

Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19

Luglio 2020



AIFA →

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Citare il presente Rapporto come segue:

*Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali.
Rapporto sull'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19 Anno 2020.
Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.*

*The Medicines Utilisation Monitoring Centre.
Report on Medicines use during COVID-19 epidemic Year 2020.
Rome: Italian Medicines Agency, 2020.*

ISBN: 978-88-944943-3-4

Il Rapporto è disponibile consultando il sito web
www.aifa.gov.it

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Generale: *N. Magrini*

Gruppo di lavoro del Rapporto:

Coordinamento:

F. Trotta, G. Traversa – Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA), ROMA

- Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni:

A. Di Filippo, A. Pierantozzi, F. Fortinguerra, S.M. Cammarata, S. Zito, A. Cangini

- Settore HTA ed Economia del Farmaco:

E. Alessi, M.P. Trotta

PER LE ATTIVITÀ DI EDITING, IMPAGINAZIONE E GRAFICA

- Ufficio Stampa e della Comunicazione:

I. Comessatti, F. Mazzeo, C. Panci, F. Pomponi

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS), ROMA

R. Da Cas, P. Ruggeri

MINISTERO DELLA SALUTE – DIREZIONE GENERALE DEL SISTEMA INFORMATIVO E STATISTICO SANITARIO, ROMA

C. Biffoli, M.C. Brutti

PRESENTAZIONE DEL RAPPORTO SULL'USO DEI FARMACI DURANTE L'EPIDEMIA COVID-19	7
RAZIONALE	9
Fonte dati e metodologia	11
1. FORNITURA DI FARMACI NEI PRIMI 5 MESI DEL 2020 NEL CANALE DEGLI ACQUISTI DIRETTI (STRUTTURE SSN)	14
1.1 Farmaci utilizzati per il COVID-19	14
1.2 Farmaci utilizzati in regime ospedaliero: iniettivi e ossigeno	19
1.3 Altri farmaci utilizzati in regime ospedaliero	23
2. FORNITURA DI FARMACI NEI PRIMI 4 MESI DEL 2020 NEL CANALE DELLA FARMACEUTICA TERRITORIALE	28
2.1 Farmaci associati alle terapie croniche	28
2.2 Farmaci utilizzabili per il trattamento del COVID-19 e/o associati a studi sperimentali	31
3. FORNITURA DI FARMACI NEI PRIMI 5 MESI DEL 2020 NEL CANALE DEGLI ACQUISTI PRIVATI IN FARMACIA	33
RIFERIMENTI	37
APPENDICE: ELENCO DELLE CATEGORIE TERAPEUTICHE UTILIZZATE	39

PRESENTAZIONE DEL RAPPORTO SULL'USO DEI FARMACI DURANTE L'EPIDEMIA COVID-19

L'emergenza sanitaria legata all'epidemia COVID-19 che ha colpito l'Italia nei mesi di marzo e aprile e l'impatto che essa ha avuto sulle strutture sanitarie di almeno una parte del nostro Paese impongono una valutazione rigorosa, lucida e razionale di quanto successo in quei mesi per trarne i corretti insegnamenti e spunti di miglioramento.

In questo contesto è derivata l'esigenza di predisporre un Rapporto OsMed specifico per fornire un quadro completo dell'uso dei farmaci durante l'epidemia COVID-19. L'obiettivo è quello di analizzare la tipologia di farmaci utilizzati per fronteggiare il COVID-19, a livello ospedaliero e a livello territoriale, anche in considerazione delle decisioni regolatorie assunte dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Un primo *focus* è relativo ai farmaci specificatamente utilizzati per il COVID-19, includendo i farmaci che sono stati valutati dall'AIFA, in fasi diverse e a vario titolo (uso compassionevole, uso *off-label*, studi sperimentali, ecc.), per il trattamento di pazienti con COVID-19. In questo ambito, si è assistito ad un incremento importante dei consumi di idrossiclorochina e azitromicina, di alcuni antivirali e degli inibitori dell'interleuchina 6. L'andamento temporale degli acquisti riflette le diverse fasi dell'epidemia e testimonia un iniziale esteso utilizzo di medicinali fuori indicazione terapeutica che è stato poi convogliato, grazie alla centralizzazione delle approvazioni degli studi clinici per COVID-19 presso l'AIFA, in protocolli clinici con maggiori garanzie di rigore metodologico e di prescrizione etica per i pazienti.

Altro capitolo è dedicato all'analisi dei farmaci iniettivi e dell'ossigeno di verosimile prevalente utilizzo nelle terapie intensive. I dati più significativi in questo contesto sono relativi alla correlazione positiva e sostanzialmente omogenea su tutto il territorio nazionale, con ridotta variabilità regionale, tra il numero di casi positivi per COVID-19 e i valori di variazione dell'uso tra i periodi pre e post COVID-19. Tale dato testimonia infatti l'efficacia delle strategie di contrasto alle carenze ospedaliere e dei numerosi interventi, attuati sinergicamente dall'AIFA, dalle associazioni di settore e dalle Regioni per minimizzare distorsioni distributive ed evitare la concentrazione delle forniture in alcune strutture.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci in regime ospedaliero relativamente ai medicinali utilizzati per il trattamento delle patologie croniche, fatta eccezione per la classe degli antivirali, si evidenzia la sostanziale stabilità dei consumi relativi a categorie terapeutiche strategiche quali quelle dei farmaci oncologici.

In ambito territoriale, l'assenza di differenze significative, nel periodo pre e post COVID-19, nei consumi per le categorie di farmaci utilizzati per le principali patologie croniche è altresì indicativa del funzionamento delle strategie poste in atto per favorire la continuità assistenziale dei malati cronici e fragili.

Infine, l'analisi dell'acquisto privato da parte dei cittadini tramite il canale delle farmacie territoriali (pubbliche e private) fornisce un importante contributo alla caratterizzazione della tendenza all'utilizzo di alcuni medicinali per i quali non ci sono solide evidenze di efficacia, segnalando l'esigenza di una informazione indipendente, professionale e autorevole sul tema, per contrastare le tante false aspettative e credenze che hanno caratterizzato questa epidemia.

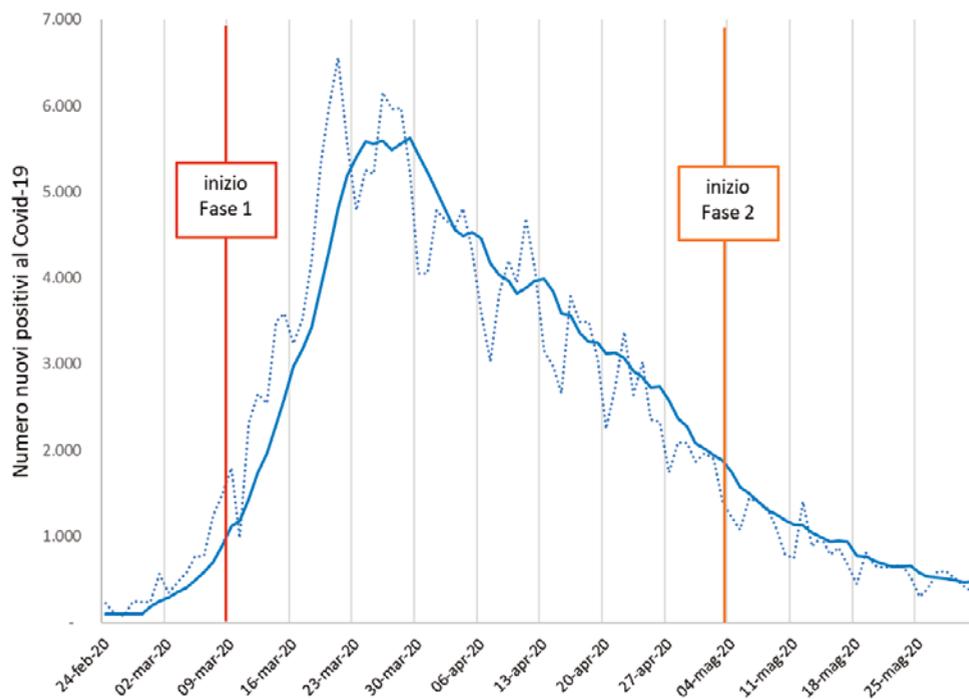
È altresì doveroso sottolineare come il fatto stesso di aver potuto portare a termine, in tempi così rapidi, un monitoraggio preciso e rigoroso dei consumi farmaceutici testimonia l'efficienza, anche in condizioni di emergenza, del sistema di mappatura delle movimentazioni dei medicinali aggiornato e integrato utilizzando differenti tracciati informativi.

Questo Rapporto, che cerca di ottimizzare e integrare le informazioni raccolte da diverse fonti informative disponibili, costituisce uno strumento capace di inquadrare in modo tempestivo l'utilizzo dei medicinali sul territorio nazionale e permette di individuare e pianificare interventi di promozione dell'uso ottimale dei medicinali anche in contesti emergenziali.

RAZIONALE

Il Rapporto è stato predisposto grazie al fondamentale contributo dell'OsMed, l'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali dell'Agenzia che svolge le funzioni di raccolta e monitoraggio delle dinamiche farmaceutiche sul territorio italiano e alle numerose informazioni inoltrate all'AIFA sui farmaci maggiormente impiegati nel corso dell'epidemia COVID-19. L'obiettivo è quello di analizzare la tipologia di farmaci utilizzati per fronteggiare il COVID-19, a livello sia ospedaliero che territoriale, al fine di evidenziare le attività di prevenzione e cura che il nostro Paese sta affrontando in questo periodo di pandemia. Nella Figura 1 è rappresentato l'andamento dei casi risultati positivi al test del COVID-19, da febbraio 2020 a fine maggio 2020 (dati desunti dal sito della Protezione Civile). Si può notare il picco presente alla metà del mese di marzo 2020, nel periodo compreso tra l'inizio della Fase 1 e l'inizio della Fase 2, dove il numero dei nuovi casi positivi ha superato i 6.000 al giorno. Nel grafico sono presenti due serie temporali: la linea tratteggiata rappresenta i dati effettivi della Protezione Civile; mentre la linea continua è stata calcolata attraverso il metodo Kernel che smussa la situazione reale considerando la media delle osservazioni più vicine.

Figura 1. Serie storica del numero di nuovi casi positivi al COVID-19 (febbraio-maggio 2020)



Tale quadro epidemiologico è stato caratterizzato da nuovi bisogni terapeutici, da una rilevante dinamicità nelle proposte di schemi terapeutici (spesso *off-label*), nonché da specifiche esigenze organizzative nell'erogazione delle cure. A tutto ciò si aggiunge una ulteriore criticità rappresentata dal fatto che la mancata disponibilità di terapie di provata efficacia, combinata al dilagare di una malattia grave e sostanzialmente sconosciuta, ha comportato la proliferazione di una serie di protocolli di trattamento spesso basati su evidenze decisamente insufficienti e a volte molto eterogenei da centro a centro. L'AIFA ha cercato di governare fin da subito tale fenomeno, stabilendo quali farmaci potessero essere messi a disposizione dei pazienti per uso *off-label*, emanando precise raccomandazioni sul loro utilizzo e fornendo informazioni aggiornate sulle evidenze disponibili per i farmaci maggiormente utilizzati. Dal momento che le conoscenze su efficacia e sicurezza dei potenziali trattamenti si sono consolidate progressivamente sulla base dell'esperienza clinica e dell'acquisizione di evidenze via via più solide e affidabili (dall'osservazione di pochi casi si è passati a piccoli studi osservazionali e quindi a studi clinici controllati e randomizzati), tali raccomandazioni sono state costantemente aggiornate, anche allo scopo di contrastare la diffusione di informazioni fuorvianti che hanno a volte creato aspettative sproporzionate con conseguenti forti pressioni sul personale sanitario.

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire una disamina dei diversi trattamenti utilizzati attraverso l'analisi degli acquisti dei farmaci provenienti dai differenti flussi descritti nel paragrafo "Fonte dati e metodologia". Tale analisi è altresì essenziale per programmare eventuali manovre preventive o correttive per gestire eventuali recrudescenze dell'emergenza COVID-19.

FONTE DATI E METODOLOGIA

Il Rapporto si compone di tre sezioni che approfondiscono le diverse modalità di erogazione dei farmaci:

- 1) la prima sezione si riferisce ai farmaci acquistati dalle strutture sanitarie del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed erogati nelle strutture ospedaliere (cosiddetto canale degli acquisti diretti);
- 2) la seconda sezione riguarda il consumo dei farmaci erogati tramite le farmacie territoriali pubbliche e private e rimborsati dal SSN, ossia tramite ricetta rimborsata (cosiddetti canali della farmaceutica convenzionata e della distribuzione per conto);
- 3) la terza sezione, infine, si riferisce agli acquisti da parte delle farmacie territoriali pubbliche e private relativamente ai farmaci erogabili privatamente ai cittadini (prevalentemente farmaci di classe C).

Per le sezioni 1 e 3 i dati utilizzati provengono dal flusso della Tracciabilità del farmaco (DM 15 luglio 2004 e s.m.) che registra tutte le movimentazioni di farmaci lungo l'intera filiera distributiva. In particolare, la sezione 1 riguarda le movimentazioni di forniture di farmaci trasmesse dalle aziende e/o grossisti alle strutture del SSN; la sezione 3 le movimentazioni di forniture di farmaci aventi come destinatarie le farmacie territoriali che rappresentano prevalentemente l'acquisto privato del cittadino. I dati della tracciabilità sono aggiornati all'11/06/2020.

I dati utilizzati nella sezione 2 sono quelli provenienti dal flusso informativo delle prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN (c.d. Tessera Sanitaria) che comprende le ricette erogate attraverso le farmacie pubbliche e private. I dati di Tessera Sanitaria sono aggiornati al 23/05/2020.

I dati di acquisto dei farmaci, provenienti dai flussi sopra descritti, sono stati analizzati in rapporto al numero di soggetti risultati positivi al COVID-19, per ciascuna regione, estratto dai dati pubblicati dalla Protezione Civile al 31/05/2020.

Tutte le tabelle riportano dati mensili per il periodo pre e post COVID-19. Il periodo pre COVID-19 è determinato dalla media dei mesi di dicembre 2019, gennaio e febbraio 2020; il periodo post COVID-19 è ottenuto invece come media dei mesi di marzo, aprile e maggio 2020.

La differenza assoluta tra il periodo post e pre COVID-19 è definita "*delta assoluto pre-post*"; la differenza relativa tra i due periodi, ossia il rapporto tra differenza assoluta e la media pre COVID-19 è definita "*delta relativo pre-post COVID-19*"; infine, per ciascuna differenza assoluta pre-post COVID-19 è stato effettuato il test bidirezionale T di Student sulla differenza dei valori medi (l'ipotesi nulla è che la differenza sia pari a 0). Pertanto valori di p-value <0,001 sono da attribuirsi ad un delta assoluto pre-post significativamente diverso da 0.

Tutti i consumi sono riportati in confezioni per 10.000 abitanti die, standardizzati per il numero di giorni di ciascun mese. Per tenere conto della diversa struttura demografica (età e sesso) delle Regioni, la popolazione residente ISTAT in ogni Regione è stata ricalcolata tenendo conto del sistema di pesi predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute.

Sistema di “pesi” predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute

Fascia d'età	0	1-4	5-14	15-44 Uomini	15-44 Donne	45-64	65-74	+ di 74
Peso	1	0,969	0,695	0,693	0,771	2,104	4,176	4,29

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 genere 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 dell'anno di riferimento (nell'anno 2019 pari a 60.359.546 abitanti).

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. Nella tabella seguente si riporta la popolazione residente ISTAT e quella pesata per l'anno 2019.

Tabella 1. Popolazione residente ISTAT e popolazione pesata 2018 e 2019

Regione	Popolazione residente al 1/1/2019	Popolazione pesata 2019
Piemonte	4.356.406	4.582.727
Valle d'Aosta	125.666	128.939
Lombardia	10.060.574	10.024.134
PA Bolzano	531.178	497.490
PA Trento	541.098	532.711
Veneto	4.905.854	4.939.047
Friuli VG	1.215.220	1.294.259
Liguria	1.550.640	1.720.657
Emilia R.	4.459.477	4.558.718
Toscana	3.729.641	3.909.954
Umbria	882.015	923.787
Marche	1.525.271	1.577.546
Lazio	5.879.082	5.787.806
Abruzzo	1.311.580	1.335.576
Molise	305.617	315.223
Campania	5.801.692	5.334.689
Puglia	4.029.053	3.948.443
Basilicata	562.869	564.566
Calabria	1.947.131	1.888.306
Sicilia	4.999.891	4.809.687
Sardegna	1.639.591	1.685.282
Italia	60.359.546	60.359.546

Le serie storiche presenti nei grafici riportano i tassi percentuali di variazione rispetto ad una base fissa, fissata a gennaio 2019. Per facilità di lettura la serie storica è stata smussata tramite un filtro a media mobile a 3 mesi.

1. FORNITURA DI FARMACI NEI PRIMI 5 MESI DEL 2020 NEL CANALE DEGLI ACQUISTI DIRETTI (STRUTTURE SSN)

La Sezione 1 si articola in tre sotto analisi suddivise per tipologia di farmaci analizzati:

- **farmaci utilizzati per il COVID-19:** include i farmaci che sono stati valutati dall'AIFA, in fasi diverse e a vario titolo (uso compassionevole, uso *off-label*, studi sperimentali, ecc.), per il trattamento di pazienti con COVID-19;
- **farmaci iniettivi e ossigeno utilizzati in regime ospedaliero:** include l'ossigeno e i farmaci iniettivi per i quali, in considerazione del loro specifico meccanismo di azione, si ritiene possa essersi verificato un incremento dei consumi tale da essere approfondito;
- **altri farmaci utilizzati in regime ospedaliero:** include i farmaci di utilizzo ospedaliero per i quali, in considerazione del loro specifico meccanismo di azione o del ruolo che rivestono per il trattamento delle patologie croniche, si ritiene possa essersi verificato un incremento dei consumi.

Si precisa che l'inclusione dei farmaci nelle sopracitate sotto-sezioni è mutuamente esclusiva, in modo che i dati relativi ad uno specifico farmaco siano considerati un'unica volta.

1.1. Farmaci utilizzati per il COVID-19

La Tabella 1.1 riporta i consumi farmaceutici per i farmaci utilizzati per il COVID-19 nei periodi pre e post COVID-19. Il delta delle confezioni per 10.000 abitanti die tra i due periodi è riportato in valore assoluto e percentuale.

La differenza maggiore in termini assoluti tra il periodo pre e post COVID si riscontra per idrossiclorochina e azitromicina. Un incremento significativo si osserva anche per l'antivirale anti-HIV darunavir/cobicistat e per lopinavir/ritonavir (anche se non statisticamente significativo) e per gli inibitori dell'interleuchina 6 (IL-6) tocilizumab e sarilumab. Si ricorda che idrossiclorochina, cloroquina, lopinavir/ritonavir (e in caso di intolleranza o mancanza di quest'ultimo, darunavir/ritonavir) sono state rese rimborsabili a carico del SSN nel loro utilizzo *off-label* per COVID-19 dal 17/03/2020, dapprima anche in combinazione e poi solo in monoterapia. In data 26/05/2020 l'AIFA ha sospeso l'autorizzazione all'utilizzo *off-label* dell'idrossiclorochina al di fuori degli studi clinici. L'utilizzo *off-label* per il COVID-19 di azitromicina non è invece mai stato autorizzato dall'AIFA, né in monoterapia né in associazione a idrossiclorochina o antivirali. Infine, l'uso di tocilizumab, inizialmente somministrato in modo incontrollato attraverso richieste di uso compassionevole, è stato reso possibile nell'ambito di studi clinici.

Tabella 1.1. Distribuzione dei principi attivi per variazione del consumo (confezioni per 10.000 abitanti die) tra il periodo pre e post COVID-19

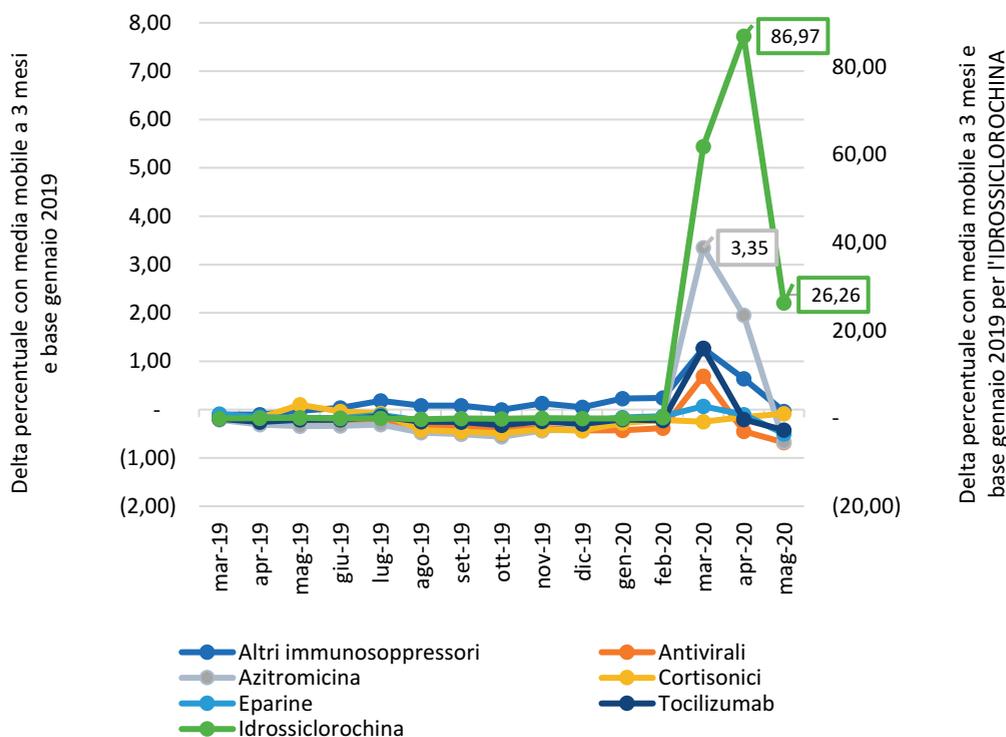
Categoria	ATC	Periodo PRE COVID-19				Periodo POST COVID-19				Confronto		
		Confezioni x 10.000 ab die			media pre	Confezioni x 10.000 ab die			media post	delta assoluto pre-post (*)	delta relativo pre-post	p-value
		dic-19	gen-20	feb-20		mar-20	apr-20	mag-20				
azitromicina	J01FA10	0,24	0,46	0,46	0,39	1,93	1,36	0,15	1,15	0,76	195,40	0,000
Idrossi-clorochina	P01BA02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,64	0,93	0,28	0,61	0,60	4.661,67	0,000
medipredni-solone	H02AB04	1,03	2,13	1,64	1,60	1,50	1,74	1,82	1,69	0,09	5,33	0,169
tocilizumab IV	L04AC07	0,03	0,05	0,04	0,04	0,11	0,04	0,03	0,06	0,02	54,80	0,000
darunavir/cobicistat	J05AR14	0,03	0,05	0,04	0,04	0,10	0,04	0,02	0,05	0,01	29,42	0,000
anakinra	L04AC03	0,01	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02	0,01	73,80	0,010
lopinavir/ritonavir	J05AR10	0,00	0,00	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00	0,01	0,00	97,64	0,003
baricitinib	L04AA37	0,01	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	0,00	17,46	0,003
sarilumab	L04AC14	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00	60,10	0,001
colchicina	M04AC01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	70,36	0,057
ruxolitinib	L01XE18	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,00	6,72	0,195
canakinumab	L04AC08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	45,03	0,159
tofacitinib	L04AA29	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	8,44	0,954
eparine	B01AB12	3,45	6,06	5,21	4,90	5,93	5,14	2,78	4,62	-0,29	-5,90	0,329

(*) in ordine decrescente

La serie storica riportata nella Figura 1.1.a mostra l'andamento del delta percentuale dei mesi da gennaio 2019 a maggio 2020, in termini di confezioni per 10.000 abitanti die dei farmaci utilizzati per il COVID-19, considerando gennaio 2019 come mese base di confronto.

Nella serie storica dell'idrossiclorochina (in verde) sono stati riportati i valori con riferimento all'asse secondario al fine di riprodurre in maniera più chiara il grafico. I dati della serie storica mostrano un incremento temporalmente più repentino per tocilizumab, antivirali e antibiotici, mentre l'incremento dei consumi di idrossiclorochina, pur più rilevante e sostenuto, appare lievemente più ritardato raggiungendo il picco tra aprile e maggio 2020.

Figura 1.1.a. Categorie di farmaci utilizzati per il COVID-19, serie storica del delta percentuale pre-post COVID-19 rispetto a gennaio 2019 fino a maggio 2020

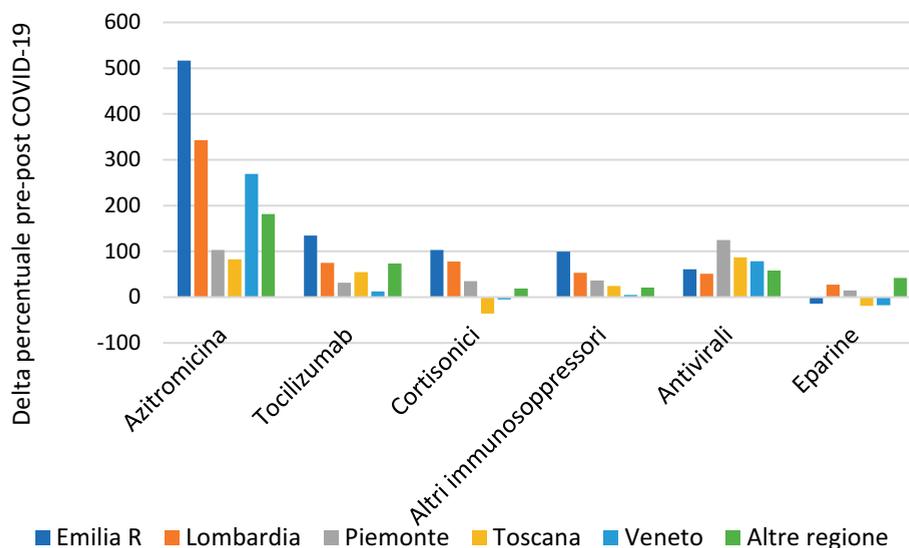


Nella Figura 1.1.b viene riportata la distribuzione geografica della variazione pre-post COVID-19 del consumo (confezioni per 10.000 abitanti die) per le diverse categorie di farmaci utilizzati per il COVID-19, differenziando le regioni ad alto impatto COVID-19 e le altre.

L'incremento maggiore in termini di variazioni percentuali si è riscontrato per l'idrossiclorochina che ha fatto registrare una variazione pari al 4.662% (il dato non è riportato nel grafico per non alterare la leggibilità della scala di riferimento per gli altri medicinali e riportato separatamente nella Figura 1.1.c).

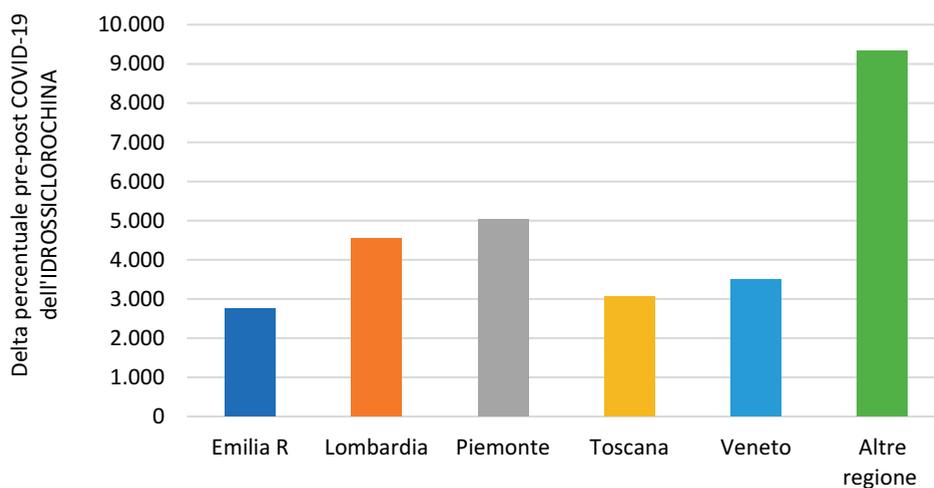
Variazioni importanti si sono riscontrate per l'azitromicina (in particolare in Emilia Romagna e Lombardia), seguita dal tocilizumab e dagli immunosoppressori in generale, che comprendono gli altri medicinali biologici che agiscono sulle diverse fasi della tempesta citochinica. La diversa entità delle variazioni in relazione alle aree geografiche dipende verosimilmente dall'applicazione di differenti protocolli terapeutici e dall'impatto delle sperimentazioni in atto nelle diverse Regioni.

Figura 1.1.b. Variazione percentuale pre-post COVID-19 per le categorie utilizzate per il COVID-19. Confronto tra le Regioni più impattate dal COVID-19 e il resto d'Italia



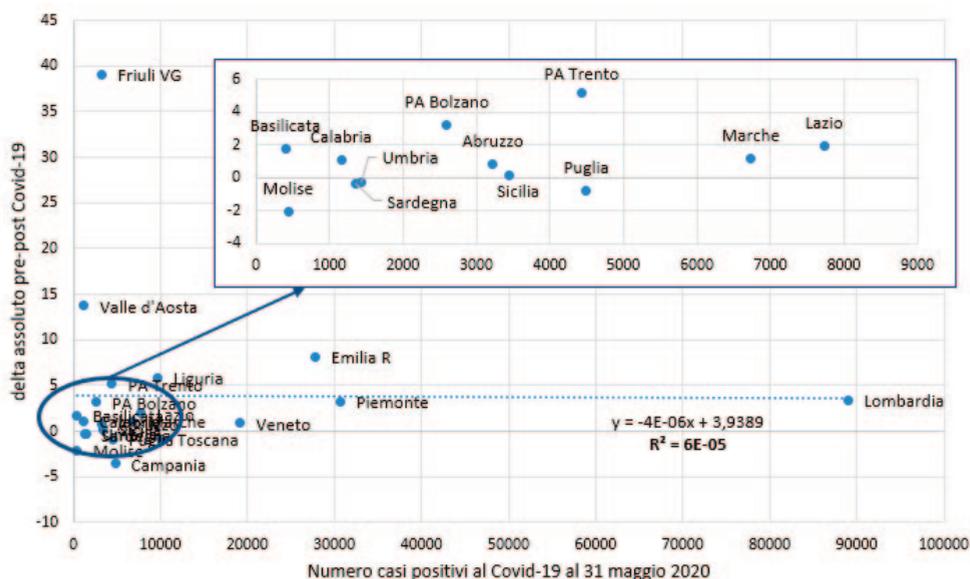
In Figura 1.1.c viene riportata la distribuzione geografica della variazione pre-post COVID-19 del consumo (confezioni per 10.000 abitanti die) dell'idrossiclorochina, differenziando le regioni ad alto impatto COVID-19 dalle altre. Dall'analisi si può desumere come oltre il 50% della variazione sia ascrivibile alle regioni con maggiore impatto epidemiologico della malattia, con una distribuzione sostanzialmente omogenea tra le stesse.

Figura 1.1.c. Ripartizione regionale del delta percentuale pre-post COVID-19 per il principio attivo idrossiclorochina



Analizzando la relazione tra il delta assoluto pre-post COVID-19 dei farmaci utilizzati per il COVID-19 e il numero di casi positivi al 31 maggio 2020, (Figura 1.1.d) emerge - almeno per le cinque Regioni a maggior impatto epidemiologico - una correlazione positiva sostanzialmente omogenea, mentre altre Regioni fanno registrare andamenti anomali, facendo supporre fenomeni di accaparramento soprattutto in Regioni confinanti con le zone a maggiore prevalenza di COVID-19. Il valore del coefficiente di determinazione è molto approssimato allo zero, dunque la retta di previsione lineare non spiega perfettamente i dati.

Figura 1.1.d. Categorie di farmaci utilizzate per il COVID-19, correlazione tra numero di casi positivi per regione e delta assoluto pre-post COVID-19 osservato



1.2. Farmaci utilizzati in regime ospedaliero: iniettivi e ossigeno

La presente sezione ha l'obiettivo di valutare l'andamento dei consumi dell'ossigeno e dei medicinali iniettivi di verosimile prevalente utilizzo nelle terapie intensive, al fine di stimarne l'andamento prescrittivo durante il periodo della pandemia da COVID-19. La Tabella 1.2 riporta i consumi farmaceutici in termini di confezioni per 10.000 abitanti die. La variazione tra i periodi è calcolata in termini assoluti e percentuali relativi, come precedentemente descritto.

Dall'analisi delle movimentazioni emerge un incremento numericamente importante e statisticamente significativo per le seguenti categorie terapeutiche: ossigeno, anestetici generali, sedativi e curari iniettivi (con effetto miorelassante), oltre che i medicinali inotropi iniettivi. Il consumo di acido ascorbico iniettivo e di antidoti iniettivi aspecifici (tra cui aceticisteina e glutazione) è altresì aumentato in maniera significativa.

Tabella 1.2. Distribuzione delle categorie di farmaci (ossigeno e farmaci iniettivi) utilizzati in regime ospedaliero per variazione del consumo (confezioni per 10.000 abitanti die) tra il periodo pre e post COVID-19

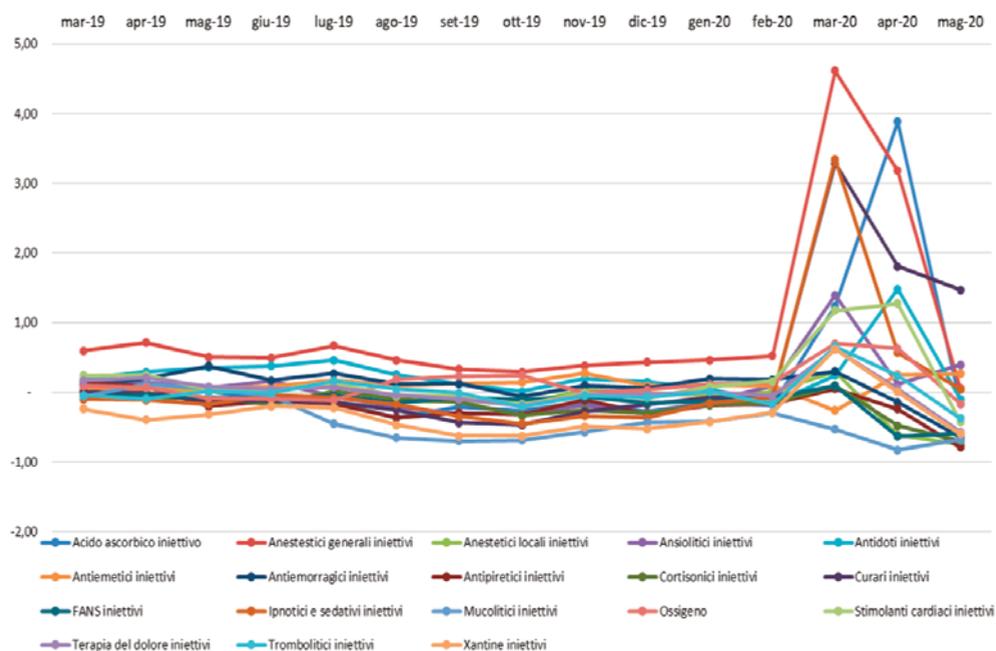
Categoria	ATC	Periodo PRE COVID-19										Periodo POST COVID-19				Confronto		
		Confezioni x 10.000 ab die					media					Confezioni x 10.000 ab die		media		delta assoluto pre-post (*)	delta relativo pre-post	p -value
		dic-19	gen-20	feb-20	mar-20	apr-20	mag-20	pre	post	mag-20	post							
Ossigeno	V03	51,58	55,01	53,78	53,46	83,11	38,37	72,16	18,70	34,98	0,000							
Anestetici generali iniettivi	N01	0,72	0,96	0,77	0,82	2,65	0,56	1,77	0,95	116,04	0,000							
Stimolanti cardiacci iniettivi	C01	1,11	1,78	1,79	1,56	2,85	0,92	2,15	0,59	37,84	0,000							
Curari iniettivi	M03	0,15	0,21	0,20	0,19	1,03	0,51	0,68	0,49	264,10	0,000							
Acido ascorbico iniettivo	A11	0,20	0,28	0,20	0,22	0,67	1,14	0,68	0,46	204,53	0,000							
Ipnotici e sedativi iniettivi	N05	0,15	0,37	0,42	0,31	1,43	0,57	0,77	0,46	145,78	0,000							
Antidoti iniettivi	V03	0,19	0,21	0,18	0,19	0,26	0,56	0,33	0,13	69,67	0,000							
Terapia del dolore iniettivi	N02	1,13	1,42	1,16	1,24	2,20	1,28	1,33	0,09	7,61	0,082							
Ansiolitici iniettivi	N05	0,05	0,17	0,16	0,13	0,23	0,13	0,17	0,04	30,31	0,145							
Xantine iniettivi	R03	0,03	0,07	0,07	0,06	0,15	0,09	0,09	0,03	59,12	0,072							
Trombolitici iniettivi	B01	0,10	0,12	0,10	0,11	0,18	0,17	0,14	0,03	27,60	0,007							
Antiemetici iniettivi	A04	0,16	0,23	0,20	0,19	0,15	0,29	0,21	0,02	8,01	0,832							
Mucolitici iniettivi	R05	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	-0,01	-52,79	0,161							
Antiemorragici iniettivi	B02	0,40	0,57	0,46	0,48	0,49	0,42	0,35	-0,13	-27,43	0,611							
Antipiretici iniettivi	N02	1,32	2,44	1,99	1,92	2,61	1,91	1,67	-0,24	-12,78	0,005							
Cortisonici iniettivi	H02	1,16	2,21	1,70	1,69	2,40	1,09	1,35	-0,35	-20,41	0,093							
FANS iniettivi	M01	1,10	1,86	1,46	1,47	1,76	0,55	0,97	-0,50	-33,98	0,011							
Anestetici locali iniettivi	N01	1,22	1,35	1,59	1,39	1,57	0,56	0,84	- 0,54	- 39,16	0,035							

(*) in ordine decrescente

La serie storica riportata nella Figura 1.2.a mostra l'andamento del delta percentuale dei mesi da gennaio 2019 a maggio 2020, in termini di confezioni per 10.000 abitanti die dei farmaci iniettivi e dell'ossigeno, considerando gennaio 2019 come mese base di confronto.

Nella valutazione della serie storica è evidente il maggior consumo di anestetici generali, sedativi iniettivi e curari a partire dal mese di febbraio.

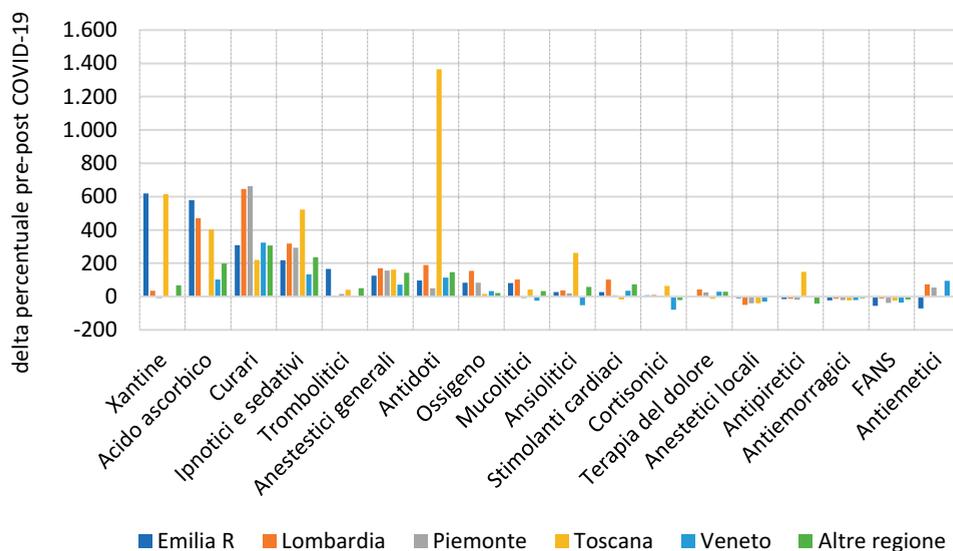
Figura 1.2.a. Categorie di farmaci (ossigeno e farmaci iniettivi) utilizzati in regime ospedaliero, serie storica del delta percentuale pre-post COVID-19 rispetto a gennaio 2019 fino a maggio 2020



Nella Figura 1.2.b è riportata la distribuzione geografica della variazione del consumo delle suddette categorie, differenziando le Regioni ad alto impatto COVID-19 dalle altre.

Dai dati si evincono importanti differenze regionali di utilizzo dei farmaci in esame, verosimilmente riconducibili a differenti protocolli di gestione delle urgenze. Le più importanti differenze regionali sono riscontrabili per le xantine (farmaci con effetto broncodilatatore), l'acido ascorbico, i curari e gli antidoti.

Figura 1.2.b. Delta percentuale pre-post COVID-19 per le categorie di farmaci (ossigeno e farmaci iniettivi) utilizzate in regime ospedaliero. Confronto tra Italia e le prime regioni più impattate dal COVID-19



Il grafico di dispersione riportato nella Figura 1.2.c mostra la correlazione a livello regionale tra il numero di casi positivi al 31 maggio 2020 e i valori di delta assoluto tra i periodi pre e post COVID-19, in termini di confezioni per 10.000 abitanti die, per i farmaci considerati in analisi.

Dalla rappresentazione grafica, emerge una correlazione positiva e sostanzialmente omogenea su tutto il territorio nazionale con poche anomalie regionali, come si nota del coefficiente di determinazione positivo.

Nell'analisi di questi dati occorre tener conto del fatto che, nel periodo in esame, ci sono stati numerosi interventi da parte dell'AIFA, delle categorie di settore e delle Regioni per calmierare distorsioni distributive ed evitare fenomeni di approvvigionamento relativamente ai farmaci di maggior utilizzo in terapia intensiva, quali gli anestestici generali iniettivi.

Tabella 1.3.a Categorie utilizzate in regime ospedaliero, delta assoluto, delta relativo e p-value calcolato sul delta assoluto tra i consumi pro-capite die per 10.000 abitanti tra il periodo pre e post COVID-19

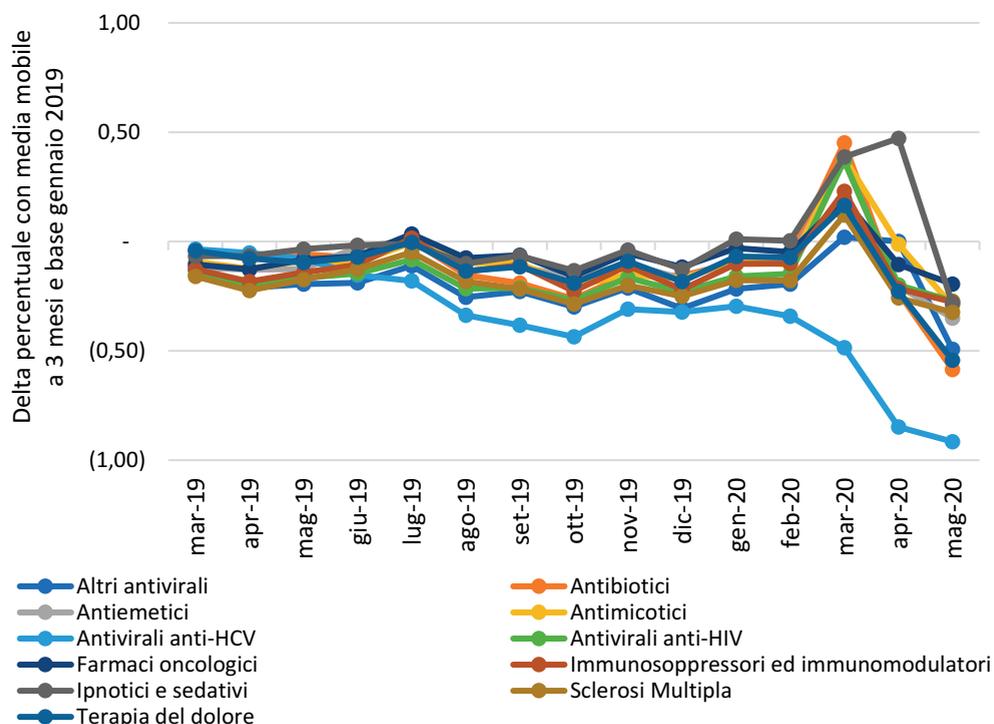
Categoria	Periodo PRE COVID-19				Periodo POST COVID-19				Confronto		
	Confezioni x 10.000 ab die			media pre	Confezioni x 10.000 ab die			Media post	delta assoluto pre-post (*)	delta relativo pre-post	p-value
	dic-19	gen-20	feb-20		mar-20	apr-20	mag-20				
Antivirali anti-HIV	0,73	1,22	1,00	0,98	1,55	0,93	0,82	1,10	0,12	11,96	0,000
Ipnatici e sedativi	0,24	0,40	0,37	0,33	0,45	0,50	0,23	0,39	0,06	17,44	0,067
Antimicotici	0,25	0,38	0,30	0,31	0,47	0,35	0,24	0,35	0,04	13,44	0,011
Altri antivirali	0,13	0,27	0,24	0,21	0,26	0,27	0,13	0,22	0,01	3,35	0,000
Sclerosi Multipla	0,26	0,43	0,35	0,35	0,46	0,32	0,28	0,35	0,01	1,73	0,002
Immunosoppressori ed immunomodulatori	1,54	2,81	2,14	2,16	2,89	1,91	1,70	2,17	0,01	0,25	0,061
Farmaci oncologici	2,56	4,23	3,37	3,38	4,15	3,22	2,80	3,39	0,00	0,14	0,002
Antiemetici	0,09	0,15	0,12	0,12	0,18	0,11	0,08	0,12	0,00	1,34	0,974
Antivirali anti-HCV	0,03	0,04	0,04	0,04	0,03	0,01	0,00	0,01	-0,02	-62,50	0,000
Terapia del dolore	1,05	1,93	1,52	1,50	1,85	1,26	0,72	1,28	-0,22	-14,89	0,737
Antibiotici	9,41	14,23	13,41	12,35	18,83	10,29	5,38	11,50	-0,85	-6,89	0,231

(*) in ordine decrescente

La serie storica riportata nella Figura 1.3.b mostra l'andamento del delta percentuale dei mesi da gennaio 2019 a maggio 2020, in termini di confezioni per 10.000 abitanti die dei farmaci utilizzati in regime ospedaliero, considerando gennaio 2019 come mese base di confronto.

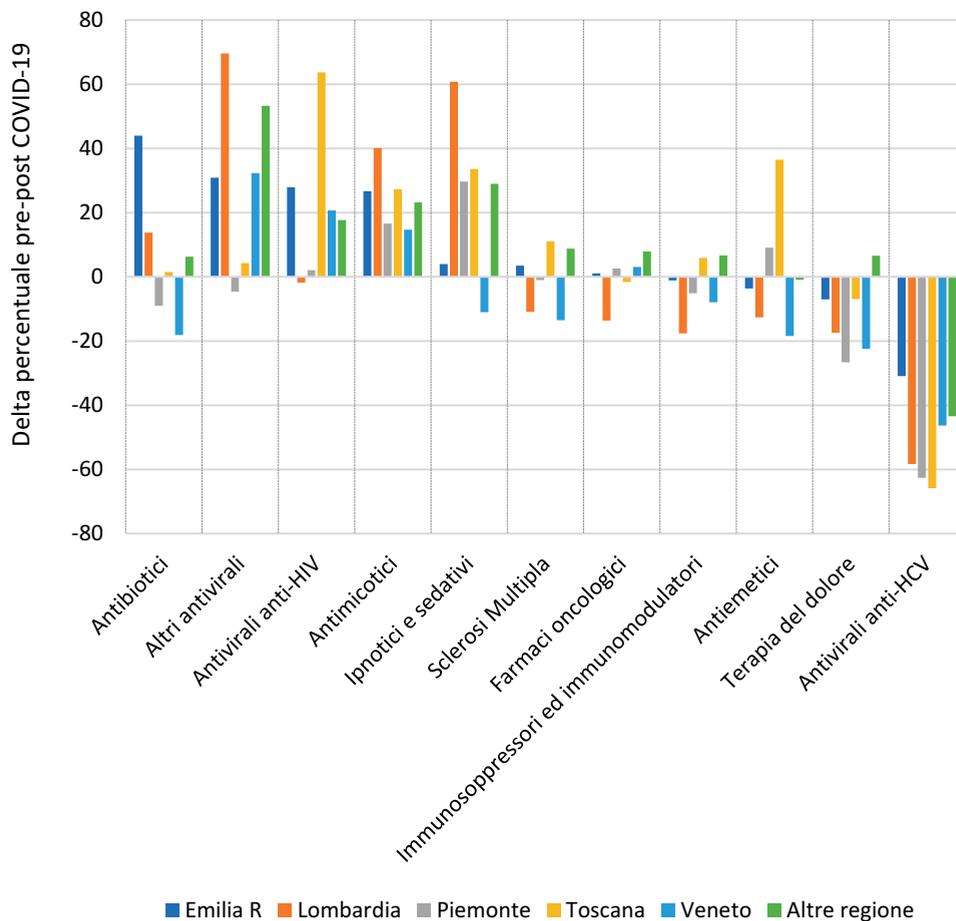
Nel periodo marzo-aprile 2020 si assiste ad un incremento dei consumi delle principali categorie esaminate, con l'esclusione dei farmaci per il trattamento dell'epatite C.

Figura 1.3.b. Categorie di farmaci utilizzati in regime ospedaliero, serie storica del delta percentuale pre-post COVID-19 rispetto a gennaio 2019 fino a maggio 2020



Nella Figura 1.3.c viene riportata la distribuzione geografica della variazione pre-post COVID-19 del consumo (confezioni per 10.000 abitanti die) per le diverse categorie di farmaci utilizzati in regime ospedaliero, differenziando le regioni ad alto impatto COVID-19 dalle altre. Le maggiori differenze regionali sono evidenti per gli antibiotici, per antivirali HIV e per ipnotici e sedativi, mentre maggiore omogeneità in aumento e in riduzione si rileva per antimicotici e per antivirali anti-HCV.

Figura 1.3.c. Variazione percentuale pre-post COVID-19 per le categorie utilizzate in regime ospedaliero tra le Regioni più impattate dal COVID-19 e il resto d'Italia



Il grafico di dispersione riportato nella Figura 1.3.d mostra la correlazione tra il numero di casi positivi al 31 maggio 2020 e la variazione assoluta tra i periodi pre e post COVID-19, in termini di confezioni 10.000 abitanti die, per i farmaci utilizzati in regime ospedaliero. Il valore del coefficiente di determinazione è molto basso e quindi sintetizza poco l'informazione dei dati.

2. FORNITURA DI FARMACI NEI PRIMI 4 MESI DEL 2020 NEL CANALE DELLA FARMACEUTICA TERRITORIALE

La sezione 2 è dedicata al canale territoriale e riporta i dati di consumo espressi in termini di confezioni per 10.000 abitanti die dei farmaci erogati tramite le farmacie territoriali pubbliche e private, sia in regime di farmaceutica convenzionata sia attraverso la distribuzione per conto, a carico del SSN.

2.1. Farmaci associati alle terapie croniche

È stato chiaro fin dall'inizio della pandemia che i pazienti con cronicità e multi-morbidity fossero maggiormente esposti al rischio di infezione e agli effetti connessi del COVID-19. Sono state quindi immediatamente avviate misure atte a proteggere questi pazienti considerati tra più fragili. Tra queste iniziative, le più importanti sono state l'estensione del periodo di validità dei Piani Terapeutici, l'accesso al farmaco da parte dei cittadini limitandone gli spostamenti tramite ricetta dematerializzata e le attività di informazione continua e aggiornata attraverso i vari siti istituzionali.

Al fine di verificare se il periodo di *lockdown* abbia comunque influenzato il comportamento prescrittivo del medico curante o il comportamento del paziente in termini di accesso al farmaco, in questa sezione viene riportato l'andamento dei consumi (confezioni per 10.000 ab die) dei farmaci con indicazione per le principali patologie croniche erogati in regime di assistenza convenzionata e per conto a carico del SSN attraverso le farmacie pubbliche e private.

Le categorie di farmaci considerate sono quelle indicate per:

- Diabete
- Affezioni del sistema cardio-circolatorio e ipertensione
- Dislipidemie
- Demenze
- Psicosi
- Ansia e depressione
- Epilessia
- Parkinson
- Patologie respiratorie (Asma e Broncopneumopatia ostruttiva)
- Osteoporosi
- Patologie della tiroide (ipo-iper tiroidismo)

Nel mese di febbraio 2020, rispetto al mese precedente, si registra una riduzione dei consumi per tutte le categorie prese in esame (Tabella 2.1).

A questa riduzione fa seguito nel mese di marzo, rispetto a febbraio, un apprezzabile incremento. L'andamento registrato a marzo corrisponde con l'inizio del *lockdown*, periodo in cui probabilmente il medico prescrittore e i pazienti in vista di potenziali problemi hanno provveduto ad approvvigionarsi dei farmaci. Nel mese successivo si è avuto, invece, un rimbalzo che ha riportato i valori nella media.

A livello nazionale quindi, nel periodo pre e post COVID-19, non si evidenziano differenze significative nei consumi espressi in confezioni per 10.000 abitanti die per tutte le categorie di farmaci esaminate e questo è indicativo del funzionamento delle strategie poste in atto per favorire la continuità assistenziale dei malati cronici e fragili. Globalmente, i prodotti per i quali si registra un maggiore aumento dei consumi nel periodo post COVID-19 rispetto al pre COVID-19 sono: anticoagulanti, antipsicotici, antidiabetici e antiaggreganti piastrinici. Di contro, quelli per i quali si registra una riduzione dei consumi, comunque non significativa, sono: farmaci per asma e BPCO e farmaci per l'osteoporosi.

Volendo soffermarsi su particolari categorie, vale la pena ricordare che per gli antiipertensivi molto si è discusso circa la correlazione con il meccanismo di insorgenza dell'infezione da COVID-19. In particolare, per Ace inibitori e Sartani si è parlato di possibile correlazione per via dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), sfruttato dal coronavirus per permeare la membrana cellulare. Ad oggi esistono solo ipotesi molecolari verificate con studi *in vitro*, ma i risultati di diversi studi osservazionali pubblicati nel corso degli ultimi mesi non hanno confermato una correlazione tra uso di questi farmaci ed insorgenza di COVID-19. Il consumo degli antiipertensivi si è mantenuto stabile; pertanto, successivi approfondimenti potranno consentire una valutazione circa eventuali *switch* a carico del SSN operati dal medico verso categorie di antiipertensivi differenti.

Durante gli eventi epidemici è noto, inoltre, un elevato rischio di sviluppare disturbi d'ansia, depressione e comportamenti aggressivi. In condizioni di elevato *stress* emotivo quale è stato il periodo di *lockdown*, gli psicologi hanno messo in guardia su un possibile aumento di disturbi psichici a livello nazionale. Sebbene eventuali trattamenti farmacologici prescritti dal medico potranno essere rilevati a lungo termine nel corso dell'anno, in questa fase sono stati verificati i consumi per alcune tipologie di farmaci attivi sul sistema nervoso.

Per gli antipsicotici si nota un incremento dei consumi soprattutto nel mese di marzo 2020. Le indicazioni all'uso di questi farmaci comprendono una gamma molto ampia di condizioni, incluso il trattamento di disturbi in presenza di sintomi psicotici, come nella depressione. Solo una valutazione a lungo termine e un'analisi per singole sottocategorie potrà fornire eventuali ulteriori informazioni.

Per gli antidepressivi, dopo un relativo aumento nel mese di marzo, si registra complessivamente una riduzione dei consumi non significativa. Anche per questa categoria risulterà utile una valutazione a lungo termine, considerato l'utilizzo anche nei disturbi d'ansia e delle sindromi ansioso-depressive.

Tabella 2.1. Categorie utilizzate per le principali patologie croniche attraverso il canale della territoriale (farmaceutica convenzionata + DPC), delta assoluto, delta relativo e p-value calcolato sul delta assoluto tra i consumi pro-capite die per 10.000 abitanti tra il periodo pre e post COVID-19

Categoria	Periodo PRE COVID-19			Periodo POST COVID-19			Confronto		
	Confezioni x 10.000 ab die		media pre	Confezioni x 10.000 ab die		media post	delta assoluto pre-post (*)	delta relativo pre-post	p-value
	gen-20	feb-20		mar-20	apr-20				
Antidiabetici	26,90	25,85	26,37	29,98	23,79	26,88	0,51	1,93	0,686
Antiaggreganti	25,07	23,28	24,18	27,41	21,80	24,60	0,43	1,77	0,714
Ipolipemizzanti	39,11	36,94	38,03	42,37	34,28	38,33	0,30	0,78	0,773
Anticoagulanti	7,18	7,01	7,10	8,13	6,51	7,32	0,22	3,12	0,584
Antipsicotici	5,60	5,55	5,57	6,12	5,28	5,70	0,13	2,32	0,530
Antiipertensivi	148,93	140,43	144,68	159,85	129,63	144,74	0,06	0,04	0,837
Antidemenza	0,83	0,79	0,81	0,89	0,73	0,81	-0,00	-0,52	0,878
Anti-parkinson	3,78	3,63	3,71	4,06	3,28	3,67	-0,04	-0,95	0,924
Antiepilettici	8,81	8,60	8,71	9,41	7,77	8,59	-0,11	-1,31	0,953
Farmaci per la tiroide	9,46	8,95	9,20	10,13	8,04	9,09	-0,12	-1,27	0,958
Antidepressivi	18,00	16,92	17,46	18,78	15,70	17,24	-0,22	-1,27	0,957
Farmaci per l'osteoporosi	17,54	17,30	17,42	17,23	15,44	16,34	-1,08	-6,21	0,388
Asma e BPCO	16,83	16,76	16,79	16,11	11,71	13,91	-2,88	-17,18	0,172

(*) in ordine decrescente

2.2. Farmaci utilizzabili per il trattamento del COVID-19 e/o associati a studi sperimentali

Nel periodo considerato, diversi principi attivi sono stati sottoposti a sperimentazione e/o utilizzati al di fuori delle sperimentazioni cliniche, come quelli commercializzati per altre indicazioni che sono stati resi disponibili ai pazienti, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per COVID-19, sulla base di evidenze scientifiche spesso piuttosto limitate. L'AIFA ha provveduto a informare i cittadini attraverso la pubblicazione per alcuni farmaci di specifiche schede recanti le prove di efficacia e sicurezza che successivamente si sono rese disponibili, nonché le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili nei pazienti. In particolare, tra i principi attivi ricompresi ed erogabili attraverso il canale farmacia (pubblica e privata aperta al pubblico) si è voluto verificare l'andamento dei consumi espressi in confezioni per 10.000 abitanti die (Tabella 2.2) di idrossiclorochina e colchicina, eparine e azitromicina.

L'idrossiclorochina è un principio attivo presente in prodotti medicinali con indicazione approvata per alcune patologie reumatologiche, quali il trattamento dell'artrite reumatoide e il lupus eritematoso. Ne è stato consentito l'uso *off-label* unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e pertanto sono state pubblicate specifiche schede AIFA a partire dal 2 aprile 2020 con successivi aggiornamenti. È l'unico dei quattro principi attivi considerati che presenta un aumento significativo nel periodo post COVID-19, evidente da marzo 2020 rispetto a febbraio 2020. Questo suggerisce che non c'è stata interruzione del trattamento da parte dei pazienti già in terapia cronica e che probabilmente c'è stato un incremento dei consumi correlato al trattamento della COVID-19.

Il 15 aprile 2020 l'AIFA ha autorizzato uno studio multicentrico italiano per valutare l'efficacia e la sicurezza di colchicina, principio attivo di un farmaco autorizzato per il trattamento profilattico e l'attacco acuto di artrite gottosa e per il trattamento della pericardite. I consumi in termini di confezioni 10.000 abitanti die a livello nazionale di colchicina si sono mantenuti stabili nel periodo considerato.

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso. Sono inoltre utilizzate nel trattamento della trombosi venosa profonda, dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta. Nel trattamento del COVID-19 l'uso delle EBPM è previsto in presenza di polmonite e ipomobilità del paziente con allettamento per contenere i fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza dell'iper-infiammazione. Una deflessione dei consumi delle eparine inizia ad evidenziarsi nel periodo febbraio-marzo e si conferma nel periodo post COVID-19, anche se non significativa. Tale fenomeno potrebbe essere legato ad una riduzione della prescrizione di EBPM nella profilassi trombo embolica nel paziente chirurgico per via di una diminuzione delle attività chirurgiche per le quali la loro prescrizione è prevista.

A partire dal 9 aprile 2020, l'AIFA ha reso pubblica la scheda informativa, poi aggiornata, relativa ad azitromicina. Il principio attivo è un antibiotico della famiglia dei macrolidi attualmente autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche, ulcere molli causate da ceppi batterici sensibili. È considerato tra i farmaci COVID-19 poiché in uno studio condotto in Francia è stato aggiunto nel braccio trattato con idrossiclorochina per la prevenzione delle sovrainfezioni batteriche. Nel periodo considerato, a livello nazionale, l'andamento dei consumi non ha seguito quello dell'idrossiclorochina, ma si è registrata una riduzione nel periodo post rispetto al pre COVID-19, sebbene tale variazione non sia significativa. Anche l'andamento registrato nei singoli mesi evidenzia una costante riduzione nel periodo febbraio-aprile 2020. Questo suggerisce come l'uso dell'azitromicina sia rimasto correlato alla propria indicazione d'uso con probabili picchi stagionali caratteristici dei farmaci antimicrobici.

Tabella 2.2. Categorie utilizzate per il trattamento del COVID-19 e/o associati a studi sperimentali attraverso il canale della territoriale (farmaceutica convenzionata + DPC), delta assoluto, delta relativo e p-value calcolato sul delta assoluto tra i consumi pro-capite die per 10.000 abitanti tra il periodo pre e post COVID-19

Categoria	Categorie/ Sostanze	Periodo PRE COVID-19		media pre	Periodo POST COVID-19		media post	Confronto		
		Confezioni x 10.000 ab die			Confezioni x 10.000 ab die			delta assoluto pre-post (*)	delta relativo pre-post	p - value
		gen- 20	feb- 20	mar- 20	apr- 20					
idrossiclorochina	Antimalarici	0,72	0,69	0,70	0,93	0,97	0,95	0,25	35,15	0,001
colchicina	Altri immuno- soppressori	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,09	-0,00	-1,99	0,957
eparine	Antitrombotici	3,27	3,46	3,36	2,95	2,72	2,83	-0,53	-15,73	0,015
azitromicina	Antibiotici	3,53	3,54	3,54	3,08	2,27	2,67	-0,86	-24,39	0,057

(*) in ordine decrescente

3. FORNITURA DI FARMACI NEI PRIMI 5 MESI DEL 2020 NEL CANALE DEGLI ACQUISTI PRIVATI IN FARMACIA

La Sezione 3 è dedicata all'analisi dei farmaci acquisiti dalle farmacie territoriali (pubbliche e private) per l'erogazione in regime privato ovvero a carico del cittadino. Le categorie elencate ricomprendono farmaci di classe C e il principio attivo idrossiclorochina che, pur essendo un farmaco in classe A, potrebbe essere erogato direttamente al paziente a proprio carico.

Come si può notare dai dati riportati nella Tabella 3.1, le categorie o i principi attivi per cui le farmacie pubbliche o private si sono approvvigionate maggiormente in modo significativo, in vista di erogazioni dirette ai pazienti, sono state: idrossiclorochina, farmaci a base di acido ascorbico (vitamina C), ansiolitici per uso non parenterale e prodotti a base di vitamina D e analoghi, quest'ultimo tuttavia non significativo.

Di contro le categorie e principi attivi per i quali le farmacie si sono approvvigionate meno sono: antiinfiammatori non steroidei e antipiretici.

Si ricorda che il dato relativo all'idrossiclorochina comprende sia la quota che è stata erogata con ricetta rossa (Tabella 2.2) sia una quota eccedente. Da questa analisi correlata emerge come nel periodo gennaio-febbraio 2020 l'approvvigionamento si è mantenuto ai livelli previsti per l'erogazione tramite ricetta rossa; nel periodo successivo le farmacie si sono approvvigionate di una quota maggiore, con un picco ad aprile 2020 che ha fatto registrare, rispetto al mese di marzo 2020, un incremento in termini di confezioni di più del doppio rispetto alla media dei tre mesi pre COVID-19. Anche a maggio l'aumento è confermato: questo andamento fa supporre che gli approvvigionamenti siano stati realmente erogati ai cittadini. Inoltre, il confronto tra i mesi di aprile e maggio, confrontando i dati relativi all'idrossiclorochina delle tabelle 2.2 e 3.1, fa desumere che il differenziale sia attribuibile alla vendita in regime privato.

I farmaci contenenti acido ascorbico (vitamina C) autorizzati con indicazione negli stati carenziali di tale vitamina, sono prodotti OTC (da banco, letteralmente *over the counter*) in classe C, quindi erogabili senza ricetta medica. Molte notizie che si sono susseguite nel corso del periodo pandemico hanno attribuito all'acido ascorbico ad alte dosi proprietà curative e preventive contro il COVID-19. Tali informazioni erano correlate alla somministrazione parenterale della vitamina C nell'ambito di alcuni studi in corso in Cina e probabilmente spiegano anche questo incremento nell'approvvigionamento di prodotti nel canale delle farmacie territoriali, che raggiunge un picco proprio a marzo 2020.

Gli ansiolitici e ipnoinduttori benzodiazepinici per uso orale possono essere dispensati direttamente con ricetta ripetibile a carico del cittadino (classe C). Rappresentano i prodotti per i quali le farmacie si sono approvvigionate maggiormente dopo i prodotti a base di acido ascorbico. Anche in questo caso, come prevedibile, approvvigionamenti maggiori si sono registrati nel mese di marzo 2020 (in corrispondenza del *lockdown*). Gli approvvigionamenti

si sono ridotti nei mesi successivi di aprile e maggio, riportando la media ad un valore comunque significativo in termini di incremento. In analogia a quanto riportato nella sezione 2, anche per gli ansiolitici un monitoraggio dei consumi a lungo termine potrà suggerire l'eventuale impatto psicologico che il periodo pandemico ha avuto sulla popolazione.

Nel corso della pandemia sono state diffuse notizie correlate anche alla possibile utilità dell'integrazione di vitamina D nei pazienti con COVID-19 in combinazione con altri farmaci, per ridurre i rischi di infezioni acute delle vie respiratorie e per il trattamento di due sintomi tipici del COVID-19: l'anosmia e l'ageusia, ossia rispettivamente la perdita dell'olfatto e del gusto lamentati da più pazienti. L'incremento maggiore, in termini di approvvigionamento da parte delle farmacie di prodotti a base di vitamina D, si è registrato nel periodo febbraio-marzo 2020, per poi subire un rimbalzo nei mesi successivi che ha ricondotto i valori nella media; tali variazioni di approvvigionamento risultano non significative.

Va ricordato che, sia nel caso della vitamina C che della vitamina D, il Ministero della Salute ha specificato tramite il proprio sito che non ci sono evidenze a supporto di un loro impiego per il trattamento del COVID-19.

Relativamente agli inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, tadalafil, ecc.) si nota una marcata riduzione negli acquisti in corrispondenza del *lockdown*. Tale contrazione è confermata anche nel mese di aprile ed è complessivamente una riduzione significativa se si confronta il periodo pre- COVID con il periodo post.

Considerata l'indicazione principale delle molecole afferenti a questa categoria, ovvero la disfunzione erettile, tale riduzione potrebbe essere ricondotta ad una modifica nei comportamenti abituali con conseguente riduzione nel ricorso a questi farmaci in corrispondenza della quarantena.

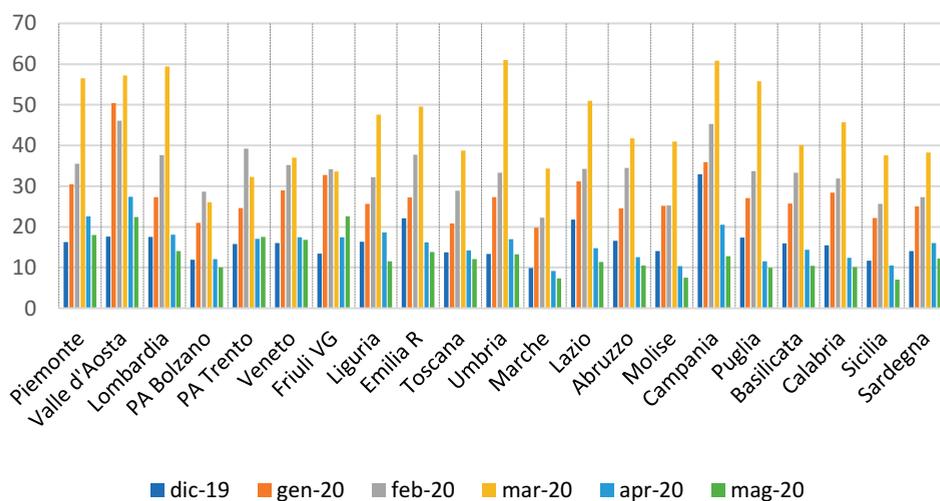
Tabella 3.1. Categorie di farmaci acquistati dalle farmacie pubbliche e private per acquisto privato, delta assoluto, delta relativo e p-value calcolato sul delta assoluto tra i consumi pro-capite die per 10.000 abitanti tra il periodo pre e post COVID-19

Categoria	Periodo PRE COVID-19				Periodo POST COVID-19				Confronto		
	Confezioni x 10.000 ab die			media pre	Confezioni x 10.000 ab die			media post	delta assoluto pre- post (*)	delta relativo pre- post	p - value
	dic- 19	gen- 20	feb- 20		mar- 20	apr- 20	mag- 20				
Ansiolitici	19,74	25,81	24,10	23,22	27,50	23,06	21,75	24,11	0,89	3,83	0,000
Idrossicloro- china	0,60	0,72	0,72	0,68	1,42	1,78	1,12	1,44	0,76	111,84	0,000
Vitamina D e analoghi	13,04	17,41	17,68	16,05	18,27	16,02	15,26	16,51	0,47	2,91	0,003
Acido ascorbico	0,11	0,14	0,23	0,16	0,59	0,04	0,02	0,21	0,05	34,12	0,001
FANS e antipiretici	0,10	0,15	0,16	0,14	0,13	0,05	0,05	0,08	-0,06	-42,67	0,000
Inibitori della fosfodiesterasi	2,62	3,09	2,67	2,79	1,92	1,37	1,96	1,75	-1,04	-37,38	0,000
Antipiretici	26,17	37,12	44,84	36,04	59,40	20,10	15,31	31,61	-4,44	-12,31	0,000
FANS	27,28	36,86	40,04	34,72	35,43	25,89	23,67	28,33	-6,39	-18,41	0,000

(*) in ordine decrescente di delta assoluto

Nella Figura 3.1 è riportato l'acquisto del principio attivo paracetamolo nel periodo di interesse (dicembre 2019 – maggio 2020), in termini di confezioni per 10.000 abitanti die registrati per i farmaci acquistati dalle farmacie pubbliche e private. Come espresso anche nel paragrafo "Fonte dati e metodologia", la popolazione di riferimento utilizzata in relazione alle regioni è quella pesata per la popolazione delle stesse. In tutte le regioni italiane il valore più elevato di acquisto di paracetamolo si rileva nel mese di marzo 2020 in corrispondenza del picco epidemico e dell'inizio del periodo di *lockdown*.

Figura 3.1. Consumi di paracetamolo movimentati da parte delle farmacie acquistati dalle farmacie pubbliche e private, confezioni per 10.000 abitanti die



RIFERIMENTI

- Wang T. et al. *Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19*. Lancet 2020; 395: e52.
- Sorveglianza integrata COVID-19: i principali dati nazionali. Disponibili al link <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>.
- Misure transitorie relative alla proroga dei piani terapeutici AIFA in tema di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19 – Notizia pubblicata sul sito dell'AIFA l'11 marzo 2020.
- Proroga della compilazione dei Registri di monitoraggio AIFA – Notizia pubblicata sul sito dell'AIFA il 12 marzo 2020.
- Ordinanza del Capo della Protezione Civile del 19 marzo 2020 sulle modalità alternative al promemoria cartaceo per limitare gli accessi presso gli studi dei medici del SSN.
- Decreto Interministeriale del 25 marzo 2020 “*Estensione della dematerializzazione delle ricette e dei piani terapeutici e modalità alternative al promemoria cartaceo della ricetta elettronica*”.
- Nota MEF-MdS del 6 maggio 2020 “*Art. 50 della legge 326/2003 - attivazione ricetta dematerializzata ai sensi del decreto 2 novembre 2011 per i medici SASN*”.
- Nota MEF-MdS del 14 maggio 2020 “*Prescrizioni di medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope con ricetta dematerializzata*”.
- Hoffman et al. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Cell Volume 181, Issue 2, 16 April 2020, Pages 271-280.e8.
- Precisazioni AIFA su Malattia da coronavirus COVID-19 ed utilizzo di ACE-INIBITORI E SARTANI. 17 marzo 2020
- Documento Informativo della Società Italiana di Farmacologia “*Uso di Ace-Inibitori/Sartani ed infezione da COVID-19*” pubblicato su sito SIF 13 marzo 2020.
- *Keep mental health in mind* Editorial_ Nat Med . 2020 May;26(5):631.
- Yao H. et al. *Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic*. Lancet Psychiatry 2020;7:e21.
- Brooks SK et al. *The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence*. Lancet 2020;395:912–20.
- *Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science* [Lancet Psychiatry](https://www.thelancet.com/journal/S0140673620319120). 2020 Jun; 7(6): 547–560.
- Elaine W Yu et al. *Osteoporosis Management in the Era of COVID-19* J Bone Miner Res. 2020 May 26: 10.1002/jbmr.4049.
- Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19 e relative modalità di prescrizione <https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19>.

- Sperimentazioni cliniche COVID-19 AIFA
[https://www.AIFA.gov.it/sperimentazioni-cliniche-COVID-19.](https://www.AIFA.gov.it/sperimentazioni-cliniche-COVID-19)
- Banca Dati Stampati AIFA: Riassunto caratteristiche dei prodotti medicinali a base dei principi attivi presi in esame
[https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco.](https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco)
- Ministero della Salute su Vitamina C e D
<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5387&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>
- Anitra C. Carr "A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19" Crit Care. 2020; 24: 133 _ 2020 Apr 7.
- Banca Dati dei Trial Clinici in corso
www.clinicaltrials.gov

APPENDICE: ELENCO DELLE CATEGORIE TERAPEUTICHE UTILIZZATE

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Acido ascorbico	
Acido ascorbico	acido ascorbico
Altri antivirali	
Altri antivirali iniettivi	aciclovir, cidofovir, ganciclovir
Altri antivirali non iniettivi	aciclovir, brivudina, famciclovir, oseltamivir, valaciclovir, valganciclovir, zanamivir
Altri immunosoppressori	
anakinra	anakinra
baricitinib	baricitinib
canakinumab	canakinumab
colchicina	colchicina
ruxolitinib	ruxolitinib
tofacitinib	tofacitinib
Anestestici generali	
Anestestici generali iniettivi	alfentanile, fentanil, ketamina, propofol, remifentanil, sufentanil
Anestestici generali non iniettivi	desflurano, isoflurano, propofol, sevoflurano
Anestestici locali	
Anestestici locali iniettivi	articaina/adrenalina, bupivacaina, bupivacaina/adrenalina, cetrimonio/lidocaina, levobupivacaina, lidocaina, mepivacaina, prilocaina, ropivacaina
Ansiolitici	
Ansiolitici iniettivi	delorazepam, diazepam, lorazepam
Ansiolitici non iniettivi	alprazolam, bromazepam, clobazam, clorazepato, clordiazepossido, clotiazepam, delorazepam, diazepam, etizolam, ketazolam, lorazepam, nordazepam, oxazepam, pinazepam, prazepam
Antiaggreganti	
Antiaggreganti piastrinici esclusi gli inibitori P2Y12	acido acetilsalicilico/magnesio idrossido/algeldrato, cilostazolo, dipiridamolo, dipiridamolo/acido acetilsalicilico, eprosteno, iloprost, indobufene, picotamide, selexipag, sulfpirazone, treprostinil
Inibitori del recettore piastrinico P2Y12	cangrelor, clopidogrel, prasugrel, ticlopidina
Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa	abciximab, eptifibatide, tirofiban
Ticagrelor	ticagrelor
Antibiotici (segue)	
Altre cefalosporine e penemi	ceftarolina, ceftobiprolo, ceftolozano/tazobactam
Altri antibatterici	clofoctolo, daptomicina, fosfomicina, linezolid, tedizolid fosfato
altri chinolonici	acido pipemidico
Amfenicoli	cloramfenicolo, tiamfenicolo
Aminoglicosidi	amikacina, gentamicina, netilmicina, tobramicina
Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi)	amoxicillina/acido clavulanico, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam
Azitromicina	azitromicina
Carbapenemi	ertapenem, imipenem/cilastatina, meropenem
Cefalosporine di I generazione	cefalexina, cefazolina
Cefalosporine di II generazione	cefaclor, cefmetazolo, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima
Cefalosporine di III generazione	avibactam/ceftazidima, cefditoren, cefixima, cefodizima, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftriaxone
Cefalosporine di IV generazione	cefepime
Derivati imidazolici	metronidazolo
Derivati nitrofurantici	nitrofurantoina

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Antibiotici (continua)	
Fluorochinolonic	ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina
Glicopeptidi	dalbavancina, teicoplanina, vancomicina
Macrolidi e Lincosamidi	azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, josamicina, lincomicina, miocamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina
Monobattami	aztreonam
Penicilline ad ampio spettro	amoxicillina, ampicillina, bacampicillina, piperacillina
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	flucloxacillina, oxacillina sodica
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	benzilpenicillina, benzilpenicillina benzatinica
Polimixina	colistimetato
Sulfonamidi da sole e in associazione	sulfadiazina, trimetoprim/sulfametoxazolo
Tetracicline	doxiciclina, limeciclina (tetraciclina-levo-metilenlisina), minociclina, tetraciclina, tigeciclina
Anticoagulanti	
Antagonisti della vitamina K	acenocumarolo, warfarin
Antitrombotico	alteplasi, argatroban, bivalirudina, defibrotide, proteina c umana, tenecteplase, urochinasi
EBPM	bemiparina sodica, dalteparina sodica, enoxaparina, nadroparina calcica, parnaparina
Eparina ed eparinoidi	antitrombina iii, dermatan sodio solfato, eparina, sulodexide
Fondaparinux	fondaparinux
NAO	apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban
Antidepressivi	
Altri antidepressivi	mianserina, mirtazapina, oxiptriano, trazodone
Antidepressivi SNRI	duloxetina, venlafaxina
Antidepressivi SSRI	citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
Antidepressivi triciclici	amitriptilina, clomipramina, dosulepina, maprotilina, nortriptilina, trimipramina
Bupropione	bupropione
MASSA (ago melatoninergici)	agomelatina
NARI (inibitori della ricaptazione della NA)	reboxetina
SMS (modulatori della serotonina e stimolatori)	vortioxetine
Antidiabetici (segue)	
Acarbosio	acarbosio
Analoghi del GLP-1 (Glucagon-like one)	dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide
Gliofozine (inibitori SGLT2) da sole	canagliflozin, empagliflozin
Gliofozine associate alla metformina	canagliflozin/metformina, dapagliflozin/metformina, empagliflozin/metformina
Gliptine (inibitori della DPP-4) da sole	alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione	alogliptin/metformina, alogliptin/pioglitazone, dapagliflozin/saxagliptin, linagliptin/empagliflozin, linagliptin/metformina, saxagliptin/metformina, sitagliptin/metformina, vildagliptin/metformina
Insuline associate	insulina degludec/liraglutide, insulina glargine/lixisenatide
Insuline fast acting	insulina aspart, insulina glulisina, insulina lispro, insulina umana da dna ricombinante

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Antidiabetici (continua)	
Insuline intermedie acting	insulina lispro, insulina umana isofano da dna ricombinante
Metformina da sola e in associazione	metformina, metformina/glibenclamide
Pioglitazone da solo e in associazione	pioglitazone, pioglitazone/glimepiride, pioglitazone/metformina
Repaglinide	repaglinide
Sulfanilurea da sole	glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone
Antidoti	
Antidoti iniettivi	acetilcisteina, acido edetico, blu di metilene, flumazenil, glutatione, idarucizumab, idrossocobalamina, naloxone, pralidoxima metilsolfato, protamina, sugammadex, tiosolfato
Antidoti non iniettivi	ipecacuana
Antiemetici	
Antiemetici iniettivi	aprepitant, granisetron, ondansetron, palonosetron, scopolamina, tropisetron
Antiemetici non iniettivi	aprepitant, dimenidrinato, granisetron, ondansetron, palonosetron/netupitant, proclorperazina
Antiemorragici	
Antiemorragici iniettivi	acido tranexamico, alfa 1 antitripsina umana, fitomenadione, gagesato mesilato
Antiemorragici non iniettivi	acido tranexamico, fitomenadione
Antiepilettici	
Altri antiepilettici	brivaracetam, felbamato, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, retigabina, stiripentol, sultiame, topiramato, zonisamide
Barbiturici e derivati	fenobarbitale, primidone
Derivati benzodiazepinici	clonazepam
Derivati carbossamide	carbamazepina, eslicarbazepine, oxcarbazepina, rufinamide
Derivati degli acidi grassi - acido valproico e derivati	acido valproico, valpromide
Derivati degli acidi grassi da soli e in associazione	buxamina, buxamina/fenobarbital/fenitoina, tiagabina, vigabatrin
Derivati della succinimide	etosuccimide
Fenitoina da sola o in associazione	fenitoina sodica, fenitoina/metilfenobarbital
Antimicotici	
Antimicotici iniettivi	amfotericina b, anidulafungina, caspofungin, flucitosina, fluconazolo, isavuconazolo, micafungin, voriconazolo
Antimicotici non iniettivi	fluconazolo, isavuconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, miconazolo, posaconazolo, voriconazolo
Antiipertensivi (segue)	
ACE inibitori	benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, zofenopril
ACE inibitori e diur. (ass)	benazepril/idroclorotiazide, captopril/idroclorotiazide, cilazapril/idroclorotiazide, delapril/indapamide, enalapril/idroclorotiazide, fosinopril/idroclorotiazide, lisinopril/idroclorotiazide, moexipril/idroclorotiazide, perindopril/indapamide, quinapril/idroclorotiazide, ramipril/idroclorotiazide, zofenopril/idroclorotiazide
ACE inibitori, altre associazioni	bisoprololo/perindopril, perindopril/indapamide/amlopidina
ACE-inibitori e calcio antagonisti (ass)	delapril/manidipina, enalapril/lercanidipina, perindopril/amlopidina, ramipril/amlopidina, ramipril/felodipina
Agonisti alfa-2 adrenergici	metildopa
Agonisti dei recettori imidazolinici	clonidina, moxonidina
Alfabloccanti	doxazosin, terazosina, urapidil

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Antiipertensivi (continua)	
Aliskiren da solo o in associazione	aliskiren, aliskiren/idroclorotiazide
Angio II antag. e diuretici (ass)	candesartan/idroclorotiazide, eprosartan/idroclorotiazide, irbesartan/idroclorotiazide, losartan/idroclorotiazide, olmesartan medoxomil/idroclorotiazide, telmisartan/idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide
Angiotensina II antag e inibitore della niprilisina	sacubitril/valsartan
Angiotensina II antag.	candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan medoxomil, telmisartan, valsartan
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass)	candesartan/amlodipina, olmesartan medoxomil/amlodipina
Beta bloccanti	acebutololo, atenololo, betaxololo, bisoprololo, carvedilolo, celiprololo, esmololo, labetalolo, metoprololo, nadololo, nebivololo, pindololo, propranololo, sotalolo, timololo
Beta bloccanti e diuretici (ass)	atenololo/clortalidone, bisoprololo/idroclorotiazide, nebivololo/idroclorotiazide
Calcio antagonisti (diidro.)	amlodipina, barnidipina, clevidipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina
Calcio antagonisti (non diidro.)	diltiazem, verapamil
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio	acido etacrinico, furosemide, furosemide/triamterene, piretanide, torasemide
Diuretici risparmiatori del potassio	canrenone, eplerenone, potassio canrenoato, spironolattone
Farmaci agenti sulla muscolatura arteriolare	minoxidil, nitroprussiato
Tiazidici e simili (incluse ass.)	clortalidone, idroclorotiazide, indapamide, metolazone, potassio canrenoato/butizide, spironolattone/idroclorotiazide
Antipiretici	
altri analgesici e antipiretici	delta-9-tetraidrocannabinolo/cannabidiolo, metossiflurano, viminolo, ziconotide
altri antipiretici - acido salicilico e derivati	acido acetilsalicilico
altri antipiretici - anilidi	paracetamolo, paracetamolo in associazione
altri antipiretici - pirazoloni	metamizolo, oxolamina/propifenazone, propifenazone/butalbital/cafeina
Antipiretici iniettivi	acido acetilsalicilico, delta-9-tetraidrocannabinolo/cannabidiolo, metamizolo, paracetamolo, ziconotide
Antipiretici non iniettivi	acido acetilsalicilico, metamizolo, oxolamina/propifenazone, paracetamolo, paracetamolo in associazione, propifenazone/butalbital/cafeina, viminolo
Antipsicotici	
Antipsicotici atipici e altri	amisulpride, aripirazolo, asenapina, cariprazina, clozapina, lurasidone, olanzapina, paliperidone, quetiapina, risperidone, ziprasidone
Antipsicotici tipici	aloperidolo, bromperidolo, clorpromazina, clotiapina, droperidolo, flufenazina, levomepromazina, litio, loxapina, perfenazina, periciazina, pimozide, promazina, sulpiride, tiapride, trifluoperazina, zuclopentixolo
Antivirali	
darunavir/cobicistat	darunavir/cobicistat
lopinavir/ritonavir	lopinavir/ritonavir

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Antivirali anti-HCV	
Altri antivirali HCV	dasabuvir, sofosbuvir
Antivirali anti-HCV in combinazione	elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir/ritonavir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
Nucleosidi e nucleotidi escl. Inibitori della trascrittasi inversa	ribavirina
Antivirali anti-HIV	
Altri antivirali anti-HIV	enfuvirtide, maraviroc
Antivirali anti-HIV in regimi coformulati	abacavir/lamivudina, abacavir/lamivudina/zidovudina, bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide, cobicistat/darunavir/emtricitabina/tenofovir alafenamide, dolutegravir/abacavir/lamivudina, dolutegravir/rilpivirina, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil, emtricitabina/tenofovir disoproxil, emtricitabina/tenofovir disoproxil/tenofovir emtricitabina/tenofovir disoproxil/elvitegravir/cobicistat, lamivudina/zidovudina
Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici e nucleotidici	abacavir, adefovir dipivoxil, didanosina, emtricitabina, emtricitabina/tenofovir alafenamide, entecavir, lamivudina, stavudina, telbivudina, tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, zidovudina
Inibitori delle integrasi	dolutegravir, raltegravir
Inibitori delle proteasi da soli e in associazione	atazanavir, atazanavir/cobicistat, darunavir, darunavir/cobicistat, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	doravirina, efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina
Asma e BPCO	
Anticorpi monoclonali	benralizumab, mepolizumab, omalizumab
Antileucotrieni (LTRA)	montelukast
Broncodilatatori teofillinici	ambroxolo acefillinato, aminofillina, bamifillina, diprofillina, doxofillina, teofillina
Cromoni	acido cromoglicico, nedocromile sodico
ICS	beclometasone, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone
Inibitore PDE-4	roflumilast
LABA	clenbuterolo, formoterolo, olodaterolo, salmeterolo
LABA+ICS	beclometasone/formoterolo, budesonide/formoterolo, fluticasone/formoterolo, salmeterolo/fluticasone
LABA+LAMA	aclidinio/formoterolo, indacaterolo/glicopirronio, olodaterolo/tiotropio, umeclidinio/vilanterolo
LAMA	aclidinio, glicopirronio, tiotropio, umeclidinio
LAMA+LABA+ICS	glicopirronio/beclometasone/formoterolo, vilanterolo/fluticasone/umeclidinio
SABA	fenoterolo, salbutamolo
SABA+ICS	beclometasone/salbutamolo, salbutamolo/flunisolide
SABA+SAMA	fenoterolo/ipratropio, salbutamolo/ipratropio
SAMA	ipratropio, oxitropio
Ultra-LABA	indacaterolo
Ultra-LABA+ICS	fluticasone furoato/vilanterolo

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Benzodiazepine	
Ansiolitici	alprazolam, bromazepam, clobazam, clorazepato, clordiazepossido, clotiazepam, delorazepam, diazepam, etizolam, ketazolam, lorazepam, nordazepam, oxazepam, pinazepam, prazepam
Ipnotici	brotizolam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam
Sedativi	zaleplon, zolpidem, zopiclone
Contraccettivi di emergenza	
Contraccettivi di emergenza	etinilestradiolo/etonogestrel, levonorgestrel, ulipristal
Cortisonici	
Cortisonici iniettivi	betametasone, idrocortisone, metilprednisolone, triamcinolone
Cortisonici iniettivi	desametasone
Curari	
Curari iniettivi	atracurio, cisatracurio, mivacurio cloruro, rocuronio, suxametonio, vecuronio
Eparine	
eparine	antitrombina iii, bemiparina sodica, dalteparina sodica, enoxaparina, eparina, mesoglicano, nadroparina calcica, parnaparina, sulodexide
Fans	
FANS iniettivi	diclofenac, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketorolac, meloxicam, parecoxib, piroxicam
FANS non iniettivi	aceclofenac, acido niflumico, acido tiaprofenico, amtolmetina guacile, celecoxib, cinnoxiam, condroitin solfato, dexibuprofene, dexketoprofene, diacereina, diclofenac, diclofenac/misoprostolo, esomeprazolo/naprossene, etoricoxib, flurbiprofene, glucosamina, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketoprofene/sucralfato, ketorolac, lornoxicam, meloxicam, morniflumato, nabumetone, naproxene, nimesulide, oxaprozina, piroxicam, proglumetacina, tenoxicam
Fans e antipiretici	
Fans e antipiretici iniettivi	diclofenac
Fans e antipiretici non iniettivi	acido acetilsalicilico/acido ascorbico, diclofenac, glucosamina, ibuprofene, ketoprofene, morniflumato, naproxene, oxolamina/propifenazone, paracetamolo, paracetamolo in associazione
Farmaci antidemenza	
Altri farmaci antidemenza	memantina
Anticolinesterasici	donepezil, galantamina, rivastigmina
Farmaci anti-parkinson	
Amantadina	amantadina
COMT inibitori	entacapone, opicapone, tolcapone
DOPA-derivati agonisti	levodopa/benserazide, levodopa/carbidopa/entacapone, melevodopa/carbidopa
Dopamino-agonisti	apomorfina, bromocriptina, cabergolina, pramipexolo, ropinirolo, rotigotina
MAO inibitori	rasagilina, safinamide, selegilina
Farmaci oncologici (continua)	
Anticorpi monoclonali	bevacizumab, blinatumomab, brentuximab vedotin, cetuximab, daratumumab, elotuzumab, ipilimumab, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, olaratumab, panitumumab, pembrolizumab, pertuzumab, ramucirumab, rituximab, trastuzumab, trastuzumab emtansine

CATEGORIE TERAPEUTICHE	PRINCIPI ATTIVI
Farmaci oncologici (segue)	
Antineoplastici citostatici - agenti alchilanti	bendamustina, busulfano, carmustina, ciclofosfamide, clorambucile, dacarbazina, fotemustina, ifosfamide, melfalan, pipobromano, temozolomide, tiotepa
Antineoplastici citostatici - antimetaboliti	acido salicilico/fluorouracile, azacitidina, capecitabina, citarabina, cladribina, clofarabina, decitabina, fludarabina, fluorouracile, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tegafur/gimeracil/oteracil, tioguanina, trifluridina/tipiracil
Antineoplastici citostatici - Citostatici - Altri	acido 5-aminolevulinico, acido arsenioso, aflibercept, anagrelide, bexarotene, bortezomib, carfilzomib, eribulina, estramustina, idelalisib, idrossicarbamide, irinotecan, metilaminolevulinato cloridrato, mitotano, olaparib, pegaspargase, pentostatina, procarbазina, topotecan, tretinoina, venetoclax, vismodegib
Antineoplastici citostatici - Composti del platino	carboplatino, cisplatino, oxaliplatino
Antineoplastici citotossici - Antibiotici citotossici-antracicline e sostanze correlate	daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrone, pixantrone
Antineoplastici citotossici - Antibiotici citotossici -altri	bleomicina, dactinomicina, mitomicina
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - altri	etoposide, trabectedina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - taxani	cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel

