endovenosa, *efmorotocog alfa* si lega al fattore endogeno di von Willebrand e attiva la cascata fisiologica della coagulazione. L'efficacia e la sicurezza di Elocta sono state stabilite in 2 studi clinici di fase III, in pazienti adulti e bambini precedentemente trattati. In entrambe le popolazioni Elocta ha ridotto significativamente il numero medio di emorragie/anno quando somministrato in profilassi, sia personalizzata che settimanale, rispetto al trattamento al bisogno. La maggior parte degli episodi emorragici è stata controllata con al massimo due iniezioni di medicinale.

**Obizur**, principio attivo *susotocog alfa*, è il primo fattore VIII della coagulazione porcino ricombinante indicato nel trattamento degli episodi emorragici in soggetti adulti affetti da emofilia A acquisita (causata da anticorpi circolanti neutralizzanti il fattore VIII endogeno). Il medicinale deve essere somministrato solamente in regime di ricovero. A seguito della somministrazione per via endovenosa, *susotocog alfa* si lega al fattore endogeno di von Willebrand e attiva la cascata fisiologica della coagulazione. Poiché è di origine porcina, Obizur non subisce l'inattivazione da parte degli anticorpi neutralizzanti il fattore VIII endogeno. L'efficacia e la sicurezza di Obizur sono state stabilite in 1 studio clinico non randomizzato, in aperto. Sebbene in un numero limitato di pazienti (n=28), Obizur ha determinato blocco o riduzione di tutti gli episodi emorragici entro 24 ore dall'inizio del trattamento. Nell'86% dei casi è stato possibile ottenere la risoluzione dell'episodio. Considerata la difficoltà nell'ottenere informazioni complete a causa della rarità della emofilia A acquisita, Obizur è stato approvato in circostanze eccezionali: l'istituzione di un registro per raccogliere i dati di efficacia e sicurezza a lungo termine insieme al monitoraggio addizionale cui il medicinale è sottoposto, contribuiranno a confermare la sicurezza e l'efficacia di Obizur.

**Respreza** è un *inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi umano*, prodotto dal plasma di donatori umani, ed è indicato, in caso di deficit documentato grave di tale inibitore, come trattamento di mantenimento per rallentare la progressione dell'enfisema in pazienti con evidenza di malattia polmonare progressiva (per es. volume di aria espirata dal paziente in un secondo (FEV1) ridotto rispetto al predetto, compromissione della capacità di camminare o aumento del numero di esacerbazioni) in corso di trattamento farmacologico e non farmacologico ottimale. L'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi umano è la principale anti-proteasi del tratto respiratorio inferiore dove agisce inibendo l'elastasi neutrofila (NE). Nei soggetti sani, la produzione dell'inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi è sufficiente a controllare la NE prodotta dai neutrofili attivati e a prevenire la proteolisi inappropriata del tessuto polmonare. Le condizioni che aumentano l'accumulo di neutrofili e la loro attivazione nel polmone, come infezioni respiratorie e fumo, aumentano a loro volta i livelli di NE. I soggetti con deficit di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi endogeno non sono in grado di mantenere un'adeguata difesa anti-proteasi e presentano una proteolisi più rapida delle pareti alveolari che inizia prima dello sviluppo di una patologia polmonare cronica ostruttiva clinicamente evidente, tra i venti e i quarant'anni di età. In uno studio

randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, Respreeza ha dimostrato di rallentare la progressione del danno polmonare in pazienti con evidenza clinica di enfisema dovuto a deficit di inibitore dell'alfa<sub>1</sub>-proteinasi umano. La riduzione della densità polmonare a distanza di 24 mesi è stata di circa 2,6 g/l nei pazienti trattati con Respreeza rispetto ai circa 4,2 g/l nei soggetti trattati con placebo. Questo effetto è stato considerato significativo nei soggetti con deficit grave.

### **Sistema cardiovascolare**

**Intuniv**, principio attivo *guanfacina idrocloridrato*, è indicato in mono somministrazione orale giornaliera per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni quando i farmaci stimolanti non sono appropriati o non controllano sufficientemente i sintomi. Intuniv è utilizzato, sotto costante monitoraggio medico, nel contesto di un programma integrato di trattamento che includa interventi psicologici, educazionali e altri interventi. Guanfacina è un agonista del recettore adrenergico alfa 2A, il cui meccanismo d'azione nell'ADHD non è pienamente chiarito. Studi preclinici sembrano suggerire un suo coinvolgimento nella modulazione del segnale della corteccia prefrontale e dei gangli della base, attraverso la modificazione diretta della trasmissione sinaptica di noradrenalina a livello dei recettori adrenergici alfa 2. L'efficacia di Intuniv nel miglioramento dei sintomi di ADHD è stata dimostrata in vari studi controllati verso placebo utilizzando il punteggio alla scala clinica ADHD-RS-IV in bambini e adolescenti. In uno studio su 337 bambini e adolescenti dai 6 ai 17 anni la riduzione dei punteggi alla scala ADHD-RS-IV dopo 10 settimane e fino a 13 settimane di trattamento con Intuniv è stata di 24 punti, mentre nel gruppo con placebo (trattamento inerte) è stata di 15 punti e invece di 19 punti nel braccio trattato con atomoxetina. In un altro studio che ha coinvolto 312 adolescenti da 13 a 17 anni, la riduzione del punteggio dopo 13 settimane di trattamento con Intuniv è stata di 25 punti e di 19 punti con il placebo. Altri due studi a breve termine hanno coinvolto 631 pazienti e hanno dimostrato una riduzione dei punteggi misurati con le scale che misurano i sintomi dell'ADHD, maggiore nel gruppo in trattamento con Intuniv rispetto al gruppo che assumeva placebo. Intuniv è stato anche valutato in uno studio a lungo termine in termini di fallimento della terapia misurato in base al peggioramento dei sintomi di ADHD o al fatto che i pazienti sospendevano il farmaco. Il 49% dei pazienti in trattamento con Intuniv ha registrato un fallimento della terapia vs il 65% dei pazienti nel gruppo placebo. Uno studio post-autorizzativo sarà condotto al fine di ottenere dati di sicurezza a lungo termine, specialmente per quanto riguarda gli effetti sulla funzione neurocognitiva.

**Jinarc**, principio attivo *tolvaptan*, somministrato oralmente, è indicato negli adulti per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in pazienti con malattia renale cronica di stadio da 1 a 3 all'inizio del trattamento, con evidenza di malattia in rapida progressione. Tolvaptan è un antagonista del recettore V2 dell'ormone vasopressina presente nei reni; bloccando l'azione dell'ormone vasopressina diminuisce la proliferazione cellulare e la formazione di cisti nell'ADPKD. L'efficacia e la sicurezza di Jinarc sono state valutate in uno studio randomizzato e controllato verso placebo, che ha arruolato 1.445 pazienti adulti

con ADPKD in rapida progressione, ma con funzionalità renale normale o moderatamente ridotta. Il trattamento con Jinarc ha ridotto significativamente il tasso di variazione del volume renale totale in 3 anni rallentando la progressione della malattia. Gli effetti del trattamento sono stati maggiori durante il primo anno. Al momento dell'approvazione sono stati richiesti studi post-autorizzativi per confermare il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine nella popolazione studiata e in pazienti con disfunzione renale più avanzata.

**Entresto**, associazione a dosi fisse dei principi attivi *sacubitril e valsartan*, somministrato per via orale è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione. Sacubitril è il primo di una nuova classe di farmaci chiamati inibitori della neprilisina, mentre valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II. L'efficacia e la sicurezza di Entresto sono state dimostrate nell'ambito di uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco su 8.442 pazienti che ha confrontato Entresto rispetto a enalapril (inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II), in pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica, classe NYHA II-IV, e ridotta frazione di eiezione ( $\leq 35\%$ ) in aggiunta ad altra terapia per l'insufficienza cardiaca. La misura primaria di esito composito era rappresentata da casi di morte cardiovascolare (CV) o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Entresto è stato superiore ad enalapril, riducendo il rischio di morte CV e le ospedalizzazioni da insufficienza cardiaca al 21,8% rispetto al 26,5% ottenuto nei pazienti trattati con enalapril. La riduzione del rischio assoluto è stata del 4,7% per entrambi i parametri della misura di esito composito, del 3,1% per il solo componente morte CV e del 2,8% per il solo componente ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. La riduzione del rischio relativo è stata del 20% rispetto a enalapril. Entresto ha migliorato la sopravvivenza con una significativa riduzione (-2,8%) della mortalità per tutte le cause. La riduzione del rischio relativo è stata del 16% rispetto a enalapril.

**Praluent**, principio attivo *alirocumab*, è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, come trattamento di associazione con una statina o con una statina e altre terapie ipolipemizzanti, in caso non sia possibile raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL con la dose massima tollerata di statine, oppure in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti, in caso di intolleranza o controindicazione al trattamento con statine. Alirocumab è un anticorpo monoclonale (IgG1) umano a somministrazione sottocutanea, che agisce legandosi alla proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Alirocumab, inibendo il legame di PCSK9 con i recettori per le lipoproteine a bassa densità (LDLR) presenti sulla superficie degli epatociti, previene la degradazione di LDLR mediata da PCSK9 con conseguente aumento di LDLR disponibili per abbassare i livelli sierici di LDL. L'efficacia e la sicurezza di alirocumab sono state esaminate in dieci studi clinici randomizzati (cinque studi controllati con placebo e cinque studi controllati con ezetimibe). Quando somministrato in aggiunta ad una statina, con o senza altre terapie ipolipemizzanti, Praluent ha indotto alla settimana 24 una riduzione dei livelli ematici di colesterolo LDL del 39-62% rispetto al placebo. Inoltre, se somministrato in aggiunta a una terapia standard o al placebo, una riduzione dei livelli ematici di colesterolo

LDL del 24-36% è stata registrata rispetto a ezetimibe in pazienti intolleranti alle statine. Si è ottenuto anche il miglioramento di altri parametri lipidici. Informazioni sulla riduzione di eventi cardiovascolari e/o morte saranno disponibili da uno studio di efficacia a lungo termine in corso.

**Repatha**, principio attivo *evolocumab*, è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, come trattamento di associazione con una statina o con una statina e altre terapie ipolipemizzanti, in caso non sia possibile raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL con la dose massima tollerata di statine, oppure in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti, in caso di intolleranza o controindicazione al trattamento con statine. Repatha è inoltre indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote. Evolocumab, è un anticorpo monoclonale (IgG2) umano a somministrazione sottocutanea, che si lega selettivamente alla proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) e impedisce il legame di PCSK9 circolante con i recettori delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) presenti sulla superficie degli epatociti, evitando la degradazione del LDLR mediata da PCSK9 consentendo così la riduzione del colesterolo LDL sierico. L'efficacia e la sicurezza di Repatha, da solo o in associazione, sono state valutate in confronto a placebo o a trattamento attivo nell'ambito di diversi studi clinici randomizzati e controllati. In pazienti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, evolocumab ha determinato una riduzione dei livelli ematici di colesterolo LDL del 60-70% verso placebo o in aggiunta alle statine, e di circa il 40% verso ezetimibe dalla settimana 10 alla settimana 12, e al termine delle 12 settimane. Nell'ipercolesterolemia familiare omozigote, Repatha in aggiunta alla terapia standard ha determinato una riduzione dei livelli ematici di colesterolo del 15-32% dopo 12 settimane di trattamento. Si è ottenuto anche il miglioramento di altri parametri lipidici. Risultati preliminari a lungo termine dimostrano che l'effetto del trattamento viene mantenuto nel tempo; ad ogni modo informazioni più complete sulla riduzione di eventi cardiovascolari e/o morte saranno disponibili da uno studio di efficacia a lungo termine in corso.

### **Postmenopausa**

**Senshio**, principio attivo *ospemifene*, è indicato per il trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale sintomatica (AVV) da moderata a severa nelle donne in post-menopausa che non sono candidate alla terapia estrogenica vaginale locale. Gli effetti biologici di ospemifene sono mediati dal legame suo, e di quello del suo metabolita principale, ai recettori degli estrogeni. Tale legame determina l'attivazione (agonismo) e il blocco (antagonismo) di alcune vie degli estrogeni. L'efficacia e la sicurezza clinica di ospemifene sono state determinate in due studi multicentrici, controllati verso placebo, della durata di 12 settimane e in un terzo studio di sicurezza a lungo termine della durata di 52 settimane in pazienti in post-menopausa con AVV. Nei due studi registrativi di 12 settimane, ospemifene somministrato per via orale è stato associato a una riduzione statisticamente significativa rispetto al basale della percentuale di cellule parabasali e del pH vaginale e ad un aumento statisticamente significativo rispetto al basale della percentuale di cellule

superficiali alle settimane 4 e 12. L'efficacia di ospemifene è stata confermata anche nello studio di sicurezza a lungo termine.

### **Antimicrobici generali per uso sistemico e vaccini**

**Zerbaxa**, associazione a dosi fisse dei principi attivi *ceftolozano* e *tazobactam*, è indicato negli adulti per il trattamento, per via endovenosa, di infezioni intra-addominali complicate, pielonefrite acuta e infezioni complicate del tratto urinario, secondo le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. Zerbaxa contiene un nuovo beta-lattamico (ceftolozano, appartenente alla classe delle cefalosporine) e un inibitore delle betalattamasi (tazobactam), già presente sul mercato (come associazione a dose fissa con piperacillina). Cefolozano esercita un'attività battericida inibendo la sintesi della parete cellulare batterica, mostrando in particolare stabilità nei confronti delle cefalosporinasi prodotte da *P. aeruginosa*. I dati disponibili suggeriscono che tazobactam probabilmente protegge ceftolozano dall'idrolisi da parte di alcune beta-lattamasi di classe A, incluse quelle a spettro esteso prodotte da *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae* e altre Enterobacteriacee. L'efficacia e la sicurezza di ceftolozane/tazobactam sono state valutate in due studi di fase III verso regimi di confronto, quali levofloxacina nelle infezioni complicate del tratto urinario, inclusa la pielonefrite, e meropenem nelle infezioni intra addominali complicate.

**Sivextro**, principio attivo *tedizolid*, è indicato per il trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea negli adulti. Tedizolid è un antibiotico inibitore della sintesi proteica attivo principalmente contro i batteri Gram-positivi. L'efficacia e la sicurezza di Sivextro sono state confrontate con linezolid (della stessa famiglia di tedizolid) nell'ambito di due studi principali di non inferiorità che hanno coinvolto pazienti con infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea tra cui cellulite infettiva, ascessi cutanei e ferite infette. Tra le infezioni oggetto di studio rientravano anche le condizioni causate da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina. Il trattamento di 6 giorni con Sivextro ha dimostrato un'efficacia in termini di risoluzione dei segni della malattia e dell'infezione pari al trattamento di 10 giorni con linezolid.

**Vantobra**, principio attivo *tobramicina* soluzione per nebulizzatore, è indicato per il trattamento delle infezioni polmonari croniche causate dai batteri *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti a partire dai 6 anni di età affetti da fibrosi cistica. L'utilizzo di Vantobra deve tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli antibiotici. Tobramicina è un antibiotico inibitore della sintesi proteica che causa la progressiva disgregazione della parete cellulare e, conseguentemente, morte di *Pseudomonas aeruginosa*. Dai risultati dello studio principale, uno studio di bioequivalenza che includeva 58 pazienti affetti da fibrosi cistica a partire dai 6 anni di età, è emerso che Vantobra 100 mg/ml può essere considerato paragonabile a Tobi (Tobramicina 60 mg/ml soluzione per nebulizzatore, medicinale di riferimento) sia dal punto di vista della biodisponibilità, che in termini di parametri microbiologici (riduzione delle unità formanti colonie di *Pseudomonas aeruginosa*) e di funzionalità respiratoria (volume di aria espirata dal paziente in un secondo (FEV1), sebbene l'efficacia fosse una

misura di esito secondaria. La riduzione del tempo di inalazione dovuta alla maggiore concentrazione di tobramicina contenuta in Vantobra, costituisce un fattore determinante sull'esito del trattamento.

**Quinsair**, principio attivo *levofloxacin*a soluzione per nebulizzatore, è indicato per il trattamento delle infezioni polmonari croniche causate ai batteri *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti adulti affetti da fibrosi cistica. L'utilizzo di Quinsair deve tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso corretto degli antibiotici. Levofloxacin è un antibiotico che blocca gli enzimi che i batteri *Pseudomonas aeruginosa* utilizzano per duplicare il proprio DNA durante la replicazione cellulare. L'efficacia clinica di Quinsair è stata esaminata in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo condotti su pazienti affetti da fibrosi cistica e con infezione polmonare da *Pseudomonas aeruginosa*. Nel primo studio Quinsair ha dimostrato di essere più efficace del placebo nel migliorare il volume di aria espirata dal paziente in un secondo (FEV1): dopo 28 giorni di trattamento nei pazienti esposti a Quinsair si è registrato un miglioramento del FEV1 pari all'1,73% rispetto al placebo in cui il miglioramento del FEV1 è stato dello 0,43%. Tuttavia, lo studio non ha dimostrato una maggiore efficacia di Quinsair rispetto al placebo nell'aumentare l'intervallo di tempo precedente un'esacerbazione della malattia. Dal secondo studio è emerso che Quinsair ha un'efficacia perlomeno pari a tobramicina nel migliorare il FEV1 dopo 1-3 cicli di trattamento.

**Xydalba**, principio attivo *dalbavancina cloridrato*, somministrato per via endovenosa è indicato per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea negli adulti. Dalbavancina è un antibiotico che agisce sui batteri Gram-positivi sensibili inibendo la sintesi della parete cellulare. L'efficacia e la sicurezza di Xydalba sono state valutate in due studi clinici randomizzati e controllati in cui dalbavancina si è dimostrata paragonabile a vancomicina in termini di successo clinico nel trattamento di infezioni causate dai seguenti patogeni Gram-positivi che sono risultati sensibili a dalbavancina in vitro: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, Gruppo *Streptococcus anginosus* (comprende *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*). Sebbene l'efficacia clinica di Xydalba non sia stata stabilita contro i seguenti patogeni, Streptococco di Gruppo G, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., studi in vitro suggeriscono la loro sensibilità a dalbavancina in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti.

**Orbactiv**, principio attivo *oritavancina difosfato*, somministrato per via endovenosa è indicato per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea negli adulti. Oritavancina è un antibiotico glicopeptidico che agisce sui batteri Gram-positivi sensibili, attraverso tre meccanismi d'azione: (i) inibizione dello stadio di transglicosilazione della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con la componente peptidica dei precursori del peptidoglicano; (ii) inibizione dello stadio di transpeptidazione (cross-linking) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con i segmenti peptidici a ponte della parete cellulare; e (iii) interruzione dell'integrità della membrana batterica, con conseguente depolarizzazione, permeabilizzazione e rapida morte cellulare. L'efficacia e la sicurezza di Orbactiv sono state valutate in due studi clinici

di fase III in cui oritavancina si è dimostrata paragonabile a vancomicina in termini di successo clinico nel trattamento di infezioni causate dai seguenti patogeni Gram-positivi che sono risultati sensibili a oritavancina in vitro: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus piogene*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus* gruppo *anginosus* (comprende *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*). Non vi è esperienza clinica nell'uso di oritavancina nel trattamento di infezioni dovute a *S. aureus* resistente alla daptomicina alla vancomicina. Sebbene l'efficacia clinica di Orbactiv non sia stata stabilita contro i seguenti patogeni, Streptococchi beta-emolitici del gruppo G, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, studi in vitro suggeriscono la loro sensibilità a oritavancina in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti.

**Cresemba**, principio attivo *isavuconazolo*, somministrato per via endovenosa è indicato negli adulti per il trattamento di aspergillosi invasiva e mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato. L'effetto fungicida di isavuconazolo si esplica bloccando la sintesi dell'ergosterolo, un componente chiave della membrana cellulare fungina, attraverso l'inibizione dell'enzima citocromo P450-dipendente lanosterolo 14-alfa-demetilasi, responsabile della conversione di lanosterolo in ergosterolo. Ciò determina un accumulo dei precursori metilati dello sterolo e una deplezione di ergosterolo all'interno della membrana cellulare, indebolendo la struttura e il funzionamento della membrana cellulare fungina. La sicurezza e l'efficacia di isavuconazolo sono state valutate in uno studio clinico di non inferiorità, in doppio cieco, controllato verso voriconazolo, su 516 pazienti affetti da malattia fungina invasiva causata da *Aspergillus spp* o altri funghi filamentosi. La mortalità per tutte le cause al giorno 42 è stata del 18,7% per isavuconazolo e del 22,2% per voriconazolo. La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta generale (clinica, micologica e radiologica) alla fine del trattamento (giorno 84) era del 35% per isavuconazolo e del 38,9% per voriconazolo. In pazienti affetti da mucormicosi, invece, il tasso di risposta generale valutato alla fine del trattamento è stato del 31,4% (11/35) con 5 pazienti considerati completamente guariti e 6 pazienti parzialmente guariti. Una risposta stabile è stata osservata in altri 10/35 pazienti (28,6%). Poiché il numero di pazienti affetti da aspergillosi invasiva e mucormicosi in Europa è basso, le malattie sono considerate "rare" e Cresemba è stato qualificato come "medicinale orfano".

**Exviera**, principio attivo *dasabuvir* (come sodio monoidrato), somministrato per via orale è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica negli adulti. Dasabuvir inibisce la proteina virale non strutturale 5B essenziale per la replicazione del genoma del virus dell'epatite C (HCV). L'efficacia e la sicurezza di Exviera in associazione con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza ribavirina sono state valutate in sette studi clinici di fase III, tra cui uno studio condotto esclusivamente su soggetti con cirrosi compensata (Classe A secondo Child-Pugh), in oltre 2.300 soggetti con infezione cronica da HCV di genotipo 1. Complessivamente il 97% dei pazienti ha ottenuto una risposta virologica sostenuta (SVR12, definita come livelli di RNA virale inferiori al più basso limite di quantificazione 12 settimane dopo il termine del trattamento), mentre lo 0,5% ha sperimentato una riattivazione virologica e l'1,3% una recidiva post-trattamento.

Nei soggetti con co-infezione da HCV/HIV-1 i tassi di SVR12 sono stati coerenti con quelli osservati in soggetti con sola infezione da HCV.

**Viekirax**, associazione a dosi fisse dei principi attivi *ombitasvir*, *paritaprevir* e di *ritonavir*, somministrato per via orale è indicato in associazione ad altri medicinali, quali dasabuvir e ribavirina, per il trattamento dell'epatite C cronica in pazienti adulti con genotipo virale 1a, 1b e 4. Ombitasvir inibisce la proteina virale non strutturale (NS) 5A essenziale sia per la replicazione dell'RNA sia per l'assemblaggio dei virioni. Paritaprevir inibisce la proteasi NS 3/4A, necessaria per il clivaggio proteolitico della poliproteina codificata dal virus dell'epatite C (HCV) ed essenziale per la replicazione virale. Ritonavir è un inibitore dell'enzima CYP3A che metabolizza paritaprevir, consentendo a quest'ultimo di agire contro il virus più a lungo. L'efficacia e la sicurezza di Viekirax in associazione con dasabuvir (Exiviera) con o senza ribavirina sono state valutate in 6 studi clinici randomizzati, tra cui uno studio condotto esclusivamente su soggetti con cirrosi compensata (Classe A secondo Child-Pugh), in oltre 2.300 soggetti con infezione cronica da HCV di genotipo 1. Complessivamente il 96%-100% dei pazienti senza cirrosi epatica trattati con l'associazione di Viekirax e dasabuvir ha ottenuto una risposta virologica sostenuta (SVR, definita come livelli di RNA virale inferiori al più basso limite di quantificazione) 12 settimane dopo il termine del trattamento. Nei pazienti con cirrosi epatica, il trattamento con Viekirax in associazione a dasabuvir e ribavirina ha determinato una SVR 24 settimane dopo il termine del trattamento compresa tra il 93% e il 100%. Viekirax in associazione con ribavirina ha prodotto una SVR 12 settimane dopo il termine del trattamento in tutti i pazienti con infezione cronica da HCV di genotipo 4 senza cirrosi: in assenza di ribavirina la SVR è risultata nel 90,9% dei pazienti.

**Genvoya**, associazione a dosi fisse dei principi attivi *elvitegravir*, *cobicistat*, *emtricitabina* e *tenofovir alafenamide fumarato* (E/C/F/TAF), somministrato per via orale è indicato per il trattamento di adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg) infetti dal virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) senza alcuna mutazione nota associata a resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir. Elvitegravir previene l'integrazione del DNA virale nel DNA genomico dell'ospite, bloccando la formazione del provirus HIV-1. Cobicistat, un inibitore selettivo non reattivo degli enzimi del citocromo (CYP) P450 della sottofamiglia CYP3A, aumenta l'esposizione sistemica dei farmaci substrato del CYP3A, come elvitegravir. Emtricitabina è un analogo nucleosidico della 2'-deossicitidina che, in seguito a fosforilazione in emtricitabina trifosfato, inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale e conseguente interruzione della catena del DNA. TAF è un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa e un profarmaco di tenofovir che, in seguito a trasformazione nel metabolita farmacologicamente attivo tenofovir difosfato, inibisce la replicazione dell'HIV tramite l'incorporazione nel DNA virale e la conseguente interruzione della catena del DNA. L'efficacia e sicurezza di Genvoya in pazienti adulti con infezione da HIV, *naïve* alla terapia, è stata studiata in due studi randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo che hanno dimostrato la non inferiorità di Genvoya rispetto a E/C/F/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) nel ridurre i livelli del RNA virale a meno di 50 copie/ml dopo 48 e 96 settimane. In uno studio su soggetti adulti con soppressione



virologica, il passaggio a Genvoya da un regime a base di TDF, è stato superiore in termini di mantenimento dei livelli di RNA virale al di sotto delle 50 copie/ml in confronto alla prosecuzione del regime con TDF. Simili risposte virologiche a Genvoya sono state osservate negli adolescenti infetti da HIV-1 *naïve* al trattamento. Genvoya è stato associato a minori riduzioni della densità minerale ossea rispetto a E/C/F/TDF dopo 96 settimane di trattamento e ad un minore impatto sulla funzionalità renale.

**Gardasil 9**, vaccino anti *Papillomavirus Umano* (HPV) per iniezione intramuscolare, costituito da 9 sottotipi (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) di proteine del capsido del virus ottenute tramite tecnologia del DNA ricombinante, 4 dei quali (6, 11, 16 e 18) presenti nei vaccini anti HPV quadrivalenti Gardasil o Silgard. Contiene lo stesso adiuvante, alluminio idrossifosfato solfato amorfo, usato nei vaccini anti HPV quadrivalenti. Gardasil 9 è indicato per la prevenzione in uomini e donne a partire da 9 anni di età di: i) lesioni precancerose e tumori del collo dell'utero, vulva o vagina e ano, e ii) condilomi genitali, causati dai 9 sottotipi di HPV contenuti nel vaccino. Il ciclo di vaccinazione primaria consiste nella somministrazione di 3 dosi entro un periodo di 1 anno. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo. L'efficacia e la sicurezza di Gardasil 9 sono state valutate in 4 studi clinici principali. Il primo studio, l'unico in cui è stata valutata l'efficacia di Gardasil 9 nella prevenzione della malattia rispetto al vaccino anti HPV quadrivalente, ha mostrato che 1 donna su 6.016 vaccinate con tre dosi di Gardasil 9 ha sviluppato un'affezione correlata ai sottotipi 31, 33, 45, 52 e 58 di HPV rispetto a 30 donne su 6.017 vaccinate con tre dosi di vaccino anti HPV quadrivalente. Il periodo di osservazione delle donne è stato di circa tre anni e mezzo dalla somministrazione della terza dose di vaccino. Gardasil 9 ha indotto livelli di immunizzazione paragonabili in ragazze e ragazzi di 9-15 anni e in uomini di 16-26 anni rispetto a giovani donne di 16-26 anni, per le quali la protezione contro la malattia era stata dimostrata nell'ambito del primo studio. Nei confronti dei sottotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV, Gardasil 9 ha mostrato livelli di immunizzazione in ragazze di 9-15 anni simili a quelli di pazienti vaccinate con il vaccino anti HPV quadrivalente.

### **Onco-ematologici ed immunomodulatori**

**Imlygic**, principio attivo *talimogene laherparepvec*, è indicato per il trattamento di adulti affetti da melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIIB, IIIC e IVM1a) senza coinvolgimento dell'osso, del cervello, del polmone o altro coinvolgimento viscerale. Talimogene laherparepvec è un medicinale per terapie avanzate ed è la prima immunoterapia oncolitica derivata dal virus herpes simplex di tipo 1 attenuato. E' stato ottenuto mediante la delezione funzionale di 2 geni virali (ICP34.5 e ICP47) e l'inserimento della sequenza codificante per il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF) umani. Tali modifiche conferiscono a talimogene laherparepvec la capacità di replicarsi selettivamente all'interno dei tumori e produrre la proteina umana GM-CSF stimolando la risposta immunitaria sistemica contro il tumore e la risposta mediata dalle cellule T effettrici. La sicurezza e l'efficacia di Imlygic rispetto a GM-CSF somministrato per via sottocutanea sono state valutate in uno studio clinico internazionale di fase III in aperto e randomizzato condotto su pazienti affetti da melanoma di stadio IIIB, IIIC e IV

considerato chirurgicamente non asportabile. La misura di esito primario consisteva nel tasso di risposta duratura (DRR) [inteso come la percentuale di pazienti con una risposta completa o una risposta parziale mantenuta in maniera continuativa per un minimo di 6 mesi]; la differenza nel DRR tra Imlygic e GM-CSF si è mostrata statisticamente significativa (25,2% vs 1,2%, rispettivamente). Tre studi post-autorizzativi (2 studi di fase II e uno di fase III) verranno condotti al fine di caratterizzare ulteriormente i benefici e i rischi associati all'utilizzo clinico di Imlygic.

**Keytruda**, principio attivo *pembrolizumab*, è indicato in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico). Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG4/kappa) che, legando il recettore Programmed Death-1 (PD-1), regolatore negativo dell'attività delle cellule T, ne blocca l'interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2, espressi dalle cellule tumorali o da altre cellule presenti nel microambiente tumorale, con conseguente potenziamento della risposta immunitaria, inclusa quella antitumorale, mediata dalle cellule T. In uno studio in aperto, un beneficio significativo in termini di risposte obiettive è stato riportato con pembrolizumab sia in pazienti pretrattati con ipilimumab (25,9%) che in pazienti non precedentemente esposti ad ipilimumab (33,3%), con una durata mediana della risposta non raggiunta in entrambi i gruppi di pazienti. L'efficacia di pembrolizumab è stata confermata dai risultati di uno studio di confronto verso chemioterapia (dacarbazine, temozolomide, carboplatin, paclitaxel o carboplatin+paclitaxel) in pazienti refrattari a ipilimumab in cui Keytruda ha determinato un vantaggio in termini di sopravvivenza senza progressione della malattia (PFS HR: 0,57,  $p < 0,0001$ ), e dai dati preliminari di uno studio di fase III, in prima linea verso ipilimumab in cui è stato riportato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza senza progressione della malattia. Sono state stabilite misure aggiuntive per la gestione del rischio correlato al trattamento, tra cui uno specifico programma educativo incentrato sul rischio di eventi avversi immuno-mediati, con le opportune precauzioni per gli operatori sanitari e i pazienti.

**Opdivo**, principio attivo *nivolumab*, è indicato in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico). Un'ulteriore indicazione, per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia, è stata inizialmente autorizzata per il prodotto Nivolumab BMS. Successivamente si è ottenuta la riconciliazione delle due indicazioni con il marchio Opdivo. Nivolumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG4) che, legando il recettore Programmed Death-1 (PD-1), regolatore negativo dell'attività delle cellule T, ne blocca l'interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che possono essere espressi dalle cellule tumorali o da altre cellule presenti nel microambiente tumorale, con conseguente potenziamento della risposta immunitaria, inclusa quella antitumorale, mediata dalle cellule T. L'efficacia e la sicurezza di nivolumab nel trattamento del melanoma avanzato sono state confrontate con dacarbazine in pazienti non precedentemente trattati (OS HR: 0,42,  $p < 0,0001$ ; PFS HR: 0,43,  $p < 0,0001$ , ORR: 40% vs 9%) e con chemioterapia a scelta dell'investigatore (dacarbazine o carboplatino e paclitaxel) in pazienti in progressione durante e dopo terapia con ipilimumab (risposta globale 31,7% vs 10,6%). In pazienti affetti da NSCLC con istologia

squamosa e in progressione durante o dopo chemioterapia a base di platino, nivolumab ha determinato, rispetto a docetaxel, un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (HR: 0,59,  $p=0,0025$ ) e sopravvivenza senza progressione della malattia (HR: 0,62,  $p=0,0004$ ). Sono state stabilite misure addizionali per la gestione del rischio correlato al trattamento, tra cui uno specifico programma educativo incentrato sul rischio di eventi avversi immuno-mediati, con le opportune precauzioni per gli operatori sanitari e i pazienti.

**Unituxin**, principio attivo *dinutuximab*, è approvato per il trattamento di pazienti con età compresa tra 12 mesi e 17 anni affetti da neuroblastoma ad alto rischio, che hanno precedentemente ricevuto chemioterapia di induzione e che hanno avuto almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablativa e trapianto autologo di cellule staminali. Unituxin viene somministrato in associazione al fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF), interleuchina-2 (IL-2) e isotretinoina. Dinutuximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano IgG1 che lega il ganglioside GD2, altamente espresso sulla superficie delle cellule di neuroblastoma e presente in quantità minima sulla superficie dei neuroni normali umani, delle fibre periferiche del dolore e dei melanociti cutanei. Dinutuximab induce in vitro sia la citotossicità cellulo-mediata dipendente da anticorpo che la citotossicità dipendente dal complemento, mediando la lisi di varie linee cellulari di neuroblastoma in modo dose-dipendente. In uno studio randomizzato, controllato verso isotretinoina, condotto in 230 pazienti con neuroblastoma ad alto rischio, Unituxin, somministrato con isotretinoina, GM-CSF e IL-2, si è dimostrato più efficace di isotretinoina da sola in termini di sopravvivenza libera da eventi, definita come tempo dalla randomizzazione al primo evento di recidiva, progressione della malattia, neoplasia maligna secondaria o morte (65,6% vs. 48,1% a 2 anni; HR=0,64  $p=0,033$ ) e di sopravvivenza globale (80% vs. 67% a 3 anni,  $p=0,0165$ ). Ulteriori informazioni circa la sicurezza a lungo termine e l'immunogenicità di dinutuximab sono state considerate necessarie e saranno fornite mediante la conduzione di studi di sicurezza post-autorizzativi. Poiché il numero di pazienti affetti da neuroblastoma in Europa è basso (0,2 su 10.000), la malattia è considerata "rara" e Unituxin è stato qualificato come "medicinale orfano".

**Blinicyto**, principio attivo *blinatumomab*, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) B negativa per il cromosoma Philadelphia recidivante o refrattaria. Blinatumomab è un costrutto anticorpale capace di legare contemporaneamente e in maniera specifica il CD19 (una molecola espressa sulla superficie delle cellule della linea B linfocitaria) e il CD3 (espresso a sua volta sulla superficie dei linfociti T). Blinatumomab agisce da "ponte" mettendo in connessione diretta i linfociti T e i linfociti B (normali e tumorali) ed è in grado di promuovere l'attivazione dei linfociti T endogeni inducendo l'eliminazione dei linfociti B tumorali tramite il rilascio di enzimi proteolitici capaci di uccidere sia le cellule bersaglio proliferanti sia quelle a riposo. L'efficacia e la sicurezza di blinatumomab sono state studiate in uno studio multicentrico in aperto e a braccio singolo, in cui il 42,9% dei pazienti ha ottenuto una remissione completa/remissione completa con parziale recupero ematologico (CR/CRh\*) durante 2 cicli di trattamento con blinatumomab. La maggior parte delle

risposte (64 su 81) è stata raggiunta nel 1° ciclo di trattamento. Sulla base dei dati disponibili Blynco ha ricevuto un'approvazione all'immissione in commercio subordinata alla presentazione, dopo la commercializzazione, di ulteriori dati di efficacia e sicurezza relativi ad uno studio di confronto verso chemioterapia in pazienti adulti affetti da LLA B recidivante o refrattaria. Poiché il numero di pazienti affetti da LLA in Europa è basso (0,2 su 10.000), la malattia è considerata "rara" e Blynco è stato qualificato come "medicinale orfano".

**Lenvima**, principio attivo *lenvatinib mesilato*, è indicato nel trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (papillare/follicolare/a cellule di Hürtle) in progressione, localmente avanzato o metastatico, refrattario allo iodio radioattivo. Lenvatinib è un inibitore orale dell'attività enzimatica tirosin-chinasica di diversi recettori presenti nelle cellule tumorali (come i recettori VEGF, FGFR e RET), coinvolti in processi tra cui la divisione cellulare e la crescita di nuovi vasi sanguigni. Lenvatinib contribuisce pertanto ad arrestare la formazione di nuovi vasi sanguigni che irrorano il tumore, riducendone in tal modo la crescita. L'efficacia e la sicurezza di Lenvima sono state valutate in uno studio randomizzato verso placebo su 392 pazienti. La sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia nei pazienti trattati con Lenvima è stata di 18,3 mesi rispetto ai 3,6 mesi con placebo. Poiché il numero di pazienti affetti da carcinoma papillare e follicolare della tiroide in Europa è basso (0,2 su 10.000), la malattia è considerata "rara" e Lenvima è stato qualificato come "medicinale orfano".

**Zykadia**, principio attivo *ceritinib*, è un medicinale antitumorale a somministrazione orale indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato (NSCLC) o metastatico positivo per ALK, dopo precedente trattamento con Xalkori (crizotinib). Ceritinib agisce inibendo l'auto-fosforilazione di ALK, la fosforilazione di proteine di segnale a valle di ALK e la proliferazione delle cellule tumorali dipendenti da ALK sia in vitro sia in vivo. Zykadia è stato valutato in due studi multicentrici, in aperto, a braccio singolo condotti in pazienti in progressione dopo trattamento con crizotinib. Il tasso di risposta al trattamento registrato nei due studi è stato del 56% e del 37%, con una durata media della risposta di 8,3 mesi e di 9,2 mesi rispettivamente. Sulla base dei dati disponibili, Zykadia ha ricevuto un'approvazione subordinata alla presentazione dei risultati finali di uno dei due studi a braccio singolo e ai risultati di uno studio di confronto verso chemioterapia in pazienti con NSCLC positivo per ALK precedentemente trattati con crizotinib.

**Ofev**, principio attivo *nintedanib*, somministrato oralmente, è indicato negli adulti per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF), una malattia cronica che provoca la formazione continua di tessuto connettivo fibroso nei polmoni, a sua volta responsabile per la tosse persistente e la respirazione molto difficoltosa. Nintedanib blocca l'attività delle tirosin-chinasi, enzimi presenti in alcuni recettori, tra cui i recettori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare, dei fibroblasti e derivato dalle piastrine presenti sulle cellule polmonari e implicati nella produzione del tessuto fibroso osservato nell'IPF. Bloccando questi enzimi, nintedanib contribuisce a prevenire il peggioramento dei sintomi dell'IPF. L'efficacia e la sicurezza di Ofev sono state valutate in 2 studi clinici randomizzati

condotti su 1.066 pazienti con IPF in cui il trattamento con Ofev è stato confrontato con placebo. Complessivamente, nei pazienti che assumevano Ofev si è osservata una minore riduzione della capacità vitale forzata (FVC) dimostrando che Ofev ha rallentato il peggioramento della condizione in maniera statisticamente significativa. Un'ulteriore analisi dei risultati dei 2 studi principali, che ha tenuto conto dei pazienti che hanno interrotto la terapia, ha confermato i benefici di Ofev rispetto al placebo, nonostante la differenza della FVC tra i due trattamenti fosse meno pronunciata. Poiché il numero di pazienti affetti da IPF in Europa è basso (3 su 10.000), la malattia è considerata "rara" e Ofev è stato qualificato come "medicinale orfano".

**Cotellic**, principio attivo *cobimetinib*, è indicato in associazione a vemurafenib (Zelboraf) per il trattamento di pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico in presenza di mutazione BRAF V600. Come vemurafenib, cobimetinib è un inibitore orale della proliferazione cellulare che agisce bloccando la via metabolica delle MAP-chinasi attraverso l'inibizione della trasduzione del segnale MEK1/2. La riattivazione di tale pathway è il principale meccanismo di resistenza al trattamento con inibitori di BRAF. Modelli preclinici di melanoma hanno evidenziato una più accentuata riduzione della proliferazione tumorale in presenza di mutazione BRAF V600 con l'associazione di cobimetinib e vemurafenib. L'efficacia e la sicurezza della combinazione di cobimetinib e vemurafenib sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco di fase III, in cui rispetto al solo vemurafenib l'associazione ha determinato un vantaggio in termini di sopravvivenza senza progressione della malattia (12,3 mesi verso a 7,2 mesi, rispettivamente), in assenza di un significativo peggioramento della tollerabilità del trattamento.

**Odomzo**, principio attivo *sonidegib*, è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapia. Sonidegib è un inibitore orale della via di Hedgehog (Hh) responsabile della crescita e del corretto posizionamento degli organi durante lo sviluppo embrionale e di norma inattiva nell'organismo adulto. In particolare sonidegib legandosi alla proteina Smoothed inibisce la proliferazione e differenziazione cellulare indotta dalla riattivazione della via di Hh che si ha nel carcinoma basocellulare. L'efficacia e la sicurezza clinica di Odomzo sono state dimostrate in uno studio randomizzato, non controllato in doppio cieco che ha confrontato due livelli di dose (200 mg o 800 mg una volta al giorno) di Odomzo su 230 pazienti affetti da carcinoma basocellulare localmente avanzato (laBCC) (n=194) o carcinoma basocellulare metastatico (mBCC) (n=36). I dati di efficacia secondo la revisione centralizzata, mostrano una migliore risposta obiettiva con la dose di 200 mg (36,4%; 95% CI: 23,8-50,4) rispetto alla dose di 800 mg (33,6%; 95% CI: 25,1-43,0). Il vantaggio nel sottogruppo mBCC non è stato confermato e pertanto la popolazione è stata esclusa dall'indicazione terapeutica. La misura di esito secondaria di sopravvivenza senza progressione della malattia in pazienti laBCC ha supportato il risultato principale: 22,1 mesi 200 mg vs 19,4 mesi 800 mg.

**Farydak**, principio attivo *panobinostat*, è indicato, in associazione con bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e/o

refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici comprendenti bortezomib e un agente immunomodulante. Panobinostat è un inibitore delle deacetilasi istoniche (HDAC) che catalizzano la rimozione dei gruppi acetile dai residui di lisina degli istoni (proteine legate al DNA) e da alcune proteine non istoniche. L'inibizione dell'attività delle HDAC comporta un aumento dell'acetilazione delle proteine istoniche, con conseguente alterazione della struttura del DNA (rilassamento della cromatina) e attivazione della trascrizione. L'efficacia e la sicurezza di panobinostat in associazione con bortezomib e desametasone sono state valutate in uno studio multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con mieloma multiplo e/o recidivato e refrattario che avevano ricevuto da 1 a 3 linee di terapia precedenti. Nel sottogruppo pre-specificato di pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con bortezomib e con un agente immunomodulante (N=193), la sopravvivenza libera da malattia mediana è stata 12,5 mesi nel braccio panobinostat + bortezomib + desametasone e 4,7 mesi nel braccio placebo + bortezomib + desametasone [HR: 0,47 (0,31, 0,72)]. Poiché il numero di pazienti affetti da mieloma multiplo in Europa è basso (0,2 su 10.000), la malattia è considerata "rara" e Farydak è stato qualificato come "medicinale orfano".

**Kyprolis**, principio attivo *carfilzomib*, è indicato in associazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia. Carfilzomib è un inibitore del proteasoma, un complesso multiproteico che permette la degradazione dei polipeptidi intracellulari. Legando selettivamente e irreversibilmente la componente 20S, carfilzomib ha dimostrato un'attività antiproliferativa e proapoptotica in modelli preclinici di tumori ematologici. La sicurezza e l'efficacia di Kyprolis sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto condotto su 792 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivato, in cui l'associazione di carfilzomib, lenalidomide e desametasone ha determinato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione rispetto al trattamento con lenalidomide e desametasone, (HR = 0,69,  $p < 0,0001$ ), con una riduzione del 31% del rischio di morte o progressione.

**Ristempa**, principio attivo *pegfilgrastim*, somministrato per via sottocutanea è indicato per ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti neoplastici (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) sottoposti a chemioterapia citotossica. Pegfilgrastim è la forma peghilata della proteina umana ricombinante nota come fattore stimolante la formazione di colonie granulocitiche (G-CSF) e agisce stimolando il midollo osseo a produrre più neutrofili. L'efficacia e la sicurezza di Ristempa sono state esaminate in due studi principali, che hanno interessato in tutto 467 pazienti affette da tumore al seno, trattate con chemioterapia mielosoppressiva. Il principale indicatore dell'efficacia era la durata della neutropenia grave nel corso del primo ciclo di chemioterapia. Ristempa si è dimostrato altrettanto efficace di filgrastim nel ridurre la durata della neutropenia grave. In entrambi gli studi, le pazienti hanno sofferto di grave neutropenia per circa 1,7 giorni durante il primo ciclo di chemioterapia, rispetto a un intervallo di circa 5-7 giorni in assenza dell'uno e dell'altro medicinale.

**Otezla**, principio attivo *apremilast*, è indicato nel trattamento dell'artrite psoriasica, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificatori della malattia (DMARD), in pazienti adulti in fase attiva che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD. Otezla è inoltre indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica che comprende ciclosporina, metotressato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A. Apremilast è un inibitore orale a basso peso molecolare della fosfodiesterasi 4 (PDE4) che agisce a livello intracellulare modulando citochine pro-infiammatorie ed antinfiammatorie. L'efficacia e la sicurezza di apremilast sono state valutate in una serie di studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo. In pazienti con artrite psoriasica attiva ( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti) nonostante un precedente trattamento con DMARD, apremilast ha determinato, nei diversi studi, un miglioramento significativo a 16 e 24 settimane dell'attività di malattia per 28 articolazioni (Disease Activity Scale, DAS28-CRP) e della funzione fisica e qualità della vita dei pazienti. Le risposte osservate nei pazienti trattati con apremilast in monoterapia sono state simili a quelle ottenute in associazione con DMARD. In pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave, apremilast ha ridotto la superficie cutanea coinvolta e l'indice di severità di malattia (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), determinando un aumento della percentuale di pazienti che ha raggiunto una riduzione del PASI di almeno il 75% (PASI-75), con un effetto anche su altri parametri clinici e manifestazioni tipiche della patologia quali il prurito, l'onicopatia e il coinvolgimento del cuoio capelluto. Un registro di monitoraggio fornirà ulteriori informazioni in merito al rischio potenziale correlato all'impiego di apremilast durante la gravidanza.

**Cosentyx**, principio attivo *secukinumab*, è indicato nel trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica. Cosentyx, da solo o in associazione con metotressato, è inoltre indicato nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva, in caso di risposta inadeguata a precedente terapia con farmaci antireumatici modificatori della malattia (DMARD). Secukinumab è un anticorpo monoclonale (IgG1/ $\kappa$ ) completamente umano che lega selettivamente la citochina proinfiammatoria interleuchina-17A inibendone l'interazione con il recettore espresso su diversi tipi cellulari compresi i cheratinociti. L'efficacia e la sicurezza di secukinumab sono state valutate in una serie di studi clinici di fase III, randomizzati e controllati in doppio cieco. In pazienti affetti da psoriasi a placche, Cosentyx ha determinato un aumento significativo delle percentuali di pazienti che hanno raggiunto una riduzione dell'indice di severità di malattia (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) di almeno il 75%/90%/100% rispetto a placebo e a etanercept. L'efficacia è stata dimostrata anche in relazione ad alcuni indici di qualità della vita. L'efficacia del trattamento è stata osservata sia in pazienti non trattati in precedenza con un medicinale sistemico o con un medicinale biologico, sia in pazienti esposti o che abbiano fallito tali trattamenti. Negli studi clinici per il trattamento dell'artrite psoriasica, secukinumab ha significativamente migliorato rispetto al placebo gli indici di attività della malattia (ACR20/50/70; DAS28-CRP, PASI75) ma anche alcune manifestazioni cliniche tipiche (dattilite, entesite).

### **Sistema nervoso**

**Zalviso**, principio attivo *sufentanil*, è indicato per la gestione del dolore post-operatorio acuto da moderato a severo in pazienti adulti. Sufentanil è un potente oppioide sintetico che si lega in modo altamente selettivo ai recettori  $\mu$  degli oppioidi, agendo come agonista puro. Zalviso, formulato in compresse sublinguali, è un generico ibrido di Sufenta Forte, disponibile come soluzione iniettabile. La somministrazione di Zalviso è regolata dal paziente in risposta al dolore, mediante lo specifico dispositivo progettato per erogare una singola compressa sublinguale di sufentanil 15 microgrammi con un intervallo minimo di 20 minuti tra le dosi per un periodo massimo di 72 ore. L'efficacia di Zalviso è stata dimostrata in 3 studi clinici randomizzati sul dolore nocicettivo acuto viscerale post-operatorio in seguito a chirurgia maggiore addominale od ortopedica. Due studi sono stati condotti in doppio cieco verso placebo, mentre il terzo ha valutato in aperto l'analgia controllata dal paziente con Zalviso o con morfina. Un vantaggio significativo verso il placebo si è ottenuto in termini di differenza dell'intensità del dolore, ponderata in base al tempo, dal basale fino a 48 ore (SPID48;  $p \leq 0,001$ ), di sollievo totale dal dolore (TOTPAR;  $p \leq 0,004$ ) e di valutazione globale del paziente ( $p \leq 0,007$ ) per 24, 48 e 72 ore. Inoltre, Una percentuale di pazienti significativamente maggiore (78,5%) ha valutato il metodo di controllo del dolore "buono" o "ottimo" con Zalviso, mentre per l'analgia con morfina controllata dal paziente per via endovenosa la percentuale è stata del 65,5%. Il profilo di tossicità riportato è quello atteso per un farmaco oppioide, ma considerata la modalità di somministrazione è stato predisposto un materiale educativo incentrato sulla corretta selezione dei pazienti e l'impiego appropriato di Zalviso.

**lonsys**, principio attivo *fentanyl*, è indicato per la gestione del dolore acuto post-operatorio da moderato a grave in pazienti adulti. Fentanyl, un analgesico oppioide che interagisce principalmente con il recettore  $\mu$  per gli oppioidi è contenuto in un sistema transdermico costituito da un dispositivo di controllo elettronico e da un'unità di rilascio del farmaco con due idrogel. L'efficacia e la sicurezza di lonsys sono state valutate in sette studi randomizzati, tre condotti verso placebo e quattro verso controllo attivo (morfina controllata dal paziente) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale e procedure ortopediche. Una percentuale inferiore di pazienti ha interrotto il trattamento per mancato controllo del dolore da 3 a 24 ore dopo l'applicazione di lonsys (8% -27%) rispetto al placebo (40%-57%). Negli studi controllati verso morfina auto-somministrata dal paziente tramite pompa endovenosa, la percentuale di pazienti con valutazioni "buono" o "eccellente" per i due metodi di analgesia è risultata sovrapponibile. Il profilo di tossicità di lonsys è simile a quello riportato con la morfina controllata dal paziente, ma considerata la modalità di somministrazione è stato predisposto un materiale educativo incentrato sull'importanza di un uso adeguato e sulle modalità di impiego del dispositivo.

**Xadago**, principio attivo *safinamide*, è indicato per il trattamento della malattia di Parkinson idiopatica, in pazienti in fase da intermedia ad avanzata con fluttuazioni motorie, come terapia aggiuntiva a una dose stabile di levodopa in monoterapia o in associazione ad altri medicinali antiparkinsoniani. La somministrazione è per via orale. Safinamide è un inibitore altamente selettivo e reversibile degli enzimi monoammino



ossidasi-B(MAO-B) che determina un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. Dati in vitro indicano che safinamide agisce anche attraverso meccanismi d'azione non dopaminergici, quali inibizione stato-dipendente dei canali del sodio a voltaggio dipendenti e modulazione del rilascio stimolato di glutammato. Non è stato stabilito in che misura l'attività non dopaminergica contribuisca all'effetto clinico di safinamide. L'efficacia e la sicurezza di Xadago sono state valutate in due studi in doppio cieco controllati con placebo, in cui safinamide in terapia aggiuntiva a levodopa ha prolungato la durata della fase "on" senza discinesia problematica di circa 30 minuti al giorno in uno studio e di 60 minuti nell'altro studio. L'effetto sul tempo "on" era mantenuto al termine di una fase di estensione di 24 mesi, controllata verso placebo.

**Hetlioz**, principio attivo *tasimelteon*, è indicato nel trattamento della sindrome da alterazione del ritmo circadiano del sonno (non-24-hour sleep disorder) nei pazienti non vedenti. Si tratta di un disturbo che si verifica quasi esclusivamente nelle persone non vedenti in cui i pazienti presentano un'architettura del sonno che non è sincronizzata con l'alternanza luce-buio e spesso segue un ciclo più lungo rispetto a quello standard di 24 ore. Tasimelteon è un regolatore del ritmo circadiano che agisce come agonista dei recettori della melatonina. L'efficacia di Hetlioz è stata testata in due studi clinici randomizzati multicentrici, in doppio cieco, controllati verso placebo. In uno studio, una percentuale superiore di pazienti trattati per un mese con tasimelteon (20% verso 3% placebo), si è adattata al ciclo sonno-veglia standard delle 24 ore; l'adattamento è stato calcolato misurando i livelli urinari del principale metabolita della melatonina (aMT6s). Miglioramenti sono stati osservati in un sottogruppo di pazienti dopo 7 mesi di trattamento, dato che suggerisce che alcuni pazienti impiegano molto tempo per rispondere. Il secondo studio ha dimostrato la necessità della somministrazione continua giornaliera di Hetlioz per mantenere la sincronizzazione del ritmo circadiano. Poiché il numero di pazienti non vedenti affetti da sindrome da alterazione del ritmo circadiano (non-24-hour sleep disorder) in Europa è basso (0,2 su 10.000), la malattia è considerata "rara" e Hetlioz è stato qualificato come "medicinale orfano".

**Raxone**, principio attivo *idebenone*, è indicato nel trattamento della compromissione visiva in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON), una rara malattia ereditaria caratterizzata da perdita progressiva della vista. Idebenone, un benzochinone a catena corta, è un antiossidante che si ritiene in grado di ripristinare la generazione di ATP cellulare attraverso il trasferimento diretto di elettroni al complesso III della catena di trasporto mitocondriale, aggirando così il complesso I affetto da mutazioni nella LHON. In base a questa modalità d'azione biochimica, idebenone può riattivare le cellule gangliari retiniche (RGS) vitali ma inattive nei pazienti affetti da LHON. Raxone, disponibile in compresse da 150 mg di idebenone, è un generico ibrido di Mnesis (compresse da 45 mg). La sicurezza e l'efficacia di Raxone sono state valutate in un unico studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo che ha arruolato 85 pazienti di età compresa tra 14 e 66 anni con una durata di malattia non superiore a 5 anni. Un trend numerico di miglioramento dell'acuità visiva è stato ottenuto nei pazienti trattati con Raxone. Inoltre, il recupero clinicamente rilevante della visione è stato più frequente nei pazienti trattati con Raxone (30%) che nel gruppo placebo (10%).

Considerati i limitati dati disponibili e la rarità della neuropatia ottica ereditaria di Leber, Raxone è stato approvato in circostanze eccezionali, con l'obbligo specifico di completare una serie di attività finalizzate alla sottomissione di ulteriori dati di efficacia e sicurezza. Poiché il numero di pazienti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber in Europa è basso (0,2 su 10.000), la malattia è considerata "rara" e Raxone è stato qualificato come "medicinale orfano".

### **Sistema respiratorio**

**Nucala**, principio attivo *mepolizumab*, somministrato per via sottocutanea, è indicato come terapia aggiuntiva per l'asma grave eosinofila refrattaria in pazienti adulti. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1/kappa), capace di legarsi all'interleuchina-5, una sostanza proinfiammatoria prodotta dall'organismo che favorisce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili, un tipo di globuli bianchi presenti nel sangue e nel muco polmonare. Legandosi all'interleuchina-5, mepolizumab riduce il numero di eosinofili contribuendo a ridurre l'infiammazione, con conseguente miglioramento dei sintomi dell'asma. L'efficacia e la sicurezza di Nucala nell'asma eosinofila non ben controllata da trattamento precedente è stata dimostrata in tre studi randomizzati, condotti in pazienti di età pari o superiore a 12 anni, in cui il trattamento con mepolizumab è stato confrontato con placebo. Nei primi due studi, condotti in 1.192 pazienti, è stata osservata una riduzione del numero di attacchi gravi di asma in circa la metà nei pazienti trattati con Nucala. Nel terzo studio, condotto in 135 pazienti con asma eosinofila grave per i quali si rendeva necessaria una terapia orale sistemica con corticosteroidi, il trattamento con Nucala ha permesso maggiori riduzioni della dose di corticosteroidi giornaliera (di oltre il 50%) in più della metà dei pazienti trattati, e per 10 di loro è stato possibile interrompere la terapia con corticosteroidi. Il trattamento con mepolizumab non ha determinato un miglioramento significativo della funzione polmonare misurata come volume di aria espirata dal paziente in un secondo (FEV<sub>1</sub>).

**Orkambi**, associazione a dosi fisse dei principi attivi *lumacaftor* e *ivacaftor*, è indicato per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti di almeno 12 anni d'età portatori di una mutazione genica nota come mutazione *F508del*. La dose raccomandata di Orkambi è di due compresse da 200 mg di lumacaftor e 125 mg di ivacaftor due volte al giorno, assunte a 12 ore di distanza con cibi contenenti grassi. Orkambi ha dimostrato di essere efficace nel migliorare la funzione polmonare in 2 studi principali controllati con placebo su 1.108 pazienti. I risultati del primo studio hanno dimostrato un miglioramento medio del volume di aria espirata dal paziente in un secondo (FEV<sub>1</sub>) del 2,41% nei trattati rispetto al placebo dopo 24 settimane, mentre questo valore è stato di 2,65% nel secondo studio. Il trattamento con Orkambi ha anche determinato una riduzione del numero di riacutizzazioni che richiedevano il ricovero ospedaliero o la terapia antibiotica. Nel complesso, il numero di riacutizzazioni è stato ridotto del 39% rispetto al placebo.

## **Patologie oculari**

**Omidria**, associazione a dosi fisse dei principi attivi *ketorolac* e *fenilefedrina*, è indicato negli adulti per il mantenimento della midriasi intraoperatoria, la prevenzione della miosi intraoperatoria e la riduzione del dolore oculare acuto postoperatorio negli interventi di impianto di lente intraoculare. Fenilefedrina è un agonista dei recettori adrenergici alfa 1 ed esercita un'azione midriatica attraverso la contrazione del muscolo radiale dell'iride. Ketorolac è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo che, inibendo gli enzimi ciclossigenasi, riduce le concentrazioni tissutali di prostaglandine, e attenua così il dolore e l'infiammazione al trauma chirurgico. Con l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, ketorolac può contribuire inoltre alla prevenzione della miosi indotta dall'intervento chirurgico. L'efficacia e la sicurezza di Omidria, somministrato mediante irrigazione intraoculare durante l'intervento chirurgico, sono state valutate in due studi clinici di fase III randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e controllati verso placebo, in pazienti adulti sottoposti a impianto di lente intraoculare. In entrambe gli studi la misura di efficacia era il cambiamento di diametro della pupilla alla fine dell'intervento e il dolore percepito subito dopo l'impianto. Nei pazienti trattati con Omidria si è ottenuto il mantenimento della midriasi e una ridotta percentuale di pazienti rispetto al gruppo placebo ha presentato diametro della pupilla inferiore a 6 mm al momento della pulizia corticale o costrizione della pupilla. Inoltre, una riduzione significativa del dolore oculare è stata ottenuta durante le prime 10-12 ore postoperatorie.

**Ikervis**, collirio contenente *ciclosporina*, è indicato nel trattamento della cheratite severa, un'infiammazione della cornea, nei pazienti adulti affetti dalla sindrome dell'occhio secco. È usato quando il trattamento con sostituti lacrimali (lacrime artificiali) è insufficiente per migliorare la condizione. Nei pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco, una condizione sostenuta da un meccanismo di tipo infiammatorio immunologico, la ciclosporina agendo a livello dei linfociti T infiltrati nella cornea e nella congiuntiva, riduce il rilascio di citochine proinfiammatorie come l'interleuchina-2. L'efficacia e la sicurezza di Ikervis sono state dimostrate nell'ambito di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con il veicolo (la stessa formulazione di collirio priva del principio attivo) che ha coinvolto 246 pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco di grado severo. Sebbene la differenza non sia risultata statisticamente significativa, il 29 % dei pazienti rispetto al 23 % dei soggetti trattati con il veicolo ha ottenuto un miglioramento delle lesioni corneali e della sintomatologia a 6 mesi dall'inizio della terapia. Se si considera soltanto il danno corneale, Ikervis ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al veicolo.

**Holoclar**, medicinale di "ingegneria tissutale", è costituito da *cellule staminali prelevate dal limbus* (la zona di transizione tra cornea e congiuntiva bulbare) del paziente (autologhe) e successivamente coltivate in laboratorio. Holoclar è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da deficit di cellule staminali limbali di grado da moderato a severo (definito dalla presenza di neovascolarizzazione superficiale della cornea in almeno due quadranti, con coinvolgimento della parte centrale della cornea e grave compromissione dell'acuità visiva), unilaterale o bilaterale, causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici. Per la produzione di Holoclar, è necessaria una biopsia di 1-2 mm<sup>2</sup> di tessuto limbale non danneggiato. Dopo circa due settimane le cellule staminali

preparate su un foglietto di fibrina, saranno pronte per l'innesto. Holoclar agisce sostituendo l'epitelio corneale danneggiato e creando un serbatoio di cellule staminali limbalì utili alla rigenerazione dell'epitelio. L'efficacia di Holoclar è stata valutata in uno studio di coorte multicentrico non controllato che ha analizzato 104 pazienti (età media 46,8 anni) con deficit di cellule staminali limbalì da moderato a severo. In totale, sono stati riportati 75 (72,1%) trattamenti (quasi tutti monolaterali) con esito positivo misurato come presenza di epitelio corneale stabile (assenza di difetti corneali) senza recidiva significativa di neovascolarizzazione (non più di un quadrante senza coinvolgimento centrale delle cornea) 12 mesi dopo l'intervento. Dopo un anno dall'impianto, la percentuale di pazienti che sperimentavano dolore, bruciore o fotofobia prima dell'intervento si è ridotta significativamente (da 38,5% all'11,5%); il trattamento ha inoltre migliorato l'acuità visiva nel 49,0% dei pazienti particolarmente nei pazienti con assenza di cicatrizzazione dello stroma corneale (15/18 pazienti, 83,3%). Il trattamento di cheratoplastica dopo l'innesto di Holoclar ha mostrato esito positivo (cioè epitelio corneale stabile senza recidiva significativa di neovascolarizzazione) nel 42,1% di pazienti. Poiché il numero di pazienti affetti da deficit di cellule staminali limbalì in Europa è basso (0,3 su 10.000), la malattia è considerata "rara" e Holoclar è stato qualificato come "medicinale orfano". L'approvazione di Holoclar è subordinata a condizioni: i risultati di uno studio interventistico multinazionale, multicentrico, prospettico, in aperto, non controllato, contribuiranno a confermare la sicurezza e l'efficacia di Holoclar.

### **Coagulopatie**

**Praxbind**, principio attivo *idarucizumab*, è un inattivatore specifico di dabigatran, principio attivo di Pradaxa, ed è indicato nei pazienti adulti trattati con Pradaxa nei casi in cui si rende necessaria l'inattivazione rapida dei suoi effetti anticoagulanti, vale a dire in occasione di interventi chirurgici di emergenza e procedure urgenti, o in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato. Idarucizumab, è un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato che si lega con altissima affinità a dabigatran, formando un complesso molto stabile caratterizzato da una associazione rapida e da una dissociazione estremamente lenta con conseguente interruzione dell'effetto anticoagulante di dabigatran. L'efficacia e la sicurezza di Praxbind, somministrato per via endovenosa, sono state valutate nell'ambito di 3 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, in cui idarucizumab è stato in grado di neutralizzare completamente l'effetto anticoagulante di Pradaxa entro 5 minuti dalla somministrazione in soggetti adulti sani che avevano precedentemente assunto dabigatran. Risultati analoghi si sono ottenuti all'analisi ad interim di uno studio condotto in pazienti in terapia con Pradaxa e che presentavano un sanguinamento non controllato o che necessitavano di un intervento chirurgico di emergenza. Gli effetti inattivanti erano evidenti immediatamente dopo la somministrazione. La maggior parte dei pazienti (più dell'89% in entrambi i gruppi di pazienti con sanguinamento grave e di pazienti che necessitavano di una procedura d'urgenza) ha raggiunto l'inattivazione completa dell'effetto anticoagulante di dabigatran nelle prime 4 ore successive alla somministrazione di idarucizumab.

### **Iperfosfatemia da insufficienza renale cronica**

**Fexeric**, principio attivo *complesso di coordinazione del citrato ferrico*, è indicato per il controllo dei livelli sierici di fosforo in pazienti adulti affetti da malattia renale cronica sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale. Il legame al livello gastrointestinale tra lo ione ferrico e gli ioni fosfato provenienti dalla dieta previene l'assorbimento di fosforo riducendo la fosforemia. L'efficacia e la sicurezza di Fexeric sono state dimostrate in 2 studi clinici: uno studio di fase III di non inferiorità verso sevelamer carbonato in pazienti sottoposti a dialisi e uno studio di fase II verso placebo in pazienti non sottoposti a dialisi. Dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento, la riduzione media della fosforemia rispetto al basale ottenuta con Fexeric ( $-2,02 \pm 2,0$  mg/dl) era paragonabile a quella raggiunta nel braccio di controllo attivo nei pazienti dializzati ( $-2,22 \pm 2,18$  mg/dl), e significativamente maggiore ( $-0,7 \pm 0,61$  mg/dl) rispetto al placebo ( $-0,3 \pm 0,74$  mg/dl) nei pazienti non dializzati. Fexeric può comportare un sovraccarico di ferro. Al momento dell'approvazione è stato richiesto uno studio non-interventistico post-autorizzativo per confermare il profilo di sicurezza di Fexeric a lungo termine (2 anni).

### **Radiofarmaci**

**Lumark**, principio attivo *lutezio (<sup>177</sup>Lu) cloruro*, è un precursore radiofarmaceutico. Non è destinato all'uso diretto nei pazienti. Deve essere utilizzato solo per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* specificamente sviluppate e autorizzate per la marcatura con questo radionuclide, quali peptidi ed anticorpi. L'utilità clinica delle molecole marcate con Lumark è stata chiaramente dimostrata, in base ai dati clinici di letteratura, per il trattamento dei tumori neuroendocrini. Vi sono alcune evidenze nel trattamento del tumore della prostata, mentre le evidenze attualmente disponibili per altre indicazioni (tumore della mammella, tumori cerebrali, *imaging* osseo) sono ancora sperimentali.

## **1.3 Rimborsabilità dei farmaci e regime di fornitura**

La definizione del regime di rimborsabilità e di fornitura, nonché del prezzo del medicinale sono frutto di percorsi decisionali relativamente complessi e molto differenziati tra i diversi Paesi europei e tra quelli extra-europei. Nel contesto italiano, tali *iter* sono in carico ad AIFA ed ai suoi organismi consultivi. In Italia i medicinali del Prontuario Farmaceutico Nazionale rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono classificati in fascia A (in fascia H quando sono erogati a carico del SSN a fronte della loro dispensazione in ambito ospedaliero o in struttura ad esso assimilabili) (art. 8, comma 10, lettera a, L. 24- dicembre 1993, n. 537 e ss.mm.ii.). In alternativa, i medicinali possono essere classificati in fascia C quando non sono a carico del SSN, seppur con l'eccezione dei titolari di pensione di guerra diretta vitalizia (art.1, L. 19 luglio 2000 n. 203) nei casi in cui il medico di medicina generale ne attesti la comprovata utilità terapeutica per il paziente.

I medicinali rimborsati dal SSN includono medicinali essenziali, destinati alla cura di malattie croniche, rimborsati per ogni indicazione terapeutica autorizzata, fatto salvo il caso in cui sia presente una Nota AIFA che limiti la rimborsabilità solo ad alcune di esse,

allo scopo di assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate.

Conseguentemente, i medicinali di classe A le cui indicazioni terapeutiche non sono incluse nelle suddette Note sono a totale carico dell'assistito. I medicinali di fascia C sono medicinali privi dell'elemento di essenzialità, tipico, invece, di quelli rimborsati dal SSN e possono essere dispensati al cittadino a fronte della presentazione di una ricetta medica (C con ricetta), oppure essere acquistati direttamente dal cittadino senza ricetta medica.

A quest'ultima categoria appartengono sia i medicinali di Classe C-bis (art. 8, comma 10, lettera c-bis, L. n.537/1993 e ss.mm.ii), i cosiddetti medicinali *over-the-counter* (OTC) o da banco, per i quali è consentita la pubblicità al cittadino, che i medicinali di Classe C-SOP, senza obbligo di prescrizione, ma non da banco e per i quali la pubblicità non è consentita. L'AIFA con Decreto Ministeriale 18 aprile 2012, attuativo delle disposizioni di cui all'articolo 32, comma 1, del D.L. 6 dicembre 2011, n. 201, convertito, con modificazioni, dalla L. 22 dicembre 2011, n. 214, ha aggiornato il regime di fornitura dei medicinali in fascia C con obbligo di ricetta medica stabilendo per quali farmaci dovesse permanere l'obbligo di vendita a fronte dell'esibizione di ricetta medica e per quali fosse possibile modificare il regime di fornitura in C-SOP, consentendone, pertanto, la vendita attraverso gli esercizi commerciali, di cui al citato comma 1 dell'art. 32 del D.L. n. 201/2011 (i.e. attraverso la grande distribuzione e le parafarmacie). Successivamente, il Decreto Ministeriale 18 aprile 2012 è stato aggiornato, in quanto si è reso necessario integrare l'elenco dei medicinali riclassificati in C-SOP in base al parere preventivo della CTS (Decreto Ministeriale 15 novembre 2012). Questo provvedimento è stato ulteriormente modificato dal Decreto del 21 febbraio 2014, a sua volta rettificato dal Decreto 8 maggio 2014 (pubblicato in G.U. del 24 maggio 2014, n. 119).

Inoltre, l'art. 12, comma 5, del D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012, n. 189 (cosiddetto "Decreto Balduzzi") e ss.mm.ii. ha stabilito che i medicinali che hanno ottenuto l'AIC con procedura centralizzata, di mutuo riconoscimento, decentrata e nazionale, nonché di importazione parallela sono automaticamente classificati nel nuovo raggruppamento "C Non Negoziata" (C-NN) nelle more della presentazione, da parte dell'azienda interessata, di un'eventuale domanda di diversa classificazione e di negoziazione del prezzo, a fronte della presentazione di un apposito *dossier* strutturato secondo quanto disposto dalla Deliberazione CIPE del 1 febbraio 2001, n. 3. Sussiste in capo al titolare dell'AIC l'obbligo di comunicare all'AIFA, prima dell'inizio della commercializzazione, il prezzo *ex-factory* ed il prezzo al pubblico del medicinale classificato in fascia C-NN.

Nel momento in cui un'azienda farmaceutica presenta ad AIFA il *dossier* di richiesta del prezzo e della rimborsabilità, accertata la regolarità e completezza della documentazione, viene avviata l'attività di istruttoria da parte degli Uffici competenti di AIFA e delle Commissioni consultive, finalizzata a valutare e decidere in merito all'efficacia e alla sicurezza, nonché alla rimborsabilità del medicinale. Al termine del processo decisionale e dell'*iter* negoziale, seguito all'interno della CTS e del CPR, il provvedimento che autorizza la rimborsabilità del medicinale, il suo regime di fornitura ed il prezzo a carico del SSN

viene ratificato dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA e inviato al Ministero della Giustizia per la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

La classificazione dei medicinali ai fini della fornitura, ai sensi dell'art. 87 del D.Lgs 24 aprile 2006, n. 219 e ss.mm.ii., si può pertanto schematizzare nelle seguenti categorie:

- a) medicinali soggetti a ricetta medica (RR);
- b) medicinali soggetti a ricetta medica da rinnovare volta per volta (RNR);
- c) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale (RMS) (T.U. in materia di stupefacenti D.P.R. 9-ottobre 1990, n. 309 e ss.mm.ii.);
- d) medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, comprendenti:
  - 1) medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti;
  - 2) medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile (OSP);
  - 3) medicinali utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati secondo disposizioni delle Regioni o Province autonome (USPL);
- e) medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendenti:
  - 1) medicinali da banco o di automedicazione (OTC);
  - 2) restanti medicinali non soggetti a prescrizione medica (SOP).

La ricetta ripetibile è la forma più comune di prescrizione. Essa ha validità di sei mesi ed il paziente è automaticamente autorizzato alla presentazione della stessa in farmacia per non più di dieci volte entro tale periodo. Un caso particolare è rappresentato dalla prescrizione degli psicofarmaci (tranquillanti, sedativi, ipnotici), per i quali la ricetta ha validità di trenta giorni ed è ripetibile per non più di tre volte.

La ricetta non ripetibile è necessaria per tutti i medicinali con rischi potenziali di tossicità acuta o cronica, o di assuefazione e tolleranza e possibilità di abuso da parte del paziente. Tale strumento è molto più rigoroso del precedente, in quanto si basa sull'impossibilità del paziente di accedere al farmaco senza l'intervento del medico, che rilascia volta per volta la prescrizione necessaria.

La validità nel tempo della ricetta è fissata in trenta giorni per il numero di confezioni indicate (differentemente ha una validità di tre mesi se riferita a preparazioni magistrali non contenenti sostanze stupefacenti). Un caso particolare è quello dell'isotretinoina, la cui prescrizione e dispensazione possono avvenire solo all'interno di un programma di prevenzione del rischio teratogeno e dietro presentazione di ricetta non ripetibile con validità di sette giorni.

La ricetta limitativa ripetibile e quella non ripetibile sono gli strumenti che limitano la prescrizione e l'utilizzo di alcuni tipi di medicinali a determinati specialisti o in determinati ambienti. Rientrano in questa categoria:

- a) medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero (art. 92 D. Lgs 219/2006);
- b) medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (art. 93 D.Lgs 219/2006);
- c) medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista in ambulatorio (art. 94 D.Lgs 219/2006);

Il farmacista non può vendere al pubblico farmaci ascrivibili alla categoria USPL ma può detenere questi farmaci, i quali possono essere forniti direttamente allo specialista anche dai produttori e dai grossisti.

La Determinazione AIFA del 13 gennaio 2010, n. 1522, pubblicata sul Supplemento Ordinario n. 21 della G.U. n. 25 del 1 febbraio 2010, ha aggiornato il regime di fornitura dei farmaci ad uso ospedaliero. In particolare, le precedenti classificazioni OSP1 e OSP2 ai fini della fornitura sono state abolite e delle nuove sono entrate in vigore il 16 febbraio 2010. I medicinali in precedenza classificati in regime di fornitura OSP1 sono stati riclassificati in regime OSP, senza ulteriori modifiche alle condizioni e caratteristiche già definite, mentre per i farmaci in precedenza classificati come OSP2 il regime di fornitura è stato modificato in RR, RNR, RRL o RNRL. Successivamente, a fronte dell'applicazione da parte di AIFA di quanto disposto dall'articolo 11, comma 7, lettera a), del D.L. 31 maggio 2010 n. 78, convertito, con modificazioni, dalla L. 30 luglio 2010 n. 122 e ss.mm.ii., la maggior parte dei farmaci di fascia H con regime di fornitura RR, RNR, RRL o RNRL è stata riclassificata in fascia A-PHT (Determinazione AIFA 2 novembre 2010).

Nella tabella 1.3.1. sono riportate le frequenze di medicinali autorizzati e commercializzati in Italia al 31 dicembre 2015 (ovvero singola confezione con AIC autorizzata per almeno un mese durante il 2015 e con almeno un mese di consumi), in funzione della classe di rimborsabilità e del regime di fornitura.



**Tabella 1.3.1.** Numero dei medicinali autorizzati e commercializzati nel 2015, classe e regime di fornitura

Classe	Regime di fornitura	N. AIC	% su classe	% su totale
A	Ricetta Ripetibile	7.690	86,9	47,3
	Ricetta Non Ripetibile	451	5,1	2,8
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Ripetibile	340	3,8	2,1
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Non Ripetibile	284	3,2	1,7
	Altri Prodotti Senza Prescrizione	40	0,5	0,2
	Soggetto a Prescrizione Medica Speciale	38	0,4	0,2
	Utilizzo Esclusivo in Ambito Ospedaliero	3	0,0	0,0
<b>Totale Classe A</b>		<b>8.846</b>	<b>100,0</b>	<b>54,4</b>
C	Ricetta Ripetibile	2.788	47,2	17,2
	Prodotto da Banco	1.027	17,4	6,3
	Altri Prodotti Senza Prescrizione	858	14,5	5,3
	Utilizzo Esclusivo in Ambito Ospedaliero	819	13,9	5,0
	Ricetta Non Ripetibile	197	3,3	1,2
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Non Ripetibile	126	2,1	0,8
	Utilizzo Esclusivo di Specialisti	62	1,0	0,4
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Ripetibile	19	0,3	0,1
	Soggetto a Prescrizione Medica Speciale	10	0,2	0,1
<b>Totale Classe C</b>		<b>5.906</b>	<b>100,0</b>	<b>36,4</b>
H	Utilizzo Esclusivo in Ambito Ospedaliero	1.141	76,3	7,0
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Non Ripetibile	233	15,6	1,4
	Soggetto a Prescrizione Medica Limitativa - Ricetta Ripetibile	57	3,8	0,4
	Ricetta Ripetibile	55	3,7	0,3
	Ricetta Non Ripetibile	4	0,3	0,0
	Utilizzo Esclusivo di Specialisti	4	0,3	0,0
	Altri Prodotti Senza Prescrizione	1	0,1	0,0
<b>Totale Classe H</b>	<b>TOTALE CLASSE</b>	<b>1.495</b>	<b>100,0</b>	<b>9,2</b>
<b>Totale</b>		<b>16.247</b>		<b>100,0</b>

Stante la normativa nazionale di regolamentazione della rimborsabilità dei medicinali e del loro regime di fornitura, nell'organizzazione dell'assistenza farmaceutica è possibile individuare diverse modalità di erogazione dei medicinali a carico del SSN, in funzione della loro dispensazione ed utilizzazione in ambito sia territoriale, che ospedaliero. In particolare, il consumo di medicinali in ambito territoriale avviene a seguito della prescrizione da parte di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta, così come dietro prescrizione o rilascio di piani terapeutici da parte di medici specialisti che operano all'interno di strutture sanitarie pubbliche. Mentre nel primo caso la ricetta

medica presuppone la dispensazione del medicinale prescritto agli assistiti attraverso le farmacie convenzionate, pubbliche e private, diffuse sul territorio (regime di dispensazione convenzionale), nel secondo caso la dispensazione del medicinale – assunto dall'assistito presso il proprio domicilio – viene effettuata o direttamente dalle strutture sanitarie (distribuzione diretta) o, in alternativa, per effetto di accordi specifici sottoscritti a livello locale, per il tramite delle farmacie convenzionate (distribuzione in nome e per conto). L'articolo 8 del D.L. 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla L. 16 novembre 2001, n. 405 e ss.mm.ii. ha, infatti, introdotto la distribuzione diretta e per conto come modalità alternative di distribuzione dei medicinali, rispetto a quella convenzionale. Queste modalità prevedono l'acquisto di medicinali ad elevato consumo da parte delle strutture pubbliche e la loro dispensazione avviene mediante due diverse modalità:

1. da parte delle Strutture Sanitarie Pubbliche a pazienti per il primo ciclo di terapia, in dimissione da ricovero o a seguito di visite specialistiche ambulatoriali o a pazienti che necessitino di periodici controlli. Tale sistema di dispensazione non assume una valenza esclusiva di contenimento della spesa, ma, ha soprattutto la finalità di tutela clinica del paziente e di garanzia della continuità terapeutica tra ospedale e territorio, nonché di appropriatezza d'utilizzo dei farmaci;
2. per conto delle ASL, da parte delle farmacie aperte al pubblico sulla base di specifici accordi stipulati dalle Regioni e Province Autonome con le Associazioni delle farmacie convenzionate, per consentire agli assistiti affetti da patologie croniche e che, quindi, richiedono un'assistenza farmaceutica continua, di rifornirsi presso le farmacie territoriali (la cosiddetta distribuzione per conto).

L'assistenza farmaceutica ospedaliera si riferisce elettivamente alla somministrazione di medicinali all'interno delle strutture sanitarie del Servizio Sanitario Nazionale. Tuttavia, ai fini del monitoraggio della spesa farmaceutica ospedaliera, ai sensi del D.L. 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla L. 7 agosto 2012, n. 135 e ss.mm.ii., il consumo di medicinali in ambito ospedaliero include anche quello dei medicinali di fascia H e C, dispensati all'assistito in distribuzione diretta e per conto.

#### **1.4 Margini della distribuzione e sconti a beneficio del SSN**

I margini delle industrie farmaceutiche, dei grossisti e delle farmacie sui medicinali erogabili a carico del SSN sono fissati nelle misure rispettivamente del 66,65%, 3,0% e 30,35% del prezzo di vendita al pubblico, al netto dell'IVA (L. 23 dicembre 1996, n. 662 e ss.mm.ii.). Contestualmente il SSN trattiene, a titolo di sconto, dalla quota dei farmacisti una percentuale pari all'1,82% sul prezzo al pubblico al netto dell'IVA (tale quota non si applica alle farmacie rurali sussidiate - popolazione residente con meno di 3000 abitanti - con fatturato annuo non superiore a 387.324,67 euro ed alle altre farmacie con fatturato annuo, in regime di SSN al netto dell'IVA, non superiore a 258.228,45 euro). Le aziende farmaceutiche corrispondono alle Regioni un importo dell'1,83% sul prezzo al pubblico al netto dell'IVA. La descritta variazione dei margini dei grossisti e dei farmacisti, disposta dall'art. 11, comma 6, del D.L. n. 78/2010, convertito con modificazioni dalla L. n.

122/2010 e ss.mm.ii. ha coinvolto anche i medicinali a brevetto scaduto. Nel caso dei medicinali equivalenti, esclusi i medicinali originariamente coperti da brevetto o che hanno usufruito di licenze derivanti da tale brevetto, la quota di spettanza delle industrie farmaceutiche rimane quella fissata al 58,65% dal D.L. 28 aprile 2009, n. 39, convertito, con modificazioni, dalla L. 24 giugno 2009, n. 77, e la rimanente quota dell'8% (al 66,65%) è ridistribuita fra i farmacisti e grossisti secondo le regole di mercato.

Il D.L. n. 95/2012, convertito con modificazioni dalla L. n. 135/2012 e ss.mm.ii., ha introdotto alcune importanti disposizioni in tema di governo della spesa farmaceutica, tra le quali l'incremento dello sconto a carico delle farmacie dall'1,82% al 2,25%, attualmente vigente, ed il temporaneo incremento dell'onere a carico delle aziende farmaceutiche dall'1,83% al 4,1% fino al 31 dicembre 2012.

Nella tabella 1.4.1 sono mostrati gli sconti a carico delle farmacie a favore del SSN, vigenti dal 1° gennaio 2013.

**Tabella 1.4.1.** Sconti a carico delle farmacie sui medicinali erogati dal SSN

Fascia di prezzo	Aliquote per farmacie urbane e rurali non sussidiate		Aliquote per farmacie rurali sussidiate	
	con fatturato superiore a 258.228,45 euro	con fatturato inferiore a 258.228,45 euro	con fatturato superiore a 387.342,67 euro	Con fatturato inferiore a 387.342,67 euro
da 0 a 25,82	3,75%	1,50%	3,75%	aliquota fissa 1,5%
da 25,83 a 51,65	6,0%	2,40%	6,0%	aliquota fissa 1,5%
da 51,66 a 103,28	9,0%	3,60%	9,0%	aliquota fissa 1,5%
da 103,29 a 154,94	12,50%	5,0%	12,50%	aliquota fissa 1,5%
Oltre 154,94	19,0%	7,60%	19,0%	aliquota fissa 1,5%
Ulteriore trattenuta	2,25%	-	2,25%	-

## 1.5 Prezzo dei farmaci

Dal 1 gennaio 2004 il prezzo di tutti i farmaci rimborsati dal SSN è determinato mediante contrattazione tra AIFA e produttori, secondo le modalità ed i criteri utilizzati in precedenza per i soli farmaci approvati con procedura europea.

Nell'ambito delle negoziazioni si tiene conto dei parametri indicati nella Deliberazione CIPE 1 febbraio 2001, n. 3, ovvero:

- valutazione dell'impatto economico sul SSN;
- prezzi praticati in altri Stati Membri;
- costo terapeutico giornaliero in confronto a prodotti con efficacia sovrapponibile;
- rapporto rischio/beneficio comparato ad altri farmaci con stessa indicazione terapeutica;
- rapporto costo-efficacia dove non sussistono alternative terapeutiche;
- grado di innovatività.

Il processo di determinazione del prezzo e della classificazione ai fini della rimborsabilità è caratterizzato da quattro fasi:

1. l'azienda farmaceutica presenta l'istanza di prezzo e rimborso del farmaco, sottoponendo il *dossier* ad AIFA;
2. la CTS esprime parere vincolante sul valore terapeutico del farmaco e sul suo regime di fornitura, nonché sull'eventuale sua innovatività;
3. il CPR valuta il *dossier* e, ove necessario, convoca l'azienda richiedente per la negoziazione;
4. il risultato della negoziazione, in caso di ammissione alla rimborsabilità, viene sottoposto alla valutazione definitiva del CdA. Le decisioni della CTS ed i pareri del CPR sono resi entro complessivi 180 giorni decorrenti dalla data di presentazione dell'istanza di parte correttamente compilata, con la pubblicazione del prezzo a ricavo azienda in Gazzetta Ufficiale.

In deroga a tali disposizioni, il D.L. 21 giugno 2013, n. 69, convertito, con modificazioni, dalla L. 9 agosto 2013, n. 98, ha novellato il D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012, n. 189, introducendo il comma 5-*bis*, il quale ha previsto che i farmaci orfani, ospedalieri o di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale siano valutati in via prioritaria, rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda, anche attraverso la fissazione di sedute straordinarie delle Commissioni, entro il termine di 100 giorni (vedi anche sezione 1.9 Farmaci orfani). Per tali farmaci, inoltre, la normativa vigente prevede un'ulteriore agevolazione, ovvero la facoltà per l'azienda di presentare la domanda di classificazione e prezzo anteriormente al rilascio della loro autorizzazione all'immissione in commercio.

Per quanto riguarda i medicinali di fascia A dispensati attraverso le farmacie territoriali, in regime di erogazione convenzionale, il prezzo pubblicato in Gazzetta Ufficiale coincide con il prezzo al pubblico della singola confezione, comprensivo delle compartecipazioni a carico del cittadino, degli sconti obbligatori a carico dei farmacisti e delle aziende farmaceutiche e dell'imposta sul valore aggiunto. Di conseguenza, il prezzo a carico del SSN coincide con il prezzo al netto sia degli sconti, sia di ogni compartecipazione sostenuta dal cittadino.

Per i medicinali di fascia A ed H acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, il prezzo sostenuto dal SSN coincide con quello risultante dalle gare d'acquisto o definito ad esito di trattativa diretta dell'azienda sanitaria (o della Regione) con l'azienda farmaceutica, comprensivo dell'IVA.

Nel caso dei medicinali di fascia C, il prezzo è definito autonomamente dall'azienda farmaceutica; esso non è pubblicato in Gazzetta Ufficiale, ma è comunicato ad AIFA. Il prezzo dei farmaci di classe C può variare in aumento solo nel mese di gennaio di ciascun anno dispari (D.L. 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla L. 26 luglio 2005, n. 149), mentre le variazioni in riduzione sono sempre ammesse.

Il D.L. 19 giugno 2015 n.78 (D.L. Enti Locali), convertito con modificazioni dalla L. 125/2015, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 188 del 14 agosto 2015 (S.O. n. 49), ha

recepito l'Intesa sancita il 2 Luglio 2015 tra Governo, Regioni e Province autonome di Trento e di Bolzano, concernente l'individuazione di misure di razionalizzazione e di efficientamento della spesa del Servizio Sanitario Nazionale.

In particolare, ha inciso sull'attività regolatoria dell'AIFA, l'art. 9-ter, commi 10, lettera b) e 11, del citato decreto.

Nello specifico, l'art. 9-ter, comma 10, lettera b) ha novellato l'art. 11 del D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, come modificato dall'articolo 1, comma 585, della legge 23 dicembre 2014, n. 190, stabilendo in capo all'AIFA l'obbligo di concludere entro il 30 settembre 2015, i procedimenti di rinegoziazione con le aziende farmaceutiche al fine di ridurre il prezzo di rimborso dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale, nell'ambito di raggruppamenti di medicinali terapeuticamente assimilabili, individuati sulla base dei dati relativi al 2014 dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali OSMED-AIFA, separando i medicinali a brevetto scaduto da quelli ancora soggetti a tutela brevettuale, autorizzati con indicazioni comprese nella medesima area terapeutica, aventi il medesimo regime di rimborsabilità nonché il medesimo regime di fornitura.

La norma stabiliva la facoltà da parte dell'azienda di ripartire, tramite l'accordo negoziale, tra i propri medicinali inseriti nei raggruppamenti terapeuticamente assimilabili, la riduzione attesa di spesa a carico del SSN, attraverso l'applicazione selettiva di riduzioni del prezzo di rimborso. Inoltre, lo stesso articolo ha definito le modalità di calcolo del risparmio atteso per il SSN dalla rinegoziazione con l'azienda farmaceutica, dato dalla sommatoria del valore differenziale tra il prezzo a carico del Servizio sanitario nazionale di ciascun medicinale di cui l'azienda è titolare inserito nei raggruppamenti terapeuticamente assimilabili e il prezzo più basso tra tutte le confezioni autorizzate e commercializzate che consentono la medesima intensità di trattamento a parità di dosi definite giornaliere (DDD) moltiplicato per i corrispondenti consumi registrati nell'anno 2014.

Nel caso di mancato accordo, l'AIFA era tenuta a proporre la restituzione alle Regioni del risparmio atteso dall'azienda farmaceutica tramite pay-back o la riclassificazione dei medicinali terapeuticamente assimilabili di cui l'azienda è titolare in fascia C.

L'art. 9-ter, comma 11, del Decreto Enti locali ha integrato l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, e successive modificazioni, introducendo il comma 33-bis, che dispone quanto segue: *"Alla scadenza del brevetto sul principio attivo di un medicinale biotecnologico e in assenza dell'avvio di una concomitante procedura di contrattazione del prezzo relativa ad un medicinale biosimilare o terapeuticamente assimilabile, l'Agenzia avvia una nuova procedura di contrattazione del prezzo, ai sensi del comma 33, con il titolare dell'autorizzazione in commercio del medesimo medicinale biotecnologico al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale"*.

Al fine di dare attuazione ai commi sopra descritti, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha avviato d'ufficio ben 88 procedimenti amministrativi e convocato le aziende

farmaceutiche interessate dalla manovra di finanza pubblica; ha condotto le relative negoziazioni che, in ossequio al dettato normativo, si sono concluse entro il 30 settembre 2015.

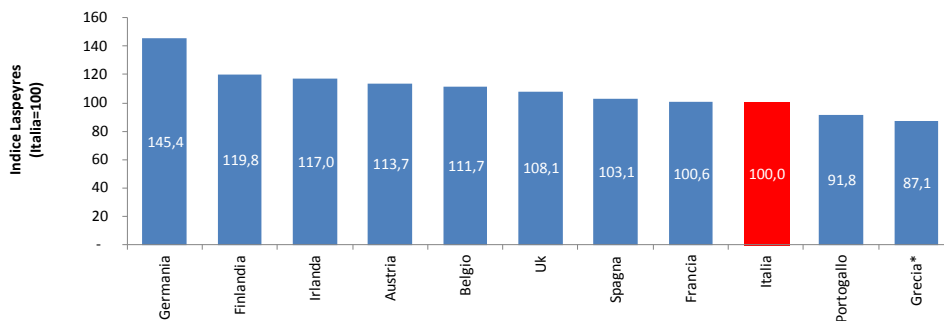
All'esito dell'attività negoziale, sono stati conclusi i relativi accordi negoziali, che sono stati recepiti da specifiche determinazioni AIFA. Più in dettaglio, l'Agenzia ha adottato la Determinazione n. 1252 del 25 settembre 2015, pubblicata sulla G.U. n. 227 del 30 settembre 2015, rettificata con Determinazione n. 1313 del 12 ottobre 2015, pubblicata sulla G.U. n. 250 del 27 ottobre 2015, per i farmaci biotecnologici, che ricadevano nell'ambito di applicazione dell'art. 48, comma 33-bis, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326 (Per maggiori dettagli si veda la sezione 1.7).

La medesima Agenzia ha, poi, emanato la Determinazione n. 1267 del 6 ottobre 2015, pubblicata sulla G.U. n. 234 dell'8 ottobre 2015, rettificata con Determinazione n. 1367 del 26 ottobre 2015, pubblicata sulla G.U. n. 254 del 31 ottobre 2015, per i farmaci terapeuticamente assimilabili di cui all'art. 11 del D.L. 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189 e ss.mm.ii.

In sede di negoziazione, ciascuna azienda interessata dalla manovra di finanza pubblica è stata chiamata ad optare per una delle tre facoltà previste dalla norma: a) allineamento dei prezzi a quello di riferimento, ovvero il più basso all'interno del raggruppamento; b) invarianza dei prezzi e un rimborso alle Regioni con la procedura di pay-back; c) riclassificazione delle specialità medicinali in classe C. L'elenco delle aziende che hanno prescelto il pay-back quale modalità di riduzione di spesa a carico del SSN, è riportato nell'allegato A della Determinazione AIFA n. 1525 del 24 novembre 2015, pubblicata sulla G.U. n. 282 del 3 dicembre 2015, rettificata con Determinazione AIFA n. 1665 del 11 febbraio 2016, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2016. Tale determinazione specifica l'importo che il titolare della relativa AIC è tenuto a corrispondere a titolo di pay-back a ciascuna Regione, diversificato per gli anni 2015, 2016 e 2017.

Il livello dei prezzi dei medicinali in Italia, nel corso del 2015, è risultato essere tra i più bassi in Europa. La figura 1.5.1 mostra il confronto del prezzo a ricavo azienda medio ponderato per i consumi 2015, relativo ai medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali ed ospedaliere, avendo individuato medicinali identici, o con confezionamento più prossimo a quelli commercializzati in Italia. La figura evidenzia che la maggior parte dei Paesi europei, con le uniche eccezioni di Portogallo e Grecia, presenta prezzi medi superiori a quelli praticati in Italia (riferimento 100), con un *range* variabile tra la minima differenza del +0,6% con la Francia, a quella massima del +45,4% con la Germania.

**Figura 1.5.1.** Confronto del prezzo dei farmaci nel 2015, nei diversi Paesi europei (indice di Laspeyres applicato ai prezzi a realizzo industria)



\* non include il dato ospedaliero

## 1.6 Compartecipazione dei cittadini alla spesa

La L. n. 405/2001 e ss.mm.ii. ha previsto la possibilità per le Regioni di adottare delibere di introduzione/inasprimento della compartecipazione a carico del cittadino, attraverso l'introduzione o modulazione di *ticket* per ricetta (o per confezione), al fine di compensare eventuali disavanzi della spesa farmaceutica regionale rispetto al tetto programmato. Tale disposizione ha trovato applicazione in *primis* nelle Regioni soggette a piano di rientro e ad oggi in quasi tutte le altre.

Tuttavia, la compartecipazione del cittadino alla spesa farmaceutica non deriva esclusivamente dai *ticket* regionali, ma anche dalle quote di compartecipazione sui medicinali a brevetto scaduto. Infatti, dal 1° dicembre 2001 i medicinali privi di copertura brevettuale rimborsati dal SSN, compresi i generici (cosiddetti "farmaci equivalenti") sono stati raggruppati nelle liste di trasparenza AIFA, attualmente redatte a cadenza mensile, al fine di individuare un prezzo di riferimento unico per tutte le confezioni tra loro sostituibili. Il differenziale originato tra il prezzo del farmaco prescritto e quello economicamente più basso del farmaco di medesima composizione è posto a carico del paziente. Nello specifico, se sono disponibili due farmaci con medesimo principio attivo e stessa via di somministrazione, forma farmaceutica e unità posologiche, ma con prezzi diversi, il SSN rimborsa il prezzo del farmaco con valore di riferimento più basso. Questa impostazione è stata successivamente integrata con le modalità previste dalla Determinazione AIFA 8 aprile 2011 (vedi di seguito).

Poiché l'art. 7 L. n. 405/2001 e ss.mm.ii. definisce il livello di rimborso del SSN fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile *nel normale ciclo distributivo regionale*, il legislatore ha concesso la possibilità di fissare i prezzi di riferimento tramite provvedimenti regionali. Tale disposizione ha assunto un ruolo rilevante in particolare nei primi anni 2000, allorché la disponibilità uniforme sul territorio

nazionale di medicinali generici, generalmente con il prezzo al pubblico più basso, poteva non essere garantita.

In pratica, ad oggi, nella maggior parte delle Regioni italiane i prezzi di riferimento corrispondono ai prezzi pubblicati nelle liste di trasparenza AIFA (Tabella 1.6.1) e ciò è diventato tanto più vero in seguito alla Determinazione AIFA 8 aprile 2011, adottata in applicazione della disposizione di cui all'art. 11, comma 9 L. n. 122/2010 e ss.mm.ii., che ha operato una riduzione dei prezzi di riferimento dei medicinali inseriti nelle liste di trasparenza sulla base del confronto dei prezzi dei medicinali equivalenti in Italia con quelli delle stesse confezioni commercializzate in Germania, UK, Francia e Spagna. Sebbene la compartecipazione a carico del cittadino, data dalla differenza tra il prezzo al pubblico del medicinale prescritto ed il prezzo di riferimento nelle liste di trasparenza AIFA, sia sostanzialmente omogenea sul territorio nazionale, con l'eccezione di qualche Regione, le modalità di attribuzione a carico del cittadino del *ticket* regionale sono, invece, molto diversificate (Tabella 1.6.1). Tale condizione è espressamente consentita dall'art. 4 L. n. 405/2001 e ss.mm.ii., che conferisce alle Regioni la facoltà di applicare misure di copertura degli eventuali disavanzi di gestione attraverso l'introduzione di diverse iniziative, *ivi inclusa l'introduzione di forme di corresponsabilizzazione dei principali soggetti che concorrono alla determinazione della spesa* (i cosiddetti "*ticket*"). Tale facoltà è divenuta per i governi regionali un obbligo di legge per effetto dell'art. 5, comma 4 del D.L. 1 ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, nella L. 29 novembre 2007, n. 222, il quale ha espressamente previsto l'adozione di *misure di contenimento della spesa, ivi inclusa la distribuzione diretta, per un ammontare pari almeno al 30% del disavanzo della spesa farmaceutica territoriale della Regione rispetto al tetto; dette misure costituiscono adempimento regionale ai fini dell'accesso al finanziamento integrativo a carico dello Stato.*

Le Regioni che nel 2015 non hanno il *ticket* come manovra di contenimento della spesa farmaceutica convenzionata sono quattro (Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Marche e Sardegna). Nel 2015 dal 1° giugno la P.A. di Trento ha per la prima volta inserito una modalità di compartecipazione alla spesa farmaceutica convenzionata, che prevede il pagamento di 1 euro sulla ricetta a cui concorrono tutti i cittadini, tranne coloro che appartengono a specifiche categorie. Il quadro normativo relativamente alla modalità di applicazione dei *ticket* regionali non ha subito modifiche nella maggior parte delle Regioni; tuttavia alcune hanno velocizzato la capacità di adeguamento alle liste di trasparenza AIFA o hanno rimodulato le "esenzioni per reddito" come in Campania.

A livello nazionale, la compartecipazione alla spesa sostenuta dai cittadini italiani ammonta a 1,5 miliardi di euro, pari al 14,0% della spesa farmaceutica convenzionata lorda (vedi tabella 7.1.2 in sezione 7.1). Nel corso del 2015, la spesa pro capite per ogni compartecipazione a carico del cittadino è stata di 25,0 euro, in crescita del +2,5% rispetto all'anno precedente (vedi tabella 7.1.3 in sezione 7.1), composta per il 34,5% dai *ticket* fissi regionali e per la quota residuale del 65,5%, data dalla differenza di prezzo tra il medicinale a brevetto scaduto prescritto ed il prezzo di riferimento definito dalle liste di trasparenza AIFA (per ulteriori dettagli vedi la successiva sezione 1.7).



**Tabella 1.6.1. Modalità di applicazione dei ticket regionali**

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2015
Piemonte	1 €	3 €			Farmaci correlati alla patologia cronica che dà il diritto all'esenzione	Il ticket non è dovuto per i medicinali non coperti da brevetto sottoposti al sistema del rimborso di riferimento.	E01, E02, E03, E04 e E05. Il codice E05 è attribuito ai residenti in Piemonte di età superiore ai 6 anni e inferiore a 65 anni, facenti parte di nuclei familiari con reddito complessivo lordo inferiore a € 36.151,98 (D.G.R. n. 16-3096 del 12/12/2011)	Lista AIFA	+1 non festivo	
	1 €	4 €			Antibiotici monodose, medicinali somministrabili solo per fleboclisi, interferoni per soggetti affetti da epatiti croniche, di cui sono prescrivibili fino a 6 confezioni per ricetta					
	2 €	4 €			tutti gli altri farmaci					
Valle d'Aosta	NA	NA	NA	NA	NA			Lista AIFA	+2/+3 diverso da sabato e domenica	
Lombardia	2 €	4 €			tutti i farmaci	Sono esenti dal pagamento del ticket i minori di 14 anni, indipendentemente dal reddito, codice esenzione: E11. <u>Pagano 1 €/confezione (max 2 €/ricetta);</u> invalidi civili e del lavoro con invalidità superiore ai 2/3 <u>Pagano 1 €/confezione (max 3 €/ricetta o max 6€/ricetta se</u>	<u>Esenzione totale:</u> E02; E03; E04; E14: cittadini di età uguale o superiore a 66 anni con un reddito familiare annuo ≤ 18.000 Euro E12: disoccupati iscritti agli elenchi anagrafici dei centri per l'impiego esclusivamente se il relativo reddito familiare risulti ≤ a 27.000 € ed i familiari a loro carico; E13: cittadini in cassa integrazione	Lista AIFA	da +2 a +3	

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2015
						<u>prescrizione di 6 pezzi di farmaci utilizzati da almeno 6 mesi</u> ) i pazienti esenti per patologia e malattie rare relativamente ai farmaci correlati alla patologia	straordinaria o in deroga o in mobilità, o con contratto di solidarietà difensivo C* reddito complessivo del nucleo familiare non superiore a € 46.600 D* reddito complessivo riferito all'anno precedente non superiore a: € 46.600 con 1 componente; € 73.162 con 2 componenti; € 95.064 con 3 componenti; € 114.636 con 4 componenti; € 132.810 con 5 componenti			
P.A. Trento	0 €	0 €	1 €	NA	tutti i farmaci			Lista AIFA	da +3 a +6	
P.A. Bolzano	2 €	4 €			tutti i farmaci	Un ticket di 1 € per ricetta è dovuto solo per alcune categorie di cittadini esenti parziali, in luogo del ticket per confezione	E01; E02; E03; E04; E99 (indigenti) E21 (età tra i 6 e i 14 anni con reddito complessivo familiare annuale inferiore a 36.151,98 euro); E22 (figli e figlie fiscalmente a carico dei genitori)	Lista AIFA	+2	

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2015
Veneto	2 €	4 €			tutti i farmaci	Per alcune categorie di cittadini è prevista l'esenzione dal pagamento del ticket per confezione	Soglie di esenzione variabili in funzione del reddito familiare annuo tra una categoria minima <8.000 € (nucleo monocomponente) e massima <14.250 € (nucleo 2 coniugi e almeno 3 familiari a carico)	Lista AIFA	+2	
Friuli V. G.	NA	NA	NA	NA	NA			Lista AIFA	+1	
Liguria	2 €	4 €			tutti i farmaci		E01; E02; E03; E04; D*(reddito non >36.151,98 €)	Lista AIFA	da +3 a +6	
Emilia R.	0 €	0 €		fino a 36.152 €	tutti i farmaci		E01; E02; E03; E04; E99: soggetti disoccupati che abbiano perso il lavoro successivamente al 01/10/2008, in cassa integrazione ordinaria, straordinaria o in deroga, in mobilità, o con contratto di solidarietà	Lista locale	da +3 a +7	Fentanil; Tramadol
	1 €	2 €		da 36.153 a 70.000 €						
	2 €	4 €		da 70.001 a 100.000 €						
	3 €	6 €		> 100.000 €						
Toscana	0 €	0 €		< 36.151,99 €	tutti i farmaci	Se l'importo della compartecipazione è maggiore del prezzo del farmaco, il ticket non è dovuto. Nell'anno solare la	D*(reddito non >70.000 €); E01; E02; E03; E04; E90 (soggetti disoccupati e familiari a carico che abbiano perso il lavoro	Lista locale	da +5 a +13	Nizatidina; Spironolattone; Estradiolo; Estriolo; Desametasone; Triamcinolone; Morfina cloridrato;
	2 €	4 €		da 36.151,99 a 70.000 €						
	3 €	6 €		da 70.001 a 100.000 €						

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2015
	4 €	8 €		> 100.000 €		somma dei ticket sulla farmaceutica convenzionata, a carico di un singolo Assistito, non può superare i 400 €.	successivamente al 01/01/2009); E91 (soggetti collocati in cassa integrazione, e i loro familiari a carico); E92 (soggetti in mobilità e loro familiari a carico)			Fentanil; Tramadolo; Acido valproico/sodio valproato; Clorpromazina; Teofillina; Doxofillina, Aceclofenac, Acido alendronico, Budesonide, Oxidodone
Umbria	0 €	0 €		<36.151,99 €	tutti i farmaci ad esclusione dei medicinali oggetto di Distribuzione Diretta o Per Conto	Se l'importo della compartecipazione è maggiore del prezzo del farmaco, l'assistito paga il prezzo del farmaco	E01; E02; E03; E04	Lista AIFA	+1	
	1 €	2 €		da 36.151,99 a 70.000 €						
	2 €	4 €		da 70.001 a 100.000 €						
	3 €	6 €		> 100.000 €						
Marche	NA	NA	NA	NA	NA			Lista AIFA	+1	
Lazio	4 €				farmaci prezzo al pubbl. >5 € per non esenti	Il ticket non è dovuto per i farmaci inclusi nella lista di trasparenza AIFA	E01; E02; E03; E04; E05; E06; E07; E08; X01	Lista locale	da +7 a +8	Esomeprazolo Magnesio Triidrato
	2,50 €				farmaci prezzo al pubbl. ≤ 5 € per non esenti					
	2 €				farmaci prezzo al pubbl. >5 € per esenti totali, per reddito e per categoria					
	1 €				farmaci prezzo al pubbl. ≤ 5 € per esenti totali, per reddito e per categoria					
Abruzzo	2 €	6 €			farmaci prezzo al pubbl. >5 € per non esenti	Il ticket per confezione non è	E02; E03; E04	Lista AIFA	+1	

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2015
	0,50 €	1,50 €			farmaci prezzo al pubbl. ≤5 € e farmaci equivalenti con prezzo > a quello di riferimento AIFA (al ticket si aggiunge la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento) per non esenti	dovuto per farmaci non coperti da brevetto con prezzo uguale o inferiore al prezzo di riferimento regionale				
	1 €	3 €			farmaci prezzo al pubbl. >5 € per esenti parziali (invalidi)					
	0,25 €	0,75 €			farmaci prezzo al pubbl. ≤5 € e farmaci equivalenti con prezzo > a quello di riferimento AIFA (al ticket si aggiunge la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento) per esenti parziali (invalidi)					
Molise	0 €		0,50 €		farmaci prezzo al pubbl. <5 €		Esenzi da ticket per confezione (pagano la quota fissa a ricetta e l'eventuale differenza di prezzo rispetto al prezzo di riferimento): E01; E02; E03; E04	Lista AIFA	+1	
	2 €	6 € + 0,50 €	0,50 €		farmaci coperti da brevetto prezzo >5 €					
	0,50 €		0,50 €		farmaci a brevetto scaduto prezzo >5 €					
Campania	1,50 €		2 €		farmaci coperti da brevetto; farmaci non coperti da brevetto con prezzo > del prezzo di rif. regionale;		Per multiprescrizione ex DL 90/2014 di farmaco coperti da brevetto: 0,50 €/confezione dalla terza confezione in poi	Lista locale	+5	Esomeprazolo Magnesio Triidrato
	1,50 €		0 €		Ossigeno liquido e gassoso e farmaci in PHT					

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2015
	0 €		2 €		farmaci non coperti da brevetto con prezzo allineato a quello di riferimento regionale		<p>se D*≤36.151,98 € e senza altre esenzioni; 1,50 €/confezione dalla terza confezione in poi se D*&gt;36.151,98 €</p> <p>Esenti totali: E02, E03, E04 A*≤15.000 €; E11, E12, E13, E07, E18,</p> <p>Ticket per ricetta 1 € e ticket per confezione 1,50: D* (reddito compreso tra 36.151,68 € e 50.000 €)</p>			
Puglia	0,50 €		1 €		medicinali pluriprescrivibili: antibiotici monodose, medicinali a base di interferone per i soggetti affetti da epatite cronica, medicinali somministrati esclusivamente per fleboclisi	Per i medicinali inclusi nella lista di trasparenza, in aggiunta al ticket è dovuta la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di rimborso	Esenti totali (pagano solo la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento): E03; E04	Lista AIFA	+1	
	0 €		1 €		medicinali non coperti da brevetto sottoposti al sistema del rimborso di riferimento; farmaci analgesici oppiacei utilizzati nella terapia del dolore severo di cui alla legge n. 12/2001		<p>Esenti parziali: Esenti da ticket per confezione: -A*(reddito non &gt;18.000 €, aumentato di 1.000 €/figlio a carico); -Pagano 1 € a confezione + ticket</p>			

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2015
	2 €	5,50 € + 1€	1 €		tutti gli altri farmaci		ricetta 1 €; -A* (reddito ≤23.000€) più 1.000€/figlio a carico; -Soggetti di età superiore a 65 aa con reddito annuo del nucleo familiare ≤ 36.151,98 €			
Basilicata			1 €	assistiti e familiari a carico con reddito familiare < a 8.263,31€ incrementato a 11.362,05€ in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,00€ per ogni figlio a carico	tutti i farmaci ad esclusione dei medicinali oggetto di Distribuzione Per Conto	Il ticket non si applica alle ricette relative al primo ciclo di terapia farmacologica prescritta all'atto della dimissione ospedaliera e presentate direttamente alle farmacie ospedaliere	Esenzioni parziali Pagano 1 € per ricetta: E05: assistiti e familiari a carico con reddito familiare < a 8.263,31 € incrementato a 11.362,05 € in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,00 € per ogni figlio a carico; beneficiari del programma COPES; E02; E04	Lista locale	+1	Magaldrato Estriolo Triptorelina Clorpromazina
			2 €	assistiti e familiari a carico con reddito familiare superiore a 8.263,31 € incrementato a 11.362,05 € in presenza del						

Regione	Ticket per conf.	Ticket max per conf. e ricetta	Ticket per ricetta	Fasce di reddito annuo	Farmaci/Categorie a cui si applica il ticket	Annotazioni	Esenzioni per reddito	Lista medicinali a brevetto scaduto	N. die dalla pubblicazione della lista AIFA	Principi attivi eccedenti la lista di trasparenza AIFA al 31/12/2015
				coniuge ed in ragione di ulteriori 516,00 € per ogni figlio a carico						
Calabria	2 €	5 €	1 €		tutti i farmaci		E01; E02; E03; E04	Lista AIFA	Primo giorno del mese successivo	
Sicilia	4 €				farmaci prezzo al pubbl. ≤25€	Soggetti esenti per patologia	Non pagano il ticket (ma pagano la differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento): E01; E02; E03; E04;	Lista locale	+1 non festivo	Esomeprazolo Magnesio Triidrato
	2 €				farmaci generici prezzo al pubbl. ≤ 25€					
	4,50 €				farmaci prezzo al pubbl. > 25€					
	2,50 €				farmaci generici prezzo al pubbl. > 25€					
	1,50 €				farmaci prezzo al pubbl. ≤ 25€					
	1 €				farmaci generici prezzo al pubbl. ≤ 25€					
	2 €				farmaci prezzo al pubbl. > 25€					
	1,50 €				farmaci generici prezzo al pubbl. >25€					
Sardegna	NA	NA	NA	NA	NA			Lista AIFA	da +2 a +6	



Legenda a Tabella 1.6.1

<b>Codice di esenzione</b>	<b>Categorie esenti</b>
E01	Assistiti con età <6 anni o >65 anni, appartenenti a nuclei familiari con reddito annuo ≤ 36.151,99 €
E02	Disoccupati con reddito familiare annuo <8.263,31 €, se con coniuge e reddito familiare <11.362,05€, se con figlio a carico in ragione di ulteriori 516,41 € cadauno
E03	Titolari di pensioni sociali e loro familiari a carico
E04	Titolari di pensione con età >60 anni e familiari a carico, con pensione al minimo e reddito annuo <8.263,31 €, se con coniuge e reddito familiare <11.362,05 €, se con figlio a carico in ragione di ulteriori 516,41 € cadauno
E05	Minori di anni 18 collocati fuori della famiglia di origine a seguito di provvedimento dell’Autorità Giudiziaria di decadenza, sospensione o limitazione della potestà genitoriale, ovvero in condizioni di abbandono o inesistenza di adulti responsabili sul territorio italiano (minori stranieri non accompagnati), i cui oneri assistenziali sono a carico degli enti locali (ex Decreto Commissariale della Regione Lazio U00158 del 19.5.2014)
E06	Cittadini di Stati non appartenenti all’Unione Europea, richiedenti protezione internazionale, in possesso di permesso di soggiorno o cedolino o modulo C3 o attestato nominativo rilasciato dalla Questura (ex Decreto Commissariale della Regione Lazio U00158 del 19.5.2014)
E07	Cittadini comunitari non iscritti né iscrivibili al SSR privi di copertura sanitaria, in possesso di tesserino ENI con meno di 6 anni o più di 65 anni (ex Decreto Commissariale della Regione Lazio U00158 del 19.5.2014)
E08	Cittadini stranieri non appartenenti alla U.E. non in regola con le norme relative all’ingresso e al soggiorno, in possesso di tesserino STP con meno di 6 anni o più di 65 anni (ex Decreto Commissariale della Regione Lazio U00158 del 19.5.2014)
X01	Cittadini stranieri non appartenenti alla U.E. non in regola con le norme relative all’ingresso e al soggiorno, privi di risorse economiche sufficienti per la compartecipazione alla spesa sanitaria, in possesso di tesserino STP, qualora non in possesso di altro titolo all’esenzione (ex Decreto Commissariale della Regione Lazio U00158 del 19.5.2014)
E99	Indigenti (ai sensi della deliberazione della Giunta della Provincia Autonoma di Bolzano n. 982 del 7 giugno 2010, modificata con deliberazione n. 1601 del 27 settembre 2010)
A*	Soggetti con reddito familiare inferiore o uguale a € (vedi tabella) annui con familiari a carico
C*	Trapiantati d’organo con reddito complessivo del nucleo familiare non superiore a € (vedi tabella), incrementato secondo la composizione del nucleo familiare
D*	Pazienti con patologie croniche o con malattie rare e reddito complessivo del nucleo familiare non superiore a € (vedi tabella), incrementato secondo la composizione del nucleo familiare
NA	Non Applicato

## 1.7 Farmaci a brevetto scaduto

La regolamentazione dei medicinali non coperti da brevetto ha avuto un rilevante impulso in Italia, soprattutto a fronte degli interventi legislativi emanati a partire dal 2000.

In particolare, con l'articolo 85, comma 28, della L. 23 dicembre 2000, n. 388 e ss.mm.ii. sono state istituite le attuali liste di trasparenza, ovvero gli elenchi che raggruppano i farmaci a brevetto scaduto ed i corrispondenti prezzi di rimborso, che vengono mensilmente pubblicati sul sito dell'AIFA.

Diversi aspetti relativi alla regolamentazione dell'erogazione di questi farmaci sono stati poi rafforzati e ulteriormente chiariti con l'emanazione del D.L. n. 347/2001, convertito con modificazioni, dalla L. n. 405/2001 e ss.mm.ii. la quale ha fissato alcuni punti principali:

- ai fini della tutela brevettuale sono considerati validi solo i brevetti sul principio attivo;
- tutti i medicinali a base dello stesso principio attivo, con uguale via di somministrazione, forma farmaceutica e dosaggio unitario, siano essi a denominazione comune o a denominazione di fantasia, alla scadenza della tutela brevettuale sono considerati reciprocamente sostituibili;
- la confezione con il prezzo più basso tra quelle equivalenti e tra di loro reciprocamente sostituibili costituisce il prezzo di rimborso (prezzo di riferimento<sup>1</sup>) che viene posto a carico del SSN; l'eventuale differenza tra il medicinale erogato ed il prezzo di riferimento è a carico dei pazienti (ad eccezione degli invalidi di guerra titolari di pensione vitalizia);
- è data facoltà alle Regioni di adottare disposizioni idonee, sulla base dell'effettiva disponibilità degli equivalenti nel circuito distributivo regionale.

Si segnala che in Italia l'istituzione del Certificato Complementare di Protezione (CCP), avvenuta nel 1991, ha consentito l'estensione della copertura brevettuale dei prodotti medicinali, inizialmente stabilita in 20 anni, per un massimo di ulteriori 18 anni oltre la scadenza naturale del brevetto, consentendo, in tal modo, lo sfruttamento esclusivo della molecola per un massimo di 38 anni.

Il Regolamento CE n. 1768/1992, modificato dal Regolamento CE 469/2009, ha abrogato la normativa nazionale sul CCP, istituendo il *Supplementary Protection Certificate* (SPC), la cui durata massima non può superare i 5 anni. Ciò nonostante, poiché l'entrata in vigore del CCP in Italia è avvenuta prima rispetto a quella del SPC, una larga parte dei principi attivi presenti sul mercato italiano (circa l'80%), avendo ottenuto il CCP, ha beneficiato in Italia di una copertura notevolmente più lunga rispetto agli altri Paesi europei. Di conseguenza, anche i possibili risparmi per il SSN, derivanti dalla perdita della copertura brevettuale, sono stati dilazionati nel tempo, proprio a causa dell'impossibilità di commercializzare in Italia quei medicinali generici già da tempo presenti in altri Paesi europei.

---

<sup>1</sup>Questa definizione di prezzo di riferimento dei medicinali inseriti nelle liste di trasparenza AIFA è stata successivamente integrata da AIFA, in esecuzione a quanto disposto dall'articolo 11, comma 9, del D.L. n. 78/2010, convertito con modificazioni, dalla L. n. 122/2010 e ss.mm.ii., attraverso la Determinazione AIFA dell'8 aprile 2011 n. 2186.

Successivamente, al fine di attenuare gli effetti negativi sopra menzionati, è stata introdotta una misura di adeguamento progressivo della durata del CCP a quella presente negli altri Paesi europei (D.L. 15 aprile 2002, n. 63, convertito, con modificazioni, dalla L. 15 giugno 2002, n. 112 e ss.mm.ii.), secondo una procedura di riduzione stabilita in sei mesi per ogni anno solare a decorrere dal 1 gennaio 2004.

Con il D.L. n. 39/2009, convertito con modificazioni, dalla L. n. 77/2009, sono state introdotte alcune norme che regolamentano gli aspetti economici relativi a questo ambito del mercato farmaceutico, così sintetizzabili:

1. riduzione del 12% del prezzo al pubblico dei medicinali equivalenti;
2. trattenuta da parte del SSN dalla remunerazione del farmacista, a titolo di recupero del valore degli extrasconti praticati dalle aziende farmaceutiche nel corso dell'anno 2008, dell'1,4% sulla spesa lorda;
3. riduzione dei margini della filiera relativamente ai farmaci equivalenti al 58,65% per le aziende farmaceutiche (le quote dei farmacisti e dei grossisti sono state poi modificate dal D.L. n. 78/2010, convertito con modificazioni, dalla L. n. 122/2010 e ss.mm.ii.– vedi sezione 1.4). La rimanente quota dell'8% (al 66,65%) è ridistribuita tra grossisti e farmacisti;
4. il titolare di un medicinale di cui è scaduto il brevetto, nei 9 mesi successivi alla data di autorizzazione di un primo medicinale equivalente, può ridurre il prezzo al pubblico del proprio farmaco, purché la differenza tra il nuovo prezzo e quello del corrispondente medicinale equivalente sia: superiore a 0,50 euro per i farmaci il cui costo sia inferiore o pari a 5 euro; in caso di medicinali in confezione monodose, sia superiore ad 1 euro per i farmaci il cui costo sia superiore ai 5 euro e inferiore o pari a 10 euro; sia superiore a 1,50 euro per i farmaci il cui costo sia superiore a 10 euro (tale norma è stata successivamente abrogata dal D.L. 18 ottobre 2012, n. 179, convertito, con modificazioni, dalla L. 17 dicembre 2012, n. 221).

Successivamente, il D.L. n. 78/2010, convertito con modificazioni, dalla L. n. 122/2010 e ss.mm.ii., ha ridotto nuovamente del 12,5% il prezzo al pubblico dei medicinali equivalenti, dal 1 giugno al 31 dicembre 2010, con esclusione dei farmaci originariamente coperti da brevetto o che abbiano usufruito di licenze derivanti da tale brevetto. Infine, con Determinazione dell'8 aprile 2011, n. 2186, AIFA, in applicazione della disposizione di cui all'art. 11, comma 9, D.L. 78/2010, ha operato una riduzione dei prezzi di riferimento dei medicinali inseriti nelle liste di trasparenza, sulla base di una ricognizione dei prezzi vigenti nei Paesi dell'Unione Europea. La descrizione della metodologia seguita nella fissazione dei nuovi prezzi di riferimento è disponibile sul sito web di AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza>).

Il D.L. "Balduzzi" (D.L. n. 158/2012, convertito con modificazioni, dalla L. n. 189/2012) ha fissato un principio rilevante nella regolamentazione del mercato dei medicinali a brevetto scaduto, consistente nel fatto che tali medicinali non possano essere classificati come farmaci a carico del SSN con decorrenza anteriore alla data di scadenza del brevetto o del SPC, pubblicata dal Ministero dello Sviluppo Economico, ai sensi delle vigenti disposizioni di legge (art. 11, comma 1-*bis* del Decreto Balduzzi).

I principi attivi che hanno perso la copertura brevettuale durante il 2015, o le nuove confezioni di principi attivi che hanno perso precedentemente la copertura brevettuale ed

entrate nelle liste di trasparenza AIFA a fronte dell'autorizzazione di generici equivalenti, sono elencati nella tabella 1.7.1.

**Tabella 1.7.1.** Principi attivi che hanno perso la copertura brevettuale durante il 2015 e la relativa riduzione di prezzo applicata ai medicinali equivalenti

Principio attivo	Decorrenza riduzione di prezzo	Riduzione prezzo
<b><i>Principi attivi o nuove confezioni che hanno perso la copertura brevettuale prima del 1/12/2014</i></b>		
Aceclofenac 40 cpr 100 mg	15/05/2015	45%
Acido folico 20 cpr 5 mg	15/02/2015	25%
Acido folico 28 cpr 5 mg	15/04/2015	25%
Desmopressina	15/07/2015	32%
Duloxetina	15/09/2015	65%
Eplerenone	15/09/2015	22%
Oxcarbazepina	15/02/2015	32%
Prednisone	15/02/2015	22%
Pregabalin (no dolore neuropatico scadenza brevetto 16/02/2017)	15/09/2015	65%
Quetiapina 60 cpr retard 150 mg	15/07/2015	57%
<b><i>Principi attivi che hanno perso la copertura brevettuale tra il 1/12/2014 e il 1/12/2015</i></b>		
Etanercept	-	-
Bendamustina	-	-
Ranelato di stronzio	-	-

Nella tabella 1.7.2 sono elencati i principi attivi di fascia A e H che perderanno la copertura brevettuale e per i quali si prevede che nel corso del 2016 possano essere commercializzate specialità di medicinali equivalenti.

**Tabella 1.7.2.** Principi attivi di fascia A e H che perderanno la copertura brevettuale e per i quali si prevede la commercializzazione di medicinali equivalenti nel corso del 2016

Principio attivo	Data possibile inizio della commercializzazione	Classe di rimborsabilità	Riduzione prezzo
<b>Principi attivi o nuove confezioni che hanno perso la copertura brevettuale prima dell' 1/12/2015</b>			
Rasagilina tartrato	22/04/2016	A	48%
Aripiprazolo	19/01/2016	A	70%
Brinzolamide	29/10/2015	A	45%
Levodopa/carbidopa/entacapone	15/04/2016	A	47,5%
Perindopril+indapamide 30 cpr 8 mg/2.5 mg	15/03/2016	A	30%
Zofenopril e idroclorotiazide	15/09/2015	A	33%
Principio attivo	Data di scadenza brevettuale	Classe di rimborsabilità	Riduzione prezzo
<b>Principi attivi che perderanno la copertura brevettuale tra il 1/12/2015 e il 1/12/2016</b>			
Linezolid	15/03/2016	A	47,5%
Eletriptan	15/03/2016	A	47,5%
Frovatriptan	15/12/2015	A	45%

I medicinali a brevetto scaduto, in particolare, e più in generale i medicinali a carico del SSN, dispensati in regime di assistenza convenzionale, sono stati oggetto di un'evoluzione delle disposizioni in tema di compilazione della ricetta, prevedendo la possibilità per il medico di indicare esclusivamente il principio attivo del medicinale ed il suo confezionamento.

Tale regolamentazione trae origine dall'applicazione del combinato disposto dell'articolo 11, comma 12, del D.L. 24 gennaio 2012, n. 1 (cosiddetto "Decreto Liberalizzazioni"), convertito, con modificazioni, dalla L. 24 marzo 2012, n. 27 e dell'articolo 15, comma 11-bis, del D.L. n. 95/2012, convertito con modificazioni, dalla L. n. 135/2012 (cosiddetto "Decreto sulla *Spending Review*") e ss.mm.ii., quest'ultimo successivamente sostituito dall'articolo 13-bis, comma 1 del D.L. n. 179/2012, convertito con modificazioni, dalla L. n. 221/2012. Per ulteriori approfondimenti sul tema si consiglia di consultare la linea guida per l'adeguamento delle procedure informatiche della ricetta elettronica <http://sistemats1.sanita.finanze.it/>. Al fine di consentire l'attuazione della normativa suddetta, AIFA pubblica ogni mese gli elenchi dei medicinali di fascia A e H con evidenza del gruppo di equivalenza, ovvero dei codici di raggruppamento di medicinali a base del medesimo principio attivo e con lo stesso confezionamento (stessa via di somministrazione, stesso numero di unità posologiche, stesso peso dell'unità posologica). Il legislatore è intervenuto anche con norme finalizzate ad accelerare l'accesso al mercato di medicinali generici equivalenti. Nello specifico, l'articolo 12, comma 6, del D.L. n. 158/2012, convertito con modificazioni, dalla L. n. 189/2012, ha introdotto la possibilità per un medicinale generico di ottenere l'automatica classificazione a carico del SSN, saltando l'*iter* della negoziazione del prezzo, qualora l'azienda titolare proponga un prezzo di vendita di evidente convenienza per il SSN. Nel 2013 è stato emanato il Decreto del Ministero della Salute 4 aprile 2013, attuativo della norma, che ha definito le fasce di riduzione del prezzo di vendita - rispetto a quello del medicinale di riferimento - in rapporto ai volumi di vendita previsti.

Successivamente, tale Decreto è stato annullato con sentenza del TAR Lazio, sez. III Quater, n. 3803/2014, che ha annullato il decreto ministeriale del 4 aprile 2013 nella parte in cui richiama, come criterio di calcolo della riduzione del prezzo, il valore medio della spesa sostenuta dal SSN per il medicinale coperto da tutela brevettuale, senza fare distinzione tra le specifiche confezioni di commercializzazione del farmaco.

Per tale motivo il Comitato Prezzi e Rimborso di AIFA ha ritenuto, in attesa della definizione della controversia sulla base dell'appello proposto da AIFA, di dover negoziare i nuovi prezzi di farmaci generici o biosimilari secondo la procedura vigente anteriormente all'entrata in vigore del DM annullato (Comunicato AIFA del 02/12/2014).

Un'area di emergente rilievo nell'ambito dei farmaci a brevetto scaduto è quella dei biosimilari. Al fine di favorire una corretta informazione sui farmaci biosimilari ai diversi livelli dell'organizzazione sanitaria, oltre che a livello dei cittadini, AIFA, a partire da luglio 2012, ha avviato un percorso condiviso di sintesi su tre punti rilevanti del dibattito:

1. definizione e principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari;
2. inquadramento delle normative regolatorie vigenti in E.U. in merito ai medicinali biosimilari;
3. ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del SSN.

Il Position Paper è stato pubblicato il 13 Maggio 2013 sul sito dell'Agenzia. Per ulteriori approfondimenti si consiglia di scaricare il documento al seguente link: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA\\_POSITION\\_PAPER\\_FARMACI\\_BIOSIMILARI.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf).

Il Position Paper chiarisce la posizione dell'Agenzia sulla sostituibilità di medicinali biologici in precedenza coperti da brevetto con biosimilari, fornendo gli elementi di valutazione sia rispetto alle implicazioni sul versante della sostenibilità economica, sia rispetto a quelle prioritarie sul lato della tutela della salute. Attualmente la Commissione Tecnico Scientifica sta valutando i commenti ricevuti durante l'ultima consultazione pubblica, aperta nel marzo 2014, per addivenire ad una nuova versione del documento, che tenga conto, laddove possibile, dei commenti raccolti.

Il comma 33-bis dell'art. 48, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, introdotto dall'art. 9-ter, comma 11, del decreto-legge n. 78/2015 (Decreto Enti Locali), convertito con modificazioni dalla legge n. 125/2015, ha stabilito che alla scadenza del brevetto sul principio attivo di un medicinale biotecnologico e in assenza dell'avvio di una concomitante procedura di contrattazione del prezzo relativa ad un medicinale biosimilare o terapeuticamente assimilabile, l'Agenzia avvii una nuova procedura di contrattazione del prezzo, ai sensi del comma 33, con il titolare dell'autorizzazione in commercio del medesimo medicinale biotecnologico al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del SSN.

Con la Determinazione del 25 Settembre 2015 n. 1252 (G.U. n. 227 del 30 settembre 2015), rettificata dalla Determinazione AIFA del 12 ottobre 2015 n. 1313 (G.U. n. 250 del 27 ottobre 2015) AIFA ha pubblicato l'elenco dei medicinali biotecnologici, che sono stati oggetto della rinegoziazione del prezzo di rimborso: 27 sono stati i farmaci biologici interessati dal provvedimento, dei quali 15 hanno negoziato con AIFA uno sconto sul

prezzo di rimborso che non viene riportato perché considerato confidenziale, mentre per i rimanenti 12 è stata annullata la negoziazione.

Per tutti i farmaci lo sconto ottenuto da AIFA verrà spalmato in più anni per cui il risparmio complessivo (circa 100 milioni di €) si avrà alla fine del 2017.

Per ulteriori approfondimenti relativi alla spesa e al consumo di medicinali a brevetto scaduto e di biosimilari si rimanda alle sezioni 7.3 e 4.2 del Rapporto.

## 1.8 Farmaci innovativi

La definizione e la valutazione dell'innovatività di un farmaco costituiscono un processo articolato e dinamico. La complessità nella definizione dell'innovatività deriva dall'eterogeneità delle potenziali opzioni terapeutiche, dalla variabilità delle problematiche clinico-terapeutiche nei diversi ambiti di trattamento, dalla mutevole percezione della priorità o delle attese attribuite al nuovo medicinale in rapporto al contesto socio-sanitario in cui esso si inserisce.

La dinamicità della valutazione dell'innovatività di un farmaco dipende essenzialmente dall'evoluzione continua delle conoscenze scientifiche e dai risultati del processo di consolidamento delle evidenze scientifiche inizialmente disponibili. Pertanto, un medicinale ritenuto all'origine innovativo, durante il processo regolatorio potrebbe successivamente dimostrare nella *real world practice* di apportare benefici differenti da quelli attesi, oppure potrebbe essere semplicemente superato dallo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche.

A livello internazionale, l'Italia è stata tra le prime nazioni a dotarsi di un articolato *corpus normativo* e di regole di funzionamento in tema di valutazione e di accesso ai farmaci innovativi.

In particolare, la definizione di innovatività, la sua valutazione ed il conferimento dell'attributo di medicinale innovativo sono procedure di competenza dell'Agenzia e delle proprie Commissioni. È stato il D.L. n. 159/2007, convertito con modificazioni dalla L. n. 222/2007 (art. 5, comma 2, lettera a) ad aver definito l'innovatività dei farmaci a livello normativo, attribuendo alla CTS dell'Agenzia il compito di esprimere un parere vincolante rispetto alla qualifica di medicinale innovativo. Gli effetti pratici di tale qualifica sono essenzialmente due:

1. l'opportunità di poter beneficiare della sospensione sia della prima riduzione di legge ai sensi della Determinazione AIFA 3 luglio 2006, sia della seconda ulteriore riduzione di prezzo del 5% ai sensi della Determinazione AIFA 27 settembre 2006;

2. sul versante del governo della spesa farmaceutica, i farmaci innovativi non sono soggetti a vincoli di *budget*, beneficiando essi complessivamente di un fondo di risorse incrementali a loro dedicate. In caso di sfondamento del tetto della spesa farmaceutica nazionale (vedi successiva sezione 1.10), se la spesa dei farmaci innovativi supera il valore del fondo fissato ad inizio anno, questi medicinali non partecipano al ripiano che, viceversa, è ripartito tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione ai rispettivi fatturati dei medicinali non innovativi coperti da brevetto.

Gli effetti pratici del D.L. n. 159/2007, convertito con modificazioni dalla L. n. 222/2007, inizialmente attribuiti in via esclusiva all'ambito dell'assistenza farmaceutica territoriale sono stati successivamente estesi a quello dell'assistenza ospedaliera, per effetto dell'emanazione della disciplina di governo della spesa farmaceutica ospedaliera (articolo 15, commi 4-11, del D.L. n. 95/2012, convertito con modificazioni dalla L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.). Gli elementi differenziali del fondo per l'innovatività nei due settori assistenziali sono dati essenzialmente dalla quota di risorse incrementalmente loro attribuite, che risulta essere, rispettivamente, del 20% in quello territoriale e dell'80% (come quota massima) in quello ospedaliero.

La L. 23 dicembre 2014 n. 190 (Legge di Stabilità 2015) ha introdotto importanti innovazioni sul versante del finanziamento dei farmaci innovativi. In primo luogo, la legge ha previsto l'istituzione di un fondo sperimentale per gli anni 2015 e 2016, destinato al rimborso vincolato dei farmaci innovativi, per un valore complessivo di 1 miliardo di euro (art. 1, comma 593). Come previsto dall'art. 1, comma 594, l'erogazione da parte del Ministero della Salute alle Regioni del rimborso per l'acquisto dei farmaci innovativi è stato regolamentato con il Decreto Ministeriale del 9 ottobre 2015, pubblicato sulla G.U. n. 264 del 12 novembre 2015 e si è giovato, come base di riferimento, dei dati raccolti nei Registri di monitoraggio AIFA. La normativa ha anche introdotto un limite di salvaguardia rispetto ai benefici economici che derivano dalla qualifica di medicinale innovativo, stabilendo che, nel caso in cui il medicinale innovativo, a fronte dell'erogazione in regime di assistenza farmaceutica territoriale, eccedesse un fatturato di 300 milioni di euro, l'azienda farmaceutica titolare del medicinale in questione deve contribuire a ripianare il 20% del valore dello sfondamento (art. 1, comma 595). La L. 28 dicembre 2015 n. 208 (Legge di stabilità 2016) ha previsto che la spesa per l'acquisto di farmaci innovativi concorre al raggiungimento del tetto di spesa per l'assistenza farmaceutica territoriale, per l'ammontare eccedente annualmente, per ciascuno degli anni 2015 e 2016, l'importo del fondo istituito dalla Legge di Stabilità 2015.

Sul versante della definizione e della valutazione dell'innovazione derivante dall'introduzione di nuovi medicinali in Italia, la CTS si è inizialmente dotata di criteri finalizzati alla gradazione dell'innovazione solo sul versante terapeutico, approvati nell'ambito della seduta del 10 luglio 2007. Successivamente, con l'emanazione del Regolamento di funzionamento delle Commissioni consultive di AIFA (Deliberazione del Consiglio di Amministrazione del 18 dicembre 2009, n. 27, cui è seguita quella del 20 gennaio 2014, n. 7), la CTS è stata chiamata ad esprimere pareri vincolanti sul posizionamento in terapia dei nuovi medicinali (*place in therapy*) e sul loro grado di innovatività, sia sul versante scientifico, che terapeutico. Di fatto, il concetto di innovazione di un farmaco è esteso e la sua valutazione è più articolata. Per questo motivo l'Agenzia ha iniziato un lungo percorso, ancora non completato, di reingegnerizzazione dell'attività istruttoria delle Commissioni da parte degli uffici AIFA, delle modalità di partecipazione dei singoli componenti delle Commissioni alle decisioni e alla valutazione dell'innovatività, trovando una sintesi estrema nell'algoritmo dell'innovatività terapeutica. Gli algoritmi e la survey di valutazione dell'innovatività sono stati resi accessibili prioritariamente ed in via esclusiva ai componenti della CTS, del CPR e del Consiglio di



Amministrazione dell'AIFA; l'8 aprile 2013 AIFA ha avviato una consultazione pubblica, che ha fatto registrare 84 richieste di partecipazione.

La Commissione Tecnico Scientifica ha attualmente intrapreso un nuovo percorso allo scopo di elaborare un documento volto a definire i criteri oggettivi per l'attribuzione del carattere d'innovatività.

Al fine di garantire un accesso omogeneo su base territoriale dei farmaci innovativi, è rilevante segnalare l'accordo Stato-Regioni del 18 Novembre 2010, pubblicato sulla G.U. n. 6 del 10 Gennaio 2011, il quale, oltre a richiamare il ruolo decisionale della CTS nell'attribuzione della qualifica di innovatività, prevede la pubblicazione, da parte dell'Agenzia, di un elenco di medicinali innovativi ed il loro inserimento immediato nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali. L'accordo Stato-Regioni disciplina anche le modalità di gestione di eventuali difformità tra il parere vincolante della CTS e quello eventualmente comunicato da una Regione. La disciplina è stata ulteriormente ribadita ed estesa tramite il D.L. "Balduzzi" (articolo 10, commi 2-5, del D.L. n. 158/2012, convertito con modificazioni dalla L. n. 189/2012). La L. 190/2014 (Legge di Stabilità 2015) ha stabilito che l'AIFA predispona, a supporto del Ministero della salute e delle Regioni, valutazioni di *Health Technology Assessment* con particolare riferimento ai farmaci innovativi (art. 1, comma 588). Al fine di consentire l'accesso ai trattamenti innovativi, pur garantendo la sostenibilità del Sistema sanitario, la Legge di Stabilità 2016 ha previsto che il Ministero della Salute, sentita l'AIFA, predisponga annualmente un programma strategico.

In conclusione, sebbene la connotazione di innovatività di un medicinale sia generale, essa trova una sua diversa declinazione sul piano giuridico se considerata ai sensi dell'accordo Stato-Regioni 18 novembre 2010, oppure in riferimento al piano definito dal D.L. n. 159/2007, convertito con modificazioni dalla L. n. 222/2007 e ss.mm.ii. e dal D.L. n. 95/2012, convertito con modificazioni dalla L. n. 135/2012 e ss.mm.ii. Come inizialmente riportato, la qualifica di medicinale innovativo implica l'applicazione di benefici economici fissati dalla normativa appena richiamata, limitati nel tempo (in genere 36 mesi) e potenzialmente soggetti a rivalutazione a fronte dell'emergere di nuove evidenze scientifiche. Ogni medicinale che attualmente ha ricevuto, o aveva ricevuto, la qualifica di innovativo è inserito nell'elenco dei medicinali innovativi pubblicato da AIFA ai sensi dell'accordo Stato-Regioni 18 novembre 2010. Tuttavia, un medicinale innovativo, anche successivamente al termine che fissa la decadenza dei benefici economici, rimane comunque nell'elenco dei medicinali innovativi in base al citato accordo, a significare la sua permanenza prioritaria nei prontuari regionali, salvo diversa decisione della CTS. In tal modo si distinguono le esigenze di un rapido ingresso sul mercato di un medicinale innovativo (e di accesso per il paziente), senza vincoli di natura economica (ovvero all'interno di un fondo prefissato di finanziamento dell'innovatività – D.L. n. 159/2007, convertito dalla L. n. 222/2007 e ss.mm.ii. e D.L. n. 95/2012, convertito dalla L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.) dalla prioritaria inclusione/permanenza all'interno dei prontuari terapeutici regionali, dipendenti dalla disponibilità o meno di nuovi medicinali più innovativi nel frattempo autorizzati.

Tale orientamento, evidenziato nell'elenco dei medicinali innovativi pubblicato nel Rapporto OsMed 2012, è stato successivamente modificato dalla CTS, facendo coincidere la qualifica di medicinale innovativo ai fini dell'inclusione nel fondo dell'innovatività con l'obbligo dell'inserimento del medicinale nei prontuari terapeutici regionali. La tabella

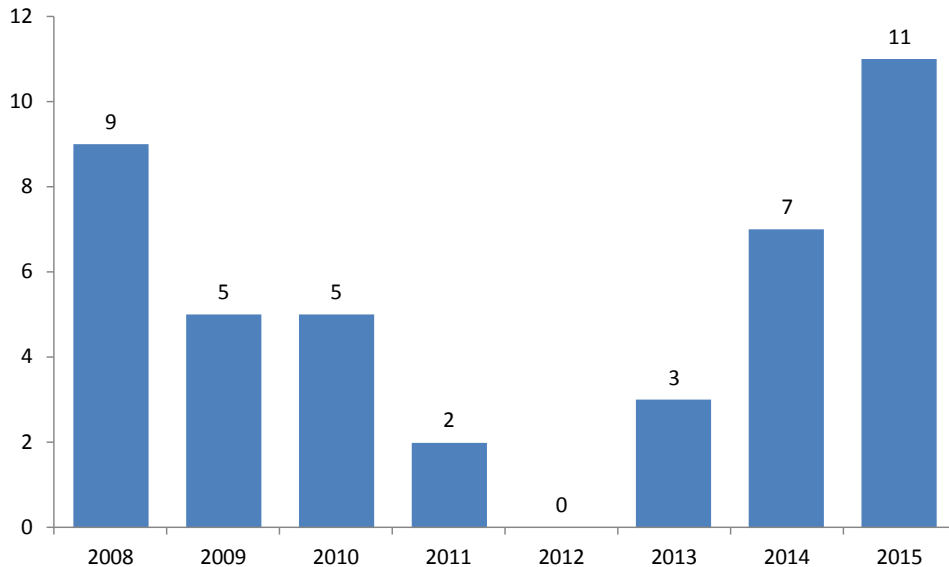
1.8.1 fornisce l'elenco dei medicinali innovativi vigenti nell'anno 2015, aggiornato dalla CTS e la loro classificazione come dall'Intesa Stato-Regioni.

La spesa per i farmaci innovativi nel 2015 (a lordo del payback) è stata pari a 2.226 milioni di euro.

**Tabella 1.8.1.** Elenco dei farmaci innovativi nell'anno 2015 ai sensi dell'art. 1, comma 1 dell'accordo Stato-Regioni del 18 novembre 2010

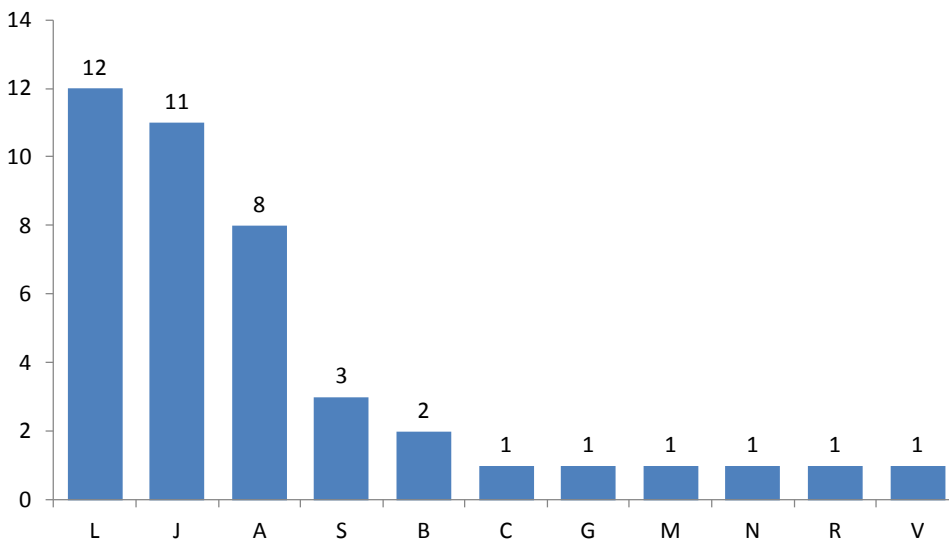
ATC IV	Farmaco	Principio attivo	Classe	Innovazione terapeutica	Data decisione CTS	Data G.U. (data efficacia)	Data scadenza requisito
L01XC	YERVOY	Ipilimumab	H	Importante	30/10/2012	09/03/2013	08/03/2016
L02BX	ZYTIGA	Abiraterone	H	Potenziale	15/11/2012	06/04/2013	05/04/2016
M09AB	XIAPEX	Collagenasi di clostridium histolyticum	H	Potenziale	06/03/2013	14/03/2013	13/03/2016
L01XC	ADCETRIS	Brentuximab vedotin	H	Potenziale	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L01XC	PERJETA	Pertuzumab	H	Importante	02/12/2013	08/07/2014	07/07/2017
L04AX	REVLIMID	Lenalidomide	H	Potenziale	13/02/2014	30/09/2014	29/09/2017
J05AX	TIVICAY	Dolutegravir	H	Potenziale	10/03/2014	02/11/2014	01/11/2017
J04AK	SIRTURO	Bedaquilina	H	Potenziale	11/03/2014	01/10/2014	30/09/2017
L01XC	KADCYLA	Trastuzumab emtansine	H	Potenziale	07/04/2014	11/10/2014	10/10/2017
L01CD	ABRAXANE	Nab paclitaxel	H	Importante	07/04/2014	21/02/2015	20/02/2018
J05AX	SOVALDI	Sofosbuvir	A	Importante	15/05/2014	20/12/2014	19/12/2017
L01XE	XALKORI	Crizotinib	H	Potenziale	09/06/2014	11/04/2015	10/04/2018
J05AE	OLYSIO	Simeprevir	A	Potenziale	10/11/2014	24/02/2015	23/02/2018
J05AX	DAKLINZA	Daclatasvir	A	SI	16/02/2015	05/05/2015	04/05/2018
R07AX	KALYDECO	Ivacaftor	A	SI	16/02/2015	05/05/2015	04/05/2018
J05AX	HARVONI	Ledipasvir/Sofosbuvir	A	SI	24/03/2015	14/05/2015	13/05/2018
J05AX	VIEKIRAX	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	A	Importante	21/01/2015	24/05/2015	23/05/2018
J05AX	EXVIERA	Dasabuvir	A	Importante	21/01/2015	24/05/2015	23/05/2018
V10XX	XOFIGO	Radio ra 223 dicloruro	H	Potenziale	13/05/2014	11/06/2015	10/06/2018
L04AX	IMNOVID	Pomalidomide	H	SI	18/02/2015	20/08/2015	19/08/2018
L01XX	ZYDELIG	Idelalisib	H	SI	18/02/2015	11/09/2015	10/09/2018
L01XE	IMBRUVICA	Ibrutinib	H	SI	13/07/2015	05/01/2016	04/01/2019

**Figura 1.8.1.** Numero di farmaci innovativi per anno: confronto 2008-2015\*

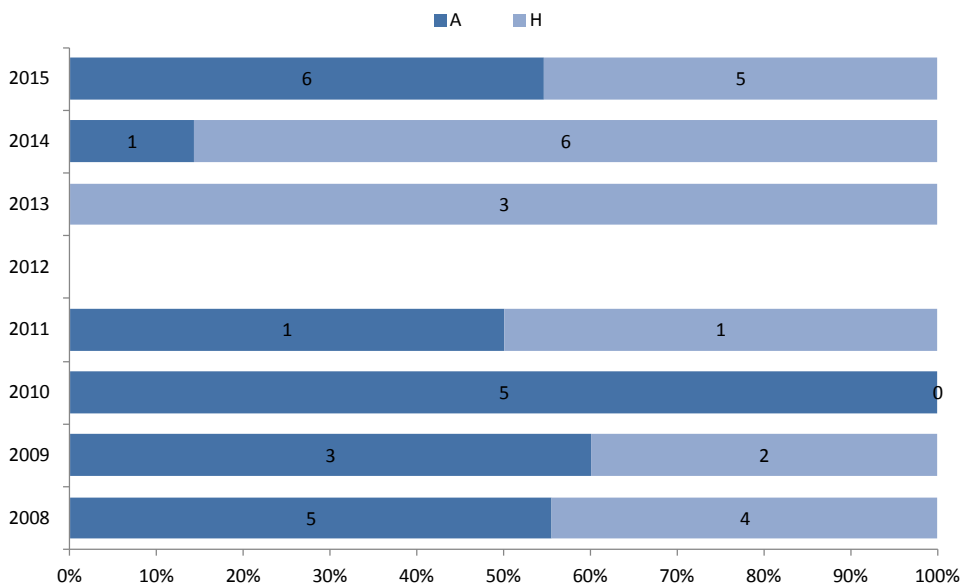


\* è stata considerata la data della pubblicazione in G.U e sono state utilizzate le liste dei farmaci innovativi pubblicate da AIFA

**Figura 1.8.2.** Distribuzione dei farmaci innovativi per I livello ATC nel periodo 2008-2015



**Figura 1.8.3.** Distribuzione dei farmaci innovativi per classe di rimborsabilità nel periodo 2008-2015



## 1.9 Farmaci orfani

I farmaci “orfani” sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento delle malattie rare. In Europa una malattia è considerata rara quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti. Generalmente il farmaco “orfano”, pur rispondendo alle esigenze di cura di una malattia, essendo destinato al trattamento di pochi pazienti, potrebbe richiedere investimenti in ricerca e sviluppo che potrebbero non essere remunerativi per il produttore. Per tale motivo, i medicinali orfani sono esclusi dalle procedure di ripiano avviate in applicazione della disciplina di governo della spesa farmaceutica ospedaliera (art. 15, comma 8, lettere i e i-bis, della L. n. 135/2012, come modificato dall’art. 1, comma 228, della L. n. 147/2013-Legge di Stabilità 2014).

Nel loro insieme, le malattie rare, circa settemila, rappresentano un problema sociale rilevante, coinvolgendo milioni di persone: solo in Europa le stime quantificano in oltre trenta milioni i pazienti affetti, in Italia sono stimati circa 2-3 milioni di casi.

### La normativa europea

Le prime normative relative ai farmaci orfani sono state introdotte negli Stati Uniti nel 1983, con l’emanazione dell’*Orphan Drug Act*, dove per la prima volta si è presa coscienza della necessità di formulare una legge in materia di farmaci orfani.

Nell'Unione Europea la questione dei farmaci orfani è stata affrontata con il Regolamento CE n. 141/2000<sup>2</sup> e successivamente con il Regolamento CE n. 847/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione Europea.<sup>3</sup>

Mediante questi regolamenti sono stati definiti i criteri e la procedura per la designazione di farmaco orfano, l'assegnazione di tale qualifica da parte del *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) dell'European Medicines Agency (EMA)*, degli incentivi e per l'approvazione. L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco orfano avviene attraverso una procedura centralizzata. In alcuni casi, quando il farmaco in questione necessita di un'immissione sul mercato in tempi rapidi, ancor prima che gli studi necessari alla compilazione del dossier siano terminati, può essere concessa l'autorizzazione con approvazione condizionata (*under conditional approval*), la cui validità autorizzativa è annuale e rinnovabile annualmente.

Le condizioni per accedere alla procedura di autorizzazione condizionata sono essenzialmente le seguenti:

- rapporto beneficio/rischio positivo;
- lo sponsor dovrà fornire in seguito i dati clinici completi;
- il medicinale deve rispondere ad esigenze mediche insoddisfatte;
- i benefici per la salute pubblica, derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione, superano i rischi inerenti al fatto che occorranza ancora dati supplementari.

Una volta terminati gli studi sulla sicurezza ed efficacia del prodotto per il completamento dei dati clinici e ottenuto il parere favorevole del CHMP, segue un'autorizzazione centralizzata non più subordinata a obblighi da parte del richiedente.

Inoltre, ai sensi dell'art. 14, comma 8 del regolamento CE 726/04, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco in circostanze eccezionali (*approval under exceptional circumstances*). Tali circostanze riguardano medicinali per il trattamento di malattie molto rare, dove l'efficacia e la tossicità del farmaco non siano state dimostrate, tali per cui l'azienda farmaceutica richiedente può essere non obbligata a fornire informazioni complete. Tuttavia, il titolare AIC deve ottemperare agli obblighi in merito al profilo di sicurezza del prodotto, gestendo controlli specifici sulla sicurezza. La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali circostanze.

## **La normativa italiana**

Nel corso degli anni sono state emanate alcune norme volte a favorire l'accesso ai farmaci orfani. In particolare, come anticipato in premessa, la legge di stabilità 2014 ha previsto dei meccanismi di tutela di tipo economico dei titolari di medicinali orfani; in caso di sfondamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera a livello nazionale, l'AIFA, nel procedere al ripiano a carico delle aziende farmaceutiche, esclude i titolari di medicinali

---

<sup>2</sup> Regolamento CE n. 141/2000

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>

<sup>3</sup> Regolamento CE n. 847/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione europea

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:103:0005:0008:EN:PDF>

orfani per quanto di loro competenza sullo sfondamento nazionale, attribuendo tale onere a tutte le altre aziende titolari di medicinali coperti da brevetto in proporzione al proprio fatturato.

In applicazione della nuova disciplina (art. 15, comma 8, lettera i, e i-bis del D.L. n. 95/2012, convertito, con modificazioni, nella L. n. 135/2012, successivamente novellato dall'art. 1, comma 228, della L. n. 147/2013), il Consiglio di Amministrazione dell'AIFA (n.10 del 27 febbraio 2014) ha deliberato l'elenco dei medicinali orfani per il trattamento di malattie rare al 31 dicembre 2013 e i criteri utilizzati in attuazione della Legge. Infatti, sulla base di tale elenco, l'AIFA individua i medicinali orfani che avranno accesso ai benefici previsti dalla legge sulla spesa farmaceutica ospedaliera. L'elenco approvato dal CdA dell'AIFA, scaricabile al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/elenco-medicinali-orfani> è stato redatto sulla base dei seguenti criteri:

1. medicinali in possesso della qualifica di orfano ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999 - indipendentemente dal possesso dell'esclusiva di mercato prevista ai sensi dell'art. 8 del medesimo regolamento - alla data del 31 dicembre 2013;
2. i medicinali di cui al punto 1 sono inseriti solo se in possesso di autorizzazione alla immissione in commercio (AIC) in Italia, ovvero sono esclusi:
  - a. i medicinali orfani non rimborsati dal SSN e di cui alle lettere c) e c-bis) dell'articolo 8, comma 10, della L. n. 537/1993 e successive modificazioni;
  - b. le confezioni di medicinali orfani con AIC rimborsati dal SSN, di cui alle lettere c) e c-bis) dell'articolo 8, comma 10, della L. n. 537/1993 e successive modificazioni;
  - c. ogni medicinale o confezione di medicinale orfano in precedenza autorizzato/a che risulta al 31 dicembre 2013 sospeso/a o revocato/a;
  - d. ogni medicinale che, pur essendo stato inizialmente inserito nel registro comunitario dei medicinali orfani ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, abbia successivamente perso tale designazione, sia su richiesta del Titolare dell'autorizzazione stessa, sia quando ad esito della rivalutazione da parte del COMP;
3. ogni medicinale che, ai sensi dell'art. 15, comma 8, lettera i-bis) del D.L. n. 95/2012, convertito, con modificazioni, nella L. n. 135/2012, successivamente novellato dall'art. 1, comma 228, della L. n. 147/2013 è inserito nell'elenco della circolare dell'Agenzia europea per i medicinali EMEA/7381/01/en del 30 marzo 2001, sempre che non risultino da escludere sulla base dei criteri descritti al precedente punto 2, dalla lettera a) alla d);
4. ogni medicinale con autorizzazione ad immissione in commercio in Italia esclusivamente per indicazioni terapeutiche finalizzate al trattamento di malattie o condizioni rare, inserite nel registro *Orphanet* (<http://www.orpha.net/>), anche se non inserito nel registro comunitario dei medicinali orfani ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999, ovvero sono esclusi:
  - a. quelli che sono autorizzati anche per il trattamento di malattie o condizioni cliniche non rare;

- b. quelli che, pur essendo stati autorizzati per indicazioni relative al trattamento di malattie o condizioni cliniche esclusivamente rare, non abbiano al 31 dicembre 2013 avanzato istanza di accesso ai benefici previsti dalla legge nell'ambito delle procedure di governo della spesa farmaceutica, disposti dall'art.15, comma 8, lettera i) del D.L. n. 95/2012, convertito, con modificazioni, nella L. n. 135/2012, successivamente novellato dall'art.1, comma 228, della L. n. 147/2013.

Inoltre, per accelerare la disponibilità dei farmaci orfani sul territorio, la Legge Balduzzi (L. 189/2012, art.12, comma 3) ha definito che l'azienda farmaceutica può presentare domanda di prezzo e rimborso all'AIFA non appena venga rilasciato il parere positivo del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human use*), quindi prima ancora che la Commissione Europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco in questione.

Infine, con il D.L. n. 69/2013, convertito, con modificazioni, nella L. n. 98/2013 (art. 44 in tema di *disposizioni per la classificazione dei farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica*), l'AIFA valuta in via prioritaria, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del SSN, i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica per i quali è stata presentata la relativa domanda corredata della necessaria documentazione, dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda di classificazione. In tale evenienza, il termine per la valutazione è ridotto a cento giorni (cd. "*fast track autorizzativo*"). In caso di mancata presentazione entro trenta giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA sollecita l'azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione e di rimborsabilità entro i successivi trenta giorni.

### **Accesso alle terapie destinate alla cura delle malattie rare**

In Italia, un paziente affetto da malattia rara può avere accesso al medicamento attraverso diversi strumenti legislativi. La procedura di autorizzazione centralizzata, con modalità standard o condizionata, rappresenta la principale regola di accesso; in alternativa, per mancanza dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano indicato per una malattia rara, un paziente affetto da una malattia rara può accedere al medicamento attraverso una delle seguenti procedure:

- La Legge 648 del 1996, che consente l'utilizzo di un farmaco su base nazionale;
- La Legge 326 del 2003, art. 48 (fondo AIFA), il D.M. 8 maggio 2003 (cd. "Uso compassionevole") e la Legge 94 del 1998 (ex Legge Di Bella) che, differentemente dalla Legge 648, disciplinano la prescrizione del farmaco sul singolo paziente, su base nominale.

### **Legge n. 648 del 1996**

Tale norma consente l'erogazione di alcuni farmaci, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, per rispondere tempestivamente a condizioni patologiche. L'inserimento dei

farmaci all'interno dell'elenco 648 è condizionato dall'esistenza di uno dei seguenti requisiti:

- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non in Italia;
- medicinali non ancora autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica, di cui siano già disponibili risultati di studi clinici di fase seconda;
- medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia, di cui siano già disponibili risultati di studi clinici di fase seconda.

L'inclusione viene effettuata dall'AIFA su richiesta documentata da parte di Associazioni dei malati, Società scientifiche, Aziende Sanitarie, Università o su indicazione della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA. La lista dei medicinali orfani e quelli dedicati alle cure di malattie rare, ai sensi della Legge 648, è scaricabile dal sito web dell'Agenzia al seguente link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/legge-64896>.

Con l'entrata in vigore della Legge n.79 del 2014, è previsto che, anche in presenza di alternative terapeutiche fra i medicinali autorizzati, è consentita l'erogazione attraverso il canale della Legge n. 648/96, previa valutazione dell'AIFA, di medicinali impiegati per una indicazione terapeutica differente da quella autorizzata, secondo i parametri di economicità ed appropriatezza. Uno dei medicinali orfani che ha, infatti, beneficiato di questa disposizione è il farmaco Bosentan.

### **Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA)**

Il Fondo AIFA è dedicato per il 50% all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi e per il restante 50% del fondo alla ricerca sull'uso dei farmaci (i.e. studi clinici comparativi tra i medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo, studi sull'appropriatezza e sull'informazione). Tale fondo è alimentato dal 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche destinate ai medici (seminari, workshops, etc.) (art. 48 comma 19 lettera a, del D.L. n. 269/2003 convertito nella L. n. 326/2003).

In particolare, nel 2015, il Fondo per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, ammonta a circa 17,8 milioni di euro.

Per quanto riguarda l'acquisto dei farmaci sopra specificati, le istanze di accesso al fondo vengono inoltrate all'AIFA, tramite le Regioni, dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati, o da strutture specialistiche individuate dalle Regioni, con la definizione della diagnosi e del piano terapeutico. Anche le istanze provenienti direttamente dai singoli Centri che riportano in copia-conoscenza la propria Regione possono essere ugualmente accolte dall'AIFA per tale accesso. La documentazione necessaria per la richiesta di accesso al fondo prevede l'invio di una richiesta formale, l'eventuale letteratura scientifica a supporto, una breve relazione clinica con piano terapeutico per ciascun paziente. La richiesta di finanziamento deve essere supportata dal dosaggio per ciclo, numero di cicli e costo unitario del medicinale. L'istanza viene valutata dalla Commissione consultiva



Tecnico Scientifica dell'AIFA che esprime il parere, previa verifica dell'esistenza delle condizioni previste dalla legge. L'AIFA, a ricezione della documentazione giustificativa della spesa necessaria al trattamento del paziente, anticipata dall'Assessorato regionale alla Sanità richiedente, provvede al rimborso delle fatture già pagate al fine della copertura economica della spesa.

L'ammontare di spesa per i pazienti che nel 2015 hanno avuto accesso al fondo AIFA è di 1.108.530 euro (tabella 1.9.1).

Il restante 50% del fondo è dedicato alla ricerca indipendente sull'uso dei farmaci.

### **D.M. 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (Uso compassionevole).**

Nonostante i notevoli progressi della medicina nella diagnosi e nella terapia di molte malattie, esistono ancora delle aree terapeutiche così dette di "nicchia" che si riferiscono a bisogni clinici insoddisfatti e che rappresentano per la medicina moderna contemporaneamente una sfida ed un obiettivo assistenziale.

E' proprio in questa posizione di nicchia che si inserisce il così detto "uso compassionevole dei medicinali", intendendo con questo termine, ai sensi dell'art. 83 comma 2 del Regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004, attualmente vigente in ambito comunitario, "la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'art. 6 del Regolamento o essere sottoposto a sperimentazione".

In Italia il D.M. 8/5/2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" rappresenta lo strumento normativo che stabilisce le procedure e le modalità di accesso a terapie farmacologiche sperimentali per il trattamento di patologie gravi, di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. L'accesso al medicinale sperimentale prevede un'autorizzazione all'uso da parte del Comitato Etico nel cui ambito di competenza tale richiesta ha avuto origine, stante la preventiva dichiarata disponibilità dell'Azienda farmaceutica produttrice alla fornitura gratuita del medicinale. L'applicazione del decreto ha lo scopo di assicurare la possibilità di accesso a terapie farmacologiche innovative e ancora sperimentali, ai farmaci orfani per le malattie rare, in linea con gli scopi terapeutici e non sperimentali propri del D.M. 8/5/2003, per il trattamento di pazienti gravi, in pericolo di vita, oppure affetti da malattie rare laddove a giudizio del medico non esistano ulteriori valide opportunità terapeutiche.

Il recepimento delle linee guida dell'EMA sull'uso compassionevole dei medicinali "*Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n. 726/2004*", al momento in corso, è previsto con apposito Decreto del Ministero della Salute ai sensi dell'art. 158 comma 10 del D.L. 219/2006.

### Legge 94/98 art. 3, comma 2 (ex Legge Di Bella)

La presente normativa consente la prescrizione da parte di un medico, sotto la sua esclusiva e diretta responsabilità e dietro consenso informato del paziente, di medicinali regolarmente in commercio, per uso al di fuori delle condizioni di registrazione, per un paziente che ritiene non possa essere trattato utilmente con farmaci già approvati per quella indicazione terapeutica o via di somministrazione. Alla base di tale prescrizione devono sussistere documentazioni conformi all'impiego del farmaco attraverso studi clinici positivamente conclusi almeno di fase II (Finanziaria 2008).

**Tabella 1.9.1.** Numero di pazienti che hanno avuto accesso al fondo AIFA e relativa spesa per l'anno 2015

Principio Attivo Specialità	Indicazione terapeutica	N. Pazienti	Durata trattamento	€
Teglutide (Revestive)	Trattamento di pazienti adulti affetti da sindrome dell'intestino corto. I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento.	2	6 mesi	235.000
Carfilzomib (Kyprolis)	Trattamento in associazione con lenalidomide e desametasone di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia.	1	2 cicli	14.400
Carfilzomib (Kyprolis)	Trattamento in associazione con lenalidomide e desametasone di pazienti adulti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una precedente terapia.	1	18 cicli	129.600
Temocillina sodica (Negaban)*	Trattamento di pazienti con fibrosi cistica con infezione polmonare da burkholderia cepacia	1	15 giorni	2.970
Blinatumomab (Blinicyto)	Trattamento di adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria negativa per il cromosoma Philadelphia.	1	1 ciclo (28 giorni)	80.000
Sebelipase alfa (Kanuma)	Terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti di tutte le età affetti da deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL).	1	6 mesi	431.040

Principio Attivo Specialità	Indicazione terapeutica	N. Pazienti	Durata trattamento	€
Sebelipase alfa (Kanuma)	Terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti di tutte le età affetti da deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL).	1	6 mesi	215.520

\*(Negaban) Farmaco designato orfano

**Tabella 1.9.2.** Farmaci Orfani richiesti ai sensi del D.M. 8/5/2003 anno 2015

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Azienda farmaceutica	N. pazienti inseriti nel programma	Stato regolatorio del medicinale
Everolimus Votubia®	Astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a scerosi tuberosa (TSC)	Novartis	35	Programma di uso compassionevole iniziato nel 2012 In attesa di A.I.C. in Italia
Nintedanib Ovef®	IPF	Boehringer-Ingelheim pharmaceuticals	18	Programma di uso compassionevole iniziato nel 2014 In attesa di A.I.C. in Italia
Lenvatinib	Trattamento del carcinoma differenziato della tiroide progressivo, refrattario allo iodio radioattivo	EISAI	24	Programma di uso compassionevole iniziato 2014 In attesa di A.I.C. in Italia
Midostaurin (PKC412)	Trattamento della mastocitosi	Novartis	24	Medicinale in sviluppo clinico.
Daratumumab	Mieloma Multiplo	Janssen - Cilag	10	Programma di uso compassionevole iniziato nel 2015 In attesa di A.I.C.
Siltuximab	Malattia di Castleman	Janssen-Cilag	2	Programma di uso compassionevole iniziato nel 2013 In attesa di A.I.C. in Italia
Lumacaftor/ Ivacaftor	FC in pazienti di età pari o superiore a 12 anni per la mutazione F508 del gene CFTR	Vertex Pharmaceuticals	100	Programma di uso compassionevole iniziato nel 2015 In attesa di A.I.C. in Italia
Pitolisant	Narcolessia con o senza cataplessia	Bioprojet Pharma	20	Programma di uso compassionevole iniziato nel 2015
Blinatumumab	LLA r/r Ph-	Amgen	10	Programma uso compassionevole

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Azienda farmaceutica	N. pazienti inseriti nel programma	Stato regolatorio del medicinale
				iniziato nel 2014/2015 In attesa di A.I.C. in Italia
Blinatumumab	LLA MRD+	Amgen	10	Programma uso compassionevole iniziato nel 2014/2015 a livello internazionale Indicazione in sviluppo clinico
Blinatumumab	LLA r/r in pazienti pediatrici	Amgen	8	Programma uso compassionevole iniziato nel 2014/2015 a livello internazionale Indicazione in sviluppo clinico
Blinatumumab	LLA r/r Ph+	Amgen	7	Programma uso compassionevole iniziato nel 2014/2015 a livello internazionale Indicazione in sviluppo clinico
Carfilzomib/ Desametasone	Mieloma Multiplo r/r	Amgen	38	Programma uso compassionevole iniziato nel 2015 In sperimentazione

**Tabella 1.9.3** Medicinali richiesti ai sensi del D.M. 8/5/2003, anno 2015, destinati al trattamento di malattie considerate rare, ma senza qualifica di medicinale orfano

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Azienda farmaceutica	N. Pazienti	Stato regolatorio del medicinale
Regorafenib	GIST in progressione o intollerante dopo imatinib e sunitinib	Bayer	100	Programma di uso compassionevole chiuso. Inserimento di Regorafenib, Stivarga® all'interno delle liste di cui alla Legge n. 648 per il trattamento di III linea terapeutica dei GIST metastatici e non resecabili chirurgicamente o non rispondenti alle terapie attualmente validate (imatinib, sunitinib) Determina AIFA G.U. n. 291 del 16/12/2014

**Tabella 1.9.4.** Quadro sinottico dei principali requisiti per accedere al farmaco orfano sulla base delle diverse normative vigenti

Requisito	Legge 648/96	Legge 326/2003	D.M. 8 maggio 2003	Legge 94/98
Mancanza di valida alternativa terapeutica	SI	Non esplicitato	SI	SI
Consenso informato del paziente	SI	Non esplicitato	SI	SI
Documentazione scientifica a supporto	Risultati studi di fase II (per farmaci in sperimentazione)	Relazione clinica del paziente	Studi di fase III, o in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita di studi clinici già conclusi di fase II	Almeno risultati studi di fase II, positivamente conclusi
Assunzione di responsabilità del medico	SI	Non esplicitato	SI	SI
Trasmissione dei dati di monitoraggio	AIFA e Assessorato regionale (solo per la lista "classica" o "storica")	-	Notifica della documentazione relativa alle richieste di medicinali formulate ai sensi del D.M. 8/5/2003 e approvate dal Comitato Etico locale	-
Contribuente al costo della terapia	SSN	AIFA	Fornitura gratuita da parte dell'Azienda Farmaceutica	Cittadino, tranne in caso di ricovero

### La spesa e il consumo per i farmaci orfani in Italia

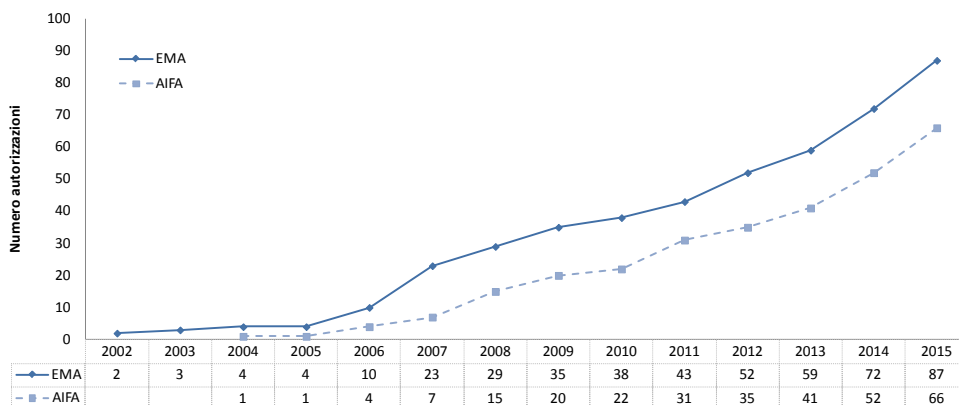
Il 2015 è stato ancora un anno significativo per l'Agencia Europea quanto a farmaci ad uso umano autorizzati: 93, di cui ben 21 per il trattamento di malattie rare<sup>4</sup>. Le aree terapeutiche maggiormente studiate in ricerca e sviluppo sono l'area oncologica in primis, seguita dall'area metabolica, comprendente le terapie enzimatiche sostitutive, e dal sistema nervoso centrale.

In particolare, su un totale di 87 farmaci orfani autorizzati dall'EMA (dato cumulato relativo al periodo 2002-2015), 66 di questi (inclusi i 13 prodotti classificati con la fascia di rimborsabilità C-nn) risultano commercializzati in Italia al 31 dicembre 2015. Dei 21 medicinali rimanenti, 13 non risultano disponibili sul territorio nazionale, infatti 11 prodotti risultano con stato amministrativo "in domanda"; quindi in attesa della

<sup>4</sup>[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/04/WC500204174.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/04/WC500204174.pdf)

attribuzione della fascia C-nn, mentre per 2 medicinali non sono state mai presentate le relative domande di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo da parte delle rispettive aziende farmaceutiche. Infine, per quanto riguarda i restanti 8 medicinali, questi sono comunque accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione (Legge 648 e Art. 8 della Legge 326/2003) che l’Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti.

**Figura 1.9.1.** Confronto farmaci autorizzati EMA ed approvati AIFA (dato cumulato 2002-2015)



<b>Medicinali orfani autorizzati EMA</b>	<b>87 (100%)</b>
Medicinali orfani autorizzati AIFA	66 (76%)
Medicinali in attesa della fascia Cnn	11 (13%)
Nessuna domanda P&R	2 (2%)
Medicinali distribuiti con altri canali (L.648, Fondo	8 (9%)

Inoltre, in virtù dei criteri deliberati dal Consiglio di Amministrazione dell’AIFA, la lista dei farmaci disponibili sul territorio nazionale diventa più ampia e da 66 medicinali passa a 89 farmaci orfani autorizzati e vanno infatti ad aggiungersi anche gli orphan-like, oltre ai medicinali orfani che hanno esaurito il beneficio dell’esclusiva di mercato dei 10 anni concesso dall’EMA e che sono stati rimossi dal registro comunitario.

I dati di spesa e consumo, di seguito mostrati, sono stati elaborati per gli anni 2013 - 2015 sulla base della nuova classificazione approvata dal CdA dell’AIFA (delibera n. 10 del 27

febbraio 2014). Tali analisi includono anche i medicinali orfani in fascia di non rimborsabilità SSN, pertanto tali dati non sono confrontabili con quelli degli anni precedenti.

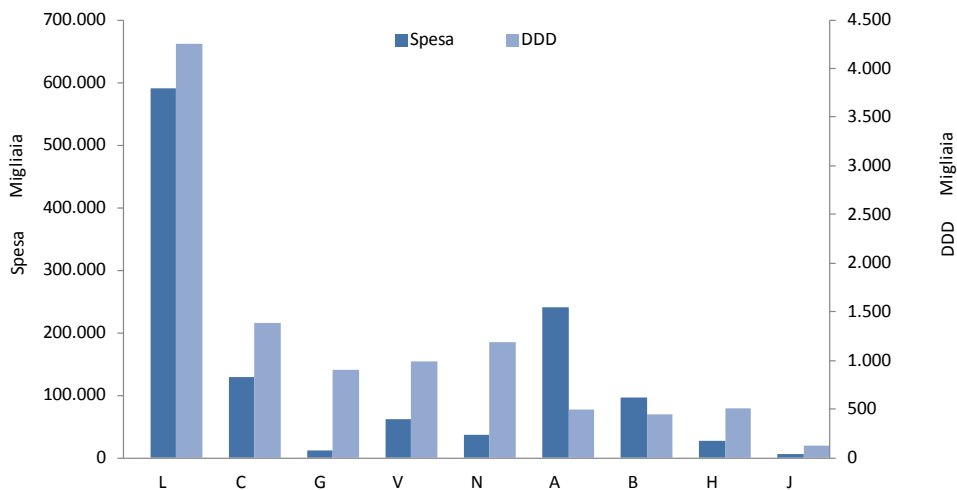
La spesa dei farmaci orfani, comprensiva dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche e dell'erogazione in regime di assistenza convenzionata, è stata nell'anno 2015 di oltre 1,2 miliardi di euro, corrispondente al 5,5% della spesa farmaceutica. In particolare, l'impatto della spesa dei farmaci orfani, classificati nella fascia di non rimborsabilità SSN, rispetto alla spesa totale dei farmaci orfani è dello 0,85% (era 0,11% nel 2014). Per quanto riguarda i consumi, nel 2015 sono state consumate 10,3 milioni di dosi di farmaci orfani, vale a dire appena lo 0,04% del consumo farmaceutico totale. Come analizzato per la spesa, l'incidenza del consumo dei farmaci orfani non rimborsati dal SSN sul consumo totale dei medicinali orfani ammonta all'1,5%, in aumento rispetto all'anno precedente (0,0007%). In riferimento alle categorie terapeutiche, il 49% della spesa ha riguardato gli agenti antineoplastici e immuno-modulatori, seguito dai farmaci dell'apparato gastro-intestinale e metabolismo (20%) e dai medicinali del sistema cardiovascolare (11%). Parallelamente, sul versante dei consumi, il 41% dei medicinali orfani è assorbito dagli agenti antineoplastici ed immuno-modulatori, seguito dai farmaci del sistema cardiovascolare (13%) e dai farmaci del sistema nervoso (11%) (tabella 1.9.6 e figura 1.9.1).

**Tabella 1.9.5.** Trend di spesa e consumo per i farmaci orfani, anni 2010-2015\*

ANNO	2010	2011	2012	2013*	2014*	2015*
Spesa farmaci orfani	657 (Mln)	800 (Mln)	671 (Mln)	917 (Mln)	1.060 (Mln)	1.212 (Mln)
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	3,50%	4,20%	3,50%	4,67	5,31	5,49
Consumo (DDD) farmaci orfani	6,6 (Mln)	7,5 (Mln)	5,9 (Mln)	7,5 (Mln)	8,5 (Mln)	10,3 (Mln)
Incidenza % farmaci orfani sul consumo	0,03%	0,03%	0,02%	0,03	0,03	0,04

\* I dati di spesa e consumo sono stati elaborati per gli anni 2013-2015 sulla base della nuova classificazione approvata dal CdA dell'AIFA (delibera n. 10 del 27 febbraio 2014) inclusi i medicinali orfani in fascia di non rimborsabilità SSN; tali risultati non sono confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti.

**Figura 1.9.2.** Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per I livello ATC, anno 2015



L=Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori A=Apparato gastrointestinale e metabolismo C=Sistema cardiovascolare B=Sangue ed organi emopoietici V=Vari N=Sistema Nervoso Centrale H=Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali G=Sistema genito-urinario e ormoni sessuali J=Antimicrobici generali per uso sistemico

I primi cinque principi attivi con maggiore impatto di spesa sono: la lenalidomide (13,6%), il bosentan (7,8%), l’eculizumab (6,4%), il dasatinib (5,3%) e il nilotinib (5,1%), che insieme rappresentano il 38,2% della spesa totale dei farmaci orfani. Mentre, per quanto riguarda il consumo, quasi la metà delle DDD erogate (45,4%) è rappresentata dall’insieme dei seguenti principi attivi: lenalidomide (10,2%), bosentan (9,8%), deferasirox (9,5%) sildenafil (8,7%), levodopa e inibitori della decarbossilasi (7,2%).

### 1.10 Governo della spesa farmaceutica

Il governo della spesa farmaceutica consiste nell’insieme di azioni finalizzate ad adeguare la spesa sostenuta dal SSN per l’erogazione di medicinali, al livello di risorse finanziarie disponibili (ovvero programmate). Questo fine è di particolare rilevanza per la *mission* dell’Agenzia, in quanto il governo della spesa farmaceutica è il processo che “*garantisce l’equilibrio economico di sistema attraverso il rispetto dei tetti di spesa farmaceutica programmati*”.

In generale, ogni azione di delimitazione degli ambiti di uso appropriato e rimborsato di un medicinale, oppure ogni azione di contenimento della spesa regionale (per es. prezzo aggiudicato dalla gara inferiore a quello corrente), concorre alla regolazione del livello di spesa complessivo. In questi casi, l’attività del CPR e della CTS di AIFA si configura, implicitamente, come uno strumento di governo della spesa farmaceutica nel momento in cui l’Agenzia contratta con l’azienda farmaceutica il prezzo a carico del SSN e definisce le



indicazioni terapeutiche rimborsate. Le Regioni e/o le loro aziende sanitarie intervengono, a loro volta, nel governo della spesa nel momento in cui fissano il prezzo finale di acquisto di un medicinale e lo utilizzano in modo più o meno appropriato.

Il governo della spesa farmaceutica nazionale si avvale essenzialmente di quattro strumenti articolati in modo coerente all'interno della cornice normativa definita dal D.L. n. 159/2007, convertito con modificazioni dalla L. n. 222/2007 e ss.mm.ii. e dal D.L. n. 95/2012, convertito con modificazione dalla L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.: fissazione dei tetti della spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera, monitoraggio della spesa farmaceutica, attribuzione dei *budget* ad ogni azienda titolare di AIC, procedimenti di ripiano degli sfondamenti tramite *pay-back* a beneficio delle Regioni.

Il tetto della spesa farmaceutica territoriale 2015 è stato fissato all'11,35% del fabbisogno sanitario nazionale (art. 15, comma 3, del D.L. n. 95/2012, convertito con modificazioni dalla L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.), corrispondente alla somma della spesa farmaceutica convenzionata, comprensiva di ogni compartecipazione a carico degli assistiti (con l'esclusione degli importi corrisposti dal cittadino per l'acquisto di farmaci ad un prezzo diverso dal prezzo massimo di rimborso stabilito dall'AIFA, in base a quanto previsto dall'art. 11, comma 9, del D.L. n. 78/2010, convertito con modificazioni, dalla L. n. 122/2010 e ss.mm.ii.), e della spesa per medicinali di classe A erogati in distribuzione diretta, inclusa la distribuzione per conto e la distribuzione in dimissione ospedaliera, che deve rimanere a livello nazionale entro la soglia massima di 12.335 milioni di euro. La relativa spesa è calcolata al netto di ogni importo versato dalle aziende farmaceutiche in attuazione di procedimenti di legge.

Il monitoraggio della spesa farmaceutica territoriale 2015, al netto dei *pay-back* versati dalle Aziende farmaceutiche alle Regioni, ha evidenziato una spesa di 12.666 milioni di euro, con un disavanzo complessivo di +331 milioni di euro rispetto al livello di finanziamento programmato pari a 12.335 milioni di euro (tetto di spesa programmata fissata all'11,35% del FSN). La spesa farmaceutica territoriale risulta in aumento rispetto alla spesa dell'anno precedente (12.217 milioni di euro, pari al +3,7%). Le Regioni che hanno superato il tetto dell'11,35% della spesa farmaceutica territoriale sono in ordine decrescente di sfondamento: Sardegna, Puglia, Campania, Lazio, Calabria, Abruzzo, Sicilia, Basilicata, Marche, Molise e Friuli V.G.

In seguito al mancato rispetto del tetto dell'11,35% nel 2013 per 49,8 milioni di euro, unitamente a quello dell'ospedaliera, è stata emanata la Determinazione AIFA 30 ottobre 2014 di ripiano dello sfondamento a carico delle aziende farmaceutiche. Successivamente il Tar Lazio con diverse sentenze ha disposto l'annullamento del procedimento di ripiano relativo alla spesa farmaceutica territoriale e della relativa determinazione AIFA (Determinazione n.1238/2014).

Sul punto è intervenuta in seguito la Legge di Stabilità 2016, legge 28 Dicembre 2015, n. 208, in G.U. n. 302 del 30-12-2015), il cui comma 702 ha previsto che, nelle more della ripetizione dei procedimenti di ripiano del tetto della spesa farmaceutica territoriale ed ospedaliera da parte di AIFA, per gli anni 2013 e 2014, le Regioni potevano iscrivere al bilancio regionale dell'anno 2015, il 90% di quanto loro dovuto a titolo di ripiano dello sfondamento dei tetti da parte delle aziende farmaceutiche.

Nella tabella 1.10.1 è mostrato l'andamento dei principali parametri di governo della spesa farmaceutica territoriale negli ultimi anni. A causa degli effetti concatenati del contenzioso con le norme procedurali di attribuzione del budget, che deve tener conto dei dati relativi all'eventuale ripiano nell'anno precedente, non è stato possibile attribuire il budget relativo all'anno 2015.

**Tabella 1.10.1.** Principali parametri di governo della spesa farmaceutica territoriale nel periodo 2012-2016

Territoriale	2012	2013	2014	2015	2016***
Tetto	13,10%	11,35%	11,35%	11,35%	11,35%
Budget aziendali*	13.358,8	12,184,7	12.108,8	ND	ND
% var mercato rispetto all'anno precedente**	5,19%	-0,88%	2,49%	ND	ND
Variazione assoluta da Budget**	685,0	-106,6	296,7	ND	ND
Fondo innovatività	75,1	18,9	109,1	ND	ND
Spesa innovativi	23,8	63,9	34,7****	ND	ND
Spesa da tetto	13.069,9	12.127,6	12.216,69	ND	ND
Inc% su FSN	12,20%	11,40%	11,18%	ND	ND
Risorse non allocate	-968,7	0,0	-185,2	ND	ND
Sfondamento del tetto	0,0	49,8	0,0	ND	ND

Nota: dati in milioni di euro, tranne quando diversamente indicato; la composizione del tetto dal 2013 è stata modificata; ND = dato non disponibile

\* comprensivo dei fondi aggiuntivi

\*\* al netto dei fondi aggiuntivi

\*\*\* dati suscettibili di modificazione, da *budget* provvisorio

\*\*\*\*Spesa calcolata al netto di quanto ripianato da tutti i titolari di AIC, in proporzione al loro fatturato per medicinali coperti da brevetto, in applicazione della Determinazione AIFA n. 1238 del 30 ottobre 2014

Con la nuova disciplina di governo della spesa farmaceutica ospedaliera, vigente dal 1 gennaio 2013, il tetto della spesa farmaceutica ospedaliera è stato incrementato dal 2,4% al 3,5% del FSN (articolo 15, comma 4, del D.L. n. 95/2012, convertito con modificazioni dalla L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.). La normativa ha anche aggiornato la composizione della spesa farmaceutica ospedaliera in corrispondenza del tetto, individuando una spesa che – in caso di mancato rispetto del tetto del 3,5% – è di competenza delle aziende farmaceutiche nella misura del 50% dello sfondamento a livello nazionale ed a carico delle Regione nelle quali si registra un disavanzo. In particolare, ai fini del monitoraggio della spesa farmaceutica ospedaliera si fa riferimento ai dati trasmessi nell'ambito del nuovo sistema informativo sanitario dalle aziende farmaceutiche ai sensi del Decreto del Ministro della Salute 15 luglio 2004 (cosiddetto "Flusso della tracciabilità del farmaco"), al netto della spesa per la distribuzione diretta di medicinali di fascia A e al netto dei *pay-back* versati dalle aziende farmaceutiche in attuazione di procedimenti di cui all'art. 15, comma 6, del D.L. n. 95/2012, convertito con modificazioni dalla L. n. 135/2012 e ss.mm.ii.. Inoltre, ai fini del ripiano dello sfondamento del tetto a livello nazionale, la spesa farmaceutica ospedaliera di competenza delle aziende farmaceutiche è calcolata al netto

della spesa per i vaccini, per i medicinali di fascia C e C-bis, per le preparazioni magistrali e officinali, per i medicinali esteri ed i plasmaderivati di produzione regionale (art. 15, comma 5, del D.L. n. 95/2012 sopra citato).

**Tabella 1.10.2.** Principali parametri di governo della spesa farmaceutica ospedaliera nel periodo 2012-2016

Ospedaliera	2012	2013	2014	2015	2016***
Tetto	2,40%	3,50%	3,50%	3,50%	3,50%
Budget aziendali*		4.460,8	4.178,6	ND	ND
% var mercato rispetto all'anno precedente**		-17,6%	-8,65%	ND	ND
Variazione assoluta da Budget**		-736,2	-353,1	ND	ND
Fondo innovatività		153,2	107,8	ND	ND
Spesa innovativi		60,8	83,8	ND	ND
Spesa da tetto	5.170,6	4.497,6	4.874,2	ND	ND
Inc% su FSN	4,82%	4,23%	4,46%	ND	ND
Risorse non allocate	0,0	0,0	0	ND	ND
Sfondamento del tetto	2.598,7	773,2	1049,8	ND	ND

Nota: dati in milioni di euro, tranne quando diversamente indicato; la composizione del tetto dal 2013 è stata modificata; ND=dato non disponibile

\* comprensivo dei fondi aggiuntivi

\*\* al netto dei fondi aggiuntivi

\*\*\* dati suscettibili di modificazione, da Budget provvisorio

Il monitoraggio della spesa farmaceutica ospedaliera 2015 ha evidenziato una spesa di 5.353 milioni di euro, con un disavanzo complessivo di +1.549 milioni di euro rispetto al livello di finanziamento programmato fissato al 3,5% del FSN (3.804 milioni di euro). La spesa farmaceutica ospedaliera è risultata in crescita rispetto all'anno precedente. Quasi tutte le Regioni hanno sfondato il tetto della spesa farmaceutica ospedaliera, tranne la P. A. di Trento, con incidenze rispetto al FSN variabili tra il massimo della Toscana (6,37% sul finanziamento regionale) ed il minimo del Molise (4,21%). In seguito al mancato rispetto del tetto del 3,5% nel 2013 per 773,2 milioni di euro (386,6 milioni di euro a carico delle aziende farmaceutiche), unitamente a quello della territoriale, è stata emanata la Determinazione AIFA 30 ottobre 2014 di ripiano dello sfondamento a carico delle aziende farmaceutiche. Successivamente il Tar Lazio con diverse sentenze ha disposto l'annullamento del procedimento di ripiano relativo alla spesa farmaceutica ospedaliera 2013 e della relativa determinazione AIFA (Determinazione n.1239/2014). Nel 2014, la verifica del rispetto del tetto del 3,5% della spesa farmaceutica ospedaliera ha evidenziato un disavanzo di 1.049,8 milioni di euro (524,9 milioni di euro a carico delle aziende farmaceutiche). Analogamente a quanto riportato relativamente allo sfondamento del tetto della spesa farmaceutica territoriale, il comma 702 della Legge di Stabilità 2016 ha

consentito l'iscrizione al bilancio regionale dell'anno 2015, del 90% dello sfondamento del tetto del 3,5% della spesa ospedaliera 2014, a carico delle aziende farmaceutiche.

Nella tabella 1.10.2 sono mostrati l'andamento dei principali parametri di governo della spesa farmaceutica ospedaliera negli ultimi anni. A causa degli effetti concatenati del contenzioso con le norme procedurali di attribuzione del budget, che deve tener conto dei dati relativi all'eventuale ripiano nell'anno precedente, non è stato possibile attribuire il *budget* relativo all'anno 2015.

Infine, in applicazione di altre disposizioni normative, nel corso del 2015, l'AIFA ha provveduto a svolgere procedimenti di pay-back della spesa farmaceutica convenzionata secondo semestre 2014 e primo semestre 2015 e ad avviare quello relativo al pay-back 5% della spesa non convenzionata 2015 (come da Determinazione AIFA n. 1529 del 26 Novembre 2015 in G.U. n. 279 del 30/11/2015 recante "Procedura di pay-back 5% - Anno 2015"). Parimenti l'Agenzia ha adottato la Determinazione n. 1525 del 24 Novembre 2015 (Procedura pay-back anni 2015-2016-2017), successivamente rettificata con Determinazione n. 1665 del 17 Dicembre 2015 (Rettifica procedura pay-back, anni 2015-16-17), sulla base della rinegoziazione del prezzo di rimborso dei medicinali per uso umano a carico del Servizio sanitario nazionale, nell'ambito di raggruppamenti di medicinali terapeuticamente assimilabili.

### **1.11 Piani di rientro dal deficit sanitario delle Regioni**

L'art. 1, comma 796, lett. b) L. 27 dicembre 2006 n. 296 (Legge Finanziaria 2007) e ss.mm.ii. ha istituito per il triennio 2007-2009 un fondo transitorio per sostenere le Regioni con squilibri economico-finanziari, consentendo loro un piano di rientro per l'azzeramento dei disavanzi da raggiungere entro l'anno 2010. Le Regioni, come previsto dall'art. 1, comma 180 L. 30 dicembre 2004 n. 311 e ss.mm.ii., accedono alle risorse del fondo attraverso la sottoscrizione di un accordo con il Ministro della Salute ed il Ministro dell'Economia e delle Finanze. Nell'accordo è prevista l'elaborazione di un programma operativo di riorganizzazione, riqualificazione e/o potenziamento del Servizio Sanitario Regionale, il cosiddetto "**piano di rientro** dai disavanzi". Al suo interno sono contenute sia le misure volte alla ridefinizione del profilo erogativo dei livelli essenziali di assistenza, in coerenza con quanto programmato dal Piano Sanitario Nazionale, sia le iniziative necessarie alla contrazione del disavanzo.

Lo *standard* dimensionale del disavanzo sanitario strutturale è stato fissato pari al 5% del finanziamento ordinario e delle maggiori entrate proprie sanitarie (Patto per la Salute 2010-2012 e L. 23 dicembre 2009 n. 191 – Legge Finanziaria 2010 – e ss.mm.ii.); lo *standard* può essere anche inferiore al 5% nel caso in cui gli automatismi fiscali o altre risorse non garantiscano la copertura del disavanzo. La Regione che raggiunga o superi tale *standard* è tenuta ad elaborare, con l'ausilio di AIFA e dell'AGENAS, un piano di rientro della durata non superiore a tre anni. Il Consiglio dei Ministri, successivamente alla valutazione da parte della Struttura Tecnica di Monitoraggio e della Conferenza Permanente per i Rapporti tra lo Stato e le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, accerta l'adeguatezza del piano. In caso di valutazione positiva, esso diventa

immediatamente efficace; in caso contrario, è previsto che il Consiglio dei Ministri nomini il Presidente della Regione Commissario *ad acta*, il quale provvederà entro i trenta giorni successivi alla elaborazione del piano ed alla sua applicazione. Tali atti sono imprescindibili per l'ottenimento da parte delle Regioni dell'accesso al maggior finanziamento. Le Regioni sono affiancate durante il percorso di rientro dal Ministero della Salute, che, di concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze, monitora l'applicazione del piano ed esprime un parere preventivo sui provvedimenti regionali inclusi nel piano stesso. La verifica dell'attuazione del piano di rientro avviene con periodicità trimestrale ed annuale, ferma restando la possibilità di ulteriori verifiche. AIFA elabora e fornisce il proprio parere sui provvedimenti delle Regioni in piano di rientro relativi all'assistenza farmaceutica territoriale ed ospedaliera.

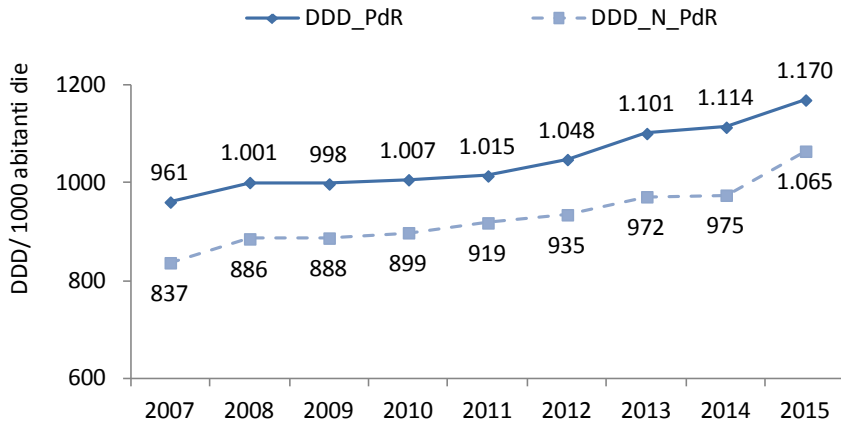
Per la Regione sottoposta al piano di rientro resta fermo l'obbligo del mantenimento, per l'intera durata del piano, delle maggiorazioni dell'aliquota dell'imposta regionale sulle attività produttive e dell'addizionale regionale all'IRPEF ove scattate automaticamente.

Il D.L. 6 luglio 2011 n. 98, convertito, con modificazioni, nella legge 15 Luglio 2011 n. 111, ha fornito ulteriori disposizioni per garantire l'effettivo rispetto dei piani di rientro; la norma stabilisce, infatti, che i provvedimenti legislativi regionali che siano di ostacolo all'attuazione del piano vengano trasmessi al Consiglio regionale; quest'ultimo, entro i successivi sessanta giorni, è tenuto ad apportare le necessarie modifiche alle leggi regionali in contrasto, o a provvedere alla loro sospensione o abrogazione. Qualora il Consiglio regionale risulti inadempiente, il Consiglio dei Ministri può adottare le misure necessarie, anche normative, per superare gli ostacoli identificati.

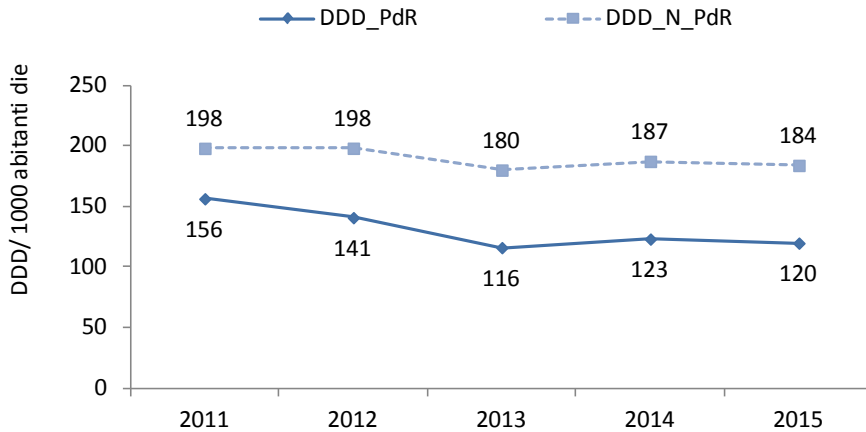
Il Patto per la salute 2014-2016, sancito il 10 luglio 2014 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, ha convenuto la necessità di ridefinire il sistema di governo dei piani di rientro, con particolare riferimento al ruolo e al regime di compatibilità dei Commissari *ad acta*, alla semplificazione delle procedure di verifica dei provvedimenti attuativi del piano e alla realizzazione di un sistema efficace per il monitoraggio e supporto alle Regioni, che consenta di intervenire preventivamente, prima che si realizzi la necessità del piano di rientro.

Le Regioni che ad oggi risultano in piano di rientro sono Abruzzo (siglato il 6 Marzo 2007), Calabria (siglato il 17 Dicembre 2009), Campania (siglato il 13 Marzo 2007), Lazio (siglato il 28 Febbraio 2007), Molise (siglato il 27 Marzo 2007), Piemonte (siglato il 29 luglio 2010), Puglia (siglato il 29 novembre 2010) e Sicilia (siglato il 31 Luglio 2007) (Fonte: Ministero della Salute).

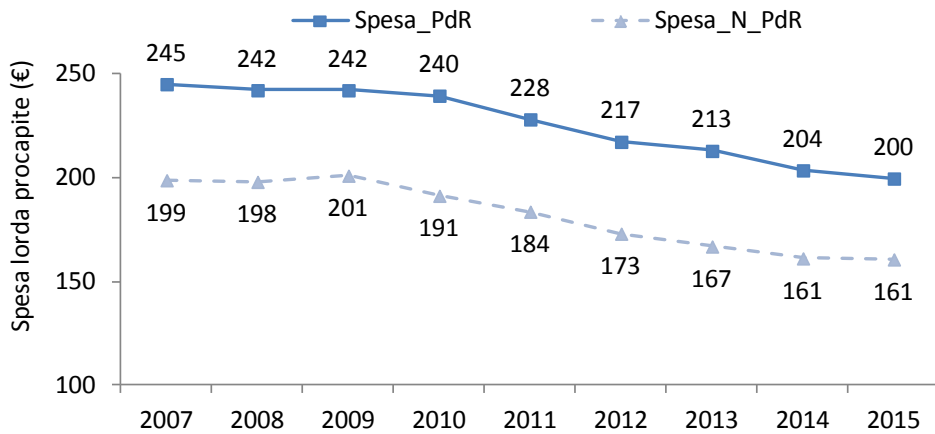
**Figura 1.11.1.** Trend 2007-2015 del consumo in regime di assistenza convenzionata: confronto tra le Regioni in equilibrio economico e quelle in piano di rientro (PdR)



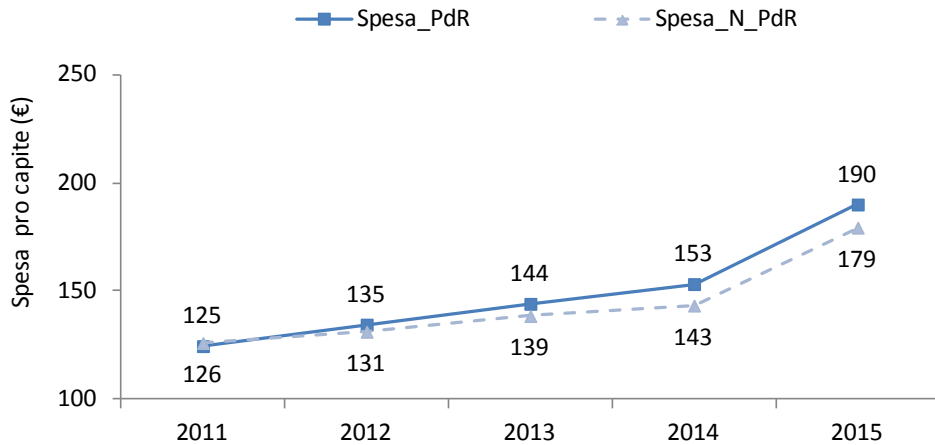
**Figura 1.11.2.** Trend 2011-2015 del consumo dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto tra le Regioni in equilibrio economico e quelle in piano di rientro (PdR)



**Figura 1.11.3.** Trend 2007-2015 della spesa in regime di assistenza convenzionata: confronto tra le Regioni in equilibrio economico e quelle in piano di rientro (PdR)



**Figura 1.11.4.** Trend 2011-2015 della spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto tra le Regioni in equilibrio economico e quelle in piano di rientro (PdR)



Le figure 1.11.1 - 1.11.4 mostrano il trend dei consumi e della spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata e dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie, differentemente per le Regioni in equilibrio economico e per quelle soggette a piano di rientro (PdR).

Complessivamente, nello specifico dell'assistenza farmaceutica, la disciplina dei piani di rientro non ha migliorato i risultati delle Regioni in disavanzo del deficit sanitario rispetto a quelle non soggette a tale disciplina. L'andamento nel tempo della spesa procapite e dei consumi in ambito di erogazione convenzionale dei medicinali dei due raggruppamenti di regioni è sostanzialmente parallelo. Un'analoga conclusione si può trarre anche in seguito alla valutazione degli andamenti della spesa dei medicinali acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche.

L'andamento descritto nelle precedenti figure è primariamente determinato dall'efficacia delle misure di contenimento della spesa e di efficientamento dell'organizzazione dell'assistenza farmaceutica poste in essere dalle Regioni in piano di rientro; tuttavia, è determinato anche dalle misure di contenimento della spesa farmaceutica emanate contestualmente dalle Regioni in equilibrio economico.



## 1.12 Impiego dei farmaci in età pediatrica

### Regolamento pediatrico

Con lo scopo di tutelare la salute della popolazione pediatrica, il 26 Gennaio 2007 entrava in vigore nell'Unione Europea il "Regolamento Europeo relativo ai medicinali per uso pediatrico" (Regolamento (CE) N. 1901/2006 e N. 1902/2006). Il Regolamento Pediatrico si proponeva i seguenti obiettivi:

- facilitare lo sviluppo e la disponibilità di farmaci appositamente studiati per la popolazione pediatrica (0-18 anni di età);
- assicurare che vengano condotte ricerche e sperimentazioni cliniche etiche e di alta qualità in pediatria (come avviene per gli adulti), evitandone la duplicazione;
- evitare la conduzione di studi clinici non necessari o appropriati per la popolazione pediatrica;
- garantire la disponibilità di informazioni sull'utilizzo dei farmaci in età pediatrica, garantendo un'autorizzazione specifica per l'uso pediatrico.

Prima del suddetto regolamento alcuni studi pubblicati avevano evidenziato che più del 50% dei farmaci impiegati nei bambini non erano stati studiati in questa popolazione, esponendo gli stessi a notevoli rischi per la salute nonché ad una minore efficacia a causa di un dosaggio non adeguato.

Con il Regolamento Pediatrico nel 2007 è stato istituito presso l'EMA, il Comitato Pediatrico (*Paediatric Committee-PDCO*), un comitato scientifico multidisciplinare le cui principali responsabilità sono quelle di valutare e approvare:

- i Piani di Indagine Pediatrica (*PIP-Paediatric Investigation Plan*): piani che definiscono la metodologia per la conduzione degli studi clinici atti a dimostrare la qualità, l'efficacia e la sicurezza di un medicinale nella popolazione pediatrica;
- le Deroghe: garantite nelle circostanze in cui gli studi clinici in pediatria non sono richiesti, non sono necessari o appropriati per la popolazione pediatrica;
- i Differimenti: garantiti nelle circostanze in cui l'inizio e il completamento di uno studio nella popolazione pediatrica debba essere posticipato fino all'ottenimento dei risultati clinici di efficacia e sicurezza del farmaco nella popolazione adulta.

Le decisioni del PDCO sulla congruità dei Piani (o Deroghe) vengono rese pubbliche dall'EMA, ad eccezione delle informazioni ritenute confidenziali. Se si acquisiscono nuove informazioni durante lo sviluppo del medicinale, è necessario richiedere al PDCO la modifica di un PIP già approvato.

Il PIP è obbligatorio per le aziende ed è alla base dello sviluppo e dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ogni nuovo farmaco nella Comunità Europea (CE) a partire dal 26 Gennaio 2007. Al momento della presentazione della domanda di immissione in commercio o di estensione di indicazione, o di una nuova formulazione farmaceutica o via di somministrazione (che deve includere tutti i risultati degli studi clinici condotti in pediatria in accordo con il PIP), il PDCO ha il compito di valutare la conformità del percorso adottato per lo sviluppo del farmaco rispetto al PIP precedentemente approvato (fatta

eccezione per i casi in cui gli studi clinici pediatrici siano stati ritenuti non necessari o inappropriati). Una volta che l'autorizzazione viene concessa, i risultati degli studi clinici pediatrici, anche se negativi, sono inclusi nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel Foglietto Illustrativo del medicinale.

In collaborazione con gli Stati Membri dell'EU, il PDCO stabilisce anche un inventario dei bisogni terapeutici in pediatria, identificando le aree orfane di informazione nell'ambito della ricerca, dello sviluppo e dell'autorizzazione dei medicinali (*EMA's Priority List*). A questo scopo vengono incentivate le collaborazioni tra gruppi di ricerca attraverso la creazione di un network pediatrico europeo (*Enpr-EMA*) per la conduzione e gestione degli studi clinici in pediatria e favorire la pubblicazione dei risultati degli studi completati.

Il Regolamento Pediatrico ha introdotto anche un mix di premi ed incentivi per le aziende farmaceutiche sia per i farmaci coperti da brevetto che per quelli a brevetto scaduto, nell'intento di stimolare così la ricerca e lo sviluppo di farmaci per uso pediatrico.

Per tutti i nuovi farmaci (coperti da brevetto) autorizzati negli Stati Membri dell'UE che riportino nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) i dati sull'impiego nella popolazione pediatrica (risultati degli studi clinici specifici per questa popolazione), viene concessa l'estensione di sei mesi del certificato di protezione complementare (SPC); per i farmaci orfani il periodo di copertura brevettuale viene esteso di due anni (da 10 a 12 anni).

I farmaci già autorizzati che non godono di una copertura brevettuale ma che sono stati sviluppati specificatamente per l'impiego in età pediatrica possono ricevere una specifica "Autorizzazione all'immissione in commercio per Uso Pediatrico" (*Paediatric-Use Marketing Authorisation-PUMA*) e come incentivo viene garantita una copertura brevettuale di 10 anni per l'indicazione pediatrica.

Infine, la normativa prevede che gli *Scientific Advice* aventi per oggetto i farmaci pediatrici vengano forniti dall'Agenzia Regolatoria a titolo gratuito.

Nel Giugno 2013 la Commissione Europea ha pubblicato un *report* contenente i risultati dei primi 5 anni di applicazione del Regolamento Pediatrico. Il report ha evidenziato che negli anni successivi al regolamento è stato osservato un incremento della quota degli studi clinici condotti nella popolazione pediatrica rispetto al numero totale di studi (dal 7% del 2007 al 9% del 2012) e un'importante crescita nel 2012 rispetto al 2007 nel numero di bambini arruolati negli studi (da 313 soggetti arruolati a 39.895). Dal 2008 il Comitato Pediatrico ha approvato più di 600 Piani di Indagine, anche se solo una parte di questi, a causa dei tempi necessari per lo sviluppo di un farmaco, sono stati ad oggi completati. Anche la qualità degli studi condotti risultava migliorata, pur sottolineando che i risultati completi potranno essere visibili dopo ulteriori anni di applicazione del Regolamento.

In base dell'articolo 43 del Regolamento Pediatrico Europeo il Comitato Pediatrico (PDCO) sta mettendo a punto un inventario che identifica le diverse aree terapeutiche in cui è necessario favorire la ricerca e lo sviluppo di medicinali destinati ai bambini. L'elenco stilato dall'EMA sarà progressivamente implementato per area terapeutica e le liste saranno rese disponibili in consultazione pubblica al fine di raccogliere i commenti di tutti i coloro che abbiano interesse per due mesi dalla loro prima pubblicazione.

## Utilizzo dei farmaci in età pediatrica nel 2015

Per l'analisi dell'utilizzo dei farmaci in età pediatrica (<18 anni) sono stati utilizzati i dati provenienti da 40 ASL e 8 Regioni (vedi sezione 3.6), distribuite tra nord, centro e sud Italia, a cui afferisce una popolazione di circa 38,7 milioni di assistibili.

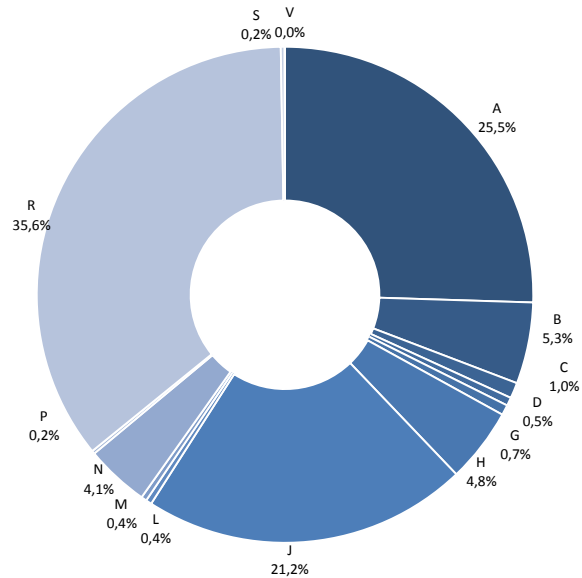
Nell'anno 2015 la fascia di età che ha fatto registrare i maggiori consumi è quella dai 0 ai 2 anni con 82,2 DDD/1000 abitanti die. In generale, è stata osservata un maggiore utilizzo per i maschi rispetto alle femmine, ad eccezione della fascia d'età 14-17 anni (tabella 1.12.1).

Le categorie maggiormente utilizzate sono state quelle dei farmaci dell'apparato respiratorio (35,6%) e dei farmaci dell'apparato gastrointestinale (25,5%) (Figura 1.12.1). (Tabella 1.12.2). Nella lista dei primi 30 principi attivi per consumo quasi la metà appartengono alla categoria dell'apparato respiratorio (13 principi attivi), seguono per numerosità i farmaci appartenenti alla categoria degli antimicrobici (6 principi attivi). Non si evidenziano differenze rilevanti nella distribuzione dei consumi per il livello di ATC per genere, ad eccezione della categoria dei farmaci del sistema genito-urinario (figura 1.12.2) che presenta un maggior uso nelle femmine rispetto ai maschi.

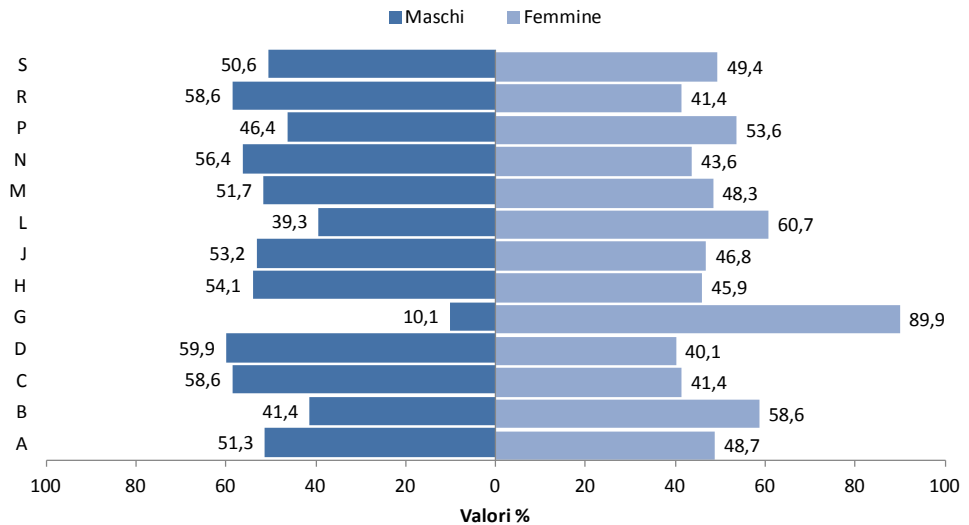
**Tabella 1.12.1.** Distribuzione per età e sesso dei consumi in età pediatrica nel 2015 (DDD/1.000 ab die)

Fascia di età	DDD/1000 ab die		
	Maschi	Femmine	Totale
0-2	87,5	76,7	82,2
3-5	75,0	67,0	71,1
6-10	58,4	49,8	54,2
11-13	66,0	55,6	60,9
14-17	74,6	77,1	75,8

**Figura 1.12.1.** Ripartizione dei consumi in età pediatrica per I livello di ATC nel 2015



**Figura 1.12.2.** Distribuzione dei consumi per I livello di ATC e genere nel 2015



**Tabella 1.12.2.** Primi trenta principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2015

ATC	Principio attivo	Consumi (DDD)	Inc. % consumo pediatrico*	Consumi (%)**	
				Maschi	Femmine
A	Colecalciferolo	25.886.105	1,3%	51,2%	48,8%
R	Beclometasone	12.428.267	7,9%	54,2%	45,8%
J	Amoxicillina/acido clavulanico	12.119.188	2,9%	53,8%	46,2%
R	Salbutamolo	5.731.127	8,0%	62,3%	37,7%
R	Cetirizina	5.672.920	4,5%	59,7%	40,3%
B	Acido folico	4.111.115	0,3%	39,1%	60,9%
R	Budesonide	3.977.115	14,3%	57,6%	42,4%
J	Amoxicillina	3.462.332	7,6%	52,2%	47,8%
J	Claritromicina	3.294.212	5,7%	54,5%	45,5%
R	Montelukast	2.589.742	5,7%	64,4%	35,6%
H	Betametasona	2.311.003	3,4%	56,8%	43,2%
J	Azitromicina	2.242.970	7,5%	53,4%	46,6%
R	Fluticasone	2.171.879	9,0%	62,9%	37,1%
J	Cefixima	2.083.220	9,0%	51,3%	48,7%
R	Flunisolide	1.835.947	7,2%	55,0%	45,0%
R	Salmeterolo/fluticasone	1.644.180	0,7%	66,3%	33,7%
R	Salbutamolo/ipratropio	1.522.407	8,7%	55,9%	44,1%
R	Levocetirizina	1.413.500	5,6%	62,4%	37,6%
N	Acido valproico	1.363.381	2,6%	61,1%	38,9%
R	Desloratadina	1.075.477	3,0%	61,5%	38,5%
H	L-tiroxina	1.068.709	0,1%	37,0%	63,0%
H	Prednisone	1.003.987	0,7%	56,4%	43,6%
R	Ebastina	937.800	2,0%	56,8%	43,2%
A	Insulina aspartat	855.263	1,1%	52,0%	48,0%
A	Insulina lispro	846.825	0,9%	52,7%	47,3%
N	Levetiracetam	820.570	1,9%	47,5%	52,5%
B	Idrossocobalamina	809.250	2,6%	42,4%	57,6%
J	Cefacloro	716.449	29,8%	50,7%	49,3%
H	Somatropina	675.387	6,0%	62,2%	37,8%
R	Rupatadina	555.522	1,7%	57,9%	42,1%

\*calcolato sul totale dei consumi della molecola

\*\*calcolato rispetto al totale dei consumi in età pediatrica

## **Sezione 2**

# **Strumenti di governo dell'appropriatezza prescrittiva**

## 2.1 Note AIFA per l'uso appropriato dei farmaci

Le Note AIFA, che definiscono la rimborsabilità di alcuni medicinali, rappresentano lo strumento regolatorio volto a garantire un uso appropriato dei medicinali, indirizzando l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura. La revisione periodica delle Note rende tale strumento più rispondente alle nuove evidenze scientifiche e, soprattutto, flessibile alle necessità della pratica medica quotidiana sul territorio nazionale.

Le modifiche sono dirette ad una gestione più semplice e diretta del paziente da parte del medico, ad una migliore corrispondenza tra indicazioni di provata efficacia e quelle cui è ammesso il rimborso a totale carico del SSN e alla prevenzione dell'uso improprio o del rischio significativo solo per uno o più gruppi di popolazione.

Nel corso del 2015 la CTS ha deliberato la modifica della Nota 79 relativa alla prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi (pubblicata in G.U. n. 115 del 20 maggio 2015). Di seguito vengono descritte le principali novità (per una descrizione più approfondita delle Note si rimanda al testo pubblicato in Gazzetta Ufficiale e disponibile sul sito dell'Agenzia):

### Nota 79

La nuova Nota 79 specifica che "il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura" e, conseguentemente, declina la terapia dell'osteoporosi in un percorso di Prevenzione Secondaria (in soggetti con pregresse fratture vertebrali o femorali e soggetti con fratture non vertebrali o femorali con dimostrata riduzione della densità ossea) e di Prevenzione Primaria (prima del manifestarsi di una complicanza fratturativa osteoporotica nelle donne post-menopausali e nei maschi di età  $\geq 50$  anni a elevato rischio di frattura a causa di una serie di condizioni cliniche indicate nella Nota stessa). Per entrambe queste condizioni, la nuova Nota include una classificazione dei farmaci in linee di trattamento, seguendo un criterio di priorità di trattamento farmacologico in termini di efficacia antifratturativa, sicurezza, costo-efficacia e prospettive di appropriatezza e aderenza al trattamento nella pratica clinica. Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alle successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente. Nonostante la classificazione in farmaci di prima, seconda o terza linea, rimane, quindi, comunque garantita al medico la possibilità di passare da una linea a un'altra in presenza di giustificate motivazioni cliniche, a tutela del paziente e del giudizio clinico del medico.

Ulteriori importanti novità riguardano:

- Il riconoscimento dell'importanza, al pari della pregressa frattura di polso, anche di fratture osteoporotiche di altre sedi scheletriche: tutte le fratture da fragilità non vertebrali e non femorali, non solo quelle di polso, danno diritto alla rimborsabilità se in presenza di un valore di T-score  $\leq -3$  DS

- la semplificazione del criterio morfometrico per la diagnosi di frattura vertebrale: le fratture vertebrali non sono più distinte in base alla gravità, ma è identificata sulla base del criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%)
- la considerazione della densitometria della colonna, oltre a quella del femore, con l'esclusione invece del criterio ultrasonografico ai fini del trattamento a carico del SSN
- la possibilità di trattare donne in postmenopausa anche prima dei 50 anni se ad elevato rischio di frattura
- l'accesso al trattamento ed alla prevenzione dell'osteoporosi a carico del SSN di pazienti a rischio perché in blocco ormonale adiuvante, come ad esempio pazienti in trattamento di deprivazione androgenica per carcinoma della prostata o in trattamento con inibitori dell'aromatasi per carcinoma al seno
- il riconoscimento dell'importanza in termini di rischio di frattura osteoporotica di altre comorbidità, oltre a quelle reumatiche, già considerate dalla precedente nota: la broncopneumopatia cronica ostruttiva, le malattie infiammatorie intestinali croniche, il diabete, l'AIDS, la sclerosi multipla, il morbo di Parkinson e la grave disabilità motoria.

Si segnala infine che è allegato alla Nota un algoritmo di gestione predisposto al fine di facilitarne l'interpretazione e l'applicabilità nella pratica clinica.

A livello nazionale la spesa pro capite farmaceutica territoriale (i.e. spesa per medicinali di fascia A erogati in regime di convenzionata o in distribuzione diretta e per conto) relativa ai medicinali inclusi nelle Note AIFA è risultata pari a 61,0 euro, in riduzione rispetto al 2014 del -1,9%, nonostante un decremento dei consumi del -1,0% (Tabella 2.1.1).

Complessivamente, la quota di spesa relativa ai farmaci con Nota erogati in distribuzione diretta e per conto sul totale è pari al 23,4%. Le Note 1-48 e 13 risultano associate ai più elevati livelli di consumo (in termini di DDD ogni 1.000 abitanti die) e di spesa territoriale; inoltre, per le note 1-48 il consumo nel 2015 presenta una riduzione rispetto al 2014 (-3,2%), mentre per la nota 13 si registra un andamento crescente dei consumi rispetto al 2014 (+3,0%).

In Tabella 2.1.2 è mostrata la spesa ed il consumo relativo ai medicinali soggetti a Nota AIFA nelle singole Regioni.



**Tabella 2.1.1 Spesa e consumo territoriale 2015 per i farmaci di classe A-SSN con Nota AIFA°**

Note AIFA	Spesa pro capite	Δ% 15-14	% Spesa DD/DPC	DDD/1000 ab. die*	Δ% 15-14
<b>01-48</b> esomeprazolo, lansoprazolo, misoprostolo, omeprazolo, pantoprazolo, famotidina, rabeprazolo, nizatidina, ranitidina, roxatidina	15,3	-4,1	0,3	75,7	-3,2
<b>02</b> , ac. taurourso-desossicolico, ac. urso-desossicolico	0,7	-0,0	1,0	2,1	1,1
<b>04</b> gabapentin, pregabalin, duloxetina	4,0	-6,3	4,5	4,6	2,3
<b>08</b> levocarnitina	<0,05	-2,5	52,0	<0,05	1,0
<b>11</b> calcio folinato	<0,05	-0,5	3,5	<0,05	2,0
<b>13</b> atorvastatina, bezafibrato, ezetimibe, fenofibrato, colestiramina, fluvastatina, gemfibrozil, lovastatina, omega 3 etilesteri, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina+ezetimibe	14,9	2,0	0,6	75,5	3,0
<b>13/94</b> omega polienoici (N3-PUFA)	1,7	-14,8	0,3	3,5	2,3
<b>15</b> albumina umana	0,3	-8,0	27,8	0,0	-10,2
<b>28</b> medrossiprogesterone, megestrolo	0,1	-8,3	4,3	0,1	-8,2
<b>31</b> diidrocodeina, diidrocodeina+acido benzoico, levodropropizina	<0,05	0,2	6,0	<0,05	-1,2
<b>36</b> testosterone	<0,05	-0,3	32,5	<0,05	-3,2
<b>39</b> somatropina	1,5	-6,0	95,5	<0,05	-59,6
<b>40</b> lanreotide, octreotide	1,2	-0,0	97,3	<0,05	-51,6
<b>41</b> calcitonina	<0,05	-84,0	-	<0,05	-83,9
<b>42</b> acido clodronico, acido etidronico	<0,05	-5,6	0,4	<0,05	-8,3
<b>51</b> buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina, ulipristal	2,0	3,7	94,6	<0,05	60,1
<b>55</b> antibiotici iniettabili per uso extra-ospedaliero	0,5	-6,4	1,8	0,1	-5,8
<b>56</b> antibiotici per continuità ospedale-territorio	0,2	-6,0	22,5	<0,05	-1,5
<b>65</b> glatiramer, interferoni beta-1a e beta-1b ricombinanti, fingolimod, dimetilfumarato, teriflunomide	6,4	8,9	100,0	<0,05	-16,0
<b>66</b> FANS non selettivi, coxib	3,1	-8,0	1,4	19,2	-6,7
<b>74</b> follitropina alfa, follitropina alfa da dna ricombinante, follitropina alfa /lutropina alfa, follitropina beta, coriagonadotropina alfa, lutropina, menotropina, urofollitropina	1,4	-4,6	90,8	<0,05	-63,0
<b>75</b> alprostadil, sildenafil, tadalafil	0,1	>100	40,7	<0,05	241,1
<b>79</b> alendronato (± vit. D), ibandronato, risedronato, bazedoxifene, denosumab, ranelato di stronzio, teriparatide.	3,6	-1,7	22,0	10,0	-5,2
<b>82</b> montelukast, zafirlukast	0,5	-4,7	0,3	2,1	-2,9
<b>83</b> carbomer	<0,05	3,9	0,7	0,3	0,6
<b>84</b> aciclovir, brivudina, famciclovir, valaciclovir	0,6	-1,2	7,9	0,2	1,0
<b>85</b> donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina	0,9	-23,0	70,1	0,8	77,5
<b>87</b> ossibutinina, tolterodina	<0,05	6,6	0,8	0,2	6,7
<b>88</b> cortisonici per uso topico	0,1	-21,0	1,0	0,8	-11,7
<b>89</b> antistaminici	1,2	-5,5	0,3	10,1	-4,5
<b>90</b> metilnaltrexone	0,0	-51,5	94,4	0,0	-90,0
<b>91</b> febuxostat	0,6	17,5	0,2	1,3	25,7
<b>92</b> benzilpenicillina benzatinica	<0,05	16,6	60,4	-	-
<b>93</b> midalozam oromucosale	<0,05	>100	8,9	0,0	343,4
<b>Totale</b>	<b>61,0</b>	<b>-1,9</b>	<b>23,4</b>	<b>206,7</b>	<b>-1,0</b>

DD/DPC= distribuzione diretta e per conto di fascia A

°E' stata utilizzata la lista delle Note in vigore da novembre 2007 e successive modifiche

\*le DDD sono relative solamente ai consumi in regime di assistenza convenzionata

**Tabella 2.1.2.** Distribuzione regionale di spesa e consumo territoriale 2015 di farmaci di classe A-SSN con Nota AIFA° (popolazione pesata)

Regione	Spesa territoriale pro capite	Δ% 15-14	% Spesa DD/DPC	DDD/1000 ab. die*	Δ% 15-14
Piemonte	52,4	-2,8	24,4	13,5	-3,1
Valle d'Aosta	52,8	-3,8	26,4	0,4	-2,3
Lombardia	54,2	-0,6	19,6	30,6	3,6
P.A Bolzano	45,9	2,7	33,5	1,1	4,9
P.A. Trento	50,8	4,5	24,6	1,5	3,1
Veneto	52,5	-3,5	24,4	14,8	-2,3
Friuli V.G.	54,1	-1,1	24,6	4,1	-0,5
Liguria	54,6	-2,0	23,3	5,6	-1,3
Emilia R.	47,8	0,0	27,4	12,4	-0,9
Toscana	51,2	-1,5	35,3	11,1	0,7
Umbria	54,4	0,6	23,7	3,0	2,0
Marche	63,4	0,8	24,4	5,5	1,4
Lazio	72,9	-3,8	20,5	22,6	-4,7
Abruzzo	65,3	2,1	25,1	4,7	1,9
Molise	64,9	0,1	25,4	1,1	-2,0
Campania	74,6	1,4	21,9	22,1	2,9
Puglia	75,4	-4,2	22,8	16,4	-5,1
Basilicata	60,6	2,3	25,5	2,0	1,1
Calabria	73,3	-4,7	20,3	7,8	-6,6
Sicilia	64,4	-5,7	20,6	19,0	-3,9
Sardegna	87,0	-0,7	28,1	7,5	1,6
<b>Italia</b>	<b>61,0</b>	<b>-1,9</b>	<b>23,4</b>	<b>206,7</b>	<b>-1,0</b>

DD/DPC= distribuzione diretta e per conto di fascia A

°E' stata utilizzata la lista delle Note in vigore da novembre 2007 e successive modifiche

\*le DDD sono relative solamente ai consumi in regime di assistenza convenzionata

## 2.2 Piani Terapeutici per l'ottimizzazione della prescrizione

I Piani Terapeutici sono strumenti normativi nati con l'obiettivo di assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate e volti a definire con precisione le condizioni cliniche per le quali i farmaci sono a carico del SSN, limitando, in maniera vincolante, la rimborsabilità di questi farmaci alle indicazioni registrate riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). La compilazione del Piano Terapeutico, da parte del medico prescrittore, è obbligatoria quando disposta dall'AIFA nell'ambito dell'autorizzazione di un medicinale per il quale si sia verificata almeno una delle seguenti condizioni:

- è indicato nel trattamento di patologie severe, di gestione specialistica, generalmente ad elevato impatto economico;
- è un medicinale di recente immissione in commercio;
- è indicato per condizioni cliniche nell'ambito delle quali si profila come trattamento di "seconda linea";
- è un medicinale per il quale è necessario un attento monitoraggio del profilo beneficio/rischio.

I Piani Terapeutici hanno una duplice valenza di indirizzo e autorizzazione alla prescrizione per il medico di medicina generale e di strumento di controllo di medicinali caratterizzati da diverse criticità per le Aziende sanitarie per le implicazioni assistenziali ed economiche che conseguirebbero al loro impiego eventualmente inappropriato. Per questo motivo il Piano Terapeutico deve essere compilato correttamente in tutte le sue parti (comprese la sezione relativa ai dati anagrafici del paziente e quella preposta ad accogliere il timbro e la firma dello specialista che deve essere chiaramente identificabile) e deve riportare scrupolosamente le indicazioni delle Note AIFA, le indicazioni registrate per ciascun farmaco nonché i protocolli terapeutici individuati dalle Regioni.

Nel 2013 l’Agenzia ha sviluppato i primi Piani Terapeutici *web-based* per i quali si rimanda il medico prescrittore ad una compilazione informatizzata che risulta più efficace, sul versante del monitoraggio continuo, rispetto ai piani terapeutici cartacei.

Di seguito si riportano le principali variazioni, avvenute nel corso del 2015, concernenti i Piani Terapeutici, con il riferimento della relativa Determina AIFA e della Gazzetta Ufficiale e il tipo di monitoraggio applicato:

**Tabella 2.2.1.** Introduzione della prescrizione soggetta a piano terapeutico nell’anno 2015

<b>Prodotto/i</b>	<b>Determina e riferimento in Gazzetta Ufficiale (GU)</b>	<b>Tipologia di Monitoraggio</b>
ORALAIR	Determina 109/2015 in GU n. 46 del 25 febbraio 2015	Cartaceo
FYCOMPA	Determina n. 184/2015 in GU n. 62 del 16 Marzo 2015	Cartaceo
PRADAXA	Comunicato AIFA in GU n. 65 del 19 Marzo 2015	PT web-based
FORXIGA	Determina n. 274/2015 in GU n. 73 del 28 Marzo 2015	Cartaceo
INVOKANA	Determina n. 380/2015 in GU n. 93 del 22 Aprile 2015	Cartaceo
JARDIANCE	Determina n. 382/2015 in GU n. 93 del 22 Aprile 2015	Cartaceo

<b>Prodotto/i</b>	<b>Determina e riferimento in Gazzetta Ufficiale (GU)</b>	<b>Tipologia di Monitoraggio</b>
ULTIBRO BREEZHALER	Determina n. 417/2015 in GU n. 96 del 27 Aprile 2015	Cartaceo
PROLIA	Determina n. 1365/2015 in GU n. 115 del 20 Maggio 2015	PT web-based
INCRETINE/INIBITORI DPP-4	Comunicato AIFA in GU n. 115 del 20 Maggio 2015	Cartaceo
ELIQUIS	Determina n. 577/2015 in GU n. 121 del 27 Maggio 2015	PT web-based
SYNAGIS	Determina n. 604/2015 in GU n. 124 del 30 maggio 2015	Cartaceo
VICTRELIS	Determina n. 758/2015 in GU n. 143 del 23 Giugno 2015	PT web-based. Esclusione del farmaco dalla lista dei farmaci rimborsati dal SSN tramite la legge 648/96.
GRAZAX	Determina n. 1057/2015 in GU n. 194 del 22 Agosto 2015	Cartaceo
TROBALT	Determina n. 1391/2015 in GU n. 267 del 16 Novembre 2015	PT web-based

Di seguito si riportano i dati relativi al numero dei trattamenti avviati, al numero delle prescrizioni e al numero dei trattamenti chiusi per i Piani Terapeutici *web-based* iniziati nel 2015.

**Tabella 2.2.2.** Piani Terapeutici *web-based* avviati nel 2015 per patologia

<b>Prodotto</b>	<b>Patologia</b>	<b>N. trattamenti avviati</b>	<b>N. prescrizioni</b>	<b>N. trattamenti chiusi</b>
Daklinza	Epatite C cronica	4.311	23.348	2.546
Eliquis	Trattamento e prevenzione delle recidive di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare	3.267	3.568	50
Harvoni	Epatite C cronica	8.208	37.310	4.762
Olysio	Epatite C cronica	6.824	20.560	5.985
Pradaxa	Trattamento e prevenzione delle recidive di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare	1.544	1.654	47
Prolia	Osteoporosi post-menopausale con aumentato rischio di fratture	46.140	99.024	399
Viekirax	Epatite C cronica	5.236	18.186	3.587

## 2.3 Registri di monitoraggio dei farmaci

### Introduzione

I Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio rappresentano uno strumento avanzato di governo dell'appropriatezza prescrittiva sviluppato dall'Agenzia Italiana del Farmaco a partire dal 2005.

Generalmente i medicinali sono inseriti nei Registri immediatamente dopo la loro autorizzazione all'immissione in commercio, oppure dopo l'autorizzazione di un'estensione delle indicazioni terapeutiche. Attraverso i Registri vengono monitorati anche i medicinali rimborsati dal SSN ai sensi della legge 648/96. Nel corso degli anni tale approccio è stato esteso a molteplici aree terapeutiche, laddove fosse ritenuta prioritaria dagli organismi decisionali dell'Agenzia una verifica dell'appropriatezza prescrittiva e della coerenza tra la spesa farmaceutica attesa dal percorso di definizione del prezzo e della rimborsabilità e la spesa, poi, effettivamente osservata in seguito all'immissione in commercio del medicinale soggetto a monitoraggio. Tuttavia, nel tempo, l'impostazione dei Registri AIFA ha subito un'evoluzione in funzione delle diverse opzioni informatiche e della tipologia dei medicinali autorizzati. Attualmente i Registri AIFA sono una realtà consolidata e dal 2012 sono entrati ufficialmente a far parte del Sistema Informativo del Servizio Sanitario Nazionale (art.15, comma 10, del D.L. 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, nella Legge 7 agosto 2012, n. 135). I Registri di monitoraggio si aggiungono agli altri strumenti di governo dell'appropriatezza prescrittiva, quali i Piani Terapeutici e le Note AIFA.

I Registri AIFA, oltre a riguardare diverse aree terapeutiche e specialistiche, intervengono nell'organizzazione dell'assistenza farmaceutica, coinvolgendo: l'azienda farmaceutica, i medici prescrittori, i farmacisti che dispensano il medicinale e le Regioni che lo erogano a carico del SSN.

I Registri AIFA consentono di passare da un'impostazione statica di erogazione del medicinale a carico del SSN, basata su evidenze formalizzate, ad una dinamica, in funzione dei risultati clinici effettivamente conseguibili nella pratica clinica quotidiana. Tale esigenza è tanto più prioritaria nel contesto regolatorio quanto più l'oggetto della valutazione sia un medicinale di recente autorizzazione, il cui rapporto beneficio/rischio, per quanto positivo, non sia del tutto definito o possa sensibilmente mutare in funzione delle sue modalità d'impiego; mentre, nel caso di autorizzazione di un'estensione dell'indicazione terapeutica di un medicinale già commercializzato, i Registri consentono di garantire che l'uso del medicinale sia strettamente conforme alla nuova indicazione. La maggior parte dei medicinali inseriti nei Registri AIFA proviene da una autorizzazione centralizzata (spesso accelerata e/o condizionata) e riguarda soprattutto farmaci biologici e/o ad alto costo per il SSN. Di conseguenza, l'esigenza di garantire un accesso rapido a medicinali potenzialmente prioritari per la tutela della salute deve essere necessariamente temperata da strategie di rimborsabilità che consentano al SSN di non disperdere le limitate risorse economiche a sua disposizione, soprattutto nel caso di medicinali con costi marginali molto alti.

L'istituzione e l'implementazione di un Registro prevedono, in primis, l'individuazione di indicatori specifici di predittività della risposta al trattamento, consentendo una

delimitazione efficiente di sottopopolazioni di pazienti che possano ottenere il massimo beneficio dal medicinale. La selezione dell'indicatore e la sua parametrizzazione rispetto all'esito del trattamento sono un percorso svolto nell'ambito delle Commissioni AIFA (CTS e CPR), congiuntamente alle valutazioni delle implicazioni economiche connesse all'autorizzazione del medicinale. Successivamente, le Commissioni conferiscono il mandato all'Unità Registri per il "monitoraggio del protocollo dei farmaci" di comporre e validare la scheda di monitoraggio del medicinale. La scheda, successivamente compilata dagli operatori sanitari coinvolti, attraverso una modalità *web-based*, è finalizzata a garantire non solo l'appropriatezza prescrittiva, ma anche l'applicazione dei termini fissati negli accordi negoziali sottoscritti tra azienda farmaceutica e AIFA (*Managed Entry Agreements* (MEAs)). L'AIFA è il primo ente regolatorio al mondo ad aver fornito un'applicazione avanzata, nell'ambito dei MEAs, dei diversi modelli di rimborsabilità condizionata. Questi sono distinguibili, in base ad una tassonomia internazionale<sup>1</sup>, in due principali categorie: a) accordi di condivisione del rischio basati sull'outcome (*Performance-Based Risk sharing schemes*) e b) accordi di carattere prettamente finanziario (*Financial based schemes*). Nella prima categoria rientrano gli accordi di *Payment by result* (PbR), *Risk sharing* (RS) e *Success fee* (SF), mentre nella seconda sono compresi gli accordi di *Cost sharing* (CS) e di *Capping*. Il CS prevede uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento, così come individuati dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il CS, generalmente, si adotta quando vi sono dati più certi sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale. Il modello di Risk-Sharing, rispetto al CS, prevede uno sconto che si applica esclusivamente ai pazienti non rispondenti al trattamento. Il modello di PbR, invece, estende le modalità del RS prevedendo un rimborso totale da parte dell'azienda farmaceutica di tutti i pazienti che non rispondono al trattamento (payback da parte delle aziende farmaceutiche del 100% dei fallimenti terapeutici). Solitamente si fa ricorso al PbR nel caso di medicinali il cui rapporto beneficio/rischio presenti un grado di incertezza maggiore e richieda una definizione della mancata risposta sulla base delle evidenze disponibili dai trial clinici registrativi. Il SF prevede che il SSN ottenga il medicinale dall'azienda titolare inizialmente a titolo gratuito e, successivamente, alla valutazione della risposta al trattamento, esclusivamente nei casi di successo terapeutico, provveda a remunerare le corrispondenti confezioni dispensate. L'accordo denominato *Capping* prevede che sia posta a carico dell'azienda farmaceutica l'erogazione del farmaco al superamento delle quantità stabilite dall'accordo negoziale.

A partire dal 1 gennaio 2013, i Registri di Monitoraggio sono entrati nella fase attuativa del nuovo sistema informativo dell'AIFA che è stato progettato per rendere possibile la totale integrazione di tutti i sistemi presenti in Agenzia attraverso la realizzazione di un Knowledge Management System, che consentirà di raggiungere l'efficienza ottimale di tutti i processi. Ciò ha portato al trasferimento di quasi tutti i Registri nella nuova piattaforma web <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>

---

<sup>1</sup> Garrison Jr LP et al. Value in Health. 2013

## Disegno dei nuovi Registri AIFA

La nuova struttura dei Registri, che prevede un'architettura modulare, trasversale e dinamica, è stata introdotta nell'anno 2013 e disegnata al fine di consentire una raccolta sia dei dati clinici, sia di quelli amministrativi, verificandone la congruenza *intra* e *inter* scheda e bilanciando la gestione delle informazioni sotto il profilo della privacy e sotto quello della certificazione dei dati inseriti.

In generale, ogni Registro AIFA si basa sulla raccolta dei dati per specifico farmaco (*Drug-product Registry - DPR*) con il seguente ordine di inserimento delle schede da parte dei medici e dei farmacisti:

1. Anagrafica del paziente (unica per tutti i Registri e/o Piani terapeutici - AP)
2. Eleggibilità e dati clinici (EDC)
3. Prescrizioni (Richiesta farmaco - RF)
4. Erogazioni dei medicinali (Dispensazione farmaco - DF)
5. Follow-up (Rivalutazioni - RIV)
6. Fine terapia (Fine Trattamento - FT)
7. Gravidanza (GV) (per lenalidomide, talidomide e alitretonina).

Nel corso del 2014, in aggiunta alla pre-esistente tipologia (*Drug-product monitoring Registry*), è stato sviluppato un ulteriore sistema di raccolta dei dati basato sull'indicazione terapeutica (*Therapeutic Area Registry*). La nuova tipologia, prevedendo l'applicazione di una scheda unica per indicazione terapeutica, consente la riduzione del carico amministrativo per gli operatori sanitari, assicurando al contempo l'appropriatezza prescrittiva ed un miglior monitoraggio del profilo di sicurezza del medicinale. Nel 2015 sono stati istituiti 3 nuovi Registri della tipologia *Therapeutic Area Registry* e 11 della tipologia *Drug-product Registry*.

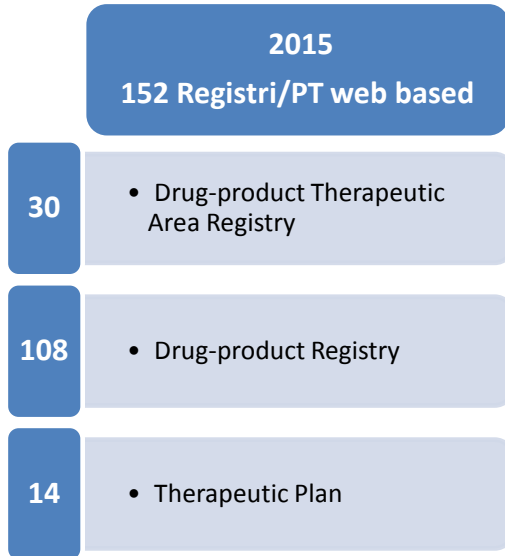
Oltre al sistema dei Registri, si ricorda che viene applicata un'ulteriore forma di monitoraggio tramite la prescrizione con Piano Terapeutico (PT) *web-based* da parte di medici specialisti (Figura 2.3.1). Il numero dei PT *web-based* per cui è stata effettuata l'attivazione nel 2015 è stato pari a 3.

Complessivamente, al 31 Dicembre 2015, i Registri, compresi i PT *web-based*, disponibili sono 196 di cui 152 attivi, 44 in fase di sviluppo e 14 chiusi. In particolare, nel corso del 2015, la Commissione Tecnico Scientifica ha richiesto all'Unità Registri di istituire 34 nuovi Registri.

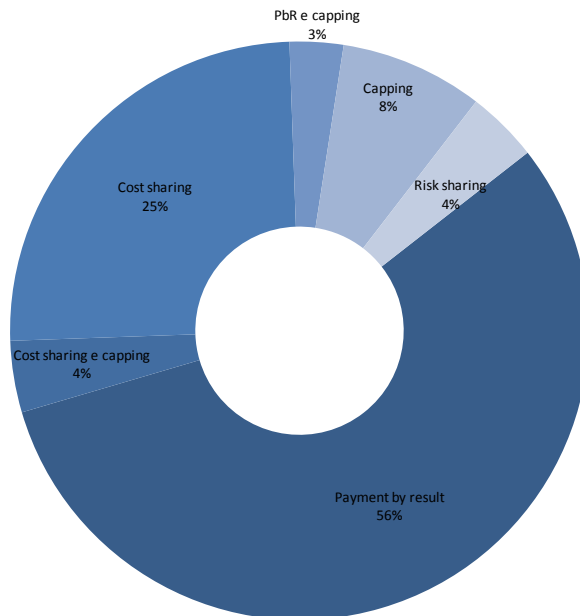
Per la lista aggiornata dei Registri disponibili si rimanda al seguente link del sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/lista-aggiornata-dei-nuovi-registri>



**Figura 2.3.1.** Distribuzione dei Registri per tipologia nell'anno 2015



**Figura 2.3.2.** Distribuzione percentuale delle tipologie di accordo di condivisione del rischio nel 2015



PbR= Payment by result

La prescrizione dei medicinali soggetti a monitoraggio tramite i Registri AIFA è regolata da un sistema di tipo piramidale costituito dagli Approvatori regionali e dai Direttori sanitari. Tale processo è stato avviato dall'AIFA di concerto con le Regioni nel corso del 2013. In accordo a tale sistema, gli Approvatori regionali individuano e abilitano, per ogni Registro, la struttura sanitaria (centro prescrittore) ed il reparto. I Direttori sanitari invece identificano e abilitano gli utenti (i.e. il medico e/o il farmacista).

Nel 2015 sono risultate operative le seguenti figure di tipo regolatorio, clinico e amministrativo: medici e farmacisti abilitati, Direttori sanitari apicali e Direttori sanitari di presidio e, infine, Approvatori regionali. Sono, inoltre, coinvolti i titolari di AIC che accedono al sistema per gli aspetti inerenti l'applicazione dei MEAs e la reportistica SAS. Nel 2015 risultano abilitate 2.602 strutture sanitarie, di queste 1.583 sono attive in quanto aventi almeno un trattamento avviato (Tabella 2.3.1).

### Dati relativi ai Registri di monitoraggio nell'anno 2015

**Tabella 2.3.1.** Dati di sintesi dei Registri di monitoraggio: confronto 2014-2015

	N.		Δ (%) 2015-2014
	2014	2015	
Medici	24.630	28.976	17,6
Farmacisti	1.554	1.965	26,4
Direttori sanitari Apicali	175	160	-8,6
DS di presidio	1.128	1.115	-1,2
Approvatori regionali	48	49	2,1
Titolari AIC	43	48	11,6
Strutture sanitarie registrate	2.700	2.602	-3,6
Strutture sanitarie attive	1.392	1.583	13,7
Registri	124	138	11,3
PT web based	11	14	27,3
Trattamenti	442.896	797.355	80,0
Pazienti	405.291	714.409	76,3

Nel 2015 il maggior numero di trattamenti è stato registrato per i farmaci appartenenti alla categoria del sangue e degli organi emopoietici (principalmente i nuovi anticoagulanti orali) e per i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (Tabella 2.3.2).

**Tabella 2.3.2.** Numero di trattamenti nel 2015 per I livello ATC

ATC I livello - Categoria	N.		Incidenza %		Δ % 15/14
	2014*	2015	2014	2015	
B- Sangue ed organi emopoietici	184.209	362.478	41,6	45,5	96,8
L- Antineoplastici ed immunomodulatori	131.339	200.828	29,7	25,2	52,9
S- Organi di senso	77.202	116.953	17,4	14,7	51,5
M- Apparato muscolo scheletrico	42.442	75.092	9,6	9,4	76,9
J- Antimicrobici generali per uso sistemico	955	32.477	0,2	4,1	>100
N- Sistema nervoso centrale	3.983	5.506	0,9	0,7	38,2
R- Apparato respiratorio	1.442	2.030	0,3	0,3	40,8
D- Dermatologici	1.129	1.551	0,3	0,2	37,4
C- Sistema cardiovascolare	43	202	0,0	0,0	>100
H- Preparati ormonali sistemici	70	123	0,0	0,0	75,7
V- Vari	58	79	0,0	0,0	36,2
A- Apparato gastrointestinale e metabolismo	24	36	0,0	0,0	50,0
<b>Totale</b>	<b>442.896</b>	<b>797.355</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>80,0</b>

\*I dati differiscono rispetto a quanto riportato nel Rapporto 2014 poiché includono anche i trattamenti progressi inseriti successivamente al 31/12/2014.

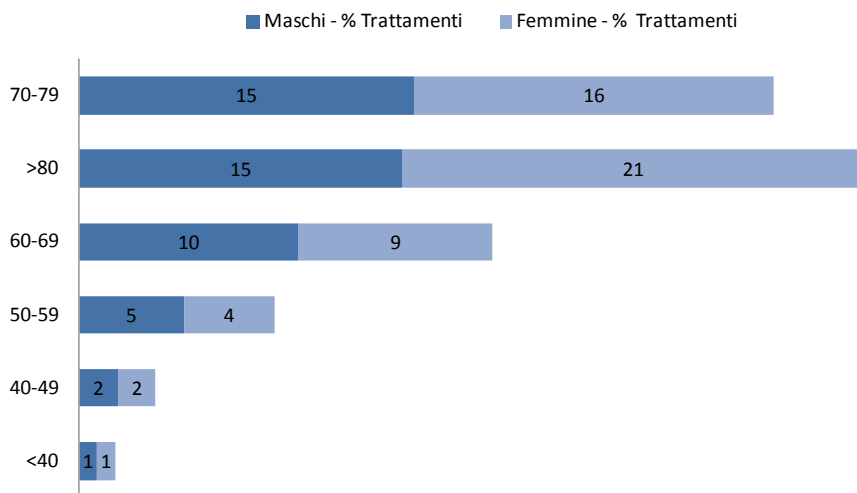
### Caratteristiche demografiche dei pazienti in trattamento nei Registri e PT web based

È noto che le decisioni regolatorie sono basate sulle informazioni ottenute considerando le caratteristiche della popolazione arruolata e studiata nell'ambito degli studi clinici con la consapevolezza che il profilo beneficio-rischio del medicinale approvato possa variare nella popolazione trattata nella reale pratica clinica.

A tal proposito, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), nel dicembre del 2015, ha aperto alla consultazione pubblica un documento che si propone di definire come valutare il grado di fragilità della popolazione anziana con l'obiettivo di poterla includere in modo più adeguato nelle sperimentazioni cliniche dei farmaci. Infatti, nonostante gli anziani siano fra i maggiori fruitori di medicinali, a causa delle concomitanti patologie (spesso croniche) da cui sono affetti, non sempre vengono arruolati negli studi; inoltre, gli effetti, in termini di efficacia e sicurezza, dei farmaci negli ultra sessantacinquenni possono variare notevolmente rispetto a quelli osservati nella popolazione adulta di età inferiore. Diventa, quindi, essenziale la raccolta e l'analisi dei dati relativi alla pratica clinica (*real world data*) anche ai fini di eventuali rivalutazioni. A tale scopo, il monitoraggio post-marketing tramite i registri AIFA costituisce, pertanto, un'importante base informativa.

Di seguito viene riportata la distribuzione percentuale dei trattamenti in base al genere e all'età. Come si evince dai dati appare evidente l'alta presenza di pazienti con età al di sopra dei 66 anni.

**Figura 2.3.3.** Distribuzione percentuale dei trattamenti in base all'età e genere



Nello specifico, nelle Tabelle 2.3.3 e 2.3.4, viene riportata la distribuzione dei trattamenti per età e genere, distintamente per Registri e Piani Terapeutici. Per quanto riguarda i Registri, il maggiore numero di trattamenti è stato registrato nella fascia d'età compresa tra i 70 ed i 79 anni, sia per le donne che per gli uomini, mentre relativamente ai PT il più elevato numero di trattamenti è stato osservato nella fascia d'età degli ultraottantenni con una numerosità più elevata nelle donne.

**Tabella 2.3.3.** Numero di trattamenti per classe d'età e genere nei Registri

Classi di età	Uomini		Donne	
	N. Trattamenti	Inc. %	N. Trattamenti	Inc. %
<40	4.761	2,4	5.286	3,0
40-49	10.726	5,5	11.402	6,5
50-59	27.843	14,2	24.365	13,8
60-69	48.474	24,8	38.783	22,0
70-79	59.335	30,3	49.670	28,1
>80	44.380	22,7	47.092	26,7
<b>Totale</b>	<b>195.520</b>	<b>100,0</b>	<b>176.599</b>	<b>100,0</b>

**Tabella 2.3.4.** Numero di trattamenti per classe d'età e genere nei Piani Terapeutici

Classi di età	Uomini		Donne	
	N. Trattamenti	Inc.%	N. Trattamenti	Inc.%
<40	1.783	1,0	1.427	0,6
40-49	3.392	1,9	2.294	0,9
50-59	10.185	5,6	8.322	3,4
60-69	30.930	17,1	31.586	12,9
70-79	61.870	34,2	80.663	33,0
>80	72.679	40,2	120.104	49,1
<b>Totale</b>	<b>180.840</b>	<b>100,0</b>	<b>244.396</b>	<b>100,0</b>

### Applicazione degli accordi negoziali

Nel 2014 è stato avviato un processo di consultazione con le Regioni e con le aziende farmaceutiche per individuare i percorsi atti al recupero dei rimborsi degli accordi negoziali relativi agli anni 2012 e 2013 al fine di ovviare all'interruzione della piattaforma Cineca.

Sono state identificate specifiche procedure per ciascuna delle modalità di inserimento dei dati dei Registri:

*Procedura Ordinaria oppure classica* - si riferisce al trattamento che è stato registrato direttamente nella nuova piattaforma (paziente nuovo). Questa procedura è stata quella maggiormente utilizzata (91% dei casi);

*Procedura Dispensazione non Monitorata (DNM)* - si riferisce al trattamento registrato nella nuova piattaforma come 'paziente già in trattamento nella piattaforma Cineca' e dove il clinico, una volta inserita l'anagrafica del paziente, ai fini del proseguimento della terapia ha dovuto inserire sulla nuova piattaforma un *minimal set* di dati (*skip* all'eleggibilità). Di conseguenza il sistema, ai fini dell'applicazione del MEAs ha generato una scheda di DNM da compilarsi da parte del farmacista al fine di integrare i dati corrispondenti alle confezioni e mg dispensati relativamente al trattamento avviato sulla piattaforma Cineca.

*Procedura Cartacea oppure semplificata* - si riferisce ai trattamenti che non sono stati mai registrati sulla nuova piattaforma. Questi sono trattamenti relativi a nuovi pazienti avviati nel 2013 oppure a pazienti già in trattamento prima di tale anno (registrati nel sistema Cineca), ma che hanno terminato entro il 31 dicembre 2013. Condizione obbligatoria per questa tipologia di raccolta dati è che il farmaco sia erogato da una sola farmacia. Tale procedura è una sorta di "sanatoria" dei trattamenti chiusi nel 2013, viste le difficoltà e le criticità del passaggio in termini di sistemi IT dalla vecchia alla nuova piattaforma. Nel corso del 2013 diversi trattamenti sono stati avviati in modalità cartacea e solo

successivamente, a partire da maggio 2014, i clinici hanno inserito i dati tramite questa procedura.

L'avvio delle tre procedure è stato accompagnato dalla pubblicazione della Linea Guida per la gestione dei rimborsi condizionati relativi all'anno 2012.

La Linea Guida, prima della sua pubblicazione, è stata preventivamente valutata dal Coordinamento delle Regioni, da Farindustria e dai Ministeri vigilanti dell'AIFA nonché attuate mediante il "*Programma per l'attivazione delle procedure di rimborso condizionato – anno 2012-2013*".

Le procedure descritte nella sopra citata Linea Guida prevedono la possibilità per i centri prescrittori di:

- Sanare i rimborsi *pending* relativi al 2012 in base alla documentazione cartacea Cineca;
- Sanare i rimborsi *pending* per i casi non completamente tracciati tramite la piattaforma Cineca anche nell'anno 2012 in base a documentazione propria integrata da dati Cineca;
- Usufruire di una procedura *web* estremamente semplificata (come spiegato sopra) per recuperare il rimborso dei trattamenti censiti solo in modalità cartacea (per pazienti con fine trattamento entro il 2013);
- Completare gli inserimenti dei trattamenti effettuati nei primi mesi dall'avvio della nuova piattaforma;
- Individuare autonomamente i casi con diritto al rimborso nel 2013 e procedere ad una richiesta alle aziende farmaceutiche di anticipazione del 30% dei rimborsi spettanti.

La Determina AIFA del 17 Marzo 2015 ha stabilito le modalità per la restituzione delle somme dovute dalle aziende farmaceutiche nei confronti delle Regioni, ad esito delle procedure di rimborsabilità condizionata per i medicinali inseriti nei Registri di monitoraggio AIFA, per gli anni 2013 e 2014 (G.U. n. 69 del 24 marzo 2015).

La Tabella 2.3.5 mostra i rimborsi presunti calcolati per 29 medicinali e 30 indicazioni terapeutiche sottoposte ad accordi di rimborso condizionato alla data del 31/12/2014. I dati si riferiscono sia alle richieste di rimborso inviate che a quelle non inviate.

**Tabella 2.3.5.** Presunti rimborsi per 29 medicinali e 30 indicazioni terapeutiche sottoposte ad accordi di rimborso condizionato alla data del 31/12/2014 (Anni 2013 e 2014)

REGIONE	N. dispensazioni rimborsabili	Inc.%	N. confezioni rimborsabili	Inc.%	Importo rimborsabile	Inc.%
Abruzzo	379	1,5	746	1,2	737.543	1,8
Basilicata	329	1,3	731	1,1	433.276	1,1
Calabria	380	1,5	1.014	1,6	580.531	1,4
Campania	2.101	8,5	4.898	7,6	3.488.768	8,5
Emilia Romagna	1.997	8,0	5.241	8,1	3.301.346	8,0
Friuli V. Giulia	728	2,9	1.545	2,4	1.219.575	3,0
Lazio	2.230	9,0	5.371	8,3	3.397.812	8,3
Liguria	870	3,5	2.172	3,4	1.244.831	3,0
Lombardia	4.175	16,8	10.451	16,2	7.276.604	17,7
Marche	653	2,6	1.622	2,5	1.194.267	2,9
Molise	92	0,4	182	0,3	123.157	0,3
Piemonte	2.079	8,4	6.407	10,0	3.429.974	8,4
P.A. Bolzano	187	0,8	446	0,7	248.915	0,6
P.A. Trento	220	0,9	485	0,8	459.295	1,1
Puglia	1.405	5,7	4.897	7,6	2.451.247	6,0
Sardegna	698	2,8	1.677	2,6	1.075.968	2,6
Sicilia	2.036	8,2	5.003	7,8	3.200.980	7,8
Toscana	1.776	7,1	4.661	7,2	2.709.017	6,6
Umbria	316	1,3	1.037	1,6	538.300	1,3
Valle d'Aosta	58	0,2	79	0,1	157.138	0,4
Veneto	2.148	8,6	5.700	8,9	3.804.433	9,3
<b>Totale</b>	<b>24.857</b>	<b>100,0</b>	<b>64.365</b>	<b>100,0</b>	<b>41.072.978</b>	<b>100,0</b>

Nel corso del 2015, l'Agenzia ha effettuato un progressivo rilascio delle procedure di applicazione dei *Managed Entry Agreement* come pubblicato sulla pagina istituzionale dei registri: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/procedure-applicazione-managed-entry-agreements>; <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/sanit%C3%A0-digitale-attivazione-di-43-nuovi-registri-con-procedure-meas-nella-piattaforma-web-de>

**Tabella 2.3.6.** Rimborsi ottenuti nell'anno 2015 per anno di competenza (data di fine trattamento) per 93 Registri (con accordi di condivisione del rischio) alla data del 31 Dicembre 2015. (Sono esclusi i rimborsi applicati extra-sistema dei Registri, ad esempio per gli accordi prezzo/volume dei medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica)

REGIONE	2013 (€)	2014 (€)	2015 (€)
Abruzzo	754.356	737.861	2.894.236
Basilicata	157.358	346.310	1.686.051
Calabria	509.904	820.942	3.361.440
Campania	1.812.017	3.752.312	11.214.264
Emilia Romagna	2.024.678	2.923.245	21.188.859
Friuli Venezia Giulia	724.636	1.366.987	3.083.935
Lazio	1.953.724	3.125.440	20.223.980
Liguria	803.066	1.344.644	7.358.689
Lombardia	4.152.721	6.675.360	45.156.685
Marche	783.548	1.263.384	3.696.711
Molise	13.142	65.107	45.953
Piemonte	1.461.699	3.030.216	12.326.783
P.A Bolzano	176.922	220.755	1.442.176
P.A Trento	243.577	425.554	1.274.312
Puglia	1.234.505	2.427.611	17.246.881
Sardegna	441.951	882.818	6.173.925
Sicilia	1.436.662	3.266.436	9.874.371
Toscana	1.676.178	3.102.553	17.544.249
Umbria	487.004	463.883	1.710.340
Valle d'Aosta	60.619	86.078	729.363
Veneto	1.608.252	3.495.332	16.371.006
<b>Totale</b>	<b>22.516.519</b>	<b>39.822.829</b>	<b>204.604.209</b>

### **Sviluppo scientifico dei dati di Real World Evidence contenuti nei Registri AIFA**

L'AIFA ha intrapreso un percorso finalizzato all'analisi dei dati dei Registri e alla successiva attività di divulgazione, coinvolgendo la comunità scientifica interessata. Saranno pertanto effettuate delle *call* aperte, rivolte a medici, biostatistici, farmacisti e figure professionali con competenze di farmacoeconomia che costituiranno, insieme al personale AIFA, gli *steering committees* dedicati alle analisi e alle valutazioni dei singoli Registri. Tali figure verranno selezionate non solo in base alla rilevanza della produzione scientifica, ma



anche, ove applicabile, in base all'effettivo contributo e rilevanza nel contesto assistenziale del SSN in cui interviene il Registro AIFA oggetto di analisi, nonché in rapporto all'eventuale presenza di conflitto d'interesse. La prima call pubblica per l'analisi dei Registri ha riguardato il medicinale Tysabri sui dati raccolti nei Registri Cineca: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/chiamata-pubblica-costituzione-comitati-esperti-valutatori-dei-risultati-registri-farmaci-so>

Tale analisi, i cui risultati sono stati presentati alla Commissione Tecnico Scientifica, è attualmente in corso e si prevede la sua ultimazione nel 2016.

L'Agenzia ha, inoltre, avviato un nuovo percorso sui Registri attuali programmando la loro analisi in un processo condiviso e trasparente con le sue Commissioni consultive e le aziende farmaceutiche titolari di AIC coinvolti nel monitoraggio post-marketing AIFA. Tale processo è conforme a quanto stabilito dal recente dettato normativo:

- Art.15, comma 10, del D.L. 6 luglio 2012, n. 95. Disposizioni urgenti per l'equilibrio del settore sanitario e misure di governo della spesa farmaceutica che cita: *'Al fine di incrementare l'appropriatezza amministrativa e l'appropriatezza d'uso dei farmaci il comitato ed il tavolo (di verifica) degli adempimenti di cui agli articoli 9 e 12 dell'Intesa Stato Regioni del 23 marzo 2005 verificano annualmente che da parte delle Regioni si sia provveduto a garantire l'attivazione ed il funzionamento dei registri dei farmaci sottoposti a registro e l'attivazione delle procedure per ottenere l'eventuale rimborso da parte delle aziende farmaceutiche interessate (i registri dei farmaci di cui al presente comma sono parte integrante del sistema informativo del Servizio Sanitario Nazionale)'*.
- DECRETO-LEGGE del 30 settembre 2003, n. 269 "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici" convertito con modificazioni dalla L.24 novembre 2003, n. 326 e successive modificazioni Art. 48 comma 33-ter 8 (comma introdotto dal D.L. 19 giugno 2015, n. 78): *'Al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale dei medicinali soggetti a rimborsabilità condizionata nell'ambito dei registri di monitoraggio presso l'Agenzia, i cui benefici rilevati, decorsi due anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, siano risultati inferiori rispetto a quelli individuati nell'ambito dell'accordo negoziale, l'Agenzia medesima avvia una nuova procedura di contrattazione con il titolare dell'autorizzazione in commercio ai sensi del comma 33)'*.

Infine, allo scopo di definire norme atte a regolare l'apertura e la chiusura di un registro, AIFA ha avviato nel corso del 2015 un percorso per l'individuazione gli elementi caratterizzanti la decisione di istituire un registro e successivamente i criteri per chiusura del registro stesso.

## Registri di monitoraggio: Epatite C cronica

Nel dicembre 2014 l'Agenzia ha avviato il disegno dei registri relativamente ai nuovi farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (Direct Antiviral Antigen - DAAs) (DAAs) per il trattamento dell'epatite C cronica (CHC). E' stata elaborata ed attivata la raccolta dati ai fini dell'appropriatezza e dell'applicazione dell'accordo negoziale (*Capping* oltre le 12 settimane) per i seguenti DAAs:

Principio attivo (specialità)	Data attivazione Registro	Genotipo
Sofosbuvir (Sovaldi)	6 Dicembre 2014	Tutti i genotipi
Simeprevir (Olysio)	24 Febbraio 2015	1 e 4
Daclatasvir (Daklinza)	5 Maggio 2015	1,2,3 e 4
Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni)	14 Maggio 2015	1,3,4
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax) e dasabuvir (Exviera)	24 Maggio 2015	1 e 4

Con l'obiettivo finale di favorire l'accesso alle nuove terapie per tutti i pazienti affetti da epatite C cronica e garantire al tempo stesso la sostenibilità del SSN, si è reso inizialmente necessario individuare una strategia di accesso modulata sulla base dell'urgenza clinica al trattamento. Di conseguenza, AIFA, tramite la Commissione Tecnico Scientifica (CTS), ha individuato i criteri di rimborsabilità prioritaria del trattamento con i nuovi DAAs sulla base dei risultati emersi dai lavori del Tavolo tecnico epatite C istituito presso l'Agenzia.

I criteri di prioritizzazione individuano i seguenti gruppi di pazienti:

1. Pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi.
2. Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione
3. Epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B).
4. Epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishack)
5. In lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno 2 mesi.
6. Epatite cronica dopo trapianto di organo solido (*non fegato*) o di midollo con fibrosi METAVIR  $\geq 2$  (o corrispondente Ishack).

7. Epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente Ishack) (solo per simeprevir).

I criteri di eleggibilità (di inclusione ed esclusione) dei Registri AIFA sono, altresì, riportati nell'Algoritmo per la terapia dell'Epatite C cronica, realizzato in collaborazione con l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF): <https://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/771432/lang-it>

Al fine di garantire il più ampio accesso a questi trattamenti innovativi, l'AIFA è impegnata in una continua e tempestiva verifica delle nuove evidenze scientifiche e delle possibilità di una rimodulazione dei vigenti criteri di eleggibilità al trattamento con i DAAs.

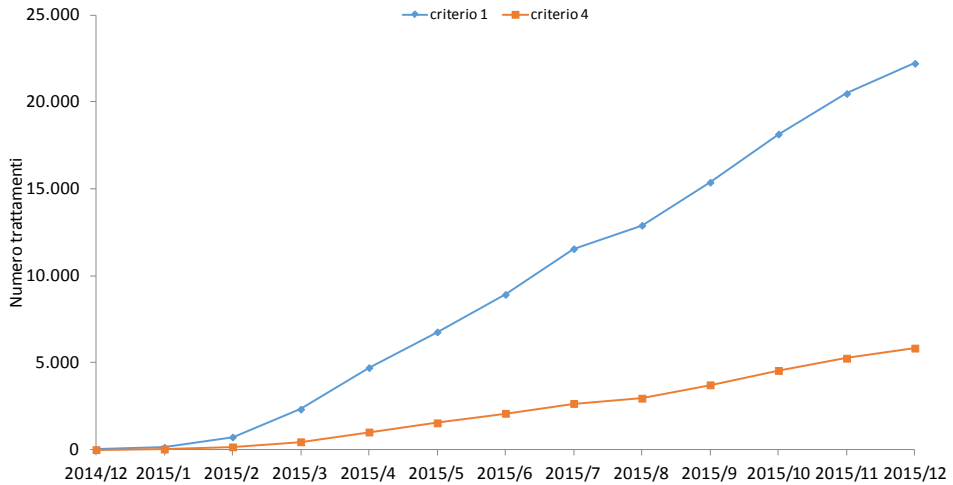
AIFA fornisce in maniera sistematica, tramite aggiornamenti settimanali, dati pubblici circa i trattamenti con i nuovi DAAs per la cura dell'epatite C cronica raccolti dai Registri di monitoraggio: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamento-epatite-c>

Nella Tabella 2.3.7 vengono riportati i trattamenti avviati nel corso del 2015 per singola Regione e per criterio di prioritizzazione. Nelle Figure 2.3.4a e 2.3.4b si mostra il trend cumulativo mensile dei trattamenti avviati a livello nazionale per singolo criterio.

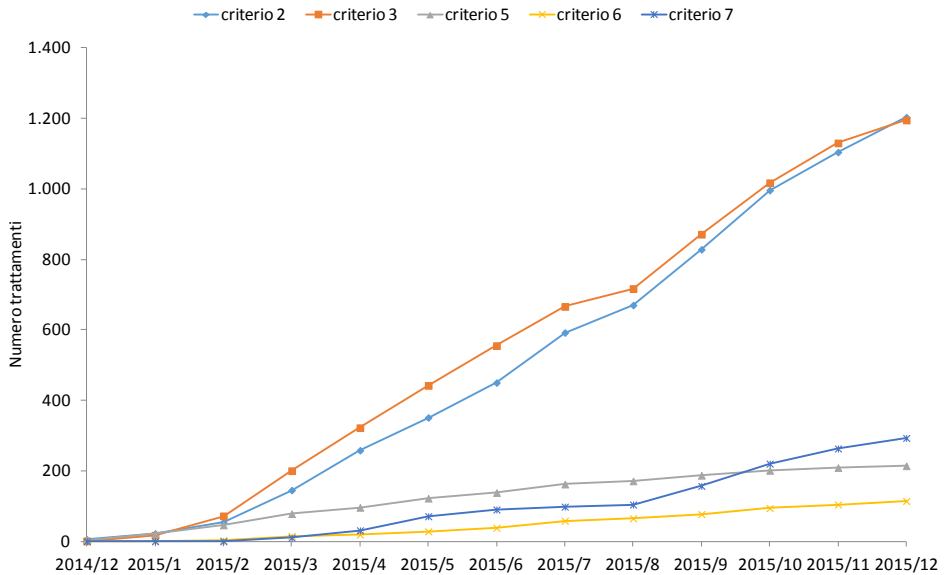
**Tabella 2.3.7.** Distribuzione dei trattamenti avviati nel 2015 per criterio e Regione

Regione	Criterio 1	Criterio 2	Criterio 3	Criterio 4	Criterio 5	Criterio 6	Criterio 7	Tutti i criteri
Abruzzo	334	2	33	111	0	2	15	497
Basilicata	184	3	8	86	0	0	10	291
Calabria	689	24	30	224	5	5	26	1.003
Campania	3.095	148	86	670	15	9	32	4.055
Emilia Romagna	1.754	79	142	331	27	18	9	2.360
Friuli V. Giulia	275	16	27	85	2	3	0	408
Lazio	1.759	96	101	449	32	12	30	2.479
Liguria	617	27	28	127	1	3	0	803
Lombardia	4.065	217	273	966	30	16	25	5.592
Marche	360	28	37	105	2	4	12	548
Molise	68	0	6	15	0	0	2	91
Piemonte	1.170	64	45	214	33	3	14	1.543
P.A Bolzano	116	3	8	17	0	4	1	149
P.A Trento	93	8	6	5	4	1	0	117
Puglia	2.162	63	88	978	10	6	36	3.343
Sardegna	563	32	28	251	7	6	11	898
Sicilia	1.778	184	81	548	4	4	42	2.641
Toscana	1.464	94	94	494	13	4	25	2.188
Umbria	170	6	20	26	1	1	0	224
Valle d'Aosta	33	0	1	12	2	0	0	48
Veneto	1.464	109	52	125	25	13	3	1.791
<b>Italia</b>	<b>22.213</b>	<b>1.203</b>	<b>1.194</b>	<b>5.839</b>	<b>213</b>	<b>114</b>	<b>293</b>	<b>31.069</b>

**Figura 2.3.4a.** Trend cumulativo mensile dei trattamenti avviati nel 2015 per criterio di prioritizzazione (criterio 1 e 4)



**Figura 2.3.4b.** Trend cumulativo mensile dei trattamenti avviati nel 2015 per criterio di prioritizzazione (criterio 2,3,5,6 e7)



## **2.4 Tetti di spesa per l'uso appropriato dei medicinali e accordi prezzo/volume con restituzione degli importi a carico delle aziende**

I tetti di spesa per l'uso appropriato di singole specialità medicinali, molecole o classi terapeutiche (anche detti "tetti di prodotto") sono sottoscritti tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche, nell'ambito degli accordi negoziali (*Managed Entry Agreements*) che precedono l'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'articolo 48, comma 33, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella L. 24 novembre 2003, n. 326, e successive modificazioni.

Tale strumento di controllo dell'appropriatezza prescrittiva e della spesa farmaceutica è disciplinato dalla Delibera CIPE n. 3/2001, punto 6. L'intervallo temporale di validità del tetto attribuito al singolo medicinale è definito dall'accordo negoziale (generalmente 12/24 mesi).

L'esigenza di fissare tetti di spesa deriva prevalentemente dalla possibilità che un nuovo medicinale venga impiegato in sottogruppi di pazienti affetti da una condizione clinica non corrispondente all'indicazione terapeutica autorizzata. Questa circostanza, infatti, potrebbe portare ad un'espansione della spesa farmaceutica, rispetto a quella stimata nell'ambito del percorso regolatorio, in quanto derivante da un uso inappropriato del medicinale in pazienti nei quali non risulti accertato il rapporto beneficio/rischio, o non vantaggioso il rapporto costo/efficacia. Generalmente, questa eventualità si potrebbe realizzare in pazienti che, pur potendo beneficiare di un trattamento di prima linea più economico per il SSN, vengano avviati a trattamenti di seconda linea o di linee successive più costosi.

Pertanto, il CPR perfeziona l'accordo con l'azienda farmaceutica, sia relativamente al prezzo del medicinale che in rapporto alla massima spesa sostenibile dal SSN nei primi 12/24 mesi di commercializzazione, che viene calcolata sulla base della stima dei pazienti previsti in Italia, in base ai dati epidemiologici, per l'indicazione terapeutica autorizzata. Secondo tale logica, qualora il monitoraggio della spesa farmaceutica, al termine del periodo definito dal contratto, evidenzia una spesa del prodotto superiore al tetto concordato l'AIFA procede a comunicare all'azienda farmaceutica il valore del *pay-back* di ripiano a beneficio delle Regioni.

Ad oggi, sono sottoposte al meccanismo del tetto di spesa 95 specialità medicinali classificate ai fini della rimborsabilità in fascia A (di cui 12 sottoposte a meccanismo *price/volume* con restituzione degli importi dovuti) e 40 in fascia H (di cui 3 sottoposte a meccanismo *price/volume*).

Nel corso del 2015, l'AIFA ha completato i procedimenti di verifica del rispetto dei tetti di prodotto per 5 specialità medicinali e di applicazione dell'accordo *price/volume* per 2 specialità medicinali, prevedendo versamenti alle Regioni, per competenza della verifica amministrativa (tramite *pay-back* o emissione di note di credito a carico delle aziende farmaceutiche), per un valore di 258.957.507 euro per la classe A (di cui 234.942.382 euro in applicazione dell'accordo *price/volume* di Sovaldi e Harvoni) e di 1.114.663 euro per la classe H. Nella Tabella 2.4.1 sono riportati gli estremi della Gazzetta Ufficiale ove sono stati pubblicati i 7 procedimenti di ripiano ed i relativi periodi di competenza.

Gli importi di *pay-back* attribuiti dall'AIFA alle aziende farmaceutiche per i prodotti di fascia A vengono considerati ai fini della composizione della spesa farmaceutica

territoriale, in corrispondenza del tetto nazionale dell'11,35% del FSN; invece, quelli relativi a prodotti classificati in fascia H sono tenuti in conto ai fini della composizione della spesa farmaceutica ospedaliera, in corrispondenza del tetto nazionale del 3,5% del FSN.

**Tabella 2.4.1.** Procedimenti di verifica del rispetto dei tetti di spesa effettuati nell'anno 2015

<b>Specialità</b>	<b>Periodo</b>	<b>Gazzetta Ufficiale (GU)</b>
NPLATE	Aprile2012-marzo2014	GU n. 126 del 3-6-2015
MESTINON	Gennaio2014-dicembre2014	GU n. 172 del 27-7-2015
SOVALDI	Accordo P/V (I scaglione di sconto)	GU n. 169 del 23-7-2015
HARVONI	Accordo P/V (I scaglione di sconto)	GU n. 169 del 23-7-2015
CYSTADANE	Gennaio2014-dicembre 2014	GU n. 225 del 28-9-2015
ANGIOX	Novembre 2009-ottobre 2010	GU n. 264 del 12-11-2015
SOVALDI	Accordo P/V (II scaglione di sconto)	GU n. 264 del 12-11-2015
HARVONI	Accordo P/V (II scaglione di sconto)	GU n. 264 del 12-11-2015
LYRICA	Novembre2012-ottobre 2014	GU n. 281 del 2-12-2015

Le Tabelle 2.4.2a e 2.4.2b mostrano gli importi versati alle Regioni per i medicinali soggetti a tetto di spesa classificati ai fini della rimborsabilità in fascia A; Lombardia, Puglia, Campania, Lazio, e Toscana sono le Regioni che hanno ottenuto i maggiori importi. La Tabella 2.4.2c riporta, invece, gli importi versati alle Regioni per i medicinali soggetti a tetto di spesa classificati ai fini della rimborsabilità in fascia H per un totale di 1,1 milioni di euro.

**Tabella 2.4.2.a.** Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2015 (fascia A)

Specialità	SOVALDI (I scaglione sconto)	HARVONI (I scaglione sconto)	LYRICA	MESTINON
Abruzzo	2.313.761	591.822	470.000	5.972
Basilicata	1.016.800	1.005.169	155.100	1.963
Calabria	3.926.904	3.249.150	533.450	7.035
Campania	14.574.255	9.118.644	1.793.050	19.878
Emilia Romagna	8.122.671	4.869.939	1.466.400	24.896
Friuli V. Giulia	1.727.328	891.007	519.350	5.590
Lazio	10.433.206	7.813.836	2.874.050	12.407
Liguria	2.582.241	2.943.849	730.850	10.853
Lombardia	19.766.076	15.083.878	3.950.350	46.764
Marche	2.147.995	1.547.575	639.200	3.081
Molise	607.572	249.518	108.100	900
Piemonte	2.749.219	3.518.977	1.896.450	24.705
Pr. Aut. Bolzano	243.781	252.630	136.300	1.036
Pr. Aut. Trento	180.398	115.331	171.550	1.691
Puglia	14.666.957	10.552.776	1.210.250	18.379
Sardegna	4.199.272	1.276.694	791.950	22.959
Sicilia	8.843.343	6.272.178	1.771.900	20.778
Toscana	9.422.201	7.171.185	2.100.900	20.451
Umbria	258.408	499.769	514.650	2.563
Valle d'Aosta	61.674	180.437	63.450	1.036
Veneto	4.390.804	4.341.368	1.602.700	19.742
<b>Italia</b>	<b>112.234.865</b>	<b>81.545.732</b>	<b>23.500.000</b>	<b>272.678</b>

**Tabella 2.4.2.b.** Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2015 (fascia A)

Specialità	SOVALDI (II scaglione sconto)	HARVONI (II scaglione sconto)	CYSTADANE	Totale fascia A
Abruzzo	754.716	4.418	1.140	4.141.828
Basilicata	414.054	23.613	3.515	2.620.214
Calabria	1.329.941	0	14.910	9.061.391
Campania	3.229.571	0	16.947	28.752.346
Emilia Romagna	5.956.686	41.323	11.977	20.493.890
Friuli V. Giulia	332.075	0	0	3.475.350
Lazio	4.207.286	59.032	11.250	25.411.066
Liguria	672.776	22.088	6.449	6.969.106
Lombardia	9.599.210	135.774	14.183	48.596.235
Marche	759.029	13.253	12.389	5.122.523
Molise	43.127	0	824	1.010.041
Piemonte	125.067	35.341	20.050	8.369.810
Pr. Aut. Bolzano	0	0	0	633.748
Pr. Aut. Trento	0	0	1.479	470.449
Puglia	7.479.898	0	31.955	33.960.214
Sardegna	577.897	0	3.661	6.872.433
Sicilia	526.145	0	36.125	17.470.469
Toscana	3.143.318	23.613	32.294	21.913.962
Umbria	0	0	3.661	1.279.051
Valle d'Aosta	185.558	17.710	242	510.108
Veneto	1.440.430	8.835	19.396	11.823.275
<b>Italia</b>	<b>40.776.785</b>	<b>385.000</b>	<b>242.447</b>	<b>258.957.507</b>

**Tabella 2.4.2.c. Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2015 (fascia H)**

<b>Specialità</b>	<b>NPLATE</b>	<b>ANGIOX</b>	<b>Totale fascia H</b>
Abruzzo	25.694	864	26.558
Basilicata	18.842	0	18.842
Calabria	32.842	1.069	33.911
Campania	182.950	12.092	195.042
Emilia Romagna	12.944	15.532	28.476
Friuli V. Giulia	7.217	0	7.217
Lazio	81.228	17.166	98.393
Liguria	9.439	2.209	11.648
Lombardia	75.534	36.199	111.733
Marche	17.470	9.963	27.433
Molise	22.759	0	22.759
Piemonte	95.046	21.082	116.128
Pr. Aut. Bolzano	974	4.878	5.852
Pr. Aut. Trento	1.467	1.959	3.427
Puglia	177.801	3.942	181.744
Sardegna	14.040	10.670	24.710
Sicilia	31.557	29.328	60.886
Toscana	68.036	864	68.900
Umbria	12.356	3.962	16.319
Valle d'Aosta	0	640	640
Veneto	44.868	9.180	54.048
<b>Italia</b>	<b>933.064</b>	<b>181.599</b>	<b>1.114.663</b>



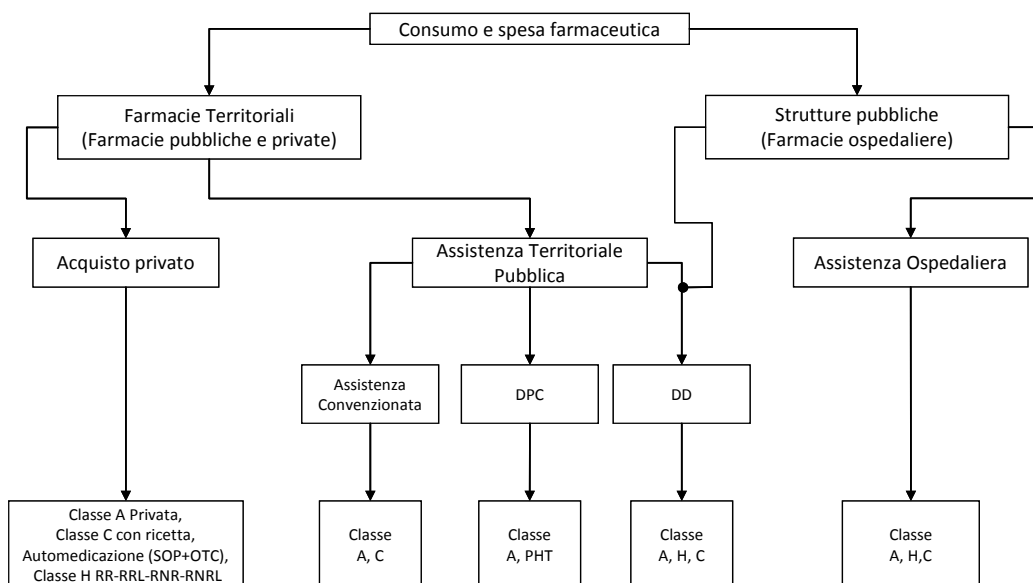
## **Sezione 3**

### **Fonte dei dati e metodi**

### 3.1 Dati di spesa e consumo dei farmaci

Il presente Rapporto fornisce una sintesi dei dati relativi ai consumi e alla spesa dei medicinali erogati a carico del SSN in regime di dispensazione convenzionale, diretta e per conto ed ospedaliera (Figura 3.1.1). Inoltre, descrive i consumi e la spesa dei medicinali di classe C acquistati direttamente dal cittadino, oltre all'acquisto privato di medicinali di classe A-H.

**Figura 3.1.1.** Schema di sintesi dei dati contenuti nel Rapporto



La descrizione del consumo di farmaci in Italia offerta dal Rapporto si basa sulla lettura e sull'integrazione dei dati raccolti attraverso diversi flussi informativi:

1. **Flusso OsMed.** Il flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche erogate attraverso le farmacie, pubbliche e private, convenzionate con il SSN è stato istituito ai sensi della L. 448/1998 e ss.mm.ii., di cui è stata data attuazione con il D.M. n. 245/2004.<sup>1</sup> Tale flusso rileva le ricette raccolte dalla Federfarma (Federazione nazionale delle farmacie private convenzionate con il SSN) e da Assofarm (Associazione Farmacie Pubbliche), che ricevono i dati dalle proprie sedi provinciali e successivamente li aggregano a livello regionale. Il flusso OsMed presenta un grado di completezza variabile per area geografica e per mese:

<sup>1</sup> Art. 68, comma 9 della L. 23-12-1998, n. 448 e ss.mm.ii., di cui è stata data attuazione con l'art. 18 del D.M. 20-9-2004, n. 245 ("Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella L. 24 novembre 2003, n. 3").

mediamente la copertura nazionale dei dati nel 2015 è stata pari al 96,3% della spesa. La quota di spesa e consumi mancanti è stata ottenuta attraverso una procedura di espansione, che utilizza come valore di riferimento della spesa farmaceutica il dato proveniente dalle Distinte Contabili Riepilogative (DCR), aggiornato periodicamente dall'AIFA. Al fine di garantire confronti omogenei tra le Regioni, la procedura di espansione riporta al 100% la spesa regionale, nell'ipotesi che la distribuzione dei dati mancanti per specialità non sia significativamente differente da quella dei dati osservati e sia garantita l'invarianza del prezzo al pubblico della singola confezione medicinale.

2. Acquisto privato a carico del cittadino. Le farmacie territoriali dispensano, inoltre, medicinali di fascia A e/o C acquistati privatamente dai cittadini (con o senza ricetta medica). L'analisi dei consumi farmaceutici a carico del cittadino è effettuata utilizzando i dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), raccolti da IMS Health presso la quasi totalità dei grossisti (99,8%). L'acquisto privato di medicinali è derivato per differenza tra ciò che entra in farmacia (sell-in) e viene consegnato dai grossisti alle farmacie territoriali, rispetto a ciò che esce a carico del SSN (sell-out, i.e. il flusso OsMed) e vede come destinatario il cittadino. È opportuno precisare che quando si analizzano i consumi relativi ad un ampio intervallo temporale si ottiene una minimizzazione dell'eventuale sfalsamento tra sell-in e sell-out, conseguente alla ricomposizione delle scorte di magazzino della farmacia, il quale, al contrario, sul singolo mese potrebbe incidere in modo significativo.
3. Distribuzione diretta e per conto. Il flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche effettuate in distribuzione diretta e per conto è stato istituito dal D.M. Salute 31 luglio 2007 disciplinante il Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS). Tale flusso, alimentato dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, rileva l'erogazione di medicinali a carico del SSN all'assistito, per il consumo presso il proprio domicilio, alternativa alla tradizionale erogazione degli stessi presso le farmacie, nonché quelli erogati direttamente dalle strutture sanitarie ai sensi della L. 405/2001 e ss.mm.ii.<sup>2</sup> Rientrano nell'ambito di rilevazione di questo flusso le prestazioni farmaceutiche erogate: alla dimissione da ricovero o dopo visita specialistica, limitatamente al primo ciclo terapeutico completo, ai pazienti cronici soggetti a piani terapeutici o presi in carico dalle strutture, in assistenza domiciliare, residenziale o semiresidenziale, da parte delle farmacie convenzionate, pubbliche o private (i.e. distribuzione diretta), per conto delle Aziende Sanitarie Locali (i.e. distribuzione per conto). La rilevazione è estesa alle prescrizioni di tutti i medicinali autorizzati all'immissione in commercio in Italia ed identificati dal codice di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), indipendentemente dalla classe di erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale e dal regime di fornitura. Per disporre, comunque, di un quadro completo ed organico dei consumi e della spesa dei medicinali direttamente a carico delle strutture pubbliche del Servizio Sanitario Nazionale, la rilevazione comprende anche i farmaci esteri non registrati in Italia, i medicinali preparati in

---

<sup>2</sup> Art. 8, comma 1, della Legge del 16 novembre 2001, n. 405 e ss.mm.ii..

farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, detti “formule magistrali”,<sup>3</sup> e i medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione europea, detti “formule officinali”, destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia. Ai fini del presente Rapporto, le analisi sulle prestazioni farmaceutiche in distribuzione diretta o per conto sono state condotte con esclusivo riferimento ai medicinali dotati di AIC. Ai sensi della L. 222/2007 e ss.mm.ii.,<sup>4</sup> i dati di questo flusso informativo vengono utilizzati per il monitoraggio periodico della spesa farmaceutica territoriale condotto dall'AIFA, nonché per il calcolo dello scostamento rispetto al tetto della spesa farmaceutica territoriale e l'attribuzione dei budget alle aziende farmaceutiche. La medesima norma stabilisce che, nelle more della concreta e completa attivazione del flusso informativo in oggetto, alle Regioni che non hanno fornito i dati viene attribuita una spesa farmaceutica per distribuzione diretta e per conto pari al 40% della spesa complessiva per l'assistenza farmaceutica non convenzionata a carico dell'SSN, rilevata attraverso il flusso della “Tracciabilità del farmaco”, istituito ai sensi del D.M. Salute 15 luglio 2004 (vedi punto 5 di seguito).

4. Ospedaliero. Il flusso informativo per il monitoraggio dei consumi ospedalieri è stato istituito dal D.M. Salute 4 febbraio 2009, che disciplina il NSIS del Ministero della Salute per i consumi dei medicinali nell'ambito ospedaliero. Tale flusso, alimentato dalle Regioni o dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, rileva il consumo ed il relativo valore economico dei medicinali utilizzati nelle strutture sanitarie direttamente gestite dal SSN, ad eccezione dei medicinali dispensati dalle stesse in distribuzione diretta. Rientrano nell'ambito di rilevazione di questo flusso i medicinali destinati alla somministrazione interna consegnati dalle farmacie ospedaliere ai reparti, i medicinali destinati alla somministrazione interna consegnati dalle farmacie distrettuali a laboratori, ambulatori ed altro tipo di strutture territoriali. La rilevazione, così come il flusso della distribuzione diretta, è estesa alle prescrizioni di tutti i medicinali dotati di AIC, indipendentemente dalla classe di erogazione a carico del SSN e dal regime di fornitura, i farmaci esteri, le “formule magistrali” e le “formule officinali”. Ai sensi della L. 135/2012 e ss.mm.ii.,<sup>5</sup> a decorrere dal 2013, questo flusso viene utilizzato per il monitoraggio periodico della spesa farmaceutica ospedaliera condotto dall'AIFA, nonché per il calcolo dello scostamento rispetto al tetto della spesa farmaceutica ospedaliera e per l'attribuzione dei budget alle aziende farmaceutiche. La medesima norma stabilisce che, nelle more della concreta e completa attivazione del flusso informativo in oggetto, in caso di mancanza dei

---

<sup>3</sup> Disciplinate dall'art. 5 del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94.

<sup>4</sup> Art. 5, comma 1, del decreto legge 1 ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, nella Legge 29 novembre 2007, n. 222 e ss.mm.ii..

<sup>5</sup> Art. 15, comma 8, lettera d), del decreto legge 6 Luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, nella Legge 7 agosto 2012, n. 135 e ss.mm.ii..

dati dei consumi ospedalieri, per le Regioni che non hanno fornito i dati vengono utilizzati quelli registrati dal flusso della tracciabilità del farmaco.

5. Acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche. Il Decreto del Ministro della Salute 15 luglio 2004 ha previsto l'istituzione, nell'ambito del Nuovo Sistema Informativo Sanitario, del flusso della "tracciabilità del farmaco", finalizzato a tracciare le movimentazioni di medicinali con AIC sul territorio nazionale e/o verso l'estero. Tale flusso è alimentato dalle aziende farmaceutiche e dalla distribuzione intermedia e rileva le confezioni movimentate lungo la filiera distributiva, fino ai punti di erogazione finale: farmacie, ospedali, ambulatori, esercizi commerciali, ecc.. I dati analizzati nel presente Rapporto si riferiscono all'acquisto di medicinali (sia in termini di quantità, che di valore economico) da parte delle strutture sanitarie pubbliche (i.e. l'assistenza farmaceutica non convenzionata). Pertanto, essi sono relativi alla fornitura di medicinali da parte delle aziende farmaceutiche alle strutture sanitarie pubbliche (sell-in) che, successivamente, vengono utilizzati all'interno delle strutture stesse (i.e. sell-out dei consumi ospedalieri, vedi punto 4), o dispensati direttamente al paziente per una loro utilizzazione anche al di fuori delle strutture sanitarie (i.e. sell-out della distribuzione diretta e per conto, vedi punto 3).

Le regole della trasmissione dei dati attraverso il flusso della tracciabilità prevedono la trasmissione giornaliera dei dati relativi al numero delle confezioni movimentate verso la singola struttura sanitaria. Tuttavia, poiché l'invio del valore economico delle movimentazioni può anche avvenire in un momento successivo rispetto a quello delle movimentazioni, è possibile che i dati disponibili possano includere consumi non valorizzati. Nel Rapporto è stata utilizzata la spesa della tracciabilità espansa secondo la metodologia condivisa tra AIFA e Ministero della Salute, successivamente approvata dal Gruppo tecnico di lavoro della Distribuzione diretta e per conto e dei consumi ospedalieri delle Regioni. Tale metodologia prevede la valorizzazione economica delle sole movimentazioni verso le strutture sanitarie pubbliche, di cui le aziende farmaceutiche non forniscono il controvalore economico: a riguardo, per ogni singola specialità medicinale (AIC) vengono determinati, per mese e per Regione, i dati relativi al valore economico delle movimentazioni, al numero delle confezioni movimentate valorizzate e non valorizzate. Se per una determinata AIC non si rilevano quantitativi valorizzati, la stima del valore economico mancante è ottenuta moltiplicando il numero di confezioni movimentate non valorizzate per il valore medio regionale rilevato dalle quantità valorizzate. In alternativa, se non è presente il valore di almeno una confezione movimentata nella singola Regione, si moltiplica il numero delle confezioni movimentate per il prezzo a realizzo industria (se il farmaco è classificato in fascia H, corrispondente al prezzo massimo di cessione fissato dall'AIFA) o, se non è presente un prezzo massimo di cessione, moltiplicando il numero delle confezioni per il 50% del prezzo al pubblico del medicinale. Mediamente, la copertura nazionale dei dati relativi alle movimentazioni valorizzate dalle aziende farmaceutiche nel 2015 è pari a quasi al 99,3% del valore complessivo dell'acquisto di medicinali da parte delle strutture

sanitarie pubbliche, comprensivo del valore delle movimentazioni non valorizzate.

### **3.2 Sistemi di classificazione**

Il sistema di classificazione dei farmaci utilizzato nel Rapporto è quello sviluppato dal WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* di Oslo (<http://www.whocc.no/>), basato sul sistema ATC/DDD (rispettivamente: categoria Anatomica-Terapeutica-Chimica e *Defined-Daily Dose*). L'ATC individua un sistema di classificazione dei principi attivi dei farmaci, raggruppandoli in differenti categorie sulla base dell'apparato/organo su cui essi esercitano l'azione terapeutica e in funzione delle loro proprietà chimiche e farmacologiche. Ogni principio attivo è generalmente associato ad un codice univoco a 5 livelli; frequentemente il secondo, terzo e quarto livello sono utilizzati per identificare le classi farmacologiche.

La dose definita giornaliera (DDD) esprime la dose media di mantenimento giornaliera, a fronte dell'uso del medicinale nella sua indicazione terapeutica principale nell'adulto. La DDD è generalmente assegnata ad un principio attivo già classificato con uno specifico codice ATC. La DDD è un'unità di misura che consente la parametrizzazione dei consumi in funzione delle diverse esigenze di monitoraggio dei consumi; è opportuno sottolineare che essa non riflette la dose media giornaliera prescritta. Il WHO provvede annualmente ad una revisione della classificazione ATC e delle DDD; di conseguenza, è possibile una variazione nel tempo dei consumi e della spesa per categoria, dipendente almeno in parte da questi processi di aggiornamento.

In definitiva, nelle analisi del consumo dei farmaci è stata utilizzata la DDD per parametrare il numero di confezioni erogate ai pazienti, secondo la formula riportata nella sezione 3.4. In alcune specifiche analisi è stato applicato un raggruppamento di diverse categorie ATC e/o principi attivi, al fine di analizzare i pattern di consumo in funzione dell'ambito terapeutico.

L'elenco dei farmaci della distribuzione diretta è rappresentato dal Prontuario della distribuzione diretta (PHT - Prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio) in vigore da novembre 2004.

Per i farmaci equivalenti sono state utilizzate le "liste di trasparenza" mensilmente pubblicate dall'AIFA nel corso del 2015. Per i farmaci oggetto di note limitative della prescrivibilità a carico del SSN è stato utilizzato l'elenco delle Note AIFA in vigore da gennaio 2007 e successive modificazioni.

### **3.3 Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione delle Regioni**

La variabilità di spesa e di consumo dei medicinali tra le diverse Regioni italiane, pur essendo prevalentemente influenzata dalle differenti attitudini prescrittive dei medici e dai variabili profili epidemiologici, è in parte dipendente anche dalle caratteristiche demografiche (composizione per età e sesso). Pertanto, al fine di ottimizzare la comparabilità tra le Regioni, la popolazione residente ISTAT in ogni Regione è stata

ricalcolata tenendo conto di un sistema di pesi ricavato sulla base della distribuzione per età e sesso della spesa farmaceutica convenzionata. I pesi sono stati calcolati per differenti fasce di età e per sesso.

**Tabella 3.3.1.** Pesi per fascia d'età e sesso

Fascia d'età	Uomini	Donne	Tutti
0	0,133	0,099	0,116
1 – 4	0,210	0,166	0,188
5 – 14	0,163	0,121	0,142
15 – 44	0,266	0,291	0,279
45 – 64	1,094	0,991	1,039
65 – 74	2,720	2,318	2,501
> 75	3,578	2,862	3,146

**Tabella 3.3.2.** Popolazione ISTAT e popolazione pesata 2014 e 2015

Regione	Popolazione residente 2014 (al 1-1-2014)	Popolazione pesata 2014	Popolazione residente 2015 (al 1-1-2015)	Popolazione pesata 2015
Piemonte	4.436.798	4.764.802	4.424.467	4.756.512
Valle d'Aosta	128.591	131.564	128.298	131.710
Lombardia	9.973.397	9.956.934	10.002.615	9.962.053
P.A. Bolzano	515.714	474.617	518.518	477.133
P.A. Trento	536.237	521.641	537.416	523.214
Veneto	4.926.818	4.922.521	4.927.596	4.935.934
Friuli V.G.	1.229.363	1.338.288	1.227.122	1.336.349
Liguria	1.591.939	1.865.879	1.583.263	1.851.732
Emilia R.	4.446.354	4.664.971	4.450.508	4.659.084
Toscana	3.750.511	4.054.949	3.752.654	4.052.165
Umbria	896.742	961.839	894.762	960.630
Marche	1.553.138	1.639.841	1.550.796	1.636.772
Lazio	5.870.451	5.739.382	5.892.425	5.745.944
Abruzzo	1.333.939	1.370.958	1.331.574	1.369.130
Molise	314.725	330.543	313.348	329.670
Campania	5.869.965	5.168.512	5.861.529	5.171.411
Puglia	4.090.266	3.910.443	4.090.105	3.932.788
Basilicata	578.391	581.626	576.619	580.514
Calabria	1.980.533	1.897.678	1.976.631	1.897.146
Sicilia	5.094.937,	4.816.081	5.092.080	4.807.754
Sardegna	1.663.859	1.669.589	1.663.286	1.677.968
<b>Italia</b>	<b>60.782.668</b>	<b>60.782.668</b>	<b>60.795.612</b>	<b>60.795.612</b>

Il procedimento seguito per il calcolo della popolazione pesata è stato il seguente: è stata individuata la numerosità della composizione per fascia di età e sesso di ciascuna Regione (fonte dei dati: <http://demo.istat.it/>); la numerosità in ciascuna classe è stata poi moltiplicata per il corrispondente peso; la sommatoria dei valori così ottenuti a livello regionale è stata, quindi, riproporzionata alla popolazione italiana. I pesi utilizzati per il calcolo della popolazione pesata 2015 sono mostrati nella tabella 3.3.1.

L'applicazione di questo procedimento di standardizzazione della popolazione implica che una Regione con una popolazione più anziana della media nazionale avrà una popolazione pesata superiore a quella residente e viceversa. In tabella 3.3.2 si riporta la popolazione residente ISTAT e quella pesata per gli anni 2014 e 2015.

### 3.4 Indicatori e misure di utilizzazione dei farmaci

#### Analisi delle principali componenti di spesa

L'analisi si basa sui dati disaggregati della spesa farmaceutica e delle DDD nell'anno attuale e in quello precedente. Tali dati vengono combinati secondo la seguente formula:

$$IV = \frac{S^{14}}{S^{13}} = \frac{\sum_i q_i^{14}}{\sum_i q_i^{13}} \times \frac{\sum_i p_i^{14} q_i^{13}}{\sum_i p_i^{13} q_i^{13}} \times \frac{\sum_i p_i^{14} \times q_i^{14}}{\sum_i p_i^{14} q_i^{13}}$$

dove:

$p_i^{13}$  = prezzo medio nell'anno precedente della singola DDD con la confezione "i"

$p_i^{14}$  = prezzo medio nell'anno attuale della singola DDD con la confezione "i"

$q_i^{13}$  = quantità venduta nell'anno precedente della confezione "i" (espresso in DDD)

$q_i^{14}$  = quantità venduta nell'anno attuale della confezione "i" (espresso in DDD)

$S^{13}$  = spesa farmaceutica nell'anno precedente

$S^{14}$  = spesa farmaceutica nell'anno attuale

IV = indice di variazione della spesa fra l'anno precedente e attuale

"i" varia nel "campo" costituito dalle confezioni presenti sul mercato (anche a vendita zero) nell'anno precedente più le confezioni presenti sul mercato nell'anno attuale, ma non nell'anno precedente.

Questo indicatore compone tre fattori: il primo relativo alla variazione delle quantità di farmaci consumati (effetto quantità), il secondo concernente le variazioni anno su anno del prezzo dei farmaci (effetto prezzi) e, infine, il terzo che riguarda la modificazione del mix dei consumi (spostamento dei consumi verso farmaci in media più costosi - effetto mix positivo- o meno costosi - effetto mix negativo).

Nell'analisi dell'effetto mix di un anno, l'uso delle DDD evita l'introduzione di distorsioni indotte dal cambiamento di confezione di alcune specialità presenti nell'anno precedente con un diverso numero di DDD per singolo pezzo.

Questo tipo di analisi coglie solo parzialmente l'effetto dell'introduzione di farmaci appartenenti a categorie per le quali in precedenza erano assenti alternative terapeutiche.



In questo caso ci si attende un incremento nel numero complessivo di DDD prescritte, mentre l'analisi non si applica né alle variazioni di prezzo, né all'effetto mix. I limiti appena accennati non riguardano il caso di ammissione alla rimborsabilità di nuove molecole di gruppi terapeutici, per i quali erano già disponibili altri farmaci rimborsabili, perché l'analisi mette in evidenza sia eventuali variazioni nel volume di prescrizione complessivo che spostamenti nel tipo di prescrizioni effettuate.

Nella lettura dei risultati si deve tenere conto che:

- gli indici di variazione sono stati espressi come scostamenti percentuali;
- lo scostamento (%) della spesa farmaceutica non coincide esattamente con la somma dei tre scostamenti calcolati (quantità, prezzi, mix), essendo frutto di un prodotto.

### **Dinamica temporale dei prezzi dei farmaci di classe A-SSN, C con ricetta e farmaci acquistati dalle strutture sanitarie**

I dati utilizzati per l'analisi della dinamica dei prezzi si riferiscono ai consumi dei farmaci di classe A-SSN, di quelli di classe C con ricetta, dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche raccolti ed elaborati dall'OsMed. I prezzi a livello di una singola specialità sono ottenuti come rapporto tra i valori di spesa (in euro) e le quantità vendute (sia in termini di DDD che di confezioni). A partire dai prezzi a livello di singola specialità sono stati calcolati per ogni mese i Prezzi Medi Ponderati (PMP), per cui i pesi sono costituiti o dal numero delle DDD o dal numero delle confezioni, secondo la seguente formula:

$$PMP_i = \frac{\sum_{j=1}^n p_j^i q_j^i}{\sum_{j=1}^n q_j^i}$$

dove:

$n$  = è il numero delle specialità in commercio nel mese  $i$

$p_j^i$  = è il prezzo di una DDD (o di una confezione) della specialità  $j$  nel mese  $i$

$q_j^i$  = è il numero delle DDD (o delle confezioni) della specialità  $j$  vendute nel mese  $i$

La dinamica temporale mensile dei prezzi è analizzata nella sezione 5.5. Il valore di crescita del prezzo medio ponderato per DDD in questa analisi risulta diverso da quello calcolato nella scomposizione della variazione della spesa farmaceutica (componente effetto prezzi). Nell'andamento mensile dei prezzi l'indice utilizzato tiene conto di tutte le specialità presenti sul mercato in quel momento; l'indice dei prezzi adoperato per scomporre la variazione della spesa è, invece, costruito impiegando come pesi soltanto le DDD relative alle specialità presenti nel periodo con cui si opera il confronto (anno precedente) e, quindi, non tiene conto delle nuove specialità immesse in commercio nell'anno corrente.

## Definizione degli indicatori

**Costo medio DDD:** indica il costo medio di una DDD (o di una giornata di terapia). È calcolato come rapporto tra spesa totale e numero complessivo di dosi consumate.

**DDD/1000 abitanti die:** numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1000 abitanti.

Per esempio, per il calcolo delle DDD/1000 abitanti die di un determinato principio attivo, il valore è ottenuto nel seguente modo:

$$\frac{\text{N. totale di DDD consumate nel periodo}}{\text{N. di abitanti} \times \text{N. giorni nel periodo}} \times 1000$$

**DDD per utilizzatore (DDD/Ut):** è un indicatore che esprime il numero medio di giorni di terapia per utilizzatore. È calcolato come numero di DDD totali consumate in un periodo di tempo sul numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione (utilizzatori) nel periodo:

$$\text{DDD} = \frac{\text{N. totale di DDD consumate}}{\text{N. utilizzatori}}$$

**Scostamento % dalla media:** lo scostamento % della Regione *i* dalla media, relativamente ad un indicatore *x* (spesa pro capite, DDD/1000 abitanti die, etc), è costruito come:

$$\frac{x_i - \text{Media}}{\text{Media}} \times 100$$

dove  $x_i$  rappresenta l'indicatore calcolato nella Regione *i* e *Media* rappresenta la media degli indicatori calcolata su tutte le Regioni.

**Spesa lorda:** spesa farmaceutica calcolata come somma delle quantità vendute moltiplicate per il prezzo al pubblico.

**Spesa netta:** spesa sostenuta effettivamente dal SSN (quota della spesa farmaceutica lorda).

**Spesa pro capite:** rappresenta una media della spesa per farmaci per assistibile. È calcolata come spesa totale (lorda o netta) divisa per la popolazione pesata.

**Indice dei prezzi di Laspeyres ( $I_L$ ):** misura la variazione nel livello generale dei prezzi rispetto ad una base di riferimento. Il sistema di pesi impiegato è costituito dalle quantità rilevate in un'area geografica presa come base di riferimento (nel nostro caso l'Italia). In simboli:

$$I_L = \frac{\sum_{i=1}^n p_{it} q_{i0}}{\sum_{i=1}^n p_{i0} q_{i0}} \times 100$$

dove:

$p_{it}$  = prezzo del bene "i" nel paese "t"

$p_{i0}$  = prezzo del bene "i" in Italia

$q_{i0}$  = quantità del bene "i" in Italia

t ∈ {Germania, Spagna, Francia, Uk}

Il paniere di riferimento prende in esame i prodotti venduti in Italia nel corso del 2015 e comuni ai Paesi considerati.

### 3.5 Dati relativi alla prescrizione dei medicinali nella Medicina Generale<sup>6</sup>

Health Search nasce nel 1998 come unità di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG). Uno dei principali obiettivi di Health Search è tracciare i percorsi assistenziali dei Medici di Medicina Generale (MMG) italiani attraverso la raccolta sistematica di tutte le informazioni cliniche relative ai loro pazienti. In quest'ottica, una rete di MMG distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale fa confluire verso Health Search - IMS Longitudinal Patient Database (Health Search - IMS LPD) tutte le informazioni relative a: diagnosi di patologia, prescrizione farmaceutica, informazioni demografiche, prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità. Queste informazioni, adeguatamente analizzate, consentono di fotografare lo stato di salute di una popolazione e di individuare gli indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci. Health Search - IMS LPD, pertanto, rappresenta una fonte di dati clinici utile per diversi attori della scena sanitaria nazionale e internazionale, quali MMG, epidemiologi, amministratori sanitari, operatori della salute, ricercatori e autorità sanitarie (AIFA, AGENAS, Ministero della Salute, OCSE, FDA, EMA). Infatti, Health Search - IMS LPD è impiegato da tempo per sviluppare indicatori di appropriatezza prescrittiva, intesi come "elementi specifici e misurabili della pratica clinica, sviluppati sulla base di solide evidenze scientifiche e impiegati come unità di misurazione della qualità dell'assistenza". Essi hanno un ruolo centrale nei programmi di miglioramento della performance in sanità e sono frequentemente utilizzati a livello aziendale per il monitoraggio di interventi atti al miglioramento del comportamento diagnostico-terapeutico tra i medici prescrittori.

Sulla base della rispondenza a una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati, per il presente Rapporto sono stati selezionati 800 MMG "validati" e attivi al 2015. I dati presentati si riferiscono, pertanto, a una popolazione complessiva di 1.098.570 pazienti di età maggiore di 14 anni che sono risultati vivi e registrati nelle liste dei MMG al 31.12.2015.

E' importante ricordare che Health Search - IMS LPD è un database dinamico sottoposto a un aggiornamento annuale della popolazione di riferimento sulla base di criteri qualitativi di imputazione dei dati. Tale aggiornamento può comportare lievi variazioni nei valori, anche rispetto ai dati riportati nei rapporti e nelle pubblicazioni degli anni precedenti.

---

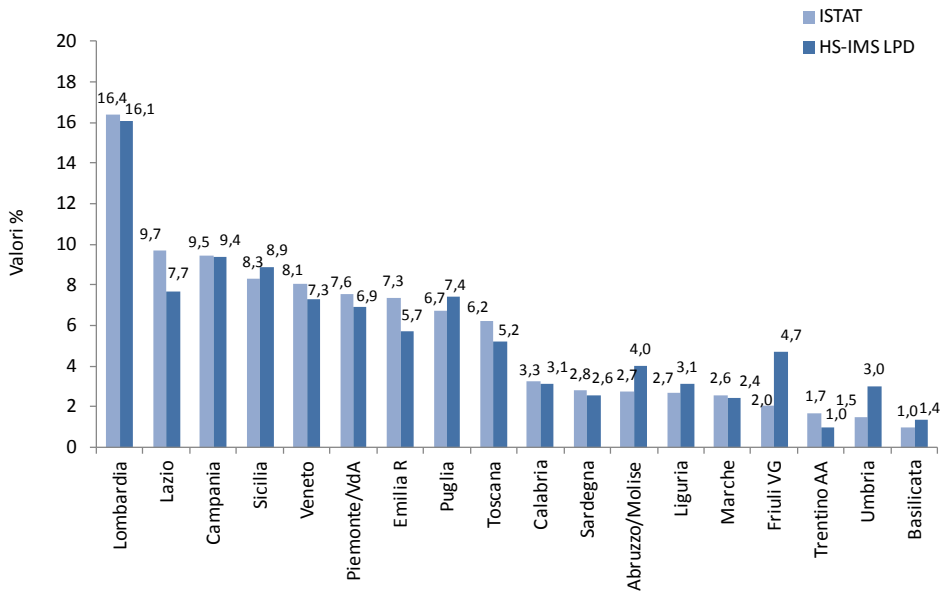
<sup>6</sup> Questa sezione è stata curata dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie che è responsabile, in via esclusiva, dell'attendibilità delle informazioni, delle analisi e degli indicatori contenuti nel presente rapporto e dichiara, inoltre, di essere titolare dei diritti a essi relativi, ovvero di aver ottenuto le dovute autorizzazioni per la loro utilizzazione nel caso in cui i dati impiegati ai fini delle analisi e al calcolo degli indicatori siano di titolarità di terzi.

### **Prevalenza di patologia in Medicina Generale**

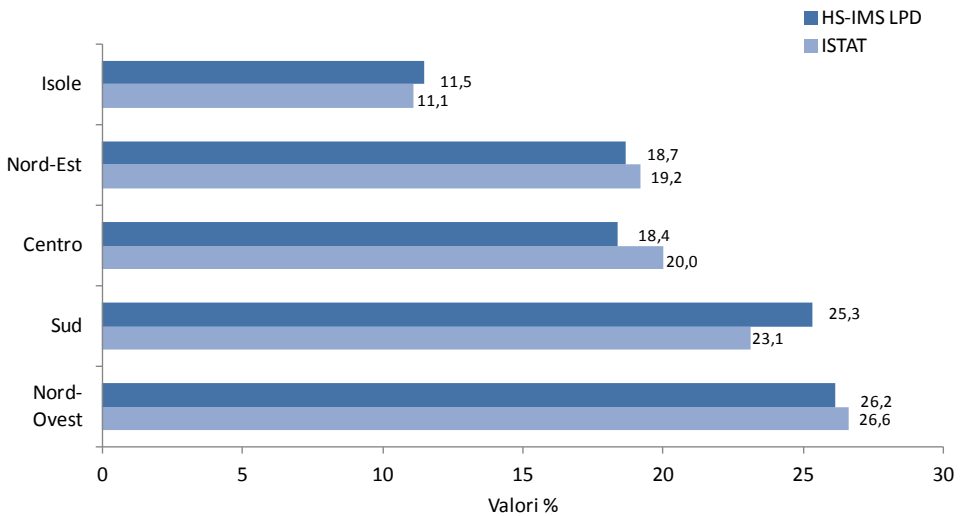
La prevalenza di malattia, alla luce della capillare distribuzione dei MMG sul territorio nazionale, fornisce una solida informazione di natura epidemiologica. Quest'ultima costituisce il denominatore per il calcolo degli indicatori di prevalenza d'uso di farmaci che, a loro volta, possono indicare l'evidenza di appropriatezza (es. prevalenza d'uso di farmaci antiipertensivi in soggetti con diagnosi d'ipertensione) o inappropriata prescrizione (es. prevalenza d'uso di antibiotici in soggetti con diagnosi di malattia virale). Nella determinazione della prevalenza di malattia, occorre tenere in considerazione la cronicità del disturbo che si intende analizzare. Nel caso di patologie croniche (es. diabete mellito, malattia renale cronica), infatti, si considerano affetti da una data malattia i casi diagnosticati fino al giorno precedente l'anno di osservazione (es. al 31 Dicembre 2014 se l'anno di osservazione è il 2015). Quando si parla, invece, di malattie in forma acuta (es. faringo-tonsillite) viene utilizzata la popolazione con la malattia nello stesso anno di osservazione (2015).

Al fine di poter considerare attendibili le stime di prevalenza che derivano da una banca dati di medicina generale è di fondamentale importanza confrontare le informazioni presenti nel database che si intende analizzare con quelle derivanti da fonti esterne. La validità delle informazioni contenute in Health Search - IMS LPD è periodicamente valutata attraverso analisi di concordanza con "l'Indagine Multiscopo: aspetti della vita quotidiana" di ISTAT. La comparazione tra la popolazione presente in Health Search - IMS LPD e quella dell'indagine ISTAT viene effettuata in termini di distribuzione geografica e caratteristiche socio-demografiche. Per ciò che concerne la distribuzione territoriale, la popolazione assistibile degli 800 MMG "validati" risulta analoga a quella della popolazione italiana censita dall'ISTAT, senza rilevanti differenze a livello regionale (Figura 3.5.1 e 3.5.2). Anche per quel che riguarda la popolazione aggregata per fasce d'età e sesso, la popolazione di Health Search - IMS LPD è sovrapponibile a quella censita dall'ISTAT per l'anno 2015 (Figura 3.5.3 e Figura 3.5.4). Lievi differenze si possono riscontrare nella fascia d'età 15-19 anni per entrambi i sessi; queste non sono imputabili a una reale differenza nella distribuzione, ma sono probabilmente legate ad un ritardo nel passaggio della presa in carico dal Pediatra al MMG.

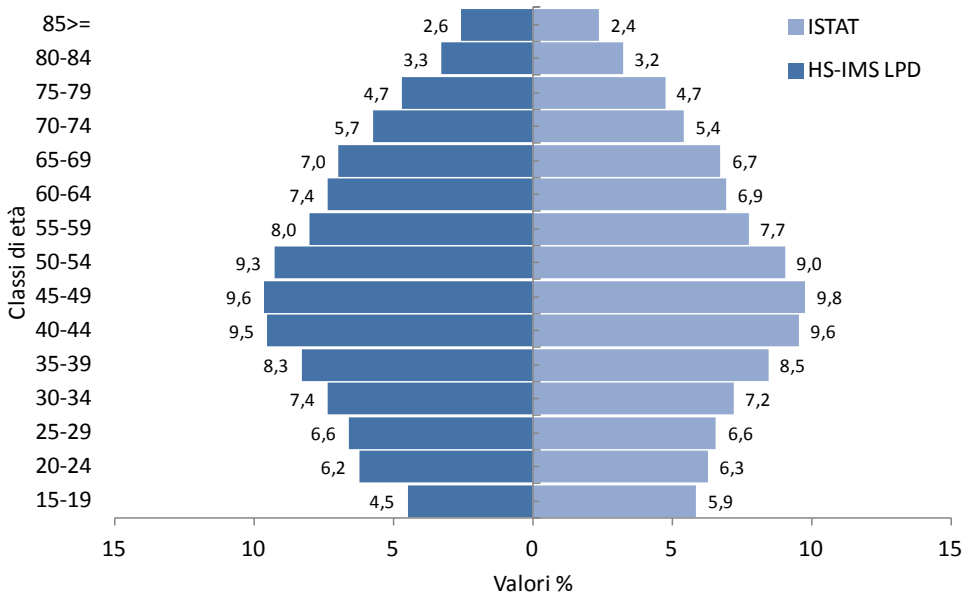
**Figura 3.5.1.** Distribuzione a livello regionale della popolazione assistibile: confronto ISTAT e Health Search - IMS LPD (anno 2015)



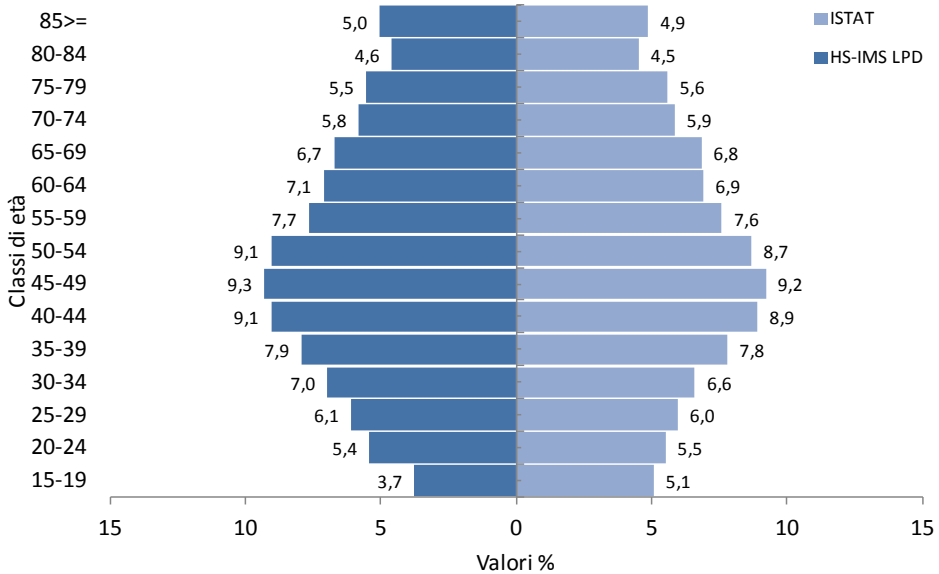
**Figura 3.5.2.** Distribuzione per area geografica della popolazione assistibile: confronto ISTAT e Health Search - IMS LPD (anno 2015)



**Figura 3.5.3.** Caratteristiche demografiche della popolazione maschile assistibile: confronto ISTAT e Health Search - IMS LPD (anno 2015)



**Figura 3.5.4.** Caratteristiche demografiche della popolazione femminile assistibile: confronto ISTAT e Health Search - IMS LPD (anno 2015)



### Prevalenza di trattamento farmacologico in funzione della diagnosi

I dati di prescrizione dei farmaci contenuti in Health Search - IMS LPD sono stati validati mediante un'analisi comparativa con i dati sul consumo dei farmaci in Italia presentati nel Rapporto OsMed 2015 (Tabella 3.5.1). Sono stati confrontati i farmaci appartenenti alle categorie terapeutiche maggiormente prescritte dai MMG e rimborsabili dal SSN (fascia A). Queste categorie sono state impiegate nella definizione degli indicatori oggetto del presente Rapporto. Il consumo di ogni classe di farmaci è stato espresso in DDD/1.000 abitanti/die. Occorre precisare che, mentre i dati Health Search - IMS LPD si riferiscono ai soggetti di età >14 anni, quelli OsMed riguardano l'intera popolazione. Questa considerazione spiega il consumo più elevato in Health Search - IMS LPD rispetto a OsMed dei farmaci per ipertensione e scompenso, degli ipolipemizzanti, degli antiaggreganti e anticoagulanti; viceversa, in Health Search - IMS LPD risulta sottostimato il consumo di antibiotici e di farmaci per i disturbi respiratori, in quanto si tratta di farmaci prescritti con alta frequenza anche nei soggetti di età pediatrica. Infine, per quanto riguarda il consumo di Inibitori di Pompa Protonica (IPP) il dato Health Search-IMS LPD è inferiore a quello OsMed; ciò potrebbe dipendere da discrepanze tra il dato di prescrizione registrato in Health Search-IMS LPD e quello di dispensazione registrato in OsMed.

**Tabella 3.5.1.** Confronto fra Health Search - IMS LPD e OsMed sul consumo di farmaci e pattern prescrittivi per le principali categorie terapeutiche (anno 2015)

Categorie terapeutiche	Consumo (DDD/1000 abitanti/die) *	
	HS - IMS LPD 2015	OsMed 2015
Farmaci per ipertensione e scompenso cardiaco	379,5	364,0
<i>ACE-inibitori (da soli e in associazione)</i>	134,0	119,1
<i>Sartani (da soli e in associazione)</i>	93,3	97,6
Ipolipemizzanti	83,3	79,2
<i>Statine</i>	75,9	67,6
<i>Omega-3</i>	3,0	3,6
<i>Fibrati</i>	2,4	2,5
Acido acetilsalicilico (B01AC06)	57,2	52,5
Warfarin/acenocumarolo	6,3	5,8
Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	31,8	36,2
<i>Beta-2 agonisti long-acting</i>	1,2	1,2
<i>Corticosteroidi inalatori (da soli ed in associazione)</i>	17,5	21,0
<i>Antileucotrieni</i>	1,8	2,1
Antibiotici	13,9	21,0
<i>Macrolidi</i>	2,3	3,9
<i>Cefalosporine orali &amp; iniettive</i>	0,35	2,1
<i>Fluorochinoloni</i>	2,3	3,1
Antidepressivi	38,6	37,6
IPP (Inibitori di Pompa Protonica)	67,9	78,5

\* Il dato di consumo di Health Search - IMS LPD si riferisce alla prescrizione effettuata in soggetti di età maggiore a 14 anni, mentre il dato OsMed a tutta la popolazione

Verificata la sovrapposibilità tra Health Search - IMS LPD e OsMed circa il dato di prescrizione, è possibile impiegare le prescrizioni presenti in Health Search - IMS LPD per



stimare le prevalenze di trattamento in funzione della diagnosi. Pertanto, ciascun trattamento farmacologico è stato valutato all'interno di uno specifico gruppo di pazienti affetti da una data malattia. Ciò è possibile in quanto il MMG che impiega Health Search - IMS LPD è tenuto ad associare a ciascuna prescrizione una diagnosi codificata mediante il software di gestione del paziente. Pertanto, per la costruzione degli indicatori del presente Rapporto, i soggetti sono stati selezionati in base alla registrazione da parte del MMG delle diagnosi codificate secondo l'ICD-9-CM. Per la determinazione dei soggetti in trattamento con specifiche categorie terapeutiche sono state estratte tutte le prescrizioni farmaceutiche effettuate nell'anno di osservazione e classificate in base al codice ATC. Per alcuni quadri clinici si è resa necessaria un'ulteriore caratterizzazione dei pazienti sulla base di parametri anamnestici e/o derivanti dell'esame obiettivo del paziente (es. fumo di sigaretta, obesità, colesterolo LDL, ecc.) presenti nel database Health Search - IMS LPD.

### **Costruzione degli indicatori di prescrizione**

Per il presente Rapporto, i principi che hanno ispirato la scelta degli indicatori sono stati:

- la presenza di una solida evidenza scientifica;
- l'evidenza di un alto livello basale di inappropriatezza;
- un consenso di massima manifestato dai medici prescrittori;
- l'applicabilità di tali indicatori in diversi contesti nazionali e internazionali.

Il set di indicatori proposto è organizzato in base al problema clinico-epidemiologico, all'interno del quale sono poi esplicitate le categorie farmaco-terapeutiche che hanno contribuito allo sviluppo degli stessi indicatori. Per ogni problema clinico-epidemiologico preso in esame, dopo una breve descrizione della rilevanza clinica e della letteratura di riferimento, viene esplicitata la metodologia utilizzata per lo sviluppo dell'indicatore, la cui definizione costituisce la chiave di lettura per le tabelle presentate.

Al fine di descrivere nel dettaglio i profili prescrittivi e l'appropriatezza di impiego dei farmaci, per ogni quadro clinico viene fornito il dato di **prevalenza di malattia**, ossia il numero di pazienti che, in un dato periodo di tempo, presentano la diagnosi di una determinata malattia [**numeratore**], sul totale della popolazione potenzialmente assistibile dai MMG [**denominatore**]. La prevalenza di patologia è riportata sia come dato generale, sia in base alla distribuzione geografica, di genere e d'età del paziente; inoltre, quando opportuno, tale dato viene ancor più dettagliato, stratificando i soggetti per presenza di comorbidità e di determinati fattori di rischio.

Successivamente, viene fornita la **prevalenza d'uso di farmaci**, ossia il numero di pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di una specifica classe terapeutica o di un dato farmaco [**numeratore**], sul totale dei pazienti identificati sulla base di determinate diagnosi di malattia [**denominatore**].

Per descrivere le modalità di assunzione del farmaco, per le terapie croniche, vengono valutate anche le **prescrizioni ripetute** che consentono di stimare l'**aderenza al trattamento**, ossia il numero di soggetti con almeno l'80% dei giorni coperti (la definizione più frequentemente utilizzata in letteratura) del potenziale periodo di trattamento

**[numeratore]**, sul totale dei pazienti con almeno una prescrizione di farmaco appartenente ad una specifica categoria terapeutica **[denominatore]**. Al fine di stimare i teorici giorni di esposizione per utilizzatore, sono state impiegate le DDD **(DDD/utilizzatore)**, tuttavia, quando la DDD non corrispondeva alla dose comunemente prescritta (es. statine) è stata impiegata l'unità posologica (compressa, supposta, busta, ecc.) **(Unità posologica/utilizzatore)**. Per fornire una stima più accurata dell'aderenza al trattamento cronico, nella valutazione dei giorni coperti dal farmaco è stato considerato anche un "grace period" di 30 giorni. Quindi, qualora tra una prescrizione e l'altra era presente un gap  $\leq 30$  giorni, il paziente veniva considerato ugualmente coperto da trattamento. Tale metodologia permette di ridurre la variabilità tra i dosaggi (e quindi tra le durate d'uso) realmente impiegati dal paziente, che a volte si discostano dalla DDD o dalle unità posologiche impiegate come unità di misura della copertura, nonché consente di tenere in considerazione l'esposizione al farmaco durante un'eventuale ospedalizzazione (informazione non presente nel database di medicina generale). Inoltre, qualora una patologia (es. ipertensione) prevedesse l'impiego di un'assunzione contemporanea di più molecole, l'aderenza è stata valutata per singola molecola **(DDD/utilizzatore/molecola)** e al paziente è stata associato il valore di aderenza più elevato rilevato nel periodo di osservazione.

Per diversi quadri clinici sono riportati anche i **parametri anamnestici raccolti dal MMG** durante le visite intercorse negli ultimi 12 mesi, presentati come frequenza di ogni singolo parametro **[numeratore]** tra i soggetti affetti da una data patologia **[denominatore]**, suddividendo i soggetti in trattamento farmacologico da quelli senza alcuna prescrizione di almeno un farmaco indicato per la data patologia.

Infine, per taluni contesti, sono descritte anche le **indicazioni riportate dal MMG** per la prescrizione di un dato farmaco, presentate in termini di frequenza di ogni indicazione **[numeratore]** sul totale dei pazienti con una data patologia e in trattamento farmacologico per quella patologia **[denominatore]**.

Di seguito sono elencati tutti i criteri utilizzati per l'identificazione dei patologie e delle prescrizioni esaminate:

#### ***Malattie e condizioni patologiche considerate:***

- [1]. Ipertensione essenziale (ICD-9-CM: 401-404x, ad eccezione di 402.01, 402.91, 404.01, 404.91)
- [2]. Diabete mellito di tipo II (ICD-9-CM: 250x, ad eccezione di 250.x1 e 250.x3)
- [3]. Malattia coronarica (ICD-9-CM: 410-414x)
- [4]. Patologie ischemiche cerebrali (ICD-9-CM: 433-436x, 438x, 342x)
- [5]. Scompenso cardiaco (ICD-9-CM: 428x, 402.01, 402.91, 404.01, 404.91)
- [6]. Malattia renale cronica (ICD-9-CM: 582-7x)
- [7]. Iperlipoproteinemia (ICD-9-CM: 272, 272.0x, 272.1x, 272.2x, 272.3x, 272.4x, 272.9x)
- [8]. Ipercolesterolemia poligenica [(ICD9CM: 272, 272.0x, 272.2x con esclusione della "Disbetalipoproteinemia", 272.4x, 272.9x) ed esclusione della forma familiare]
- [9]. Dislipidemia familiare (ICD-9-CM: 272.0-3x, solo forme familiari)

- [10]. Obesità (ICD-9-CM: 278.0x + BMI>30 kg/m<sup>2</sup>)
- [11]. Fibrillazione atriale (ICD-9-CM: 427.3x)
- [12]. Artropatie periferiche (ICD-9-CM: 415.1x, 451.1x)
- [13]. BPCO (ICD-9-CM: 491.2x, 496x)
- [14]. Asma (ICD-9-CM: 493x)
- [15]. Influenza (ICD-9-CM: 465.9, 487x), raffreddore comune (ICD-9-CM: 460x) e laringotracheite acuta (ICD-9-CM: 464.0, 464.1, 464.2)
- [16]. Faringite e tonsillite acuta (ICD-9-CM: 462-3x)
- [17]. Bronchite acuta (ICD-9-CM: 466x)
- [18]. Cistite (ICD-9-CM: 595x)
- [19]. Depressione (ICD-9-CM: 290.21, 296.2-296.3x, 296.9x, 298.0x, 300.4x, 309.0-309.1x, 309.28, 311x, V79.0)
- [20]. Malattia da Reflusso Gastroesofageo (ICD-9-CM: 530.x)

### ***Farmaci e categorie farmacologiche considerate***

- [1]. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso (antipertensivi)
  - ACE-inibitori (ATC: C09A\*, C09B\*)
  - Sartani (ATC: C09C\*, C09D\*)
  - Diuretici (ATC: C03\*)
  - Beta-bloccanti (ATC: C07\*)
  - Calcio antagonisti (ATC: C08\*)
  - Altri antipertensivi (ATC: C02\*)
- [2]. Ipolipemizzanti
  - Statine (ATC: C10AA\*)
  - Omega-3 (ATC: C10AX06)
  - Fibrati (ATC: C10AB\*)
- [3]. Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie
  - Beta-2 agonisti long-acting (ATC: R03AC12, R03AC13)
  - Corticosteroidi inalatori (da soli ed in associazione) (ATC: R03AK\*, R03BA\*)
  - Antileucotrieni (ATC: R03DC\*)
  - Altri farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (ATC: altri R03\*)
- [4]. Antidepressivi
  - SSRI (ATC: N06AB\*)
  - SNRI (ATC: N06AX16, N06AX21)
  - Antidepressivi Triciclici (ATC: N06AA\*)
  - Altri Antidepressivi (ATC: altri N06\*)
- [5]. Antibiotici
  - Macrolidi (ATC: J01FA\*)
  - Cefalosporine (ATC: J01DB\*-E\*) & cefalosporine iniettive (ATC: J01DD01, J01DD02, J01DD04, J01DD07, J01DD09, J01DD12, J01DE01)
  - Fluorochinoloni (ATC: J01MA\*)

- [6]. Farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori
  - IPP (ATC: A02BC\*)
  - Antiacidi (ATC: A02A\*)
  - H2 antagonisti (ATC: A02BA\*)
  - Altri (ATC: A02BB\*, A02BX\*)
- [7]. Acido acetilsalicilico (ATC: B01AC06)
- [8]. Warfarin/acenocumarolo (ATC: B01AA03/B01AA07)
- [9]. Corticosteroidi (ATC: H02\*)
- [10]. FANS (ATC: M01A\*)

### 3.6 Dati relativi all'utilizzazione dei farmaci nel singolo paziente a carico del SSN<sup>7</sup>

Le Aziende Sanitarie Locali (ASL) sono gli enti pubblici responsabili dell'erogazione dell'assistenza farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel territorio di propria competenza. Nell'ambito della propria organizzazione aziendale, le ASL, al fine di rispondere alle diverse esigenze amministrative, si dotano di flussi informativi, i cosiddetti "flussi amministrativi correnti" (alias *database amministrativi*), i quali rappresentano anche una fonte di informazioni di rilevanza sanitaria, funzionale, per esempio, all'individuazione ed alla descrizione dei profili di utilizzazione dei medicinali nella pratica clinica quotidiana.<sup>8,9,10</sup> Infatti, nei *database amministrativi* le informazioni sono registrate con l'indicazione del paziente beneficiario e della data di riferimento della prestazione, per cui è, quindi, possibile riportare l'insieme delle prestazioni sul paziente e tracciare, in modo individuale, per ogni assistibile, un profilo analitico e cronologico delle prestazioni erogate. Tali flussi, proprio per gli scopi per cui sono stati sviluppati, risultano rappresentativi dell'intera popolazione, correttamente conservati (e.g., dati codificati e storicizzati) e analizzabili a costi contenuti. Ovviamente, i flussi amministrativi correnti includono esclusivamente informazioni sulle prestazioni effettuate a carico del SSN.

I principali flussi amministrativi correnti sono l'anagrafe degli assistibili, l'archivio dei decessi, il farmaceutico territoriale, il flusso relativo all'erogazione dei medicinali in distribuzione diretta e per conto, la nosologica ospedaliera, il flusso relativo alle prestazioni relative all'assistenza specialistica ambulatoriale, il flusso delle prestazioni di riabilitazione ex art. 26 e, infine, il flusso di assistenza domiciliare integrata.

Nello specifico:

- l'anagrafe degli assistibili riporta le informazioni anagrafiche degli individui titolati a ricevere prestazioni a carico del SSN attraverso i servizi offerti dalla ASL, in particolare la data di nascita e il sesso;
- il farmaceutico territoriale raccoglie tutte le richieste di rimborso inoltrate dalle farmacie in relazione al servizio di dispensazione dei medicinali a totale o parziale carico del SSN. I principali dati disponibili sono: il codice identificativo del paziente sulla ricetta, del medico prescrittore, l'AIC, il codice ATC del principio attivo

---

<sup>7</sup> Questa sezione è stata curata da Clicon S.r.l. che è responsabile, in via esclusiva, dell'attendibilità delle informazioni, delle analisi e degli indicatori contenuti nel presente Rapporto e dichiara, inoltre, di essere titolare dei diritti ad essi relativi, ovvero di aver ottenuto le dovute autorizzazioni per la loro utilizzazione nel caso in cui i dati impiegati ai fini delle analisi ed al calcolo degli indicatori siano di titolarità di terzi.

<sup>8</sup> Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE, et al. Using healthcare claims data for outcome research and pharmaco-economic analyses. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 1-8.

<sup>9</sup> Motheral BR, Fairman KA. The use of claims databases for outcome research: rational challenges and strategies. *Clin Ther* 1997; 19: 346-66.

<sup>10</sup> Degli Esposti L, Valpiani G, Baio G. Valutare l'efficacia degli interventi in Sanità. Guida alla raccolta ed alla gestione dei dati clinici ed amministrativi. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma, 2002.

contenuto nel farmaco, il numero di confezioni erogate, di unità in esse contenute ed il loro dosaggio, il prezzo unitario per confezione e la data di prescrizione;

- il flusso relativo all'erogazione dei medicinali in distribuzione diretta e per conto contiene informazioni sostanzialmente sovrapponibili a quelle provenienti dal flusso farmaceutico territoriale, da cui si differenzia per individuare selettivamente l'erogazione di medicinali direttamente acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e dispensati al paziente per il loro consumo presso il proprio domicilio;
- il flusso nosologico ospedaliero contiene le informazioni di carattere amministrativo e clinico relative alle degenze ospedaliere (SDO - scheda di dimissione ospedaliera) quali: il codice identificativo del paziente, la data di ammissione e di dimissione, il reparto di ammissione e dimissione, la data ed i reparti di eventuali trasferimenti interni, la diagnosi principale e le diagnosi secondarie alla dimissione codificate secondo il codice ICD-9 (*International Classification of Diseases*), gli interventi/procedure effettuati durante il ricovero, lo stato alla dimissione (guarito, deceduto, trasferito), il regime di ricovero (day-hospital, oppure ordinario), il DRG (*diagnosis related group*) assegnato, la tariffa di rimborso del ricovero;
- il flusso dell'assistenza specialistica ambulatoriale contiene tutte le prestazioni previste dal livello di assistenza specialistica ambulatoriale e, cioè, le visite e le prestazioni specialistiche effettuate in regime ambulatoriale e quelle di diagnostica strumentale e di laboratorio. I principali dati disponibili sono: il codice identificativo del paziente, la data di prenotazione della prestazione, il codice e la descrizione della prestazione, la data di esecuzione, la tariffa di rimborso;
- il flusso delle prestazioni di riabilitazione ex art. 26 contiene tutte le prestazioni riabilitative previste da un piano di trattamento ed erogate sia da strutture private in regime di convenzione con il SSN, sia da strutture a gestione diretta delle Aziende sanitarie; in particolare, esso registra l'attività residenziale e semiresidenziale di riabilitazione intensiva per la fase post-acuzie, l'attività ambulatoriale e domiciliare, l'attività residenziale e semiresidenziale estensiva e le prestazioni assistenziali per disabili. Le principali informazioni disponibili sono: il codice identificativo del paziente, della struttura riabilitativa erogatrice e regime di erogazione, le modalità di accesso all'attività riabilitativa, la data inizio e fine dell'erogazione, il codice e la descrizione della prestazione riabilitativa erogata, il numero dei giorni/trattamenti riabilitativi erogati, la tariffa della prestazione;
- il flusso di assistenza domiciliare integrata, istituito con l'obiettivo del monitoraggio dell'assistenza domiciliare, archivia tutti gli interventi, le procedure e le attività sanitarie e sociosanitarie erogate a persone presso il proprio domicilio da operatori afferenti al SSN. Le informazioni contenute nel flusso riguardano le fasi fondamentali del processo assistenziale: valutazione multidimensionale dell'assistito ed eventuale rivalutazione, definizione di un piano/programma/progetto di assistenza individuale, presa in carico, erogazione, sospensione e conclusione dell'attività di assistenza. Le

principali informazioni contenute nel flusso sono: il codice identificativo del richiedente, la data della richiesta, il motivo della richiesta, la data della valutazione del richiedente, il codice della patologia prevalente, la data della presa in carico, il codice e la tipologia della cura, la data di inizio e fine erogazione;

- l'archivio dei decessi registra il codice identificativo del soggetto deceduto, la data e la causa del decesso.

Inoltre, in alcune Aziende Sanitarie è anche disponibile un sistema informativo dedicato al *laboratorio analisi*, con un'anagrafica paziente codificata ed integrata con *l'anagrafe degli assistibili*, corredato di funzioni di controllo e storicizzazione del dato. Il flusso contiene tutte le informazioni relative agli esami di laboratorio ed in particolare: la data della richiesta, dell'esecuzione, il codice e la descrizione dell'esame, il risultato dell'esame e l'unità di misura in cui esso è calcolato.

Posto che la qualità di un flusso informativo sia valutabile in relazione agli obiettivi conoscitivi cui deve rispondere e che, quindi, possieda vantaggi e svantaggi analogamente a qualsiasi altra fonte informativa, essa è migliorabile nell'integrazione dei dati contenuti nel flusso con quelli clinici inerenti l'erogazione della prestazione sanitaria.

## **Indicatori di utilizzazione e metodologia di analisi**

Nel presente Rapporto OsMed, in collaborazione con AIFA e con un gruppo selezionato di ASL e Regioni, CliCon ha provveduto al calcolo di alcuni degli indicatori sviluppati nel progetto Health-DB. Health-DB è uno strumento di *business intelligence* composto di una funzione di *data warehouse* e di *dashboard*.

- Il *data warehouse* è basato sull'acquisizione dei dati contenuti nei flussi amministrativi correnti (assistenza farmaceutica territoriale, farmaci in erogazione diretta, schede di dimissione ospedaliera, assistenza specialistica ambulatoriale, dipartimento di salute mentale, anagrafica degli assistibili e decessi, ecc.) o in altri archivi elettronici (laboratorio analisi, anatomia patologica, ecc.), generalmente disponibili presso le ASL e le Regioni.
- La *dashboard* è basata su un insieme di indicatori di performance, progettati per valutare l'aderenza delle modalità prescrittive attuate in pratica clinica rispetto a standard terapeutici predefiniti (sulla base delle evidenze scientifiche, delle linee guida, delle note ministeriali, dei piani terapeutici), calcolabili in relazione a specifiche dimensioni (e.g. classi di età, sesso, nuovo/pregresso trattamento, livello di rischio) o contesti organizzativi (e.g. Regione, ASL, MMG).

Health-DB è stato sviluppato da CliCon – Health, Economics & Outcomes Research per supportare i differenti operatori sanitari (e.g. Regione, ASL, MMG, Specialista) nel processo di monitoraggio dell'aderenza delle modalità prescrittive agli standard

terapeutici predefiniti e di valutazione degli effetti delle azioni finalizzate alla riduzione dello scostamento tra modalità prescrittive e standard terapeutici.

CliCon è una società specializzata nella progettazione e nella realizzazione di analisi di farmacoutilizzazione e di esito fondate su database amministrativi e clinici in collaborazione con le ASL, i MMG ed i Centri Specialistici. Dal 1996, in partnership con numerose ASL e regioni, CliCon ha condotto analisi in diversi ambiti terapeutici, valutando sia i farmaci, territoriali o specialistici, sia i dispositivi medici.

Gli indicatori riportati nel presente Rapporto sono stati calcolati sui dati contenuti nei flussi amministrativi correnti, messi a disposizione da parte di un gruppo selezionato di ASL e Regioni. Il *database* costituito mediante l'uso di tali flussi amministrativi correnti risulta descrittivo di un campione di circa 38,7 milioni di assistibili (il 63,8% della popolazione italiana complessiva), distribuiti geograficamente nelle aree del Nord (67,6%), Centro (45,8%), Sud (68,9%)<sup>11</sup>. In particolare, gli Enti attualmente partecipanti alla costituzione di tale database sono 48, 40 ASL e 8 Regioni, e sono appartenenti alla totalità delle Regioni italiane (Figura 3.6.1).

Di seguito, l'elenco delle differenti ASL e Regioni partecipanti per macro area<sup>12</sup>:

- Area geografica Nord: Azienda USL della Valle d'Aosta (Regione Valle D'Aosta); Regione Piemonte Direzione Sanità (Regione Piemonte); Azienda Sanitaria Locale di Biella (Regione Piemonte); Azienda Sanitaria Locale di Vercelli (Regione Piemonte); ATS Bergamo (Regione Lombardia); ATS Brescia (Regione Lombardia); ATS Brianza - Lecco (Regione Lombardia); ATS Brianza - Monza e Brianza (Regione Lombardia); ATS Pavia (Regione Lombardia); ATS Insubria - Varese (Regione Lombardia); Provincia Autonoma di Bolzano (Regione Trentino-Alto Adige); Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia Autonoma di Trento (Regione Trentino-Alto Adige); Azienda Sanitaria della Regione Veneto (Regione Veneto); Azienda ULSS 20 di Verona (Regione Veneto); Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste (Regione Friuli Venezia Giulia); Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine (Regione Friuli Venezia Giulia); Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 5 "Friuli Occidentale" (Regione Friuli Venezia Giulia); Azienda Sanitaria N° 1 Imperiese (Regione Liguria); Azienda Sanitaria n. 3 Genovese (Regione Liguria); Azienda Unità Sanitaria Locale Piacenza (Regione Emilia Romagna); Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara e Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna di Ferrara (Regione Emilia Romagna); Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna (Regione Emilia-Romagna);
- Area geografica Centro: USL Toscana Nord Ovest - Massa e Carrara (Regione Toscana); USL Toscana Sud Est - Siena (Regione Toscana); USL Toscana Sud Est - Arezzo (Regione Toscana); USL Toscana Sud Est - Grosseto (Regione Toscana); Agenzia Regionale Sanitaria Marche (Regione Marche); Azienda

---

<sup>11</sup> Percentuali calcolate rispetto le relative aree geografiche di appartenenza.

<sup>12</sup> Suddivisione geografica in accordo alla classificazione data dall'Istat.

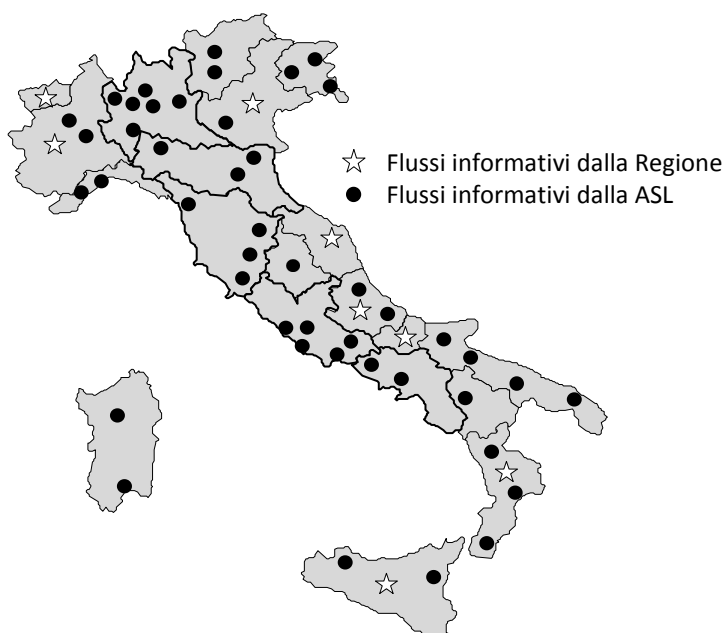


USL Umbria n.2 (Regione Umbria); Azienda USL Roma A (Regione Lazio); Azienda USL Roma D (Regione Lazio), Azienda USL Roma F (Regione Lazio); Azienda Sanitaria Locale di Frosinone (Regione Lazio); Azienda USL Latina (Regione Lazio);

- Area geografica Sud: Regione Abruzzo Centro Regionale Farmacovigilanza (Regione Abruzzo); Azienda Sanitaria Locale n. 2 - Lanciano Vasto Chieti (Regione Abruzzo); Azienda Sanitaria Locale Teramo (Regione Abruzzo); Azienda Sanitaria Regionale del Molise (Regione Molise); Azienda Sanitaria Locale di Caserta (Regione Campania); Azienda Sanitaria Locale Napoli 3 Sud (Regione Campania); Azienda Sanitaria Locale di Potenza (Regione Basilicata); Azienda Sanitaria Locale BAT (Regione Puglia); Azienda Sanitaria Locale Lecce (Regione Puglia); Azienda Sanitaria Locale Foggia (Regione Puglia); Azienda Sanitaria Locale Taranto (Regione Puglia); Regione Calabria Dipartimento Tutela Salute (Regione Calabria); Azienda Sanitaria Provinciale di Cosenza (Regione Calabria); Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria (Regione Calabria); Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro (Regione Calabria); Assessorato Regionale della Salute Regione Sicilia (Regione Sicilia); Azienda Sanitaria Provinciale Catania (Regione Sicilia); Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo (Regione Sicilia); ASL Cagliari (Regione Sardegna); ASL Sassari (Regione Sardegna).

L'età media degli assistibili del campione di ASL e Regioni selezionate è pari a 43,8 anni contro 43,7 anni del dato nazionale. La percentuale di maschi è di 48,5% come il dato nazionale.

**Figura 3.6.1.** Rappresentazione geografica del campione delle ASL e Regioni partecipanti al Rapporto OsMed 2015.



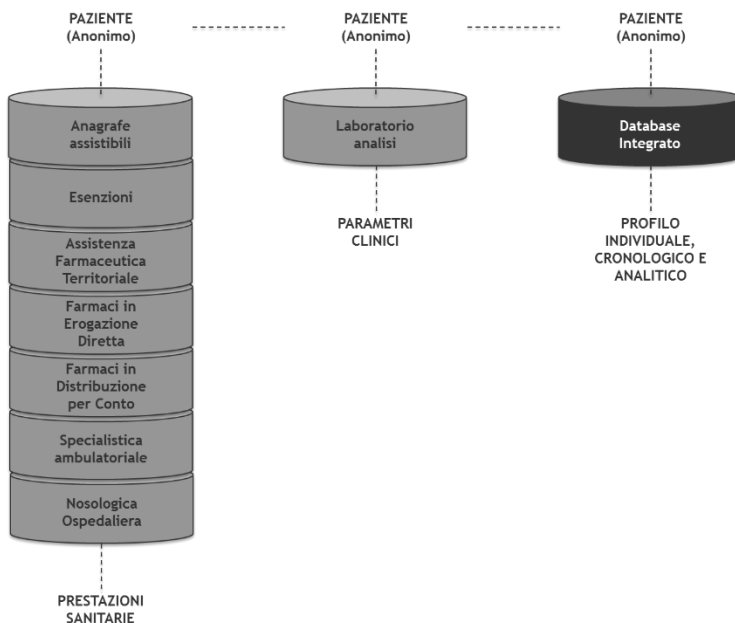
Per ognuna delle ASL e Regioni partecipanti sono stati acquisiti i seguenti flussi amministrativi correnti (Figura 3.6.2):

- anagrafe degli assistibili (incluso il decesso);
- esenzioni per patologia;
- assistenza farmaceutica territoriale;
- farmaci in erogazione diretta;
- farmaci in distribuzione per conto
- schede di dimissione ospedaliera,
- specialistica ambulatoriale.

Per alcune ASL è stato, inoltre, acquisito il flusso del laboratorio analisi.

Gli indicatori di cui al successivo capitolo 4.3 sono stati calcolati dopo la verifica della disponibilità dei dati essenziali richiesti da ogni singolo indicatore per ognuna delle ASL e Regione. Qualora la ASL o Regione non disponesse dei dati essenziali per il calcolo di uno specifico indicatore, la ASL o Regione è stata esclusa dal calcolo di quello specifico indicatore.

**Figura 3.6.2.** Flussi informativi utilizzati per il calcolo degli indicatori sull’appropriatezza d’uso dei farmaci.



I dati acquisiti dai singoli flussi amministrativi correnti sono elencati di seguito: sesso, anno di nascita, data del decesso (dall'anagrafe degli assistibili), confezione di farmaco (codice ATC), data di prescrizione, numero di confezioni, costo per confezione (dall'assistenza farmaceutica territoriale e farmaci in erogazione diretta), data di ammissione, data di dimissione, regime del ricovero (e.g., ordinario, day hospital), stato alla dimissione (e.g., dimesso, trasferito), diagnosi principale (codice ICD9), diagnosi secondarie (codice ICD9), procedura principale (codice ICD9), procedure secondarie (codice ICD9), DRG, tariffa DRG (dalle schede di dimissione ospedaliera), data di esecuzione della prestazione, tipo di prestazione (dalla specialistica ambulatoriale), data dell'accertamento di laboratorio, valore dell'accertamento di laboratorio (dal laboratorio Analisi).

I flussi sono stati integrati attraverso una procedura di *data linkage* sul codice identificativo del paziente (e.g., codice fiscale), permettendo la costruzione di un tracciato individuale, cronologico e dettagliato per ogni singolo assistibile (*patient analytics*). Tale procedura di *data linkage* sul codice identificativo del paziente è stata effettuata dal personale della ASL o della Regione presso la sede della ASL o della Regione stessa.

Il database contiene i dati necessari per il calcolo degli indicatori per i seguenti trattamenti:

- Farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa;
- Farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia;
- Farmaci per il trattamento del diabete mellito;
- Farmaci per il trattamento delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie;
- Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi;
- Farmaci per il trattamento della depressione;
- Farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite;
- Farmaci per il trattamento dell'anemia;
- Farmaci per il trattamento dell'artrite reumatoide;
- Farmaci per il trattamento della psoriasi;
- Farmaci per il trattamento della fibrillazione atriale;
- Farmaci per il trattamento della trombosi venosa profonda (eparine a basso peso molecolare).

Per tutte le aree terapeutiche sono stati impiegati i dati di farmacoutilizzazione conseguenti all'erogazione in ambito territoriale, ovvero ogni medicinale dispensato sia in regime di assistenza convenzionale, sia in distribuzione diretta e per conto. La conoscenza del volume complessivo di spesa per categoria terapeutica e delle modalità d'uso delle relative prescrizioni da parte del singolo assistibile (rispetto a standard predefiniti) è essenziale per un'attività di controllo di gestione. In questa prospettiva, i flussi amministrativi correnti costituiscono la fonte informativa più adeguata, in quanto comprendono l'intero ammontare delle prescrizioni (e, quindi, della spesa farmaceutica) e delle prestazioni assistenziali a carico del Servizio Sanitario; inoltre, attraverso la riconducibilità delle prescrizioni sul paziente, offrono la possibilità di "spiegarne" la qualità d'impiego attraverso il confronto con standard predefiniti di percorso assistenziale.

Nell'ambito del progetto Health-DB, tra gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti sono inclusi sia quelli di *aderenza alle modalità d'uso dei*

*farmaci* (e.g., l'uso continuativo dei farmaci nei trattamenti cronici), sia quelli di *aderenza alle indicazioni terapeutiche dei farmaci* (e.g., la prescrizione dei farmaci con specifica indicazione per la tipologia di paziente considerato). Gli indicatori di aderenza progettati e calcolati nel progetto Health-DB si caratterizzano per un cambio di prospettiva nella misurazione e nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva rispetto ai più tradizionali indicatori di consumo. Essi, infatti, si caratterizzano per una tendenza a ribaltare la prospettiva di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva dal consumo di farmaci alle modalità d'uso dei farmaci sul paziente.

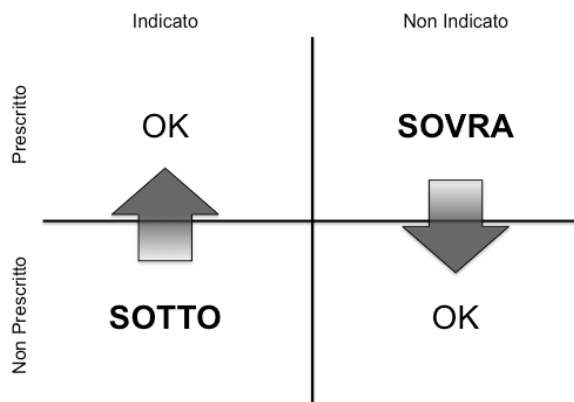
Gli indicatori di aderenza progettati e calcolati nel progetto Health-DB sono stati selezionati rispondendo a due principali obiettivi: l'uno di *opportunità terapeutica* e l'altro di *sostenibilità finanziaria*. In particolare, rispetto a:

1. *l'opportunità terapeutica* (individuale o collettiva) ogni indicatore è stato selezionato sulla base del fatto che il suo incremento è strettamente associato ad un miglioramento dello stato di salute del paziente (e.g., una modalità prescrittiva conforme alle raccomandazioni terapeutiche aumenta la probabilità di conseguire un esito terapeutico favorevole) o ad un efficientamento delle risorse allocate (e.g., una modalità prescrittiva conforme alle raccomandazioni terapeutiche diminuisce la probabilità di ricorso all'uso di altre prestazioni, quali gli accertamenti diagnostici, il trattamento degli effetti indesiderati, gli accessi ospedalieri, e, quindi, diminuisce il costo complessivo di gestione del paziente). In altri termini, la selezione degli indicatori è stata effettuata su base clinica, poiché gli indicatori sono funzionali al miglioramento dell'esito clinico, e su base economica, in quanto gli indicatori sono funzionali alla riduzione del costo di gestione del paziente e non solo del prezzo del farmaco);
2. *la sostenibilità finanziaria*, l'insieme degli indicatori è stato selezionato sulla base del fatto che risultino *iso-risorse* all'interno del *perimetro* della spesa farmaceutica (o, al limite, dei costi variabili, quali le prestazioni specialistiche). Tutti gli indicatori selezionati sono convenienti nel medio periodo, in quanto il miglioramento dell'esito comporta una riduzione degli eventi acuti successivi, delle ospedalizzazioni, e, quindi, dei costi complessivi di gestione del paziente. Poiché il nostro Servizio Sanitario Nazionale è caratterizzato da vincoli di bilancio nel breve periodo e non è in grado di sostenere una crescita non controllata della spesa farmaceutica, gli indicatori sono stati selezionati in modo tale da identificare, secondo la logica della matrice sottostante, sia le aree di *sotto-spesa* (e.g., la discontinuità terapeutica nei trattamenti cronici), sia quelle di *sovra-spesa* (e.g., l'uso di molecole inutilmente potenti, e costose, nei pazienti a ridotta severità di malattia) (Figura 3.6.3). Ciò, al fine di risultare *iso-risorse* all'interno del perimetro della spesa farmaceutica.

Ovviamente, a seguito di un miglioramento dei risultati di tali indicatori e ad un processo di ri-allocazione delle risorse dalla sovra- alla sotto-spesa, qualora il saldo tra le aree in cui è necessario incrementare la spesa (*aree di sotto-spesa*) e quelle in cui è possibile ridurre la spesa (*aree di sovra-spesa*) fosse positivo, allora sarebbe opportuno prendere in considerazione politiche di limitazione della rimborsabilità, oppure di incremento del budget.

Deve essere segnalato, infine, che l'insieme ed il contenuto di tali indicatori progettati e calcolati nel progetto Health-DB è in fase di ulteriore sviluppo e perfezionamento, sia a fronte della progressiva inclusione di altri flussi informativi, sia di miglioramenti nella logica di progettazione, che nella completezza dei comportamenti prescrittivi analizzati e nella metodologia di calcolo.

**Figura 3.6.3** L'utilità degli indicatori di percorso nel processo di razionalizzazione della spesa farmaceutica.



### **Titolarietà e modalità di trattamento dei dati**

In ottemperanza alla normativa sulla *privacy* (D.lgs. 196/03 e successive modificazioni), il codice identificativo dell'assistito è stato criptato presso la sede della ASL da parte del suo personale e al soggetto incaricato al trattamento di tali dati ai fini dell'elaborazione dei dati (CliCon S.r.l.) non è stato fornito alcun riferimento dal quale fosse possibile risalire, in modo diretto o indiretto, all'identità del paziente. CliCon, attraverso la stipula di apposita convenzione con ogni ASL o Regione partecipante, risulta il soggetto incaricato al trattamento dei dati di cui ogni singola ASL è titolare. Tutti i risultati delle analisi sono stati prodotti solo ed esclusivamente in forma aggregata e in modo non attribuibile al singolo paziente.

## **NOTA METODOLOGICA**

Nel confrontare le diverse edizioni del Rapporto è opportuno tenere conto che nel redigere i Rapporti nazionali vengono effettuate sistematicamente operazioni di aggiornamento delle informazioni registrate nel datawarehouse OsMed, che possono comportare lievi differenze nei valori (di spesa, di consumo, di esposizione) pubblicati in precedenza in altri Rapporti nazionali. Queste attività di aggiornamento possono derivare dalla definizione di nuove DDD da parte dell'OMS, dalla precisazione di dati precedentemente non disponibili (ad esempio dati di popolazione aggiornati), da controlli effettuati sulla base di nuovi flussi di dati. La scelta operata nel redigere ogni anno il Rapporto nazionale è stata quella di produrre, contestualmente alle elaborazioni di riferimento all'anno di interesse, anche gli eventuali aggiornamenti di dati relativi ai quattro anni precedenti, in modo da consentire una lettura "auto-consistente" del Rapporto.

## **Sezione 4**

# **Appropriatezza d'uso dei farmaci: profili prescrittivi e di utilizzazione**

## 4.1 Definizioni

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco è stato dimostrato essere efficace e, più in generale, all'interno delle indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento). Generalmente, l'appropriatezza è valutata mediante *l'analisi della variabilità prescrittiva e/o dell'aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti*.

Nel primo caso, la variabilità prescrittiva è solitamente espressa in termini di volumi (DDD per 1.000 abitanti/die) oppure di spesa (spesa pro-capite) ed evidenzia lo scostamento delle unità in valutazione rispetto alla media del contesto di valutazione: le Regioni nel contesto nazionale, le Aziende Sanitarie Locali (ASL) nel contesto regionale, i singoli Medici Specialisti o di Medicina Generale nel contesto locale.

Tuttavia, si deve ricordare che se la variabilità prescrittiva (in eccesso o in difetto rispetto alla media di riferimento) non spiegata indica potenziali problemi di appropriatezza, una maggiore omogeneità rispetto alla media non è di per sé sinonimo di appropriatezza prescrittiva.

Per definire l'appropriatezza prescrittiva in senso stretto sono necessarie analisi che permettano di confrontare le modalità prescrittive con standard predefiniti (analisi dell'aderenza). L'importanza di tali analisi appare giustificata da alcune principali considerazioni:

- La scarsa aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti (e.g.: la continuità terapeutica nei trattamenti cronici) è la principale causa di non efficacia della terapia farmacologica e rappresenta, di conseguenza, un fattore modificabile essenziale per il miglioramento dello stato di salute del paziente (esito clinico) e la ottimizzazione del consumo di risorse sanitarie (esito economico);<sup>1,2,3</sup>
- L'aderenza al trattamento e, più in generale, il trasferimento delle evidenze scientifiche in pratica clinica, risulta generalmente insoddisfacente e, soprattutto, non presenta un andamento di significativo miglioramento negli ultimi anni ancorché l'attenzione verso tale problematica sia diffusa ed in aumento.<sup>4,5</sup>

Per gli scopi del presente Rapporto, per *aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti*, si intende sia *l'aderenza alle modalità d'uso dei farmaci* (e.g., l'uso continuativo dei farmaci nei trattamenti cronici) sia *l'aderenza alle indicazioni terapeutiche* (e.g., la prescrizione dei farmaci con specifica indicazione per la tipologia di paziente considerato).

---

<sup>1</sup> Sokol MC et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-30.

<sup>2</sup> World Health Organization. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003.

<sup>3</sup> Osterberg L. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.

<sup>4</sup> Rapporto nazionale, anno 2013. L'uso dei farmaci in Italia. In: *Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento*.

<sup>5</sup> World Health Organization. *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva: World Health Organization 2003.



## Indicatori di prescrizione, di consumo e di aderenza

Gli *indicatori di prescrizione*, che descrivono la variabilità prescrittiva del medico nelle diverse condizioni cliniche o di malattia in termini di prevalenza di pazienti, gli *indicatori di consumo*, che descrivono la variabilità nell'utilizzazione dei medicinali in termini di volumi o di spesa e gli *indicatori di aderenza*, descrittivi dell'aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti, possono essere considerati tutti come strumenti essenziali nel processo di governo della spesa farmaceutica. Proprio al fine di individuare i fenomeni in grado di spiegare la variabilità prescrittiva, gli indicatori di aderenza sono un necessario completamento nell'interpretazione dei risultati descritti attraverso indicatori di prescrizione e consumo. Di seguito, sono approfonditi alcuni elementi a supporto dell'utilità di estendere le attività di valutazione anche agli indicatori di aderenza (Figura 4.1.1.).<sup>6</sup>

1. *Correlazione agli esiti clinici.* L'aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti, intese come quelle modalità prescrittive per cui esiste una raccomandazione scientifica, è un fattore positivamente associato al miglioramento dello stato di salute del paziente (esiti clinici) e alla ottimizzazione/minimizzazione del consumo di risorse sanitarie (esito economico). In altri termini, l'incremento dell'aderenza, cioè la riduzione dello scostamento tra pratica clinica e raccomandazioni terapeutiche, è associata ad un miglioramento degli indicatori di esito. Ciò rende gli indicatori di aderenza una "proxy", correlabile agli indicatori di esito, disponibile in "corso di trattamento" e funzionale ad eventuali aggiustamenti del percorso. Al contrario, gli indicatori di consumo non sono caratterizzati per una correlazione con gli esiti clinici ed economici, di conseguenza, la loro variazione, in aumento o in diminuzione, non è di per sé associabile ad una maggior probabilità di esito terapeutico favorevole.
2. *Razionalizzazione delle risorse.* Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti offrono una spiegazione qualitativa della spesa sostenuta, evidenziando le modalità attraverso cui tale spesa è stata sostenuta. Di conseguenza, tali indicatori tenderanno a identificare le *aree di sotto-utilizzo*, in cui esiste raccomandazione, ma non c'è stata prescrizione (e.g., la ridotta continuità terapeutica nei trattamenti cronici) e, al contempo, le *aree di sovra-utilizzo* delle terapie, in cui, al contrario, non esiste raccomandazione, ma c'è prescrizione (l'uso di molecole inutilmente potenti e costose nei pazienti a ridotta severità di malattia). Qualificando la spesa rispetto alle modalità prescrittive, gli indicatori di aderenza evidenziano aree di risparmio nel breve periodo, nell'ambito della modalità prescrittiva e nella spesa farmaceutica, e nel medio e lungo periodo, nell'ambito del decorso dello stato di salute e del costo complessivo di gestione del paziente.
3. *Commisurazione del fabbisogno.* Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti offrono la possibilità di calcolare un fabbisogno per la copertura dell'area terapeutica di riferimento. Noto il valore attuale degli indicatori

---

<sup>6</sup> Degli Esposti L. L'equilibrio tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica. Dagli indicatori di consumo (variabilità prescrittiva) agli indicatori di percorso (aderenza al trattamento). *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione* 2014; 6(2).

di aderenza, fissato un valore obiettivo e quantificata la spesa attuale per la categoria di farmaci di riferimento è possibile stimare l'impatto sulla spesa farmaceutica per la categoria di farmaci di riferimento nell'ipotesi in cui gli indicatori di aderenza passassero dal valore attuale al valore obiettivo. Tale aspetto appare di fondamentale importanza ai fini della commisurazione del fabbisogno rispetto agli obiettivi assistenziali. Risulta, inoltre, essenziale in quanto gli indicatori di variabilità prescrittiva, fissando un benchmark rispetto ad un trend storico o a zone di riferimento, rischiano di fissare dei valori di riferimento non necessariamente commisurati al soddisfacimento dei bisogni assistenziali (eg, si possono verificare situazioni di consumi in calo, ma comunque in eccesso rispetto al bisogno assistenziale o, per contro, situazioni di consumi in aumento, ma comunque in difetto rispetto al bisogno assistenziale).

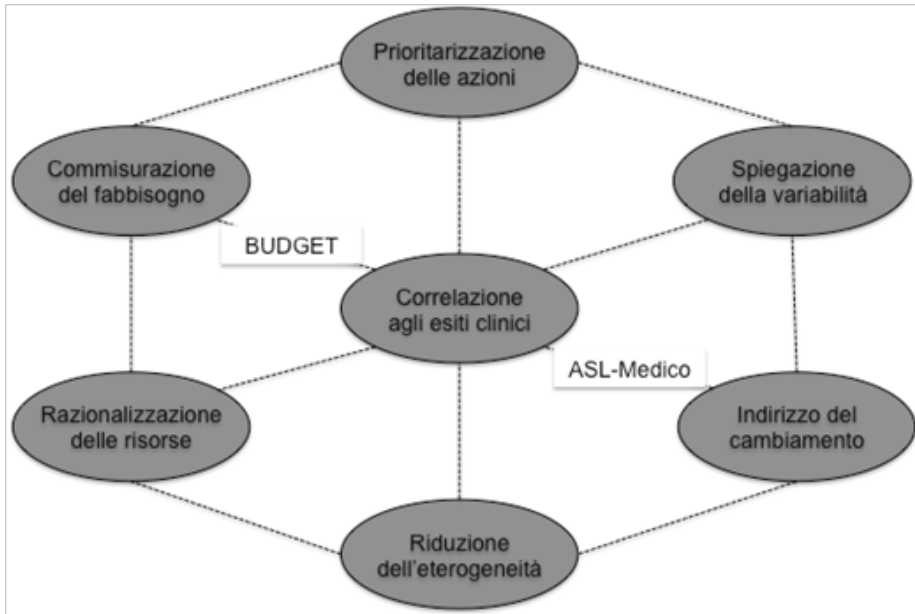
4. *Prioritarizzazione degli interventi.* Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti descrivono la situazione attuale e la situazione raccomandata. Con ciò esprimono, in misura immediata e quantificata, la distanza tra situazione attuale e situazione ideale e, quindi, la priorità di intervento. Data la molteplicità di aree terapeutiche, un "sistema di controllo" o, utilizzando una terminologia economica, una *dashboard* appare utile per avere gli elementi empirici per giudicare la criticità di una situazione e, conseguentemente, l'importanza relativa di attribuzione delle risorse. Risulta possibile stimare il beneficio ottenibile dal miglioramento dei differenti indicatori rispetto al complesso degli indicatori di aderenza calcolabili, considerando l'elasticità che il miglioramento di tali indicatori potrebbe determinare sulla spesa per la categoria di farmaci di riferimento e ponderando per il volume della spesa per la categoria di farmaci di riferimento,.
5. *Spiegazione della variabilità.* Come riportato in precedenza "se una variabilità prescrittiva non spiegata indica potenziali problemi di appropriatezza, una maggiore omogeneità rispetto alla media non è di per sé sinonimo di appropriatezza prescrittiva". L'assenza di una correlazione tra indicatori di consumo e indicatori di aderenza (e di esito) implica una difficoltà interpretativa ed operativa per l'operatore (e.g., il medico o l'amministratore); Interpretativa, perché una variabilità rispetto alla media non spiega il motivo della variabilità stessa e non implica necessariamente un comportamento prescrittivo non appropriato; Operativa, perché una variabilità rispetto alla media, senza una specificazione dei motivi di tale variabilità, non suggerisce all'operatore la tipologia dell'errore e, conseguentemente, le adeguate azioni correttive.
6. *Indirizzo del cambiamento.* La possibilità di disporre, in modo periodico, di indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti rappresenta una forma di *audit* clinico. Gli indicatori di aderenza, misurando il grado di scostamento tra modalità prescrittive e standard predefiniti sulla base delle raccomandazioni scientifiche, si configurano come uno strumento attraverso cui l'operatore identifica il *benchmark* terapeutico di riferimento e valuta il proprio scostamento. Ciò rappresenta un meccanismo di abbattimento dell'eterogeneità prescrittiva tra operatori in condizioni di pazienti con caratteristiche omogenee e, quindi, omogeneamente trattabili. Gli indicatori di consumo, al contrario, non esprimendo un riferimento terapeutico, rischiano di aumentare il numero delle modalità e dei

comportamenti prescrittivi e di non garantire un'uniformità di trattamento su pazienti con analoghe condizioni cliniche.

7. *Riduzione dell'eterogeneità*. Gli indicatori di aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti identificano, per definizione, un *benchmark*. Ciò comporta due principali implicazioni: l'una sulla centralità e l'altra sull'efficacia del processo di governo. In primo luogo, stabilendo un riferimento in termini di modalità prescrittiva, l'indicatore limita potenziali differenze tra gli operatori e tende a garantire un comportamento omogeneo (tendente al *benchmark*) rispetto alle forme di accesso alle cure (e.g., uno stesso obiettivo di consumo fissato per differenti regioni potrebbe essere conseguito in modo non uniforme). In secondo luogo, stabilendo un riferimento in termini di modalità prescrittiva, si solleva l'operatore dalla responsabilità di definire in autonomia le strategie terapeutiche da adottare (e.g., un Medico, di fronte ad un obiettivo di consumo, potrebbe incontrare difficoltà nell'identificare i comportamenti prescrittivi utili al raggiungimento dell'obiettivo).

La combinazione di alcune di queste caratteristiche rendono gli indicatori di aderenza uno strumento decisionale. In particolare, (1) la correlazione con gli esiti clinici, (2) la razionalizzazione delle risorse, (3) la commisurazione del fabbisogno e (4) la prioritizzazione delle risorse possono essere strumentali ai fini delle *attività di budget*. O anche, (1) la correlazione con gli esiti clinici, (5) la spiegazione della variabilità, (6) l'indirizzo del cambiamento e (7) la riduzione dell'eterogeneità possono essere strumentali ai fini delle discussioni tra Aziende Sanitarie Locali e Medici in merito all'appropriatezza prescrittiva.

**Figura 4.1.1.** Razionale al cambiamento di prospettiva dagli indicatori di consumo agli indicatori di percorso



## 4.2. Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale<sup>7</sup>

### Farmaci per la prevenzione del rischio cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nel mondo ed in Europa esse sono responsabili di oltre 4 milioni di morti ogni anno, pari al 46% di tutti i decessi (42% negli uomini e 51% nelle donne). Sebbene i tassi di mortalità per patologie cardiovascolari si stiano riducendo negli ultimi anni, le ospedalizzazioni per queste condizioni sono aumentate in diversi Paesi ed anche in Italia come dimostrano i dati Health Search - IMS LPD, si è registrato un aumento di queste patologie. Tra il 2004 e il 2014, infatti, la prevalenza di ipertensione arteriosa è aumentata dal 18,2% al 26,7%, quella delle malattie ischemiche cardiache dal 2,9% al 4,0%, quella dell'ictus (ischemico ed emorragico) dal 1,7% al 3,8% ed infine la prevalenza dello scompenso cardiaco congestizio è passata dallo 0,8% all'1,3%.

<sup>7</sup> Questa sezione è stata curata dalla Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie che è responsabile, in via esclusiva, dell'attendibilità delle informazioni, delle analisi e degli indicatori contenuti nel presente rapporto e dichiara, inoltre, di essere titolare dei diritti a essi relativi, ovvero di aver ottenuto le dovute autorizzazioni per la loro utilizzazione nel caso in cui i dati utilizzati ai fini delle analisi e al calcolo degli indicatori siano di titolarità di terzi.

Il costo annuo delle patologie cardiovascolari nell'Unione Europea è pari a 196 miliardi di euro di cui il 54% è imputabile a costi sanitari diretti, il 24% alla perdita di produttività ed il 22% a costi connessi ai familiari (o informal carer) che si prendono cura di questi pazienti. In Italia, secondo i dati del 2014, le patologie cardiovascolari comportano un costo totale di 18,3 miliardi di euro di cui 14 miliardi a carico del Sistema Sanitario Nazionale. Purtroppo tali cifre sembrano destinate ad aumentare notevolmente fino ad arrivare ai 23 miliardi di euro previsti per il 2020.

L'80% degli eventi cardiovascolari che insorgono prima dei 75 anni è prevenibile, pertanto, tutte le più autorevoli linee guida indicano come prioritaria la correzione dello stile di vita e dell'alimentazione poiché abitudine tabagica, dieta scorretta, sedentarietà ed eccessivo consumo di alcool sono considerati quali principali fattori di rischio modificabili per i disturbi cardiovascolari. Si stima, infatti, che la sola correzione dello stile di vita consentirebbe una riduzione della mortalità di oltre il 50%. L'introduzione di una adeguata terapia farmacologica, a fronte, se possibile, di una avvenuta correzione dei fattori di rischio modificabili, permetterebbe una riduzione della mortalità per disturbi cardiovascolari del 40%.

L'**ipertensione arteriosa**, secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), interessa circa 16 milioni di cittadini italiani di entrambi i sessi rappresentando il principale fattore di rischio modificabile per malattie coronariche, ictus cerebrale, scompenso cardiaco ed insufficienza renale. L'OMS ha indicato tra gli obiettivi del "Piano globale d'azione per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili 2013-2020", la riduzione del 25% della prevalenza d'ipertensione arteriosa, al fine di contribuire a ridurre del 25%, entro il 2025, il numero di morti premature causate da malattie non trasmissibili.

Considerata l'elevata prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione generale, l'eterogeneità dei pazienti ipertesi, a parità di valori pressori, e la disponibilità di molteplici strategie terapeutiche antipertensive, l'AIFA, in collaborazione con la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA), ha sviluppato e reso pubblico nel settembre 2015 un algoritmo decisionale volto al miglioramento dell'appropriatezza e della razionalizzazione d'uso dei farmaci antipertensivi. Questo strumento si basa sulle linee guida internazionali che raccomandano di intraprendere la terapia farmacologica, contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita, nei soggetti con pressione arteriosa (PA)  $\geq 160/100$  mmHg. Tuttavia, in presenza di un elevato rischio cardiovascolare, oppure nei soggetti in cui le modifiche dello stile di vita appaiono insufficienti, le linee guida raccomandano di iniziare la terapia farmacologica con PA  $\geq 140/90$  mmHg.

I farmaci antipertensivi, sebbene nei trial clinici abbiano dimostrato un buon profilo di efficacia, non sempre consentono il raggiungimento di un adeguato controllo pressorio nella pratica clinica, soprattutto nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (soggetti affetti, ad esempio, da coronaropatia, obesità, diabete mellito, dislipidemia). Come riportato dallo studio osservazionale EUROSPIRE IV, condotto in 24 Paesi europei, il controllo dei fattori di rischio, compresa la pressione arteriosa, nella gran parte dei pazienti con patologie coronariche, è tuttora inadeguato ed eterogeneo nelle diverse realtà prese in esame.

E' ormai accertato come la corretta terapia dell'ipertensione arteriosa, oltre a prevenire numerose morti per cause cardiovascolari, consenta un forte risparmio di risorse economiche. Nonostante questo però, la quota di soggetti ipertesi non trattati adeguatamente risulta tutt'oggi elevata; ciò sembrerebbe principalmente dovuto alla mancata aderenza alla terapia antipertensiva prescritta dal medico. Infatti, come riportato da diversi studi, alcuni dei quali riferiti alla realtà italiana, la quota di pazienti che assume un trattamento antipertensivo in maniera continuativa è alquanto bassa e senza sostanziali differenze tra i diversi farmaci disponibili per un dato principio attivo. Pertanto, la mancata aderenza, oltre ad esporre il paziente a possibili effetti collaterali senza raggiungere un adeguato controllo pressorio, è in grado di incidere fortemente sui costi sanitari a causa del conseguente aumento di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e/o per gli ulteriori trattamenti farmacologici che si rendessero necessari per il peggioramento della patologia cardiovascolare preesistente.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di ipertensione:** numero di pazienti con diagnosi di ipertensione **[numeratore]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore]**.
- **Prevalenza di ipertensione e patologie concomitanti:** numero di pazienti con diagnosi di ipertensione essenziale senza patologie concomitanti (nelle tabelle indicata ipertensione NA) e con diagnosi di diabete mellito o scompenso cardiaco o malattia renale cronica o malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) **[numeratori]**, sul totale della popolazione con diagnosi di ipertensione o sul totale della popolazione assistibile **[denominatori]**.
- **Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi:** numero di pazienti in trattamento con farmaci antipertensivi **[numeratore]**, sul totale dei pazienti ipertesi senza e con diagnosi di diabete mellito o scompenso cardiaco o malattia renale cronica o malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) **[denominatori]**.
- **Distribuzione dei valori di pressione arteriosa, abitudine al fumo, BMI e colesterolo LDL** (valori registrati negli ultimi 12 mesi) **[numeratori]** tra i soggetti affetti da ipertensione con almeno un valore registrato nell'anno, suddivisi tra coloro che avevano un trattamento antipertensivo e coloro senza trattamento **[denominatori]**.
- **Aderenza al trattamento con antipertensivi:** numero di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore/molecola >290/anno) al trattamento con farmaci antipertensivi **[numeratore]**, sul totale dei soggetti ipertesi in trattamento antipertensivo senza e con diagnosi di diabete mellito o scompenso cardiaco o malattia renale cronica o malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) **[denominatori]**.

#### **Bibliografia di riferimento**

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J. 2014;35:2929.
2. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J. 2006;27:1610-9.
3. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013–2020 URL: [http://www.who.int/nmh/events/ncd\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/) (ultimo accesso Febbraio 2016).

4. AIFA & Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA). Algoritmo terapeutico per l'ipertensione arteriosa. URL: <https://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/271255/lang/it/newtest/Y> (ultimo accesso Febbraio 2016).
5. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635-701.
6. NICE Guideline [CG127]. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127> (ultimo accesso Febbraio 2016).
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(28):2159-219.
8. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2015 Feb 16.
9. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med.* 2015 Jan 29;372(5):447-55.
10. Mennini FS, Marcellusi A, von der Schulenburg JM, et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ.* 2015 Jan;16(1):65-72.
11. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120:1598-605.
12. Corrao G, Soranna D, La Vecchia C, et al. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *J Hypertens.* 2014 May;32(5):1146-53.
13. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, et al. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension.* 2015 Oct;66(4):742-9.

La Tabella 4.2.1 riporta le stime di prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione assistibile in carico ai MMG. In generale la prevalenza di patologia è stata pari al 28,0%; assimilabile a quanto presente in letteratura per i paesi occidentali (30-40% della popolazione generale). La prevalenza risulta superiore nelle regioni del Sud e Isole (29,5%) rispetto al Nord (27,2%) e Centro (27,0%). Inoltre, tale prevalenza è maggiore tra le donne (28,4%) rispetto agli uomini (27,5%) e cresce all'aumentare dell'età, raggiungendo il 66,8% tra gli ultra 75enni.

I casi di ipertensione arteriosa essenziale non associata a patologie cardiovascolari (ipertensione NA) sono quelli di più frequente riscontro nella popolazione presa in esame in questa analisi, con una prevalenza del 18,0%, seguiti dai casi di ipertensione arteriosa concomitante a diabete mellito (3,2%) e da quelli di ipertensione associata a malattie cardiovascolari (3,0%).

La prevalenza d'uso dei farmaci antipertensivi nei soggetti con ipertensione arteriosa si è attestata al 78,8% al Centro e al Sud e nelle isole, mentre al Nord la percentuale è risultata pari al 77,1% (Tabella 4.2.2). Nella popolazione con ipertensione NA, cioè non associata alle patologie CV, si è riscontrata una prevalenza d'impiego di questi farmaci più bassa (73,8%), rispetto a quella rilevata nei pazienti con patologie concomitanti (con percentuali superiori all'84%). Questi risultati potrebbero essere imputabili, rispettivamente, a quei

soggetti con ipertensione NA non trattata farmacologicamente (in particolare nelle fasi iniziali), ed alla maggiore severità clinica dei pazienti con patologie concomitanti che rende "obbligatorio" il trattamento farmacologico.

L'analisi delle singole categorie terapeutiche prescritte (Tabella 4.2.3) ha evidenziato come gli ACE-inibitori siano i farmaci maggiormente impiegati (34,6% dei soggetti con ipertensione), seguiti da sartani (30,5%) e dai beta-bloccanti (30,4%), mentre, il 41,4% dei soggetti con ipertensione arteriosa è risultato in trattamento con combinazioni di più farmaci antipertensivi. L'impiego di tutte le classi di farmaci considerate è risultato più elevato tra i soggetti con patologia associata rispetto a quello rilevato tra i soggetti affetti da ipertensione NA. Inoltre, la quota dei soggetti in trattamento con combinazioni di farmaci antipertensivi ha raggiunto il 67,5% tra i soggetti affetti contemporaneamente da ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco.

Se si osservano alcune caratteristiche cliniche dei soggetti affetti da ipertensione arteriosa raccolte dai MMG (Tabella 4.2.4), si nota come la quota di pazienti con valori pressori e di BMI più elevati sia più alta nella popolazione in trattamento rispetto a quella senza trattamento farmacologico. Al contrario, i livelli di colesterolo LDL sono risultati più elevati nei soggetti senza alcun trattamento rispetto a quelli in trattamento farmacologico. Tali differenze suggerirebbero che i MMG, in accordo con le linee guida esistenti, tenderebbero a intraprendere la terapia farmacologica nei soggetti con profilo di rischio più elevato e nei quali le modifiche dello stile di vita sarebbero difficilmente applicabili. Tuttavia, occorre precisare che questi dati si riferiscono solo alla quota di campione che presenta, nell'anno, almeno una registrazione del parametro pressorio (PA), pertanto è plausibile che risenta dei numerosi dati mancanti per le diverse variabili analizzate. Inoltre, è da precisare che l'interpretazione di questo risultato si riferisce a soggetti prevalenti per i quali le misurazioni possono essere avvenute in periodi molto differenti del loro decorso clinico e terapeutico.

Tra i soggetti affetti da ipertensione arteriosa, l'aderenza al trattamento è risultata pari al 64,1% (Tabella 4.2.5). Analizzando tale parametro in presenza di eventuali patologie concomitanti, si nota come i soggetti con diabete mellito siano risultati aderenti nel 69,8% dei casi, seguiti da quelli con malattia renale cronica (68,3%), con scompenso cardiaco (66,4 %) e con malattie cardiovascolari (65,4%). Tra i soggetti con ipertensione essenziale non associata (NA), la quota di aderenza al trattamento è risultata pari al 61,2%, pertanto inferiore a quella rilevata tra i soggetti con altre patologie concomitanti. Per quanto concerne la distribuzione geografica, i soggetti residenti al Centro e al Sud, comprese le Isole, sono risultati maggiormente aderenti al trattamento per tutte le condizioni cliniche studiate rispetto a quelli residenti al Nord, con la sola eccezione del caso dell'ipertensione arteriosa associata a scompenso cardiaco, condizione per la quale l'aderenza maggiore è stata rilevata al Nord Italia. Gli uomini hanno presentato una maggiore aderenza rispetto alle donne (66,9% vs 61,7%) e, in linea con quanto emerso da diversi studi, l'aderenza è risultata maggiore all'aumentare dell'età, con una flessione dopo i 75 anni. L'analisi effettuata per le diverse classi terapeutiche ha evidenziato come circa il 62% dei soggetti in trattamento con ACE-inibitori e sartani sia aderente alla terapia, seguito dai pazienti trattati con calcio antagonisti risultati aderenti nel 56,1% dei casi. Al contrario, diuretici e beta-bloccanti hanno fatto registrare percentuali di aderenza più basse (uguali o inferiori



al 30%). Tale risultato potrebbe essere legato sia alla difficoltà di studiare questi farmaci mediante la DDD (che non sempre rappresenta la dose realmente impiegata), sia ai possibili eventi avversi di questi farmaci. Infine, valori di aderenza più elevati (72,7%) sono stati registrati in presenza di combinazioni di antipertensivi, probabilmente a causa della necessità di garantire proprio ai pazienti più compromessi, che verosimilmente necessitano di una terapia di combinazione, l'efficacia di tali trattamenti.

**Tabella 4.2.1.** Prevalenza di ipertensione e di patologie concomitanti<sup>^</sup> nella popolazione assistibile

	<i>I</i> ipertensione	<i>I</i> ipertensione NA*	<i>D</i> iabete mellito	<i>M</i> alattie CV	<i>S</i> compenso cardiaco	<i>M</i> alattia renale cronica
	<b>Prevalenza (%)</b>					
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>						
Nord	27,2	18,0	2,8	3,1	0,3	0,8
Centro	27,0	17,5	3,2	2,9	0,2	0,8
Sud e isole	29,5	18,2	3,7	3,0	0,2	1,0
<b>ANALISI PER GENERE</b>						
Maschi	27,5	16,9	3,2	3,3	0,2	0,8
Femmine	28,4	18,9	3,2	2,8	0,3	0,9
<b>ANALISI PER ETA'</b>						
≤45	4,2	3,8	0,2	0,1	0,0	0,1
46-65	30,4	23,7	3,1	2,0	0,1	0,5
66-75	58,6	34,6	8,6	7,2	0,4	1,7
>75	66,8	31,3	7,7	10,9	1,3	3,5
<b>Totale</b>	28,0	18,0	3,2	3,0	0,2	0,9

Malattie CV: malattie cardiovascolari

\*nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella; ^ le categorie non sono mutuamente esclusive

**Tabella 4.2.2.** Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi tra i soggetti affetti da ipertensione con e senza patologie concomitanti<sup>^</sup>

	<b>I</b> ipertensione	<i>I</i> ipertensione NA*	<i>D</i> iabete <i>m</i> ellito	<i>M</i> alattie <i>CV</i>	<i>S</i> compenso <i>cardiaco</i>	<i>M</i> alattia <i>renale</i> <i>cronica</i>
	<b>Prevalenza d'uso (%) di antipertensivi</b>					
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>						
Nord	77,1	73,1	83,7	86,1	81,1	83,5
Centro	78,8	75,4	83,5	86,5	83,6	82,0
Sud e isole	78,8	74,0	84,7	86,6	85,5	86,3
<b>ANALISI PER GENERE</b>						
Maschi	76,4	70,8	82,8	86,4	82,0	84,2
Femmine	79,5	76,3	85,3	86,2	83,5	84,6
<b>ANALISI PER ETA'</b>						
≤45	42,2	40,2	58,6	70,1	73,9	66,7
46-65	73,3	70,6	80,6	84,4	84,8	81,1
66-75	85,3	82,8	88,0	89,2	87,7	88,1
>75	84,2	82,9	85,2	85,7	81,5	85,1
<b>Totale</b>	78,1	73,8	84,1	86,3	82,9	84,4

\* nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella; <sup>^</sup> le categorie non sono mutuamente esclusive

**Tabella 4.2.3.** Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antipertensivi tra i soggetti affetti da ipertensione con e senza patologie concomitanti<sup>^</sup>

	<b>Ipertensione</b>	<i>Ipertensione NA*</i>	<i>Diabete mellito</i>	<i>Malattie CV</i>	<i>Scompenso cardiaco</i>	<i>Malattia renale cronica</i>
	<b>Prevalenza d'uso (%)</b>					
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>						
ACE-inibitori** (C09A, C09B)	34,6	32,0	37,9	40,8	37,0	35,8
Sartani** (C09C, C09D)	30,5	27,9	37,3	32,9	26,2	35,6
Beta-bloccanti** (C07)	30,4	25,5	29,4	43,5	49,1	31,6
Calcio antagonisti (C08)	20,4	16,4	24,8	27,2	17,7	28,4
Diuretici (C03)	18,1	12,3	18,8	22,7	61,3	29,1
Altri antipertensivi*** (C02)	5,4	4,0	7,4	5,9	4,8	9,3
Combinazioni	41,4	32,6	47,6	57,1	67,5	53,3

\* nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella; \*\* incluse le associazioni fisse; \*\*\* non in combinazione;

<sup>^</sup> le categorie non sono mutualmente esclusive

**Tabella 4.2.4.** Distribuzione di pressione arteriosa, fumo, BMI e colesterolo LDL tra i pazienti con ipertensione sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento

	<i>Ipertensione NA*</i>	<i>In trattamento antipertensivo</i>	<i>Senza trattamento antipertensivo</i>
	<b>Distribuzione (%)</b>		
<b>PRESSIONE ARTERIOSA</b>			
<140/90 mmHg	60,9	60,5	65,2
140-159/90-99 mmHg	30,2	30,2	29,3
160-179/100-109 mmHg	7,3	7,6	4,8
≥180/110 mmHg	1,6	1,7	0,8
<b>FUMO</b>			
Si	22,2	21,0	31,4
No	77,8	79,0	68,6
<b>BMI</b>			
SOTTOPESO	0,7	0,7	1,1
NORMOPESO	23,7	22,8	31,8
SOVRAPPESO	40,9	41,0	39,4
OBESITA'	34,8	35,6	27,6
<b>COLESTEROLO LDL</b>			
<100 mg/dl	34,3	35,8	21,2
100-129 mg/dl	31,5	31,5	31,6
130-159 mg/dl	22,4	21,6	29,2
160-189 mg/dl	9,0	8,5	13,7
≥190 mg/dl	2,8	2,6	4,3

BMI: Body Mass Index

**Tabella 4.2.5.** Aderenza al trattamento antipertensivo tra i soggetti affetti da ipertensione con e senza patologie concomitanti<sup>^</sup>

	<b>Ipertensione</b>	<i>Ipertensione NA*</i>	<i>Diabete mellito</i>	<i>Malattie CV</i>	<i>Scompenso cardiaco</i>	<i>Malattia renale cronica</i>
	<b>Aderenza terapeutica (%)</b>					
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>						
Nord	62,6	59,8	69,2	64,4	67,5	66,9
Centro	65,4	62,9	70,2	67,4	64,6	67,5
Sud e isole	65,2	62,1	70,2	65,8	65,7	69,8
<b>ANALISI PER GENERE</b>						
Maschi	66,9	64,4	71,7	67,5	69,0	70,0
Femmine	61,7	58,8	68,1	63,2	64,7	66,8
<b>ANALISI PER ETÀ'</b>						
≤45	50,2	48,6	57,7	56,9	88,2	65,2
46-65	62,5	60,1	69,5	66,9	66,8	71,1
66-75	68,5	65,6	73,3	68,7	69,4	72,1
>75	63,2	60,5	66,8	62,7	65,4	65,5
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>						
ACE-inibitori** (C09A, C09B)	61,8	60,7	65,9	62,2	51,7	66,3
Sartani** (C09C, C09D)	62,6	61,7	67,0	61,0	60,0	65,4
Diuretici (C03)	24,3	22,1	26,2	21,9	34,2	30,0
Beta-bloccanti** (C07)	30,2	31,0	35,7	23,7	23,5	28,9
Calcio antagonisti (C08)	56,1	56,7	61,1	51,1	43,8	55,9
Altri antipertensivi*** (C02)	30,9	29,0	35,1	34,2	60,0	29,6
Combinazioni	72,7	70,7	76,6	72,6	72,1	74,6
<b>Totale</b>	<b>64,1</b>	<b>61,2</b>	<b>69,8</b>	<b>65,4</b>	<b>66,4</b>	<b>68,3</b>

\* nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella; \*\* incluse le associazioni fisse; \*\*\* non in combinazione;

<sup>^</sup> le categorie non sono mutualmente esclusive

Le **dislipidemie** rappresentano un importante fattore di rischio modificabile per le patologie cardiovascolari in generale ed, in particolare, per le malattie coronariche, l'ictus cerebrale, lo scompenso cardiaco ed l'insufficienza renale. Il favorevole rapporto costo-efficacia dei farmaci ipolipemizzanti, sia nella prevenzione primaria che in quella secondaria, è ormai conclamato. Tuttavia, esso è fortemente connesso alle caratteristiche del soggetto e all'assunzione continuativa del trattamento in assenza di conclamati effetti collaterali.

In Italia, la Nota AIFA 13, nella sua versione del marzo 2013, regola la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti, facendo riferimento a specifiche linee guida. Essa stabilisce il target terapeutico (TT LDL colesterolo), da calcolarsi solo per i pazienti senza evidenza di malattia CV, in accordo con le Linee Guida dell'ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) per il trattamento della dislipidemia, e dei successivi aggiornamenti (Atherosclerosis, 2012), attraverso le quali è stato possibile procedere ad una stratificazione del rischio (e relativa identificazione del Target Terapeutico - TT) come di seguito specificato. I pazienti con risk score  $\leq 1\%$  per CVD fatale a 10 anni sono considerati a rischio basso. Il trattamento di tali pazienti consiste nella modifica dello stile di vita. I pazienti con risk score  $> 1\%$  e  $< 4\%$  sono da considerare a rischio moderato; per tali pazienti è indicata la modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi prima di prendere in esame il trattamento farmacologico. I pazienti con risk score 4-5% sono considerati a rischio medio. Sono da considerare pazienti a rischio alto, oltre a coloro che presentano un risk score  $\geq 5\%$  e  $< 10\%$  per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari o con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, e i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Sono infine da considerarsi individui a rischio molto alto, oltre ai soggetti con uno score  $\geq 10\%$ , i pazienti con malattia coronarica (CHD), stroke ischemico, arteriopatie periferiche (PAD), pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria), i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

All'interno della Nota AIFA 13, i farmaci ipolipemizzanti sono riportati secondo tre parametri: (a) tipologia di dislipidemia da trattare, (b) raggiungimento del target terapeutico e (c) loro tollerabilità. Essi, infatti, sono differenziati in trattamento di primo, secondo o terzo livello. Si precisa che una stessa molecola può far parte di più livelli di trattamento. Sempre in accordo alla Nota AIFA 13, l'associazione con ezetimibe è rimborsata solo in caso di mancato raggiungimento dello specifico target terapeutico con la massima dose tollerata di statina ed a seguito della comparsa d'intolleranza. I fibrati sono rimborsati per particolari categorie di pazienti con dislipidemie con alti livelli di trigliceridi, oppure come terapia di terzo livello associati a statine nella ipercolesterolemia monogenica familiare, nella disbetalipoproteinemia, nelle iperchilomicronemie e nelle gravi ipertrigliceridemie. Per queste due ultime condizioni, assieme all'iperlipidemia combinata, la Nota AIFA 13 prevede anche il rimborso degli Omega 3.

In aggiunta alla scelta appropriata del trattamento, al fine del raggiungimento del beneficio ricercato, è di fondamentale importanza che il paziente assuma in modo continuativo i farmaci. Infatti, la mancata aderenza al trattamento ipolipemizzante comporta ricadute negative sia in termini di salute pubblica (aumento del numero di eventi potenzialmente prevenibili), che di costi sanitari (costo di un trattamento non efficace o che genera effetti indesiderati che richiedono successivi trattamenti). Diversi studi, alcuni condotti anche nel contesto italiano, hanno dimostrato come l'aderenza al trattamento con statine sia molto limitato e come la mancata aderenza possa tradursi in perdita di efficacia, sia in prevenzione primaria che secondaria, con aumento del rischio di eventi avversi.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di dislipidemia:** numero di pazienti con diagnosi di dislipidemia **[numeratore]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore]**.
- **Prevalenza delle diverse forme di dislipidemia:** numero di pazienti con diagnosi di ipercolesterolemia poligenica o dislipidemia familiare o altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) **[numeratori]**, sul totale della popolazione con diagnosi di dislipidemia o sul totale della popolazione assistibile **[denominatori]**.
- **Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti in base al rischio cardiovascolare** dei pazienti con ipercolesterolemia poligenica: numero di pazienti in trattamento con farmaci ipolipemizzanti **[numeratore]** sul totale di pazienti con ipercolesterolemia poligenica stratificati in base al rischio cardiovascolare come definito da Nota 13 **[denominatori]**.
- **Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti in base al rischio cardiovascolare** dei pazienti con dislipidemia familiare o altre dislipidemie: numero di pazienti in trattamento con farmaci ipolipemizzanti **[numeratore]** sul totale di pazienti con dislipidemia familiare o altre dislipidemie **[denominatori]**.
- **Distribuzione dei valori di colesterolo LDL, pressione arteriosa, abitudine al fumo e BMI** (valori registrati negli ultimi 12 mesi) **[numeratori]** tra i soggetti affetti da dislipidemia con almeno un valore registrato nell'anno, suddivisi tra coloro in trattamento ipolipemizzante e coloro senza trattamento ipolipemizzante. **[denominatori]**.
- **Aderenza al trattamento con ipolipemizzanti:** numero di pazienti aderenti (unità posologica/utilizzatore >290/anno) al trattamento con farmaci ipolipemizzanti **[numeratore]**, sul totale dei soggetti con dislipidemia in trattamento ipolipemizzante con diagnosi di ipercolesterolemia poligenica (suddivisi per rischio cardiovascolare) o dislipidemia familiare o altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) **[denominatori]**.

#### **Bibliografia di riferimento**

1. Taylor F, Huffman MD, Macedo A et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD004816.

2. Naci H1, Brughts JJ, Fleurence R e tal. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials *Eur J Prev Cardiol.* 2013 Aug;20(4):641-57.
3. Gazzetta Ufficiale 9 Aprile 2013, n. 83 (Determina n. 319/2013 del 26 marzo 2013): modifica alla Nota AIFA 13 di cui alla determinazione 14 novembre 2012.
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011 Jul;32(14):1769-818.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal.* 2003;24, 987-1003.
6. Poluzzi E, Piccinni C, Carta P et al. Cardiovascular events in statin recipients: impact of adherence to treatment in a 3-year record linkage study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Apr;67(4):407-14.
7. Ferrajolo C, Arcoraci V, Sullo MG, et al. Pattern of statin use in southern italian primary care: can prescription databases be used for monitoring long-term adherence to the treatment? *PLoS One.* 2014 Jul 29;9(7):e102146.
8. Maggioni AP, Rossi E, Cinconze E, et al Use and misuse of statins after ACS: analysis of a prescription database of a community setting of 2,042,968 subjects. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Sep;21(9):1109-16.
9. Monaldi B, Bologna G, Costa GG, et al. Adherence to statin treatment following a myocardial infarction: an Italian population-based survey. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 Jun 1;7:273-80.

La prevalenza di dislipidemie nella popolazione degli assistiti dei MMG italiani è stata pari al 16,0% (Tabella 4.2.6). Dalla distribuzione geografica si nota che tale valore di prevalenza è leggermente più elevato al Nord (16,3%), rispetto al Sud ed isole (16,1%) ed al Centro (14,9%). La patologia dislipidemica ha una prevalenza superiore nelle donne (16,5%) rispetto agli uomini (15,4%) e aumenta all'aumentare dell'età con un picco tra i 66 e i 75 anni (34,5%). Come atteso, tra le varie forme di dislipidemia, l'ipercolesterolemia poligenica ha presentato la prevalenza più elevata (14,6%), seguita dalla dislipidemia familiare (1,3%) e da altre forme di dislipidemie (0,3%).

Analizzando la prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti nella popolazione affetta da ipercolesterolemia poligenica, stratificata in base alla classe di rischio cardiovascolare secondo la Nota AIFA 13 (Tabella 4.2.7), si è osservato come la simvastatina sia il farmaco maggiormente impiegato tra i pazienti con rischio "medio" (12,0%), mentre in tutte le altre fasce di rischio l'atorvastatina sia il farmaco maggiormente prescritto: nel 12,3% dei soggetti con rischio "moderato", nel 15,4% di quelli con rischio "alto" e nel 25,7% dei soggetti con rischio "molto alto". L'atorvastatina, inoltre, ha presentato la prevalenza d'uso maggiore anche tra i pazienti affetti da dislipidemia familiare (18,3%) o da altre forme di dislipidemia (9,4%) (Tabella 4.2.8). In entrambe queste due sottopopolazioni è risultato abbastanza elevato anche l'impiego di Omega 3 (6,7% e 9,2%) e di fibrati (4,5% e 9,2%, rispettivamente).

Dal confronto dei diversi parametri clinici registrati dai MMG (Tabella 4.2.9) oltre a confermarsi l'effetto ipolipemizzante di questi farmaci non è emersa alcuna differenza macroscopica, in termini di livelli pressori, valore di BMI e abitudine al fumo tra i pazienti



trattati e quelli non trattati. In effetti similmente a quanto già evidenziato nella sezione relativa all'ipertensione arteriosa, anche in questo caso la mancanza di rilevazioni potrebbe avere inciso sui risultati dell'analisi. Inoltre, trattandosi di popolazioni prevalenti, i valori registrati potrebbero riferirsi a fasi differenti della patologia e pertanto dovrebbero essere considerati con le dovute cautele.

La stima dell'aderenza alla terapia farmacologica nella popolazione in trattamento (Tabella 4.2.10 e Tabella 4.2.11) ha evidenziato come, complessivamente, questa si attesti tra il 30 e il 45%. In particolare, l'aderenza è risultata più elevata tra i soggetti con ipercolesterolemia poligenica e rischio cardiovascolare "molto alto" (45,9%), riducendosi, progressivamente, con il diminuire del rischio fino ad arrivare al 30,2% tra i soggetti con rischio "medio". La quota dei pazienti in trattamento continuativo, ossia aderenti, è risultata pari al 39,4%, tra i soggetti affetti da dislipidemia familiare e del 38,2% tra i pazienti affetti da altre forme di dislipidemia. Nella totalità dei casi, si è registrata una più elevata aderenza al trattamento al Sud e nelle isole ed al Centro e nella popolazione maschile. L'aderenza, inoltre, ha presentato un trend in ascesa sino all'età dei 80 anni con una lieve flessione nelle fasce di età più avanzate. Analizzando l'aderenza per i diversi farmaci afferenti alla stessa classe terapeutica si è osservato come alla fluvastatina ed alla rosuvastatina si associ la più alta percentuale di aderenza. Tuttavia, occorre tenere presente che questi due farmaci sono impiegati solo in una quota ristretta di pazienti. Per i trattamenti maggiormente prescritti, ossia simvastatina ed atorvastatina, la quota di pazienti aderenti è oscillata tra il 25% e il 45%, con percentuali più elevate all'aumentare del rischio cardiovascolare.

**Tabella 4.2.6.** Prevalenza di dislipidemia sul totale della popolazione assistibile e distribuzione nelle sue diverse forme

	<b>Dislipidemia</b>	<i>Ipercolesterolemia poligenica</i>	<i>Dislipidemia familiare</i>	<i>Altre dislipidemie*</i>
	<b>Prevalenza (%)</b>			
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>				
Nord	16,3	15,0	1,2	0,2
Centro	14,9	13,7	1,1	0,3
Sud e isole	16,1	14,5	1,6	0,3
<b>ANALISI PER GENERE</b>				
Maschi	15,4	13,9	1,2	0,4
Femmine	16,5	15,2	1,4	0,1
<b>ANALISI PER ETÀ'</b>				
≤45	3,4	2,9	0,5	0,1
46-65	18,7	16,7	1,9	0,4
66-75	34,5	32,2	2,2	0,5
>75	30,3	28,7	1,4	0,4
<b>Totale</b>	16,0	14,6	1,3	0,3

\* Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

**Tabella 4.2.7.** Prevalenza d'uso (%) di farmaci ipolipemizzanti in pazienti con ipercolesterolemia poligenica suddivisi per rischio cardiovascolare (secondo Nota 13 AIFA)

	Medio (score 2-3%)	Moderato (score 4-5%)	Alto (score >5%-<10% o patologie a rischio*)	Molto alto (score >10% o patologie ad alto rischio**)
<b>Prevalenza d'uso (%)</b>				
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>				
Simvastatina (C10AA01)	12,0	11,4	13,2	15,0
Lovastatina (C10AA02)	1,1	0,9	1,4	1,5
Pravastatina (C10AA03)	1,1	1,1	1,9	1,8
Fluvastatina (C10AA04)	0,4	0,3	0,4	0,4
Atorvastatina (C10 AA05)	10,9	12,3	15,4	25,7
Rosuvastatina (C10AA07)	3,7	3,6	5,3	8,8
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	1,1	0,9	1,8	4,1
Omega 3 (C10AX06)	1,4	1,5	4,6	6,8
Fibrati (C10AB)	1,6	1,7	4,0	4,0
Combinazioni (Statine Omega3/Fibrati)***	1,2	1,4	3,8	7,1

\* dislipidemie familiari, ipertensione severa, diabete, insufficienza renale cronica (FG 30-59 ml/min/1.72m<sup>2</sup>);

\*\* malattia coronarica, stroke ischemico, arteropatie periferiche, by-pass aorto-coronarico, diabete con uno o più fattori di rischio CV, Insufficienza renale cronica grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>);

\*\*\* uso di statine e Omega3/Fibrati

**Tabella 4.2.8.** Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti in pazienti con dislipidemia familiare o altre dislipidemie

	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie*
<b>Prevalenza d'uso (%)</b>		
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>		
Simvastatina (C10AA01)	13,7	4,8
Lovastatina (C10AA02)	1,3	0,4
Pravastatina (C10AA03)	1,7	0,9
Fluvastatina (C10AA04)	0,6	0,3
Atorvastatina (C10 AA05)	18,3	9,4
Rosuvastatina (C10AA07)	8,2	2,3
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	3,4	0,8
Omega 3 (C10AX06)	6,7	8,1
Fibrati (C10AB)	4,5	9,2
Combinazioni (Statine e Omega3/Fibrati)***	5,9	6,7

\* Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci;

\*\*\* uso di statine e Omega3/Fibrati

**Tabella 4.2.9.** Distribuzione dei valori di colesterolo LDL, pressione arteriosa, fumo, BMI tra i pazienti con dislipidemia sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento farmacologico

	<b>Dislipidemia</b>	<i>In trattamento ipolipemizzante</i>	<i>Senza trattamento ipolipemizzante</i>
	<b>Distribuzione (%)</b>		
<b>COLESTEROLO LDL</b>			
<100 mg/dl	30,2	43,5	9,2
100-129 mg/dl	28,7	31,2	24,7
130-159 mg/dl	23,2	14,7	36,6
160-189 mg/dl	12,6	6,6	22,0
≥190 mg/dl	5,4	4,0	7,6
<b>PRESSIONE ARTERIOSA</b>			
<140/90 mmHg	64,4	63,3	66,0
140-159/90-99 mmHg	27,8	28,6	26,7
160-179/100-109 mmHg	6,4	6,7	5,9
≥180/110 mmHg	1,4	1,4	1,4
<b>FUMO</b>			
Si	25,9	24,1	28,4
No	74,1	75,9	71,6
<b>BMI</b>			
SOTTOPESO	0,9	0,6	1,3
NORMOPESO	27,0	23,6	32,2
SOVRAPPESO	41,7	43,0	39,8
OBESITA'	30,4	32,8	26,7

BMI: Body Mass Index

**Tabella 4.2.10.** Aderenza (%) al trattamento ipolipemizzante tra i soggetti affetti da ipercolesterolemia poligenica suddivisi per rischio cardiovascolare (secondo Nota AIFA 13)

	Medio (score 2-3%)	Moderato (score 4-5%)	Alto (score >5%<-10% o patologie a rischio*)	Molto alto (score >10% o patologie ad alto rischio**)
<b>Aderenza terapeutica (%)</b>				
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>				
Nord	26,9	27,6	29,4	44,9
Centro	32,3	27,4	35,0	45,2
Sud e isole	34,4	36,3	37,6	47,0
<b>ANALISI PER GENERE</b>				
Maschi	30,9	30,1	34,8	48,9
Femmine	29,2	32,2	32,2	40,9
<b>ANALISI PER ETA'</b>				
≤40	-	-	-	-
41-50	16,3	-	32,6	45,8
51-60	28,8	29,1	31,9	45,1
61-70	31,3	31,0	35,4	46,6
71-80	-	-	-	-
>80	-	-	-	-
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>				
Simvastatina (C10AA01)	23,5	24,4	25,5	31,3
Lovastatina (C10AA02)	10,5	9,1	9,7	15,1
Pravastatina (C10AA03)	31,3	21,4	32,6	42,9
Fluvastatina (C10AA04)	61,5	42,9	60,0	67,2
Atorvastatina (C10AA05)	29,1	30,0	34,5	46,3
Rosuvastatina (C10AA07)	45,1	48,9	35,3	54,8
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	44,8	39,1	42,5	49,3
Omega 3 (C10AX06)	21,1	7,1	22,0	25,5
Fibrati (C10AB)	23,1	25,8	27,9	31,9
Combinazioni (Statine e Omega3/Fibrati)***	35,1	41,7	49,5	60,7
<b>Totale</b>	30,2	30,5	33,9	45,9

\*\*\* uso di statine e Omega3/Fibrati

**Tabella 4.2.11.** Aderenza al trattamento ipolipemizzante tra i soggetti affetti da dislipidemia familiare o da altre dislipidemie

	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie*
Aderenza terapeutica (%)	Aderenza terapeutica (%)	
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>		
Nord	36,3	34,5
Centro	40,2	36,8
Sud e isole	42,0	41,4
<b>ANALISI PER GENERE</b>		
Maschi	42,5	39,5
Femmine	37,1	35,2
<b>ANALISI PER ETA'</b>		
≤40	30,2	13,6
41-50	34,3	12,7
51-60	38,2	38,5
61-70	41,3	45,7
71-80	42,2	40,2
>80	39,5	37,7
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>		
Simvastatina (C10AA01)	27,2	27,5
Lovastatina (C10AA02)	15,0	25,0
Pravastatina (C10AA03)	40,6	33,3
Fluvastatina (C10AA04)	60,5	60,0
Atorvastatina (C10 AA05)	37,9	44,3
Rosuvastatina (C10AA07)	48,4	55,9
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	46,1	50,0
Omega 3 (C10AX06)	26,7	18,9
Fibrati (C10AB)	27,5	23,2
Combinazioni (Statine e Omega3/Fibrati)***	55,1	56,7
<b>Totale</b>	<b>39,4</b>	<b>38,2</b>

## **Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie**

Le patologie croniche delle vie respiratorie, tra le quali le più comuni sono asma e Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), costituiscono un problema rilevante per la sanità pubblica. L'OMS stima che i pazienti affetti da patologia asmatica siano oltre 235 milioni e che 64 milioni siano quelli con BPCO, responsabile del 6% delle cause di morte nel mondo, pari a oltre 3 milioni di persone.

I dati dell'Health Search - IMS LPD hanno evidenziato un aumento della prevalenza di asma in Italia dal 2004 (3,0%) al 2014 (6,7%). Questa malattia interessa tutte le fasce d'età e presenta forti variazioni territoriali, in quanto è molto legata a fattori ambientali. Anche per la BPCO è stato riscontrato un aumento della prevalenza secondo i dati della medicina generale, con una prevalenza rilevata del 2,0% nel 2004, arrivando al 2,9% nel 2014. Tali tassi di prevalenza aumentano all'aumentare dell'età e sono più elevati nel sesso maschile.

Sebbene entrambe le patologie siano caratterizzate da un'ostruzione delle vie aeree, dovuta ad infiammazione cronica e, nell'asma, anche all'iperattività bronchiale, esse presentano caratteristiche sostanzialmente differenti. Nell'asma l'ostruzione indotta prevalentemente da broncospasmo e dall'infiammazione della parete bronchiale ha decorso variabile ed è totalmente o parzialmente reversibile, sia spontaneamente che in risposta ai farmaci; nella BPCO, invece, si osserva un'ostruzione persistente ad andamento cronico e di solito una progressione dei sintomi ostruttivi. Occorre considerare che queste due condizioni possono essere presenti, anche contemporaneamente, nel quadro di una sindrome combinata delle due patologie (Asthma-COPD Overlap Syndrome – ACOS). I principali fattori di rischio per BPCO sono rappresentati dal fumo di sigaretta, dall'inquinamento atmosferico, dalla esposizione occupazionale a polveri e agenti chimici e dalle ripetute infezioni delle basse vie respiratorie in età pediatrica. I fattori di rischio per l'asma sono costituiti dalla predisposizione genetica, dall'atopia e dall'iperattività bronchiale. I sintomi possono essere scatenati o peggiorati da fattori come infezioni virali, esposizione ad allergeni e/o fumo di tabacco, esercizio fisico e stress.

I disturbi ostruttivi delle vie respiratorie correlati all'asma ed alla BPCO in particolare, non sono guaribili in maniera definitiva, ma una corretta diagnosi ed un appropriato trattamento possono positivamente modificarne il decorso clinico e garantire una buona qualità di vita ai soggetti che ne sono affetti. Per il trattamento di queste patologie croniche, oltre al necessario cambiamento dello stile di vita (abbandono dell'abitudine al fumo ed aumento dell'esercizio fisico), sono disponibili diverse risorse farmacologiche. Queste comprendono l'utilizzo di farmaci per via inalatoria, tra i quali i beta2 agonisti a breve (SABA) e lunga (LABA) durata d'azione, i corticosteroidi inalatori (ICS), gli anticolinergici, nonché farmaci per via orale come la teofillina appartenente alle metilxantine e gli antileucotrieni. Seppure esistano specifiche linee guida sull'impiego delle diverse strategie di trattamento, occorre sempre tenere presente che, anche in presenza di un quadro sintomatologico simile, la risposta individuale può essere profondamente differente.

I broncodilatatori a lunga durata attualmente a disposizione si dividono in due classi: LAMA (agenti antimuscarinici a lunga durata d'azione) e LABA (beta2-agonisti a lunga durata d'azione). I farmaci antimuscarinici/anticolinergici (LAMA) sono particolarmente interessanti perché contrastano un eccesso di attività da parte del sistema nervoso parasimpatico che ha la fondamentale funzione di regolare il tono della muscolatura liscia bronchiale e preservare dagli insulti derivanti dall'inalazione di sostanze potenzialmente irritanti come il pulviscolo atmosferico o il fumo di sigarette grazie a un momentaneo aumento del tono bronchiale con successiva broncodilatazione. Quando l'aumento del tono bronchiale diventa eccessivo e/o soprattutto permanente, è imperativo intervenire farmacologicamente. Mediante il blocco dei recettori muscarinici presenti sui bronchi, ossia quelli attivati dall'iperfunzione del sistema nervoso parasimpatico che sono alla base della broncoostrizione, si può modulare questa risposta "eccessiva" e ridurre la broncoostrizione. Questo si riflette clinicamente in una broncodilatazione la cui durata dipende dal tipo di antimuscarinico impiegato. Pertanto, si può affermare che i LAMA agiscono impedendo l'ostruzione dei bronchi per un lungo intervallo di tempo (almeno 24 ore). Oggi il farmaco di riferimento per questa classe è il tiotropio. Oltre a questo farmaco, un ulteriore LAMA disponibile è il glicopirronio bromuro che, pur essendo capace di indurre una broncodilatazione di almeno 24 ore come il tiotropio, presenta una maggior rapidità di azione (entro i primi 5 minuti dalla sua assunzione). Occorre tenere in considerazione che la rapidità d'azione è molto importante in quanto spesso il paziente con BPCO lamenta al mattino, al risveglio, una maggior ostruzione dei bronchi con importanti sintomi clinici, a cui deve dare sollievo nel minor tempo possibile.

Le linee guida GINA (Global Initiative for Asthma) per la gestione a lungo termine dell'asma, hanno come obiettivo il controllo dei sintomi e la riduzione del rischio di riacutizzazioni e di perdita progressiva della funzionalità polmonare. Il trattamento della malattia si basa sul controllo dei fattori di rischio, sulle strategie non farmacologiche e sull'uso di farmaci specifici. Nell'asma in stadio iniziale, con meno di due attacchi al mese, sono indicati i beta2-agonisti a breve durata d'azione (SABA) da utilizzare al bisogno. In tutti gli altri stadi per il controllo della malattia, cioè dello stato infiammatorio dei bronchi, sono indicati i corticosteroidi inalatori (ICS). Nei pazienti affetti da asma non controllato dal solo ICS è raccomandato il ricorso all'associazione LABA-ICS, la cui efficacia è stata dimostrata da numerosi studi clinici. L'impiego dei LABA in monoterapia è, per contro, sconsigliato nella patologia asmatica in quanto, oltre a non agire sull'infiammazione delle vie aeree, sembra essere correlato a un aumentato rischio di mortalità e di grave insufficienza respiratoria. Tali rischi, sebbene conclamati per i LABA in monoterapia, non sono completamente da escludere neanche quando i LABA sono impiegati in associazione a un ICS. Nei soggetti dove anche la terapia combinata con LABA-ICS non consente un adeguato controllo della sintomatologia, è possibile aggiungere altri farmaci, quali gli antileucotrieni, la teofillina, o gli anti-IgE. Recentemente il tiotropio, precedentemente indicato solo per la BPCO, ha mostrato evidenze di benefici clinici anche nell'asma. Nei casi più gravi è previsto l'utilizzo di steroidi per via sistemica.

Nel caso della BPCO, un trattamento farmacologico appropriato può ridurre i sintomi, le riacutizzazioni, migliorare la resistenza allo sforzo e lo stato di salute complessivo del paziente con relativo miglioramento della qualità di vita. Attualmente, però, non esistono farmaci in grado di risolvere completamente il progressivo deterioramento della funzionalità polmonare. Per il controllo dei sintomi della BPCO, le linee guida GOLD (Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease) raccomandano l'impiego di broncodilatatori, preferendo le formulazioni inalatorie. La scelta tra SABA, LABA, anticolinergici, metilxantine ed inibitori della fosfodiesterasi-4, oppure delle loro combinazioni, dipende dalla gravità dei sintomi, dal numero di riacutizzazioni, dalla risposta del soggetto e degli eventuali effetti collaterali delle diverse classi di farmaci. I benefici di questi trattamenti (e soprattutto delle loro combinazioni) nel ridurre la frequenza delle esacerbazioni e la mortalità nei pazienti affetti da BPCO, nonché nel migliorarne la qualità della vita, sono attestati da diverse evidenze scientifiche. Tuttavia, i problemi legati alla loro sicurezza, soprattutto nel caso di un uso a lungo termine, non sono completamente noti. Ad esempio, l'uso cronico degli ICS è stata associata all'insorgenza di complicazioni cliniche quali glaucoma, cataratta, fratture patologiche, diabete mellito e polmonite. Infine, gli antileucotrieni non presentano una specifica indicazione nel trattamento della BPCO in quanto le evidenze disponibili circa il loro ruolo in tale contesto sono attualmente molto deboli.

Come per le altre patologie croniche, anche per quelle respiratorie nelle forme gravi, l'assunzione in maniera continuativa del trattamento farmacologico e l'assunzione corretta della terapia inalatoria mediante i diversi device a disposizione sono di estrema importanza per assicurarne i benefici attesi.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di asma o BPCO:** numero di pazienti con diagnosi di asma o BPCO [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore].
- **Prevalenza d'uso di farmaci per l'asma o la BPCO:** numero di pazienti in trattamento con farmaci per l'asma o la BPCO [numeratori], sul totale dei pazienti con diagnosi di Asma o BPCO [denominatori].
- **Prevalenza di richiesta di spirometria e vaccinazione antinfluenzale:** numero di pazienti con asma o BPCO e almeno una richiesta di spirometria e vaccinazione antinfluenzale negli ultimi 12 mesi [numeratori] sul totale dei soggetti affetti da asma e BPCO, suddivisi tra coloro in trattamento farmacologico e coloro senza trattamento farmacologico [denominatori].
- **Distribuzione dei valori su abitudine al fumo e BMI (valori registrati negli ultimi 12 mesi) [numeratori]** tra i soggetti affetti da asma e BPCO con almeno un valore registrato nell'anno, suddivisi tra coloro in trattamento farmacologico e coloro senza trattamento farmacologico [denominatori].
- **Aderenza al trattamento con farmaci per l'asma o la BPCO:** numero di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore/molecola >290/anno, 168/anno per gli ICS) al trattamento con farmaci per l'asma o la BPCO [numeratori], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci per l'asma o la BPCO con diagnosi di asma o BPCO [denominatori].



### **Bibliografia di riferimento**

1. WHO (World Health Organization). Chronic respiratory diseases. URL: <http://www.who.int/respiratory/en/> (ultimo accesso Febbraio 2016)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2015. URL: <http://www.ginasthma.org> (ultimo accesso Febbraio 2016)
3. Morales DR. LABA monotherapy in asthma: an avoidable problem. Br J Gen Pract. 2013 Dec; 63(617): 627–628.
4. FDA Drug Safety Communication. FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm> (ultimo accesso Febbraio 2016).
5. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M et al. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 6;2:CD010314.
6. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 21;1:CD011721.(GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Global. Updated 2016. URL: <http://www.goldcopd.org> (ultimo accesso Febbraio 2016).
8. Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA, et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2015 Oct 26;5(10):e009183.
9. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. Lung. 2015 Aug;193(4):477-86.

La prevalenza di asma nella popolazione assistibile è risultata pari al 7,2%, mentre quella di BPCO si è attestata al 3,1%. Tali tassi di prevalenza sono risultati maggiori al Sud e nelle isole rispetto al Centro e al Nord, sia per l'asma (8,9%), sia per la BPCO (3,8%). Mentre l'asma è stato diagnosticato maggiormente nelle donne (7,8% donne vs. 6,5% uomini), la BPCO ha fatto registrare tassi di prevalenza maggiori negli uomini (3,7% uomini vs. 2,5% donne). Inoltre, mentre l'asma ha presentato una prevalenza abbastanza uniforme tra le diverse fasce d'età (con un tasso più elevato tra i soggetti con meno di 45 anni), la prevalenza di BPCO è aumentata al crescere dell'età, raggiungendo la quota del 10,8% tra gli ultra 75enni (Tabella 4.2.12).

Per quanto concerne la monoterapia, i farmaci maggiormente impiegati per entrambi i disturbi respiratori sono stati i corticosteroidi inalatori, usati dal 28,3% della popolazione affetta da asma e dal 35,2% di quella affetta da BPCO, seguiti da "altri farmaci respiratori" che comprendono prevalentemente SABA, impiegati dal 14,0% dei soggetti con asma e dal 22,6% di quelli con BPCO. La terapia combinata ha riguardato il 13,0% della popolazione con asma e il 23,8% di quella con BPCO (Tabella 4.2.13).

La richiesta di spirometria da parte del MMG è stata effettuata per il 5,5% dei soggetti affetti da asma e per l'11,9% di quelli con BPCO, con percentuali più elevati tra i soggetti in trattamento farmacologico rispetto a quelli con una diagnosi di patologia respiratoria ma senza trattamento farmacologico (Tabella 4.2.14). Il 10,5% dei soggetti con asma e il 25,5% di quelli con BPCO hanno ricevuto la vaccinazione antinfluenzale; anche in questo caso le percentuali sono maggiori nel gruppo in trattamento farmacologico, rispetto a coloro che non assumevano alcun farmaco. Focalizzando l'attenzione sulla quota di popolazione con almeno un valore registrato durante l'anno precedente, si nota come il 29,1% dei soggetti con asma e il 37,1% di quelli con BPCO si è dichiarato un fumatore; la quota dei fumatori è superiore tra coloro che non ricevono un trattamento farmacologico. Inoltre, l'analisi del BMI mostra come il 60-70% di entrambe le popolazioni risulta in sovrappeso o obeso, senza particolari differenze tra coloro con e senza un trattamento farmacologico (Tabella 4.2.16). Tuttavia, i dati su abitudine al fumo e indice BMI sono da considerare con le dovute cautele, in quanto sono affetti dalla presenza di quote rilevanti di dati non registrati da parte del MMG. Infine, l'analisi dell'aderenza al trattamento con farmaci per i disturbi respiratori, mostra che il 10,7% dei soggetti con asma assume la terapia in maniera continuativa; tale percentuale è maggiore nei soggetti con BPCO (26,1%). La bassa aderenza, oltre che a un possibile uso scorretto del farmaco, è da imputare anche ai diversi regimi terapeutici previsti per il trattamento di queste patologie che, soprattutto per le fasi iniziali, prevedono il ricorso a farmaci solo al momento dell'attacco. Per entrambe le patologie, l'aderenza è stata più elevata al Nord e al Centro rispetto al Sud. Inoltre, i maschi sono risultati più aderenti rispetto alle femmine e l'aderenza cresce all'aumentare dell'età. Per ciò che riguarda i trattamenti, il tiotropio bromuro, i LABA e le combinazioni di più farmaci hanno mostrato livelli di aderenza più elevati rispetto alle altre strategie terapeutiche analizzate (Tabella 4.2.16).

**Tabella 4.2.12.** Prevalenza di asma e BPCO sul totale della popolazione assistibile

	Asma	BPCO
	Prevalenza (%)	
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>		
Nord	6,2	2,4
Centro	6,1	3,3
Sud e isole	8,9	3,8
<b>ANALISI PER GENERE</b>		
Maschi	6,5	3,7
Femmine	7,8	2,5
<b>ANALISI PER ETÀ'</b>		
≤45	7,8	0,3
46-65	7,0	2,1
66-75	6,7	6,8
>75	6,1	10,8
<b>Totale</b>	<b>7,2</b>	<b>3,1</b>

**Tabella 4.2.13.** Prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento di Asma e BPCO in pazienti con Asma e BPCO

	Asma	BPCO
	Prevalenza d'uso (%)	
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>		
LABA (R03AC12, R03AC13)	1,4	2,4
Tiotropio bromuro (R03BB04)	1,6	13,6
Corticosteroidi inalatori (R03AK, R03BA)	28,3	35,2
Antileucotrieni (R03DC)	3,8	1,5
Altri (R03)*	14,0	22,6
Combinazioni **	13,0	23,8

\*non in combinazione; \*\*due o più classi terapeutiche

**Tabella 4.2.14.** Richiesta di spirometria e vaccinazione antinfluenzale per i pazienti con Asma e BPCO sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento farmacologico

	Asma	In trattamento farmacologico	Senza trattamento farmacologico	BPCO	In trattamento farmacologico	Senza trattamento farmacologico
	Distribuzione (%)					
<b>SPIROMETRIA</b>						
Si	5,5	14,1	1,2	11,9	21,7	3,6
No	94,5	85,9	98,8	88,1	78,3	96,4
<b>VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE</b>						
Si	10,5	17,5	7,0	25,5	35,3	17,3
No	89,5	82,5	93,0	74,5	64,7	82,7

**Tabella 4.2.15.** Distribuzione dei valori su abitudine al fumo e BMI tra i pazienti con Asma e BPCO sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento farmacologico

	Asma	In trattamento farmacologico	Senza trattamento farmacologico	BPCO	In trattamento farmacologico	Senza trattamento farmacologico
	<b>Distribuzione (%)</b>					
<b>FUMO</b>						
Si	29,1	27,9	30,2	37,1	32,7	42,9
No	70,9	72,1	69,8	62,9	67,3	57,1
<b>BMI</b>						
SOTTOPESO	1,6	1,5	1,8	1,2	1,3	1,1
NORMOPESO	29,4	27,6	30,9	26,8	26,1	27,7
SOVRAPPESO	36,4	36,1	36,7	38,3	37,5	39,4
OBESITA'	32,6	34,8	30,6	33,7	35,1	31,7

**Tabella 4.2.16.** Aderenza al trattamento per Asma e BPCO tra i soggetti affetti da Asma e BPCO

	Asma	BPCO
	<b>Aderenza terapeutica (%)</b>	
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>		
Nord	12,0	29,7
Centro	11,2	26,0
Sud e isole	9,1	23,2
<b>ANALISI PER GENERE</b>		
Maschi	11,5	28,7
Femmine	10,0	22,5
<b>ANALISI PER ETA'</b>		
≤45	5,0	7,1
46-65	10,8	20,7
66-75	16,2	28,5
>75	18,8	27,4
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>		
LABA (R03AC12, R03AC13)	20,1	23,2
Tiotropio bromuro (R03BB04)	26,5	34,5
Corticosteroidi inalatori (R03AK, R03BA)	4,7	10,6
Antileucotrieni (R03DC)	12,9	17,1
Altri (R03)*	3,9	21,7
Combinazioni **	19,1	34,7
<b>Totale</b>	10,7	26,1

\*non in combinazione; \*\*due o più classi terapeutiche

## **Antidepressivi**

La depressione è una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo e rappresenta una delle principali patologie responsabili del carico globale di malattia. Secondo i dati OMS, la depressione colpisce più di 350 milioni di persone di tutte le età ed in ogni comunità. In Italia, lo studio ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) ha stimato una prevalenza di depressione maggiore e di distimia pari all'11,2% (14,9% nelle donne e 7,2% negli uomini). Inoltre, nel periodo 2010-2013, la sorveglianza epidemiologica "Passi" ha evidenziato come il 6,5% degli adulti fra i 18 e i 69 anni abbia riferito sintomi depressivi e percepisca il proprio benessere psicologico compromesso.

Le persone che riferiscono sintomi depressivi, oltre ad aver compromessa la salute psicologica, hanno conseguenze anche sulla salute fisica ed, in tale scenario, il ruolo dei MMG è di fondamentale importanza nel management di questa patologia. I dati Health Search – IMS LPD mostrano che la prevalenza di depressione diagnosticata dal MMG è aumentata fortemente negli ultimi anni, evidenziando come i MMG abbiano migliorato la competenza necessaria per gestire i pazienti affetti da depressione. Nonostante ciò è, però, necessario ottimizzare ulteriormente l'approccio terapeutico, in particolare, per quanto riguarda il sotto-dosaggio di terapie specifiche, l'interruzione troppo precoce dei trattamenti e l'uso incongruo di alcune classi di farmaci.

Negli ultimi anni si è registrato un aumento dell'uso di farmaci antidepressivi in Italia, così come in tutti gli altri Paesi europei, in particolare degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e degli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI); entrambe queste classi di farmaci sono considerate più maneggevoli in termini di profilo di rischio rispetto agli antidepressivi triciclici (TCA). Tuttavia, alcuni studi hanno posto l'accento sui possibili rischi legati agli antidepressivi quando impiegati nelle popolazioni speciali, quali donne in gravidanza o anziani. In particolare negli anziani l'impiego di TCA andrebbe limitato a causa degli effetti avversi di tipo anticolinergico e cardiovascolare.

Indipendentemente dall'antidepressivo utilizzato, in base alle linee guida vigenti, il trattamento farmacologico della depressione si articola in una fase acuta che va dalle 6 alle 10 settimane, una fase continuativa che arriva fino ai 12 mesi e una fase di mantenimento compresa tra i 12 e i 36 mesi, in virtù dell'alto rischio di recidiva della patologia. Nonostante ciò, diversi studi osservazionali, condotti anche sul territorio italiano, hanno dimostrato che la quota di soggetti che assumono antidepressivi in modo continuativo e appropriato è appena del 20%, mentre circa il 50% dei soggetti sospende il trattamento nei primi 3 mesi di terapia e oltre il 70% nei primi 6 mesi. Questo comporta una ridotta efficacia del trattamento farmacologico con conseguente aumento di complicanze nella popolazione esposta, nonché un aggravio di spesa per il SSN.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di depressione:** numero di pazienti con diagnosi di depressione [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore].
- **Prevalenza d'uso di farmaci antidepressivi:** numero di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di depressione [denominatore].
- **Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antidepressivi:** numero di pazienti in trattamento con ciascuna classe di farmaci antidepressivi [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di depressione [denominatore].
- **Aderenza al trattamento con farmaci antidepressivi:** numero di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore/molecola >180/anno) al trattamento con farmaci antidepressivi [numeratore], sul totale dei soggetti dei pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi con diagnosi di depressione [denominatore].
- **Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antidepressivi:** numero di prescrizioni di antidepressivi per ogni indicazione riportata dal medico [numeratori], sul totale delle prescrizioni dei farmaci antidepressivi [denominatori].
- **Prevalenza d'uso subottimale di antidepressivi triciclici nella popolazione anziana:** numero di soggetti >65 anni, con diagnosi di depressione e almeno una prescrizione di antidepressivi triciclici [numeratore], sul totale dei soggetti di età >65 anni in trattamento con almeno un farmaco antidepressivo associato all'indicazione clinica di depressione [denominatore].

#### **Bibliografia di riferimento**

1. WHO (World Health Organization). Depression URL:<http://www.who.int/topics/depression/en/> (ultimo accesso Febbraio 2016).
2. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med. 2013 Nov;10(11):e1001547.
3. de Girolamo G, Polidori G, Morosini P et al. Prevalence of common mental disorders in Italy: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2006 Nov;41(11):853-61.
4. Sorveglianza Passi. Sintomi depressivi nella popolazione adulta: prevalenze e caratteristiche socio-demografiche (Dati nazionali 2013) URL: <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/depressione.asp> (ultimo accesso 26 Maggio 2015).
5. Gusmão R, Quintão S, McDaid D, et al. Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. PLoS One. 2013 Jun 19;8(6):e66455.
6. Tran H, Robb AS. SSRI use during pregnancy. Semin Perinatol. 2015 Nov;39(7):545-7.
7. Sultana J, Spina E, Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015 Jun;11(6):883-92.
8. NICE National Institute for Clinical Excellence. NICE guidelines [CG90] Depression: the treatment and management of 2009. URL: <http://publications.nice.org.uk/depression-in-adults-cg90> (ultimo accesso Febbraio 2016).
9. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi Eb et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Dec;69(12):2095-101.
10. Trifirò G, Tillati S, Spina E, et al. A Nationwide Prospective study on Prescribing Pattern of Antidepressant Drugs in Italian Primary Care. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69:227-36.

11. Degli Esposti L, Piccinni C, Sangiorgi D, et al. Patterns of antidepressant use in Italy: therapy duration, adherence and switching. Clin Drug Investig. 2015 Nov;35(11):735-42.

La prevalenza di depressione è risultata pari al 12,6% della popolazione assistibile. Tale prevalenza ha presentato un gradiente geografico, andando dal 12,0% del Sud, al 12,9% del Centro, fino ad arrivare al 13,0% del Nord Italia. Inoltre, la depressione è risultata maggiormente presente nelle donne rispetto agli uomini (16,9% vs. 8,0%) crescendo progressivamente all'aumentare dell'età, fino a raggiungere la quota del 22,0% tra gli ultra 75enni. Distinguendo i soggetti con diagnosi di depressione in cura con una terapia farmacologica (29,0%) da quelli che non ricevono trattamenti farmacologici (71,0%), si nota come la quota maggiore di pazienti non trattati farmacologicamente siano presenti al Sud, nella popolazione maschile e tra i pazienti più giovani (Tabella 4.2.17).

L'analisi della prevalenza d'uso delle diverse classi di antidepressivi ha evidenziato come gli SSRI siano i farmaci maggiormente prescritti (21,0% dei soggetti con diagnosi di depressione), seguiti dagli SNRI (5,2%); mentre gli antidepressivi triciclici sono impiegati in una quota minima (2,3%) (Tabella 4.2.18).

Tra i soggetti in trattamento farmacologico con farmaci antidepressivi, solo il 31,6% assume la terapia in maniera continuativa. Non sono riscontrabili differenze rilevanti della quota di soggetti aderenti in funzione del sesso (31,9% di aderenti tra gli uomini vs 31,4% tra le donne); al contrario si nota una maggiore aderenza tra i soggetti residenti al Sud (32,5%) e al Centro (32,9%) rispetto a quelli residenti al Nord (30,5%), inoltre gli anziani risultano più aderenti rispetto ai soggetti più giovani. Gli antidepressivi SNRI e SSRI presentano i valori più elevati in termini di aderenza (41,3% e 33,7%, rispettivamente), mentre l'aderenza si è rivelata molto bassa per gli antidepressivi triciclici (7,5%) e per gli altri antidepressivi (9,6%) (Tabella 4.2.19). Tale risultato va però considerato anche alla luce dei limiti derivanti dall'impiego delle DDD che, per alcuni di questi farmaci e per alcune formulazioni (es. gocce), non sempre descrive correttamente il dosaggio realmente impiegato in terapia.

Focalizzando l'attenzione sull'impiego degli antidepressivi triciclici tra gli anziani, si osserva che il 2,6% della popolazione sopra i 65 anni affetta da depressione riceve almeno un antidepressivo triciclico. Tale quota è solo lievemente più bassa al Sud (2,4%), rispetto al Nord (2,7%) e al Centro (2,9%) ed è maggiore tra le donne rispetto agli uomini (2,9% vs. 2,0%) (Tabella 4.2.20).

L'analisi delle indicazioni riportate dai MMG nelle prescrizioni di antidepressivi, evidenzia come nel 60,4% dei casi è presente una diagnosi di depressione o di sintomi ad essa correlati. Una quota rilevante di prescrizioni (32,3%) riporta una diagnosi di ansia e l'11,8% una diagnosi di disturbi neuropsichiatrici (e.g., psicosi, disturbi comportamentali). Il 2,8% delle prescrizioni di antidepressivi riguarda neuropatie (per esempio, neuropatia diabetica o post-erpetica) o altre affezioni dolorose (2,8%), il 2,1% disturbi del sonno come l'insonnia e l'1,5% il trattamento di cefalea o emicrania. L'impiego di questi farmaci come terapia di supporto nei pazienti con patologia oncologica interessa lo 0,6% di tutte le prescrizioni di qualsiasi antidepressivo. È rilevante la quota di indicazioni diverse da quelle elencate sopra e che comprende un ampio ventaglio di disturbi per i quali il farmaco antidepressivo può essere stato prescritto per far fronte a ricadute sull'umore del

soggetto o a disturbi di carattere sistemico. Tuttavia, occorre precisare che ogni singola prescrizione può presentare più indicazioni, pertanto i sintomi depressivi potevano essere associati a uno o più disturbi di altra natura. Infine, analizzando le indicazioni delle specifiche classi di antidepressivi, si nota che le prescrizioni di SSRI e SNRI sono correlate prevalentemente con il trattamento della depressione (65,5% e 66,4%, rispettivamente) e dell'ansia (36,0% e 31,5%, rispettivamente). Una quota rilevante delle prescrizioni di antidepressivi triciclici concerne il trattamento di cefalee ed emicranie (13,3%). Questi farmaci, inoltre, sono usati in maniera rilevante per il trattamento delle neuropatie (9,8%), indicazione che coinvolge anche gli SNRI (4,3%). Infine, antidepressivi diversi da SSRI, SNRI e triciclici sembrano trovare ampio impiego nel trattamento dei disturbi neuropsichiatrici (23,4%) e dei disturbi del sonno (6,8%) (Tabella 4.2.21).

**Tabella 4.2.17.** Prevalenza di pazienti con depressione nella popolazione assistibile e quota di pazienti con e senza trattamento con farmaci antidepressivi

	<b>Depressione</b>	<i>In trattamento con antidepressivi</i>	<i>Senza trattamento antidepressivo</i>
	<b>Prevalenza (%)</b>		
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>			
Nord	13,0	30,8	69,2
Centro	12,9	31,3	68,7
Sud e isole	12,0	25,4	74,6
<b>ANALISI PER GENERE</b>			
Maschi	8,0	25,0	75,0
Femmine	16,9	30,8	69,2
<b>ANALISI PER ETA'</b>			
≤45	6,3	17,3	82,7
46-65	14,7	26,1	73,9
66-75	17,9	34,6	65,4
>75	22,0	40,2	59,8
<b>Totale</b>	12,6	29,0	71,0



**Tabella 4.2.18.** Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antidepressivi tra i soggetti affetti da depressione

	Prevalenza d'uso (%)
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>	
SSRI (N06AB)	21,0
SNRI (N06AX16, N06AX21)	5,2
Antidepressivi Triciclici (N06AA)	2,3
Altri (N06)*	5,1
Combinazioni	4,1

\*non in combinazione

**Tabella 4.2.19.** Aderenza al trattamento antidepressivo tra i soggetti affetti da depressione

	Aderenza terapeutica (%)
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>	
Nord	30,5
Centro	32,9
Sud e isole	32,5
<b>ANALISI PER GENERE</b>	
Maschi	31,9
Femmine	31,4
<b>ANALISI PER ETA'</b>	
≤45	27,4
46-65	31,8
66-75	33,5
>75	31,6
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>	
SSRI (N06AB)	33,7
SNRI (N06AX16, N06AX21)	41,3
Antidepressivi Triciclici (N06AA)	7,5
Altri (N06)*	9,6
Combinazioni	34,7
<b>Totale</b>	31,6

\*non in combinazione

**Tabella 4.2.20.** Prevalenza d'uso subottimale di antidepressivi triciclici tra i soggetti di età >65 anni affetti da depressione

	Prevalenza d'uso (%)
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>	
Nord	2,7
Centro	2,9
Sud e isole	2,4
<b>ANALISI PER GENERE</b>	
Maschi	2,0
Femmine	2,9
<b>Totale</b>	2,6

**Tabella 4.2.21.** Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antidepressivi

	Qualsiasi AD	SSRI	SNRI	Triciclici	Altri AD*
	<b>Distribuzione (%)</b>				
<b>INDICAZIONE RIPORTATA**</b>					
Depressione/Sintomi depressivi	60,9	65,5	66,4	42,3	43,2
Ansia	32,3	36,0	31,5	21,9	23,1
Psicosi/Disturbi neuropsichiatrici	11,8	9,1	11,4	12,1	23,4
Neuropatie/Altri usi antalgici	2,8	1,6	4,3	9,8	2,5
Disturbi del sonno	2,1	1,3	0,8	2,1	6,8
Cefalea o Emicrania	1,5	0,6	0,8	13,3	0,4
Tumori (terapia di supporto)	0,6	0,5	0,8	0,8	0,7
Altro	14,9	14,1	13,2	17,1	19,3

AD: antidepressivo; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI: inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina

\*non in combinazione; \*\* non sono mutuamente esclusive

## **Antibiotici**

Il sistema di sorveglianza europeo ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) stima che in Italia il consumo di antibiotici sistemici, nonostante presenti un lieve calo rispetto al passato, sia superiore alla media europea, sia in ambito ospedaliero che territoriale.

Circa l'80-90% dell'utilizzo degli antibiotici avviene a seguito della prescrizione del MMG, pertanto la medicina generale rappresenta il punto focale per il monitoraggio del consumo di questa classe di farmaci, nonché il punto su cui è importante agire per migliorarne l'appropriatezza prescrittiva. Ciò è di fondamentale importanza sia per il controllo della spesa sanitaria, sia per ridurre i rischi connessi alla salute pubblica. Difatti, l'impiego improprio di antibiotici, oltre ad esporre i soggetti ad inutili rischi derivanti dai loro effetti collaterali, pone grandi problematiche cliniche connesse al possibile sviluppo di resistenze.

Per migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici, sono state testate diverse strategie ed, attualmente, quelle basate sulla prescrizione elettronica con invio di una giustificazione scritta della prescrizione, oppure quelle basate sul confronto fra colleghi si sono mostrate efficaci nel ridurre le prescrizioni inappropriate di antibiotici.

Le condizioni cliniche per le quali si osserva un impiego di antibiotici più frequentemente inappropriato, nella popolazione adulta, sono le infezioni acute delle vie respiratorie (IAR) e le infezioni acute non complicate delle basse vie urinarie (IVU). La metà della popolazione è colpita annualmente da almeno un episodio di IAR; di conseguenza le IAR rappresentano circa il 75% degli interventi medici nella stagione invernale. Inoltre, esse sono una delle principali cause di morbilità e di mortalità nel mondo. Polmoniti e bronchiti rappresentano, infatti, rispettivamente, il 20% ed il 13% delle cause di morte dei soggetti sopra i 55 anni a "rischio elevato".

E' stato stimato che oltre l'80% delle IAR abbiano un'eziologia virale, pertanto, gli antibiotici non sono solitamente indicati per il loro trattamento; ne consegue la possibilità di individuare macro indicatori di un uso scorretto degli antibiotici nella popolazione adulta in carico alla medicina generale. Innanzitutto, si può considerare inappropriato l'uso di qualunque antibiotico a seguito di una diagnosi di influenza, raffreddore comune, o laringotracheite acuta, così come non è appropriato l'impiego di fluorochinoloni e cefalosporine in presenza di una diagnosi di faringite e tonsillite acuta. Anche l'impiego di macrolidi, seppure indicati nel trattamento di faringiti di natura batterica, è potenzialmente inappropriato come prima linea di trattamento della faringite e tonsillite acuta a causa dell'elevato rischio di sviluppare resistenze; pertanto, il grado di inappropriatazza per questa classe non è da considerarsi analogo a quello dei fluorochinoloni e cefalosporine. Inoltre, è da considerarsi generalmente inappropriato il ricorso a cefalosporine iniettive e fluorochinoloni, nei pazienti con bronchite acuta, in assenza di BPCO, vista l'eziologia prevalentemente virale di tali forme infettive. Se la bronchite acuta, però, interessa soggetti anziani e/o con alto grado di severità di BPCO, l'impiego di beta-lattamici orali e/o macrolidi può essere indicato al fine di prevenire sovra-infezioni batteriche che potrebbero portare all'insorgenza di polmoniti. Le infezioni delle vie urinarie (IVU) costituiscono l'infezione batterica più frequente nella popolazione

femminile: circa il 60% delle donne ne soffre almeno una volta durante la propria vita; di queste un quarto presenta episodi ricorrenti. Le IVU si distinguono in “infezioni acute non complicate” e “infezioni complicate”. Le prime sono rappresentate da episodi acuti di cistite in donne in età pre-menopausale in assenza di anomalie del tratto urinario; queste nel 75-95% dei casi sono causate da *Escherichia coli*. Le infezioni complicate, invece, interessano gli uomini e le donne con anomalie strutturali, metaboliche o funzionali del tratto genitourinario. Tale distinzione è fondamentale per la scelta e la durata della terapia antibiotica più appropriata. Infatti, mentre le IVU complicate necessitano di un trattamento per lungo periodo con antibiotici ad ampio spettro, le IVU acute non complicate richiedono come trattamento di prima linea un breve ciclo terapeutico con nitrofurantoina, fosfomicina e co-trimossazolo. Pertanto, nella cistite semplice è da considerarsi inappropriato l’uso in prima linea di qualsiasi antibiotico appartenente alla classe di fluorochinoloni; tali farmaci andrebbero impiegati solo quando il trattamento di prima linea dovesse risultare inefficace, o dovessero sussistere condizioni che non ne consentano l’impiego.

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di patologia infettiva delle vie respiratorie:** numero di pazienti con diagnosi di malattia infettiva delle vie respiratorie (influenza, raffreddore comune, laringotracheite, faringite/tonsillite, bronchite in assenza di asma e BPCO) **[numeratori]**, sul totale della popolazione assistibile **[denominatore]**.
- **Prevalenza di cistite non complicata nelle donne in età premenopausale:** numero di donne con diagnosi di cistite **[numeratore]**, sul totale delle donne assistibili con <65 anni e senza diabete mellito **[denominatore]**.
- **Prevalenza d’uso inappropriato di antibiotici (qualsiasi categoria) nella patologie infettive delle vie respiratorie:** numero di pazienti in trattamento con antibiotici **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con diagnosi di patologie infettive delle vie respiratorie **[denominatori]**.
- **Prevalenza d’uso inappropriato di antibiotici fluorochinolonic, macrolidi o cefalosporine nella faringite e tonsillite acuta:** numero di pazienti in trattamento con antibiotici fluorochinolonic, macrolidi o cefalosporine **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con diagnosi di faringite/tonsillite acuta **[denominatore]**.
- **Prevalenza d’uso inappropriato di antibiotici fluorochinolonic o cefalosporine iniettive nella bronchite non complicata:** numero di pazienti in trattamento con antibiotici fluorochinolonic o cefalosporine iniettive **[numeratore]**, sul totale dei pazienti con bronchite in assenza di asma e BPCO **[denominatore]**.
- **Prevalenza d’uso inappropriato di antibiotici fluorochinolonic come prima linea nella cistite non complicata:** numero di donne in trattamento con antibiotici fluorochinolonic **[numeratore]**, sul totale delle donne <65 anni senza diabete mellito di tipo 2 e con diagnosi di cistite non complicata **[denominatore]**.

#### **Bibliografia di riferimento**

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2015. URL:

- <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf> (Ultimo accesso Marzo 2016).
2. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Get Smart: Know When Antibiotics Work. Adult Treatment Recommendations Page last updated: May 4, 2015 URL: <http://www.cdc.gov/getsmart/community/for-hcp/outpatient-hcp/adult-treatment-rec.html> (Ultimo accesso Marzo 2016).
  3. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Feb 9;315(6):562-70.
  4. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (updated): adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(2 Suppl):S1-39.
  5. Chow AW, Benninger MS, Itzhak B, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis. 2012;54(8):e72-e112.
  6. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015 May;13(5):269-84.
  7. Gupta K, Hooton TN, Nab KG et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Practice Guidelines. CID 2011:52.
  8. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE et al. Guidelines on Urological infections. In European Association of Urology Guidelines 2015 editions URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_LR2.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf) (ultimo accesso Marzo 2016).

Le prevalenze di patologie infettive delle alte vie respiratorie tra la popolazione assistibile dei MMG è risultata pari al 2,5% per l'influenza e per la faringite/tonsillite, dell'1,6% per la laringotracheite, dell'1,2% per la bronchite acuta senza diagnosi di asma o BPCO (Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva) e dello 0,7% per i raffreddori comuni. Tali prevalenze non possono essere considerate esaustive delle singole patologie, in quanto questi disturbi non sempre richiedono il ricorso al proprio MMG e spesso non viene effettuata la loro registrazione, a ciò si aggiunge che frequentemente questi disturbi sono riscontrati dal MMG durante la visita domiciliare, con mancata registrazione nel database. Nonostante tali limiti, osservando la distribuzione delle prevalenze delle infezioni delle alte vie respiratorie, si nota come queste interessino maggiormente il sesso femminile e le fasce d'età più giovani, con la sola eccezione della bronchite acuta che, invece, interessa maggiormente le fasce d'età più avanzate.

Per quanto riguarda il versante urologico, la prevalenza di cistite non complicata è risultata pari al 3,7% della popolazione femminile di età inferiore ai 65 anni e con una prevalenza di malattia maggiore al Sud (4,7%), rispetto al Centro (3,7%) e al Nord (2,9%) Italia (Tabella 4.2.22).

L'impiego inappropriato di antibiotici supera il 30% in tutte le condizioni cliniche studiate, dato che appare in costante calo rispetto agli anni precedenti. In particolare, nel 2015 il 37,1% dei soggetti con diagnosi di affezioni virali delle prime vie respiratorie (influenza, raffreddore, laringotracheite acuta) ha ricevuto una prescrizione di antibiotico. L'uso inappropriato di fluorochinoloni, cefalosporine e macrolidi, per il trattamento della faringite o tonsillite acuta, è avvenuto nel 31,4% dei soggetti con queste diagnosi. E' opportuno tenere in considerazione che per parte di questi soggetti, in particolare quelli trattati con macrolidi, non è possibile affermare con certezza che il trattamento ricevuto

fosse inappropriato, in quanto nell'indicatore misurato non è stata valutata la linea di trattamento (prima o seconda scelta). L'impiego improprio di cefalosporine iniettive o fluorochinoloni per il trattamento di bronchite acuta in assenza di diagnosi di asma o BPCO è stato pari al 34,3%. Da un confronto con i dati del precedente rapporto OsMed è possibile osservare come tutti i tassi d'inappropriatezza d'uso degli antibiotici siano in calo, in particolare l'impiego improprio di antibiotici per le affezioni virali delle vie respiratorie è calato dal 41,0% del 2014 al 37,1% del 2015. Tutti gli usi inappropriati degli antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie sono stati registrati in maggioranza al Sud e nelle isole, nella popolazione femminile e negli individui di età avanzata. Infine, la quota d'impiego inappropriato di fluorochinoloni in terapia di prima linea per la cistite non complicata, è stata pari al 41,0% delle donne con età inferiore ai 65 anni, con lievi differenze geografiche (Centro 42,2%, Sud 41,3% e Nord 40,2%), con una diminuzione della quota di inappropriatezza dal 42,3% del 2014 al 41,0% del 2015 (Tabella 4.2.23).

**Tabella 4.2.22.** Prevalenza di pazienti con patologie infettive nella popolazione assistibile

	Influenza	Raffreddore comune	Laringotracheite	Faringite Tonsillite	Bronchite acuta <sup>o</sup>	Cistite non complicata*
	<b>Prevalenza (%)</b>					
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>						
Nord	3,2	0,8	1,5	2,4	1,3	2,9
Centro	2,5	0,7	1,4	2,6	1,1	3,7
Sud e isole	1,6	0,7	1,9	2,5	1,1	4,7
<b>ANALISI PER GENERE</b>						
Maschi	2,5	0,7	1,2	2,2	1,1	
Femmine	2,5	0,8	2,0	2,7	1,3	3,0
<b>ANALISI PER ETA'</b>						
≤45	2,7	0,7	1,3	3,1	0,7	2,3
46-65	3,2	0,8	1,9	2,2	1,3	2,9
66-75	1,3	0,8	2,0	1,9	1,9	
>75	0,9	0,6	1,5	1,3	2,1	
<b>Totale</b>	2,5	0,7	1,6	2,5	1,2	3,7

<sup>o</sup> senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta

\* solo donne età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2

**Tabella 4.2.23.** Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive

	Antibiotici (qualsiasi categoria)	FLU, CEF e MAC	CEF-I e FLU	FLU
Prevalenza d'uso inappropriato (%)				
	<i>Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta</i>	<i>Faringite e Tonsillite acuta</i>	<i>Bronchite acuta °</i>	<i>Cistite non complicata *</i>
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>				
Nord	31,6	29,1	23,3	40,2
Centro	39,2	31,4	35,3	42,2
Sud e isole	44,9	34,1	49,0	41,3
<b>ANALISI PER GENERE</b>				
Maschi	35,3	30,3	34,9	
Femmine	38,6	32,2	33,8	41,0
<b>ANALISI PER ETA'</b>				
≤45	33,0	30,7	23,9	38,7
46-65	35,8	31,3	32,4	43,5
66-75	51,4	33,7	39,0	
>75	49,1	34,1	45,3	
<b>Totale</b>	37,1	31,4	34,3	41,0

; CEF: cefalosporine; CEF-I: cefalosporine iniettive; MAC: macrolidi; FLU: fluorochinoloni

° senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta

\* solo donne età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2

### **Farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori**

Il sovra-utilizzo di farmaci per i disturbi correlati all'acidità, in particolare degli Inibitori di Pompa Protonica (IPP), è un fenomeno ormai conclamato sia in Italia, sia nel resto del mondo. I fattori alla base di tale fenomeno sono diversi e comprendono: l'aumento delle patologie acido-correlate, il buon profilo di efficacia di questi farmaci, soprattutto per cicli brevi di terapia, l'ampia disponibilità di prodotti a costi contenuti nonché la convinzione diffusa che i loro effetti collaterali siano trascurabili. Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato effetti avversi anche gravi, in particolare quando questi farmaci sono impiegati per periodi prolungati o quando, soprattutto nella popolazione anziana con comorbidità, interagiscono con altre terapie farmacologiche assunte dal paziente. La prevalenza di patologie acido-correlate è in costante aumento in Italia; i dati dell'Health Search - IMS LPD mostrano che la Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) è aumentata dal 4,5% del 2004 al 15,5% del 2014. Inoltre, sono sempre più diagnosticate le manifestazioni extra-esofagee della MRGE quali tosse cronica e dolore toracico. Tutto ciò, però non è sufficiente a giustificare il massiccio aumento delle prescrizioni dei farmaci antisecretori/gastroprotettori. Pertanto, è di fondamentale importanza individuare possibili usi inappropriati di questi farmaci, al fine di razionalizzarne la prescrizione per non esporre i pazienti ad inutili rischi e ridurre la relativa spesa. Infatti, l'impiego inappropriato dei farmaci antisecretori/gastroprotettori avviene tanto in ambito ospedaliero, quanto in quello territoriale, come attestato da diversi studi, alcuni dei quali condotti anche in realtà italiane. Questo comporta una sequela di possibili eventi avversi ed un aumento della spesa sanitaria legato sia ai costi diretti, imputabili alla spesa sostenuta per i farmaci, che a quelli indiretti. I clinici, quindi, dovrebbero soppesare bene la necessità di prescrivere questi farmaci e tener conto del beneficio apportabile dalla terapia, della sua durata nonché dei potenziali effetti avversi. In quest'ottica le linee guida NICE per la gestione della MRGE e della dispepsia raccomandano la continua rivalutazione del paziente al fine di riconsiderare la necessità di proseguire il trattamento farmacologico.

Infine, è necessario precisare che, seppure in Italia i farmaci antisecretori/gastroprotettori siano indicati nel trattamento e nella prevenzione di diverse patologie del tratto digestivo superiore, il loro rimborso a carico del SSN è limitato alle condizioni riportate nelle Note AIFA 1 e 48. La Nota 1 limita il rimborso delle prescrizioni degli IPP e del misoprostolo alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastro-intestinale superiore nei pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei e nei pazienti in terapia antiaggregante con acido acetil salicilico (ASA) a basse dosi, purché sussistano particolari condizioni cliniche che pongono il paziente a rischio di lesioni gastroenteriche quali storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante, concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici ed età avanzata.

La nota 48 limita la prescrizione degli IPP e degli H2-antagonisti a carico del SSN ai seguenti periodi di trattamento ed alle seguenti condizioni: a) durata di trattamento di 4 settimane (occasionalmente 6 settimane) in caso di ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori*, per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione, in caso di ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa (1° episodio),



malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio); b) durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo 1 anno nel caso di Sindrome di Zollinger-Ellison, di ulcera duodenale o gastrica Hp-negativa recidivante e di malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Gli indicatori calcolati sono i seguenti:

- **Prevalenza di MRGE:** numero di pazienti con diagnosi di MRGE [**numeratore**], sul totale della popolazione assistibile [**denominatore**].
- **Distribuzione della registrazione di EGDS (Esofago-Gastro-Duodeno-Scopia), registrazione di fumo e di BMI** (valori registrati negli ultimi 12 mesi) [**numeratori**] tra i pazienti con MRGE con o senza trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori [**denominatori**].
- **Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori:** numero di pazienti in trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori [**numeratore**], sul totale dei pazienti con diagnosi di MRGE [**denominatore**].
- **Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori:** numero di prescrizioni di antiacidi/antisecretori/gastroprotettori per ogni indicazione riportata dal medico [**numeratori**], sul totale delle prescrizioni dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori [**denominatori**].
- **Prevalenza d'uso di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia cronica con farmaci gastrolesivi (FANS, ASA a basse dosi, corticosteroidi e warfarin):** numero di pazienti in trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori [**numeratore**] sul totale dei soggetti con una terapia cronica (almeno 4 prescrizioni nei 12 mesi precedenti) con FANS, ASA a basse dosi, corticosteroidi o warfarin [**denominatori**].

#### **Bibliografia di riferimento**

1. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, et al. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Jul;5(4):219-32.
2. Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs*. 2012 Mar 5;72(4):437-45.
3. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD002095.
4. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb 1;176(2):172-4.
5. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*. 2014 Apr;37(4):201-11.
6. Masclee GM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging*. 2014 Apr;31(4):263-82.

7. NHS National Institute for Excellence (NICE). NICE guidelines [CG184].Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management Published date: September 2014 URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>. (Ultimo accesso Marzo 2016).
8. Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, et al. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci*. 2014 Jun;347(6):446-51.
9. Meli M, Raffa MP, Malta R, et al. The use of proton pump inhibitors in an Italian hospital: focus on oncologic and critical non-ICU patients. *Int J Clin Pharm*. 2015 Dec;37(6):1152-61.
10. Lodato F, Poluzzi E, Raschi E, et al. Appropriateness of PPI prescription in patients admitted to hospital: Attitudes of general practitioners and hospital physicians in Italy. *Eur J Intern Med*. 2016 Feb 26.

La prevalenza dei soggetti con Malattia da Reflusso Gastro Esofageo (MRGE), principale condizione clinica acido-correlata, è risultata pari al 16,7% degli assistiti dei MMG. L'analisi per area geografica evidenzia una maggiore prevalenza di questa patologia nel Sud e nelle Isole (20,9%) rispetto al Centro (14,7%) e al Nord (14,1%) Italia. Inoltre, la MRGE è risultata maggiormente diffusa nelle donne rispetto agli uomini (18,6% vs. 14,6%) con un trend crescente all'aumentare dell'età ed un picco nella fascia di età 65-74 anni (24,9%). Dalla distinzione tra i soggetti con diagnosi di MRGE in trattamento farmacologico (45,7%) e coloro non in trattamento (54,3%), si evidenzia come i pazienti senza trattamento farmacologico siano per lo più uomini con età inferiore ai 65 anni. Non si riscontrano, invece, differenze a livello di distribuzione geografica (Tabella 4.2.24).

La registrazione di una EGDS (Esofago-Gastro-Duodeno-Scopia) è avvenuta nel 4,2% dei pazienti con diagnosi di MRGE, ed in quote maggiori tra i soggetti in trattamento, rispetto a quelli senza trattamento farmacologico (8,0% vs. 0,9%). I pazienti con MRGE che assumevano un farmaco antiacido/antisecretore/gastroprotettore, rispetto a coloro con la medesima diagnosi, ma senza trattamento, sono risultati fumatori in una percentuale inferiore (23,5% vs. 29,8%), ma con un indice BMI maggiore (sovrappeso: 39,2% vs. 38,3%; obesità: 30,6% vs. 26,9%). Occorre precisare che questi dati risentono fortemente della mancata registrazione nella cartella clinica informatizzata di alcuni dei parametri analizzati e, pertanto, sono solo indicativi della normale pratica clinica e non necessariamente rappresentativi della loro reale prevalenza nella popolazione in esame (Tabella 4.2.25).

L'analisi della prevalenza d'uso dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori tra i soggetti affetti da MRGE ha mostrato come il 41,8% di questi pazienti sia in trattamento con IPP ed il 9,2% assuma "altri farmaci", quali il sucralfato e il misoprostolo. Gli antiacidi, invece, sono stati impiegati nel 5,8% dei pazienti con MRGE, mentre gli H2 antagonisti solo nell'1,7% (Tabella 4.2.26).

Analizzando le prescrizioni di tutti i farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, e le relative indicazioni all'uso riportate dal MMG, si osserva come il 29,4% delle prescrizioni presenta come indicazione la MRGE, seguita da altri disturbi gastrointestinali di diversa natura (21,2%); mentre sono espressamente indicate la gastrite nel 6,6% delle prescrizioni, l'ulcera nel 4,5% e l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nello 0,5%. Inoltre, il trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia, per disturbi cardiovascolari, con farmaci potenzialmente gastrolesivi, in particolare con aspirina (acido acetil salicilico a basse dosi e warfarin) è riconducibile al 17,6% delle prescrizioni, mentre quella per il trattamento del dolore (in particolare FANS) è ascrivibile

al 7,3% di queste. Infine, la terapia gastroprotettiva per i soggetti con disturbi respiratori ed in trattamento con farmaci potenzialmente gastrolesivi (in particolare corticosteroidi) è risultata responsabile per l'1,7% delle prescrizioni di qualsiasi farmaco antiacido/antiseoretore/gastroprotettore. Tale distribuzione delle indicazioni si è mostrata simile tra tutte le classi dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori analizzate, con percentuali lievemente più elevate per gli IPP e gli H2 antagonisti nelle terapie protettive dei soggetti che assumono farmaci gastrolesivi (Tabella 4.2.27).

Un'ultima analisi ha riguardato la prevalenza dell'impiego di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori nei soggetti in terapia cronica (ossia con almeno 4 prescrizioni nell'anno) con farmaci potenzialmente gastrolesivi, come i FANS, l'aspirina a basse dosi, i corticosteroidi ed il warfarin. Tale analisi ha mostrato che i farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori sono prescritti al 68,8% degli utilizzatori cronici di corticosteroidi, al 65,8% degli utilizzatori cronici di aspirina a basse dosi, al 63,0% di quelli che impiegano FANS in maniera continuativa e al 52,6% degli utilizzatori di warfarin. L'impiego di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, in tutte queste popolazioni, è stato più elevato nelle donne, al Sud e nelle Isole, e con un andamento crescente all'aumentare dell'età dei pazienti (Tabella 4.2.28).

**Tabella 4.2.24.** Prevalenza di pazienti con MRGE nella popolazione assistibile, quota di pazienti con e senza trattamento con farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori

	MRGE	In trattamento con antiacidi/antisecretori/gastroprotettori	Senza trattamento con antiacidi/antisecretori/gastroprotettori
	<b>Prevalenza (%)</b>		
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>			
Nord	14,1	45,5	54,5
Centro	14,7	45,9	54,1
Sud e isole	20,9	45,7	54,3
<b>ANALISI PER GENERE</b>			
Maschi	14,6	43,1	56,9
Femmine	18,6	47,5	52,5
<b>ANALISI PER ETÀ'</b>			
≤45	9,7	25,3	74,7
46-65	19,2	42,4	57,6
66-75	24,9	60,3	39,7
>75	24,1	63,3	36,7
<b>Totale</b>	16,7	45,7	54,3

**Tabella 4.2.25.** Distribuzione di registrazione di EGDS (Esofago-Gastro-Duodeno-Scopia), registrazione di fumo e BMI tra i pazienti con MRGE sia in trattamento con antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, sia senza trattamento

	MRGE	In trattamento	Senza trattamento
	<b>Distribuzione (%)</b>		
<b>REGISTRAZIONE DI EGDS</b>			
Si	4,2	8,0	0,9
No	95,8	92,0	99,1
<b>FUMO</b>			
Si	25,8	23,5	29,8
No	74,2	76,5	70,2
<b>BMI</b>			
SOTTOPESO	1,5	1,3	1,7
NORMOPESO	30,3	28,9	33,1
SOVRAPPESO	38,9	39,2	38,3
OBESITA'	29,3	30,6	26,9

BMI: Body Mass Index

**Tabella 4.2.26.** Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori tra i soggetti affetti da MRGE

	Prevalenza d'uso(%) tra soggetti con MRGE
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>	
IPP (A02BC)	41,8
Antiacidi (A02A)	5,8
H2 antagonisti (A02BA)	1,7
Altri (A02BB, A02BX)	9,2

**Tabella 4.2.27.** Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori

	Farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori	IPP	Antiacidi	Anti H2	Altri
	<b>Distribuzione (%)</b>				
<b>INDICAZIONE RIPORTATA *</b>					
MRGE	29,4	28,2	30,2	24,5	44,5
Gastrite	6,6	6,4	9,6	7,0	7,1
Ulcera peptica gastro- duodenale	4,5	4,6	3,7	9,4	3,4
Eradicazione HP	0,5	0,5	0,3	0,4	0,3
Altri disturbi gastro-intestinali	21,2	20,1	33,3	20,8	27,7
<b>Terapia protettiva in caso di trattamenti assunti per</b>					
<i>Disturbi cardio metabolici</i>	17,6	19,4	3,9	17,7	3,3
<i>Dolore</i>	7,3	7,9	4,6	4,0	2,7
<i>Disturbi respiratori</i>	1,7	1,7	1,6	2,5	1,8
<i>Altro</i>	22,9	23,5	21,1	25,1	16,4

\* non sono mutualmente esclusive

**Tabella 4.2.28.** Prevalenza d'uso di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia cronica con farmaci gastrolesivi

	FANS	ASA a basse dosi	Corticosteroidi	Warfarin
	<b>Prevalenza d'uso (%) di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori</b>			
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>				
Nord	57,2	59,1	69,4	46,2
Centro	57,9	65,0	63,7	51,4
Sud e isole	67,7	73,2	70,6	64,0
<b>ANALISI PER GENERE</b>				
Maschi	59,2	63,0	64,4	49,1
Femmine	64,9	68,7	71,6	56,7
<b>ANALISI PER ETA'</b>				
≤45	49,1	54,6	49,7	43,5
46-65	56,5	57,7	69,1	44,6
66-75	66,8	66,0	71,3	53,2
>75	69,1	68,7	71,7	54,5
<b>Totale</b>	63,0	65,8	68,8	52,6

\* almeno 4 prescrizioni nei 12 mesi precedenti

## Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento

### 4.3 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipertensione arteriosa<sup>8</sup>

- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi con comorbidità trattati con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina (Indicatore H-DB 1.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi antagonisti dell'angiotensina II trattati con farmaci a brevetto scaduto (a dicembre 2015) (Indicatore H-DB 1.2);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 1.3);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 1.4);
- Percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi (Indicatore H-DB 1.5);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista che non sono passati all'associazione fissa (Indicatore H-DB 1.6).

#### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci antiipertensivi: diuretici codice ATC: C03; betabloccanti codice ATC: C07; calcioantagonisti codice ATC: C08; sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina codice ATC: C09 distinti in ACE-Inibitori (codici ATC: C09A, C09B) e antagonisti dell'angiotensina II (codici ATC: C09C, C09D); altre sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (codice ATC: C09X).

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con pregresso evento cardio-cerebrovascolare o diabete o pazienti senza pregresso evento cardio-cerebrovascolare o diabete in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti diagnosi e/o procedure:

- diabete: almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (codice ATC: A10) oppure ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD-9: 250);

---

<sup>8</sup> Questa sezione è stata curata dalla CliCon s.r.l. che è responsabile, in via esclusiva, dell'attendibilità delle informazioni, delle analisi e degli indicatori contenuti nel presente Rapporto e dichiara, inoltre, di essere titolare dei diritti ad essi relativi ovvero di aver ottenuto le dovute autorizzazioni per la loro utilizzazione nel caso in cui i dati utilizzati ai fini delle analisi ed al calcolo degli indicatori siano di titolarità di terzi.

- coronaropatia: almeno un ricovero con diagnosi di infarto miocardico acuto (codice ICD-9: 410), cardiopatia ischemia acuta (codice ICD-9: 411), angina pectoris (codice ICD-9: 413), cardiopatia ischemia cronica (codice ICD-9: 414);
- malattia cerebrovascolare: almeno un ricovero con diagnosi di emorragia subaracnoidea (codice ICD-9: 430), emorragia intracerebrale (codici ICD-9: 431-432), ictus ischemico (codici ICD-9: 434; 436), attacco ischemico transitorio (codice ICD-9: 435), altre malattie cerebrovascolari (codici ICD-9: 433; 437-438);
- malattia vascolare periferica: almeno un ricovero con diagnosi di aterosclerosi (codice ICD-9: 440), altre malattie vascolari periferiche (codice ICD-9: 443);
- angioplastica coronarica percutanea (PTCA): almeno un ricovero con diagnosi di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD-9: V4582) o almeno un ricovero con una procedura di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD-9: 0066), altra rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica (codice ICD-9: 3609);
- insufficienza renale cronica: almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD-9: 585).

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con comorbidità o pazienti senza comorbidità in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti diagnosi:

- diabete: almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (codice ATC: A10) oppure ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD-9: 250);
- coronaropatia: almeno un ricovero con diagnosi di infarto miocardico acuto (codice ICD-9: 410), cardiopatia ischemica acuta (codici ICD-9: 411), angina pectoris (codice ICD-9: 413), cardiopatia ischemia cronica (codice ICD-9: 414);
- scompenso cardiaco (codice ICD-9: 428);
- malattia cerebrovascolare: almeno un ricovero con diagnosi di emorragia subaracnoidea (codice ICD-9: 430), emorragia intracerebrale (codici ICD-9: 431-432), ictus ischemico (codice ICD-9: 434; 436), attacco ischemico transitorio (codice ICD-9: 435), altre malattie cerebrovascolari (codici ICD-9: 433; 437-438);
- malattie delle arterie: almeno un ricovero con diagnosi di aterosclerosi (ICD-9: 440); aneurisma dell'aorta (ICD-9: 441); altri aneurismi (ICD-9: 442);
- insufficienza renale cronica: almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD-9: 585).

Gli assistibili in trattamento con farmaci antiipertensivi sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci per l'ipertensione nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione per farmaci per l'ipertensione nell'anno di inclusione).

Gli assistibili in trattamento con farmaci antiipertensivi sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).

La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte di farmaci antiipertensivi nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di

osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette e, sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaci inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

Gli assistibili in trattamento con farmaci antiipertensivi sono stati classificati in terapia con un'associazione estemporanea di due o più farmaci, nel caso di utilizzo combinato di due o più farmaci, con una modalità di assunzione congiunta o separata dei monocomponenti, facenti parte della medesima terapia.

Per ogni farmaco è stato individuato il periodo di esposizione definito come l'intervallo temporale tra la prima e l'ultima prescrizione in un determinato periodo di tempo. E' stata definita come associazione estemporanea di due o più farmaci la sovrapposizione temporale dei periodi di esposizione dei singoli farmaci.

#### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 18 anni in trattamento con farmaci antiipertensivi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 6.188.245 (Tabella 4.3.1). La prevalenza del trattamento con farmaci antiipertensivi è risultata pari al 28,0% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (27,0% al Nord, 27,4% al Centro e 30,0% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci antiipertensivi è risultata crescente in funzione dell'età (3,2% nella fascia di età ≤45 anni, 28,4% nella fascia di età 46-65 anni, 61,8% nella fascia di età 66-75 anni e 77,6% nella fascia di età >75 anni) e negli anni di riferimento considerati (+4,3% nel 2015 rispetto al 2014 e +2,9% nel 2014 rispetto al 2013).



**Tabella 4.3.1.** Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi per caratteristiche demografiche

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili*	Var. %	N	% assistibili*	Var. %	N	% assistibili*	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>6.188.245</b>	<b>28,0</b>	<b>4,3</b>	<b>5.930.693</b>	<b>26,8</b>	<b>2,9</b>	<b>5.761.764</b>	<b>26,6</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	3.269.435	27,0	4,2	3.136.842	25,9	2,0	3.074.874	25,9	/
Centro	894.304	27,4	6,4	840.765	25,8	5,8	794.974	24,8	/
Sud	2.024.506	30,0	3,7	1.953.086	28,9	3,2	1.891.916	28,6	/
Genere									
Maschio	2.849.209	26,5	5,0	2.714.810	25,3	3,4	2.624.781	24,9	/
Femmina	3.339.036	29,4	3,8	3.215.883	28,3	2,5	3.136.983	28,1	/
Classi di età									
≤45	299.779	3,2	-2,9	308.883	3,3	-0,2	309.505	3,4	/
46-65	2.106.902	28,4	1,2	2.082.726	28,1	0,9	2.065.117	28,4	/
66-75	1.724.770	61,8	2,7	1.679.881	60,2	2,4	1.640.533	59,9	/
>75	2.056.794	77,6	10,6	1.859.203	70,1	6,4	1.746.609	67,1	/
Età media	68.5 ± 13.2			67.9 ± 13.1			67.7 ± 13.1		

N=trattati con farmaci antiipertensivi di età ≥ 18 anni.

\*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

### *Risultato degli indicatori e considerazioni*

#### **Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi con comorbidità trattati con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina (indicatore H-DB 1.1)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni con comorbidità in trattamento con farmaci antiipertensivi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.108.961.

La percentuale di pazienti con comorbidità trattati con farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina nell'anno 2015 è risultata dell'82,3%, percentuale leggermente inferiore rispetto l'anno precedente (-1,6% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale è risultata leggermente superiore al Sud (84,7%) rispetto al Nord (80,7%) ed al Centro (81,4%) e tra i soggetti di genere maschile (83,4% rispetto all' 81,2% del genere femminile). La percentuale di pazienti con comorbidità trattati con farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina è risultata del 74,6% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, dell'84,0% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, dell'85,1% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e del 79,4% nella fascia di età superiore a 75 anni ed è risultata inferiore nei pazienti nuovi trattati rispetto ai pazienti già in trattamento (59,7% e 83,6% rispettivamente).

**Tabella 4.3.2.** Numero di pazienti con comorbidità\* trattati con farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina [numeratore], sul totale dei pazienti con comorbidità trattati con antiipertensivi [denominatore].

	2015 N = 1.108.961		2014 N = 1.046.277		2013 N = 1.001.374	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>82,3</b>	<b>-1,6</b>	<b>83,6</b>	<b>-0,7</b>	<b>84,2</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	80,7	-2,0	82,3	-0,9	83,1	/
Centro	81,4	-1,4	82,6	-0,5	83,0	/
Sud	84,7	-1,1	85,6	-0,6	86,1	/
Genere						
Maschio	83,4	-1,4	84,6	-0,7	85,1	/
Femmina	81,2	-1,7	82,6	-0,8	83,2	/
Classi di età						
≤45	74,6	-1,2	75,5	-1,5	76,7	/
46-65	84,0	-0,8	84,7	-0,5	85,1	/
66-75	85,1	-0,9	85,9	-0,5	86,3	/
>75	79,4	-2,3	81,2	-0,9	81,9	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	59,7	-3,0	61,5	-3,0	63,4	/
Già in trattamento	83,6	-1,6	84,9	-0,7	85,5	/

La presenza di terapia farmacologica con farmaci antiipertensivi o con farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di comorbidità è stata valutata nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di soggetti con comorbidità trattati con antiipertensivi di età ≥ 18 anni.

\*Presenza di comorbidità (almeno una condizione delle seguenti): diabete; malattia ipertensiva; coronaropatia; scompenso cardiaco; malattia cerebrovascolare; aterosclerosi; aneurisma dell'aorta; altri aneurismi; insufficienza renale cronica.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

**Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi antagonisti dell'angiotensina II trattati con farmaci a brevetto scaduto (a dicembre 2015) (indicatore H-DB 1.2)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni con antagonisti dell'angiotensina II nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 2.334.942.

La percentuale di pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto nel dicembre 2015 è risultata del 75,8% nell'anno 2015, percentuale in diminuzione rispetto agli anni precedenti (-2,2% nel 2015 rispetto al 2014 e -1,8% nel 2014 rispetto al 2013). Il dato è risultato leggermente superiore al Nord (77,1%) e al Centro (78,8%) rispetto al Sud (73,0%) e tra i soggetti di genere femminile (76,8%) rispetto a quelli di genere maschile (74,6%). La percentuale di pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto nel dicembre 2015 è risultata del 66,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, del 71,7% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, del 76,7% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e del 80,1% nella fascia di età superiore a 75 anni; ed è risultata inferiore nei pazienti nuovi trattati rispetto ai pazienti già in trattamento (67,0% e 77,0% rispettivamente).

**Tabella 4.3.3.** Numero di pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto a dicembre 2015\* [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II [denominatore].

	2015 N = 2.334.942		2014 N = 2.257.689		2013 N = 2.205.019	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>75,8</b>	<b>-2,2</b>	<b>77,5</b>	<b>-1,8</b>	<b>78,9</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	77,1	-1,9	78,6	-1,4	79,7	/
Centro	78,8	-1,6	80,1	-1,8	81,5	/
Sud	73,0	-2,9	75,1	-2,3	76,9	/
Genere						
Maschio	74,6	-2,5	76,5	-2,0	78,1	/
Femmina	76,8	-1,9	78,3	-1,6	79,5	/
Classi di età						
≤45	66,1	-4,0	68,9	-2,9	71,0	/
46-65	71,7	-3,0	74,0	-2,4	75,8	/
66-75	76,7	-2,2	78,5	-1,8	79,9	/
>75	80,1	-1,7	81,5	-1,3	82,7	/
Progresso trattamento con Antagonisti dell'angiotensina II§						
Nuovi trattati	67,0	-3,4	69,4	-6,8	74,5	/
Già in trattamento	77,0	-2,1	78,7	-1,1	79,6	/

La presenza di terapia farmacologica con i farmaci antagonisti dell'angiotensina II (a brevetto scaduto e non) è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con antagonisti dell'angiotensina II di età ≥ 18 anni.

\*Antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto a dicembre 2015 considerati: losartan= C09CA01, C09DA01; valsartan = C09CA03, C09DA03; irbesartan = C09CA04, C09DA04; candesartan = C09CA06, C09DA06; telmisartan = C09CA07, C09DA07.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati con antagonisti dell'angiotensina II nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni di antagonisti dell'angiotensina II nell'anno precedente la data indice.

### **Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento (indicatore H-DB 1.3)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 18 anni in trattamento con antiipertensivi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 5.803.222.

La percentuale di soggetti aderenti al trattamento con farmaci antiipertensivi è risultata, nell'anno di riferimento 2015, del 58,1%, leggermente in aumento rispetto all'anno precedente (+1,8% nel 2015 rispetto al 2014). L'analisi geografica evidenzia un livello di aderenza leggermente superiore al Nord ed al Sud: la percentuale di soggetti aderenti è risultata al Nord del 58,1%, al Centro del 54,4%, al Sud del 59,4%. L'aderenza risulta superiore nei soggetti di genere maschile (59,9% rispetto al 56,6% del genere femminile), nelle classi di età più avanzate (viene raggiunto il livello più elevato nella fascia di età compresa 66 e 75 anni con il 62,9% e nella fascia di età superiore a 75 anni con il 63,1%), nei pazienti già in trattamento (62,7% rispetto al 24,3% dei pazienti nuovi trattati) e nei soggetti con comorbidità (l'aderenza dei soggetti con pregresso evento CV o diabete è risultata del 69,5% rispetto al 55,7% dei soggetti senza pregresso evento CV o diabete). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con antiipertensivi, nell'anno di riferimento 2015, è risultata del 61,5%.

**Tabella 4.3.4.** Numero di pazienti trattati con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con antiipertensivi [denominatore].

	2015 N = 5.803.222		2014 N = 5.642.654		2013 N = 5.492.285	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>58,1</b>	<b>1,8</b>	<b>57,0</b>	<b>2,8</b>	<b>55,4</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	58,1	2,4	56,8	1,8	55,8	/
Centro	54,4	7,5	50,6	-9,7	56,0	/
Sud	59,4	-0,5	59,7	9,2	54,7	/
Genere						
Maschio	59,9	1,8	58,8	2,3	57,5	/
Femmina	56,6	1,9	55,5	3,2	53,8	/
Classi di età						
≤45	34,8	0,7	34,6	4,3	33,1	/
46-65	53,1	1,0	52,5	2,9	51,1	/
66-75	62,9	1,9	61,8	2,2	60,4	/
>75	63,1	2,1	61,8	2,6	60,3	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	24,3	-5,1	25,7	8,4	23,7	/
Già in trattamento	62,7	2,0	61,4	2,7	59,8	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV o diabete	55,7	1,8	54,7	3,0	53,1	/
Con pregresso evento CV o diabete	69,5	1,6	68,4	2,1	67,0	/
TOTALE senza occasionali°	61,5	1,9	60,3	2,4	58,9	

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione). L'aderenza al trattamento con antiipertensivi è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con antiipertensivi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

### **Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi occasionali al trattamento (indicatore H-DB 1.4)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con antiipertensivi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 5.803.222.

La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con antiipertensivi, nell'anno di riferimento 2015, è risultata del 5,5%, leggermente in aumento rispetto all'anno precedente (+0,5% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore al Centro (6,2%) e al Sud (6,8%) rispetto al Nord (4,6%) e leggermente superiore nei soggetti di genere femminile (6,0% rispetto al 5,0% del genere maschile). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (20,5% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 6,8% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 3,6% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 3,4% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei soggetti nuovi al trattamento (32,1% rispetto all'1,9% nei pazienti già in trattamento) e nei soggetti senza pregresso evento CV o diabete (6,1% rispetto al 2,6% nei soggetti con pregresso evento CV o diabete).



**Tabella 4.3.5.** Numero di pazienti con farmaci antiipertensivi occasionali [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con antiipertensivi [denominatore].

	2015 N = 5.803.222		2014 N = 5.642.654		2013 N = 5.492.285	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>5,5</b>	<b>0,5</b>	<b>5,5</b>	<b>-6,9</b>	<b>5,9</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	4,6	-4,4	4,8	-1,4	4,9	/
Centro	6,2	6,3	5,8	-1,4	5,9	/
Sud	6,8	4,2	6,5	-14,4	7,6	/
Genere						
Maschio	5,0	0,2	5,0	-6,4	5,3	/
Femmina	6,0	0,8	5,9	-7,4	6,4	/
Classi di età						
≤45	20,5	1,7	20,2	-5,1	21,3	/
46-65	6,8	3,3	6,6	-5,1	6,9	/
66-75	3,6	0,9	3,5	-6,6	3,8	/
>75	3,4	-2,3	3,5	-8,9	3,8	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	32,1	3,1	31,1	-7,1	33,5	/
Già in trattamento	1,9	0,5	1,9	-10,0	2,1	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV o diabete	6,1	0,8	6,1	-6,6	6,5	/
Con pregresso evento CV o diabete	2,6	-0,8	2,6	-10,4	2,9	/

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'occasionalità del trattamento con antiipertensivi è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Occasionali sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con antiipertensivi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

**Percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi (indicatore H-DB 1.5)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 149.177.

La percentuale di pazienti trattati con farmaci antiipertensivi in associazione fissa non provenienti dall'associazione fissa o dall'associazione estemporanea o da una monoterapia dei due componenti è risultata dell'82,3% nell'anno 2015, in calo rispetto all'anno precedente (-2,7% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale è risultata superiore al Centro (83,2%) e al Sud (84,9%) rispetto il Nord (79,7%) e leggermente superiore nei soggetti di genere femminile (83,1% rispetto all'81,6% del genere maschile). La percentuale risulta in calo nelle fasce di età più avanzata (87,5% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 83,5% nella fascia tra 46 e 65 anni, 80,9% nella fascia tra 66 e 75 anni e 80,4% nella fascia superiore a 75 anni). Nei pazienti già trattati la non provenienza dall'associazione fissa o dall'associazione estemporanea o dalla monoterapia è risultata del 77,4%.

**Tabella 4.3.6.** Numero di pazienti nuovi al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista\* che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi\*\* [numeratore], sul totale dei pazienti nuovi al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista [denominatore].

	2015 N = 149.177		2014 N = 144.486		2013 N = 109.888	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>82,3</b>	<b>-2,7</b>	<b>84,6</b>	<b>-1,9</b>	<b>86,3</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	79,7	-4,0	83,0	-1,2	84,0	/
Centro	83,2	-0,9	84,0	-0,8	84,7	/
Sud	84,9	-1,6	86,3	-3,1	89,1	/
Genere						
Maschio	81,6	-2,9	84,1	-1,8	85,6	/
Femmina	83,1	-2,3	85,1	-2,1	87,0	/
Classi di età						
≤45	87,5	-2,1	89,3	-1,8	91,0	/
46-65	83,5	-2,7	85,9	-1,9	87,6	/
66-75	80,9	-2,6	83,1	-1,9	84,7	/
>75	80,4	-2,7	82,6	-2,0	84,3	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	/
Già in trattamento	77,4	-4,1	80,7	-2,3	82,6	/

La presenza di terapia farmacologica con gli antiipertensivi in associazione fissa è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La terapia di provenienza è stata valutata nei 365 giorni precedenti la data indice.

\*Farmaci antiipertensivi in associazione fissa considerati: amlodipina/perindopril: codice ATC C09BB04, lercanidipina/enalapril: codice ATC C09BB02, felodipina/ramipril: codice ATC C09BB05, manidipina/delapril: codice ATC C09BB12, amlodipina-olmesartan: codice ATC C09DB02.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con antiipertensivi in associazione fissa di età ≥ 18 anni.

\*\*Associazione estemporanea o monoterapia dei singoli componenti: una terapia di associazione o monoterapia delle molecole componenti l'associazione fissa.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

**Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista che non passano all'associazione fissa (indicatore H-DB 1.6)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con una terapia di associazione estemporanea con le molecole di farmaci antiipertensivi in studio, nell'anno di riferimento 2015, è risultato pari a 267.895.

La percentuale di pazienti in associazione estemporanea, che successivamente non sono passati all'associazione fissa è risultata del 98,4%, percentuale quasi invariata rispetto l'anno precedente (-0,2% nel 2015 rispetto al 2014). Non si evidenziano differenze significative nelle tre aree geografiche (Nord 98,6%; Centro 98,2%; Sud 97,9%), né tra i soggetti di genere maschile e femminile (98,3% vs 98,5%) e neppure in funzione dell'età (98,0% nella fascia inferiore o uguale a 45 anni e nella fascia tra 46 e 65 anni, 98,2% nella fascia tra 66 e 75 anni e 98,8% nella fascia superiore a 75 anni).

**Tabella 4.3.7.** Numero di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista\* che non passano all'associazione fissa [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista [denominatore].

	2015 N = 267.895		2014 N = 261.020		2013 N = 243.764	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>98,4</b>	<b>-0,2</b>	<b>98,5</b>	<b>-0,3</b>	<b>98,9</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	98,6	-0,2	98,8	-0,2	99,0	/
Centro	98,2	-0,1	98,3	-0,4	98,7	/
Sud	97,9	-0,3	98,2	-0,5	98,7	/
Genere						
Maschio	98,3	-0,2	98,5	-0,4	98,8	/
Femmina	98,5	-0,2	98,6	-0,3	98,9	/
Classi di età						
≤45	98,0	0,1	97,9	-0,7	98,6	/
46-65	98,0	-0,1	98,1	-0,6	98,7	/
66-75	98,2	-0,3	98,6	-0,3	98,8	/
>75	98,8	-0,2	98,9	-0,2	99,1	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	98,4	-0,9	99,2	-0,1	99,3	/
Già in trattamento	98,4	-0,1	98,5	-0,4	98,9	/

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

La presenza di una terapia di associazione di molecole di farmaci antiipertensivi è stata valutata nell'anno di inclusione. La data dell'ultima prescrizione definisce la data indice. L'eventuale passaggio all'associazione fissa è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data indice.

\*Associazioni di molecole di farmaci antiipertensivi con calcio-antagonista considerate: amlodipina (codice ATC C08CA01) e perindopril (codici ATC: C09AA04, C09BA04); lercanidipina (codice ATC: C08CA03) e enalapril (codici ATC: C09AA02, C09BA02); felodipina (codice ATC: C08CA02) e ramipril (codici ATC: C09AA05, C09BA05); manidipina (codice ATC: C08CA11) e delapril (codici ATC: C09AA12, C09BA12); amlodipina e olmesartan (codici ATC: C09CA08, C09DA08).

N: si riferisce al numero di pazienti con una terapia di associazione di molecole di farmaci antiipertensivi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

### **Impatto economico degli indicatori**

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci antiipertensivi è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.3.8.).

**Tabella 4.3.8.** Elasticità della spesa farmaceutica per farmaci antiipertensivi rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per l'ipertensione arteriosa

<b>Indicatori per i farmaci per l'ipertensione arteriosa</b>	<b>Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per l'ipertensione arteriosa rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*</b>	<b>Variazione della spesa complessiva per farmaci per l'ipertensione arteriosa<sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore<sup>°</sup></b>
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi con comorbidità trattati con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina	+0,06%	€ 1.357.048
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi antagonisti dell'angiotensina II trattati con farmaci a brevetto scaduto (a dicembre 2015)	-0,42%	€ -8.993.635
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento	+0,54%	€ 11.519.248
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi occasionali al trattamento	-0,14%	€ -3.035.514
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi	-0,04%	€ -828.903
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista che non sono passati all'associazione fissa	+0,05%	€ 1.045.290

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci antiipertensivi è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>§</sup>Farmaci per l'ipertensione arteriosa: diuretici codice ATC: C03; betabloccanti codice ATC: C07; calcioantagonisti codice ATC: C08; sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina codice ATC: C09 distinti in ACE-Inibitori (codici ATC: C09A, C09B) e antagonisti dell'angiotensina II (codici ATC: C09C, C09D); altre sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina (codice ATC: C09X).

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Un uso preferenziale di antagonisti dell'angiotensina II a brevetto scaduto e delle associazioni con calcio-antagonista nei pazienti indicati, cioè, quelli che provengono dagli stessi principi attivi in associazione estemporanea, determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per farmaci antiipertensivi. Tale risparmio, unitamente a quello ottenibile dalla riduzione del numero dei pazienti occasionali attraverso una migliore selezione del paziente da mettere in terapia, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento per una maggiore aderenza al trattamento.

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.3.9.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipertensione arteriosa per l'anno 2015.

Regione	H-DB 1.1	H-DB 1.2	H-DB 1.3	H-DB 1.4	H-DB 1.5	H-DB 1.6
	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi con comorbidità trattati con farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi antagonisti dell'angiotensina II trattati con farmaci a brevetto scaduto (a dicembre 2015)	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi aderenti al trattamento	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi occasionali al trattamento	Percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione fissa con calcio-antagonista che non provengono dagli stessi principi attivi in monoterapia o dall'associazione estemporanea degli stessi principi attivi	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antiipertensivi in associazione estemporanea con calcio-antagonista che non sono passati all'associazione fissa
Piemonte	78,0	78,8	51,2	6,3	82,3	97,6
Valle d'Aosta	80,1	77,9	53,8	5,6	82,4	98,0
Lombardia	82,1	76,8	58,5	4,2	79,1	98,6
P.A. Bolzano	82,5	73,8	59,0	4,8	76,7	97,8
P.A. Trento	77,6	74,9	61,3	4,2	81,9	98,7
Veneto	79,2	77,1	58,0	4,5	78,5	98,6
Friuli-Venezia Giulia	81,7	72,4	61,0	4,9	74,9	98,4
Liguria	80,5	73,3	55,4	6,3	85,7	98,2
Emilia Romagna	81,3	84,9	57,7	4,7	79,8	99,0
Toscana	78,9	88,4	48,3	6,2	81,7	98,9
Umbria	/	/	/	/	/	/
Marche	79,0	77,1	59,9	5,1	81,6	97,8
Lazio	85,2	77,6	51,7	7,8	85,2	98,4
Abruzzo	80,7	69,3	59,5	6,3	80,7	97,4
Molise	80,2	73,1	55,7	6,4	86,0	97,6
Campania	85,5	69,4	51,1	8,2	85,7	97,2
Puglia	83,5	73,5	59,4	6,3	82,8	98,2
Basilicata	/	/	/	/	/	/
Calabria	86,3	76,1	69,3	5,5	86,6	98,4
Sicilia	86,2	72,1	56,2	7,8	86,0	98,4
Sardegna	/	/	/	/	/	/



La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipertensione arteriosa è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

## 4.4 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipercolesterolemia

### Indicatori per i farmaci per l'ipercolesterolemia

- Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine (Indicatore H-DB 2.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete (Indicatore H-DB 2.2);
- Percentuale di pazienti ultraottantenni in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete (Indicatore H-DB 2.2.1);
- Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza (Indicatore H-DB 2.3);
- Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza (Indicatore H-DB 2.4);
- Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 2.5);
- Percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 2.6).

### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine: ATC C10AA) e le statine in associazione (ATC: C10BA). Tali farmaci sono stati classificati in statine ad alta potenza: atorvastatina (codice ATC: C10AA05), rosuvastatina (codice ATC: C10AA07), simvastatina ed ezetimibe (codice ATC: C10BA02) e statine a bassa potenza: simvastatina (codice ATC: C10AA01), lovastatina (codice ATC: C10AA02), pravastatina (codice ATC: C10AA03), fluvastatina (codice ATC: C10AA04).

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con pregresso evento cardio-cerebrovascolare o diabete, o pazienti senza pregresso evento cardio-cerebrovascolare o diabete in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle precedenti diagnosi e/o procedure:

- diabete: almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici oppure ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD-9: 250);
- coronaropatia: almeno un ricovero con diagnosi di infarto miocardico acuto (codice ICD-9: 410), cardiopatia ischemica acuta (codice ICD-9: 411), angina pectoris (codice ICD-9 413), cardiopatia ischemica cronica (codice ICD-9: 414);
- malattia cerebrovascolare: almeno un ricovero con diagnosi di emorragia subaracnoidea (codice ICD-9: 430), emorragia intracerebrale (codici ICD-9: 431-432), ictus ischemico (codici ICD-9: 434; 436), attacco ischemico transitorio (codice ICD9: 435), altre malattie cerebrovascolari (codici ICD-9: 433; 437-438);
- malattia vascolare periferica: almeno un ricovero con diagnosi di aterosclerosi (codice ICD-9: 440), altre malattie vascolari periferiche (codice ICD-9 443);

- angioplastica coronarica percutanea (PTCA): almeno un ricovero con diagnosi di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD-9: V4582) o almeno un ricovero con una procedura di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD-9: 0066), altra rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica (codice ICD-9: 3609);
- insufficienza renale cronica: almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD-9: 585).

Gli assistibili in trattamento con statine sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione di statine nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione di statine nell'anno di inclusione).

Gli assistibili in trattamento con statine sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).

La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le compresse di statine prescritte nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo ha previsto la lettura cronologica delle singole ricette e, sulla base della quantità di farmaco prescritto, ha individuato la sequenza dei periodi di copertura. L'eventuale presenza di più classi di farmaco, inerenti la patologia in studio, nella stessa prescrizione è stata considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

#### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 2.550.040 (Tabella 4.4.1). La prevalenza del trattamento con statine è risultata pari all'11,5% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (10,8% al Nord, 12,4% al Centro e 12,5% al Sud). La prevalenza del trattamento con statine è risultata in aumento in funzione dell'età dei pazienti (0,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 10,6% nella fascia di età 46-65 anni, 30,7% nella fascia di età 66-75 anni e 31,8% nella fascia di età superiore a 75 anni) e negli anni di riferimento considerati (+3,2% nel 2015 rispetto al 2014 e +4,1% nel 2014 rispetto al 2013).

**Tabella 4.4.1.** Distribuzione dei pazienti in trattamento con statine per caratteristiche demografiche

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>2.550.040</b>	<b>11,5</b>	<b>3,2</b>	<b>2.469.987</b>	<b>11,2</b>	<b>4,1</b>	<b>2.373.677</b>	<b>10,9</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	1.302.398	10,8	3,7	1.256.138	10,4	2,6	1.224.032	10,3	/
Centro	402.997	12,4	4,2	386.848	11,9	6,8	362.257	11,3	/
Sud	844.645	12,5	2,1	827.001	12,3	5,0	787.388	11,9	/
Genere									
Maschio	1.251.999	11,7	3,7	1.207.045	11,2	4,1	1.159.582	11,0	/
Femmina	1.298.041	11,4	2,8	1.262.942	11,1	4,0	1.214.095	10,9	/
Classi di età§									
≤45	63.607	0,7	-5,2	67.105	0,7	-1,2	67.934	0,7	/
46-65	785.055	10,6	-0,3	787.053	10,6	0,5	782.909	10,8	/
66-75	857.354	30,7	2,3	838.441	30,0	3,5	809.819	29,6	/
>75	844.024	31,8	8,6	777.388	29,3	9,0	713.015	27,4	/
Età media	69.6 ± 11.3			69.2 ± 11.3			68.9 ± 11.3		

N=trattati con statine di età ≥ 18 anni.

\*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

## Risultato degli indicatori e considerazioni

### Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine (Indicatore H-DB 2.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni con pregresso evento CV o diabete nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.385.824.

La percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con statine è risultata del 56,0%, leggermente in aumento rispetto l'anno precedente (+0,6% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale di soggetti trattati è risultata leggermente superiore al Sud: Nord (55,8%), Centro (56,0%) e Sud (56,3%) e nei soggetti di genere maschile (58,1% vs 53,7% del genere femminile). L'età sembra influenzare in maniera rilevante l'uso della terapia con statine: la fascia di età compresa tra 66 e 75 anni è risultata essere associata alla percentuale più elevata di soggetti trattati (64,3%).

**Tabella 4.4.2.** Numero di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con statine [numeratore], sul totale dei pazienti con pregresso evento CV o diabete [denominatore].

	2015 N = 1.385.824		2014 N = 1.348.319		2013 N = 1.311.725	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>56,0</b>	<b>0,6</b>	<b>55,7</b>	<b>1,0</b>	<b>55,1</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	55,8	0,6	55,5	0,2	55,4	/
Centro	56,0	-0,2	56,1	1,3	55,4	/
Sud	56,3	1,1	55,7	2,0	54,6	/
Genere						
Maschio	58,1	0,8	57,7	0,9	57,1	/
Femmina	53,7	0,5	53,4	1,1	52,8	/
Classi di età						
≤45	22,9	-0,3	22,9	-0,1	23,0	/
46-65	56,2	-0,5	56,5	0,0	56,5	/
66-75	64,3	0,7	63,9	0,9	63,4	/
>75	52,6	1,6	51,8	2,1	50,7	/
Follow-up fino al 31-12-2015°	56,0		59,3		61,5	

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della dimissione ospedaliera per diabete o evento CV (l'ultima disponibile nel caso di più eventi) oppure la data dell'ultima prescrizione di farmaci antidiabetici in assenza di degenza ospedaliera rappresenta la data indice. La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nei 365 giorni successivi la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti con pregresso evento CV o diabete di età ≥ 18 anni.

°La presenza di terapia con statine è valutata fino al 31 dicembre dell'anno 2015.

## Percentuale di pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete (Indicatore H-DB 2.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 2.550.040.

La percentuale di pazienti trattati con statine nell'anno 2015 senza pregresso evento CV o diabete è risultata del 76,4%, leggermente in calo rispetto l'anno precedente (-0,3% nel 2015 rispetto al 2014). Quando la valutazione della presenza di pregresso evento CV o di diabete avviene a partire dal 1 gennaio 2009 la percentuale di pazienti trattati diventa del 71,3%. La percentuale di pazienti trattati con statine è risultata leggermente superiore al Nord (77,5%) ed Centro (78,1%) rispetto al Sud (73,8%) e nei soggetti di genere femminile (78,6% rispetto al genere maschile 74,0%). In relazione all'età si evidenziano differenze significative: la fascia di età inferiore o uguale a 45 anni è risultata essere associata alla percentuale più elevata di soggetti trattati senza pregresso evento CV o diabete (87,3%). Analogamente, i pazienti nuovi alla terapia con statine sono risultati essere associati ad una percentuale più elevata di soggetti trattati (84,4% rispetto al 74,8% nei pazienti già in trattamento).

**Tabella 4.4.3.** Numero di pazienti trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine [denominatore].

	2015 N = 2.550.040		2014 N = 2.469.987		2013 N = 2.373.677	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>76,4</b>	<b>-0,3</b>	<b>76,6</b>	<b>-0,4</b>	<b>76,9</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	77,5	0,1	77,4	-0,6	77,9	/
Centro	78,1	-1,0	78,9	0,5	78,5	/
Sud	73,8	-0,5	74,2	-0,4	74,5	/
Genere						
Maschio	74,0	-0,4	74,3	-0,6	74,7	/
Femmina	78,6	-0,1	78,7	-0,2	78,9	/
Classi di età						
≤45	87,3	0,0	87,2	0,0	87,3	/
46-65	78,5	0,1	78,4	0,0	78,4	/
66-75	74,2	-0,3	74,4	-0,4	74,7	/
>75	75,8	-0,5	76,1	-0,6	76,6	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	84,4	-0,1	84,5	0,4	84,1	/
Già in trattamento	74,8	-0,2	74,9	-0,4	75,2	/
Progresso dal 01-01-2009°	71,3		72,3		73,3	

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata valutata a partire dal 1 gennaio 2009.

**Percentuale di pazienti ultraottantenni in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete (Indicatore H-DB 2.2.1)**

Il numero di assistibili ultraottantenni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 510.437.

La percentuale di pazienti ultraottantenni trattati con statine nell'anno 2015 senza pregresso evento CV o diabete è risultata del 76,6%, leggermente in calo rispetto l'anno precedente (-0,7% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale di pazienti ultraottantenni trattati con statine è risultata leggermente superiore al Nord (78,2%) ed al Centro (78,0%) rispetto al Sud (72,7%) e nei soggetti di genere femminile (77,5% rispetto al genere maschile 75,2%). I soggetti ultraottantenni trattati senza pregresso evento CV o diabete nuovi alla terapia con statine sono risultati essere associati ad una percentuale più elevata (82,4% rispetto al 75,8% nei pazienti già in trattamento).

**Tabella 4.4.4.** Numero di pazienti ultraottantenni trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete [numeratore], sul totale dei pazienti ultraottantenni trattati con statine [denominatore].

	2015 N = 510.437		2014 N = 465.585		2013 N = 422.321	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>76,6</b>	<b>-0,7</b>	<b>77,1</b>	<b>-0,6</b>	<b>77,5</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	78,2	-0,4	78,5	-0,6	79,0	/
Centro	78,0	-1,3	79,0	0,0	79,0	/
Sud	72,7	-0,9	73,3	-0,8	73,9	/
Genere						
Maschio	75,2	-0,8	75,8	-0,8	76,4	/
Femmina	77,5	-0,6	77,9	-0,4	78,2	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	82,4	-0,6	82,8	0,2	82,7	/
Già in trattamento	75,8	-0,6	76,3	-0,6	76,7	/

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine ultraottantenni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

### **Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza (Indicatore H-DB 2.3)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2015 senza pregresso evento CV o diabete è risultato pari a 1.947.589.

La percentuale di pazienti trattati con statine a bassa potenza nell'anno 2015 senza pregresso evento CV o diabete è risultata del 39,0%, in calo rispetto agli anni precedenti (-3,8% nel 2015 rispetto al 2014 e -4,2% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale di pazienti trattati è risultata leggermente superiore al Centro (42,4%), rispetto al Nord (37,8%) ed al Sud (39,0%), nei soggetti di genere femminile (43,1% rispetto al 34,4% del genere maschile), nei soggetti più anziani (33,6% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 35,4%, nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 39,0% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 42,8% nella fascia di età superiore a 75 anni). Non si evidenziano differenze significative nei soggetti nuovi alla terapia con statine rispetto i pazienti già in trattamento (39,0% rispetto 38,9%). La percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete trattati con statine a brevetto scaduto è risultata del 79,9%.



**Tabella 4.4.5.** Numero di pazienti senza pregresso evento CV o diabete trattati con statine a bassa potenza\* [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete [denominatore].

	2015 N = 1.947.589		2014 N = 1.891.190		2013 N = 1.824.328	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>39,0</b>	<b>-3,8</b>	<b>40,5</b>	<b>-4,2</b>	<b>42,3</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	37,8	-5,4	40,0	-5,0	42,1	/
Centro	42,4	-3,4	43,9	-4,8	46,2	/
Sud	39,0	-1,5	39,6	-2,5	40,6	/
Genere						
Maschio	34,4	-4,9	36,2	-5,2	38,2	/
Femmina	43,1	-3,0	44,4	-3,4	46,0	/
Classi di età						
≤45	33,6	-4,4	35,1	-4,1	36,6	/
46-65	35,4	-4,3	37,0	-4,5	38,7	/
66-75	39,0	-4,1	40,7	-4,6	42,7	/
>75	42,8	-3,9	44,5	-4,2	46,4	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	39,0	-5,5	41,3	-4,4	43,2	/
Già in trattamento	38,9	-3,4	40,3	-4,1	42,0	/
Statine a brevetto scaduto^	79,9	1,9	78,3	2,1	76,7	/

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stato ricercato nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di soggetti trattati con statine senza pregresso evento CV o diabete di età ≥ 18 anni.

\*Statine a bassa potenza: simvastatina (C10AA01), lovastatina (C10AA02), pravastatina (C10AA03), fluvastatina (C10AA04).

^Statine a brevetto scaduto: simvastatina (C10AA01), lovastatina (C10AA02), pravastatina (C10AA03), fluvastatina (C10AA04) e atorvastatina (C10AA05).

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

#### **Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza (Indicatore H-DB 2.4)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2015 con pregresso evento CV o diabete è risultato pari a 602.451.

La percentuale di pazienti trattati con statine ad alta potenza nell'anno 2015 con pregresso evento CV o diabete è risultata del 64,8%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+2,2% nel 2015 rispetto al 2014 e +2,6% nel 2014 rispetto al 2013). Rispetto al Centro, al Nord ed al Sud la percentuale di soggetti trattati con statine ad alta potenza è risultata superiore (64,9% e 65,8%, rispettivamente). La percentuale è risultata superiore nei soggetti di genere maschile (67,5% rispetto al 61,6% del genere femminile), nelle fasce di età più giovani (67,2% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 67,8% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 65,3% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 61,7% nella fascia di età superiore a 75 anni) e tra i soggetti nuovi trattati rispetto a quelli già in trattamento (65,8% rispetto al 64,7% dei soggetti già in trattamento). La percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con statine a brevetto non scaduto è risultata del 21,1%.

**Tabella 4.4.6.** Numero di pazienti con pregresso evento CV o diabete trattati con statine ad alta potenza\* [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine con pregresso evento CV o diabete [denominatore].

	2015 N = 602.451		2014 N = 578.797		2013 N = 549.349	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>64,8</b>	<b>2,2</b>	<b>63,4</b>	<b>2,6</b>	<b>61,8</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	64,9	2,8	63,1	2,9	61,4	/
Centro	61,9	2,9	60,2	3,2	58,3	/
Sud	65,8	1,2	65,0	2,0	63,7	/
Genere						
Maschio	67,5	2,2	66,1	2,8	64,3	/
Femmina	61,6	2,1	60,3	2,4	58,9	/
Classi di età						
≤45	67,2	1,1	66,5	2,1	65,1	/
46-65	67,8	2,0	66,5	2,1	65,1	/
66-75	65,3	2,6	63,6	2,9	61,8	/
>75	61,7	2,5	60,2	3,4	58,2	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	65,8	3,5	63,6	3,5	61,5	/
Già in trattamento	64,7	2,0	63,4	2,5	61,8	/
Statine a brevetto non scaduto^	21,1	-7,5	22,8	-6,2	24,3	/

La presenza di terapia farmacologica con statine è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di pregresso evento CV o diabete è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di soggetti trattati con statine con pregresso evento CV o diabete di età ≥ 18 anni.

\*Statine ad alta potenza: atorvastatina (C10AA05), rosuvastatina (C10AA07), simvastatina ed ezetimibe (C10BA02).

^Statine a brevetto non scaduto: rosuvastatina (C10AA07), simvastatina ed ezetimibe (C10BA02).

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

## **Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 2.5)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 2.420.164.

La percentuale di soggetti aderenti al trattamento con statine è risultata del 45,8%, leggermente in aumento rispetto all'anno precedente (+0,8% nel 2015 rispetto il 2014). La percentuale di soggetti aderenti è risultata superiore al Nord (48,9%) rispetto al Centro (39,5%) al Sud (43,7%) e nei soggetti di genere maschile (49,1% rispetto al 42,6% del genere femminile). L'aderenza più elevata è stata osservata nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni (49,0%) rispetto al 28,1% registrato nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, al 43,0% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni ed al 46,7% nella fascia di età superiore a 75 anni, e nei pazienti già in trattamento (50,3% rispetto al 24,5% dei pazienti nuovi trattati). L'aderenza al trattamento con statine varia in relazione alle caratteristiche cliniche dei soggetti trattati (51,5% nei soggetti con pregresso evento CV o diabete e 44,1% nei soggetti senza pregresso evento CV o diabete). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con statine è risultata del 49,7%.

**Tabella 4.4.7.** Numero di pazienti trattati aderenti al trattamento con statine [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine [denominatore].

	2015 N = 2.420.164		2014 N = 2.328.163		2013 N = 2.215.947	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>45,8</b>	<b>0,8</b>	<b>45,5</b>	<b>4,3</b>	<b>43,6</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	48,9	1,9	48,0	1,4	47,3	/
Centro	39,5	7,1	36,8	-8,8	40,4	/
Sud	43,7	-2,9	45,0	14,9	39,2	/
Genere						
Maschio	49,1	1,0	48,6	3,3	47,0	/
Femmina	42,6	0,4	42,5	5,3	40,3	/
Classi di età						
≤45	28,1	-1,3	28,4	4,9	27,1	/
46-65	43,0	-0,5	43,2	3,7	41,7	/
66-75	49,0	1,1	48,5	4,1	46,6	/
>75	46,7	1,3	46,1	4,5	44,1	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	24,5	-5,1	25,8	2,2	25,2	/
Già in trattamento	50,3	0,8	49,9	3,8	48,1	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV o diabete	44,1	0,6	43,8	4,2	42,1	/
Con pregresso evento CV o diabete	51,5	1,1	50,9	4,5	48,7	/
<b>TOTALE senza occasionali°</b>	<b>49,7</b>	<b>0,7</b>	<b>49,3</b>	<b>3,3</b>	<b>47,7</b>	<b>/</b>

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'aderenza al trattamento con statine è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

## **Percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 2.6)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 2.420.164.

La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con statine è risultata del 7,8%, quasi invariata rispetto l'anno precedente (-0,3% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore al Centro (8,6%) e al Sud (10,6%) rispetto al Nord (5,8%) e leggermente superiore nei soggetti di genere femminile (8,4% rispetto al 7,2% del genere maschile). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (21,5% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 9,5% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 6,2% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 6,8% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei soggetti nuovi al trattamento (28,4% rispetto al 3,5% dei pazienti già in trattamento) e nei soggetti senza pregresso evento CV o diabete (8,6% rispetto al 5,2% dei soggetti con pregresso evento CV o diabete).

**Tabella 4.4.8.** Numero di pazienti trattati con statine occasionali [numeratore], sul totale dei pazienti trattati con statine [denominatore].

	2015 N = 2.420.164		2014 N = 2.328.163		2013 N = 2.215.947	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>7,8</b>	<b>-0,3</b>	<b>7,9</b>	<b>-9,4</b>	<b>8,7</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	5,8	-4,4	6,1	-1,2	6,2	/
Centro	8,6	-2,4	8,8	-3,5	9,1	/
Sud	10,6	3,5	10,2	-17,4	12,4	/
Genere						
Maschio	7,2	-0,8	7,3	-9,5	8,0	/
Femmina	8,4	0,1	8,4	-9,4	9,3	/
Classi di età						
≤45	21,5	2,8	20,9	-6,5	22,3	/
46-65	9,5	3,1	9,2	-6,9	9,9	/
66-75	6,2	-1,4	6,3	-9,3	6,9	/
>75	6,8	-2,4	6,9	-11,8	7,9	/
Pregresso trattamento§						
Nuovi trattati	28,4	3,7	27,4	-4,9	28,8	/
Già in trattamento	3,5	1,7	3,4	-9,0	3,8	/
Comorbidità						
Senza pregresso evento CV o diabete	8,6	-0,1	8,6	-8,9	9,5	/
Con pregresso evento CV o diabete	5,2	-0,4	5,3	-12,0	6,0	/

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'occasionalità del trattamento con statine è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Occasionalità sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con statine di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

### Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con statine è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.4.9.).

**Tabella 4.4.9.** Elasticità della spesa farmaceutica per statine rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per l'ipercolesterolemia.

Indicatori per i farmaci per l'ipercolesterolemia	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per l'ipercolesterolemia rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per l'ipercolesterolemia <sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore <sup>°</sup>
Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine	+0,53%	€ 4.280.410
Percentuale di pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete	-0,96%	€ -7.724.306
Percentuale di pazienti ultraottantenni in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete	-0,14%	€ -1.153.730
Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza	-0,51%	€ -4.140.463
Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza	+0,18%	€ 1.452.657
Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento	+0,47%	€ 3.824.555
Percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento	-0,17%	€ -1.362.378

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per statine è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>§</sup>Farmaci per l'ipercolesterolemia: gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine: ATC C10AA) e le statine in associazione (ATC: C10BA). Tali farmaci sono stati classificati in statine ad alta potenza: atorvastatina (codice ATC: C10AA05), rosuvastatina (codice ATC: C10AA07), simvastatina ed ezetimibe (codice ATC: C10BA02) e statine a bassa potenza: simvastatina (codice ATC: C10AA01), lovastatina (codice ATC: C10AA02), pravastatina (codice ATC: C10AA03), fluvastatina (codice ATC: C10AA04).

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.



Un uso preferenziale di statine a bassa potenza nei pazienti senza pregresso evento CV o diabete determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per statine mentre un uso preferenziale di statine ad alta potenza nei pazienti con pregresso evento CV o diabete determinerebbe un incremento sulla spesa farmaceutica per statine, con un saldo tuttavia negativo sulla spesa farmaceutica per statine in quanto i pazienti trattabili efficacemente con statine a bassa potenza (a costo inferiore) sono molti di più di quelli trattabili efficacemente con statine ad alta potenza. Tale risparmio, unitamente a quello ottenibile dalla riduzione degli occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento, in una maggiore elezione al trattamento nei pazienti con pregresso evento CV o diabete e in un maggior uso di principi attivi ad alta efficacia (e costo superiore) nei pazienti a maggior rischio CV (pazienti con pregresso evento CV).

**Valore regionale degli indicatori****Tabella 4.4.10.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipercolesterolemia per l'anno 2015.

Regione	H-DB 2.1 Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine	H-DB 2.2 Percentuale di pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete	H-DB 2.2.1 Percentuale di pazienti ultraottantenni in trattamento con statine senza pregresso evento CV o diabete	H-DB 2.3 Percentuale di pazienti senza pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine a bassa potenza	H-DB 2.4 Percentuale di pazienti con pregresso evento CV o diabete in trattamento con statine ad alta potenza	H-DB 2.5 Percentuale di pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento	H-DB 2.6 Percentuale di pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento
Piemonte	50,0	79,5	79,4	39,7	68,1	42,8	8,3
Valle d'Aosta	40,9	80,0	82,8	43,8	64,0	40,8	8,8
Lombardia	56,0	76,6	76,9	38,8	63,6	48,2	5,8
P.A. Bolzano	58,2	78,2	81,4	38,3	67,3	51,3	6,2
P.A. Trento	52,6	77,7	77,5	38,6	61,9	50,4	5,5
Veneto	58,4	77,4	77,7	37,7	64,9	50,1	5,2
Friuli-Venezia Giulia	54,9	76,3	77,7	33,8	67,1	53,1	5,6
Liguria	51,7	79,2	79,1	31,3	73,5	45,4	8,8
Emilia Romagna	53,7	79,6	81,2	40,2	62,9	47,0	5,7
Toscana	53,6	75,8	76,4	49,4	52,2	29,7	7,8
Umbria	/	/	/	/	/	/	/
Marche	59,6	79,6	79,9	41,3	63,9	46,1	7,4
Lazio	53,8	77,6	76,5	40,2	65,1	37,7	11,5
Abruzzo	51,1	75,9	75,4	41,6	63,9	43,3	8,8
Molise	46,8	77,0	78,4	39,1	66,0	43,7	8,9
Campania	59,2	73,3	71,1	39,7	64,6	37,1	12,5
Puglia	57,5	73,9	72,7	41,0	64,1	44,4	9,1
Basilicata	/	/	/	/	/	/	/
Calabria	55,3	74,6	74,2	35,1	68,9	52,0	9,8
Sicilia	55,2	71,5	69,6	39,7	66,6	38,8	12,9
Sardegna	/	/	/	/	/	/	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ipercolesterolemia è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

## 4.5 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito del diabete mellito

- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 3.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori<sup>9</sup> (Indicatore H-DB 3.2);
- Percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori (Indicatore H-DB 3.3).

### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati gli ipoglicemizzanti: codice ATC A10B, tra i quali i metformina (codice ATC: A10BA02); sulfonamidi, derivati dell'urea (codice ATC: A10BB); associazioni di antidiabetici orali (codice ATC: A10BD); inibitori dell'alfa-glucosidasi (codice ATC: A10BF); tiazolidinedioni (codice ATC: A10BG); inibitori della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV inibitori codice ATC: A10BH); altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline (codice ATC: A10BX).

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con pregresso evento cardio-cerebrovascolare o pazienti senza pregresso evento cardio-cerebrovascolare in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti diagnosi e/o procedure:

- malattia ipertensiva: almeno un ricovero con diagnosi di ipertensione (codice ICD-9: 401-405);
- coronaropatia: almeno un ricovero con diagnosi di infarto miocardico acuto (codice ICD9: 410), ischemia cardiaca acuta (codice ICD-9: 411), angina pectoris (codice ICD-9: 413), ischemia cardiaca cronica (codice ICD-9: 414);
- insufficienza cardiaca: almeno un ricovero con diagnosi di scompenso cardiaco (codice ICD-9: 428);
- malattia cerebrovascolare: almeno un ricovero con diagnosi di emorragia subaracnoidea (codice ICD-9: 430), emorragia intracerebrale (codici ICD-9: 431-432), ictus ischemico (codici ICD-9: 434; 436), attacco ischemico transitorio (codice ICD-9: 435), altre malattie cerebrovascolari (codici ICD-9: 433; 437-438);
- malattia vascolare periferica: almeno un ricovero con diagnosi di aterosclerosi (codice ICD-9: 440), altre malattie vascolari periferiche (codice ICD-9: 443);
- angioplastica coronarica percutanea (PTCA): almeno un ricovero con diagnosi di angioplastica coronarica percutanea transluminale (codice ICD-9: V4582) o almeno un ricovero con una procedura di angioplastica coronarica percutanea transluminale

---

<sup>9</sup> Precisazioni allegata alla determina AIFA 961/2013 del 4 novembre 2013.

(codice ICD-9: 0066), altra rimozione di ostruzione dell'arteria coronarica (codice ICD-9: 3609);

- insufficienza renale cronica: almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD-9: 585).

Gli assistibili in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci ipoglicemizzanti nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione per farmaci per il diabete nell'anno di inclusione).

Gli assistibili in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).

La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci ipoglicemizzanti nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaco inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

Ai fini della valutazione della presenza o assenza dei criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori, sono stati considerati:

- il valore dell'ultima misurazione di emoglobina glicata (HbA1c) nei 2 mesi precedenti la data indice;
- la presenza di elementi di fragilità in relazione alla presenza di almeno una delle seguenti condizioni: età > 75 anni; insufficienza renale cronica di grado severo (filtrato glomerulare [GFR] <30 ml/min), individuata attraverso la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di insufficienza renale cronica (codice ICD-9: 585) oppure di un livello di GFR inferiore a 30 ml/min calcolato mediante la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) abbreviata; complicanze o e/o patologie concomitanti che riducano l'aspettativa di vita, individuata attraverso la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di malattia ipertensiva, coronaropatia, insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, malattia vascolare periferica;
- lo stato di istituzione oppure di prosecuzione della terapia con DPP-IV inibitori in relazione, rispettivamente, alla assenza o alla presenza di almeno una prescrizione di DPP-IV inibitori nell'anno precedente la data indice.

Sulla base di quanto sopra:

- i pazienti sono stati classificati "con" i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori se, in stato di istituzione della terapia, presentavano o un valore di emoglobina glicata (HbA1c)  $\geq 7.5\%$  in caso di fallimento terapeutico, o un valore di HbA1c < 8,5% (< 9,0% in presenza di elementi di fragilità) altrimenti, se in stato di prosecuzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata < 8,5% (< 9,0% in presenza di elementi di fragilità);

- i pazienti sono stati classificati “senza” i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori se, in stato di istituzione della terapia, presentavano o  $HbA1c < 7,5\%$  , o un  $\geq 8,5\%$   $HbH1c < a 9,0\%$  ( $\geq 9,0\%$  in presenza di elementi di fragilità), altrimenti se, in stato di prosecuzione della terapia, presentavano  $\geq 8,5\%$   $HbA1c < 9,0\%$  ( $\geq 9,0\%$  in presenza di elementi di fragilità).

#### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per il diabete nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.185.497 (Tabella 4.5.1). La prevalenza del trattamento con farmaci per il diabete è risultata pari al 5,4% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (4,6% al Nord, 5,6% al Centro e 6,6% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci antidiabetici è risultata in aumento in funzione dell'età (0,4% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 4,9% nella fascia di età 46-65 anni, 13,8% nella fascia di età 66-75 anni e 14,9% nella fascia di età superiore a 75 anni) e negli anni di riferimento considerati (+3,7% nel 2015 rispetto al 2014 e +2,6% nel 2014 rispetto al 2013).

**Tabella 4.5.1.** Distribuzione dei pazienti in trattamento antidiabetico per caratteristiche demografiche

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>1.185.497</b>	<b>5,4</b>	<b>3,7</b>	<b>1.143.185</b>	<b>5,2</b>	<b>2,6</b>	<b>1.114.651</b>	<b>5,1</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	557.616	4,6	3,4	539.384	4,5	1,7	530.387	4,5	/
Centro	181.863	5,6	6,8	170.284	5,2	5,7	161.070	5,0	/
Sud	446.018	6,6	2,9	433.517	6,4	2,4	423.194	6,4	/
Genere									
Maschio	620.589	5,8	4,2	595.294	5,5	3,0	578.024	5,5	/
Femmina	564.908	5,0	3,1	547.891	4,8	2,1	536.627	4,8	/
Classi di età									
≤45	40.619	0,4	-3,2	41.959	0,5	0,6	41.701	0,5	/
46-65	362.685	4,9	-0,7	365.372	4,9	-0,9	368.793	5,1	/
66-75	386.367	13,8	2,5	377.071	13,5	2,4	368.370	13,4	/
>75	395.826	14,9	10,3	358.783	13,5	6,8	335.787	12,9	/
Età media	69.4 ± 12.1			68.9 ± 12.0			68.6 ± 11.9		

N=trattati con farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline di età ≥ 18 anni.

\*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

## *Risultato degli indicatori e considerazioni*

### **Percentuale di pazienti in trattamento antidiabetico aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 3.1)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con i farmaci ipoglicemizzanti in studio nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.115.527.

La percentuale di pazienti aderenti è risultata del 63,6%, in leggero calo rispetto l'anno precedente (-0,7% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale di pazienti aderenti è risultata superiore al Nord (66,2%) rispetto al Centro (59,4%) ed al Sud (61,8%), nel genere maschile rispetto a quello femminile (65,1% e 62,0% rispettivamente). L'aderenza è risultata superiore nei pazienti già in trattamento (69,2% rispetto al 29,0% dei pazienti nuovi al trattamento) e nei pazienti senza pregresso evento CV rispetto ai pazienti con pregresso evento CV (63,8% e 60,7% rispettivamente). L'aderenza migliora all'aumentare dell'età (45,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 65,8% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 67,5% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 59,5% nella fascia superiore a 75 anni). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci ipoglicemizzanti nell'anno 2015 è risultata del 68,3%.



**Tabella 4.5.2.** Numero di pazienti in trattamento antidiabetico aderenti al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento antidiabetico [denominatore].

	2015 N = 1.115.527		2014 N = 1.089.145		2013 N = 1.053.670	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>63,6</b>	<b>-0,7</b>	<b>64,1</b>	<b>1,7</b>	<b>63,0</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	66,2	-0,3	66,4	0,4	66,1	/
Centro	59,4	-1,0	60,0	-5,0	63,2	/
Sud	61,8	-1,2	62,6	5,7	59,2	/
Genere						
Maschio	65,1	-0,5	65,5	1,8	64,3	/
Femmina	62,0	-1,1	62,7	1,6	61,7	/
Classi di età						
≤45	45,7	-2,7	47,0	4,0	45,2	/
46-65	65,8	-0,6	66,2	1,9	64,9	/
66-75	67,5	-0,4	67,7	1,6	66,7	/
>75	59,5	-0,9	60,0	1,5	59,1	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	29,0	-7,4	31,3	9,4	28,6	/
Già in trattamento	69,2	-1,0	69,8	1,2	69,0	/
Comorbidità						
Senza progresso evento CV	63,8	-0,7	64,2	1,7	63,1	/
Con progresso evento CV	60,7	-2,5	62,3	1,6	61,3	/
<b>TOTALE senza occasionali°</b>	<b>68,3</b>	<b>-0,6</b>	<b>68,7</b>	<b>1,2</b>	<b>67,9</b>	

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'aderenza al trattamento con ipoglicemizzanti è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.

N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

**Percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori (Indicatore H-DB 3.2)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con DPP-IV inibitori, nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.202.

La percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori è risultata del 24,1%, in aumento rispetto l'anno precedente (+10,9% nel 2015 rispetto al 2014). Non si sono riscontrate differenze significative nel genere maschile rispetto al genere femminile (24,0% e 24,3% rispettivamente). La percentuale è risultata superiore nei pazienti più giovani (30,3% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 23,8% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 25,4% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 22,4% nella fascia superiore a 75 anni). La percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori nell'anno 2015 è risultata del 10,2% e del 41,0%, rispettivamente, nei pazienti in prosecuzione di terapia e nei pazienti di nuova istituzione con DPP-IV inibitori.

**Tabella 4.5.3.** Numero di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori<sup>§</sup> [numeratore<sup>^</sup>], sul totale dei pazienti trattati con DPP-IV inibitori [denominatore].

	2015 N = 1.202		2014 N = 1.315		2013 N = 1.279	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>24,1</b>	<b>10,9</b>	<b>21,7</b>	<b>-33,5</b>	<b>32,7</b>	<b>/</b>
Genere						
Maschio	24,0	6,9	22,4	-27,1	30,8	/
Femmina	24,3	16,0	21,0	-40,0	34,9	/
Classi di età						
≤45	30,3	-18,4	37,1	-21,8	47,5	/
46-65	23,8	7,7	22,1	-36,3	34,7	/
66-75	25,4	34,2	18,9	-44,1	33,9	/
>75	22,4	-6,0	23,8	3,9	22,9	/
<b>Progresso trattamento con DPP-IV inibitori<sup>°</sup></b>						
Istituzione della terapia	41,0	-13,1	47,2	-19,0	58,2	/
Prosecuzione della terapia	10,2	29,3	7,9	-42,3	13,6	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato di laboratorio disponibile. E' stata considerata l'ultima misura di HbA1c nei 2 mesi precedenti la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti trattati con DPP-IV inibitori di età ≥ 18 anni.

<sup>§</sup>I pazienti sono stati classificati "senza" i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori se, in stato di istituzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata inferiore a 7,5% o uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% in assenza di elementi di fragilità o uguale o superiore 9,0% oppure se, in stato di prosecuzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% in assenza di elementi di fragilità o uguale o superiore a 9,0%.

<sup>^</sup>Dei pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori risulta:

-nell'anno 2013 il 33,7% con un valore di HbA1c inferiore a 7,5% e il 66,3% con HbA1c uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% senza elementi di fragilità o uguale o superiore 9,0%;

-nell'anno 2014 il 43,7% con un valore di HbA1c inferiore a 7,5% e il 56,3% con HbA1c uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% senza elementi di fragilità o uguale o superiore 9,0%;

-nell'anno 2015 il 45,2% con un valore di HbA1c inferiore a 7,5% e il 54,8% con HbA1c uguale o superiore a 8,5% e inferiore a 9,0% senza elementi di fragilità o uguale o superiore 9,0%;

<sup>°</sup>Istituzione della terapia: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di DPP-IV inibitori nell'anno di inclusione, non trattati con DPP-IV inibitori nell'anno precedente la data indice.

Prosecuzione della terapia: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di DPP-IV inibitori nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni di DPP-IV inibitori nell'anno precedente la data indice.

### **Percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori (Indicatore H-DB 3.3)**

Il numero di pazienti diabetici di età uguale o maggiore di 18 anni con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori, nell'anno di riferimento 2015, è risultato pari a 2.562.

La percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori è risultata del 64,4%, in aumento rispetto l'anno precedente (+3,2% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale è risultata superiore nel genere femminile rispetto il genere maschile (66,6% e 62,4% rispettivamente), nei pazienti con età più giovane e con età più avanzata (72,9% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 55,4% nella fascia tra 46 e 65 anni, del 63,0% nella fascia tra 66 e 75 anni e del 71,9% nella fascia superiore a 75 anni). La percentuale in funzione della terapia di provenienza è risultata dell' 80,5% nel caso di provenienza da una monoterapia con metformina; del 75,7% nel caso di provenienza da terapia combinata con metformina e sulfonamidi; del 73,6% nel caso di provenienza da terapia combinata con metformina e tiazolidinedioni; del 72,2% nel caso di provenienza da terapia combinata con metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni; dell' 81,7% nel caso di provenienza da una monoterapia con sulfonamidi; del 21,2% nel caso di provenienza da altra terapia di combinazione, anche con DPP-IV inibitori, e del 95,6% in assenza di pregressa terapia ipoglicemizzante in studio. Dopo aver escluso dai pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori i pazienti in prosecuzione di terapia con DPP-IV inibitori, la percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori nell'anno 2015 è risultata dell'82,7%.

**Tabella 4.5.4.** Numero di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori<sup>§</sup> non in trattamento con DPP-IV inibitori [numeratore^], sul totale dei pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori [denominatore].

	2015 N = 2.562		2014 N = 2.739		2013 N = 2.527	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>64,4</b>	<b>3,2</b>	<b>62,4</b>	<b>-5,3</b>	<b>65,9</b>	<b>/</b>
Genere						
Maschio	62,4	1,4	61,5	-0,9	62,1	/
Femmina	66,6	5,0	63,5	-9,0	69,8	/
Classi di età						
≤45	72,9	-2,7	75,0	-4,8	78,8	/
46-65	55,4	0,6	55,0	-2,3	56,4	/
66-75	63,0	7,8	58,4	-5,7	62,0	/
>75	71,9	-1,6	73,0	-6,4	78,0	/
Terapia di provenienza						
Metformina in monoterapia	80,5	-4,6	84,4	-2,2	86,3	/
Metformina e sulfonamidi	75,7	-7,5	81,8	-4,9	86,0	/
Metformina e tiazolidinedioni	73,6	-2,4	75,4	2,2	73,8	/
Metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni	72,2	-0,1	72,3	3,8	69,7	/
Sulfonamidi in monoterapia	81,7	-8,2	89,0	3,3	86,2	/
Altra terapia di combinazione	21,2	9,9	19,3	7,6	18,0	/
Assenza di terapia ipoglicemizzante	95,6	-1,0	96,6	-0,3	96,8	/
Esclusi i pazienti in prosecuzione di terapia con DPP-IV inibitori <sup>°</sup>	82,7	-4,4	86,5	-1,0	87,4	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato di laboratorio disponibile. E' stata considerata l'ultima misura di HbA1c nei 2 mesi precedenti la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti diabetici con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori di età ≥ 18 anni.

<sup>§</sup>I pazienti sono stati classificati "con" i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori se, in stato di istituzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata uguale o superiore a 7,5% e inferiore a 8,5% o a 9,0% in presenza di elementi di fragilità oppure se, in stato di prosecuzione della terapia, presentavano un valore di emoglobina glicata inferiore a 8,5% o a 9,0% in presenza di elementi di fragilità.

<sup>^</sup>Dei pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori, risulta:

-nell'anno 2013 il 27,1% proveniente da una monoterapia con metformina; il 25,5% da una terapia con metformina e sulfonamidi; il 2,7% da una terapia con metformina e tiazolidinedioni; il 3,7% da una terapia con metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni, il 3,0% da una monoterapia con sulfonamidi; il 8,6% da altra terapia di combinazione; il 29,4% con assenza di pregressa terapia ipoglicemizzante;

-nell'anno 2014 il 25,6% proveniente da una monoterapia con metformina; il 22,6% da una terapia con metformina e sulfonamidi; il 2,9% da una terapia con metformina e tiazolidinedioni; il 2,7% da una terapia con metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni, il 3,8% da una monoterapia con sulfonamidi; il 11,2% da altra terapia di combinazione; il 31,2% con assenza di pregressa terapia ipoglicemizzante;

-nell'anno 2015 il 28,2% proveniente da una monoterapia con metformina; il 19,4% da una terapia con metformina e sulfonamidi; il 3,2% da una terapia con metformina e tiazolidinedioni; il 2,4% da una terapia con metformina, sulfonamidi e tiazolidinedioni, il 5,2% da una monoterapia con sulfonamidi; il 10,1% da altra terapia di combinazione; il 31,5% con assenza di pregressa terapia ipoglicemizzante.

<sup>°</sup>Indicatore calcolato escludendo i pazienti in prosecuzione di terapia con DPP-IV inibitori, cioè coloro con almeno una prescrizione di DPP-IV inibitori nell'anno precedente la data indice.

### **Impatto economico degli indicatori**

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci antidiabetici è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.5.5.).

**Tabella 4.5.5.** Elasticità della spesa farmaceutica per farmaci antidiabetici rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per il diabete mellito

<b>Indicatori per i farmaci per il diabete mellito</b>	<b>Variatione percentuale della spesa complessiva per farmaci per il diabete mellito rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*</b>	<b>Variatione della spesa complessiva per farmaci per il diabete mellito<sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore<sup>°</sup></b>
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici aderenti al trattamento	+0,99%	€ 4.121.578
Percentuale di pazienti in trattamento con DPP-IV inibitori senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori	-0,52%	€ -2.012.309
Percentuale di pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori	+1,12%	€ 4.308.061

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci antidiabetici è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>§</sup>Farmaci per il diabete mellito: gli ipoglicemizzanti (codice ATC: A10B).

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

La riduzione dell'uso di DPP-IV inibitori nei pazienti senza i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per farmaci per il diabete mellito e consentirebbe un re-investimento in una maggiore elezione al trattamento antidiabetico dei pazienti con i criteri previsti dalle precisazioni sulle limitazioni generali alla rimborsabilità dei DPP-IV inibitori non in trattamento con DPP-IV inibitori e in una maggiore aderenza al trattamento.

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.5.6.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito del diabete per l'anno 2015.

Regione	H-DB 3.1
	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici aderenti al trattamento
Piemonte	58,7
Valle d'Aosta	64,5
Lombardia	67,0
P.A. Bolzano	61,8
P.A. Trento	63,2
Veneto	66,8
Friuli-Venezia Giulia	65,2
Liguria	62,3
Emilia Romagna	67,5
Toscana	58,2
Umbria	/
Marche	63,3
Lazio	56,4
Abruzzo	55,9
Molise	58,0
Campania	56,1
Puglia	62,0
Basilicata	/
Calabria	67,1
Sicilia	63,7
Sardegna	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito del diabete è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

## 4.6 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie

- Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS (Indicatore H-DB 4.1);
- Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA (Indicatore H-DB 4.2);
- Percentuale di pazienti in trattamento con ICS senza esacerbazioni (Indicatore H-DB 4.3);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 4.4);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 4.5).

### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: codice ATC: R03, tra i quali i Corticosteroidi Inalatori (ICS: glicocorticoidi codice ATC: R03BA; andrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie codice ATC: R03AK); i beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA: salmeterolo codice ATC: R03AC12; formoterolo codice ATC: R03AC13; clenbuterolo codice ATC: R03AC14; indacaterolo codice ATC: R03AC18; salmeterolo in associazione codice ATC: R03AK06; formoterolo in associazione codice ATC: R03AK07; bambuterolo codice ATC: R03CC12); gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA: codice ATC: R03BB).

Dall'analisi sono stati esclusi i pazienti con Asma identificati sulla base della eventuale presenza dei farmaci antileucotrieni (codice ATC: R03DC) oppure dalla presenza di un ricovero con diagnosi di dimissione per asma (codice ICD-9: 493) non in associazione con diagnosi di BPCO.

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con esacerbazioni in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- ossigenoterapia: almeno un ricovero con diagnosi per dipendenza da respiratore (codice ICD-9: V461); fisioterapia respiratoria (codice ICD-9: V570); insufficienza respiratoria (codici ICD-9: 518.81; 518.83; 518.84) oppure almeno un ricovero con un intervento per esercizi respiratori (codice ICD-9: 9318); respirazione a pressione positiva continua (CPAP) (codice ICD-9: 9390); respirazione a pressione positiva intermittente (codice ICD-9: 9391) oppure almeno una prescrizione di ossigeno (codice ATC: V03AN01).
- terapia con antibiotici e/o corticosteroidi: almeno due prescrizioni di antibiotici (codice ATC: J01) e/o corticosteroidi orali (codice ATC: H02).
- BPCO: almeno un ricovero con diagnosi per bronchite, non specificata se acuta o cronica (codice ICD-9: 490); bronchite cronica (codice ICD-9: 491); enfisema (codice ICD-9: 492); bronchiectasia (codice ICD-9: 494); alveolite allergica estrinseca (codice



ICD-9: 495); ostruzioni croniche delle vie respiratorie non classificate altrove (codice ICD-9: 496).

- riduzione chirurgica del volume polmonare: (codice ICD-9: 3222);
- trapianto del polmone: almeno un ricovero con un intervento per trapianto del polmone SAI (codice ICD-9: 3350); trapianto unilaterale del polmone (codice ICD-9: 3351); trapianto bilaterale del polmone (codice ICD-9: 3352).

Gli assistibili in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno di inclusione).

Gli assistibili in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).

La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nei 12 mesi successivi alla data indice, data della prima prescrizione per farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno di inclusione (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaco inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

#### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.998.027 (Tabella 4.6.1). La prevalenza del trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è risultata pari al 13,0% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (11,0% al Nord, 14,3% al Centro e 15,9% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è risultata in aumento in funzione dell'età (9,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 10,6% nella fascia di età 46-65 anni, 16,4% nella fascia di età 66-75 anni e 19,8% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.6.1.** Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per caratteristiche demografiche

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>1.998.027</b>	<b>13,0</b>	<b>5,1</b>	<b>1.901.089</b>	<b>12,4</b>	<b>3,9</b>	<b>1.830.610</b>	<b>12,1</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	926.857	11,0	6,8	867.605	10,3	0,2	865.614	10,5	/
Centro	324.022	14,3	9,9	294.906	13,0	8,3	272.204	12,2	/
Sud	747.148	15,9	1,2	738.578	15,7	6,6	692.792	15,0	/
Genere									
Maschio	887.494	11,9	5,1	844.300	11,3	3,7	814.212	11,1	/
Femmina	1.110.533	14,0	5,1	1.056.789	13,4	4,0	1.016.398	13,1	/
Classi di età									
≤45	228.138	9,0	-1,2	230.904	9,1	2,9	224.408	9,0	/
46-65	786.767	10,6	4,9	750.250	10,1	2,6	730.952	10,0	/
66-75	457.754	16,4	3,6	441.789	15,8	3,8	425.610	15,5	/
>75	525.368	19,8	9,9	478.146	18,0	6,3	449.640	17,3	/
Età media	64.6 ± 14.3			64.2 ± 14.2			64.1 ± 14.2		

N=trattati con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.

\*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 40 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

## *Risultato degli indicatori e considerazioni*

### **Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS (Indicatore H-DB 4.1)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni con una dimissione ospedaliera per BPCO nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 54.086.

La percentuale di pazienti in trattamento con ICS nel periodo successivo alla dimissione ospedaliera è risultata del 59,1%, percentuale superiore rispetto all'anno precedente (+3,5% nel 2015 rispetto al 2014). Se la presenza di terapia con ICS viene valutata fino al 31 dicembre 2015 le percentuali osservate sono del 63,0% nel 2015, del 66,7% nel 2014 e del 68,8% nell'anno 2013. La percentuale di soggetti trattati è risultata leggermente inferiore al Sud (55,8%) rispetto al Nord (61,2%) ed al Centro (60,2%) e tra i soggetti di genere femminile (58,2% vs 59,6% del genere maschile). La presenza di trattamento varia in funzione dell'età (40,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 52,8% nella fascia tra 46 e 65 anni, 61,9% nella fascia tra 66 e 75 anni e 59,7% nella fascia di età superiore a 75 anni) ed è superiore nei pazienti già in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie rispetto ai nuovi trattati (75,0% e 29,5% rispettivamente).

**Tabella 4.6.2.** Numero di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS [numeratore], sul totale dei pazienti con ricovero per BPCO [denominatore].

	2015 N = 54.086		2014 N = 54.774		2013 N = 55.840	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>59,1</b>	<b>3,5</b>	<b>57,1</b>	<b>2,8</b>	<b>55,5</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	61,2	0,7	60,8	1,9	59,6	/
Centro	60,2	5,8	56,9	-2,3	58,3	/
Sud	55,8	6,9	52,1	6,1	49,2	/
Genere						
Maschio	59,6	4,0	57,3	1,4	56,5	/
Femmina	58,2	2,8	56,6	4,8	54,0	/
Classi di età						
≤45	40,0	23,5	32,4	12,2	28,9	/
46-65	52,8	7,5	49,1	3,6	47,4	/
66-75	61,9	1,0	61,3	3,0	59,5	/
>75	59,7	2,8	58,0	2,1	56,8	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	29,5	6,7	27,6	4,5	26,4	/
Già in trattamento	75,0	0,1	74,9	1,1	74,1	/
Follow-up fino al 31-12-2015°	63,0		66,7		68,8	/

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

La presenza di ricovero per BPCO è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della dimissione ospedaliera (l'ultima disponibile nel caso di più eventi) rappresenta la data indice. La presenza di terapia farmacologica con ICS è stata valutata nei 365 giorni successivi la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti con esacerbazioni di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un peggioramento ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°La presenza di terapia farmacologica con ICS è valutata fino al 31 dicembre dell'anno 2015.

#### **Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA (Indicatore H-DB 4.2)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 40 anni con una dimissione ospedaliera per BPCO nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 54.086.

La percentuale di pazienti in trattamento con LABA e/o LAMA nel periodo successivo alla dimissione ospedaliera è risultata del 58,3%, percentuale superiore rispetto gli anni precedenti (+4,2% nel 2015 rispetto al 2014; +4,0% nel 2014 rispetto al 2013). Se la presenza di terapia con LABA e/o LAMA viene valutata fino al 31 dicembre 2015 le percentuali osservate sono del 60,5% nel 2015, del 61,4% nel 2014 e del 61,7% nell'anno 2013. La percentuale di soggetti trattati è risultata inferiore al Sud (52,7%) rispetto al Nord (62,2%) ed al Centro (59,4%) e nei soggetti di genere femminile (54,5% rispetto al 60,9% dei soggetti di genere maschile). La presenza di trattamento varia in funzione dell'età (30,8% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 51,7% nella fascia tra 46 e 65 anni, 63,0% nella fascia tra 66 e 75 anni e 58,3% nella fascia di età superiore a 75 anni) ed è superiore nei pazienti già in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie rispetto ai nuovi trattati (75,7% e 26,2% rispettivamente).

**Tabella 4.6.3.** Numero di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA [numeratore], sul totale dei pazienti con ricovero per BPCO [denominatore].

	2015 N = 54.086		2014 N = 54.774		2013 N = 55.840	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>58,3</b>	<b>4,2</b>	<b>56,0</b>	<b>4,0</b>	<b>53,9</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	62,2	0,9	61,6	2,3	60,3	/
Centro	59,4	6,5	55,8	-0,5	56,0	/
Sud	52,7	8,4	48,6	8,3	44,9	/
Genere						
Maschio	60,9	4,2	58,4	3,4	56,5	/
Femmina	54,5	3,9	52,4	4,9	50,0	/
Classi di età						
≤45	30,8	31,6	23,4	21,8	19,2	/
46-65	51,7	11,1	46,5	6,3	43,8	/
66-75	63,0	2,3	61,6	4,4	59,0	/
>75	58,3	2,2	57,0	2,7	55,5	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	26,2	6,8	24,5	6,9	22,9	/
Già in trattamento	75,7	0,7	75,2	2,1	73,7	/
Follow-up fino al 31-12-2015°	60,5		61,4		61,7	/

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

La presenza di ricovero per BPCO è stata ricercata nell'anno precedente rispetto a quello di inclusione. La data della dimissione ospedaliera (l'ultima disponibile nel caso di più eventi) rappresenta la data indice. La presenza di terapia farmacologica con LABA e/o LAMA è stata valutata nei 365 giorni successivi la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti con esacerbazioni di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°La presenza di terapia farmacologica con LABA e/o LAMA è valutata fino al 31 dicembre dell'anno 2015.

### Percentuale di pazienti in trattamento con ICS senza esacerbazioni (Indicatore H-DB 4.3)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni in trattamento con ICS nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.660.219.

La percentuale di soggetti in trattamento con ICS senza esacerbazioni è risultata del 53,3%, leggermente in calo rispetto l'anno precedente (-1,9% nel 2015 rispetto al 2014). Se l'assenza di esacerbazioni viene valutata a partire dal 1 gennaio 2009 la percentuale che si osserva risulta del 17,9% nel 2015, del 25,7% nel 2014 e del 38,7% nel 2013. La percentuale è risultata superiore al Nord (63,4%) rispetto al Centro (51,8%) ed al Sud (41,7%), più elevata nelle fasce di età più giovani (64,6% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 58,6% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 47,8% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 43,8% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei soggetti nuovi al trattamento (61,1% rispetto al 39,7% dei pazienti già in trattamento) e nel genere maschile (54,5% rispetto a quello femminile 52,3%).

**Tabella 4.6.4.** Numero di pazienti trattati con ICS senza esacerbazioni [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con ICS [denominatore].

	2015 N = 1.660.219		2014 N = 1.594.916		2013 N = 1.516.784	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>53,3</b>	<b>-1,9</b>	<b>54,3</b>	<b>1,5</b>	<b>53,5</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	63,4	-1,7	64,5	0,8	64,0	/
Centro	51,8	3,9	49,9	0,5	49,6	/
Sud	41,7	-2,8	42,9	2,8	41,7	/
Genere						
Maschio	54,5	-1,6	55,4	5,4	52,6	/
Femmina	52,3	-2,1	53,4	-2,2	54,6	/
Classi di età						
≤45	64,6	-1,5	65,5	1,7	64,4	/
46-65	58,6	-1,4	59,4	1,9	58,3	/
66-75	47,8	-2,2	48,9	1,0	48,4	/
>75	43,8	-1,9	44,6	0,6	44,4	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	61,1	-1,6	62,1	0,6	61,7	/
Già in trattamento	39,7	-2,4	40,7	1,7	40,0	/
Progresso dal 01-01-2009°	17,9		25,7		38,7	/

La presenza di terapia con ICS è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. La presenza di esacerbazioni è stata valutata nell'anno precedente rispetto la data indice.

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con ICS di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un progresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°La presenza di terapia con ICS è stata valutata a partire dal 1 gennaio 2009.

#### **Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 4.4)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni in trattamento con i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie in studio nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.855.184.

La percentuale di pazienti aderenti è risultata del 13,8%, percentuale quasi invariata rispetto l'anno precedente (-0,2% nel 2015 rispetto al 2014). L'aderenza è risultata superiore al Nord (15,4%) rispetto al Centro (13,6%) ed al Sud (12,0%), nei pazienti di genere maschile (17,9% rispetto al 10,5% del genere femminile), nei pazienti già in trattamento (32,6% rispetto al 2,5% dei pazienti nuovi al trattamento) e nei pazienti con esacerbazioni (18,0% rispetto al 10,2% dei pazienti senza esacerbazioni); inoltre migliora all'aumentare dell'età (4,2% nell'età inferiore o uguale a 45 anni, 7,9% tra 46 e 65 anni, 17,1% tra 66 e 75 anni, 24,7% nell'età superiore a 75 anni). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno 2015 è risultata del 37,1%.



**Tabella 4.6.5.** Numero di pazienti trattati con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie [denominatore].

	2015 N = 1.855.184		2014 N = 1.792.068		2013 N = 1.707.514	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>13,8</b>	<b>-0,2</b>	<b>13,8</b>	<b>3,1</b>	<b>13,4</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	15,4	4,3	14,8	-0,2	14,8	/
Centro	13,6	0,0	13,6	-7,0	14,6	/
Sud	12,0	-5,7	12,7	12,4	11,3	/
Genere						
Maschio	17,9	-0,1	17,9	2,7	17,5	/
Femmina	10,5	-0,2	10,5	3,9	10,1	/
Classi di età						
≤45	4,2	-0,7	4,2	2,0	4,1	/
46-65	7,9	0,3	7,9	2,0	7,8	/
66-75	17,1	-1,4	17,3	3,1	16,8	/
>75	24,7	-1,3	25,0	4,3	24,0	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	2,5	-0,6	2,6	10,0	2,3	/
Già in trattamento	32,6	-1,4	33,0	6,2	31,1	/
Esacerbazioni						
Senza esacerbazioni	10,2	-0,4	10,2	3,6	9,8	/
Con esacerbazioni	18,0	-1,0	18,2	3,6	17,5	/
<b>TOTALE senza occasionali*</b>	<b>37,1</b>	<b>0,7</b>	<b>36,8</b>	<b>0,5</b>	<b>36,7</b>	<b>/</b>

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'aderenza al trattamento per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è stata valutata nei 365 giorni successivi alla della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%. La presenza di esacerbazioni è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

\*Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

### **Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 4.5)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 40 anni in trattamento farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.855.184.

La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è risultata del 62,8%, percentuale di poco in aumento rispetto l'anno precedente (+0.5% nel 2015 rispetto l'anno 2014). Non si evidenziano differenze significative nelle tre aree geografiche (Nord 62,2%; Centro 63,8%; Sud 63,1%). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore nei soggetti di genere femminile (66,4% rispetto al 58,1% del genere maschile), nei soggetti nuovi al trattamento (81,9% rispetto al 30,9% dei pazienti già in trattamento) e nei soggetti senza esacerbazioni (68,9% rispetto al 55,7% dei pazienti con esacerbazioni). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (76,6% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 70,8% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 57,9% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 47,9% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.6.6.** Numero di pazienti trattati con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie [denominatore].

	2015 N = 1.855.184		2014 N = 1.792.068		2013 N = 1.707.514	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>62,8</b>	<b>0,5</b>	<b>62,5</b>	<b>-1,5</b>	<b>63,4</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	62,2	-1,9	63,4	0,4	63,1	/
Centro	63,8	-0,4	64,1	3,4	62,0	/
Sud	63,1	3,9	60,7	-5,5	64,2	/
Genere						
Maschio	58,1	0,5	57,9	-1,5	58,7	/
Femmina	66,4	0,5	66,1	-1,6	67,2	/
Classi di età						
≤45	76,6	0,6	76,1	-1,0	76,9	/
46-65	70,8	0,3	70,6	-1,1	71,4	/
66-75	57,9	1,0	57,3	-1,6	58,3	/
>75	47,9	1,5	47,2	-3,2	48,8	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	81,9	0,7	81,4	-1,7	82,7	/
Già in trattamento	30,9	1,8	30,3	-7,1	32,6	/
Esacerbazioni						
Senza esacerbazioni	68,9	0,5	68,6	-1,3	69,5	/
Con esacerbazioni	55,7	1,0	55,2	-2,2	56,4	/

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'occasionalità del trattamento per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è stata valutata nei 365 giorni successivi alla prima prescrizione nel periodo di inclusione (data indice). Occasionali sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%. La presenza di esacerbazioni è stata ricercata nell'anno precedente la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie di età ≥ 40 anni, ad esclusione dei pazienti che presentavano un pregresso ricovero per asma e/o trattamento con antileucotrieni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

### Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.6.7.).

**Tabella 4.6.7.** Elasticità della spesa farmaceutica per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie

Indicatori per i farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie	Variatione percentuale della spesa complessiva per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variatione della spesa complessiva per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie <sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore <sup>°</sup>
Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS	+0,07%	€ 681.810
Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA	+0,08%	€ 803.896
Percentuale di pazienti in trattamento con ICS senza esacerbazioni	-0,02%	€ -196.013
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento	+3,30%	€ 33.640.694
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento	-0,17%	€ -1.752.680

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>§</sup>Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: codice ATC: R03, tra i quali i Corticosteroidi Inalatori (ICS: glicocorticoidi codice ATC: R03BA; andrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie codice ATC: R03AK); i beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA: salmeterolo codice ATC: R03AC12; formoterolo codice ATC: R03AC13; clenbuterolo codice ATC: R03AC14; indacaterolo codice ATC: R03AC18; salmeterolo in associazione codice ATC: R03AK06; formoterolo in associazione codice ATC: R03AK07; bambuterolo codice ATC: R03CC12); gli antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA: codice ATC: R03BB).

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

La riduzione dell'uso di ICS nei pazienti senza esacerbazioni determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie. Tale risparmio, unitamente, a quello ottenibile dalla riduzione degli occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento e in una maggiore elezione dei pazienti con riacutizzazione al trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie.

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.6.8.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie per l'anno 2015.

<b>Regione</b>	H-DB 4.1 Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con ICS	H-DB 4.2 Percentuale di pazienti con ricovero per BPCO in trattamento con LABA e/o LAMA	H-DB 4.3 Percentuale di pazienti in trattamento con ICS senza esacerbazioni	H-DB 4.4 Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie aderenti al trattamento	H-DB 4.5 Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie occasionali al trattamento
Piemonte	51,1	63,3	53,2	23,3	54,5
Valle d'Aosta	63,1	61,5	57,7	19,2	57,2
Lombardia	61,4	65,9	62,5	16,7	59,8
P. A. Bolzano	69,5	65,1	71,6	18,7	56,1
P. A. Trento	49,2	44,8	65,9	13,3	65,3
Veneto	62,7	64,9	65,0	14,3	64,7
Friuli-Venezia Giulia	66,2	57,3	66,9	14,7	63,7
Liguria	57,3	55,6	58,7	14,8	59,7
Emilia Romagna	59,5	60,0	61,3	14,8	63,3
Toscana	60,8	62,7	49,3	16,0	57,8
Umbria	/	/	/	/	/
Marche	61,1	58,8	48,5	13,0	67,3
Lazio	56,4	54,3	56,1	12,8	62,6
Abruzzo	66,7	57,1	44,8	10,4	69,8
Molise	50,7	44,5	44,5	11,4	67,2
Campania	56,8	57,9	38,6	10,4	64,6
Puglia	57,8	52,5	46,5	11,3	66,6
Basilicata	/	/	/	/	/
Calabria	55,7	56,0	37,2	14,9	56,9
Sicilia	48,5	43,7	41,7	12,6	59,3
Sardegna	/	/	/	/	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito delle sindromi ostruttive delle vie respiratorie è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

#### **4.7 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'osteoporosi**

- Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi (Indicatore H-DB 5.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi (Indicatore H-DB 5.2);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio o vitamina D (Indicatore H-DB 5.3);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 5.4);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 5.5).

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci per l'osteoporosi: bifosfonati (codice ATC: M05BA escluso il farmaco Nerixia nella formulazione da 100 mg e l'acido zoledronico nella formulazione da 1 fiala da 4 mg; ATC: M05BA08); stronzio ranelato (codice ATC: M05BX03); ormoni paratiroidei ed analoghi (codice ATC: H05AA); preparati a base di calcitonina (codice ATC: H05BA); raloxifene (codice ATC: G03XC01).

Inoltre è stata valutata l'eventuale terapia di associazione dei farmaci per l'osteoporosi sopra elencati con i seguenti farmaci: calcio (codice ATC: A12AA; associazione con vitamina D codice ATC: A12AX); Vitamina D (codice ATC: A11CC).

Gli assistibili sono stati classificati in pazienti con frattura vertebrale o al femore o in terapia con corticosteroidi o pazienti senza frattura vertebrale o al femore o terapia con corticosteroidi in relazione alla presenza o all'assenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- frattura vertebrale o al femore: almeno un ricovero con diagnosi di frattura vertebrale (codici ICD-9: 805; 806); frattura al femore (codici ICD-9: 820; 821);
- terapia con corticosteroidi: trattamento di almeno 3 mesi con corticosteroidi (codice ATC: H02);
- almeno un accesso ambulatoriale per densitometria ossea (codici 88.99.2, 88.99.3, 88.99.5), RX rachide (codici 87.23, 87.24, 87.29), RM rachide (codici 88.93, 88.93.1), TC rachide (codici 88.38.1, 88.38.2).

Gli assistibili in trattamento con farmaci per l'osteoporosi sono stati classificati in nuovi trattati o già trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci per l'osteoporosi nei 12 mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione per farmaci per l'osteoporosi nell'anno di inclusione).

Gli assistibili in trattamento con farmaci per l'osteoporosi sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al



20% oppure uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).

La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci per l'osteoporosi nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto e di un aggiuntivo periodo di tolleranza, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaco inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

Gli assistibili in trattamento con farmaci per l'osteoporosi sono stati classificati inoltre in terapia di associazione estemporanea con Calcio o Vitamina D nel caso di utilizzo combinato di farmaci per l'osteoporosi e di calcio o vitamina D, con una modalità di assunzione congiunta o separata dei monocomponenti.

Per ogni farmaco è stato individuato il periodo di esposizione definito come l'intervallo temporale tra la prima e l'ultima prescrizione in un determinato periodo di tempo. L'associazione estemporanea di due o più farmaci è stata identificata come sovrapposizione temporale dei periodi di esposizione dei singoli farmaci.

#### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 403.537 (Tabella 4.7.1). La prevalenza del trattamento con farmaci per l'osteoporosi è risultata pari al 1,8% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (1,6% al Nord, 2,1% al Centro e al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci per l'osteoporosi è risultata in aumento in funzione dell'età (1,2% nella fascia di età 46-65 anni, 4,7% nella fascia di età 66-75 anni e 6,8% nella fascia di età superiore a 75 anni) ed in calo rispetto l'anno precedente (-2,4% nel 2015 rispetto al 2014).

**Tabella 4.7.1.** Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi per caratteristiche demografiche.

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>403.537</b>	<b>1,8</b>	<b>-2,4</b>	<b>413.591</b>	<b>1,9</b>	<b>-6,3</b>	<b>441.437</b>	<b>2,0</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	194.326	1,6	-0,3	194.818	1,6	-8,2	212.260	1,8	/
Centro	66.939	2,1	2,7	65.152	2,0	-2,3	66.668	2,1	/
Sud	142.272	2,1	-7,4	153.621	2,3	-5,5	162.509	2,5	/
Genere									
Maschio	28.981	0,3	2,7	28.230	0,3	-5,0	29.731	0,3	/
Femmina	374.556	3,3	-2,8	385.361	3,4	-6,4	411.706	3,7	/
Classi di età									
≤45	3.082	0,0	-7,7	3.338	0,0	-10,8	3.744	0,0	/
46-65	88.044	1,2	-6,4	94.020	1,3	-8,4	102.682	1,4	/
66-75	131.284	4,7	-5,0	138.121	5,0	-7,1	148.599	5,4	/
>75	181.127	6,8	1,7	178.112	6,7	-4,5	186.412	7,2	/
Età media	72.6 ± 10.2			72.8 ± 10.2			73.1 ± 10.3		

N=trattati con farmaci per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.

\*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

### *Risultato degli indicatori e considerazioni*

#### **Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi (indicatore H-DB 5.1)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni con frattura vertebrale o di femore oppure in terapia con corticosteroidi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 85.544.

La percentuale di soggetti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi trattati con farmaci per l'osteoporosi nell'anno successivo alla frattura o alla terapia con corticosteroidi è risultata del 20,6%, in calo rispetto l'anno precedente (-7,8% nel 2015 rispetto al 2014). Se la presenza di terapia con farmaci per l'osteoporosi viene valutata fino al 31 dicembre 2015 le percentuali osservate sono del 21,3% nel 2014, del 25,3% nel 2013 e del 29,4% nell'anno 2011. L'analisi geografica evidenzia una percentuale di soggetti trattati con farmaci per l'osteoporosi al Nord del 20,6%, al Centro del 21,1%, al Sud del 20,5%. La presenza di terapia per l'osteoporosi è legata al genere (la percentuale è risultata del 9,8% nel genere maschile e del 26,1% nel genere femminile) e all'età (viene raggiunta la percentuale più elevata nella fascia di età compresa 66 e 75 anni con il 23,5%).

**Tabella 4.7.2.** Numero di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi trattati con farmaci per l'osteoporosi [numeratore], sul totale dei pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi [denominatore].

	2015 N=85.544		2014 N=82.291		2013 N=73.272	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>20,6</b>	<b>-7,8</b>	<b>22,4</b>	<b>-10,3</b>	<b>24,9</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	20,6	-10,4	23,0	-9,1	25,3	/
Centro	21,1	-4,1	22,0	-10,0	24,4	/
Sud	20,5	-3,5	21,2	-12,8	24,3	/
Genere						
Maschio	9,8	-8,7	10,7	-7,7	11,6	/
Femmina	26,1	-7,1	28,1	-10,7	31,5	/
Classi di età						
≤45	9,8	-8,7	10,7	-7,7	11,6	/
46-65	18,4	-7,7	20,0	-8,1	21,8	/
66-75	23,5	-9,8	26,0	-9,2	28,7	/
>75	20,0	-6,4	21,4	-12,0	24,3	/
Follow up fino al 31-12-2015°	21,3		25,3		29,4	/

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

La presenza di frattura vertebrale o di femore oppure della terapia con corticosteroidi è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della dimissione ospedaliera da frattura oppure la data dell'ultima prescrizione di farmaci corticosteroidi (l'ultima data disponibile nel caso di presenza di ricovero e trattamento) rappresenta la data indice. La presenza di terapia farmacologica con farmaci per l'osteoporosi è valutata nei 365 giorni successivi la data indice.

N: si riferisce al numero di soggetti con frattura vertebrale o di femore oppure in terapia con corticosteroidi di età ≥ 18 anni.

°La presenza di terapia farmacologica con farmaci per l'osteoporosi è valutata fino al 31 dicembre dell'anno 2015.

**Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi (indicatore H-DB 5.2)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 297.802.

La percentuale di pazienti senza frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi è risultata del 77,6% nell'anno 2015, in aumento rispetto l'anno precedente (+1,1% nel 2015 rispetto al 2014). Se l'assenza di frattura vertebrale o di femore, l'assenza di terapia con corticosteroidi e l'assenza di accessi ambulatoriali per accertamenti previsti per l'osteoporosi viene valutata a partire dal 1 gennaio 2009 la percentuale che si osserva nel 2015 risulta del 43,5%. Nelle tre aree geografiche la percentuale è risultata: al Nord del 76,1%, al Centro del 66,0% ed al Sud dell'83,4%; nei soggetti di genere maschile del 76,1% e nei soggetti di genere femminile del 77,7%; inoltre tra i pazienti nuovi al trattamento è risultata del 73,2% e nei pazienti già in trattamento del 79,2%. La terapia per l'osteoporosi in assenza di frattura vertebrale o di femore o della terapia con corticosteroidi o di accessi ambulatoriali per accertamenti previsti per l'osteoporosi è più elevata nelle fasce di età più giovani (100,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 81,3% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 74,4% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 77,8% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.7.3.** Numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi [numeratore], sul totale dei pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi [denominatore].

	2015 N=297.802		2014 N=308.070		2013 N=327.213	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>77,6</b>	<b>1,1</b>	<b>76,8</b>	<b>-2,9</b>	<b>79,1</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	76,1	2,4	74,4	-4,0	77,5	/
Centro	66,0	-4,8	69,3	-3,9	72,2	/
Sud	83,4	2,3	81,5	-1,6	82,8	/
Genere						
Maschio	76,1	1,6	74,9	-3,0	77,2	/
Femmina	77,7	1,0	76,9	-2,9	79,2	/
Classi di età						
≤45	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	/
46-65	81,3	0,5	80,9	-2,1	82,6	/
66-75	74,4	1,3	73,5	-3,8	76,4	/
>75	77,8	1,2	76,8	-2,6	78,9	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	73,2	6,5	68,7	-4,7	72,1	/
Già in trattamento	79,2	-0,7	79,7	-2,3	81,6	/
Pregressa dal 01-01-2009°	43,5		48,1		54,0	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato della specialistica ambulatoriale disponibile.

La presenza di terapia farmacologica per l'osteoporosi è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice. L'assenza di frattura vertebrale o di femore, della terapia con corticosteroidi e di accessi ambulatoriali per accertamenti previsti per l'osteoporosi è valutata nei 365 giorni precedenti la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

°L'assenza di frattura vertebrale o di femore, della terapia con corticosteroidi e di accessi ambulatoriali per accertamenti previsti per l'osteoporosi è stata valutata a partire dal 1 gennaio 2009.

### Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio o vitamina D (indicatore H-DB 5.3)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 403.537.

La percentuale di soggetti con calcio o vitamina D in associazione con le altre classi di trattamento per l'osteoporosi nell'anno 2015 è risultata del 61,2%, in aumento rispetto gli anni precedenti (+4,6% nel 2015 rispetto il 2014 e +5,6% nel 2014 rispetto al 2013). La percentuale è risultata superiore al Nord (65,2%) e al Centro (61,0%) rispetto al Sud (55,7%), nei soggetti di genere femminile (61,5% rispetto al 57,2% del genere maschile), nelle fasce di età centrali (55,4% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 62,9% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 63,3% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 58,9% nella fascia di età superiore a 75 anni). Non si evidenziano differenze nei pazienti già in trattamento rispetto ai pazienti nuovi al trattamento.

**Tabella 4.7.4.** Numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi con calcio o vitamina D in associazione con le altre classi di trattamento per l'osteoporosi [numeratore], sul totale dei pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi [denominatore].

	2015 N=403.537		2014 N=413.591		2013 N=441.437	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>61,2</b>	<b>4,6</b>	<b>58,5</b>	<b>5,6</b>	<b>55,4</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	65,2	3,4	63,1	4,4	60,4	/
Centro	61,0	6,4	57,4	8,1	53,1	/
Sud	55,7	4,8	53,2	6,8	49,8	/
Genere						
Maschio	57,2	4,7	54,6	7,2	50,9	/
Femmina	61,5	4,6	58,8	5,5	55,7	/
Classi di età						
≤45	55,4	4,2	53,2	7,8	49,3	/
46-65	62,9	4,9	59,9	5,3	56,9	/
66-75	63,3	4,6	60,5	5,6	57,3	/
>75	58,9	4,7	56,3	5,9	53,2	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	61,4	8,2	56,8	7,7	52,7	/
Già in trattamento	61,1	3,3	59,2	4,8	56,4	/

La presenza di terapia farmacologica per l'osteoporosi e l'eventuale associazione con calcio o vitamina D è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

## Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento (indicatore H-DB 5.4)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 402.442.

La percentuale di soggetti aderenti al trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno 2015 è risultata del 50,1%, in aumento rispetto l'anno precedente (+5,5% nel 2015 rispetto al 2014). L'analisi geografica evidenzia una percentuale di soggetti aderenti superiore al Nord (54,6%) rispetto al Centro (46,1%) ed al Sud (45,7%). L'aderenza è risultata superiore nel genere femminile (50,6% rispetto al 43,3% del genere maschile), nelle classi di età più avanzata (viene raggiunta la percentuale più elevata nella fascia di età compresa 66 e 75 anni con il 51,4% e nella fascia di età superiore a 75 anni con il 51,5%) e nei pazienti già in trattamento (57,8% rispetto al 29,2% dei pazienti nuovi trattati). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno 2015 è risultata del 58,3%.

**Tabella 4.7.5.** Numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi aderenti al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi [denominatore].

	2015 N=402.442		2014 N=430.235		2013 N=443.548	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>50,1</b>	<b>5,5</b>	<b>47,5</b>	<b>0,7</b>	<b>47,2</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	54,6	7,1	51,0	-1,8	51,9	/
Centro	46,1	9,4	42,1	-11,2	47,5	/
Sud	45,7	2,2	44,8	9,3	40,9	/
Genere						
Maschio	43,3	4,9	41,3	1,8	40,6	/
Femmina	50,6	5,5	47,9	0,6	47,6	/
Classi di età						
≤45	30,0	1,3	29,6	1,1	29,3	/
46-65	46,1	4,4	44,2	0,2	44,1	/
66-75	51,4	5,6	48,7	0,5	48,4	/
>75	51,5	5,8	48,7	0,9	48,3	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	29,2	0,6	29,0	6,6	27,2	/
Già in trattamento	57,8	6,3	54,4	0,1	54,4	/
<b>TOTALE senza occasionali*</b>	<b>58,3</b>	<b>4,8</b>	<b>55,7</b>	<b>-0,2</b>	<b>55,7</b>	<b>/</b>

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'aderenza al trattamento per l'osteoporosi è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.

N: si riferisce al numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

\*Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.



## Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento (indicatore H-DB 5.5)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci per l'osteoporosi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 402.442.

La percentuale di soggetti occasionali al trattamento nell'anno 2015 è risultata del 14,1%, in calo rispetto l'anno precedente (-3,5% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore al Centro (15,3%) e al Sud (16,5%) rispetto al Nord (12,0%) e nei soggetti di genere maschile (22,1% rispetto al 13,6% del genere femminile). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (32,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 16,6% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 13,3% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 13,2% nella fascia di età superiore a 75 anni) e nei soggetti nuovi al trattamento (33,5% rispetto al 7,0% dei pazienti già in trattamento).

**Tabella 4.7.6.** Numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi occasionali al trattamento [numeratore], sul totale dei pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi [denominatore].

	2015 N=402.442		2014 N=430.235		2013 N=443.548	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>14,1</b>	<b>-3,5</b>	<b>14,7</b>	<b>-4,7</b>	<b>15,4</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	12,0	-8,6	13,1	0,4	13,1	/
Centro	15,3	0,5	15,2	3,5	14,7	/
Sud	16,5	-0,1	16,5	-11,5	18,6	/
Genere						
Maschio	22,1	-6,6	23,6	-5,6	25,0	/
Femmina	13,6	-3,2	14,0	-4,6	14,7	/
Classi di età						
≤45	32,0	-6,7	34,3	1,8	33,7	/
46-65	16,6	-2,9	17,1	-2,5	17,6	/
66-75	13,3	-1,6	13,5	-4,1	14,1	/
>75	13,2	-4,8	13,8	-6,7	14,8	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	33,5	-2,0	34,2	-6,6	36,6	/
Già in trattamento	7,0	-2,9	7,2	-7,6	7,8	/

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'occasionalità del trattamento per l'osteoporosi è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Occasionalità sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%.

N: si riferisce al numero di pazienti esposti al trattamento per l'osteoporosi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

### **Impatto economico degli indicatori**

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci per l'osteoporosi è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.7.7.).

**Tabella 4.7.7.** Elasticità della spesa farmaceutica per l'osteoporosi rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per l'osteoporosi

<b>Indicatori per i farmaci per l'osteoporosi</b>	<b>Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per l'osteoporosi rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*</b>	<b>Variazione della spesa complessiva per farmaci per l'osteoporosi<sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore<sup>°</sup></b>
Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi	+0,17%	€ 700.248
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi	-1,09%	€ -4.489.823
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio o vitamina D	+0,09%	€ 370.719
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento	+0,49%	€ 2.018.361
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento	-0,21%	€ -865.012

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per l'osteoporosi è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>§</sup>Farmaci per l'osteoporosi: bifosfonati (codice ATC: M05BA escluso il farmaco nerixia nella formulazione da 100 mg e l'acido zoledronico nella formulazione da 1 fiala da 4 mg; ATC: M05BA08); stronzio ranelato (codice ATC: M05BX03); ormoni paratiroidei ed analoghi (codice ATC: H05AA); preparati a base di calcitonina (codice ATC: H05BA); raloxifene (codice ATC: G03XC01).

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Il risparmio ottenibile dalla riduzione degli occasionali e dei pazienti in trattamento senza fattori di rischio (pregressa frattura del femore o vertebrale o uso di corticosteroidi) attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento, in un maggior uso di calcio e vitamina D nei pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi e in un maggior uso di principi attivi ad alta efficacia (e costo superiore) nei pazienti a maggior rischio di frattura (pazienti con pregressa frattura).

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.7.8.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'osteoporosi per l'anno 2015.

Regione	H-DB 5.1	H-DB 5.2	H-DB 5.3	H-DB 5.4	H-DB 5.5
	Percentuale di pazienti con frattura vertebrale o di femore o in terapia con corticosteroidi in trattamento con farmaci per l'osteoporosi	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi senza pregressa frattura vertebrale o di femore, senza pregressa terapia con corticosteroidi e senza accesso ambulatoriale per accertamenti previsti per l'osteoporosi	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi che associano calcio o vitamina D	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi aderenti al trattamento	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi occasionali al trattamento
Piemonte	14,9	/	68,5	52,1	14,3
Valle d'Aosta	14,6	/	58,1	48,3	14,8
Lombardia	21,5	57,7	62,1	55,4	11,9
P.A. Bolzano	22,7	/	69,6	56,6	12,2
P.A. Trento	25,1	75,6	69,5	50,8	13,8
Veneto	22,3	85,1	67,6	56,6	11,0
Friuli-Venezia Giulia	19,3	/	64,7	55,3	12,7
Liguria	15,0	67,4	62,5	49,9	14,2
Emilia Romagna	16,0	85,4	66,4	49,4	12,9
Toscana	21,9	67,1	61,3	34,7	16,8
Umbria	/	/	/	/	/
Marche	21,1	64,0	62,9	54,8	12,5
Lazio	20,4	69,9	59,4	45,1	16,9
Abruzzo	23,1	74,5	66,6	48,4	14,3
Molise	19,5	84,6	66,0	53,0	12,9
Campania	22,9	74,7	56,5	36,3	21,6
Puglia	21,9	83,5	57,9	46,1	15,4
Basilicata	/	/	/	/	/
Calabria	19,6	81,5	54,4	50,1	14,4
Sicilia	16,6	/	46,4	47,5	16,5
Sardegna	/	/	/	/	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'osteoporosi è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

#### **4.8 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della depressione**

- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina-epinefrina) dopo secondo fallimento della classe SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) (Indicatore H-DB 6.1);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 6.2);
- Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 6.3).

##### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci antidepressivi: antidepressivi codice ATC: N06A escluso trazodone codice ATC: N06AX05 e mirtazapina codice ATC: N06AX11 che vengono utilizzati come ipnotici a bassi dosaggi; ad alti dosaggi hanno invece proprietà antidepressive, ma in pratica clinica vengono raramente utilizzati; gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): i farmaci appartenenti alla classe ATC: N06AB e la venlafaxina ad un dosaggio <150 mg codice ATC: N06AX16; gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI): venlafaxina ad un dosaggio  $\geq 150$  mg codice ATC: N06AX16 e duloxetina codice ATC: N06AX21.

Inoltre, è stata valutata l'eventuale compresenza dei farmaci antidepressivi sopra elencati con i seguenti farmaci: antipsicotici (codice ATC: N05A) e/o stabilizzatori dell'umore (codice ATC: N03A) per individuare i soggetti con altre patologie psichiatriche.

Gli assistibili in trattamento con farmaci antidepressivi sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci antidepressivi nei 12 mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione per farmaci antidepressivi nell'anno di inclusione).

Gli assistibili in trattamento con farmaci antidepressivi sono stati classificati in occasionali e aderenti al trattamento in relazione ad una copertura terapeutica inferiore al 20% o uguale o superiore all'80% del periodo di osservazione (12 mesi successivi alla data indice).

La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci antidepressivi nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura. La presenza di più classi di farmaco inerenti la patologia in studio nella stessa prescrizione viene considerata una terapia di associazione. La totalità del periodo coperto è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.

Gli assistibili in trattamento con farmaci antidepressivi sono stati classificati inoltre in terapia con un'associazione estemporanea di due o più farmaci nel caso di utilizzo combinato di due o più farmaci, con una modalità di assunzione congiunta o separata dei monocomponenti, facenti parte della medesima terapia.

Per ogni farmaco viene individuato il periodo di esposizione definito come l'intervallo temporale tra la prima e l'ultima prescrizione in un determinato periodo di tempo. E, stata definita come associazione estemporanea di due o più farmaci la sovrapposizione temporale dei periodi di esposizione dei singoli farmaci. L'assenza di sovrapposizione temporale dei periodi di esposizione, individua un cambio di terapia.

#### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.356.650 (Tabella 4.8.1). La prevalenza del trattamento con farmaci antidepressivi è risultata pari al 6,1% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (6,3% al Nord, 6,4% al Centro e 5,7% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci antidepressivi è risultata superiore nel genere femminile (8,3% rispetto al 3,9% del genere maschile) e in aumento in funzione dell'età (2,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 6,4% nella fascia di età 46-65 anni, 9,6% nella fascia di età 66-75 anni e 13,7% nella fascia di età superiore a 75 anni). La prevalenza del trattamento è risultata in aumento rispetto l'anno precedente (+1,1% nel 2015 rispetto al 2014).

**Tabella 4.8.1.** Distribuzione dei pazienti in trattamento antidepressivo per caratteristiche demografiche.

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>1.356.650</b>	<b>6,1</b>	<b>1,1</b>	<b>1.341.542</b>	<b>6,1</b>	<b>2,5</b>	<b>1.308.848</b>	<b>6,0</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	763.068	6,3	1,8	749.244	6,2	1,3	739.682	6,2	/
Centro	210.221	6,4	3,1	203.843	6,3	4,9	194.234	6,1	/
Sud	383.361	5,7	-1,3	388.455	5,8	3,6	374.932	5,7	/
Genere									
Maschio	415.911	3,9	1,5	409.813	3,8	3,0	398.063	3,8	/
Femmina	940.739	8,3	1,0	931.729	8,2	2,3	910.785	8,2	/
Classi di età									
≤45	248.139	2,7	-5,0	261.277	2,8	-0,8	263.285	2,9	/
46-65	477.685	6,4	0,2	476.685	6,4	2,1	467.016	6,4	/
66-75	267.833	9,6	1,2	264.577	9,5	2,3	258.746	9,4	/
>75	362.993	13,7	7,1	339.003	12,8	6,0	319.801	12,3	/
Età media	62.3 ± 17.1			61.6 ± 17.1			61.3 ± 17.1		

N=trattati con farmaci antidepressivi di età ≥ 18 anni.

\*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.



### *Risultato degli indicatori e considerazioni*

#### **Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SNRI dopo secondo fallimento della classe SSRI (Indicatore H-DB 6.1)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SSRI, con almeno 3 cambi di terapia, di cui il secondo verso una diversa molecola di SSRI nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 8.196.

La percentuale di pazienti che al terzo cambio di terapia passano ad un farmaco della classe SNRI è risultata del 19,7%, percentuale in aumento rispetto all'anno precedente (5,2% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale è risultata superiore al Nord (22,6%) rispetto al Centro (15,7%) ed al Sud (17,6%) e nei pazienti già in trattamento (20,6% rispetto al 18,6% dei pazienti nuovi al trattamento). Non si evidenziano differenze nel genere maschile rispetto al genere femminile. Non si evidenzia una relazione tra l'età ed il cambio di terapia a SNRI (17,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 20,7% tra 46 e 65 anni, 21,2% tra 66 e 75 anni, 19,3% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.8.2.** Numero di pazienti trattati con farmaci antidepressivi della classe SNRI dopo secondo fallimento della classe SSRI\* [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi dopo secondo fallimento della classe SSRI [denominatore].

	2015 N = 8.196		2014 N = 8.379		2013 N = 8.700	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>19,7</b>	<b>5,2</b>	<b>18,7</b>	<b>-4,8</b>	<b>19,7</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	22,6	7,6	21,0	-6,1	22,4	/
Centro	15,7	14,0	13,7	-11,2	15,5	/
Sud	17,6	-1,1	17,8	1,0	17,6	/
Genere						
Maschio	19,4	2,9	18,9	-1,5	19,1	/
Femmina	19,8	6,2	18,7	-6,2	19,9	/
Classi di età						
≤45	17,0	5,7	16,0	-13,0	18,4	/
46-65	20,7	1,2	20,5	-5,4	21,7	/
66-75	21,2	7,5	19,7	-2,5	20,2	/
>75	19,3	10,2	17,6	2,6	17,1	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	18,6	6,8	17,4	-7,4	18,8	/
Già in trattamento	20,6	4,2	19,8	-2,9	20,3	/

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

La presenza di terapia farmacologica con antidepressivi è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti di età ≥ 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SSRI con almeno 3 cambi di terapia, di cui il secondo verso una diversa molecola di SSRI.

\*Pazienti che al terzo cambio di terapia passano ad un farmaco della classe SNRI.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

## **Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi aderenti al trattamento (Indicatore H-DB 6.2)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi in studio nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.341.542.

La percentuale di pazienti aderenti è risultata del 39,6%, percentuale di poco superiore rispetto l'anno precedente (+0,7% nel 2015 rispetto al 2014). Il livello di aderenza è risultato inferiore al Centro (37,4%) rispetto al Nord 41,0% ed al Sud 38,0% e tra i soggetti di genere maschile (38,8% rispetto al 40,0% dei soggetti di genere femminile). L'aderenza migliora all'aumentare dell'età (34,2% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 38,5% tra 46 e 65 anni, 42,0% tra 66 e 75 anni; 43,3% nella fascia di età superiore a 75 anni) ed è superiore nei pazienti già in trattamento rispetto ai nuovi trattati (50,6% vs 17,2%). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci antidepressivi nell'anno di riferimento 2015 è risultata del 51,6%. Se si definiscono, invece, aderenti al trattamento i pazienti con una proporzione di giorni coperti  $\geq 50\%$ , il livello di aderenza diventa del 56,9%. Se si escludono i pazienti con anche altre patologie psichiatriche il livello di aderenza risulta del 37,4%.

**Tabella 4.8.3.** Numero di pazienti trattati con farmaci antidepressivi aderenti al trattamento antidepressivo [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi [denominatore].

	2015 N = 1.341.542		2014 N = 1.308.848		2013 N = 1.288.282	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>39,6</b>	<b>0,7</b>	<b>39,3</b>	<b>3,1</b>	<b>38,2</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	41,0	1,2	40,6	2,3	39,7	/
Centro	37,4	3,1	36,2	-8,3	39,5	/
Sud	38,0	-1,3	38,5	11,6	34,5	/
Genere						
Maschio	38,8	0,9	38,5	3,1	37,3	/
Femmina	40,0	0,6	39,7	3,0	38,5	/
Classi di età						
≤45	34,2	-0,2	34,3	2,7	33,4	/
46-65	38,5	0,4	38,4	2,9	37,3	/
66-75	42,0	1,0	41,6	3,0	40,4	/
>75	43,3	0,8	43,0	2,7	41,8	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	17,2	-1,6	17,5	4,7	16,7	/
Già in trattamento	50,6	0,9	50,2	2,2	49,1	/
Cut off 50%*	56,9	0,4	56,6	2,1	55,5	/
TOTALE senza occasionali°	51,6	0,6	51,3	1,6	50,5	/
TOTALE senza i pazienti con altre patologie psichiatriche^	37,4	0,5	37,2	3,4	36,0	/

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione). L'aderenza al trattamento antidepressivo è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore all'80%.

N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con antidepressivi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: Pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: Pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

\*Aderenti al trattamento sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti uguale o superiore al 50%.

°Indicatore calcolato escludendo dal denominatore i pazienti occasionali al trattamento.

^Pazienti che nell'anno precedente rispetto la data indice hanno avuto almeno una prescrizione di antipsicotici (codice ATC: N05A) e/o stabilizzatori dell'umore (codice ATC: N03A).

### **Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi occasionali al trattamento (Indicatore H-DB 6.3)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci antidepressivi nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.341.542.

La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con farmaci antidepressivi è risultata del 23,3%, leggermente in calo rispetto l'anno precedente (-0,5% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale di soggetti occasionali è risultata superiore al Sud (26,9%) rispetto al Nord (21,6%) ed al Centro (22,6%) e nei soggetti di genere maschile (24,8% rispetto al 22,6% del genere femminile). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (29,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 23,9% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 21,1% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 19,5% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei soggetti nuovi al trattamento (51,1% rispetto al 9,6% dei pazienti già in trattamento). Se si escludono i pazienti con le altre patologie psichiatriche il livello di occasionalità risulta del 24,5%.

**Tabella 4.8.4.** Numero di pazienti trattati con farmaci antidepressivi occasionali al trattamento antidepressivo [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi [denominatore].

	2015		2014		2013	
	N = 1.341.542		N = 1.308.848		N = 1.288.282	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>23,3</b>	<b>-0,5</b>	<b>23,4</b>	<b>-4,5</b>	<b>24,5</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	21,6	-2,4	22,1	-2,2	22,6	/
Centro	22,6	0,7	22,4	-1,1	22,6	/
Sud	26,9	2,0	26,3	-9,2	29,0	/
Genere						
Maschio	24,8	-0,5	24,9	-4,4	26,1	/
Femmina	22,6	-0,5	22,7	-4,5	23,8	/
Classi di età						
≤45	29,1	1,1	28,8	-2,9	29,6	/
46-65	23,9	0,3	23,9	-4,0	24,9	/
66-75	21,1	-1,8	21,5	-4,3	22,4	/
>75	19,5	-1,1	19,8	-5,8	21,0	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	51,1	0,9	50,6	-2,6	52,0	/
Già in trattamento	9,6	-2,4	9,9	-5,7	10,5	/
TOTALE senza i pazienti con altre patologie psichiatriche^	24,5	-0,4	24,6	-4,4	25,8	/

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL. Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

L'occasionalità del trattamento antidepressivo è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione nell'anno di inclusione (data indice). Occasionali sono stati definiti i pazienti con una proporzione di giorni coperti inferiore al 20%.

N: si riferisce al numero di pazienti in trattamento con antidepressivi di età ≥ 18 anni.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

^Pazienti che nell'anno precedente rispetto la data indice hanno avuto almeno una prescrizione di antipsicotici (codice ATC: N05A) e/o stabilizzatori dell'umore (codice ATC: N03A).

### **Impatto economico degli indicatori**

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci antidepressivi è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.8.5.).

**Tabella 4.8.5.** Elasticità della spesa farmaceutica per la depressione rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per la depressione.

<b>Indicatori per i farmaci per la depressione</b>	<b>Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per la depressione rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*</b>	<b>Variazione della spesa complessiva per farmaci per la depressione<sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore<sup>°</sup></b>
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SNRI dopo secondo fallimento della classe SSRI	+0,01%	€ 23.000
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi aderenti al trattamento	+0,98%	€ 3.979.690
Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi occasionali al trattamento	-0,17%	€ -698.126

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per la depressione è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>§</sup>Farmaci per la depressione: antidepressivi codice ATC: N06A escluso trazodone codice ATC: N06AX05 e mirtazapina codice ATC: N06AX11 che vengono utilizzati come ipnotici a bassi dosaggi; ad alti dosaggi hanno invece proprietà antidepressive, ma in pratica clinica vengono raramente utilizzati; gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): i farmaci appartenenti alla classe ATC: N06AB e la venlafaxina ad un dosaggio < 150 mg codice ATC: N06AX16; gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI): venlafaxina ad un dosaggio ≥ 150 mg codice ATC: N06AX16 e duloxetina codice ATC: N06AX21.

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Il risparmio ottenibile dalla riduzione degli occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento e quello ottenibile da un miglior sequenziamento delle terapie disponibili, consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento e in un maggior uso di principi attivi ad alta efficacia (e costo superiore) nei pazienti più complessi.

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.8.6.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della depressione per l'anno 2015.

Regione	H-DB 6.1	H-DB 6.2	H-DB 6.3
	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi della classe SNRI dopo secondo fallimento della classe SSRI	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi aderenti al trattamento	Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi occasionali al trattamento
Piemonte	30,1	38,8	23,0
Valle d'Aosta	22,0	41,2	22,1
Lombardia	24,7	41,7	20,9
P.A. Bolzano	25,1	47,8	17,9
P.A. Trento	31,5	42,9	20,2
Veneto	21,6	41,1	21,7
Friuli-Venezia Giulia	20,7	39,4	23,0
Liguria	18,2	36,4	24,4
Emilia Romagna	21,2	40,9	21,7
Toscana	11,2	35,9	21,0
Umbria	/	/	/
Marche	15,7	38,9	22,2
Lazio	19,5	35,9	25,2
Abruzzo	15,6	37,5	25,3
Molise	15,2	38,9	22,8
Campania	14,8	31,9	29,8
Puglia	20,9	35,8	27,1
Basilicata	/	/	/
Calabria	16,6	46,4	23,7
Sicilia	20,2	35,0	30,1
Sardegna	/	/	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della depressione è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.



#### **4.9 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ulcera e dell'esofagite**

- Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 (Indicatore H-DB 7.1)

##### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci inibitori della pompa protonica (codice ATC: A02BC). Tali farmaci sono stati classificati in farmaci rimborsati in Nota 1: esomeprazolo (ATC: A02BC05), lansoprazolo (ATC A02BC03), omeprazolo (ATC: A02BC01) e pantoprazolo (ATC: A02BC02) e farmaci rimborsati in Nota 48: esomeprazolo (ATC: A02BC05), lansoprazolo (ATC: A02BC03), omeprazolo (ATC: A02BC01), pantoprazolo (ATC: A02BC02), rabeprazolo (ATC: A02BC04).

In relazione ai criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1, è stata considerata la presenza di almeno una delle seguenti condizioni nei 12 mesi precedenti la data della prima prescrizione per farmaci inibitori di pompa protonica nell'anno di inclusione (data indice):

- trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori/antireumatici, non steroidei: almeno 3 prescrizioni di farmaci antiinfiammatori/antireumatici, non steroidei (codice ATC: M01A);
- terapia con acido acetilsalicilico a basse dosi: almeno 3 prescrizioni di acido acetilsalicilico (codice ATC: B01AC06);

ed almeno una delle seguenti condizioni di rischio:

- emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante: almeno un ricovero con diagnosi di varici esofagee con sanguinamento (codice ICD-9: 456.0); emorragia del retto e dell'ano (codice ICD-9: 569.3); ematemesi (codice ICD-9: 578.0); emorragia del tratto gastrointestinale, non specificata (codice ICD-9: 578.9); ulcera gastrica e duodenale (codici ICD-9: 531-534) nei 12 mesi precedenti la data indice;
- terapia concomitante con anticoagulanti: almeno una prescrizione di aggreganti eparinici, esclusa l'eparina (codice ATC: B01A) e/o corticosteroidi sistemici (codice ATC: H02) nei 2 mesi precedenti o successivi la data indice;
- età avanzata: pazienti con età >65 anni.

In relazione ai criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 48, è stata considerata la presenza della seguente condizione:

- durata del trattamento di 4 settimane consecutive.

Gli assistibili in trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di

almeno una prescrizione per farmaci inibitori di pompa protonica nei 12 mesi precedenti la data indice.

La copertura terapeutica è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per i farmaci inibitori di pompa protonica nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura.

Gli assistibili in trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica sono stati classificati inoltre in pazienti senza pregresso ricovero o con pregresso ricovero in relazione all'assenza o alla presenza di almeno un ricovero (per qualsiasi causa) nei 12 mesi precedenti la data indice.

#### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 3.490.114 (Tabella 4.9.1). La prevalenza del trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica è risultata pari al 21,1% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (17,9% al Nord, 23,7% al Centro e 25,4% al Sud). La prevalenza del trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica è risultata superiore nel genere femminile (23,4% rispetto al 18,7% del genere maschile) e in aumento in funzione dell'età (6,9% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 20,1% nella fascia di età 46-65 anni, 40,6% nella fascia di età 66-75 anni e 52,8% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.9.1.** Distribuzione dei pazienti in trattamento con farmaci inibitori della pompa protonica per caratteristiche demografiche.

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>3.490.114</b>	<b>21,1</b>	<b>-3,6</b>	<b>3.621.002</b>	<b>21,9</b>	<b>3,9</b>	<b>3.485.503</b>	<b>21,5</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	1.666.878	17,9	0,3	1.661.256	17,8	0,9	1.646.032	18,0	/
Centro	112.247	23,7	13,9	98.537	20,8	20,0	82.096	17,7	/
Sud	1.710.989	25,4	-8,1	1.861.209	27,6	5,9	1.757.375	26,5	/
Genere									
Maschio	1.505.265	18,7	-3,0	1.551.621	19,3	4,2	1.489.622	18,9	/
Femmina	1.984.849	23,4	-4,1	2.069.381	24,4	3,7	1.995.881	23,9	/
Classi di età									
≤45	479.456	6,9	-17,1	578.402	8,4	1,3	571.024	8,4	/
46-65	1.117.116	20,1	-7,4	1.205.823	21,7	2,7	1.174.377	21,6	/
66-75	846.505	40,6	-0,9	854.124	40,9	4,2	819.364	40,0	/
>75	1.047.037	52,8	6,6	982.653	49,6	6,7	920.738	47,3	/
Età media	64.9 ± 16.4			63.5 ± 16.7			63.2 ± 16.6		

N=trattati con farmaci inibitori di pompa protonica di età ≥ 18 anni. Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato della Nota AIFA disponibile e adeguatamente compilato.

\*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

### *Risultato degli indicatori e considerazioni*

#### **Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori di pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 (Indicatore H-DB 7.1)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 3.621.002.

La percentuale di pazienti in trattamento con inibitori di pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 è risultata del 50,4%, in aumento rispetto all'anno precedente (+4,3% nel 2015 rispetto al 2014). La percentuale è risultata superiore al Nord (52,0%) rispetto al Centro (44,8%) ed al Sud (49,3%), nelle classi di età più giovani (73,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 61,1% tra 46 e 65 anni, 39,3% tra 66 e 75 anni, 33,5% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei pazienti nuovi al trattamento (72,6% rispetto al 38,0% dei pazienti già in trattamento) e nei pazienti senza pregresso ricovero (51,7% rispetto al 42,9% dei pazienti con pregresso ricovero). Non si osservano differenze tra il genere maschile e quello femminile (50,9% vs 50,0%). La percentuale è risultata del 34,3% nei pazienti con una durata del trattamento inferiore alle 4 settimane.

**Tabella 4.9.2.** Numero di pazienti in trattamento con inibitori di pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica [denominatore].

	2015		2014		2013	
	N = 3.621.002		N = 3.485.503		N = 3.338.010	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>50,4</b>	<b>4,3</b>	<b>48,3</b>	<b>-6,8</b>	<b>51,8</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	52,0	-0,7	52,3	4,3	50,2	/
Centro	44,8	61,4	27,8	-6,7	29,8	/
Sud	49,3	8,3	45,5	-16,6	54,5	/
Genere						
Maschio	50,9	4,4	48,8	-7,2	52,5	/
Femmina	50,0	4,3	48,0	-6,6	51,3	/
Classi di età						
≤45	73,1	4,7	69,8	-7,2	75,2	/
46-65	61,1	4,9	58,2	-6,9	62,5	/
66-75	39,3	5,1	37,4	-5,1	39,4	/
>75	33,5	4,8	32,0	-3,8	33,3	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	72,6	4,8	69,3	-3,7	71,9	/
Già in trattamento	38,0	6,0	35,9	-8,7	39,3	/
Trattamento inferiore alle 4 settimane	34,3	7,7	31,8	-8,3	34,7	/
Progresso ricovero						
Senza progresso ricovero	51,7	3,6	49,9	-6,8	53,5	/
Con progresso ricovero	42,9	8,6	39,5	-7,8	42,9	/

Indicatore non calcolato per le Aziende Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL e con il dato della Nota AIFA disponibile e adeguatamente compilato.

Poiché i dati erano disponibili fino al 31 dicembre 2015, l'ultimo anno di inclusione è stato il 2014 (per ottenere anche per gli inclusi a dicembre 2014 un intero anno di osservazione).

La presenza di terapia farmacologica con inibitori di pompa protonica è stata valutata nell'anno di inclusione. La data della prima prescrizione definisce la data indice.

N: si riferisce al numero di pazienti di età ≥ 18 anni in trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice.

Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

### Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento dell'ulcera e dell'esofagite è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.9.3.).

**Tabella 4.9.3.** Elasticità della spesa farmaceutica per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite

Indicatori per i farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite <sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore <sup>°</sup>
Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori della pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48	-0,63%	€ -5.774.166

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per la terapia l'ulcera e l'esofagite è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>§</sup>Farmaci per il trattamento dell'ulcera e dell'esofagite: inibitori di pompa protonica (codice ATC: A02BC). Tali farmaci sono stati classificati in farmaci rimborsati in Nota 1: esomeprazolo (ATC: A02BC05), lansoprazolo (ATC: A02BC03), omeprazolo (ATC: A02BC01) e pantoprazolo (ATC: A02BC02) e farmaci rimborsati in Nota 48: esomeprazolo (ATC: A02BC05), lansoprazolo (ATC: A02BC03), omeprazolo (ATC: A02BC01), pantoprazolo (ATC: A02BC02), rabeprazolo (ATC: A02BC04).

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Il risparmio ottenibile dalla riduzione dei pazienti in trattamento con inibitori di pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48 consentirebbe un re-investimento in altri ambiti di assistenza farmaceutica.

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.9.4.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ulcera e dell'esofagite per l'anno 2015.

Regione	H-DB 7.1
	Percentuale di pazienti in trattamento con inibitori di pompa protonica senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o dalla Nota AIFA 48
Piemonte	46,9
Valle d'Aosta	50,1
Lombardia	63,1
P.A. Bolzano	/
P.A. Trento	32,7
Veneto	51,3
Friuli-Venezia Giulia	/
Liguria	47,0
Emilia Romagna	44,4
Toscana	/
Umbria	/
Marche	/
Lazio	44,8
Abruzzo	48,1
Molise	51,3
Campania	64,6
Puglia	56,8
Basilicata	/
Calabria	33,4
Sicilia	37,0
Sardegna	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'ulcera e dell'esofagite è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

#### **4.10 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'anemia**

- Percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento epoetina alfa biosimilare (Indicatore H-DB 8.1).

##### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono state considerate le epoetine alfa non biosimilari (Eprex codice ATC: B03XA01); le epoetine alfa biosimilari (Binocrit; Abseamed; Retacrit; codice ATC: B03XA01).

Gli assistibili in trattamento con epoetina alfa con un nuovo ciclo di terapia sono stati identificati in relazione all'assenza di prescrizioni di epoetina alfa nei 6 mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione per epoetine alfa nell'anno di inclusione).

Gli assistibili in trattamento con epoetina alfa con un nuovo ciclo di terapia sono stati inoltre classificati in pazienti senza precedenti cicli di terapia o con precedenti cicli di terapia trattati nei 12 mesi precedenti in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per epoetina alfa nei 12 mesi precedenti la data indice (data della prima prescrizione per epoetine alfa nell'anno di inclusione).

##### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con epoetine alfa nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 23.183 (Tabella 4.10.1). La prevalenza del trattamento con epoetine alfa è risultata pari all' 1,0‰ rispetto alla popolazione totale degli assistibili e crescente in funzione dell'età (0,1‰ nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 0,5‰ nella fascia di età 46-65, 2,0‰ nella fascia di età 66-75 anni e 4,9‰ nella fascia di età >75 anni).



**Tabella 4.10.1.** Distribuzione dei pazienti in trattamento con epoetina alfa per caratteristiche demografiche.

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>23.183</b>	<b>1,0</b>	<b>36,1</b>	<b>17.038</b>	<b>0,8</b>	<b>17,4</b>	<b>14.510</b>	<b>0,7</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	11.286	0,9	36,9	8.246	0,7	18,7	6.949	0,6	/
Centro	3.680	1,1	42,7	2.579	0,8	23,9	2.081	0,7	/
Sud	8.217	1,2	32,3	6.213	0,9	13,4	5.480	0,8	/
Genere									
Maschio	11.594	1,1	36,1	8.521	0,8	19,0	7.161	0,7	/
Femmina	11.589	1,0	36,1	8.517	0,8	15,9	7.349	0,7	/
Classi di età									
≤45	780	0,1	3,0	757	0,1	7,8	702	0,1	/
46-65	3.819	0,5	15,3	3.312	0,4	9,7	3.019	0,4	/
66-75	5.548	2,0	32,6	4.183	1,5	16,0	3.605	1,3	/
>75	13.036	4,9	48,4	8.786	3,3	22,3	7.184	2,8	/
Età media	74.8 ± 12.9			73.2 ± 13.5			72.5 ± 13.6		

\*Prevalenza su 1.000 assistibili.

N=trattati con farmaci epoetine alfa di età ≥ 18 anni.

La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

## *Risultato degli indicatori e considerazioni*

### **Percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento epoetina alfa biosimilare (Indicatore H-DB 8.1)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni avviati ad un nuovo ciclo di terapia con le epoetine alfa in studio nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 14.802.

La percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento epoetina alfa biosimilare è risultata del 68,2%, in aumento rispetto l'anno precedente (+24,8% nel 2015 rispetto al 2014). Si evidenzia una certa variabilità tra le aree geografiche (Nord 74,9%; Centro 68,0%; Sud 60,3%). La percentuale è leggermente più elevata nel genere maschile (68,6% rispetto al 67,8% del genere femminile) e varia in relazione all'età (62,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 65,7% tra 46 e 65 anni, 69,8% tra 66 e 75 anni; 68,8% nella fascia di età superiore a 75 anni). Nei pazienti in cui il ciclo di terapia in analisi rappresentava il primo, la percentuale di pazienti in trattamento epoetina alfa biosimilare è risultata del 70,2%, mentre nei pazienti in cui il ciclo di terapia in analisi non rappresentava il primo, la percentuale di pazienti in trattamento epoetina alfa biosimilare è risultata del 49,5%.

**Tabella 4.10.2.** Numero di pazienti con un nuovo ciclo di terapia con epoetine alfa biosimilari [numeratore], sul totale dei pazienti con un nuovo ciclo di terapia con epoetine alfa [denominatore].

	2015 N = 14.802		2014 N = 10.954		2013 N = 9.414	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>68,2</b>	<b>24,8</b>	<b>54,7</b>	<b>54,0</b>	<b>35,5</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	74,9	25,8	59,5	31,3	45,4	/
Centro	68,0	40,6	48,4	66,3	29,1	/
Sud	60,3	17,9	51,2	98,5	25,8	/
Genere						
Maschio	68,6	25,7	54,6	52,3	35,8	/
Femmina	67,8	23,8	54,8	55,7	35,2	/
Classi di età						
≤45	62,1	45,3	42,8	62,2	26,4	/
46-65	65,7	34,5	48,8	48,0	33,0	/
66-75	69,8	23,5	56,5	48,9	38,0	/
>75	68,8	19,7	57,5	57,4	36,5	/
Nuovi cicli di terapia rispetto i 12 mesi precedenti <sup>§</sup>						
Assenza precedenti cicli di terapia	69,2	24,7	55,5	52,4	36,4	/
Presenza precedenti cicli di terapia	48,6	41,5	34,3	50,0	22,9	/
Nuovi cicli di terapia a partire dal 01-01-2009 <sup>°</sup>						
Assenza precedenti cicli di terapia	70,2	23,5	56,9	51,8	37,5	/
Presenza precedenti cicli di terapia	49,5	41,4	35,0	53,4	22,8	/

La presenza di terapia con epoetine è valutata nell'anno di inclusione.

N: si riferisce al numero di pazienti con un nuovo ciclo di terapia con epoetine alfa di età ≥ 18 anni.

§La presenza di precedenti cicli di terapia con epoetine alfa biosimilari è stata valutata nell'anno precedente la data indice.

°La presenza di precedenti cicli di terapia con epoetine alfa biosimilari è stata valutata a partire dal 1 gennaio 2009.

### **Impatto economico degli indicatori**

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci per l'anemia è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.10.3.).

**Tabella 4.10.3.** Elasticità della spesa farmaceutica per l'anemia rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per l'anemia

<b>Indicatori per i farmaci per l'anemia</b>	<b>Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per l'anemia rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*</b>	<b>Variazione della spesa complessiva per farmaci per l'anemia<sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore<sup>°</sup></b>
Percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento epoetina alfa biosimilare	-0,38%	€ -573.570

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per l'anemia è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>§</sup>Farmaci per l'anemia: le Epoetine alfa non biosimilari (Eprex codice ATC: B03XA01); le Epoetine alfa biosimilari (Binocrit; Abseamed; Retacrit; codice ATC: B03XA01).

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Un uso preferenziale di epoetina alfa biosimilare nei pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per epoetina alfa. Tale risparmio consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in altri ambiti di assistenza farmaceutica.

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.10.4.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'anemia per l'anno 2015.

Regione	H-DB 8.1
	Percentuale di pazienti avviati ad un nuovo ciclo di terapia in trattamento epoetina alfa biosimilare
Piemonte	81,3
Valle d'Aosta	97,5
Lombardia	68,2
P.A. Bolzano	95,1
P.A. Trento	89,4
Veneto	79,5
Friuli-Venezia Giulia	42,3
Liguria	43,1
Emilia Romagna	85,6
Toscana	87,4
Umbria	/
Marche	68,3
Lazio	40,6
Abruzzo	73,9
Molise	65,6
Campania	65,4
Puglia	34,8
Basilicata	/
Calabria	10,5
Sicilia	91,0
Sardegna	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'anemia è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

#### **4.11 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'artrite reumatoide**

- Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi (Indicatore H-DB 9.1);
- Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di MTX in combinazione (Indicatore H-DB 9.2).

##### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci biologici: abatacept codice ATC: L04AA24; etanercept codice ATC: L04AB01; infliximab codice ATC: L04AB02; adalimumab codice ATC: L04AB04; certolizumab pegol codice ATC: L04AB05; golimumab codice ATC: L04AB06; tocilizumab codice ATC: L04AC07; rituximab codice ATC: L01XC02; anakinra codice ATC: L04AC03.

Nell'analisi sono stati inclusi tutti i pazienti con diagnosi di artrite reumatoide (codice ICD-9 714 o codice esenzione 006); vengono esclusi i pazienti con concomitanti diagnosi di spondilite anchilosante (codice ICD-9: 720.0 o codice esenzione 054), artrite psoriasica (codice ICD-9: 696.0 o codice esenzione 045.696.0), psoriasi (codice ICD-9: 696.1 o codice esenzione 045.696.1), morbo di Crohn (codice ICD-9: 555 o codice esenzione 009), colite ulcerosa (codice ICD-9: 556 o codice esenzione 009).

Gli assistibili sono stati classificati con pregresso utilizzo di Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in presenza di un pregresso trattamento di durata di almeno 3 mesi con metotrexato (MTX, codice ATC: L01BA01), leflunomide (codice ATC: L04AA13), sulfasalazina (codice ATC: A07EC01), azatioprina (codice ATC: L04AX01), Clorochina (codice ATC: P01BA01), idrossiclorochina (codice ATC: P01BA02), ciclosporina (codice ATC: L04AD01), sali d'oro (sodio aurotiomalato (codice ATC: M01CB01), auranofina (codice ATC: M01CB03)

Gli assistibili in trattamento con farmaci biologici sono stati classificati in nuovi trattati o precedentemente trattati in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per farmaci biologici nei 12 mesi precedenti alla data indice (data della prima prescrizione per farmaci biologici nell'anno di inclusione).

##### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 5.775 (Tabella 4.11.1). La prevalenza dei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici è risultata pari allo 0,4‰ rispetto alla popolazione totale degli assistibili e leggermente crescente in funzione dell'età (0,2‰ nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 0,5‰ nella fascia di età 46-65 anni, 0,7‰ nella fascia di età 66-75 anni).

**Tabella 4.11.1.** Distribuzione dei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici per caratteristiche demografiche.

	2015			2014			2013		
	N	‰ assistibili *	Var. %	N	‰ assistibili *	Var. %	N	‰ assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>5.775</b>	<b>0,4</b>	<b>16,4</b>	<b>4.961</b>	<b>0,3</b>	<b>1,2</b>	<b>4.904</b>	<b>0,3</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	4.036	0,5	7,2	3.764	0,4	5,4	3.570	0,4	/
Centro	659	0,3	8,2	609	0,3	19,6	509	0,2	/
Sud	1.080	0,2	83,7	588	0,1	-28,7	825	0,2	/
Genere									
Maschio	1.184	0,2	18,4	1.000	0,1	0,2	998	0,1	/
Femmina	4.591	0,6	15,9	3.961	0,5	1,4	3.906	0,5	/
Classi di età									
≤45	1.060	0,2	10,3	961	0,1	-0,4	965	0,1	/
46-65	2.877	0,5	15,8	2.484	0,5	-2,5	2.547	0,5	/
66-75	1.319	0,7	18,8	1.110	0,6	7,2	1.035	0,5	/
>75	519	0,3	27,8	406	0,2	13,7	357	0,2	/
Età media	57.6 ± 14.2			57.4 ± 14.1			56.9 ± 14.0		

\*Prevalenza su 1.000 assistibili. Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.

N=pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con farmaci biologici di età ≥ 18 anni. La diagnosi di artrite reumatoide è stata valutata sul codice esenzione 006.

La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

## Risultato degli indicatori e considerazioni

### Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi (Indicatore H-DB 9.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.424.

La percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi è risultata del 66,9%, in aumento rispetto a l'anno precedente (+4,0% nel 2015 rispetto al 2014). Si evidenzia una certa variabilità tra le aree geografiche (Nord 59,0%; Centro 70,4%; Sud 76,9%) ed una percentuale superiore nel genere maschile rispetto a quello femminile (69,4% e 66,1% rispettivamente). Il risultato varia leggermente in relazione all'età (65,2% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 67,3% tra 46 e 65 anni, 66,4% tra 66 e 75 anni; 69,1% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.11.2.** Numero di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi [numeratore], sul totale dei pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici [denominatore].

	2015 N = 1.424		2014 N = 1.036		2013 N = 1.113	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>66,9</b>	<b>4,0</b>	<b>64,3</b>	<b>3,1</b>	<b>62,4</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	59,0	-2,5	60,5	8,0	56,1	/
Centro	70,4	-8,9	77,2	9,1	70,8	/
Sud	76,9	3,9	74,1	-3,7	76,9	/
Genere						
Maschio	69,4	2,9	67,5	3,7	65,1	/
Femmina	66,1	4,1	63,5	3,1	61,6	/
Classi di età						
≤45	65,2	0,8	64,7	4,8	61,8	/
46-65	67,3	6,8	63,1	2,2	61,7	/
66-75	66,4	-1,7	67,6	2,6	65,9	/
>75	69,1	8,9	63,5	7,6	59,0	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.

Indicatore non calcolato per le Azienda Sanitarie per le quali non è stato possibile gestire la mobilità extra ASL.

La presenza di terapia con farmaci biologici è valutata nell'anno di inclusione.

N: si riferisce al numero di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici di età ≥ 18 anni. La diagnosi di artrite reumatoide è stata valutata sul codice esenzione 006.



## Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di MTX in combinazione (Indicatore H-DB 9.2)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 4.961. La percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di MTX in combinazione è risultata del 55,9%, percentuale leggermente in calo rispetto l'anno precedente (-0,4% nel 2015 rispetto al 2014). L'analisi per area geografica evidenzia una percentuale al Nord pari al 54,9%; Centro 58,3%; Sud 59,7%. La percentuale risulta del 58,3% nel genere maschile e del 55,2% nel genere femminile. Il risultato varia in relazione all'età (64,3% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 55,3% tra 46 e 65 anni, 51,9% tra 66 e 75 anni; 50,2% nella fascia di età superiore a 75 anni). La percentuale è risultata superiore nei pazienti nuovi trattati rispetto i pazienti già in trattamento (62,3% vs 54,2%).

**Tabella 4.11.3.** Numero di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di MTX in combinazione [numeratore], sul totale dei pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici [denominatore].

	2015 N = 4.961		2014 N = 4.904		2013 N = 4.368	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>55,9</b>	<b>-0,4</b>	<b>56,1</b>	<b>0,9</b>	<b>55,5</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	54,9	0,1	54,8	1,6	53,9	/
Centro	58,3	-4,3	60,9	6,3	57,3	/
Sud	59,7	2,0	58,5	-6,1	62,4	/
Genere						
Maschio	58,3	1,2	57,6	-0,5	57,9	/
Femmina	55,2	-0,8	55,7	1,3	55,0	/
Classi di età						
≤45	64,3	-1,8	65,5	1,8	64,3	/
46-65	55,3	2,1	54,1	-0,7	54,5	/
66-75	51,9	-2,0	52,9	3,5	51,1	/
>75	50,2	-5,6	53,2	4,7	50,8	/
Progresso trattamento§						
Nuovi trattati	62,3	-1,4	63,2	2,2	61,8	/
Già in trattamento	54,2	0,4	54,0	3,3	52,3	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.

La presenza di terapia con farmaci biologici è valutata nell'anno di inclusione.

N: si riferisce al numero di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici di età ≥ 18 anni. La diagnosi di artrite reumatoide è stata valutata sul codice esenzione 006.

§Nuovi trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, non trattati nell'anno precedente la data indice. Già trattati: pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nell'anno di inclusione, e che avevano già ricevuto prescrizioni nell'anno precedente la data indice.

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.11.4.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'artrite reumatoide per l'anno 2015.

Regione	H-DB 9.1	H-DB 9.2
	Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi	Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di MTX in combinazione
Piemonte	50,0	62,5
Valle d'Aosta	50,0	46,7
Lombardia	52,0	47,9
P.A. Bolzano	58,9	64,3
P.A. Trento	/	/
Veneto	73,8	64,4
Friuli-Venezia Giulia	49,1	40,5
Liguria	87,5	59,6
Emilia Romagna	64,5	66,8
Toscana	81,8	61,0
Umbria	/	/
Marche	62,2	54,4
Lazio	37,5	59,1
Abruzzo	/	/
Molise	77,3	55,8
Campania	61,9	60,7
Puglia	/	/
Basilicata	/	/
Calabria	80,6	/
Sicilia	/	/
Sardegna	/	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito dell'artrite reumatoide è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

#### **4.12 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della psoriasi**

- Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali senza pregresso utilizzo di farmaci topici (Indicatore H-DB 10.1);
- Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi (Indicatore H-DB 10.2).

##### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci biologici: adalimumab (codice ATC: L04AB04), etanercept codice ATC: L04AB01; infliximab codice ATC: L04AB02; ustekinumab codice ATC: L04AC05.

Nell'analisi sono stati inclusi tutti i pazienti con diagnosi di psoriasi (codice ICD-9: 696.1 o codice esenzione 045.696.1), vengono esclusi i pazienti con concomitanti diagnosi di: artrite reumatoide (codice ICD-9: 714 o codice esenzione 006); spondilite anchilosante (codice ICD-9: 720.0 o codice esenzione 054), artrite psoriasica (codice ICD-9: 696.0 o codice esenzione 045.696.0), morbo di Crohn (codice ICD-9: 555 o codice esenzione 009), colite ulcerosa (codice ICD-9: 556 o codice esenzione 009).

Gli assistibili sono stati classificati con pregresso utilizzo di farmaci sistemici tradizionali in presenza di un trattamento con metotrexato (MTX, codice ATC: L01BA01), ciclosporina (codice ATC: L04AD01), acitretina (codice ATC: D05BB02).

Gli assistibili sono stati classificati con pregresso utilizzo di farmaci topici in presenza di un pregresso trattamento con antipsoriasici per uso topico (codice ATC: D05A) o corticosteroidi preparati dermatologici (codice ATC: D07).

##### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da psoriasi in trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 16.219 (Tabella 4.12.1). La prevalenza del trattamento con farmaci biologici è risultata pari all' 1,0% rispetto alla popolazione totale degli assistibili. In relazione all'età, la prevalenza è risultata pari allo 0,5‰ nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 1,4‰ nella fascia di età 46-65 anni e 1,7‰ nella fascia di età 66-75 anni).

**Tabella 4.12.1.** Distribuzione dei pazienti affetti da psoriasi in trattamento con farmaci biologici per caratteristiche demografiche.

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>16.219</b>	<b>1,0</b>	<b>2,3</b>	<b>15.860</b>	<b>1,0</b>	<b>3,2</b>	<b>15.367</b>	<b>1,0</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	8.652	1,0	-0,4	8.684	1,0	4,3	8.328	1,0	/
Centro	2.101	0,9	-2,7	2.159	0,9	11,9	1.930	0,8	/
Sud	5.466	1,1	8,9	5.017	1,0	-1,8	5.109	1,1	/
Genere									
Maschio	10.083	1,3	2,0	9.882	1,3	3,8	9.521	1,3	/
Femmina	6.136	0,8	2,6	5.978	0,7	2,3	5.846	0,7	/
Classi di età									
≤45	3.551	0,5	-3,9	3.695	0,6	-1,1	3.735	0,6	/
46-65	7.559	1,4	2,5	7.375	1,4	1,0	7.299	1,4	/
66-75	3.362	1,7	6,5	3.158	1,6	10,7	2.852	1,5	/
>75	1.747	0,9	7,0	1.632	0,9	10,2	1.481	0,8	/
Età media	57.0 ± 14.8			56.5 ± 15.0			56.0 ± 14.9		

\*Prevalenza su 1.000 assistibili. Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.

N=pazienti affetti da psoriasi trattati con farmaci biologici di età ≥ 18 anni. La diagnosi di psoriasi è stata valutata sul codice esenzione 045.696.1.

La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

## Risultato degli indicatori e considerazioni

### Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali senza pregresso utilizzo di farmaci topici (Indicatore H-DB 10.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 18 anni affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 831.

La percentuale di pazienti avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali senza pregresso utilizzo di farmaci topici è risultata del 37,3%, in aumento rispetto all'anno precedente (+15,7% nel 2015 rispetto al 2014). Si evidenzia una certa variabilità tra le aree geografiche (Nord 34,4%; Centro 39,8%; Sud 41,1%) ed una percentuale superiore nel genere femminile rispetto a quello maschile (41,1% rispetto al 34,9% del genere maschile). Il risultato varia in relazione all'età (44,4% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 39,1% tra 46 e 65 anni, 26,2% tra 66 e 75 anni; 34,1% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.12.2.** Numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali senza pregresso utilizzo di farmaci topici [numeratore], sul totale dei pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali [denominatore].

	2015 N = 831		2014 N = 828		2013 N = 805	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>37,3</b>	<b>15,7</b>	<b>32,2</b>	<b>9,5</b>	<b>29,4</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	34,4	8,2	31,8	8,3	29,4	/
Centro	39,8	-1,4	40,3	9,1	37,0	/
Sud	41,1	40,0	29,4	7,7	27,3	/
Genere						
Maschio	34,9	19,5	29,2	7,5	27,2	/
Femmina	41,1	10,2	37,3	14,3	32,6	/
Classi di età						
≤45	44,4	42,1	31,3	-6,6	33,5	/
46-65	39,1	15,9	33,7	13,7	29,6	/
66-75	26,2	-16,7	31,5	34,7	23,4	/
>75	34,1	14,2	29,9	2,6	29,1	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.

La presenza di terapia con farmaci sistemici tradizionali è valutata nell'anno di inclusione.

N: si riferisce al numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali di età ≥ 18 anni. La diagnosi di psoriasi è stata valutata sul codice esenzione 045.696.1.

**Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi (Indicatore H-DB 10.2)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.086.

La percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi è risultata del 77,3%, in aumento rispetto l'anno precedente (+11,5% nel 2015 rispetto al 2014). Si evidenzia una certa variabilità tra le aree geografiche (Nord 59,1%; Centro 73,3%; Sud 82,9%) ed una percentuale superiore nel genere maschile rispetto quello femminile (78,4% rispetto al 75,3% del genere femminile). Il risultato varia in relazione all'età (78,0% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 76,3% tra 46 e 65 anni, 78,7% tra 66 e 75 anni; 79,1% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.12.3.** Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi [numeratore], sul totale dei pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici [denominatore].

	2015 N = 1.086		2014 N = 550		2013 N = 784	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>77,3</b>	<b>11,5</b>	<b>69,3</b>	<b>-3,7</b>	<b>71,9</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	59,1	-13,7	68,4	14,8	59,6	/
Centro	73,3	3,4	70,8	0,9	70,2	/
Sud	82,9	19,8	69,2	-13,0	79,5	/
Genere						
Maschio	78,4	13,6	69,1	-5,1	72,8	/
Femmina	75,3	8,0	69,7	-1,1	70,5	/
Classi di età						
≤45	78,0	20,1	65,0	-9,5	71,8	/
46-65	76,3	4,7	72,8	1,6	71,7	/
66-75	78,7	16,3	67,6	-4,4	70,8	/
>75	79,1	13,0	70,0	-12,5	80,0	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato delle esenzioni disponibile.

La presenza di terapia con farmaci biologici è valutata nell'anno di inclusione.

N: si riferisce al numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici di età ≥ 18 anni.

La diagnosi di psoriasi è stata valutata sul codice esenzione 045.696.1.

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.12.4.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della psoriasi per l'anno 2015.

Regione	H-DB 10.1	H-DB 10.2
	Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci sistemici tradizionali senza pregresso utilizzo di farmaci topici	Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi
Piemonte	33,3	71,4
Valle d'Aosta	/	87,5
Lombardia	29,4	53,3
P.A. Bolzano	25,0	50,0
P.A. Trento	66,7	/
Veneto	31,8	58,1
Friuli-Venezia Giulia	22,2	69,0
Liguria	52,6	37,5
Emilia Romagna	46,8	66,7
Toscana	33,3	81,6
Umbria	/	/
Marche	54,1	69,1
Lazio	27,3	62,5
Abruzzo	37,5	/
Molise	64,3	88,9
Campania	36,4	76,8
Puglia	38,0	/
Basilicata	/	/
Calabria	32,8	83,6
Sicilia	58,1	/
Sardegna	/	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della psoriasi è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

#### **4.13 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della fibrillazione atriale**

- Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO con un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici e senza un'alterazione del rischio trombotico ed emorragico (Indicatore H-DB 11.1);
- Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico non in trattamento con NAO (Indicatore H-DB 11.2).

##### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci nuovi anticoagulanti orali (NAO): dabigatran etexilate (codice ATC: B01AE07), rivaroxaban (codice ATC: B01AF01), apixaban (codice ATC: B01AF02) ed anticoagulanti orali classici: warfarin (codice ATC: B01AA03). Dall'analisi sono stati esclusi tutti i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali con indicazione diversa da fibrillazione atriale identificati mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di Malattia cardiopolmonare acuta (codice ICD-9: 415), Flebite e tromboflebite (codice ICD-9: 451), Embolia e trombosi di altre vene (codice ICD-9: 453).

Ai fini della valutazione della presenza o assenza di un adeguato controllo dell'INR o di un'alterazione del rischio trombotico o emorragico, sono stati considerati:

- il valore del tempo in range terapeutico (TTR): stimato in relazione al tempo trascorso entro un range terapeutico di INR tra 2 e 3 durante i 12 mesi precedenti alla data indice. Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole valutazioni di INR e l'individuazione della sequenza degli intervalli temporali compresi fra due controlli al livello di INR determinato. La totalità del periodo trascorso entro i livelli di INR determinati è stata rapportata alla durata del periodo di osservazione e moltiplicata per 100.
- il rischio di ictus in funzione del punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: C - Insufficienza cardiaca individuata mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di scompenso cardiaco (codice ICD-9 428) o la presenza di almeno una prescrizione per la terapia cardiaca (codice ATC C01); H - Ipertensione individuata mediante la presenza di almeno una prescrizione di farmaci antiipertensivi (codici ATC: C03, C07, C08, C09); A<sub>2</sub> - Età >=75 anni (2 punti); D - Diabete mellito individuato mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD-9: 250) o la presenza di almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (codice ATC: A10); S<sub>2</sub> - Stroke o accesso ischemico transitorio o tromboembolismo ischemico pregresso (2 punti) individuato mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di Emorragia subaracnoidea (codice ICD-9: 430), Emorragia cerebrale (codice ICD-9: 431), Altre e non specificate emorragie intracraniche (codice ICD-9: 432), Occlusione e stenosi delle arterie precerebrali (codice ICD-9: 433), Occlusione delle arterie cerebrali (codice ICD-9: 434), Ischemia cerebrale transitoria (codice ICD-9: 435), Vasculopatie cerebrali acute, mal definite (codice ICD-9: 436), Altre e mal definite vasculopatie



cerebrali (codice ICD-9: 437), Postumi delle malattie cerebrovascolari (codice ICD-9: 438); V - Vasculopatia individuata mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di Infarto miocardico acuto (codice ICD-9: 410), Infarto miocardico pregresso (codice ICD-9: 412), Malattia vascolare periferica non specificata (codice ICD-9: 443.9), Gangrena (codice ICD-9: 785.4) oppure la presenza di almeno una prescrizione di farmaci vasodilatatori periferici (codice ATC: C04); A – Età tra 65 e 74 anni; Sc – Genere femminile.

- il rischio emorragico HAS-BLED: H - Ipertensione arteriosa individuata mediante la presenza di almeno una prescrizione di farmaci antiipertensivi (codici ATC: C03, C07, C08, C09); A – Funzione renale o epatica anormale individuata in funzione di un livello di filtrato glomerulare [GFR] inferiore a 60 ml/min calcolato mediante la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) abbreviata (ultimo valore disponibile nei 6 mesi precedenti la data indice); S - Stroke o accesso ischemico transitorio pregresso o tromboembolismo ischemico pregresso; B – Sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia) (2 punti) individuato mediante la presenza di almeno un ricovero per Emorragia subaracnoidea (codice ICD-9: 430), Emorragia gastrointestinale (codice ICD-9 578), Anemie da carenza di ferro (codice ICD-9 280), Altre anemie da carenza (codice ICD-9: 281), Anemie emolitiche ereditarie (codice ICD-9: 282), Anemia emolitica acquisita (codice ICD-9: 283), Anemia aplastica e altre sindromi da insufficienza midollare (codice ICD-9: 284), Altre e non specificate anemie (codice ICD-9: 285) oppure mediante la presenza di almeno una prescrizione di agenti antiemorragici (codici ATC: B02) mediante la presenza di almeno una misurazione di emoglobina <11.5 mg/dl; L – Presenza di un valore di TTR inferiore a 60%; E – Età > 65 anni; D – Uso concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) o antiaggreganti piastrinici identificato mediante la presenza di almeno una prescrizione di antiinfiammatori (codice ATC: M01A) o antiaggreganti piastrinici (codice ATC: B01AC);

Sulla base di quanto sopra, gli assistibili sono stati classificati:

- “con” un adeguato controllo dell’INR in presenza di un valore di TTR superiore o uguale al 70%;
- “senza” un adeguato controllo dell’INR in presenza di un valore di TTR inferiore al 70%;
- “con” un’alterazione del rischio trombotico o emorragico in presenza di un punteggio calcolato di  $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$  e di  $HAS-BLED > 3$  oppure di un valore di  $TTR < 70\%$ ;
- “senza” un’alterazione del rischio trombotico o emorragico se presentavano un punteggio calcolato di  $CHA_2DS_2-VASc < 1$  o di  $HAS-BLED \leq 3$  e di un valore di  $TTR \geq 70\%$ .

### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da fibrillazione atriale in trattamento con anticoagulanti orali nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 6.767 (Tabella 4.13.1). La prevalenza del trattamento con anticoagulanti orali è risultata pari al 2,3% rispetto alla popolazione totale degli assistibili. In relazione all'età, la prevalenza è risultata pari allo 0,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 0,8% nella fascia di età 46-65 anni, 4,5% nella fascia di età 66-75 anni e del 11,9% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.13.1.** Distribuzione dei pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con farmaci anticoagulanti orali per caratteristiche demografiche.

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>6.767</b>	<b>2,3</b>	<b>15,4</b>	<b>5.866</b>	<b>2,0</b>	<b>/</b>	<b>/</b>	<b>/</b>	<b>/</b>
Genere									
Maschio	3.547	2,5	15,6	3.068	2,1	/	/	/	/
Femmina	3.220	2,1	15,1	2.798	1,8	/	/	/	/
Classi di età									
≤45	86	0,1	-11,3	97	0,1	/	/	/	/
46-65	754	0,8	4,7	720	0,7	/	/	/	/
66-75	1.682	4,5	11,8	1.504	4,0	/	/	/	/
>75	4.245	11,9	19,7	3.545	9,9	/	/	/	/
Età media	76.8 ± 10.4			76.1 ± 10.6					

\*Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato di laboratorio disponibile.

N=pazienti affetti da fibrillazione atriale trattati con anticoagulanti orali di età ≥ 18 anni. Dall'analisi sono stati esclusi tutti i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali con indicazione diversa da fibrillazione atriale identificati mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di Malattia cardiopolmonare acuta (codice ICD-9: 415), Flebite e tromboflebite (codice ICD-9: 451), Embolia e trombosi di altre vene (codice ICD-9: 453).

La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

## Risultato degli indicatori e considerazioni

### Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO con un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici e senza un'alterazione del rischio trombotico ed emorragico (Indicatore H-DB 11.1)

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 18 anni affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 1.736.

La percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO con un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici e senza un'alterazione del rischio trombotico e emorragico è risultata del 6,1%, in calo rispetto all'anno precedente (-6,5% nel 2015 rispetto al 2014). Si evidenzia una percentuale superiore nel genere femminile rispetto a quello maschile (6,8% rispetto al 5,4% del genere maschile). Il risultato varia in relazione all'età (12,5% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 14,9% tra 46 e 65 anni, 7,2% tra 66 e 75 anni e 4,2% nella fascia di età superiore a 75 anni). Il valore registrato va interpretato, anche tenendo in considerazione quella quota di pazienti che sono in trattamento con NAO a causa di difficoltà oggettive degli stessi ad eseguire controlli dell'INR. Questa opzione è di fatto prevista dal PT *web-based* predisposto da AIFA.

**Tabella 4.13.2.** Numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO con un adeguato controllo dell'INR<sup>§</sup> in corso di terapia con anticoagulanti orali classici e senza un'alterazione del rischio trombotico e emorragico<sup>^</sup> [numeratore], pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO [denominatore].

	2015 N = 1.736		2014 N = 965		2013 -	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>6,1</b>	<b>-6,5</b>	<b>6,5</b>	/	/	/
Genere						
Maschio	5,4	-26,0	7,4	/	/	/
Femmina	6,8	21,8	5,6	/	/	/
Classi di età						
≤45	12,5	-43,7	22,2	/	/	/
46-65	14,9	367,1	3,2	/	/	/
66-75	7,2	4,9	6,9	/	/	/
>75	4,2	-37,0	6,6	/	/	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato di laboratorio disponibile.

N: si riferisce al numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO di età ≥ 18 anni. Dall'analisi sono stati esclusi tutti i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali con indicazione diversa da fibrillazione atriale identificati mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di Malattia cardiopolmonare acuta (codice ICD-9: 415), Flebite e tromboflebite (codice ICD-9 451), Embolia e trombosi di altre vene (codice ICD-9 :453).

<sup>§</sup>i pazienti sono stati classificati "con" un adeguato controllo dell'INR in presenza di un valore di TTR superiore o uguale al 70%;

<sup>^</sup>i pazienti sono stati classificati "senza" alterazione del rischio trombotico o emorragico se presentavano un punteggio calcolato di CHA2DS2-VASc < 1 o di HAS-BLED ≤ 3 e di un valore di TTR ≥ 70%.

**Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico non in trattamento con NAO (Indicatore H-DB 11.2)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 3.977.

La percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico non in trattamento con NAO è risultata del 59,0%, in calo rispetto l'anno precedente (-18,4% nel 2015 rispetto al 2014). Si evidenzia una percentuale superiore nel genere femminile rispetto quello maschile (59,7% rispetto al 58,4% del genere maschile). Il risultato varia in relazione all'età (70,2% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 64,0% tra 46 e 65 anni, 54,1% tra 66 e 75 anni; 59,9% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.13.3.** Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR<sup>§</sup> in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico<sup>^</sup> non in trattamento con NAO [numeratore], sul totale dei pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico [denominatore].

	2015 N = 3.977		2014 N = 3.254		2013 -	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>59,0</b>	<b>-18,4</b>	<b>72,3</b>	/	/	/
Genere						
Maschio	58,4	-17,9	71,1	/	/	/
Femmina	59,7	-18,8	73,5	/	/	/
Classi di età						
≤45	70,2	-17,5	85,1	/	/	/
46-65	64,0	-15,7	75,9	/	/	/
66-75	54,1	-20,0	67,7	/	/	/
>75	59,9	-18,2	73,2	/	/	/

Indicatore calcolato esclusivamente per le Aziende Sanitarie con il dato di laboratorio disponibile.

N: si riferisce al numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico di età ≥ 18 anni. Dall'analisi sono stati esclusi tutti i pazienti in trattamento con anticoagulanti orali con indicazione diversa da fibrillazione atriale identificati mediante la presenza di almeno un ricovero con diagnosi di Malattia cardiopolmonare acuta (codice ICD-9: 415), Flebite e tromboflebite (codice ICD-9: 451), Embolia e trombosi di altre vene (codice ICD-9: 453).

<sup>§</sup> I pazienti sono stati classificati "senza" un adeguato controllo dell'INR in presenza di un valore di TTR inferiore al 70%;

<sup>^</sup> I pazienti sono stati classificati "con" un'alterazione del rischio trombotico o emorragico in presenza di un punteggio calcolato di CHA2DS2-VASc ≥ 1 e di HAS-BLED > 3 oppure di un valore del TTR < 70%.

### Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con farmaci per la fibrillazione atriale è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.13.4.).

**Tabella 4.13.4.** Elasticità della spesa farmaceutica per la fibrillazione atriale rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per la fibrillazione atriale

Indicatori per i farmaci per la fibrillazione atriale	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per la fibrillazione atriale <sup>§</sup> rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per la fibrillazione atriale <sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore <sup>°</sup>
Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale in trattamento con NAO con un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici e senza un'alterazione del rischio trombotico ed emorragico	-0.73%	-1.329.554
Percentuale di pazienti affetti da fibrillazione atriale senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico non in trattamento con NAO	1.93%	3.503.837

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per la fibrillazione atriale è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>§</sup>Farmaci per la fibrillazione atriale: farmaci nuovi anticoagulanti orali (NAO): Dabigatran etexilate (codice ATC: B01AE07), Rivaroxaban (codice ATC: B01AF01), Apixaban (codice ATC B01AF02) ed anticoagulanti orali classici: Warfarin (codice ATC: B01AA03).

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

La riduzione dell'uso di NAO nei pazienti con un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici e senza un'alterazione del rischio trombotico ed emorragico determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per farmaci per la fibrillazione atriale e consentirebbe un re-investimento in una maggiore elezione al trattamento con NAO dei pazienti senza un adeguato controllo dell'INR in corso di terapia con anticoagulanti orali classici o con un'alterazione del rischio trombotico o emorragico.

#### **4.14 Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della trombosi venosa profonda (eparine a basso peso molecolare)**

- Percentuale di pazienti in trattamento con EBPM o fondaparinux con una durata della terapia superiore a 45 giorni (esclusi i pazienti oncologici) (Indicatore H-DB 12.1);

##### *Metodologia di calcolo*

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci eparine a basso peso molecolare (EBPM): dalteparina (ATC: B01AB04), enoxaparina (ATC: B01AB05), nadroparina (ATC: B01AB06), parnaparina (ATC: B01AB07), reviparina (ATC: B01AB08), bemiparina (ATC: B01AB12), fondaparinux (ATC: B01AX05).

In relazione al riassunto delle caratteristiche di prodotto, al fine di individuare categorie di pazienti in funzione delle indicazioni terapeutiche delle eparine a basso peso molecolare è stata considerata la presenza di almeno una delle seguenti condizioni nei 12 mesi precedenti la data della prima prescrizione per eparine a basso peso molecolare nell'anno di riferimento (data indice):

- Tromboembolie venose (ICD-9: 451.1, 451.11, 451.19, 451.2, 451.81, 451.9, 453.4, 453.40, 453.41, 453.42, 453.8, 453.9)
- Interventi ortopedici maggiori: revisione di protesi d'anca (ICD-9: 0070, 0071, 0072, 0073), revisione della protesi di ginocchio (ICD-9: 0080, 0081, 0082, 0083, 0084), riparazione di fratture vertebrali (ICD-9: 0353), artrodesi vertebrale (ICD-9: 8100-8109), artrodesi (ICD-9: 811, 812), rifusione vertebrale (ICD-9 8130-8139), sostituzione totale/parziale dell'anca e revisione (ICD-9: 8151-8153), sostituzione totale del ginocchio e revisione (ICD-9: 8154-8155), sostituzione/revisione di articolazione delle estremità inferiori (ICD-9 8156-8159), vertebroplastica (ICD-9 8165), cifoplastica (ICD-9 8166), artroplastica e riparazione della mano, delle dita e del polso (ICD-9 817), sostituzione totale/parziale (ICD-9 8180, 8181, 8183), sostituzione totale del gomito (ICD-9 8184), inserzione di dispositivo spinale (ICD-9 8161, 8451, 8458, 8459, 8480-8485), inserzione/revisione/sostituzione di protesi del disco vertebrale (ICD-9 8460-8469).

Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti oncologici identificati dalla presenza di almeno un'ospedalizzazione con diagnosi di tumore maligno (ICD-9: 140-209) durante i 12 mesi precedenti la data indice.

In relazione al riassunto delle caratteristiche di prodotto, è stata considerata la presenza delle seguenti condizioni:

- pazienti in trattamento con EBPM o fondaparinux (esclusi i pazienti oncologici) con durata della terapia superiore a 45 giorni;
- pazienti sottoposti ad intervento ortopedico maggiore in trattamento con EBPM o fondaparinux (esclusi i pazienti oncologici) con durata della terapia superiore a 35 giorni;



- pazienti con trombosi venosa profonda in trattamento con EBPM o fondaparinux (esclusi i pazienti oncologici) con durata della terapia superiore a 10 giorni;
- pazienti in trattamento con fondaparinux (esclusi i pazienti oncologici) con durata della terapia superiore a 7 giorni.

Gli assistibili in trattamento con eparine a basso peso molecolare sono stati classificati senza precedenti cicli di terapia o con precedenti cicli di terapia in relazione all'assenza o alla presenza di almeno una prescrizione per eparine a basso peso molecolare nei 12 mesi precedenti la data indice.

La copertura terapeutica, per i casi in cui erano presenti almeno due confezioni di farmaco, è stata calcolata considerando tutte le unità posologiche prescritte per le eparine a basso peso molecolare nei 12 mesi successivi alla data indice (periodo di osservazione). Per ogni paziente, l'algoritmo prevede la lettura cronologica delle singole ricette, e sulla base della quantità di farmaco prescritto, individua la sequenza dei periodi di copertura.

#### *Coorte di assistibili in analisi*

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con eparine a basso peso molecolare nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 827.754 (Tabella 4.14.1). La prevalenza del trattamento con eparine a basso peso molecolare è risultata pari al 3,7% rispetto alla popolazione totale degli assistibili. In relazione all'età, la prevalenza è risultata pari all' 1,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 3,0% nella fascia di età 46-65 anni, 6,4% nella fascia di età 66-75 anni e al 10,1% nella fascia di età superiore a 75 anni).

**Tabella 4.14.1.** Distribuzione dei pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare per caratteristiche demografiche.

	2015			2014			2013		
	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %	N	% assistibili *	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>827.754</b>	<b>3,7</b>	<b>-1,1</b>	<b>836.745</b>	<b>3,8</b>	<b>2,3</b>	<b>817.940</b>	<b>3,8</b>	<b>/</b>
Area geografica									
Nord	382.398	3,2	-1,9	389.783	3,2	-3,1	402.372	3,4	/
Centro	149.539	4,6	3,4	144.675	4,4	19,4	121.209	3,8	/
Sud	295.817	4,4	-2,1	302.287	4,5	2,7	294.359	4,4	/
Genere									
Maschio	340.501	3,2	-0,6	342.562	3,2	2,7	333.521	3,2	/
Femmina	487.253	4,3	-1,4	494.183	4,4	2,0	484.419	4,3	/
Classi di età									
≤45	160.954	1,7	-5,0	169.385	1,8	-0,2	169.683	1,9	/
46-65	220.490	3,0	-3,2	227.846	3,1	1,4	224.619	3,1	/
66-75	177.753	6,4	-3,4	183.939	6,6	1,7	180.778	6,6	/
>75	268.557	10,1	5,1	255.575	9,6	5,2	242.860	9,3	/
Età media	64.1 ± 18.4			63.4 ± 18.3			63.1 ± 18.3		

N=pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare (esclusi i pazienti oncologici) di età ≥ 18 anni.

\*La prevalenza è stata calcolata sul totale degli assistibili (dato Ministero della Salute, ASL Comuni Popolazione) di età ≥ 18 anni. Non essendo disponibile il dato della ripartizione per classi di età nel sito del Ministero della Salute, è stato utilizzato il dato della ripartizione per classi di età rilevato dal sito dell'ISTAT al 1 gennaio 2015.

### *Risultato degli indicatori e considerazioni*

#### **Percentuale di pazienti in trattamento con EBPM o fondaparinux con una durata della terapia superiore a 45 giorni (esclusi i pazienti oncologici) (Indicatore H-DB 12.1)**

Il numero di assistibili di età uguale o maggiore ai 18 anni in trattamento con eparine a basso peso molecolare o fondaparinux nell'anno di riferimento 2015 è risultato pari a 836.745.

La percentuale di pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare o fondaparinux con una durata della terapia superiore a 45 giorni è risultata del 33,7%, in calo rispetto all'anno precedente (-3,7% nel 2015 rispetto al 2014). Si evidenzia una certa variabilità tra le aree geografiche (Nord 35,6%; Centro 26,8%; Sud 34,7%). Non si evidenziano differenze rilevanti in relazione al genere. Il risultato varia in relazione all'età (24,8% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 29,4% tra 46 e 65 anni, 36,1% tra 66 e 75 anni; 41,9% nella fascia di età superiore a 75 anni). La percentuale è risultata superiore nei pazienti con precedenti cicli di terapia (51,3% rispetto al 30,7% dei pazienti senza precedenti cicli di terapia). Nell'analisi per sottogruppi, inclusi i soli pazienti sottoposti ad intervento ortopedico maggiore, la percentuale di pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare o fondaparinux con una durata della terapia superiore a 35 giorni è risultata del 48,7%. Nei pazienti con trombosi venosa profonda, la percentuale di pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare o fondaparinux con una durata della terapia superiore a 10 giorni è risultata dell'84,4%. Nei pazienti in trattamento con fondaparinux la percentuale di pazienti con durata della terapia superiore a 7 giorni è risultata del 68,4%.

**Tabella 4.14.2.** Numero di pazienti in trattamento con EBPM o fondaparinux\* con una durata della terapia superiore a 45 giorni [numeratore], sul totale dei pazienti in trattamento con EBPM o fondaparinux [denominatore].

	2015		2014		2013	
	N = 836.745		N = 817.940		N = 812.971	
	%	Var. %	%	Var. %	%	Var. %
<b>TOTALE</b>	<b>33,7</b>	<b>-3,7</b>	<b>35,0</b>	<b>3,5</b>	<b>33,9</b>	<b>/</b>
Area geografica						
Nord	35,6	5,5	33,7	-0,5	33,9	/
Centro	26,8	-2,8	27,5	-3,4	28,5	/
Sud	34,7	-13,1	39,9	10,5	36,1	/
Genere						
Maschio	33,6	-3,6	34,9	3,5	33,7	/
Femmina	33,8	-3,8	35,2	3,5	34,0	/
Classi di età						
≤45	24,8	-1,1	25,1	6,2	23,6	/
46-65	29,4	-3,6	30,5	2,3	29,8	/
66-75	36,1	-4,9	38,0	2,5	37,1	/
>75	41,9	-5,0	44,1	2,6	43,0	/
Nuovi cicli di terapia rispetto ai 12 mesi precedenti						
Assenza precedenti cicli di terapia	30,7	-3,1	31,7	3,9	30,5	/
Presenza precedenti cicli di terapia	51,3	-5,0	54,0	2,6	52,6	/
Durata della terapia superiore a 35 giorni nei pazienti sottoposti ad intervento ortopedico maggiore <sup>§</sup>	48,7	-0,6	49,0	0,9	48,6	/
Durata della terapia superiore a 10 giorni nei pazienti con trombosi venosa profonda <sup>^</sup>	84,4	-0,6	84,9	-1,2	85,9	/
Durata della terapia superiore a 7 giorni nei pazienti trattati con fondaparinux	68,4	0,1	68,4	5,3	64,9	/

N: pazienti in trattamento con eparine a basso peso molecolare (esclusi i pazienti oncologici) di età ≥ 18 anni.

\*Farmaci eparine a basso peso molecolare (EBPM): Dalteparina (ATC: B01AB04), Enoxaparina (ATC: B01AB05), Nadroparina (ATC: B01AB06), Parnaparina (ATC: B01AB07), Reviparina (ATC: B01AB08), Bemiparina (ATC: B01AB12), Fondaparinux (ATC: B01AX05).

§Pazienti che nell'anno precedente rispetto la data indice hanno avuto almeno un'ospedalizzazione con diagnosi di interventi ortopedici maggiori: revisione di protesi d'anca, revisione della protesi di ginocchio, riparazione di fratture vertebrali, artrodesi vertebrale, artrodesi, rifusione vertebrale, sostituzione totale/parziale dell'anca e revisione, sostituzione totale del ginocchio e revisione, sostituzione/revisione di articolazione delle estremità inferiori, vertebroplastica, cifoplastica, artroplastica e riparazione della mano, delle dita e del polso, sostituzione totale/parziale, sostituzione totale del gomito, inserzione di dispositivo spinale, inserzione/revisione/sostituzione di protesi del disco vertebrale.

^Pazienti che nell'anno precedente rispetto la data indice hanno avuto almeno un'ospedalizzazione con diagnosi di tromboembolia venosa.

### Impatto economico degli indicatori

Il miglioramento di tutti gli indicatori proposti nell'ambito di questa sezione sul trattamento con eparine a basso peso molecolare è associato al miglioramento dello stato di salute del paziente e ad una riduzione del costo complessivo di gestione del paziente (in quanto tali indicatori sono stati progettati sulla base di standard terapeutici di efficacia). Nell'ambito specifico del *fattore* spesa farmaceutica, il miglioramento di tali indicatori determina effetti differenti e specifici per ognuno dei singoli indicatori (Tabella 4.14.3.).

**Tabella 4.14.3.** Elasticità della spesa farmaceutica per la trombosi venosa profonda rispetto al miglioramento degli indicatori per i farmaci per la trombosi venosa profonda

Indicatori per i farmaci per la trombosi venosa profonda	Variazione percentuale della spesa complessiva per farmaci per la trombosi venosa profonda rispetto ad una variazione dell'1% dell'indicatore*	Variazione della spesa complessiva per farmaci per la trombosi venosa profonda <sup>§</sup> per una variazione dell'1% dell'indicatore <sup>°</sup>
Percentuale di pazienti in trattamento con EBPM <sup>^</sup> o fondaparinux con una durata della terapia superiore a 45 giorni (esclusi i pazienti oncologici)	-0,87%	€ -3.068.820

La variazione percentuale della spesa rispetto al miglioramento di ogni singolo indicatore deve essere considerato a sé stante rispetto alla variazione sugli altri indicatori e non deve essere sommata alla variazione degli altri indicatori in quanto gli indicatori sono calcolati su coorti di pazienti non esclusive.

\*La variazione percentuale della spesa complessiva per la trombosi venosa profonda è stata stimata rispetto ad una variazione dell'indicatore nella direzione del valore ideale di tendenza e nella misura pari all'1% rispetto al valore attuale dell'indicatore.

<sup>^</sup>Farmaci eparine a basso peso molecolare (EBPM): dalteparina (ATC: B01AB04), enoxaparina (ATC: B01AB05), nadroparina (ATC: B01AB06), Parnaparina (ATC: B01AB07), Reviparina (ATC: B01AB08), bemiparina (ATC: B01AB12), fondaparinux (ATC: B01AX05).

<sup>°</sup>I valori in € riportati esprimono la spesa farmaceutica nazionale convenzionata più l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Un uso preferenziale di eparine a basso peso molecolare per una durata della terapia non superiore a 45 giorni determinerebbe un risparmio sulla spesa farmaceutica per eparine a basso peso molecolare. Tale risparmio consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in altri ambiti di assistenza farmaceutica.

### Valore regionale degli indicatori

**Tabella 4.14.4.** Valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della trombosi venosa profonda (eparine a basso peso molecolare) per l'anno 2015.

Regione	H-DB 12.1
	Percentuale di pazienti in trattamento con EBPM o fondaparinux con una durata della terapia superiore a 45 giorni (esclusi i pazienti oncologici)
Piemonte	47,5
Valle d'Aosta	24,9
Lombardia	36,2
P.A. Bolzano	30,1
P.A. Trento	38,6
Veneto	34,2
Friuli-Venezia Giulia	33,8
Liguria	49,6
Emilia Romagna	29,3
Toscana	12,5
Umbria	/
Marche	25,2
Lazio	40,3
Abruzzo	31,0
Molise	30,5
Campania	30,0
Puglia	34,9
Basilicata	/
Calabria	43,3
Sicilia	29,7
Sardegna	/

La valutazione del valore regionale degli indicatori di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della trombosi venosa profonda (eparine a basso peso molecolare) è riportata con lo scopo di evidenziare la distanza di ogni singola Regione rispetto al valore obiettivo. Il valore regionale va interpretato, anche in considerazione di eventuali e specifiche situazioni locali. Il valore regionale è stato calcolato relativamente all'insieme delle Aziende Sanitarie Locali afferenti ad ogni singola Regione e partecipanti al presente Rapporto OsMed. Il valore regionale non è riportato nei casi in cui i dati necessari al calcolo dell'indicatore non sono risultati interamente disponibili oppure la numerosità degli assistibili relativi all'indicatore è risultata non sufficientemente ampia.

## **Abbreviazioni**

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; CV = cardiovascolare; DMARDs = Disease Modifying Antirheumatic Drugs; EBPM = eparine a basso peso molecolare; ESC = European Society of Cardiology; ESH = European Society of Hypertension; GFR = filtrato glomerulare; HbA1c = emoglobina glicata; HMG-CoA = idrossimetilglutaril-CoA reduttasi; ICS = steroidi inalatori; LABA = beta2agonisti a lunga durata d'azione; LAMA = antagonista muscarinico a lunga durata d'azione; LDL = low density lipoprotein; MTX = metotrexato; NAO = nuovi anticoagulanti orali; SNRI = inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; SSRI = inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; TTR = time in therapeutic range (tempo in range terapeutico).

**Sezione 5**

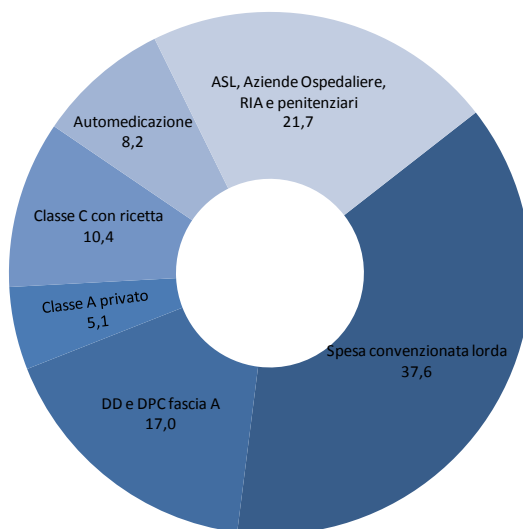
**Caratteristiche generali dell'uso dei  
farmaci in Italia**



**Tabella 5.1.a.** Composizione della spesa farmaceutica 2015 e confronto 2015-2014  
(Tabella e figura)

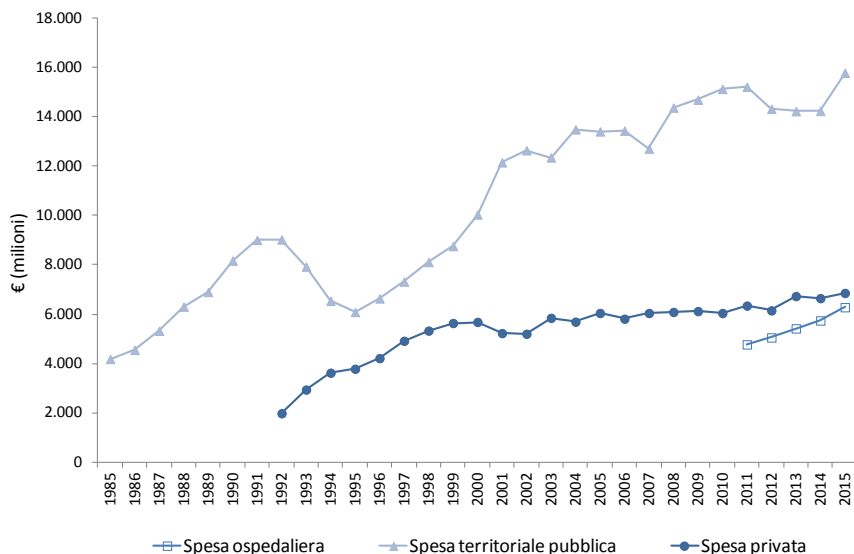
	<b>Spesa</b>	<b>%</b>	<b>Var % 15-14</b>
Spesa convenzionata lorda	10.863	37,6	-1,1%
Distr. Diretta e per conto di fascia A	4.921	17,0	51,4%
Classe A privato	1.487	5,1	3,1%
Classe C con ricetta	2.997	10,4	2,1%
Automedicazione (farmacie pubbliche e private)	2.375	8,2	4,7%
ASL, Aziende Ospedaliere, RIA e penitenziari*	6.282	21,7	9,4%
<b>Totale</b>	<b>28.926</b>	<b>100,0</b>	<b>8,6%</b>

\*al netto della spesa per distribuzione diretta e per conto di medicinali di classe A



La spesa farmaceutica rappresenta un'importante componente della spesa sanitaria, che nel 2015 ha inciso complessivamente per l'1,9% sul Prodotto Interno Lordo nazionale a prezzi correnti. La spesa farmaceutica nazionale totale (pubblica e privata) è stata pari a 28,9 miliardi di euro, di cui quasi il 76,3% rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale. In prevalenza, i medicinali sono stati dispensati ai cittadini a carico del SSN attraverso il canale delle farmacie territoriali pubbliche e private (37,6%). La spesa per i farmaci acquistati a carico del cittadino è stata di 6.859 milioni di euro, composta soprattutto dai farmaci di classe C con obbligo di ricetta medica (10,4% della spesa totale; Tabella 5.1.a).

**Figura 5.1.b. Spesa farmaceutica nel periodo 1985 – 2015 (Figura e Tabella)**



	<b>Spesa convenzionata lorda (milioni)</b>	<b>Diretta di fascia A (milioni)</b>	<b>Spesa territoriale pubblica<sup>^</sup> (milioni)</b>	<b>Spesa privata (milioni)</b>	<b>Spesa ospedaliera<sup>^^</sup> (milioni)</b>
1992	9.030		9.030	1.982	
1993	7.929		7.929	2.942	
1994	6.539		6.539	3.625	
1995	6.087		6.087	3.785	
1996	6.638		6.638	4.216	
1997	7.321		7.321	4.919	
1998	8.113		8.113	5.332	
1999	8.760		8.760	5.640	
2000	10.041		10.041	5.684	
2001	12.154		12.154	5.232	
2002	12.644		12.644	5.204	
2003	12.354		12.354	5.849	
2004	13.491		13.491	5.694	
2005	13.408		13.408	6.046	
2006	13.440		13.440	5.814	
2007	12.712		12.712	6.046	
2008	12.724	1.651	14.375	6.088	
2009	12.928	1.767	14.695	6.122	
2010	12.985	2.144	15.129	6.046	
2011	12.387	2.832	15.219	6.346	4.774
2012	11.488	2.837	14.325	6.152	5.055
2013	11.226	3.003	14.229	6.732	5.421
2014	10.988	3.250	14.238	6.648	5.744
<b>2015</b>	<b>10.863</b>	<b>4.921</b>	<b>15.784</b>	<b>6.859</b>	<b>6.282</b>

<sup>^</sup>comprensiva della spesa farmaceutica convenzionata (a lordo del pay-back e sconto) e della distribuzione diretta e per conto di fascia A-SSN, incluse le compartecipazioni a carico del cittadino.

<sup>^^</sup>Spesa strutture sanitarie pubbliche (a lordo del pay-back) al netto della distribuzione diretta e per conto di fascia A-SSN

Fonte: elaborazione OsMed su dati del Ministero dell'Economia e delle Finanze e IMS Health.

## 5.1 Consumo territoriale dei farmaci

Nel 2015 la spesa farmaceutica territoriale complessiva, pubblica e privata, è stata pari a 21.778 milioni di euro ed è aumentata rispetto all'anno precedente del +8,9% (tabella 5.1.2).

La spesa farmaceutica territoriale a carico del SSN si compone della spesa per i medicinali erogati in regime di assistenza convenzionata (Tabella 5.1.1 e Tabella 5.1.2), a cui si aggiunge la spesa per quelli erogati in distribuzione diretta e per conto di classe A (per ulteriori dettagli vedi la sezione 3.1). La spesa pubblica è risultata pari a 13.398 milioni di euro (220,4 euro pro capite), che rappresenta il 61,5% della spesa farmaceutica territoriale totale. Rispetto al 2014, la spesa ha evidenziato un sensibile aumento del +13,1%, dovuto principalmente all'aumento della spesa per medicinali di classe A erogati in distribuzione diretta e per conto (+51,4%); si registra, invece, rispetto allo scorso anno un contenuto decremento della spesa farmaceutica convenzionata netta (-1,4%).

La spesa a carico dei cittadini (Tabella 5.1.2), comprendente la spesa per la compartecipazione (ticket regionali e differenza tra il prezzo del medicinale a brevetto scaduto consegnato al cittadino e il corrispondente prezzo di riferimento), la spesa per i medicinali di fascia A acquistati privatamente e quella per i farmaci di classe C, è stata di 8.380 milioni di euro, in aumento del +2,9% rispetto al 2014. Ad influire sulla variazione è stato l'aumento della spesa per l'acquisto privato di medicinali di fascia A (+3,1%), della spesa per i medicinali di Classe C con ricetta (+2,1%) e un consistente aumento della spesa per i medicinali di automedicazione (+4,7%), a cui si aggiunge un lieve aumento della compartecipazione del cittadino (+1,4%).

Per la compartecipazione a carico del cittadino (Tabella 5.1.1 e 5.1.2), la spesa è risultata pari a 1.521 milioni di euro (circa 25,0 euro pro capite), raggiungendo un'incidenza sulla spesa farmaceutica convenzionata lorda del 14,0%. Rispetto al 2014, l'incremento della compartecipazione del cittadino è stato essenzialmente determinato dalla crescita della quota eccedente il prezzo di riferimento dei medicinali a brevetto scaduto (+5,4%), mentre risulta in riduzione la spesa relativa al ticket per ricetta/confezione (-5,5%).

Sul versante delle confezioni erogate in regime di assistenza convenzionata, in controtendenza rispetto allo scorso anno, si registra una lieve diminuzione (-0,2%), mentre si conferma l'aumento delle confezioni dei farmaci in classe A privato (+2,1%). In media (Tabella 5.1.3), ogni giorno durante il 2015 sono state consumate 1.114,9 dosi ogni 1.000 abitanti (l'anno precedente erano 1.096,4 dosi) di farmaci di fascia A rimborsati dal SSN, corrispondenti ad oltre 1 miliardo di confezioni dispensate (18,6 confezioni pro-capite), con un aumento, in confronto al 2014, del +1,7%.

Le principali componenti della variazione della spesa farmaceutica convenzionata lorda 2015, rispetto all'anno precedente (i.e. effetto quantità, effetto prezzi ed effetto mix), evidenziano un lieve effetto decrementale sulla spesa derivante dall'aumento del consumo di farmaci prescritti (+1,7 in termini di dosi definite giornaliere, di seguito DDD), dalla riduzione dei prezzi medi (-1,8%), collegato in parte alla crescita dell'utilizzazione di medicinali a brevetto scaduto e in parte al potenziamento dell'erogazione di medicinali attraverso i canali alternativi della distribuzione e, infine, da un effetto decrementale derivante dalla modificazione del mix dei consumi, a favore dei medicinali a prezzo unitario più basso (effetto mix positivo: -1,0%) (Figura 5.1.2).

La Regione con il valore più elevato di spesa lorda pro capite per i farmaci di classe A-SSN è la Campania con 222,5 euro pro capite, mentre il valore più basso si registra nella Provincia Autonoma di Bolzano (129,3 euro pro capite) (Tabella 5.1.4); sul lato dei consumi, la Regione che evidenzia i livelli più elevati è il Lazio con 1.248,9 DDD ogni 1000 ab die, mentre i consumi più bassi si riscontrano nella Provincia Autonoma di Bolzano (908,4 DDD ogni 1000 ab die). E' opportuno sottolineare che tale variabilità è almeno in parte influenzata dalla distribuzione regionale dei consumi di fascia A erogati in distribuzione diretta e per conto.

La spesa a carico del cittadino per i farmaci di automedicazione, di fascia C con ricetta e per i farmaci di fascia A acquistati privatamente è stata, a livello nazionale, pari a 113,6 euro pro capite; si osserva, tuttavia, una discreta variabilità tra le Regioni, che oscilla tra il valore massimo della Liguria di 134,0 euro pro capite e il minimo del Molise di 83,8 euro (Tabella 5.1.4).

**Tabella 5.1.1. Spesa farmaceutica territoriale: confronto 2011-2015**

		2011	2012	2013	2014	2015	Δ %	Δ %	Δ %	Δ %
		(milioni)	(milioni)	(milioni)	(milioni)	(milioni)	12/11	13/12	14/13	15/14
1+2+3+4	Spesa convenzionata lorda	12.387	11.488	11.226	10.988	10.863	-7,3	-2,3	-2,1	-1,1
1+2	Compartecipazione del cittadino	1.337	1.406	1.436	1.500	1.521	5,2	2,1	4,5	1,4
1	Ticket per confezione	577	573	558	546	516	-0,7	-2,7	-2,0	-5,5
2	Quota prezzo di riferimento	760	833	878	954	1.005	9,6	5,5	8,6	5,4
3	Sconto <sup>^</sup>	1.028	1.096	927	889	865	6,6	-15,4	-4,1	-2,7
4	Spesa convenzionata netta	10.023	8.986	8.863	8.598	8.477	-10,3	-1,4	-3,0	-1,4
5	Distr. diretta e per conto di fascia A <sup>°</sup>	2.832	2.837	3.003	3.250	4.921	0,2	5,9	8,2	51,4
<b>4+5</b>	<b>Spesa territoriale</b>	<b>12.855</b>	<b>11.823</b>	<b>11.866</b>	<b>11.848</b>	<b>13.398</b>	<b>-8,0</b>	<b>0,4</b>	<b>-0,2</b>	<b>13,1</b>

<sup>^</sup> comprendente lo sconto per fasce di prezzo posto a carico delle farmacie; l'extrascosto da Determinazione AIFA 15 giugno 2012 e da art. 15, comma 2 della L. 135/2012 e, a carico dell'industria, sia lo sconto da Determinazione AIFA 30 Dicembre 2005, che il pay-back sulla convenzionata da art. 11, comma 6, della L. 122/2010, temporaneamente modificato dalla L. 135/2012.

<sup>°</sup> spesa distribuzione diretta e per conto di fascia A, comprensiva – nel caso di Regioni con dati mancanti – del valore del 40% della spesa farmaceutica non convenzionata rilevata attraverso il flusso della "Tracciabilità del farmaco", ai sensi della L. 222/2007. Tale condizione non è stata applicata nel 2015<sup>°</sup> a nessuna Regione.

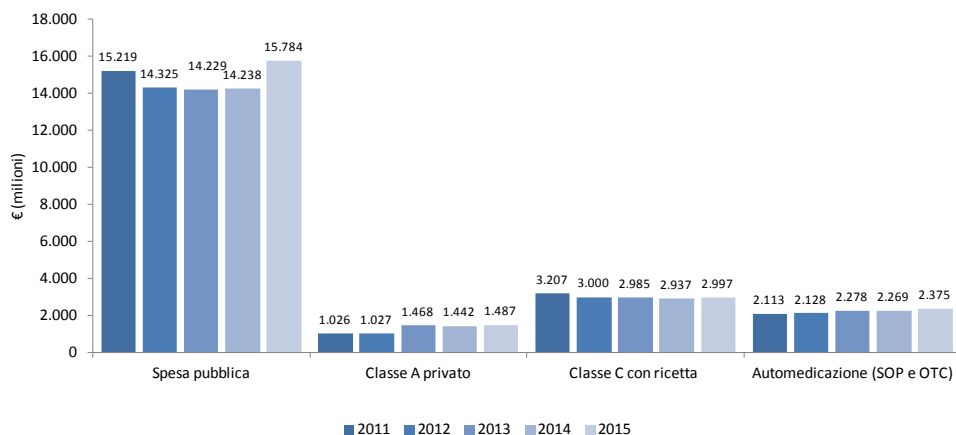
Fonte: elaborazione OsMed su dati NSIS e IMS Health

**Tabella 5.1.2. Spesa per l'assistenza farmaceutica territoriale pubblica e privata (Tabella e figura): confronto 2011-2015**

		2011	2012	2013	2014	2015	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%
		(milioni)	(milioni)	(milioni)	(milioni)	(milioni)	12/11	13/12	14/13	15/14
1	Spesa convenzionata netta	10.023	8.986	8.863	8.598	8.477	-10,3	-1,4	-3,0	-1,4
2	Distrib. diretta e per conto di fascia A	2.832	2.837	3.003	3.250	4.921	0,2	5,9	8,2	51,4
<b>1+2</b>	<b>Totale spesa pubblica</b>	<b>12.855</b>	<b>11.823</b>	<b>11.866</b>	<b>11.848</b>	<b>13.398</b>	<b>-8,0</b>	<b>0,4</b>	<b>-0,2</b>	<b>13,1</b>
3	Compartecipazione del cittadino	1.337	1.406	1.436	1.500	1.521	5,2	2,1	4,5	1,4
4	Acquisto privato di fascia A*	1.026	1.027	1.468	1.442	1.487	0,1	43,0	-1,8	3,1
5	Classe C con ricetta	3.207	3.000	2.985	2.937	2.997	-6,5	-0,5	-1,6	2,1
6	Automedicazione (SOP e OTC)	2.113	2.125	2.278	2.269	2.375	0,6	7,2	-0,4	4,7
<b>3+4+5+6</b>	<b>Totale spesa privata</b>	<b>7.683</b>	<b>7.558</b>	<b>8.168</b>	<b>8.148</b>	<b>8.380</b>	<b>-1,6</b>	<b>8,1</b>	<b>-0,2</b>	<b>2,9</b>
	Totale spesa farmaceutica	20.538	19.381	20.035	19.996	21.778	-5,6	3,4	-0,2	8,9
	<b>Quota a carico SSN (%)</b>	<b>62,6</b>	<b>61,0</b>	<b>59,2</b>	<b>59,3</b>	<b>61,5</b>				

\*Il dato relativo alla spesa privata di farmaci rimborsabili dal SSN è ricavato per differenza tra la spesa totale (stimata da IMS) e la spesa a carico SSN (ottenuta dai dati OsMed). Vedi nota metodologica Fonte: elaborazione OsMed su dati IMS Health (per i dati di spesa privata).

**Figura 5.1.1.** Composizione della spesa farmaceutica territoriale: confronto 2011-2015



**Tabella 5.1.3.** Consumi per l'assistenza farmaceutica territoriale pubblica e privata: confronto 2011-2015

		2011	2012	2013	2014	2015	Δ % 12/11	Δ % 13/12	Δ % 14/13	Δ % 15/14
		milioni <sup>A</sup>	milioni <sup>A</sup>	milioni <sup>A</sup>	milioni <sup>A</sup>	milioni <sup>A</sup>				
	Ricette #	590	593	608	609	596	0,5	2,5	0,2	-2,2
<b>N. Confezioni</b>										
1	Convenzionata	1.089	1.095	1.119	1.136	1.133	0,6	2,2	1,5	-0,2
2	Classe A privato*	146	170	213	221	225	16,4	25,5	3,4	2,1
3	Distrib. diretta e per conto di fascia A	ND	ND	ND	ND	ND				
1+2+3	<b>Totale classe A</b>	<b>1.235</b>	<b>1.265</b>	<b>1.332</b>	<b>1.356</b>	<b>1.358</b>	<b>2,4</b>	<b>5,3</b>	<b>1,8</b>	<b>0,2</b>
4	Classe C con ricetta	284	267	254	250	248	-6,0	-4,9	-1,6	-0,8
5	Automedicazione (SOP e OTC)	300	280	287	277	280	-6,7	2,6	-3,4	0,8
4+5	<b>Totale classe C</b>	<b>584</b>	<b>547</b>	<b>541</b>	<b>527</b>	<b>528</b>	<b>-6,3</b>	<b>-1,1</b>	<b>-2,5</b>	<b>0,1</b>
1+2+3+4+5	<b>Totale confezioni</b>	<b>1.819</b>	<b>1.812</b>	<b>1.873</b>	<b>1.884</b>	<b>1.886</b>	<b>-0,4</b>	<b>3,4</b>	<b>0,5</b>	<b>0,1</b>
	DDD/1000 ab die <sup>#</sup>	963,0	1.006,6	1.032,3	1.096,4	1.114,9	4,5	2,6	6,2	1,7

ND: dato non disponibile

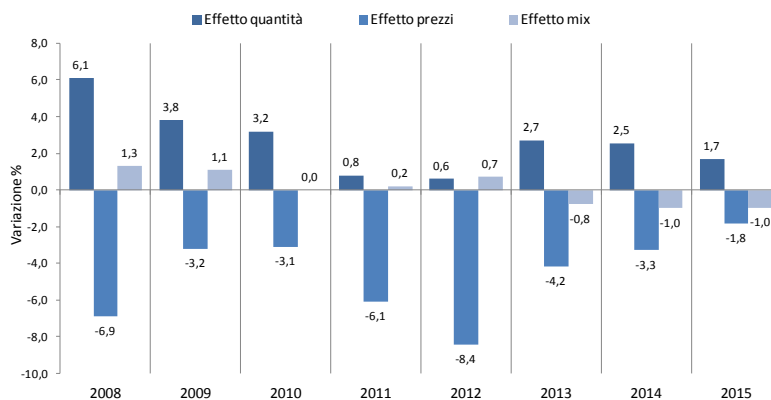
# relative al consumo di medicinali di fascia A erogati in regime di assistenza convenzionale.

\*Il dato relativo alla spesa privata di farmaci rimborsabili dal SSN è ricavato per differenza tra la spesa totale (stimata da IMS) e la spesa a carico SSN (ottenuta dai dati OsMed).

<sup>A</sup> solo il numero delle ricette e delle confezioni è espresso in milioni di unità

Fonte: elaborazione OsMed su dati IMS Health (per i dati di spesa privata)

**Figura 5.1.2.** Andamento della spesa farmaceutica in regime di assistenza convenzionata nel periodo 2008-2015 per i farmaci di classe A-SSN: effetto consumi, prezzi e mix



**Tabella 5.1.4.** Variabilità regionale dei consumi farmaceutici dispensati attraverso le farmacie territoriali, pubbliche e private nel 2015

Regioni	Fascia A rimborsata dal SSN				Acquisto privato di fascia A, C, SOP e OTC
	Spesa lorda Classe A-SSN <sup>^</sup>	Spesa lorda pro capite pesata	Confezioni pro capite pesate	DDD/1000 ab die pesate	Spesa pro capite pesata
Piemonte	742	155,9	17,0	1.033,0	108,5
Valle d'Aosta	20	154,1	16,5	1.016,3	133,3
Lombardia	1.743	174,9	16,7	1.052,3	118,8
P.A. Bolzano	62	129,3	13,2	908,4	111,8
P.A. Trento	76	145,3	16,8	1.069,7	108,1
Veneto	747	151,3	16,1	1.086,7	109,8
Friuli V.G.	212	158,6	17,2	1.067,0	93,6
Liguria	281	151,7	15,7	941,7	134,0
Emilia R.	636	136,6	17,0	1.063,3	117,1
Toscana	579	143,0	17,1	1.064,5	124,8
Umbria	159	165,4	19,1	1.160,9	105,9
Marche	293	178,8	19,0	1.099,5	109,3
Lazio	1.168	203,3	20,5	1.248,9	122,5
Abruzzo	281	205,1	19,5	1.155,1	98,2
Molise	58	177,1	19,1	1.065,2	83,8
Campania	1.151	222,5	22,0	1.189,8	120,5
Puglia	845	214,8	22,2	1.235,7	95,6
Basilicata	105	180,2	19,3	1.063,8	88,1
Calabria	396	208,9	21,6	1.201,4	111,6
Sicilia	947	197,0	20,2	1.139,0	112,6
Sardegna	340	202,5	20,7	1.219,1	95,5
<b>Italia</b>	<b>10.840</b>	<b>178,3</b>	<b>18,6</b>	<b>1.114,9</b>	<b>113,6</b>

<sup>^</sup> Spesa di fascia A al netto della fascia C rimborsata per i titolari di pensione di guerra diretta vitalizia ai sensi della Legge n. 203 del 19 luglio 2000 (23 milioni di euro). Importi in milioni di euro.

## 5.2 Acquisto dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche

La spesa per l'acquisto di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (ospedali, ASL, IRCCS, etc.; per ulteriori dettagli vedi definizioni al punto 5 della sezione 3.1) è risultata pari a circa 11,2 miliardi di euro (184,3 euro pro capite; tabella 5.2.1). Tale voce di spesa rappresenta il 38,7% della spesa farmaceutica totale pubblica e privata nel 2015 (Tabella 5.1.a; i.e. 4.921+6.282 milioni di euro) e ha fatto registrare nel corso dell'anno un incremento del +24,5% rispetto al 2014. Da lato dei consumi (in termini di DDD) è stato osservato un incremento del +2,2%, con una media di 154,1 dosi giornaliere ogni 1.000 abitanti (di seguito DDD 1000 ab die). A tal proposito, occorre sottolineare che l'espressione dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche in termini di DDD, ancorché consenta un'utile parametrizzazione dei consumi nei diversi livelli di aggregazione spaziale e temporale, non rappresenta l'effettiva dose del farmaco somministrata al paziente. Sebbene tale presupposto sia comunque valido anche nei casi in cui la DDD venga utilizzata per parametrare il consumo territoriale di farmaci (e.g. nella popolazione pediatrica), lo diventa ancor più nel contesto ospedaliero, dove la dose di un medicinale può essere molto variabile in funzione delle esigenze assistenziali del paziente. Le Regioni in cui sono stati riscontrati i valori di spesa più elevati sono la Sardegna e la Puglia (224,4 euro pro capite) e la Toscana (221,4 euro pro capite); al contrario, nella Provincia Autonoma di Trento (135,4 euro pro capite), Valle d'Aosta (143,6 euro pro capite), e in Piemonte (159,9 euro pro capite) si rilevano i valori più bassi. Quasi tutte le Regioni (ad eccezione della Provincia Autonoma di Bolzano) evidenziano un incremento nella spesa, con le maggiori variazioni rispetto al 2014 nella Regione Campania (+35,1%), Lombardia (+34,8%) e Toscana (+29,8%).

In termini di consumo, Emilia Romagna (317,2 DDD 1000 ab die) e Abruzzo (98,5 DDD 1000 ab die) rappresentano, rispettivamente, le Regioni con i più alti e i più bassi livelli di consumo. Nella maggioranza delle Regioni è stato registrato un aumento dei consumi, con le maggiori variazioni in Campania (+15,5%) e Sicilia (+11,3%), ma nello stesso tempo alcune Regioni registrano un forte decremento di tali consumi, con le maggiori variazioni in Provincia Autonoma di Bolzano (-31,9%) e Valle d'Aosta (-20,1%).

Per quanto riguarda la composizione della spesa delle strutture sanitarie pubbliche, sulla base dell'effettiva erogazione del medicinale al paziente rilevata attraverso i flussi alimentati dalle Regioni (per ulteriori dettagli vedi i punti 3 e 4 della sezione 3.1), la spesa erogata in distribuzione diretta e per conto sopravanza in modo rilevante quella relativa ai medicinali somministrati nell'ambito dell'assistenza ospedaliera. Infatti, nel 2015, la spesa per i farmaci erogati in distribuzione diretta e per conto è risultata pari a 7.786 milioni di euro (per ulteriori dettagli relativi alla scomposizione di questi capitoli di spesa, vedi la sezione 7.5), relativa soprattutto a medicinali di fascia A (4.921 milioni di euro) e, per la quota residua, a medicinali di fascia H e C (2.866 milioni di euro) (Figura 5.2.1). La spesa per i farmaci somministrati nel contesto dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale (Figura 5.2.2) è risultata pari a 2.996 milioni di euro ed è composta per oltre il 70% di farmaci di fascia H (per ulteriori dettagli relativi alla scomposizione di questi capitoli di spesa, vedi la sezione 7.6). In particolare, nel corso del 2015 si registra un incremento della spesa dei medicinali di fascia A erogati in distribuzione diretta e per conto, mentre si continua ad osservare una riduzione della spesa di questi farmaci nel



canale dei consumi ospedalieri. Aumenta anche la spesa dei medicinali di fascia H erogati sia in distribuzione diretta sia somministrati in ambito ospedaliero ed ambulatoriale.

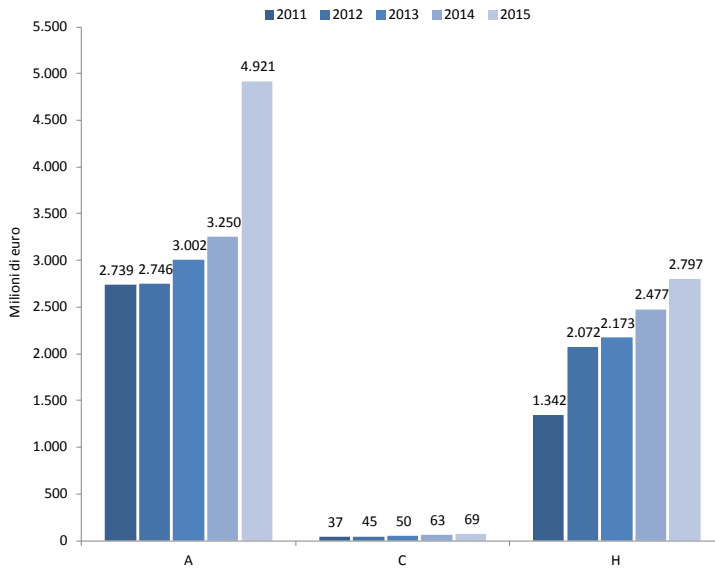
E' opportuno precisare che la differenza tra la spesa rilevata attraverso i flussi regionali relativa ai medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto, con l'aggiunta di quella relativa ai medicinali somministrati in ambito ospedaliero, e il valore economico dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche è riconducibile ai seguenti aspetti: a) disallineamento temporale tra fornitura alla struttura sanitaria e distribuzione interna aziendale al reparto e al paziente (differenza tra sell-in e sell-out); b) incompleta trasmissione dei dati di spesa da parte delle Regioni (per ulteriori dettagli vedi le percentuali di copertura mensile delle Aziende Sanitarie per regione nelle sezioni 7.5 e 7.6).

**Tabella 5.2.1.** Spesa e consumi per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto regionale 2015-2014 (popolazione pesata)

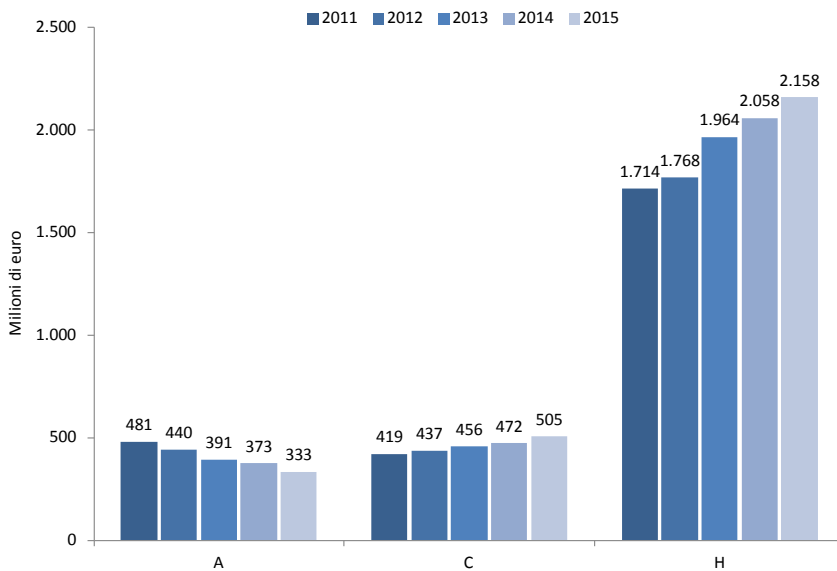
	Spesa SSN pro capite		DDD/1000 abitanti die	
	€	Δ% 15/14	N.	Δ% 15/14
Piemonte	159,9	14,5	156,7	-0,8
Valle d'Aosta	143,6	26,0	173,0	-20,1
Lombardia	164,1	34,8	100,4	-2,5
P.A. Bolzano	171,9	-3,0	186,9	-31,9
P.A. Trento	135,4	14,2	153,7	0,6
Veneto	161,6	16,6	244,4	5,5
Friuli V.G.	160,5	12,9	157,5	-13,0
Liguria	173,5	23,4	179,9	3,9
Emilia R.	190,1	25,3	317,2	5,4
Toscana	221,4	29,8	214,1	0,2
Umbria	173,0	14,9	176,4	-2,6
Marche	183,4	18,9	147,9	-2,7
Lazio	179,8	21,0	110,5	2,0
Abruzzo	179,9	21,5	98,5	4,6
Molise	168,2	19,9	101,6	5,1
Campania	218,6	35,1	104,8	15,5
Puglia	224,4	22,2	120,9	-0,1
Basilicata	197,0	26,4	121,4	1,2
Calabria	197,5	26,8	115,7	5,4
Sicilia	174,7	24,6	117,7	11,3
Sardegna	224,4	22,3	148,0	2,0
<b>Italia</b>	<b>184,3</b>	<b>24,5</b>	<b>154,1</b>	<b>2,2</b>
Nord	167,1	23,4	180,4	0,8
Centro	193,4	23,4	154,4	0,1
Sud e isole	203,4	26,6	115,8	7,2

Fonte: elaborazione OsMed su dati NSIS relativi alla Tracciabilità del Farmaco – D.M. 15 luglio 2004

**Figura 5.2.1.** Composizione per classe di rimborsabilità della spesa dei farmaci erogati in distribuzione diretta e per conto: confronto 2011- 2015



**Figura 5.2.2.** Composizione per classe di rimborsabilità della spesa dei farmaci erogati nell'ambito dell'assistenza ospedaliera ed ambulatoriale: confronto 2011- 2015



### 5.3 Consumo dei farmaci per età e sesso

La variabilità della spesa e del consumo di farmaci è primariamente dipendente dalla modificazione dei profili epidemiologici nel tempo e nei diversi contesti assistenziali delle condizioni patologiche, oltre che dalle variabili attitudini prescrittive dei medici. Inoltre, l'utilizzazione dei medicinali si concentra in maniera significativa in alcune fasce di età della popolazione e, in funzione del sesso, nelle malattie di genere. L'obiettivo di questa sezione è quello di fornire una descrizione della distribuzione della spesa e dei consumi di farmaci per fasce d'età e sesso nella popolazione generale nell'ambito dell'assistenza convenzionata. Per condurre tale analisi sono stati presi in esame i dati relativi all'utilizzazione dei medicinali nel singolo paziente a carico del SSN provenienti da 40 ASL e 8 Regioni (vedi sezione 3.6), distribuite tra nord, centro e sud Italia, a cui afferisce una popolazione di circa 38,7 milioni di assistibili, con un'età media e rapporto maschi/femmine sovrapponibili al dato nazionale. I dati sono stati successivamente riproporzionati per ricondurli al valore del dato nazionale.

Complessivamente, l'andamento della spesa e dei consumi medi è fortemente dipendente dalla fascia d'età in cui è compreso il paziente (Tabella 5.3.1). Il sesso, rispetto all'età, incide in misura marginale sul consumo indistinto di farmaci; per riconoscere gli ambiti di utilizzazione dei medicinali nei quali le differenze di genere maggiormente incidono si rimanda alle analisi di dettaglio per singola categoria terapeutica (vedi sezione 6).

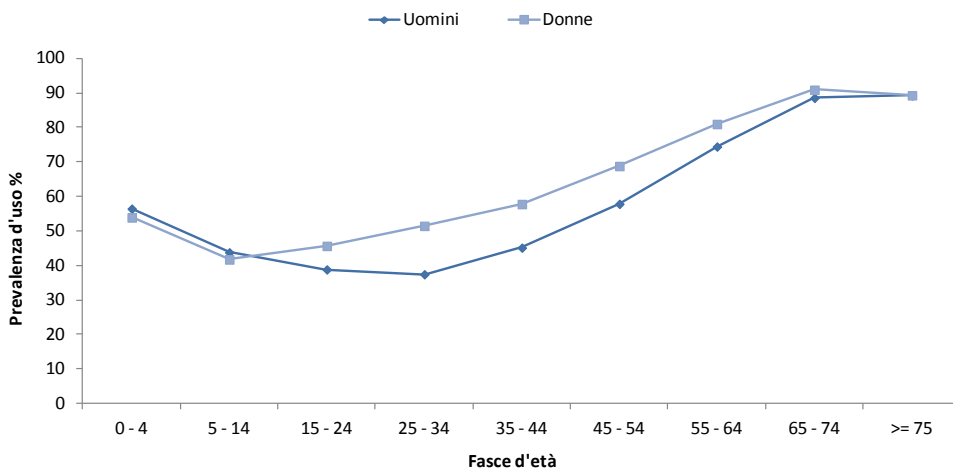
Le fasce di età superiori ai 64 anni evidenziano una spesa pro capite per i medicinali a carico del SSN fino a 3 volte superiore al valore medio nazionale; inoltre, per ogni individuo con età maggiore ai 64 anni, il SSN deve affrontare una spesa farmaceutica oltre 6 volte superiore rispetto alla spesa media sostenuta per un individuo appartenente alle fasce di età inferiori (Tabella 5.3.1). Tale risultato è dovuto al cambiamento della prevalenza d'uso dei farmaci, che passa da circa il 50% nei bambini e negli adulti fino ai 54 anni, a quasi il 90% nella popolazione anziana con età superiore ai 74 anni (Figura 5.3.1); ovvero la quasi totalità dei soggetti con più di 74 anni assume almeno un medicinale. Differenze di genere sono evidenziabili nella fascia di età tra i 15 e i 64 anni, in cui le donne mostrano una prevalenza media d'uso dei medicinali superiore a quella degli uomini, con una differenza assoluta del 10% (Figura 5.3.1). Anche nei bambini (0-4 anni) si registra una prevalenza d'uso dei medicinali superiore a quella registrata per la fascia d'età 5-44 anni (soprattutto tra i maschi): oltre la metà dei bambini ha ricevuto almeno una prescrizione nel corso dell'anno. Nel complesso della popolazione, la prevalenza d'uso dei farmaci è stata in media del 63,4% (58,9% negli uomini e 67,5% nelle donne).

La popolazione con più di 64 anni assorbe il 60% della spesa in assistenza convenzionata e oltre il 65% delle DDD (Tabella 5.3.1). In termini di consumi, un individuo con età compresa tra i 65 e i 74 anni consuma ogni giorno in media 2,8 dosi unitarie di medicinali e, quando supera i 74 anni, le dosi unitarie diventano 4,1 (Tabella 5.3.1 e Figura 5.3.2).

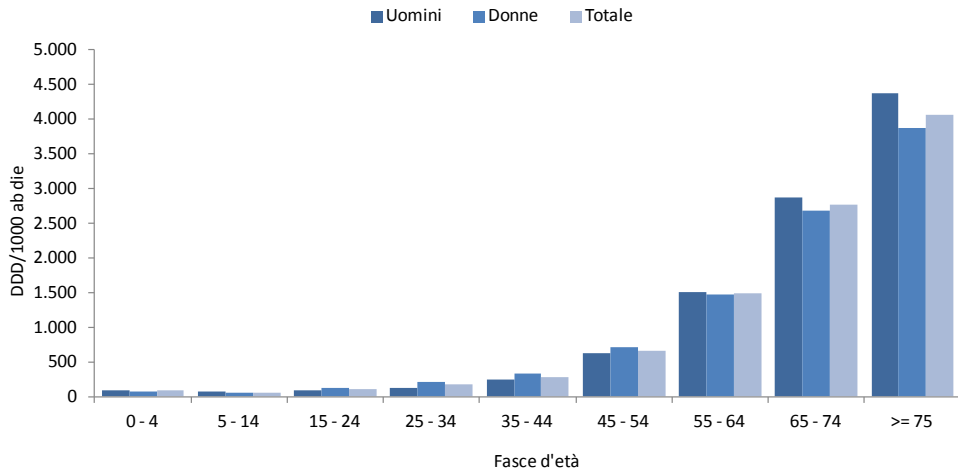
**Tabella 5.3.1.** Distribuzione per età della spesa e dei consumi territoriali 2015

Fasce di Età	Spesa lorda pro capite			Inc% su spesa totale	DDD/1000 ab die			Inc% su consumi totali
	Uomini	Donne	Totale		Uomini	Donne	Totale	
0 - 4	24,3	21,1	22,7	0,6	93,1	82,2	87,8	0,4
5 - 14	27,0	22,8	25,0	1,3	70,7	60,6	65,9	0,6
15 - 24	31,2	30,8	30,9	1,7	91,1	126,3	108,4	0,9
25 - 34	39,8	50,1	44,9	2,8	122,8	223,4	172,9	1,8
35 - 44	60,5	74,9	67,6	5,8	244,2	339,0	291,2	4,0
45 - 54	120,0	125,1	122,5	10,7	633,7	707,9	670,9	9,4
55 - 64	254,3	234,3	244,0	17,1	1.506,7	1.473,8	1.489,9	16,7
65 - 74	455,9	402,3	427,6	25,7	2.879,6	2.684,1	2.776,1	26,7
>= 75	638,5	516,3	563,1	34,3	4.364,5	3.867,4	4.058,3	39,6
<b>Tutte le fasce</b>	<b>174,7</b>	<b>182,5</b>	<b>178,7</b>	<b>100,0</b>	<b>1.039,6</b>	<b>1.188,2</b>	<b>1.115,9</b>	<b>100,0</b>

**Figura 5.3.1.** Andamento della prevalenza d'uso per età e sesso dei farmaci territoriali nel 2015



**Figura 5.3.2.** Andamento delle DDD/1000 ab die territoriali 2015 per età e sesso



## 5.4 Andamento temporale del consumo mensile dei medicinali

La Figura 5.4.1 mostra l'andamento dei consumi, espressi in giornate di terapia, dei farmaci di classe A-SSN nel periodo 2004-2015. Il consumo di medicinali negli ultimi undici anni ha mostrato un inarrestabile andamento crescente, passato dalle 763,8 DDD/1000 abitanti die del 2004, alle 1.114,9 DDD 1000 abitanti die del 2015, pari ad un incremento del +46%.

Il consumo dei farmaci, oltre ad essere caratterizzato da un trend crescente, si associa ad una periodicità stagionale, che si evince dalla regolarità dei picchi di consumo mensili visibili nella figura 5.4.1. Per effetto di tale stagionalità, durante il primo semestre dell'anno 2015 è stato registrato un consumo superiore alla media annuale del +3,1%, all'opposto durante il secondo semestre è stato osservato un consumo inferiore del -3,0%. In particolare, nel mese di agosto, i consumi sono inferiori alla media di circa il 18,6%. Notoriamente, i farmaci antimicrobici per uso sistemico e i farmaci dell'apparato respiratorio sono le categorie terapeutiche sulle quali la stagionalità dei consumi incide maggiormente.

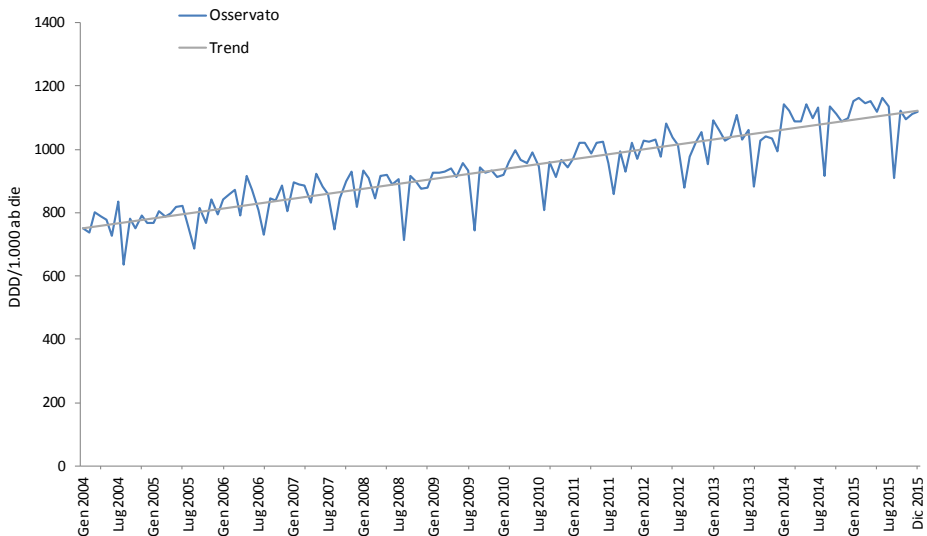
Nella Figura 5.4.2 è rappresentato l'andamento temporale delle DDD 1000 abitanti die dei farmaci di classe C con ricetta a partire da gennaio 2004. L'andamento tendenziale del consumo di farmaci di classe C potrebbe essere influenzato da decisioni regolatorie che nel tempo hanno determinato l'inserimento o l'esclusione di medicinali dalla rimborsabilità. A partire dal 2004, l'andamento tendenziale del consumo di farmaci di classe C risulta decrescente; infatti, si passa da 236,5 DDD ogni 1.000 ab die del 2004 alle 193,0 DDD del 2015. I mesi che fanno registrare i consumi mediamente più alti sono settembre (214,8 DDD ogni 1.000 ab die) e febbraio (213,7 DDD ogni 1.000 ab die), al contrario agosto è quello con i consumi più bassi (151,1 DDD ogni 1.000 ab die). I picchi in

alto, in corrispondenza dei mesi autunnali, sono determinati soprattutto dai consumi di vaccini. I picchi in corrispondenza dei primi tre mesi dell'anno sono da attribuirsi ad un maggior consumo di farmaci dell'apparato respiratorio, che mostrano in tale periodo dell'anno consumi doppi rispetto a quelli dei mesi estivi.

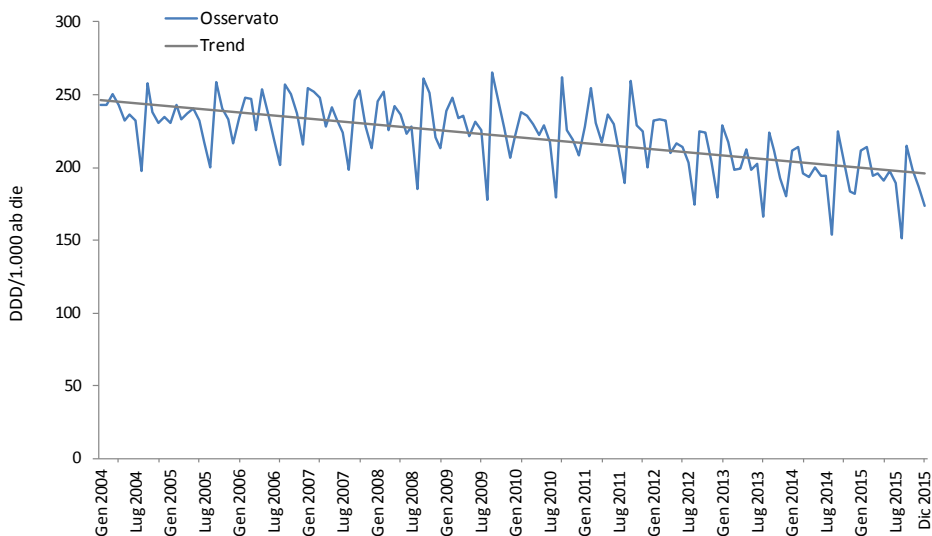
La figura 5.4.3 mostra l'andamento del consumo dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche nel periodo 2006-2015. I consumi evidenziano un andamento crescente, che passa da 100,6 DDD ogni 1.000 ab die del 2006 alle 154,1 DDD del 2015. Nel 2015 i consumi più bassi sono stati osservati nei mesi di agosto (-44,6%) e di dicembre (-21,8%), mentre i mesi di ottobre (+27,6%) e di luglio (+23,8%) presentano i livelli di consumo più elevati.

Ai fini della corretta interpretazione dell'andamento mensile delle DDD/1000 ab die dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (differentemente da un andamento annuale) è opportuno evidenziare che, essendo esso influenzato dalle procedure di acquisto delle strutture stesse, non è strettamente interpretabile in termini di consumo mensile di farmaci da parte del paziente. Tale precisazione è verificabile sulla base dell'irregolarità nella dimensione degli acquisti mensili operati dalle strutture sanitarie pubbliche negli ultimi 6 anni.

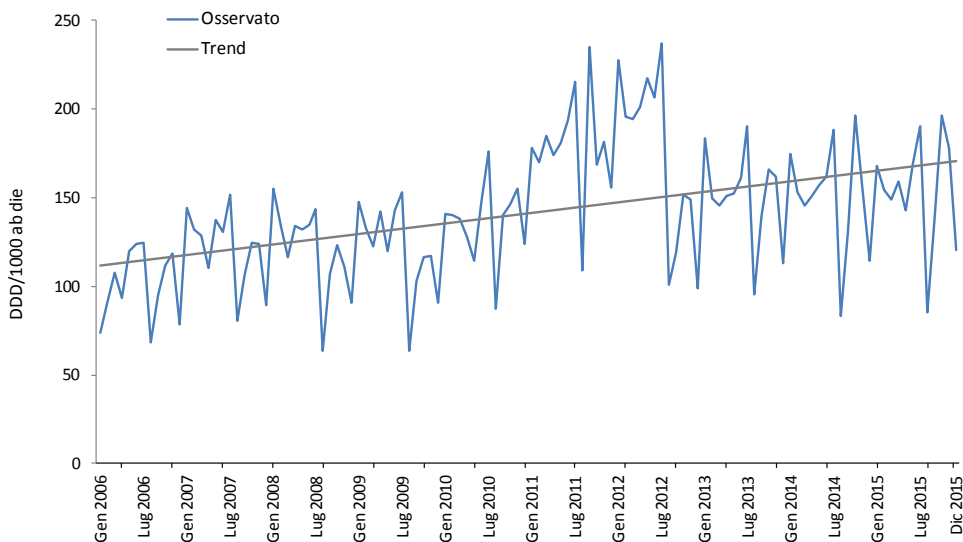
**Figura 5.4.1.** Serie storica 2004-2015 del totale delle DDD/1000 ab die dei farmaci di classe A-SSN in regime di assistenza convenzionata



**Figura 5.4.2.** Serie storica 2004-2015 del totale delle DDD/1000 ab die dei farmaci di classe C con ricetta



**Figura 5.4.3.** Serie storica 2006-2015 delle DDD/1000 ab die dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



## 5.5 Andamento temporale del prezzo dei farmaci

I dati riportati nella Figura 5.5.1 mostrano l'andamento del prezzo medio ponderato per confezione e del prezzo medio ponderato per DDD per i farmaci di classe A-SSN nel periodo che va da gennaio 2004 a dicembre 2015. La serie storica mostra un andamento discendente di entrambi i prezzi, soprattutto a partire dagli anni 2004-2005 e 2011-2012. Tale riduzione è stata determinata essenzialmente dalle manovre di riduzione dei prezzi messe in atto a livello nazionale a partire dal 2004 e dagli effetti economici della Determinazione AIFA 8 aprile 2011; tali misure hanno operato una riduzione dei prezzi di riferimento dei medicinali inseriti nelle liste di trasparenza sulla base del confronto dei prezzi dei medicinali equivalenti in Italia, rispetto a quelli delle stesse confezioni commercializzate in Germania, UK, Francia e Spagna.

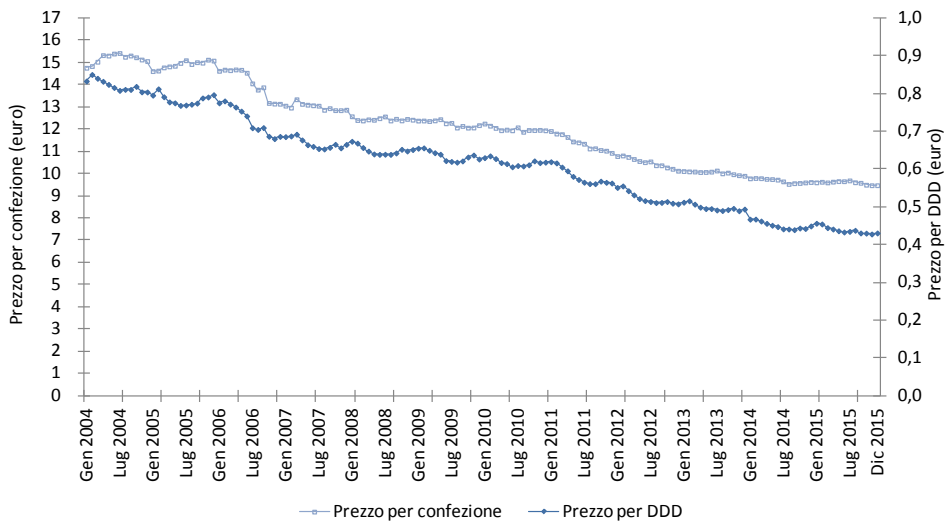
La figura 5.5.2 riporta l'andamento del prezzo medio ponderato per confezione e per DDD dei farmaci di classe C con ricetta nel periodo 2004-2015. Osservando i dati mensili della serie storica, l'andamento dei due indici mostra una crescita regolare, che passa dai 10,1 euro per confezione (e 0,6 euro per DDD) del 2004 ai 12,1 euro per confezione (e 0,7 euro per DDD) del 2015, con un aumento rispetto al 2004 del +19,0% e del +15,2% se si considera il prezzo per DDD.

Nella figura 5.5.3 viene mostrato l'andamento del costo medio ponderato per confezione e per DDD dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche nel periodo 2006-2015. L'andamento dei prezzi medi risulta crescente dal 2006 fino al 2010, mentre dal 2011 al 2012 si evidenzia una stabilizzazione; nel periodo 2013-2015 si registra nuovamente un incremento. In analogia a quanto precedentemente sottolineato al

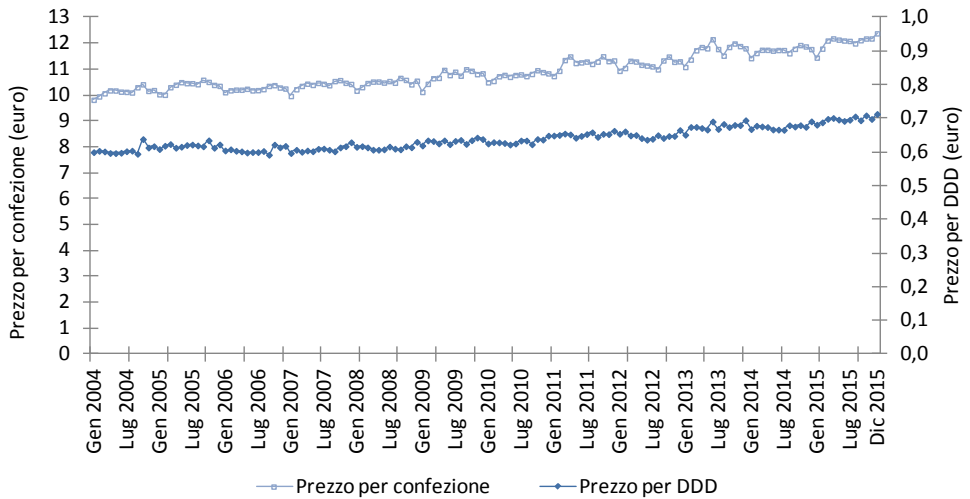


termine della sezione 5.4, anche nel caso della serie storica dei prezzi medi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche è opportuno evidenziare che l'andamento dei prezzi dei medicinali acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche risulta fortemente influenzato sia dalle procedure di acquisto delle strutture stesse, che dal prezzo medio del mix di specialità medicinali di volta in volta acquistate.

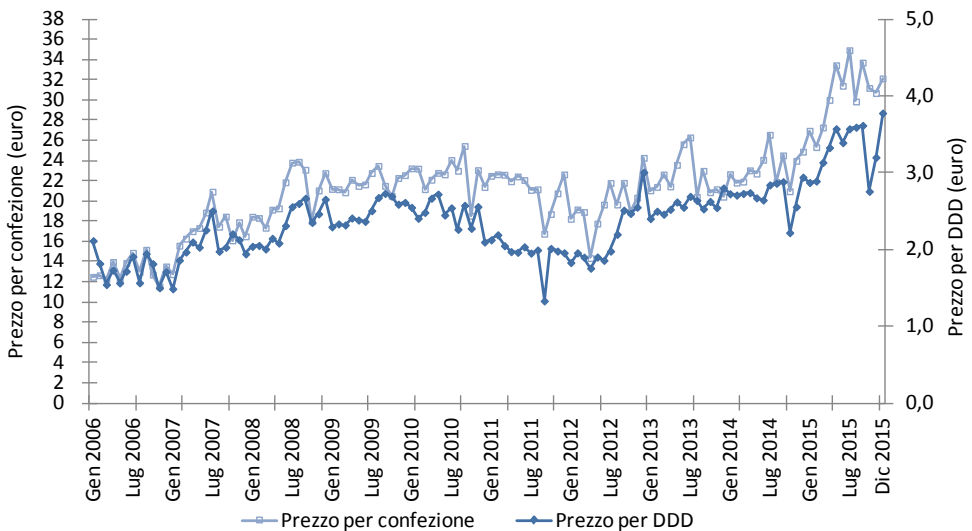
**Figura 5.5.1.** Andamento 2004-2015 del prezzo medio per i farmaci di classe A-SSN in regime di assistenza convenzionata



**Figura 5.5.2.** Andamento 2004-2015 del prezzo medio per i farmaci territoriali di classe C con ricetta



**Figura 5.5.3.** Andamento 2006-2015 del prezzo medio per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



## **Sezione 6**

# **Consumi e spesa per classe terapeutica e dati epidemiologici**

L'obiettivo di questa sezione è quello di analizzare le singole categorie terapeutiche procedendo nella presentazione secondo un ordine decrescente di spesa farmaceutica pubblica e privata (escludendo le categorie con un valore inferiore ai 500 milioni di euro). La spesa pubblica è data dalla spesa farmaceutica convenzionata lorda, con l'aggiunta della spesa relativa all'acquisto di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche. La tabella 6.1 mostra la composizione della spesa farmaceutica pubblica e privata, differenziata per classe di rimborsabilità; la spesa farmaceutica totale ammonta a 28,9 miliardi di euro, di cui il 76,3% sostenuto dal SSN ed erogato in regime di assistenza convenzionale, per un valore di circa 10,8 miliardi di euro (comprensivo degli sconti e degli extrasconti a carico della filiera distributiva, che valgono circa un miliardo di euro) e attraverso le strutture sanitarie pubbliche per un valore di circa 11,2 miliardi di euro. La spesa farmaceutica a carico del cittadino rappresenta il residuale 23,7% del totale; tale spesa si compone per 5,4 miliardi di euro della spesa per l'acquisto di medicinali di fascia C e di automedicazione e per il restante 1,5 miliardi di euro dell'acquisto diretto di medicinali di fascia A. La tabella 6.2 mostra la struttura del consumo dei medicinali, distintamente per quelli erogati a carico del SSN e del cittadino, differenziato per classe di rimborsabilità; complessivamente, in Italia sono state consumate ogni giorno 1.791,9 dosi di medicinali ogni 1.000 abitanti, di cui il 70,8% sono dosi erogate a carico del SSN, mentre il residuale 29,2% è relativo a dosi di medicinali acquistati direttamente dal cittadino (soprattutto medicinali di fascia C con ricetta).

**Tabella 6.1.** Composizione della spesa farmaceutica 2015 per I livello ATC e classe di rimborsabilità (ordine decrescente per spesa totale)

Categoria Terapeutica	Classe A-SSN*		Acquisto privato di classe A		Classe C con ricetta		Automedicazione SOP e OTC		Strutture Pubbliche		Totale €°
	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	
J- Antimicrobici	862	19,6	167	3,8	82	1,9	-	-	3.292	74,8	4.402
L- Antineoplastici e immunomodulatori	253	6,0	27	0,6	11	0,3	-	-	3.923	93,1	4.213
C- Cardiovascolare	3.384	83,0	264	6,5	46	1,1	148	3,6	237	5,8	4.079
A-Gastrointestinale e metabolismo	2.004	52,0	287	7,4	245	6,4	657	17,0	664	17,2	3.856
N- Sistema nervoso	1.375	41,5	173	5,2	987	29,8	269	8,1	508	15,3	3.313
B- Sangue e organi emopoietici	527	24,9	105	4,9	92	4,3	5	0,2	1.393	65,6	2.122
R- Respiratorio	1.045	56,8	142	7,7	173	9,4	399	21,7	79	4,3	1.838
G- Genito-urinario e ormoni sessuali	427	32,6	39	3,0	641	48,9	82	6,3	121	9,2	1.311
M- Muscolo-scheletrico	423	33,6	170	13,5	188	15,0	413	32,9	63	5,0	1.257
D- Dermatologici	57	8,4	27	4,0	267	39,0	312	45,6	21	3,1	684
S- Organi di senso	228	34,8	20	3,1	196	29,9	87	13,3	124	18,9	656
V- Vari	65	11,2	5	0,9	36	6,3	0	0,0	473	81,6	580
H- Ormoni sistemici	177	31,1	57	10,0	31	5,4	-	-	304	53,5	569
P- Antiparassitari	12	57,4	4	16,8	2	10,2	2	8,4	2	7,1	22
<b>TOTALE</b>	<b>10.840</b>	<b>37,5</b>	<b>1.487</b>	<b>5,1</b>	<b>2.997</b>	<b>10,4</b>	<b>2.375</b>	<b>8,2</b>	<b>11.203</b>	<b>38,8</b>	<b>28.902</b>

\*Spesa di fascia A al netto della fascia C rimborsata per i titolari di pensione di guerra diretta vitalizia ai sensi della Legge n. 203 del 19 luglio 2000 (23 milioni di euro) ° Lorda in milioni di euro; \*Calcolata sulla categoria. Fonte: OsMed, Tracciabilità del farmaco ed elaborazione OsMed su dati IMS Health

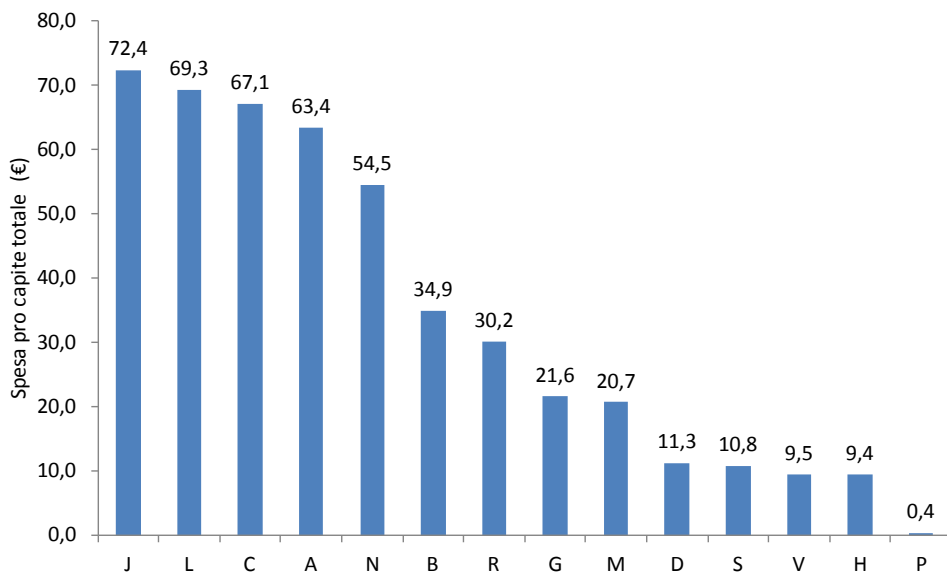
**Tabella 6.2.** Composizione dei consumi (in termini di DDD/1000 abitanti die) 2015, per I livello ATC e classe di rimborsabilità (ordine decrescente di spesa da tabella 6.1)

Categoria terapeutica	Classe A-SSN		Acquisto privato di classe A		Classe C con ricetta		Automedicazione SOP e OTC		Strutture Pubbliche		Totale unità
	unità	%*	unità	%*	unità	%*	unità	%*	unità	%*	
J- Antimicrobici	22,1	58,4	6,0	15,9	2,4	6,4	-	-	7,3	19,4	37,8
L- Antineoplastici e immunomodulatori	4,8	35,2	0,4	3,2	0,1	0,5	-	-	8,4	61,1	13,8
C- Cardiovascolare	465,6	87,1	41,5	7,8	1,5	0,3	9,0	1,7	16,7	3,1	534,3
A-Gastrointestinale e metabolismo	232,3	66,0	35,4	10,1	8,9	2,5	41,5	11,8	33,8	9,6	351,9
N- Sistema nervoso	61,6	37,1	8,9	5,4	64,8	39,0	6,5	3,9	24,1	14,5	165,9
B- Sangue e organi emopoietici	144,0	53,5	49,4	18,3	36,1	13,4	0,2	0,1	39,4	14,6	269,2
R- Respiratorio	46,4	49,4	11,0	11,7	13,8	14,7	20,1	21,4	2,7	2,8	93,9
G- Genito-urinario e ormoni sessuali	42,6	51,8	5,7	7,0	29,3	35,5	2,8	3,5	1,9	2,3	82,4
M- Muscolo-scheletrico	39,6	45,6	21,6	24,9	4,3	4,9	17,8	20,5	3,6	4,1	86,7
D- Dermatologici	2,3	4,7	2,6	5,3	17,1	35,0	20,0	41,1	6,7	13,8	48,7
S- Organi di senso	18,7	37,2	2,3	4,6	12,7	25,3	14,7	29,2	1,8	3,6	50,2
V- Vari	0,1	3,3	0,2	4,6	1,1	32,8	-	0,2	2,0	59,1	3,4
H- Ormoni sistemici	34,0	64,5	12,1	22,9	0,9	1,7	-	-	5,7	10,9	52,7
P- Antiparassitari	0,8	75,8	0,2	16,0	-	4,2	-	1,2	-	2,8	1,1
<b>TOTALE</b>	<b>1.114,9</b>	<b>62,2</b>	<b>197,2</b>	<b>11,0</b>	<b>193,0</b>	<b>10,8</b>	<b>132,7</b>	<b>7,4</b>	<b>154,1</b>	<b>8,6</b>	<b>1.791,9</b>

\*Calcolata sulla categoria

Fonte: OsMed, Tracciabilità del farmaco ed elaborazione OsMed su dati IMS Health

**Figura 6.1.** Spesa farmaceutica totale procapite 2015 per I livello ATC



**Tabella 6.3.** Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale\* 2015 per I livello ATC

ATC I livello	Italia	Austria	Belgio	Finlandia	Francia	Germania	Grecia	Irlanda	Portogallo	Spagna	Uk
C - Cardiovascolare	22,3	14,9	15,4	11,3	12,9	8,5	27,7	9,5	24,2	16,9	10,1
A - Gastrointestinale	18,6	13,7	13,2	19,8	13,3	13,0	17,9	19,2	20,0	17,7	18,1
N - SNC	14,4	13,7	16,2	15,5	14,0	12,1	14,8	19,1	15,8	19,6	24,6
R - Respiratorio	12,4	10,6	13,4	11,7	10,5	9,9	10,5	12,2	10,8	15,2	17,9
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	7,0	3,6	5,3	6,6	4,0	3,9	3,1	4,6	6,4	7,8	5,5
J - Antimicrobici	6,5	15,0	10,8	3,7	11,8	13,4	6,8	3,5	5,8	3,2	3,2
M - Muscolo-scheletrico	5,1	4,4	4,0	4,0	3,2	3,6	4,2	3,4	5,8	4,4	2,1
D - Dermatologici	4,2	3,3	2,9	2,7	2,9	3,1	2,5	3,3	2,9	3,1	6,0
S - Organi di senso	3,6	0,9	1,3	2,3	4,3	2,8	2,0	1,9	2,2	2,9	2,7
B - Ematologici	3,1	6,3	5,8	6,8	8,0	10,0	6,5	3,4	4,4	4,3	3,4
H - Ormoni sistemici	1,2	1,5	1,9	1,7	2,2	1,7	1,6	1,7	0,7	1,6	3,5
L - Antineoplastici	1,1	10,7	9,3	13,8	12,0	15,2	1,8	15,6	0,4	2,8	2,3
V - Vari	0,4	1,0	0,3	0,1	0,6	2,7	0,4	2,1	0,2	0,4	0,2
P - Antiparassitari	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,3	0,3	0,1	0,3

\*Il valore di spesa comprende i farmaci di classe A-SSN (pubblico + privato), di classe C con ricetta e i farmaci di automedicazione (SOP e OTC)

Fonte: elaborazioni AIFA su dati IMS/MIDAS

**Tabella 6.4.** Confronto internazionale dei primi dieci principi attivi in Italia: rango per spesa territoriale\* 2015

Principio attivo	Italia	Austria	Belgio	Finlandia	Francia	Germania	Grecia	Irlanda	Portogallo	Spagna	Uk
N - Paracetamolo	1	34	2	10	1	61	10	3	7	2	5
C - Olmesartan medoxomil	2	17	19	261	33	62	7	35	6	3	229
A - Pantoprazolo	3	9	8	32	73	18	30	108	59	34	433
R - Fluticasone	4	13	15	3	6	36	15	5	9	4	1
C - Rosuvastatina	5	35	3	50	8	610	16	23	5	24	37
C - Simvastatina	6	11	12	16	18	31	5	54	8	36	45
R - Salmeterolo	7	18	21	12	10	45	19	6	10	7	2
A - Colecalciferolo	8	45	16	36	41	82	61	19	30	31	21
J - Amoxicillina	9	64	24	67	29	157	26	44	22	25	82
C - Ezetimibe	10	48	18	70	9	43	9	22	16	18	39

\*Il valore di spesa comprende i farmaci di classe A-SSN (pubblico + privato), di classe C con ricetta e i farmaci di automedicazione (SOP e OTC). Per alcune sostanze i dati presentati comprendono anche le associazioni fisse.

Fonte: elaborazioni AIFA su dati IMS/Midas

## 6.1 Antimicrobici generali per uso sistemico

Nel 2015 i farmaci antimicrobici generali per uso sistemico rappresentano la prima categoria in termini di spesa (nel 2014 era alla quinta posizione) e l'undicesima in termini di consumo, registrando un ammontare complessivo di spesa pari a 4.402 milioni di euro e 37,8 DDD ogni 1.000 abitanti die. Nel dettaglio, se consideriamo la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, il 74,8% è relativo all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (3.292 milioni di euro), il 19,6% è a carico del SSN in regime convenzionale (862 milioni di euro) e il residuale 5,7% corrisponde alla spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino (249 milioni di euro - Tabelle 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per farmaci antimicrobici generali per uso sistemico risulta pari a 72,4 euro (Figura 6.1), in notevole crescita rispetto all'anno precedente.

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per farmaci antimicrobici generali per uso sistemico è risultata di 4.154 milioni di euro, in forte aumento rispetto all'anno precedente (+68,8%), nonostante il decremento dei consumi del -1,0%.

Da un confronto internazionale tra Paesi europei, si evidenzia che l'Italia è collocata al sesto posto nella graduatoria, con la più alta incidenza della spesa pubblica e privata per farmaci antimicrobici (6,5%), dopo Austria (15,0%), Germania (13,4%), Francia (11,8%), Belgio (10,8%) e Grecia (6,8%) (Tabella 6.3). È opportuno sottolineare che tali dati non includono i farmaci erogati attraverso i canali della distribuzione diretta e per conto e quelli erogati nell'ambito ospedaliero.

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma un maggior consumo di antimicrobici nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita (44,7% della popolazione in questa fascia di età) e dopo i 64 anni (45,6% della popolazione in questa fascia di età); si riscontra anche un più frequente utilizzo di antimicrobici nelle donne nelle fasce d'età intermedie. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere nei soggetti con più di 74 anni il livello massimo di 29,9 euro e 24,7 euro pro capite rispettivamente negli uomini e nelle donne.

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa registra una riduzione del -2,8% rispetto al 2014 e tale variazione è dovuta a una diminuzione dei consumi (-2,9%), a un lieve calo dei prezzi (-0,5%) e a uno spostamento della prescrizione verso specialità più costose (+0,5%) (Tabella 6.5).

Viceversa, sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stata registrata una crescita significativa della spesa (+109,2%), dovuta principalmente all'ingresso sul mercato nazionale di medicinali innovativi, in particolare quelli utilizzati nella cura delle infezioni da HCV, a fronte di un incremento assai più contenuto dei consumi (+5,2%).

Le analisi delle categorie ATC al IV livello evidenziano una diversificazione delle categorie di farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata, rispetto a quelle prevalenti nell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 6.5 e 6.6). Nell'ambito delle categorie di antimicrobici erogati in regime di assistenza convenzionata, le cefalosporine di terza generazione (e.g. ceftriaxone, cefixima, etc.) e le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi sono risultate le prime categorie in termini di spesa tra i farmaci antimicrobici generali di uso sistemico con un valore di spesa pro

capite rispettivamente di 3,2 e 3,1 euro; inoltre nella medesima graduatoria seguono con una spesa pro capite di 2,4 euro i fluorochinoloni (e.g. ciprofloxacina, levofloxacina, etc.). Invece, per quanto riguarda i consumi, le penicilline associate agli inibitori delle beta-lattamasi continuano a collocarsi al primo posto nella graduatoria, con un consumo di 8,8 DDD ogni 1.000 abitanti die. E' bene sottolineare che, in questo specifico ambito, sono presenti ampi spazi di miglioramento di appropriatezza prescrittiva, al fine di potenziare l'uso corretto degli antibiotici e favorire il contenimento delle antibiotico-resistenze (vedi sezione 4.2, paragrafo "malattie infettive e uso inappropriato degli antibiotici"). L'amoxicillina in associazione con l'inibitore delle beta-lattamasi assieme al ceftriaxone sono gli unici due principi attivi di questa categoria a rientrare tra le prime 30 molecole a maggiore impatto sulla spesa; inoltre, l'amoxicillina associata all'inibitore delle beta-lattamasi continua a posizionarsi tra le prime 30 molecole a maggiore impatto sui consumi, alla venticinquesima posizione (Tabella 7.2.20 e 7.2.21).

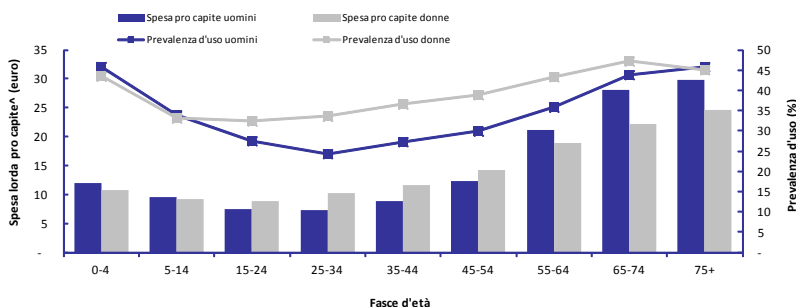
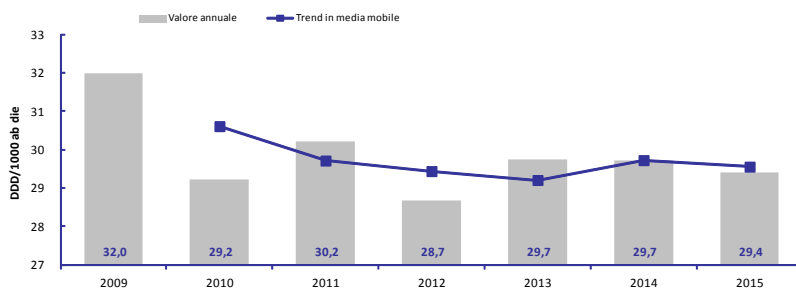
Nell'ambito degli acquisti delle strutture sanitarie pubbliche, la categoria degli altri antivirali, che comprendono anche i medicinali indicati nel trattamento dell'infezione da HCV, assieme ai vaccini meningococcici registrano complessivamente un andamento in forte crescita rispetto al 2014, sia in termini di spesa che di consumi (in dettaglio si consulti la Tabella 6.6). I principi attivi acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, che registrano la più rilevante variazione di spesa rispetto al periodo precedente, sono sostanzialmente il sofosbuvir (>100%) per il trattamento dell'infezione da HCV e la nuova associazione emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil (+84,7%) per il trattamento dell'infezione da HIV; al contrario un calo della spesa si registra tra alcuni antivirali indicati per il trattamento dell'HIV, come l'associazione emtricitabina/tenofovir disoproxil/efavirenz (-23,0%) e l'atazanavir (-11,7%) (Tabella 7.2.23). Nella graduatoria dei primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa erogata in distribuzione diretta e per conto sono compresi 9 antivirali, con al primo posto il sofosbuvir (1,2 miliardi; Tabella 7.5.5). Inoltre, ben 9 principi attivi nelle diverse categorie di farmaci antimicrobici sono presenti nell'ambito della graduatoria dei primi 30 principi attivi a maggiore spesa nell'erogazione dell'assistenza farmaceutica ospedaliera (Tabella 7.6.3), essenzialmente: immunoglobuline, antifungini, vaccini e antibiotici di ultima generazione. Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto farmaci antibiotici (Tabella 7.2.8) e antivirali anti HIV e anti HCV (Tabelle 7.2.15 e 7.2.16).



**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE  
ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>4.154,0</b>	<b>(18,8)</b>
Δ% 2015/2014		68,8
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	44,2	88,7
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>29,4</b>	<b>(2,3)</b>
Δ% 2015/2014		-1,0
Range regionale DDD/1000 ab die:	21,7	38,6

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	11,9	10,7	11,3	18,9	16,7	17,9
5-14	9,5	9,1	9,3	16,1	15,3	15,8
15-24	7,5	8,8	8,1	13,5	15,0	14,3
25-34	7,3	10,2	8,7	11,8	16,2	14,0
35-44	8,8	11,7	10,2	13,7	18,6	16,2
45-54	12,2	14,2	13,2	16,4	21,1	18,8
55-64	21,1	18,8	20,0	21,6	24,9	23,3
65-74	28,0	22,2	25,0	29,3	28,3	28,8
75+	29,9	24,7	26,7	35,6	29,6	31,9

## 6.2 Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

Similmente all'anno precedente, nel 2015 i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori si confermano al secondo posto in graduatoria tra le categorie terapeutiche a maggiore impatto di spesa farmaceutica complessiva (assistenza convenzionata e non convenzionata) (4.213 milioni di euro), e al dodicesimo posto per consumi pari a 13,8 DDD ogni 1.000 abitanti die. Se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, la quasi totalità di questa (93,1%) deriva dall'acquisto dei farmaci antineoplastici ed immunomodulatori da parte delle strutture sanitarie pubbliche (3.923 milioni di euro); il 6,0% della spesa viene erogata in regime di assistenza convenzionale (253 milioni di euro), mentre il residuale 0,9% è relativo alla spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino (38 milioni di euro) (Tabella 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per farmaci antineoplastici ed immunomodulatori è pari a 69,3 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per i farmaci antineoplastici e immunomodulatori è pari a 4.175 milioni di euro, in crescita del +7,1% rispetto all'anno precedente, concomitante ad un incremento moderato dei consumi (+2,7%), in linea con il trend costruito sulla base dei consumi degli ultimi tre anni.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3), si evidenzia che l'Italia è quello con la più bassa incidenza (1,1%), dopo il Portogallo (0,4%), della spesa pubblica e privata per farmaci antineoplastici e immunomodulatori, con esclusione della quota di spesa erogata in ambito ospedaliero. Tale risultato deriva dalla dispensazione di questa categoria di medicinali, che in Italia avviene essenzialmente attraverso le strutture sanitarie pubbliche, anche quando trattasi di medicinali che il paziente assume presso il proprio domicilio.

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma l'incremento dell'uso dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori al crescere dell'età, con un netto aumento della prevalenza d'uso nelle donne rispetto agli uomini a partire dai 35 anni, legato alla prescrizione dei medicinali per la terapia del cancro alla mammella, a seguito dell'introduzione di screening organizzati. Tuttavia, nella popolazione con più di 74 anni si registra un allineamento nella prevalenza d'uso nei due sessi (2,8% degli uomini rispetto al 2,7% delle donne). E' opportuno sottolineare che il valore della spesa pro capite per fasce d'età dei farmaci antineoplastici risulta incompleto, per l'assenza della quota di spesa dei medicinali somministrati all'interno delle strutture sanitarie ospedaliere, che, evidentemente, per questa categoria di farmaci costituisce una parte rilevante.

Per l'assistenza convenzionata, la spesa dei farmaci antineoplastici è rimasta sostanzialmente invariata rispetto al 2014 (+0,1%), con un aumento del +4,2% dei consumi, un calo dei prezzi del -1,1% ed un effetto mix positivo del -3,0% (Tabella 6.5). Questo andamento trova una prevalente giustificazione nel trasferimento di medicinali, associati ad un prezzo mediamente più alto tra quelli erogati in regime convenzionale, verso il canale della distribuzione diretta e per conto. Gli inibitori enzimatici sono la prima categoria terapeutica a maggior incidenza sulla spesa convenzionata e con consumi medi in crescita del +5,4%. Al secondo posto si colloca la categoria degli inibitori della calcineurina, appartenente alla classe degli immunosoppressori, che evidenzia una riduzione della spesa convenzionata del -5,2% parallelamente ad una diminuzione sia dei consumi (-4,2%), sia del costo medio per DDD (-1,0%; Tabella 6.5). La ciclosporina è il

primo principio attivo a maggiore incidenza sulla spesa convenzionata dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori (23,1%), in decremento rispetto al 2014, sia in termini di spesa (-4,7%), che di consumo (-4,3%) (Tabella 7.2.22). Nessun principio attivo antineoplastico o immunomodulatore risulta compreso tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa e consumo in regime di assistenza farmaceutica convenzionata (Tabella 7.2.20 e 7.2.21).

Rispetto al 2014, i dati evidenziano una crescita sia della spesa (+7,5%) che dei consumi (+1,9%) per l'erogazione di farmaci antineoplastici ed immunomodulatori da parte delle strutture pubbliche (Tabella 6.6). Le categorie a maggior spesa sono rappresentate dagli anticorpi monoclonali (15,0 euro pro capite), dagli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) (10,7 euro pro capite) e dagli inibitori della proteina chinasi (10,1 euro pro capite). Per tutte e tre le categorie descritte si registrano aumenti sia in termini di spesa che di consumo rispetto all'anno precedente (Tabella 6.6).

Relativamente all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche, l'adalimumab è il medicinale a più elevato valore di spesa pro capite (4,4 euro), seguito dal trastuzumab (4,3 euro) (Tabella 7.2.23). I principi attivi che registrano i maggiori incrementi rispetto al 2014, sia in termini di spesa che di consumi, sono: l'abiraterone, medicinale indicato per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata, il trastuzumab emtansine indicato per il trattamento del tumore mammario inoperabile, localmente avanzato o metastatico, il pertuzumab indicato per il trattamento del carcinoma mammario metastatico e nel trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario, il pirfenidone indicato nel trattamento della fibrosi polmonare idiopatica da lieve a moderata.

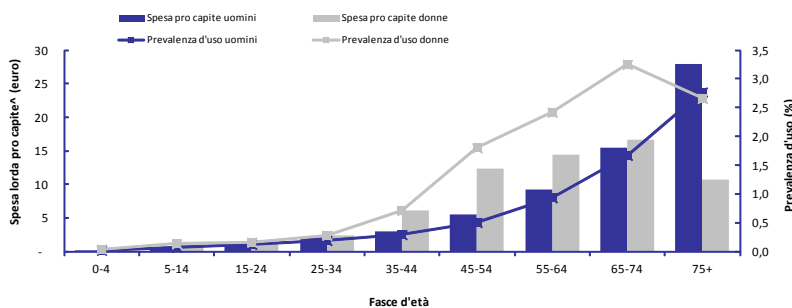
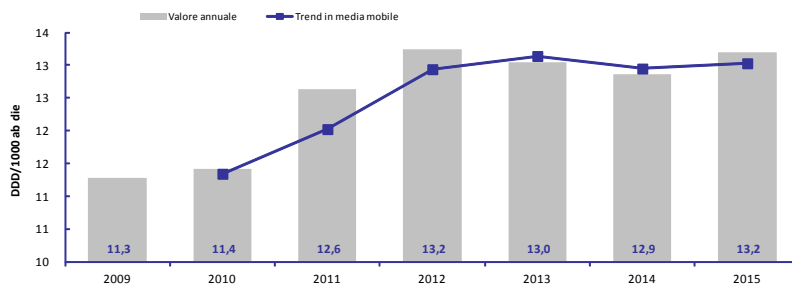
Ben 10 principi attivi antineoplastici e immunomodulatori compaiono tra i primi 30 a maggior incidenza sulla spesa relativa ai medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto (i primi tre sono: adalimumab, etanercept e imatinib). Inoltre, ben 15 principi attivi antineoplastici e immunomodulatori compaiono tra i primi 30 a maggior incidenza sulla spesa dei medicinali consumati in ambito ospedaliero ed ambulatoriale (i primi tre sono: trastuzumab, bevacizumab e rituximab) (Tabelle 7.5.5 e 7.6.3).

Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sulla efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto farmaci oncologici (Tabella 7.2.18), immunosoppressori e immunomodulatori (Tabella 7.2.17).

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE**  
**FARMACI ANTINEOPLASTICI E IMMUNOMODULATORI**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>4.175,0</b>	<b>(18,9)</b>
Δ% 2015/2014	7,1	
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	50,9	89,9
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>13,2</b>	<b>(1)</b>
Δ% 2015/2014	2,7	
Range regionale DDD/1000 ab die:	11,1	15,8

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
5-14	0,6	1,0	0,8	0,2	0,5	0,4
15-24	1,1	1,4	1,2	0,5	0,5	0,5
25-34	2,1	2,4	2,3	0,7	1,1	1,0
35-44	3,0	6,1	4,6	1,1	4,2	2,6
45-54	5,5	12,3	8,9	1,9	12,4	7,1
55-64	9,2	14,4	11,9	3,6	14,1	8,9
65-74	15,4	16,6	16,0	8,1	18,4	13,5
75+	27,9	10,7	17,3	22,5	16,1	18,5

### 6.3 Apparato cardiovascolare

Nel 2015 la spesa farmaceutica complessiva per i farmaci dell'apparato cardiovascolare è scivolata dal primo al terzo posto (4.079 milioni di euro), mantenendo, invece, il primo posto in termini di consumi (534,3 DDD ogni 1.000 abitanti die). Considerando la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, si nota come l'83,0% è a carico del SSN in regime convenzionale (3.384 milioni di euro), l'11,2 % è stato sostenuto dal cittadino (458 milioni di euro) ed il restante 5,8% è stato acquistato dalle strutture sanitarie pubbliche (237 milioni di euro) (Tabella 6.1 e 6.2).

La spesa pro capite totale per i farmaci cardiovascolari è risultata pari a 67,1 euro (figura 6.1). In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per i farmaci cardiovascolari è risultata pari a 3.621 milioni di euro, valori tendenzialmente stabili anche se con una lieve riduzione del -0,3%, rispetto all'anno precedente.

Per quel che concerne i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3), si evidenzia come l'Italia abbia la più alta spesa pubblica e privata per i farmaci cardiovascolari (22,3% con esclusione della quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), dopo Grecia (27,7%) e Portogallo (24,2%).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma il costante incremento dell'uso dei farmaci cardiovascolari al crescere dell'età per entrambi i sessi, con una prevalenza pari al 75% oltre i 74 anni d'età. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di circa 168,5 euro pro capite nella fascia di età con più di 74 anni, con un maggior valore negli uomini rispetto alle donne.

Per l'assistenza convenzionata, la spesa ha fatto registrare un calo del -1,2% rispetto al 2014 congiuntamente ad un calo dei consumi del -0,3%, un calo dei prezzi del -1,9% ed un effetto mix negativo del +1,1% (Tabella 6.5). Si segnala come nel 2015 si registri una riduzione di spesa, consumi e prezzi per gli ACE inibitori non associati ed in associazione con diuretici, mentre per i farmaci antiipertensivi a base di ACE-inibitori in associazione fissa con un calcio-antagonista si registra un sensibile incremento della spesa (+19,4%) e dei consumi (+20,5) a fronte di una stabilità dei prezzi (-0,0%). Gli inibitori della HMG CoA reductasi (statine) non associate si confermano al primo posto in termini di spesa (10,5 euro pro capite), mentre i farmaci più utilizzati si confermano gli ACE-inibitori come monocomposti o in associazione (119,1 DDD/1000 abitanti die), seguiti dagli inibitori dell'angiotensina II (sartani) come monocomposti o in associazione (97,6 DDD/1000 abitanti die), dalle statine come monocomposti od in associazione (71,2 DDD/1000 abitanti die), dai calcio-antagonisti diidropiridinici (51,5 DDD/1000 abitanti die) e dai beta bloccanti selettivi (35,9 DDD/1000 abitanti die).

Al fine di analizzare in dettaglio i determinanti che intervengono a modificare il mix di spesa e dei consumi nell'ambito delle categorie terapeutiche, nelle Tabelle 7.2.20, 7.2.21, 7.2.22 e 7.2.23, sono mostrati i risultati relativi alle analisi per principio attivo.

La rosuvastatina si conferma la molecola con più alta spesa pro capite (4,4 euro) nonché la principale voce di spesa farmaceutica convenzionata per la categoria dei farmaci cardiovascolari (7,9%). I suoi consumi evidenziano una riduzione rispetto all'anno precedente (-6,4%) (Tabella 7.2.22). Questo principio attivo, nel 2015, con una spesa di 268 milioni di euro, si conferma al secondo posto nella lista dei primi 30 principi attivi in

termini di spesa convenzionata, mentre in termini di consumi scende dal quindicesimo al diciassettesimo posto, risultando la terza molecola ipolipemizzante, a seguire l'atorvastatina e la simvastatina che si confermano rispettivamente al quinto e tredicesimo posto (Tabella 7.2.20 e 7.2.21). Tra i principi attivi a brevetto scaduto a maggior spesa convenzionata, l'atorvastatina conquista due posizioni risultando, così, la terza molecola (Tabella 7.3.2), con un aumento della spesa del +8,4%. Tra le molecole che hanno perso la copertura brevettuale quelle che hanno registrato una maggiore riduzione in termini di spesa sono gli omega-3-trigliceridi. Tra i principi attivi erogati in regime di assistenza convenzionata nitroglicerina, enalapril e telmisartan in associazione con diuretici hanno registrato la maggiore riduzione in termini di spesa lorda procapite con contestuale riduzione del loro consumo espresso come DDD/1000 abitanti die, mentre gli omega-3-trigliceridi pur presentando una riduzione della spesa non hanno avuto una consensuale riduzione dei consumi (+3,3%). Nel caso del telmisartan in associazione si è registrata una riduzione della spesa pari al -37,5%, mentre nel caso della nitroglicerina la spesa si è ridotta del -12,3%, ed in quello dell'enalapril si è avuta una riduzione del -7,2% (Tabella 7.2.22). Differentemente da quanto si registrava nell'anno precedente, l'atorvastatina, nel 2015, nonostante la perdita della copertura brevettuale, recupera un'ulteriore posizione rispetto all'anno 2014 risalendo al quinto posto nella graduatoria dei primi 30 principi attivi in termini di spesa (Tabella 7.2.20). In generale, nel 2015, la categoria dei farmaci cardiovascolari contribuisce alla graduatoria dei primi 30 principi attivi in termini di spesa convenzionata con 10 molecole e 18 in termini di consumo (Tabella 7.2.20 e 7.2.21).

Relativamente ai medicinali cardiovascolari acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, la spesa ha fatto registrare una crescita del +14,0% rispetto al 2014, ma tale incremento non si associa ad un parallelo aumento dei consumi che si sono mantenuti sostanzialmente stabili (-0,2%) (Tabella 6.6). I dati hanno evidenziato come il bosentan, appartenente alla classe degli "altri antiipertensivi", da solo rappresenta il 40,0% della spesa seguito, seppur a distanza, da ivabradina e ranolazina responsabili rispettivamente per il 15,6% e 14,5% della spesa sostenuta per l'acquisto di farmaci cardiovascolari da parte delle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 7.2.23). In particolare la spesa per questo ultimo farmaco ha fatto registrare un aumento, rispetto all'anno precedente, sia della spesa (+23,2%) che dei consumi (+30,9% DDD/1000 abitanti die) confermando il trend in forte crescita dell'anno precedente. Al fine di analizzare in dettaglio i determinanti che intervengono a modificare il mix di spesa e dei consumi nell'ambito delle categorie terapeutiche, nelle Tabelle 7.2.23, 7.5.5 e 7.6.3 sono mostrati i risultati relativi alle analisi per principio attivo.

Il bosentan si colloca, nel 2015, al quattordicesimo posto tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa per medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto (con una spesa di circa 90,1 milioni di euro, corrispondente all'1,2% del totale; Tabella 7.5.5); si conferma, inoltre, come l'unico principio attivo della categoria presente in questa graduatoria. Nessun principio attivo cardiovascolare è annoverato tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa per medicinali somministrati in ambito ospedaliero (Tabella 7.6.3).

Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzo di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di

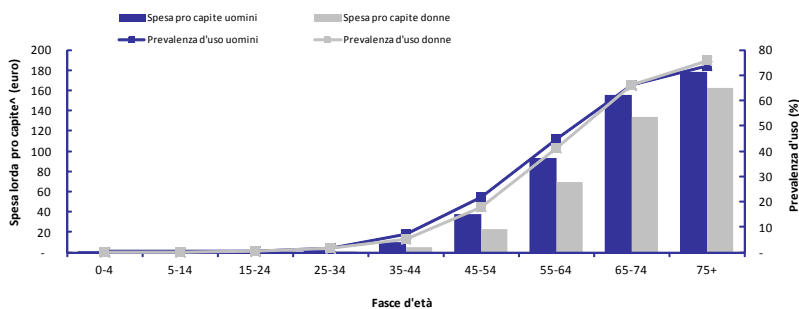
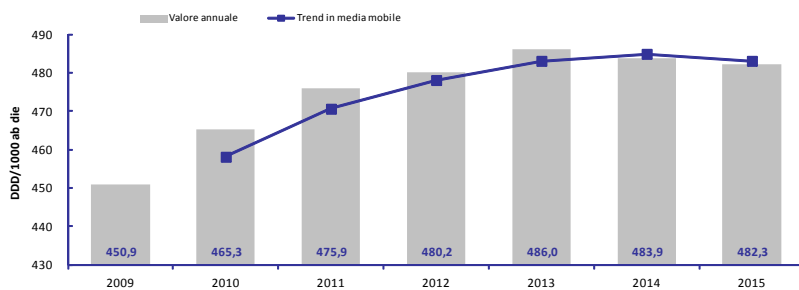
medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dello scompenso cardiaco (Tabella 7.2.5) e quello dell'iperlipidemia (Tabella 7.2.6).

Sul versante dell'appropriatezza nella prescrizione e nell'utilizzazione dei medicinali attivi per il sistema cardiovascolare si rimanda agli approfondimenti trattati nella sezione 4.2, relativamente ai profili prescrittivi nella prevenzione del rischio cardiovascolare, e nelle sezioni 4.3, 4.4 e 4.13 per i profili di appropriatezza nell'utilizzazione dei farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti e dei farmaci per la fibrillazione atriale.

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE**  
**APPARATO CARDIOVASCOLARE**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>3.621,0</b>	<b>(16,4)</b>
Δ % 2015/2014		-0,3
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	44,8	71,8
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>482,3</b>	<b>(38)</b>
Δ % 2015/2014		-0,3
Range regionale DDD/1000 ab die:	384,8	557,5

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,1	0,1	0,1	0,4	0,3	0,3
5-14	0,1	0,1	0,1	0,9	0,6	0,7
15-24	0,4	0,3	0,4	3,4	2,0	2,8
25-34	2,0	1,1	1,5	14,5	7,5	11,0
35-44	9,7	4,8	7,3	77,9	39,1	58,5
45-54	37,4	22,9	30,1	314,7	189,1	251,4
55-64	93,0	69,6	80,9	812,5	564,3	685,3
65-74	155,3	134,1	144,1	1.439,0	1.141,3	1.281,8
75+	178,2	162,4	168,5	1.955,1	1.691,4	1.792,8



## 6.4 Apparato gastrointestinale e metabolismo

Nel 2015 i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo rappresentano la quarta categoria di spesa in termini di spesa farmaceutica complessiva (3.856 milioni di euro) e la seconda in termini di consumi (351,9 DDD ogni 1.000 abitanti die). Considerando la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, il 52,0% è a carico del SSN in regime convenzionale (2.004 milioni di euro), il 30,8% è imputabile a spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino (1.189 milioni di euro), mentre il residuale 17,2% è relativo all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (664 milioni di euro) (Tabella 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo è pari a 63,4 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo è pari a 2.667,0 milioni di euro, in crescita del +3,0% rispetto all'anno precedente, con un incremento dei consumi del +6,9%, con un trend che si conferma in crescita rispetto agli ultimi tre anni.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3), si evidenzia come l'Italia abbia la più alta spesa pubblica e privata per farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (18,6%; esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), dopo Portogallo (20,0%), Finlandia (19,8%) ed Irlanda (19,2%).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma l'incremento dell'uso dei farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo al crescere dell'età in entrambi i sessi sino a registrare un rallentamento della crescita, più marcato nel genere femminile, dopo i 74 anni. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 103,0 euro pro capite nella fascia di età con più di 74 anni. Non si evidenziano particolari differenze tra i sessi fino ai 64 anni, oltre i quali la spesa pro capite delle donne risulta lievemente più elevata di quella degli uomini.

Nell'assistenza convenzionata la spesa ha fatto registrare un incremento del +0,8% rispetto al 2014 a fronte di un aumento dei consumi del +6,8%, nonostante un calo dei prezzi del -0,9% e registrando un effetto mix positivo pari a -4,7% (Tabella 6.5). Gli inibitori di pompa protonica mantengono il primo posto in termini di spesa (14,9 euro pro capite) e rappresentano la seconda categoria in termini di consumi (73,6 DDD ogni 1.000 abitanti die), registrando un decremento sia dei consumi (-2,9%) sia della spesa (-3,7%).

Il pantoprazolo e il lansoprazolo rappresentano le molecole che si associano alla più alta spesa pro capite (4,9 e 3,7 euro pro capite, rispettivamente) e rappresentano, insieme, la maggiore incidenza sulla spesa farmaceutica convenzionata dei farmaci per l'apparato gastrointestinale (26,1%) (Tabella 7.2.22). Il pantoprazolo si colloca al primo posto tra i primi 30 principi attivi in termini di spesa (296 milioni di euro) e si attesta all'ottavo posto in termini di consumi (nono posto nel 2014); mentre il lansoprazolo rimane stabile in termini di spesa (quarto posto) e scende dall'ottavo al dodicesimo posto in termini di consumi (Tabella 7.2.20 e 7.2.21). Il pantoprazolo è la prima molecola, in termini di spesa convenzionata, seguita dal lansoprazolo, anche tra i principi attivi che hanno perso la copertura brevettuale (Tabella 7.3.2). In generale, nel 2015, la categoria dei farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo contribuisce alla graduatoria dei primi 30

principi attivi in termini di spesa in regime di assistenza convenzionata con 8 molecole (4 inibitori di pompa protonica ai quali si aggiungono colecalciferolo, mesalazina (5-asa), insulina aspart e rifaximina), mentre in termini di consumo permangono nelle prime trenta posizioni, similmente all'anno precedente, 4 inibitori di pompa (pantoprazolo, omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo) ai quali si aggiunge il colecalciferolo che si colloca direttamente al primo posto (Tabella 7.2.20 e 7.2.21).

Per i medicinali dell'apparato gastrointestinale e metabolismo acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche si è registrata, rispetto al 2014, una crescita della spesa pari al +10,2% ed un incremento dei consumi del +7,8% (Tabella 6.6). La categoria ATC al IV livello degli enzimi (e.g. alglucosidasi alfa, agalsidasi alfa, imiglucerasi) da sola rappresenta il 32,8% della spesa per l'acquisto di farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo da parte delle strutture sanitarie pubbliche che, sebbene incida in termini di spesa in modo rilevante, presenta un consumo medio molto basso, in considerazione del fatto che essa comprende medicinali utilizzati esclusivamente nel trattamento di malattie rare (Tabella 6.6).

Per quel che riguarda i nuovi ipoglicemizzanti orali, in particolare gli "altri ipoglicemizzanti orali" (i.e. exenatide e liraglutide) e gli "inibitori della dipeptil-peptidasi-4" (e.g. sitagliptin come monocomposto e in associazione con la metformina, nonché altre molecole della medesima categoria), si registra un aumento della spesa in entrambe le categorie (27,6% e 30,4% rispettivamente) con consensuale significativo incremento dei consumi (+61,8% per gli altri ipoglicemizzanti orali e +28,8% per gli inibitori della DPP-4 rispetto all'anno precedente) (Tabella 6.6). Gli altri ipoglicemizzanti orali comprendono, inoltre, gli inibitori del SGLT2 (i.e. canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin), la cui prima commercializzazione è avvenuta nell'anno 2015.

Al fine di esaminare in dettaglio i determinanti che intervengono a modificare il mix di spesa e dei consumi nell'ambito delle categorie terapeutiche, nelle Tabelle 7.2.23, 7.5.5 e 7.6.3 sono mostrati i risultati relativi alle analisi per principio attivo.

L'insulina glargine è il principio attivo che si associa alla più alta spesa pro capite (1,6 euro), sebbene in lieve riduzione, presentando un'incidenza del 15,0% sulla spesa per i farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche. I suoi consumi, rispetto all'anno precedente, indicano una riduzione del -1,7% (Tabella 7.2.23). Questo principio attivo si colloca nel 2015 al tredicesimo posto, in discesa, tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa regionale per i medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto, con una spesa di circa 96 milioni di euro, corrispondente all'1,2% del totale; è, inoltre, l'unico farmaco appartenente a questa categoria terapeutica presente in questa classifica poiché il sitagliptin, che nel 2014 si collocava al ventisettesimo posto, è scalato oltre la trentesima posizione (Tabella 7.5.5). Tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa per medicinali somministrati in ambito ospedaliero ed ambulatoriale l'imiglucerasi e l'alglucosidasi acida umana ricombinante si confermano gli unici due principi attivi dell'apparato gastrointestinale presenti in questa lista (Tabella 7.6.3).

Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di

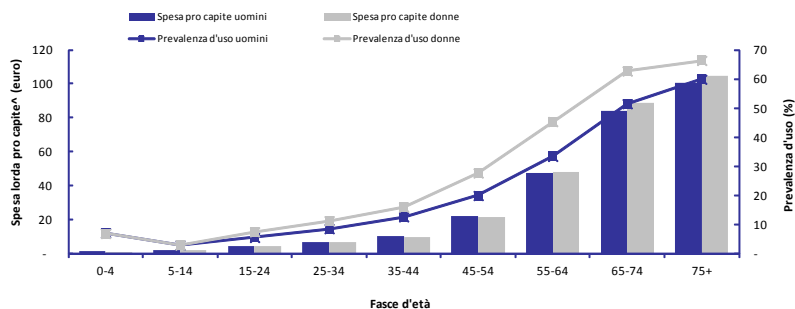
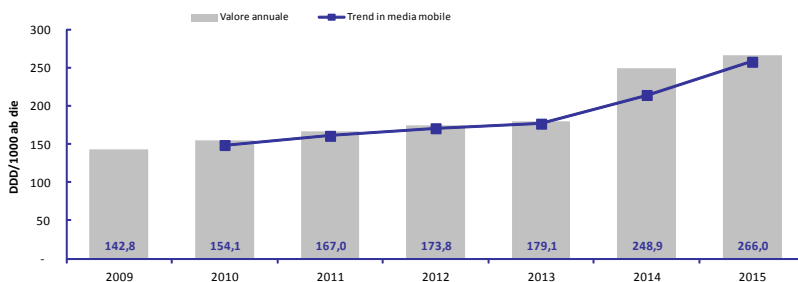
medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto gli antiacidi ed antiulcera (Tabella 7.2.2) e i farmaci per il trattamento del diabete mellito (Tabella 7.2.3).

Sul versante dell'appropriatezza nella prescrizione dei medicinali attivi sull'apparato gastrointestinale si rimanda agli approfondimenti trattati nella sezione 4.2, relativamente ai profili prescrittivi nel diabete mellito di tipo I e II, e nelle sezioni 4.5 e 4.9, per i profili di appropriatezza nell'utilizzazione dei farmaci antidiabetici e degli inibitori di pompa protonica.

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE**  
**APPARATO GASTROINTESTINALE E METABOLISMO**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>2.667,0</b>	<b>(12,1)</b>
Δ% 2015/2014		3,0
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	27,8	57,1
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>266,0</b>	<b>(21)</b>
Δ% 2015/2014		6,9
Range regionale DDD/1000 ab die:	220,4	386,6

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,9	0,9	0,9	34,9	33,2	34,1
5-14	1,5	1,6	1,6	12,5	12,5	12,5
15-24	4,3	4,1	4,2	17,3	22,9	20,0
25-34	6,4	6,3	6,4	25,9	37,2	31,5
35-44	10,3	9,7	10,0	47,7	70,4	59,0
45-54	21,6	21,4	21,5	110,5	197,5	154,4
55-64	47,5	47,6	47,6	252,7	448,4	353,0
65-74	83,8	88,8	86,4	482,1	766,0	632,0
75+	100,5	104,5	103,0	665,2	901,2	810,6

## 6.5 Sistema Nervoso Centrale

Nel 2015 la spesa per i farmaci del Sistema Nervoso Centrale si colloca al quinto posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 3.313 milioni di euro, e al quarto per consumi (165,9 DDD ogni 1.000 abitanti die); se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, il 41,5% è a carico del SSN in regime convenzionale (1.375 milioni di euro), il 43,1% è spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino (1.429 milioni di euro) e il residuale 15,3% è dato dall'acquisto delle strutture sanitarie pubbliche (508 milioni di euro) (Tabella 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per i farmaci del Sistema Nervoso Centrale è pari a 54,5 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per i farmaci del Sistema Nervoso Centrale è pari a 1.884 milioni di euro e risulta in aumento del +0,8% rispetto all'anno precedente, con un moderato incremento dei consumi del +0,3%, in linea con il trend costruito sulla base dei consumi degli ultimi 3 anni.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3), si evidenzia che l'Italia è quello con la più bassa incidenza della spesa pubblica e privata per i farmaci del Sistema Nervoso Centrale (14,4%, esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), quarta dopo Germania (12,1%), Austria (13,7%) e Francia (14,0%).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma il costante incremento dell'uso dei farmaci del Sistema Nervoso Centrale al crescere dell'età per entrambi i sessi, con una maggiore prevalenza d'uso nelle donne a partire dai 35 anni rispetto agli uomini, coerentemente con le differenze di genere nella frequenza delle malattie neuropsichiatriche. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere i livelli massimi di 53,6 euro e 63,4 euro pro capite, rispettivamente negli uomini e nelle donne con più di 74 anni.

Per l'assistenza convenzionata la spesa ha fatto registrare un calo del -1,3% rispetto al 2014 e tale variazione di spesa è derivata da un lieve aumento del +1,6% dei consumi, da un calo dei prezzi (-5,1%) e da un effetto mix negativo (+2,4%) (Tabella 6.5). Sul versante dell'acquisto di farmaci per il Sistema Nervoso Centrale da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stata evidenziata un incremento rispetto al 2014 in termini di spesa (+7,5%) e, al contrario, una riduzione in termini di consumi (-2,7%; Tabella 6.6).

Le analisi delle categorie ATC al IV livello mostrano una diversificazione delle categorie di farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata rispetto a quelle prevalenti nell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 6.5 e 6.6). Gli antiepilettici (e.g., topiramato, levetiracetam, pregabalin, etc.), insieme agli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, sono le prime categorie in termini di spesa tra i farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale erogati in regime di assistenza convenzionata (rispettivamente 4,7 euro e 3,5 euro pro capite). Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina sono anche la prima categoria in termini di consumi (28,1 DDD ogni 1.000 abitanti die). Nella graduatoria della spesa seguono gli altri antidepressivi (e.g. venlafaxina, duloxetina, etc.) con una spesa pro capite di 3,0 euro. Le categorie che hanno evidenziato le più elevate percentuali di crescita dei consumi nel 2015 sono gli "altri farmaci anti-demenza" (>+100%), gli anticolinesterasici (+64,2%), le amidi (+52,5%), le diazepine, oxazepine e tiazepine (+24,7%).

La categoria degli altri antipsicotici (e.g. risperidone, aripiprazolo, paliperidone, etc.) e delle diazepine, oxazepine e tiazepine sono quelle che hanno fatto registrare la maggiore spesa pro capite a fronte dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (rispettivamente 2,8 euro e 0,8 euro pro capite; Tabella 6.6). Inoltre, gli altri antipsicotici presentano un notevole aumento dei consumi (+38,0%) a fronte di un incremento della spesa (+54,7%) per l'acquisto di farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche, includendo diversi nuovi antipsicotici.

Il pregabalin, la duloxetina, e il levetiracetam sono i primi tre principi attivi sul Sistema Nervoso Centrale a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica convenzionata (Tabella 7.2.22), laddove il pregabalin e la duloxetina sono anche gli unici principi attivi di questa categoria a rientrare tra le prime 30 molecole a maggiore impatto sulla spesa convenzionata (Tabella 7.2.20). Invece, sul versante dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche, l'aripiprazolo e il paliperidone rappresentano i primi due principi attivi a maggiore impatto sulla spesa (Tabella 7.2.23); inoltre, l'aripiprazolo è l'unico principio attivo che agisce sul Sistema Nervoso Centrale ad essere ricompreso tra le prime 30 molecole a maggiore impatto sulla spesa dei medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto, con un valore di 76,3 milioni di euro (Tabella 7.5.5).

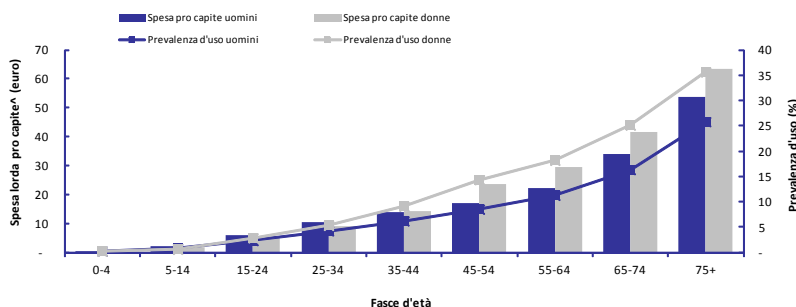
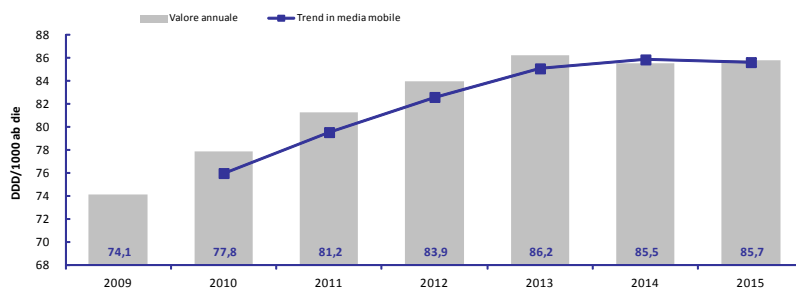
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e di efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto farmaci antidepressivi (Tabella 7.2.12) e per la terapia del dolore (Tabella 7.2.11).

Sul versante dell'appropriatezza nella prescrizione e nell'utilizzazione dei medicinali attivi sul Sistema Nervoso Centrale si rimanda agli approfondimenti trattati nella sezione 4.2, relativamente ai profili prescrittivi nella depressione maggiore, e nella sezione 4.8, per i profili di appropriatezza nell'utilizzazione dei farmaci antidepressivi.

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE**  
SISTEMA NERVOSO CENTRALE

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>1.884,0</b>	<b>(8,5)</b>
Δ% 2015/2014		0,8
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	27,5	37,5
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>85,7</b>	<b>(6,8)</b>
Δ% 2015/2014		0,3
Range regionale DDD/1000 ab die:	69,7	108

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,3	0,3	0,3	0,5	0,4	0,4
5-14	2,0	1,6	1,8	3,4	2,5	3,0
15-24	5,9	5,4	5,6	12,9	12,1	12,6
25-34	10,3	9,0	9,7	25,3	24,0	24,6
35-44	13,8	14,4	14,1	36,2	43,4	39,7
45-54	17,0	23,4	20,2	49,6	75,4	62,6
55-64	22,3	29,3	25,9	62,0	100,7	81,8
65-74	34,0	41,7	38,0	88,9	137,1	114,3
75+	53,6	63,4	59,6	156,6	211,3	190,3

## 6.6 Sangue ed organi emopoietici

Similmente all'anno precedente, i farmaci del sangue ed organi emopoietici si collocano al sesto posto in termini di spesa complessiva e al terzo posto in termini di consumo (assistenza convenzionata e non convenzionata).

Infatti, nel 2015 la spesa farmaceutica complessiva ammonta a 2.122 milioni di euro, mentre le dosi globali utilizzate sono state pari a 269,2 DDD ogni 1.000 abitanti die. Se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, il 65,6% è a carico delle strutture sanitarie pubbliche (1.393 milioni di euro), il 24,9% in regime di assistenza convenzionale (527 milioni di euro) e il residuale 9,4% corrisponde alla spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino (202 milioni di euro) (Tabella 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per farmaci del sangue ed organi emopoietici risulta pari a 34,9 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per farmaci del sangue ed organi emopoietici è stata pari a 1.920 milioni di euro, in aumento rispetto all'anno precedente (+2,7%), così come è stato registrato un incremento dei consumi (+5,5%). In riferimento a un confronto internazionale con i principali Paesi europei, si evidenzia che l'Italia è il Paese con la più bassa incidenza della spesa pubblica e privata per i farmaci del sangue ed organi emopoietici, dispensati attraverso le farmacie territoriali (3,1%; esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero) (Tabella 6.3).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso evidenzia una maggiore prevalenza d'uso all'aumentare dell'età, con un incremento di prescrizione più marcato negli uomini, probabilmente conseguente alle esigenze d'impiego dei medicinali nelle patologie cardio-cerebrovascolari. L'incremento dell'uso dei farmaci del sangue ed organi emopoietici raggiunge i valori massimi di prevalenza negli uomini con più di 74 anni (51,6%) e nelle donne nella medesima fascia di età (46,8%). Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere i livelli massimi di 69,6 euro e 60,0 euro pro capite nella fascia di popolazione più avanzata, rispettivamente tra gli uomini e le donne.

Per quanto concerne l'assistenza farmaceutica convenzionata, la spesa ha registrato una riduzione del -3,8% rispetto al 2014; tale variazione di spesa è dovuta, in particolar modo, ad un aumento del +4,9% dei consumi, ad un lieve calo dei prezzi (-1,3%) e ad un rilevante effetto mix positivo (-7,1%), ovvero sia uno spostamento della prescrizione verso specialità meno costose. Le categorie terapeutiche, che registrano il maggiore impatto di consumo nel 2015, sono l'acido folico e derivati (62,6 DDD/1000 abitanti die) e gli antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina (61,4 DDD/1000 abitanti die). Invece rispetto all'anno precedente, la vitamina B12 (cianocobalamina e derivati) ha mostrato il più alto incremento di spesa (+14,6%) e di consumo (+14,3%) (Tabella 6.5).

I principi attivi della categoria dei farmaci del sangue e degli organi emopoietici compresi tra i primi 30 a maggiore incidenza sulla spesa farmaceutica convenzionata sono l'enoxaparina sodica e l'ASA (acido acetil-salilico) (Tabella 7.2.20); mentre per quanto riguarda le molecole a maggiore incidenza sui consumi, l'acido folico e l'ASA si collocano, rispettivamente, al secondo e quarto posto (Tabella 7.2.21).

Per quanto concerne l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stata registrata una crescita sia della spesa (+5,4%), che dei consumi (+7,7%) rispetto all'anno



2014. La categoria terapeutica al IV livello ATC con impatto di spesa più elevato è quella rappresentata dai fattori della coagulazione del sangue, con una spesa pro capite di 7,3 euro, seguita dagli altri preparati antianemici (e.g. eritropoietine; 4,2 euro pro capite). Parallelamente, tra le categorie terapeutiche più frequentemente utilizzate troviamo gli antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina (7,7 DDD/1000 abitanti die) e le eparine (6,3 DDD/1000 abitanti die) (Tabella 6.6).

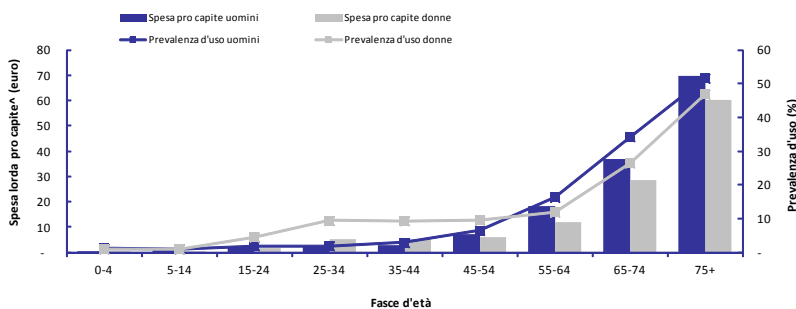
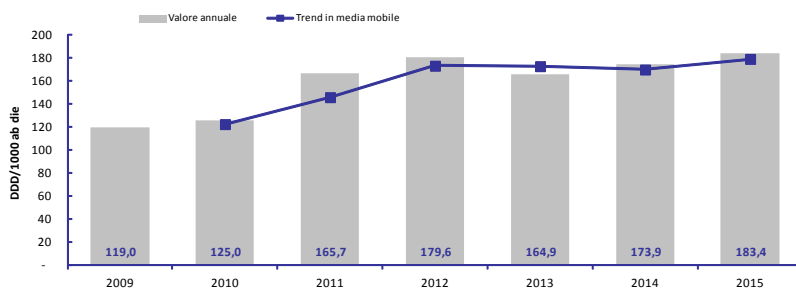
Rimanendo sul versante dell'acquisto delle strutture sanitarie pubbliche, il fattore VIII è il principio attivo della categoria dei fattori della coagulazione, che si colloca al primo posto in termini di spesa pro capite (4,8 euro - Tabella 7.2.23) tra i farmaci del sangue e degli organi emopoietici, così come, è il secondo principio attivo a maggiore impatto tra i primi 30 in ordine decrescente della spesa per i medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto (Tabella 7.5.5). Inoltre, tra i primi 30 principi attivi a maggiore impatto di spesa, nell'ambito dell'assistenza ospedaliera e ambulatoriale, vi sono (in ordine decrescente) il sodio cloruro, l'enoxaparina e l'albumina umana (Tabella 7.6.3). Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti la medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto farmaci anticoagulanti e antiaggreganti (Tabella 7.2.4).

Sul versante dell'appropriatezza nella prescrizione e nell'utilizzazione dei medicinali attivi sul sangue ed organi emopoietici si rimanda agli approfondimenti trattati nella sezione 4.2, relativamente ai profili prescrittivi nella prevenzione della malattia ischemica cardiovascolare. Per una piena valutazione dei risultati relativi al monitoraggio dell'utilizzazione dei farmaci indicati nel trattamento dell'anemia si suggerisce le analisi riportate nelle sezioni 4.10 sui profili di appropriatezza nell'utilizzazione dei farmaci biosimilari dell'eritropoietina e 4.14 sui profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento nell'ambito della trombosi venosa profonda (eparine a basso peso molecolare).

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE  
SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>1.920,0</b>	<b>(8,7)</b>
Δ% 2015/2014	2,7	
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	20,4	45,4
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>183,4</b>	<b>(14,5)</b>
Δ% 2015/2014	5,5	
Range regionale DDD/1000 ab die:	123,3	257,9

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,1	0,1	0,1	1,7	1,2	1,5
5-14	1,0	0,2	0,6	2,8	3,7	3,2
15-24	1,8	1,7	1,8	7,5	25,7	16,3
25-34	2,4	5,0	3,7	9,7	63,2	36,3
35-44	2,9	5,3	4,1	19,5	60,9	40,2
45-54	7,2	6,1	6,7	56,6	64,5	60,5
55-64	18,1	11,9	14,9	157,9	102,5	129,6
65-74	36,9	28,7	32,6	365,0	256,8	307,8
75+	69,6	60,0	63,7	707,3	596,2	638,8

## 6.7 Apparato respiratorio

Nel 2015 la spesa per i farmaci dell'apparato respiratorio si colloca al settimo posto in termini di spesa e al quinto posto in termini di consumo. In particolare, la spesa farmaceutica complessiva ammonta a 1.838 milioni di euro, mentre le dosi consumate sono 93,9 DDD ogni 1.000 abitanti die. Se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, il 56,8% della spesa è a carico del SSN in regime convenzionale (1.045 milioni di euro), il 38,8% è stata la spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino (714 milioni di euro) e il residuale 4,3% è relativo all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (79 milioni di euro) (Tabella 6.1 e 6.2).

La spesa pro capite totale per i farmaci dell'apparato respiratorio risulta pari a 30,2 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per farmaci dell'apparato respiratorio è stata di 1.124 milioni di euro, in aumento del +1,8% rispetto all'anno precedente; al contrario i consumi hanno registrato una lieve riduzione del -0,9%, in linea con l'andamento degli ultimi tre anni.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, l'Italia si colloca al quarto posto della distribuzione dei Paesi europei con la più alta incidenza della spesa pubblica e privata per farmaci dell'apparato respiratorio (12,4%; esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), dopo Inghilterra (17,9%), Spagna (15,2%) e Belgio (13,4%) (Tabella 6.3).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma l'incremento dell'uso dei farmaci dell'apparato respiratorio nelle fasce d'età estreme; infatti, le più alte prevalenze si riscontrano nei bambini al di sotto dei 5 anni (30,6%) e negli individui con età maggiore di 74 anni (20,1%), in questi ultimi imputabile al trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Non vi sono differenze rilevanti tra i due sessi, anche se la prevalenza risulta lievemente superiore nelle donne, ad eccezione delle fasce d'età estreme. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN varia con l'età dei pazienti, fino a raggiungere i livelli massimi di 67,3 euro e 33,7 euro pro capite nella fascia d'età con più di 74 anni, rispettivamente negli uomini e nelle donne.

Nell'ambito dell'assistenza convenzionata, la spesa registra un andamento temporale costante (+0,1%) rispetto al 2014; tale plateau è dovuto ad una condizione di equilibrio tra una leggera diminuzione delle quantità consumate (-0,9%) e dei prezzi (-0,6%), compensata da un lieve spostamento delle prescrizioni verso le specialità più costose (+1,6%). Scendendo nel dettaglio delle categorie terapeutiche al IV livello ATC, la classe degli adrenergici ed altri antiasmatici (e.g. formoterolo/salmeterolo in associazione a cortisonici, ecc.) è quella con il valore più elevato sia nei termini di spesa (8,0 euro pro capite) che di consumo (11,2 DDD/1000 abitanti die) (Tabella 6.5). Per quanto riguarda le analisi sulle molecole presenti tra i primi 30 principi attivi a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica convenzionata, troviamo al terzo posto il salmeterolo e altri antiasmatici, seguito dal tiotropio (quattordicesimo posto) e il formoterolo in associazione con altri antiasmatici al ventesimo posto (Tabella 7.2.20).

Invece, sul versante delle strutture sanitarie pubbliche, è stato registrato un incremento significativo della spesa (+32,1%), a fronte di una lieve riduzione dei consumi (-1,2%) rispetto all'anno 2014.

La categoria di farmaci attivi sul sistema respiratorio a maggiore incidenza sulla spesa delle strutture sanitarie pubbliche è rappresentata dagli altri antiasmatici per uso sistemico (e.g. surfactanti, stimolanti respiratori; con un valore di 0,4 euro pro capite) e in particolare, per questa categoria si registra sia un incremento in termini di spesa (+22,4%), che di consumi (+17,1%), rispetto all'anno precedente. Nessun principio attivo appartenente ai farmaci attivi sull'apparato respiratorio risulta compreso tra i primi 30 a maggiore incidenza sulla spesa dei medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto e dei medicinali consumati in ambito ospedaliero (Tabella 7.5.5 e 7.6.3).

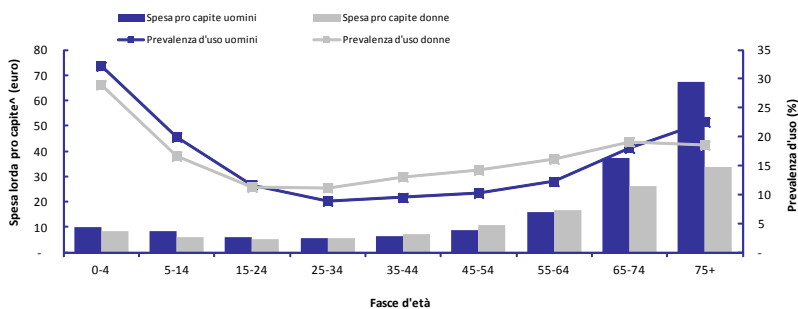
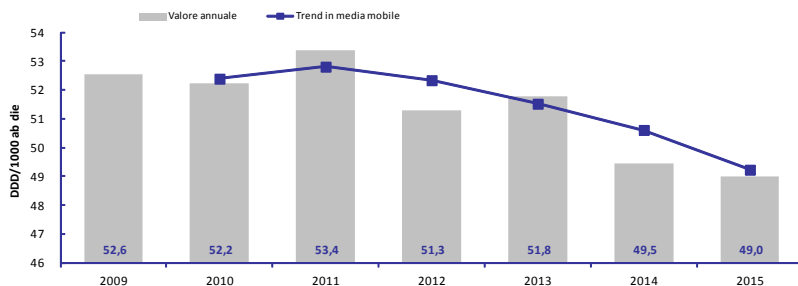
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti la medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto i farmaci antiasmatici (Tabella 7.2.13).

Sul versante dell'appropriatezza nella prescrizione e nell'utilizzazione dei medicinali attivi sull'apparato respiratorio si rimanda agli approfondimenti trattati nella sezione 4.2 e 4.6, relativamente ai profili prescrittivi e di appropriatezza nell'utilizzazione dei farmaci per il trattamento delle sindromi ostruttive respiratorie.

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE**  
**APPARATO RESPIRATORIO**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>1.124,0</b>	<b>(5,1)</b>
Δ% 2015/2014		1,8
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	14,6	24,4
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>49,0</b>	<b>(3,9)</b>
Δ% 2015/2014		-0,9
Range regionale DDD/1000 ab die:	36,6	68,4

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	10,1	8,4	9,2	33,5	27,7	30,7
5-14	8,2	6,0	7,1	30,0	21,1	25,7
15-24	6,0	5,2	5,5	25,8	21,5	23,8
25-34	5,5	5,7	5,5	20,1	21,3	20,8
35-44	6,3	7,3	6,8	21,6	26,4	24,0
45-54	8,7	10,6	9,7	27,1	35,3	31,2
55-64	16,0	16,6	16,3	40,7	46,6	43,8
65-74	37,2	26,1	31,3	83,3	68,5	75,5
75+	67,3	33,7	46,6	155,5	88,4	114,2

## 6.8 Sistema genito-urinario e ormoni sessuali

Nel 2015 la spesa per i farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali si colloca all'ottavo posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 1.311 milioni di euro e al settimo posto in termini di consumi (82,4 DDD ogni 1.000 abitanti die); se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, il 58,2% coincide con la spesa privata direttamente sostenuta dal cittadino (762 milioni di euro), il 32,6% è a carico del SSN in regime convenzionale (427 milioni di euro) ed il residuale 9,2% sostenuto dalle strutture sanitarie pubbliche (121 milioni di euro) (Tabella 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per farmaci genito-urinario e ormoni sessuali è pari a 21,6 euro (figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, quella per farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali è pari a 548 milioni di euro, in aumento del +2,7% rispetto all'anno precedente, associata ad un lieve incremento dei consumi del +0,4%.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3), si evidenzia che l'Italia è seconda per incidenza di spesa pubblica e privata per farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (7,0%; esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), dopo la Spagna (7,8%).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma un impiego pressoché esclusivo di questa classe di farmaci nelle donne nelle fasce di età comprese tra i 15 e 64 anni, giustificabile con l'uso dei preparati ormonali. Invece, a partire dai 55 anni e con l'aumento dell'età si osserva un netto spostamento dell'utilizzazione di questi medicinali verso gli uomini, essenzialmente per il trattamento dell'ipertrofia prostatica. La prevalenza dell'uso di questi farmaci negli uomini con più di 74 anni arriva a circa il 31,2% della popolazione in questa fascia d'età. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 63,5 euro pro capite negli uomini con più di 74 anni, a fronte di livelli massimi nelle donne nella fascia di età compresa tra 35 e 44 anni di 10,2 euro pro capite.

Per l'assistenza convenzionata, la spesa dei farmaci del sistema genito-urinario registra un incremento del +1,4% rispetto al 2014 e tale variazione risulta dalla combinazione di una riduzione dei prezzi (-0,9%) e da un effetto mix negativo (+2,3%), mentre le quantità rimangono invariate (Tabella 6.5). Per quanto riguarda, invece, l'analisi dei farmaci del sistema genito-urinario acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, i dati evidenziano una crescita della spesa rispetto al 2014 (+7,4%) ed un incremento dei consumi (+10,2%; Tabella 6.6).

Nel contesto dell'assistenza farmaceutica convenzionata, la categoria terapeutica più frequentemente utilizzata è rappresentata dagli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici (23,4 DDD ogni 1.000 abitanti die); invece, in termini di spesa, le prime due categorie sono rappresentate dagli inibitori della testosterone 5-alfa- reduttasi (3,0 euro pro capite) e dagli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici (2,7 euro pro capite - Tabella 6.5). Sul versante della spesa delle strutture sanitarie pubbliche, le gonadotropine per il trattamento dell'infertilità rappresentano la categoria a maggiore incidenza sulla spesa (1,3 euro pro capite), mentre i farmaci usati nella disfunzione erettile rappresentano la categoria a maggiore incremento di spesa rispetto all'anno precedente (+15,1%; Tabella 6.6).

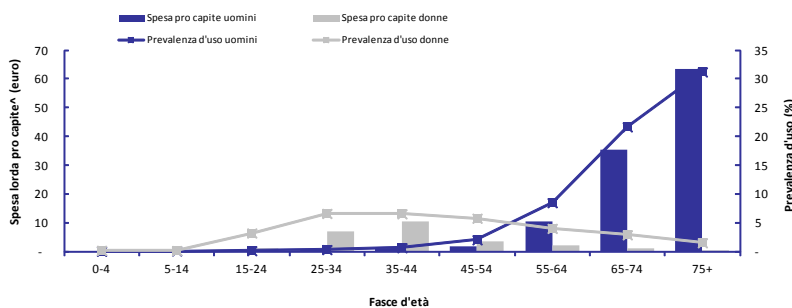
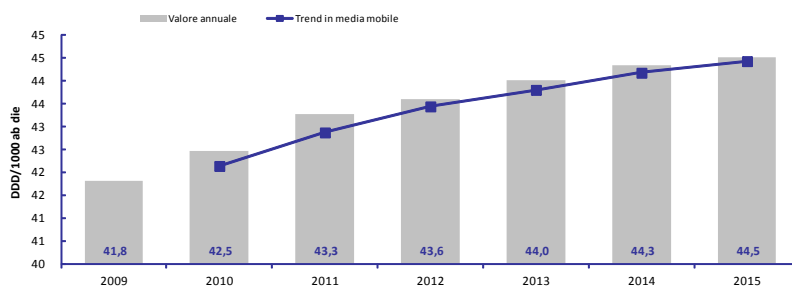
La dutasteride è l'unico principio attivo appartenente a questa categoria di farmaci compreso tra i primi 30 a maggiore incidenza sulla spesa farmaceutica convenzionata (Tabella 7.2.20). Nessun principio attivo è presente tra i primi 30 principi attivi per spesa sia dei farmaci in distribuzione diretta e per conto, sia di quelli consumati in ambito ospedaliero (Tabella 7.5.5 e 7.6.3).

Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto farmaci per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (Tabella 7.2.7).

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE**  
**SISTEMA GENITO-URINARIO E ORMONI SESSUALI**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>548,0</b>	<b>(2,5)</b>
Δ% 2015/2014		2,7
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	7,3	10,2
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>44,5</b>	<b>(3,5)</b>
Δ% 2015/2014		0,4
Range regionale DDD/1000 ab die:	38,1	54,1

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1
5-14	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
15-24	0,3	1,1	0,7	0,4	14,2	7,1
25-34	0,9	6,9	3,8	1,0	28,0	14,4
35-44	1,0	10,2	5,6	2,1	32,2	17,0
45-54	1,8	3,5	2,6	10,3	29,8	20,1
55-64	10,4	2,1	6,1	68,0	20,7	43,7
65-74	35,2	1,0	17,1	218,7	11,6	109,3
75+	63,5	0,5	24,7	400,5	5,1	157,0



## 6.9 Apparato muscolo-scheletrico

Nel 2015 la spesa per i farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico si colloca al nono posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 1.257 milioni di euro e al sesto posto in termini di consumi (86,7 DDD ogni 1.000 abitanti die); se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, il 61,4% coincide con la spesa privata direttamente sostenuta dal cittadino (771 milioni di euro), il 33,6% è a carico del SSN in regime convenzionale (423 milioni di euro) ed il residuale 5,0% è sostenuto dalle strutture sanitarie pubbliche (63 milioni di euro) (Tabelle 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico è pari a 20,7 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per i farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico è risultata pari a 486 milioni di euro, in riduzione del -4,0% rispetto all'anno precedente, contestualmente alla contrazione dei consumi del -2,4%, in linea con il trend costruito sulla base dei consumi degli ultimi 3 anni.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3), si evidenzia che l'Italia è quello con la più alta incidenza della spesa pubblica e privata per i farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico (5,1%; esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), seconda solo al Portogallo (5,8%).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma il costante incremento dell'uso dei farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico al crescere dell'età per entrambi i sessi. La prevalenza d'uso nelle donne si mantiene costantemente superiore a quella negli uomini e nella fascia di età con più di 74 anni arriva al 40,6%. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 27,1 euro pro capite nelle donne con più di 74 anni, con una netta differenza rispetto alla spesa pro capite degli uomini nella medesima fascia di età (13,4 euro), verosimilmente attribuibile alla maggiore frequenza dell'uso di bifosfonati nelle donne per il trattamento dell'osteoporosi.

Per l'assistenza convenzionata, la spesa dei farmaci del sistema muscolo-scheletrico registra un decremento del -6,5% rispetto al 2014 e tale variazione della spesa è dovuta ad una riduzione delle quantità consumate (-3,9%), ad una riduzione dei prezzi (-2,7%) e ad un effetto mix positivo (-0,1%) (Tabella 6.5). Per quanto riguarda, invece, l'analisi dei farmaci del sistema muscolo-scheletrico acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, i dati evidenziano un aumento della spesa rispetto al 2014 (+16,7%) ed un incremento dei consumi (+17,6%; Tabella 6.6). Nel contesto dell'assistenza farmaceutica convenzionata, la categoria ATC al IV livello a maggiore incidenza sulla spesa è rappresentata dai bifosfonati (1,4 euro pro capite), seguita dai coxib (1,3 euro pro capite - Tabella 6.5). Sul versante della spesa delle strutture sanitarie pubbliche, gli "altri farmaci che agiscono sulla mineralizzazione" rappresentano la categoria a maggiore incidenza sulla spesa (0,5 euro pro capite), costituendo il 46,3% della spesa relativa ai medicinali attivi sull'apparato muscolo-scheletrico.

Nessun principio attivo appartenente alla categoria dei farmaci del sistema muscolo-scheletrico risulta compreso tra i primi 30 a maggiore incidenza sulla spesa per l'assistenza farmaceutica convenzionata (Tabella 7.2.20) e in distribuzione diretta e per conto (Tabella 7.5.5). Nessun principio attivo appartenente a questa categoria si colloca tra i primi 30 a

maggior incidenza sulla spesa dei medicinali consumati in ambito ospedaliero (Tabella 7.6.3).

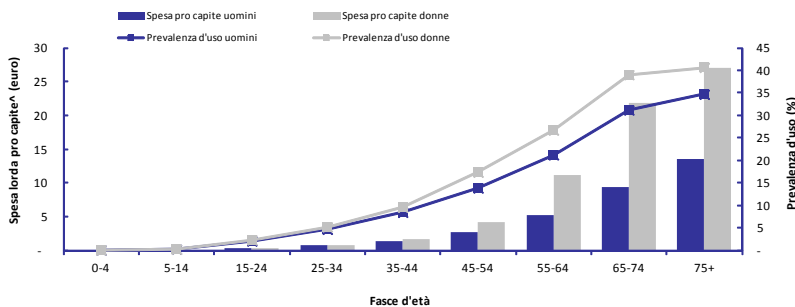
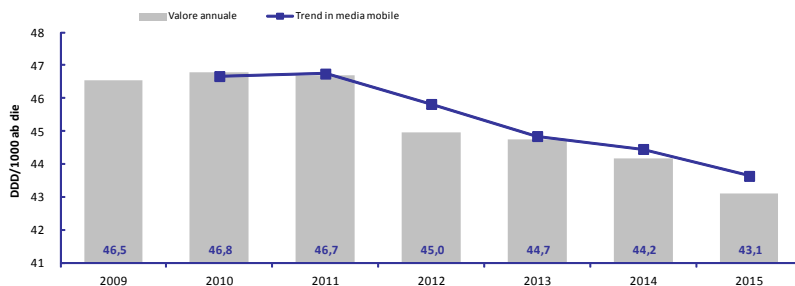
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti la medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto farmaci antinfiammatori non steroidei (Tabella 7.2.9) e quelli per il trattamento dell'osteoporosi (Tabella 7.2.10).

Sul versante dell'appropriatezza nell'utilizzazione dei medicinali attivi sull'apparato muscolo-scheletrico si rimanda all'approfondimento trattato nella sezione 4.7, relativo ai farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE**  
**APPARATO MUSCOLO SCHELETRICO**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>486,0</b>	<b>(2,2)</b>
Δ% 2015/2014		-4,0
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	5,4	12,7
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>43,1</b>	<b>(3,4)</b>
Δ% 2015/2014		-2,4
Range regionale DDD/1000 ab die:	31,4	67,3

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5-14	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2
15-24	0,3	0,3	0,3	1,7	1,7	1,7
25-34	0,7	0,7	0,7	4,0	4,3	4,2
35-44	1,4	1,6	1,5	8,6	9,3	8,9
45-54	2,7	4,2	3,5	18,4	23,2	20,8
55-64	5,3	11,2	8,3	37,1	56,6	47,1
65-74	9,3	21,9	16,0	71,5	112,9	93,3
75+	13,4	27,1	21,8	109,6	158,5	139,8

## 6.10 Dermatologici

Nel 2015 la spesa per i farmaci dermatologici si colloca al decimo posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 684 milioni di euro e al decimo posto in termini di consumi (48,7 DDD ogni 1.000 abitanti die); se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, l'88,6% coincide con la spesa privata direttamente sostenuta dal cittadino (606 milioni di euro), l'8,4% è a carico del SSN in regime convenzionale (57 milioni di euro) ed il residuale 3,1% è a carico delle strutture sanitarie pubbliche (21 milioni di euro) (Tabelle 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per farmaci dermatologici è pari a 11,3 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per i farmaci dermatologici è risultata pari a 78 milioni di euro, in calo del -4,0% rispetto all'anno precedente, a fronte di una riduzione rilevante dei consumi del -17,8%, in linea con il trend costruito sulla base dei consumi degli ultimi 3 anni.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3), si evidenzia che l'Italia è quello con la più alta incidenza della spesa pubblica e privata per farmaci dermatologici (4,2%; esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), seconda solo all'Inghilterra (6,0%).

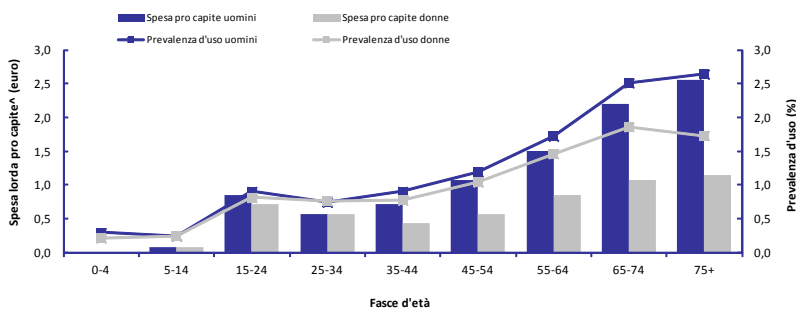
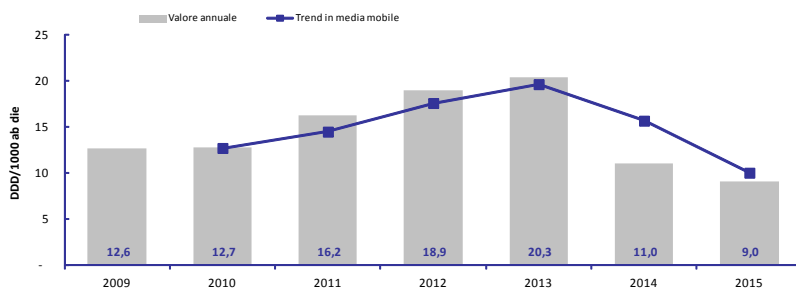
L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso evidenzia un incremento nei consumi piuttosto lineare negli uomini al crescere dell'età, ed in particolar modo per i soggetti con più di 74 anni, mentre nelle donne si osserva una lieve riduzione nella fascia d'età compresa tra i 25 e 44 anni, seguita da una progressiva crescita nelle fasce di età successive, fino ai 74 anni. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 2,6 euro pro capite negli uomini con più di 74 anni.

Per l'assistenza convenzionata la spesa registra un decremento del -4,5% rispetto al 2014 e tale variazione è dovuta ad una riduzione dei consumi (-6,0%), ad un calo dei prezzi (-5,4%) e ad un effetto mix negativo (+7,4%; Tabella 6.5). Le categorie ATC al IV livello di farmaci dermatologici che maggiormente incidono sulla spesa farmaceutica convenzionata sono gli "altri antipsoriasici per uso topico", in particolare il calcipotriolo in associazione (Tabella 6.5 e Tabella 7.2.22). Nell'ambito dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, si registra una riduzione sia della spesa (-2,6%) che dei consumi (-21,2%). La sottocategoria a maggior impatto sulla spesa è rappresentata dagli altri cicatrizzanti, che incidono per il 25,8% sulla spesa dell'intera classe.

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE  
DERMATOLOGICI**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>78,0</b>	<b>(0,4)</b>
Δ% 2015/2014		-4,0
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	1,1	1,6
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>9,0</b>	<b>(0,7)</b>
Δ% 2015/2014		-17,8
Range regionale DDD/1000 ab die:	5,3	14,8

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,1
5-14	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2
15-24	0,9	0,7	0,8	1,7	1,3	1,5
25-34	0,6	0,6	0,6	1,4	1,2	1,3
35-44	0,7	0,4	0,6	1,9	1,2	1,5
45-54	1,1	0,6	0,9	2,8	1,6	2,1
55-64	1,5	0,9	1,1	3,9	2,5	3,2
65-74	2,2	1,1	1,6	5,5	3,2	4,3
75+	2,6	1,1	1,7	6,5	3,4	4,6

## 6.11 Organi di senso

Nel 2015 la spesa per i farmaci appartenenti alla categoria degli organi di senso si colloca all'undicesimo posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 656 milioni di euro e al nono posto in termini di consumi (50,2 DDD ogni 1.000 abitanti die); se si considera la distribuzione della spesa in funzione della diversa modalità di erogazione, il 46,3% coincide con la spesa privata sostenuta direttamente dal paziente (304 milioni di euro), il 34,8% è a carico del SSN in regime di assistenza convenzionale (228 milioni di euro) ed il residuale 18,9% è la spesa sostenuta dalle strutture sanitarie pubbliche (124 milioni di euro) (Tabelle 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per farmaci appartenenti alla categoria degli organi di senso è pari a 10,8 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per questa categoria di farmaci è pari a 353 milioni di euro, in crescita del +6,1% rispetto all'anno precedente, parallelamente ad una lieve riduzione dei consumi del -0,6%, in linea con il trend costruito sulla base dei consumi degli ultimi 3 anni.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3), si evidenzia che l'Italia è quello con la più alta incidenza della spesa pubblica e privata per farmaci per gli organi di senso (3,6%; esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), dopo la Francia (4,3%).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma un utilizzo marginale di questi farmaci fino all'età di 55 anni, per raggiungere una prevalenza d'uso del 7,4% dopo i 74 anni. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 12,9 euro pro capite nella fascia d'età con più di 74 anni, con una leggera prevalenza di spesa per gli uomini.

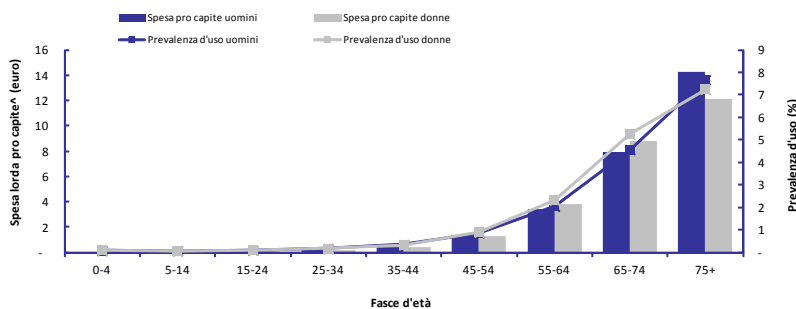
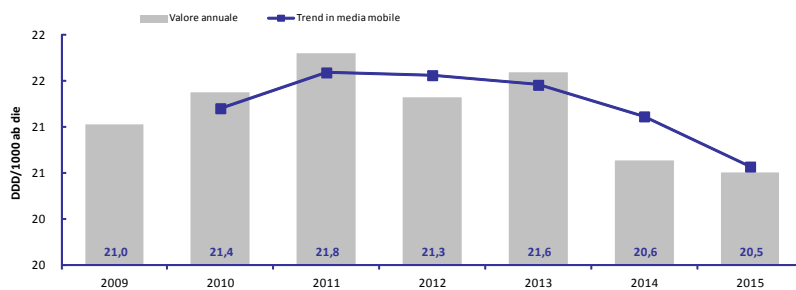
Per l'assistenza convenzionata, la spesa per medicinali degli organi di senso conferma un incremento del +2,5% rispetto al 2014 e tale risultato deriva dalla combinazione di una lieve crescita delle quantità consumate (+0,2%) e di una lieve riduzione dei prezzi (-0,2%), parallelamente ad un effetto mix negativo (+2,6%; Tabella 6.5). Per quanto riguarda, invece, l'analisi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, i dati evidenziano una crescita della spesa rispetto al 2014 (+13,3%) e una riduzione dei consumi (-7,6%; Tabella 6.6).

La categoria terapeutica a maggiore incidenza sulla spesa farmaceutica convenzionata è rappresentata dai beta-bloccanti, nell'ambito dei quali il timololo in associazione è il principio attivo più utilizzato e anche l'unico principio attivo tra i farmaci per gli organi di senso ad essere incluso tra i primi 30 a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica convenzionata (Tabelle 6.5, 7.2.22 e 7.2.20). Invece, sul versante della spesa delle strutture sanitarie pubbliche, oltre l'80% della spesa di questa categoria è attribuibile alle sostanze di antineovascolarizzazione, ossia ai farmaci per il trattamento della degenerazione maculare senile, il cui consumo continua a registrare un aumento (+16,5%; Tabella 6.6). Tra gli antineovascolarizzanti, il ranibizumab è il principio attivo con l'incidenza maggiore sugli acquisti delle strutture sanitarie pubbliche ed anche l'unico principio attivo tra i farmaci per gli organi di senso ad essere incluso tra i primi 30 a maggior incidenza sulla spesa dei medicinali consumati in ambito ospedaliero, con 46,5 milioni di euro (Tabelle 6.6, 7.2.23 e 7.6.3).

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE  
ORGANI DI SENSO**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>353,0</b>	<b>(1,6)</b>
Δ% 2015/2014		6,1
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	4,6	7,5
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>20,5</b>	<b>(1,6)</b>
Δ% 2015/2014		-0,6
Range regionale DDD/1000 ab die:	15,4	27,7

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1
5-14	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2
15-24	0,1	0,1	0,1	0,5	0,4	0,4
25-34	0,2	0,1	0,2	1,1	0,9	1,0
35-44	0,4	0,4	0,4	2,6	1,9	2,2
45-54	1,4	1,3	1,3	7,5	6,6	7,0
55-64	3,4	3,8	3,6	19,1	20,0	19,6
65-74	7,9	8,8	8,4	45,9	49,4	47,7
75+	14,2	12,1	12,9	92,7	79,8	84,8

## 6.12 Vari

Nel 2015 la spesa farmaceutica per i farmaci "Vari" si colloca al dodicesimo posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 580 milioni di euro e al tredicesimo posto in termini di consumi (3,4 DDD ogni 1.000 abitanti die); se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, l'81,6% è a carico delle strutture sanitarie pubbliche (473 milioni di euro), l'11,2% è a carico del SSN in regime convenzionale (65 milioni di euro) e il residuale 7,2% coincide con la spesa privata direttamente sostenuta dal cittadino (42 milioni di euro) (Tabelle 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per i farmaci vari è pari a 9,5 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per farmaci vari è risultata pari a 538 milioni di euro, in calo del -7,2% rispetto all'anno precedente, parallelamente ad una riduzione dei consumi del -25,8%, in linea rispetto al trend costruito sulla base dei consumi degli ultimi 5 anni.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3) si evidenzia che l'Italia si colloca in una posizione intermedia con un'incidenza dello 0,4% sulla spesa pubblica e privata per farmaci appartenenti alla categoria "vari" (esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), insieme a Grecia e Spagna.

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso evidenzia un utilizzo marginale di questi farmaci fino all'età di 55 anni per entrambi i sessi, seguito da una progressiva crescita con l'età, maggiore nel caso degli uomini, fino a raggiungere una prevalenza d'uso del 2,2% per gli uomini e di 1,7% per le donne dopo i 74 anni. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 10,2 euro pro capite negli uomini con più di 74 anni.

Per l'assistenza convenzionata la spesa registra un calo del -1,3% rispetto al 2014 e tale variazione di spesa è dovuta ad un calo dei prezzi (-8,9%), bilanciato da un aumento dei consumi (+22,7%) e da un effetto mix negativo (+4,6% - Tabella 6.5). Per quanto riguarda, invece, l'analisi dei farmaci di questa categoria acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, i dati evidenziano una riduzione sia della spesa rispetto al 2014 (-8,0%), sia dei consumi (-27,4%) (Tabella 6.6).

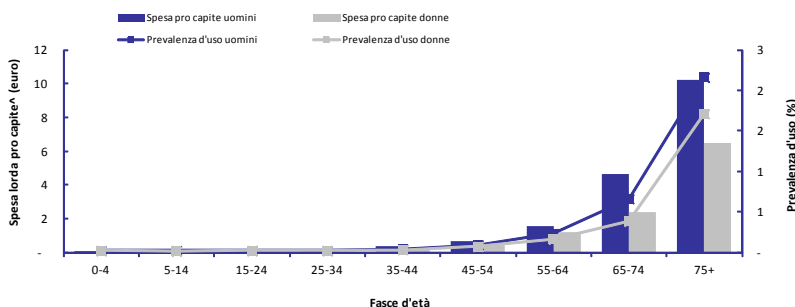
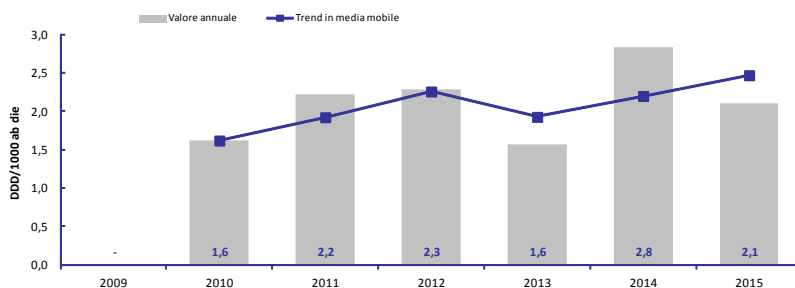
Nel contesto dell'assistenza farmaceutica convenzionata, la categoria terapeutica che si colloca al primo posto in termini di spesa è quella dei gas medicali (0,9 euro pro capite), seguita dai farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia (0,1 euro pro capite). Anche sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, la categoria terapeutica a maggiore incidenza è rappresentata dai gas medicali (3,4 euro pro capite), seguiti dalle sostanze chelanti del ferro (1,2 euro pro capite) (Tabelle 6.5 e 6.6). Tali categorie insieme incidono per quasi il 60% sulla spesa dell'intera classe. L'ossigeno è quello che maggiormente impatta sia sulla spesa delle strutture sanitarie pubbliche che sulla spesa convenzionata, rispettivamente con un'incidenza del 43,9% e dell'87,5% (Tabella 7.2.22 e 7.2.23). Deferasirox, appartenente alla categoria delle sostanze chelanti del ferro, compare tra i primi 30 principi attivi a maggior incidenza sulla spesa dei farmaci erogati in distribuzione diretta e per conto con una spesa di 63,5 milioni di euro (Tabella 7.5.5).



**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE  
VARI**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>538,0</b>	<b>(2,4)</b>
Δ% 2015/2014		-7,2
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	5,6	13,8
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>2,1</b>	<b>(0,2)</b>
Δ% 2015/2014		-25,8
Range regionale DDD/1000 ab die:	1,1	3,9

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
5-14	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
15-24	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
25-34	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
35-44	0,4	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1
45-54	0,6	0,4	0,5	0,1	0,1	0,1
55-64	1,6	1,2	1,4	0,3	0,2	0,2
65-74	4,6	2,3	3,4	0,5	0,2	0,4
75+	10,2	6,5	7,9	0,9	0,3	0,5

### 6.13 Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali

Nel 2015 la spesa per i preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali, si colloca al tredicesimo posto in termini di spesa farmaceutica complessiva con 569 milioni di euro e all'ottavo posto in termini di consumi (52,7 DDD ogni 1.000 abitanti die); se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, il 53,5% è sostenuto dalle strutture sanitarie pubbliche (304 milioni di euro), il 31,1% è a carico del SSN a fronte dell'erogazione in regime di assistenza convenzionale (177 milioni di euro) e il residuale 15,4% è la spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino (88 milioni di euro; Tabelle 6.1 e 6.2). La spesa pro capite totale per i preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali, è pari a 9,4 euro (Figura 6.1).

In termini di spesa e di consumi erogati a carico del SSN, la spesa per questa categoria è risultata pari a 481 milioni di euro in riduzione del -1,4% rispetto all'anno precedente, contemporaneamente ad un aumento dei consumi del +1,2%, in linea con il trend costruito sulla base dei consumi degli ultimi 6 anni.

Per i medicinali dispensati attraverso le farmacie territoriali, ad un confronto con i Paesi europei (Tabella 6.3), si evidenzia che l'Italia è quello con la più bassa incidenza della spesa pubblica e privata per preparati ormonali sistemici (1,2%; esclusa la quota di spesa erogata in ambito ospedaliero), seconda dopo il Portogallo (0,7%).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e sesso conferma un crescente uso di questa categoria di medicinali a partire dai 35 anni di età sia per le donne che per gli uomini. Tuttavia, la prevalenza di utilizzazione rimane costantemente superiore nelle donne rispetto agli uomini, con l'eccezione della fascia di età inferiore ai 14 anni, verosimilmente giustificabile con la tendenza al precoce utilizzo di corticosteroidi e al trattamento dell'ipotiroidismo subclinico già dall'età pediatrica. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 9,2 euro pro capite nelle donne con più di 74 anni.

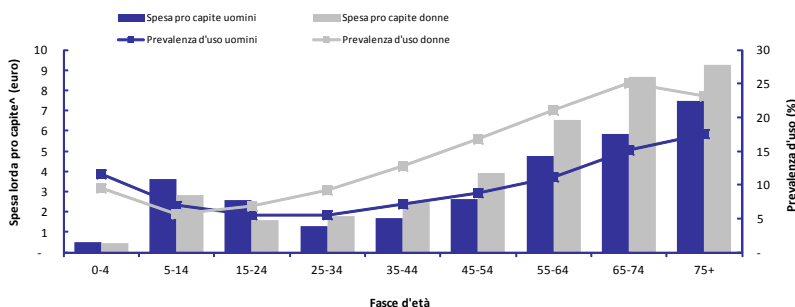
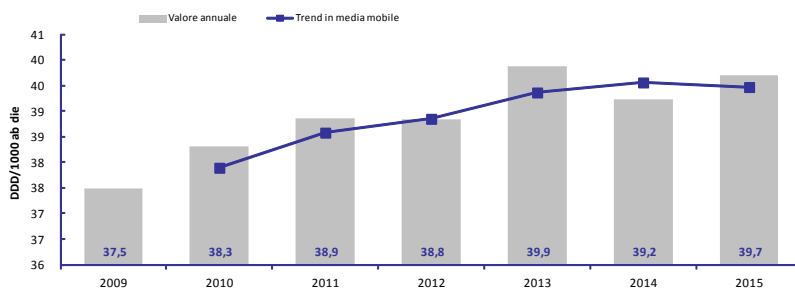
Nel contesto dell'assistenza farmaceutica convenzionata, la spesa registra una riduzione del -7,2% rispetto al 2014, dovuta a un calo dei prezzi (-3,0%) e ad un effetto mix positivo (-5,0%), bilanciati parzialmente da un lieve incremento dei consumi (+0,7% - Tabella 6.5). Le categorie terapeutiche più frequentemente utilizzate sono rappresentate dagli ormoni tiroidei e dai glicocorticoidi (19,5 e 13,0 DDD ogni 1.000 abitanti die; Tabella 6.5); in termini di spesa, le prime due categorie sono costituite sempre dai glicocorticoidi (1,4 euro pro capite), seguiti dagli ormoni tiroidei (0,8 euro pro capite; Tabella 6.5). Per quanto riguarda, invece, l'analisi dei farmaci di questa categoria acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, i dati evidenziano una crescita della spesa (+2,2%) e dei consumi (+4,0%) rispetto al 2014 (Tabella 6.6). Nel medesimo contesto, la categoria ATC al IV livello relativa a somatotropina ed analoghi è quella a maggiore incidenza in termini di spesa (1,5 euro pro capite), mentre la categoria terapeutica dei glicocorticoidi è quella a maggior consumo (4,4 DDD ogni 1.000 abitanti die; Tabella 6.6).

La somatotropina è l'unico principio attivo di questa categoria terapeutica che risulta tra i primi 30 a maggiore incidenza sulla spesa dei medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto (Tabella 7.5.5). L'octreotide è al secondo posto per spesa tra i farmaci a brevetto scaduto acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 7.3.5).

**PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE**  
**PREPARATI ORMONALI SISTEMICI, ESCLUSI ORMONI SESSUALI**

<b>Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)</b>	<b>481,0</b>	<b>(2,2)</b>
Δ% 2015/2014		-1,4
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	6,1	10,1
<b>DDD/1000 ab die (% sul totale)</b>	<b>39,7</b>	<b>(3,1)</b>
Δ% 2015/2014		1,2
Range regionale DDD/1000 ab die:	27,8	49,4

\*Spesa convenzionata e spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età della spesa e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2015

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	uomini	donne	totale	uomini	donne	totale
0-4	0,5	0,4	0,5	2,7	2,1	2,3
5-14	3,6	2,8	3,3	3,9	3,3	3,6
15-24	2,6	1,6	2,1	5,8	8,6	7,1
25-34	1,3	1,8	1,5	7,2	18,2	12,7
35-44	1,7	2,5	2,1	10,9	30,5	20,7
45-54	2,6	3,9	3,3	17,5	50,0	33,8
55-64	4,8	6,5	5,7	26,7	70,3	49,1
65-74	5,8	8,7	7,4	40,8	87,7	65,5
75+	7,5	9,2	8,5	55,3	83,7	72,8

**Tabella 6.5.** Effetto consumi, prezzi e “mix” sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN

(per ogni categoria ATC sono stati inclusi i sottogruppi terapeutici in ordine decrescente di spesa, fino al valore di spesa pro capite di 0,10 euro)

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/1.000 ab die	Δ% 15-14				Δ% Costo medio DDD
				Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
<b>Italia</b>		<b>178,3</b>	<b>1.114,9</b>	<b>-1,1</b>	<b>1,7</b>	<b>-1,9</b>	<b>-0,9</b>	<b>-2,8</b>
<b>C- Sistema cardiovascolare</b>		<b>55,7</b>	<b>465,6</b>	<b>-1,2</b>	<b>-0,3</b>	<b>-1,9</b>	<b>1,1</b>	<b>-0,9</b>
Inibitori della HMG CoA reductasi		10,5	67,6	-1,1	2,6	-0,4	-3,2	-3,6
Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici		6,1	38,5	-7,3	-2,3	-6,2	1,1	-5,1
Antagonisti dell'angiotensina II, non ass.		6,0	55,5	-0,1	-0,1	-0,9	0,9	-0,0
Derivati diidropiridinici		4,5	51,5	-4,4	-2,4	-2,1	0,0	-2,0
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non ass.		4,3	87,3	-3,6	-1,5	-1,1	-1,0	-2,1
Betabloccanti, selettivi		3,9	35,9	3,8	1,5	-0,8	3,0	2,2
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e diuretici		3,4	23,8	-5,0	-4,3	-1,1	0,4	-0,7
Altri ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti		2,9	5,5	0,2	11,7	-8,9	-1,4	-10,3
Inibitori HMG CoA reductasi c/altri modificatori dei lipidi		2,7	3,6	4,0	2,4	-0,1	1,6	1,5
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e calcioantagonisti		1,5	8,0	19,4	20,5	-0,0	-0,9	-0,9
Nitrati organici		1,3	12,4	-12,1	-10,8	-1,5	0,1	-1,4
Antagonisti dell'angiotensina II associati a calcio-antagonisti		1,2	3,6	30,2	31,6	-1,2	0,1	-1,1
Bloccanti dei recettori alfa adrenergici		1,2	7,5	-1,1	-1,2	-0,1	0,1	0,0
Antiarritmici, classe IC		0,9	4,6	2,9	-0,0	-0,5	3,5	3,0
Sulfonamidi, non ass.(diuretici ad azione diuretica maggiore)		0,9	25,7	1,1	1,7	-0,1	-0,4	-0,5
Bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici		0,7	3,8	-5,3	-4,9	-0,0	-0,3	-0,3
Betabloccanti selettivi e tiazidi		0,6	4,4	16,7	15,0	0,6	0,9	1,5
Antagonisti dell'aldosterone		0,5	3,2	-2,5	-0,3	-3,9	1,8	-2,2
Fibrati		0,4	2,5	-0,6	0,5	-0,0	-1,1	-1,1
Agonisti dei recettori dell'imidazolina		0,3	1,9	-8,2	-4,8	-3,8	0,4	-3,5
Antiarritmici, classe III		0,3	3,0	-2,1	-1,0	-0,1	-1,0	-1,1
Derivati benzotiazepinici		0,3	1,5	-15,0	-8,0	-7,3	-0,4	-7,6
Altri preparati cardiaci		0,2	0,2	-12,0	-4,3	-4,2	-4,0	-8,0
Derivati fenilalchilaminici		0,2	1,7	-9,4	-8,7	-0,0	-0,8	-0,8
Betabloccanti selettivi ed altri diuretici		0,2	2,3	-5,4	-5,5	-0,0	0,1	0,1
Diuretici ad azione diuretica minore e farmaci risparmiatori di potassio		0,2	3,1	-6,6	-6,6	-0,0	0,1	0,1
Betabloccanti, non selettivi		0,1	1,6	-2,3	-2,4	-0,6	0,7	0,1
Diuretici ad azione diuretica maggiore e farmaci risparmiatori di potassio		0,1	0,7	-3,2	-3,3	-0,0	0,0	0,0
Inibitori della renina		0,1	0,4	-20,3	-19,2	-2,3	1,0	-1,4
Glicosidi digitalici		0,1	2,3	-10,5	-10,2	-0,1	-0,2	-0,3
Sulfonamidi, non ass.(diuretici ad azione diuretica minore, escl. le tiazidi)		0,1	1,5	-4,6	-5,2	-0,0	0,6	0,6
Antiarritmici, classe Ib		0,1	0,0	91,6	87,6	2,1	0,0	2,1
<b>A- Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>		<b>33,0</b>	<b>232,3</b>	<b>0,8</b>	<b>6,8</b>	<b>-0,9</b>	<b>-4,7</b>	<b>-5,6</b>
Inibitori della pompa acida		14,9	73,6	-3,7	-2,9	-1,1	0,3	-0,8
Insuline e analoghi, ad azione rapida		3,8	7,6	1,5	1,0	-0,0	0,5	0,5
Vitamina D e analoghi		2,7	84,9	32,2	27,1	-1,0	5,1	4,0
Acido aminosalicilico ed analoghi		1,7	4,3	3,2	3,3	-0,2	0,1	-0,0
Antibiotici		1,5	2,1	0,2	0,7	-0,0	-0,5	-0,5
Biguanidi		1,4	20,2	1,1	1,5	-0,2	-0,2	-0,4
Altri antiulcera peptica		0,8	2,6	2,1	1,3	-0,0	0,8	0,8
Preparati a base di acidi biliari		0,6	2,1	0,5	1,1	-0,2	-0,4	-0,6
Insuline e analoghi, ad azione lunga		0,6	0,7	84,2	55,0	-3,5	23,1	18,8
Altri ipoglicemizzanti orali, escl. le insuline		0,6	3,7	-1,4	-5,3	-3,2	7,6	4,1

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/1.000 ab die	Δ% 15-14				Δ% Costo medio DDD
				Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Sulfonamidi, derivati dell'urea		0,6	10,7	0,9	-2,5	-3,8	7,6	3,5
Associazioni di antidiabetici orali		0,5	4,1	-19,9	-18,1	-2,3	0,1	-2,2
Calcio, associazioni con altri farmaci		0,5	5,3	-6,6	-7,1	-0,0	0,5	0,5
Associazioni e complessi fra composti di alluminio, calcio e magnesio		0,4	1,8	2,0	2,1	-0,3	0,1	-0,1
Insuline e analoghi, ad azione intermedia e ad azione rapida associate		0,4	0,7	-18,0	-18,3	-0,0	0,4	0,3
Antagonisti dei recettori H2		0,4	2,2	-6,2	-4,8	-0,5	-1,0	-1,5
Corticosteroidi per uso topico		0,3	0,4	-0,1	-1,7	-0,0	1,7	1,6
Antagonisti della serotonina (5HT3)		0,2	0,0	11,5	-0,2	-0,7	12,6	11,7
Inibitori dell'alfa glucosidasi		0,2	0,7	-0,9	1,2	-0,0	-2,1	-2,1
Preparati a base di enzimi		0,2	0,6	8,2	8,2	-0,0	0,0	0,0
Insuline e analoghi, ad azione intermedia		0,1	0,3	-16,5	-17,5	-0,0	1,3	1,3
Inibitori della dipeptil peptidasi 4 (DPP-4)		0,1	0,2	-3,8	2,5	-7,1	1,0	-6,2
Lassativi ad azione osmotica		0,1	1,2	-0,3	-0,6	-0,0	0,3	0,3
Calcio		0,1	1,4	0,1	-0,0	-0,2	0,3	0,2
Tiazolidinedioni		0,1	0,4	12,7	23,3	-9,9	1,4	-8,6
Potassio		0,1	0,4	4,0	4,0	-0,0	-0,0	-0,0
<b>N- Sistema nervoso centrale</b>		<b>22,6</b>	<b>61,6</b>	<b>-1,3</b>	<b>1,6</b>	<b>-5,1</b>	<b>2,4</b>	<b>-2,9</b>
Altri antiepilettici		4,7	4,7	6,1	6,3	-0,3	0,1	-0,2
Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina		3,5	28,1	-15,4	0,7	-13,6	-2,7	-16,0
Altri antidepressivi		3,0	8,5	-10,0	1,8	-9,4	-2,4	-11,6
Alcaloidi naturali dell'oppio		1,7	2,0	5,8	-2,0	-0,1	8,0	7,9
Agonisti selettivi dei recettori 5HT1		1,2	0,8	-9,8	-1,3	-9,1	0,4	-8,7
Derivati della fenilpiperidina		1,2	0,6	6,4	1,8	-0,8	5,4	4,5
Agonisti della dopamina		1,1	1,1	-13,6	-13,7	-6,1	6,7	0,2
Altri oppiacei		1,1	1,0	16,1	4,0	-0,1	11,6	11,6
Derivati degli acidi grassi		0,9	2,1	1,2	0,9	-0,1	0,5	0,3
Inibitori della monoaminoossidasi di tipo B		0,8	1,2	5,4	8,0	-0,6	-1,8	-2,4
Diazepine, oxazepine e tiazepine		0,8	1,0	27,2	24,7	-6,9	9,5	2,0
Dopa e suoi derivati		0,7	2,1	9,4	4,4	-0,4	5,2	4,8
Derivati della carbossamide		0,5	1,9	-3,8	-3,2	-0,1	-0,6	-0,7
Altri antipsicotici		0,2	0,2	-9,9	5,0	-5,7	-9,0	-14,2
Anticolinesterasici		0,2	0,6	48,2	64,2	-11,4	1,8	-9,7
Inibitori non selettivi della ricaptazione di monoamine		0,2	1,1	-1,1	-1,0	-0,2	-0,0	-0,2
Amidi		0,2	0,1	54,6	52,5	1,4	0,0	1,4
Derivati dell'oripavina		0,1	0,1	-8,4	-8,1	-0,5	0,0	-0,4
Altri farmaci anti-demenza		0,1	0,2	83,8	>100	-10,8	-19,8	-28,5
Altri farmaci del sistema nervoso		0,1	0,0	4,3	4,3	-0,7	0,8	0,0
Benzamidi		0,1	0,1	-4,6	-4,4	-1,3	1,1	-0,2
Anticolinesterasici		0,1	0,2	2,1	2,6	-0,0	-0,5	-0,5
Litio		0,1	0,3	2,5	2,4	0,0	0,1	0,1
Barbiturici e derivati		0,1	1,7	-3,1	-6,3	2,5	0,9	3,5
Derivati benzodiazepinici		0,1	0,3	-3,2	-3,3	0,0	0,1	0,1
Derivati del butirrofenone		0,1	0,5	-5,2	-5,4	-0,6	0,8	0,2
<b>R- Sistema respiratorio</b>		<b>17,2</b>	<b>46,4</b>	<b>0,1</b>	<b>-0,9</b>	<b>-0,6</b>	<b>1,6</b>	<b>1,0</b>
Adrenergici ed altri antiasmatici		8,0	11,2	0,1	4,0	-1,2	-2,6	-3,8
Anticolinergici		3,5	6,1	4,2	3,7	0,9	-0,3	0,5
Glicocorticoidi		2,5	9,8	-2,0	-1,3	-0,1	-0,6	-0,7
Agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici		1,1	5,2	-6,9	-7,0	-2,2	2,4	0,1
Altri antistaminici per uso sistemico		0,8	6,1	-3,8	-4,2	-0,6	0,9	0,4
Antagonisti dei recettori dei leucotrieni		0,5	2,1	-4,5	-2,9	-0,1	-1,6	-1,7
Derivati piperazinici		0,4	4,0	-5,4	-4,9	-0,3	-0,2	-0,5
Adrenergici in combinazione con anticolinergici		0,3	0,9	44,4	13,4	-0,1	27,4	27,3
Derivati xantinici		0,1	0,7	-11,2	-13,7	-4,3	7,4	2,8
<b>J- Antimicrobici generali per uso sistemico</b>		<b>14,2</b>	<b>22,1</b>	<b>-2,8</b>	<b>-2,9</b>	<b>-0,5</b>	<b>0,5</b>	<b>0,0</b>
Cefalosporine di terza generazione		3,2	1,8	-0,7	0,7	-0,4	-1,1	-1,4

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/1.000 ab die	Δ% 15-14				Δ% Costo medio DDD
				Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
	Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	3,1	8,8	-2,7	-2,2	-0,3	-0,1	-0,4
	Fluorochinoloni	2,4	3,1	-3,2	-1,6	-0,5	-1,2	-1,6
	Macrolidi	1,7	3,9	-4,9	-3,1	-0,4	-1,4	-1,8
	Derivati triazolici	1,1	0,7	-6,8	-6,6	-0,4	0,1	-0,3
	Altri antibatterici	0,6	0,4	0,1	-0,1	-0,0	0,3	0,3
	Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della transcriptasi inversa	0,6	0,2	6,6	1,8	-1,4	6,2	4,8
	Immunoglobuline specifiche	0,5	0,0	-4,0	-3,1	-1,9	0,9	-1,0
	Penicilline ad ampio spettro	0,3	2,1	-5,1	-6,4	-0,2	1,7	1,5
	Cefalosporine di seconda generazione	0,1	0,2	-16,7	-12,4	-3,2	-1,7	-4,9
	Antibatterici glicopeptidici	0,1	0,0	-6,4	-6,4	-0,1	0,1	-0,0
	Altri aminoglicosidi	0,1	0,0	-7,2	-8,1	-0,9	1,9	1,0
	Tetracicline	0,1	0,3	-9,0	-6,7	-0,0	-2,5	-2,5
	Lincosamidi	0,1	0,0	-3,4	0,5	-0,2	-3,7	-3,9
	Associazioni di sulfamidici con trimetoprim, inclusi i derivati	0,1	0,3	-2,1	-1,9	-0,1	-0,0	-0,1
	<b>B- Sangue e organi emopoietici</b>	<b>8,7</b>	<b>144,0</b>	<b>-3,8</b>	<b>4,9</b>	<b>-1,3</b>	<b>-7,1</b>	<b>-8,3</b>
	Eparine	3,7	3,8	-5,0	-4,6	-0,4	-0,0	-0,5
	Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	3,0	61,4	1,2	0,9	0,9	-0,6	0,4
	Acido folico e derivati	0,4	62,6	7,0	11,0	-0,7	-2,9	-3,6
	Ferro bivalente, preparati orali	0,3	3,2	-3,5	-4,9	-0,0	1,4	1,4
	Antagonisti della vitamina K	0,2	5,8	-7,0	-6,7	0,0	-0,2	-0,2
	Succedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche	0,2	0,0	-10,2	-10,2	-2,1	2,1	-0,0
	Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico	0,2	0,3	3,6	3,1	-0,1	0,6	0,5
	Altri preparati antianemici	0,1	0,0	-34,4	-36,6	-17,7	25,8	3,5
	Inibitori diretti del fattore Xa	0,1	0,1	-19,1	-22,7	-1,4	6,2	4,6
	Fattori della coagulazione del sangue	0,1	0,0	-31,6	-36,6	-61,2	>100	7,8
	Aminoacidi	0,1	0,1	-8,9	-4,8	-0,1	-4,2	-4,3
	Vitamina B12 (cianocobalamina e derivati)	0,1	6,3	14,6	14,3	-0,0	0,3	0,3
	Altri antitrombotici	0,1	0,0	-35,1	-35,1	-3,9	4,1	0,0
	<b>G- Sistema genito-urinario e ormoni sessuali</b>	<b>7,0</b>	<b>42,6</b>	<b>1,4</b>	<b>0,0</b>	<b>-0,9</b>	<b>2,3</b>	<b>1,4</b>
	Inibitori della testosterone-5-alfa reductasi	3,0	9,4	5,6	4,7	-0,0	0,9	0,9
	Antagonisti dei recettori alfa adrenergici	2,7	23,4	4,4	2,8	-0,1	1,7	1,5
	Inibitori della prolattina	0,2	0,1	2,6	-0,2	-2,0	4,9	2,8
	Gonadotropine	0,1	0,0	-51,4	-30,1	-6,9	-25,3	-30,4
	Associazioni fisse estro-progestiniche	0,1	2,6	-10,7	-10,2	-0,0	-0,6	-0,6
	Derivati del pregnene (4)	0,1	1,2	-0,8	-5,1	-0,0	4,6	4,6
	Altri estrogeni	0,1	0,7	-18,3	-1,3	-16,1	-1,3	-17,2
	Associazioni estro-progestiniche	0,1	0,6	-1,8	-2,8	-0,0	1,0	1,0
	Estrogeni naturali e semisintetici, non associati	0,1	1,7	-16,0	-18,2	-6,3	9,6	2,7
	Antiandrogeni, non associati	0,1	0,1	-7,6	-6,2	-0,0	-1,4	-1,4
	Preparati sequenziali estro-progestinici	0,1	1,2	-11,8	-11,8	0,0	0,0	0,0
	<b>M- Sistema muscolo-scheletrico</b>	<b>7,0</b>	<b>39,6</b>	<b>-6,5</b>	<b>-3,9</b>	<b>-2,7</b>	<b>-0,1</b>	<b>-2,7</b>
	Bifosfonati	1,4	6,6	-5,7	-3,2	-2,0	-0,6	-2,6
	Coxibs	1,3	4,4	-13,1	-6,6	-7,4	0,6	-6,9
	Bifosfonati e calcio, preparazioni sequenziali	1,1	3,3	-6,5	-6,1	-0,4	0,0	-0,4
	Preparati inibenti la formazione di acido urico	0,9	8,4	12,2	5,7	-4,5	11,1	6,1
	Derivati dell'acido propionico	0,9	7,1	-5,4	-5,6	-0,1	0,2	0,2
	Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate	0,8	5,0	-7,9	-6,9	-0,2	-0,9	-1,0
	Altri farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei	0,2	2,5	-10,4	-10,3	-0,6	0,4	-0,1
	Oxicam-derivati	0,2	1,2	-9,6	-9,3	-0,6	0,3	-0,3
	Altri miorelassanti ad azione centrale	0,1	0,5	-0,1	-0,4	0,0	0,3	0,3
	<b>L- Farmaci antineoplastici e immunomodulatori</b>	<b>4,2</b>	<b>4,8</b>	<b>0,1</b>	<b>4,2</b>	<b>-1,1</b>	<b>-3,0</b>	<b>-4,0</b>
	Inibitori enzimatici	1,5	2,1	4,7	5,4	-0,1	-0,6	-0,7
	Inibitori della calcineurina	1,0	0,3	-5,2	-4,2	-0,4	-0,6	-1,0
	Analoghi dell'acido folico	0,7	0,4	4,2	1,2	-1,8	4,8	2,9
	Antiandrogeni	0,2	0,4	39,7	39,3	-2,2	2,5	0,3

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/1.000 ab die	Δ% 15-14				Δ% Costo medio DDD
				Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
	Altri antineoplastici	0,1	0,2	3,5	4,9	-0,3	-1,1	-1,4
	Altri immunosoppressori	0,1	0,4	-0,6	-0,7	-0,1	0,2	0,1
	Antiestrogeni	0,1	0,9	-0,2	1,3	-0,2	-1,3	-1,5
	Fattori di stimolazione delle colonie	0,1	0,0	-34,6	-18,6	-5,2	-15,1	-19,6
	Analoghi della mostarda azotata	0,1	0,0	17,8	-7,3	28,0	-0,8	27,0
	Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	0,1	0,0	-13,4	1,9	-8,8	-6,7	-15,0
	Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva	0,1	0,0	-34,8	12,5	-9,1	-36,2	-42,1
	<b>S- Organi di senso</b>	<b>3,8</b>	<b>18,7</b>	<b>2,5</b>	<b>0,2</b>	<b>-0,2</b>	<b>2,6</b>	<b>2,3</b>
	Betabloccanti	2,1	10,1	4,1	-0,0	-0,0	4,1	4,1
	Analoghi delle prostaglandine	1,3	5,5	1,1	0,3	-0,0	0,8	0,8
	Inibitori dell'anidrasi carbonica	0,3	1,5	0,2	2,8	-2,5	-0,1	-2,6
	Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma	0,1	1,2	0,4	-0,3	-1,1	1,9	0,8
	<b>H- Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali</b>	<b>2,9</b>	<b>34,0</b>	<b>-7,2</b>	<b>0,7</b>	<b>-3,0</b>	<b>-5,0</b>	<b>-7,8</b>
	Glicocorticoidi	1,4	13,0	-1,9	0,2	-1,3	-0,8	-2,1
	Ormoni tiroidei	0,8	19,5	5,3	1,5	-0,0	3,8	3,8
	Ormoni paratiroidei	0,3	0,0	-17,4	-17,4	-5,1	5,4	-0,0
	Vasopressina e analoghi	0,1	0,1	0,2	0,0	-0,2	0,4	0,2
	Somatotropina e analoghi	0,1	0,0	-60,6	-59,6	-15,1	14,9	-2,4
	Derivati imidazolici contenenti zolfo	0,1	1,4	-2,4	-2,4	0,0	-0,0	-0,0
	<b>V- Vari*</b>	<b>1,1</b>	<b>0,1</b>	<b>-1,3</b>	<b>22,7</b>	<b>-8,9</b>	<b>4,6</b>	<b>-19,5</b>
	Gas medicali	0,9	0,0	-3,4	0,0	0,0	0,0	0,0
	Farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia	0,1	0,1	11,6	19,3	-10,2	4,2	-6,5
	<b>Dermatologici</b>	<b>0,9</b>	<b>2,3</b>	<b>-4,5</b>	<b>-6,0</b>	<b>-5,4</b>	<b>7,4</b>	<b>1,6</b>
	Altri antipsoriasici per uso topico	0,6	1,1	-6,1	-6,6	-0,4	1,0	0,6
	Antimicotici per uso sistemico	0,1	0,1	-10,4	-10,8	-0,1	0,6	0,5
	Retinoidi per il trattamento dell'acne	0,1	0,1	0,9	0,8	-0,3	0,3	0,0
	Corticosteroidi, molto attivi (gruppo iv)	0,1	0,4	14,7	9,1	-0,0	5,1	5,1
	Altri chemioterapici	0,1	0,0	38,8	38,4	-3,6	4,0	0,3
	<b>P- Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti</b>	<b>0,2</b>	<b>0,8</b>	<b>-1,0</b>	<b>2,6</b>	<b>-0,0</b>	<b>-3,5</b>	<b>-3,5</b>
	Aminochinoline	0,1	0,7	3,2	3,0	-0,0	0,1	0,1

\* L'analisi non include i parametri relativi al consumo dei gas medicali.

**Tabella 6.6.** Spesa e consumi 2015 per i farmaci erogati dalle strutture pubbliche: categorie terapeutiche per I livello ATC (per ogni categoria ATC al I livello sono stati inclusi i sottogruppi terapeutici in ordine decrescente di spesa, fino al valore di spesa pro capite di 0,1 euro)

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa SSN pro capite	%	Δ% 15-14	DDD/1.000 ab die	%	Δ% 15-14
<b>L- Farmaci antineoplastici e immunomodulatori</b>		<b>64,5</b>		<b>7,5</b>	<b>8,4</b>		<b>1,9</b>
	anticorpi monoclonali	15,0	23,3	21,1	0,8	9,3	18,2
	inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	10,7	16,5	4,7	1,0	11,6	5,8
	inibitori della proteina chinasi	10,1	15,7	3,6	0,3	3,2	5,5
	sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva	6,2	9,6	13,5	0,7	8,0	12,6
	altre sostanze ad azione immunosoppressiva	3,4	5,2	19,0	0,1	1,3	18,0
	interferoni	3,3	5,2	-24,8	0,7	8,5	-21,1
	altri antineoplastici	2,1	3,2	4,4	0,2	2,2	-4,5
	analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	1,8	2,8	-1,7	0,9	11,1	0,6
	altri antagonisti ormonali e agenti correlati	1,7	2,6	66,4	0,1	1,2	40,4
	inibitori dell'interleuchina	1,7	2,6	21,9	0,1	1,7	36,3
	altri immunostimolanti	1,2	1,9	-3,7	0,1	1,3	-4,5
	analoghi dell'acido folico	1,2	1,9	-3,3	0,1	1,3	-3,8
	fattori di stimolazione delle colonie	1,2	1,8	-9,9	0,1	1,2	-2,0
	analoghi della pirimidina	1,1	1,6	-0,1	0,4	5,2	25,0
	inibitori della calcineurina	0,7	1,2	8,3	0,3	3,8	7,5
	antracicline e sostanze correlate	0,5	0,7	-8,2	0,1	1,3	-1,4
	taxani	0,5	0,7	-14,7	0,2	2,1	8,4
	analoghi della mostarda azotata	0,4	0,7	18,3	0,1	1,2	21,8
	antiestrogeni	0,4	0,6	-4,9	0,2	2,5	-12,8
	antiandrogeni	0,3	0,5	159,0	0,8	9,1	-14,9
	altri alcaloidi delle piante e prodotti naturali	0,3	0,5	2,5	<0,05	0,0	2,4
	alcaloidi della vinca ed analoghi	0,2	0,3	5,0	0,0	0,5	-2,0
	altri antibiotici citotossici	0,1	0,2	6,4	0,1	1,2	2,7
	altre sostanze alchilanti	0,1	0,1	-23,5	0,2	2,5	-5,6
	composti del platino	0,1	0,1	-12,7	0,2	2,7	3,8
	analoghi della purina	0,1	0,1	-23,1	<0,05	0,0	1,2
	etilenimine	0,1	0,1	-3,1	<0,05	0,0	-8,0
	alchilsulfonati	0,1	0,1	-8,0	<0,05	0,1	-4,6
<b>J- Antimicrobici per uso sistemico</b>		<b>54,1</b>		<b>109,2</b>	<b>7,3</b>		<b>5,2</b>
	altri antivirali	27,6	50,9	>100	0,4	5,9	>100
	antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, assoc.	5,8	10,8	2,1	1,0	14,0	2,0
	inibitori della proteasi	4,5	8,3	34,4	0,5	6,8	-4,3
	inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi e nucleotidi	2,2	4,0	5,4	0,7	9,2	8,7
	vaccini pneumococci	1,5	2,7	6,2	0,1	1,2	1,9



ATC I livello	Sottogruppi	Spesa SSN pro capite	%	Δ% 15-14	DDD/1.000 ab die	%	Δ% 15-14
	vaccini batterici e virali in associazione	1,3	2,4	-7,6	0,1	1,1	-4,1
	immunoglobuline umane normali	1,2	2,2	3,7	0,1	1,6	28,7
	altri antimicotici per uso sistemico	1,1	2,1	5,9	<0,05	0,1	6,5
	altri antibatterici	1,0	1,8	4,1	<0,05	0,5	-0,7
	derivati triazolici	0,8	1,4	23,3	0,1	1,6	11,1
	immunoglobuline specifiche	0,7	1,3	-5,7	<0,05	0,2	-3,3
	vaccini influenzali	0,7	1,3	8,0	1,2	16,5	1,8
	antibatterici glicopeptidici	0,7	1,2	-1,9	0,1	0,8	-9,6
	vaccini meningococcici	0,6	1,2	>100	0,1	0,8	59,3
	inibitori della transcriptasi inversa, non nucleosidi	0,5	1,0	-6,0	0,3	4,0	-1,2
	antibiotici	0,5	0,9	6,1	<0,05	0,2	3,2
	tetracicline	0,4	0,7	4,5	<0,05	0,4	-1,0
	associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi	0,4	0,7	-3,4	0,8	10,4	1,9
	vaccini morbilloso	0,4	0,7	11,4	<0,05	0,6	1,1
	vaccino papillomavirus	0,3	0,6	-12,8	<0,05	0,3	-2,3
	carbapenemi	0,3	0,6	-36,8	0,1	0,8	-38,0
	polimixine	0,3	0,5	39,1	<0,05	0,4	23,9
	nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della transcriptasi inversa	0,2	0,4	-12,6	0,2	2,6	16,9
	cefalosporine di terza generazione	0,2	0,4	13,7	0,2	3,4	-3,8
	vaccini varicellosi	0,1	0,3	28,8	<0,05	0,1	21,9
	altri aminoglicosidi	0,1	0,2	-18,7	<0,05	0,7	-4,9
	vaccini epatitici	0,1	0,2	-8,3	<0,05	0,2	-1,8
	cefalosporine di prima generazione	0,1	0,2	14,5	0,1	1,0	-0,8
	fluorochinoloni	0,1	0,2	-19,4	0,4	6,0	7,5
	vaccini pertossici	0,1	0,1	-19,8	<0,05	0,2	-21,2
	macrolidi	0,1	0,1	13,9	0,2	2,6	-1,6
	vaccini della diarrea da rotavirus	0,1	0,1	21,4	<0,05	0,1	28,1
	monobattami	0,1	0,1	30,1	<0,05	0,0	29,9
	<b>B- Sangue ed organi emopoietici</b>	<b>22,9</b>		<b>5,4</b>	<b>39,4</b>		<b>7,7</b>
	fattori della coagulazione del sangue	7,3	31,8	-0,0	<0,05	0,1	-0,4
	altri preparati antianemici	4,2	18,4	-5,7	2,9	7,4	1,3
	eparine	2,1	9,2	-1,9	6,3	16,1	0,8
	antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	2,0	8,6	3,3	7,7	19,4	5,8
	inibitori diretti del fattore Xa	1,9	8,2	187,2	4,4	11,3	192,5
	inibitori diretti della trombina	1,0	4,5	36,1	1,5	3,7	45,3
	soluzioni nutrizionali parenterali	0,9	3,9	7,4	0,6	1,6	-10,5
	soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico	0,7	3,2	-30,4	5,3	13,4	-22,5

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa SSN pro capite	%	Δ% 15-14	DDD/1.000 ab die	%	Δ% 15-14
	altri emostatici per uso sistemico	0,5	2,2	22,0	<0,05	0,1	21,1
	sucedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche	0,4	1,7	-12,9	0,1	0,1	-5,9
	emostatici locali	0,3	1,4	-0,6	<0,05	0,0	-4,3
	soluzioni ipertoniche	0,3	1,3	8,7	0,1	0,2	25,1
	enzimi	0,2	1,0	0,3	<0,05	0,0	5,1
	farmaci usati nell'angioedema ereditario	0,2	1,0	21,5	<0,05	0,0	24,4
	altri antitrombotici	0,2	1,0	28,6	0,4	1,0	41,6
	inibitori delle proteasi	0,2	0,7	7,8	<0,05	0,0	-8,4
	soluzioni isotoniche	0,1	0,7	-10,5	0,1	0,2	42,7
	ferro trivalente, preparati parenterali	0,1	0,2	130,0	<0,05	0,0	>100
	<b>A- Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	<b>10,9</b>		<b>10,2</b>	<b>33,8</b>		<b>7,8</b>
	enzimi	3,6	32,8	7,7	<0,05	0,0	11,4
	insuline e analoghi, ad azione lunga	2,3	21,3	9,4	4,9	14,6	4,7
	associazioni di antidiabetici orali	1,6	14,3	18,0	3,5	10,3	15,1
	inibitori della dipeptil peptidasi 4 (DPP-4)	0,9	7,9	30,4	1,6	4,7	28,8
	altri ipoglicemizzanti orali	0,9	7,8	27,6	1,3	4,0	61,5
	prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo	0,3	2,9	16,2	<0,05	0,0	-4,9
	inibitori della pompa acida	0,2	2,2	-21,2	4,3	12,7	0,1
	insuline e analoghi, ad azione rapida	0,2	1,8	3,9	0,8	2,3	4,0
	antagonisti della serotonina (5HT3)	0,2	1,5	-5,2	0,1	0,2	-7,5
	polivitaminici, non associati	0,1	1,2	17,1	0,1	0,2	0,9
	altri antiemetici	0,1	0,7	7,0	<0,05	0,0	-7,0
	aminoacidi e derivati	0,1	0,7	3,6	0,1	0,2	-5,2
	clismi	0,1	0,7	8,6	6,2	18,3	7,9
	lassativi ad azione osmotica	0,1	0,6	1,8	1,1	3,2	-2,7
	preparati a base di enzimi	0,1	0,5	6,9	0,2	0,5	2,1
	<b>N- Sistema nervoso centrale</b>	<b>8,4</b>		<b>7,5</b>	<b>24,1</b>		<b>-2,7</b>
	altri antipsicotici	2,8	33,0	54,7	1,9	7,8	38,0
	diazepine, oxazepine e tiazepine	0,8	9,5	-28,0	3,4	14,0	-3,8
	altri farmaci del sistema nervoso	0,7	8,9	173,4	0,1	0,5	70,2
	dopa e suoi derivati	0,6	7,0	1,9	0,4	1,6	-8,8
	farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi	0,5	6,2	0,2	3,2	13,2	3,7
	altri antiepilettici	0,4	5,3	3,4	0,8	3,2	12,9
	anticolinesterasici	0,4	4,2	-37,7	1,6	6,7	-10,7
	idrocarburi alogenati	0,3	3,2	-15,0	<0,05	0,0	-8,0
	amidi	0,3	3,2	-14,6	2,6	10,9	-27,6
	altri farmaci anti-demenza	0,2	1,9	-36,4	0,6	2,5	-12,9
	altri anestetici generali	0,1	1,7	-17,0	0,2	0,7	2,2

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa SSN pro capite	%	Δ% 15-14	DDD/1.000 ab die	%	Δ% 15-14
	agonisti della dopamina	0,1	1,6	20,5	0,3	1,2	53,6
	anilidi	0,1	1,5	-21,9	0,7	2,9	49,9
	farmaci utilizzati nella dipendenza da alcool	0,1	1,4	0,5	0,2	0,9	-5,6
	altri analgesici ed antipiretici	0,1	1,3	2,4	<0,05	0,1	7,2
	alcaloidi naturali dell'oppio	0,1	1,2	7,3	0,4	1,8	-4,8
	anestetici oppioidi	0,1	0,9	-38,0	0,2	1,0	3,9
	inibitori della monoaminoossidasi di tipo B	0,1	0,8	0,2	0,1	0,3	0,7
	altri antidepressivi	0,1	0,6	-2,7	0,6	2,4	8,9
	<b>V- Vari*</b>	<b>7,8</b>		<b>-8,0</b>	<b>2,0</b>		<b>-27,4</b>
	gas medicali	3,4	44,3	-9,4	-	-	-
	sostanze chelanti del ferro	1,2	14,9	-9,0	0,1	3,5	-3,4
	mezzi di contrasto radiologici idrosolubili, nefrotropici, a bassa osmolarità	1,0	13,0	-8,7	0,1	2,9	-6,7
	farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia	0,4	4,9	-24,7	0,2	10,5	0,6
	mezzi di contrasto paramagnetici	0,3	4,4	3,0	<0,05	1,0	1,8
	antidoti	0,3	3,7	26,4	0,1	4,1	-40,9
	sostanze disintossicanti per trattamenti antineoplastici	0,2	2,0	12,9	0,2	11,0	-2,4
	altri radiofarmaci diagnostici per la rilevazione di tumori	0,1	1,9	-13,3	<0,05	0,1	-39,4
	test per la funzionalità tiroidea	0,1	1,8	-2,5	<0,05	0,1	0,8
	radiofarmaci diagnostici tiroidei vari	0,1	1,7	>100	<0,05	0,0	>100
	composti dello iodio 123i	0,1	1,7	0,8	<0,05	0,0	4,2
	solventi e diluenti, comprese le soluzioni detergenti	0,1	0,9	-29,4	1,2	58,6	-37,0
	estratti allergenici	0,1	0,7	39,5	0,1	3,7	62,1
	altri diagnostici	0,1	0,7	-11,3	<0,05	0,6	-5,1
	<b>H- Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali</b>	<b>5,0</b>		<b>2,2</b>	<b>5,7</b>		<b>4,0</b>
	somatotropina e analoghi	1,5	30,2	-5,0	0,3	4,5	6,2
	ormone anticrescita	1,3	26,3	5,8	0,2	3,0	4,2
	altre sostanze antiparatiroidiche	0,9	17,4	0,3	0,3	4,8	5,1
	ormoni paratiroidici	0,5	10,7	16,6	0,1	2,0	16,5
	altri ormoni della ghiandola pituitaria anteriore e analoghi	0,4	7,1	4,9	<0,05	0,2	4,3
	glicocorticoidi	0,3	6,9	7,2	4,4	76,9	4,2
	<b>C- Cardiovascolare</b>	<b>3,9</b>		<b>14,0</b>	<b>16,7</b>		<b>-0,2</b>
	altri antipertensivi	2,1	54,2	20,9	0,1	0,4	13,9
	altri preparati cardiaci	1,2	31,4	15,0	1,8	11,0	11,9
	adrenergici e dopaminergici	0,1	2,6	1,5	0,5	2,9	-42,2
	antiaritmici, classe III	0,1	2,0	2,9	0,3	1,8	-4,6
	altri ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti	0,1	1,6	391,4	0,1	0,7	1,1
	sulfonamidi, non associate	0,1	1,6	-15,0	3,7	22,1	1,8

ATC I livello	Sottogruppi	Spesa SSN pro capite	%	Δ% 15-14	DDD/1.000 ab die	%	Δ% 15-14
	betabloccanti, selettivi	0,1	1,4	-1,5	0,8	4,5	7,6
	<b>S- Organo di Senso</b>	<b>2,0</b>		<b>13,3</b>	<b>1,8</b>		<b>-7,6</b>
	sostanze antineovascolarizzanti	1,7	80,8	9,4	0,2	10,9	16,5
	corticosteroidi, non associati	0,3	12,3	54,0	<0,05	0,5	-6,3
	<b>G- Sistema genito-urinario e ormoni sessuali</b>	<b>2,0</b>		<b>7,4</b>	<b>1,9</b>		<b>10,2</b>
	gonadotropine	1,3	63,6	6,1	0,2	11,1	7,3
	farmaci usati nella disfunzione erettile	0,3	16,0	15,1	0,1	6,3	29,4
	prostaglandine	0,1	5,9	-3,6	0,1	2,6	-2,1
	altri ginecologici	0,1	5,2	-2,7	<0,05	0,1	2,9
	<b>R- Sistema Respiratorio</b>	<b>1,3</b>		<b>32,1</b>	<b>2,7</b>		<b>-1,2</b>
	altri antiasmatici per uso sistemico	0,4	33,9	22,4	0,1	2,0	17,1
	altri preparati per il sistema respiratorio	0,2	18,8	>100	<0,05	0,0	-37,0
	mucolitici	0,2	12,8	3,5	0,3	9,5	2,3
	anticolinergici	0,1	10,0	11,2	0,6	20,9	12,0
	adrenergici ed altri antiasmatici	0,1	8,2	8,6	0,3	13,0	4,8
	surfattanti polmonari	0,1	6,8	-2,7	<0,05	0,1	-8,9
	<b>M- Sistema muscolo scheletrico</b>	<b>1,0</b>		<b>16,7</b>	<b>3,6</b>		<b>17,6</b>
	altri farmaci che agiscono sulla mineralizzazione	0,5	46,3	72,3	1,6	44,9	69,0
	altri miorilassanti ad azione periferica	0,2	19,5	13,4	<0,05	0,1	20,9
	altri composti ammoniacali quaternari	0,1	9,8	-11,6	0,1	3,3	8,4
	bifosfonati	0,1	8,7	-35,4	0,1	3,1	-0,8
	<b>D- Dermatologici</b>	<b>0,3</b>		<b>-2,6</b>	<b>6,7</b>		<b>-21,2</b>
	altri cicatrizzanti	0,1	25,8	14,8	0,4	5,5	1,7
	<b>P- Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti</b>	<b>0,0</b>		<b>20,9</b>	<b>&lt;0,05</b>		<b>16,8</b>

\* L'analisi non include i parametri relativi al consumo dei gas medicali.

**Sezione 7**  
**Analisi di dettaglio della spesa e**  
**del consumo dei farmaci**

## 7.1 Analisi regionale

In questa sezione del Rapporto sono raccolte un insieme di analisi finalizzate a fornire una descrizione della spesa e del consumo di medicinali su base regionale. Ulteriori approfondimenti sulle differenze regionali nell'utilizzazione dei farmaci sono comunque rinvenibili anche in altre parti del Rapporto: nella sezione 1.6 relativamente alle modalità di compartecipazione da parte del cittadino alla spesa farmaceutica, nella sezione 4 nello specifico delle differenze territoriali in tema di appropriatezza d'uso dei farmaci e, infine, in tutte le altre parti di questa sezione, in funzioni delle tematiche di volta in volta affrontate.

Nella tabella 7.1.1 è mostrata la composizione della spesa farmaceutica pubblica e privata regionale. La spesa erogata dalle Regioni in regime di assistenza convenzionata incide per il 38% della spesa totale a livello nazionale; rispetto a questa percentuale l'Italia appare divisa in due: quasi tutte le Regioni del nord con incidenze inferiori alla media nazionale, tranne la Lombardia e il Friuli Venezia Giulia, e le Regioni del centro e del sud - comprese le isole - con valori superiori, tranne le Marche che sono in linea con la media nazionale. Relativamente alla spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino, emerge la situazione opposta, per cui le Regioni del Nord mostrano un'incidenza della spesa maggiore rispetto alla media nazionale e le Regioni del Sud incidenze minori. La spesa sostenuta per l'acquisto di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche incide per il 39% della spesa totale a livello nazionale, con il valore massimo del 45% nella Regione Toscana e il valore minimo del 33% nella Valle d'Aosta; tali differenze sono spiegabili anche dal differente impiego delle distribuzioni alternative dei medicinali, quali la distribuzione diretta e per conto.

La spesa farmaceutica pubblica regionale, nello specifico di quella erogata in regime di assistenza convenzionata, è risultata pari a 8.477 milioni di euro a livello nazionale, a fronte dell'emissione di 596 milioni di ricette, che hanno garantito la dispensazione ai cittadini di 1,1 miliardi di confezioni di medicinali (Tabella 7.1.2). Contemporaneamente il SSN ha ottenuto economie derivanti dalla scontistica di legge per 865 milioni di euro, a cui si aggiunge la compartecipazione del cittadino (per totali 1,52 miliardi di euro) che, tuttavia, solo per il 34,5% è stata acquisita dalle Regioni sotto forma di ticket per ricetta o per confezione (Tabella 7.1.2 e 7.1.3). Tale percentuale è molto variabile in funzione delle diverse modalità di applicazione dei ticket nelle Regioni, tra il minimo del 12,7% del Piemonte e il massimo della Lombardia pari al 52,1% (Tabella 7.1.3). La spesa farmaceutica erogata in regime di assistenza convenzionata a carico delle Regioni è risultata di 142,4 euro pro capite (in riduzione del -1,4% rispetto al 2014) con importi variabili tra il minimo di 100,0 euro pro capite della Provincia Autonoma di Bolzano e il massimo di 169,5 euro pro capite della Sardegna. In tutte le Regioni, ad eccezione della Lombardia, l'Umbria e l'Abruzzo, è stata osservata una riduzione della spesa, con la più importante variazione in Sicilia (-5,7%) (Tabella 7.1.3).

In termini di spesa farmaceutica convenzionata a prezzi al pubblico (spesa lorda), la spesa pro capite nazionale è risultata di 178,3 euro ed oscilla tra la spesa pro capite più bassa della Provincia Autonoma di Bolzano del -27,5% dalla media nazionale e quella più alta della Campania del +24,8%; in media per ogni cittadino sono state dispensate dalle farmacie convenzionate 18,6 confezioni nell'anno (tabella 7.1.4).

In termini di spesa per l'acquisto di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche, la spesa pro capite nazionale è risultata di 184,3 euro per la dispensazione in media di 6,0 confezioni nell'anno (tabella 7.1.5); la spesa pro capite è caratterizzata da una forte variabilità regionale con i valori estremi della Provincia Autonoma di Trento (-26,5% dalla media nazionale) e della Puglia e Sardegna (+21,8%).

Ad un'analisi della relazione tra spesa e consumi erogati in regime di assistenza convenzionata (Figura 7.1.6), il Molise e la Basilicata sono le Regioni che consumano mediamente di meno rispetto alla media nazionale, spendendo mediamente di più; al contrario la Regione Umbria è l'unica Regione nella quale si registra un consumo medio superiore a quello medio nazionale, spendendo mediamente meno. Nella figura 7.1.7 è analizzata la medesima relazione tra spesa e consumi nello specifico dei medicinali acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: ad un estremo abbiamo la Campania, le cui strutture sanitarie pubbliche hanno acquistato dosi di medicinali in quantità mediamente inferiori rispetto alla media nazionale, con una spesa pro capite mediamente più elevata; all'estremo opposto abbiamo il Veneto, le cui strutture sanitarie pubbliche hanno acquistato dosi di medicinali in quantità mediamente superiori rispetto alla media nazionale, ad una spesa mediamente più bassa.

La tabella 7.1.8 evidenzia i risultati di un'analisi, almeno in parte, combinata tra convenzionata ed acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche, nello specifico dei medicinali di fascia A erogati in distribuzione diretta e per conto. La Provincia Autonoma di Bolzano presenta la spesa pubblica territoriale più bassa (195,7 euro pro capite) e anche quella con la più bassa spesa territoriale totale (307,5 euro pro capite, comprensiva della spesa privata). Invece, la Campania è la Regione con la più alta spesa pubblica territoriale (332,3 euro pro capite), ed è anche quella con la più alta spesa territoriale totale (452,8 euro pro capite, comprensiva della spesa privata).

La tabella 7.1.9 analizza le componenti che hanno concorso alla variazione della spesa farmaceutica per medicinali di fascia A erogati in regime di assistenza convenzionata. La spesa convenzionata nel 2015 ha fatto registrare a livello nazionale una riduzione del -1,1%, essenzialmente determinata da una riduzione dei prezzi del -1,8% (in prevalenza collegato alle scadenze brevettuali in corso d'anno) e da un lieve spostamento dei consumi verso prodotti a minor prezzo (effetto mix -1,0%). L'effetto prezzi e l'effetto mix sono stati in parte controbilanciati da un incremento dei consumi che è stato, a livello nazionale, pari al +1,7%. Rispetto a questi riferimenti medi nazionali, la variabilità regionale risulta molto ampia: la variazione dei consumi rispetto all'anno precedente oscilla tra il +4,9% della Provincia autonoma di Bolzano e il -0,7% della Calabria; l'effetto mix varia tra il +1,1% dell'Umbria e il -3,3% della Sicilia.

**Tabella 7.1.1.** Composizione della spesa farmaceutica totale 2015 per Regione

	Spesa convenzionata lorda <sup>1</sup>		Classe A privato		Classe C con ricetta		Automedicazione (farmacie pubbliche e private)		Strutture pubbliche		Totale
	spesa°	%*	spesa°	%*	spesa°	%*	spesa°	%*	spesa°	%	
Piemonte	742	37,0	97	5,0	230	11,0	184	9,0	761	38,0	2.014
Valle d'Aosta	20	36,0	4	7,0	7	12,0	7	12,0	19	33,0	57
Lombardia	1.754	38,0	253	6,0	500	11,0	430	9,0	1.635	36,0	4.571
P.A. Bolzano	62	31,0	10	5,0	18	9,0	25	13,0	82	42,0	197
P.A. Trento	76	37,0	9	4,0	22	11,0	25	12,0	71	35,0	203
Veneto	749	36,0	103	5,0	229	11,0	206	10,0	798	38,0	2.085
Friuli V.G.	212	39,0	23	4,0	56	10,0	45	8,0	214	39,0	551
Liguria	281	33,0	52	6,0	108	13,0	85	10,0	321	38,0	848
Emilia R.	637	31,0	112	5,0	237	12,0	190	9,0	886	43,0	2.063
Toscana	582	29,0	113	6,0	215	11,0	175	9,0	897	45,0	1.984
Umbria	159	37,0	20	5,0	47	11,0	34	8,0	166	39,0	426
Marche	293	38,0	38	5,0	81	11,0	58	7,0	300	39,0	770
Lazio	1.171	40,0	151	5,0	304	10,0	246	8,0	1.033	36,0	2.904
Abruzzo	281	43,0	28	4,0	60	9,0	45	7,0	246	37,0	660
Molise	58	41,0	7	5,0	11	8,0	9	6,0	55	39,0	141
Campania	1.151	40,0	149	5,0	270	9,0	200	7,0	1.130	39,0	2.900
Puglia	845	40,0	79	4,0	171	8,0	123	6,0	882	42,0	2.101
Basilicata	105	39,0	13	5,0	22	8,0	16	6,0	114	42,0	270
Calabria	397	40,0	57	6,0	91	9,0	62	6,0	375	38,0	981
Sicilia	948	41,0	143	6,0	237	10,0	157	7,0	840	36,0	2.325
Sardegna	340	39,0	25	3,0	80	9,0	54	6,0	377	43,0	875
<b>Italia</b>	<b>10.863</b>	<b>38,0</b>	<b>1.487</b>	<b>5,0</b>	<b>2.997</b>	<b>10,0</b>	<b>2.375</b>	<b>8,0</b>	<b>11.203</b>	<b>39,0</b>	<b>28.925</b>

<sup>1</sup>La spesa si riferisce ai farmaci di Classe A-SSN e ai farmaci di classe C (23 milioni di euro) rimborsati dal SSN esclusivamente per i titolari di pensione di guerra diretta vitalizia ai sensi della legge 203/2000.

° Milioni di euro

\* Calcolata sul totale della spesa regionale



**Tabella 7.1.2.** Spesa e consumi dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata nel 2015

	Ricette <sup>1</sup>	Confezioni <sup>1</sup>	Spesa lorda <sup>2</sup>	Sconto <sup>2</sup>	Compartecipazione <sup>2,3</sup>	Spesa netta <sup>2,4</sup>
Piemonte	43.768	80.874	742	57	76	609
Valle d'Aosta	1.078	2.172	20	2	2	17
Lombardia	78.897	167.889	1.754	142	265	1.346
P.A. Bolzano	3.010	6.321	62	4	10	48
P.A. Trento	4.466	8.789	76	6	7	63
Veneto	36.543	79.748	749	57	129	562
Friuli V.G.	11.596	23.048	212	17	18	177
Liguria	15.868	29.085	281	21	43	217
Emilia R.	40.999	79.019	637	46	76	515
Toscana	37.538	69.938	582	44	69	469
Umbria	10.697	18.346	159	11	18	129
Marche	17.204	31.057	293	23	28	241
Lazio	63.348	118.055	1.171	100	161	910
Abruzzo	15.642	26.745	281	22	34	225
Molise	3.469	6.285	58	4	9	45
Campania	60.865	113.945	1.151	95	191	865
Puglia	45.924	87.511	845	69	130	646
Basilicata	6.390	11.198	105	8	17	80
Calabria	23.160	41.038	397	29	51	316
Sicilia	55.996	97.164	948	82	157	709
Sardegna	19.587	34.698	340	27	28	284
<b>Italia</b>	<b>596.046</b>	<b>1.132.926</b>	<b>10.863</b>	<b>865</b>	<b>1.521</b>	<b>8.477</b>

<sup>1</sup> Migliaia

<sup>2</sup> Milioni di euro

<sup>3</sup> Comprende la compartecipazione per confezione, per ricetta e sugli equivalenti

<sup>4</sup> La spesa netta è ottenuta sottraendo alla spesa lorda lo sconto e il ticket a carico dei pazienti

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco DCR (distinte contabili Riepilogative)

**Tabella 7.1.3. Spesa farmaceutica convenzionata 2015 (popolazione pesata)**

	Spesa netta pro capite		Spesa lorda pro capite		Compartecipazione del cittadino <sup>1</sup>				
	€	Δ% 15/14	€	Δ% 15/14	pro capite €	% <sup>2</sup>	Δ% 15/14	ticket fisso <sup>3</sup> (%)	quota prezzo di riferimento <sup>3</sup> (%)
Piemonte*	128,1	-3,0	156,0	-3,5	15,9	10,2	2,2	12,7	87,3
Valle d'Aosta	129,8	-3,0	154,1	-3,3	12,7	8,3	4,0	0,0	100,0
Lombardia*	135,1	2,2	176,1	2,3	26,6	15,1	0,1	52,1	47,9
P.A. Bolzano*	100,0	-0,6	129,4	-0,4	20,3	15,7	2,6	47,0	53,0
P.A. Trento*	120,9	-3,7	145,5	0,0	14,1	9,7	51,5	24,7	75,3
Veneto*	113,9	-3,3	151,7	-4,1	26,2	17,3	2,4	50,4	49,6
Friuli V.G.	132,7	-1,6	158,7	-1,5	13,5	8,5	4,4	0,0	100,0
Liguria*	117,1	-1,7	151,8	-1,7	23,2	15,3	2,8	42,8	57,2
Emilia R.*	110,5	-2,4	136,6	-2,4	16,3	12,0	5,3	20,9	79,1
Toscana*	115,8	-1,5	143,7	-0,7	17,1	11,9	6,7	25,8	74,2
Umbria*	134,7	0,5	165,6	1,0	19,1	11,5	4,4	13,3	86,7
Marche	147,5	-0,6	179,0	-0,1	17,3	9,7	4,2	0,0	100,0
Lazio*	158,4	-1,2	203,8	-1,3	28,1	13,8	1,6	19,4	80,4
Abruzzo*	164,4	0,6	205,2	1,1	24,6	12,0	2,1	27,4	72,6
Molise*	137,4	-1,0	177,3	-1,2	27,8	15,7	0,3	30,3	69,7
Campania*	167,3	-0,9	222,7	-0,9	37,0	16,6	2,2	41,2	58,8
Puglia*	164,3	-1,8	214,9	-1,9	33,1	15,4	1,7	38,9	61,1
Basilicata*	138,2	-0,0	180,4	0,4	29,0	16,1	2,4	38,1	61,9
Calabria*	166,8	-2,7	209,1	-2,6	27,1	13,0	2,9	25,1	74,9
Sicilia*	147,5	-5,7	197,1	-6,7	32,6	16,6	3,6	36,9	63,1
Sardegna	169,5	-0,9	202,6	-0,6	16,9	8,4	5,7	0,0	100,0
<b>Italia</b>	<b>142,4</b>	<b>-1,4</b>	<b>178,7</b>	<b>-1,4</b>	<b>25,0</b>	<b>14,0</b>	<b>2,5</b>	<b>34,5</b>	<b>65,5</b>
Nord	126,8	-0,9	158,3	-0,9	21,9	13,8	2,4	40,5	59,5
Centro	144,1	-1,1	177,9	-0,8	22,4	12,6	3,3	18,6	81,3
Sud e Isole	163,9	-2,3	208,7	-2,4	31,3	15,0	2,5	35,4	64,6

<sup>1</sup> Comprende la compartecipazione per confezione, per ricetta e quota eccedente il prezzo di riferimento dei medicinali a brevetto scaduto.

<sup>2</sup> Percentuale calcolata sulla spesa lorda.

<sup>3</sup> Percentuale calcolata sulla compartecipazione totale.

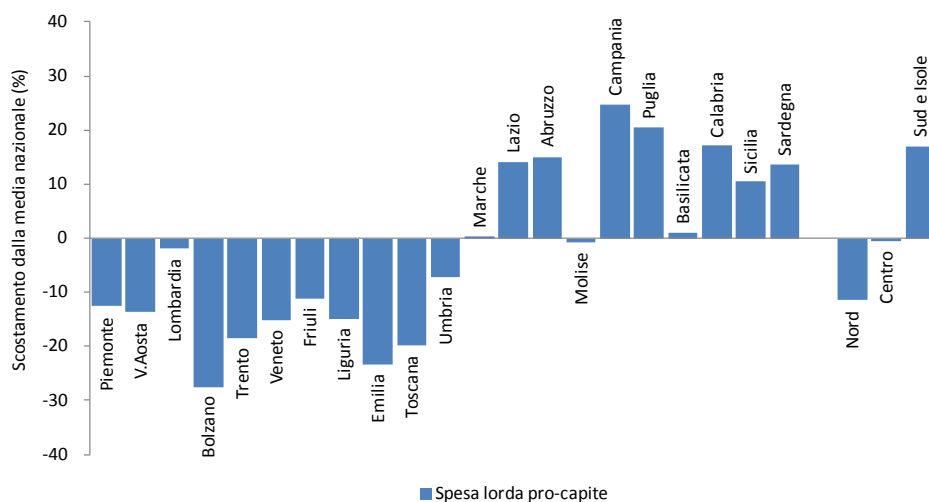
\* Regioni con ticket in vigore nel corso del 2015.

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco DCR (Distinte Contabili Riepilogative)

**Tabella 7.1.4.** Spesa e consumi (Tabella) in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN 2015 (popolazione pesata) e variabilità regionale della spesa pro capite (Figura)

	Spesa lorda pro capite <sup>A</sup>	Scostamento % dalla media nazionale	Confezioni pro capite	DDD/1000 ab die
Piemonte	155,9	-12,6	17,0	1.033,0
Valle d'Aosta	154,1	-13,6	16,5	1.016,3
Lombardia	174,9	-1,9	16,7	1.052,3
P.A. Bolzano	129,3	-27,5	13,2	908,4
P.A. Trento	145,3	-18,5	16,8	1.069,7
Veneto	151,3	-15,1	16,1	1.086,7
Friuli V.G.	158,6	-11,1	17,2	1.067,0
Liguria	151,7	-14,9	15,7	941,7
Emilia R.	136,6	-23,4	17,0	1.063,3
Toscana	143,0	-19,8	17,1	1.064,5
Umbria	165,4	-7,2	19,1	1.160,9
Marche	178,8	0,3	19,0	1.099,5
Lazio	203,3	14,0	20,5	1.248,9
Abruzzo	205,1	15,0	19,5	1.155,1
Molise	177,1	-0,7	19,1	1.065,2
Campania	222,5	24,8	22,0	1.189,8
Puglia	214,8	20,5	22,2	1.235,7
Basilicata	180,2	1,1	19,3	1.063,8
Calabria	208,9	17,1	21,6	1.201,4
Sicilia	197,0	10,5	20,2	1.139,0
Sardegna	202,5	13,6	20,7	1.219,1
<b>Italia</b>	<b>178,3</b>		<b>18,6</b>	<b>1.114,9</b>
Nord	157,8	-11,5	16,6	1.048,1
Centro	177,4	-0,5	19,1	1.162,1
Sud e Isole	208,6	17,0	21,2	1.182,0

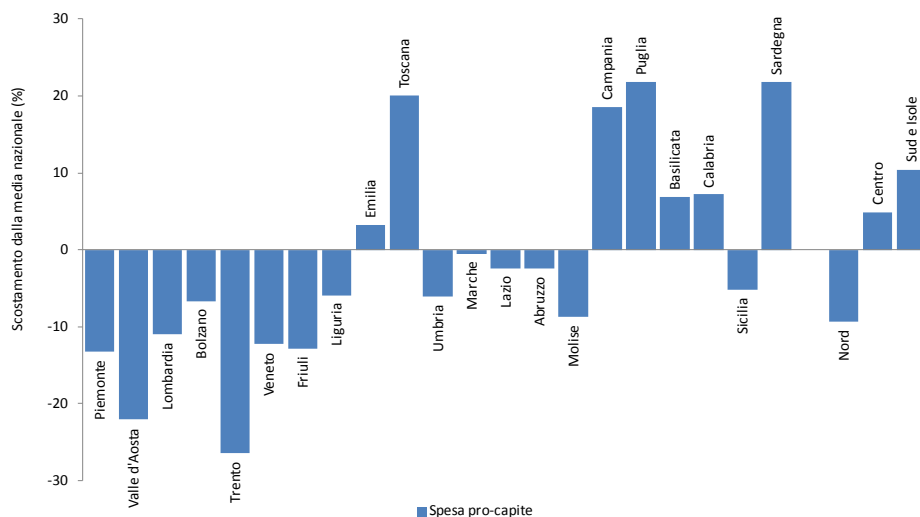
<sup>A</sup> Spesa di fascia A al netto della fascia C rimborsata per i titolari di pensione di guerra diretta vitalizia ai sensi della Legge n. 203 del 19 luglio 2000 (23 milioni di euro). *Fonte: elaborazione OsMed su dati ASSR/Assessorati Regionali*



**Tabella 7.1.5.** Spesa e consumi per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella) 2015 e variabilità regionale della spesa pro capite (Figura)

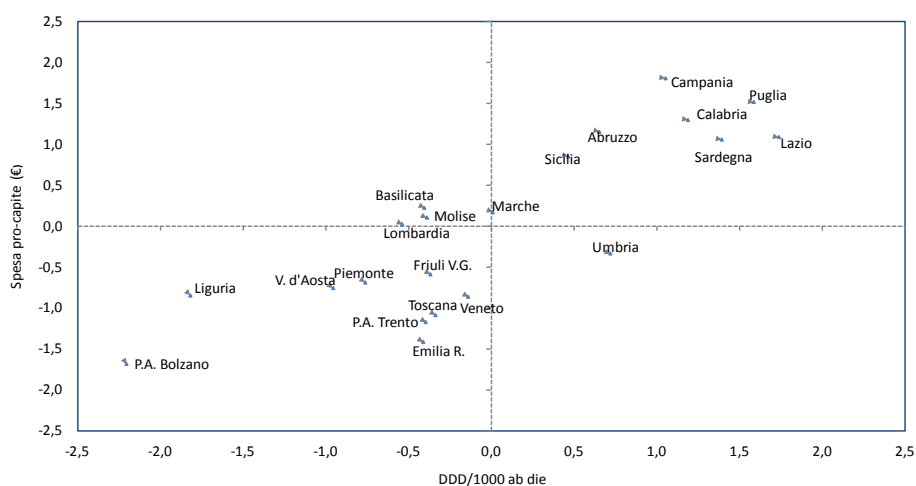
	Spesa lorda pro capite	Scostamento % dalla media nazionale	Confezioni pro capite	DDD/1000 ab die
Piemonte	159,9	-13,2	6,0	156,7
Valle d'Aosta	143,6	-22,1	4,9	173,0
Lombardia	164,1	-11,0	4,8	100,4
P.A. Bolzano	171,9	-6,7	7,3	186,9
P.A. Trento	135,4	-26,5	5,7	153,7
Veneto	161,6	-12,3	8,4	244,4
Friuli V.G.	160,5	-12,9	7,1	157,5
Liguria	173,5	-5,9	6,9	179,9
Emilia R.	190,1	3,2	9,2	317,2
Toscana	221,4	20,1	7,3	214,1
Umbria	173,0	-6,1	7,3	176,4
Marche	183,4	-0,5	7,8	147,9
Lazio	179,8	-2,4	5,1	110,5
Abruzzo	179,9	-2,4	6,0	98,5
Molise	168,2	-8,7	5,8	101,6
Campania	218,6	18,6	4,4	104,8
Puglia	224,4	21,8	5,2	120,9
Basilicata	197,0	6,9	5,0	121,4
Calabria	197,5	7,2	4,5	115,7
Sicilia	174,7	-5,2	4,7	117,7
Sardegna	224,4	21,8	6,2	148,0
<b>Italia</b>	<b>184,3</b>		<b>6,0</b>	<b>154,1</b>
Nord	167,1	-9,3	6,6	180,4
Centro	193,4	4,9	6,3	154,4
Sud e Isole	203,4	10,4	4,9	115,8

Fonte: elaborazione OsMed su dati NSIS relativi alla Tracciabilità del Farmaco – DM 15 luglio



**Tabella 7.1.6.** Variabilità regionale dei consumi farmaceutici in regime di assistenza convenzionata 2015 per quantità, costo medio di giornata di terapia e spesa e variazione rispetto all'anno precedente dei valori standardizzati rispetto alla media nazionale (Tabella e Figura)

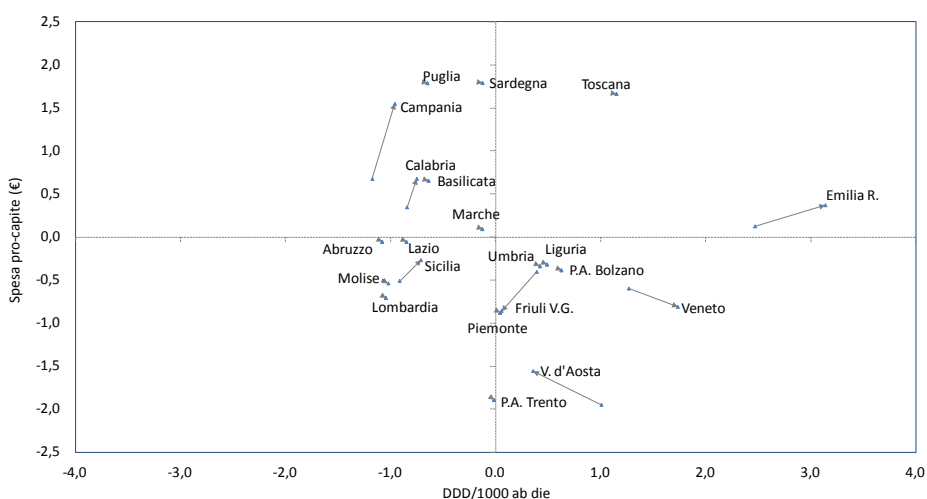
	Scostamento % dalla media nazionale			Rango spesa
	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa lorda pro capite	
Campania	7	17	25	1
Puglia	11	9	20	2
Calabria	8	9	17	3
Abruzzo	4	11	15	4
Lazio	12	2	14	5
Sardegna	9	4	14	6
Sicilia	2	8	11	7
Basilicata	-5	6	1	8
Marche	-1	2	0	9
Molise	-4	4	-1	10
Lombardia	-6	4	-2	11
Umbria	4	-11	-7	12
Friuli V.G.	-4	-7	-11	13
Piemonte	-7	-6	-13	14
Valle d'Aosta	-9	-5	-14	15
Liguria	-16	1	-15	16
Veneto	-3	-13	-15	17
P.A. Trento	-4	-15	-19	18
Toscana	-5	-16	-20	19
E. Romagna	-5	-20	-23	20
P.A. Bolzano	-19	-11	-27	21



Variatione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Tabella 7.1.7.** Variabilità regionale dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche 2015 per quantità, costo medio di giornata di terapia e spesa e variazione rispetto all'anno precedente dei valori standardizzati rispetto alla media nazionale (Tabella e Figura)

	Scostamento % dalla media nazionale			Rango spesa
	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa lorda pro capite	
Sardegna	-4	27	22	1
Puglia	-22	55	22	2
Toscana	39	-14	20	3
Campania	-32	74	19	4
Calabria	-25	43	7	5
Basilicata	-21	36	7	6
E. Romagna	106	-50	3	7
Marche	-4	4	0	8
Abruzzo	-36	53	-2	9
Lazio	-28	36	-2	10
Sicilia	-24	24	-5	11
Liguria	17	-19	-6	12
Umbria	14	-18	-6	13
P. A Bolzano	21	-23	-7	14
Molise	-34	38	-9	15
Lombardia	-35	37	-11	16
Veneto	59	-45	-12	17
Friuli V.G.	2	-15	-13	18
Piemonte	2	-15	-13	19
Valle d'Aosta	12	-31	-22	20
P.A. Trento	0	-26	-27	21

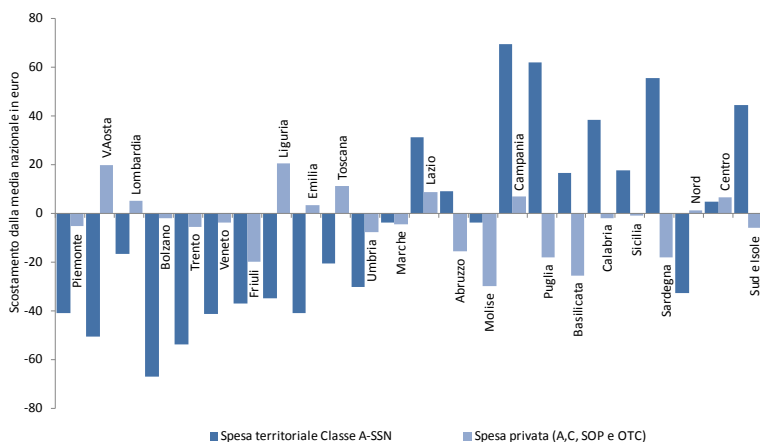


Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Tabella 7.1.8.** Spesa farmaceutica pro capite territoriale (pubblica e privata) 2015 (popolazione pesata) (Tabella). Scostamento in euro dalla media nazionale (Figura)

	Spesa territoriale <sup>A</sup> classe A-SSN pro capite	Spesa privata pro capite (A, C, SOP e OTC)	Spesa farmaceutica territoriale pro capite
Piemonte	221,8	108,5	330,3
Valle d'Aosta	212,1	133,3	345,4
Lombardia	246,0	118,8	364,8
P.A. Bolzano	195,7	111,8	307,5
P.A. Trento	209,0	108,1	317,1
Veneto	221,7	109,8	331,5
Friuli V.G.	225,8	93,6	319,4
Liguria	227,8	134,0	361,8
Emilia R.	222,0	117,1	339,1
Toscana	242,4	124,8	367,2
Umbria	232,5	105,9	338,4
Marche	259,2	109,3	368,5
Lazio	293,9	122,5	416,4
Abruzzo	272,0	98,2	370,2
Molise	259,0	83,8	342,8
Campania	332,3	120,5	452,8
Puglia	324,9	95,6	420,5
Basilicata	279,5	88,1	367,6
Calabria	301,2	111,6	412,8
Sicilia	280,6	112,6	393,2
Sardegna	318,4	95,5	413,9
<b>Italia</b>	<b>262,8</b>	<b>113,6</b>	<b>376,4</b>
Nord	230,1	114,8	344,9
Centro	267,7	120,2	387,9
Sud e Isole	307,2	107,6	414,8

<sup>A</sup> Spesa lorda convenzionata di fascia A, al netto della fascia C rimborsata per i titolari di pensione di guerra diretta vitalizia ai sensi della Legge n. 203 del 19 luglio 2000 (23 milioni di euro), a cui è stata aggiunta la spesa per la distribuzione diretta e per conto di fascia A. *Fonte: elaborazione OsMed su dati ASSR/Assessorati Regionali e IMS Health*



**Tabella 7.1.9.** Effetto consumi, prezzi e “mix” sulla variazione della spesa farmaceutica in regime di assistenza convenzionata regionale di classe A-SSN (2015 vs 2014)

	Spesa lorda <sup>^</sup> 2015 (milioni)	Δ% 2015-2014			Δ% costo medio DDD	
		spesa	DDD	prezzi		mix
Piemonte	741,7	-3,0	0,7	-1,8	-2,0	-3,7
Valle d'Aosta	20,3	-2,7	1,0	-4,2	0,6	-3,6
Lombardia	1.742,7	1,8	3,6	-1,7	-0,4	-1,7
P.A. Bolzano	61,7	0,2	4,9	-3,5	-1,0	-4,5
P.A. Trento	76,0	0,3	2,8	-2,9	0,5	-2,4
Veneto	746,8	-2,8	1,5	-1,7	-2,5	-4,2
Friuli V.G.	211,9	-1,3	0,9	-2,4	0,2	-2,2
Liguria	280,9	-2,1	0,3	-2,0	-0,4	-2,4
Emilia R.	636,2	-2,0	1,0	-1,7	-1,3	-3,0
Toscana	579,4	-0,6	1,5	-1,7	-0,3	-2,0
Umbria	158,9	0,7	1,8	-2,1	1,1	-1,0
Marche	292,7	-0,3	1,6	-2,0	0,2	-1,8
Lazio	1.168,3	-0,9	1,9	-1,7	-1,1	-2,8
Abruzzo	280,8	0,7	2,2	-1,9	0,7	-1,5
Molise	58,4	-1,2	0,1	-2,6	0,7	-1,4
Campania	1.150,7	-0,6	3,1	-1,6	-1,3	-3,6
Puglia	844,7	-0,9	1,0	-1,6	-0,3	-1,9
Basilicata	104,6	0,1	1,3	-2,1	1,0	-1,2
Calabria	396,3	-2,1	-0,7	-1,7	0,3	-1,4
Sicilia	947,3	-5,2	0,1	-2,1	-3,3	-5,3
Sardegna	339,9	-0,0	2,5	-2,3	-0,2	-2,5
<b>Italia</b>	<b>10.840</b>	<b>-1,1</b>	<b>1,7</b>	<b>-1,8</b>	<b>-1,0</b>	<b>-2,8</b>

<sup>^</sup> Spesa di fascia A al netto della fascia C rimborsata per i titolari di pensione di guerra diretta vitalizia ai sensi della Legge n. 203 del 19 luglio 2000 (23 milioni di euro)



## **7.2. Le categorie terapeutiche e i principi attivi**

Nelle pagine seguenti sarà presentato un approfondimento sulle seguenti categorie

- Antiacidi e antiulcera
- Antidiabetici
- Antiaggreganti e anticoagulanti
- Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso
- Ipolipemizzanti
- Farmaci per l'iperplasia prostatica
- Antibiotici
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)
- Farmaci per l'osteoporosi
- Farmaci per il dolore
- Antidepressivi
- Antiasmatici
- Farmaci per i disturbi oculari
- Farmaci antivirali anti HIV
- Farmaci antivirali anti HCV
- Immunosoppressori ed immunomodulatori
- Farmaci oncologici
- Vaccini

Per ogni categoria si è analizzato l'andamento temporale del consumo (DDD/1000 abitanti die) nel periodo 2007-2015; la stessa analisi è presentata per i principali sottogruppi terapeutici, per le 10 sostanze a maggior spesa nel 2015 e per tutte le Regioni. I dati delle varie categorie, a partire dall'anno 2011, si riferiscono sia all'erogazione in regime di assistenza convenzionata sia all'acquisto dei medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche; pertanto, tali dati non sono confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti. I livelli di prescrizione del 2015 e la variazione rispetto all'anno precedente sono presentati per l'intero gruppo, per i sottogruppi terapeutici, per le sostanze e per Regione. L'approfondimento si conclude con un'analisi della variabilità regionale nel consumo (DDD/1000 abitanti die) e nella spesa pro capite.

**Tabella 7.2.1.** Gruppi di farmaci a maggior prescrizione nel 2015

<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>	<b>Spesa totale (milioni)</b>	<b>% su spesa SSN</b>	<b>DDD totali (milioni)</b>
<b>Antiacidi e antiulcera</b>		<b>1.023,0</b>	<b>4,6</b>	<b>1.884,4</b>
	Inibitori di pompa	923,3	4,2	1.729,5
	Altri farmaci per l'ulcera peptica	51,1	0,2	58,1
	Antiacidi	24,7	0,1	42,3
	Anti-H2	23,0	0,1	53,7
	Prostaglandine	0,9	0,0	0,8
<b>Antiaggreganti e anticoagulanti</b>		<b>868,4</b>	<b>4,0</b>	<b>2.037,9</b>
	Eparine a basso peso molecolare	335,6	1,5	215,9
	Antiaggreganti piastrinici, esclusi clopidrogel, prasugrel e ticagrelor	187,8	0,9	1.308,7
	Nuovi antitrombotici orali	181,3	0,8	134,1
	Clopidrogel da solo o in associazione	85,8	0,4	214,8
	Ticagrelor	34,5	0,2	13,2
	Eparinici	18,1	0,1	9,9
	Anticoagulanti orali	15,3	0,1	135,3
	Prasugrel	10,0	0,0	6,0
<b>Antiasmatici</b>		<b>1.019,7</b>	<b>4,5</b>	<b>847,2</b>
	Beta 2 agonisti in associazione	509,6	2,3	278,6
	Broncodilatatori - anticolinergici	219,1	1,0	147,7
	Antinfiammatori inalatori cortisonici	156,6	0,7	229,3
	Broncodilatatori beta 2 agonisti	68,7	0,3	123,3
	Antagonisti dei recettori dei leucotrieni	31,2	0,1	46,1
	Altri antiasmatici per uso sistemico	27,4	0,1	1,6
	Broncodilatatori teofillinici	5,5	0,0	17,0
	Antinfiammatori inalatori - cromoni	1,6	0,0	3,6
<b>Antibiotici</b>		<b>898,1</b>	<b>4,1</b>	<b>504,9</b>
	Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta lattamasi)	210,4	1,0	212,7
	Chinoloni	150,5	0,7	77,8
	Cefalosporine im/ev III-IV gen	124,5	0,6	13,8
	Macrolidi e lincosamidi	111,7	0,5	91,8
	Cefalosporine orali	97,9	0,4	38,7
	Antibiotici vs germi resistenti (uso esclusivo ospedaliero) <sup>9</sup>	82,7	0,4	0,8

<b>Gruppo</b>	<b>Sottogruppo</b>	<b>Spesa totale (milioni)</b>	<b>% su spesa SSN</b>	<b>DDD totali (milioni)</b>
	Glicopeptidi	49,0	0,2	1,4
	Penicilline ad ampio spettro e penicilline sensibili alle beta lattamasi	20,7	0,1	48,4
	Carbapenemici	19,0	0,1	1,3
	Aminoglicosidi	11,2	0,1	1,6
	Cefalosporine im/ev I gen	6,4	0,0	1,6
	Tetracicline	4,5	0,0	7,0
	Sulfonamidi e trimetropim	4,0	0,0	7,7
	Monobattami	3,4	0,0	0,0
	Cefalosporine im/ev II gen	2,2	0,0	0,3
<b>Antidepressivi</b>		<b>406,5</b>	<b>1,9</b>	<b>878,8</b>
	Antidepressivi-SSRI	211,6	1,0	652,4
	Antidepressivi altri	183,7	0,8	200,9
	Antidepressivi triciclici	11,2	0,1	25,5
<b>Antidiabetici</b>		<b>867,0</b>	<b>4,0</b>	<b>1.389,1</b>
	Insuline ed analoghi	452,4	2,1	335,3
	Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	139,0	0,6	91,6
	Altri ipoglicemizzanti orali	122,5	0,6	375,6
	Metformina	82,7	0,4	457,8
	Pioglitazone da solo o in associazione	40,7	0,2	48,0
	Repaglinide	29,7	0,1	80,8
<b>Antivirali anti HIV</b>		<b>672,7</b>	<b>3,0</b>	<b>53,1</b>
	Antivirali anti-HIV in associazione <sup>b</sup>	336,9	1,5	21,1
	Inibitori delle proteasi da soli o in associazione <sup>c</sup>	161,8	0,7	12,1
	Altri antivirali anti HIV <sup>d</sup>	88,3	0,4	5,5
	Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa <sup>e</sup>	52,4	0,2	7,9
	Non nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa <sup>f</sup>	33,3	0,2	6,5
<b>Antivirali anti-HCV</b>		<b>1.721,5</b>	<b>7,8</b>	<b>7,3</b>
	Altri antivirali anti HCV <sup>g</sup>	1.587,5	7,2	4,1
	Inibitori delle proteasi <sup>h</sup>	129,1	0,6	0,6
	Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa <sup>i</sup>	4,9	0,0	2,6

Gruppo	Sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	DDD totali (milioni)
<b>Farmaci antinfiammatori non steroidei</b>		<b>209,2</b>	<b>1,0</b>	<b>468,9</b>
	Altri FANS per via sistemica	123,2	0,6	357,8
	Anti-cox 2	78,9	0,4	98,4
	Ketorolac	7,1	0,0	12,7
<b>Farmaci oncologici</b>		<b>2.372,4</b>	<b>10,5</b>	<b>209,5</b>
	Anticorpi monoclonali	912,4	4,1	17,3
	Inibitori della tirosin chinasi	614,6	2,8	6,0
	Antineoplastici citostatici	376,0	1,7	44,4
	<i>Antimetaboliti<sup>l</sup></i>	188,7	0,9	21,4
	<i>Citostatici-Altri<sup>m</sup></i>	134,5	0,6	9,3
	<i>Agenti alchilanti<sup>n</sup></i>	47,5	0,2	8,7
	<i>Composti del platino<sup>o</sup></i>	5,3	0,0	5,0
	Terapia endocrina	374,9	1,6	131,4
	<i>Ormoni ed analoghi GnRh<sup>p</sup></i>	115,5	0,5	22,5
	<i>Altri antagonisti ormonali<sup>q</sup></i>	102,0	0,5	2,2
	<i>Inibitori dell'aromatasi<sup>r</sup></i>	95,5	0,4	56,4
	<i>Antiestrogeni<sup>s</sup></i>	31,3	0,1	25,4
	<i>Antiandrogeni<sup>t</sup></i>	30,6	0,1	24,9
	Antineoplastici citotossici	94,5	0,3	10,4
	<i>Prodotti di derivazione naturale-altri<sup>u</sup></i>	31,7	0,1	1,6
	<i>Antibiotici citotossici-antracicline e sostanze correlate<sup>v</sup></i>	28,9	0,1	2,5
	<i>Prodotti di derivazione naturale-taxani<sup>z</sup></i>	27,6	0,1	4,0
	<i>Antibiotici citotossici-altri<sup>aa</sup></i>	6,3	0,0	2,3
<b>Farmaci per disturbi oculari</b>		<b>328,8</b>	<b>1,5</b>	<b>419,2</b>
	Farmaci per il glaucoma	228,4	1,0	414,8
	<i>Analoghi delle prostaglandine da soli o in associazione</i>	130,3	0,6	182,9
	<i>Altri preparati antiglaucoma</i>	98,1	0,4	231,9
	Farmaci per la degenerazione maculare	100,4	0,5	4,4
<b>Farmaci per il dolore</b>		<b>364,0</b>	<b>1,6</b>	<b>1.247,3</b>
	Opioidi maggiori	161,0	0,7	55,8
	Farmaci per il dolore neuropatico	159,5	0,7	50,9

Gruppo	Sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	DDD totali (milioni)
	Oppioidi minori/oppioidi in associazione	117,4	0,5	67,6
<b>Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso</b>		<b>2.126,9</b>	<b>9,4</b>	<b>8.181,7</b>
	Angiotensina II antagonisti e diuretici	370,0	1,7	857,1
	Angiotensina II antagonisti	364,0	1,6	1.247,3
	Beta bloccanti	289,7	1,3	935,3
	Calcio antagonisti (diidropiridinici)	273,6	1,2	1.170,8
	ACE inibitori	263,0	1,2	1.998,0
	ACE inibitori e diuretici	208,1	0,9	530,6
	ACE inibitori e calcio antagonisti	90,5	0,4	176,9
	Alfa bloccanti periferici	75,7	0,3	171,2
	Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in associazione a diuretici risparmiatori di K+	64,2	0,3	668,8
	Beta bloccanti e diuretici	43,5	0,2	149,5
	Diuretici risparmiatori di K+	31,9	0,1	77,4
	Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	28,3	0,1	72,2
	Tiazidici e simili (incluse associazioni)	16,7	0,1	118,0
	Altre sostanze ad azione sul sistema renina angiotensina	7,7	0,0	8,6
<b>Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna</b>		<b>349,2</b>	<b>1,5</b>	<b>744,3</b>
	Inibitori della 5-alfa reduttasi	184,9	0,8	213,8
	Alfa bloccanti	164,3	0,7	530,5
	Alfa bloccanti in associazione	0,0	0,0	0,0
<b>Farmaci per l'osteoporosi</b>		<b>241,0</b>	<b>1,0</b>	<b>261,5</b>
	Bifosfonati orali e iniettabili	157,3	0,7	221,5
	Teriparatide	53,0	0,2	3,6
	Denosumab	29,9	0,1	35,9
	Ranelato di stronzio	0,8	0,0	0,5
	Altri farmaci che agiscono sulla mineralizzazione ossea	0,0	0,0	0,0
<b>Farmaci immunomodulatori</b>		<b>1.803,1</b>	<b>8,1</b>	<b>84,3</b>
	Anti TNF alfa	648,5	2,9	21,6
	Immunosoppressori selettivi	382,0	1,7	15,9
	Altri immunomodulatori	286,5	1,3	12,7

Gruppo	Sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	DDD totali (milioni)
	Interferoni	204,4	0,9	16,0
	Inibitori della calcineurina	105,8	0,5	12,7
	Inibitori dell'interleuchina	101,1	0,5	3,2
	Fattori di crescita (G-CSF)	74,8	0,3	2,2
<b>Ipolipemizzanti</b>		<b>1.008,6</b>	<b>4,6</b>	<b>1.810,5</b>
	Statine	639,3	2,9	1.548,5
	Ezetimibe da solo o in associazione	240,2	1,1	123,1
	Omega 3	106,9	0,5	82,3
	Fibrati	22,2	0,1	56,6
<b>Vaccini</b>		<b>317,9</b>	<b>1,4</b>	<b>35,5</b>
	Altri vaccini <sup>ab</sup>	96,2	0,4	4,9
	Vaccini pneumococcici	89,2	0,4	1,9
	Vaccino esavalente	70,5	0,3	1,4
	Vaccini influenzali <sup>ac</sup>	41,9	0,2	26,8
	Vaccino anti-HPV	20,1	0,1	0,5

<sup>a</sup>ceftarolina, daptomicina, linezolid, tigeciclina. (antibiotici vs germi resistenti)

<sup>b</sup>abacavir/lamivudina, efavirenz/emtricitabina/tenofovir, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir, emtricitabina/tenofovir, emtricitabina/tenofovir/elvitegravir/cobicistat, tenofovir/emtricitabina/rilpivirina, zidovudina/lamivudina, zidovudina/lamivudina/abacavir. (Antivirali anti-HIV in associazione)

<sup>c</sup>atazanavir, darunavir, darunavir/cobicistat, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir. (Inibitori delle proteasi da soli o in associazione)

<sup>d</sup>dolutegravir, enfuvirtide, maraviroc, raltegravir. (Altri antivirali anti-HIV)

<sup>e</sup>abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, zidovudina. (Nucleos. e nucleot. Inib. della tr. Inv.)

<sup>f</sup>efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina. (Non nucleosidi inibitori della tras. Inv.)

<sup>g</sup>daclatasvir, dasabuvir, ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, sofosbuvir. (altri antivirali anti-HCV)

<sup>h</sup>boceprevir, simeprevir, telaprevir. (inibitori delle proteasi)

<sup>i</sup>ribavirina. (nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa)

<sup>l</sup>azacitidina, capecitabina, citarabina, cladribina, clorafabina, decitabina, fludarabina, fluorouracile, gemcitabina, gimeracil/oteracil/tegafur, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina. (antimetaboliti)

<sup>m</sup>acido arsenioso, aflibercept, anagrelide, bexarotene, bortezomib, eribulina, estramustina, idelalisib, idrossicarbamide, irinotecan, metilaminolevulinato, mitotano, olaparib, pentostatina, procarbazine, topotecan, tretinoina, vismodegib. (citostatici altri)

<sup>n</sup>bendamustina, busulfano, carmustina, ciclofosfamide, clorambucile, dacarbazina, fotemustina, ifosfamide, melfalan, pipobromano, temozolamide, tiotepa. (agenti alchilanti)

<sup>o</sup>carboplatino, cisplatino, oxaliplatino. (composti del platino)

<sup>p</sup>buserelin, goserelin, leuproleina, medrossiprogesterone, megestrolo, triptorelina. (ter. endoc. -ormoni ed analoghi GnRh)

<sup>q</sup>abiraterone, degarelix. (ter. endoc. - altri antagonisti ormonali)

<sup>r</sup>anastrozolo, exemestane, letrozolo. (ter. endoc. - inibitori aromatasi)

<sup>s</sup>fulvestrant, tamoxifene, toremifene. (ter. endoc. - antiestrogeni)

<sup>t</sup>bicalutamide, enzalutamide, flutamide. (ter. endoc. - antiandrogeni)

<sup>u</sup>etoposide, trabectedina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina. (prod. di derivazione naturale - altri)

<sup>v</sup>daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrone, pixantrone. (antib. Citotossici - antrac. e sost. corr)

<sup>z</sup>cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel. (prod. di derivazione naturale - taxani)

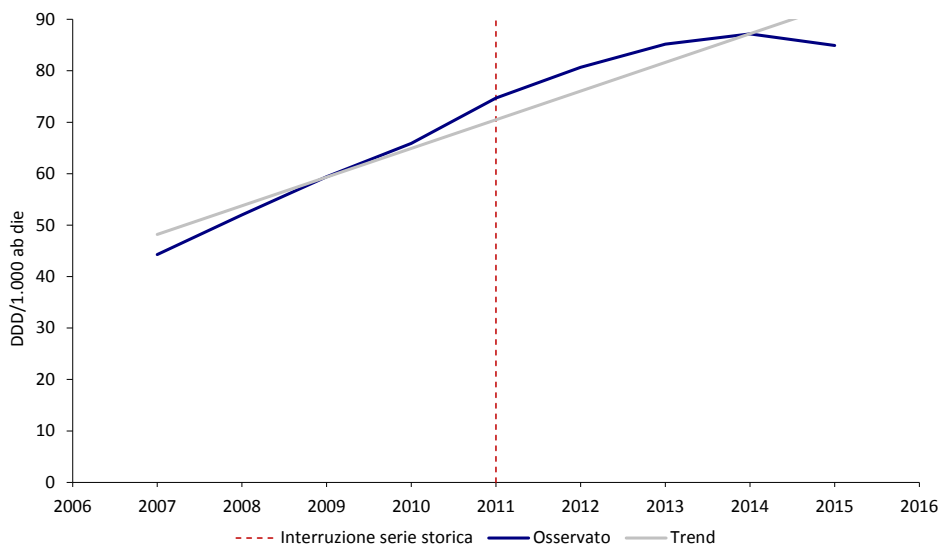
<sup>aa</sup>bleomicina, dactinomicina, mitomicina. (antib. Citotossici - altri)

<sup>ab</sup>tossoide difterico, tossoido tetanico, tossoido pertossico, emoagglutinina filamentosa, vaccino poliomieltico inattivato, polisaccaride haemophilus influenzae coniugato con proteina del tetano, tossoido difterico, tossoido tetanico, tossoido pertossico, emoagglutinina, vaccino anti-difterico. pertosse. tetanico e anti-epatite b, vaccino catarrale, vaccino colera, vaccino del morbillo, della parotite della rosolia e della varicella, vaccino dell'encefalite giapponese (inattivato adsorbito), vaccino difterico adsorbito,

pertossico adsorbito, tetanico adsorbito, vaccino difterico, pertossico acellulare, vaccino difterico, pertossico, poliomieltico, tetanico, vaccino difterite, tetano, poliomielite, vaccino encefalite da zecca purificato e inattivato (ceppo neudoerlf), vaccino epatite A inattivato, epatite B da dna ricombinante, vaccino febbre gialla vivo, vaccino haemophilus influenzae B coniugato con tossoidetetanico, vaccino meningococcico, vaccino meningite cerebrospinale gruppi A e C, vaccino meningococcico gruppo B, vaccino meningococcico gruppo C coniugato con tossoide difterico, vaccino meningococcico gruppo C coniugato con tossoide tetanico, vaccino meningococcico polisaccaridico, vaccino morbillo, parotite, rosolia, vaccino pneumocatarrale, vaccino poliomieltico inattivato, vaccino rabbico uso umano da colture cellulari, vaccino tetanico adsorbito, vaccino tifoideo, vaccino tifoideo vivo uso orale, vaccino varicella vivo, vaccino varicella zoster vivo attenuato, vaccino vivo attenuato anti rotavirus, virus della rosolia ceppo wistar ra (vivo attenuato), vaccino morbillo, virus della varicella vivo attenuato(ceppo oka), vaccino partitico. (Altri vaccini)

<sup>ac</sup>vaccino influenzale virus inattivato, frammentato o adiuvato, vaccino influenzale ceppo B. (vaccini influenzali)

**Figura 7.2.2a.** Antiacidi e antiulcera, andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.2a.** Antiacidi e antiulcera, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Inibitori di pompa	37,0	44,8	52,1	58,1	68,2	73,8	78,2	80,1	77,9	-2,7
Altri farmaci per l'ulcera peptica	3,0	3,1	3,3	3,4	2,0	2,5	2,6	2,6	2,6	1,5
Anti-H2	2,0	1,8	1,8	2,4	2,7	2,6	2,6	2,5	2,4	-4,8
Antiacidi	2,2	2,2	2,1	2,0	1,8	1,7	1,8	1,9	1,9	1,8
Prostaglandine	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	<0,05	<0,05	<0,05	-13,2
<b>Antiacidi e antiulcera</b>	<b>44,3</b>	<b>52,0</b>	<b>59,4</b>	<b>65,9</b>	<b>74,7</b>	<b>80,7</b>	<b>85,2</b>	<b>87,2</b>	<b>84,9</b>	<b>-2,6</b>
lansoprazolo	17,7	19,8	20,5	21,0	23,2	23,3	22,9	21,8	20,0	-8,2
esomeprazolo	4,2	6,6	8,8	11,1	8,8	11,2	12,6	13,4	13,2	-1,1
omeprazolo	6,0	9,5	13,8	16,3	18,9	19,8	20,4	20,5	19,8	-3,5
pantoprazolo	6,7	6,6	6,8	7,4	14,9	17,2	19,8	21,7	22,1	1,8
rabeprazolo	2,4	2,2	2,3	2,3	2,4	2,3	2,4	2,7	2,7	2,1
ranitidina	1,9	1,7	1,7	2,3	2,6	2,6	2,6	2,5	2,4	-4,6
magaldrato	1,5	1,5	1,5	1,5	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8	2,1
sucralfato	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	-2,8
acido alginico	2,5	2,7	2,8	3,0	1,6	2,1	2,2	2,3	2,3	2,0

\*interruzione di serie storica



**Tabella 7.2.2b.** Antiacidi e antiulcera, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate per i farmaci: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011 <sup>*</sup>	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	37,7	45,1	51,8	58,2	67,1	72,8	78,4	80,7	76,8	-4,8
Valle d'Aosta	37,4	43,1	48,7	53,5	62,6	68,3	74,4	77,3	73,8	-4,5
Lombardia	33,9	38,7	43,6	48,2	55,9	61,0	65,9	69,7	72,7	4,3
P.A. Bolzano	22,9	25,3	26,6	28,8	38,1	38,2	41,4	43,9	45,0	2,4
P.A. Trento	32,4	38,2	43,6	48,9	62,1	65,2	70,9	71,2	74,3	4,3
Veneto	39,1	45,5	52,2	58,0	67,0	75,4	79,6	80,0	75,4	-5,7
Friuli VG	38,4	44,0	49,3	54,5	63,5	67,4	71,2	72,4	71,0	-1,9
Liguria	51,1	59,3	66,5	72,2	80,5	84,5	89,1	90,1	89,1	-1,2
E. Romagna	40,1	47,1	54,3	59,6	71,3	73,4	73,0	74,8	74,0	-1,0
Toscana	34,8	41,4	47,1	52,5	58,4	62,2	65,8	68,5	67,5	-1,5
Umbria	37,0	43,2	50,2	57,1	67,2	75,7	82,4	84,5	85,6	1,3
Marche	38,6	45,6	51,5	56,0	64,1	70,2	75,2	79,7	80,4	0,9
Lazio	57,2	64,1	72,2	79,5	90,8	97,1	103,4	102,2	95,0	-7,0
Abruzzo	39,4	48,3	54,5	63,3	71,5	74,5	76,8	81,3	83,0	2,1
Molise	41,6	49,0	57,8	64,7	73,0	77,5	82,0	88,0	86,3	-2,0
Campania	42,3	50,8	59,0	65,9	75,0	83,8	92,5	101,7	107,2	5,4
Puglia	47,7	59,4	70,7	80,7	86,7	94,3	103,0	109,6	94,4	-13,9
Basilicata	43,9	51,8	61,0	64,4	71,9	73,6	75,3	81,5	82,9	1,6
Calabria	55,0	67,4	75,8	82,7	94,1	103,5	112,3	116,8	102,2	-12,5
Sicilia	74,0	86,3	97,8	107,9	116,2	124,3	122,0	108,9	104,0	-4,5
Sardegna	50,9	60,6	70,5	80,1	91,7	98,3	102,3	107,1	108,7	1,5
<b>Italia</b>	<b>44,3</b>	<b>52,0</b>	<b>59,4</b>	<b>65,9</b>	<b>74,7</b>	<b>80,7</b>	<b>85,2</b>	<b>87,2</b>	<b>84,9</b>	<b>-2,6</b>

\*interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.2c.** Antiacidi e antiulcera, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

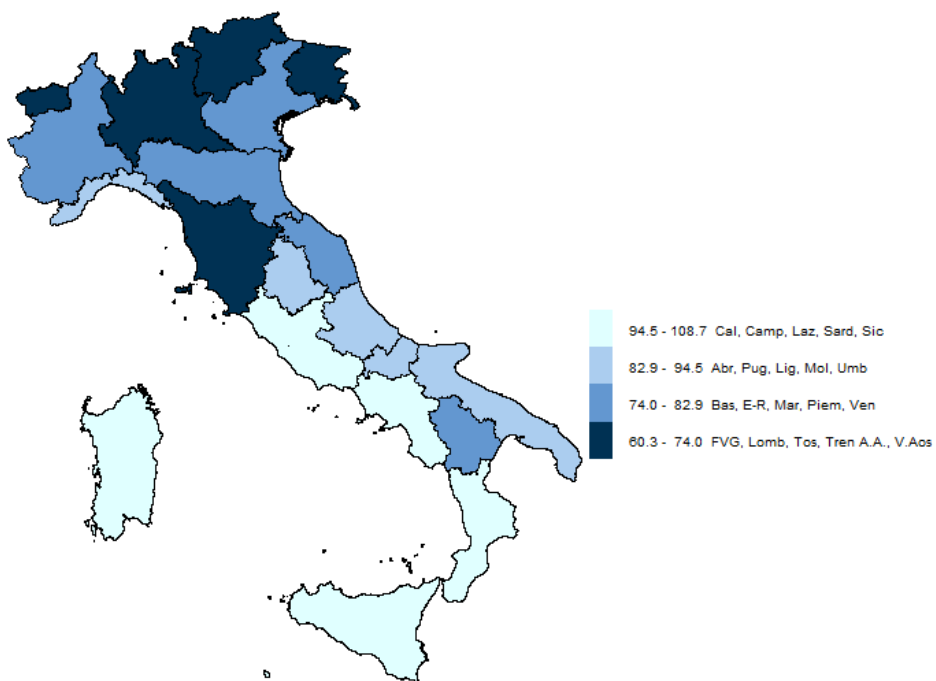
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Inibitori di pompa	15,19	-4,0	77,9	-2,7	14,9
Altri farmaci per l'ulcera peptica	0,84	2,1	2,6	1,5	25,2
Antiacidi	0,41	1,7	1,9	1,9	65,1
Anti-H2	0,38	-7,2	2,4	-4,8	35,6
Prostaglandine	0,01	-13,4	<0,05	-13,2	40,0
<b>Antiacidi e antiulcera</b>	<b>16,83</b>	<b>-3,7</b>	<b>84,9</b>	<b>-2,6</b>	<b>18,9</b>
pantoprazolo	4,98	0,3	22,1	1,8	15,8
lansoprazolo	3,77	-10,2	20,0	-8,2	15,4
omeprazolo	3,26	-5,5	19,8	-3,5	13,2
esomeprazolo	2,69	-1,3	13,2	-1,1	14,5
acido alginico	0,79	2,3	2,3	2,0	25,3
rabeprazolo	0,50	0,5	2,7	2,1	15,7
magaldrato	0,40	1,8	1,8	2,1	16,2
ranitidina	0,37	-6,8	2,4	-4,6	35,6
sucralfato	0,05	-1,3	0,3	-2,8	20,0
misoprostolo	0,01	-13,4	<0,05	-13,2	40,0

**Tabella 7.2.2d.** Prescrizione di farmaci antiacidi e antiulcera a brevetto scaduto\* nel 2015

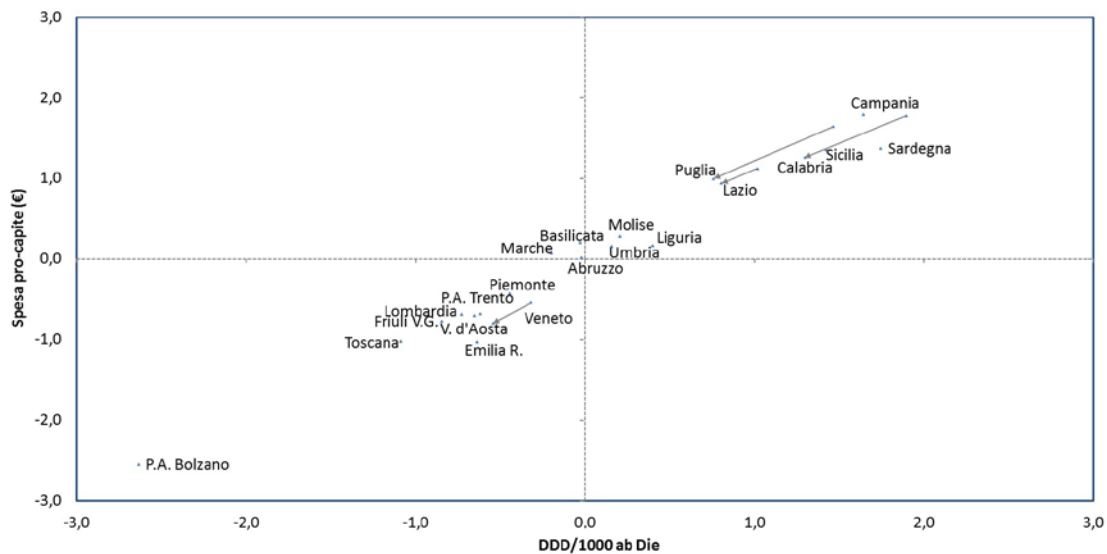
Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	15,38	91,4	-4,0	79,9	94,1	-2,9	0,53
Equivalenti	6,75	40,1	-1,9	37,9	44,6	-1,7	0,49
Ex originator	8,62	51,2	-5,5	42,0	49,5	-4,0	0,56
Coperti da brevetto	1,45	8,6	-0,3	5,0	5,9	2,5	0,79
<b>Antiacidi e antiulcera</b>	<b>16,83</b>	<b>100,0</b>	<b>-3,7</b>	<b>84,9</b>	<b>100,0</b>	<b>-2,6</b>	<b>0,54</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.2b.** Antiacidi e antiulcera, distribuzione in quartili del 2015 (DDD/1000 ab die pesate)

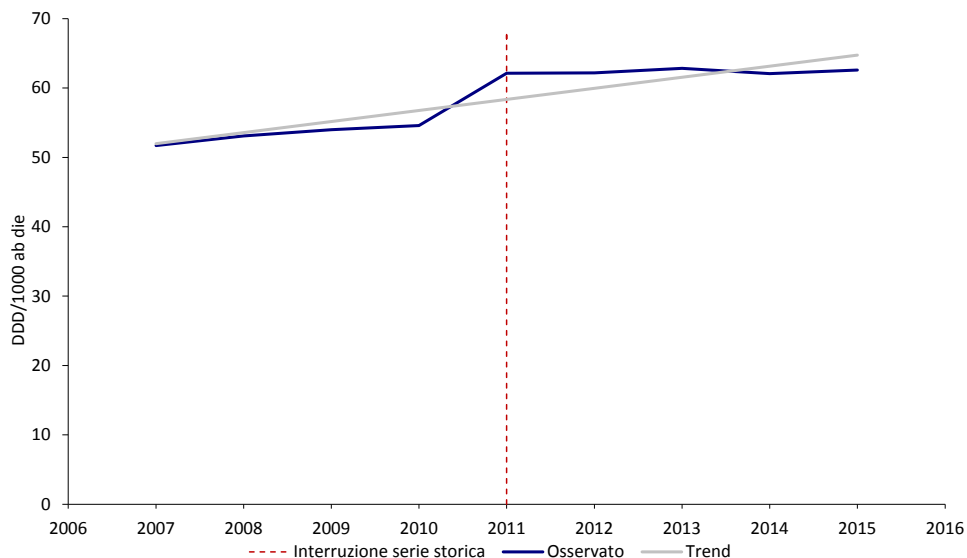


**7.2.2c.** Antiacidi e antiulcera, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa procapite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variatione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.3a. Antidiabetici, andamento temporale del consumo (2007-2015)**



**Tabella 7.2.3a. Antidiabetici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015**

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Insuline ed analoghi	10,2	10,4	10,5	10,4	14,2	14,4	14,7	14,8	15,1	2,2
Metformina	11,5	13,2	14,8	16,5	18,3	19,1	19,8	20,3	20,6	1,4
Altri ipoglicemizzanti orali	26,8	25,4	23,8	22,4	21,8	20,1	18,7	17,5	16,9	-3,0
Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	-	0,1	0,3	0,4	1,6	2,5	3,5	3,4	4,1	21,4
Pioglitazone da solo o in associazione	0,6	1,1	1,3	1,3	2,3	2,1	2,1	2,2	2,2	-0,8
Repaglinide	2,5	2,9	3,3	3,5	3,9	4,0	4,0	3,9	3,6	-7,1
<b>Antidiabetici</b>	<b>51,7</b>	<b>53,1</b>	<b>54</b>	<b>54,6</b>	<b>62,1</b>	<b>62,2</b>	<b>62,8</b>	<b>62,1</b>	<b>62,6</b>	<b>0,8</b>
insulina lispro	2,4	2,8	3	3,2	3,7	3,9	4,0	4,0	4,0	0,8
metformina	11,5	13,2	14,8	16,5	18,3	19,1	19,8	20,3	20,6	1,4
insulina glargine	0,5	0,7	0,9	0,8	3,4	3,6	3,9	4,0	4,0	-0,1
repaglinide	2,5	2,9	3,3	3,5	3,9	4,0	4,0	3,9	3,6	-7,1
glibenclamide/metformina	10,9	9,9	8,8	7,8	7,7	6,7	5,7	4,8	3,9	-17,8
insulina glulisina	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,3	1,3	1,4	3,1
gliclazide	7,6	7,2	6,7	6,3	5,7	5,1	4,8	5,1	5,4	7,1
pioglitazone/metformina	0,1	0,3	0,5	0,5	1,2	1,1	1,1	1,2	1,1	-3,1
insulina umana	3,1	2,3	1,8	1,4	1,5	1,0	0,8	0,6	0,5	-18,8
pioglitazone	0,2	0,3	0,3	0,3	0,9	0,8	0,8	0,9	0,8	-3,5
glimepiride	-	-	-	-	6,6	6,4	6,2	5,7	5,1	-9,8
insulina aspart	-	-	-	-	3,7	3,7	3,7	3,7	3,6	-2,4

\*interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.3b.** Antidiabetici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	48,6	50,5	52,8	50,1	57,6	57,9	59,2	58,6	58,7	0,3
Valle d'Aosta	46,2	47,3	48,8	50,0	57,7	57,4	59,5	60,1	60,1	0,1
Lombardia	45,7	47,7	49,2	49,9	55,4	56,3	56,8	56,0	57,3	2,3
P.A. Bolzano	31,4	31,7	33,1	37,5	42,2	42,1	42,9	44,3	43,8	-0,9
P.A. Trento	36,8	37,5	38,0	38,6	48,4	49,3	50,0	49,3	49,4	0,3
Veneto	44,3	45,4	46,2	46,9	53,9	54,1	53,9	52,5	53,2	1,3
Friuli VG	42,8	44,8	46,5	50,2	54,2	55,4	56,4	56,3	55,6	-1,3
Liguria	44,8	45,2	44,9	44,6	52,1	50,1	50,4	49,5	49,2	-0,6
E. Romagna	39,1	39,7	40,8	41,6	56,2	57,3	58,0	57,3	58,2	1,6
Toscana	47,6	48,7	48,7	49,3	59,9	59,4	58,6	57,0	56,6	-0,8
Umbria	48,4	48,7	48,8	49,1	58,8	59,4	59,2	56,3	56,4	0,1
Marche	40,0	40,8	41,5	42,3	50,7	48,8	49,3	49,6	52,6	6,1
Lazio	58,0	57,0	57,2	58,4	67,1	66,0	66,5	63,8	64,1	0,5
Abruzzo	56,1	58,9	58,8	61,6	64,1	64,0	64,2	63,3	63,7	0,6
Molise	51,1	52,8	53,8	51,5	60,5	60,1	61,2	63,4	63,1	-0,4
Campania	60,3	61,9	62,9	62,8	70,2	70,2	69,9	71,1	72,6	2,0
Puglia	60,2	63,3	65,3	65,4	71,2	72,6	74,5	74,5	74,5	0,1
Basilicata	58,2	60,2	60,6	58,2	67,0	67,2	69,3	69,5	70,1	0,9
Calabria	61,8	66,6	67,1	67,2	75,6	74,8	79,1	79,5	79,9	0,5
Sicilia	72,6	74,0	74,7	76,9	81,6	80,9	81,4	80,2	79,9	-0,4
Sardegna	51,7	52,1	53,0	54,9	65,9	65,2	67,8	67,3	66,8	-0,7
<b>Italia</b>	<b>51,7</b>	<b>53,1</b>	<b>54,0</b>	<b>54,6</b>	<b>62,1</b>	<b>62,2</b>	<b>62,8</b>	<b>62,1</b>	<b>62,6</b>	<b>0,8</b>

\*interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.3c.** Antidiabetici, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

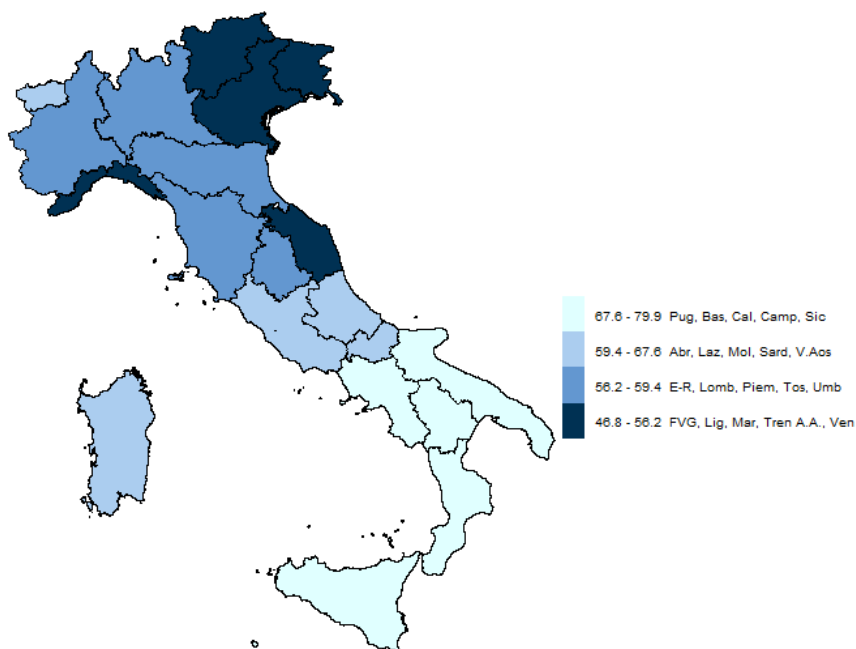
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Insuline ed analoghi	7,44	6,2	15,1	2,2	3,4
Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	2,29	19,9	4,1	21,4	2,8
Altri ipoglicemizzanti orali	2,02	8,1	16,9	-3,0	5,7
Metformina	1,36	1,2	20,6	1,4	18,1
Pioglitazone da solo o in associazione	0,67	-5,1	2,2	-0,8	2,9
Repaglinide	0,49	-6,4	3,6	-7,1	7,1
<b>Antidiabetici</b>	<b>14,26</b>	<b>6,8</b>	<b>62,6</b>	<b>0,8</b>	<b>5,4</b>
insulina lispro	1,97	0,5	4,0	0,8	2,6
insulina glargine	1,95	0,9	4,0	-0,1	2,7
insulina aspart	1,80	-2,6	3,6	-2,4	5,0
metformina	1,36	1,2	20,6	1,4	18,1
insulina glulisina	0,63	3,1	1,4	3,1	1,6
liraglutide	0,62	-0,6	0,6	1,2	4,7
metformina/sitagliptin	0,59	-1,1	1,1	1,1	2,3
repaglinide	0,49	-6,4	3,6	-7,1	7,1
sitagliptin	0,48	-5,9	0,8	-4,5	3,3
insulina detemir	0,45	-15,1	0,9	-17,0	5,0

**Tabella 7.2.3d.** Prescrizione di farmaci antidiabetici a brevetto scaduto\* nel 2015

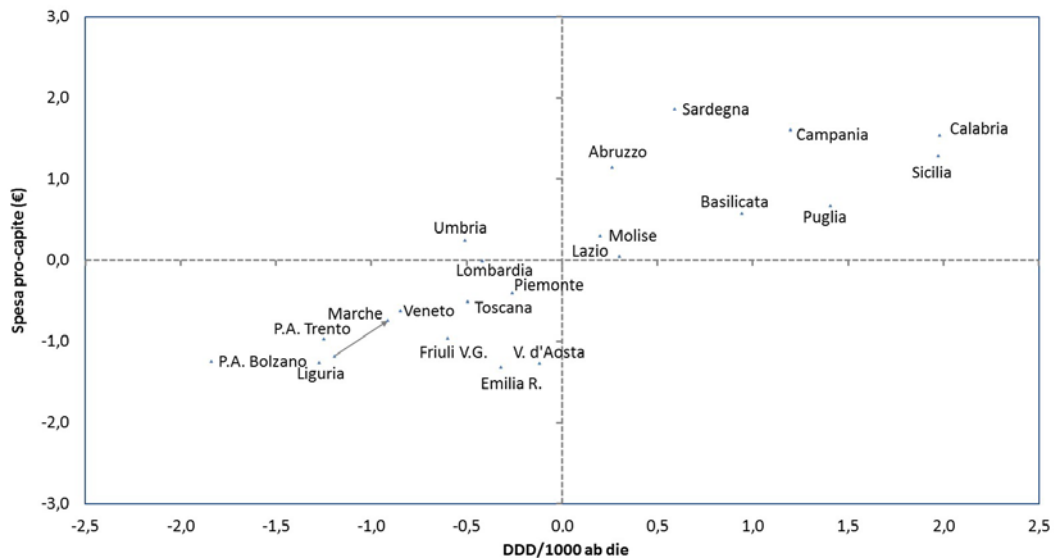
Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	2,79	19,6	1,0	37,2	59,4	0,4	0,21
Equivalenti	1,06	7,4	3,4	17,3	27,6	1,8	0,17
Ex originator	1,73	12,2	-0,3	19,9	31,8	-0,8	0,24
Coperti da brevetto	11,47	80,4	8,3	25,4	40,6	1,4	1,24
<b>Antidiabetici</b>	<b>14,26</b>	<b>100,0</b>	<b>6,8</b>	<b>62,6</b>	<b>100,0</b>	<b>0,8</b>	<b>0,62</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.3b.** Antidiabetici, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)

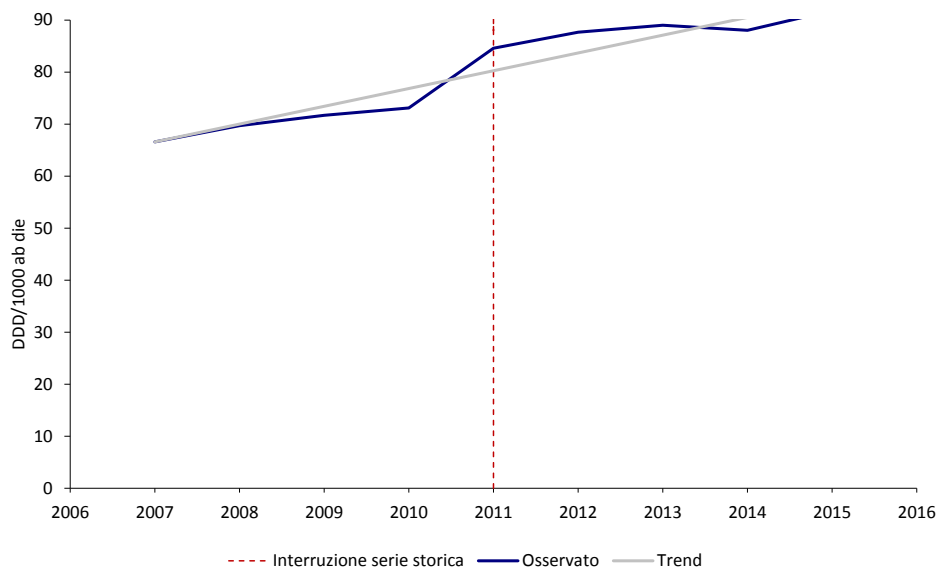


**Figura 7.2.3c.** Antidiabetici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.4a.** Antiaggreganti e anticoagulanti, andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.4a.** Antiaggreganti e anticoagulanti, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Eparine a basso peso molecolare	3,8	3,7	4,0	4,3	9,5	9,6	9,7	9,7	9,7	0,1
Antiaggreganti piastrinici escl. clopidogrel e prasugrel	56,5	59,1	60,5	61,7	64,5	65,1	63,8	59,2	59,0	-0,3
Clopidogrel da solo o in associazione	0,7	0,9	0,9	0,9	3,6	5,4	7,2	8,5	9,7	13,4
Anticoagulanti orali	5,4	5,7	5,8	6,0	6,4	6,7	6,9	6,5	6,1	-6,8
Eparina	0,2	0,2	0,2	0,1	0,5	0,5	0,5	0,6	0,4	-25,1
Nuovi antitrombotici orali	-	-	-	-	-	<0,05	0,4	2,7	6,0	123,6
Ticagrelor	-	-	-	-	-	0,1	0,3	0,5	0,6	15,6
Prasugrel	-	-	-	-	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,9
<b>Antiaggreganti e anticoagulanti</b>	<b>66,6</b>	<b>69,7</b>	<b>71,7</b>	<b>73,1</b>	<b>84,6</b>	<b>87,7</b>	<b>89,0</b>	<b>88,0</b>	<b>91,8</b>	<b>4,3</b>
enoxaparina	1,6	1,5	2,0	2,5	6,1	6,5	7,1	7,5	7,6	1,9
acido acetilsalicilico	38,1	40,5	42,0	43,4	57,2	58,6	58,0	54,1	54,5	0,7
nadroparina	1,3	1,5	1,3	1,1	1,4	1,5	1,6	1,4	1,4	-5,9
ticlopidina	6,5	6,8	6,8	6,6	6,7	6,2	5,5	4,7	4,0	-14,0
clopidogrel	0,7	0,9	0,9	0,9	3,5	4,7	5,9	7,1	8,1	14,2
parnaparina	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
fondaparinux	<0,05	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	34,6
warfarin	4,5	4,8	4,9	5,1	5,5	5,8	6,0	5,8	5,4	-6,2

\*interruzione di serie storica



**Tabella 7.2.4b.** Antiaggreganti e anticoagulanti, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	58,0	63,9	68,3	69,4	81,2	83,9	86,7	89,3	90,9	1,9
Valle d'Aosta	64,9	65,0	68,4	71,5	89,3	89,9	91,4	94,7	96,8	2,2
Lombardia	59,0	62,6	65,7	68,0	78,0	81,0	78,8	66,5	70,5	6,0
P.A. Bolzano	53,8	55,9	57,2	60,2	76,1	75,9	77,9	73,2	73,7	0,7
P.A. Trento	59,8	62,1	69,1	73,2	88,0	93,1	96,1	100,0	101,4	1,4
Veneto	63,9	67,4	70,5	73,3	89,3	92,6	87,1	68,3	73,5	7,5
Friuli VG	70,5	73,7	75,8	79,2	92,6	95,1	98,7	99,1	97,9	-1,2
Liguria	60,7	64,2	67,1	68,5	86,6	87,5	86,1	82,5	84,4	2,3
E. Romagna	73,0	76,6	79,6	81,6	105,8	107,4	109,9	110,4	112,4	1,8
Toscana	70,6	74,0	75,8	78,0	100,6	104,1	103,2	102,7	106,3	3,5
Umbria	71,5	73,6	75,4	76,9	93,8	97,2	100,2	99,6	104,2	4,6
Marche	74,5	74,1	76,6	77,7	96,3	90,1	91,9	94,6	102,5	8,3
Lazio	76,0	74,3	68,9	71,0	80,5	82,9	86,2	92,6	97,8	5,6
Abruzzo	74,2	77,7	77,7	81,4	92,5	95,9	99,2	103,0	107,0	3,8
Molise	68,8	74,5	78,2	77,4	91,4	94,0	94,6	102,9	104,2	1,2
Campania	72,7	77,0	80,9	76,1	67,8	69,7	71,9	79,9	85,5	7,0
Puglia	68,0	74,2	79,8	84,0	86,9	89,3	94,1	102,0	107,4	5,3
Basilicata	65,4	71,4	76,5	76,8	93,1	92,6	94,9	96,8	98,9	2,3
Calabria	78,0	85,2	77,4	73,0	88,0	91,9	97,4	101,3	104,9	3,5
Sicilia	59,1	57,3	58,6	60,3	68,5	80,0	86,0	87,9	91,5	4,1
Sardegna	63,3	67,5	72,0	75,7	88,2	91,4	94,3	100,6	102,8	2,1
<b>Italia</b>	<b>66,6</b>	<b>69,7</b>	<b>71,7</b>	<b>73,1</b>	<b>84,6</b>	<b>87,7</b>	<b>89,0</b>	<b>88,0</b>	<b>91,8</b>	<b>4,3</b>

\* interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.4c.** Antiaggreganti e anticoagulanti, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

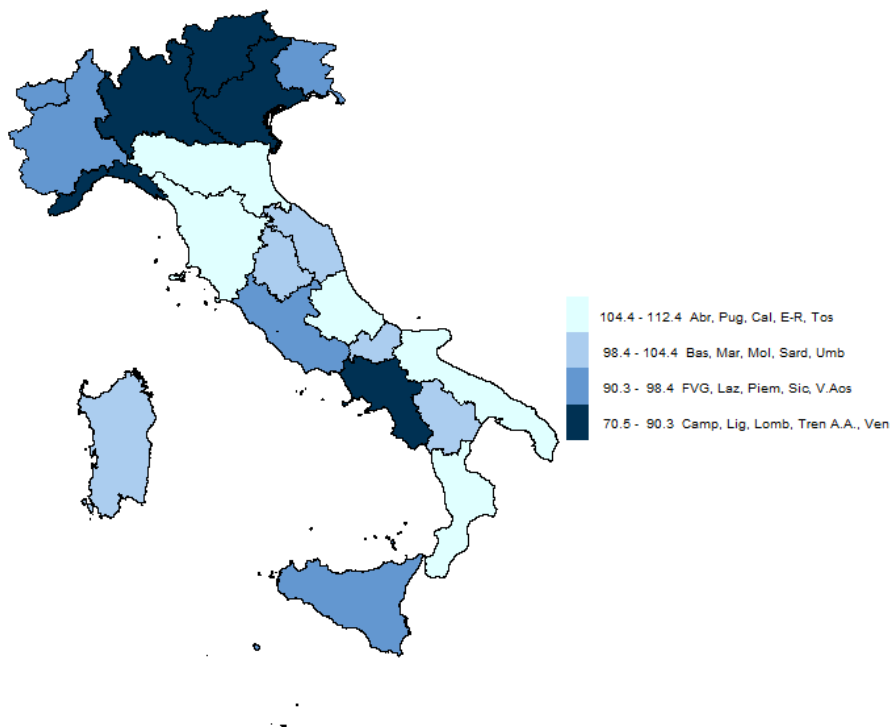
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Eparine a basso peso molecolare	5,52	-2,3	9,7	0,1	5,3
Antiaggreganti piastrinici, esclusi clopidogrel, prasugrel e ticagrelor	3,09	0,0	59,0	-0,3	20,9
Nuovi antitrombotici orali	2,98	98,8	6,0	123,6	4,3
Clopidogrel da solo o in associazione	1,41	3,8	9,7	13,5	8,7
Ticagrelor	0,57	10,1	0,6	15,6	1,5
Eparinici	0,30	-26,1	0,4	-24,4	72,8
Anticoagulanti orali	0,25	-7,0	6,1	-6,8	10,9
Prasugrel	0,17	-0,1	0,3	0,9	7,5
<b>Antiaggreganti e anticoagulanti</b>	<b>14,29</b>	<b>10,3</b>	<b>91,8</b>	<b>4,3</b>	<b>13,6</b>
enoxaparina	3,97	0,3	7,6	1,9	5,4
acido acetilsalicilico	1,47	2,3	54,5	0,7	23,9
rivaroxaban	1,14	>100	2,9	>100	3,6
nadroparina	1,07	-8,8	1,4	-5,9	4,6
clopidogrel	1,04	3,8	8,1	14,2	10,4
dabigatran etexilato	1,02	37,9	1,5	42,9	3,7
apixaban	0,83	>100	1,6	>100	6,0
ticagrelor	0,57	10,1	0,6	15,6	1,5
treprostinil	0,53	8,9	<0,05	8,5	0,0
associazioni (antiaggreganti piastrinici escl. eparine)	0,37	3,8	1,6	9,7	3,7

**Tabella 7.2.4d.** Prescrizione di farmaci antiaggreganti e anticoagulanti a brevetto scaduto nel 2015\*

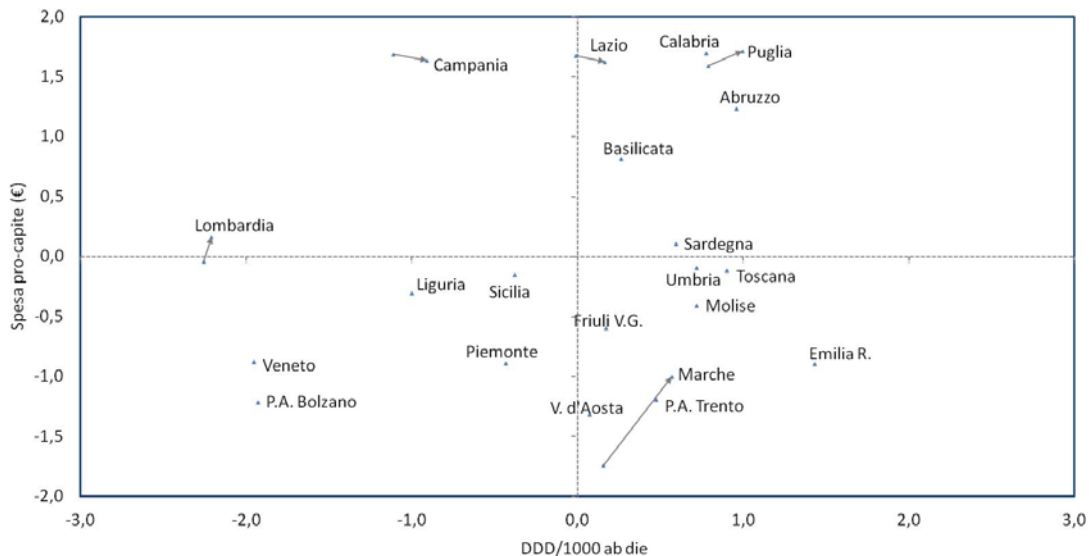
Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	2,54	17,8	1,3	56,4	61,5	2,3	0,12
Equivalenti	0,62	4,3	9,9	14,3	15,6	28,8	0,12
Ex originator	1,93	13,5	-1,2	42,1	45,8	-4,4	0,13
Coperti da brevetto	11,75	82,2	12,3	35,4	38,6	7,6	0,91
<b>Antiaggreganti e anticoagulanti</b>	<b>14,29</b>	<b>100,0</b>	<b>10,3</b>	<b>91,8</b>	<b>100,0</b>	<b>4,3</b>	<b>0,43</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.4b.** Antiaggreganti e anticoagulanti, distribuzione in quartili del 2015 (DDD/1000 ab die pesate)

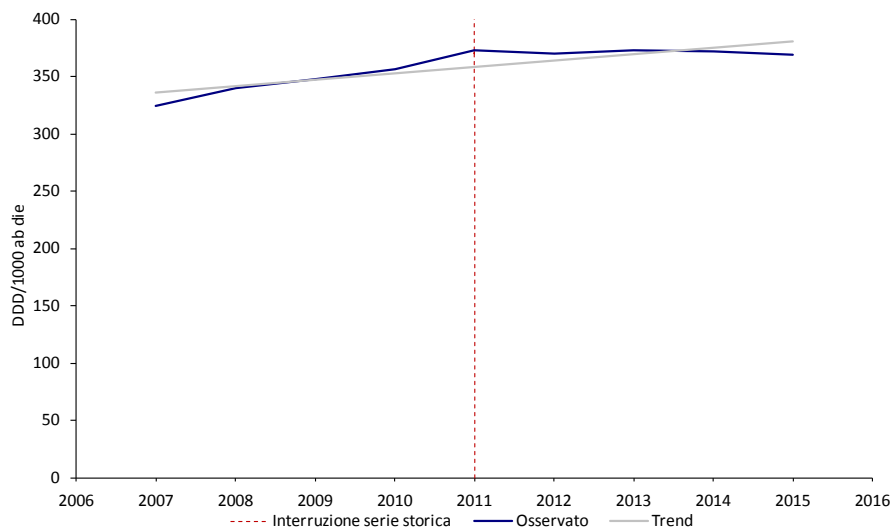


**Figura 7.2.4c.** Antiaggreganti e anticoagulanti, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.5a.** Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.5a.** Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Angiotensina II antag. e diur. (ass.)	30,5	34,1	36,6	39,3	40,5	39,9	40,2	39,5	38,6	-2,3
Angiotensina II antag.	41,0	44,4	48,1	52,2	54,9	55,3	56,3	56,3	56,2	-0,2
Calcio antagonisti (diidro.)	55,7	56,7	57,1	57,6	58,5	55,5	55,1	54,0	52,8	-2,3
ACE inibitori	82,1	87,3	88,2	89,3	92,7	92,3	92,2	91,4	90,0	-1,5
Beta bloccanti	34,4	35,9	37,3	38,6	40,4	41,0	41,6	41,8	42,2	0,8
ACE inibitori e diur. (ass.)	29,6	29,7	29,1	28,1	27,9	26,6	25,9	25,0	23,9	-4,2
Alfa bloccanti periferici	8,1	8,0	7,9	7,9	8,0	7,9	7,8	7,8	7,7	-1,1
Diuretici ad azione diuretica maggiore	22,2	23,0	23,6	24,2	28,5	29,1	29,3	29,7	30,1	1,5
Calcio antag. (non diidro.)	5,9	5,5	5,1	4,8	4,6	4,2	3,9	3,6	3,3	-8,3
Diuretici risparmi. K+	3,5	3,5	3,5	3,5	3,9	3,4	3,4	3,5	3,5	-0,5
Beta bloccanti e diur. (ass.)	4,2	4,3	4,2	4,2	4,9	5,3	5,8	6,4	6,7	5,9
Tiazidici e simili (incluse ass.)	7,5	7,1	6,8	6,5	6,3	6,1	5,9	5,6	5,3	-5,2
ACE inibitori e calcioantagonisti (ass.)	-	-	-	-	1,2	3,2	5,0	6,6	8,0	20,5
Altre sostanze ad azione sul sistema renina angiotensina	-	-	0,1	0,2	0,4	0,4	0,6	0,5	0,4	-19,1
<b>Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso</b>	<b>324,7</b>	<b>339,6</b>	<b>347,5</b>	<b>356,3</b>	<b>372,6</b>	<b>370,1</b>	<b>373,1</b>	<b>371,7</b>	<b>368,7</b>	<b>-0,8</b>
valsartan/idroclorotiazide	10,1	10,7	11,2	11,4	11,6	11,4	11,6	11,3	10,9	-3,7
irbesartan/idroclorotiazide	6,3	6,6	7,4	7,9	8,0	7,5	7,2	6,8	6,5	-4,3
valsartan	8,5	9,1	9,9	10,9	13,5	14,0	14,6	14,8	14,8	-0,4
olmesartan medoxomil	3,6	4,1	4,4	5,0	6,1	6,3	7,0	7,3	7,7	5,8
irbesartan	8,2	8,6	9,2	9,7	10,0	9,7	9,4	9,1	8,8	-3,2
ramipril	35,5	39,9	43,9	47,2	57,3	58,9	60,9	62,1	62,7	0,9
amlodipina	25,8	25,8	26,5	27,0	28,9	28,2	28,5	28,2	27,8	-1,4
telmisartan	5,8	6,4	7,4	8,1	9,1	9,2	9,4	9,2	9,1	-1,0
olmesartan medoxomil /idroclorotiazide	-	0,7	2,1	3,3	5,3	5,6	6,2	6,6	6,9	4,8
doxazosina	8,2	8,0	7,9	7,9	8,0	7,8	7,8	7,8	7,7	-1,0

\* interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.5b.** Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	308,2	323,9	333,8	343,0	353,6	354,7	357,2	355,3	351,1	-1,2
Valle d'Aosta	322,9	333,1	340,6	343,2	352,9	339,8	338,1	337,4	328,7	-2,6
Lombardia	303,7	318,3	325,3	334,2	349,1	349,3	352,8	354,2	351,9	-0,6
P.A. Bolzano	245,3	255,7	258,2	270,3	295,7	297,8	303,3	305,7	300,9	-1,5
P.A. Trento	285,4	298,5	304,5	310,2	332,1	332,1	333,6	333,7	331,2	-0,8
Veneto	331,1	345,1	352,7	360,9	383,1	382,4	381,1	383,8	376,4	-1,9
Friuli VG	327,9	340,9	348,0	356,7	371,8	370,2	375,1	373,1	365,7	-2,0
Liguria	324,0	335,0	340,3	346,8	349,7	340,0	338,5	331,0	323,9	-2,1
E. Romagna	335,5	350,2	358,9	367,1	399,3	401,2	406,0	406,0	405,8	-0,1
Toscana	309,2	325,1	333,7	345,7	364,6	362,2	363,1	362,6	357,1	-1,5
Umbria	371,4	392,9	408,2	425,5	453,4	457,3	461,9	451,7	452,1	0,1
Marche	310,4	326,0	334,5	345,0	360,5	358,0	364,2	362,7	360,5	-0,6
Lazio	352,5	359,4	363,1	370,9	394,7	390,3	390,1	372,9	371,4	-0,4
Abruzzo	311,9	329,8	327,9	342,6	346,4	343,7	348,9	350,8	348,2	-0,7
Molise	311,9	332,5	342,3	350,8	354,5	347,6	340,5	354,9	341,2	-3,9
Campania	334,9	352,4	365,8	372,1	387,1	379,5	381,7	385,9	386,7	0,2
Puglia	335,9	356,3	368,8	379,5	381,5	378,1	388,7	387,9	381,1	-1,7
Basilicata	311,5	328,5	342,0	336,8	348,8	338,1	344,8	347,5	344,7	-0,8
Calabria	340,2	362,5	361,2	366,0	385,4	374,2	381,5	383,7	379,7	-1,0
Sicilia	340,7	354,3	361,3	370,3	383,4	379,5	383,5	382,4	384,3	0,5
Sardegna	303,4	317,7	328,7	340,4	355,4	354,0	353,2	351,3	346,5	-1,3
<b>Italia</b>	<b>324,7</b>	<b>339,6</b>	<b>347,5</b>	<b>356,3</b>	<b>372,6</b>	<b>370,1</b>	<b>373,1</b>	<b>371,7</b>	<b>368,7</b>	<b>-0,8</b>

\* interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.5c.** Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

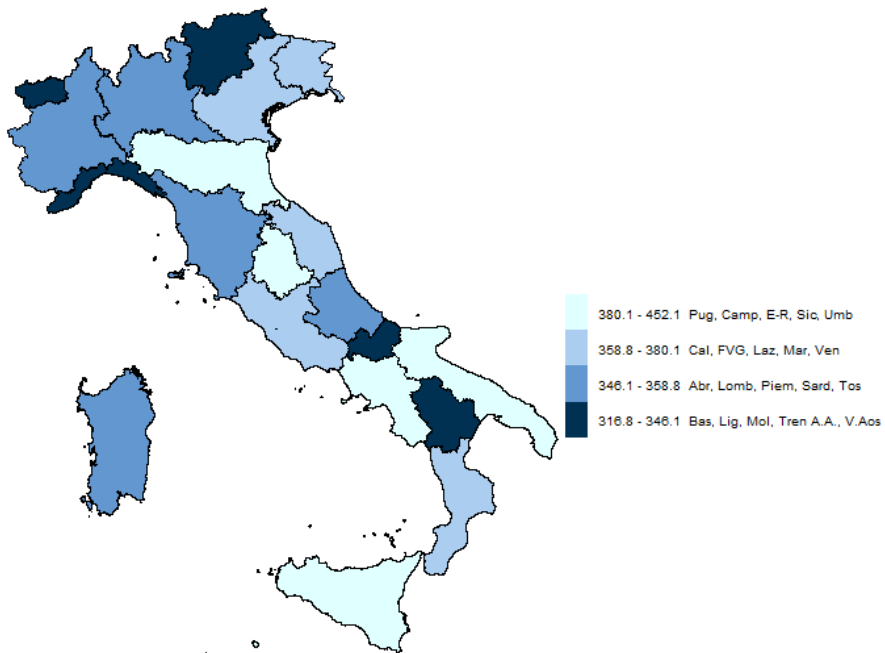
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Angiotensina II antagonisti e diuretici	6,09	-7,3	38,6	-2,3	4,3
Angiotensina II antagonisti	5,99	-0,2	56,2	-0,3	4,7
Beta bloccanti	4,77	2,1	42,2	0,8	7,9
Calcio antagonisti (diidropiridinici)	4,50	-4,3	52,8	-2,3	10,7
ACE inibitori	4,33	-3,6	90,0	-1,5	9,0
ACE inibitori e diuretici	3,42	-5,0	23,9	-4,2	6,6
ACE inibitori e calcio antagonisti	1,49	19,3	8,0	20,5	3,9
Alfa bloccanti periferici	1,24	-1,3	7,7	-1,1	7,3
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in associazione a diuretici risparmiatori di potassio	1,06	-0,5	30,1	1,5	12,9
Beta bloccanti e diuretici	0,72	9,9	6,7	5,9	6,4
Diuretici risparmiatori di K+	0,52	-2,3	3,5	-0,5	13,7
Calcio antagonisti (non diidropiridinici)	0,46	-12,5	3,3	-8,3	7,5
Tiazidici e simili (incluse associazioni)	0,27	-5,3	5,3	-5,2	16,3
Altre sostanze ad azione sul sistema renina angiotensina	0,13	-20,3	0,4	-19,1	23,2
<b>Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso</b>	<b>34,98</b>	<b>-2,2</b>	<b>368,7</b>	<b>-0,8</b>	<b>7,3</b>
olmesartan medoxomil	2,35	4,1	7,7	5,8	2,9
olmesartan medoxomil/idroclorotiazide	2,14	4,4	6,9	4,8	3,0
ramipril	2,07	0,4	62,7	0,9	9,0
bisoprololo	1,88	8,0	8,9	8,2	8,7
amlodipina	1,58	-1,9	27,8	-1,4	9,0
nebivololo	1,31	2,1	13,9	3,1	6,3
valsartan/idroclorotiazide	1,24	-5,9	10,9	-3,7	5,6
doxazosina	1,23	-1,1	7,7	-1,0	7,4
valsartan	0,93	-1,1	14,8	-0,5	6,2
perindopril/amlodipina	0,88	17,9	4,6	18,0	2,9

**Tabella 7.2.5d.** Prescrizione di farmaci per l'ipertensione e lo scopenso a brevetto scaduto\* nel 2015

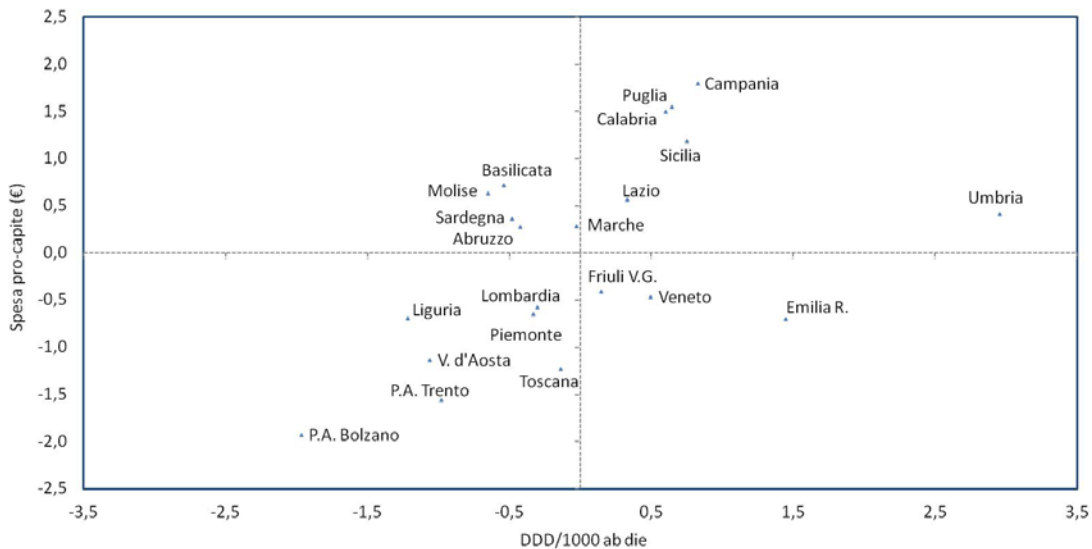
Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	24,93	71,3	-1,0	321,7	87,3	-0,4	0,21
Equivalenti	6,38	18,2	1,4	109,5	29,7	2,9	0,16
Ex originator	18,54	53,0	-1,8	212,2	57,5	-2,1	0,24
Coperti da brevetto	10,06	28,8	-5,0	47,0	12,8	-3,2	0,59
<b>Farmaci per l'ipertensione e lo scopenso</b>	<b>34,98</b>	<b>100,0</b>	<b>-2,2</b>	<b>368,7</b>	<b>100,0</b>	<b>-0,8</b>	<b>0,26</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.5b.** Farmaci per l'ipertensione e lo scopenso, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



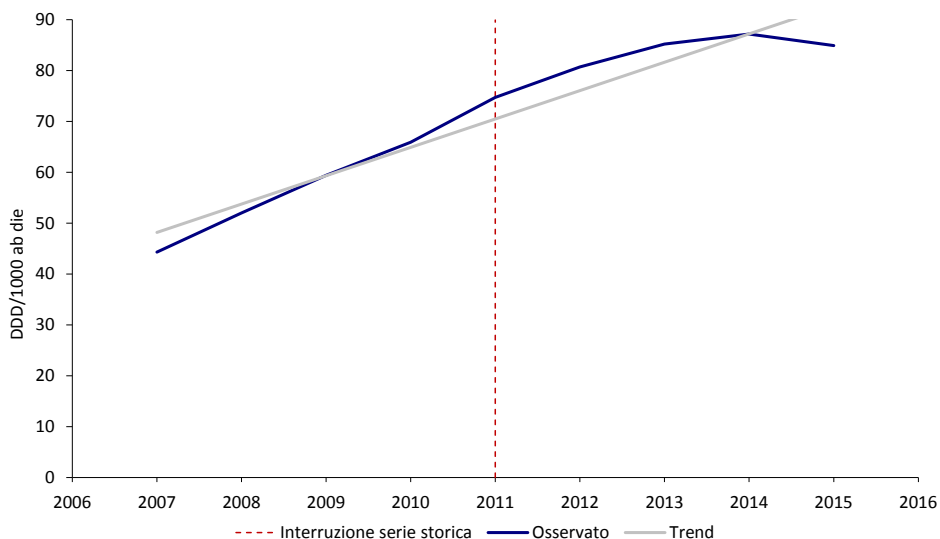
**Figura 7.2.5c.** Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variatione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.



**Figura 7.2.6a.** Ipolipemizzanti, andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.6a.** Ipolipemizzanti, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Statine	36,4	41,3	46,6	51,8	57,8	62,0	65,6	67,9	69,8	2,8
Omega 3-trigliceridi	3,3	3,9	4,5	5,0	5,5	5,6	4,5	3,6	3,7	3,0
Ezetimibe da sola o in associazione	1,0	1,7	2,2	2,6	3,0	3,8	4,4	4,9	5,5	12,6
Fibrati	1,8	1,9	2,1	2,2	2,3	2,3	2,4	2,5	2,6	0,5
<b>Ipolipemizzanti</b>	<b>42,5</b>	<b>48,9</b>	<b>55,4</b>	<b>61,6</b>	<b>68,6</b>	<b>73,6</b>	<b>76,9</b>	<b>79,0</b>	<b>81,6</b>	<b>3,3</b>
atorvastatina	11,7	13,8	16,1	18,1	21,3	24,3	29,0	33,0	36,2	9,7
rosuvastatina	8,7	10,1	11,9	14,2	15,8	16,1	15,2	14,0	13,1	-6,2
omega-3-trigliceridi	3,3	3,9	4,5	5,0	5,5	5,6	4,5	3,6	3,7	3,0
simvastatina/ezetimibe	1,0	1,7	2,2	2,6	3,0	3,2	3,4	3,5	3,7	4,4
simvastatina	9,4	10,9	12,2	13,4	14,9	16,0	16,1	15,7	15,3	-2,4
pravastatina	3,3	3,3	3,4	3,4	3,3	3,3	3,1	3,1	3,0	-1,0
lovastatina	0,5	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	10,8
fenofibrato	1,4	1,5	1,7	1,9	2,0	2,0	2,1	2,3	2,3	1,2
fluvastatina	2,7	2,5	2,2	1,9	1,7	1,5	1,3	1,2	1,0	-10,3
ezetimibe	-	-	-	-	0,1	0,6	1,0	1,4	1,9	33,0

\* interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.6b.** Ipolipemizzanti, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	34,3	40,4	47,2	53,1	57,8	61,8	64,3	65,0	66,5	2,3
Valle d'Aosta	31,5	35,5	42,1	48,0	52,2	53,8	55,9	57,4	58,5	1,9
Lombardia	40,5	45,8	51,7	57,5	63,9	68,5	71,4	72,9	76,4	4,7
P.A. Bolzano	29,2	31,9	36,6	42,1	49,1	53,1	57,1	60,5	64,9	7,3
P.A. Trento	33,7	38,8	45,0	50,6	57,4	62,1	64,8	65,8	67,8	3,1
Veneto	41,5	47,2	54,0	60,5	67,1	73,0	76,4	78,7	80,9	2,7
Friuli VG	41,6	48,6	55,9	62,1	68,5	73,8	78,7	79,9	81,8	2,4
Liguria	39,4	44,7	50,1	55,4	59,7	62,3	64,3	65,1	67,2	3,3
E. Romagna	44,1	49,4	55,3	60,2	71,6	78,2	80,7	81,2	85,1	4,8
Toscana	35,3	41,4	47,6	54,2	60,8	65,3	68,4	70,4	72,8	3,5
Umbria	35,6	41,0	47,4	52,8	60,2	66,9	70,4	70,8	73,6	3,9
Marche	42,9	50,3	57,8	64,7	72,7	78,5	84,2	87,5	90,6	3,5
Lazio	48,6	55,6	62,3	67,9	77,1	81,8	84,7	90,1	88,5	-1,7
Abruzzo	38,4	44,4	48,4	55,5	58,6	63,7	68,3	70,4	74,2	5,3
Molise	33,8	39,8	45,3	49,3	59,0	62,3	62,9	66,5	66,8	0,5
Campania	43,7	51,5	58,4	64,8	72,7	78,3	83,1	87,6	92,5	5,6
Puglia	46,6	54,2	61,8	68,9	73,1	78,5	83,8	86,9	90,3	4,0
Basilicata	40,8	46,0	52,6	56,1	61,7	65,4	70,5	74,3	77,6	4,5
Calabria	44,0	52,4	59,1	65,3	74,1	78,4	83,2	85,5	86,9	1,7
Sicilia	51,6	58,4	65,6	73,2	80,4	85,1	86,3	84,4	87,5	3,7
Sardegna	52,9	59,7	67,7	76,3	85,1	91,3	94,5	97,0	100,6	3,7
<b>Italia</b>	<b>42,5</b>	<b>48,9</b>	<b>55,4</b>	<b>61,6</b>	<b>68,6</b>	<b>73,6</b>	<b>76,9</b>	<b>79,0</b>	<b>81,6</b>	<b>3,3</b>

\*interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.6c.** Ipolipemizzanti, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

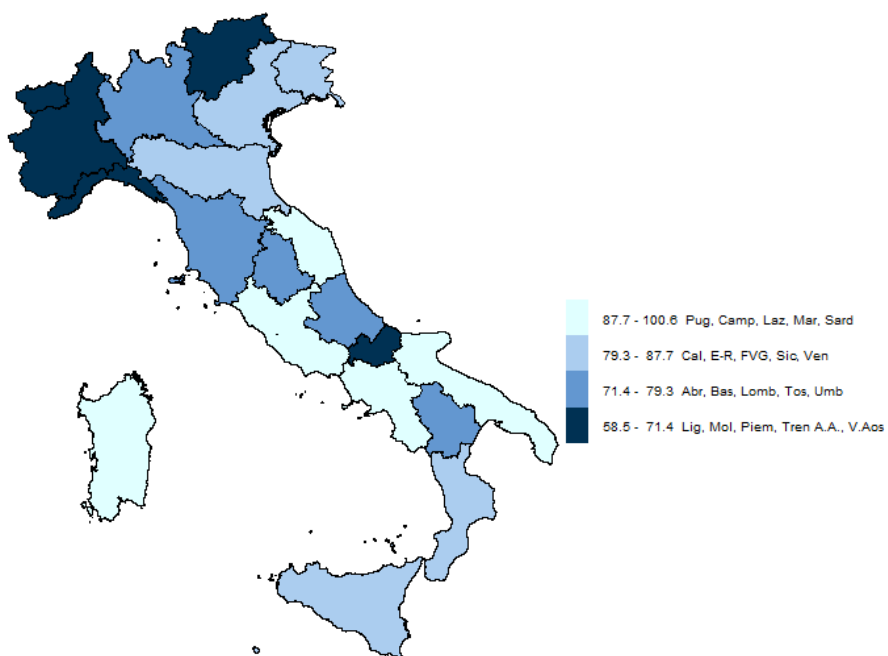
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Statine	10,52	-1,1	69,8	2,8	9,0
Ezetimibe da solo o in associazione	3,95	11,6	5,5	12,6	3,3
Omega 3-trigliceridi	1,76	-13,5	3,7	3,0	16,0
Fibrati	0,37	-0,6	2,6	0,5	11,7
<b>Ipolipemizzanti</b>	<b>16,59</b>	<b>0,1</b>	<b>81,6</b>	<b>3,3</b>	<b>8,6</b>
rosuvastatina	4,44	-6,4	13,1	-6,2	8,4
atorvastatina	3,32	8,1	36,2	9,7	8,4
simvastatina/ezetimibe	2,76	4,4	3,7	4,4	3,1
simvastatina	1,80	-2,5	15,3	-2,4	11,3
omega-3-trigliceridi	1,76	-13,5	3,7	3,0	16,0
ezetimibe	1,19	32,9	1,9	33,0	4,0
pravastatina	0,44	-5,0	3,0	-1,0	11,4
lovastatina	0,36	10,7	1,0	10,8	6,1
fenofibrato	0,33	0,0	2,3	1,2	10,9
fluvastatina	0,15	-14,8	1,0	-10,3	7,4

**Tabella 7.2.6d.** Prescrizione di farmaci ipolipemizzanti a brevetto scaduto\* nel 2015

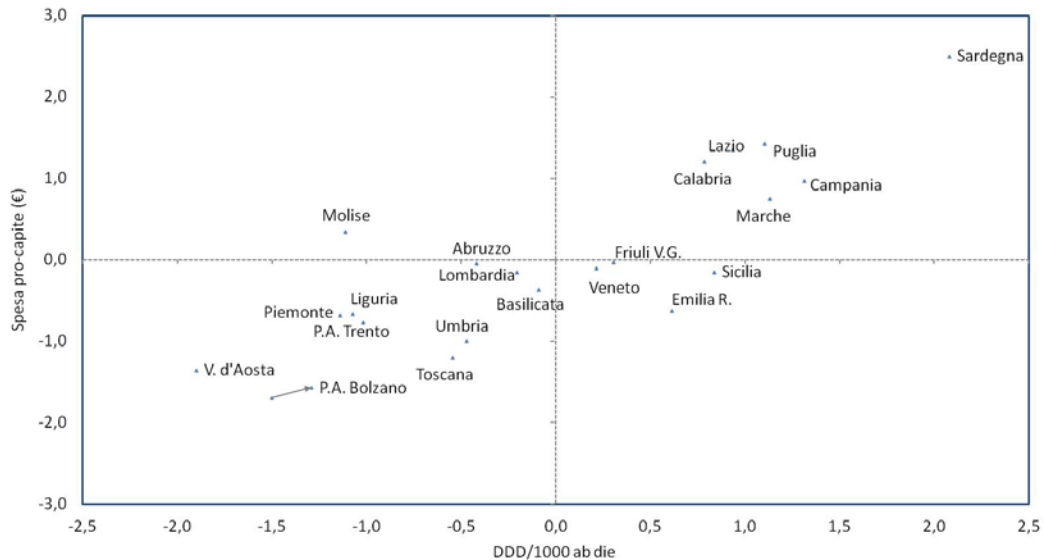
Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	7,81	47,1	12,7	61,8	75,7	7,5	0,35
Equivalenti	2,69	16,2	24,5	24,5	30,0	11,5	0,30
Ex originator	5,12	30,9	7,4	37,3	45,7	5,1	0,38
Coperti da brevetto	8,78	52,9	-8,9	19,8	24,3	-7,9	1,21
<b>Brevetto scaduto</b>	<b>16,59</b>	<b>100,0</b>	<b>0,1</b>	<b>81,6</b>	<b>100,0</b>	<b>3,3</b>	<b>0,56</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

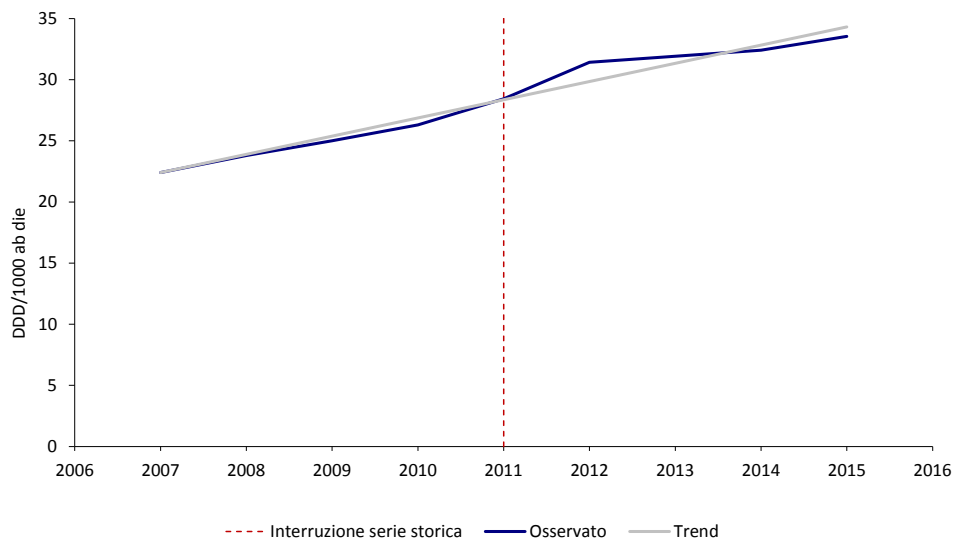
**Figura 7.2.6b.** Ipolipemizzanti, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



**Figura 7.2.6c.** Ipolipemizzanti, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



**Figura 7.2.7a.** Iperplasia prostatica, andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.7a.** Iperplasia prostatica, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Inibitori 5-alfa reduttasi	5,9	6,3	6,7	7,2	8,0	9,6	9,4	9,2	9,6	5,2
Alfa - bloccanti	16,5	17,5	18,3	19,1	20,5	21,8	22,5	23,3	23,9	2,8
Alfa – bloccanti in associazione	-	-	-	-	-	-	-	<0,05	<0,05	-40,0
<b>Iperplasia prostatica</b>	<b>22,4</b>	<b>23,8</b>	<b>25</b>	<b>26,3</b>	<b>28,4</b>	<b>31,4</b>	<b>31,9</b>	<b>32,4</b>	<b>33,5</b>	<b>3,5</b>
dutasteride	2,4	3	3,4	4,1	4,8	5,4	6,0	6,5	7,0	8,1
tamsulosina	7,3	7,9	8,4	9	9,6	9,3	9,4	9,4	9,5	0,9
alfuzosina	6,3	6,9	7,3	7,7	8,0	7,6	7,6	7,7	7,8	1,4
finasteride	3,5	3,4	3,2	3,1	3,1	4,2	3,5	2,7	2,7	-1,6
terazosina	2,5	2,4	2,3	2,1	2,1	2,0	1,9	1,7	1,6	-6,3
silodosina	-	-	-	-	0,5	1,8	2,6	3,4	4,0	18,4
doxazosina**	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	1,2	1,1	1,1	1,0	-3,9

\*Interruzione di serie storica

\*\* consumo esclusivo come antagonista alfa-bloccante

**Tabella 7.2.7b.** Iperplasia prostatica, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	22,2	23,9	25,2	26,5	28,2	31,1	31,6	32,0	32,7	2,1
Valle d'Aosta	19,9	20,5	21,8	23,3	24,9	26,3	27,4	28,5	29,2	2,5
Lombardia	19,2	20,6	21,7	22,9	24,8	27,7	28,3	28,8	29,9	4,0
P.A. Bolzano	16,4	17,3	17,7	18,5	20,5	22,5	22,1	21,6	22,0	1,9
P.A. Trento	18,6	20,2	21,2	22,2	24,3	27,7	28,8	28,9	29,9	3,6
Veneto	18,6	20,0	21,3	22,6	24,5	27,5	27,7	28,2	29,0	2,9
Friuli VG	20,4	21,6	22,3	23,5	24,8	27,0	27,7	28,1	28,9	3,0
Liguria	24,2	25,7	27,0	28,0	29,2	32,3	32,5	32,7	33,6	2,9
E. Romagna	22,5	22,8	23,6	25,2	30,3	34,8	33,6	33,3	35,0	5,3
Toscana	23,1	24,4	25,4	26,8	28,3	31,9	31,9	32,4	33,1	2,4
Umbria	25,4	26,8	28,1	30,2	32,6	37,8	38,8	38,5	39,6	3,0
Marche	26,6	28,6	30,1	32,1	34,3	38,9	39,3	39,7	41,0	3,4
Lazio	26,8	27,9	29,1	30,2	33,1	36,4	36,6	35,9	36,9	2,8
Abruzzo	23,0	24,6	24,9	26,7	28,2	30,7	31,5	32,1	33,3	3,6
Molise	18,9	21,4	22,7	23,9	25,1	27,1	27,3	30,0	30,3	1,0
Campania	22,2	23,9	25,2	26,3	28,3	30,5	31,7	33,3	35,0	5,0
Puglia	22,7	24,8	26,6	28,1	29,1	31,4	33,0	34,4	35,7	3,8
Basilicata	22,5	24,5	26,4	26,9	28,9	30,7	32,8	34,5	36,5	5,9
Calabria	24,3	27,1	27,7	28,7	31,3	32,5	33,7	34,9	35,7	2,3
Sicilia	25,5	27,0	28,0	29,4	31,3	33,9	34,6	35,5	36,7	3,4
Sardegna	20,8	22,3	23,7	25,4	27,4	30,9	31,0	31,2	32,6	4,5
<b>Italia</b>	<b>22,4</b>	<b>23,8</b>	<b>25,0</b>	<b>26,3</b>	<b>28,4</b>	<b>31,4</b>	<b>31,9</b>	<b>32,4</b>	<b>33,5</b>	<b>3,5</b>

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.7c.** Iperplasia prostatica, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

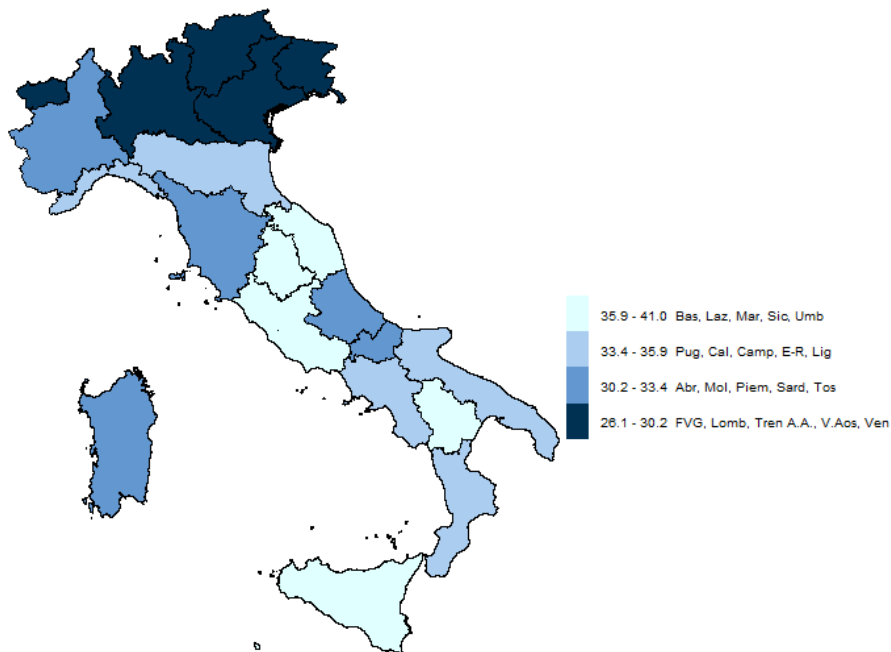
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Inibitori della 5-alfa riduttasi	3,04	5,7	9,6	5,2	2,9
Alfa bloccanti	2,70	4,4	23,9	2,8	5,8
Alfa bloccanti in associazione	<0,05	-35,0	<0,05	-40,0	99,9
<b>Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna</b>	<b>5,74</b>	<b>5,0</b>	<b>33,5</b>	<b>3,5</b>	<b>4,3</b>
dutasteride	2,48	7,9	7,0	8,1	1,6
tamsulosina	0,99	0,8	9,5	0,9	7,7
silodosina	0,74	18,4	4,0	18,4	2,7
alfuzosina	0,73	0,9	7,8	1,4	5,1
finasteride	0,56	-3,1	2,7	-1,6	8,3

**Tabella 7.2.7d.** Prescrizione di farmaci per l'iperplasia prostatica a brevetto scaduto\* nel 2015

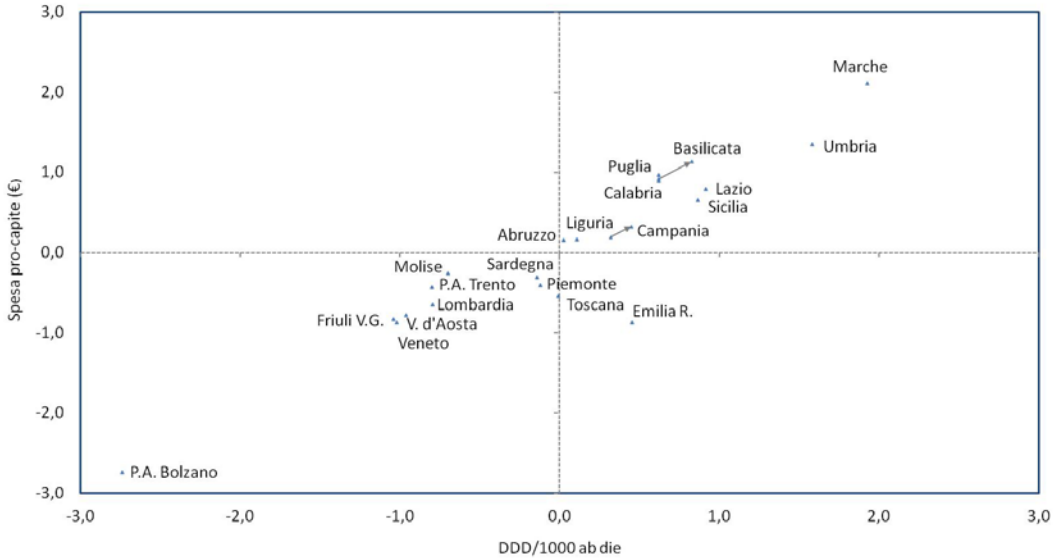
Categorie	Spesa lorda pro capite	%	$\Delta$ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	$\Delta$ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	2,49	43,3	-0,8	22,4	66,8	0,0	0,30
Equivalenti	0,86	14,9	0,2	8,6	25,6	1,4	0,27
Ex originator	1,63	28,4	-1,3	13,8	41,2	-0,8	0,32
Coperti da brevetto	3,26	56,7	10,0	11,2	33,3	11,3	0,80
<b>Iperplasia prostatica</b>	<b>5,74</b>	<b>100,0</b>	<b>5,0</b>	<b>33,5</b>	<b>100,0</b>	<b>3,5</b>	<b>0,47</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.7b.** Iperplasia prostatica, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



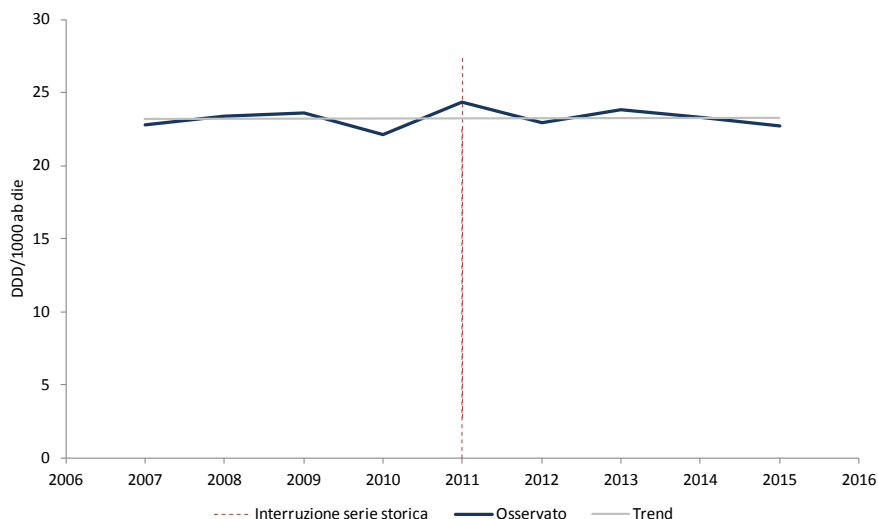
**Figura 7.2.7c.** Iperplasia prostatica, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variatione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.



**Figura 7.2.8a. Antibiotici, andamento temporale del consumo (2007-2015)**



**Tabella 7.2.8a. Antibiotici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015**

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Chinoloni	3,2	3,3	3,3	3,3	3,7	3,6	3,7	3,5	3,5	-1,1
Associazioni di penicilline	7,3	7,9	8,5	8,2	9,4	9,2	9,9	9,8	9,6	-1,9
Macrolidi e lincosamidi	4,7	4,8	4,9	4,6	4,7	4,3	4,4	4,3	4,1	-3,2
Cefalosporine im/ev III-IV gen	0,4	0,4	0,4	0,4	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	-3,3
Cefalosporine orali	2,1	2,1	2,1	1,9	1,9	1,8	1,8	1,7	1,7	-0,1
Penicilline ad ampio spettro e penicilline sensibili alle beta lattamasi	4,3	4,1	3,7	3,1	3,0	2,7	2,6	2,3	2,2	-6,8
Glicopeptidi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-9,3
Aminoglicosidi	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-5,9
Tetracicline	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	-6,5
Sulfonamidi e trimetoprim	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4	0,4	0,3	-1,1
Cefalosporine im/ev II gen	0,1	0,1	0,1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-42,7
Cefalosporine im/ev I gen	-	-	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4
Monobattami	-	-	-	-	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	29,8
Antibiotici vs germi resistenti (uso esclusivo ospedaliero)	-	-	-	-	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	4,0
<b>Antibiotici</b>	<b>22,8</b>	<b>23,4</b>	<b>23,6</b>	<b>22,1</b>	<b>24,4</b>	<b>23,3</b>	<b>24,1</b>	<b>23,4</b>	<b>22,8</b>	<b>-2,7</b>
amoxicillina+acido clavulanico	7,3	7,9	8,4	8,2	9,2	9,0	9,6	9,5	9,4	-1,8
levofloxacina	1,2	1,4	1,5	1,6	1,9	1,8	1,9	1,9	1,9	1,5
ceftriaxone	0,3	0,4	0,4	0,4	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	-3,9
claritromicina	2,9	3,1	3,2	3,0	3,0	2,7	2,8	2,7	2,6	-3,3
ciprofloxacina	0,8	0,9	1,0	1,0	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	0,2
cefixima	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,7
azitromicina	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,3	1,4	1,4	1,4	-0,8
prulifloxacina	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	-9,4
amoxicillina	3,9	3,8	3,5	2,9	2,8	2,5	2,4	2,2	2,1	-7,3
ceftibuten	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

\* interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.8b.** Antibiotici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

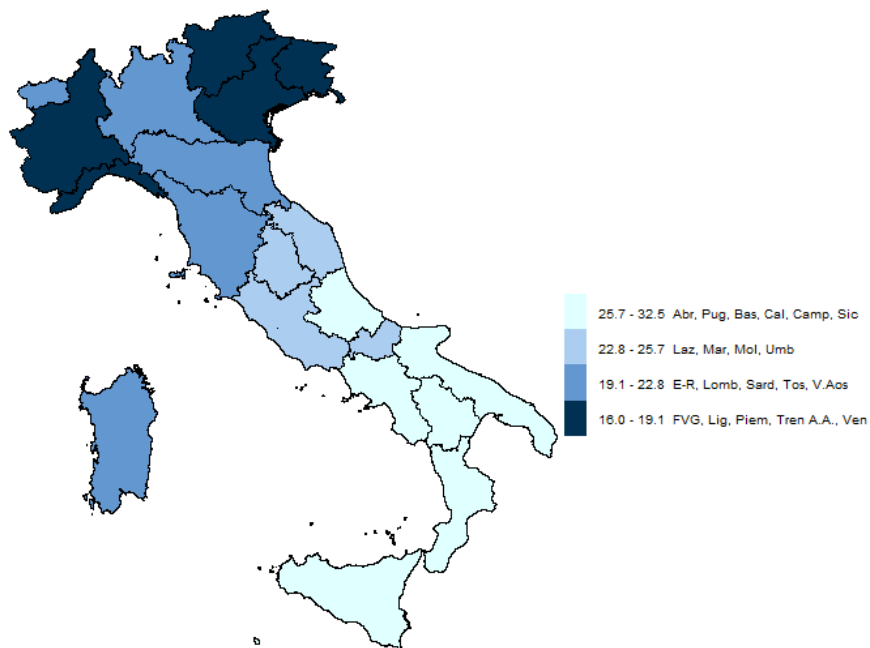
	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	17,0	18,2	18,4	17,8	19,9	19,6	19,9	19,1	18,8	-1,9
Valle d'Aosta	17,9	17,7	17,9	17,3	20,0	19,7	20,5	19,8	19,6	-0,8
Lombardia	17,8	18,1	18,2	17,5	19,6	19,5	20,1	19,4	19,2	-0,9
P.A. Bolzano	12,6	12,7	13,0	12,5	15,3	15,2	15,3	14,7	14,4	-2,2
P.A. Trento	17,3	17,8	18,0	16,9	19,4	19,2	19,6	19,6	19,4	-1,4
Veneto	17,3	17,6	17,6	16,5	19,5	18,9	19,3	18,8	17,9	-4,9
Friuli V.G.	14,7	15,2	15,1	15,2	17,9	17,4	18,6	17,4	17,4	0,0
Liguria	16,8	17,0	17,0	16,3	18,3	17,1	17,4	16,2	16,0	-0,9
Emilia R.	18,6	19,1	19,5	18,6	21,8	20,6	21,8	21,1	20,1	-5,1
Toscana	20,5	21,6	21,7	21,1	22,6	21,8	22,6	21,9	21,9	0,0
Umbria	23,4	24,6	25,1	24,5	27,3	25,3	26,9	26,0	25,1	-3,1
Marche	22,2	23,4	23,4	23,0	24,8	23,4	25,1	24,7	23,7	-3,9
Lazio	26,5	26,6	26,2	24,9	27,3	25,9	27,0	25,3	24,6	-2,6
Abruzzo	24,5	25,5	25,0	24,8	26,2	24,7	26,7	26,6	26,0	-2,2
Molise	25,5	26,4	26,9	25,6	26,3	23,6	25,1	25,6	24,6	-4,0
Campania	33,7	35,3	37,0	32,6	34,2	32,3	33,7	33,4	32,5	-2,7
Puglia	29,9	31,1	32,3	30,5	31,5	29,4	30,8	30,9	29,8	-3,3
Basilicata	28,0	28,3	28,8	26,7	28,2	25,8	27,3	27,1	25,7	-5,1
Calabria	31,6	32,5	30,9	27,9	29,2	28,0	28,9	28,9	28,0	-3,1
Sicilia	30,8	30,4	31,1	28,4	30,6	27,8	28,2	26,9	25,8	-4,2
Sardegna	20,3	20,5	20,8	19,8	21,8	21,8	21,6	21,2	20,8	-1,9
<b>Italia</b>	<b>22,9</b>	<b>23,5</b>	<b>23,7</b>	<b>22,3</b>	<b>24,4</b>	<b>23,3</b>	<b>24,1</b>	<b>23,4</b>	<b>22,8</b>	<b>-2,7</b>

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.8c.** Antibiotici, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda	Δ %	DDD/1000	Δ %	% spesa
	pro capite	15-14	ab die	15-14	privata
Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta latt	3,46	-2,6	9,6	-1,9	19,1
Chinoloni	2,48	-4,1	3,5	-1,1	10,5
Cefalosporine im/ev III-IV gen	2,05	-0,8	0,6	-3,3	8,3
Macrolidi e lincosamidi	1,84	-4,3	4,1	-3,2	17,1
Cefalosporine orali	1,61	-0,1	1,7	-0,1	10,5
Antibiotici vs germi resistenti (uso esclusivo ospedaliero)	1,36	4,5	<0,05	4,0	0,0
Glicopeptidi	0,81	-2,7	0,1	-9,3	0,1
Penicilline ad ampio spettro e penicilline sensibili alle beta lattamasi	0,34	-4,5	2,2	-6,8	42,4
Carbapenemici	0,31	-36,8	0,1	-38,0	0,0
Aminoglicosidi	0,18	-14,2	0,1	-5,9	14,0
Cefalosporine im/ev I gen	0,10	15,1	0,1	0,4	8,4
Tetracicline	0,07	-13,3	0,3	-6,5	48,7
Sulfonamidi e trimetropim	0,07	0,1	0,3	-1,1	25,6
Monobattami	0,06	30,1	<0,05	29,8	0,0
Cefalosporine im/ev II gen	0,04	-24,3	<0,05	-42,7	4,6
<b>Antibiotici</b>	<b>14,77</b>	<b>-3,2</b>	<b>22,8</b>	<b>-2,7</b>	<b>13,2</b>
amoxicillina e inibitori enzimatici	3,01	-2,3	9,4	-1,8	21,0
Ceftriaxone	1,57	-1,8	0,5	-3,9	8,0
Ciprofloxacina	1,12	-0,1	1,2	0,3	11,9
Levofloxacina	0,95	-2,4	1,9	1,5	10,3
Claritromicina	0,94	-5,5	2,6	-3,4	12,5
Cefixima	0,87	-0,4	1,0	0,7	10,1
Teicoplanina	0,77	-2,8	<0,05	-2,7	0,1
Azitromicina	0,71	-1,1	1,4	-0,8	20,9
Linezolid	0,67	6,2	<0,05	6,2	0,0
Tigeciclina	0,38	5,8	<0,05	6,0	0,0

**Figura 7.2.8b.** Antibiotici, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)

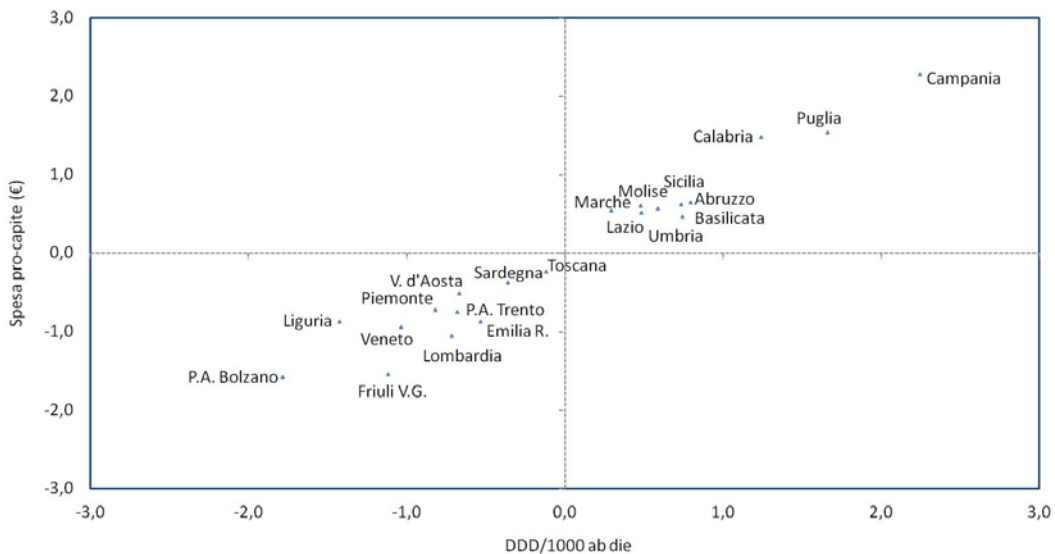


**Tabella 7.2.8d.** Prescrizione di farmaci antibiotici a brevetto scaduto\* nel 2015

Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	9,88	66,9	-3,1	20,5	90,1	-2,5	1,32
Equivalenti	2,19	14,8	-1,5	5,4	23,8	-3,6	1,11
Ex originator	7,70	52,1	-3,6	15,1	66,3	-2,1	1,40
Coperti da brevetto	4,90	33,1	-3,3	2,3	9,9	-4,0	5,95
<b>Antibiotici</b>	<b>14,77</b>	<b>100,0</b>	<b>-3,2</b>	<b>22,8</b>	<b>100,0</b>	<b>-2,7</b>	<b>1,78</b>

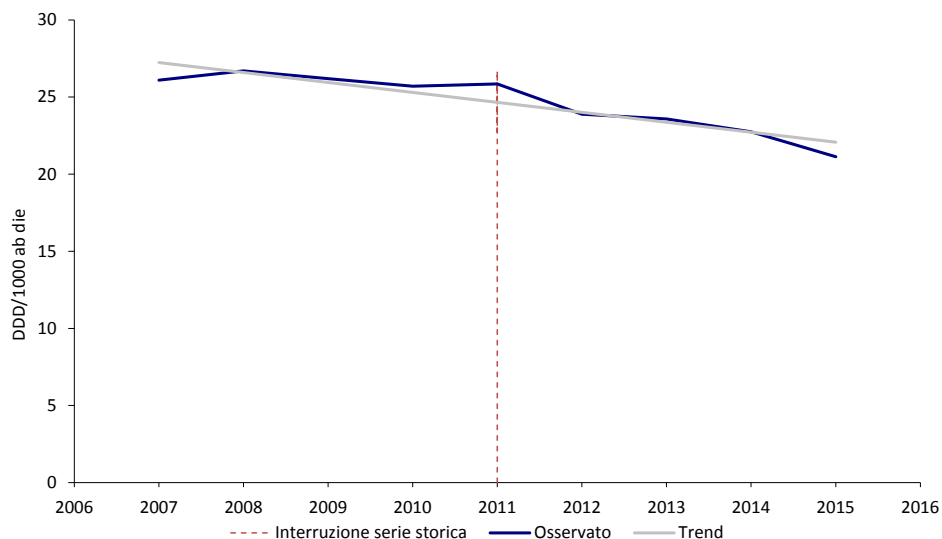
\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.8c.** Antibiotici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.9a.** Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.9a.** Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Altri fans per via sistemica	21,7	22,0	21,8	20,9	20,5	18,5	18,0	17,3	16,1	-7,0
Anti-cox2	4,1	4,4	4,1	4,4	4,6	4,6	4,9	4,7	4,4	-6,6
Ketorolac	0,3	0,3	0,3	0,3	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	-14,7
<b>FANS</b>	<b>26,1</b>	<b>26,7</b>	<b>26,2</b>	<b>25,7</b>	<b>25,8</b>	<b>23,9</b>	<b>23,6</b>	<b>22,8</b>	<b>21,1</b>	<b>-7,1</b>
etoricoxib	2,6	2,7	2,7	3,1	3,3	3,4	3,7	3,8	3,5	-6,2
diclofenac	4,1	4,4	4,4	4,7	4,5	4,3	4,3	4,2	4,0	-5,1
ketoprofene	3,2	3,7	4,1	4,3	4,4	4,3	4,4	4,3	3,9	-7,6
celecoxib	1,5	1,6	1,5	1,3	1,4	1,3	1,2	1,0	0,9	-8,1
nimesulide	6,0	5,8	5,6	4,7	4,8	3,6	3,1	2,9	2,6	-10,4
ibuprofene	1,4	1,9	2,0	2,0	2,3	2,3	2,2	2,2	2,2	-3,2
aceclofenac	1,0	1,1	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,6	-15,6
ketorolac	0,3	0,3	0,3	0,3	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	-14,7
pirossicam	1,1	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7	0,7	0,6	-11,2
naprossene	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	-7,1

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.9b.** Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	18,9	19,9	19,9	19,8	20,4	19,2	18,9	18,0	16,5	-8,2
Valle d'Aosta	23,1	22,4	22,2	22,5	23,3	21,9	22,7	22,2	20,7	-6,7
Lombardia	15,2	15,2	14,3	13,8	14,8	13,8	13,6	13,4	12,9	-3,6
P.A. Bolzano	18,3	18,4	16,6	16,4	18,8	17,3	16,9	16,3	15,6	-4,1
P.A. Trento	16,0	16,1	15,8	15,9	17,3	16,9	16,8	16,7	16,2	-3,5
Veneto	18,2	18,6	18,1	17,8	18,6	17,6	16,9	15,9	14,5	-8,9
Friuli VG	22,2	21,5	21,1	21,0	22,2	21,2	21,2	20,5	19,6	-4,5
Liguria	22,3	22,1	21,0	20,2	20,0	17,3	16,6	15,3	13,9	-9,0
E. Romagna	17,4	17,5	17,3	16,9	17,4	15,5	14,6	13,7	12,6	-8,3
Toscana	20,7	21,5	21,1	21,0	21,2	19,5	18,7	17,8	16,3	-8,4
Umbria	19,7	19,8	19,5	19,1	19,3	18,2	18,1	16,6	15,0	-9,5
Marche	18,7	19,2	18,5	18,4	19,4	18,2	18,4	18,0	16,9	-5,7
Lazio	35,1	34,3	33,2	32,4	33,9	31,4	31,3	29,2	26,9	-7,9
Abruzzo	25,3	27,1	26,4	26,6	26,7	23,8	23,1	22,7	21,7	-4,4
Molise	30,1	30,9	31,4	31,7	32,2	28,1	28,0	27,7	26,1	-5,8
Campania	35,6	38,1	39,1	36,6	35,5	33,5	33,8	33,8	31,8	-5,8
Puglia	42,5	44,5	46,0	46,0	43,2	39,9	40,4	39,5	36,7	-7,1
Basilicata	34,7	35,4	36,2	34,4	33,9	29,8	29,0	27,8	25,5	-8,3
Calabria	44,1	45,8	40,1	37,8	37,9	36,8	37,0	36,4	33,4	-8,4
Sicilia	37,4	37,3	37,2	37,2	37,1	32,9	32,3	30,5	27,3	-10,5
Sardegna	37,9	38,3	38,7	38,7	39,6	36,8	36,0	35,5	34,1	-3,9
<b>Italia</b>	<b>26,1</b>	<b>26,7</b>	<b>26,2</b>	<b>25,7</b>	<b>25,8</b>	<b>23,9</b>	<b>23,6</b>	<b>22,8</b>	<b>21,1</b>	<b>-7,1</b>

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.9c.** Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

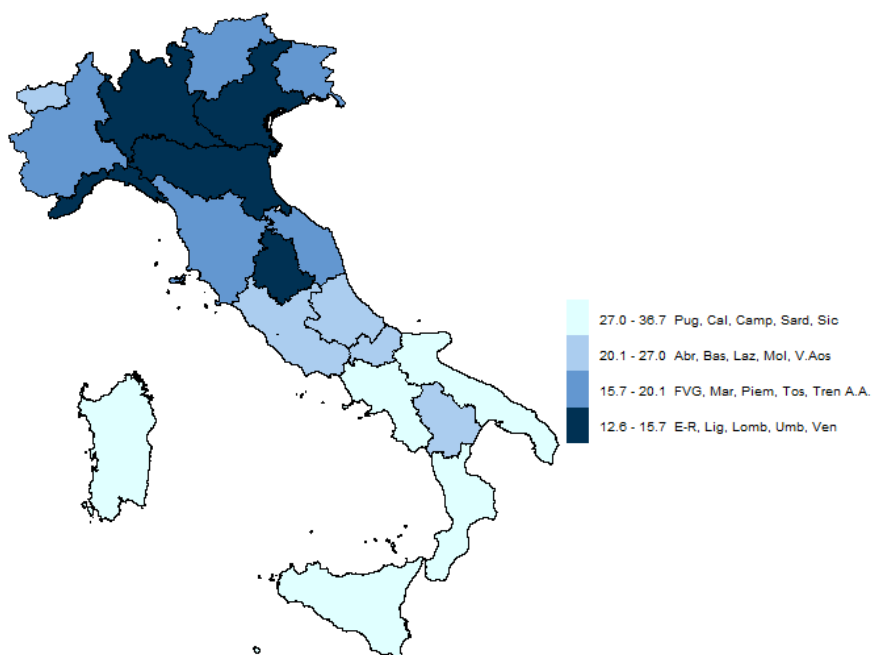
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Altri FANS per via sistemica	2,03	-6,9	16,1	-7,0	73,6
Anti-cox 2	1,30	-14,3	4,4	-6,6	18,0
Ketorolac	0,12	-14,9	0,6	-14,7	66,0
<b>Farmaci antinfiammatori non steroidei</b>	<b>3,44</b>	<b>-10,1</b>	<b>21,1</b>	<b>-7,1</b>	<b>64,2</b>
etoricoxib	1,13	-5,3	3,5	-6,2	18,8
diclofenac	0,58	-4,7	4,0	-5,1	55,2
ketoprofene	0,42	-8,4	3,9	-7,6	74,7
ibuprofene	0,33	-4,0	2,2	-3,2	88,0
nimesulide	0,20	-10,2	2,6	-10,4	56,3
celecoxib	0,16	-44,5	0,9	-8,1	12,8
aceclofenac	0,13	-17,2	0,6	-15,6	19,9
ketorolac	0,12	-14,9	0,6	-14,7	66,0
piroxicam	0,09	-10,7	0,6	-11,2	33,2
dexibuprofene	0,07	12,7	0,4	12,6	34,7

**Tabella 7.2.9d.** Prescrizione di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) a brevetto scaduto\* nel 2015

Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,89	55,0	2,8	15,1	71,3	-0,3	0,3
Equivalenti	0,26	7,7	-0,2	3,2	15,3	-3,5	0,2
Ex originator	1,63	47,3	3,3	11,8	56,0	0,6	0,4
Coperti da brevetto	1,55	45,0	-22,1	6,1	28,7	-20,6	0,7
<b>FANS</b>	<b>3,44</b>	<b>100,0</b>	<b>-10,1</b>	<b>21,1</b>	<b>100,0</b>	<b>-7,1</b>	<b>0,4</b>

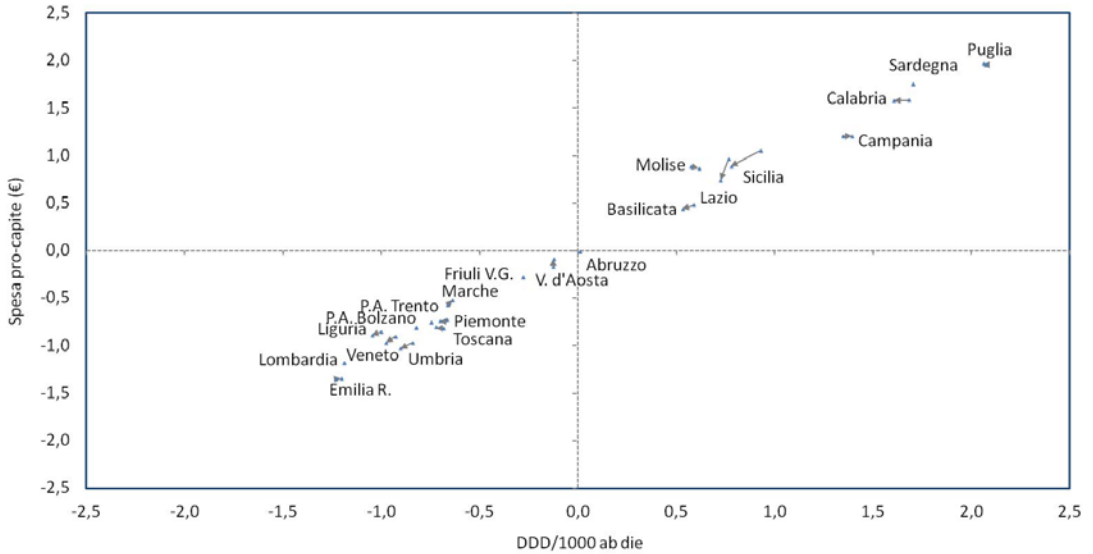
\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.9b.** Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



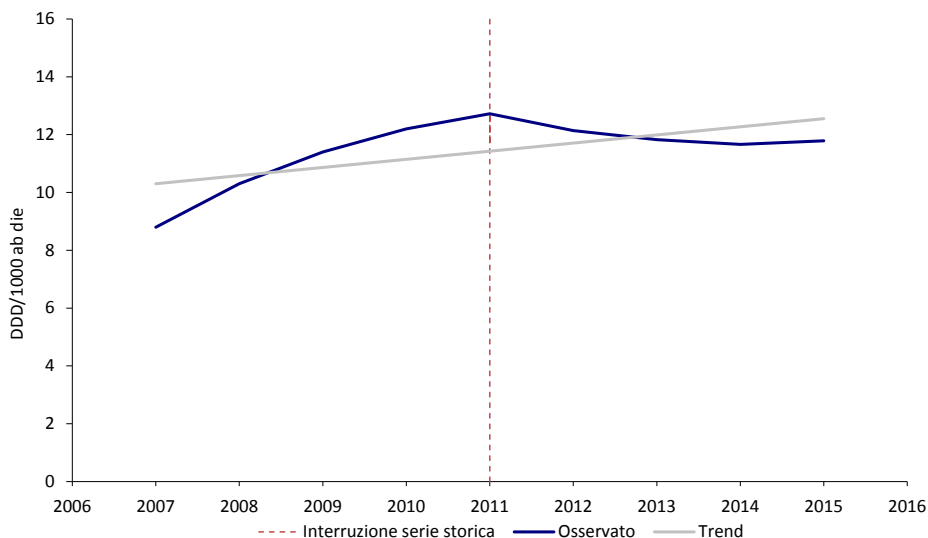


**Figura 7.2.9c.** Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.10a.** Farmaci per l'osteoporosi\*, andamento temporale del consumo (2007-2015)



\* esclusi raloxifene e calcio associato o meno a vitamina D

**Tabella 7.2.10a.** Farmaci per l'osteoporosi, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Bifosfonati orali e iniettabili	8,2	9,4	10,1	10,5	10,7	10,2	10,1	10,4	10,0	-4,1
Ranelato di stronzio	0,6	0,9	1,3	1,7	1,9	1,7	1,2	0,1	<0,05	-66,2
Denosumab	-	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,3	1,0	1,6	58,2
Teriparatide	-	-	-	-	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	4,0
Altri farmaci che agiscono sulla mineralizzazione ossea	-	-	-	-	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	-62,5
<b>Farmaci per l'osteoporosi</b>	<b>8,8</b>	<b>10,3</b>	<b>11,4</b>	<b>12,2</b>	<b>12,7</b>	<b>12,1</b>	<b>11,8</b>	<b>11,7</b>	<b>11,8</b>	<b>1,1</b>
ranelato di stronzio	0,6	0,9	1,3	1,7	1,9	1,7	1,2	0,1	<0,05	-66,2
acido risedronico	2,4	2,8	3,1	3,3	3,3	3,0	2,8	2,8	2,6	-9,0
acido alendronico/colecalciferolo	1,4	1,9	2,5	2,8	3,0	3,2	3,3	3,5	3,3	-6,1
acido alendronico	3,8	3,8	3,4	3,1	3,0	2,8	2,7	2,9	3,1	5,5
acido ibandronico	0,5	0,9	1,2	1,3	1,4	1,3	1,3	1,2	1,1	-10,2

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.10b.** Farmaci per l'osteoporosi, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	5,7	7,0	8,1	8,7	8,9	8,6	8,6	8,6	8,8	1,8
Valle d'Aosta	4,3	5,5	6,6	7,6	7,8	8,0	7,9	7,7	8,1	5,4
Lombardia	6,5	7,6	8,6	9,4	10,2	10,0	10,1	10,3	10,9	6,2
P.A. Bolzano	8,9	9,6	9,8	9,6	10,3	9,3	9,0	9,1	9,6	6,4
P.A. Trento	5,4	6,4	7,1	7,6	8,4	8,0	7,9	7,7	7,9	2,1
Veneto	9,3	10,8	12,1	12,8	13,3	12,6	11,9	11,5	11,2	-2,1
Friuli VG	5,8	6,7	7,6	8,5	9,1	8,6	8,5	8,4	8,5	0,9
Liguria	9,1	10,4	11,1	11,5	11,7	10,8	10,2	9,6	9,9	2,6
E. Romagna	8,2	9,4	10,5	11,2	11,4	10,4	9,4	8,6	8,8	2,6
Toscana	7,0	8,2	9,1	9,9	10,3	9,9	9,7	9,7	9,8	1,1
Umbria	5,7	6,8	7,8	8,7	9,2	9,0	9,0	8,5	8,5	-0,5
Marche	7,4	9,1	10,3	10,9	11,4	10,8	10,7	10,9	11,4	4,3
Lazio	11,4	13,0	14,2	15,1	16,1	15,3	14,9	14,0	14,3	2,2
Abruzzo	11,5	13,6	14,8	16,1	16,3	14,5	13,9	14,4	15,1	5,1
Molise	9,4	11,7	13,2	9,9	9,3	8,6	8,6	9,6	10,7	11,4
Campania	7,2	8,5	9,4	10,1	10,4	9,9	10,0	11,0	11,7	6,3
Puglia	11,6	13,6	14,9	15,9	15,9	15,3	15,7	16,5	16,9	2,7
Basilicata	9,8	11,8	13,7	14,5	14,8	13,8	13,8	14,2	14,8	4,2
Calabria	10,4	12,4	13,1	13,7	14,2	13,6	13,6	14,0	14,0	-0,3
Sicilia	15,1	17,3	18,8	20,2	21,0	20,2	18,8	16,7	14,2	-14,9
Sardegna	10,8	12,4	14,1	15,3	16,2	15,8	15,4	15,3	16,2	6,0
<b>Italia</b>	<b>8,8</b>	<b>10,3</b>	<b>11,4</b>	<b>12,2</b>	<b>12,7</b>	<b>12,1</b>	<b>11,8</b>	<b>11,7</b>	<b>11,8</b>	<b>1,1</b>

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.10c.** Farmaci per l'osteoporosi, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

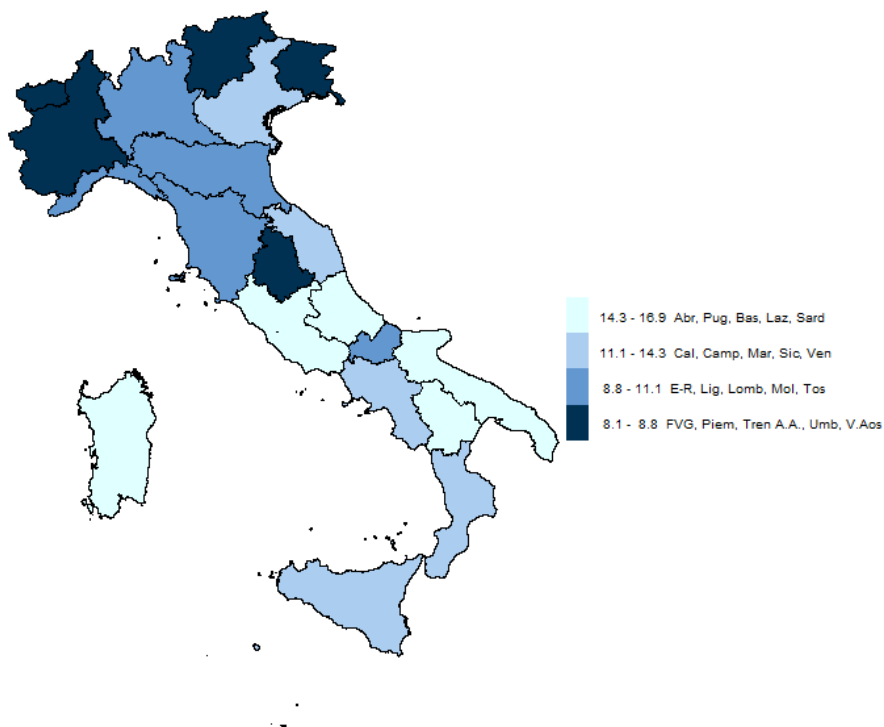
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Bifosfonati orali e iniettabili	2,59	-7,5	10,0	-4,1	31,4
Teriparatide	0,87	0,7	0,2	4,0	0,8
Denosumab	0,49	49,4	1,6	58,2	3,7
Ranelato di stronzio	0,01	-67,6	<0,05	-66,2	41,5
Altri farmaci che agiscono sulla mineralizzazione ossea	<0,01	-61,3	<0,05	-62,5	99,8
<b>Farmaci per l'osteoporosi</b>	<b>3,96</b>	<b>-1,7</b>	<b>11,8</b>	<b>1,1</b>	<b>23,5</b>
acido alendronico/colecalciferolo	1,07	-6,5	3,3	-6,1	9,3
teriparatide	0,87	0,7	0,2	4,0	0,8
acido alendronico	0,63	2,7	3,1	5,5	18,9
acido risedronico	0,50	-11,1	2,6	-9,0	13,5
denosumab	0,49	49,4	1,6	58,2	3,7
acido ibandronico	0,27	-13,5	1,1	-10,2	15,0
acido zoledronico	0,07	-40,4	<0,05	-12,9	0,0
acido neridronico	0,05	-2,9	<0,05	-4,3	43,1
ranelato di stronzio	0,01	-67,6	<0,05	-66,2	41,5
acido clodronico	0,01	-9,4	<0,05	-11,2	98,5

**Tabella 7.2.10d.** Prescrizione di farmaci per l'osteoporosi a brevetto scaduto\* nel 2015

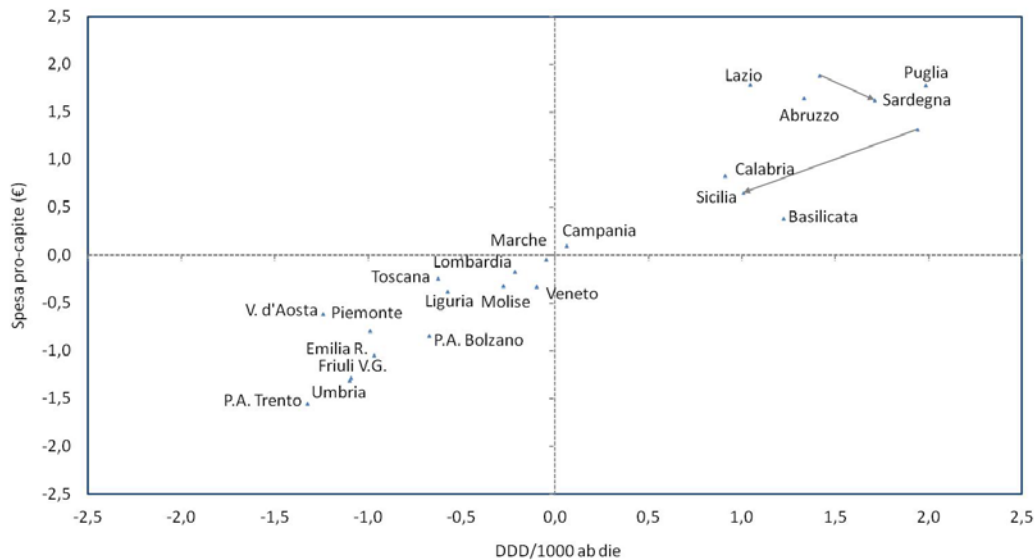
Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,24	31,4	-11,8	6,0	50,8	-9,4	0,57
Equivalenti	0,36	9,2	-7,2	2,1	17,6	-4,0	0,48
Ex originator	0,88	22,2	-13,5	3,9	33,2	-12,0	0,62
Coperti da brevetto	2,72	68,6	3,8	5,8	49,2	14,8	1,28
<b>Farmaci per l'osteoporosi</b>	<b>3,96</b>	<b>100,0</b>	<b>-1,7</b>	<b>11,8</b>	<b>100,0</b>	<b>1,1</b>	<b>0,92</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.10b.** Farmaci per l'osteoporosi, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)

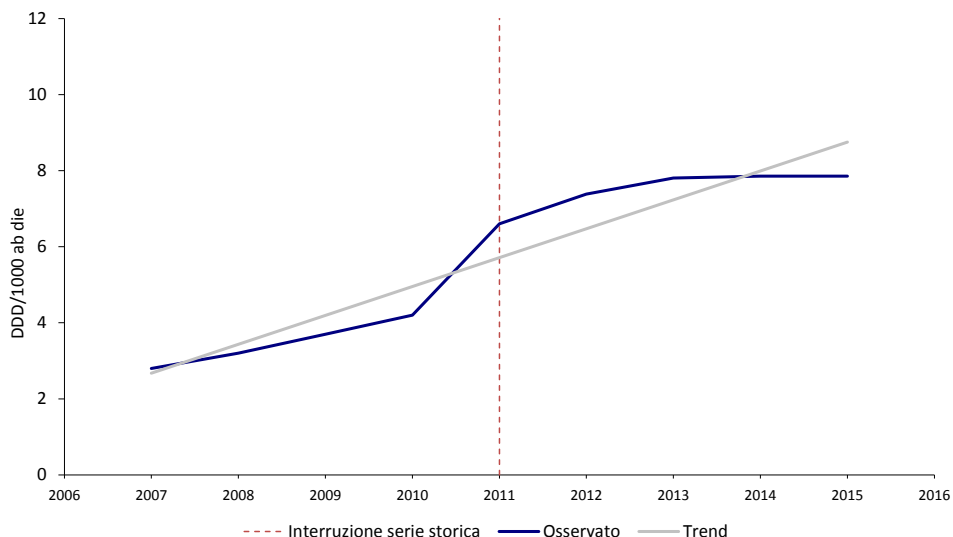


**Figura 7.2.10c.** Farmaci per l'osteoporosi, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.11a.** Farmaci per il dolore, andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.11a.** Farmaci per il dolore, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Farmaci per il dolore neuropatico°	1,0	1,0	1,3	1,4	1,8	1,9	2,0	2,2	2,3	4,7
Oppioidi maggiori	0,6	0,7	0,7	0,9	2,2	2,5	2,6	2,5	2,5	1,8
Oppioidi minori/oppioidi in associazione	1,1	1,5	1,7	1,9	2,6	2,9	3,2	3,2	3,0	-3,5
<b>Farmaci per il dolore</b>	<b>2,8</b>	<b>3,2</b>	<b>3,7</b>	<b>4,2</b>	<b>6,6</b>	<b>7,4</b>	<b>7,8</b>	<b>7,8</b>	<b>7,9</b>	<b>0,5</b>
Allegato_III_bis	-	-	-	-	3,9	3,7	3,9	3,8	3,8	-0,7
pregabalin	0,6	0,7	0,9	1,1	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	5,7
fentanil	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	1,9
codeina, associazioni	0,3	0,6	0,8	0,9	1,3	1,6	1,7	1,6	1,5	-8,1
tramadolo	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7	-4,9
gabapentin	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	1,4
oxicodone	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	-5,8
oxicodone, associazioni	<0,05	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,6	9,0
buprenorfina	0,1	0,1	0,1	0,2	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	-1,1
idromorfone	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-10,5
tapentadolo	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,2	0,3	0,3	28,9

\* interruzione di serie storica

° include la prescrizione di pregabalin e gabapentin per tutte le indicazioni autorizzate

**Tabella 7.2.11b.** Farmaci per il dolore, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	3,2	4,0	4,7	5,4	8,2	9,2	9,8	10,5	10,4	-0,6
Valle d'Aosta	3,5	4,2	5,0	5,6	9,3	9,3	13,2	13,1	13,1	0,3
Lombardia	2,8	3,4	3,9	4,7	7,0	8,2	8,6	8,6	8,9	2,7
P.A. Bolzano	3,1	3,5	3,9	4,3	8,4	9,1	9,9	9,6	9,5	-0,5
P.A. Trento	2,6	3,1	3,6	3,9	6,7	7,5	8,1	7,9	8,4	6,6
Veneto	2,6	3,0	3,5	4,1	7,0	7,8	8,1	7,9	7,8	-0,9
Friuli V.G.	3,5	4,2	4,8	5,5	8,5	9,1	9,4	9,5	9,8	3,0
Liguria	3,5	4,0	4,5	5,0	9,0	10,0	10,8	10,7	10,9	2,7
Emilia R.	2,9	3,4	4,0	4,6	9,6	10,4	11,1	10,8	10,7	-1,0
Toscana	3,4	3,9	4,1	4,5	8,4	9,2	9,5	9,9	9,6	-2,3
Umbria	2,6	3,1	3,6	4,2	6,6	7,1	7,2	7,0	7,2	2,1
Marche	2,5	3,1	3,5	3,9	5,8	6,3	6,8	6,8	6,7	-0,9
Lazio	2,8	3,2	3,7	4,1	6,0	6,4	6,9	6,8	6,9	1,7
Abruzzo	2,6	3,0	3,3	3,8	5,2	5,6	5,9	5,8	5,9	0,8
Molise	2,4	2,9	3,1	3,5	4,6	5,2	5,3	5,3	5,5	5,0
Campania	2,1	2,4	2,6	2,9	3,8	4,5	4,8	5,0	4,9	-1,0
Puglia	2,5	3,0	3,4	3,9	4,8	5,5	6,1	6,1	6,0	-0,9
Basilicata	2,2	2,6	3,0	3,2	4,5	5,3	5,7	5,6	5,6	-0,5
Calabria	2,1	2,6	2,7	3,1	4,1	4,7	5,0	5,2	5,4	3,9
Sicilia	2,4	2,8	3,1	3,6	4,8	5,5	5,7	5,5	5,5	-0,1
Sardegna	3,0	3,4	3,9	4,4	6,8	7,0	7,1	7,2	7,3	1,8
<b>Italia</b>	<b>2,8</b>	<b>3,2</b>	<b>3,7</b>	<b>4,2</b>	<b>6,6</b>	<b>7,4</b>	<b>7,8</b>	<b>7,8</b>	<b>7,9</b>	<b>0,5</b>

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.11c.** Farmaci per il dolore, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Oppioidi maggiori	2,65	6,9	2,5	1,8	9,6
Farmaci per il dolore neuropatico	2,62	4,4	2,3	4,7	13,3
Oppioidi minori/oppioidi in associazione	1,93	5,2	3,0	-3,5	47,0
<b>Farmaci per il dolore</b>	<b>7,20</b>	<b>5,5</b>	<b>7,9</b>	<b>0,5</b>	<b>12,9</b>
pregabalin	2,30	4,9	1,8	5,7	12,8
fentanil	1,20	6,0	0,7	1,9	5,3
oxicodone, associazioni	1,11	15,4	0,6	9,0	8,4
tapentadolo	0,74	28,4	0,3	28,9	8,1
codeina, associazioni	0,43	-8,6	1,5	-8,1	28,8
tramadolo	0,33	-5,1	0,7	-4,9	13,4
gabapentin	0,32	0,8	0,5	1,4	16,4
buprenorfina, associazioni	0,19	-6,5	0,2	-5,8	0,2
ossicodone	0,17	-9,4	0,1	-5,8	14,3
buprenorfina	0,16	-10,7	0,8	-1,2	4,1

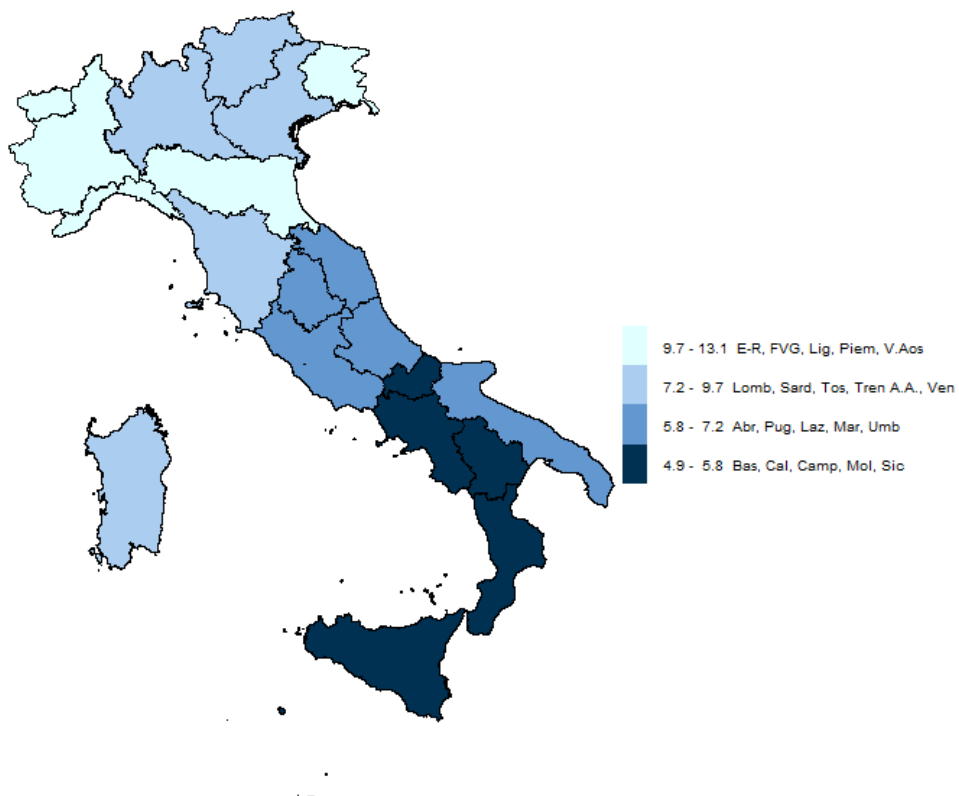
° include la prescrizione di pregabalin e gabapentin per tutte le indicazioni autorizzate

**Tabella 7.2.11d.** Prescrizione di farmaci per il dolore a brevetto scaduto\* nel 2015

Categorie	Spesa lorda	%	Δ %	DDD/1000	%	Δ %	Costo
	pro capite		15-14	ab die		15-14	medio DDD
Brevetto scaduto	1,40	19,4	110,8	2,3	29,8	29,4	1,63
Equivalenti	0,32	4,5	5,8	0,5	7,0	8,0	1,61
Ex originator	1,07	14,9	200,5	1,8	22,8	37,8	1,64
Coperti da brevetto	5,81	80,6	-5,8	5,5	70,2	-8,2	2,88
<b>Farmaci per il dolore</b>	<b>7,20</b>	<b>100,0</b>	<b>5,5</b>	<b>7,9</b>	<b>100,0</b>	<b>0,5</b>	<b>2,51</b>

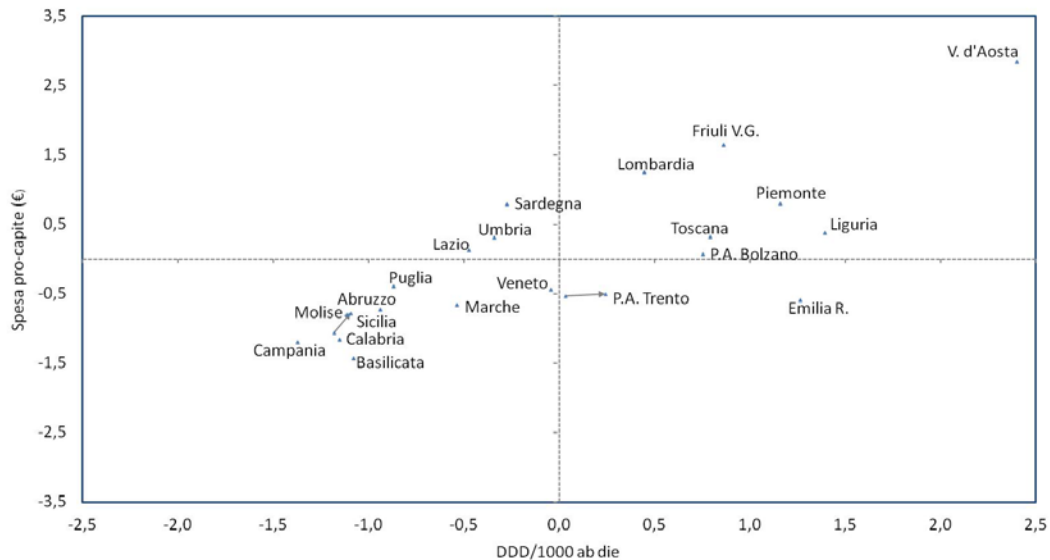
\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.11b.** Farmaci per il dolore, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



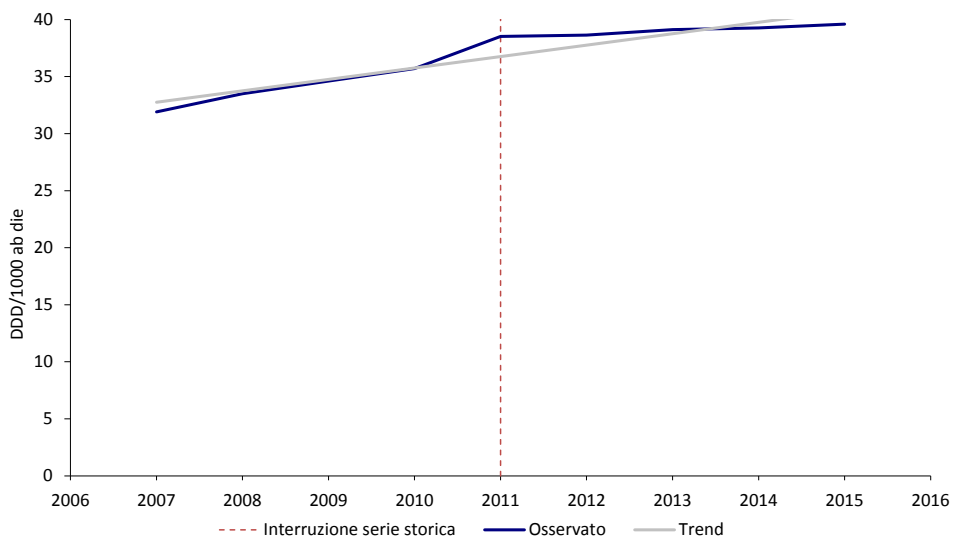


**Figura 7.2.11c.** Farmaci per il dolore, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variatione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.12a.** Antidepressivi, andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.12a.** Antidepressivi, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Antidepressivi-SSRI	25,0	25,9	26,6	27,1	29,2	29,1	29,3	29,3	29,4	0,5
Antidepressivi-altri	5,6	6,3	6,8	7,3	8,1	8,4	8,7	8,9	9,1	2,2
Antidepressivi-triciclici	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	-0,7
<b>Antidepressivi</b>	<b>31,9</b>	<b>33,5</b>	<b>34,6</b>	<b>35,7</b>	<b>38,5</b>	<b>38,6</b>	<b>39,1</b>	<b>39,3</b>	<b>39,6</b>	<b>0,9</b>
escitalopram	4,7	5,6	6,3	6,8	7,5	7,4	7,4	7,3	7,3	0,9
duloxetina	1,2	1,5	1,9	2,2	2,4	2,5	2,6	2,7	2,7	0,7
paroxetina	7,3	7,4	7,5	7,5	7,8	7,9	8,0	8,1	8,0	-1,3
venlafaxina	2,6	2,8	2,8	3,0	3,2	3,3	3,4	3,4	3,5	0,9
sertralina	5,7	5,7	5,7	5,7	6,3	6,7	7,0	7,2	7,6	5,4
citalopram	5,0	5,0	5,1	5,1	5,5	5,1	5,0	4,8	4,6	-3,8
mirtazapina	1,1	1,1	1,2	1,2	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	2,6
bupropione	<0,05	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	-3,8
trazodone	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	1,0	15,4
fluoxetina	1,7	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4	1,4	-1,0

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.12b.** Antidepressivi, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	33,5	35,5	37,5	39,1	41,9	42,4	43,3	43,6	43,8	0,6
Valle d'Aosta	29,6	31,3	32,6	34,0	37,4	36,6	37,9	38,7	38,4	-0,9
Lombardia	28,4	30,0	31,2	32,4	34,9	35,5	36,2	36,8	37,3	1,4
P.A. Bolzano	38,9	40,5	40,5	43,3	51,1	51,8	53,1	53,3	54,3	1,7
P.A. Trento	29,4	30,4	31,7	32,7	36,8	37,2	37,9	38,5	38,8	0,9
Veneto	29,6	30,8	32,0	33,0	36,5	37,0	37,4	37,5	38,0	1,3
Friuli V.G.	26,1	26,9	27,6	28,6	32,5	33,0	33,7	33,5	33,4	-0,4
Liguria	44,4	46,2	47,3	48,1	51,1	50,6	51,4	51,3	51,4	0,2
Emilia R.	37,4	39,1	40,6	41,7	48,5	48,9	49,5	49,4	49,6	0,5
Toscana	49,5	52,2	54,1	55,7	59,3	58,9	58,9	59,5	59,6	0,0
Umbria	35,7	38,3	40,1	42,2	49,4	50,0	50,2	49,4	50,0	1,1
Marche	33,5	35,3	36,7	37,4	39,7	39,2	40,2	40,6	41,0	1,0
Lazio	31,9	32,5	33,1	33,7	36,0	35,7	35,8	34,8	35,2	1,2
Abruzzo	31,7	33,3	33,4	34,8	35,6	35,5	35,9	36,4	36,9	1,2
Molise	26,2	28,5	29,4	30,0	30,6	30,5	30,5	32,6	31,5	-3,1
Campania	24,9	26,3	27,3	27,8	29,3	29,2	29,8	30,5	31,0	1,9
Puglia	25,6	27,5	28,7	29,6	30,3	30,3	30,9	31,2	31,4	0,6
Basilicata	24,7	26,9	28,3	28,2	29,8	29,5	29,9	30,3	30,8	1,6
Calabria	28,0	30,9	31,8	32,6	34,9	35,5	36,4	37,0	37,3	0,9
Sicilia	28,4	29,4	30,1	30,9	32,1	31,5	31,4	31,2	31,5	0,9
Sardegna	38,1	39,6	41,3	42,4	44,3	44,1	43,8	44,0	44,2	0,5
<b>Italia</b>	<b>31,9</b>	<b>33,5</b>	<b>34,6</b>	<b>35,7</b>	<b>38,5</b>	<b>38,6</b>	<b>39,1</b>	<b>39,3</b>	<b>39,6</b>	<b>0,9</b>

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.12c.** Antidepressivi, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

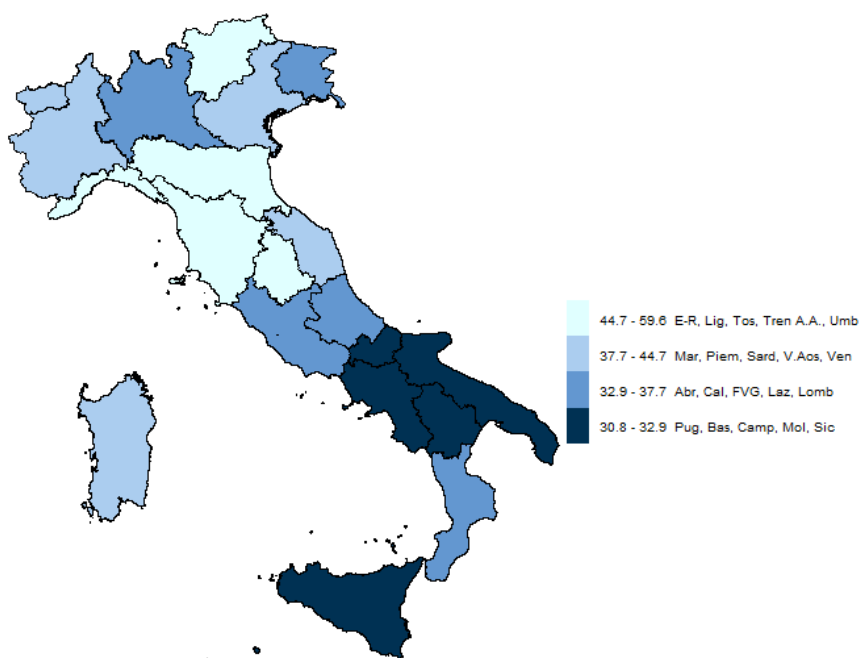
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Antidepressivi-SSRI	3,48	-15,3	29,4	0,5	10,7
Antidepressivi altri	3,02	-9,9	9,1	2,2	21,6
Antidepressivi triciclici	0,19	-1,0	1,1	-0,7	33,0
<b>Antidepressivi</b>	<b>6,69</b>	<b>-12,6</b>	<b>39,6</b>	<b>0,9</b>	<b>16,7</b>
duloxetina	1,42	-20,4	2,7	0,7	4,8
paroxetina	1,20	-2,5	8,0	-1,3	7,2
escitalopram	0,98	-36,8	7,3	0,9	7,6
venlafaxina	0,76	0,0	3,5	0,9	9,5
sertralina	0,64	-1,1	7,6	5,4	17,4
citalopram	0,46	-4,2	4,6	-3,8	12,1
trazodone	0,33	13,1	1,0	15,4	8,9
mirtazapina	0,31	2,4	1,6	2,7	10,9
bupropione	0,18	-4,9	0,2	-3,9	13,2
fluoxetina	0,13	-2,0	1,4	-1,0	21,3

**Tabella 7.2.12d.** Prescrizione di farmaci antidepressivi a brevetto scaduto\* nel 2015

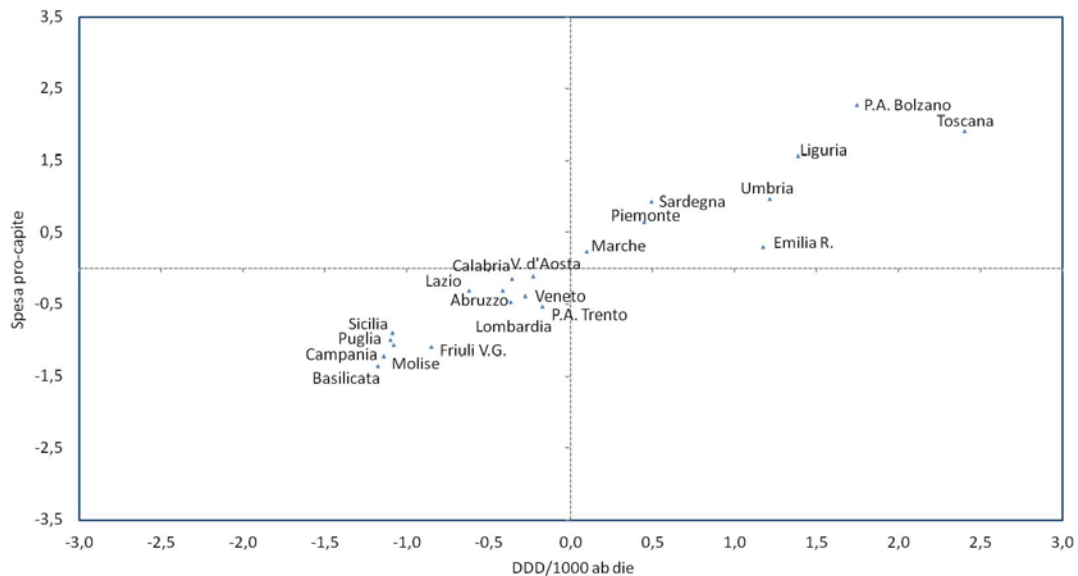
Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	4,48	67,0	14,6	34,2	86,4	13,8	0,36
Equivalenti	1,70	25,5	14,1	16,6	42,0	18,6	0,28
Ex originator	2,78	41,6	14,9	17,6	44,4	9,6	0,43
Coperti da brevetto	2,20	33,0	-41,0	5,4	13,6	-41,4	1,12
<b>Antidepressivi</b>	<b>6,69</b>	<b>100,0</b>	<b>-12,6</b>	<b>39,6</b>	<b>100,0</b>	<b>0,9</b>	<b>0,46</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.12b.** Antidepressivi, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)

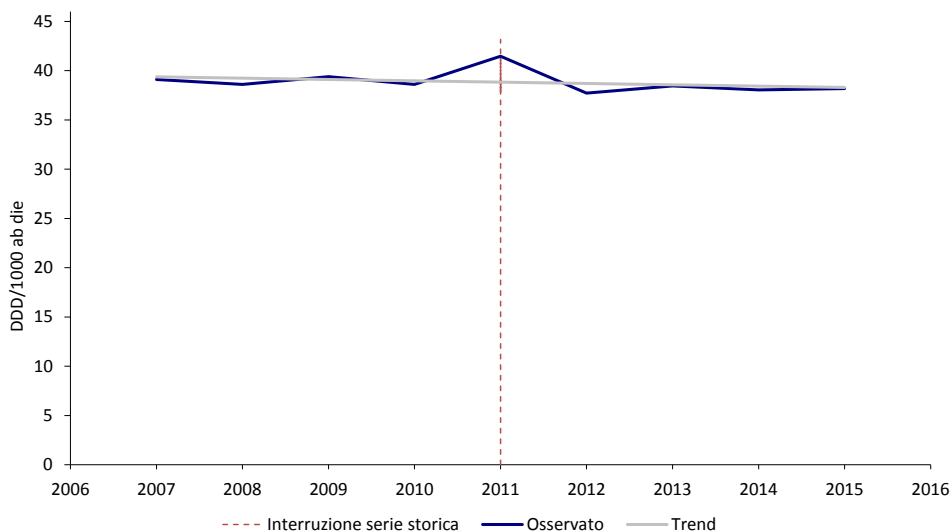


**Figura 7.2.12c.** Antidepressivi, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.13a.** Antiasmatici, andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.13a.** Antiasmatici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ %
										<b>15-14</b>
Beta2 agonisti in associazione	10,4	11,1	11,9	12,1	12,2	11,6	11,8	12,0	12,6	4,7
Antiinfiammatori - cortisonici inal.	12,5	11,8	12,0	11,2	11,8	10,6	10,9	10,5	10,3	-1,2
Broncodilatatori - anticolinergici	4,7	4,8	5,0	5,3	7,0	5,6	6,0	6,4	6,7	4,3
Antag. rec. leucotrienici	1,8	1,9	2,0	2,2	2,2	2,2	2,2	2,1	2,1	-2,9
Broncodilatatori - beta2 agonisti	7,3	6,7	6,4	6,0	6,5	6,2	6,2	5,9	5,6	-6,5
Broncodilatatori - teofillinici	2,2	1,9	1,7	1,5	1,4	1,3	1,1	0,9	0,8	-13,9
Antiinfiammatori - cromoni	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	-7,7
Altri antiasmatici per uso sistemico	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,1	0,1	-13,8
<b>Antiasmatici</b>	<b>39,1</b>	<b>38,6</b>	<b>39,4</b>	<b>38,6</b>	<b>41,5</b>	<b>37,7</b>	<b>38,4</b>	<b>38,1</b>	<b>38,2</b>	<b>0,3</b>
salmeterolo e altri anti-asmatici	5,9	5,8	6,0	6,1	6,1	6,0	6,0	5,9	5,3	-10,8
tiotropio bromuro	3,1	3,6	3,9	4,2	4,7	4,8	4,7	4,1	3,8	-7,7
montelukast	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,2	2,1	2,1	2,1	-2,8
beclometasone	7,1	6,8	7,0	6,5	7,1	6,4	6,9	6,7	6,8	1,4
formoterolo e altri anti-asmatici	1,8	2,7	3,3	3,5	3,8	3,7	3,9	4,1	4,1	-1,0
formoterolo	2,5	2,2	2,0	1,7	1,5	1,3	1,2	1,0	0,9	-13,2
flunisolide	2,4	2,3	2,2	2,0	1,7	1,4	1,3	1,2	1,1	-7,3
fluticasone	1,6	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1	1,0	-3,8
budesonide	1,4	1,3	1,5	1,4	1,5	1,4	1,4	1,3	1,2	-6,1
salbutamolo	-	-	-	-	3,7	3,5	3,5	3,4	3,2	-6,2

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.13b.** Antiasmatici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	32,2	32,5	33,0	32,8	35,4	33,1	33,7	33,2	32,8	-1,2
Valle d'Aosta	39,8	39,7	40,3	40,3	45,1	43,8	43,8	42,1	40,8	-3,0
Lombardia	30,9	30,5	31,0	31,0	34,5	32,6	33,4	33,4	33,7	1,0
P.A. Bolzano	28,6	27,8	27,8	28,1	31,4	29,6	30,0	29,5	30,1	2,1
P.A. Trento	33,9	33,7	34,1	33,0	36,6	34,3	34,7	34,9	35,0	0,3
Veneto	31,3	30,5	31,0	30,6	34,2	32,0	32,0	31,7	31,6	-0,3
Friuli V.G.	31,9	31,0	31,3	31,5	35,1	32,0	33,2	32,7	33,1	1,3
Liguria	37,9	37,4	37,7	36,8	38,7	34,9	35,3	34,7	35,3	1,7
Emilia R.	34,5	33,9	34,6	34,0	40,1	36,2	37,5	36,6	36,9	1,0
Toscana	35,2	35,3	35,5	35,8	39,4	35,7	36,6	36,1	36,9	2,4
Umbria	38,1	36,6	36,7	36,2	38,7	34,5	35,4	33,9	33,6	-0,7
Marche	32,4	32,3	32,4	32,2	34,2	31,9	33,3	33,6	33,1	-1,4
Lazio	49,3	47,1	46,6	45,6	50,8	45,0	46,0	44,2	44,4	0,3
Abruzzo	37,3	37,1	36,4	36,2	36,3	32,1	32,9	32,9	32,7	-0,5
Molise	30,2	30,5	32,2	31,4	31,8	29,0	30,0	30,9	29,9	-3,1
Campania	50,0	51,0	53,6	51,0	53,1	48,0	49,7	50,5	50,8	0,6
Puglia	47,9	48,7	51,5	50,1	49,8	43,9	45,3	46,3	46,5	0,5
Basilicata	45,6	45,2	47,5	44,9	47,5	41,4	42,2	42,9	41,9	-2,3
Calabria	39,7	40,3	40,4	38,1	39,4	37,2	37,7	38,0	37,9	-0,2
Sicilia	50,6	48,5	50,3	48,0	49,6	42,6	41,7	39,7	39,3	-0,8
Sardegna	46,4	45,7	46,6	45,9	48,2	46,6	45,9	45,5	45,3	-0,4
<b>Italia</b>	<b>39,1</b>	<b>38,6</b>	<b>39,4</b>	<b>38,6</b>	<b>41,5</b>	<b>37,7</b>	<b>38,4</b>	<b>38,1</b>	<b>38,2</b>	<b>0,3</b>

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.13c.** Antiasmatici, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

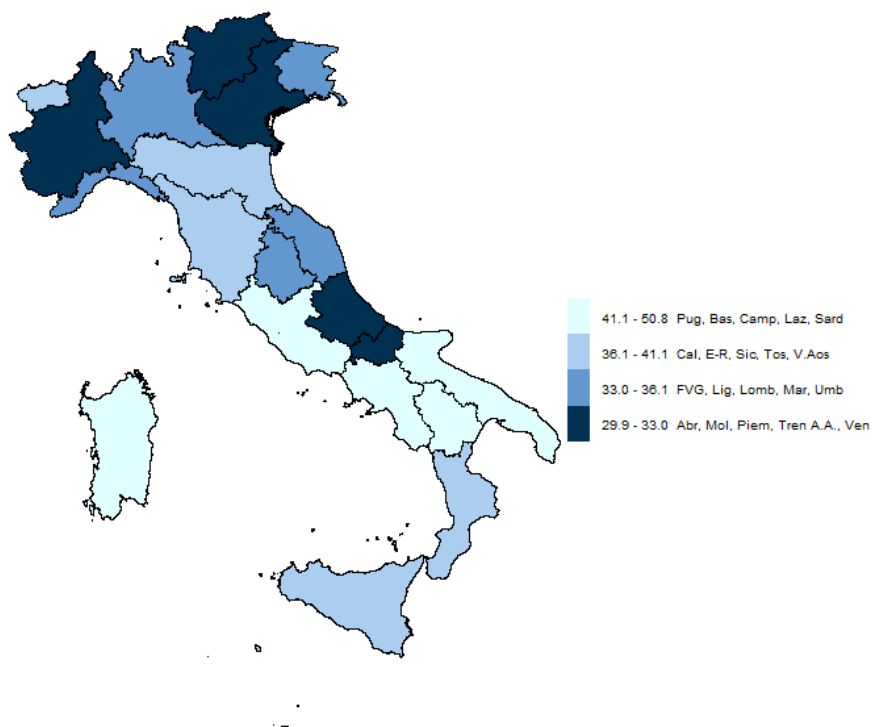
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Beta 2 agonisti in associazione	8,38	1,3	12,6	4,7	7,2
Broncodilatatori - anticolinergici	3,60	4,5	6,7	4,3	6,1
Antinfiammatori inalatori cortisonici	2,58	-2,1	10,3	-1,2	12,4
Broncodilatatori beta 2 agonisti	1,13	-6,4	5,6	-6,5	15,6
Antagonisti dei recettori dei leucotrieni	0,51	-4,7	2,1	-2,9	10,4
Altri antiasmatici per uso sistemico	0,45	21,4	0,1	-13,8	4,5
broncodilatatori teofillinici	0,09	-11,5	0,8	-13,9	44,2
Antinfiammatori inalatori - cromoni	0,03	-8,5	0,2	-7,7	15,2
<b>Antiasmatici</b>	<b>16,77</b>	<b>1,0</b>	<b>38,2</b>	<b>0,3</b>	<b>8,8</b>
salmeterolo e altri anti-asmatici	4,13	-13,1	5,3	-10,8	6,7
formoterolo e altri anti-asmatici	2,91	-1,6	4,1	-1,0	5,5
tiotropio bromuro	2,30	-8,3	3,8	-7,7	5,5
beclometasone	1,43	0,8	6,8	1,5	13,9
glicopirronio bromuro	0,68	41,8	1,1	37,7	6,9
aclidinio bromuro	0,52	45,2	0,9	39,3	7,2
montelukast	0,50	-4,7	2,1	-2,8	10,2
omalizumab	0,43	23,0	<0,05	29,7	<0,05
indacaterolo	0,43	-1,7	1,1	-1,9	6,6
fluticasone	0,42	-3,9	1,0	-3,8	7,0

**Tabella 7.2.13d.** Prescrizione di farmaci antiasmatici a brevetto scaduto\* nel 2015

Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,38	8,3	-4,6	7,9	20,8	-3,6	0,48
Equivalenti	0,18	1,1	4,8	1,1	2,8	2,8	0,47
Ex originator	1,20	7,2	-5,9	6,9	18,0	-4,5	0,48
Coperti da brevetto	15,39	91,8	1,6	30,3	79,2	1,4	1,39
<b>Antiasmatici</b>	<b>16,77</b>	<b>100,0</b>	<b>1,0</b>	<b>38,2</b>	<b>100,0</b>	<b>0,3</b>	<b>1,20</b>

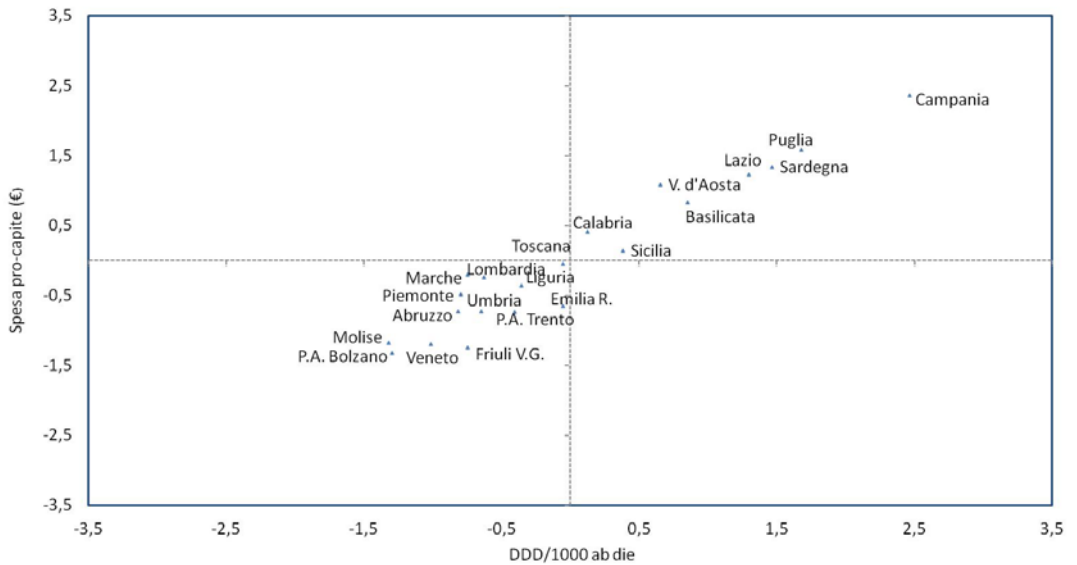
\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.13b.** Antiasmatici, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



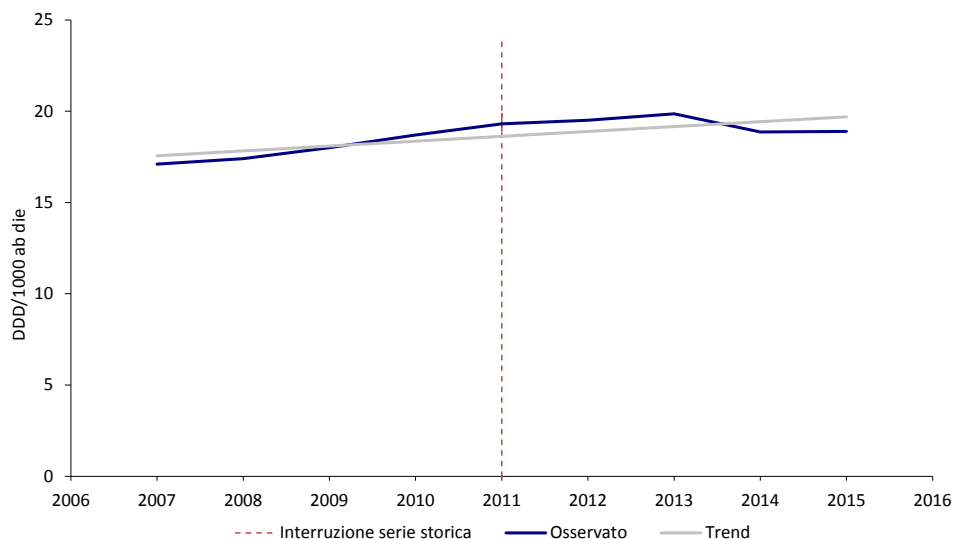


**Figura 7.2.13c.** Antiasmatici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.14a.** Farmaci per i disturbi oculari, andamento temporale del consumo (2007-2015)



**Tabella 7.2.14a.** Farmaci per i disturbi oculari, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
An. delle prostaglandine da soli o in ass. a beta-bloccante	5,5	5,7	6,1	6,6	7,7	8,0	8,3	8,3	8,2	-0,6
Altri preparati antiglaucoma	11,6	11,7	11,9	12,1	11,5	11,4	11,4	10,4	10,5	0,5
Farmaci per la degenerazione maculare	-	-	-	-	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	16,5
<b>Farmaci per il glaucoma</b>	<b>17,1</b>	<b>17,4</b>	<b>18,0</b>	<b>18,7</b>	<b>19,3</b>	<b>19,5</b>	<b>19,9</b>	<b>18,9</b>	<b>18,9</b>	<b>0,2</b>
latanoprost	2,8	2,7	2,6	2,5	2,2	2,0	2,0	1,8	1,8	-4,2
timololo, associazioni	2,8	3,4	3,8	4,4	6,1	6,3	6,5	6,6	6,8	2,8
travoprost	0,9	0,9	0,9	1,0	1,2	1,2	1,2	1,1	1,0	-4,5
bimatoprost	1,0	1,0	1,0	1,0	1,4	1,6	1,7	1,8	1,9	1,3
timololo	4,5	4,5	4,7	4,6	3,7	3,5	3,3	2,5	2,4	-4,4
brinzolamide	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	3,8
brimonidina	-	-	-	-	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,0
carteololo	-	-	-	-	0,9	1,0	1,0	0,8	0,8	-5,2
tafluprost	-	-	-	-	0,4	0,5	0,7	0,8	0,9	11,1
dorzolamide	-	-	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-0,1

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.14b.** Farmaci per i disturbi oculari, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	17,6	18,1	19,3	20,0	20,3	20,8	21,3	20,4	20,3	-0,5
Valle d'Aosta	17,6	17,9	18,6	18,9	19,5	19,3	19,9	19,7	19,5	-1,2
Lombardia	13,2	13,5	13,9	14,6	15,1	15,4	15,8	15,4	15,6	1,7
P.A. Bolzano	11,5	11,6	11,6	12,0	12,9	13,2	13,8	13,6	14,1	4,2
P.A. Trento	11,4	11,7	12,4	13,1	14,0	14,4	14,8	14,6	14,6	0,4
Veneto	15,3	15,3	15,6	16,1	16,7	17,1	17,3	16,9	16,8	-0,5
Friuli V.G.	18,6	18,7	19,4	20,1	20,7	21,0	21,7	21,2	21,2	0,0
Liguria	19,6	19,9	20,5	20,7	20,6	20,2	20,4	19,2	19,0	-0,8
Emilia R.	20,9	20,1	20,6	21,9	25,2	25,7	26,2	23,6	23,5	-0,4
Toscana	21,3	21,9	23,0	24,2	25,4	25,1	25,2	23,9	23,6	-1,2
Umbria	20,5	20,4	21,5	22,1	22,5	22,4	22,9	21,4	21,4	0,0
Marche	25,6	25,9	26,6	27,5	27,3	27,1	27,6	26,6	26,7	0,3
Lazio	21,6	21,4	21,5	21,9	22,7	22,7	22,7	21,1	21,1	0,4
Abruzzo	22,8	23,3	23,6	24,7	24,5	24,4	24,9	23,5	23,5	0,0
Molise	13,0	13,8	14,7	14,9	15,0	14,9	14,8	14,6	14,3	-2,5
Campania	15,0	15,8	16,8	16,9	16,9	16,9	17,1	16,4	16,5	0,5
Puglia	15,8	16,8	17,9	18,3	17,7	17,9	18,3	17,4	17,4	0,2
Basilicata	15,8	16,7	17,9	17,5	18,1	18,2	18,7	17,8	18,2	2,3
Calabria	15,3	16,3	16,4	16,9	17,8	18,2	18,8	17,9	18,1	1,2
Sicilia	13,7	13,8	14,3	14,9	15,4	15,8	16,2	15,5	15,6	0,6
Sardegna	17,1	17,2	17,7	18,5	19,1	19,3	19,5	18,7	18,6	-0,6
<b>Italia</b>	<b>17,1</b>	<b>17,4</b>	<b>18,0</b>	<b>18,7</b>	<b>19,3</b>	<b>19,5</b>	<b>19,9</b>	<b>18,9</b>	<b>18,9</b>	<b>0,2</b>

\* Interruzione di serie storica

**Tabella 7.2.14c.** Farmaci per i disturbi oculari, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

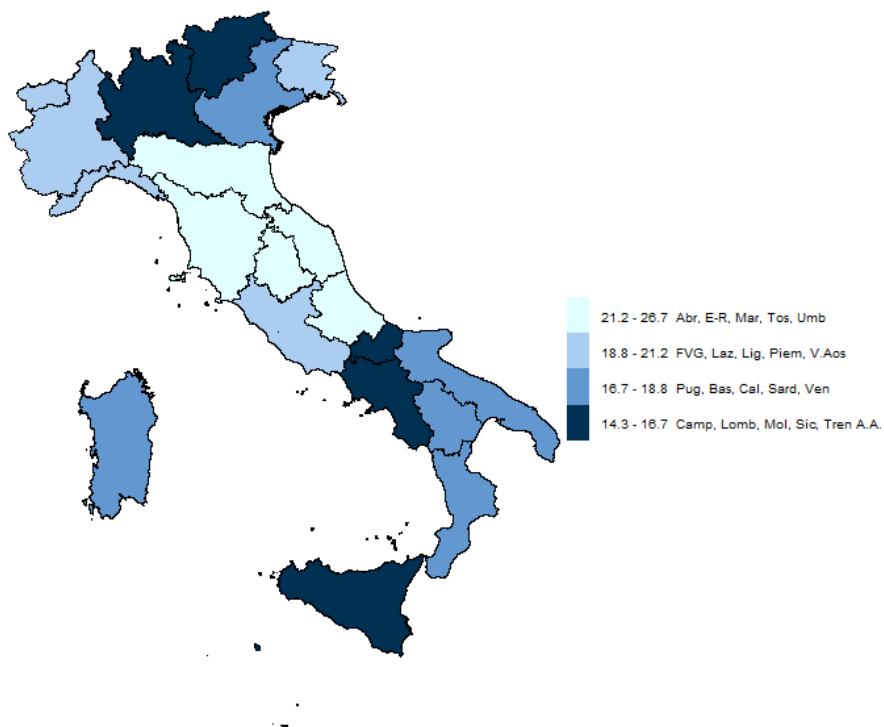
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Analoghi delle prostaglandine da soli o in associazione	2,14	2,0	8,2	-0,6	5,3
Altri preparati antiglaucoma	1,61	3,2	10,5	0,5	11,9
Farmaci per la degenerazione maculare	1,65	9,4	0,2	16,5	<0,05
<b>Farmaci per disturbi oculari</b>	<b>5,41</b>	<b>4,5</b>	<b>18,9</b>	<b>0,2</b>	<b>5,9</b>
timololo, associazioni	1,65	5,4	6,8	2,8	6,7
ranibizumab	1,14	-12,7	0,1	-8,9	<0,05
aflibercept	0,48	>100	0,1	>100	0,0
bimatoprost	0,45	2,1	1,9	1,3	6,6
travoprost	0,30	-4,0	1,0	-4,5	2,6
tafluprost	0,30	10,9	0,9	11,1	6,1
timololo	0,29	1,4	2,4	-4,4	15,1
latanoprost	0,26	-5,7	1,8	-4,3	7,7
brinzolamide	0,17	-0,1	0,9	3,8	9,1
carteololo	0,11	-4,4	0,8	-5,2	9,3

**Tabella 7.2.14d.** Prescrizione di farmaci per i disturbi oculari a brevetto scaduto\* nel 2015

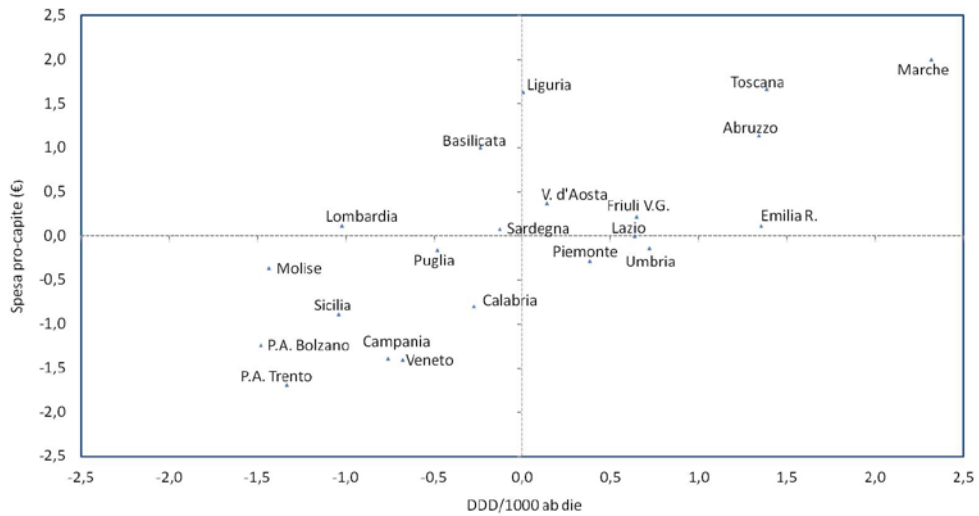
Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	0,91	16,7	-0,6	7,8	41,4	-1,2	0,32
Equivalenti	0,16	3,0	0,4	2,2	11,8	-1,1	0,20
Ex originator	0,75	13,8	-0,8	5,6	29,5	-1,3	0,37
Coperti da brevetto	4,51	83,3	5,6	11,1	58,7	1,2	1,11
<b>Farmaci per i disturbi oculari</b>	<b>5,41</b>	<b>100,0</b>	<b>4,5</b>	<b>18,9</b>	<b>100,0</b>	<b>0,2</b>	<b>0,78</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.14b.** Farmaci per i disturbi oculari, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)

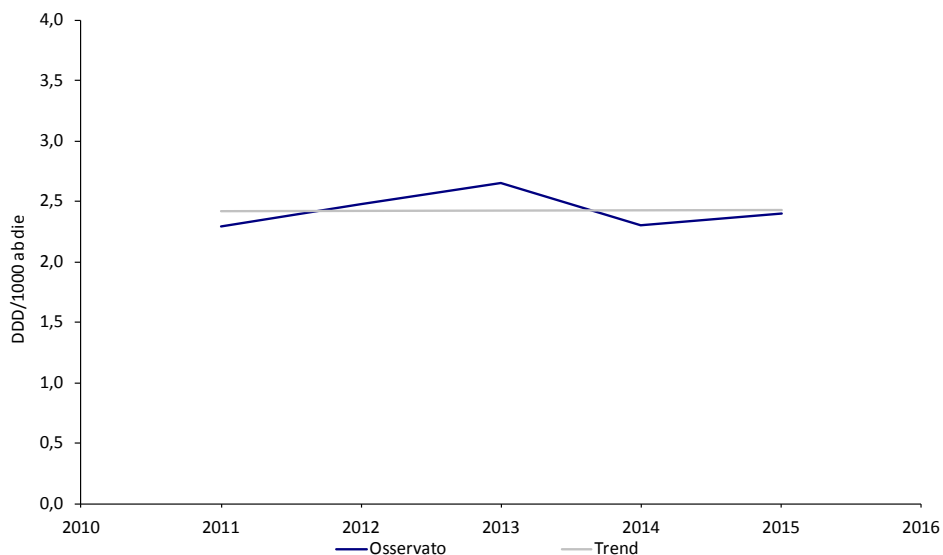


**Figura 7.2.14c.** Farmaci per i disturbi oculari, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.15a.** Antivirali anti-HIV, andamento temporale del consumo (2011-2015)



**Tabella 7.2.15a.** Antivirali anti-HIV, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2011-2015

Sottogruppi e sostanze	2011	2012	2013	2014	2015	Δ %
						<b>15-14</b>
Antivirali anti-HIV in associazione	0,83	0,87	0,90	0,91	0,95	4,8
Inibitori delle proteasi da soli o in associazione	0,53	0,65	0,66	0,60	0,54	-9,4
Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa	0,60	<0,01	<0,01	0,32	0,36	11,0
Non nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa	0,33	0,35	0,46	0,30	0,30	-1,2
Altri antivirali anti HIV	-	-	<0,01	0,18	0,25	38,8
<b>Antivirali anti-HIV</b>	<b>2,29</b>	<b>2,48</b>	<b>2,65</b>	<b>2,31</b>	<b>2,40</b>	<b>3,9</b>
tenofovir disoproxil/emtricitabina	0,40	0,41	0,41	0,38	0,34	-9,7
lamivudina/abacavir	0,27	0,28	0,27	0,21	0,24	11,6
tenofovir disoproxil	0,17	0,20	0,22	0,20	0,22	9,4
atazanavir	0,19	0,21	0,21	0,24	0,21	-11,6
darunavir	0,16	0,19	0,20	0,18	0,19	6,0
raltegravir	0,14	0,16	0,19	0,16	0,17	7,7
emtricitabina/ tenofovir disoproxil/efavirenz	0,10	0,12	0,15	0,19	0,15	-16,6
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil	0,12	0,12	0,14	0,07	0,14	94,9
nevirapina	0,10	0,11	0,13	0,13	0,12	-3,1
lamivudina	0,15	0,14	0,13	0,09	0,11	19,7

**Tabella 7.2.15b.** Antivirali anti-HIV, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	2,01	2,26	2,20	1,98	2,05	3,5
Valle d'Aosta	1,13	1,23	1,23	1,02	1,09	6,9
Lombardia	3,88	4,07	4,22	3,89	3,93	1,1
P.A. Bolzano	1,43	1,63	1,66	1,77	2,06	16,2
P.A. Trento	1,63	1,69	1,82	1,53	1,66	8,6
Veneto	2,09	2,31	2,40	2,38	2,46	3,5
Friuli V.G.	1,43	1,63	1,73	1,47	1,46	-0,6
Liguria	2,07	2,17	2,23	2,13	2,18	2,6
Emilia R.	3,65	3,97	4,14	3,64	3,84	5,5
Toscana	2,17	2,25	2,49	2,27	2,59	14,0
Umbria	1,73	1,87	1,99	1,93	1,89	-1,7
Marche	1,89	2,07	2,13	1,98	2,00	1,1
Lazio	2,82	3,07	3,16	2,90	2,98	3,1
Abruzzo	1,09	1,25	1,33	1,20	1,32	10,2
Molise	0,52	0,54	0,59	0,42	0,46	8,3
Campania	1,35	1,56	1,65	1,16	1,23	5,8
Puglia	1,75	1,82	1,86	1,46	1,52	4,0
Basilicata	0,79	0,82	0,91	0,66	0,68	4,2
Calabria	0,71	0,80	0,88	0,63	0,62	-0,6
Sicilia	1,19	1,31	1,38	1,22	1,26	3,6
Sardegna	2,38	2,63	2,80	2,24	2,38	5,9
<b>Italia</b>	<b>2,29</b>	<b>2,48</b>	<b>2,65</b>	<b>2,31</b>	<b>2,40</b>	<b>3,9</b>

**Tabella 7.2.15c.** Antivirali anti-HIV, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

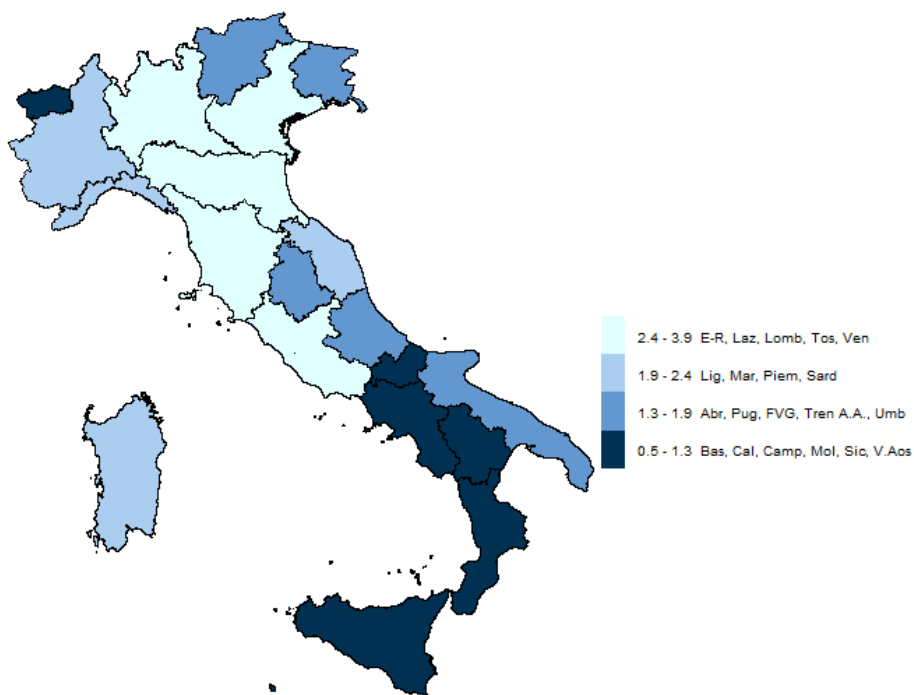
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda	Δ %	DDD/1000	Δ %	% spesa
	pro capite	15-14	ab die	15-14	privata
Antivirali anti-HIV in associazione	5,54	4,1	0,95	4,8	0,0
Inibitori delle proteasi da soli o in associazione	2,66	-7,5	0,54	-9,4	0,0
Altri antivirali anti HIV	1,45	22,5	0,25	38,8	0,0
Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa	0,86	5,8	0,36	11,0	0,2
Non nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa	0,55	-6,1	0,30	-1,2	0,0
<b>Antivirali anti HIV</b>	<b>11,06</b>	<b>2,6</b>	<b>2,40</b>	<b>3,9</b>	<b>0,0</b>
tenofovir disoproxil/emtricitabina	1,83	-9,7	0,34	-9,7	0,0
darunavir	1,21	5,9	0,19	6,0	0,0
lamivudina/abacavir	1,15	5,3	0,24	11,7	0,0
emtricitabina/tenofovir disoproxil/efavirenz	1,12	-23,0	0,15	-16,6	0,0
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil	1,01	84,7	0,14	94,9	0,0
atazanavir	0,89	-11,7	0,21	-11,6	0,0
raltegravir	0,84	-8,1	0,17	7,7	0,0
tenofovir disoproxil	0,75	9,4	0,22	9,4	0,0
cobicistat/tenofovir disoproxil/elvitegravir/ emtricitabina	0,35	>100	0,04	>100	0,0
dolutegravir	0,34	>100	0,06	>100	0,0

**Tabella 7.2.15d.** Prescrizione di antivirali anti-HIV a brevetto scaduto\* nel 2015

Categorie	Spesa lorda	%	Δ % 15-14	DDD/1000	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
	pro capite			ab die			
Brevetto scaduto	0,63	5,7	-22,0	0,45	18,7	-3,6	3,82
Equivalenti	0,08	0,8	2,9	0,20	8,3	54,5	1,16
Ex-originator	0,54	4,9	-24,9	0,25	10,5	-25,7	5,93
Coperti da brevetto	10,44	94,3	4,6	1,95	81,3	5,8	14,69
<b>Farmaci per l'HIV</b>	<b>11,06</b>	<b>100,0</b>	<b>2,6</b>	<b>2,40</b>	<b>100,0</b>	<b>3,9</b>	<b>12,65</b>

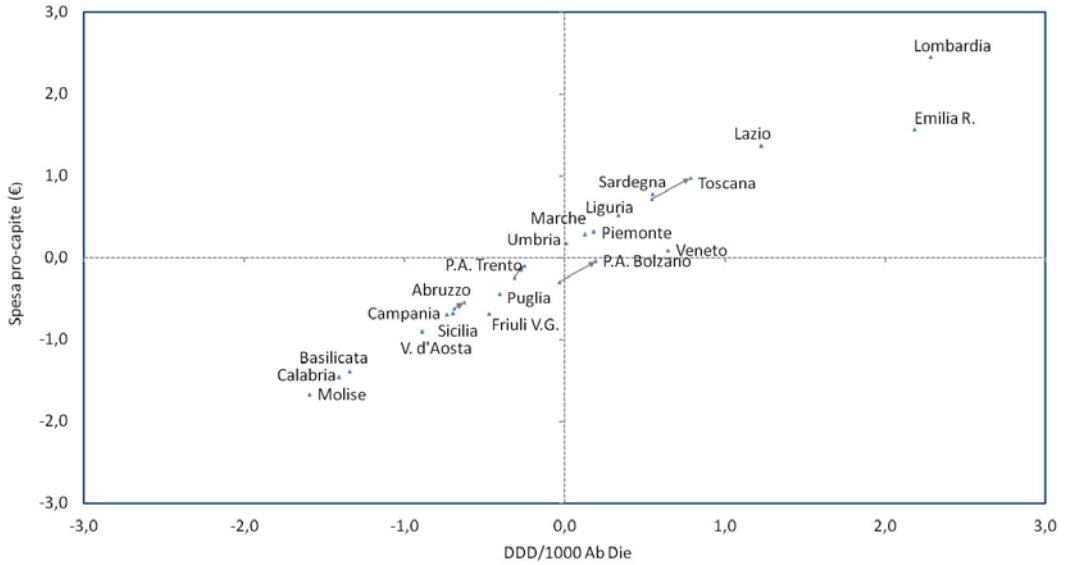
\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.15b.** Antivirali anti-HIV, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)





**Figura 7.2.15c.** Antivirali anti-HIV, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variatione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 7%.

**Tabella 7.2.16a.** Antivirali anti-HCV, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2012-2015

Sottogruppi e sostanze	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Altri antivirali anti HCV	-	-	<0,01	0,18	>100
Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa	<0,01	<0,01	0,09	0,12	27,1
Inibitori delle proteasi	-	-	0,02	0,03	64,7
<b>Antivirali anti-HCV</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,11</b>	<b>0,33</b>	<b>&gt;100</b>
ribavirina	<0,01	<0,01	0,09	0,12	27,1
sofosbuvir	-	-	<0,01	0,08	>100
sofosbuvir/ledipasvir	-	-	-	0,04	-
simeprevir	-	-	-	0,03	-
daclatasvir	-	-	-	0,02	-
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	-	-	-	0,02	-
boceprevir	-	-	0,01	<0,01	-92,9

**Tabella 7.2.16b.** Antivirali anti-HCV, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2012-2015

	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	-	-	0,09	0,21	130,6
Valle d'Aosta	-	-	0,10	0,23	139,3
Lombardia	-	-	0,09	0,36	316,8
P.A. Bolzano	-	-	0,04	0,25	514,5
P.A. Trento	-	-	0,03	0,19	458,9
Veneto	-	-	0,09	0,26	189,4
Friuli VG	-	-	0,06	0,22	300,3
Liguria	-	-	0,07	0,28	300,1
E. Romagna	-	-	0,14	0,38	179,4
Toscana	-	-	0,10	0,39	283,2
Umbria	-	-	0,07	0,15	114,0
Marche	<0,01	<0,01	0,10	0,23	128,3
Lazio	-	-	0,09	0,28	197,2
Abruzzo	-	-	0,09	0,26	185,4
Molise	-	-	0,09	0,22	156,3
Campania	<0,01	<0,01	0,23	0,49	113,8
Puglia	-	-	0,14	0,43	213,8
Basilicata	-	-	0,11	0,33	218,0
Calabria	-	-	0,09	0,30	255,8
Sicilia	<0,01	<0,01	0,12	0,30	146,7
Sardegna	-	-	0,10	0,40	280,7
<b>Italia</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,11</b>	<b>0,33</b>	<b>199,1</b>

**Tabella 7.2.16c.** Antivirali anti-HCV, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

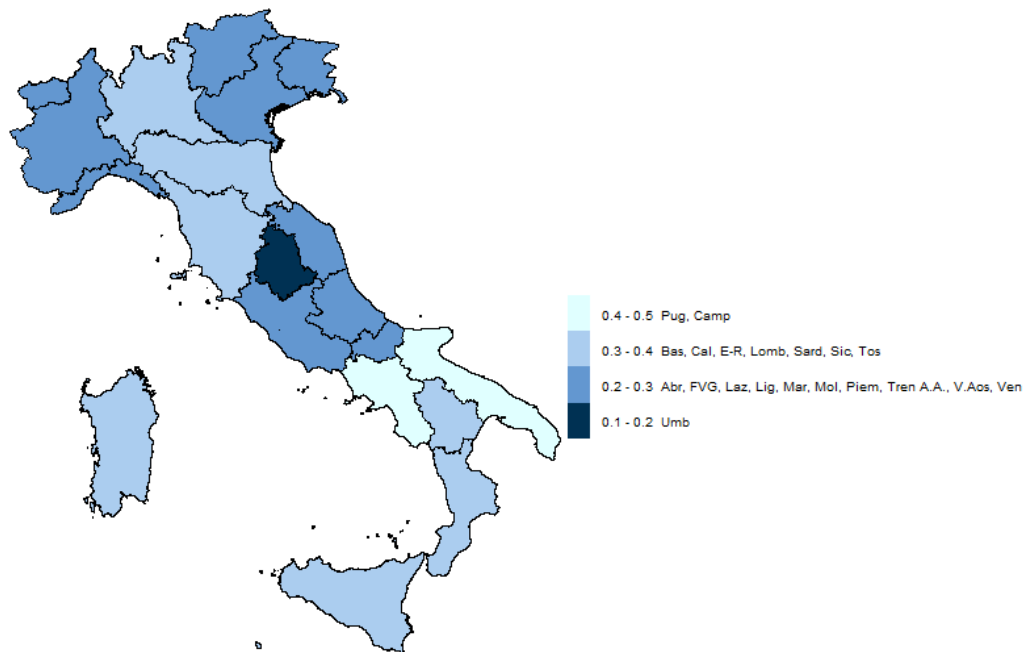
Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda	Δ %	DDD/1000	Δ %	%
	pro capite	15-14	ab die	15-14	spesa privata
Altri antivirali anti HCV	26,11	>100	0,18	>100	0,0
Inibitori delle proteasi	2,12	>100	0,03	64,7	0,0
Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa	0,08	-16,5	0,12	27,1	2,2
<b>Antivirali anti-HCV</b>	<b>28,31</b>	<b>&gt;100</b>	<b>0,33</b>	<b>&gt;100</b>	<b>0,0</b>
sofosbuvir	14,69	>100	0,08	>100	0,0
sofosbuvir/ledipasvir	7,13	-	0,04	-	0,0
ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir	2,17	-	0,02	-	0,0
simeprevir	2,15	-	0,03	-	0,0
daclatasvir	1,96	-	0,02	-	0,0
ribavirina	0,08	-16,5	0,12	27,1	2,2
boceprevir	0,01	-96,1	<0,01	-92,9	0,0

**Tabella 7.2.16d.** Prescrizione di Antivirali anti-HCV a brevetto scaduto\* nel 2015

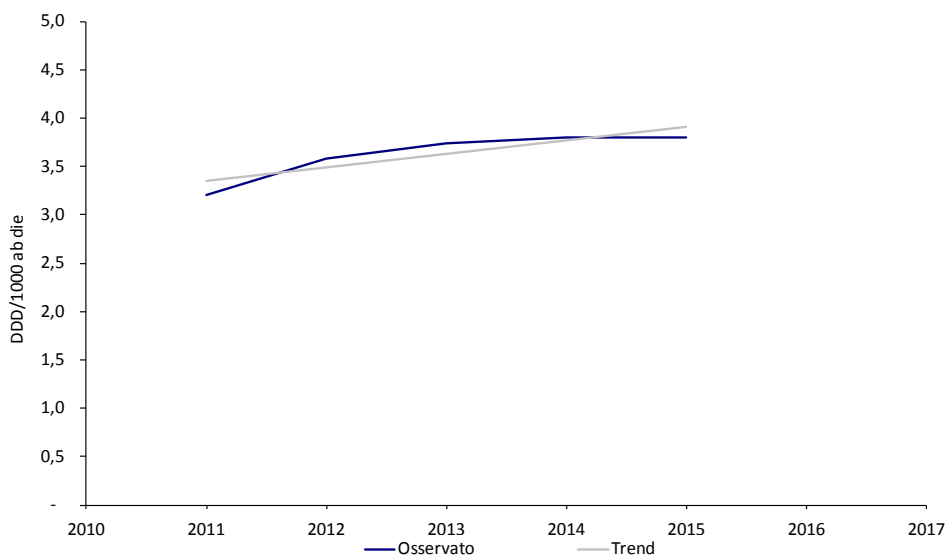
Categorie	Spesa lorda	%	Δ %	DDD/1000	%	Δ %	Costo
	pro capite		15-14	ab die		15-14	medio DDD
Brevetto scaduto	0,08	0,3	25,7	0,12	36,3	39,5	1,85
Equivalenti	0,01	0,0	>100	0,01	4,4	>100	1,35
Ex-originator	0,07	0,3	17,4	0,10	31,9	28,4	1,92
Coperti da brevetto	28,23	99,7	>100	0,21	63,7	>100	369,29
<b>Antivirali anti-HCV</b>	<b>28,31</b>	<b>100,0</b>	<b>&gt;100</b>	<b>0,33</b>	<b>100,0</b>	<b>&gt;100</b>	<b>236,00</b>

\*sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.16a.** Antivirali anti-HCV, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



**Figura 7.2.17a.** Immunosoppressori ed immunomodulatori, andamento temporale del consumo (2011-2015)



**Tabella 7.2.17a.** Immunosoppressori ed immunomodulatori, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2011-2015

Sottogruppi e sostanze	2011	2012	2013	2014	2015	$\Delta$ % 15-14
Anti TNF alfa	0,75	0,79	0,87	0,92	0,97	5,8
Interferoni	0,93	0,95	0,97	0,91	0,72	-21,2
Immunosoppressori selettivi	0,53	0,56	0,61	0,64	0,72	12,5
Inibitori della calcineurina	-	0,55	0,56	0,56	0,57	1,9
Altri immunomodulatori	-	0,56	0,54	0,56	0,57	1,7
Inibitori dell'Interleuchina	0,04	0,06	0,09	0,11	0,15	36,3
Fattori di crescita (G-CSF)	-	0,10	0,10	0,10	0,10	-2,3
<b>Immunosoppressori ed immunomodulatori</b>	<b>3,21</b>	<b>3,58</b>	<b>3,74</b>	<b>3,80</b>	<b>3,80</b>	<b>-0,1</b>
interferone beta-1a	0,66	0,68	0,71	0,69	0,61	-12,2
azatioprina	0,36	0,37	0,38	0,38	0,38	0,4
ciclosporine	0,35	0,33	0,33	0,32	0,31	-4,0
adalimumab	0,23	0,25	0,28	0,30	0,33	7,1
etanercept	0,27	0,28	0,28	0,27	0,27	0,2
infliximab	0,23	0,23	0,25	0,26	0,26	0,6
micofenolato mofetile	0,22	0,23	0,24	0,23	0,25	11,8
tacrolimus	0,20	0,21	0,23	0,24	0,27	9,6
leflunomide	0,18	0,18	0,18	0,17	0,17	-1,7
peginterferone alfa-2a	0,12	0,10	0,09	0,07	0,02	-68,6
peginterferone alfa-2b	0,07	0,07	0,07	0,07	0,02	-74,5
interferone beta-1b	0,07	0,07	0,07	0,06	0,05	-19,42

**Tabella 7.2.17b.** Immunosoppressori ed immunomodulatori, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	2,91	3,23	3,34	3,36	3,34	-0,6
Valle d'Aosta	2,66	2,96	2,97	2,93	2,98	1,6
Lombardia	2,74	3,06	3,19	3,20	3,22	0,7
P.A. Bolzano	3,57	3,76	4,10	4,42	4,43	0,3
P.A. Trento	2,75	3,20	3,19	3,39	3,45	1,9
Veneto	3,01	3,40	3,51	3,50	3,52	0,8
Friuli V.G.	3,79	4,12	4,50	4,32	4,15	-4,0
Liguria	2,97	3,03	3,18	3,30	3,31	0,3
Emilia R.	3,02	3,34	3,42	3,41	3,42	0,4
Toscana	3,39	3,66	3,77	3,94	4,03	2,4
Umbria	3,04	3,57	3,79	3,81	3,88	1,6
Marche	3,12	3,52	3,68	3,88	4,00	3,1
Lazio	3,04	3,59	3,74	3,71	3,59	-3,4
Abruzzo	3,28	3,84	3,91	3,92	3,93	0,1
Molise	2,40	3,16	3,56	3,58	3,42	-4,6
Campania	3,77	4,17	4,19	4,23	4,29	1,6
Puglia	3,98	4,42	4,70	4,73	4,62	-2,3
Basilicata	3,09	3,54	4,08	4,17	4,24	1,7
Calabria	3,16	3,31	3,66	4,04	3,98	-1,3
Sicilia	3,18	3,57	3,88	4,12	4,11	0,0
Sardegna	4,91	5,41	5,78	5,84	5,76	-1,4
<b>Italia</b>	<b>3,21</b>	<b>3,58</b>	<b>3,74</b>	<b>3,80</b>	<b>3,80</b>	<b>-0,1</b>

**Tabella 7.2.17c.** Immunosoppressori ed immunomodulatori, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

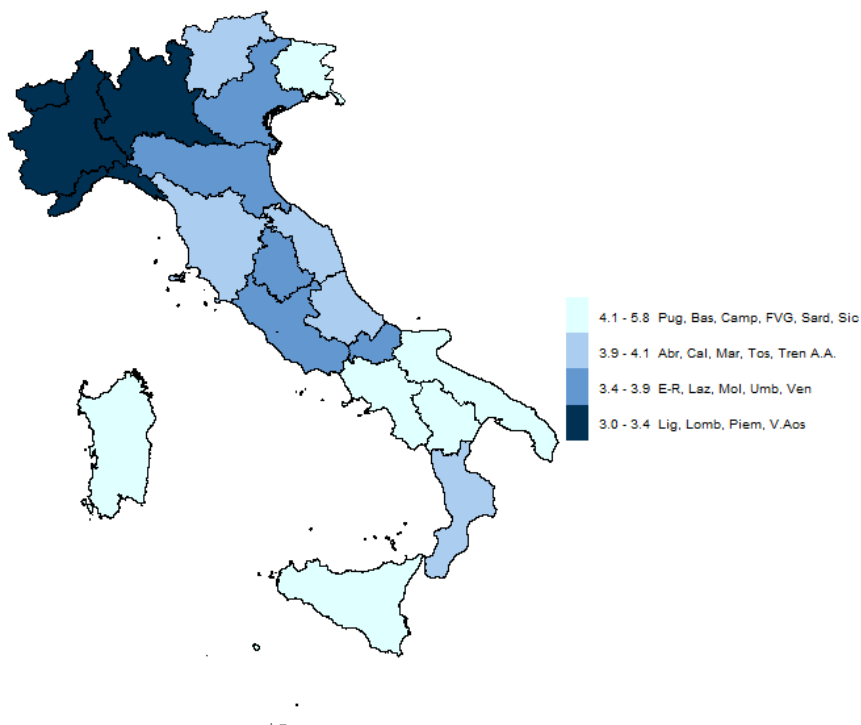
Sottogruppi e sostanze	Spesa	Δ %	DDD/1000	Δ %	% spesa
	lorda pro capite	15-14	ab die	15-14	privata
Anti TNF alfa	10,67	4,7	0,97	5,8	0,0
Immunosoppressori selettivi	6,28	12,7	0,72	12,5	0,3
Altri immunomodulatori	4,71	11,6	0,57	1,7	3,0
Interferoni	3,36	-25,0	0,72	-21,2	0,4
Inibitori della calcineurina	1,74	0,2	0,57	1,9	2,6
Inibitori dell'interleuchina	1,66	21,9	0,15	36,3	0,0
Fattori di crescita (G-CSF)	1,23	-11,6	0,10	-2,3	2,4
<b>Farmaci immunomodulatori</b>	<b>29,66</b>	<b>2,4</b>	<b>3,80</b>	<b>-0,1</b>	<b>0,9</b>
adalimumab	4,37	5,7	0,33	7,1	0,0
etanercept	3,56	0,2	0,27	0,2	0,0
lenalidomide	2,71	12,2	0,05	13,5	0,0
interferone beta-1a	2,70	-12,4	0,61	-12,2	0,2
fingolimod	1,74	9,2	0,09	20,4	0,0
infliximab	1,55	-2,4	0,26	0,6	0,0
eculizumab	1,28	9,0	<0,01	14,4	0,0
natalizumab	1,20	1,8	0,06	2,5	0,0
ciclosporine	1,07	-4,6	0,31	-4,0	3,0

**Tabella 7.2.17d.** Prescrizione di Immunosoppressori ed immunomodulatori a brevetto scaduto\* nel 2015

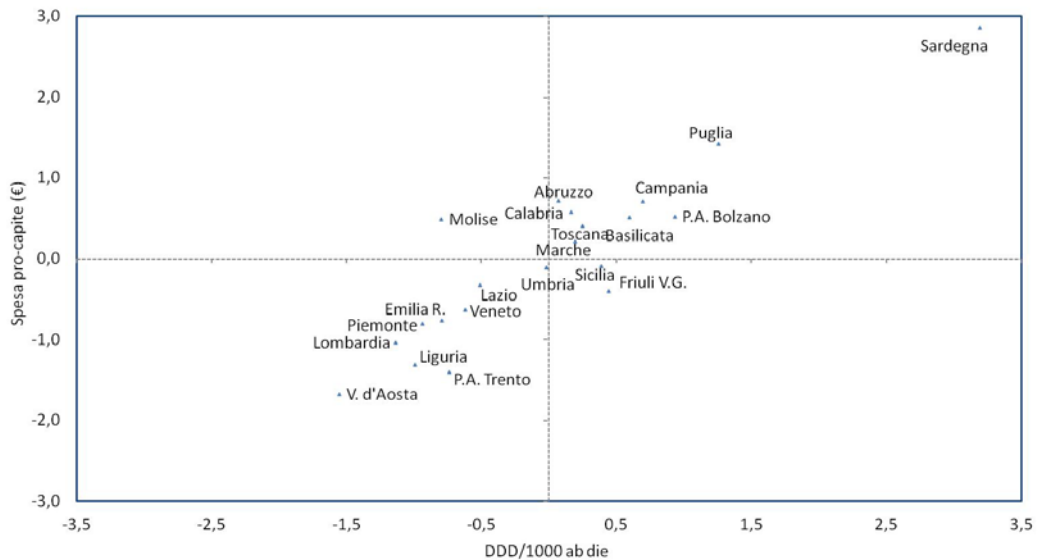
Categorie	Spesa lorda	%	Δ %	DDD/1000	%	Δ %	Costo
	pro capite		15-14	ab die		15-14	medio DDD
Brevetto scaduto	1,46	4,9	97,9	1,12	29,5	28,1	3,57
Equivalenti	0,11	0,4	21,5	0,31	8,3	18,7	0,94
Ex originator	1,35	4,6	108,4	0,81	21,2	32,2	4,59
Coperti da brevetto	28,21	95,1	-0,1	2,68	70,5	-8,4	28,81
<b>Immunosoppressori ed immunomodulatori</b>	<b>29,66</b>	<b>100,0</b>	<b>2,4</b>	<b>3,80</b>	<b>100,0</b>	<b>-0,1</b>	<b>21,38</b>

\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agencia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.17b.** Immunosoppressori ed immunomodulatori, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



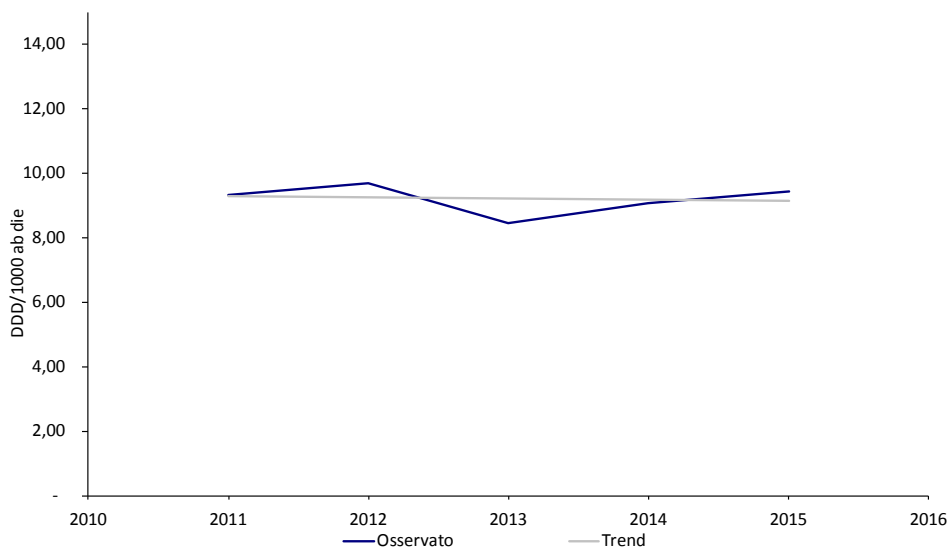
**Figura 7.2.17c.** Immunosoppressori ed immunomodulatori, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.



**Figura 7.2.18a.** Farmaci oncologici, andamento temporale del consumo (2011-2015)



**Tabella 7.2.18a.** Farmaci oncologici, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2011-2015

Sottogruppi e sostanze	2011	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Terapia endocrina-Inibitori dell'aromatasi	2,20	2,27	2,30	2,39	2,54	6,4
Terapia endocrina-Antiestrogeni	1,10	1,13	0,19	1,16	1,14	-1,6
Terapia endocrina-Antiandrogeni	1,10	1,11	1,11	1,16	1,12	-2,8
Terapia endocrina-Ormoni ed analoghi GnRh	2,10	1,77	1,57	1,01	1,01	0,1
Terapia endocrina-Altri antagonisti ormonali	0,02	0,02	0,05	0,08	0,10	29,1
Antineoplastici citostatici-Antimetaboliti	0,60	0,89	0,88	0,88	0,97	10,1
Antineoplastici citostatici-Altri	0,40	0,39	0,40	0,42	0,42	0,5
Antineoplastici citostatici-Agenti alchilanti	0,40	0,59	0,39	0,41	0,39	-3,8
Antineoplastici citostatici-Composti del platino	0,20	0,22	0,21	0,22	0,23	3,8
Anticorpi monoclonali	0,60	0,61	0,64	0,66	0,78	18,2
Antineoplastici citotossici -prodotti di derivazione naturale-taxani	0,10	0,18	0,17	0,17	0,18	8,4
Antineoplastici citotossici-antracicline e sostanze correlate	0,10	0,13	0,12	0,11	0,11	-1,4
Antineoplastici citotossici-altri	0,10	0,09	0,10	0,10	0,10	2,8
Antineoplastici citotossici- prodotti di derivazione naturale-altri	0,10	0,07	0,07	0,07	0,07	-1,1
Inibitori della tirosin chinasi	0,20	0,22	0,24	0,26	0,27	5,5
<b>Farmaci oncologici</b>	<b>9,32</b>	<b>9,71</b>	<b>8,46</b>	<b>9,09</b>	<b>9,44</b>	<b>3,9</b>
letrozolo	1,00	1,05	1,08	1,16	1,26	8,3
bicalutamide	1,10	1,09	1,10	1,14	1,11	-3,3
tamoxifene	-	1,02	0,04	1,01	0,99	-2,3
anastrozolo	1,00	0,95	0,95	0,94	0,95	1,5
triptorelina	0,80	0,76	0,76	0,74	0,73	-1,2
metotrexato	0,30	0,46	0,47	0,48	0,48	0,4
rituximab	0,40	0,38	0,40	0,40	0,44	11,7
exemestane	0,30	0,28	0,28	0,29	0,33	15,1
fluorouracile	0,10	0,24	0,23	0,23	0,30	29,7

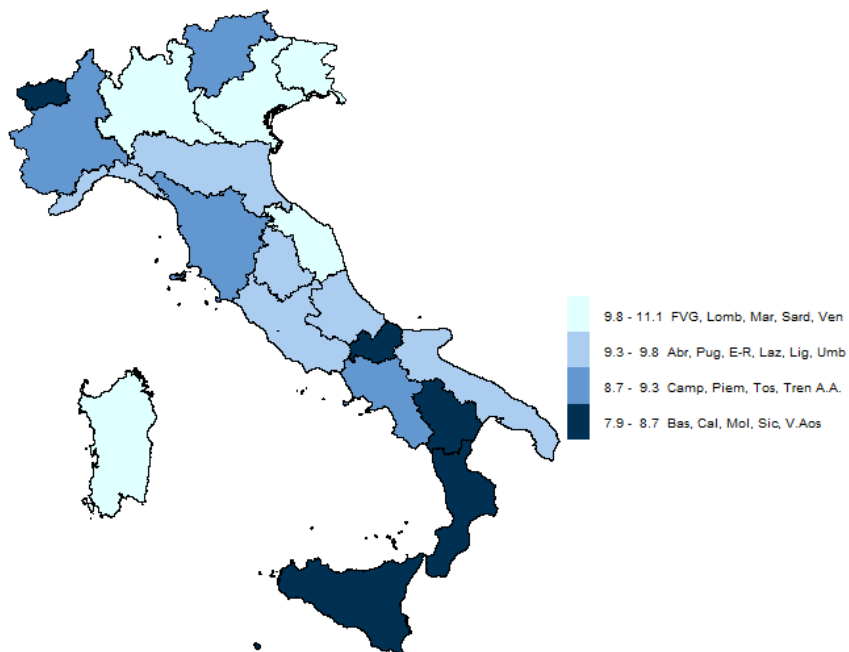
**Tabella 7.2.18b.** Farmaci oncologici, andamento regionale delle DDD/1000 ab die pesate: confronto 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015	$\Delta$ % 15-14
Piemonte	9,57	9,81	8,30	8,88	9,04	1,7
Valle d'Aosta	7,09	8,80	7,73	7,77	8,15	4,9
Lombardia	9,59	10,14	8,91	9,78	10,19	4,1
P.A. Bolzano	8,44	9,44	7,92	8,30	8,88	7,1
P.A. Trento	9,03	8,82	7,22	8,26	9,17	11,1
Veneto	9,91	10,44	8,41	9,29	9,91	6,7
Friuli V.G.	12,40	11,75	10,31	10,79	11,07	2,6
Liguria	9,11	9,55	7,54	8,92	9,62	7,9
Emilia R.	9,67	10,19	8,58	8,86	9,31	5,0
Toscana	9,64	10,02	7,63	8,78	8,83	0,5
Umbria	9,35	9,67	8,65	9,04	9,75	7,8
Marche	11,74	11,35	9,48	9,70	10,27	5,9
Lazio	10,44	10,31	9,25	9,43	9,47	0,4
Abruzzo	9,69	10,02	9,28	9,33	9,74	4,4
Molise	8,56	8,14	6,31	7,52	7,94	5,6
Campania	8,69	9,09	8,30	8,73	9,18	5,1
Puglia	8,85	8,57	8,20	9,46	9,38	-0,9
Basilicata	8,31	8,72	8,00	7,97	8,22	3,1
Calabria	8,27	7,76	7,76	8,14	8,44	3,6
Sicilia	8,29	7,94	7,67	7,87	8,42	6,9
Sardegna	10,03	10,21	8,45	9,25	10,03	8,4
<b>Italia</b>	<b>9,51</b>	<b>9,71</b>	<b>8,46</b>	<b>9,09</b>	<b>9,44</b>	<b>3,9</b>

**Tabella 7.2.18c.** Farmaci oncologici, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Anticorpi monoclonali	15,01	21,1	0,78	18,2	0,0
Inibitori della tirosin chinasi	10,11	3,6	0,27	5,5	0,0
Antineoplastici citostatici -- Antimetaboliti	3,10	-1,0	0,97	10,1	2,3
Antineoplastici citostatici -- Citostatici-Altri	2,21	4,5	0,42	0,5	0,4
Antineoplastici citostatici -- Agenti alchilanti	0,78	4,5	0,39	-3,8	1,1
Antineoplastici citostatici -- Composti del platino	0,09	-12,7	0,23	3,8	0,0
Terapia endocrina -- Ormoni ed analoghi GnRh	1,90	-2,9	1,01	0,1	5,9
Terapia endocrina -- Altri antagonisti ormonali	1,68	63,5	0,10	29,1	0,0
Terapia endocrina -- Inibitori dell'aromatasi	1,57	4,1	2,54	6,4	6,2
Terapia endocrina -- Antiestrogeni	0,51	-4,0	1,14	-1,6	2,3
Terapia endocrina -- Antiandrogeni	0,50	97,1	1,12	-2,9	5,7
Antineoplastici citotossici -- Prodotti di derivazione naturale-altri	0,52	3,3	0,07	-1,1	0,1
Antineoplastici citotossici -- Antibiotici citotossici-Antracicline e sostanze correlate	0,47	-8,2	0,11	-1,4	0,0
Antineoplastici citotossici -- Prodotti di derivazione naturale-taxani	0,45	-14,7	0,18	8,4	0,0
Antineoplastici citotossici -- Antibiotici citotossici-altri	0,10	6,4	0,10	2,8	0,0
<b>Farmaci oncologici</b>	<b>39,02</b>	<b>10,9</b>	<b>9,44</b>	<b>3,9</b>	<b>0,9</b>
trastuzumab	4,27	5,5	0,16	21,4	0,0
bevacizumab	3,31	16,6	0,12	23,2	0,0
rituximab	3,21	2,2	0,44	11,7	0,0
imatinib	2,70	-7,2	0,11	-2,7	0,0
abiraterone acetato	1,57	70,1	0,04	69,8	0,0
bortezomib	1,38	-5,8	0,12	-2,7	0,0
pemetrexed	1,17	-3,9	0,03	-1,9	0,0
dasatinib	1,05	9,2	0,02	8,5	0,0
leuprolide	1,03	2,4	0,20	12,7	4,0
nilotinib	1,01	4,7	0,02	10,3	0,0
everolimus	0,99	-3,8	0,02	-2,3	0,0
trastuzumab emtansine	0,95	>100	0,01	>100	0,0

**Figura 7.2.18b.** Farmaci oncologici, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)

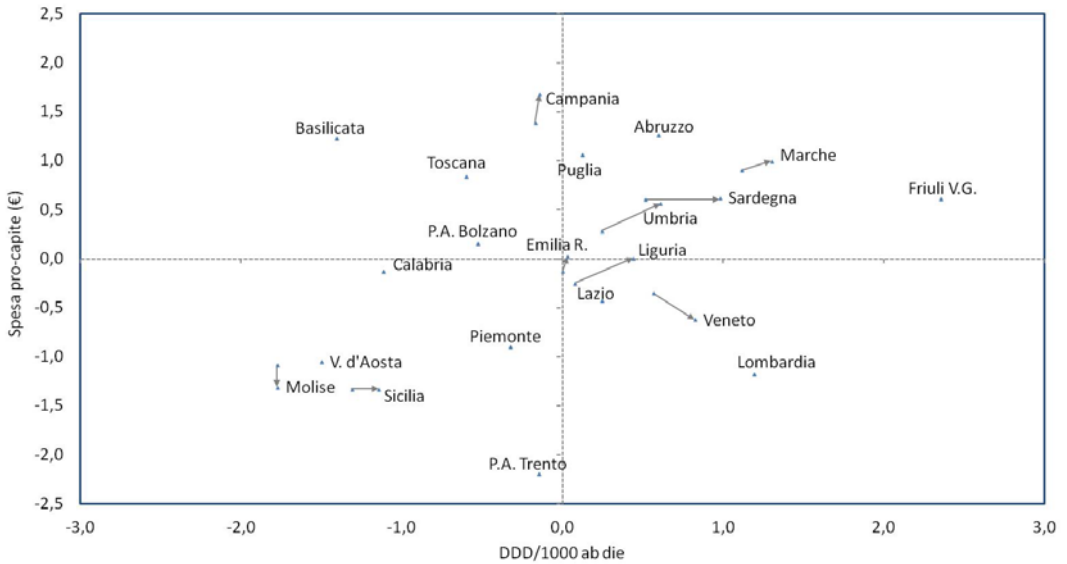


**Tabella 7.2.18d.** Prescrizione di farmaci oncologici a brevetto scaduto\* nel 2015

Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%	Δ % 15-14	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	2,21	5,7	-0,6	4,96	52,5	1,8	1,22
Equivalenti	0,83	2,1	23,5	2,67	28,2	16,4	0,86
Ex originator	1,37	3,5	-11,1	2,29	24,3	-11,1	1,64
Coperti da brevetto	36,81	94,4	11,7	4,49	47,5	6,4	22,48
<b>Farmaci oncologici</b>	<b>39,02</b>	<b>100,0</b>	<b>10,9</b>	<b>9,44</b>	<b>100,0</b>	<b>3,9</b>	<b>11,32</b>

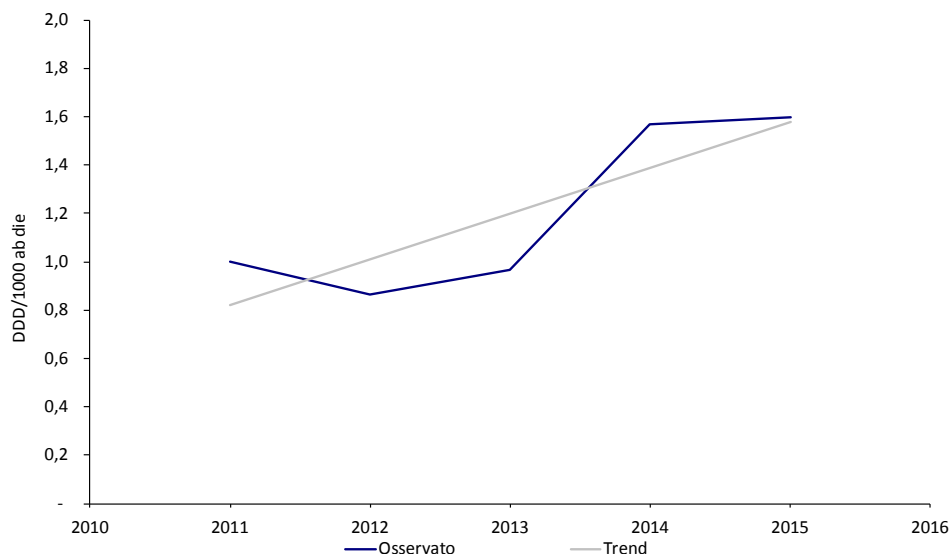
\* sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2015

**Figura 7.2.18c.** Farmaci oncologici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.

**Figura 7.2.19a.** Vaccini, andamento temporale del consumo (2011-2015)



**Tabella 7.2.19a.** Vaccini, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2011-2015

Sottogruppi e sostanze	2011	2012	2013	2014	2015	$\Delta$ % 15-14
Vaccini influenzali	0,59	0,48	0,56	1,19	1,21	1,7
Altri vaccini	0,21	0,20	0,23	0,21	0,22	3,8
Vaccini pneumococcici	0,09	0,08	0,09	0,08	0,08	1,9
Vaccino esavalente	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07	3,0
Vaccino anti-HPV	0,03	0,04	0,03	0,02	0,02	-2,3
<b>Vaccini</b>	<b>1,00</b>	<b>0,86</b>	<b>0,97</b>	<b>1,57</b>	<b>1,60</b>	<b>2,0</b>
influenza, antigene purificato	0,59	0,48	0,56	1,18	1,21	1,8
vaccino pneumococcico	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	2,0
difterite-hemophilus influenzae b-pertosse-poliomielite-tetano-epatite B	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07	3,0
morbillo, associazioni con parotite e rosolia, vivo attenuato	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	-6,7
antigene del meningococcus c, polisaccaridico purificato	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	-20,2
difterite-pertosse-poliomielite-tetano	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	-22,7
papillomavirus (umano tipi 6, 11, 16, 18)	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	-0,6
pertosse, antigene purificato, associazioni con tossoidi	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	-21,2
vaccino tetanico adsorbito	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	-10,1
tossoide tetanico, associazioni con tossoide difterico	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	-4,2

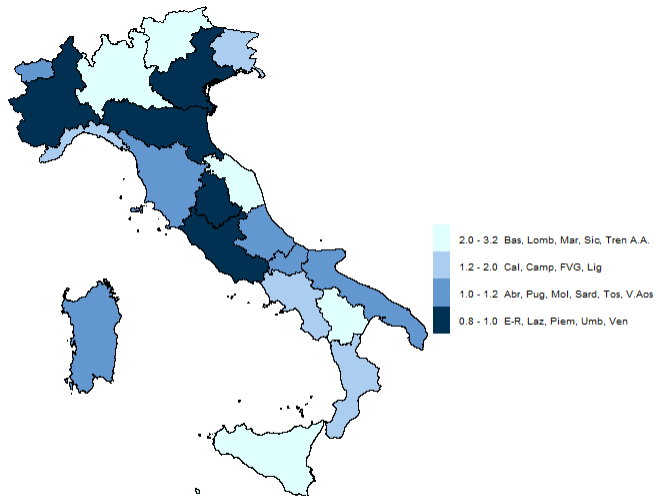
**Tabella 7.2.19b.** Vaccini, andamento regionale delle DDD/1000 ab die pesate: confronto 2011-2015

	2011	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	0,83	0,77	0,77	0,72	0,78	7,6
Valle d'Aosta	0,54	0,36	0,84	0,74	1,06	42,5
Lombardia	0,88	0,90	0,71	2,91	2,82	-3,2
P.A. Bolzano	0,70	0,41	3,38	2,72	3,44	26,5
P.A. Trento	0,87	0,90	0,92	0,87	1,05	20,2
Veneto	1,00	0,86	0,92	1,39	0,97	-30,0
Friuli V.G.	0,73	0,77	1,16	1,53	1,93	25,8
Liguria	1,14	0,91	1,35	0,84	1,35	61,7
Emilia R.	1,08	0,78	0,93	1,70	0,91	-46,4
Toscana	1,02	0,80	0,85	2,09	1,11	-46,8
Umbria	0,95	0,85	0,95	0,91	0,86	-5,5
Marche	0,91	0,83	0,89	0,81	3,23	297,0
Lazio	1,36	1,07	1,05	1,07	0,82	-23,4
Abruzzo	0,63	0,50	0,81	0,89	1,02	14,3
Molise	0,66	0,75	0,91	0,97	1,14	17,8
Campania	0,98	0,90	0,96	1,22	1,52	24,7
Puglia	1,23	1,01	1,29	1,42	1,18	-16,9
Basilicata	0,87	0,71	1,00	1,21	2,37	96,2
Calabria	0,80	0,76	0,85	1,28	1,85	44,8
Sicilia	1,14	0,93	1,23	1,58	2,62	65,5
Sardegna	0,80	0,75	0,79	1,00	1,13	13,3
<b>Italia</b>	<b>1,00</b>	<b>0,86</b>	<b>0,97</b>	<b>1,57</b>	<b>1,60</b>	<b>2,0</b>

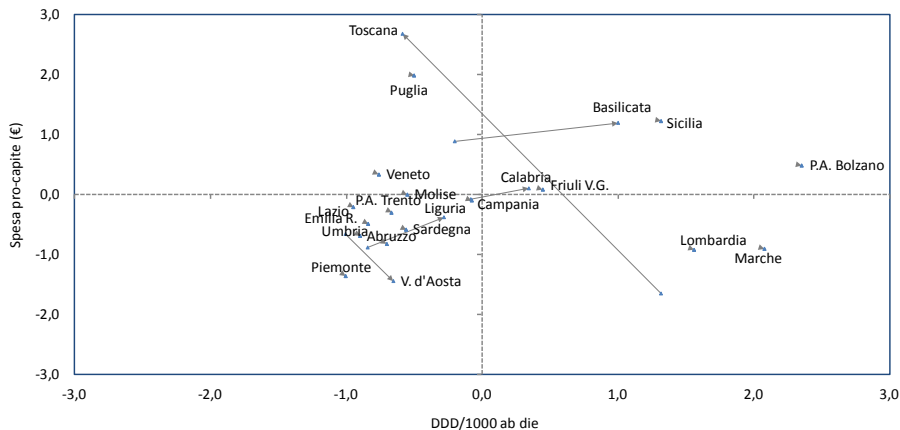
**Tabella 7.2.19c.** Vaccini, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	% spesa privata
Altri vaccini	1,58	37,8	0,22	3,8	34,7
Vaccini pneumococcici	1,47	6,2	0,08	1,9	0,6
Vaccino esavalente	1,16	-6,2	0,07	3,0	0,2
Vaccini influenzali	0,69	7,3	1,21	1,7	11,2
Vaccino anti-HPV	0,33	-12,8	0,02	-2,3	2,2
<b>Vaccini</b>	<b>5,23</b>	<b>9,2</b>	<b>1,60</b>	<b>2,0</b>	<b>15,3</b>
vaccino pneumococcico	1,45	6,3	0,08	2,0	0,4
difterite-hemophilus influenzae b-pertosse- poliomelite-tetano-epatite B	1,16	-6,2	0,07	3,0	0,2
influenza, antigene purificato	0,69	8,1	1,21	1,8	11,2
vaccino contro il meningococco di gruppo b	0,34	>100	0,02	>100	4,5
vaccino morbillo,parotite,rosolia e varicella,vivo attenuato	0,23	27,1	0,01	32,4	0,3
vaccino polisaccaridico anti-menongococcico (a,c,y e w135)	0,23	>100	0,02	>100	5,4
papillomavirus (umano tipi 6, 11, 16, 18)	0,20	-10,9	0,01	-0,6	3,4
papillomavirus (umano tipi 16, 18)	0,13	-15,6	0,01	-4,9	0,3
varicella, vivo attenuato	0,13	11,3	0,01	14,6	4,5
difterite-pertosse-poliomielite-tetano	0,13	-18,1	0,02	-22,8	0,7

**Figura 7.2.19b.** Vaccini, distribuzione in quartili del consumo 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



**Figura 7.2.19c.** Vaccini, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa pro capite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 10%



Nelle tabelle seguenti viene presentata un'analisi sui principi attivi a maggior prescrizione in regime di assistenza convenzionata e dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie che hanno registrato la maggior spesa nell'anno 2015.

**Tabella 7.2.20.** Primi trenta principi attivi per spesa convenzionata di classe A-SSN: confronto 2011-2015

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011
A	Pantoprazolo	296	2,7	1	1	3	5	7
C	Rosuvastatina	268	2,5	2	2	1	1	2
R	Salmeterolo e altri anti-asmatici	247	2,3	3	3	2	2	3
A	Lansoprazolo	227	2,1	4	4	4	3	4
C	Atorvastatina	202	1,9	5	6	10	4	1
A	Omeprazolo	193	1,8	6	5	5	7	8
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	178	1,6	7	7	6	8	9
C	Simvastatina e ezetimibe	165	1,5	8	10	13	13	16
A	Esomeprazolo	162	1,5	9	9	12	15	14
B	Enoxaparina sodica	152	1,4	10	11	11	10	13
G	Dutasteride	149	1,4	11	13	17	18	31
C	Olmesartan medoxomil	143	1,3	12	14	14	16	18
A	Colecalciferolo	138	1,3	13	24	41	-	-
R	Tiotropio bromuro	133	1,2	14	12	9	9	12
C	Olmesartan medoxomil e diuretici	130	1,2	15	16	18	20	29
N	Pregabalin	130	1,2	16	17	20	24	34
C	Ramipril	126	1,2	17	15	19	17	21
C	Bisoprololo	114	1,1	18	23	30	38	-
C	Simvastatina	109	1,0	19	20	21	19	19
R	Formoterolo e altri anti-asmatici	109	1,0	20	8	8	11	11
C	Omega-3-trigliceridi	106	1,0	21	18	7	6	5
S	Timololo, associazioni	100	0,9	22	27	31	32	37
A	Mesalazina (5-asa)	97	0,9	23	28	33	-	-
A	Insulina lispro	96	0,9	24	19	22	-	-
C	Amlodipina	96	0,9	25	25	28	29	22
A	Insulina aspart	93	0,9	26	21	24	23	-
J	Ceftriaxone	88	0,8	27	30	32	35	-
B	Acido acetilsalicico	88	0,8	28	32	-	-	-
A	Rifaximina	86	0,8	29	31	35	0	0
N	Duloxetina	85	0,8	30	22	25	27	36
	<b>Totale</b>	<b>4.306</b>	<b>39,7</b>					
	<b>Totale spesa classe A-SSN</b>	<b>10.840</b>						

**Tabella 7.2.21.** Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2011-2015

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011
A	Colecalciferolo	82,9	7,4	1	1	-	-	-
B	Acido folico	62,6	5,6	2	3	3	3	-
C	Ramipril	60,3	5,4	3	2	1	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,5	4,8	4	4	2	2	2
C	Atorvastatina	34,5	3,0	5	5	4	5	6
C	Amlodipina	26,7	2,4	6	6	5	4	3
C	Furosemide	24,4	2,2	7	7	6	6	4
A	Pantoprazolo	20,6	1,8	8	9	11	11	13
A	Metformina	20,2	1,8	9	10	10	10	9
H	Levotiroxina	19,4	1,8	10	12	8	8	7
A	Omeprazolo	18,8	1,6	11	11	9	9	8
A	Lansoprazolo	18,6	1,6	12	8	7	7	5
C	Simvastatina	15,0	1,4	13	13	12	13	11
C	Valsartan	14,5	1,2	14	14	14	14	15
C	Nebivololo	13,8	1,2	15	16	15	16	16
A	Esomeprazolo	13,1	1,2	16	17	17	19	25
C	Rosuvastatina	13,0	1,2	17	15	13	12	10
C	Enalapril	11,1	1,0	18	18	16	15	12
C	Valsartan e diuretici	10,8	1,0	19	19	18	18	17
C	Atenololo	9,5	0,8	20	21	20	20	19
G	Tamsulosina	9,2	0,8	21	23	24	24	22
C	Lercanidipina	9,2	0,8	22	22	21	21	20
C	Nitroglicerina	9,1	0,8	23	20	19	17	14
C	Telmisartan	9,0	0,8	24	24	22	23	23
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	8,8	0,8	25	25	25	25	24
C	Irbesartan	8,7	0,8	26	26	23	22	21
C	Bisoprololo	8,6	0,8	27	27	32	-	-
C	Candesartan	7,8	0,8	28	29	27	26	26
N	Paroxetina	7,8	0,6	29	30	28	29	31
C	Ramipril e diuretici	7,7	0,6	30	28	26	27	27
<b>Totale</b>		<b>628,2</b>	<b>56,4</b>					
<b>Totale DDD classe A-SSN</b>		<b>1.114,9</b>						

**Tabella 7.2.22.** Spesa e consumi in regime di assistenza convenzionata 2015 di classe A-SSN: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 15-14
<b>C- Sistema cardiovascolare</b>	<b>55,7</b>		<b>-1,2</b>	<b>465,6</b>		<b>-0,3</b>
Rosuvastatina	4,4	7,9	-6,6	13,0	2,8	-6,4
Atorvastatina	3,3	6,0	8,4	34,5	7,4	9,7
Simvastatina e ezetimibe	2,7	4,9	4,1	3,6	0,8	4,1
Olmesartan medoxomil	2,4	4,2	4,1	7,7	1,7	5,8
Olmesartan medoxomil e diuretici	2,1	3,8	4,4	6,9	1,5	4,8
Ramipril	2,1	3,7	0,4	60,3	13,0	0,9
Bisoprololo	1,9	3,4	7,8	8,6	1,8	7,8
Simvastatina	1,8	3,2	-2,6	15,0	3,2	-2,5
Omega-3-trigliceridi	1,7	3,1	-14,1	3,6	0,8	3,3
Amlodipina	1,6	2,8	-1,9	26,7	5,7	-1,6
Nebivololo	1,3	2,4	2,2	13,8	3,0	3,1
Valsartan e diuretici	1,2	2,2	-5,9	10,8	2,3	-3,7
Olmesartan medoxomil e amlodipina	1,2	2,2	30,2	3,6	0,8	31,6
Doxazosina	1,2	2,2	-1,1	7,5	1,6	-1,2
Ezetimibe	1,2	2,1	32,8	1,8	0,4	32,8
Nitroglicerina	1,1	1,9	-12,3	9,1	1,9	-10,9
Valsartan	0,9	1,7	-1,2	14,5	3,1	-0,2
Perindopril e amlodipina	0,9	1,6	17,9	4,6	1,0	18,0
Zefenopril e diuretici	0,9	1,6	-1,2	3,8	0,8	1,0
Losartan	0,8	1,5	-2,7	7,6	1,6	-1,3
Barnidipina	0,8	1,5	1,7	4,6	1,0	1,9
Irbesartan e diuretici	0,8	1,4	-4,8	6,5	1,4	-4,3
Lercanidipina	0,8	1,4	-1,3	9,2	2,0	-1,2
Ramipril e diuretici	0,7	1,3	-3,7	7,7	1,7	-2,5
Furosemide	0,7	1,3	1,9	24,4	5,2	1,9
Irbesartan	0,7	1,3	-3,4	8,7	1,9	-3,1
Carvedilolo	0,7	1,2	-5,3	3,8	0,8	-5,0
Losartan e diuretici	0,7	1,2	-6,1	5,6	1,2	-5,4
Enalapril	0,6	1,1	-7,2	11,1	2,4	-6,5
Telmisartan e diuretici	0,6	1,1	-37,5	4,7	1,0	-1,8
<b>A- Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	<b>33,0</b>		<b>0,8</b>	<b>232,3</b>		<b>6,7</b>
Pantoprazolo	4,9	14,8	0,7	20,6	8,9	2,0
Lansoprazolo	3,7	11,3	-9,7	18,6	8,0	-8,6
Omeprazolo	3,2	9,6	-5,6	18,8	8,1	-4,2
Esomeprazolo	2,7	8,1	-0,7	13,1	5,6	-0,8

	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 15-14
Colecalciferolo	2,3	6,9	38,1	82,9	35,7	27,6
Mesalazina (5-asa)	1,6	4,9	3,4	4,0	1,7	3,4
Insulina lispro	1,6	4,8	3,8	3,1	1,3	3,8
Insulina aspart	1,5	4,6	-0,2	3,0	1,3	-0,2
Rifaximina	1,4	4,3	0,1	1,9	0,8	0,1
Metformina	1,4	4,1	1,1	20,2	8,7	1,5
Acido alginico	0,8	2,4	2,3	2,3	1,0	2,0
<b>N- Sistema nervoso centrale</b>	<b>22,6</b>		<b>-1,5</b>	<b>61,6</b>		<b>1,5</b>
Pregabalin	2,1	9,4	5,0	1,6	2,6	5,7
Duloxetina cloridrato	1,4	6,2	-20,6	2,6	4,3	0,5
Levetiracetam	1,2	5,4	8,3	1,6	2,6	8,7
Paroxetina	1,2	5,3	-2,3	7,8	12,6	0,2
Fentanil	1,2	5,2	6,4	0,6	0,9	1,8
Oxicodone, associazioni	1,1	4,7	14,8	0,6	1,0	8,9
Escitalopram	1,0	4,3	-36,8	7,2	11,7	0,8
Acido valproico	0,9	3,8	1,4	2,1	3,4	0,9
Venlafaxina	0,8	3,3	0,4	3,3	5,3	0,8
Tapentadolo	0,7	3,3	28,1	0,3	0,5	28,2
Rasagilina	0,7	3,2	5,2	0,4	0,6	5,6
Rotigotina	0,7	2,9	5,4	0,3	0,5	5,7
Sertralina	0,6	2,8	-2,0	7,0	11,4	4,6
Levodopa e inibitori della decarbossilasi	0,5	2,0	2,2	1,6	2,6	2,2
Citalopram	0,5	2,0	-4,1	4,3	7,0	-3,7
Quetiapina	0,4	1,7	52,7	0,3	0,5	56,3
Lamotrigina	0,4	1,6	5,3	0,6	0,9	5,6
Tramadolo	0,3	1,4	-4,6	0,7	1,1	-4,5
Codeina, associazioni	0,3	1,4	-6,6	1,2	2,0	-6,2
Gabapentin	0,3	1,4	1,4	0,4	0,6	1,4
Trazodone	0,3	1,4	13,0	0,8	1,4	14,9
Mirtazapina	0,3	1,3	2,5	1,4	2,3	1,7
Topiramato	0,3	1,3	-3,0	0,3	0,5	-0,9
<b>R- Sistema respiratorio</b>	<b>17,2</b>		<b>0,0</b>	<b>46,4</b>		<b>-0,9</b>
Salmeterolo e altri anti-asmatici	4,1	23,6	-13,2	5,0	10,8	-11,3
Tiotropio bromuro	2,2	12,7	-8,9	3,5	7,7	-8,7
Formoterolo e altri anti-asmatici	1,8	10,4	1,3	2,8	5,9	1,9
Beclometasone	1,4	8,1	0,9	6,3	13,6	1,5
Formoterolo e altri anti-asmatici	1,1	6,4	-7,0	1,2	2,7	-7,3
Glicopirronio bromuro	0,7	3,9	41,3	1,1	2,4	37,2
Vilanterolo e fluticasone furoato	0,6	3,4	-	1,0	2,1	-

	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 15-14
Acidinio bromuro	0,5	3,0	44,8	0,9	1,9	38,2
Montelukast	0,5	2,9	-4,6	2,0	4,4	-2,9
Indacaterolo	0,4	2,5	-1,9	1,1	2,4	-2,2
<b>J- Antimicrobici generali per uso sistemico</b>	<b>14,2</b>		<b>-2,9</b>	<b>22,1</b>		<b>-2,9</b>
Amoxicillina e inibitori enzimatici	2,9	20,7	-2,3	8,8	39,8	-2,2
Ceftriaxone	1,4	10,2	-4,0	0,3	1,5	-4,3
Ciprofloxacina	1,1	7,7	0,0	1,1	4,8	-0,3
Levofloxacina	0,9	6,4	-0,4	1,7	7,5	0,2
Claritromicina	0,9	6,3	-5,4	2,5	11,3	-3,4
Fluconazolo	0,9	6,2	-5,8	0,4	1,9	-4,4
Cefixima	0,9	6,1	-0,3	1,0	4,6	0,7
Azitromicina	0,7	4,8	-2,9	1,3	5,8	-0,8
Fosfomicina	0,6	4,2	0,1	0,4	1,6	-0,1
Immunoglobulina anti-epatite b	0,4	3,0	-4,3	<0,05	<0,05	-4,2
<b>B- Sangue e organi emopoietici</b>	<b>8,7</b>		<b>-3,8</b>	<b>144,0</b>		<b>4,9</b>
Enoxaparina sodica	2,5	28,8	-1,5	2,7	1,9	-1,3
Acido acetilsalicilico	1,4	16,7	2,8	52,5	36,4	0,9
Clopidogrel	0,9	10,1	18,9	4,1	2,9	23,5
Nadroparina calcica	0,8	9,5	-11,0	0,8	0,5	-10,7
Acido folico	0,4	4,8	7,0	62,6	43,5	11,0
Ticlopidina	0,4	4,2	-13,8	3,9	2,7	-13,9
Parnaparina sodica	0,3	3,1	-9,5	0,2	0,2	-9,2
<b>G- Sistema genito-urinario e ormoni sessuali</b>	<b>7,0</b>		<b>1,4</b>	<b>42,6</b>		<b>&lt;0,05</b>
Dutasteride	2,4	34,8	7,8	6,8	16,0	7,8
Tamsulosina	1,0	14,0	0,7	9,2	21,7	0,9
Silodosina	0,7	10,6	18,4	4,0	9,3	18,4
Alfuzosina	0,7	10,4	0,9	7,6	17,8	1,2
Finasteride	0,6	8,0	-3,1	2,5	6,0	-3,0
<b>M- Sistema muscolo-scheletrico</b>	<b>7,0</b>		<b>-6,5</b>	<b>39,6</b>		<b>-3,9</b>
Etoricoxib	1,1	16,3	-5,3	3,5	8,9	-6,2
Acido alendronico e colecalciferolo	1,1	15,4	-6,5	3,3	8,2	-6,1
Febuxostat	0,6	9,0	17,4	1,3	3,3	25,7
Acido alendronico	0,6	9,0	2,7	3,0	7,6	5,4
Diclofenac	0,6	8,1	-4,5	3,9	9,7	-4,9
Acido risedronico	0,5	7,2	-11,0	2,5	6,4	-9,0
Ketoprofene	0,4	5,8	-8,7	3,8	9,6	-7,8
Ibuprofene	0,3	4,6	-4,2	2,0	5,1	-3,6
<b>L- Farmaci antineoplastici e immunomodulatori</b>	<b>4,2</b>		<b>&lt;0,05</b>	<b>4,8</b>		<b>4,2</b>
Ciclosporina	1,0	23,1	-4,7	0,2	5,1	-4,3

	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 15-14
Letrozolo	0,9	21,5	4,8	1,1	21,7	5,7
Metotrexato	0,7	16,7	4,2	0,4	8,4	1,2
Anastrozolo	0,4	10,2	-0,9	0,8	16,4	1,4
Exemestane	0,2	5,3	16,6	0,3	5,4	17,9
<b>S- Organi di senso</b>	<b>3,8</b>		<b>2,5</b>	<b>18,7</b>		<b>0,2</b>
Timololo, associazioni	1,6	43,8	5,5	6,6	35,5	3,0
Bimatoprost	0,4	11,7	2,7	1,8	9,6	1,9
Travoprost	0,3	8,0	-3,7	1,0	5,4	-3,7
Tafluprost	0,3	7,9	10,5	0,9	5,0	10,5
Timololo	0,3	7,7	1,4	2,4	12,6	-4,8
<b>H- Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali</b>	<b>2,9</b>		<b>-7,2</b>	<b>34,0</b>		<b>0,7</b>
Levotiroxina sodica	0,8	27,1	5,7	19,4	57,2	1,5
Prednisone	0,6	21,8	-1,1	5,8	17,2	1,0
Teriparatide	0,3	11,5	-17,4	<0,05	0,1	-17,4
Betametasona	0,3	11,4	-5,7	2,1	6,3	-1,8
Metilprednisolone	0,2	7,7	-0,7	3,5	10,3	0,0
<b>V- Vari</b>	<b>1,1</b>		<b>-1,3</b>	<b>0,1</b>		<b>22,7</b>
Ossigeno <sup>^</sup>	0,9	87,5	-3,4	-	-	-
<b>Dermatologici</b>	<b>0,9</b>		<b>-4,5</b>	<b>2,3</b>		<b>-6,0</b>
Calcipotriolo, associazioni	0,4	46,4	-5,7	0,7	31,1	-5,7
Calcipotriolo	0,1	7,3	-9,8	0,3	11,5	-10,9
Terbinafina	0,1	7,3	-10,4	0,1	5,8	-11,0
Isotretinoina	0,1	7,2	0,9	0,1	5,7	0,8
Clobetasolo	0,1	6,7	14,6	0,4	16,6	8,9
Ingenolo mebutato	0,1	6,6	38,8	<0,05	0,2	38,4
<b>P- Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti</b>	<b>0,2</b>		<b>-1,0</b>	<b>0,8</b>		<b>2,6</b>
Idrossiclorochina	0,1	60,8	3,3	0,7	80,3	3,3
Meflochina	<0,05	15,3	-12,2	<0,05	0,8	-12,2

\* le percentuali di spesa e di DDD sono calcolate sul totale della categoria ATC

<sup>^</sup> il valore della DDD non è disponibile per l'ossigeno

**Tabella 7.2.23.** Spesa e consumi 2015 per i farmaci erogati dalle strutture sanitarie pubbliche: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 15-14
<b>L- Farmaci antineoplastici e immunomodulatori</b>	<b>64,5</b>		<b>7,5</b>	<b>8,4</b>		<b>1,9</b>
adalimumab	4,4	6,8	5,7	0,3	3,9	7,1
trastuzumab	4,3	6,6	5,5	0,2	1,9	21,4
etanercept	3,6	5,5	0,2	0,3	3,2	0,2
bevacizumab	3,3	5,1	16,6	0,1	1,4	23,2
rituximab	3,2	5,0	2,2	0,4	5,3	11,7
lenalidomide	2,7	4,2	12,2	<0,05	0,6	13,5
imatinib	2,7	4,2	-7,2	0,1	1,3	-2,7
interferone beta-1a	2,7	4,2	-12,4	0,6	7,3	-12,2
fingolimod	1,7	2,7	9,2	0,1	1,0	20,4
abiraterone acetato	1,6	2,4	70,1	<0,05	0,5	69,8
infliximab	1,6	2,4	-2,4	0,3	3,1	0,6
bortezomib	1,4	2,1	-5,8	0,1	1,4	-2,7
eculizumab	1,3	2,0	9,0	<0,05	0,0	14,4
natalizumab	1,2	1,9	1,8	0,1	0,7	2,5
pemetrexed	1,2	1,8	-3,9	<0,05	0,4	-1,9
dasatinib	1,1	1,6	9,2	<0,05	0,3	8,5
glatiramer acetato	1,0	1,6	-5,7	0,1	1,3	-4,9
nilotinib	1,0	1,6	4,7	<0,05	0,2	10,2
everolimus	1,0	1,5	-3,7	<0,05	0,2	-2,3
leuprolide	1,0	1,5	2,6	0,2	2,2	10,8
trastuzumab emtansine	1,0	1,5	>100	<0,05	0,1	>100
ipilimumab	0,9	1,4	32,3	0,0	0,1	39,2
golimumab	0,9	1,4	28,7	0,1	1,0	37,5
pertuzumab	0,9	1,3	>100	<0,05	0,2	>100
ustekinumab	0,9	1,3	29,4	0,1	1,1	41,6
azacitidina	0,8	1,2	1,3	<0,05	0,1	4,2
triptorelina	0,8	1,2	-5,9	0,7	8,6	-0,8
sunitinib	0,8	1,2	-9,9	<0,05	0,2	-0,6
cetuximab	0,7	1,1	-18,7	<0,05	0,2	-17,0
abatacept	0,7	1,0	30,0	<0,05	0,5	23,1
pegfilgrastim	0,6	1,0	-12,9	0,1	0,6	-13,1
tacrolimus	0,6	1,0	11,0	0,3	3,1	10,1
tocilizumab	0,6	0,9	28,4	<0,05	0,5	34,1
sorafenib	0,5	0,8	-9,4	<0,05	0,1	-3,6
pirfenidone	0,5	0,7	67,7	<0,05	0,2	64,3

	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 15-14
gefitinib	0,5	0,7	-13,2	<0,05	0,2	-16,4
<b>J- Antimicrobici per uso sistemico</b>	<b>54,1</b>		<b>109,2</b>	<b>7,3</b>		<b>5,2</b>
sofosbuvir	14,7	27,1	>100	0,1	1,1	>100
sofosbuvir/ledipasvir	7,1	13,2	-	<0,05	0,5	-
ombitasvir, paritaprevir e ritonavir	2,2	4,0	-	<0,05	0,3	-
simeprevir	2,1	4,0	-	<0,05	0,4	-
daclatasvir	2,0	3,6	-	<0,05	0,3	-
tenofovir disoproxil ed emtricitabina	1,8	3,4	-9,7	0,3	4,7	-9,7
vaccino pneumococcico	1,5	2,7	6,3	0,1	1,1	2,0
entecavir	1,2	2,3	8,9	0,3	3,6	8,4
darunavir	1,2	2,2	5,9	0,2	2,6	6,0
difterite-hemophilus influenzae b-pertosse-poliomelite-tetano-epatite B	1,2	2,1	-6,2	0,1	0,9	3,0
lamivudina e abacavir	1,2	2,1	5,3	0,2	3,3	11,6
emtricitabina, tenofovir disoproxil e efavirenz	1,1	2,1	-23,0	0,2	2,1	-16,6
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil	1,0	1,9	84,7	0,1	1,9	94,9
atazanavir	0,9	1,6	-11,7	0,2	2,9	-11,6
raltegravir	0,8	1,6	-8,0	0,2	2,4	7,7
tenofovir disoproxil	0,8	1,4	9,4	0,2	3,0	9,4
immunoglobuline, umane normali, per somm. EV	0,7	1,3	-4,8	<0,05	0,1	0,5
casprofungin	0,7	1,3	-0,1	<0,05	0,1	0,1
influenza, antigene purificato	0,7	1,3	8,8	1,2	16,5	1,9
linezolid	0,7	1,2	6,2	<0,05	0,2	6,2
teicoplanina	0,6	1,2	-1,9	<0,05	0,6	-2,3
immunoglobuline, umane normali, per somm. extra vascolare	0,5	0,9	19,1	0,1	1,5	31,0
amfotericina b	0,5	0,9	6,1	<0,05	0,2	3,2
<b>B- Sangue ed organi emopoietici</b>	<b>22,9</b>		<b>5,4</b>	<b>39,4</b>		<b>7,7</b>
fattore VIII	4,8	21,0	-2,3	<0,05	0,1	-0,8
eritropoietina	2,4	10,6	-7,7	2,2	5,6	2,7
darbepoetina alfa	1,6	7,1	-2,5	0,7	1,7	-2,5
enoxaparina sodica	1,5	6,4	3,4	4,9	12,5	3,8
rivaroxaban	1,1	4,8	131,8	2,9	7,3	148,5
dabigatran etexilato	1,0	4,3	41,9	1,5	3,7	45,3
eptacog alfa (fattore VII da DNA ricombinante)	1,0	4,2	-1,8	<0,05	0,0	-0,4
apixaban	0,8	3,4	>100	1,6	4,0	>100
associazioni (soluzioni per nutrizione parenterale)	0,7	3,2	11,3	0,2	0,4	1,0
elettroliti	0,7	3,0	-28,5	5,2	13,1	-22,2
nonacog alfa	0,6	2,7	4,1	<0,05	0,0	2,7
treprostnil	0,5	2,3	8,9	<0,05	0,0	8,5



	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 15-14
ticagrelor	0,5	2,2	31,1	0,6	1,4	30,7
<b>A- Apparato gastrointestinale e metabolismo</b>	<b>10,9</b>		<b>10,2</b>	<b>33,8</b>		<b>7,8</b>
insulina glargine	1,6	15,0	-1,7	3,6	10,8	-1,7
alglucosidasi alfa	0,9	7,9	4,0	<0,05	0,0	9,0
imiglucerasi	0,8	7,2	10,8	<0,05	0,0	10,7
agalsidase alfa	0,7	6,6	4,5	<0,05	0,0	4,5
liraglutide	0,6	5,5	4,1	0,6	1,8	4,1
metformina e sitagliptina	0,6	5,1	5,3	1,1	3,3	5,3
<b>N- Sistema nervoso centrale</b>	<b>8,4</b>		<b>7,5</b>	<b>24,1</b>		<b>-2,7</b>
aripirazolo	1,3	15,8	224,2	0,7	3,0	214,8
paliperidone	0,9	10,9	19,5	0,5	1,9	14,8
risperidone	0,5	6,3	-14,1	0,7	3,0	-3,9
dimetilfumarato	0,5	6,3	-	<0,05	0,2	-
quetiapina	0,5	5,7	-36,0	1,3	5,5	-8,6
<b>V- Vari</b>	<b>7,8</b>		<b>-8,0</b>	<b>2,0</b>		<b>-27,4</b>
ossigeno^	3,4	43,9	-9,5			
deferasirox	1,0	13,0	-9,3	<0,05	2,2	-0,0
<b>H- Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali</b>	<b>5,0</b>		<b>2,2</b>	<b>5,7</b>		<b>4,0</b>
somatropina	1,5	30,1	-5,0	0,3	4,5	6,2
octreotide	0,8	16,2	-1,7	0,1	2,0	0,1
teriparatide	0,5	10,7	16,6	0,1	2,0	16,5
cinacalcet	0,5	9,9	13,7	0,1	1,8	13,4
<b>C Cardiovascolare</b>	<b>3,9</b>		<b>14,0</b>	<b>16,7</b>		<b>-0,2</b>
bosentan	1,6	40,0	3,1	<0,05	0,3	-5,7
ivabradina	0,6	15,6	7,5	1,2	7,3	5,0
ranolazina	0,6	14,5	23,2	0,6	3,3	30,9
<b>S- Organo di Senso</b>	<b>2,0</b>		<b>13,3</b>	<b>1,8</b>		<b>-7,6</b>
ranibizumab	1,1	56,0	-12,7	0,1	7,5	-8,9
afibercept	0,5	23,4	>100	0,1	3,3	>100
<b>G- Sistema genito-urinario e ormoni sessuali</b>	<b>2,0</b>		<b>7,4</b>	<b>1,9</b>		<b>10,2</b>
follitropina alfa	0,7	35,4	6,3	0,1	3,8	6,4
<b>R- Sistema Respiratorio</b>	<b>1,3</b>		<b>32,1</b>	<b>2,7</b>		<b>-1,2</b>
<b>M- Sistema muscolo scheletrico</b>	<b>1,0</b>		<b>16,7</b>	<b>3,6</b>		<b>17,6</b>
denosumab	0,5	46,3	72,5	1,6	44,9	69,2
<b>D- Dermatologici</b>	<b>0,3</b>		<b>-2,6</b>	<b>6,7</b>		<b>-21,2</b>
<b>P- Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti</b>	<b>0,0</b>		<b>20,9</b>	<b>&lt;0,05</b>		<b>16,8</b>

\* Le percentuali di spesa e di DDD sono calcolate sul totale della categoria ATC

^ Il valore della DDD non è disponibile per l'ossigeno

### 7.3 Farmaci a brevetto scaduto e biosimilari

Nel 2015 il consumo di farmaci a brevetto scaduto ha rappresentato il 69,8% dei consumi a carico del SSN: il 75,5% dei consumi in regime di assistenza convenzionata e il 27,0% dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Figura 7.3.2). In termini di spesa, i farmaci a brevetto scaduto hanno costituito il 54,2% della spesa netta convenzionata, il 2,1% della spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche e complessivamente il 21,4% della spesa pubblica (Figura 7.3.1). La spesa dei farmaci a brevetto scaduto è maggiormente concentrata nelle categoria dei farmaci cardiovascolari e dell'apparato gastrointestinale e metabolismo, dove incide rispettivamente per il 56,0% e il 46,2% sulla spesa pubblica della categoria (Tabella 7.3.1).

Nell'ambito dell'assistenza convenzionata si conferma il trend in crescita sia della spesa sia dei consumi dei farmaci a brevetto scaduto. Rimangono pressoché stabili i consumi e la spesa dei farmaci equivalenti (Figura 7.3.3 e Figura 7.3.4).

Ben quattro principi attivi appartenenti alla categoria degli inibitori di pompa: pantoprazolo, lansoprazolo, omeprazolo ed esomeprazolo compaiono nella lista dei primi venti principi attivi a brevetto scaduto, con una spesa rispettivamente di 180, 138, 117 e 98 milioni di euro (Tabella 7.3.2). Le Regioni con la più elevata incidenza del consumo di farmaci a brevetto scaduto sono state l'Umbria (79,2%), l'Emilia Romagna (78,7%) e la Provincia Autonoma di Trento (77,7%), mentre il Veneto (71,5%), la Provincia Autonoma di Bolzano (71,7%) sono quelle nelle quali è stato registrato il consumo più basso (Tabella 7.3.4). L'Emilia Romagna è la Regione con la maggiore incidenza della spesa per farmaci a brevetto scaduto sulla spesa farmaceutica convenzionata netta regionale (59,8%), seguita dall'Umbria (59,0%) e dalla Toscana (57,5%) e, al contrario l'Abruzzo (51,0%), la Lombardia (51,6%) e la Sardegna (52,1%) sono quelle nelle quali è stato registrato il livello di spesa più basso (Tabella 7.3.3).

Le Regioni Calabria, Basilicata e Campania hanno mostrato le più alte percentuali di spesa 2015 per i farmaci che hanno goduto della copertura brevettuale (circa l'80%), mentre la Provincia Autonoma di Trento e la Lombardia hanno evidenziato la più alta incidenza di spesa per i farmaci equivalenti (rispettivamente 44,3% e 39,9%) (Figura 7.3.5).

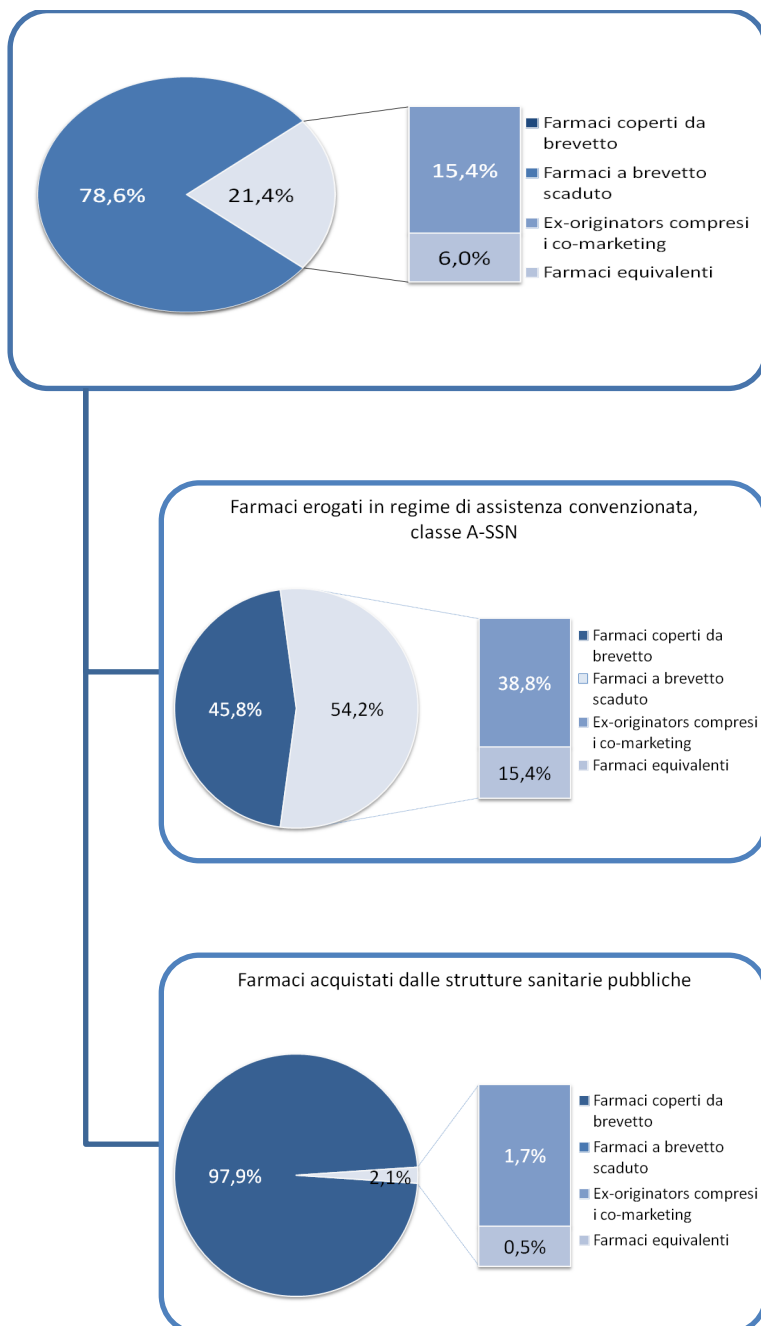
Relativamente all'acquisto dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche, seppur con incidenze inferiori rispetto a quanto riscontrato per l'assistenza convenzionata, si conferma il trend in crescita per i consumi dei farmaci a brevetto scaduto e degli equivalenti (Figura 7.3.6 e Figura 7.3.7), mentre è stata osservata una riduzione dell'incidenza della spesa sia dei farmaci a brevetto scaduto sia dei farmaci equivalenti. Leuprolide, octreotide e gli elettroliti sono i farmaci a brevetto scaduto a maggior spesa con 60, 48 e 40 milioni di euro, rispettivamente (Tabella 7.3.5). La Regione Emilia Romagna (3,5%), Toscana (3,0%) e la Provincia Autonoma di Trento (3,0%) sono quelle con la maggiore incidenza della spesa per i farmaci a brevetto scaduto, mentre Lombardia (1,0%) Campania (1,4%) e Abruzzo (1,7%) hanno registrato i valori più bassi (Tabella 7.3.6). Il maggior consumo di farmaci a brevetto scaduto è stato registrato in Emilia Romagna (40,9%), Toscana (35,5%) e in Provincia Automa di Bolzano (32,8%), mentre si riscontrano i consumi più bassi nelle Regioni Puglia (13,3%), Molise (15,4%) e in Lombardia (15,9%) (Tabella 7.3.7).

La spesa inferiore per i farmaci equivalenti si è registrata nelle Regioni Calabria (6,7%), Basilicata (8,7%) e Lazio (10,0%), mentre le Regioni Valle d'Aosta (43,2%), Sicilia (40,0%) e Veneto (36,2%) hanno registrato le maggiori incidenze della spesa dei farmaci equivalenti (Figura 7.3.8).

Nel confronto internazionale, l'Italia si colloca al terzo posto, dopo Grecia e Irlanda, in termini di spesa per i farmaci che hanno goduto della copertura brevettuale; invece, Inghilterra, Germania e Francia sono i Paesi con le più alte incidenze di spesa per i farmaci equivalenti (Figura 7.3.9).

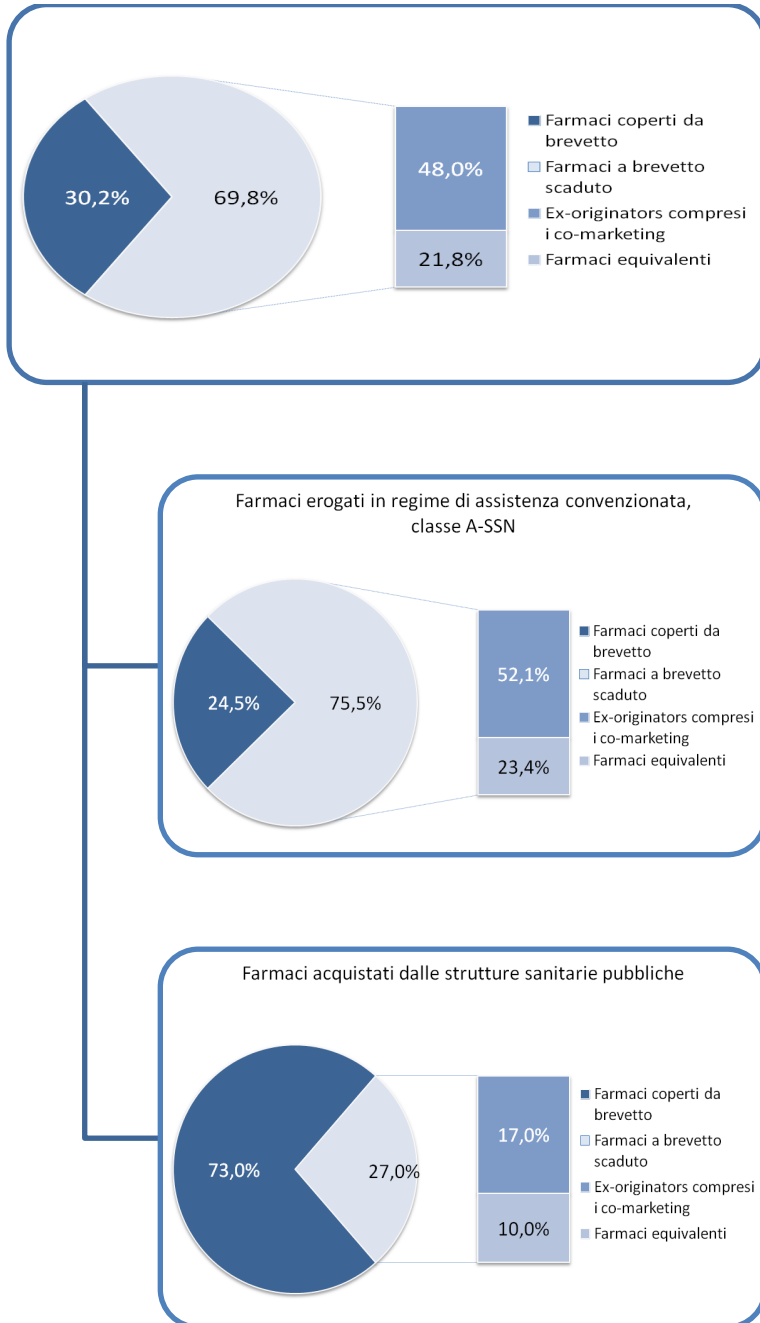
I dati del 2015 hanno confermato l'incremento nell'impiego di tutti i farmaci biosimilari, soprattutto delle epoetine (+49,0% rispetto al 2014) e della somatropina (+21,5%), che ha consentito di ottenere dei risparmi nella spesa principalmente nell'ambito dei fattori della crescita, per i quali è stato registrato un decremento del -11,6% rispetto al 2014 (Tabella 7.3.8). Nel 2015 ha avuto inizio la commercializzazione dei biosimilari dell'infliximab e della follitropina alfa a seguito della pubblicazione in G.U. della determina AIFA di rimborsabilità. Nello specifico dei biosimilari dell'eritropoietina si rimanda all'approfondimento trattato nella sezione 4.10, relativo ai profili di appropriatezza nell'utilizzazione di questi medicinali definito sulla base delle linee di indirizzo contenute nel position paper dell'AIFA.

**Figura 7.3.1.** Spesa dei farmaci a carico del SSN per copertura brevettuale nel 2015



Si intendono farmaci equivalenti i medicinali a base di principi attivi con brevetto scaduto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, ai sensi dell'art.1bis, del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, convertito, con modificazioni, dalla Legge 26 luglio 2005, n. 149.

**Figura 7.3.2.** Consumo dei farmaci a carico del SSN per copertura brevettuale nel 2015



**Tabella 7.3.1.** Incidenza della spesa e del consumo dei farmaci a brevetto scaduto per area terapeutica nel 2015

ATC I livello	Spesa (Ass. convenzionata e strutture sanitarie pubbliche)		Consumo -DDD (Ass. convenzionata e strutture sanitarie pubbliche)	
	% Brevetto scaduto per categoria terapeutica	% Generico per area terapeutica	% Brevetto scaduto per categoria terapeutica	% Generico per area terapeutica
A	46,2%	16,3%	70,6%	23,9%
B	7,3%	2,0%	61,0%	10,4%
C	56,0%	14,4%	83,2%	28,5%
D	23,5%	4,9%	8,8%	1,5%
G	30,3%	8,9%	61,1%	20,4%
H	15,3%	0,8%	69,5%	2,6%
J	20,4%	5,1%	77,0%	20,9%
L	3,9%	0,9%	43,1%	21,8%
M	41,3%	9,5%	67,1%	21,9%
N	15,8%	5,1%	59,2%	27,1%
P	5,5%	1,1%	7,4%	3,6%
R	11,8%	1,9%	34,0%	7,1%
S	12,9%	2,1%	38,7%	10,4%
V	1,9%	0,3%	7,9%	1,2%

## Farmaci a brevetto scaduto erogati in regime di assistenza convenzionata

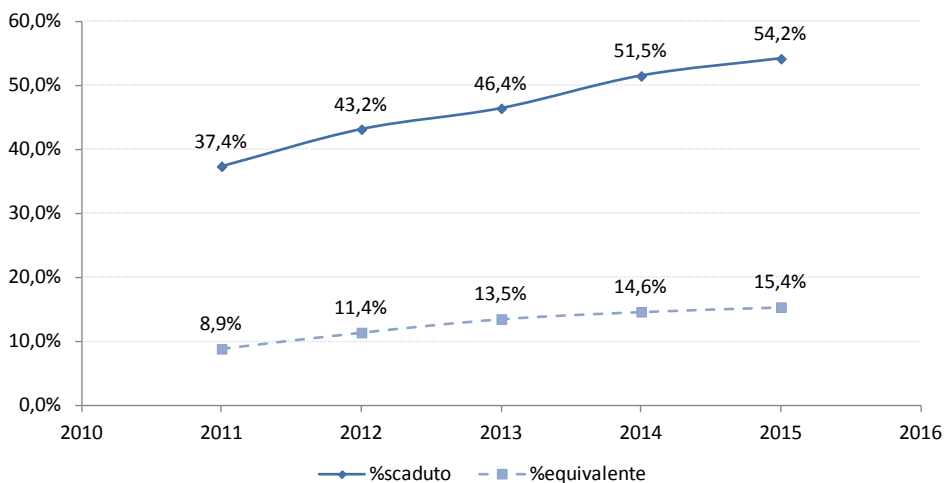
**Tabella 7.3.2.** Spesa netta e consumi in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN, primi venti principi attivi a brevetto scaduto\* a maggiore spesa: confronto 2015-2014

ATC I	Principio attivo	Spesa (Milioni)	Δ % 15-14	% Equivalente**	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD
A	Pantoprazolo	179,5	0,7	42,1	99,9	20,6
A	Lansoprazolo	137,7	-9,6	63,1	99,9	18,6
C	Atorvastatina	122,4	8,4	29,4	99,6	34,5
A	Omeprazolo	116,7	-5,6	29,1	99,8	18,8
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	108,1	-2,3	20,0	99,2	8,8
A	Esomeprazolo	98,4	-0,7	29,9	99,1	13,1
A	Colecalciferolo	83,4	38,1	5,4	90,6	82,9
N	Pregabalin	78,6	5,0	0,5	40,4	1,6
C	Ramipril	76,3	0,4	34,3	100,0	60,3
C	Bisoprololo	69,1	7,8	26,7	100,0	8,6
C	Simvastatina	66,3	-2,6	47,2	99,9	15,0
C	Omega-3-trigliceridi	64,0	-14,1	1,3	91,4	3,6
S	Timololo, associazioni	60,6	5,5	3,2	24,3	6,6
A	Mesalazina (5-asa)	58,9	3,4	8,1	71,6	4,0
C	Amlodipina	58,0	-1,9	28,3	99,7	26,7
J	Ceftriaxone	53,4	-4,0	23,4	100,0	0,3
B	Acido acetilsalicilico	53,3	2,8	7,9	76,6	52,5
N	Duloxetina cloridrato	51,7	-20,6	1,6	28,5	2,6
R	Beclometasone	51,1	0,9	0,0	2,4	6,3
N	Escitalopram	35,7	-36,8	17,8	91,4	7,2

\*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso del 2015

\*\*Calcolato sul totale della spesa per i farmaci a brevetto scaduto.

**Figura 7.3.3.** Andamento dell'incidenza della spesa netta dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti sul totale della spesa classe A-SSN nel periodo 2011-2015



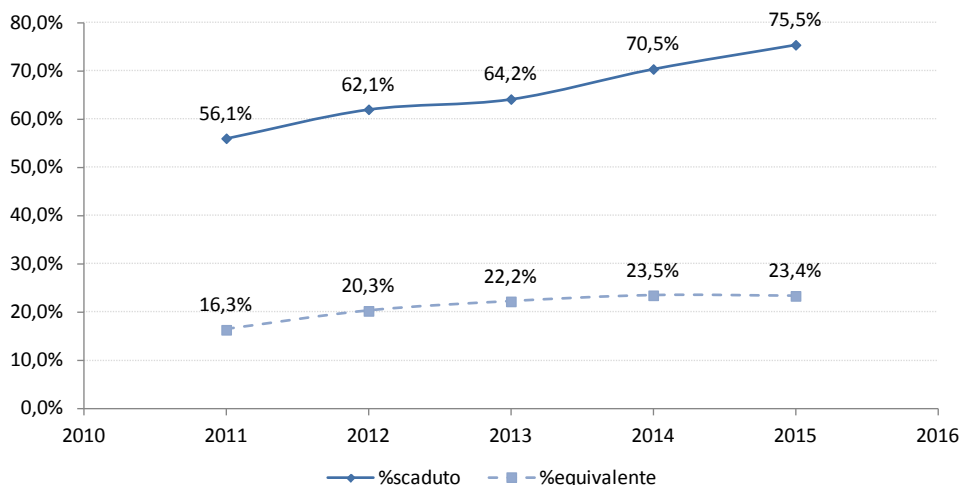
**Tabella 7.3.3.** Spesa convenzionata netta regionale dei farmaci a brevetto scaduto\* di classe A-SSN: confronto 2011-2015

	Spesa netta pro-capite pesata					% sul totale spesa netta				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
Piemonte	41,1	44,9	47,3	50,4	51,9	37,7	43,5	46,8	51,7	54,9
Valle d'Aosta	37,6	41,5	43,6	47,2	49,0	36,1	40,8	43,9	49,2	52,5
Lombardia	39,8	44,3	46,8	50,1	55,0	33,9	39,3	42,8	47,8	51,6
P. A. Bolzano	31,4	34,6	36,1	39,5	41,9	34,3	43,1	46,1	50,3	53,5
P. A. Trento	36,4	40,5	42,8	46,9	49,5	37,0	43,3	48,0	53,2	56,1
Veneto	41,9	45,6	46,8	49,5	50,4	38,7	44,5	47,6	52,2	54,9
Friuli V.G.	39,5	44,2	46,5	49,5	51,9	35,5	42,5	46,5	50,8	54,0
Liguria	42,3	44,5	46,5	48,7	50,5	37,7	44,0	47,7	52,3	54,8
Emilia R.	42,3	44,1	45,3	48,4	49,5	41,1	47,4	51,4	57,3	59,8
Toscana	43,8	45,3	46,3	48,9	50,1	43,4	48,4	51,0	55,8	57,5
Umbria	46,9	50,3	53,0	55,7	59,1	43,1	48,1	51,1	56,0	59,0
Marche	45,9	49,4	52,8	57,5	59,8	40,1	46,2	48,7	53,0	55,1
Lazio	54,8	58,7	61,5	64,4	66,7	37,2	43,9	46,8	51,6	54,0
Abruzzo	46,5	51,9	55,5	60,7	63,4	34,4	41,5	44,8	49,2	51,0
Molise	45,6	49,4	51,5	57,8	59,3	36,8	42,8	45,6	53,3	55,2
Campania	54,7	59,2	62,3	68,1	72,0	37,5	42,2	45,1	50,1	53,4
Puglia	54,0	58,9	63,6	69,4	70,0	37,4	44,1	47,8	52,5	53,7
Basilicata	45,9	48,7	52,1	57,5	60,0	38,3	44,5	47,9	52,8	54,9
Calabria	53,5	59,0	62,2	67,4	67,9	37,3	43,6	47,3	52,1	53,6
Sicilia	58,3	62,7	64,4	64,4	65,1	36,7	42,2	45,0	51,2	54,5
Sardegna	48,3	54,1	55,1	60,7	63,9	34,4	38,9	43,5	49,2	52,1
<b>Italia</b>	<b>46,7</b>	<b>50,6</b>	<b>52,9</b>	<b>56,4</b>	<b>58,7</b>	<b>37,4</b>	<b>43,2</b>	<b>46,4</b>	<b>51,5</b>	<b>54,2</b>
Nord	40,7	44,4	46,3	49,4	52,0	36,8	42,7	46,1	51,1	54,2
Centro	49,3	52,3	54,6	57,8	59,8	39,7	45,7	48,5	53,2	55,4
Sud e isole	53,8	58,6	61,5	65,8	67,7	36,8	42,4	45,7	51,0	53,5

\*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso degli anni 2011-2015



**Figura 7.3.4.** Andamento dell'incidenza del consumo (dosi) dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti sul totale del consumo dei farmaci classe A-SSN nel periodo 2011-2015

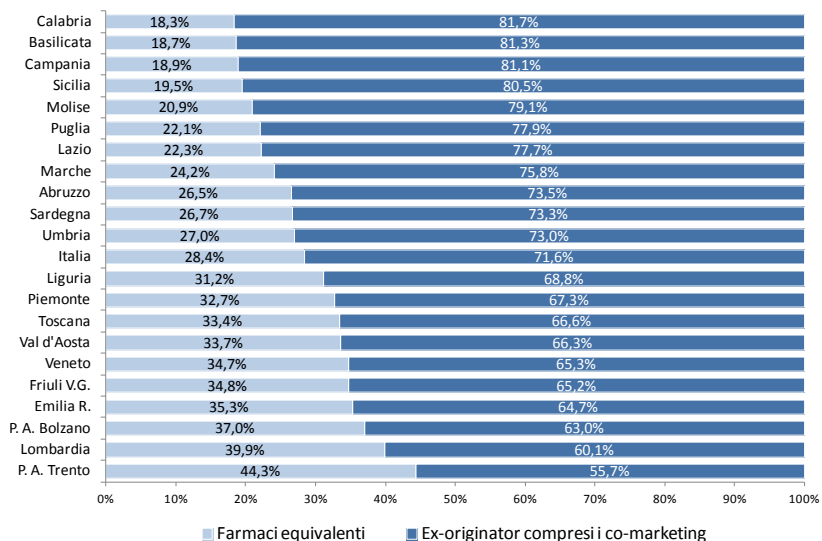


**Tabella 7.3.4.** Consumo in regime di assistenza convenzionata regionale dei farmaci a brevetto scaduto\* di classe A-SSN: confronto 2011-2015

	DDD/1000 abitanti die pesate					% sul totale delle DDD				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
Piemonte	506,0	571,2	620,6	687,6	787,1	56,7	62,2	64,1	70,8	76,2
Valle d'Aosta	485,0	544,1	591,3	669,4	764,3	54,9	60,5	62,4	69,3	75,2
Lombardia	499,3	568,0	612,0	665,4	790,5	56,8	62,6	64,1	69,7	74,9
P. A. Bolzano	400,5	455,8	492,6	560,4	651,4	54,0	61,2	65,1	73,2	71,7
P. A. Trento	469,2	537,2	585,4	667,0	831,5	55,8	61,9	61,3	68,1	77,7
Veneto	533,0	597,2	630,5	673,8	777,7	58,2	63,8	65,6	71,4	71,5
Friuli V.G.	507,8	582,1	634,3	705,4	816,5	55,4	61,9	64,1	71,1	76,5
Liguria	491,9	542,7	582,9	623,3	706,9	54,5	61,3	64,9	71,0	75,0
Emilia R.	544,7	600,5	647,6	718,8	836,9	57,6	63,7	66,6	74,0	78,7
Toscana	555,5	607,3	648,6	710,3	807,4	58,8	63,9	65,9	72,2	75,7
Umbria	620,6	690,8	745,6	806,1	920,1	60,4	65,5	67,3	73,7	79,2
Marche	526,5	590,5	651,1	733,4	832,3	55,3	61,2	64,2	71,2	75,7
Lazio	603,7	674,8	730,4	799,1	965,6	55,0	61,2	61,3	67,3	77,2
Abruzzo	519,0	587,5	645,8	731,3	861,4	53,3	59,9	62,4	69,1	74,5
Molise	494,3	557,8	604,0	721,4	802,4	52,2	58,8	63,0	71,1	75,3
Campania	577,0	646,0	695,3	775,3	887,8	56,1	62,1	64,4	69,2	74,6
Puglia	582,3	659,7	736,5	828,0	915,4	54,4	60,8	64,9	71,5	74,0
Basilicata	508,9	563,0	622,3	713,1	791,9	52,1	58,6	62,8	70,7	74,4
Calabria	568,4	652,2	719,7	809,2	891,1	53,5	60,5	62,7	68,6	74,1
Sicilia	616,7	691,4	737,5	788,4	875,0	55,8	62,1	64,6	71,3	76,8
Sardegna	553,1	632,8	681,3	776,4	917,4	52,4	58,3	61,3	69,1	75,2
<b>Italia</b>	<b>546,4</b>	<b>613,6</b>	<b>663,0</b>	<b>729,7</b>	<b>842,2</b>	<b>56,1</b>	<b>62,1</b>	<b>64,2</b>	<b>70,5</b>	<b>75,5</b>
Nord	511,3	575,4	619,0	676,7	789,4	56,9	62,8	64,8	71,0	75,2
Centro	578,6	642,2	693,8	761,9	892,8	56,6	62,4	63,5	69,7	76,7
Sud e isole	577,4	651,2	707,8	786,5	886,9	54,8	61,1	63,9	70,2	75,0

\*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso degli anni 2011-2015

**Figura 7.3.5.** Composizione per Regione della spesa netta 2015 per i farmaci a brevetto scaduto di classe A-SSN



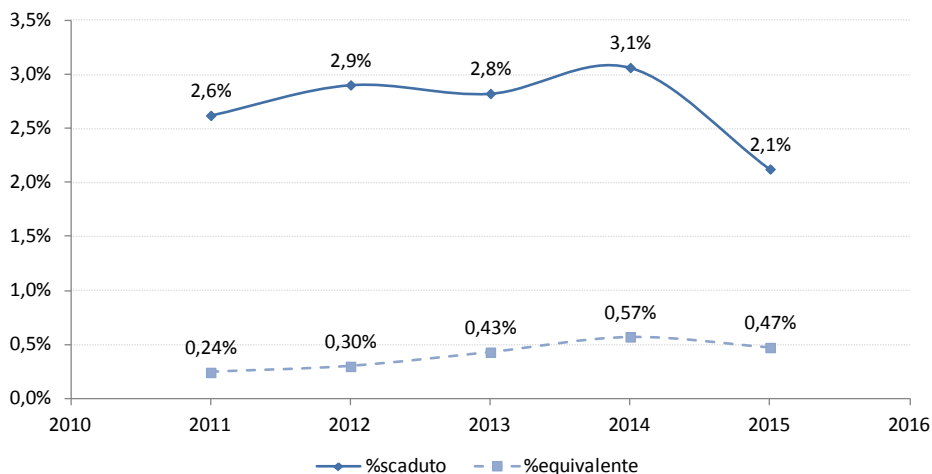
## Farmaci a brevetto scaduto acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche

**Tabella 7.3.5.** Spesa e consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, primi venti principi attivi a brevetto scaduto\* a maggiore spesa: confronto 2015-2014

ATC I	Principio attivo	Spesa (Milioni)	Δ % 15 - 14	% equivalente	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD
L	Leuprolide	60,2	2,6	0,0	6,0	1,2
H	Octreotide	48,2	-3,6	0,7	0,0	0,1
B	Elettroliti	39,7	-10,6	3,1	0,0	5,0
L	Tacrolimus	37,7	11,1	0,3	0,5	0,2
N	Risperidone	32,1	-14,1	2,4	0,1	0,7
N	Quetiapina	29,1	-35,9	39,3	0,9	1,2
L	Micofenolato mofetile	25,4	-4,4	2,9	0,4	0,3
N	Levodopa e inibitori della decarbossilasi	23,4	16,7	2,1	0,0	0,2
A	Paracalcitolo	22,2	-14,9	0,0	0,6	0,1
N	Rivastigmina	19,0	-37,1	10,2	0,7	0,6
V	Sevelamer	15,3	-34,6	3,3	0,4	0,1
J	Piperacillina e inibitori enzimatici	13,7	-0,2	10,2	0,2	0,1
N	Levetiracetam	12,1	-3,0	6,0	0,7	0,3
G	Sildenafil	11,6	2,8	0,0	0,0	0,0
N	Pregabalin	10,1	4,0	0,3	0,4	0,2
B	Clopidogrel	10,1	-37,7	26,9	0,9	3,9
N	Olanzapina	9,2	-26,7	16,8	0,6	1,6
N	Memantina	8,8	-34,6	7,9	0,4	0,5
B	Eparina	8,3	-32,0	6,6	0,1	0,4
L	Capecitabina	6,9	-38,6	35,4	1,0	0,0

\*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso dell'anno 2015

**Figura 7.3.6.** Andamento dell'incidenza della spesa dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti sul totale della spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche nel periodo 2011-2015

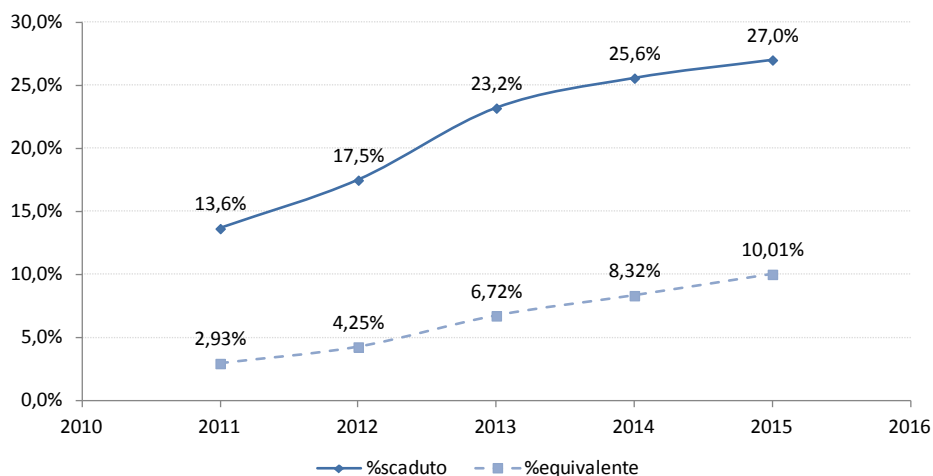


**Tabella 7.3.6.** Spesa regionale dei farmaci a brevetto scaduto\* acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2011-2015

	Spesa pro-capite pesata					% sul totale spesa				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
Piemonte	3,6	4,0	3,7	4,2	3,5	3,0	3,2	2,7	3,0	2,2
Valle d'Aosta	2,5	2,3	2,5	2,4	2,7	2,5	2,4	2,2	2,1	1,9
Lombardia	2,2	2,7	3,2	3,3	1,6	2,2	2,4	2,7	2,7	1,0
P. A. Bolzano	3,0	4,0	3,7	4,2	4,0	2,6	3,2	2,6	2,8	2,3
P. A. Trento	3,7	4,7	3,2	3,4	4,1	3,8	4,4	2,9	2,8	3,0
Veneto	3,2	4,1	3,8	4,5	3,8	2,8	3,4	2,9	3,3	2,4
Friuli V.G.	2,8	3,9	3,6	4,0	3,1	2,3	3,1	2,5	2,8	1,9
Liguria	3,5	4,3	3,7	4,4	3,8	2,9	3,4	2,7	3,1	2,2
Emilia R.	4,6	6,4	6,4	7,1	6,6	3,6	4,7	4,4	4,7	3,5
Toscana	4,4	5,2	6,2	7,3	6,6	3,0	3,5	3,8	4,3	3,0
Umbria	4,1	5,9	7,0	4,8	3,7	3,2	4,3	4,9	3,3	2,1
Marche	3,3	3,8	4,4	3,9	4,6	2,3	2,8	3,1	2,6	2,5
Lazio	2,3	3,3	4,0	4,4	4,4	1,8	2,4	2,7	3,0	2,4
Abruzzo	3,1	2,4	2,3	3,4	3,1	2,7	2,0	1,7	2,3	1,7
Molise	3,4	4,2	4,2	5,1	4,8	3,3	3,6	3,3	3,6	2,9
Campania	2,7	2,1	2,2	2,4	3,0	2,3	1,6	1,5	1,5	1,4
Puglia	2,9	3,2	3,3	4,7	4,7	2,1	2,1	1,9	2,5	2,1
Basilicata	3,7	5,0	5,0	5,3	5,7	2,9	3,6	3,3	3,3	2,9
Calabria	3,4	4,2	6,0	6,9	5,2	2,8	3,4	4,2	4,5	2,6
Sicilia	3,2	3,0	3,1	4,2	3,1	3,0	2,6	2,4	3,0	1,8
Sardegna	3,5	4,6	4,2	5,5	5,5	2,3	3,0	2,4	3,0	2,5
<b>Italia</b>	<b>3,2</b>	<b>3,7</b>	<b>4,0</b>	<b>4,5</b>	<b>3,9</b>	<b>2,6</b>	<b>2,9</b>	<b>2,8</b>	<b>3,1</b>	<b>2,1</b>
Nord	3,2	4,0	4,0	4,4	3,4	2,8	3,3	3,0	3,3	2,0
Centro	3,3	4,2	5,0	5,3	5,1	2,4	3,0	3,3	3,4	2,6
Sud e isole	3,1	3,1	3,3	4,2	3,9	2,5	2,3	2,2	2,6	1,9

\*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso degli anni 2011-2015

**Figura 7.3.7.** Andamento dell'incidenza della consumo (dosi) dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti sul totale del consumo dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche nel periodo 2011-2015

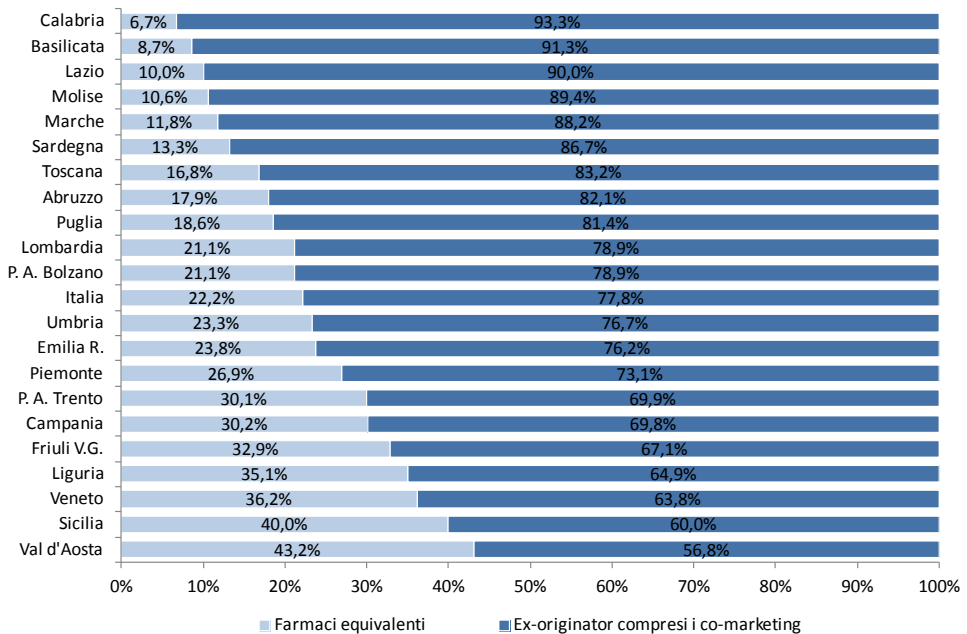


**Tabella 7.3.7.** Consumo regionale dei farmaci a brevetto scaduto\* acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2011-2015

	DDD/1000 abitanti die pesate					% sul totale delle DDD				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
Piemonte	26,0	30,6	33,2	38,7	44,1	16,0	18,3	22,1	23,5	29,0
Valle d'Aosta	25,6	36,5	42,1	45,4	55,7	13,7	13,4	13,3	15,9	31,2
Lombardia	15,1	16,6	19,5	20,5	16,1	10,8	12,5	18,9	18,8	15,9
P. A. Bolzano	33,0	40,5	48,1	54,9	59,0	13,2	15,2	20,5	30,1	32,8
P. A. Trento	37,9	40,9	40,2	41,8	44,0	20,8	22,1	24,8	27,3	29,3
Veneto	30,6	38,9	42,5	50,3	53,1	14,5	17,2	22,1	25,8	26,9
Friuli V.G.	25,1	28,7	37,6	41,7	41,3	14,7	15,7	20,6	23,5	27,5
Liguria	31,4	41,1	45,3	52,4	55,0	19,0	24,7	27,9	30,4	32,2
Emilia R.	68,1	94,7	107,3	115,1	124,3	23,4	31,4	36,4	39,2	40,9
Toscana	34,2	45,6	53,4	66,9	70,2	15,6	22,2	29,3	33,2	35,5
Umbria	32,4	40,7	44,8	46,6	51,3	18,9	22,0	26,4	24,9	28,7
Marche	24,7	29,9	30,7	33,5	35,2	16,9	15,5	16,4	19,1	23,1
Lazio	12,5	16,7	21,3	22,1	21,8	9,1	12,0	17,6	20,3	20,1
Abruzzo	17,4	16,6	18,4	20,0	19,9	9,6	11,3	19,1	20,3	20,1
Molise	11,9	11,9	15,0	17,2	16,5	8,1	8,1	15,7	16,6	15,4
Campania	10,9	11,3	14,8	18,6	20,0	8,0	12,1	17,4	19,9	19,5
Puglia	9,7	11,4	13,2	16,6	16,4	4,5	6,3	11,0	13,1	13,3
Basilicata	16,0	23,8	23,6	24,1	23,5	10,3	18,0	19,7	19,2	19,0
Calabria	14,3	17,5	23,6	27,1	27,8	11,0	15,1	22,0	23,8	24,0
Sicilia	14,8	16,1	20,2	28,6	32,3	12,7	13,7	22,3	26,0	27,9
Sardegna	19,1	21,7	24,0	29,9	32,6	13,4	16,4	17,5	20,2	21,8
<b>Italia</b>	<b>23,4</b>	<b>29,1</b>	<b>33,5</b>	<b>38,3</b>	<b>39,8</b>	<b>13,6</b>	<b>17,5</b>	<b>23,2</b>	<b>25,6</b>	<b>27,0</b>
Nord	30,5	38,7	43,5	48,2	49,8	16,4	20,3	25,7	27,8	29,5
Centro	22,9	30,0	35,0	40,2	41,7	13,6	17,4	22,8	26,1	28,0
Sud e isole	13,2	14,7	17,9	22,7	24,1	8,8	11,5	17,6	20,2	20,9

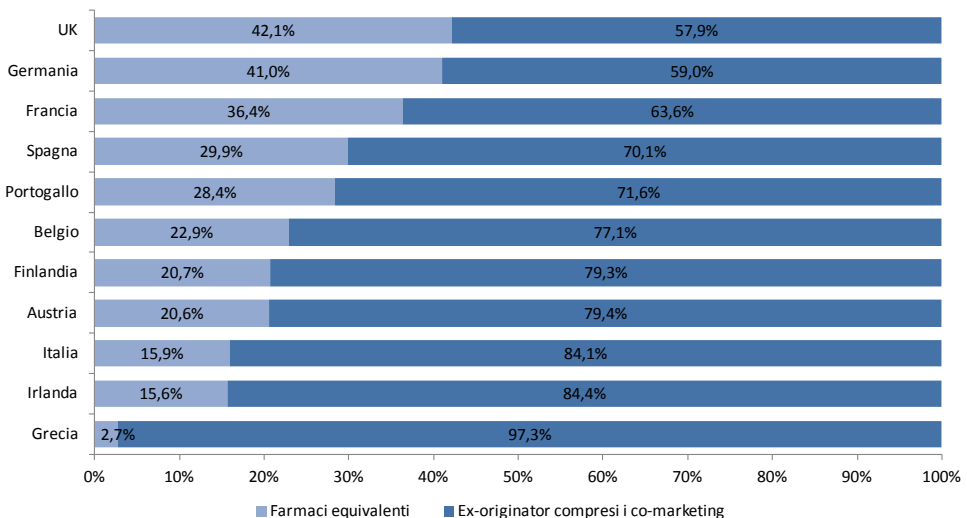
\*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso degli anni 2011-2015

**Figura 7.3.8.** Composizione per Regione della spesa 2015 per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche a brevetto scaduto



### Confronto internazionale

**Figura 7.3.9.** Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale\* 2015 per i farmaci a brevetto scaduto



\* Il valore di spesa comprende i farmaci di classe A-SSN (pubblico + privato), di classe C con ricetta e i farmaci di automedicazione (SOP e OTC). Fonte: IMS/Midas

## Biosimilari

**Tabella 7.3.8.** Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN nel 2015

	Sottogruppo	Spesa pro capite	Inc %	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Inc %	Δ % 15-14
<b>Epoetina</b>	<b>Totale</b>	<b>4,33</b>	<b>100,0</b>	<b>-6,9</b>	<b>2,96</b>	<b>100,0</b>	<b>0,8</b>
	Originator <sup>1</sup>	1,23	28,5	-21,4	0,88	29,6	-17,1
	Biosimilari <sup>2</sup>	0,78	17,9	34,4	0,92	31,2	49,0
	Altre epoetine <sup>3</sup>	2,33	53,7	-7,3	1,16	39,3	-7,9
<b>Fattori della crescita</b>	<b>Totale</b>	<b>1,23</b>	<b>100,0</b>	<b>-11,6</b>	<b>0,10</b>	<b>100,0</b>	<b>-2,3</b>
	Originator <sup>4</sup>	0,10	8,2	-33,8	0,00	4,1	-32,0
	Biosimilari <sup>5</sup>	0,19	15,3	-3,0	0,03	30,2	16,5
	Altri fattori della crescita <sup>6</sup>	0,94	76,5	-10,0	0,06	65,7	-6,8
<b>Somatropina</b>	<b>Totale</b>	<b>1,57</b>	<b>100,0</b>	<b>-10,5</b>	<b>0,27</b>	<b>100,0</b>	<b>1,3</b>
	Originator <sup>7</sup>	0,29	18,5	-34,4	0,05	17,1	0,0
	Biosimilari <sup>8</sup>	0,10	6,6	8,8	0,03	10,2	21,5
	Altra somatropina <sup>9</sup>	1,18	74,9	-3,2	0,19	72,7	-0,8
<b>Follitropina alfa</b>	<b>Totale</b>	<b>1,06</b>	<b>100,0</b>	<b>-3,8</b>	<b>0,10</b>	<b>100,0</b>	<b>-0,7</b>
	Originator <sup>10</sup>	0,75	71,4	-4,1	0,08	77,2	-1,3
	Biosimilari <sup>11</sup>	<0,05	0,3	-	<0,05	0,3	-
	Altra Follitropina <sup>12</sup>	0,30	28,4	-4,0	0,02	22,4	-0,1
<b>Infliximab</b>	<b>Totale</b>	<b>1,55</b>	<b>100,0</b>	<b>-2,4</b>	<b>0,26</b>	<b>100,0</b>	<b>0,6</b>
	Originator <sup>13</sup>	1,42	91,6	-10,6	0,24	89,4	-10,1
	Biosimilari <sup>14</sup>	0,13	8,4	-	0,03	10,6	-

<sup>1</sup> Eporex®; <sup>2</sup> Binocrit®, Retacrit®; <sup>3</sup> Aranesp®, Eporatio®, Mircera®, Neorecomron®;

<sup>4</sup> Granulokine®, Neupogen®; <sup>5</sup> Nivestim®, Tevagrastim®, Zarzio®; <sup>6</sup> Neulasta®, Myelostim®, Lonquex®, Granocyte®;

<sup>7</sup> Genotropin®; <sup>8</sup> Omnitrope®; <sup>9</sup> Humatrope®, Norditropin®, Nutropinaq®, Saizen®, Zomacton®;

<sup>10</sup> Gonal-F®; <sup>11</sup> Bemfola®; <sup>12</sup> Puregon®, Elonva®;

<sup>13</sup> Remicade®; <sup>14</sup> Inflectra®, Remsima®

**Tabella 7.3.9.** Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN nel 2015: confronto biosimilare versus il farmaco originator\*

Gruppo	Sottogruppo	Spesa pro capite	Inc %	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Inc %	Δ % 15-14
Epoetina	<b>Totale</b>	<b>2,01</b>	<b>100,0</b>	<b>-6,4</b>	<b>1,80</b>	<b>100,0</b>	<b>7,4</b>
	Originator <sup>1</sup>	1,23	61,4	-21,4	0,88	48,7	-17,1
	Biosimilari <sup>2</sup>	0,78	38,6	34,4	0,92	51,3	49,0
Fattori della crescita	<b>Totale</b>	<b>0,29</b>	<b>100,0</b>	<b>-16,5</b>	<b>0,03</b>	<b>100,0</b>	<b>7,5</b>
	Originator <sup>3</sup>	0,10	34,9	-33,8	<0,05	11,8	-32,0
	Biosimilari <sup>4</sup>	0,19	65,1	-3,0	0,03	88,2	16,5
Somatropina	<b>Totale</b>	<b>0,40</b>	<b>100,0</b>	<b>-26,8</b>	<b>0,07</b>	<b>100,0</b>	<b>7,1</b>
	Originator <sup>5</sup>	0,29	73,7	-34,4	0,05	62,5	-0,0
	Biosimilari <sup>6</sup>	0,10	26,3	8,8	0,03	37,5	21,5
Follitropina alfa	<b>Totale</b>	<b>0,76</b>	<b>100,0</b>	<b>-3,8</b>	<b>0,08</b>	<b>100,0</b>	<b>-0,9</b>
	Originator <sup>7</sup>	0,75	99,6	-4,1	0,08	99,6	-1,3
	Biosimilari <sup>8</sup>	0,00	0,4	-	<0,05	0,4	-
Infliximab	<b>Totale</b>	<b>1,55</b>	<b>100,0</b>	<b>-2,4</b>	<b>0,26</b>	<b>100,0</b>	<b>0,6</b>
	Originator <sup>9</sup>	1,42	91,6	-10,6	0,24	89,4	-10,1
	Biosimilari <sup>10</sup>	0,13	8,4	-	0,03	10,6	-

\*il farmaco utilizzato come confronto nello studio clinico

<sup>1</sup> Eprex®; <sup>2</sup> Binocrit®, Retacrit®;

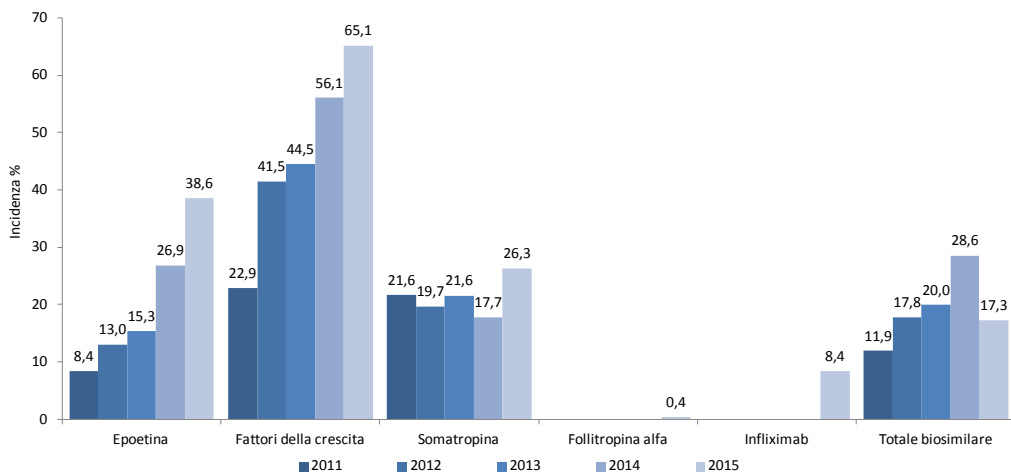
<sup>3</sup> Granulokine®, Neupogen®; <sup>4</sup> Nivestim®, Tevagrastim®, Zarzio®;

<sup>5</sup> Genotropin®; <sup>6</sup> Omnitrope®;

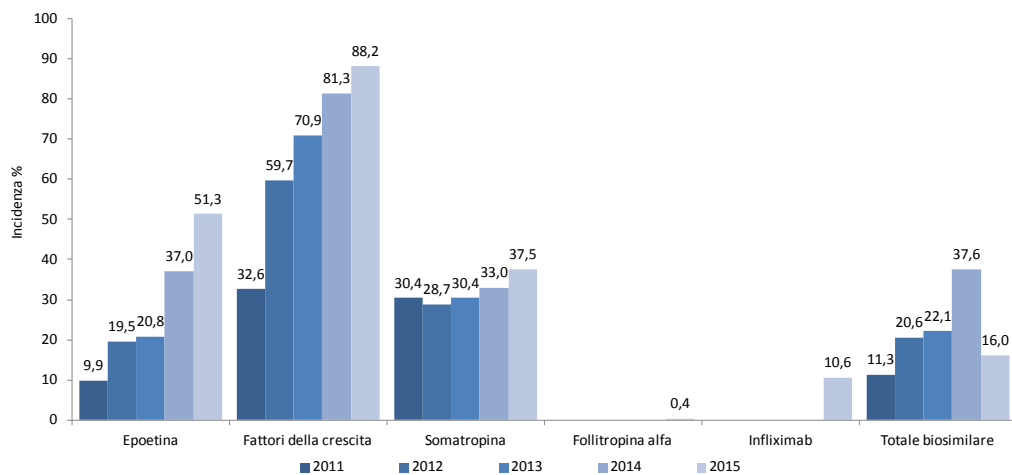
<sup>7</sup> Gonal-F®; <sup>8</sup> Bemfol®;

<sup>9</sup> Remicade®; <sup>10</sup> Inflectra®, Remsima®;

**Figura 7.3.10.** Incidenza (%) dei farmaci biosimilari sulla spesa dei farmaci biosimilari e del farmaco originator: anno 2015



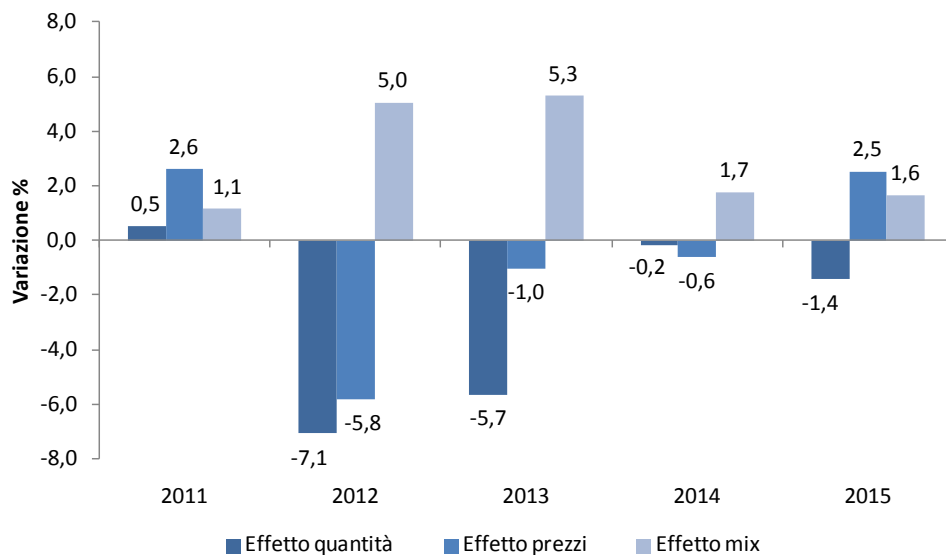
**Figura 7.3.11.** Incidenza (%) dei farmaci biosimilari sui consumi dei farmaci biosimilari e del farmaco originator: anno 2015





## 7.4 Consumo di farmaci a carico del cittadino

**Figura 7.4.1.** Andamento della spesa farmaceutica territoriale nel periodo 2011-2015 per i farmaci di classe C con ricetta: effetto consumi, prezzi e mix



**Tabella 7.4.1.** Prime venti categorie terapeutiche di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2015

ATC	Sottogruppo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	Δ% 15-14
N	Derivati benzodiazepinici (ansiolitici)	28,0	381,6	12,7	1,2
G	Farmaci usati nella disfunzione erettile	1,5	263,9	8,8	-0,3
G	Associazioni fisse estro-progestiniche	19,6	208,5	7,0	-3,7
N	Anilidi	4,1	129,1	4,3	13,2
N	Derivati benzodiazepinici (ipnotici e sedativi)	20,2	128,5	4,3	2,0
D	Corticosteroidi attivi, associazioni con antibiotici	4,2	76,8	2,6	3,8
R	Corticosteroidi	4,7	67,8	2,3	-0,4
R	Mucolitici	6,5	64,4	2,1	2,6
S	Corticosteroidi antimicrobici in associazione	3,6	63,9	2,1	8,8
M	Altri miorilassanti ad azione centrale	1,1	59,1	2,0	-3,7
N	Altri psicostimolanti e nootropi	1,3	57,8	1,9	-2,0
N	Analoghi delle benzodiazepine	4,4	52,2	1,7	4,0
N	Preparati antivertigine	3,1	51,5	1,7	3,1
A	Lassativi ad azione osmotica	2,0	51,4	1,7	8,3
B	Eparinici	2,1	51,3	1,7	12,9
M	Bifosfonati	0,0	46,4	1,5	-1,0
J	Altri vaccini batterici	2,0	43,9	1,5	-0,1
D	Corticosteroidi, attivi (gruppo iii)	4,6	42,8	1,4	59,2
N	Benzamidi	0,3	37,2	1,2	164,0
D	Altri antibiotici per uso topico	3,3	36,9	1,2	-4,4
	Altri	76,2	1.081,9	36,1	-0,8
	<b>Totale</b>	<b>193,0</b>	<b>2.997,0</b>	<b>100,0</b>	<b>2,1</b>

\*La percentuale è calcolata sul totale della spesa lorda

**Tabella 7.4.2.** Primi venti principi attivi di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2015

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	Δ % 15-14
G	Tadalafil	0,6	126,7	4,2	-4,4
N	Paracetamolo	4,0	124,5	4,2	13,8
N	Lorazepam	11,7	124,4	4,1	-1,1
N	Alprazolam	9,3	109,1	3,6	5,6
G	Drospirenone ed estrogeno	8,4	99,1	3,3	-10,2
G	Sildenafil	0,6	78,8	2,6	5,4
D	Betametasona e antibiotici	4,0	74,6	2,5	4,0
N	Lormetazepam	14,0	56,1	1,9	3,2
N	Bromazepam	1,6	52,8	1,8	-0,9
A	Macrogol, associazioni	2,0	50,5	1,7	8,8
N	Zolpidem	4,2	49,1	1,6	4,1
R	Acetilcisteina	4,8	47,1	1,6	4,6
G	Vardenafil	0,2	42,3	1,4	-8,7
N	Triazolam	3,6	40,4	1,3	3,5
M	Tiocolchicoside	0,6	39,6	1,3	-6,7
S	Desametasone e antiinfettivi	2,3	39,3	1,3	4,8
N	Betaistina	2,3	37,4	1,2	3,3
N	Acetilcarnitina	0,7	37,2	1,2	1,0
G	Dispositivi vaginali	2,2	32,6	1,1	9,3
D	Associazioni	1,2	32,3	1,1	22,8
	Altri	114,6	1.703,1	56,8	2,1
	<b>Totale</b>	<b>193,0</b>	<b>2.997,0</b>	<b>100,0</b>	<b>2,1</b>

\*La percentuale è calcolata sul totale della spesa lorda

**Tabella 7.4.3.** Primi trenta principi attivi di Automedicazione (SOP e OTC) a maggiore spesa nel 2015

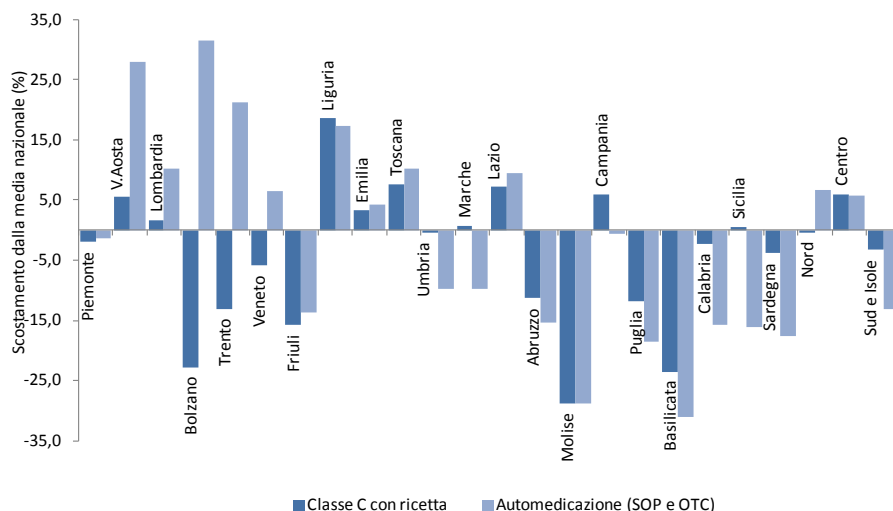
ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	Δ % 15-14	% SOP	% OTC
M	Diclofenac	8,9	149,5	6,2	6,1	4,4	95,6
M	Ibuprofene	2,3	128,4	5,3	1,1	21,7	78,3
N	Paracetamolo	2,7	116,8	4,8	7,3	95,6	4,4
A	Microorganismi antidiarroici	2,0	93,5	3,9	9,1	-	100,0
A	Vari	3,9	79,8	3,3	4,4	0,8	99,2
C	Diosmina	3,0	62,3	2,6	3,3	100,0	-
N	Paracetamolo, associazioni escl. psicolettici	1,9	61,1	2,5	7,0	2,8	97,2
R	Ambroxolo	0,9	58,0	2,4	4,7	72,9	27,1
N	Acido acetilsalicilico, ass. escl. psicolettici	0,7	51,7	2,1	7,9	0,1	99,9
R	Carbocisteina	2,2	38,6	1,6	10,4	12,7	87,3
R	Pseudoefedrina, associazioni	0,6	36,1	1,5	10,7	-	100,0
D	Altri cicatrizzanti	1,5	34,4	1,4	13,1	100,0	-
A	Glicerolo (clisteri)	1,3	31,7	1,3	-2,6	-	100,0
A	Loperamide	0,5	31,6	1,3	11,8	26,0	74,0
R	Nafazolina	5,6	28,5	1,2	5,8	-	100,0
M	Ketoprofene	0,6	27,3	1,1	21,7	-	100,0
A	Polivitaminici e altri minerali, incl. associazioni	2,4	26,7	1,1	0,2	0,3	99,7
R	Antisettici vari	0,8	25,8	1,1	17,3	-	100,0
A	Glicerolo (altri farmaci per la costipazione)	4,3	23,1	1,0	-0,2	4,3	95,7
B	Elettroliti	0,6	22,0	0,9	3,2	100,0	-
R	Ossimetazolina	2,4	21,9	0,9	1,9	-	100,0
A	Lattulosio	2,3	19,9	0,8	-2,8	63,6	36,4
S	Nafazolina	5,8	19,2	0,8	0,9	-	100,0
D	Tioconazolo	0,4	19,1	0,8	9,9	-	100,0
R	Bromexina	0,8	18,8	0,8	3,4	-	100,0
M	Diclofenac	0,5	18,8	0,8	65,2	-	100,0
D	Altri dermatologici	0,4	18,8	0,8	-4,4	15,2	84,8
A	Saccharomyces boulardi 17	0,2	18,6	0,8	16,8	25,2	74,8
A	Magnesio pidolato	0,5	18,6	0,8	1,5	0,0	100,0
R	Derivati dell'oppio ed espettoranti	0,5	18,4	0,8	33,4	-	100,0
	Altri	74,6	1.104,6	45,6	2,3		
	<b>Totale</b>	<b>135,2</b>	<b>2.423,7</b>	<b>100,0</b>	<b>4,6</b>		

\*La percentuale è calcolata sul totale della spesa lorda

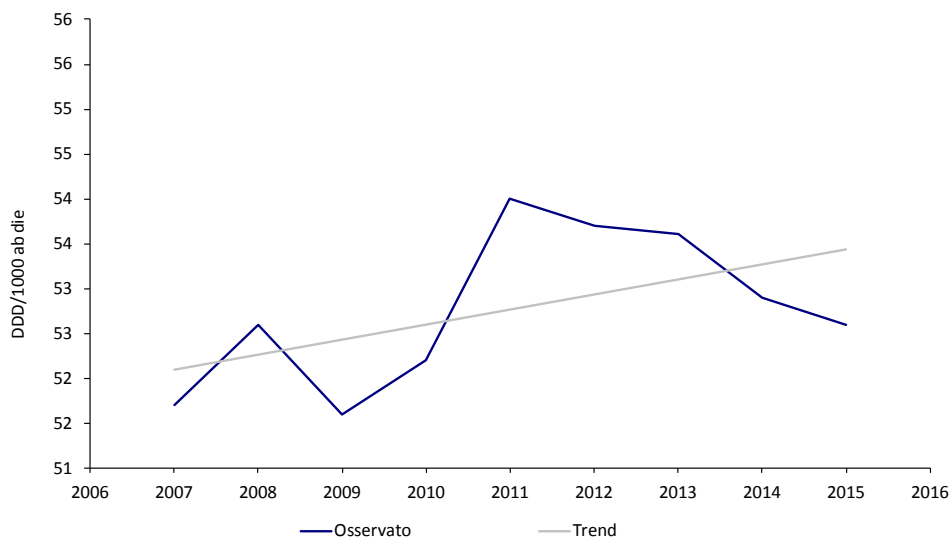
**Tabella 7.4.4.** Prescrizione farmaceutica territoriale 2015 per i farmaci di classe C con ricetta e Automedicazione (Tabella) e scostamento % della spesa lorda dalla media nazionale (Figura)

	Classe C con ricetta				Automedicazione (SOP e OTC)			
	Spesa pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14	Spesa pro capite	Δ % 15-14	DDD/1000 ab die	Δ % 15-14
Piemonte	48,9	2,2	196,7	-1,2	39,3	6,1	132,9	0,9
Valle d'Aosta	52,6	2,8	239,8	1,2	51,0	7,0	167,1	2,3
Lombardia	50,7	2,7	201,7	-0,9	43,9	5,8	147,4	1,1
P.A. Bolzano	38,5	3,5	142,4	-0,3	52,5	7,6	162,1	3,0
P.A.Trento	43,3	1,7	171,9	-0,7	48,4	7,0	159,0	0,9
Veneto	46,9	2,1	184,4	-0,7	42,4	5,8	142,5	0,7
Friuli V.G.	42,0	1,8	173,2	-1,2	34,4	5,7	123,4	0,2
Liguria	59,2	1,8	251,2	-2,0	46,8	4,0	165,4	-0,4
Emilia R.	51,5	1,2	193,9	-1,5	41,6	4,4	142,4	-0,6
Toscana	53,7	2,4	229,9	-0,9	44,0	4,8	154,1	0,7
Umbria	49,7	2,5	176,8	0,9	36,0	4,4	120,1	-0,7
Marche	50,2	3,8	190,4	-0,8	36,0	3,3	123,5	-0,4
Lazio	53,5	3,2	199,0	-0,9	43,6	2,9	149,3	-1,8
Abruzzo	44,2	1,4	157,5	-1,2	33,7	1,6	117,3	-2,2
Molise	35,5	3,3	153,9	1,1	28,4	4,8	96,8	0,3
Campania	52,8	3,6	202,8	0,0	39,7	4,2	135,9	-0,6
Puglia	44,0	2,3	171,5	-1,1	32,5	3,7	105,8	0,1
Basilicata	38,2	3,9	152,6	-4,3	27,5	2,3	93,0	-0,5
Calabria	48,7	3,0	206,7	-1,6	33,6	5,6	114,3	1,8
Sicilia	50,1	2,5	171,5	-1,5	33,5	3,5	112,0	-1,0
Sardegna	48,0	2,0	205,3	-2,1	32,8	3,0	105,3	-1,2
<b>Italia</b>	<b>49,9</b>	<b>2,5</b>	<b>194,8</b>	<b>-1,0</b>	<b>39,9</b>	<b>4,6</b>	<b>135,2</b>	<b>0,0</b>
Nord	49,7	2,1	197,1	-1,1	42,5	5,5	143,9	0,6
Centro	52,8	2,9	206,2	-0,8	42,1	3,7	145,2	-0,7
Sud ed Isole	48,3	2,7	184,1	-1,1	34,6	3,7	116,3	-0,5

\*Sono inclusi i farmaci classificati in C-Non Negoziata



**Figura 7.4.2.** Benzodiazepine, andamento temporale del consumo territoriale (2007-2015)



**Tabella 7.4.5.** Benzodiazepine, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2007-2015

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Ansiolitici	29,9	30,2	29,3	29,2	29,8	29,2	28,9	28,3	28,0	-1,1
Ipnotici e sedativi	21,8	22,4	22,3	23,0	24,2	24,5	24,7	24,6	24,6	0,0
<b>Benzodiazepine</b>	<b>51,7</b>	<b>52,6</b>	<b>51,6</b>	<b>52,2</b>	<b>54,0</b>	<b>53,7</b>	<b>53,6</b>	<b>52,9</b>	<b>52,6</b>	<b>-0,6</b>
lorazepam	13,9	14,1	13,4	13,3	13,3	12,8	12,4	12,0	11,7	-2,5
alprazolam	7,4	7,7	7,7	8,0	8,6	8,7	9,0	9,1	9,3	2,2
bromazepam	2,1	2,1	2,0	1,9	1,9	1,8	1,8	1,7	1,6	-5,9
lormetazepam	12,3	12,8	12,7	13,3	14,1	14,2	14,1	14,1	14,0	-0,7
delorazepam	2,7	2,7	2,6	2,6	2,7	2,6	2,5	0,0	0,0	-
zolpidem	3,0	3,1	3,1	3,3	3,6	3,8	4,0	4,1	4,2	2,4
triazolam	3,2	3,3	3,4	3,4	3,5	3,5	3,6	3,6	3,6	0,0
diazepam	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4	1,4	0,0
brotizolam	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5	-6,3
etizolam	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,0

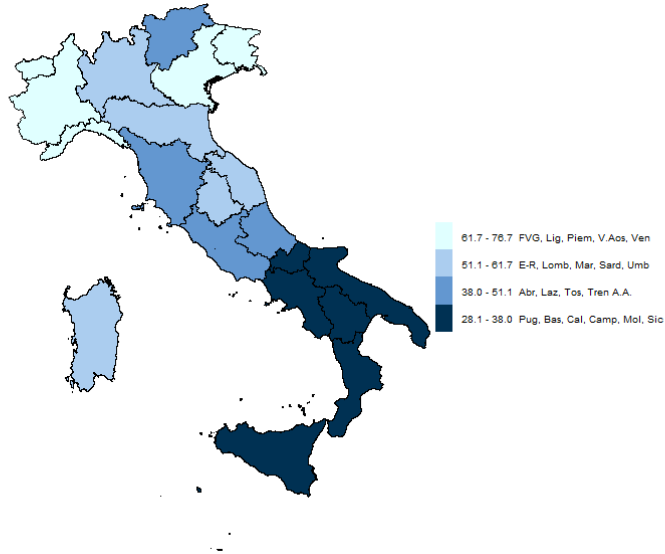
**Tabella 7.4.6.** Benzodiazepine, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die territoriali pesate: confronto 2007-2015

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Piemonte	64,7	66,8	65,4	65,8	66,8	66,4	67,0	66,8	66,3	-0,7
Valle d'Aosta	64,9	68,1	66,6	68,0	70,2	67,1	69,2	70,1	70,9	1,2
Lombardia	58,7	60,0	58,8	59,7	61,2	61,0	60,8	60,3	60,1	-0,4
P.A. Bolzano	37,9	39,2	38,6	39,6	39,9	39,6	38,9	38,5	37,1	-3,5
P.A. Trento	64,2	64,3	63,1	63,3	64,4	65,2	65,6	63,2	61,8	-2,2
Veneto	69,7	71,3	70,1	71,3	72,8	72,5	71,4	70,4	69,7	-1,0
Friuli VG	65,0	65,7	63,1	63,2	64,8	64,4	63,5	64,0	62,7	-2,0
Liguria	79,9	81,8	80,4	80,0	80,5	79,1	79,8	79,4	76,7	-3,3
E. Romagna	60,4	61,2	59,8	59,6	60,2	59,6	58,9	58,9	58,2	-1,1
Toscana	51,8	52,4	51,2	51,3	51,6	51,2	50,9	50,8	50,2	-1,1
Umbria	49,4	52,0	48,0	49,9	51,7	51,8	52,8	52,5	51,8	-1,3
Marche	54,8	56,1	54,7	55,6	56,5	55,7	55,3	53,7	54,2	0,9
Lazio	50,0	50,6	49,5	50,1	53,8	52,9	52,9	50,2	50,5	0,6
Abruzzo	38,9	39,3	38,6	39,1	41,1	40,3	39,8	39,0	38,9	-0,3
Molise	27,6	29,8	28,9	28,8	29,8	29,1	29,4	28,9	28,8	-0,3
Campania	33,9	33,1	32,9	33,7	36,7	37,3	37,4	37,4	37,5	0,3
Puglia	29,5	30,0	29,5	30,1	31,4	31,2	31,3	30,9	30,8	-0,3
Basilicata	25,9	26,5	26,3	27,3	28,2	27,8	27,9	27,6	28,1	1,7
Calabria	35,2	35,8	35,6	36,4	38,0	38,3	38,2	38,1	38,0	-0,3
Sicilia	35,9	36,9	36,4	36,9	38,7	38,8	38,7	37,8	37,8	0,1
Sardegna	56,9	57,9	57,3	56,4	62,0	61,3	62,3	61,6	61,4	-0,4
<b>Italia</b>	<b>51,7</b>	<b>52,6</b>	<b>51,6</b>	<b>52,2</b>	<b>54,0</b>	<b>53,7</b>	<b>53,6</b>	<b>52,9</b>	<b>52,6</b>	<b>-0,6</b>

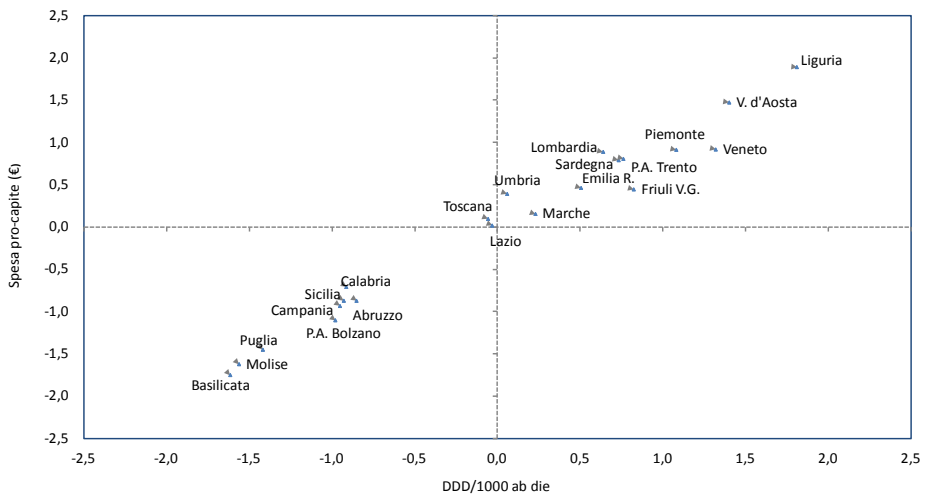
**Tabella 7.4.7.** Benzodiazepine, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2015

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda	Δ %	DDD/1000	Δ %
	pro capite	15-14	ab die	15-14
Ansiolitici	6,28	1,2	28,0	-1,0
Ipnotici e sedativi	2,98	2,8	24,6	-0,2
<b>Benzodiazepine</b>	<b>9,26</b>	<b>1,7</b>	<b>52,6</b>	<b>-0,6</b>
alprazolam	1,80	5,5	9,3	2,3
bromazepam	0,87	-1,0	1,6	-4,7
brotizolam	0,30	-1,8	1,5	-3,8
clobazam	0,04	9,4	0,2	-1,1
clorazepato potassico	0,01	12,1	0,0	-0,4
clordiazepossido	0,00	-0,8	0,0	-4,7
clotiazepam	0,07	-1,7	0,3	-4,9
derivati benzodiazepinici (ansiolitici)	0,73	0,3	2,5	0,3
diazepam	0,36	1,5	1,4	-3,2
estazolam	0,06	-1,3	0,2	-4,2

**Figura 7.4.3.** Benzodiazepine, distribuzione in quartili del consumo territoriale 2015 (DDD/1000 ab die pesate)



**Figura 7.4.4.** Benzodiazepine, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2015 per quantità e spesa procapite e variazione rispetto all'anno precedente (valori standardizzati rispetto alla media nazionale)



Variazione rispetto all'anno precedente visibile se la variazione dei valori standardizzati è superiore al 5%.



## 7.5 Distribuzione diretta e per conto

**Tabella 7.5.1.** Composizione della spesa regionale per medicinali erogati in distribuzione diretta (DD) e in distribuzione per conto (DPC)

	<b>DD (euro)</b>	<b>DPC (euro)</b>	<b>Totale (euro)</b>	<b>Inc% DD</b>	<b>Inc% DPC</b>
Piemonte	389.173.063,83	103.980.202,78	493.153.266,61	78,9%	21,1%
Valle d'Aosta	7.222.097,10	2.414.892,02	9.636.989,12	74,9%	25,1%
Lombardia	1.175.153.671,60	167.992.036,20	1.343.145.707,80	87,5%	12,5%
P.A. Bolzano	43.228.432,04	7.977.418,60	51.205.850,64	84,4%	15,6%
P.A. Trento	31.604.952,72	12.888.625,87	44.493.578,59	71,0%	29,0%
Veneto	445.333.940,66	72.682.204,93	518.016.145,59	86,0%	14,0%
Friuli V.G.	111.075.137,16	31.132.365,62	142.207.502,78	78,1%	21,9%
Liguria	181.714.814,43	21.306.571,35	203.021.385,77	89,5%	10,5%
Emilia R.	569.920.235,68	40.250.774,18	610.171.009,85	93,4%	6,6%
Toscana	467.436.376,53	98.612.171,24	566.048.547,77	82,6%	17,4%
Umbria	104.539.866,13	17.869.338,26	122.409.204,39	85,4%	14,6%
Marche	155.914.680,02	39.010.366,66	194.925.046,68	80,0%	20,0%
Lazio	489.044.671,67	231.805.412,19	720.850.083,86	67,8%	32,2%
Abruzzo <sup>o</sup>	152.085.318,38		152.085.318,38	100,0%	0,0%
Molise	23.363.546,68	13.008.422,71	36.371.969,39	64,2%	35,8%
Campania	645.661.779,43	138.359.872,73	784.021.652,16	82,4%	17,6%
Puglia	456.294.110,02	134.163.428,66	590.457.538,68	77,3%	22,7%
Basilicata	59.582.515,79	17.859.414,74	77.441.930,53	76,9%	23,1%
Calabria	155.594.923,54	88.228.280,05	243.823.203,59	63,8%	36,2%
Sicilia	470.592.540,67	123.201.514,02	593.794.054,69	79,3%	20,7%
Sardegna	242.634.392,57	46.253.599,25	288.887.991,82	84,0%	16,0%
<b>Italia</b>	<b>6.377.171.066,64</b>	<b>1.408.996.912,05</b>	<b>7.786.167.978,69</b>	<b>81,9%</b>	<b>18,1%</b>

<sup>o</sup> non pratica la distribuzione in nome e per conto.

Nota: dati consolidati 2015, relativi a medicinali con AIC.

**Tabella 7.5.2.** Percentuale di copertura mensile delle Aziende Sanitarie (AS) che hanno trasmesso i dati del mese relativi alla distribuzione per conto (DPC), rispetto al numero di AS che effettuano la DPC

REGIONE	GEN	FEB	MAR	APR	MAG	GIU	LUG	AGO	SET	OTT	NOV	DIC
Piemonte	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Valle d'Aosta	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Lombardia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
P.A. Bolzano	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
P.A. Trento	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Veneto	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Friuli V.G.	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liguria	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Emilia R.	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Toscana	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Umbria	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Marche	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Lazio	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Abruzzo*	non effettua											
Molise	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Campania	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Puglia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Basilicata	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Calabria	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Sicilia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Sardegna	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	88%	100%

\*non pratica la distribuzione in nome e per conto.

Nota: dati consolidati 2015, relativi a medicinali con AIC.

**Tabella 7.5.3.** Percentuale di copertura mensile delle Aziende Sanitarie (AS) che hanno trasmesso i dati del mese relativi alla distribuzione diretta (DD), rispetto al numero di AS che effettuano la DD

REGIONE	GEN	FEB	MAR	APR	MAG	GIU	LUG	AGO	SET	OTT	NOV	DIC
Piemonte	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Valle d'Aosta	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Lombardia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
P.A. Bolzano	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
P.A. Trento	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Veneto	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Friuli V.G.	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liguria	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Emilia R.	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Toscana	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Umbria	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Marche	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Lazio	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Abruzzo	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Molise	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Campania	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Puglia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Basilicata	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Calabria	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	88%	86%	75%
Sicilia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Sardegna	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Nota: dati consolidati 2015, relativi a medicinali con AIC.

**Tabella 7.5.4.** Composizione per classe di rimborsabilità della spesa regionale per medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto

Regione	Classe A (euro)	Classe C (euro)	Classe H (euro)	Totale (euro)	Inc% A	Inc% C	Inc% H
Piemonte	313.456.803,70	5.627.436,16	174.069.026,75	493.153.267	63,56%	1,14%	35,30%
Valle d'Aosta	7.080.986,77	134.244,77	2.421.757,57	9.636.989	73,48%	1,39%	25,13%
Lombardia	688.923.077,00	8.186.017,20	646.036.613,60	1.343.145.708	51,29%	0,61%	48,10%
P.A. Bolzano	30.724.237,51	918.630,35	19.562.982,78	51.205.851	60,00%	1,79%	38,20%
P.A. Trento	31.586.909,55	318.999,28	12.587.669,77	44.493.579	70,99%	0,72%	28,29%
Veneto	331.137.574,58	11.192.224,33	175.686.346,67	518.016.146	63,92%	2,16%	33,92%
Friuli V.G.	86.469.213,85	2.243.317,63	53.494.971,30	142.207.503	60,80%	1,58%	37,62%
Liguria	135.242.964,16	1.530.060,99	66.248.360,63	203.021.386	66,62%	0,75%	32,63%
Emilia R.	386.528.048,27	9.127.950,90	214.515.010,68	610.171.010	63,35%	1,50%	35,16%
Toscana	380.469.946,68	4.467.625,01	181.110.976,08	566.048.548	67,22%	0,79%	32,00%
Umbria	60.674.846,13	685.698,55	61.048.659,71	122.409.204	49,57%	0,56%	49,87%
Marche	121.062.737,70	549.537,37	73.312.771,61	194.925.047	62,11%	0,28%	37,61%
Lazio	491.344.535,43	4.586.002,64	224.919.545,79	720.850.084	68,16%	0,64%	31,20%
Abruzzo <sup>o</sup>	91.546.164,04	516.706,56	60.022.447,78	152.085.318	60,19%	0,34%	39,47%
Molise	25.608.422,11	279.727,25	10.483.820,03	36.371.969	70,41%	0,77%	28,82%
Campania	545.245.841,67	3.382.593,92	235.393.216,56	784.021.652	69,54%	0,43%	30,02%
Puglia	408.770.549,89	5.264.779,40	176.422.209,39	590.457.539	69,23%	0,89%	29,88%
Basilicata	52.167.040,42	1.221.478,68	24.053.411,43	77.441.931	67,36%	1,58%	31,06%
Calabria	164.674.407,80	2.714.310,81	76.434.484,98	243.823.204	67,54%	1,11%	31,35%
Sicilia	385.102.006,90	3.400.794,08	205.291.253,72	593.794.055	64,85%	0,57%	34,57%
Sardegna	182.747.851,32	2.311.483,08	103.828.657,42	288.887.992	63,26%	0,80%	35,94%
<b>Italia</b>	<b>4.920.564.165</b>	<b>68.659.619</b>	<b>2.796.944.194</b>	<b>7.786.167.979</b>	<b>63,20%</b>	<b>0,88%</b>	<b>35,92%</b>

<sup>o</sup> non pratica la distribuzione in nome e per conto.

Nota: dati consolidati 2015, relativi a medicinali con AIC.

**Tabella 7.5.5.** Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati in distribuzione diretta e per conto

Principio attivo	ATCI	Classe	Spesa	Inc.%*	Cum %
1 Sofosbuvir	J	A	1.184.091.778	15,2%	15,2%
2 Fattore VIII di coagulazione del sangue umano da ingegneria genetica	B	A	258.883.007	3,3%	18,5%
3 Adalimumab	L	H	258.388.308	3,3%	21,9%
4 Etanercept	L	H	213.248.478	2,7%	24,6%
5 Imatinib mesilato	L	A	165.900.116	2,1%	26,7%
6 Lenalidomide	L	H	161.186.412	2,1%	28,8%
7 Ritonavir/ombitasvir/paritaprevir	J	A	131.119.988	1,7%	30,5%
8 Simeprevir	J	A	120.709.714	1,6%	32,0%
9 Interferone beta 1a ricombinante	L	A/C	117.722.544	1,5%	33,5%
10 Emtricitabina/ tenofovir disoproxil	J	H	107.171.512	1,4%	34,9%
11 Fingolimod	L	A	106.171.294	1,4%	36,3%
12 Daclatasvir	J	A	102.143.503	1,3%	37,6%
13 Insulina glargine	A	A	95.835.704	1,2%	38,8%
14 Bosentan	C	A/H	90.099.861	1,2%	40,0%
15 Abiraterone acetato	L	H	87.365.950	1,1%	41,1%
16 Somatropina	H	A	85.414.146	1,1%	42,2%
17 Everolimus	L	A/C/H	82.241.585	1,1%	43,3%
18 Darbepoetina alfa	B	A	77.639.670	1,0%	44,2%
19 Aripiprazolo	N	A/C/H	76.297.413	1,0%	45,2%
20 Epoetina alfa	B	A/C/H	74.239.345	1,0%	46,2%
21 Entecavir	J	A/C	72.163.339	0,9%	47,1%
22 Darunavir	J	H	70.072.994	0,9%	48,0%
23 Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato	J	H	68.741.398	0,9%	48,9%
24 Abacavir solfato/lamivudina	J	H	67.798.331	0,9%	49,8%
25 Rivaroxaban	B	A	64.559.266	0,8%	50,6%
26 Deferasirox	V	A	63.469.617	0,8%	51,4%
27 Nilotinib	L	H	61.216.558	0,8%	52,2%
28 Glatiramer acetato	L	A	61.046.250	0,8%	53,0%
29 Enoxaparina sodica	B	A	59.590.314	0,8%	53,7%
30 Golimumab	L	H	59.233.932	0,8%	54,5%
<b>Totale Italia</b>			<b>7.786.167.979</b>	<b>100,0%</b>	

Nota: dati consolidati 2015, relativi a medicinali con AIC.

\*Calcolato sulla spesa complessiva.

## 7.6 Assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

**Tabella 7.6.1.** Composizione per classe di rimborsabilità della spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

Regione	Classe A (euro)	Classe C (euro)	Classe H (euro)	Totale (euro)	Inc% A	Inc% C	Inc% H
Piemonte	28.857.756	27.766.954	203.415.403	260.040.113	11,1%	10,7%	78,2%
Valle d'Aosta	997.410	1.139.667	5.882.530	8.019.607	12,4%	14,2%	73,4%
Lombardia	46.142.364	54.374.619	100.920.446	201.437.429	22,9%	27,0%	50,1%
P.A. Bolzano	2.396.350	6.642.624	21.410.986	30.449.960	7,9%	21,8%	70,3%
P.A. Trento	123.538	262.319	4.983.470	5.369.326	2,3%	4,9%	92,8%
Veneto	29.821.909	58.842.546	211.155.745	299.820.200	9,9%	19,6%	70,4%
Friuli VG	7.433.481	15.752.530	64.051.649	87.237.660	8,5%	18,1%	73,4%
Liguria	16.101.421	19.663.539	82.622.002	118.386.962	13,6%	16,6%	69,8%
Emilia R.	29.217.357	52.103.594	203.566.659	284.887.610	10,3%	18,3%	71,5%
Toscana	31.415.472	44.119.172	219.038.194	294.572.838	10,7%	15,0%	74,4%
Umbria	7.580.904	5.799.436	27.752.342	41.132.681	18,4%	14,1%	67,5%
Marche	12.206.431	18.552.135	72.334.509	103.093.075	11,8%	18,0%	70,2%
Lazio	25.649.131	38.937.589	226.951.987	291.538.707	8,8%	13,4%	77,8%
Abruzzo	8.390.573	12.294.743	56.216.493	76.901.808	10,9%	16,0%	73,1%
Molise	1.757.700	1.263.596	9.638.930	12.660.227	13,9%	10,0%	76,1%
Campania	22.693.178	44.428.510	197.862.858	264.984.546	8,6%	16,8%	74,7%
Puglia	21.797.340	24.243.776	177.604.751	223.645.867	9,7%	10,8%	79,4%
Basilicata	3.459.471	5.692.549	24.084.062	33.236.082	10,4%	17,1%	72,5%
Calabria	9.972.977	11.927.504	53.243.959	75.144.440	13,3%	15,9%	70,9%
Sicilia	17.604.649	45.544.554	145.861.024	209.010.227	8,4%	21,8%	69,8%
Sardegna	9.628.985	15.400.310	49.838.848	74.868.143	12,9%	20,6%	66,6%
<b>Italia</b>	<b>333.248.397</b>	<b>504.752.267</b>	<b>2.158.436.845</b>	<b>2.996.437.508</b>	<b>11,1%</b>	<b>16,8%</b>	<b>72,0%</b>

Nota: dati consolidati 2015, relativi a medicinali con AIC.

**Tabella 7.6.2.** Percentuale di copertura mensile delle Aziende Sanitarie (AS) che hanno trasmesso i dati del mese relativi ai consumi ospedalieri, rispetto al numero di AS che compilano il modello CE

REGIONE	GEN	FEB	MAR	APR	MAG	GIU	LUG	AGO	SET	OTT	NOV	DIC
Piemonte	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Valle d'Aosta	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Lombardia	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
P.A. Bolzano	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
P.A. Trento	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Veneto	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Friuli V.G.	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Liguria	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Emilia R.	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Toscana	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Umbria	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Marche	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Lazio	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Abruzzo	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Molise	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Campania	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Puglia	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Basilicata	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Calabria	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	90%	80%	80%	80%
Sicilia	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%
Sardegna	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%	✓100%

Nota: dati consolidati 2015, relativi a medicinali con AIC.

**Tabella 7.6.3.** Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

Principio attivo		ATCI	Classe	Spesa	Inc. %*	Cum. %
1	Trastuzumab	L	H	198.438.445	6,6%	6,6%
2	Bevacizumab	L	H	174.282.620	5,8%	12,4%
3	Rituximab	L	H	150.339.073	5,0%	17,5%
4	Bortezomib	L	H	67.122.920	2,2%	19,7%
5	Pemetrexed Disodico	L	H	55.686.770	1,9%	21,6%
6	Infliximab	L	H	55.185.024	1,8%	23,4%
7	Eculizumab	L	H	49.276.788	1,6%	25,0%
8	Ipilimumab	L	H	47.699.046	1,6%	26,6%
9	Vaccino Pneumococcico Saccaridico Coniugato Adsorbito	J	C	47.466.054	1,6%	28,2%
10	Ranibizumab	S	H	46.482.783	1,6%	29,8%
11	Caspofungin	J	H	45.358.903	1,5%	31,3%
12	Natalizumab	L	H	43.785.602	1,5%	32,7%
13	Trastuzumab emtansine	L	H	40.479.204	1,4%	34,1%
14	Pertuzumab	L	H	38.588.172	1,3%	35,4%
15	Sodio Cloruro	B	C	38.263.947	1,3%	36,7%
16	Vaccino Difterico/Epatitico B Ricombinante/Haemofilus Influenzae B Coniugato E Adjuvato/Pertossico Acellulare/Poliomelitico Inattivato/Tetanico	J	C	38.131.751	1,3%	37,9%
17	Azacidina	L	H	37.976.472	1,3%	39,2%
18	Cetuximab	L	H	37.265.396	1,2%	40,4%
19	Immunoglobulina Umana Uso Endovenoso	J	C/H	33.886.633	1,1%	41,6%
20	Enoxaparina Sodica	B	A/H	29.419.891	1,0%	42,6%
21	Linezolid	J	A/C/H	29.354.178	1,0%	43,5%
22	Alglucosidasi Acida Umana Ricombinante	A	H	28.358.979	0,9%	44,5%
23	Amfotericina B	J	C/H	26.921.982	0,9%	45,4%
24	Albumina Umana Soluzione	B	A/C/H	26.745.757	0,9%	46,3%
25	Immunoglobulina Umana Normale	J	H	23.980.495	0,8%	47,1%
26	Tigeciclina	J	H	22.324.209	0,7%	47,8%
27	Imiglucerasi	A	H	22.169.675	0,7%	48,6%
28	Doxorubicina Cloridrato	L	H	21.737.573	0,7%	49,3%
29	Teicoplanina	J	A	19.891.268	0,7%	49,9%
30	Panitumumab	L	H	19.875.636	0,7%	50,6%
<b>Totale Italia</b>				<b>2.996.437.508</b>	<b>100,0%</b>	

Nota: dati consolidati 2015, relativi a medicinali con AIC.

\*Calcolato sulla spesa complessiva.



## **Sezione 8 - Sintesi**

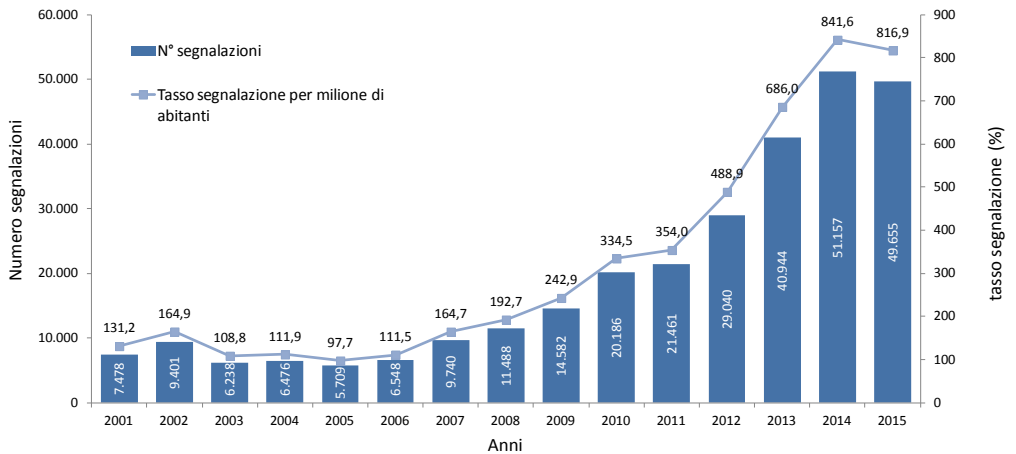
### **Monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci**

### 8.1 Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Italia dal 2001 al 2015

Nel corso dell'anno 2015 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), che raccoglie le segnalazioni italiane di sospette reazioni avverse da medicinali, 49.655 segnalazioni. Oltre a queste, sono state inserite dalle Aziende farmaceutiche ulteriori 3.822 segnalazioni provenienti dalla letteratura per un totale complessivo, quindi, di 53.477 segnalazioni.

Escludendo le segnalazioni provenienti dalla letteratura, il numero complessivo è diminuito del -2,9% rispetto al 2014, con un decremento del -4,7% per i vaccini e del -2,6% per gli altri farmaci. Il tasso di segnalazione nazionale per l'anno 2015 è stato pari a 817 segnalazioni per milione di abitanti. (Figura 8.1.1 e Tabella 8.1.1)

**Figura 8.1.1. Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2015)**



**Tabella 8.1.1. Variazione percentuale delle segnalazioni rispetto all'anno precedente per farmaci e vaccini**

Anni	Δ% segnalazioni farmaci	Δ% segnalazioni vaccini	Δ% segnalazioni totali
2001			
2002	33,6%	-25,9%	25,7%
2003	-37,2%	8,2%	-33,6%
2004	-17,3%	148,6%	3,8%
2005	-13,4%	-8,4%	-11,8%
2006	21,1%	0,8%	14,7%
2007	69,0%	-3,7%	48,7%
2008	19,1%	12,7%	17,9%
2009	16,6%	76,6%	26,9%
2010	59,7%	-28,7%	38,4%
2011	1,9%	37,8%	6,3%
2012	40,8%	6,6%	35,3%
2013	46,9%	0,2%	41,0%
2014	15,1%	125,2%	24,9%
2015	-2,6%	-4,7%	-2,9%

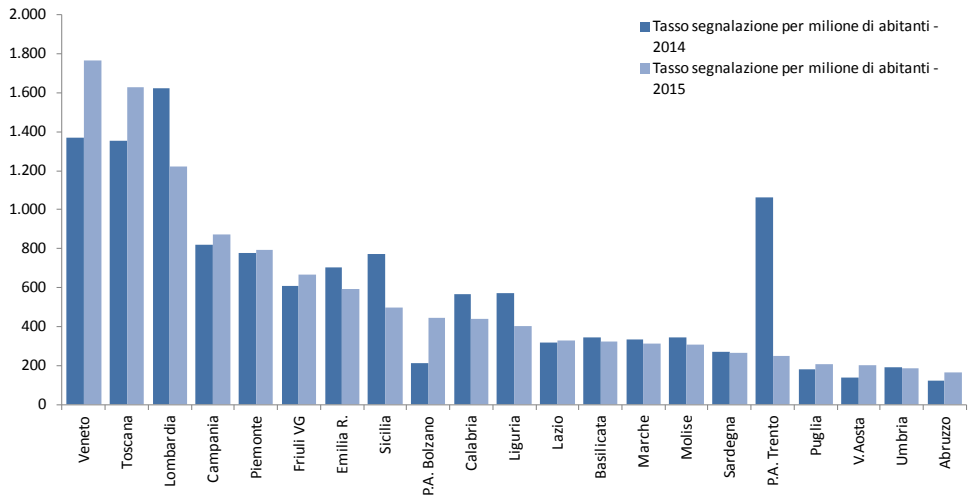
È molto diversificato nelle diverse Regioni l'andamento delle segnalazioni rispetto allo scorso anno: tra le Regioni con più di 1.000 segnalazioni, si registra una riduzione in Lombardia (-25%), che essendo la Regione con il maggior numero di segnalazioni è quella che influenza in maggior misura l'andamento delle segnalazioni, in Emilia Romagna (-16%) e in Sicilia (-35%); le segnalazioni aumentano, invece, in Veneto (+29%), Toscana (+20%), Campania (+6%), Lazio (+4%) e Piemonte (+2%).

Complessivamente la metà delle Regioni/Province Autonome (11/21) ha presentato un andamento decrescente delle segnalazioni, ciò in gran parte può essere ascritto al termine di alcuni studi di farmacovigilanza attiva.

Per quanto riguarda i vaccini la riduzione è più estesa (14 regioni su 21 Regioni/Province Autonome hanno una diminuzione del numero di segnalazioni da vaccini), situazione compensata dall'incremento in Veneto, legata ad un progetto di sorveglianza attiva sul vaccino MPRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella). Nel 2015 il 70% delle segnalazioni relative ai vaccini proviene dalla Regione Veneto.

Le Regioni con il più alto numero assoluto di segnalazioni e relativo tasso di segnalazione sono la Lombardia, il Veneto e la Toscana che complessivamente rappresentano più del 70% di tutte le segnalazioni pervenute nell'anno 2015. (Figura 8.1.2)

**Figura 8.1.2 Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti: confronto 2014-2015**



Come osservato negli anni precedenti, anche nel 2015 il maggior numero di segnalazioni è stato registrato per le reazioni avverse dai farmaci impiegati negli adulti e negli anziani, coerentemente con l'incremento dell'uso dei farmaci nella popolazione anziana, a causa dell'invecchiamento della popolazione e della presenza di numerose comorbidità.

Il dato raccolto tramite il sistema della segnalazione spontanea assume ancor più rilevanza se si considera che gli anziani rappresentano una popolazione non selezionata e spesso poco rappresentata negli studi clinici che precedono l'immissione in commercio dei farmaci, per la quale l'acquisizione di dati provenienti dall'esperienza post-marketing diventa quindi fondamentale.

Diminuiscono rispetto al 2014 le segnalazioni riferite ai farmaci impiegati nei bambini (da 1.704 a 1.021). Per quanto riguarda i vaccini l'80% delle segnalazioni è riferito alle vaccinazioni nei primi due anni di vita. (Tabella 8.1.2)

**Tabella 8.1.2. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età per farmaci e vaccini**

Fascia età	Segnalazioni da Farmaci (N)	%	Segnalazioni da Vaccini (N)	%
non disponibile	1.584	3,8%	24	0,3%
neonato (<1 mese)	40	0,1%	4	0,1%
infante (1-23 mesi)	384	0,9%	6.273	79,5%
bambino (2-11 anni)	1.021	2,4%	681	8,6%
adolescente (12-17 anni)	618	1,5%	192	2,4%
adulto (18-65 anni)	19.418	46,5%	448	5,7%
anziano (>65 anni)	18.698	44,8%	270	3,4%
<b>Totale</b>	<b>41.763</b>	<b>100,0%</b>	<b>7.892</b>	<b>100,0%</b>

Complessivamente il 54% delle segnalazioni ha riguardato la popolazione femminile, in linea con il maggiore consumo di farmaci da parte delle donne rispetto agli uomini. Analogamente agli anni precedenti, circa un terzo (32%) delle segnalazioni del 2015 è stato definito come grave, in larga parte perché è stato provocato o allungato il ricovero ospedaliero (Tabella 8.1.3). Per quanto riguarda le reazioni ad esito fatale il numero è in linea con il dato di incidenza riportato dalla letteratura. Nel 34% dei casi dove è stato riportato un commento del segnalatore al decesso, questo è stato considerato come non dovuto al farmaco o legato a causa sconosciuta.

**Tabella 8.1.3. Distribuzione delle segnalazioni per gravità nel 2015**

Gravità	Criterio di gravità	Numero Segnalazioni	%*
Non Grave		31.566	64%
Non definita		1.990	4%
Grave		16.099	32%
	<i>altra condizione clinicamente rilevante</i>	6.190	38%
	<i>anomalie congenite/deficit del neonato</i>	16	0%
	<i>decesso</i>	344	2%
	<i>invalidità grave o permanente</i>	219	1%
	<i>ospedalizzazione o prolungamento ospedalizzazione</i>	8.571	53%
	<i>pericolo di vita</i>	759	5%
<b>Totale</b>		<b>49.655</b>	<b>100%</b>

\*calcolato sul totale delle segnalazioni

Il 48% delle segnalazioni è pervenuto da medici ospedalieri, seguono quelle dagli specialisti (19%) e dai farmacisti (13%). Quasi tutte le segnalazioni provenienti da "specialisti" o "altro" si riferiscono a segnalazioni di vaccini compilate da medici/operatori sanitari che operano nei centri vaccinali. Si continuano a registrare ancora poche

segnalazioni dai medici di medicina generale che nel 2015 hanno rappresentato il 5% delle segnalazioni totali, con un calo del -18% rispetto al 2014.

L'elevata percentuale di segnalazioni provenienti dai farmacisti va interpretata tenendo in considerazione i progetti di Farmacovigilanza attiva messi in atto negli ultimi anni. La maggior parte delle segnalazioni proviene infatti da farmacisti ospedalieri coinvolti in progetti di Farmacovigilanza attiva.

E' stato anche registrato un notevole incremento (+529%) delle segnalazioni provenienti dai pazienti; ciò è da ricondurre alla nuova normativa di farmacovigilanza che impone ai titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di eseguire regolarmente lo screening di internet o digital media per la ricerca di potenziali segnalazioni di sospette reazioni avverse e nella maggior parte dei casi esse hanno riguardato comunicazioni di reazioni avverse da parte dei pazienti (Tabella 8.1.4).

La riduzione delle segnalazioni di provenienza dalle aziende farmaceutiche è da attribuirsi alla modifica delle modalità di inserimento delle segnalazioni nella RNF intervenuta nel corso dell'anno 2015 poiché dal campo "fonte primaria" è stata eliminata la voce "azienda farmaceutica".

**Tabella 8.1.4. Distribuzione delle segnalazioni per provenienza nel 2015 (numero assoluto di segnalazioni e incidenza percentuale)**

Fonte primaria	Numero Segnalazioni	%	Δ% 15-14
medico ospedaliero	23.773	47,9%	-0,1%
specialista	9.170	18,5%	28,7%
farmacista	6.315	12,7%	-31,5%
medico di medicina generale	2.789	5,6%	-18,3%
paziente	2.303	4,6%	529,2%
infermiere	1.337	2,7%	-19,0%
azienda farmaceutica	448	0,9%	-79,5%
centro anti-veleno	215	0,4%	-28,8%
pediatra di libera scelta	258	0,5%	-29,5%
altro	3.022	6,1%	36,6%
fonte non specificata	25	0,1%	-95,1%
<b>Totale</b>	<b>49.655</b>	<b>100,0%</b>	

\*calcolato sul totale delle segnalazioni

Nel 2015 il maggior numero di segnalazioni è stato a carico dei farmaci appartenenti alla classe ATC degli antineoplastici, degli antimicrobici generali, del sangue e del sistema nervoso centrale.

L'elevato numero delle segnalazioni di reazioni avverse da antineoplastici, per le quali si registra un consistente incremento in controtendenza con la riduzione generale di tutte le segnalazioni, è da ricollegare, oltre che all'elevata tossicità di questi medicinali, anche

all'istituzione dei Registri di monitoraggio dell'AIFA che impongono agli operatori sanitari la registrazione dei dati clinici e di sicurezza conseguenti alla terapia. (Tabella 8.1.5)

**Tabella 8.1.5. Distribuzione delle segnalazioni (numero assoluto di segnalazione e incidenza percentuale) per categoria ATC dei farmaci riportati come sospetti nel 2015. Sono escluse le segnalazioni da vaccino**

ATC	Descrizione ATC	Numero segnalazioni	%*	Δ% 15-14
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	2.594	6,2%	6,7%
B	Sangue ed organi emopoietici	6.044	14,5%	-6,3%
C	Sistema cardiovascolare	3.332	8,0%	-12,8%
D	Dermatologici	216	0,5%	-23,4%
G	Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	677	1,6%	-2,9%
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	910	2,2%	7,1%
J	Antimicrobici generali per uso sistemico	6.182	14,8%	-15,7%
L	Antineoplastici e immunomodulatori	10.489	25,1%	13,3%
M	Sistema muscolo-scheletrico	2.462	5,9%	-24,8%
N	Sistema nervoso centrale	5.953	14,3%	-7,9%
P	Antiparassitari, insetticidi e repellenti	96	0,2%	1,1%
R	Sistema respiratorio	625	1,5%	-19,4%
S	Organi di senso	243	0,6%	-10,7%
V	Vari	1.554	3,7%	-5,0%

\*calcolato sul totale delle segnalazioni

Le reazioni più segnalate sono state quelle relative alla classe delle patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (10.356), seguite dalla classe delle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (8.371) e da quella delle patologie gastrointestinali (8.291). Gli altri organi e sistemi sono stati coinvolti con una percentuale inferiore al 10%. (Tabella 8.1.6)

**Tabella 8.1.6. Distribuzione delle ADR per System Organ Classes (SOCs) nel 2015 (numero assoluto di segnalazioni e incidenza percentuale). Sono escluse le segnalazioni da vaccino**

<b>MedDRA SOC</b>	<b>Numero ADR</b>	<b>%*</b>	<b>Δ% 15-14</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.976	7,1%	1,8%
Patologie cardiache	1.523	3,6%	-10,7%
Patologie congenite, familiari e genetiche	47	0,1%	42,4%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	787	1,9%	-8,4%
Patologie endocrine	130	0,3%	0,8%
Patologie dell'occhio	1.086	2,6%	-13,8%
Patologie gastrointestinali	8.291	19,9%	-9,3%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.371	20,0%	13,7%
Patologie epatobiliari	688	1,6%	23,3%
Disturbi del sistema immunitario	1.039	2,5%	-2,7%
Infezioni ed infestazioni	1.232	2,9%	18,2%
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	1.664	4,0%	4,0%
Esami diagnostici	2.564	6,1%	10,6%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2.594	6,2%	12,5%
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	2.293	5,5%	7,7%
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	398	1,0%	82,6%
Patologie del sistema nervoso	5.828	14,0%	-3,9%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	63	0,2%	80,0%
Disturbi psichiatrici	3.047	7,3%	-4,8%
Patologie renali e urinarie	1.042	2,5%	-6,2%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	460	1,1%	1,3%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.451	10,7%	-2,4%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10.356	24,8%	-16,5%
Circostanze sociali	57	0,1%	280,0%
Procedure mediche e chirurgiche	82	0,2%	39,0%
Patologie vascolari	2.676	6,4%	1,2%

\*calcolato sul totale delle ADR

Il maggior numero di segnalazioni ha riguardato i seguenti principi attivi: il warfarin, l'amoxicillina associata all'acido clavulanico e l'acido acetilsalicilico (Tabella 8.1.7).



I principi attivi più segnalati includono farmaci largamente utilizzati o sottoposti a specifica sorveglianza tramite registri.

**Tabella 8.1.7. Primi trenta principi attivi per numero di segnalazioni nel 2015 (numero assoluto di segnalazioni). Sono escluse le segnalazioni da vaccino.**

Rank	Principio Attivo	Numero segnalazioni	Incidenza %	Δ% 15-14	% schede gravi	Rank 2014
1	Warfarin	2.083	5,0%	-13,1%	49,9%	1
2	Amoxicillina/Acido Clavulanico	1.606	3,8%	-29,6%	34,3%	2
3	Acido Acetilsalicilico	1.270	3,0%	-7,8%	49,1%	3
4	Insulina	1.004	2,4%	43,4%	73,6%	9
5	Ribavirina	749	1,8%	15,1%	38,5%	11
6	Oxaliplatino	741	1,8%	10,9%	34,7%	10
7	Fluorouracile	700	1,7%	32,8%	32,4%	16
8	Paclitaxel	674	1,6%	29,1%	34,0%	17
9	Clopidogrel	623	1,5%	-17,8%	34,8%	6
10	Levofloxacin	575	1,4%	-18,1%	34,3%	8
11	Ketoprofene	548	1,3%	-37,6%	41,2%	4
12	Lenalidomide	547	1,3%	>100%	21,4%	50
13	Dabigatran	533	1,3%	-26,3%	36,4%	7
14	Ibuprofene	493	1,2%	-22,0%	39,1%	12
15	Amoxicillina	472	1,1%	-40,6%	31,8%	5
16	Ceftriaxone	456	1,1%	-16,6%	48,5%	15
17	Interferone Beta	445	1,1%	69,2%	11,5%	41
18	Sofosbuvir	434	1,0%	>100%	45,9%	405
19	Paracetamolo	422	1,0%	-30,4%	41,5%	14
20	Metformina	412	1,0%	25,6%	68,2%	30
21	lomeprolo	407	1,0%	-18,4%	17,4%	18
22	Rivaroxaban	401	1,0%	66,4%	43,4%	45
23	Carboplatino	387	0,9%	8,7%	42,6%	27
24	Bevacizumab	383	0,9%	27,7%	42,3%	33
25	Gemcitabina	377	0,9%	49,6%	38,7%	44
26	Diclofenac	375	0,9%	-17,2%	37,9%	19
27	Ciprofloxacina	339	0,8%	-17,9%	31,3%	21
28	Docetaxel	331	0,8%	-13,1%	33,2%	22
29	Ramipril	317	0,8%	-14,3%	30,9%	23
30	Quetiapina	310	0,7%	-14,4%	44,2%	25

Nella tabella 8.1.8 sono elencati, tra i principi attivi con almeno 150 segnalazioni nel 2015, quelli con il maggior incremento di segnalazioni rispetto al 2014.

**Tabella 8.1.8. Farmaci con il maggior incremento di segnalazioni nel 2015 rispetto al 2014. Sono escluse le segnalazioni da vaccino**

Principi attivi	N. segnalazioni 2014	N. segnalazioni 2015	$\Delta\%$ 15-14	% schede gravi
Dasabuvir	0	174	-	54,6%
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	0	169	-	52,7%
Simeprevir	5	196	>100%	39,8%
Sofosbuvir	18	434	>100%	45,9%
Apixaban	95	281	>100%	46,6%
Lenalidomide	225	547	>100%	21,4%
Pirfenidone	123	249	>100%	12,9%
Trastuzumab	150	298	98,7%	29,9%
Fingolimod	173	303	75,1%	29,7%
Interferone Beta	263	445	69,2%	11,5%
Teriparatide	181	305	68,5%	10,5%
Rivaroxaban	241	401	66,4%	43,4%
Pemetrexed	128	200	56,3%	39,5%
Sunitinib	122	184	50,8%	37,5%
Gemcitabina	252	377	49,6%	38,7%
Insulina	700	1004	43,4%	73,6%
Fluorouracile	527	700	32,8%	32,4%
Paclitaxel	522	674	29,1%	34,0%
Lormetazepam	163	209	28,2%	87,1%
Bevacizumab	300	383	27,7%	42,3%

L'AIFA, in collaborazione con i Centri Regionali di FV, ha continuato l'analisi periodica delle segnalazioni contenute non soltanto all'interno della RNF, ma anche in EudraVigilance, con particolare attenzione ai principi attivi per i quali l'Italia è stata nominata Lead Member State per l'Europa.

Inoltre, nel 2015 è stata dedicata una particolare attenzione alle attività volte a garantire una maggiore trasparenza e tempestività delle informazioni di Farmacovigilanza, così come previsto dalle nuove disposizioni normative.

### **Conclusioni**

Pur in presenza di una leggera flessione nel numero di segnalazioni, il sistema della segnalazione spontanea in Italia si mantiene tra i primi al mondo come tasso di segnalazione, consentendo una sorveglianza efficace del profilo di rischio dei farmaci

utilizzati in Italia. Il coinvolgimento dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e di esperti nel campo della Prevenzione, per quel che riguarda i vaccini, ha consentito inoltre una analisi puntuale ed efficace dei dati raccolti, con l'identificazione di segnali che vengono portati in discussione a livello europeo.

La distribuzione per fonte mostra ancora figure professionali meno coinvolte nel sistema (come ad esempio i medici di medicina generale o i pediatri di libera scelta) i quali potrebbero fornire informazioni molto utili nello studio delle reazioni avverse in popolazioni specifiche di pazienti. Il problema dell'adesione al sistema della segnalazione spontanea è comunque comune su tutto il territorio europeo ed AIFA, come altri Centri Nazionali, assieme alle Regioni, Centri Regionali e Responsabili di Farmacovigilanza delle ASL/Aziende Ospedaliere sta lavorando da una parte, per sensibilizzare gli operatori sanitari sul tema della farmacovigilanza, e dall'altra, per facilitare le procedure di segnalazione tramite una maggiore informatizzazione. Infatti, a questo riguardo, è in fase avanzata di sviluppo un sistema di segnalazione *web-based* per gli operatori sanitari e pazienti/cittadini.

Da questo punto di vista un maggiore utilizzo delle tecnologie mobili potrebbe portare anche ad un maggior coinvolgimento dei pazienti/cittadini nel sistema.