

L'uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale
Anno 2020



L'uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale
Anno 2020



Prima edizione: luglio 2021

© Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Progetto grafico:

Ufficio Stampa e della Comunicazione (AIFA)

Impaginazione:

Doppiosegno snc - Roma

www.doppiosegno.com

Stampato in Italia da Ediguida Srl

Via Pietro Nenni 6

84013 Cava de' Tirreni (SA)

La riproduzione e la divulgazione dei contenuti
del presente Rapporto sono consentite
fatti salvi la citazione della fonte
ed il rispetto dell'integrità dei dati utilizzati

Citare il rapporto come segue:

“Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali.
L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2020.
Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021”

*“The Medicines Utilisation Monitoring Centre.
National Report on Medicines use in Italy. Year 2020.
Rome: Italian Medicines Agency, 2021”*

Foto a pagina VI:

Filomena Fortinguerra, *Roma in lockdown, 18 marzo 2020*

ISBN 979-12-80335-13-5

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

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Direttore Generale:

Nicola Magrini

Gruppo di lavoro del presente Rapporto

COORDINAMENTO:

*Agnese Cangini, Filomena Fortinguerra, Andrea Pierantozzi, Simona Zito,
Francesco Trotta, Giuseppe Traversa – Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
Roberto Da Cas – Istituto Superiore di Sanità*

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO:

Domenico Caiazza, Eleonora Capannini, Antonio La Greca, Marzia Petrelli, Giovanni Polimeni, Maria Paola Trotta

UFFICIO MONITORAGGIO DELLA SPESA FARMACEUTICA E RAPPORTI CON LE REGIONI:

*Agnese Cangini, Aurora Di Filippo, Filomena Fortinguerra, Ramon Frulio, Francesca Gallinella,
Maria Alessandra Guerrizio, Mariarosaria Italiano, Marco Marinelli, Roberto Marini, Federica Milozzi,
Serena Perna, Andrea Pierantozzi, Linda Pierattini, Emanuela Pieroni, Matteo Sacconi, Daniela Settesoldi,
Francesco Trotta, Simona Zito*

SETTORE INFORMATION COMMUNICATION TECHNOLOGY (ICT):

Andrea Fabrizi, Marco Fontanella, Giuliano Pistolesi, Maurizio Trapanese

UFFICIO REGISTRI DI MONITORAGGIO:

*Valeria Angelini, Giorgia Bartoccioni, Alessia Cirilli, Simone Celant, Antonietta Colatrella, Susanna Di Segni,
Pier Paolo Olimpieri, Daniele Ricagni, Pierluigi Russo, Valentina Summa, Luca Tomassini*

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS)

CENTRO NAZIONALE PER LA RICERCA E LA VALUTAZIONE PRECLINICA E CLINICA DEI FARMACI

Roberto Da Cas, Ilaria Ippoliti, Paola Ruggeri

MINISTERO DELLA SALUTE

DIREZIONE GENERALE DEL SISTEMA INFORMATIVO E STATISTICO SANITARIO

Claudia Biffoli, Chiara Brutti

MINISTERO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE

DIPARTIMENTO RAGIONERIA GENERALE DELLO STATO - IGESPEP

Luciana Patrizi, Antonietta Cavallo, Sara Guerrini, Marco Martino

SOGEI - SOCIETÀ GENERALE D'INFORMATICA S.P.A.

Silvio Andreoli, Stefania Chiapparino, Cinzia Friguglietti, Donato Sanson

Per l'analisi sull'appropriatezza prescrittiva:

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE (SIMG)

*Claudio Cricelli, Alessandro Rossi, Pierangelo Lora Aprile, Gerardo Medea, Ignazio Grattagliano, Raffaella Michieli,
Francesco Paolo Lombardo, Damiano Parretti, Francesco Lapi, Ettore Marconi, Iacopo Cricelli*

Per la revisione critica delle categorie terapeutiche:

*Emilio Maestri (AUSL Reggio Emilia), Pier Mannuccio Mannucci (Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore
Policlinico, Milano), Giampiero Mazzaglia (Università di Milano Bicocca), Francesco Perrone (Istituto Nazionale Tumori,
Napoli), Evelina Tacconelli (Dipartimento Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona), Nicola Vanacore (ISS)*

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia: Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS);

Federfarma e Assofarm per aver fornito i dati di prescrizione farmaceutica convenzionata;

Farmadati per aver contribuito all'anagrafica delle specialità medicinali;

Maria Luisa Scattoni (ISS) per aver revisionato la sezione sulla prescrizione degli psicofarmaci in pediatria;

Giovanni Affronti, Alice De Corato, Imma Pagano, Sandra Petraglia - Area pre-autorizzazione (AIFA)



Roma in lockdown, 18 marzo 2020

PRESENTAZIONE DEL RAPPORTO OSMED 2020	IX
SINTESI	1
1. CARATTERISTICHE GENERALI DELL'USO DEI FARMACI IN ITALIA	11
1.1 Dati generali di spesa e consumo	13
1.2 Spesa e consumo territoriale dei farmaci	21
1.3 Acquisto dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche	31
1.4 Consumo dei farmaci per età e genere	35
1.5 Utilizzo dei farmaci in età pediatrica	39
1.6 Utilizzo dei farmaci in età geriatrica	64
1.7 Andamento temporale del consumo mensile dei farmaci	67
1.8 Andamento temporale del prezzo dei farmaci	70
1.9 Confronto internazionale	78
2. ANALISI DI DETTAGLIO DELLA SPESA E DEL CONSUMO DEI FARMACI	101
2.1 Farmaci a brevetto scaduto e biosimilari	103
2.2 Farmaci di classe C rimborsati dal SSN	140
2.3 Distribuzione diretta e per conto	151
2.4 Assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale	168
2.5 Rimborso di farmaci extra tariffa	176
2.6 Consumo di farmaci a carico del cittadino	179
3. CONSUMI E SPESA PER CLASSE TERAPEUTICA	227
3.1 Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	284
3.1.1 Farmaci oncologici	287
3.1.2 Immunosoppressori e immunomodulatori	295
3.2 Apparato cardiovascolare	302
3.2.1 Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco	305
3.2.2 Farmaci ipolipemizzanti	325
3.2.3 Sindrome coronarica acuta	347
3.3 Apparato gastrointestinale e metabolismo	356
3.3.1 Antidiabetici	359
3.3.2 Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE	373
3.3.3 Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare	385
3.4 Antimicrobici generali per uso sistemico	393
3.4.1 Antibiotici per uso sistemico	396
3.4.2 Antivirali anti-HIV	405
3.4.3 Vaccini	412
3.4.4 Antivirali anti-HCV	419
3.4.5 Antimicotici per uso sistemico	425
3.5 Sangue e organi emopoietici	431
3.5.1 Anticoagulanti	434
3.5.2 Fattori della coagulazione	446
3.5.3 Antiaggreganti	453
3.6 Sistema nervoso centrale	466
3.6.1 Farmaci per la sclerosi multipla	469
3.6.2 Antidepressivi	476

3.6.3 Farmaci per la terapia del dolore	490
3.6.4 Antiepilettici	499
3.6.5 Antipsicotici	508
3.6.6 Farmaci per il Parkinson	516
3.6.7 Antiemeticanti	525
3.6.8 Farmaci antidemenza	534
3.7 Apparato respiratorio	543
3.7.1 Farmaci per asma e BPCO	546
3.7.2 Farmaci per la fibrosi cistica	566
3.8 Apparato muscolo-scheletrico	570
3.8.1 Farmaci per l'osteoporosi	573
3.8.2 Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	590
3.9 Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali e le insuline	598
3.9.1 Farmaci per la tiroide	602
3.10 Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	612
3.10.1 Farmaci per i disturbi genito-urinari	615
3.11 Organi di senso	627
3.11.1 Farmaci per i disturbi oculari	629
3.12 Vari	636
3.12.1 Mezzi di contrasto	639
3.12.2 Radiofarmaci	645
3.13 Farmaci dermatologici	652
3.14 Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche	654
3.15 Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19	661
4. REGISTRI DI MONITORAGGIO E ACCORDI DI RIMBORSABILITÀ CONDIZIONATA	667
4.1 Registri di monitoraggio dei farmaci	669
4.2 Impatto finanziario degli accordi di rimborsabilità condizionata	703
5. FARMACI INNOVATIVI E FARMACI ORFANI	717
5.1. Farmaci innovativi	719
5.2. Farmaci orfani	731
APPENDICE 1. REGOLAMENTAZIONE DELL'ASSISTENZA FARMACEUTICA IN ITALIA	751
1. Principali provvedimenti emanati nel 2020	753
2. Rimborsabilità dei farmaci e regime di fornitura	762
3. Margini della distribuzione e sconti a beneficio del SSN	766
4. Compartecipazione	767
5. Prezzo dei farmaci	774
6. Note AIFA per l'uso appropriato dei farmaci	776
APPENDICE 2. FONTE DEI DATI E METODI	781
1. Dati di spesa e consumo dei farmaci	783
2. Sistemi di classificazione	787
3. Popolazione nazionale e standardizzazione della popolazione delle Regioni	788
4. Indicatori e misure di utilizzazione dei farmaci	790
APPENDICE 3. ELENCO DELLE CATEGORIE TERAPEUTICHE UTILIZZATE NELLA SEZIONE 3	803

Presentazione del Rapporto OsMed 2020

L'uso dei
Farmaci
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2020

L'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) pubblica il 21° *Rapporto Nazionale sull'uso dei Farmaci in Italia* con una descrizione sempre più esaustiva e critica dell'assistenza farmaceutica nel nostro Paese. Il fatto di avere oltrepassato le 800 pagine supera la soglia di leggibilità, ne consegna il ruolo a importante volume di consultazione e spinge a immaginare per il futuro nuovi formati secondo la formula "*paper short, online long*".

Un'importante novità da sottolineare riguarda il coinvolgimento di esperti nelle principali aree terapeutiche, chiamati a fornire una lettura critica dei dati alla luce delle migliori evidenze disponibili per suggerire spunti di riflessione per usi ottimali nonché per nuovi approfondimenti ed analisi.

È stata innovata anche la struttura del *Rapporto*. Tutte le informazioni relative a ogni categoria terapeutica sono state riunite per migliorarne la rappresentazione completa e facilitare la lettura. Per ogni categoria vengono forniti un inquadramento epidemiologico, l'andamento dei consumi e della spesa, l'analisi della variabilità regionale; in alcuni casi sono anche descritti indicatori di esposizione, aderenza e persistenza al trattamento farmacologico nella popolazione, nonché i profili prescrittivi nella Medicina Generale. Infine, vengono forniti alcuni messaggi chiave e gli ambiti di possibile miglioramento dell'appropriatezza d'uso insieme a possibili interventi da attuare.

Considerata l'importanza che rivestono i farmaci biologici a brevetto scaduto, sono stati proposti nuovi approfondimenti sui farmaci biosimilari; in particolare per ciascuna categoria sono stati analizzati l'andamento temporale della penetrazione nel mercato dei biosimilari e il loro impatto sull'efficienza complessiva degli acquisti diretti. Inoltre, considerate le possibili implicazioni sulle dinamiche di prezzo, è stato valutato il livello di concentrazione del mercato dei farmaci biologici a brevetto scaduto.

Ancora, il capitolo sul confronto internazionale è stato arricchito con nuovi approfondimenti su specifiche tipologie di farmaci, quali i farmaci biologici a brevetto scaduto e i farmaci orfani.

Nell'analisi dell'aderenza al trattamento farmacologico, è stato valutato l'andamento rispetto all'anno precedente anche con la finalità di verificare eventuali cambiamenti intervenuti nel periodo pandemico; con la medesima finalità, oltre alla prevalenza, è stata valutata attraverso l'analisi della prescrizione da parte dei Medici di Medicina Generale anche l'incidenza della patologia e la variazione rispetto all'anno precedente.

L'assistenza farmaceutica costituisce una delle parti più rilevanti dell'assistenza sanitaria, sia nei sistemi universalistici come il nostro, sia nei sistemi misti; a tal proposito sono stati forniti maggiori dati di contesto che permettono la lettura integrata della farmaceutica con altri dati sanitari anche di altri Paesi europei.

Il *Rapporto OsMed* non fornisce solo una valutazione della dinamica temporale del consumo e della spesa dei farmaci, ma consente anche di valutare i *pattern* prescrittivi e di intercettare cambiamenti di salute della popolazione tramite l'assistenza farmaceutica, rappresentando uno strumento di informazione e di governance rispetto alla sostenibilità complessiva del nostro SSN.

Il *Rapporto Nazionale OsMed*, sebbene costituisca il pilastro dell'Osservatorio, non è più l'unico strumento di analisi dell'assistenza farmaceutica, ma diventa guida per tutta una serie

di approfondimenti e di altri rapporti su popolazioni speciali, come la salute degli anziani, la salute perinatale, COVID-19 e ambiti attinenti all'organizzazione del SSN/SSR come, ad esempio, le Regioni in piano di rientro.

Ricordiamo, inoltre, la disponibilità dell'OsMed interattivo pubblicato online sul sito dell'AIFA che offre la possibilità di interrogare i dati a diversi livelli di dettaglio. Viene ampliato così l'ambito di utilizzo del *Rapporto* rispondendo a specifiche esigenze informative.

L'OsMed, nel suo complesso, va visto non solo come un importante osservatorio epidemiologico, ma anche come un fondamentale supporto per la governance del SSN e per le Regioni e un valido strumento di ricerca. Un vero patrimonio di AIFA e del SSN messo a disposizione di tutti.

Nicola Magrini
Direttore Generale AIFA

Sintesi

L'uso dei
Farmaci
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2020

Il Rapporto descrive l'uso dei farmaci attraverso i diversi flussi informativi disponibili che consentono di ricomporre l'assistenza farmaceutica in ambito territoriale e ospedaliero, sia a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che tramite l'acquisto privato da parte del cittadino.

Per l'analisi dei consumi in regime di assistenza convenzionata sono stati utilizzati i dati del flusso OsMed, mentre l'analisi dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie è stata condotta utilizzando il flusso della Tracciabilità del Farmaco.

Inoltre, per l'analisi delle prescrizioni per età e genere, di esposizione e per la misurazione degli indicatori di aderenza e persistenza, sono stati analizzati i dati provenienti da tutte le Regioni italiane, raccolti nel flusso informativo delle prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN (Tessera Sanitaria).

Infine, per la valutazione dell'acquisto a carico del cittadino sono stati utilizzati i dati rilevati attraverso il flusso della Tracciabilità del Farmaco relativamente ai farmaci consegnati presso le farmacie territoriali pubbliche e private.

Sezione 1. Caratteristiche generali dell'uso dei farmaci in Italia

La **spesa farmaceutica nazionale** totale (pubblica e privata) è stata nel 2020 pari a 30,5 miliardi di euro, stabile rispetto all'anno precedente; essa rappresenta un'importante componente della spesa sanitaria nazionale che incide per l'1,8% sul Prodotto Interno Lordo (PIL). La **spesa pubblica**, con un valore di 23,4 miliardi, rappresenta il 76,5% della spesa farmaceutica complessiva e il 18,9% della spesa sanitaria pubblica, ed è rimasta pressoché stabile rispetto al 2019 (-0,8%).

Nel 2020 la **spesa farmaceutica territoriale complessiva**, pubblica e privata, è stata pari a 20,5 miliardi di euro con una diminuzione del 2,6% rispetto all'anno precedente. È possibile notare una riduzione sia della spesa territoriale pubblica sia di quella privata.

La **spesa territoriale pubblica**, comprensiva della spesa dei farmaci di classe A erogati in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione diretta e per conto, è stata di 11,9 miliardi di euro, in riduzione del 3,0% in confronto al 2019; tale andamento è stato determinato prevalentemente dalla riduzione della spesa per i farmaci in distribuzione diretta e per conto (-4,9%).

La spesa a carico dei cittadini, comprendente la quota della compartecipazione (ticket regionali e differenza tra il prezzo del medicinale a brevetto scaduto e il prezzo di riferimento) per i medicinali di classe A acquistati privatamente e quella dei farmaci di classe C, ha registrato un totale di 8,7 miliardi di euro con una riduzione del 2,0% rispetto al 2019. Quasi tutte le componenti hanno registrato una riduzione rispetto al 2019, in particolar modo la spesa per automedicazione (-10,8%) e la compartecipazione del cittadino (-6,0%). Al contrario, aumenta la spesa dei farmaci di classe C con ricetta (+6,6%).

Nel 2020 sono state consumate ogni giorno, in regime di assistenza convenzionata, 17 confezioni per ogni cittadino e 993,1 dosi ogni 1000 abitanti, registrando un andamento stabile rispetto all'anno precedente (-0,3%).

Nel complesso dell'assistenza territoriale, comprensiva di quella pubblica e privata, **le confezioni dispensate sono state quasi 2 miliardi**, con una lieve riduzione rispetto all'anno precedente (-1,0%). Considerando i farmaci di classe A, sempre in confronto all'anno precedente,

le confezioni acquistate privatamente dal cittadino aumentano del 13,9%, mentre quelle erogate in distribuzione diretta e per conto si riducono del 9,5%.

Le **principali componenti della variazione della spesa farmaceutica** convenzionata lorda 2020 rispetto all'anno precedente (-2,7%) evidenziano una stabilità dei consumi (-0,3% in termini di DDD), una lieve riduzione dei prezzi medi (-0,7%) e, infine, uno spostamento della prescrizione verso specialità meno costose (effetto mix: -1,6%).

La **Regione con il valore più elevato di spesa lorda pro capite** per i farmaci di classe A-SSN è stata la Campania con 197,3 euro pro capite, mentre il valore più basso si registra nella PA di Bolzano (114,4 euro pro capite), con una differenza tra le due Regioni del 72%. Per quanto concerne i consumi, la Regione con i livelli più elevati è stata la Campania con 1.123,8 DDD/1000 abitanti die, mentre i consumi più bassi si riscontrano nella PA di Bolzano (708,4 DDD/1000 abitanti die).

La **spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche** è stata di circa 13,5 miliardi di euro (222,87 euro pro capite), pressoché stabile sia nella spesa (+0,9%) sia nei consumi (+1,5%) rispetto all'anno precedente.

Le Regioni in cui sono stati riscontrati i valori di spesa più elevati sono state la Campania (256,55 euro pro capite), l'Umbria (251,77 euro pro capite) e la Puglia (248,77 euro pro capite); al contrario, in Valle d'Aosta (163,07 euro pro capite), nella PA di Trento (184,80 euro pro capite) e in Lombardia (186,98 euro pro capite) si rilevano i valori più bassi.

Nel 2020 **poco più di 6 cittadini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci**, con una differenza tra uomini (57,4%) e donne (65,5%). La spesa pro capite e i consumi crescono con l'aumentare dell'età, in particolare la popolazione con più di 64 anni assorbe oltre il 60% della spesa e circa il 70% delle dosi. Le Regioni del Nord registrano una prevalenza inferiore (59,6%) rispetto a Centro (64,8%) e Sud Italia (65,8%).

Nel corso del 2020, **oltre 3,4 milioni di bambini e adolescenti** assistibili (35,7% della popolazione pediatrica generale) hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica raggiungendo il 46,4% nella fascia di età prescolare (1-5 anni), sebbene il numero di prescrizioni e confezioni prescritte sia fortemente ridotto rispetto all'anno precedente (-32,7% e -32,9% rispettivamente). Gli antinfettivi per uso sistemico si confermano i farmaci a maggior consumo, seguiti dai farmaci dell'apparato respiratorio, sebbene per entrambe le categorie sia possibile osservare una riduzione delle prescrizioni rispetto all'anno precedente, verosimilmente per effetto dell'emergenza sanitaria da COVID-19. I farmaci del sistema nervoso centrale si collocano al terzo posto tra i farmaci più prescritti, con un consumo pari al 10,7% del totale, registrando, contrariamente alle precedenti due categorie, un aumento del 4,2% rispetto al 2019.

Nella **popolazione anziana** la spesa media per utilizzatore è stata di 560 euro (601 euro negli uomini e 527 nelle donne) e quasi l'intera popolazione (96%) ha ricevuto nel corso dell'anno almeno una prescrizione farmacologica. Ogni utilizzatore ha consumato in media oltre 3 dosi al giorno, con maggiori livelli negli uomini rispetto alle donne, e assunto 7,3 diverse sostanze, con un valore più basso (5,8 sostanze per utilizzatore) nella fascia di età tra 65 e 69 anni e più elevato (8,4 sostanze per utilizzatore) nella fascia di età pari o superiore agli 85 anni. Per entrambi i generi si è assistito a un progressivo incremento del numero di principi attivi diversi assunti all'aumentare dell'età. Il 65,8% degli utilizzatori di età pari o superiore ai 65 anni

ha ricevuto prescrizioni di almeno 5 diverse sostanze (definizione di politerapia) nel corso dell'anno 2020 e circa un soggetto su 4 (26,1%) ha assunto almeno 10 principi attivi diversi. Valutando l'**andamento temporale del consumo mensile** dei farmaci è evidente il trend di crescita dei farmaci di classe A in regime di assistenza convenzionata e dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche; al contrario, i farmaci di classe C con ricetta mostrano un andamento decrescente.

L'analisi sull'**andamento temporale del prezzo** dei farmaci riporta una riduzione del prezzo medio per confezione e per dose dei farmaci di classe A in regime di assistenza convenzionata e un corrispettivo aumento per i farmaci territoriali di classe C con ricetta. Gli approfondimenti su specifiche molecole di recente scadenza brevettuale mostrano come la scadenza del brevetto sia in grado di incidere sulla riduzione dei prezzi, specialmente nel caso di farmaci acquistati direttamente dalle strutture pubbliche ed erogati in distribuzione diretta e in nome e per conto.

La sezione termina con il **confronto internazionale** in cui si è cercato di valutare l'assistenza farmaceutica italiana rispetto ad altri nove Paesi europei sia per i farmaci distribuiti a livello territoriale che per quelli del canale ospedaliero. Considerando i due diversi canali erogativi, infatti, emerge una profonda diversità nel ricorso a specifiche categorie di farmaci, attribuibile anche alla particolare distribuzione utilizzata in Italia (L. 405/2001). Si evidenzia ancora una bassa incidenza della spesa per i farmaci equivalenti rispetto agli altri Paesi europei, sebbene l'Italia sia al secondo e al primo posto nell'incidenza, rispettivamente, della spesa e del consumo di farmaci biosimilari. Tramite l'indice di Herfindhal-Hirschman sono stati analizzati la penetrazione dei biosimilari e il livello di concentrazione del mercato, per le singole molecole. Nel confronto sui prezzi emerge come l'Italia, considerando sia i farmaci erogati in ambito territoriale sia quelli in ambito ospedaliero, abbia prezzi superiori solo alla Francia, al Portogallo e alla Polonia. Un'ulteriore analisi è stata dedicata alla spesa dei farmaci orfani nel periodo 2018-2020. L'Italia con 25,3 euro pro capite risulta al quinto posto per la spesa di questi farmaci, dopo Francia (31,6 euro), Austria (30,9 euro), Germania (27,8 euro) e Spagna (27,2 euro). La maggior parte dei Paesi ha registrato nel 2020 una riduzione della spesa dei farmaci orfani rispetto all'anno precedente, più marcata per il Belgio con una variazione superiore al 20%.

Sezione 2. Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

Nel 2020 i **farmaci a brevetto scaduto** hanno costituito il 67,6% della spesa e l'84,8% dei consumi in regime di assistenza convenzionata di classe A. La quota percentuale dei farmaci equivalenti, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, ha rappresentato il 20,5% della spesa e il 30,7% dei consumi. La spesa per la compartecipazione per la quota eccedente il prezzo di riferimento dei farmaci a brevetto scaduto (di seguito compartecipazione) è stata pari a 18,07 euro pro capite (circa 1,1 miliardi di euro), rappresentando il 72% della compartecipazione totale del cittadino ed evidenziando un valore pro capite maggiore al Sud e nelle Isole (23,0 euro) rispetto al Centro (19,88) e al Nord (13,88 euro). Da un'analisi di correlazione tra la spesa per compartecipazione e il reddito pro capite regionale risulta che le Regioni a più basso reddito siano quelle che presentano una maggiore compartecipazione.

Per quanto concerne i **biosimilari** vengono confermati un aumento nel consumo delle specialità medicinali disponibili da più tempo e un trend positivo per i farmaci di più recente commercializzazione (anti TNF-alfa, bevacizumab, insuline fast acting, insuline long acting, rituximab e trastuzumab), sebbene rimanga una certa variabilità regionale per consumo e incidenza di spesa.

Per i **farmaci di classe C rimborsati dal SSN in regime di assistenza convenzionata** si osserva come la spesa totale, riferita a 358.377 utilizzatori di cui il 65,7% donne e il 34,3% uomini, sia raddoppiata rispetto all'anno precedente, passando da un valore di quasi 19 milioni di euro a uno di 39 milioni circa, che rappresenta lo 0,4% della spesa convenzionata lorda. La spesa totale dei farmaci di classe C-NN è stata pari a circa 96 milioni, corrispondenti a una spesa pro capite di 1,60 euro, nel complesso raddoppiata rispetto all'anno precedente.

Nel caso dei **medicinali di classe C erogati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche** la spesa pro capite è stata pari a 9,25 euro, in aumento del 14,8% rispetto all'anno precedente.

La spesa per i **farmaci erogati tramite distribuzione diretta (DD) e per conto (DPC)** ha raggiunto nel 2020 gli 8,4 miliardi di euro, di cui il 75,6% è attribuibile al canale erogativo della DD e il 24,4% a quello della DPC, con i farmaci di classe H che rappresentano la maggior quota di spesa (50,9% classe H e 48,9% classe A).

Nel 2020 la spesa totale pro capite per i **medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera e ambulatoriale** è stata pari a 168,05 euro pro capite (10 miliardi di euro), con un incremento del 3,7% rispetto al 2019. Pembrolizumab è il primo principio attivo per spesa erogato in ambito ospedaliero e ambulatoriale, seguito da nivolumab e da daratumumab.

Nel 2020 la spesa per **farmaci di classe C** ha raggiunto i 5,7 miliardi di euro circa, con un andamento stabile rispetto al 2019; di questi il 57,8% (3,3 miliardi) è relativo a farmaci con ricetta e il 42,2% (2,4 miliardi) a farmaci di automedicazione (SOP e OTC), comprensivi di quelli erogati negli esercizi commerciali. Anche quest'anno benzodiazepine, contraccettivi e farmaci utilizzati nella disfunzione erettile si confermano le categorie a maggiore spesa. L'approfondimento su FANS e antipiretici ha mostrato come paracetamolo e ibuprofene siano i principi attivi a maggiore spesa e consumo per questa classe di farmaci. Un ulteriore approfondimento è stato dedicato agli antitussivi, che hanno registrato un consumo di 11,3 DDD e una spesa pro capite di 3,4 euro, in riduzione, rispettivamente, del 16,4% e del 27,1% in confronto al 2019. Anche per i farmaci antistaminici, si rileva una riduzione rispetto al 2019 passando da un consumo di 1,8 DDD/1000 abitanti die del 2019 a 1,3 DDD del 2020.

Tra i **farmaci di fascia A acquistati privatamente dal cittadino**, nel 2020, il colecalciferolo, il pantoprazolo e il ketoprofene risultano quelli a maggior spesa. L'amoxicillina in associazione all'acido clavulanico, al primo posto nel 2019, si colloca in quarta posizione, avendo registrato una riduzione della spesa privata.

Tra i **farmaci di automedicazione**, i derivati dell'acido propionico rappresentano il 10,1% della spesa complessiva e i primi principi attivi per spesa sono diclofenac, ibuprofene e paracetamolo.

Sezione 3. Consumi e spesa per classe terapeutica

Nel 2020 la spesa farmaceutica pro capite, comprensiva dei medicinali acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche e di quelli erogati attraverso il canale della convenzionata, è stata pari a 385,88 euro, in lieve riduzione rispetto all'anno precedente. I consumi si attestano a 1.163,4 DDD/1000 abitanti die anch'essi stabili in confronto al 2019.

I farmaci cardiovascolari rappresentano la classe terapeutica a maggiore spesa (49,05 euro pro capite) e consumo (484,7 DDD) nel canale della convenzionata, mentre i farmaci anti-neoplastici e immunomodulatori e i farmaci del sangue e organi emopoietici sono quelli rispettivamente a maggiore spesa (102,88 euro pro capite) e consumo (49,0 DDD) tra i prodotti farmaceutici acquistati direttamente dalle strutture pubbliche.

Nel canale della farmaceutica convenzionata i primi principi attivi per spesa sono rappresentati da atorvastatina (268,1 milioni di euro), pantoprazolo (253,8 milioni) e colecalciferolo (201,4 milioni): quest'ultimo scende dalla prima alla terza posizione per effetto di una riduzione della spesa di circa il 28%, verosimilmente per l'applicazione della Nota AIFA 96.

Le molecole che presentano la maggiore variazione di spesa rispetto all'anno precedente sono state: ezetimibe/rosuvastatina, dulaglutide e l'associazione perindopril/indapamide/amlopidina. Nel canale della convenzionata ramipril, atorvastatina e acido acetilsalicilico si confermano i principi attivi a maggior consumo.

Considerando invece i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, i primi principi attivi per spesa sono stati i farmaci oncologici, quali lenalidomide (322,2 milioni), pembrolizumab (289,8 milioni) e un'associazione per il trattamento dell'epatite C cronica, sofosbuvir/velpatasvir (233,5 milioni).

Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide per il trattamento dell'HIV, emicizumab per il trattamento dell'emofilia A e osimertinib per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule sono i principi attivi che hanno osservato la maggior variazione di spesa rispetto al 2019.

Per ogni livello ATC, dopo aver presentato i dati complessivi di spesa, consumo ed esposizione, vengono mostrati degli approfondimenti, per le categorie terapeutiche più rilevanti, in cui vengono riportati oltre all'inquadramento epidemiologico, l'andamento temporale del consumo e della spesa, i dati nazionali e regionali e, ove possibile, vengono analizzati gli indicatori di esposizione e aderenza al trattamento farmacologico nella popolazione, nonché i profili prescrittivi nella Medicina Generale. Per quanto riguarda le principali patologie croniche, non sono state evidenziate importanti differenze rispetto all'anno precedente, suggerendo la possibile efficacia degli strumenti messi in campo per contemperare la continuità terapeutica e il contenimento dei contagi da COVID-19.

La valutazione degli indicatori di aderenza e persistenza è stata condotta, tramite i dati del flusso della Tessera Sanitaria, per le seguenti categorie di farmaci: antidiabetici, anticoagulanti, antiaggreganti, ipolipemizzanti, antipertensivi, antidepressivi, farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna, farmaci per l'osteoporosi e farmaci per asma e BPCO. La categoria terapeutica in cui si riscontra una più alta percentuale di soggetti alto-aderenti (con una copertura al trattamento superiore o uguale all'80% del periodo osservato) è rappresentata dai farmaci per l'osteoporosi (67,7%) seguita, per la sola popolazione maschile, dai farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna (62,8%) e infine dai farmaci antiaggreganti (59,7%). Al contrario, le categorie terapeutiche in cui si riscontrano percentuali più alte di soggetti bas-

so-aderenti (con una copertura al trattamento inferiore al 40% del periodo osservato) sono rappresentate dai farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (42,2%) e dai farmaci antidiabetici (28,9%).

Per quanto riguarda la persistenza, le categorie terapeutiche che raggiungono percentuali più elevate di persistenza a 12 mesi sono gli anticoagulanti (63,1%), gli antipertensivi (52,3%) e gli antiaggreganti (52,0%).

Infine, sono riportati i profili prescrittivi e i risultati di un set di indicatori per la valutazione della prevalenza e incidenza delle principali patologie croniche, nonché dell'appropriatezza d'impiego delle principali categorie di farmaci prescritte nella Medicina Generale, come i farmaci per la prevenzione del rischio cardiovascolare (ad esempio antipertensivi e ipolipemizzanti), farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie, farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, antidepressivi, farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici e farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.

Sezione 4. Registri di monitoraggio e accordi di rimborsabilità condizionata

Al 31 dicembre 2020 erano disponibili online 166 Registri (intesi come singole entità informatiche attive nel corso del 2020). In particolare, durante l'anno sono stati rilasciati online 24 nuovi Registri, 10 Registri sono stati modificati, aggiungendo al monitoraggio una nuova indicazione o l'estensione di un'indicazione già monitorata, e 24 Registri sono stati chiusi. Nel 2020 i farmaci dell'apparato cardiovascolare, i farmaci della categoria "Vari" e quelli della categoria "Dermatologici" hanno registrato un incremento superiore al 50% in termini di nuovi pazienti inseriti, mentre la categoria "Sangue ed organi emopoietici", includendo i piani terapeutici dei nuovi anticoagulanti orali, rimane ancora quella che raccoglie il più alto numero di pazienti all'interno della piattaforma dei Registri di monitoraggio.

Vengono presentate analisi relative a: le principali caratteristiche dei pazienti trattati con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in caso di fibrillazione atriale non-valvolare (FANV); i trattamenti avviati con gli inibitori della PCSK9 nella terapia dell'ipercolesterolemia; i trattamenti con i farmaci anti-neovascolarizzanti per uso intravitreale; la terapia cellulare a base di CAR-T; i farmaci ALK inibitori (ALKI) per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Infine, si riportano i dati sui rimborsi versati dalle aziende nell'anno 2020 a seguito dell'applicazione degli accordi di rimborsabilità condizionata (*Managed Entry Agreement-MEA*), sia per quelli gestiti tramite i Registri (ad esempio, l'accordo *Payment by Result*) sia per quelli gestiti tramite i flussi informativi di monitoraggio della spesa e dei consumi (ossia i tetti di spesa per prodotto e gli accordi prezzo/ volume). Il totale dei rimborsi ammonta a 343,7 milioni di euro, con un impatto finanziario dei MEA sulla spesa SSN pari all'1,5%.

Sezione 5. Farmaci innovativi e farmaci orfani

I farmaci che nel corso del 2020 hanno beneficiato del **requisito di innovatività** (piena o condizionata) sono stati 40, appartenenti principalmente alla categoria degli antineoplastici; per 9 di questi farmaci il requisito dell'innovatività è stato riconosciuto nel corso del 2020.

Sono stati analizzati la spesa e i consumi dei farmaci innovativi nel periodo 2017-2020, valutati ai sensi della Determina AIFA 519 del 31 marzo 2017 poi aggiornata dalla Determina 1535 del 12 settembre 2017.

Nell'anno 2020 la spesa per i farmaci innovativi è stata pari a 2,0 miliardi di euro, in netto aumento rispetto al 2019 (+16,0%). Il pembrolizumab è il principio attivo che ha inciso maggiormente sulla spesa dei farmaci innovativi (14,4%), insieme a nivolumab (11,2%) e daratumumab (10,5%).

Sul versante dei consumi, nel 2020 sono stati dispensati 19,1 milioni di dosi rispetto ai 14,4 milioni del 2019, con un incremento del 32,6%. La molecola con i consumi maggiori è stata il pembrolizumab, che, a fronte di un lieve aumento nella spesa, ha registrato un aumento dei consumi di circa il 70%.

Nell'anno 2020 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concesso complessivamente l'autorizzazione per 20 nuovi **farmaci orfani**. Al 31 dicembre 2020, su un totale di 118 farmaci orfani autorizzati dall'EMA 97 erano disponibili in Italia e dei rimanenti 21 farmaci 5 sono stati commercializzati a partire dal 2021, 12 sono in fase di definizione del prezzo e della rimborsabilità e 4 non hanno presentato la domanda di prezzo e rimborsabilità in Italia.

La spesa dei farmaci orfani di classe H, A, e C, comprensiva dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche e dell'erogazione in regime di assistenza convenzionata, è stata nell'anno 2020 di circa 1,4 miliardi di euro, corrispondenti al 6,0% della spesa SSN.

In riferimento alle categorie terapeutiche, la maggior parte della spesa ha riguardato i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (64,3%), i farmaci del sistema muscolo-scheletrico (8,3%) e quelli dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (7,2%). Analizzando le varie tipologie di sostanze si può osservare che la maggior parte dei farmaci orfani è costituita da molecole di sintesi (59,0%), seguite dagli anticorpi monoclonali (30,0%). I principi attivi a maggior consumo e spesa sono stati nel 2020 daratumumab e ibrutinib con un incremento, rispettivamente, di spesa del 3,1% e 29,3%, e di consumo del 35,0% e del 29,1%.

Sezione 1

Caratteristiche generali
dell'uso dei farmaci
in Italia

L'uso dei
Farmaci
in Italia
Rapporto Nazionale
Anno 2020

1.1 Dati generali di spesa e consumo

La spesa farmaceutica nazionale totale (pubblica e privata) è stata nel 2020 pari a 30,5 miliardi di euro. Tale spesa rappresenta un'importante componente della spesa sanitaria che incide per l'1,8% sul Prodotto Interno Lordo nazionale (PIL) a prezzi correnti. In prevalenza, i medicinali sono stati dispensati ai cittadini a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) attraverso il canale delle farmacie territoriali pubbliche e private (32,1%). La spesa pubblica lorda, pari a 23,4 miliardi, che rappresenta il 76,5% della spesa farmaceutica complessiva e il 18,9% della spesa sanitaria pubblica, è pressoché stabile rispetto al 2019 (-0,8%). La spesa per i farmaci acquistati a carico del cittadino è stata di circa 7,2 miliardi di euro, composta soprattutto dai farmaci di classe C con obbligo di ricetta medica (10,7% della spesa totale). Rispetto al 2019, la spesa farmaceutica totale registra una lieve riduzione (-0,9%). Tale andamento è dovuto principalmente alla riduzione della spesa farmaceutica convenzionata lorda (-2,7%), della spesa per la distribuzione diretta e per conto (-4,9%), della spesa per i farmaci di automedicazione (-10,8%) e dell'acquisto privato dei farmaci di classe A (-1,1%); si registra, invece, una crescita della spesa dei farmaci di classe C con ricetta (+6,6%; Tabella 1.1.1). Nella Tabella 1.1.2 viene riportata la composizione della spesa farmaceutica totale regionale per canale di erogazione e regime di rimborsabilità. Nelle Regioni del Sud e del Centro si osserva una maggiore incidenza della spesa convenzionata lorda e dei farmaci acquistati da parte delle strutture sanitarie pubbliche, mentre risulta inferiore alle Regioni del Nord la quota della spesa dei farmaci di automedicazione (Tabella 1.1.2).

Dalla Figura 1.1.1 si evince come la spesa territoriale pubblica sia in riduzione negli ultimi quattro anni; contrariamente, la spesa ospedaliera e dei farmaci di classe A acquistati privatamente dal cittadino è in costante crescita.

La Figura 1.1.2 mostra il confronto tra la spesa farmaceutica a carico del SSN e il finanziamento programmato, corrispondente alla somma dei tetti della spesa farmaceutica come definiti dalle varie norme (inclusi i fondi per i farmaci innovativi), nel periodo 2013-2020. Le maggiori differenze tra il tetto complessivo e la spesa farmaceutica sostenuta dal SSN sono state riscontrate negli anni 2015 e 2016, per poi gradualmente ridursi nel periodo 2017-2019, fino all'anno 2020 in cui si rileva un lieve scostamento tra i due valori. Questo andamento suggerisce un sostanziale controllo della spesa SSN negli ultimi anni. Tuttavia, è opportuno sottolineare che l'allineamento della spesa SSN al tetto complessivo, chiaro nel 2020, non determina un'assenza di sfondamento della spesa farmaceutica, in particolar modo degli acquisti diretti, vista la presenza di tetti separati per l'assistenza convenzionata e per gli acquisti diretti.

L'incidenza della spesa pubblica sul PIL è risultata più alta nelle Regioni del Sud (2,3%) rispetto a quelle del Centro (1,4%) e del Nord Italia (1,09%) a fronte di una percentuale a livello nazionale dell'1,4%. L'incidenza della spesa farmaceutica pubblica sul PIL in Calabria (2,56%) è oltre 3 volte superiore rispetto a quella registrata nella PA di Bolzano (0,71%; Tabella 1.1.3). Analizzando la correlazione tra il reddito pro capite regionale e la spesa farmaceutica a carico del SSN, si evince che le Regioni con un reddito pro capite più basso registrano una spesa farmaceutica più elevata (Figura 1.1.3).

Relativamente ai farmaci di classe A-SSN erogati in regime di assistenza convenzionata, dopo un periodo di andamento crescente, dal 2012 si registra una stabilità dei consumi; analogamente, i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche mostrano dal 2006 al 2013

un trend crescente, per registrare successivamente una stabilità dei consumi. Per quanto riguarda i consumi dei farmaci di classe C con ricetta, non si rilevano importanti modifiche nel periodo 2004-2020 (Figura 1.1.4).

Tabella 1.1.1. Composizione della spesa farmaceutica: confronto 2020-2019

	Spesa <i>(milioni)</i>	%	Δ % 20-19
Spesa convenzionata lorda [^]	9.820,4	32,15	-2,7
<i>di cui ossigeno e vaccini</i>	80,0	-	0,5
Diretta e per conto classe A	4.259,4	13,94	-4,9
ASL, Aziende ospedaliere, RSA e penitenziari*	9.284,4	30,40	3,4
<i>di cui ossigeno e vaccini</i>	800,2	-	1,3
Spesa pubblica	23.364,2	76,49	-0,8
A privato	1.527,7	5,00	-1,1
C con ricetta	3.269,1	10,70	6,6
SOP OTC	2.133,7	6,99	-10,8
Esercizi commerciali	249,7	0,82	-3,7
Spesa privata	7.180,3	23,51	-1,1
Totale	30.544,5	100,00	-0,9

[^]Comprensiva della spesa dei farmaci di classe C rimborsata (32,4 milioni di euro)

*Non comprende la spesa per i farmaci di classe A erogati in distribuzione diretta e per conto

Tabella 1.1.2. Composizione della spesa farmaceutica totale 2020 per Regione

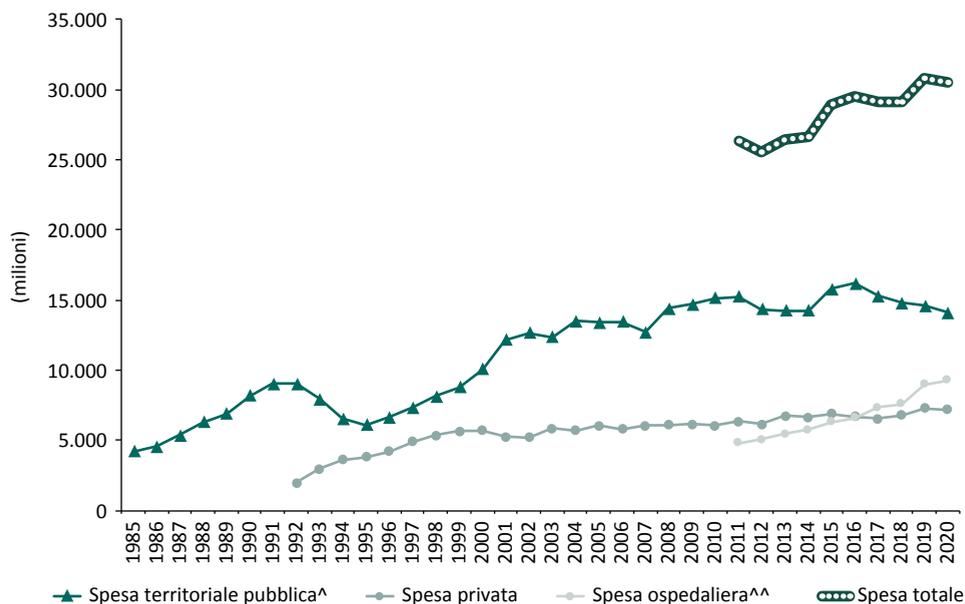
Regione	Spesa convenzionata lorda ¹		Classe A privato		Classe C con ricetta		Auto-medicazione (farmacie pubbliche e private)		Esercizi commerciali		Strutture pubbliche		Totale [^]
	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%	€°
Piemonte	627	28	158	7	259	12	175	8	19	1	990	44	2.228
Valle d'Aosta	17	29	6	10	7	12	6	10	1	2	22	37	59
Lombardia	1.787	36	289	6	582	12	397	8	42	1	1.902	38	4.999
PA Bolzano	57	27	10	5	19	9	19	9	-	-	108	51	213
PA Trento	73	32	6	3	23	10	21	9	2	1	100	44	225
Veneto	648	29	119	5	245	11	187	8	18	1	1.051	46	2.268
Friuli VG	187	30	33	5	58	9	46	7	4	1	299	48	627
Liguria	244	28	58	7	114	13	75	8	8	1	389	44	888
Emilia R.	565	26	82	4	241	11	168	8	27	1	1.063	50	2.146
Toscana	525	27	86	4	214	11	149	8	22	1	949	49	1.945
Umbria	149	33	5	1	41	9	26	6	4	1	231	51	456
Marche	247	32	20	3	70	9	47	6	7	1	393	50	784
Lazio	1.042	35	127	4	330	11	214	7	17	1	1.290	43	3.020
Abruzzo	236	33	37	5	61	9	41	6	6	1	333	47	714
Molise	51	34	6	4	13	9	8	5	1	1	72	48	151
Campania	1.052	33	172	5	381	12	199	6	22	1	1.373	43	3.199
Puglia	724	34	80	4	183	9	117	6	16	1	995	47	2.115
Basilicata	101	35	10	3	22	8	14	5	3	1	141	49	291
Calabria	350	36	33	3	89	9	51	5	8	1	449	46	980
Sicilia	858	36	171	7	232	10	125	5	13	1	990	41	2.389
Sardegna	280	33	21	3	86	10	48	6	11	1	406	48	852
Italia	9.820	32	1.528	5	3.269	11	2.134	7	250	1	13.544	44	30.545
Nord	4.205	31	761	6	1.548	11	1.094	8	120	1	5.923	43	13.651
Centro	1.963	32	237	4	654	11	436	7	49	1	2.862	46	6.201
Sud e Isole	3.652	34	530	5	1.067	10	603	6	80	1	4.758	45	10.690

¹La spesa si riferisce ai farmaci di classe A-SSN e ai farmaci di classe C (32,4 milioni di euro) rimborsati dal SSN

[^]Calcolato non includendo la spesa per l'ossigeno e gli esercizi commerciali

°Milioni di euro

*Calcolata sul totale della spesa regionale

Figura 1.1.1. Spesa farmaceutica nel periodo 1985-2020 (Figura e Tabella)

Anno	Spesa convenzionata lorda*	Diretta di fascia A	Spesa territoriale pubblica [^]	Spesa privata	Strutture sanitarie	Spesa ospedaliera ^{^^}	Spesa totale
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	7.606	4.774	26.339
2012	11.488	2.837	14.325	6.152	7.892	5.055	25.532
2013	11.226	3.003	14.229	6.732	8.425	5.421	26.383
2014	10.988	3.250	14.238	6.648	8.994	5.744	26.630
2015	10.863	4.921	15.784	6.859	11.203	6.282	28.926
2016	10.638	5.556	16.194	6.681	12.143	6.587	29.461
2017	10.499	4.792	15.291	6.526	12.124	7.332	29.149
2018	10.141	4.620	14.761	6.771	12.214	7.594	29.126
2019	10.089	4.481	14.570	7.261	13.461	8.980	30.811
2020	9.820	4.259	14.080	7.180	13.544	9.284	30.544

[^]Comprensiva della spesa farmaceutica convenzionata (a lordo del *payback* e sconto) e della distribuzione diretta e per conto di fascia A-SSN, incluse le compartecipazioni a carico del cittadino

^{^^}Spesa strutture sanitarie pubbliche (a lordo del *payback*) al netto della distribuzione diretta e per conto di fascia A-SSN

*Comprensiva della spesa per l'ossigeno

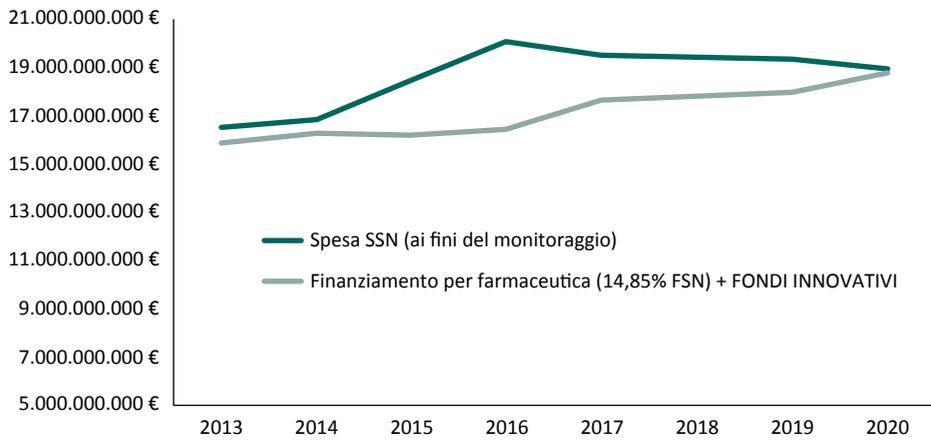
Figura 1.1.2. Spesa SSN e finanziamento della spesa farmaceutica nel periodo 2013-2020

Tabella 1.1.3. Incidenza regionale della spesa farmaceutica pubblica sul PIL: periodo 2016-2020

Regione	Inc. (%) 2016	Inc. (%) 2017	Inc. (%) 2018	Inc. (%) 2019	Inc. (%) 2020
Piemonte	1,19	1,15	1,11	1,18	1,27
Valle d'Aosta	0,82	0,77	0,76	0,80	0,86
Lombardia	0,93	0,90	0,87	0,93	1,00
PA Bolzano	0,64	0,64	0,61	0,65	0,71
PA Trento	0,80	0,80	0,78	0,82	0,89
Veneto	1,02	1,00	0,96	1,01	1,11
Friuli VG	1,19	1,26	1,19	1,27	1,36
Liguria	1,27	1,23	1,24	1,25	1,36
Emilia R.	1,02	0,99	0,98	1,01	1,08
Toscana	1,35	1,25	1,17	1,21	1,34
Umbria	1,62	1,60	1,59	1,64	1,79
Marche	1,53	1,53	1,47	1,52	1,64
Lazio	1,17	1,16	1,14	1,18	1,25
Abruzzo	1,67	1,66	1,68	1,71	1,85
Molise	1,86	1,84	1,80	1,94	2,07
Campania	2,27	2,16	2,11	2,25	2,38
Puglia	2,47	2,38	2,30	2,32	2,45
Basilicata	1,91	1,91	1,80	1,91	2,04
Calabria	2,46	2,40	2,39	2,46	2,56
Sicilia	2,16	2,08	2,02	2,12	2,22
Sardegna	2,16	2,14	1,93	1,95	2,13
Italia	1,34	1,30	1,26	1,32	1,41
Nord	1,02	0,99	0,96	1,01	1,09
Centro	1,29	1,26	1,21	1,25	1,35
Sud e Isole	2,22	2,15	2,09	2,17	2,29

Figura 1.1.3. Relazione tra la spesa farmaceutica pubblica pro capite e il reddito pro capite regionale nel 2020

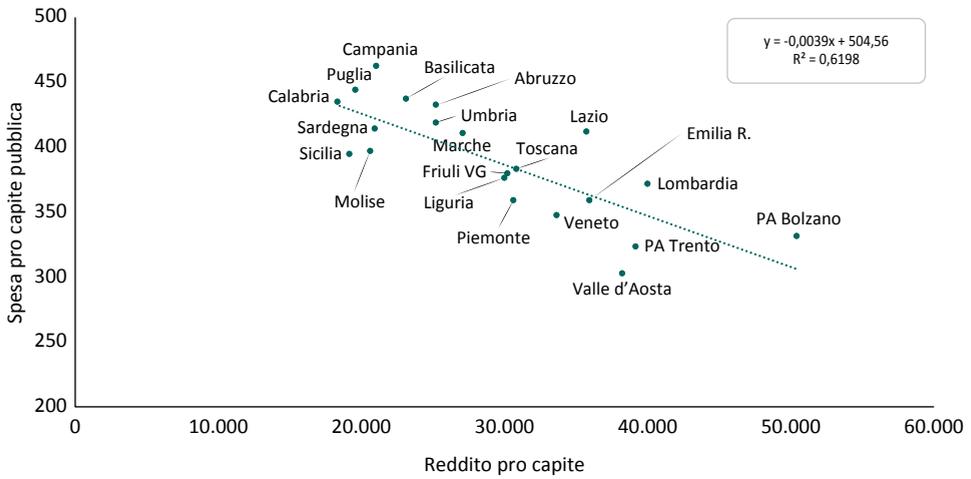
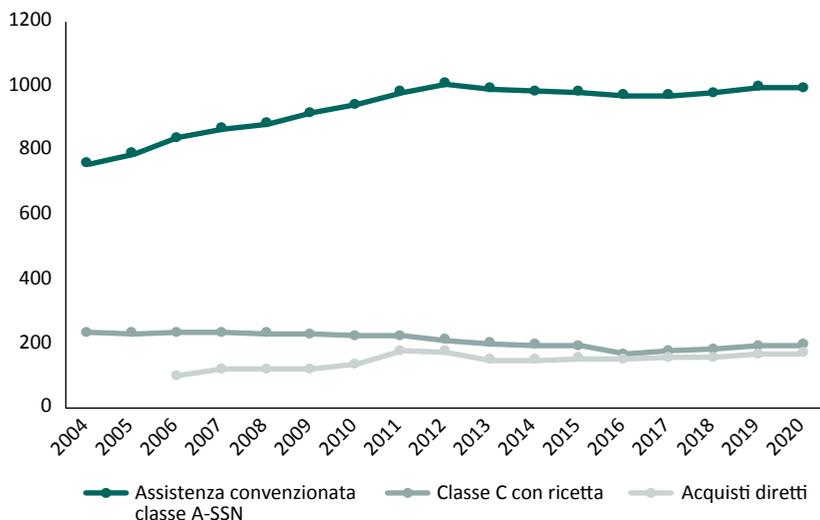


Figura 1.1.4. Consumo (DDD/1000 abitanti die) nel periodo 2004-2020 (Figura e Tabella)

Anno	DDD/1000 ab die		
	Assistenza convenzionata classe A-SSN	Classe C con ricetta	Acquisti diretti
2004	759,7	235,9	
2005	788,6	231,7	
2006	838,1	235,4	100,6
2007	866,8	235,0	121,7
2008	882,8	231,9	120,4
2009	915,1	229,6	120,9
2010	942,8	223,8	136,5
2011	980,8	225,7	178,8
2012	1006,6	212,2	175,1
2013	990,8	202,4	150,9
2014	983,5	195,8	151,2
2015	980,0	193,0	154,3
2016	971,4	168,2	151,4
2017	969,4	178,8	158,3
2018	978,8	183,6	157,0
2019	996,3	193,2	167,8
2020	993,1	196,5	170,3

1.2 Spesa e consumo territoriale dei farmaci

Nel 2020 la spesa farmaceutica territoriale complessiva, pubblica e privata, è stata pari a 20.542 milioni di euro, in diminuzione rispetto all'anno precedente del 2,6% (Tabella 1.2.2). La spesa farmaceutica territoriale a carico del SSN si compone della spesa netta per i medicinali erogati in regime di assistenza convenzionata (7.615 milioni), a cui si aggiunge la spesa per quelli erogati in distribuzione diretta e per conto di classe A (4.259 milioni) (Tabelle 1.2.1 e 1.2.2). La spesa territoriale pubblica è risultata pari a 11.875 milioni di euro (199,1 euro pro capite), che rappresenta il 57,8% della spesa farmaceutica territoriale totale e che, rispetto al 2019, ha evidenziato una diminuzione del 3,0%, dovuta principalmente a una riduzione della spesa per medicinali di classe A erogati in distribuzione diretta e per conto del 4,9%, e alla riduzione della spesa convenzionata netta dell'1,9%.

La spesa a carico dei cittadini (Tabella 1.2.1 e Figura 1.2.1), comprendente la spesa per la compartecipazione (ticket regionali e differenza tra il prezzo del medicinale a brevetto scaduto 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 8.668 milioni di euro, in riduzione del 2,0% rispetto al 2019. A influire su questo andamento sono state la riduzione della spesa per i medicinali di fascia A, che è passata da 1.544 a 1.528 milioni di euro (-1,1%), e la riduzione dell'acquisto di medicinali per automedicazione (-10,8%). Si registra, inoltre, una riduzione della spesa per la compartecipazione del cittadino (-6,0%) e dei farmaci erogati dagli esercizi commerciali (-3,7%). Da evidenziare, invece, un sensibile aumento dei farmaci di classe C con ricetta (+6,6%).

Per la compartecipazione a carico del cittadino (Tabelle 1.2.1 e 1.2.2), la spesa è risultata pari a 1.487 milioni di euro (circa 24,9 euro pro capite), raggiungendo un'incidenza sulla spesa farmaceutica convenzionata lorda del 15,1%. Rispetto al 2019, la riduzione della spesa è stata essenzialmente determinata dalla spesa relativa al ticket per ricetta/confezione (-10,9%) e parzialmente dalla riduzione della quota eccedente il prezzo di riferimento dei medicinali a brevetto scaduto (-4,0%).

Sul versante delle confezioni erogate in regime di assistenza convenzionata, in linea con quanto rilevato negli ultimi tre anni, anche nel 2020 si registra una diminuzione (-4,6%). In media, ogni giorno durante il 2020 sono state consumate 993,1 dosi ogni 1000 abitanti (di seguito DDD) di farmaci di fascia A rimborsati dal SSN (l'anno precedente erano 996,3 DDD), corrispondenti ad oltre 1 miliardo di confezioni dispensate (17 confezioni per abitante) (Tabella 1.2.3).

La Regione con il valore più elevato di spesa lorda pro capite per i farmaci di classe A-SSN è stata la Campania con 197,3 euro pro capite, mentre il valore più basso si registra nella PA di Bolzano (114,4 euro pro capite), con una differenza tra le due Regioni del 72% (Tabella 1.2.4); sul lato dei consumi, la Regione che evidenzia i livelli più elevati è sempre la Campania con 1.123,8 DDD/1000 abitanti die, mentre i consumi più bassi si riscontrano nella PA di Bolzano (708,4 DDD/1000 abitanti die); in generale nelle Regioni del Sud si consuma e si spende mediamente di più rispetto al Nord e al Centro per i farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata. La spesa a carico del cittadino per i farmaci di automedicazione, di fascia C con ricetta e di fascia A è stata, a livello nazionale, pari a 116,2 euro pro capite; si osserva, tuttavia, una discreta variabilità tra le Regioni, che oscilla tra il valore massimo della Liguria di 146,3 euro pro capite e il minimo dell'Umbria di 78,3 euro (Tabella 1.2.4).

Contrariamente a quanto riscontrato per i farmaci in classe A rimborsati dal SSN, le Regioni del Nord hanno una spesa privata superiore rispetto a quella registrata dalle Regioni del Centro e Sud Italia.

A livello nazionale la spesa netta è stata pari a 7.615,4 milioni di euro, con i valori più elevati, in termini assoluti, rilevati in Lombardia (1.386,5 milioni di euro), nel Lazio (800,7 milioni di euro) e in Campania (771,8 milioni di euro). Sia la spesa per il ticket fisso sia per la compartecipazione per la differenza tra il prezzo del medicinale a brevetto scaduto e il corrispondente prezzo di riferimento sono in riduzione rispetto al 2019. Relativamente al ticket fisso, le maggiori variazioni sono state registrate nella PA di Trento (-97,6%), in Umbria (-85,9%) e in Basilicata (-45,6%), mentre nella compartecipazione per il prezzo di riferimento le più elevate riduzioni sono state osservate nelle Marche (-5,6%), in Piemonte (-5,5%) e in Sicilia (-5,4%; Tabella 1.2.5).

Da un'analisi della relazione tra costo medio e consumi erogati in regime di assistenza convenzionata (Tabella e Figura 1.2.6) emerge che Campania, Calabria, Lazio, Basilicata, Abruzzo e Puglia sono le Regioni con un consumo e un costo per DDD superiori alla media nazionale; al contrario, Emilia Romagna, Toscana, PA di Trento, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Piemonte, Valle d'Aosta e PA di Bolzano sono quelle con il consumo e costo medio meno elevato rispetto alla media nazionale.

Le principali componenti (i.e. effetto quantità, prezzi e mix) della variazione della spesa farmaceutica convenzionata lorda 2020 rispetto all'anno precedente (-2,7%) evidenziano una stabilità dei consumi di farmaci prescritti (-0,3% in termini di DDD), una lieve riduzione dei prezzi medi (-0,7%), collegata in parte ad un aumento di utilizzo di medicinali a brevetto scaduto e, infine, uno spostamento della prescrizione verso specialità meno costose (effetto mix: -1,6%). Rispetto al 2019 si rileva anche una riduzione del costo medio DDD del 2,3% legata alla scadenza del brevetto di molecole a largo utilizzo (Figura 1.2.2 e Tabella 1.2.7). Rispetto a questi riferimenti medi nazionali, la variabilità regionale risulta molto ampia: la variazione dei prezzi rispetto all'anno precedente oscilla tra il -4,3% della Valle d'Aosta e il +0,9% della Lombardia; l'effetto mix varia tra il -2,7% della Puglia e il +1,9% della Valle d'Aosta. I consumi oscillano tra il -2,1% del Piemonte e il +1,6% della Sardegna.

Nella Tabella 1.2.8 sono presentati i dati di spesa territoriale di fascia A (convenzionata e distribuzione diretta e per conto) e della spesa privata (di fascia A, C, automedicazione). La PA di Bolzano presenta la spesa pubblica territoriale più bassa (169,6 euro pro capite), mentre Campania, Puglia e Basilicata sono le Regioni con la più alta spesa pubblica territoriale (rispettivamente 280,6, 273,3 e 268,5 euro pro capite); considerando anche la spesa privata, PA di Bolzano e Campania sono, rispettivamente, le Regioni con il più basso e il più alto livello di spesa (rispettivamente 267,0 e 423,4 euro pro capite; Tabella e Figura 1.2.8).

Tabella 1.2.1. Spesa per l'assistenza farmaceutica territoriale pubblica e privata: confronto 2016-2020

	2016 (milioni)	2017 (milioni)	2018 (milioni)	2019 (milioni)	2020 (milioni)	Δ % 17-16	Δ % 18-17	Δ % 19-18	Δ % 20-19
1 Spesa convenzionata netta	8.254	8.120	7.781	7.764	7.615	-1,6	-4,2	-0,2	-1,9
2 Distribuzione diretta e per conto di fascia A	5.556	4.792	4.620	4.481	4.259	-13,8	-3,6	-3,0	-4,9
1+2 Spesa territoriale pubblica	13.810	12.913	12.402	12.245	11.875	-6,5	-4,0	-1,3	-3,0
3 Compartecipazione del cittadino	1.540	1.549	1.608	1.582	1.487	0,6	3,8	-1,6	-6,0
4 Acquisto privato di fascia A	1.309	1.317	1.360	1.544	1.528	0,6	3,3	13,5	-1,1
5 Classe C con ricetta	2.642	2.813	2.875	3.066	3.269	6,5	2,2	6,6	6,6
6 Automedicazione	2.429	2.109	2.270	2.392	2.134	-13,2	7,6	5,4	-10,8
7 Esercizi commerciali	301	286	266	259	250	-5,0	-7,0	-2,5	-3,7
3+4+5 Totale spesa privata	8.220	8.076	8.379	8.843	8.668	-1,8	3,8	5,5	-2,0
Totale spesa farmaceutica	22.030	20.988	20.781	21.088	20.542	-4,7	-1,0	1,5	-2,6
Quota a carico SSN (%)	62,7	61,5	59,7	58,1	57,8				

Fonte: elaborazione OsMed su dati Tracciabilità del Farmaco (per i dati di spesa privata). Elaborazione sui dati IMS Health per la stima della spesa privata per il 2016

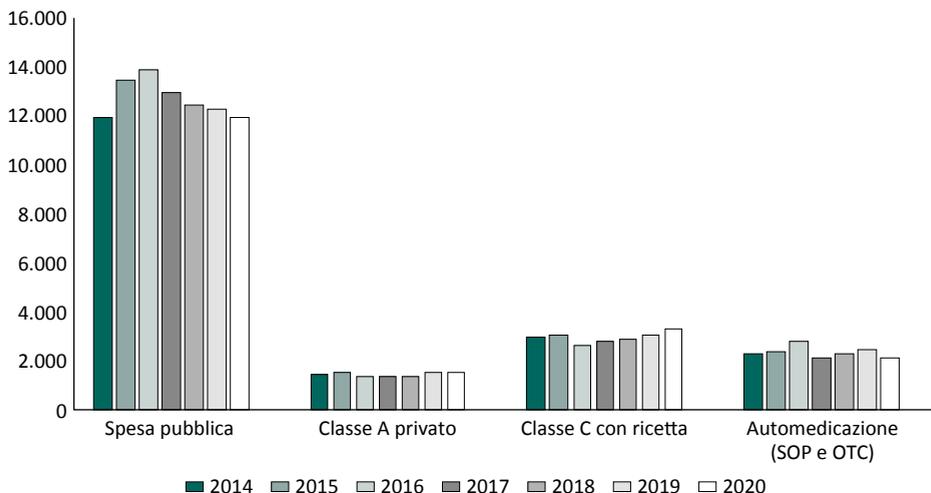
Tabella 1.2.2. Spesa farmaceutica territoriale: confronto 2016-2020

	2016 (milioni)	2017 (milioni)	2018 (milioni)	2019 (milioni)	2020 (milioni)	Δ % 17-16	Δ % 18-17	Δ % 19-18	Δ % 20-19
1+2+3+4 Spesa convenzionata lorda	10.638	10.499	10.141	10.089	9.820	-1,3	-3,4	-0,5	-2,7
1+2 Compartecipazione del cittadino	1.540	1.549	1.608	1.582	1.487	0,6	3,8	-1,6	-6,0
1 Ticket fisso	518	499	482	459	409	-3,7	-3,4	-4,7	-10,9
2 Quota prezzo di riferimento	1.022	1.050	1.126	1.123	1.078	2,7	7,2	-0,3	-4,0
3 Sconto [^]	845	830	751	743	717	-1,8	-9,5	-1,1	-3,4
4 Spesa convenzionata netta	8.254	8.120	7.781	7.764	7.615	-1,6	-4,2	-0,2	-1,9
5 Distribuzione diretta e per conto di fascia A [°]	5.556	4.792	4.620	4.481	4.259	-13,8	-3,6	-3,0	-4,9
4+5 Spesa territoriale pubblica	13.810	12.913	12.402	12.245	11.875	-6,5	-4,0	-1,3	-3,0

[^]Comprendente lo sconto per fasce di prezzo posto a carico delle farmacie, l'extrasconto 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 *payback* sulla convenzionata da art. 11, comma 6, della L. 122/2010, temporaneamente modificato dalla L. 135/2012

[°]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 2020 ad alcuna Regione

Fonte: elaborazione OsMed su dati NSIS

Figura 1.2.1. Composizione della spesa farmaceutica territoriale: confronto 2014-2020**Tabella 1.2.3.** Consumi per assistenza farmaceutica territoriale pubblica e privata: confronto 2016-2020

	2016 (milioni) [^]	2017 (milioni) [^]	2018 (milioni) [^]	2019 (milioni) [^]	2020 (milioni) [^]	Δ % 17-16	Δ % 18-17	Δ % 19-18	Δ % 20-19
Ricette #	587	581	576	570	541	-1,0	-0,9	-1,0	-5,2
1 Convenzionata	1.117	1.110	1.102	1.083	1.034	-0,6	-0,7	-1,7	-4,6
2 Classe A privato*	210	216	162	190	217	2,9	-25,0	17,4	13,9
3 Distrib. diretta e per conto di fascia A	86	105	105	112	101	22,1	0,0	6,6	-9,5
1+2+3 Totale classe A	1.414	1.430	1.369	1.385	1.351	1,1	-4,3	1,2	-2,4
4 Classe C con ricetta	209	222	229	234	243	6,2	3,2	2,1	4,0
5 Automedicazione (SOP e OTC)	259	231	241	242	248	-10,8	4,3	0,6	2,2
6 Esercizi commerciali	32	30	29	28	27	-6,3	-3,3	-4,0	-1,9
4+5+6 Totale classe C	501	484	498	504	518	-3,4	2,9	1,2	2,8
1+2+3 Totale confezioni	1.915	1.914	1.867	1.889	1.870	-0,1	-2,5	1,2	-1,0
+4+5 DDD/1000 ab die#	971,4	969,7	978,8	996,3	993,1	-0,2	0,9	1,8	-0,3

[^]Solo il numero delle ricette e delle confezioni è espresso in milioni di unità

#Relative al consumo di medicinali di fascia A erogati in regime di assistenza convenzionata

*Il dato relativo alla spesa privata di farmaci rimborsabili dal SSN è ricavato per differenza tra la spesa totale (stimata attraverso i dati della Tracciabilità del Farmaco) e la spesa a carico SSN (ottenuta dai dati OsMed)

Fonte: elaborazione OsMed su dati Tracciabilità del Farmaco (per i dati di spesa privata). Elaborazione sui dati IMS Health per la stima della spesa privata per il 2016

Tabella 1.2.4. Variabilità regionale dei consumi farmaceutici dispensati attraverso le farmacie territoriali, pubbliche e private: anno 2020 (Tabella e Figura)

Regione	Fascia A rimborsata dal SSN					Acquisto privato di classe A, C, SOP e OTC (spesa pro capite)	
	Spesa lorda A-SSN [^]	Spesa lorda pro capite pesata	Δ % 20-19	DDD 1000 ab die	Δ % 20-19	Spesa	Δ % 20-19
Piemonte	625	138,2	-4,8	911,8	-1,8	130,8	-11,5
Valle d'Aosta	17	131,9	-3,1	821,1	-0,5	141,5	4,9
Lombardia	1.759	176,4	0,0	920,1	-0,8	127,1	-1,2
PA Bolzano	57	114,4	-2,8	708,4	-1,8	97,5	-9,0
PA Trento	73	135,6	-2,3	902,4	-0,6	94,2	-8,4
Veneto	644	131,0	-3,3	869,3	-1,7	112,2	-8,0
Friuli VG	186	144,6	-3,0	961,2	0,2	106,6	-19,2
Liguria	243	144,2	-3,8	866,8	-1,1	146,3	-3,0
Emilia R.	562	123,6	-2,8	943,5	0,9	108,0	-4,8
Toscana	521	134,7	-3,1	968,4	-0,1	116,1	0,1
Umbria	149	164,1	-3,2	1121,2	0,4	78,3	27,5
Marche	247	157,7	-5,0	1002,5	-1,3	87,1	30,8
Lazio	1.034	182,1	-4,5	1071,4	-1,3	118,2	-4,4
Abruzzo	234	177,8	-2,9	1043,2	0,3	105,7	6,6
Molise	51	163,1	-3,1	1004,0	0,2	84,0	-7,8
Campania	1.038	197,3	-2,6	1123,8	0,8	142,8	21,4
Puglia	718	185,0	-3,8	1106,6	-0,2	97,9	-16,7
Basilicata	101	181,4	-1,8	1062,5	1,5	81,8	-4,4
Calabria	348	188,8	-4,0	1108,9	0,3	94,0	5,0
Sicilia	836	178,1	-1,4	1083,6	1,0	112,6	22,0
Sardegna	279	167,8	-0,9	1019,8	1,4	93,5	-11,0
Italia	9.722	163,0	-2,7	993,1	-0,3	116,2	-0,8
Nord	4.166	148,3	-2,1	907,8	-0,8	121,1	-6,0
Centro	1.951	162,3	-4,1	1033,1	-0,8	110,4	1,3
Sud e Isole	3.606	184,6	-2,6	1091,3	0,6	112,6	7,0

Importi in milioni di euro

[^]Spesa di fascia A al netto della fascia C rimborsata (32,4 milioni di euro) e comprensiva della spesa per i vaccini

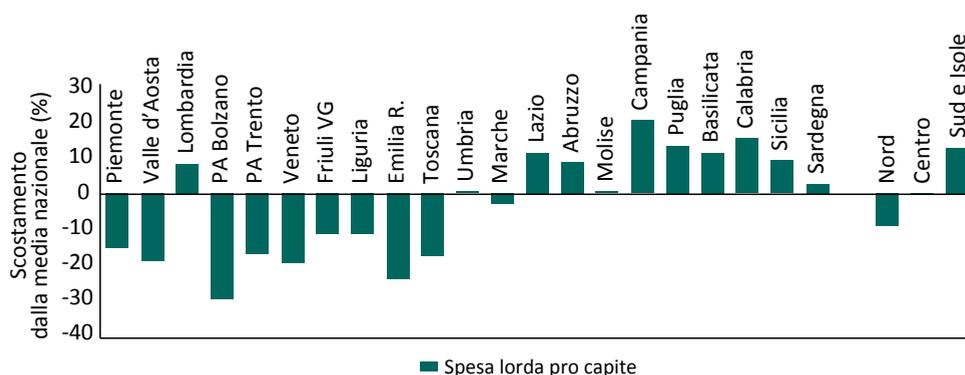


Tabella 1.2.5. Composizione della spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata nel 2020

Regione	Spesa lorda (milioni)	Compartecipazione				Sconto (milioni)	Spesa netta ^A (milioni)
		Ticket fisso	Δ % 20-19	Prezzo di riferimento	Δ % 20-19		
Piemonte	626,8	0,3	-23,1	63	-5,5	41,59	522,1
Valle d'Aosta	17,0	1,4	-7,7	2	-2,4	1,02	12,9
Lombardia	1787,1	118,1	-9,7	137	-4,1	145,34	1.386,5
PA Bolzano	57,0	4,1	-5,4	6	-3,5	4,14	42,9
PA Trento	73,1	0,1	-97,6	7	-2,6	4,91	61,3
Veneto	647,9	54,3	-7,9	68	-2,8	42,28	483,4
Friuli VG	186,8	0,0	-	19	-3,3	12,66	155,4
Liguria	244,0	17,4	-5,6	25	-4,8	16,03	185,4
Emilia R.	565,1	2,1	-38,7	64	-2,0	34,37	464,8
Toscana	525,0	12,0	-37,1	52	-3,3	36,34	424,9
Umbria	149,5	0,4	-85,9	18	-1,9	10,11	120,9
Marche	246,9	0,0	-	29	-5,6	17,41	200,3
Lazio	1042,1	20,3	-10,7	140	-4,6	81,19	800,7
Abruzzo	236,0	6,9	-8,2	27	-3,6	15,95	186,0
Molise	51,3	2,5	-4,3	7	-3,2	3,05	39,1
Campania	1052,2	71,2	-6,4	131	-3,0	78,30	771,8
Puglia	723,6	42,7	-6,4	84	-4,8	54,22	542,3
Basilicata	101,3	3,5	-45,4	12	-1,6	6,93	78,4
Calabria	350,2	9,2	-9,0	46	-4,9	22,31	273,0
Sicilia	857,7	42,8	-5,8	113	-5,4	69,96	632,0
Sardegna	279,9	0,0	-	29	-2,7	19,44	231,5
Italia	9.820,2	409,3	-10,9	1.078	-4,0	717,57	7.615,4

^ALa spesa netta è ottenuta sottraendo alla spesa lorda lo sconto e il ticket a carico dei pazienti. La spesa è inclusiva dell'ossigeno

Fonte: Agenzia Italiana del Farmaco DCR (Distinte Contabili Riepilogative)

Tabella 1.2.6. Variabilità regionale dei consumi farmaceutici in regime di assistenza convenzionata 2020 per quantità, costo medio per giornata di terapia e spesa (scostamenti % dalla media nazionale) (Tabella e Figura)

Regione	Scostamento % dalla media nazionale			Rango spesa
	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa lorda pro capite	
Campania	13	7	21	1
Calabria	12	4	16	2
Puglia	11	2	13	3
Lazio	8	3	12	4
Basilicata	7	4	11	5
Lombardia	-7	18	9	6
Sicilia	9	0	9	7
Abruzzo	5	4	9	8
Sardegna	3	0	3	9
Umbria	13	-11	0	10
Molise	1	-1	0	11
Marche	1	-4	-3	12
Friuli VG	-3	-8	-11	13
Liguria	-13	1	-12	14
Piemonte	-8	-8	-15	15
Trento	-9	-9	-17	16
Toscana	-3	-15	-18	17
Valle d'Aosta	-17	-2	-19	18
Veneto	-12	-8	-20	19
Emilia R.	-5	-20	-24	20
Bolzano	-29	-2	-30	21

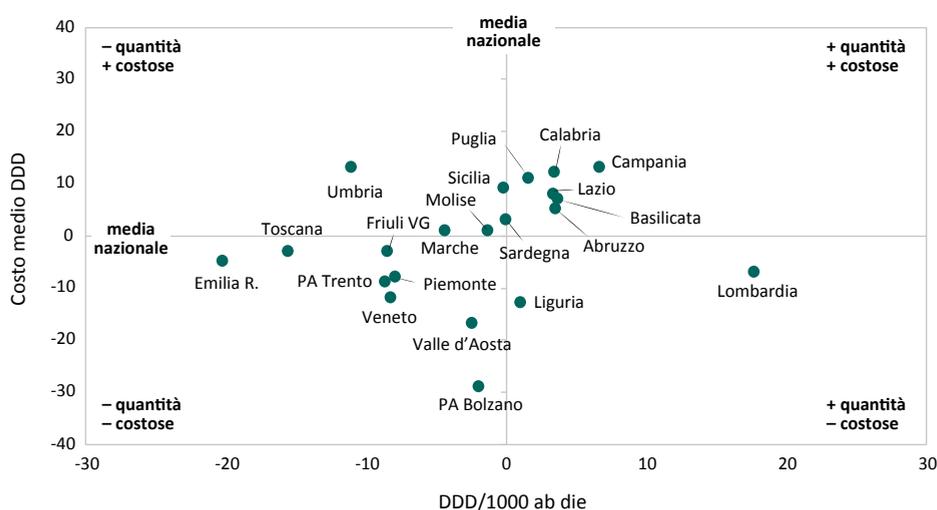


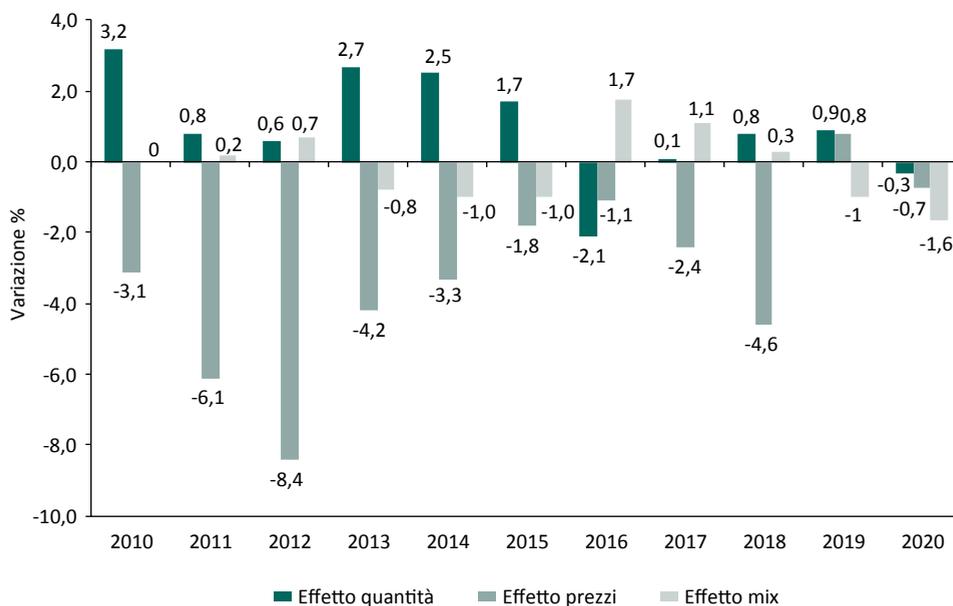
Figura 1.2.2. Andamento della spesa farmaceutica in regime di assistenza convenzionata nel periodo 2010-2020 per i farmaci di classe A-SSN: effetto consumi, prezzi e mix

Tabella 1.2.7. Effetto consumi, prezzi e “mix” sulla variazione della spesa farmaceutica in regime di assistenza convenzionata regionale di classe A-SSN: confronto 2020-2019

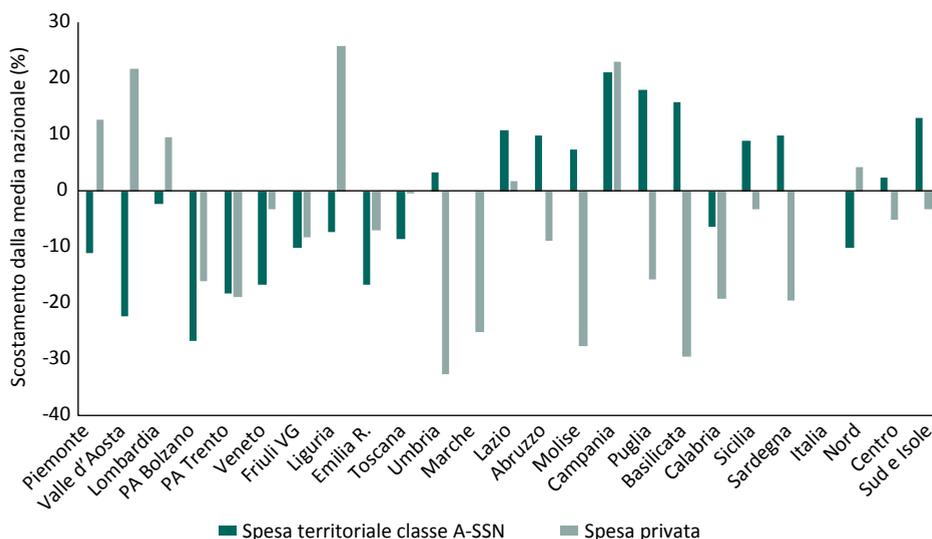
Regione	Spesa lorda 2020 (milioni)	Δ % 20-19			Δ % costo medio DDD	
		Spesa	DDD	Prezzi		
Piemonte	625,4	-4,8	-2,1	-1,0	-1,7	-2,8
Valle d'Aosta	16,9	-3,1	-0,7	-4,3	1,9	-2,5
Lombardia	1759,1	0,0	-0,6	-0,9	1,5	0,6
PA Bolzano	56,9	-2,8	-1,4	-2,2	0,7	-1,5
PA Trento	72,7	-2,3	-0,1	-1,9	-0,3	-2,2
Veneto	643,9	-3,3	-1,6	-1,0	-0,8	-1,7
Friuli VG	185,6	-3,0	0,0	-1,3	-1,7	-3,0
Liguria	243,1	-3,8	-1,7	-1,3	-0,9	-2,2
Emilia R.	562,2	-2,8	0,9	-1,2	-2,5	-3,7
Toscana	520,5	-3,1	-0,3	-1,1	-1,8	-2,9
Umbria	149,3	-3,2	0,2	-2,2	-1,3	-3,4
Marche	246,6	-5,0	-1,6	-1,2	-2,3	-3,5
Lazio	1034,3	-4,5	-1,3	-1,4	-1,8	-3,2
Abruzzo	234,4	-2,9	0,2	-1,4	-1,8	-3,1
Molise	50,7	-3,1	-0,2	-2,8	-0,2	-3,0
Campania	1038,1	-2,6	0,8	-1,1	-2,4	-3,5
Puglia	718,0	-3,8	-0,2	-0,9	-2,7	-3,6
Basilicata	100,8	-1,8	1,0	-1,9	-0,9	-2,8
Calabria	347,9	-4,0	0,0	-1,4	-2,5	-3,9
Sicilia	836,4	-1,4	0,8	-1,0	-1,2	-2,2
Sardegna	279,3	-0,9	1,6	-1,3	-1,2	-2,5
Italia	9.722,0	-2,7	-0,3	-0,7	-1,6	-2,3

Nota: la spesa è al netto della fascia C rimborsata, dei vaccini e dell'ossigeno

Tabella 1.2.8. Spesa farmaceutica pro capite territoriale (pubblica e privata) 2020 (popolazione pesata) (Tabella). Scostamento % dalla media nazionale (Figura)

Regione	Spesa territoriale [^] classe A-SSN pro capite	Spesa privata pro capite (A, C, SOP e OTC)	Spesa farmaceutica territoriale pro capite
Piemonte	206,3	130,8	337,1
Valle d'Aosta	180,2	141,5	321,7
Lombardia	226,7	127,1	353,8
Bolzano	169,6	97,5	267,0
Trento	189,4	94,2	283,6
Veneto	193,2	112,2	305,4
Friuli VG	208,4	106,6	315,0
Liguria	214,8	146,3	361,1
Emilia R.	193,3	108,0	301,4
Toscana	211,7	116,1	327,8
Umbria	239,2	78,3	317,5
Marche	231,9	87,1	319,0
Lazio	256,5	118,2	374,7
Abruzzo	254,9	105,7	360,6
Molise	248,8	84,0	332,8
Campania	280,6	142,8	423,4
Puglia	273,3	97,9	371,2
Basilicata	268,5	81,8	350,2
Calabria	216,7	94,0	310,7
Sicilia	252,4	112,6	365,1
Sardegna	254,5	93,5	348,0
Italia	231,8	116,2	348,0
Nord	208,7	121,1	329,8
Centro	237,6	110,4	348,0
Sud e Isole	261,6	112,6	374,2

[^]Spesa lorda convenzionata di fascia A, al netto della fascia C rimborsata, a cui è stata aggiunta la spesa per la distribuzione diretta e per conto di fascia A. Non è inclusiva dell'ossigeno



1.3 Acquisto dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche

La spesa per l'acquisto di medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (ospedali, distribuzione diretta e per conto) è risultata pari a circa 13,5 miliardi di euro (222,87 euro pro capite; Tabella 1.1.1 e Tabella 1.3.1) e ha registrato un limitato incremento (+0,9%) rispetto al 2019. Anche i consumi, con una media di 170,3 DDD/1000 abitanti die, hanno avuto un aumento rispetto al 2019 (+1,5%). A tal proposito, occorre sottolineare che la valutazione dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche in termini di DDD, pur consentendo un'utile parametrizzazione nei diversi livelli di aggregazione spaziale e temporale, non rappresenta l'effettiva dose del farmaco somministrata al paziente. Tale considerazione, valida 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 notevolmente variabile in funzione delle esigenze assistenziali del paziente. Le Regioni in cui sono stati riscontrati i valori di spesa più elevati sono la Campania (256,55 euro pro capite), l'Umbria (251,77 euro pro capite) e la Puglia (248,77 euro pro capite); al contrario, in Valle d'Aosta (163,07 euro pro capite), nella PA di Trento (184,80 euro pro capite) e in Lombardia (186,98 euro pro capite) si rilevano i valori più bassi.

Nella maggior parte delle Regioni si evidenziano incrementi nella spesa, con le maggiori variazioni rispetto al 2019 in Toscana (+6,7%), in Liguria (+5,5%) e in Abruzzo (+5,2%).

In termini di consumo, Emilia Romagna (298,88 DDD) e Lombardia (108,92 DDD) rappresentano, rispettivamente, le Regioni con i più alti e i più bassi livelli di consumo. Nell'anno 2020 quasi tutte le Regioni hanno registrato un aumento dei consumi rispetto all'anno 2019, ad eccezione delle Marche (-6,1%), del Friuli Venezia Giulia (-5,8%) e dell'Emilia Romagna (-5,2%), mentre Molise e Piemonte hanno registrato gli incrementi più consistenti, rispettivamente del +13,6% e +7,3%.

Dall'analisi della relazione tra costo medio e acquisti dei farmaci da parte delle strutture sanitarie pubbliche (Tabella e Figura 1.3.2) si rileva che solo il Friuli Venezia Giulia consuma maggiori quantità e principi attivi più costosi. Molise, Basilicata, Lazio, Calabria, Campania, Puglia, Lombardia, Abruzzo, Sardegna e Sicilia registrano minori consumi, ma con un costo medio per DDD superiore alla media nazionale, mentre Emilia Romagna, Marche, Veneto, Toscana, Umbria, Liguria, Piemonte, Valle d'Aosta, PA di Bolzano e di Trento consumano maggiori quantità ma con un costo medio per DDD minore. La Tabella 1.3.3 analizza le componenti che hanno concorso alla variazione della spesa per gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche. La spesa convenzionata nel 2020 ha fatto registrare, a livello nazionale, un aumento dello 0,6%, determinato da un aumento dei consumi dell'1,5%, da una riduzione dei prezzi del 6,2% e da uno spostamento degli acquisti verso specialità più costose (effetto mix: +5,5%). Si riduce anche il costo medio per DDD dello 0,9%, con le maggiori variazioni registrate nelle Regioni Molise (-11,5%), Sicilia (-5,6%) e Campania (-5,3%). I più elevati incrementi nel costo medio DDD si osservano nelle Marche (+10,6%), in Friuli Venezia Giulia (+6,0%) e in Veneto (+4,0%).

Tabella 1.3.1. Spesa e consumi per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2020-2019 (popolazione pesata) (Tabella e Figura)

Regione	Spesa SSN pro capite		DDD/1000 ab die	
	€	Δ % 20-19	N.	Δ % 20-19
Piemonte	214,04	2,7	192,73	7,3
Valle d'Aosta	163,07	0,7	181,21	4,0
Lombardia	186,98	-1,2	108,92	-0,2
PA Bolzano	213,47	0,5	185,03	4,0
PA Trento	184,80	1,5	183,28	4,4
Veneto	211,82	4,7	212,98	0,4
Friuli VG	230,71	0,1	174,48	-5,8
Liguria	228,09	5,5	211,94	8,4
Emilia R.	230,16	-1,3	298,88	-5,2
Toscana	242,49	6,7	211,01	3,4
Umbria	251,77	3,3	218,14	4,2
Marche	247,93	4,1	222,06	-6,1
Lazio	223,60	1,2	134,22	3,0
Abruzzo	248,16	5,2	147,03	5,4
Molise	224,24	0,9	128,84	13,6
Campania	256,55	-0,9	152,10	4,4
Puglia	248,77	-1,6	150,55	3,1
Basilicata	247,40	-0,6	145,43	3,0
Calabria	237,16	-1,4	140,21	1,5
Sicilia	203,75	-2,6	135,60	2,9
Sardegna	238,29	2,0	168,19	6,7
Italia	222,87	0,9	170,31	1,5
Nord	207,46	1,0	183,66	0,2
Centro	234,97	3,5	176,70	1,6
Sud e Isole	237,58	-0,8	147,17	3,9

Fonte: elaborazione OsMed su dati NSIS relativi alla Tracciabilità del Farmaco – D.M. 15 luglio 2004

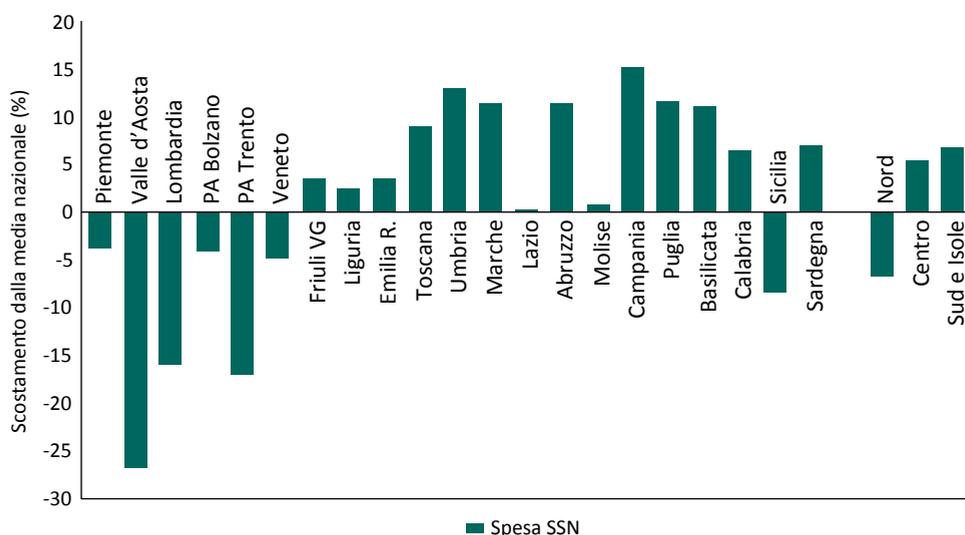


Tabella 1.3.2. Variabilità regionale dei consumi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche 2020 per quantità, costo medio di giornata di terapia e spesa (scostamenti % dalla media nazionale) (Tabella e Figura)

Regione	Scostamento % dalla media nazionale			Rango spesa
	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD	Spesa lorda pro capite	
Campania	-11	29	15	1
Umbria	28	-12	13	2
Puglia	-12	26	12	3
Abruzzo	-14	29	11	4
Marche	30	-15	11	5
Basilicata	-15	30	11	6
Toscana	24	-12	9	7
Sardegna	-1	8	7	8
Calabria	-18	29	6	9
Friuli VG	2	1	4	10
Emilia R.	75	-41	3	11
Liguria	24	-18	2	12
Molise	-24	33	1	13
Lazio	-21	27	0	14
Piemonte	13	-15	-4	15
Bolzano	9	-12	-4	16
Veneto	25	-24	-5	17
Sicilia	-20	15	-9	18
Lombardia	-36	31	-16	19
Trento	8	-23	-17	20
Valle d'Aosta	6	-31	-27	21

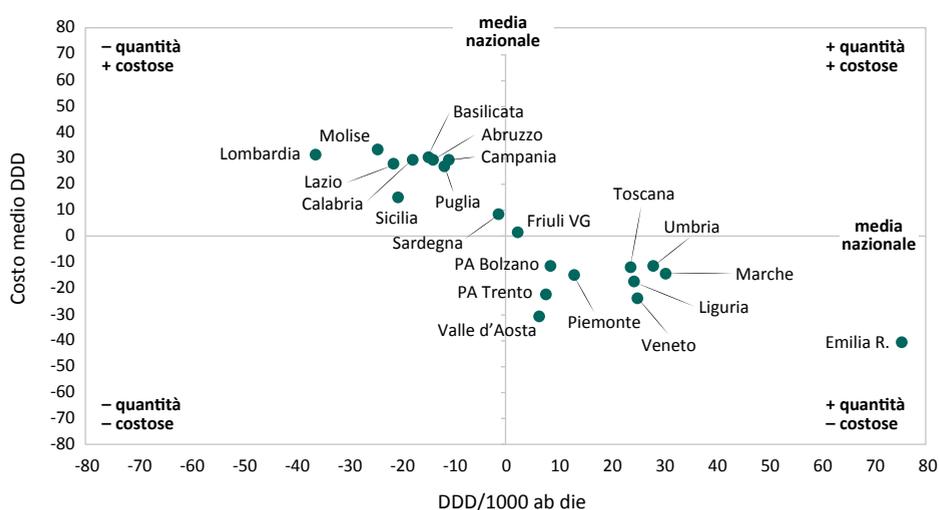


Tabella 1.3.3. Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa per farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2020-2019

Regione	Spesa lorda 2020 (milioni)	Δ % 20-19				Δ % 20-19 costo medio DDD
		Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Piemonte	968,86	2,1	7,0	-6,9	2,5	-4,5
Valle d'Aosta	20,91	0,3	3,9	-11,5	9,1	-3,4
Lombardia	1.864,77	-1,3	0,1	-6,6	5,7	-1,3
PA Bolzano	106,20	0,7	4,5	-8,5	5,4	-3,6
PA Trento	99,07	1,7	5,0	-10,1	7,7	-3,1
Veneto	1.040,72	4,6	0,6	-4,7	9,0	4,0
Friuli VG	296,08	-0,3	-6,0	-7,9	15,1	6,0
Liguria	384,58	4,6	7,7	-6,8	4,1	-2,9
Emilia R.	1.047,10	-1,6	-5,2	-6,1	10,5	3,8
Toscana	937,32	6,2	3,2	-7,4	9,6	2,9
Umbria	229,18	2,8	4,0	-9,2	8,9	-1,1
Marche	387,71	3,6	-6,4	-6,3	18,0	10,6
Lazio	1.269,76	1,0	3,0	-5,9	4,2	-2,0
Abruzzo	327,19	4,8	5,2	-5,2	5,1	-0,4
Molise	69,74	0,2	13,2	-7,7	-4,0	-11,5
Campania	1.349,55	-1,1	4,5	-6,1	0,8	-5,3
Puglia	965,58	-1,9	3,1	-7,1	2,5	-4,8
Basilicata	137,47	-1,3	2,5	-5,5	2,0	-3,7
Calabria	436,93	-2,0	1,2	-6,2	3,2	-3,2
Sicilia	956,93	-3,0	2,7	-6,3	0,7	-5,6
Sardegna	396,51	1,9	6,9	-7,4	2,9	-4,7
Italia	13.292,17	0,6	1,5	-6,2	5,5	-0,9

1.4 Consumo dei farmaci per età e genere

L'utilizzo dei farmaci nella popolazione può dipendere da diversi fattori, incluse le caratteristiche socio-demografiche e i profili epidemiologici delle popolazioni, i diversi contesti assistenziali e le attitudini prescrittive dei medici. L'obiettivo di questa sezione è quello di fornire, nell'ambito dell'assistenza convenzionata e della distribuzione per conto, una descrizione della distribuzione del consumo e della spesa, nonché della prevalenza d'uso dei farmaci per età e genere nella popolazione generale. Le analisi sono state condotte utilizzando il flusso informativo delle prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN (Tessera Sanitaria) che comprende le ricette erogate attraverso le farmacie pubbliche e private relative a tutta la popolazione italiana.

Complessivamente, nel 2020 poco meno di 40 milioni di assistiti hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci con una prevalenza d'uso pari al 62,8%, una spesa pro capite di 195 euro e un consumo di 1.033 DDD/1000 abitanti die (questo indica che in media ogni cittadino italiano ha ricevuto poco più di una dose di farmaco ogni giorno dell'anno) (Tabelle 1.4.1 e 1.4.2).

Vi è una lieve differenza di esposizione ai farmaci tra i due generi, con una prevalenza che raggiunge il 57,4% negli uomini e il 65,5% nelle donne mentre, per quanto riguarda consumo e spesa, si registrano valori di 1.038 DDD negli uomini e 1.028 nelle donne, nonché 192 euro pro capite negli uomini e 197 nelle donne (Tabella 1.4.1).

Come atteso, l'andamento della spesa e del consumo risulta crescente con l'età. Nella fascia superiore ai 64 anni la spesa pro capite per i medicinali a carico del SSN è fino a 3 volte superiore al valore medio nazionale; inoltre, per ogni individuo con età maggiore di 64 anni, la spesa farmaceutica è oltre 6 volte superiore rispetto alla spesa sostenuta per un individuo appartenente alle fasce di età inferiori (Tabella 1.4.1). Tale andamento è determinato sia dal cambiamento della prevalenza d'uso dei farmaci sia dei consumi; la prevalenza d'uso passa da circa il 50% nei bambini e negli adulti fino ai 50 anni a oltre il 95% nella popolazione con età superiore ai 74 anni, per ridursi lievemente nella fascia d'età 75-79 anni e arrivare al 100% nella popolazione con età superiore ai 79 anni; i consumi si attestano tra le 274 e le 428 DDD/1000 abitanti die nella fascia compresa tra i 40 e i 49 anni e a oltre 3.000 nella popolazione ultrasettantacinquenne (Figure 1.4.1-1.4.2 e Tabella 1.4.1). Questo valore indica che ogni giorno dell'anno una persona in questa fascia di età ha assunto almeno tre dosi di farmaco. La popolazione con più di 64 anni assorbe oltre il 60% della spesa e circa il 70% delle DDD (Tabella 1.4.1).

Differenze di genere sono riscontrabili specialmente nella fascia di età tra i 20 e i 64 anni, in cui le donne mostrano una prevalenza d'uso superiore a quella degli uomini (Figura 1.4.1). A fronte di una prevalenza d'uso a livello nazionale del 62,8%, a livello regionale i valori oscillano tra il 48,5% registrato nella PA di Bolzano e il 70,5% nella Regione Molise (Tabella 1.4.2). Generalmente le Regioni del Nord registrano una prevalenza inferiore (59,6%) rispetto al Centro (64,8%) e Sud Italia (65,8%) (Tabella 1.4.2). Per ogni utilizzatore è stata sostenuta una spesa di 328 euro al Sud, rispetto ai 314,5 al Centro e ai 294,0 al Nord. Tali differenze sono dovute anche ad un maggior consumo e probabilmente anche alla prescrizione di specialità più costose e al minor ricorso ai farmaci equivalenti. Infatti, vengono erogate maggiori dosi per utilizzatore al Centro (615,9 DDD) e al Sud (609,1 DDD) rispetto al Nord (586,7 DDD), ciò potrebbe riflettere un diverso andamento epidemiologico di gravità delle patologie e la pre-

senza di comorbidità. L'età media degli utilizzatori è sensibilmente più elevata nelle Regioni del Centro (65 anni), rispetto a quelle del Nord e del Sud (57 anni).

Tabella 1.4.1. Distribuzione per età della spesa e dei consumi territoriali 2020

Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			Spesa totale		DDD/1000 ab die			DDD totali	
	Uomini	Donne	Totale	%	% cum.	Uomini	Donne	Totale	%	% cum.
0-4	13	11	12	0,2	0,2	32	27	29	0,1	0,1
5-9	19	16	17	0,4	0,6	37	30	33	0,1	0,3
10-14	29	22	26	0,6	1,3	47	37	43	0,2	0,4
15-19	37	24	31	0,8	2,0	68	67	68	0,3	0,8
20-24	32	32	32	0,8	2,8	85	102	93	0,4	1,2
25-29	36	38	37	1,0	3,8	102	127	114	0,6	1,8
30-34	42	50	46	1,3	5,1	127	165	146	0,8	2,6
35-39	52	64	58	1,8	6,9	177	212	194	1,1	3,7
40-44	68	78	73	2,6	9,6	269	278	274	1,9	5,6
45-49	94	101	97	4,0	13,6	440	417	428	3,3	8,9
50-54	133	136	135	5,7	19,2	698	635	666	5,3	14,1
55-59	201	188	195	7,6	26,8	1.122	953	1.035	7,6	21,8
60-64	292	256	273	9,1	36,0	1.685	1.360	1.516	9,6	31,3
65-69	406	346	374	11,2	47,1	2.371	1.899	2.124	11,9	43,3
70-74	545	468	504	14,4	61,5	3.201	2.620	2.892	15,6	58,8
75-79	617	529	569	12,9	74,4	3.582	2.975	3.246	13,9	72,7
80-84	737	627	673	12,9	87,2	4.211	3.529	3.813	13,7	86,4
85+	791	627	681	12,8	100,0	4.425	3.552	3.841	13,6	100,0
Totale	192	197	195			1.038	1.028	1.033		

Figura 1.4.1. Andamento della prevalenza d'uso per età e genere dei farmaci territoriali 2020

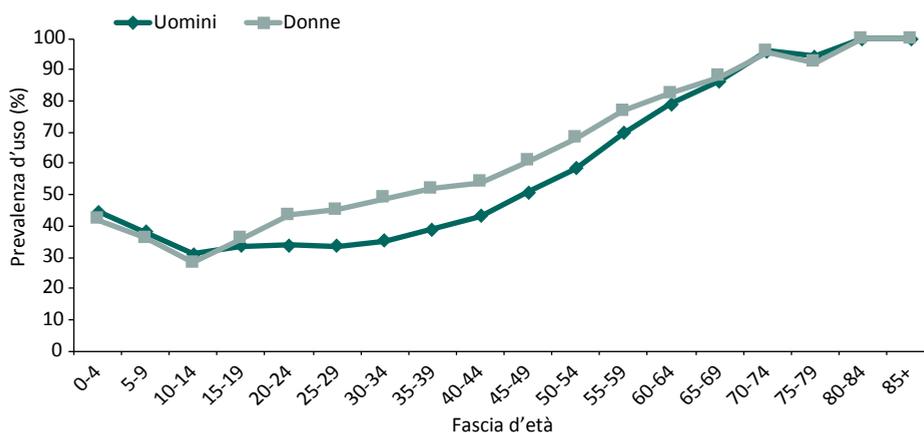


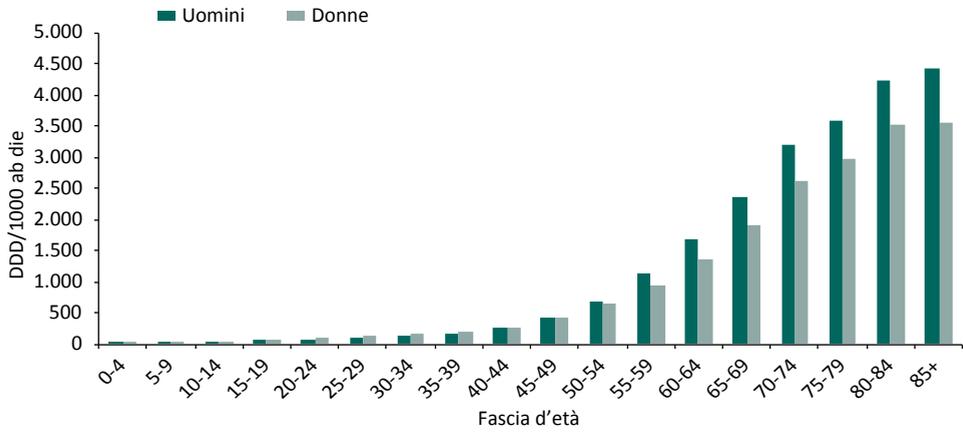
Figura 1.4.2. Andamento delle DDD/1000 abitanti die territoriali 2020 per età e genere

Tabella 1.4.2. Prevalenza e intensità d'uso in ambito territoriale per Regione (anno 2020)

Regione	Prevalenza (%)	Età media	Rapporto M/F	Spesa per utilizzatore	DDD per utilizzatore	Confezioni per utilizzatore
Piemonte	61,8	55	0,82	286,2	599,2	27,8
Valle d'Aosta	59,6	53	0,82	256,7	537,1	25,5
Lombardia	58,2	56	0,84	340,9	585,6	27,3
PA Bolzano	48,5	53	0,82	261,4	520,0	23,6
PA Trento	62,8	54	0,84	253,9	538,6	26,1
Veneto	57,4	56	0,84	274,7	585,1	26,5
Friuli VG	61,4	55	0,81	310,7	630,2	29,4
Liguria	61,9	55	0,80	311,4	603,9	28,3
Emilia R.	62,9	55	0,83	221,1	574,6	26,6
Toscana	62,5	57	0,82	269,6	619,7	28,0
Umbria	67,9	55	0,82	328,8	667,3	31,1
Marche	67,2	55	0,84	299,4	602,4	28,4
Lazio	65,1	64	0,82	343,7	609,1	29,5
Abruzzo	70,3	55	0,85	305,5	575,0	28,1
Molise	70,5	55	0,85	314,7	574,7	28,4
Campania	65,7	56	0,84	343,9	605,3	30,1
Puglia	69,0	55	0,84	325,2	591,5	29,3
Basilicata	69,4	55	0,84	319,1	592,8	29,5
Calabria	62,5	55	0,84	352,9	642,0	32,2
Sicilia	62,8	55	0,83	318,9	630,4	29,9
Sardegna	66,0	56	0,82	302,5	610,5	29,2
Italia	62,8	55	0,83	310,3	600,7	28,5
Nord	59,6	57	0,83	294,0	586,7	27,2
Centro	64,8	65	0,82	314,5	615,9	29,0
Sud e Isole	65,8	57	0,84	328,0	609,1	29,8

1.5 Utilizzo dei farmaci in età pediatrica

Nella presente sezione viene presentata un'analisi dell'utilizzo dei farmaci in età pediatrica attraverso i dati provenienti da tutte le Regioni italiane, la cui popolazione pediatrica (età <18 anni) residente nel 2020 era pari a 9,5 milioni di individui.

Nel corso del 2020, oltre 3,4 milioni di bambini e adolescenti assistibili hanno ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica, pari al 35,7% della popolazione pediatrica generale, con una prevalenza leggermente maggiore nei maschi rispetto alle femmine (36,7% vs 34,7%). Inoltre, nello stesso anno, sono state effettuati 12,6 milioni di prescrizioni, per un totale di circa 13,0 milioni di confezioni (circa 1,4 confezioni per utilizzatore) e una spesa di 202,7 milioni di euro (21,2 euro pro capite e 59,5 per utilizzatore). Rispetto all'anno precedente si rilevano un elevato decremento della spesa pro capite (-24,9%) e una sostanziale stabilità della spesa per utilizzatore (+0,3%) con una corrispondente forte riduzione delle prescrizioni e confezioni prescritte: -32,7% e -32,9%, rispettivamente. In media nel corso dell'anno ogni bambino ha ricevuto 1,3 prescrizioni e 1,4 confezioni di farmaci, con una lieve differenza tra maschi e femmine: rispettivamente 1,4 prescrizioni vs 1,2 e 1,5 confezioni vs 1,3 (Tabella 1.5.1).

A livello regionale si riscontra una marcata variabilità nel ricorso ai farmaci in età pediatrica, con un livello di prevalenza d'uso che varia dal 26% nella PA di Bolzano al 46% in Abruzzo (Figura 1.5.1).

La prevalenza della prescrizione registra un picco nella fascia di età prescolare (1-5 anni) (46,4%), per poi diminuire progressivamente negli anni successivi fino a raggiungere il valore del 31,1% nella fascia di età 12-17 anni (Figura 1.5.2).

Analogo andamento per età riguarda i consumi, con un valore di confezioni pro capite che passa da 3,0 nei bambini in età prescolare (1-5 anni) a 1,9 nei bambini in età scolare (6-11 anni) e 1,7 negli adolescenti (12-17 anni), con una differenza per genere: 2,2 confezioni per i maschi vs 1,9 confezioni per le femmine. Il consumo dei farmaci nel primo anno di vita risulta essere il più basso, con un totale di 1 confezione prescritta per bambino (Tabella 1.5.2). Come atteso, gli antimicrobici per uso sistemico sono i farmaci a maggior consumo (37,2% del totale dei farmaci prescritti nella popolazione pediatrica italiana), seguiti dai farmaci dell'apparato respiratorio (24,9%); entrambe le categorie fanno rilevare una riduzione delle prescrizioni rispetto all'anno precedente (rispettivamente -46,4% e -31,0%), verosimilmente per effetto dell'emergenza conseguente la pandemia da COVID-19, così come osservato per la popolazione adulta. Tra i farmaci più utilizzati si collocano al terzo posto i farmaci del sistema nervoso centrale, con un consumo pari al 10,7% del totale che, contrariamente alle categorie precedentemente analizzate, registrano un aumento del 4,2% delle prescrizioni rispetto all'anno precedente (Figura 1.5.3, Tabella 1.5.3).

Analizzando, invece, la distribuzione dei consumi per genere, si evidenzia un maggiore utilizzo nei maschi rispetto alle femmine per tutte le categorie terapeutiche, ad eccezione dei farmaci per l'apparato genito-urinario e ormoni sessuali (femmine 67% vs maschi 33%), dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori (femmine 60% vs maschi 40%), e degli antiparassitari, insetticidi e repellenti (femmine 52% vs maschi 48%) (Figura 1.5.4).

Nonostante la riduzione registrata nel 2020, gli antifettivi per uso sistemico si confermano la categoria terapeutica a maggiore prevalenza prescrittiva in età pediatrica (475,6 per 1000 bambini), con l'associazione amoxicillina/acido clavulanico che risulta essere il farmaco più

prescritto della categoria (183,0 prescrizioni per 1000 bambini), pur con valori nettamente inferiori rispetto al 2019 (-47,1%), in analogia a tutti gli altri farmaci della categoria. Nonostante la forte riduzione dei consumi, si conferma il pattern prescrittivo degli antibiotici nella popolazione pediatrica italiana: l'associazione amoxicillina/acido clavulanico si colloca al primo posto tra i primi 30 principi attivi a maggior consumo anche nel 2020, mentre l'amoxicillina, antibiotico di prima scelta nel trattamento delle infezioni pediatriche più comuni secondo le linee guida (e pertanto da preferirsi rispetto all'associazione con acido clavulanico), si colloca al secondo posto per consumi nella categoria (72,1 prescrizioni per 1000 bambini) anche se, dopo il cefaclor, fa rilevare la riduzione maggiore dei consumi (-53,5%) rispetto al 2019 (Tabelle 1.5.3 e 1.5.4).

Nella graduatoria dei farmaci più prescritti, seguono i farmaci dell'apparato respiratorio con una prevalenza di 257,1 per 1000 bambini, i farmaci autorizzati per il trattamento dell'asma bronchiale, come i corticosteroidi inalatori, budesonide e beclometasone, e il salbutamolo, un agonista selettivo dei recettori beta-2 adrenergici, che fanno registrare valori di prevalenza d'uso più elevati all'interno della categoria, sebbene abbiano subito le maggiori contrazioni dei consumi (tra il 39 e il 44%) rispetto all'anno precedente (Tabella 1.5.3). L'antistaminico cetirizina si colloca al quarto posto per prevalenza d'uso (115,8 per 1000 bambini), registrando la contrazione minore dei consumi tra tutti i farmaci della categoria; è inoltre il primo farmaco dell'apparato respiratorio a collocarsi tra i primi 30 principi attivi a maggior consumo nei pazienti pediatrici nel 2020 con un consumo di 54,3 confezioni per 1000 bambini, seguito in ordine decrescente da beclometasone (53,4 confezioni), salbutamolo (51,9 confezioni) e budesonide (37,8 confezioni) (Tabella 1.5.4).

La terza categoria più prescritta è quella dei farmaci per il sistema nervoso centrale (136,2 prescrizioni per 1000 bambini, in aumento del 4,2% in confronto al 2019), con l'acido valproico che risulta essere il principio attivo più prescritto della categoria (49,5 prescrizioni per 1000 bambini), seguito da altri tre farmaci antiepilettici; questi quattro principi attivi coprono circa il 60% delle prescrizioni di questa categoria. Anche se fa rilevare un consumo ridotto (5,5 prescrizioni per 1000) l'aripiprazolo, indicato per il trattamento della schizofrenia a partire dai 15 anni di età e del disturbo bipolare a partire dai 13 anni di età, è la sostanza con il maggior aumento (+24,1%) rispetto all'anno precedente (Tabelle 1.5.3 e 1.5.4).

Tra i primi 30 principi attivi a maggior consumo nella popolazione pediatrica per l'anno 2020 se ne trovano 11 appartenenti alla categoria dei farmaci dell'apparato respiratorio, 8 antibiotici, 4 nella categoria degli ormoni (esclusi quelli sessuali), 3 del sistema nervoso centrale (antiepilettici), 3 appartenenti alla categoria dei farmaci del tratto gastrointestinale e uno appartenente alla categoria degli antiparassitari, insetticidi e repellenti. Tra tutti i principi attivi a maggior consumo, solo per 4, levotiroxina (farmaco indicato nelle forme di ipotiroidismo), colecalciferolo, levetiracetam e mebendazolo, si registrano consumi più elevati nelle femmine rispetto ai maschi (Tabella 1.5.4).

Tabella 1.5.1. Dati generali di prescrizione nella popolazione pediatrica nel 2020

	Maschi	Femmine	Totale
Utilizzatori	1.800.570	1.606.214	3.406.784
Prevalenza (%)	36,7	34,7	35,7
Prescrizioni	6.940.307	5.677.463	12.617.770
Pro capite	1,4	1,2	1,3
Δ % 20-19	-32,0%	-33,6%	-32,7
Confezioni	7.204.261	5.882.558	13.086.819
Pro capite	1,5	1,3	1,4
Δ % 20-19	-32,2%	-33,8%	-32,9
Spesa	120.431.490	82.299.854	202.731.344
Pro capite	24,5	17,8	21,2
Δ % 20-19	-25,1%	-24,5%	-24,9
Per utilizzatore	66,9	51,2	59,5
Δ % 20-19	-0,9%	1,8%	0,3

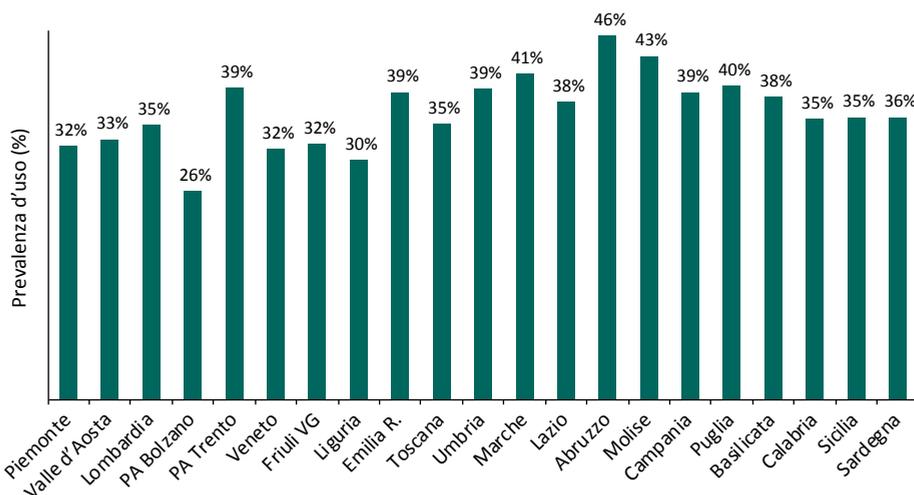
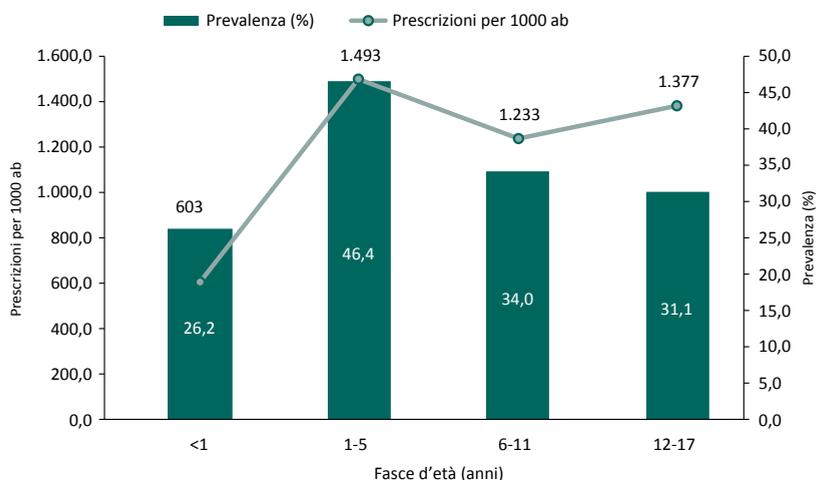
Figura 1.5.1. Andamento regionale della prescrizione nella popolazione pediatrica nel 2020

Figura 1.5.2. Andamento della prevalenza d'uso e della prescrizione nella popolazione pediatrica per età nel 2020**Tabella 1.5.2.** Distribuzione per età e genere dei consumi (confezioni) in età pediatrica nel 2020

Fascia d'età	Confezioni pro capite		
	Maschi	Femmine	Totale
<1	1,1	0,9	1,0
1-5	3,2	2,8	3,0
6-11	2,0	1,7	1,9
12-17	1,8	1,6	1,7
Totale	2,2	1,9	2,1

Figura 1.5.3. Distribuzione percentuale dei consumi (confezioni) in età pediatrica per I livello di ATC nel 2020

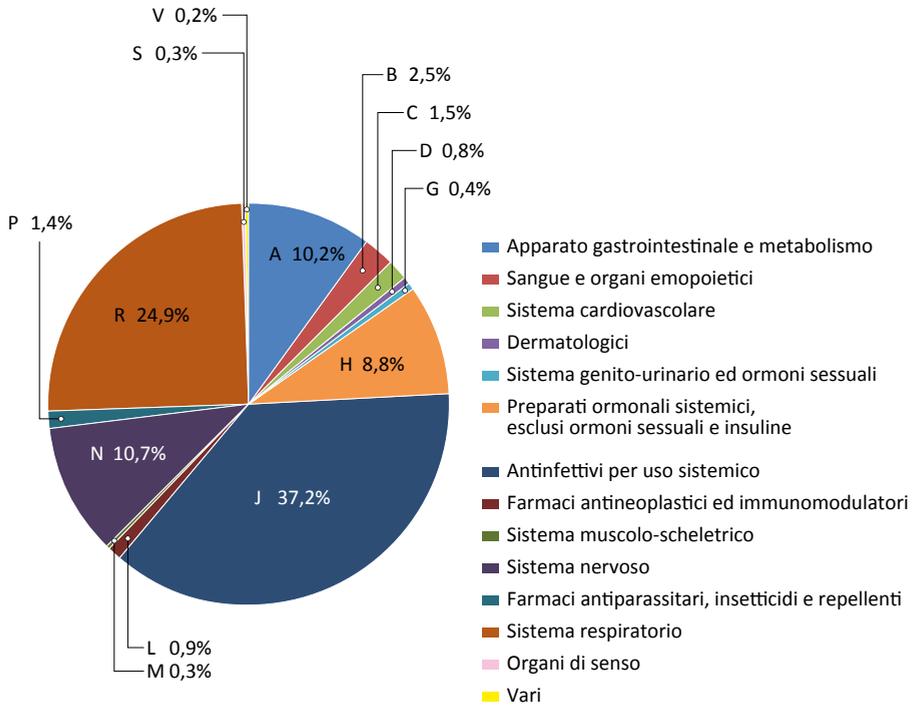
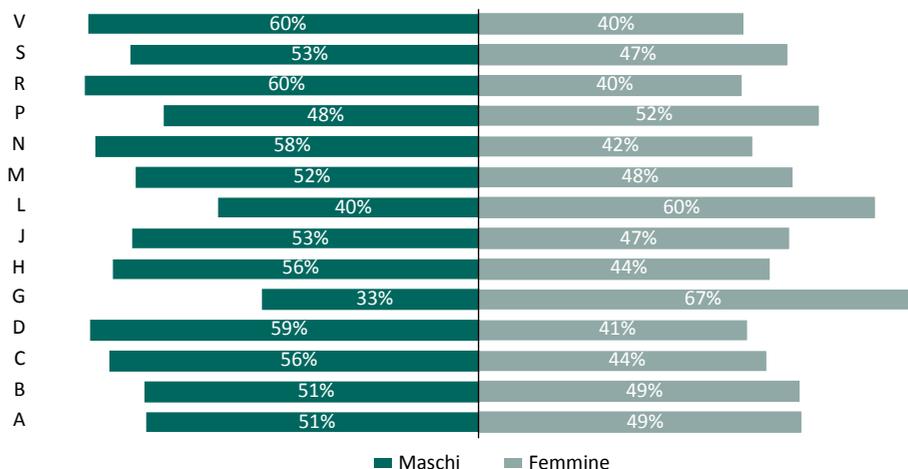


Figura 1.5.4. Distribuzione percentuale dei consumi (confezioni) in età pediatrica per I livello di ATC e genere nel 2020



A	Gastrointestinale e metabolismo	H	Ormoni (esclusi quelli sessuali)	N	Nervoso centrale
B	Sangue e organi emopoietici	J	Antimicrobici per uso sistemico	P	Antiparassitari
C	Cardiovascolare	L	Antineoplastici e immunomodulatori	R	Respiratorio
D	Dermatologico	M	Muscolo-scheletrico	S	Organi di senso
G	Genito-urinario ed ormoni sessuali			V	Vari

Tabella 1.5.3. Sostanze a maggior prescrizione in età pediatrica per categoria terapeutica (75% delle prescrizioni) nel 2020

Categoria terapeutica/ sostanza	Prescrizioni (per 1000 ab)	Δ % 20-19	Prevalenza (per 1000 ab)	Rapp M/F
J - Antinfettivi per uso sistemico	494,2	-46,4	475,6	1,10
amoxicillina/acido clavulanico	183,0	-47,1	373,8	1,15
amoxicillina	72,1	-53,5	135,6	1,09
azitromicina	58,2	-36,2	130,6	1,15
cefixima	50,4	-45,2	117,3	1,03
claritromicina	38,0	-50,2	94,4	1,17
cefpodoxima	22,4	-52,4	40,4	1,10
ceftriaxone	13,4	-46,0	7,8	1,16
cefaclor	9,2	-55,0	18,2	1,01
R - Sistema respiratorio	336,9	-31,0	257,1	1,32
cetirizina	53,4	-5,6	115,8	1,49
beclometasone	53,1	-39,0	210,8	1,25
salbutamolo	51,5	-40,3	179,9	1,52
budesonide	37,6	-43,5	144,6	1,27
montelukast	29,0	-14,5	37,2	1,66
fluticasone	26,0	-28,3	72,2	1,67
N - Sistema nervoso	136,2	4,2	15,8	1,29
acido valproico	49,5	0,2	190,1	1,95
carbamazepina	13,5	3,7	61,0	1,28
levetiracetam	12,6	1,7	89,2	0,84
lamotrigina	6,5	2,1	28,8	0,63
aripirazolo	5,5	24,1	56,5	1,46
metilfenidato	4,1	1,9	50,5	6,57
etosuccimide	4,0	5,8	23,9	0,76
sertralina	4,0	7,9	51,6	0,71
A - Gastrointestinale e metabolismo	132,8	-5,8	82,8	1,00
colecalfiferolo	65,0	-6,5	621,7	1,01
lansoprazolo	7,8	-1,4	33,2	0,99
insulina lispro	6,9	12,8	17,7	1,16
insulina aspart	6,2	2,8	12,3	1,08
esomeprazolo	5,5	-0,3	31,7	0,99
acido ursodesossicolico	4,4	8,3	7,3	1,00
omeprazolo	4,1	-13,7	25,5	0,93
H - Ormoni, esclusi quelli sessuali	116,4	-29,2	104,8	1,26
betametasona	60,7	-43,0	795,1	1,30
somatropina	19,4	15,8	13,8	1,45
levotiroxina	14,5	-0,4	39,7	0,62

Segue

Tabella 1.5.3. Segue

Categoria terapeutica/ sostanza	Prescrizioni (per 1000 ab)	Δ % 20-19	Prevalenza (per 1000 ab)	Rapp M/F
prednisone	10,7	-14,8	82,6	1,28
desmopressina	5,9	-16,5	17,2	2,07
desametasone	2,1	-40,6	22,8	1,18
B - Sangue e organi emopoietici	30,7	-18,2	19,8	0,85
sodio cloruro	4,9	-27,1	75,7	1,22
enoxaparina	4,5	-14,7	131,1	1,64
solfato ferroso	3,6	-16,7	169,4	0,28
acido folico	3,5	-16,9	159,2	0,52
ferro	3,4	-21,7	144,5	1,20
acido tranexamico	2,1	-34,7	103,2	0,99
sodio ferrigluconato	1,2	-26,5	50,0	1,21
C - Sistema cardiovascolare	19,4	10,0	4,6	1,22
enalapril	1,9	-1,1	70,7	1,25
ramipril	1,9	-5,7	76,1	1,43
furosemide	1,4	-2,5	90,0	1,11
flecainide	1,4	-	40,8	1,00
bisoprololo	1,3	12,9	70,7	1,10
carvedilolo	1,2	8,0	34,6	1,26
losartan	1,2	0,4	32,4	1,89
amlodipina	1,0	4,3	55,5	1,34
spironolattone	0,9	6,7	26,4	0,74
propranololo	0,7	10,4	37,5	0,69
atorvastatina	0,4	4,9	36,4	1,23
pravastatina	0,4	3,9	10,2	1,13
colestiramina	0,4	24,8	6,9	1,02
P - Antiparassitari, insetticidi e repellenti	18,4	-14,5	21,0	0,95
mebendazolo	14,4	-10,3	790,3	0,95
pirantel pamoato	2,7	-19,9	162,0	0,94
metronidazolo	0,5	-20,6	22,5	1,09
idrossiclorochina	0,4	15,9	6,3	0,44
albendazolo	0,2	-29,9	9,6	1,05
L - Antineoplastici ed immunomodulatori	11,5	9,8	2,3	0,51
metotrexato	2,8	4,1	285,0	0,51
triptorelina	2,5	18,4	241,0	0,11
tacrolimus	1,9	21,8	74,7	1,17
azatioprina	0,9	-4,7	94,0	0,98
D - Dermatologici	10,5	1,6	7,2	1,27
isotretinoina	5,2	11,0	307,9	2,02

Segue

Tabella 1.5.3. Segue

Categoria terapeutica/ sostanza	Prescrizioni (per 1000 ab)	Δ % 20-19	Prevalenza (per 1000 ab)	Rapp M/F
calcipotriolo/betametasone	1,2	-11,8	131,9	0,89
metilprednisolone	0,9	-5,0	146,0	1,10
clobetasolo	0,8	12,4	85,8	0,90
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	5,2	-4,8	2,5	0,30
oxibutinina	1,8	-3,2	180,2	1,63
ciproterone/etinilestradiolo	0,8	-14,4	94,3	0,01
estradiolo	0,4	-2,3	44,9	0,02
didrogesterone	0,4	-6,6	121,9	0,00
cabergolina	0,3	-5,2	62,0	0,15
progesterone	0,2	-11,5	89,3	0,04
M - Sistema muscolo- scheletrico	4,4	-15,9	4,6	1,00
ketoprofene	0,9	-30,7	280,2	1,00
baclofene	0,7	1,8	32,7	1,41
ibuprofene	0,6	-23,9	178,5	0,88
allopurinolo	0,4	12,6	48,5	1,66
diclofenac	0,3	-19,7	110,3	1,00
colchicina	0,2	8,5	26,7	1,15
nimesulide	0,2	-21,8	62,2	1,04
S - Organi di senso	4,0	-1,5	1,1	0,91
acetazolamide	1,1	9,2	99,0	1,03
timololo	0,6	-0,3	227,4	0,58
dorzolamide/timololo	0,5	7,1	91,1	1,39
timololo/brinzolamide	0,3	-	41,9	1,22
aciclovir	0,2	-53,4	229,0	1,04
brinzolamide	0,2	12,6	27,4	1,82
dorzolamide	0,2	5,6	34,5	1,20
V - Vari	1,7	23,45	0,7	1,42
ossigeno	0,5	13,7	419,8	1,09
deferasirox	0,3	9,6	47,1	1,41

Tabella 1.5.4. Primi 30 principi attivi per consumo in età pediatrica nel 2020

ATC	Principio attivo	Confezioni (per 1000 ab)	Δ % 20-19	Consumi (%)*	
				Maschi	Femmine
J	amoxicillina/acido clavulanico	188,0	-47,9	54,0	46,0
J	amoxicillina	74,7	-54,3	52,6	47,4
A	colecalfiferolo	68,2	-8,2	49,9	50,1
H	betametasona	61,4	-43,8	57,3	42,7
J	azitromicina	59,2	-37,1	53,9	46,1
R	cetirizina	54,3	-7,4	61,9	38,1
R	beclometasona	53,4	-39,9	56,2	43,8
R	salbutamolo	51,9	-41,2	61,5	38,5
N	acido valproico	51,6	-2,4	66,1	33,9
J	cefixima	51,3	-46,1	50,6	49,4
J	claritromicina	38,5	-50,9	54,2	45,8
R	budesonide	37,8	-44,3	56,8	43,2
R	montelukast	29,6	-16,3	63,2	36,8
R	fluticasone	26,4	-29,3	63,4	36,6
J	cefpodoxima	23,4	-53,2	52,7	47,3
H	somatropina	21,9	1,2	60,6	39,4
R	salbutamolo/ipratropio	18,2	-49,2	55,9	44,1
J	ceftriaxone	15,2	-47,9	53,7	46,3
H	levotiroxina	15,0	-3,0	38,9	61,1
P	mebendazolo	14,8	-12,1	48,6	51,4
N	carbamazepina	14,1	0,7	56,3	43,7
N	levetiracetam	13,3	-1,6	45,1	54,9
R	flunisolide	12,1	-48,2	55,1	44,9
R	levocetirizina	11,4	-8,5	63,4	36,6
H	prednisone	11,1	-16,0	54,7	45,3
R	salmeterolo/fluticasone	10,2	-13,4	65,9	34,1
J	cefaclor	9,5	-55,7	50,5	49,5
A	lansoprazolo	8,1	-3,9	53,3	46,7
A	insulina lispro	7,3	9,4	54,1	45,9
R	desloratadina	7,2	-13,2	61,6	38,4

*Calcolati rispetto al totale dei consumi in età pediatrica

La prescrizione di farmaci respiratori in pediatria

Dall'analisi della prescrizione dei farmaci per l'apparato respiratorio emerge che l'11,4% della popolazione pediatrica italiana ha ricevuto nel corso del 2020 almeno una confezione di farmaco. Nel complesso sono stati erogati circa 2,4 milioni di prescrizioni, pari al 18,7% del consumo totale di farmaci in età pediatrica, valore che si è fortemente ridotto (-36,8%) rispetto al 2019, verosimilmente a causa dell'emergenza sanitaria da COVID-19 (Tabella 1.5.5). Il picco di prevalenza d'uso si registra nei bambini in età prescolare (1-5 anni), raggiungendo un valore pari a 19,1% (380 prescrizioni per 1000 bambini), per poi ridursi progressivamente nelle fasce di età successive, attestandosi a 6,8% (170 prescrizioni per 1000) negli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni (Figura 1.5.5).

I corticosteroidi inalatori (ICS) sono la classe terapeutica a maggior utilizzo (prevalenza del 9,0% e prescrizioni pari a 128,9 per 1000 bambini) e il beclometasone è il principio attivo più prescritto, con una prevalenza d'uso del 4,3% e 53,1 prescrizioni per 1000 bambini, sebbene in riduzione del 39% rispetto all'anno precedente, seguito da budesonide, con una prevalenza del 3,0% (Tabella 1.5.6). Entrambi questi principi attivi sono impiegati nel trattamento dell'asma in età pediatrica, tuttavia occorre segnalare che il beclometasone trova impiego anche nel trattamento del *wheezing* (respiro sibilante) ricorrente di origine virale nei bambini fino a 5 anni, indicazione supportata da scarse evidenze di efficacia.

Tra i farmaci più prescritti all'interno della categoria si colloca anche il salbutamolo da solo con una prevalenza del 3,7%, o in associazione a ipratropio, con una prevalenza pari a 1,6%. Il salbutamolo è un broncodilatatore (agonista beta-2 adrenergico) inalatorio a breve durata d'azione (SABA), mentre l'ipratropio è un antagonista muscarinico a breve durata d'azione (SAMA). Entrambe le formulazioni (salbutamolo da solo o in associazione a ipratropio) sono autorizzati in età pediatrica per il trattamento degli attacchi acuti di broncospasmo associato ad asma. L'associazione tra budesonide e formoterolo è l'unica che evidenzia un aumento dei consumi rispetto al 2019 (+8,1%); questo farmaco, associazione tra un broncodilatatore inalatorio a lunga durata d'azione (LABA) e un ICS, è raccomandato dalle linee guida Global Initiative for Asthma (GINA) 2020 nei bambini e adolescenti a partire dai 12 anni di età come terapia di mantenimento e al bisogno nel ridurre il rischio di riacutizzazioni gravi dell'asma. Analizzando la prevalenza d'uso delle diverse classi terapeutiche per fascia di età 0-6 anni e 7-17 anni, si evidenzia un maggior utilizzo nei bambini fino ai 6 anni di età per tutti i farmaci ad eccezione dei broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA) in associazione ICS, che risultano essere più prescritti nei bambini a partire dai 6 anni di età (Tabella 1.5.7). Inoltre, per tutte le categorie terapeutiche e per tutte le fasce di età, si registra un'elevata percentuale di utilizzatori con una sola prescrizione nell'anno, riconducibile al loro possibile impiego al bisogno. Dall'analisi della distribuzione percentuale dei consumi delle diverse categorie terapeutiche per fascia di età, emerge una percentuale di utilizzo maggiore per gli ICS in tutte le fasce di età, proporzione che si riduce progressivamente all'aumentare dell'età del bambino, così come la percentuale di utilizzo di broncodilatatori in associazione ad antagonisti muscarinici a breve durata d'azione (SABA+SAMA), maggiormente prescritta nel primo anno di vita del bambino. L'utilizzo dei SABA da soli è invece simile in tutte le fasce di età, anche se si segnala con un minore utilizzo nel primo anno di vita. Infine, la percentuale di utilizzo dei farmaci antileucotrienici (come il montelukast) inizia ad aumentare dopo il primo anno di età del bambino e quella dei broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA) in associazione a ICS a partire dai 6 anni di età (Figura 1.5.6).

Le malattie dell'apparato respiratorio, come asma, riniti allergiche, rinosinusiti, infezioni delle alte e basse vie respiratorie, sono tra le condizioni cliniche che si riscontrano più frequentemente in età pediatrica, con importanti risvolti sia clinici che di tipo socio-assistenziale. Dall'analisi condotta emerge che i corticosteroidi per via inalatoria sono i farmaci maggiormente prescritti ai bambini per trattare i problemi di natura respiratoria. Secondo le linee guida GINA, aggiornate al 2019, che rappresentano lo standard di riferimento per il trattamento dell'asma a livello internazionale, i farmaci corticosteroidi per via inalatoria (ICS) rappresentano il cardine della terapia per l'asma a partire già dalle forme più lievi di malattia, in associazione con i farmaci broncodilatatori a breve o lunga durata d'azione. Le linee guida raccomandano l'uso di ICS a dosi crescenti, al bisogno o con assunzione giornaliera, in base allo stadio di gravità della malattia. Il farmaco più prescritto è il beclometasone, un corticosteroide autorizzato all'uso pediatrico come aerosol per il trattamento dell'asma, ma che viene spesso prescritto dal medico pediatra anche per altre condizioni cliniche molto frequenti nei bambini, come mal di gola, raffreddore, tosse o respiro sibilante, senza che questa pratica sia supportata da solide evidenze di efficacia. Inoltre, sulla base delle raccomandazioni fornite dalle linee guida la diagnosi di asma cronica può essere confermata a partire dai 5 anni del bambino, pertanto la maggiore prescrizione di corticosteroidi inalatori osservata in età prescolare non appare appropriata.

Tabella 1.5.5. Prescrizione di farmaci respiratori nella popolazione pediatrica nel 2020

	Totale
Prescrizioni	2.363.198
Per 1000 bambini	247,6
Δ % 20-19	-36,8
Quota % sul totale del consumo	18,7
Confezioni	2.385.948
Per prescrizione	1,0
Utilizzatori	1.088.385
Prevalenza (%)	11,4

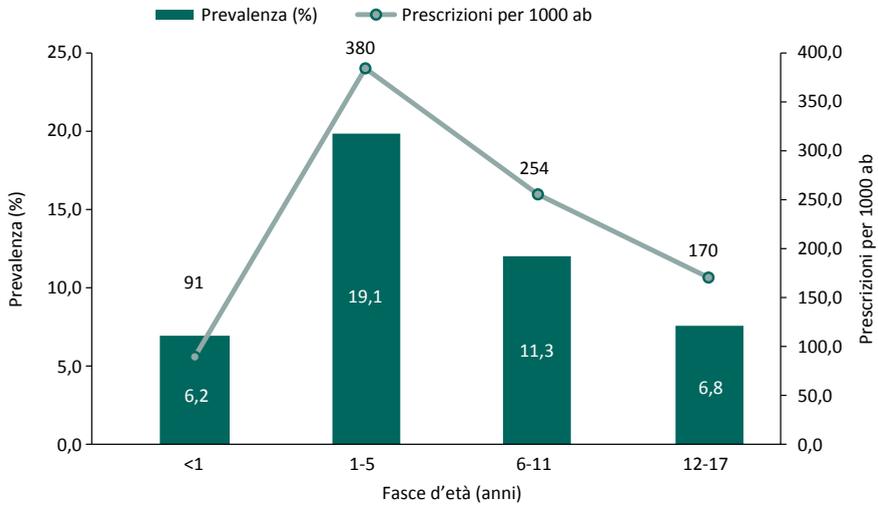
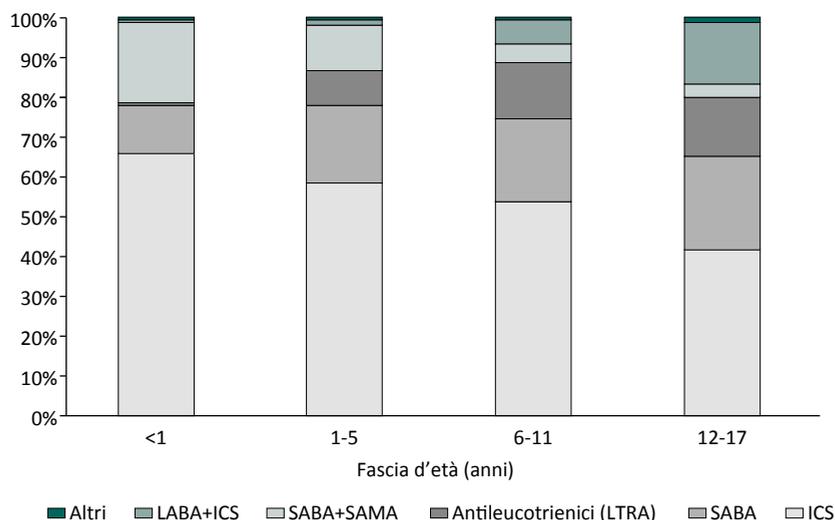
Figura 1.5.5. Andamento della prescrizione di farmaci respiratori per età nel 2020

Tabella 1.5.6. Prescrizione di farmaci respiratori nella popolazione pediatrica per categoria terapeutica e per sostanza nel 2020

Categorie e sostanze	Prevalenza (%)	Prescrizioni (per 1000 ab)	Δ % 20-19
ICS	9,0	128,9	-39,5
SABA	3,7	51,5	-40,3
SABA+SAMA	1,6	18,2	-48,4
Antileucotrienici (LTRA)	0,8	29,0	-14,5
LABA+ICS	0,6	14,6	-9,2
SAMA	0,1	1,4	-44,6
SABA+ICS	0,1	0,9	-35,4
Ultra-LABA+ICS	0,1	2,4	-7,2
Broncodilatatori teofillinici	<0,05	0,1	-44,2
LABA	<0,05	0,1	-39,0
LAMA	<0,05	0,1	-14,2
Cromoni	<0,05	0,1	4,0
Anticorpi monoclonali	<0,05	0,5	21,3
LABA+LAMA	<0,05	<0,05	-4,7
LAMA+LABA+ICS	<0,05	<0,05	>100
Ultra-LABA	<0,05	<0,05	-49,3
Inibitori PDE-4	<0,05	<0,05	>100
Farmaci respiratori	15,9	247,6	-36,8
beclometasone	4,3	53,1	-39,0
salbutamolo	3,7	51,5	-40,3
budesonide	3,0	37,6	-43,5
salbutamolo/ipratropio	1,6	18,2	-48,4
fluticasone	1,5	26,0	-28,3
flunisolide	1,0	12,1	-47,5
montelukast	0,8	29,0	-14,5
salmeterolo/fluticasone	0,4	10,0	-11,8
budesonide/formoterolo	0,1	2,4	8,1
ipratropio	0,1	1,4	-44,6

Tabella 1.5.7. Utilizzatori di farmaci respiratori per numero di prescrizioni ricevute nell'anno per categoria terapeutica e classe d'età nel 2020

Categorie	0-6 anni					7-17 anni				
	Prevalenza (%)	Utilizzatori per n. prescrizioni (%)				Prevalenza (%)	Utilizzatori per n. prescrizioni (%)			
		1	2	3	>3		1	2	3	>3
ICS	13,5	74,5	16,7	4,8	4,0	6,6	76,3	15,3	4,0	4,4
SABA	5,2	81,9	13,0	3,2	1,9	2,9	72,4	17,7	4,5	5,3
SABA+SAMA	3,4	90,8	7,7	1,1	0,4	0,7	91,7	6,8	0,9	0,6
Antileucotrieni (LTRA)	0,9	30,0	21,4	10,2	38,4	0,7	24,8	22,6	8,8	43,8
LABA+ICS	0,1	54,0	19,8	9,3	16,9	0,8	43,8	23,8	9,2	23,2
SAMA	0,1	74,7	16,7	4,4	4,1	0,1	72,0	19,7	4,0	4,3
SABA+ICS	0,1	89,0	9,1	1,2	0,7	0,1	84,0	12,0	1,9	2,1
Ultra-LABA+ICS	<0,05	78,4	16,2	-	5,4	0,1	32,8	20,1	9,6	37,6
Broncodilatatori teofilinici	<0,05	88,8	8,1	0,6	2,5	<0,05	83,5	11,3	1,9	3,3
LABA	<0,05	74,7	16,8	3,2	5,3	<0,05	60,4	19,5	5,2	14,9
LAMA	<0,05	62,0	28,2	4,2	5,6	<0,05	62,5	20,8	4,4	12,3
Cromoni	<0,05	61,3	16,1	9,7	12,9	<0,05	55,0	26,1	5,9	13,1
Anticorpi monoclonali	<0,05	20,0	20,0	-	60,0	<0,05	2,5	3,9	2,5	91,1
LABA+LAMA	<0,05	46,4	46,4	3,6	3,6	<0,05	66,7	25,3	4,0	4,0
LAMA+LABA+ICS	<0,05	72,7	27,3	-	-	<0,05	62,5	33,3	4,2	-
Ultra-LABA	<0,05	66,7	33,3	-	-	<0,05	70,0	20,0	10,0	-
Inibitori PDE-4	<0,05	100	-	-	-	<0,05	-	100	-	-

Figura 1.5.6. Distribuzione percentuale del consumo di farmaci respiratori in età pediatrica per categoria terapeutica e fascia d'età nel 2020

Bibliografia di riferimento

Devonshire AL, Kumar R. Pediatric asthma: principles and treatment. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(6):389-92.

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2020. Disponibile all'indirizzo www.ginasthma.org/

Gupta A, Bhat G, Pianosi P. What is new in the management of childhood asthma? *Indian J Pediatr* 2018; 85(9):773-81.

Global Initiative for Asthma (GINA). Asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. A pocket guide for Health Professionals. Update 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide_2020_04_03-final-wms.pdf

Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M; Italian Panel for the management of acute asthma attack in children. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018; 44(1):46.

Ish P, Malhotra N, Gupta N. GINA 2020: what's new and why? *J Asthma* 2020; 1-5.

Maglione M, Poeta M, Santamaria F. New drugs for pediatric asthma. *Front Pediatr* 2019; 6:432.

Szeffler SJ, Chipps B. Challenges in the treatment of asthma in children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120(4):382-8.

La prescrizione di farmaci antiepilettici in pediatria

La prescrizione degli antiepilettici ha subito un lieve aumento nel 2020 rispetto al 2019 (+2,2%) e rappresenta il 7,8% del totale del consumo di farmaci in età pediatrica. Come atteso la prevalenza d'uso nella popolazione pediatrica è bassa ed è pari allo 0,5% con un tasso di prescrizione di 102,7 per 1000 bambini (Tabella 1.5.8). Il ricorso ai farmaci antiepilettici con un andamento crescente per età è in linea con l'epidemiologia della condizione e raggiunge il massimo nella fascia 12-17 anni di età, nella quale si registrano un tasso di prescrizione di 148 per 1000 bambini e una prevalenza dello 0,6% (Figura 1.5.7). L'acido valproico è la sostanza a maggior utilizzo (49,5 prescrizioni per 1000 bambini e prevalenza pari a 0,2%), stabile rispetto all'anno precedente, seguita da carbamazepina con 13,5 prescrizioni per 1000 bambini (in aumento del 3,7% rispetto all'anno precedente) e dal levetiracetam che evidenzia un aumento dell'1,7% rispetto all'anno precedente, con 12,6 prescrizioni per 1000 bambini (Tabella 1.5.9). La proporzione di antiepilettici di I generazione, rappresentati principalmente da acido valproico e carbamazepina, è elevata in tutte le fasce di età, sebbene si riduca leggermente nella fascia di età 12-17 anni, dove aumenta leggermente la prescrizione di antiepilettici di II (ad esempio levetiracetam) e III generazione (Figura 1.5.8). Ad oggi sono disponibili diverse linee guida nazionali che forniscono indicazioni sulla gestione dell'epilessia nel bambino e nell'adolescente. Tutte le linee guida raccomandano un primo approccio alla patologia basato sull'utilizzo di farmaci antiepilettici, tenendo chiaramente distinta la profilassi delle crisi sintomatiche acute dal trattamento dell'epilessia. In generale, l'indicazione al trattamento sussiste quando si ritiene che il rischio di comparsa o ricorrenza delle crisi sia elevato e/o sia opportuno cercare di prevenirle. L'obiettivo primario della terapia antiepilettica è il controllo completo delle crisi in assenza di effetti collaterali che possano interferire negativamente con la qualità di vita. Ove tale obiettivo non sia raggiungibile, il trattamento sarà mirato a stabilire il miglior compromesso tra la riduzione della frequenza e della gravità delle crisi ed il carico di effetti collaterali associati all'impiego dei farmaci.

In Italia sono disponibili diversi farmaci per il trattamento dell'epilessia. In questo rapporto OsMed gli antiepilettici sono stati divisi in ordine storico in base alla loro immissione sul mercato:

- prima generazione (fino al 1991: acido valproico, barbexaclone, buxamina, carbamazepina, clonazepam, etosuccimide fenitoina, fenobarbitale, primidone);
- seconda generazione (1992-2006: felbamato, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, zonisamide, vigabatrin, valpromide);
- terza generazione (2007-2018: brivaracetam, eslicarbazepina, lacosamide, perampanel, retigabina, rufinamide, stiripentol).

Le linee guida raccomandano di prescrivere farmaci antiepilettici di prima generazione a pazienti *naïve* e il passaggio a farmaci antiepilettici più recenti solo in pazienti che non controllano le convulsioni. La terapia deve essere in genere protratta per alcuni anni e talvolta per tutta la vita, senza alcuna interruzione, e con un'assunzione dei farmaci ad intervalli regolari.

Tabella 1.5.8. Prescrizioni di farmaci antiepilettici nella popolazione pediatrica nel 2020

	Totale
Prescrizioni	979.612
Per 1000 bambini	102,7
Δ % 20-19	2,2
Quota % sul totale del consumo	7,8
Confezioni	1.042.619
Per prescrizione	1,1
Utilizzatori	43.595
Prevalenza (%)	0,5

Figura 1.5.7. Andamento della prescrizione di farmaci antiepilettici per età nel 2020

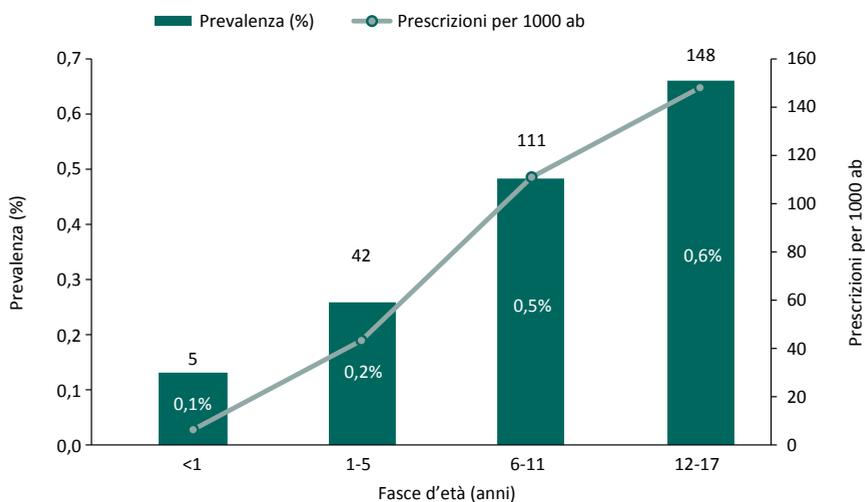
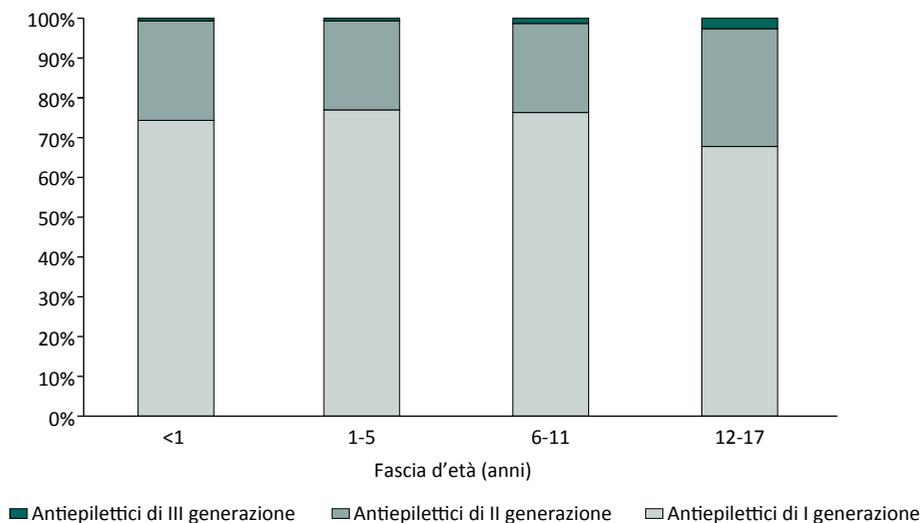


Tabella 1.5.9. Prescrizione di farmaci antiepilettici nella popolazione pediatrica per categoria terapeutica e per sostanza nel 2020

Categorie e sostanze	Prevalenza (%)	Prescrizioni (per 1000 ab)	Δ % 20-19
Antiepilettici di I generazione	0,3	73,3	2,4
Antiepilettici di II generazione	0,2	27,2	1,2
Antiepilettici di III generazione	0,0	2,2	10,6
Farmaci antiepilettici	0,5	102,7	2,2
acido valproico	0,2	49,5	0,2
levetiracetam	0,1	12,6	1,7
carbamazepina	0,1	13,5	3,7
lamotrigina	<0,05	6,5	2,1
topiramato	<0,05	3,8	-5,1
etosuccimide	<0,05	4,0	5,8
fenobarbitale	<0,05	3,9	12,1
clonazepam	<0,05	2,0	29,3
oxcarbazepina	<0,05	1,7	-4,7
vigabatrin	<0,05	1,5	7,4

Figura 1.5.8. Distribuzione percentuale del consumo di farmaci antiepilettici per categoria terapeutica e fascia d'età nel 2020

Bibliografia di riferimento

Glaser T, Shinnar S, Gloss D et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; 16(1):48-61.

Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). Il libro bianco dell'epilessia in Italia, 2019. Disponibile all'indirizzo https://lice.it/pdf/Libro_bianco.pdf/

Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE). La terapia dello stato epilettico (position paper). Versione 28 giugno 2019. Disponibile all'indirizzo https://www.lice.it/pdf/Position_Paper_%20ITA_vers_28-6-2019_2.pdf/

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. Published: 11 January 2012. Last updated 11 February 2020. Disponibile all'indirizzo <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/>

Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA) e Azienda ospedaliero-universitaria Meyer. Linee-guida. Il trattamento dell'epilessia in età pediatrica. Gennaio 2017. Disponibile all'indirizzo https://www.sinpia.eu/wp-content/uploads/2019/02/2017_1.pdf/

Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: task force report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015; 56(8):1185-97.

La prescrizione degli psicofarmaci in pediatria

Nel 2020 la prevalenza d'uso degli psicofarmaci nella popolazione pediatrica è stata pari allo 0,3%, con un tasso di prescrizione di 28,2 per 1000 bambini, in aumento dell'11,6% rispetto all'anno precedente, rappresentando solo 0,6% del totale del consumo di farmaci in età pediatrica (Tabella 1.5.10).

Il ricorso agli psicofarmaci presenta un andamento crescente per età, raggiungendo il massimo nella fascia 12-17 anni di età, nella quale si registrano un tasso di prescrizione di 65 per 1000 bambini e una prevalenza dello 0,71% (Figura 1.5.9).

Analizzando le prescrizioni per sottocategoria di farmaci, la prevalenza d'uso maggiore si osserva per gli antipsicotici (0,19%), con un numero di confezioni pari a 15,7 per 1000 bambini, a cui seguono gli antidepressivi, con una prevalenza d'uso di 0,14% e la prescrizione di 8,1 confezioni per 1000 bambini, e i farmaci per l'ADHD (*Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*), rappresentati da metilfenidato e atomoxetina, con una prevalenza pari a 0,06% e una prescrizione di 4,4 confezioni per 1000 bambini. Gli antipsicotici sono i farmaci che registrano l'aumento maggiore delle prescrizioni (+17,2%) rispetto all'anno precedente (Tabella 1.5.11).

Tenuto conto che la maggior parte delle prescrizioni di psicofarmaci si concentra nella fascia di età 12-17 anni, la distribuzione percentuale del consumo tra le diverse sottocategorie evidenzia che la prescrizione degli antipsicotici risulta essere elevata in tutte le fasce di età, mentre quella dei farmaci per l'ADHD nella fascia di età 6-11 anni (Figura 1.5.10).

Il risperidone è un farmaco antipsicotico autorizzato per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta in bambini dall'età di 5 anni e negli adolescenti con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con disabilità intellettiva, nei quali la gravità dei comportamenti aggressivi o di altri comportamenti dirompenti richieda un trattamento farmacologico, condizioni non infrequenti anche in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro autistico. Tale farmaco risulta essere quello con la prevalenza d'uso maggiore, pari a 0,09%, con 4,14 prescrizioni per 1000 bambini. L'aripiprazolo, un farmaco antipsicotico autorizzato per il trattamento della schizofrenia a partire dai 15 anni di età, e degli episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I negli adolescenti a partire dai 13 anni, è il farmaco a maggior utilizzo con 6,08 prescrizioni per 1000 bambini. Tra gli antipsicotici atipici, il risperidone e l'aripiprazolo sono gli unici farmaci che hanno ricevuto l'approvazione della FDA statunitense per il trattamento dei gravi problemi comportamentali associati al disturbo dello spettro autistico. Seguono tra i farmaci più prescritti il metilfenidato, uno psicostimolante indicato come parte di un programma multimodale di trattamento dell'ADHD nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adolescenti, e la sertralina, un antidepressivo inibitore della ricaptazione della serotonina (SSRI) autorizzato per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) nei bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni, con una prevalenza di 0,6% e un numero di confezioni per 1000 bambini pari rispettivamente a 4,96 e 4,26 (Tabella 1.5.11). Ad eccezione della sertralina, per i primi tre principi attivi più prescritti il consumo è maggiore nei maschi rispetto alle femmine.

È utile sottolineare che l'ADHD è il disturbo psichiatrico per cui esistono maggiori evidenze a supporto dell'efficacia dei farmaci. Il trattamento con metilfenidato, considerato a tutt'oggi la terapia farmacologica di riferimento per l'ADHD, è prescritto solo nei casi in cui i soli interventi psico-sociali o le terapie psico-comportamentali si siano dimostrati insufficienti, da

somministrare sotto il controllo di un Centro di riferimento regionale per la diagnosi e la cura dell'ADHD e a cura di un neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza o specialista affine responsabile dei centri territoriali di neuropsichiatria infantile, secondo un Piano Terapeutico specifico, in ottemperanza alle linee guida nazionali ed europee.

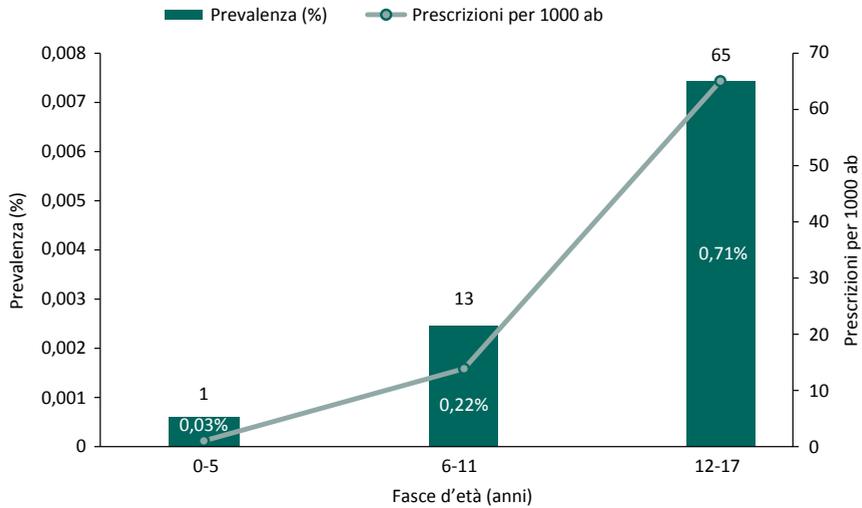
Il trattamento dei disturbi neuropsichiatrici in età evolutiva richiede un approccio multimodale e multidisciplinare, in cui raramente la terapia farmacologica costituisce il primo approccio terapeutico.

Tuttavia, studi epidemiologici internazionali pubblicati in letteratura, che hanno analizzato il trend prescrittivo di varie classi di psicofarmaci nella popolazione pediatrica, evidenziano negli ultimi decenni un generale aumento dei tassi di prescrizione in tutti i Paesi del mondo, sebbene con alcune variazioni intra- e internazionali, con gli Stati Uniti d'America (USA) che registrano tassi di utilizzo nettamente superiori (fino a oltre il 6%) rispetto a quelli dei Paesi europei. In Italia la prevalenza d'uso di questi farmaci nei pazienti pediatrici è molto bassa (circa il 3%), ma superiore rispetto ai dati osservati nel 2011 (1,76‰) in uno studio multiregionale condotto su un campione che tuttavia copriva solo la metà della popolazione pediatrica italiana.

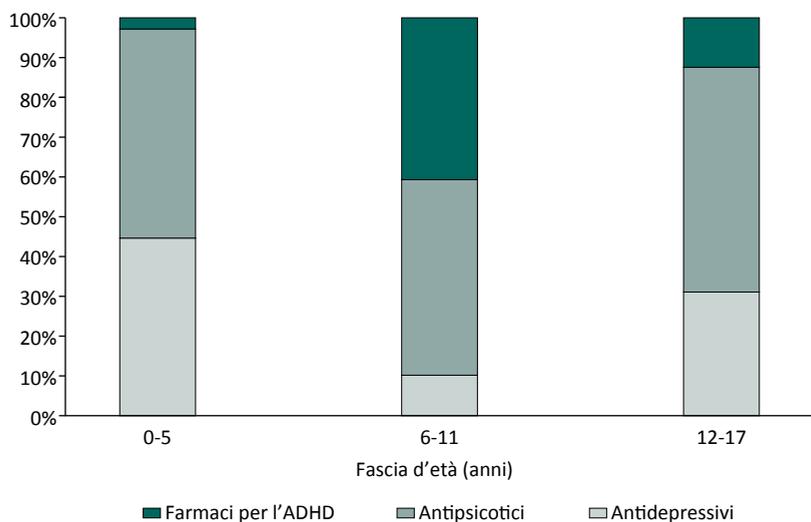
La stessa tendenza generale si evidenzia nelle diverse classi di psicofarmaci considerate, che mostrano un utilizzo molto più basso rispetto agli altri Paesi europei ed extra-europei, ma più elevato rispetto ai dati di prescrizione italiani più recenti: 1,9 vs 0,70‰ per gli antipsicotici, 1,4 vs 1,02‰ per gli antidepressivi, 0,6 vs 0,19‰ per i farmaci per l'ADHD.

Tabella 1.5.10. Prescrizione degli psicofarmaci nella popolazione pediatrica nel 2020

	Totale
Prescrizioni	269.026
Per 1000 bambini	28,2
Δ % 20-19	11,6
Quota % sul totale del consumo	0,6
Confezioni	297.753
Per prescrizione	1,1
Utilizzatori	32.802
Prevalenza (%)	0,3

Figura 1.5.9. Andamento della prescrizione di psicofarmaci per età nel 2020**Tabella 1.5.11.** Prescrizione degli psicofarmaci nella popolazione in età pediatrica nel 2020 per categoria terapeutica

Categoria terapeutica	Prevalenza (%)	Confezioni (per 1000 ab)	Δ % 20-19
Antipsicotici	0,19	15,7	17,2
Antidepressivi	0,14	8,1	6,4
Farmaci per l'ADHD	0,06	4,4	3,1

Figura 1.5.10. Distribuzione percentuale del consumo di psicofarmaci per categoria terapeutica e fascia d'età nel 2020**Tabella 1.5.12.** Primi 10 psicofarmaci per consumo in età pediatrica nel 2020

ATC	Principio attivo	Prevalenza (%)	Confezioni (per 1000 ab)	Δ % 20-19	Consumi (%)*	
					Maschi	Femmine
N05AX08	risperidone	0,09	4,14	3,9	78,9	21,1
N05AX12	aripiprazolo	0,07	6,08	15,5	63,1	36,9
N06AB06	sertralina	0,06	4,26	6,2	44,0	56,0
N06BA04	metilfenidato	0,06	4,96	1,8	88,4	11,6
N06AB03	fluoxetina	0,02	1,69	11,4	30,6	69,4
N05AH04	quetiapina	0,02	1,14	6,1	40,7	59,3
N05AH03	olanzapina	0,01	1,07	13,1	55,6	44,4
N05AN01	litio	0,01	1,42	22,0	48,4	51,6
N06AB05	paroxetina	0,01	0,37	-6,3	37,4	62,6
N06AB10	escitalopram	0,01	0,40	-2,3	33,6	66,4

*Calcolati rispetto al totale dei consumi di psicofarmaci in età pediatrica

Bibliografia di riferimento

Linee Guida SINPIA. Linee Guida per la diagnosi e la terapia farmacologica del Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (ADHD) in età evolutiva, 24 giugno 2002. Disponibile all'indirizzo https://www.iss.it/documents/20126/841055/SINPIA_L.g.ADHD.1116940207.pdf/

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. NICE guideline [NG87]. Published: 14 March 2018. Last update: 13 September 2019. Disponibile all'indirizzo <http://nice.org.uk/guidance/ng87/>

Olfson M, Druss BG, Marcus SC. Trends in mental health care among children and adolescents. *N Engl J Med* 2015; 372:2019-38.

Piovani D, Clavenna A, Bonati M. Prescription prevalence of psychotropic drugs in children and adolescents: an analysis of international data. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(10):1333-46.

Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M. Psychotropic medicine prescriptions in Italian youths: a multiregional study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 25(3):235-45.

Steinhausen HC, Bisgaard C. Nationwide time trends in dispensed prescriptions of psychotropic medication for children and adolescents in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129:221-31.

Vitiello B, Davico C. Twenty years of progress in paediatric psychopharmacology: accomplishments and unmet needs. *Evid Based Ment Health* 2018; 21(4):e10.

1.6 Utilizzo dei farmaci in età geriatrica

In Italia la popolazione con età uguale o superiore ai 65 anni ha raggiunto nel 2020 circa 13,9 milioni di individui, pari al 23% della popolazione italiana. Le donne sono circa 7,8 milioni e rappresentano il 56,4% dei soggetti di questa fascia di età.

Come atteso, il consumo di farmaci aumenta con l'età fino alla fascia 80-84 anni, per poi ridursi leggermente nella fascia di età uguale o superiore agli 85 anni (Figura 1.6.1). I soggetti che hanno fatto registrare i maggiori consumi sono quelli di età compresa tra 80 e 84 anni e quelli di 85 anni di età e oltre (rispettivamente 3.725 e 3.503 DDD/1000 utilizzatori die), con una spesa per utilizzatore pari a 657 e 621 euro rispettivamente (Tabella 1.6.1). In tutte le fasce d'età si riscontra una differenza tra i generi, con gli uomini che consumano e spendono più delle donne. In particolare la maggiore differenza si rileva nella fascia 65-69 anni in cui gli uomini hanno un numero di dosi superiore del 27% a quello delle donne (Figura 1.6.1). Nel complesso, la spesa media per utilizzatore è stata di 560 euro (601 euro negli uomini e 527 nelle donne) e quasi l'intera popolazione (96%) ha ricevuto nel corso dell'anno almeno una prescrizione farmacologica. L'analisi del consumo di farmaci nei soggetti che nel 2020 hanno ricevuto almeno una prescrizione farmacologica ha evidenziato come il numero di DDD/1000 utilizzatori die sia stato maggiore negli uomini rispetto alle donne (3.473 vs 2.956).

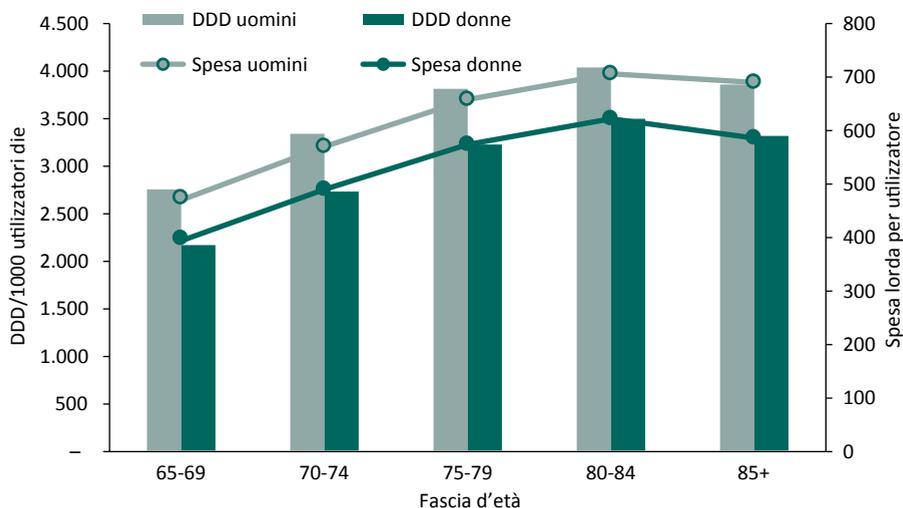
La politerapia in questa fascia di popolazione è stata studiata utilizzando come proxy il numero medio di sostanze prescritte per utilizzatore.

Nel 2020 ogni utilizzatore ha assunto in media 7,3 diverse sostanze, con un valore più basso (5,8 sostanze per utilizzatore) nella fascia di età tra 65 e 69 anni e quello più elevato (8,4 sostanze per utilizzatore) registrato nei soggetti con età pari o superiore agli 85 anni. Per entrambi i generi si è assistito a un progressivo incremento del numero di principi attivi diversi assunti all'aumentare dell'età, passando negli uomini da 5,8 sostanze nella fascia di età 65-69 anni a 8,6 nei soggetti con età superiore o uguale agli 85 anni. Un andamento simile è stato riscontrato anche nelle donne con 5,8 sostanze diverse assunte nella fascia di età 65-69 anni e 8,2 differenti principi attivi assunti dalle donne con età superiore o uguale agli 85 anni (Tabella 1.6.2).

Inoltre, se si analizza la distribuzione degli utilizzatori per numero di principi attivi diversi (Figura 1.6.2) si può notare come circa il 65,8% degli utilizzatori anziani abbia ricevuto prescrizioni di almeno 5 diverse sostanze (definizione di politerapia) nel corso dell'anno di riferimento e come addirittura circa un soggetto su 4 (26,1%) di età pari a o superiore ai 65 anni assuma almeno 10 principi attivi diversi. Tali dati sono indicativi di un frequente ricorso alla politerapia negli over-sessantacinquenni e di conseguenza di un maggior rischio di interazioni farmacologiche.

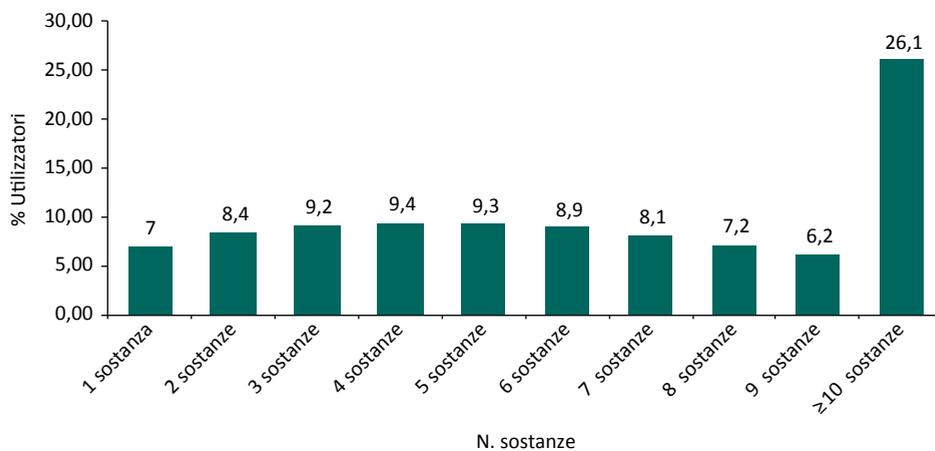
Tabella 1.6.1. Distribuzione per età e genere della prescrizione farmaceutica nella popolazione di età ≥65 anni nel 2020

Fascia d'età	Spesa per utilizzatore			DDD/1000 utilizzatori die			Prevalenza d'uso (%)		
	Spesa uomini	Spesa donne	Totale	DDD uomini	DDD donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
65-69	470	395	430	2.750	2.168	2.442	86	88	87
70-74	569	489	526	3.340	2.737	3.019	96	96	96
75-79	656	573	611	3.808	3.222	3.487	92	92	93
80-84	706	621	657	4.034	3.496	3.725	100	100	100
85+	688	585	621	3.853	3.317	3.503	100	100	100
Totale	601	527	560	3.473	2.956	3.182	96	96	96

Figura 1.6.1. Andamento della prescrizione nella popolazione di età ≥65 anni (DDD/1000 utilizzatori die e spesa lorda per utilizzatore) nel 2020**Tabella 1.6.2.** Numero medio di sostanze per età e genere nel 2020

	Numero medio di sostanze		
	Uomini	Donne	Totale
65-69	5,8	5,8	5,8
70-74	6,7	6,7	6,7
75-79	7,5	7,5	7,5
80-84	8,1	8,1	8,1
≥85	8,6	8,2	8,4
Totale	7,3	7,3	7,3

Figura 1.6.2. Distribuzione degli utilizzatori nella popolazione di età ≥ 65 anni per numero di sostanze diverse nel 2020



1.7 Andamento temporale del consumo mensile dei farmaci

La Figura 1.7.1 mostra l'andamento dei consumi, espressi in DDD/1000 abitanti die, dei farmaci di classe A-SSN nel periodo 2004-2020.

Il consumo di medicinali negli ultimi 17 anni ha mostrato un andamento crescente, passando dalle 763,8 DDD/1000 abitanti die del 2004 alle 993,1 DDD del 2020.

Il consumo dei farmaci, oltre a essere caratterizzato da un trend crescente, si associa a una periodicità stagionale, come si evince dalla regolarità dei picchi di consumo mensili visibili nella Figura 1.7.1.

Per effetto di tale stagionalità, durante il primo semestre del 2020 è stato registrato un consumo superiore alla media annuale del 10%; all'opposto, durante il secondo semestre è stato osservato un consumo inferiore del 2%. In particolare, nel mese di agosto i consumi sono inferiori alla media di circa il 17%.

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 1.7.2 è rappresentato l'andamento temporale delle DDD/1000 abitanti die dei farmaci di classe C con ricetta a partire da gennaio 2004. L'andamento del consumo 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 del consumo di questi farmaci risulta decrescente; infatti, si passa da una media annua di 236,5 DDD del 2004 ad una media di 197,1 DDD del 2020, in diminuzione del 17%. Analogamente al 2019, nel 2020 è stato registrato un aumento dei consumi di questi farmaci rispetto all'anno precedente del 2% (per ulteriori dettagli Sezione 2.6). Nel 2020 i mesi che fanno registrare i consumi mediamente più alti sono settembre (231,8 DDD) e gennaio (215,4 DDD); al contrario agosto è quello con i consumi più bassi (157,0 DDD).

La Figura 1.7.3 mostra l'andamento del consumo dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche nel periodo 2006-2020. I consumi evidenziano un andamento crescente che passa da una media di 100,6 DDD del 2006 a una media di 170,3 DDD del 2020. Nel 2020 i consumi più bassi sono stati osservati nei mesi di agosto con 100,3 DDD e di maggio con 125,8 DDD, mentre i mesi di marzo con 240,7 DDD e di gennaio con 221,8 DDD presentano i livelli di consumo più elevati.

Ai fini della corretta interpretazione dell'andamento mensile delle dosi dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (differentemente da un andamento annuale) è opportuno evidenziare che, essendo influenzato dalle procedure di acquisto delle strutture stesse, tale trend non è strettamente interpretabile in termini di consumo mensile. Tale precisazione è verificabile sulla base dell'irregolarità nella dimensione degli acquisti mensili operati dalle strutture sanitarie pubbliche negli ultimi 15 anni.

Figura 1.7.1. Serie storica 2004-2020 del totale delle DDD/1000 ab die dei farmaci di classe A-SSN in regime di assistenza convenzionata

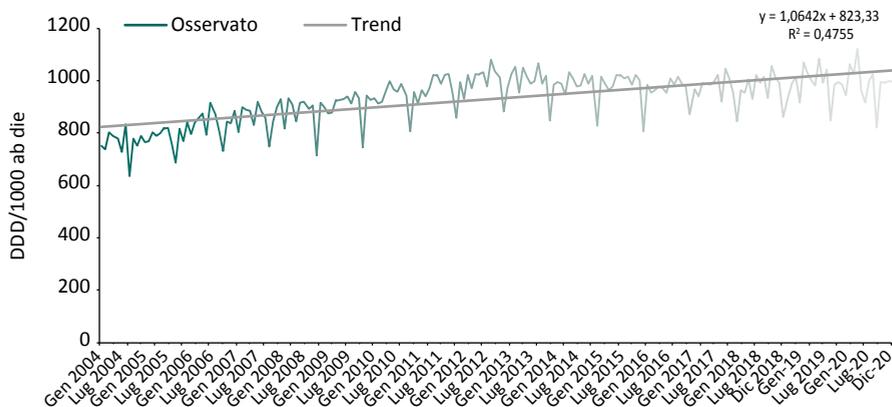


Figura 1.7.2. Serie storica 2004-2020 del totale delle DDD/1000 ab die dei farmaci di classe C con ricetta

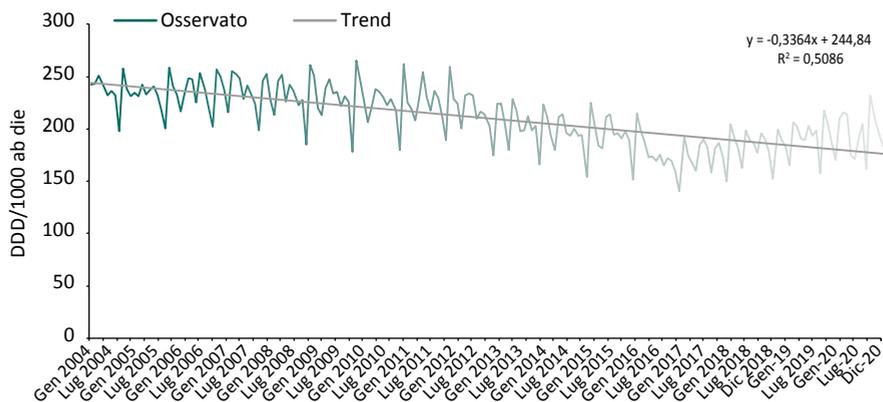
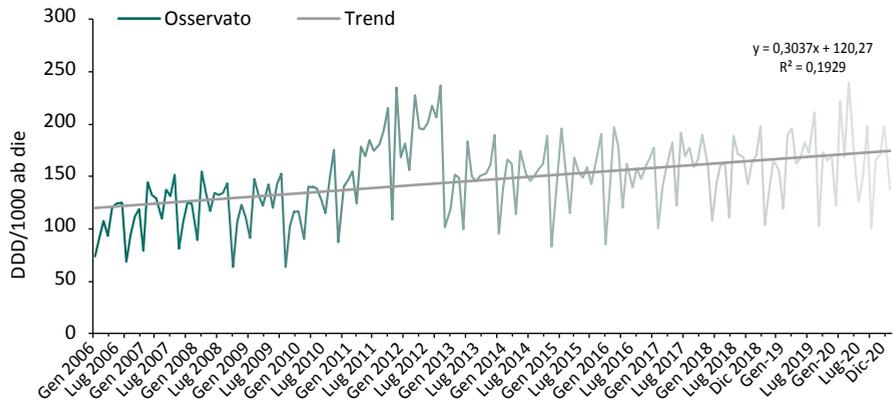


Figura 1.7.3. Serie storica 2006-2020 delle DDD/1000 ab die dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche



1.8 Andamento temporale del prezzo dei farmaci

I dati riportati nella Figura 1.8.1 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 2020. La serie storica mostra un andamento decrescente di entrambi i prezzi, soprattutto a partire dal 2006 e nel periodo 2011-2012. Tale riduzione è stata determinata essenzialmente dalle scadenze brevettuali di importanti molecole avvenute in tale periodo (ad esempio valsartan, atorvastatina), dalle manovre di riduzione dei prezzi messe in atto a livello nazionale a partire dal 2006 e dagli effetti economici della Determina AIFA 8 aprile 2011. Tali misure hanno comportato 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, Regno Unito, Francia e Spagna. Anche nel 2018 si è verificata una riduzione dei prezzi medi, in considerazione dell'ingresso nel mercato di farmaci equivalenti di molecole ad alto consumo come rosuvastatina, dell'associazione simvastatina/ezetimibe, e di tadalafil e dutasteride.

La Figura 1.8.2 riporta l'andamento del prezzo medio ponderato per confezione e per DDD dei farmaci di classe C con ricetta nel periodo 2004-2020. Osservando i dati mensili della serie storica, l'andamento dei due indici mostra una crescita regolare, che passa dai 10,13 euro per confezione (e 0,61 euro per DDD) del 2004 ai 13,4 euro per confezione (e 0,76 euro per DDD) del 2020, con un aumento rispetto al 2004 rispettivamente del 32,3% e del 24,6%. Nel 2019, anno dispari in cui è possibile modificare da parte delle aziende farmaceutiche il prezzo di questi farmaci,¹ è stato registrato un aumento rispetto al 2018 del 5,6%. Nel 2020, anno pari, i prezzi sono rimasti alquanto stabili con una variazione del prezzo medio di circa il 2% (per ulteriori dettagli Sezione 2.6).

La Figura 1.8.3 mostra l'andamento del costo medio per confezione e per DDD dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche nel periodo 2006-2020. L'andamento dei prezzi risulta crescente dal 2006 al 2010 per poi stabilizzarsi nel periodo 2011-2012 e aumentare nuovamente dal 2013 al 2017. A partire dal 2018 si registra una riduzione ascrivibile probabilmente all'immissione in commercio di biosimilari e generici di molecole di largo utilizzo. Con l'obiettivo di verificare l'andamento temporale del prezzo medio sia per confezione sia per DDD, in questa sezione sono state quindi approfondite alcune categorie di farmaci per le quali sono stati immessi in commercio i rispettivi generici e biosimilari nel periodo considerato.

La Figura 1.8.4 mostra l'andamento nel periodo 2016-2020 relativo ai prezzi riferiti al teriparatide, il cui primo biosimilare è entrato in commercio a partire da settembre 2019. Tale molecola è erogata prevalentemente nel canale dell'assistenza convenzionata, con il 74% delle dosi erogate da parte delle farmacie territoriali pubbliche e private.

Nell'ambito degli acquisti diretti, si è registrato un decremento dei prezzi con una variazione del 17,3% sul prezzo per confezione e del prezzo per DDD nei 12 mesi successivi all'ingresso nel mercato del biosimilare rispetto ai 12 mesi antecedenti. Sul versante dell'assistenza convenzionata, la riduzione dei prezzi è stata molto più contenuta, di circa il 7,5%.

Nella Figura 1.8.5 viene evidenziato l'andamento dei prezzi medi per DDD e per confezione

¹D.L. n 87 del 27 maggio 2005 all'art 1, comma 3

del trastuzumab acquistato dalle strutture sanitarie pubbliche. Il biosimilare del trastuzumab è stato commercializzato in Italia a partire da settembre 2018. Valutando l'andamento dei prezzi nei 12 mesi antecedenti e successivi all'ingresso del biosimilare, si registra una riduzione del 32,5% e del 39,8% rispettivamente del prezzo per DDD e per confezione. Un ulteriore focus (Figura 1.8.6) riguarda il prezzo del bevacizumab il cui biosimilare è stato commercializzato a giugno 2020. Si nota come i valori siano passati da un prezzo medio per DDD di 74,2 euro a maggio 2020 a 47,2 euro a dicembre 2020, facendo registrare nel complesso una deflessione del 36,4% del prezzo per DDD (per ulteriori dettagli Sezione 2.1 e Sezione 4). Per quanto riguarda, invece, il pegfilgrastim, il cui biosimilare è stato commercializzato a partire da febbraio 2019, si registra una riduzione del prezzo nei 12 mesi successivi all'ingresso del biosimilare, rispetto allo stesso periodo antecedente alla commercializzazione, di circa il 30% sia per DDD che per confezione (Figura 1.8.7). La Figura 1.8.8 rappresenta l'andamento del prezzo per DDD e per confezione del miglustat, il cui generico è stato movimentato a partire da febbraio 2019. Confrontando i 12 mesi prima e dopo la commercializzazione del generico, è stata evidenziata una riduzione del prezzo per DDD e per confezione di circa il 10%. Se, invece, prendiamo a riferimento il prezzo nel mese precedente all'ingresso del generico e l'ultimo prezzo rilevato a dicembre 2020 si nota una riduzione ben più ampia, di oltre il 60%. È stato analizzato nella Figura 1.8.9 l'andamento del prezzo per DDD e per confezione del glatiramer, il cui generico complesso è entrato in commercio a marzo 2017. Si cominciano ad evidenziare delle riduzioni di prezzo a partire da luglio 2018 e la variazione tra il prezzo rilevato a giugno 2018 e quello di dicembre 2020 è di circa il -65%, sia relativamente alle DDD che alle confezioni. Nella Figura 1.8.10 viene rappresentato l'andamento dei prezzi per DDD e per confezione di gefitinib ed erlotinib, entrambi due inibitori della tirosin chinasi EGFR. Il generico di gefitinib ha fatto ingresso nel mercato a luglio 2019 e confrontando i 12 mesi antecedenti e successivi all'entrata in commercio si riscontra una riduzione di quasi il 60%. L'entrata nel mercato del generico di erlotinib a partire da aprile 2020 ha determinato una riduzione del prezzo, che è stata pari al 35% se confrontiamo il prezzo a marzo 2020 e l'ultimo rilevato a dicembre 2020. A luglio 2019 si è reso disponibile il generico di un altro farmaco oncologico, un inibitore della tirosin chinasi BCR-ABL, dasatinib. Il suo ingresso ha determinato una riduzione del prezzo tra i 12 mesi antecedenti l'entrata in commercio e i successivi 12 mesi del 16% sia nelle DDD che nelle confezioni (Figura 1.8.11).

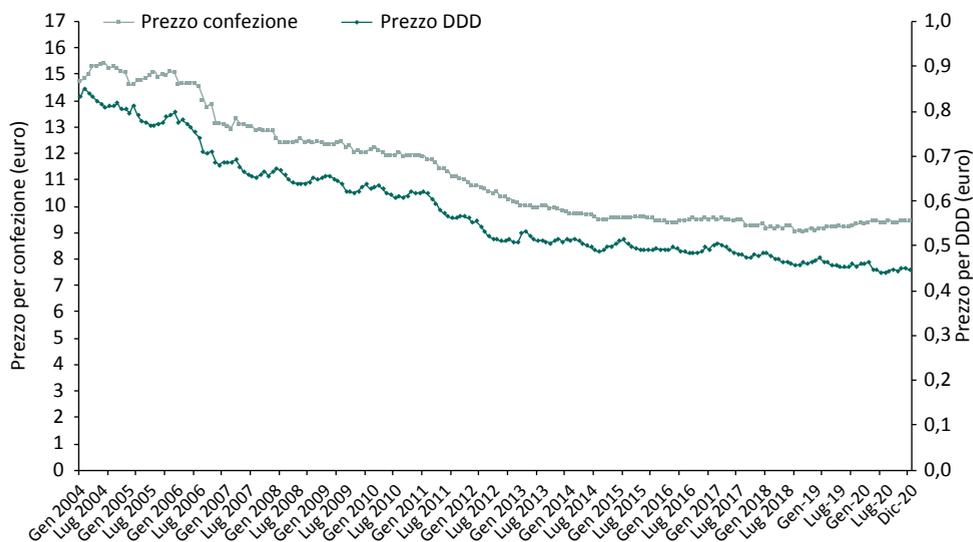
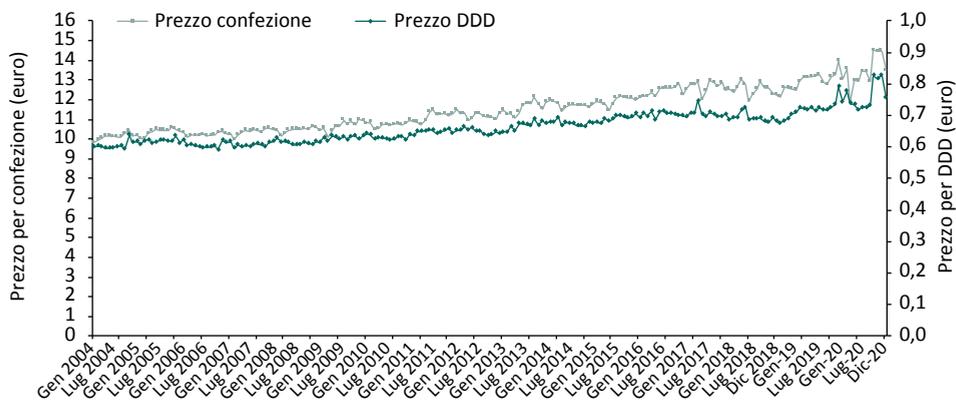
Figura 1.8.1. Andamento 2004-2020 del prezzo medio per i farmaci di classe A-SSN in regime di assistenza convenzionata**Figura 1.8.2.** Andamento 2004-2020 del prezzo medio per i farmaci territoriali di classe C con ricetta

Figura 1.8.3. Andamento 2006-2020 del prezzo medio per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche

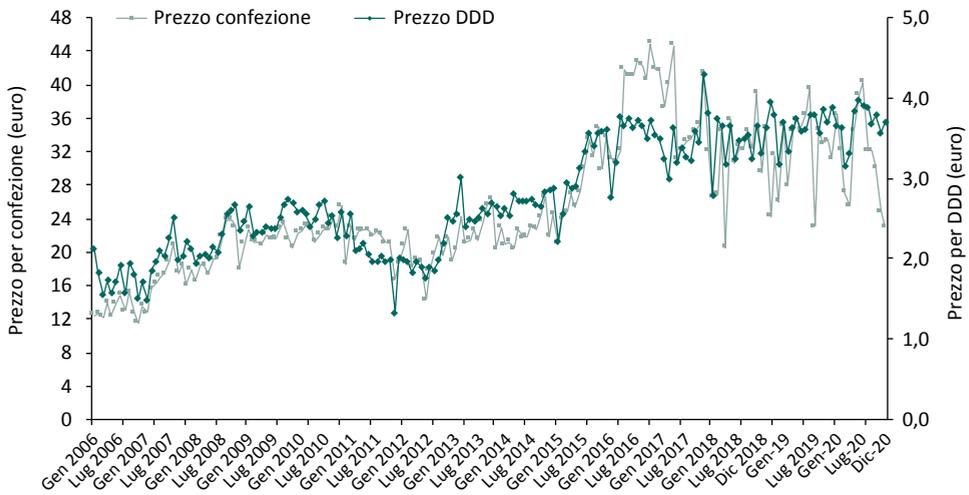


Figura 1.8.4. Andamento 2016-2020 del prezzo medio per la teriparatide

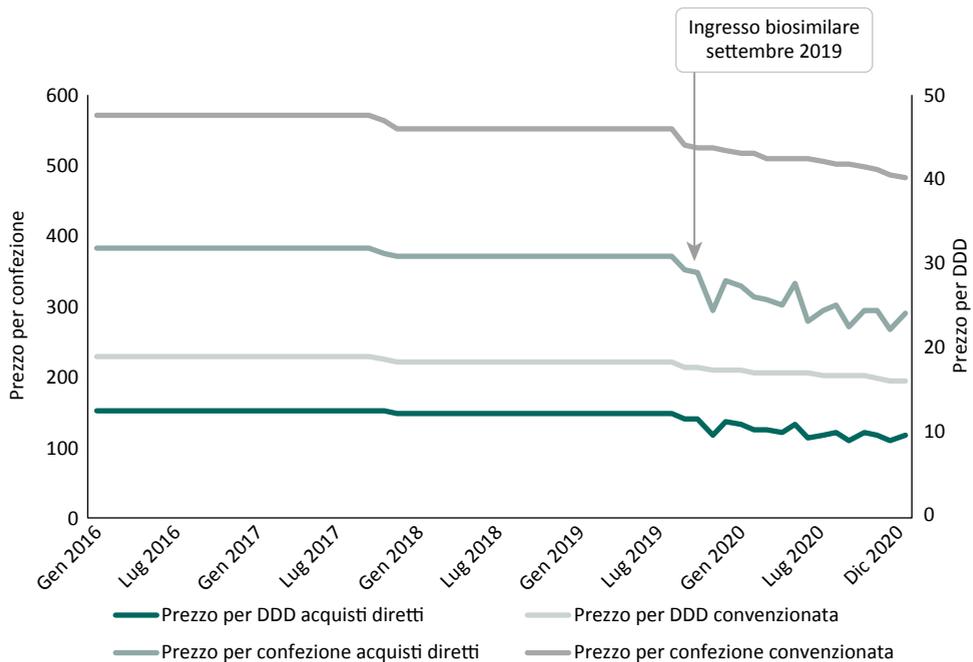


Figura 1.8.5. Andamento 2016-2020 del prezzo medio per trastuzumab

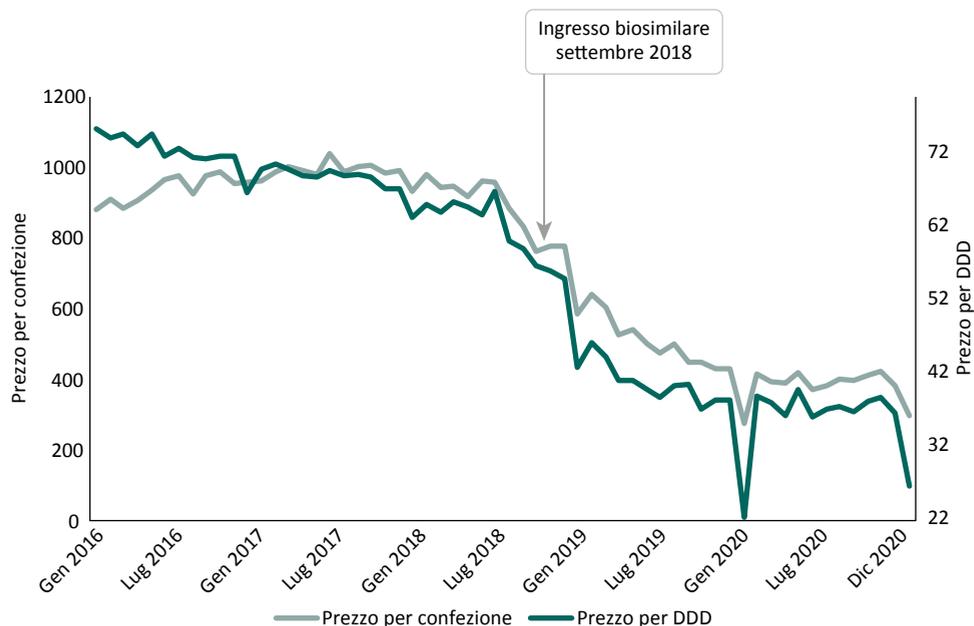


Figura 1.8.6. Andamento 2016-2020 del prezzo medio per bevacizumab

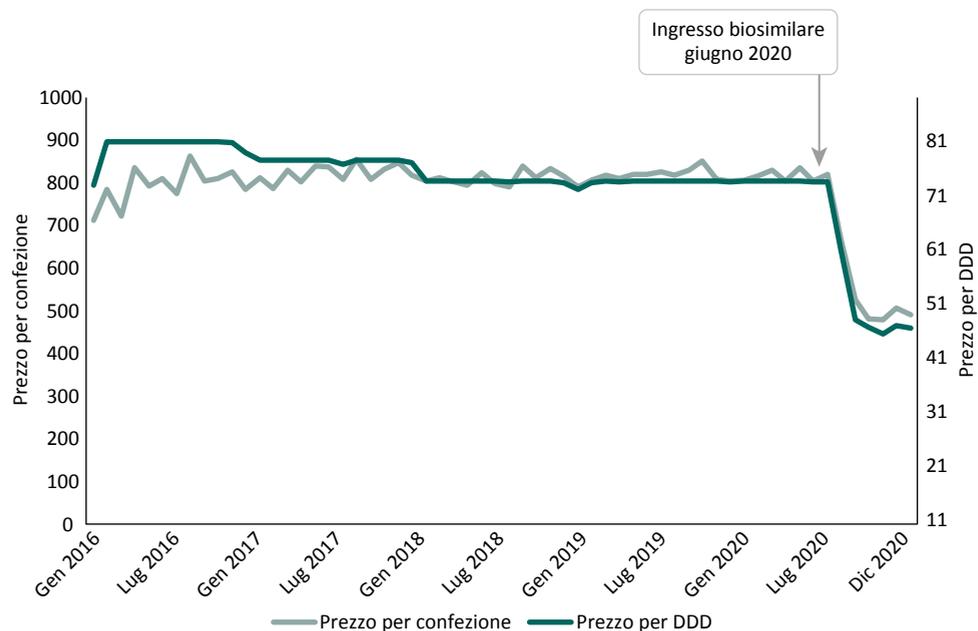


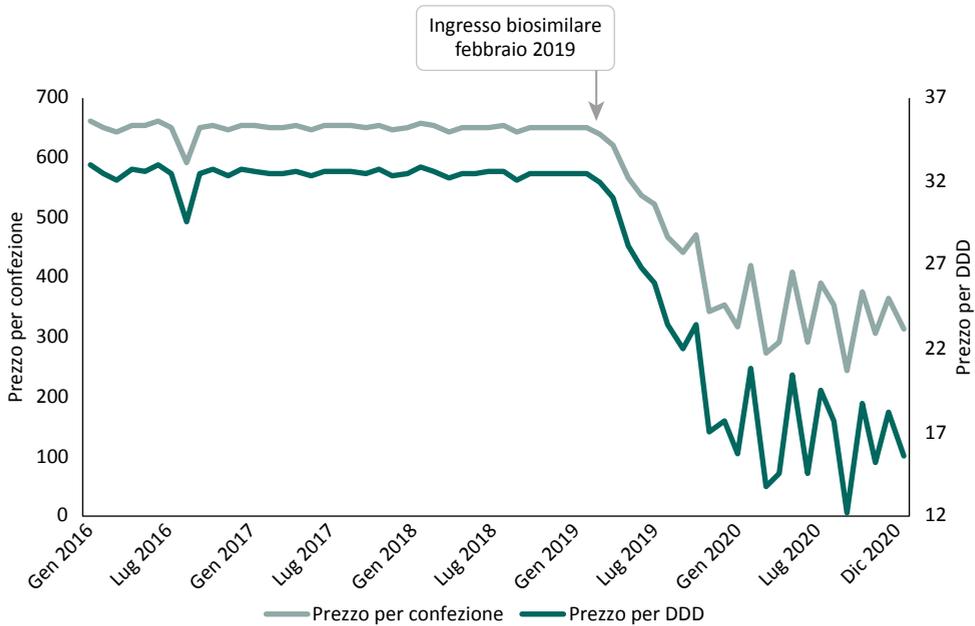
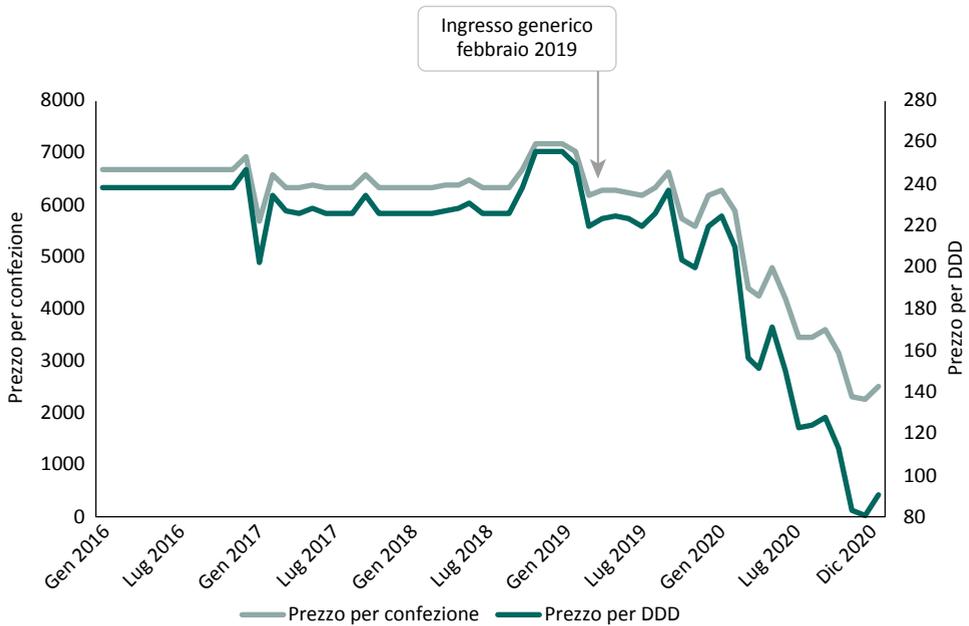
Figura 1.8.7. Andamento 2016-2020 del prezzo medio per pegfilgrastim**Figura 1.8.8.** Andamento 2016-2020 del prezzo medio per miglustat

Figura 1.8.9. Andamento 2016-2020 del prezzo medio per glatiramer

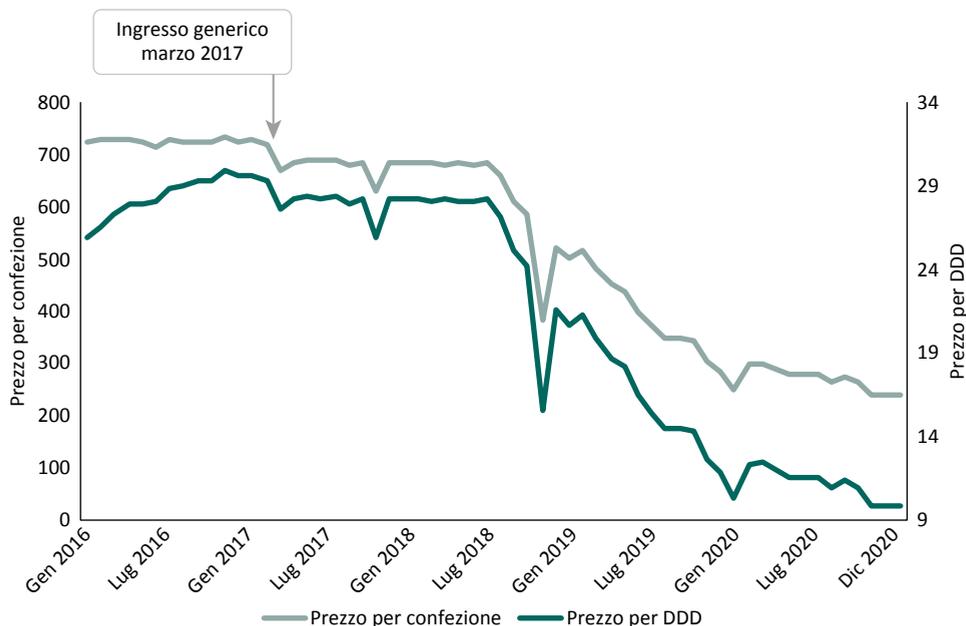


Figura 1.8.10. Andamento 2016-2020 del prezzo medio per gefitinib ed erlotinib

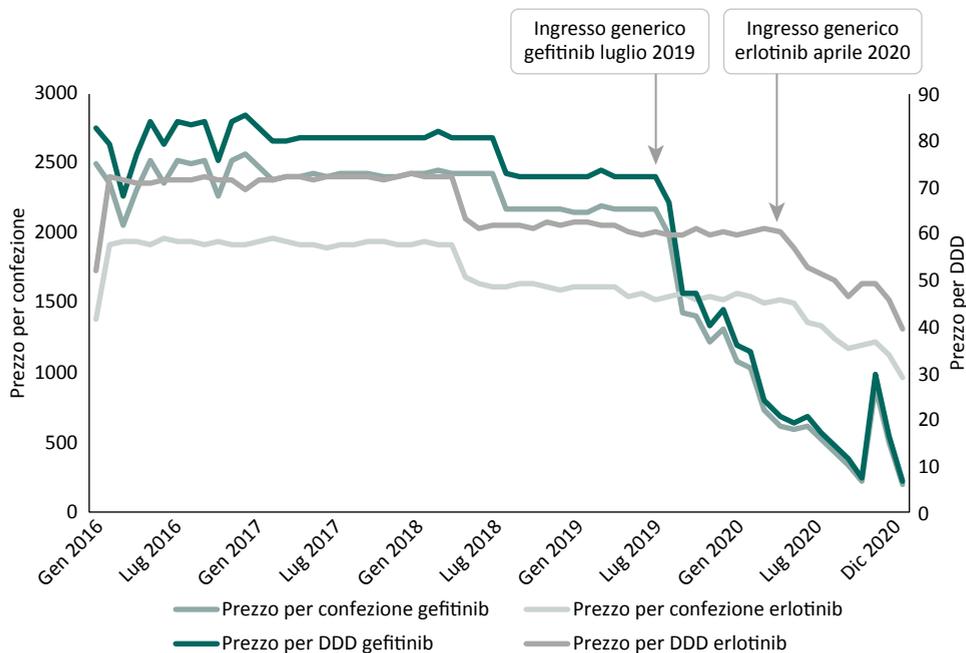
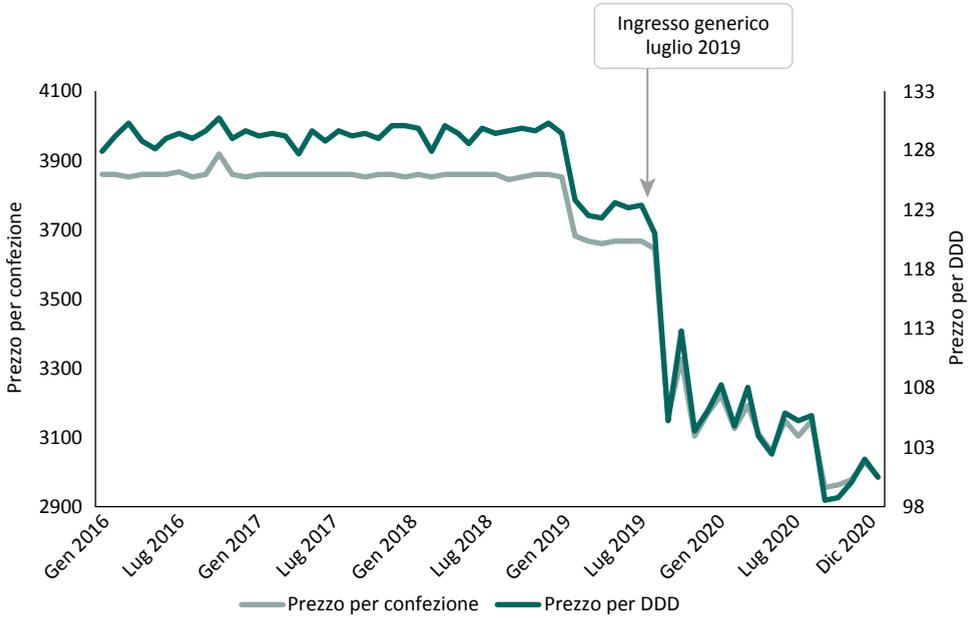


Figura 1.8.11. Andamento 2016-2020 del prezzo medio per dasatinib

1.9 Confronto internazionale

Nella presente sezione, attraverso un confronto internazionale sui consumi e la spesa farmaceutica, sono stati condotti diversi approfondimenti relativamente a:

- l'impatto della spesa farmaceutica sul Prodotto Interno Lordo (PIL);
- la distribuzione dei consumi e della spesa nei diversi canali di erogazione, per categoria terapeutica e per principio attivo;
- la penetrazione dei farmaci equivalenti e biosimilari;
- il livello di concentrazione del mercato in riferimento ai farmaci biologici a brevetto scaduto;
- la spesa dei farmaci orfani;
- un'analisi di comparazione dei prezzi nell'anno 2020.

La fonte informativa del confronto internazionale è la banca dati IQVIA MIDAS®. I dati raccolti nei diversi Paesi per entrambi i canali, territoriale e ospedaliero, vengono standardizzati (lingua, valuta, nome dell'azienda, nome del prodotto e della confezione). Sono state acquisite informazioni su copertura brevettuale, specialità di appartenenza e classificazione biologici/biosimilari e attributo di farmaco orfano. Il dato ospedaliero è comprensivo anche delle strutture private accreditate. Il dato territoriale comprende l'acquisto privato da parte del cittadino ed è al netto della distribuzione diretta in nome e per conto. Per il confronto internazionale sono stati considerati 9 Paesi oltre l'Italia: Germania, Belgio, Austria, Spagna, Francia, Svezia, Portogallo, Regno Unito (UK) e Polonia.

In Italia l'incidenza della spesa farmaceutica totale sul PIL è stata dell'1,7%, inferiore solo a Spagna (2,0%) e Portogallo (1,8%). Registrano percentuali notevolmente inferiori Svezia (0,9%) e Regno Unito (1,1%; Figura 1.9.1). Tutti i Paesi, ad eccezione di Polonia e Svezia, hanno osservato un incremento del peso della spesa farmaceutica sul PIL nel 2020 rispetto all'anno 2019. Tale andamento è dovuto essenzialmente ad una decrescita del PIL registrato in tutti i Paesi, a fronte di una crescita della spesa farmaceutica.

La spesa farmaceutica totale italiana, comprensiva della spesa territoriale pubblica e privata e della spesa ospedaliera, è stata pari a 473 euro pro capite, inferiore rispetto a quella registrata in Germania (573 euro), Belgio (532 euro) e Austria (528 euro), mentre è ben al di sopra dei valori di Polonia (182 euro), Portogallo (352 euro) e Regno Unito (365 euro) (Figura 1.9.2). Si riscontrano importanti differenze nella ripartizione della spesa farmaceutica nei due canali di erogazione: la spesa farmaceutica ospedaliera sul totale oscilla, infatti, tra il 66% dell'Italia e il 23% e il 27% rispettivamente di Germania e Polonia.

Il confronto internazionale è stato svolto anche in termini di Standard Unit (unità standard – SU), ovvero le unità elementari contenute in ciascuna confezione. La definizione di unità standard è agevole nel caso di forme solide (tipicamente compresse, capsule, ecc.) o forme liquide già confezionate in unità elementari (ad esempio, siringhe pre-riempite). In caso di altre forme (ad esempio, sciroppi o aerosol) vengono individuati dei criteri per l'identificazione dell'unità minima standard (ad esempio, inalazione).

Il confronto in Standard Unit vede in Italia un consumo pro-capite di 840 SU, inferiore a tutti i Paesi considerati (media Paesi 1.103 SU pro capite). Tale posizionamento dipende prevalentemente dal canale territoriale, inferiore a tutti i Paesi, mentre sul versante ospedaliero l'Italia risulta essere terza nel consumo pro-capite con 65 SU, inferiore unicamente a Regno

Unito con 72 SU e Germania con 68 SU.

Nell'ambito dell'assistenza territoriale, in Italia la maggior quota di spesa è rappresentata dai farmaci del sistema cardiovascolare pari al 20,3%, superiore a quella registrata negli altri Paesi; in Svezia solo il 5,5% della spesa territoriale è rappresentato da questa categoria di farmaci; nel Regno Unito e in Spagna, entrambi con un valore del 23,7%, si registra la maggior incidenza della spesa per i farmaci del sistema nervoso centrale. Di nuovo, il Regno Unito (13,1%), seguito dalla Polonia (13,0%), rappresenta il Paese con la maggior incidenza di spesa per i farmaci del sistema respiratorio. Infine, i farmaci dell'apparato gastrointestinale rappresentano una quota maggiore di spesa in Portogallo (21,5%), Regno Unito (20,0%) e Spagna (20,0%). Svezia (10,0%) e Francia (9,7%) fanno rilevare un valore di spesa di antimicrobici notevolmente superiore rispetto all'Italia (4,4%) (Tabella 1.9.1).

L'Italia (25,9%) risulta al primo posto in termini di incidenza dei consumi dei farmaci del sistema cardiovascolare (Tabella 1.9.2), seguita subito dopo dal Portogallo (22,5%); invece, la percentuale di SU consumate per i farmaci del sistema nervoso centrale (14,2%) risulta inferiore a quasi tutti i Paesi considerati: Spagna 26,0%, Svezia 24,7%, Francia 23,2%, Portogallo 22,4%, Belgio 21,6%, Regno Unito 21,2%; solo la Germania presenta una percentuale inferiore pari al 13,5%. Anche la percentuale di consumo dei farmaci del sistema respiratorio presenta in Italia un basso valore, 12,0%, inferiore a tutti gli altri Paesi in analisi, ad eccezione del Portogallo (9,9%). Invece, per quanto riguarda gli antimicrobici per uso sistemico, rappresentati in Italia a livello territoriale prevalentemente dagli antibiotici (J01), si registra la maggior quota di consumi, inferiore solo a Polonia e Francia; questi Paesi, analogamente all'Italia, presentano consumi territoriali di antibiotici superiori alla media europea e superiori anche a quelli italiani.

Sul versante dell'assistenza ospedaliera (Tabella 1.9.3), in Italia la prima voce di spesa è rappresentata dai farmaci antineoplastici (40,5%), sebbene si osservino percentuali superiori in quasi tutti i Paesi considerati, ad eccezione della Germania (36,4%). Per gli antimicrobici in Germania (22,0%), Portogallo (20,1%), Spagna (19,1%) e Italia (17,6%) si riscontrano le maggiori incidenze della spesa rispetto agli altri Paesi. Nel 2019 l'incidenza di tale categoria sulla spesa ospedaliera era più elevata (22,6%) e anche superiore a quasi tutti i Paesi considerati, ad eccezione di Germania e Spagna. L'Italia e la Svezia presentano alte incidenze della spesa dei farmaci ematologici, rispettivamente del 13,0% e del 13,1% (Tabella 1.9.3).

I farmaci del sistema nervoso centrale risultano i primi in termini di incidenza sul consumo ospedaliero (25,8%), sebbene il loro peso risulti inferiore alle percentuali registrate in altri Paesi (Svezia 39,5%; Belgio 36,0% e Francia 33,2%). Analogamente alla spesa l'Italia presenta la più alta incidenza di consumi per i farmaci ematologici (22,6%) e per i farmaci dell'apparato gastrointestinale (17,6%). Bassa, invece, è la percentuale di SU consumate in ospedale per i farmaci del sistema respiratorio, pari al 3,1% rispetto alle percentuali di consumo di tutti i Paesi in analisi: le percentuali maggiori si registrano in Portogallo (23,8%), Regno Unito (16,5%), Spagna (14,1%) e Austria (13,2%) (Tabella 1.9.4).

Ampie differenze si riscontrano nei ranghi dei principi attivi a maggior spesa, sia in ambito territoriale che ospedaliero. Ad esempio, in Italia vi è il colecalciferolo (4° posto) che in Francia è al 122° posto. Sul versante dei consumi, le prime 4 molecole in Italia risultano essere presenti anche nella classifica dei primi 30 in tutti i Paesi. Si evidenzia come il pantoprazolo, 5° principio attivo per consumo in Italia, risulti oltre la 100° posizione in Francia e nel Regno Unito. Tali differenze, oltre ai diversi profili prescrittivi, potrebbero essere attribuite anche

alle diverse modalità di rimborso dei medicinali. Relativamente all'assistenza ospedaliera, si nota come l'associazione sofosbuvir/velpatasvir, indicata nel trattamento dell'infezione da HCV, si posizioni al 4° posto in termini di spesa, mentre si trovi oltre la 600° posizione in Austria e oltre la 350° in Germania. Tali differenze possono essere ascrivibili, oltre alla diversa epidemiologia della patologia nei vari Paesi, anche alle diverse modalità di distribuzione dei farmaci. Infatti, in Italia, essendo i farmaci anti-HCV erogati in distribuzione diretta e per conto, rientrano nel canale ospedaliero, mentre in altri Paesi tali farmaci vengono considerati nel canale territoriale. Il principio attivo pembrolicumab risulta essere nelle prime 3 posizioni in tutti Paesi analizzati. Ampia variabilità si riscontra nei ranghi dei principi attivi a maggior consumo ospedaliero: apixaban, al 1° posto in Italia per consumo ospedaliero, risulta collocato oltre la 200° posizione in Polonia e Portogallo. In analogia a quanto discusso per i farmaci anti-HCV, tali differenze possono essere ascrivibili alle diverse modalità di erogazione dei nuovi anticoagulanti orali (Tabelle 1.9.5-1.9.8).

In Italia si registra ancora una bassa incidenza della spesa per i farmaci equivalenti rispetto agli altri Paesi europei risultando, con una percentuale del 39,9%, terz'ultima nel ranking dei 10 Paesi. La percentuale di spesa territoriale per i farmaci equivalenti nei Paesi analizzati oscilla tra il 31,8% del Belgio e il 67,5% della Polonia (Figura 1.9.4); mentre la percentuale dei consumi oscilla tra il 46,7% del Belgio e l'81,4% della Germania (Figura 1.9.5) e l'Italia si posiziona all'8° posto con un'incidenza degli equivalenti del 52,2%.

È stata analizzata anche la penetrazione dei farmaci biosimilari in termini di spesa e consumo (Figure 1.9.6 e 1.9.7). L'Italia è al 2° e 1° posto nell'incidenza, rispettivamente, della spesa e del consumo di farmaci biosimilari. La Figura 1.9.8 illustra la penetrazione del biosimilare in termini di spesa e dei consumi per la singola molecola. Tra i Paesi analizzati, la più alta percentuale di consumo di farmaco biosimilare si registra per infliximab, rituximab e trastuzumab. Basse percentuali di penetrazione del biosimilare si osservano in tutti i Paesi per bevacizumab e teriparatide.

La Figura 1.9.9 rappresenta, tramite l'indice di Herfindhal-Hirschman (HHI), la concentrazione di mercato e le quote di mercato dei competitor dei singoli prodotti biologici a brevetto scaduto e per Paese. Questo indice è comunemente utilizzato per quantificare il livello di concorrenza di un mercato ed è definito come la somma dei quadrati delle quote di mercato. L'indice assume valori che variano tra 0 e 1, dove il valore massimo corrisponde a una situazione di completo monopolio, mentre valori molto bassi si ottengono in mercati nei quali c'è un numero elevato di agenti concorrenti, ciascuno dei quali detiene una piccola fetta di mercato. L'insulina lispro, ad eccezione della Polonia e della Svezia, presenta in tutti i Paesi considerati un alto indice di concentrazione, essendo presente, oltre al prodotto di riferimento, un unico biosimilare con ancora minime quote di mercato. Anche teriparatide e bevacizumab hanno generalmente alti indici di concentrazione, considerato il recente ingresso nel mercato del biosimilare. Infliximab si caratterizza generalmente per un basso indice di concentrazione essendo presente sul mercato una pluralità di competitor con una distribuzione equa delle quote di mercato. Anche trastuzumab, sebbene il suo primo biosimilare sia stato autorizzato in Europa nel 2018, presenta un basso indice di concentrazione nella maggior parte dei Paesi analizzati.

L'Italia, con 25,3 euro pro capite, risulta al 5° posto per la spesa dei farmaci orfani, dopo Francia (31,6 euro), Austria (30,9 euro), Germania (27,8 euro) e Spagna (27,2 euro). La maggior parte dei Paesi ha registrato nel 2020 una riduzione della spesa dei farmaci orfani ri-

petto all'anno precedente, più marcata per il Belgio con una variazione superiore al 20% (Figura 1.9.10).

Le Figure 1.9.11 e 1.9.12 mostrano il confronto del prezzo a ricavo azienda medio ponderato per i consumi 2020, relativo distintamente ai medicinali dispensati dalle farmacie territoriali e ai medicinali erogati in ambito ospedaliero. La Figura 1.9.13 mostra un confronto dei prezzi sul mercato complessivo, includendo sia i farmaci territoriali sia quelli ospedalieri. Nell'analisi sono stati considerati i medicinali identici o con confezionamento più prossimo a quelli commercializzati in Italia. È stata, quindi, calcolata la percentuale di spesa dei prodotti in comune con il Paese di confronto (Italia) sul totale della spesa rilevata nello specifico Paese. Su tale paniere è stato calcolato il prezzo medio, come rapporto tra la spesa e le unità posologiche erogate in ciascun Paese. Tale approccio consente di superare il problema delle diverse modalità di erogazione dei farmaci nei vari Paesi. Il canale territoriale italiano non comprende i farmaci erogati in distribuzione diretta e per conto, che sono, invece, inclusi nel canale ospedaliero. Ad esempio, a differenza degli altri Paesi, nel canale territoriale italiano non sono compresi i nuovi anticoagulanti orali e i farmaci antidiabetici di più recente commercializzazione (e.g. glifozine), che sono inclusi, invece, nel canale ospedaliero. Il confronto è da leggersi solo tra il Paese di riferimento (Italia) con i singoli Paesi analizzati, in quanto il paniere in analisi cambia di volta in volta in base al Paese selezionato. Considerando i farmaci territoriali, la Figura 1.9.11 evidenzia che tutti i Paesi considerati presentano prezzi medi superiori a quelli italiani, con un range variabile tra la minima differenza del +23,2% con la Polonia, a quella massima del +190,3% con la Germania. Diversa è la situazione se osserviamo i farmaci ospedalieri per i quali Belgio, Francia, Germania e Portogallo presentano prezzi inferiori a quelli applicati in Italia, con differenze che oscillano tra il -48,1% del Portogallo e il -12,6% del Belgio. L'Italia ha prezzi inferiori rispetto a Svezia (+640,2%), Regno Unito (+382,5%), Austria (+230,9%), Polonia (+191,7%) e Spagna (+13,4%) (Figura 1.9.12). Se consideriamo il mercato complessivo, comprensivo sia dei farmaci erogati in ambito territoriale sia in ambito ospedaliero, si evidenzia che l'Italia ha prezzi inferiori a Germania (+98,9%), Belgio (+71,1%), Svezia (+47,7%), Austria (+27,0%), Regno Unito (+7,6%) e Spagna (+6,5%), mentre hanno prezzi inferiori all'Italia Francia (-22,4%), Portogallo (-32,5%) e Polonia (-35,8%; Figura 1.9.13). Nell'interpretazione dei risultati è importante considerare i farmaci corrispondenti tra l'Italia e gli altri Paesi, in particolare la loro copertura sulla spesa farmaceutica del Paese. Nel mercato totale la maggior copertura della spesa si riscontra in Spagna (67,5%), mentre quella minima in Germania (24,3%). Un ulteriore elemento da considerare nella lettura dei risultati è l'assenza della valutazione dell'impatto degli accordi di rimborsabilità condizionata, inclusi gli sconti confidenziali, che possono essere applicati in diversa misura nei vari Paesi.

Figura 1.9.1. Confronto internazionale: incidenza della spesa farmaceutica pubblica sul PIL nel periodo 2016-2020

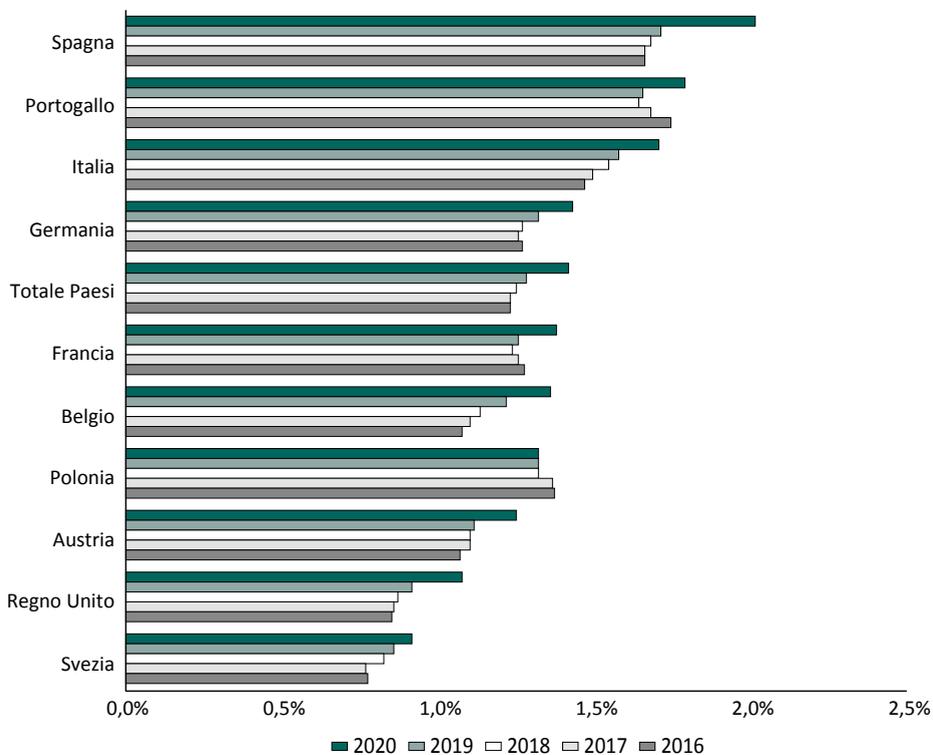


Figura 1.9.2. Confronto internazionale della spesa farmaceutica totale pro capite per canale di erogazione. Anno 2020

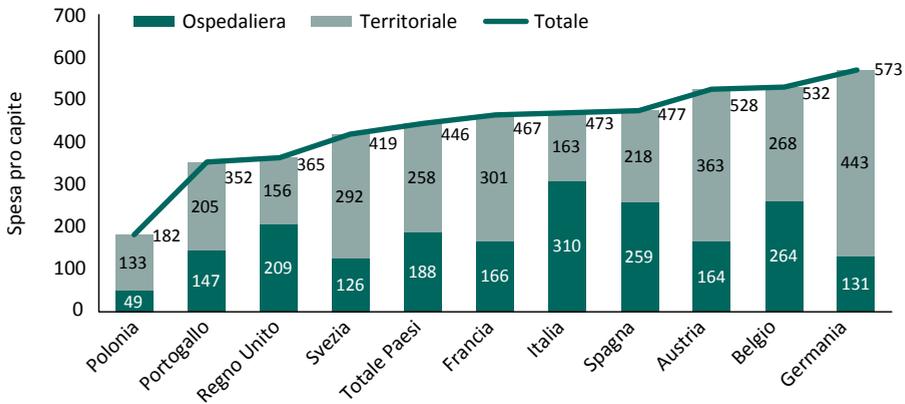


Figura 1.9.3. Confronto internazionale dei consumi totali pro capite (Standard Unit per abitante) per canale di erogazione. Anno 2020

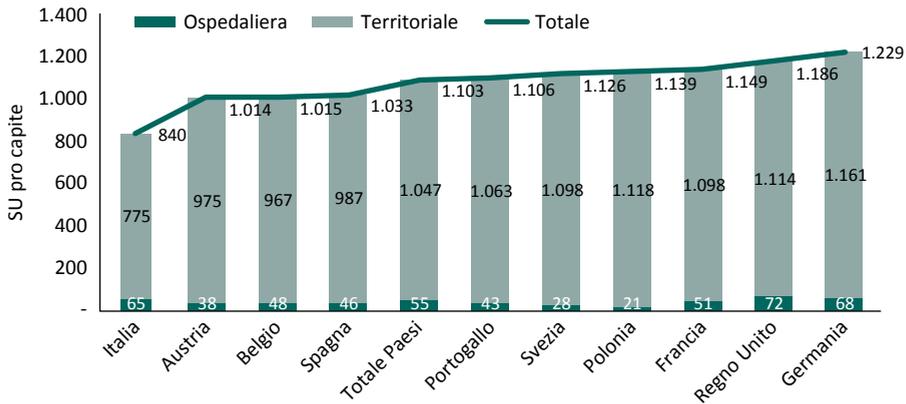


Tabella 1.9.1. Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale* 2020 per I livello ATC

ATC I livello										
	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	UK
C - Cardiovascolare	20,3	10,8	11,2	8,5	7,7	17,2	18,8	15,4	5,5	11,9
N - SNC	19,1	14,9	18,0	14,4	14,8	15,5	19,2	23,7	18,0	23,7
A - Gastrointestinale	17,6	10,5	14,1	11,7	12,0	18,0	21,5	20,0	12,8	20,0
R - Respiratorio	11,2	8,3	10,0	8,6	7,7	13,0	8,7	9,8	8,7	13,1
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	6,9	2,3	4,7	3,5	2,7	5,9	5,6	5,9	4,1	5,3
M - Muscolo-scheletrico	5,6	5,1	4,6	2,9	4,2	4,9	5,4	4,0	3,8	2,4
J - Antimicrobici	4,4	6,5	9,0	9,7	8,3	4,5	4,2	2,9	10,0	2,7
D - Dermatologici	3,9	3,2	3,6	2,2	3,1	3,1	2,7	2,6	2,4	3,1
B - Ematologici	3,5	8,1	10,0	8,4	8,3	12,0	9,4	7,6	8,5	9,2
S - Organi di senso	3,4	0,7	1,1	5,2	3,1	1,8	1,8	2,1	1,8	2,8
H - Ormoni sistemici	2,1	1,9	2,3	2,7	2,2	1,5	0,9	2,0	2,4	2,5
L - Antineoplastici	1,5	26,0	10,9	21,4	23,5	1,7	0,5	3,6	21,5	2,8
V - Vari	0,3	1,4	0,2	0,6	2,2	0,7	1,1	0,5	0,5	0,2
P - Antiparassitari	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2

*Farmaci dispensati dalle farmacie territoriali, al netto della distribuzione in nome e per conto

Tabella 1.9.2. Confronto internazionale della distribuzione percentuale dei consumi territoriali* 2020 per I livello ATC

ATC I livello										
	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	UK
C - Cardiovascolare	25,9	19,1	18,0	16,4	21,9	22,0	22,5	18,0	17,3	16,0
A - Gastrointestinale	17,1	14,6	16,0	17,9	13,3	22,7	14,2	15,1	17,1	16,2
N - SNC	14,2	15,4	21,6	23,2	13,5	14,3	22,4	26,0	24,7	21,2
R - Respiratorio	12,0	22,0	18,0	14,5	16,3	14,5	9,9	13,8	16,4	19,4
S - Organi di senso	8,1	5,4	5,1	7,3	8,9	4,8	4,9	6,6	5,3	6,5
M - Muscolo-scheletrico	6,0	7,6	5,2	4,9	5,7	6,7	7,8	5,9	3,6	2,9
B - Ematologici	5,4	4,7	5,9	4,3	5,0	4,6	4,5	4,6	4,9	4,1
H - Ormoni sistemici	3,8	3,3	2,5	2,6	4,0	2,6	2,0	2,7	2,6	2,7
D - Dermatologici	2,9	4,0	3,0	3,8	4,0	3,0	3,8	3,2	4,3	7,1
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	2,7	1,9	2,6	2,2	2,4	2,6	2,6	2,0	2,0	2,0
J - Antimicrobici	1,4	0,9	1,3	1,7	0,7	1,5	1,0	1,3	0,9	1,3
L - Antineoplastici	0,4	0,6	0,7	0,5	0,5	0,3	0,2	0,6	0,8	0,4
V - Vari	0,2	0,6	0,1	0,5	3,5	0,4	3,8	0,1	0,1	0,1
P - Antiparassitari	0,0	0,1	0,1	0,1	0,4	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2

*Farmaci dispensati dalle farmacie territoriali, al netto della distribuzione in nome e per conto

Tabella 1.9.3. Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica ospedaliera 2020 per I livello ATC

ATC I livello										
	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	UK
L - Antineoplastici	40,5	54,0	58,4	47,8	36,4	49,6	44,1	48,2	40,6	45,2
J - Antimicrobici	17,6	15,9	8,8	11,4	22,0	11,4	20,1	19,1	13,0	16,4
B - Ematologici	13,0	9,2	9,5	10,8	11,6	5,0	5,7	5,7	13,1	6,1
N - SNC	9,9	7,4	6,5	13,5	15,3	19,7	11,7	9,1	10,6	7,2
A - Gastrointestinale	7,2	4,6	6,1	6,5	5,0	1,7	7,3	4,0	5,7	4,4
R - Respiratorio	2,6	1,0	1,9	1,0	1,2	2,3	2,8	4,3	1,4	7,3
C - Cardiovascolare	2,5	2,3	1,7	2,9	2,1	3,0	1,6	2,3	1,8	1,7
M - Muscolo-scheletrico	1,9	1,6	1,9	2,5	2,0	1,3	1,6	2,1	4,0	3,1
H - Ormoni sistemici	1,7	0,8	0,8	0,9	0,9	2,5	1,7	1,4	0,8	1,2
S - Organi di senso	1,0	1,4	3,2	0,5	1,7	2,5	1,5	2,1	7,9	5,4
D - Dermatologici	0,9	0,2	0,2	1,1	0,8	0,3	1,1	1,1	0,2	0,8
V - Vari	0,8	0,7	0,6	0,6	0,8	0,3	0,6	0,2	0,7	0,5
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	0,5	0,7	0,5	0,5	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,5
P - Antiparassitari	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0

Tabella 1.9.4. Confronto internazionale della distribuzione percentuale del consumo ospedaliero 2020 per I livello ATC

ATC I livello										
	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	UK
N - SNC	25,8	25,1	36,0	33,2	18,8	27,5	13,7	21,9	39,5	18,9
B - Ematologici	22,6	4,6	4,5	4,2	3,1	5,8	2,2	2,7	5,8	4,1
A - Gastrointestinale	17,6	12,9	11,3	14,3	13,5	16,7	7,1	7,6	16,6	12,3
C - Cardiovascolare	10,9	12,6	8,0	8,0	9,2	13,6	5,6	5,8	7,9	5,4
J - Antimicrobici	4,9	4,0	4,5	3,4	2,8	6,3	8,8	6,8	5,5	6,8
L - Antineoplastici	4,7	0,6	3,2	0,7	0,3	2,4	10,0	3,0	1,2	4,0
S - Organi di senso	3,3	10,5	12,2	8,9	9,7	7,7	8,8	19,6	4,4	16,6
R - Respiratorio	3,1	13,2	11,6	12,6	12,1	6,2	23,8	14,1	6,6	16,5
D - Dermatologici	2,8	5,5	3,6	8,6	12,3	3,9	14,4	13,5	2,6	8,4
H - Ormoni sistemici	1,5	2,0	1,4	1,8	1,6	2,7	1,9	1,9	5,8	2,8
M - Muscolo-scheletrico	1,2	6,0	2,4	1,7	4,1	4,6	1,3	2,3	2,2	1,6
V - Vari	1,0	2,0	0,5	1,9	11,9	1,0	1,6	0,2	0,8	1,1
G - Genito-urinario e ormoni sessuali	0,7	0,9	0,9	0,9	0,6	1,3	0,8	0,5	1,1	1,4
P - Antiparassitari	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,1	0,0	0,0	0,1

Tabella 1.9.5. Confronto internazionale dei primi 10 principi attivi in Italia: rango per spesa territoriale* 2020

Principio attivo										
	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	UK
paracetamolo	1	180	4	3	255	24	9	11	11	24
pantoprazolo	2	35	5	54	40	14	32	25	418	297
atorvastatina	3	30	17	34	112	9	6	1	81	2
colecalfiferolo	4	76	30	122	76	30	69	81	84	51
diclofenac	5	21	10	61	36	4	21	66	62	99
ibuprofene	6	36	25	88	27	3	5	23	49	111
amoxicillina/acido clavulanico	7	121	82	79	152	56	37	82	599	342
bisoprololo	8	70	65	44	204	7	36	92	180	76
beclometasone/formoterolo	9	57	18	66	31	29		20	92	4
esomeprazolo	10	137	114	25	271	129	18	22	114	115

*Farmaci dispensati dalle farmacie territoriali, al netto della distribuzione in nome e per conto

Tabella 1.9.6. Confronto internazionale dei primi 10 principi attivi in Italia: rango per consumo territoriale* 2020

Principio attivo										
	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	UK
acido acetilsalicilico	1	5	2	4	3	3	6	7	14	19
metformina	2	10	4	3	12	2	3	8	3	5
levotiroxina	3	3	6	5	2	5	11	5	13	8
bisoprololo	4	8	7	7	8	7	13	14	29	16
pantoprazolo	5	6	3	15	7	11	12	33	133	179
atorvastatina	6	12	11	8	19	10	5	10	8	6
diclofenac	7	2	8	6	6	4	8	17	25	59
paracetamolo	8	15	1	1	27	15	2	1	1	2
furosemide	9	37	87	14	87	40	15	20	30	38
ramipril	10	36	91	22	5	9	41	53	56	13

*Farmaci dispensati dalle farmacie territoriali, al netto della distribuzione in nome e per conto

Tabella 1.9.7. Confronto internazionale dei primi 10 principi attivi in Italia: rango per spesa ospedaliera 2020

Principio attivo										
	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	UK
pembrolizumab	1	1	1	1	2	3	2	2	2	3
lenalidomide	2	162	4	5	166	6	8	3	122	8
nivolumab	3	2	2	2	6	2	10	8	5	22
sofosbuvir/velpatasvir	4	670	41	174	365	18	74	10	94	11
adalimumab	5	163	240	386	101	39	17	1	309	1
epoetina alfa	6	192	59	120	148	126	247	79	1052	99
immunoglobulina umana	7	7	5	3	1	47	3	7	3	5
rivaroxaban	8	153	235	188	145	120	651	407	307	195
ibrutinib	9	272	9	303	255	11	13	4	330	9
apixaban	10	151	203	115	116	266	534	387	139	141

Tabella 1.9.8. Confronto internazionale dei primi 10 principi attivi in Italia: rango per consumo ospedaliero 2020

Principio attivo										
	Italia	Austria	Belgio	Francia	Germania	Polonia	Portogallo	Spagna	Svezia	UK
apixaban	1	57	84	33	63	231	271	168	39	45
quetiapina	2	14	33	133	55	11	61	27	78	119
dabigatran	3	209	207	290	370	163	616	340	277	458
rivaroxaban	4	148	171	145	163	102	423	297	213	117
clopidogrel	5	120	98	136	124	128	236	162	135	83
ranolazina	6	392			330	1270	971	610		315
metformina/sitagliptin	7	195	807	358	317	1084		649	592	1352
lidocaina	8	7	1	5	16	7	13	91	2	92
furosemide	9	20	74	13	48	3	18	19	12	43
enoxaparina	10	9	22	17	45	13	27	29	161	46

Figura 1.9.4. Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa farmaceutica territoriale 2020 per i farmaci a brevetto scaduto

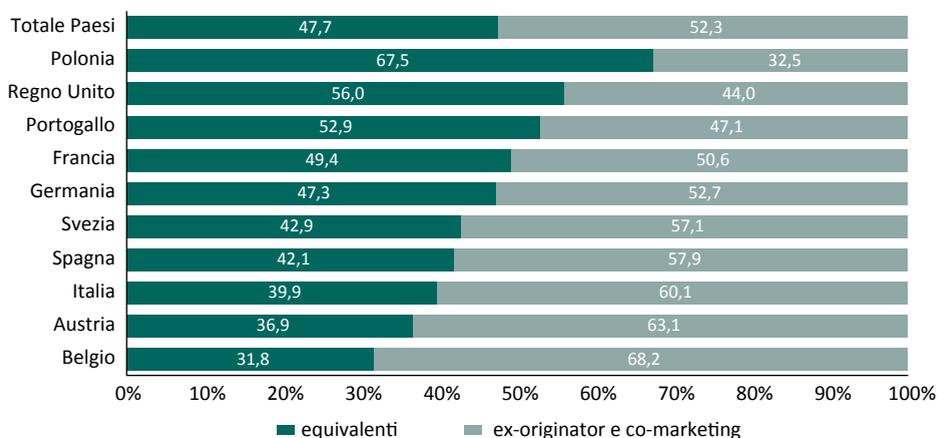


Figura 1.9.5. Confronto internazionale della distribuzione percentuale del consumo territoriale 2020 per i farmaci a brevetto scaduto

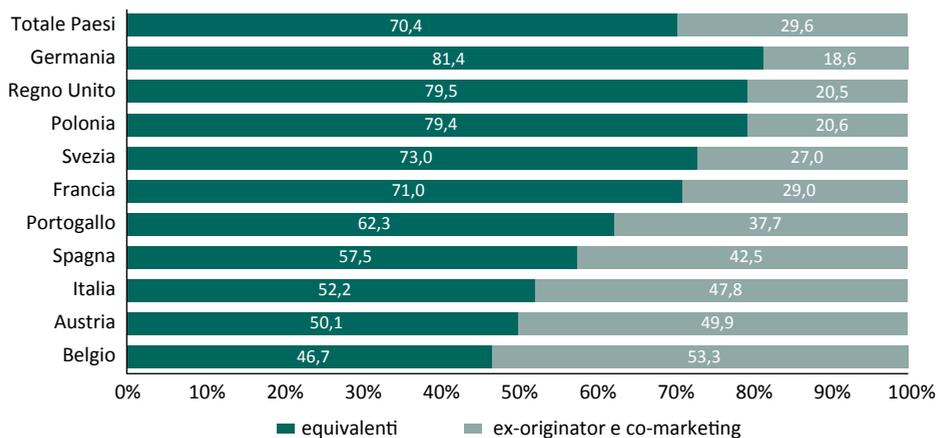


Figura 1.9.6. Confronto internazionale della distribuzione percentuale della spesa dei farmaci biosimilari 2020

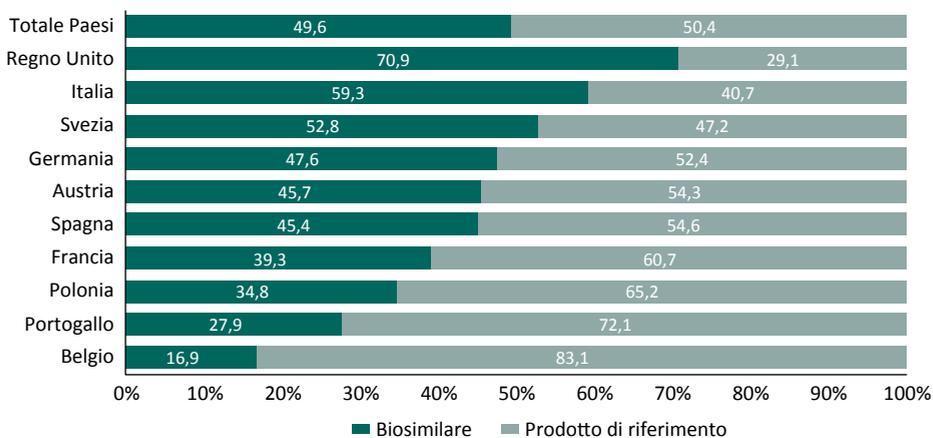


Figura 1.9.7. Confronto internazionale della distribuzione percentuale dei consumi dei farmaci biosimilari 2020

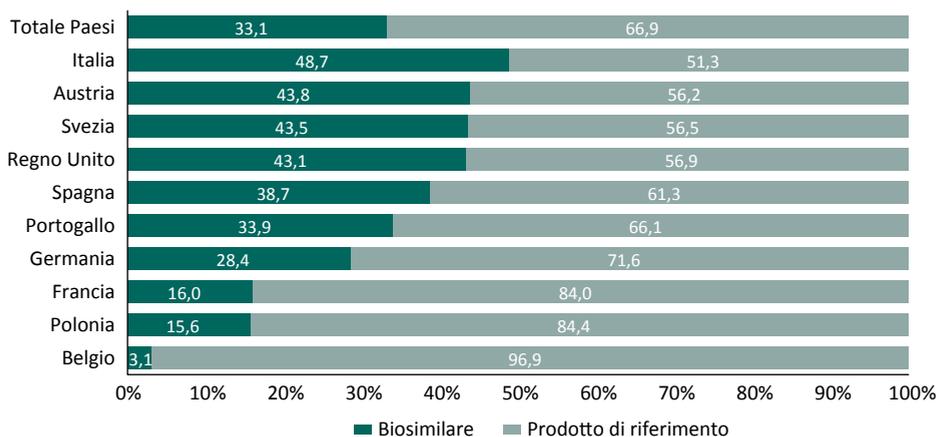


Figura 1.9.8. Distribuzione percentuale dei consumi (Standard Unit) dei biosimilari per Paese e per molecola, anno 2020

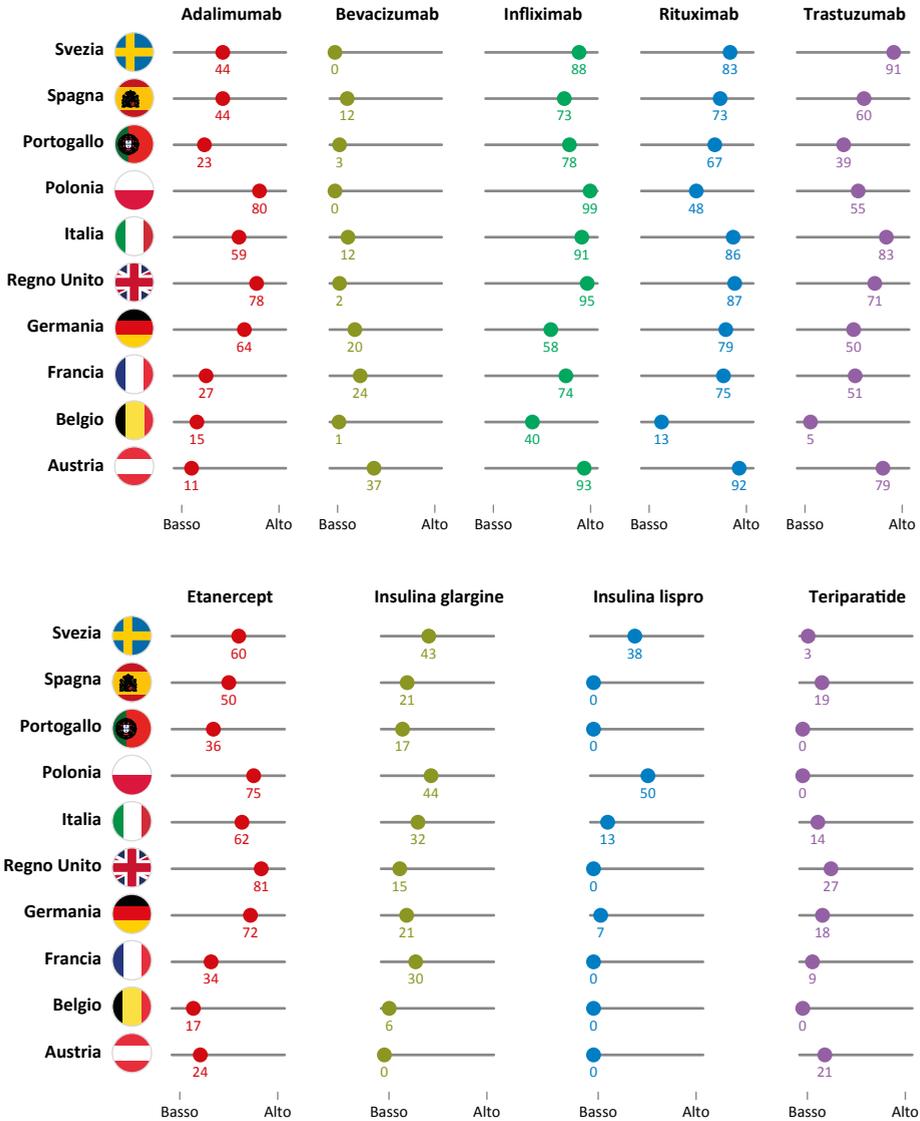
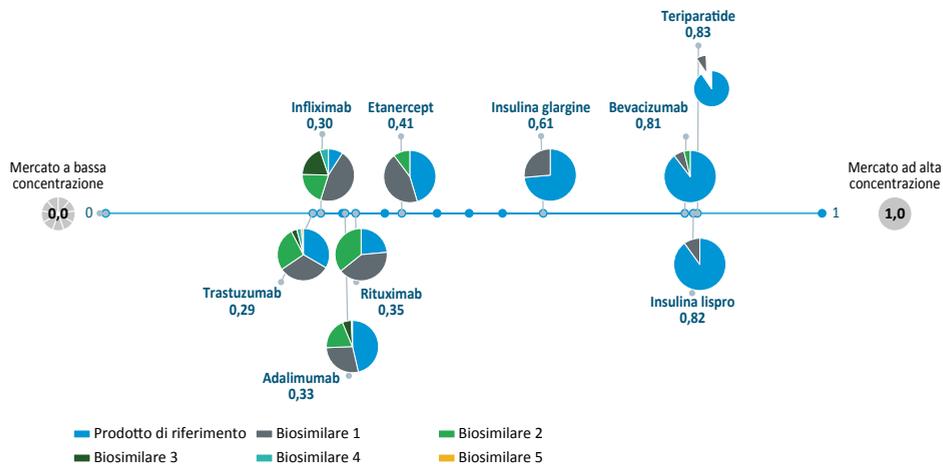
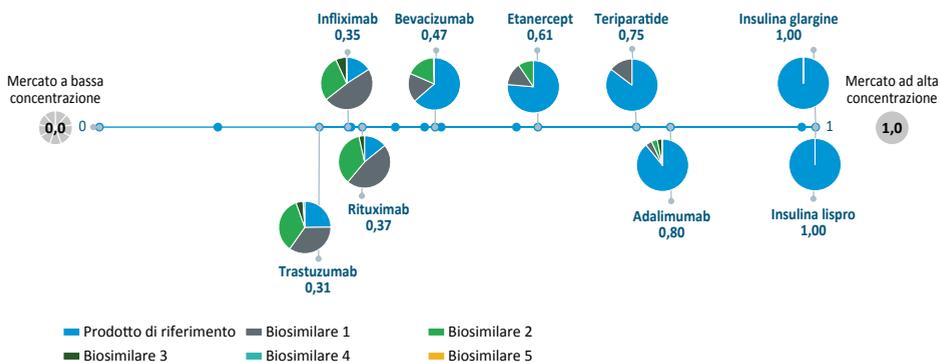


Figura 1.9.9. Farmaci biologici a brevetto scaduto: indice di Herfindhal-Hirschman (HHI) e quote di mercato per competitor per Paese, anno 2020

Italia



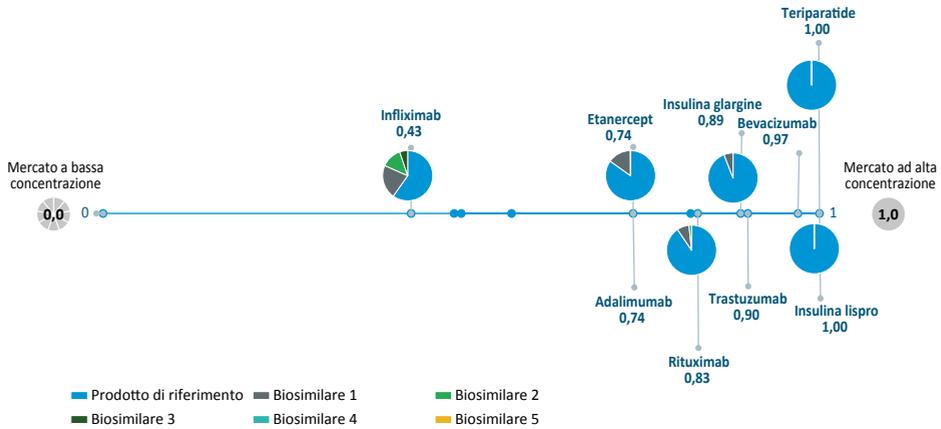
Austria



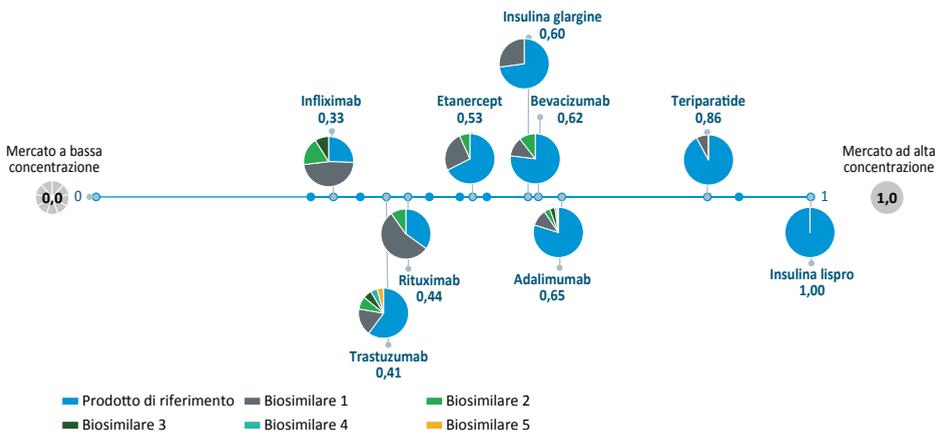
Segue

Figura 1.9.9. Segue

Belgio



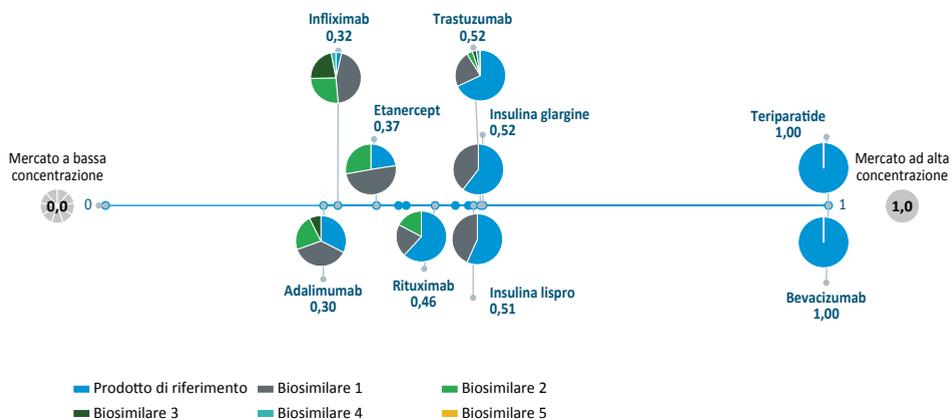
Francia



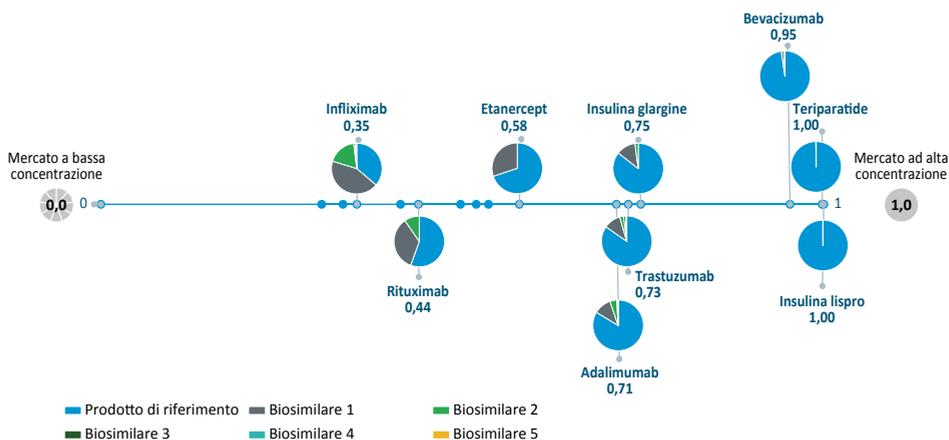
Segue

Figura 1.9.9. Segue

Polonia



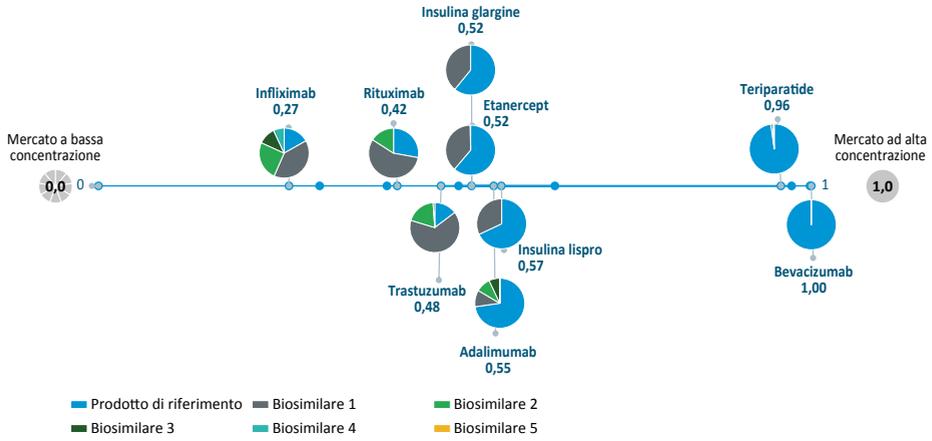
Portogallo



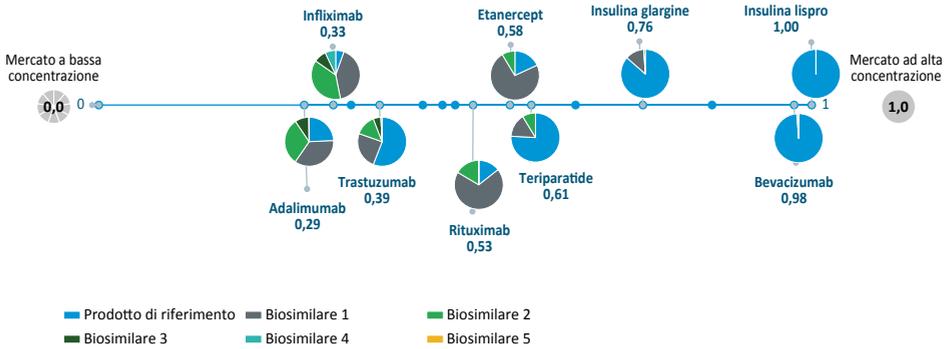
Segue

Figura 1.9.9. Segue

Svezia



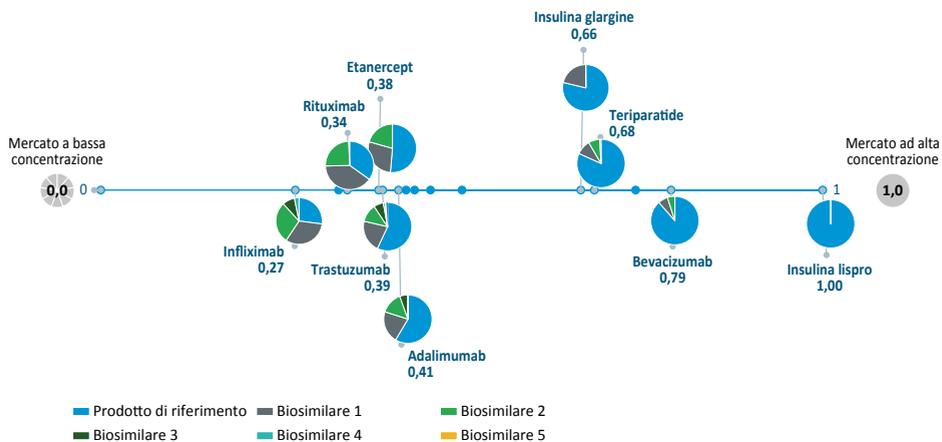
Regno Unito



Segue

Figura 1.9.9. Segue

Spagna



Germania

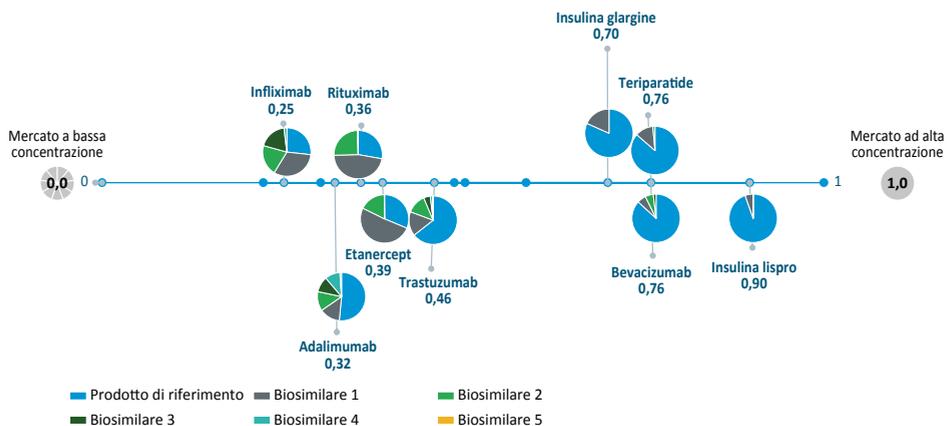
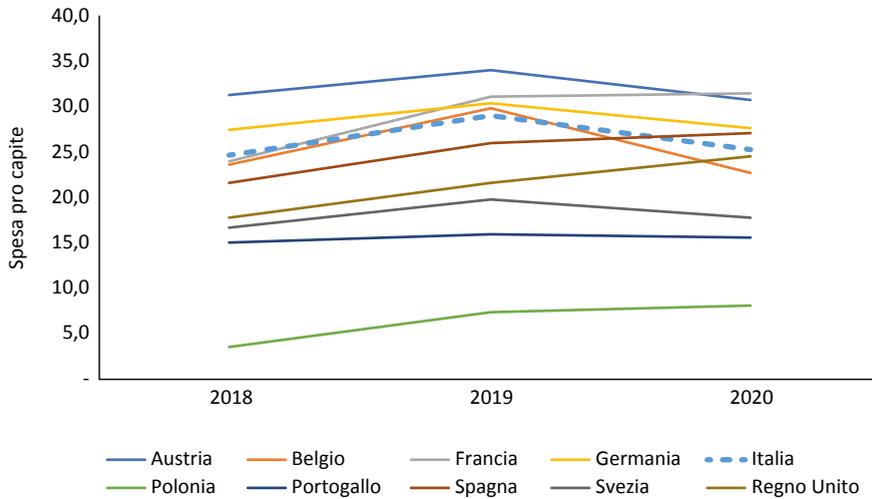
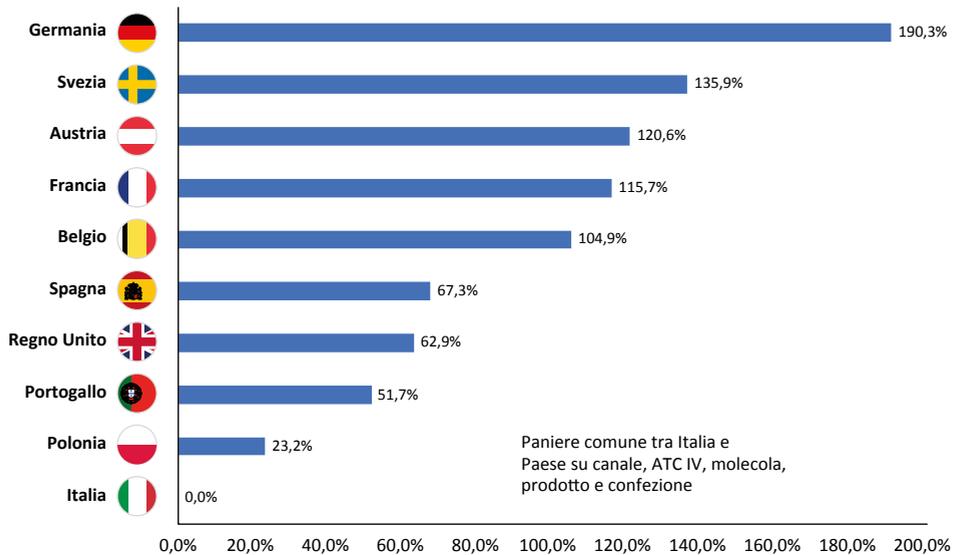
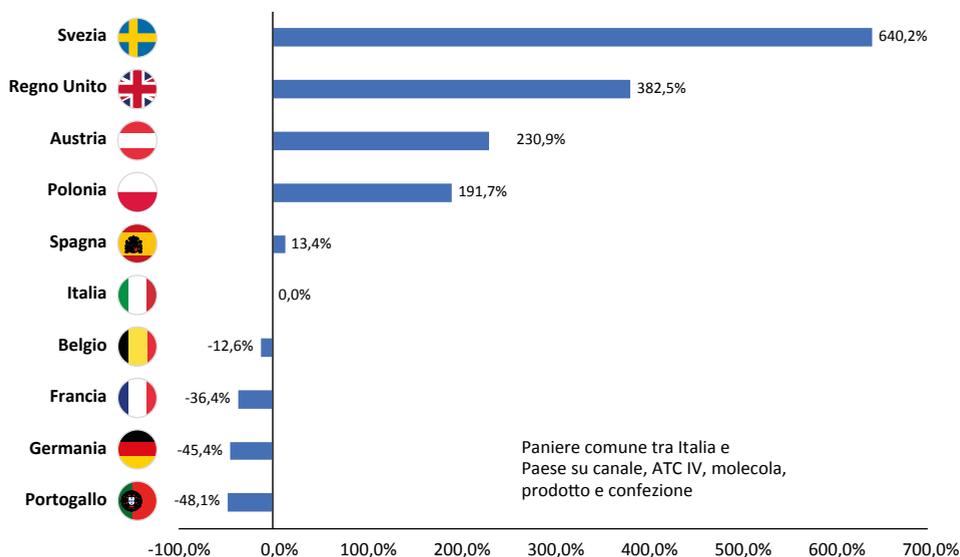


Figura 1.9.10. Andamento della spesa pro capite per farmaci orfani nel periodo 2018-2020**Figura 1.9.11.** Confronto internazionale del prezzo dei farmaci nel 2020 (prezzi a realizzo industria): assistenza territoriale

Copertura a valori (%)	Germania	Svezia	Austria	Francia	Belgio	Spagna	UK	Portogallo	Polonia	Italia
	6,1	14,1	28,7	29,5	18,9	42,7	33,9	38,9	20,1	100

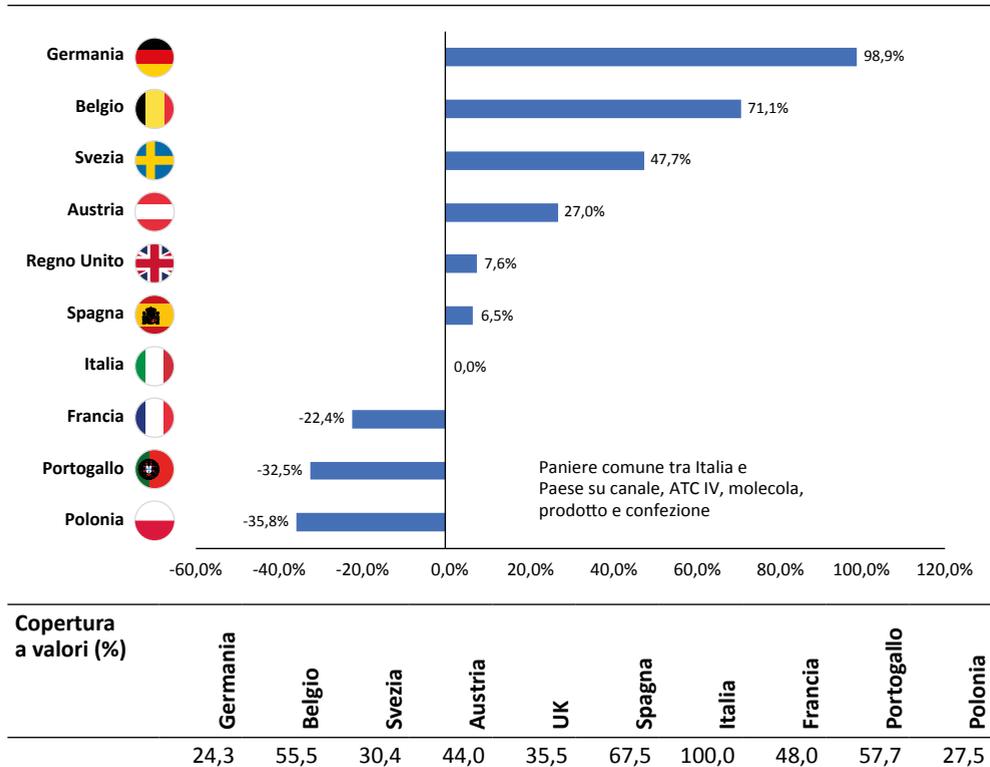
Figura 1.9.12. Confronto internazionale del prezzo dei farmaci nel 2020 (prezzi a realizzo industria): assistenza ospedaliera*



*Canale ospedaliero (In Italia è comprensivo della DPC)

Copertura a valori (%)	
Paese	Valore (%)
Svezia	57,0
UK	34,2
Austria	60,6
Polonia	41,3
Spagna	86,6
Italia	100,0
Belgio	86,3
Francia	73,1
Germania	61,3
Portogallo	82,0

Figura 1.9.13. Confronto internazionale del prezzo dei farmaci nel 2020 (prezzi a realizzo industria): assistenza territoriale ed ospedaliera



Bibliografia di riferimento

Dave C, Kesselheim A, Fox E et al. High generic drug prices and market competition. *Ann Intern Med* 2017;167:145-51

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC, 2020.

Sezione 2

Analisi di dettaglio della spesa e del consumo dei farmaci

2.1 Farmaci a brevetto scaduto e biosimilari

Farmaci a brevetto scaduto in regime di assistenza convenzionata

Nel 2020 i farmaci a brevetto scaduto hanno costituito il 67,6% della spesa e l'84,8% dei consumi in regime di assistenza convenzionata di classe A. La quota percentuale dei farmaci equivalenti, ossia i medicinali a base di principi attivi con brevetto scaduto, ad esclusione di quelli che hanno goduto di copertura brevettuale, hanno rappresentato il 20,5% della spesa e il 30,7% dei consumi (Figura 2.1.1 e Figura 2.1.2). Si conferma dunque il trend in crescita sia della spesa che dei consumi per questi farmaci, sebbene sia piuttosto contenuto negli ultimi due anni (Figure 2.1.3 e 2.1.4).

A livello nazionale la spesa pro capite per i farmaci a brevetto scaduto è stata pari a 110,17 euro, in riduzione di quasi il 2% rispetto al 2019, sebbene sia evidenziabile un aumento dell'incidenza percentuale sul totale della spesa, che è passata dal 67,3% del 2019 al 67,6%. Considerando gli ultimi due anni, anche la percentuale di spesa dei farmaci equivalenti è leggermente aumentata, passando dal 29,8% al 30,4% (Tabella 2.1.1). Le Regioni del Sud (69,6%) e del Centro (68,3%) presentano la maggiore incidenza di spesa, sia rispetto alle Regioni del Nord (65,5%), che rispetto alla media italiana (67,6%), infatti il valore più basso si è registrato nella PA di Bolzano (76,51 euro), mentre quello più alto in Campania (139,72 euro). L'andamento è opposto se si considera la percentuale di spesa dei farmaci equivalenti avendo le Regioni del Nord incidenze maggiori (39,2%), rispetto a quelle del Centro (27,8%) e del Sud (22,1%).

Nel 2020, per i farmaci a brevetto scaduto, si sono consumate 842,28 dosi giornaliere ogni 1000 abitanti, in aumento di quasi l'1% rispetto all'anno precedente, corrispondente all'84,8% delle DDD totali. Rimane stabile, invece, la percentuale di utilizzo dei farmaci equivalenti, che nel 2020 è stata pari al 36,2% (Tabella 2.1.2). Le Regioni del Nord consumano una percentuale maggiore di equivalenti (45,9%), rispetto a quelle del Centro (33,9%) e del Sud (26%), infatti il valore maggiore si è registrato nella PA di Trento (51,2%), mentre quello più basso in Basilicata (22,3%).

Nel ricorso ai farmaci a brevetto scaduto, è evidente la profonda eterogeneità regionale sia in termini di spesa, che di consumo. La composizione della spesa farmaceutica convenzionata (Figura 2.1.5) evidenzia come Calabria, Basilicata e Campania mostrino un minor ricorso agli equivalenti (19%), contrariamente alla PA di Trento (44%), alla Lombardia (43%) e al Friuli Venezia Giulia (42%) per le quali si registrano i valori più alti.

Le tre categorie terapeutiche che presentano una maggiore incidenza di spesa per i farmaci a brevetto scaduto (Tabella 2.1.3) sono rappresentate dal cardiovascolare (91,1%), dai farmaci attivi sul sistema genito-urinario (88,7%) e sul sistema muscolo-scheletrico (86,6%). In particolare per l'ATC G, probabilmente è la scadenza brevettuale di silodosina e solifenacina ad aver contribuito a questi andamenti. Per la categoria dei vari (V), degli oncologici e immunosoppressori (L) e dei farmaci attivi sul tratto gastrointestinale e sul metabolismo (A), si registrano le percentuali maggiori di spesa per gli equivalenti, rispettivamente pari a 36,1%, 29,1% e 25,9%.

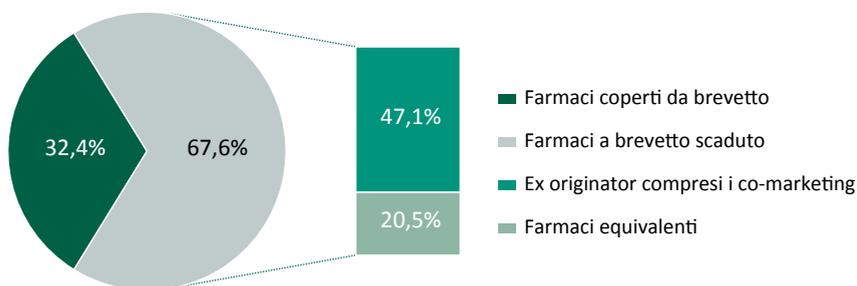
Analizzando i consumi, i farmaci attivi sul cardiovascolare (94,9%) e quelli attivi sul sistema genito-urinario (91,5%) confermano il trend evidenziato per la spesa. La categoria degli antifettivi sistemici, invece, presenta un'incidenza maggiore di consumo (92,0%), rispetto a quella di spesa (85,0%). Le categorie che registrano la maggiore incidenza di consumo

dei farmaci equivalenti sono invece rappresentate dall'ATC L (39,4%), dall'ATC A (39,3%) e dall'ATC N (36,2%).

Tra i primi 30 principi attivi di classe A-SSN per spesa a brevetto scaduto, più della metà afferisce alla categoria cardiovascolare, seguita dai farmaci attivi sull'apparato gastrointestinale e sul metabolismo (Tabella 2.1.4). Nel 2020 l'atorvastatina rappresenta il principio attivo a maggior impatto di spesa, con un valore in termini assoluti pari a 268,1 milioni, in aumento del 4,2% rispetto all'anno precedente, e un'incidenza percentuale di equivalente pari al 37,1%, seguita da pantoprazolo (253,8 milioni di euro) e colecalciferolo (201,4 milioni). I principi attivi che presentano la maggiore incidenza di spesa dei farmaci equivalenti sono rappresentati dal lansoprazolo (70,8%) e dal pantoprazolo (56,3%). Molto bassa risulta essere invece l'incidenza per colecalciferolo (17,7%) e per l'associazione amoxicillina/acido clavulanico (17,8%), che rappresentano i principi attivi a maggiore riduzione di spesa, rispettivamente -28,4% e -26,1%. Tra i principi attivi a maggiore consumo tre si riferiscono al sistema cardiovascolare e tre al sistema gastrointestinale e metabolismo, rispettivamente: ramipril (62,9 DDD/1000 abitanti die), atorvastatina (48,7 DDD/1000 abitanti die), amlodipina (27,9 DDD/1000 abitanti die) per il sistema cardiovascolare; pantoprazolo (25,3 DDD/1000 abitanti die), metformina (22,4 DDD/1000 abitanti die), omeprazolo (17,2 DDD/1000 abitanti die) per il sistema gastrointestinale.

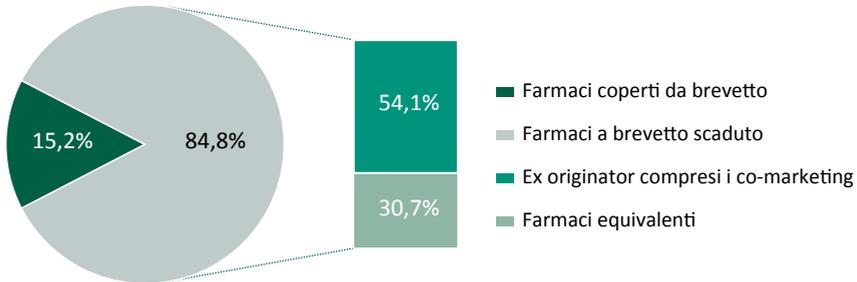
Il maggior incremento di spesa dal 2019 al 2020 si nota per ezetimibe (+14,3%), che nel 2020 presenta una spesa di 83 milioni di euro.

Figura 2.1.1. Spesa dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN distinti per copertura brevettuale nell'anno 2020



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 2.1.2. Consumo dei farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN distinti per copertura brevettuale nell'anno 2020



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 2.1.3. Andamento dell'incidenza della spesa dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti sul totale della spesa classe A-SSN: confronto 2011-2020

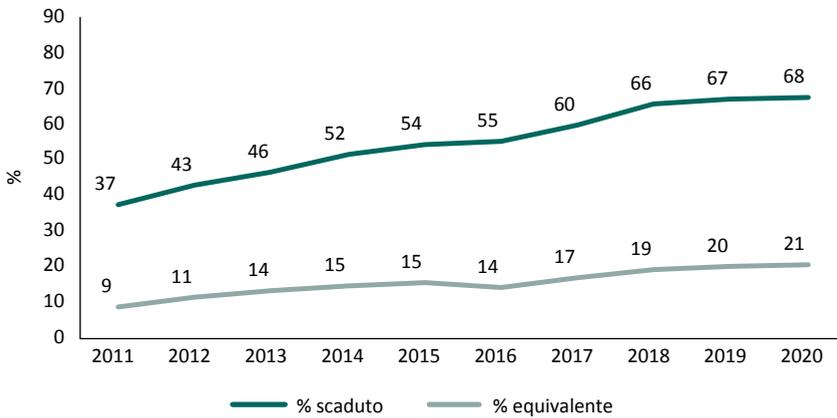


Tabella 2.1.1. Spesa convenzionata regionale dei farmaci a brevetto scaduto* di classe A-SSN: confronto 2020-2019

Regione	Spesa pro capite pesata (euro)		% sul totale spesa		% spesa equivalente**	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Piemonte	96,54	93,88	66,9	68,0	36,5	37,2
Valle d'Aosta	88,98	87,88	65,6	66,6	36,4	36,5
Lombardia	106,94	105,50	60,7	59,8	41,6	42,6
PA Bolzano	78,40	76,51	66,5	66,9	36,4	36,7
PA Trento	98,43	96,18	70,7	70,9	43,3	43,7
Veneto	93,20	91,27	68,9	69,6	35,7	36,0
Friuli VG	100,18	96,87	67,5	67,0	37,6	41,7
Liguria	101,45	99,29	68,3	68,9	34,4	34,8
Emilia R.	91,33	89,98	72,0	72,8	36,9	36,9
Toscana	91,37	89,36	66,0	66,4	36,3	37,1
Umbria	118,94	117,54	70,5	71,6	27,7	27,5
Marche	114,53	110,06	69,4	69,8	24,9	25,5
Lazio	129,16	124,69	67,9	68,5	23,6	23,9
Abruzzo	126,38	123,89	69,3	69,7	26,3	27,1
Molise	119,27	116,85	71,3	71,6	24,4	24,3
Campania	141,49	139,72	69,9	70,8	19,4	19,3
Puglia	132,82	128,67	69,3	69,6	23,9	24,4
Basilicata	123,85	123,48	67,5	68,1	18,8	19,2
Calabria	137,18	133,91	70,2	70,9	18,8	19,2
Sicilia	123,11	122,02	68,5	68,5	20,6	21,0
Sardegna	112,18	113,05	66,3	67,4	30,4	30,6
Italia	112,40	110,17	67,3	67,6	29,8	30,4
Nord	98,94	97,09	65,5	65,5	38,4	39,2
Centro	114,32	110,88	67,8	68,3	27,3	27,8
Sud e Isole	130,56	128,55	69,1	69,6	21,8	22,1

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso degli anni 2019-2020

**Calcolata sulla spesa dei farmaci a brevetto scaduto

Figura 2.1.4. Andamento dell'incidenza del consumo (dosi) dei farmaci a brevetto scaduto e dei farmaci equivalenti sul totale del consumo dei farmaci classe A-SSN: confronto 2011-2020

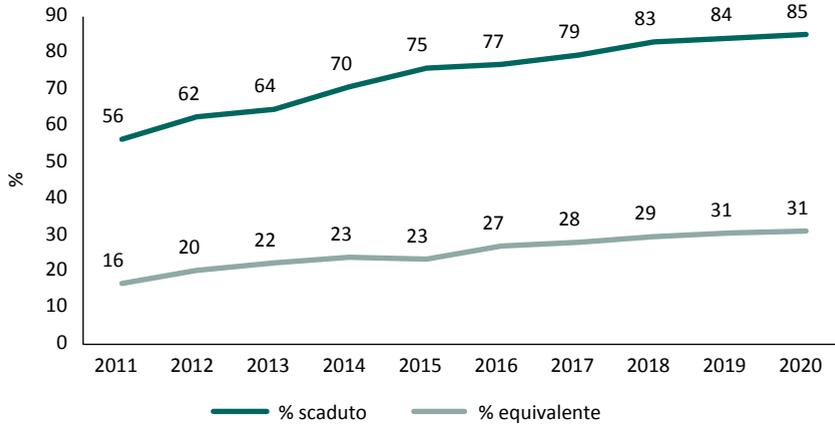
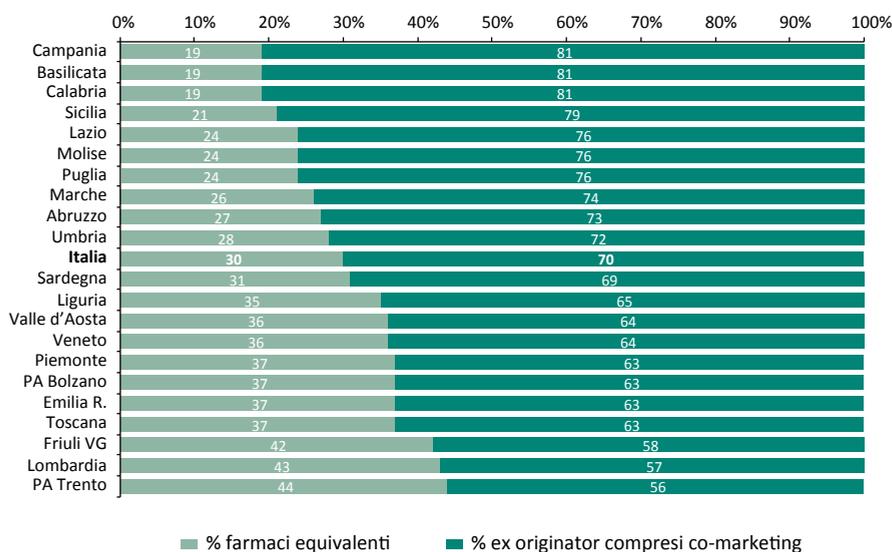


Tabella 2.1.2. Consumo in regime di assistenza convenzionata regionale dei farmaci a brevetto scaduto* di classe A-SSN: confronto 2020-2019

Regione	DDD/1000 ab die pesate		% sul totale delle DDD		% consumo equivalente**	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Piemonte	772,74	769,77	83,2	84,4	44,1	44,3
Valle d'Aosta	684,19	691,08	82,9	84,2	44,5	43,7
Lombardia	770,23	772,75	83,0	84,0	48,5	48,7
PA Bolzano	608,91	606,69	84,4	85,6	43,6	43,2
PA Trento	772,74	776,56	85,1	86,1	51,5	51,2
Veneto	741,90	741,18	83,9	85,3	43,6	43,3
Friuli VG	813,71	820,90	84,8	85,4	44,9	48,9
Liguria	730,15	732,86	83,3	84,5	41,2	41,0
Emilia R.	794,29	809,61	84,9	85,8	44,4	44,4
Toscana	792,07	802,48	81,7	82,9	44,6	45,2
Umbria	950,60	967,63	85,1	86,3	33,3	32,8
Marche	851,19	854,83	83,8	85,3	30,2	30,3
Lazio	914,18	913,02	84,2	85,2	28,5	28,1
Abruzzo	869,03	884,00	83,6	84,7	30,6	30,5
Molise	845,78	857,16	84,4	85,4	26,5	26,3
Campania	937,67	958,87	84,1	85,3	24,2	23,4
Puglia	930,87	939,68	83,9	84,9	27,7	27,6
Basilicata	868,66	894,37	83,0	84,2	22,4	22,3
Calabria	925,88	940,27	83,7	84,8	22,3	22,3
Sicilia	904,45	923,19	84,3	85,2	24,9	25,0
Sardegna	834,30	859,73	83,0	84,3	35,9	35,8
Italia	834,12	842,28	83,7	84,8	36,2	36,2
Nord	765,96	769,28	83,7	84,7	45,7	45,9
Centro	869,43	874,03	83,5	84,6	33,9	33,9
Sud e Isole	910,34	927,77	83,9	85,0	26,2	26,0

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso degli anni 2019-2020

**Calcolata sul consumo dei farmaci a brevetto scaduto

Figura 2.1.5. Composizione per Regione della spesa in regime di assistenza convenzionata 2020 per i farmaci a brevetto scaduto di classe A-SSN**Tabella 2.1.3.** Incidenza della spesa e del consumo in regime di assistenza convenzionata dei farmaci a brevetto scaduto* di classe A-SSN per I livello ATC nell'anno 2020

ATC I livello	Spesa in regime di assistenza convenzionata		Consumo (DDD) in regime di assistenza convenzionata	
	% brevetto scaduto	% equivalente**	% brevetto scaduto	% equivalente**
A	64,8	25,9	82,5	39,9
B	41,6	11,0	66,6	15,6
C	91,1	25,9	94,9	35,2
D	30,5	5,1	28,7	3,2
G	88,7	23,2	91,5	28,2
H	39,1	2,7	76,5	4,3
J	85,0	21,0	92,0	24,1
L	85,6	29,1	87,3	39,4
M	86,6	17,8	89,3	27,4
N	57,5	22,9	77,6	36,2
P	74,8	0,4	83,0	0,6
R	20,3	2,9	44,8	10,8
S	38,9	4,7	48,4	9,1
V	42,1	36,1	27,0	25,1

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso del 2020

**Calcolata sul totale della spesa per i farmaci a brevetto scaduto

Tabella 2.1.4. Spesa e consumi in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN, primi 20 principi attivi a brevetto scaduto* a maggiore spesa: confronto 2020-2019

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	Δ % 20-19	% equivalente**	DDD/1000 ab die	Costo medio DDD
C	atorvastatina	268,1	4,2	37,1	48,7	0,25
A	pantoprazolo	253,8	-4,2	56,3	25,3	0,46
A	colecalfiferolo	201,4	-28,4	17,7	9,7	0,95
C	bisoprololo	155,2	5,4	31,6	11,8	0,60
A	lansoprazolo	143,0	-6,0	70,8	14,1	0,47
A	omeprazolo	135,0	-5,2	40,3	17,2	0,36
A	esomeprazolo	129,6	-4,5	37,2	14,2	0,42
J	amoxicillina/acido clavulanico	127,5	-26,1	17,8	4,3	1,35
C	ramipril	120,4	-1,6	38,6	62,9	0,09
C	omega 3	115,2	0,7	37,8	4,5	1,18
C	olmesartan	98,5	8,8	20,5	14,4	0,31
C	amlodipina	96,8	2,2	32,6	27,9	0,16
N	levetiracetam	93,6	2,5	39,0	2,1	2,03
A	metformina	93,5	1,8	34,5	22,4	0,19
C	simvastatina	91,2	-3,7	51,8	12,8	0,33
C	nebivololo	89,4	2,9	23,3	16,1	0,25
C	ezetimibe	83,0	14,3	36,6	5,1	0,74
L	letrozolo	81,6	7,8	44,9	1,7	2,26
C	rosuvastatina	80,3	6,5	23,6	14,0	0,26
C	doxazosina	74,8	1,7	29,8	7,6	0,45

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza pubblicate dall'AIFA nel corso del 2020

**Calcolata sul totale della spesa per i farmaci a brevetto scaduto

Spesa per la compartecipazione sul prezzo di riferimento dei farmaci a brevetto scaduto

Nel 2020 la spesa per la compartecipazione per la quota eccedente il prezzo di riferimento dei farmaci a brevetto scaduto (di seguito compartecipazione) è stata pari a 18,07 euro pro capite (circa 1,1 miliardi di euro). Questo valore rappresenta il 72,5% della compartecipazione totale del cittadino (inclusiva anche del ticket per ricetta e/o confezione) e registra una riduzione del 3,7% rispetto all'anno precedente (Tabella 2.1.5).

La spesa pro capite per compartecipazione più elevata si registra al Sud e nelle Isole (23,0 euro), mentre quella minore al Nord con 13,88 euro (Figura e Tabella 2.1.5), discostandosi dal valore medio nazionale rispettivamente del +27,3% e del -23,2%. Campania e Calabria sono le Regioni con i valori di spesa più elevati (rispettivamente 24,90 e 24,82 euro), mentre le PA di Trento e Bolzano registrano i valori più bassi, rispettivamente pari a 11,76 e 12,57 euro.

Da un'analisi di correlazione tra la spesa per compartecipazione e il reddito pro capite regionale risulta che le Regioni a più basso reddito sono quelle che presentano una maggiore compartecipazione. In particolare, per Calabria, Campania e Sicilia, che presentano un reddito pro capite rispettivamente inferiore e leggermente superiore ai 10.000 euro, si evidenzia una compartecipazione più elevata rispetto alla media nazionale (>20 euro) (Figura 2.1.6).

Le prime cinque categorie terapeutiche a maggiore livello di spesa per compartecipazione riguardano i farmaci cardiovascolari, in particolare sostanze modificatrici dei lipidi non associate (8,8%), beta-bloccanti (7,3%), antagonisti dell'angiotensina II in associazione e da soli (6,1% e 5,2%), ACE-inibitori in associazione (5,1%). Queste categorie costituiscono circa un terzo della spesa totale (Tabella 2.1.6). Rispetto al 2020 si riduce notevolmente il valore di spesa dei farmaci per l'ulcera peptica (-38,5%) e degli altri antibatterici beta-lattamici (-22,6%). Tale andamento è determinato prevalentemente, per i primi, dalla riduzione della spesa per compartecipazione del pantoprazolo (-55,6%), grazie al riallineamento di alcune specialità al prezzo di riferimento e, per i secondi, dalla riduzione della spesa per compartecipazione dell'amoxicillina/acido clavulanico (-21,1%), che potrebbe essere legata alla riduzione dei consumi di tale molecola nel 2020 rispetto al 2019 (Tabella 2.1.7). Al contrario aumenta la spesa dei preparati antiglaucoma e miotici (+36,0%) e dei farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna (+22,6%).

Tra i primi 20 principi attivi a maggior impatto di spesa sul prezzo di riferimento, più della metà afferisce alla categoria dei farmaci attivi sul sistema cardiovascolare; in particolare, bisoprololo, atorvastatina e ramipril coprono l'11,1% della spesa totale per compartecipazione (Tabella 2.1.7).

Considerando le prime dieci categorie terapeutiche (ATC III) a maggior quota di spesa sul prezzo di riferimento, è possibile notare come al Nord si ricorra maggiormente ai farmaci equivalenti rispetto al Centro e al Sud (Tabella 2.1.8), con la differenza più ampia per la categoria degli ACE-inibitori non associati (C09A). Gli uomini tendono a ricorrere maggiormente all'equivalente rispetto alle donne. Nel complesso, l'analisi stratificata per età mostra un diverso ricorso ai farmaci equivalenti, in base alle categorie considerate. Per i farmaci dell'ulcera peptica e il reflusso gastroesofageo (A02B), i beta-bloccanti (C07A) e i farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna (G04C) è possibile notare un ricorso al farmaco equivalente che aumenta con l'aumentare dell'età.

Considerando invece la differenza media tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento e quota di spesa rispetto al canale di erogazione (Tabella 2.1.9), si nota come la maggior parte

dei prodotti che presenta una differenza media inferiore ai 3 euro venga erogata attraverso il canale della convenzionata (72,7%). Solo lo 0,5% dei prodotti con una differenza maggiore di 20 euro viene dispensata in regime di assistenza convenzionata.

Quindi, mentre per la spesa per i ticket per confezione e/o ricetta la variabilità regionale è conseguente alle diverse modalità di applicazione del ticket, per la compartecipazione sul prezzo di riferimento dei farmaci a brevetto scaduto le differenze regionali sono attribuibili essenzialmente al diverso ricorso ai farmaci equivalenti. Ciò evidenzia la necessità di effettuare ulteriori interventi di tipo informativo/formativo sia a livello nazionale che regionale al fine di promuoverne un più ampio utilizzo.

Tabella 2.1.5. Distribuzione della quota su prezzo di riferimento per Regione (Tabella e Figura) (anno 2020)

Regione	Spesa pro capite pesata	Δ % 20-19	Δ % media nazionale
Piemonte	13,87	-4,9	-23,3
Valle d'Aosta	13,00	-2,0	-28,1
Lombardia	13,76	-4,1	-23,9
PA Bolzano	11,76	-3,6	-34,9
PA Trento	12,57	-2,8	-30,4
Veneto	13,82	-2,7	-23,5
Friuli VG	14,57	-2,9	-19,4
Liguria	14,89	-3,9	-17,6
Emilia R.	14,04	-1,8	-22,3
Toscana	13,38	-2,9	-26,0
Umbria	19,82	-1,4	9,7
Marche	18,68	-5,1	3,4
Lazio	24,64	-4,3	36,3
Abruzzo	20,59	-3,2	13,9
Molise	21,41	-2,6	18,5
Campania	24,90	-2,8	37,8
Puglia	21,73	-4,5	20,2
Basilicata	22,43	-0,9	24,1
Calabria	24,82	-4,4	37,3
Sicilia	24,05	-5,0	33,1
Sardegna	17,37	-1,0	-3,9
Italia	18,07	-3,7	-
Nord	13,88	-3,5	-23,2
Centro	19,88	-3,9	10,0
Sud e Isole	23,00	-3,7	27,3

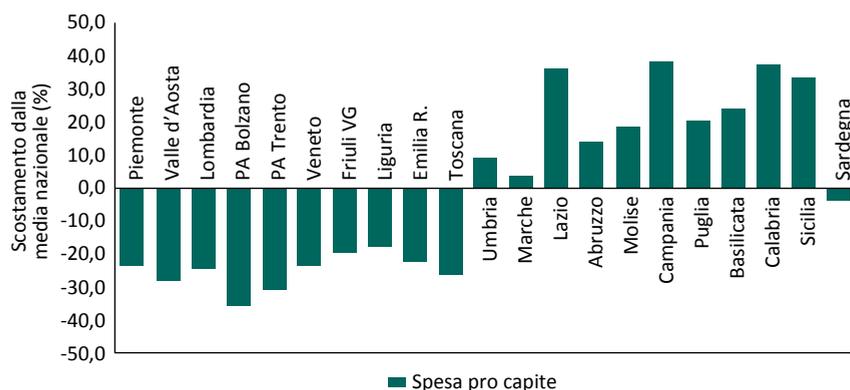


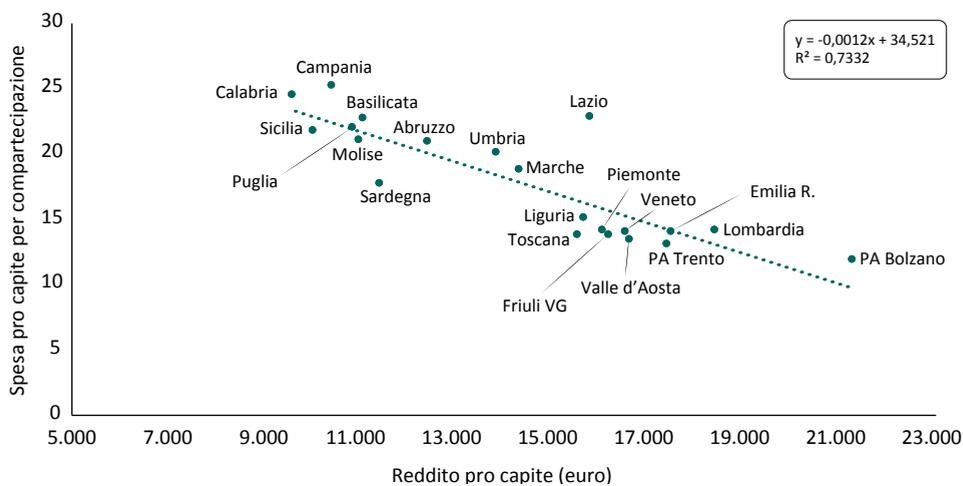
Figura 2.1.6. Analisi di correlazione tra spesa per compartecipazione e reddito pro capite

Tabella 2.1.6. Prime 20 categorie terapeutiche a maggior quota di spesa su prezzo di riferimento (anno 2020)

ATC III	Descrizione	Spesa totale	Δ % 20-19	%*	% cum.
C10A	Sostanze modificatrici dei lipidi, non associate	93.963.421	-2,6	8,8	8,8
C07A	Beta-bloccanti	77.997.222	2,4	7,3	16,1
C09D	Antagonisti dell'angiotensina II, in associazione	64.356.393	-2,1	6,1	22,2
C09C	Antagonisti dell'angiotensina II	55.222.316	-2,3	5,2	27,4
C09B	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), in associazione	53.863.503	-1,8	5,1	32,5
N06A	Antidepressivi	52.907.761	4,4	5,0	37,5
C09A	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati	49.342.766	-3,4	4,6	42,1
G04C	Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna	47.706.516	22,6	4,5	46,6
B01A	Antitrombotici	41.625.359	1,6	3,9	50,5
A02B	Antiulcera peptica	39.921.984	-38,5	3,8	54,3
M01A	Farmaci antinfiammatori e antireumatici, non steroidei	36.128.263	-5,6	3,4	57,7
C08C	Calcio-antagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare	35.775.229	-0,6	3,4	61,1
N03A	Antiepilettici	30.066.050	0,9	2,8	63,9
A10B	Ipoglicemizzanti orali	29.291.652	-2,2	2,8	66,7
A11C	Vitamine A e D, incluse le loro associazioni	27.523.447	-27,4	2,6	69,3
S01E	Preparati antiglaucoma e miotici	24.639.870	36,0	2,3	71,6
J01C	Antibatterici beta-lattamici, penicilline	19.220.932	-22,6	1,8	73,4
J01D	Altri antibatterici beta-lattamici	17.262.275	-28,8	1,6	75,0
R06A	Antistaminici per uso sistemico	16.399.673	7,0	1,5	76,5
M05B	Farmaci che agiscono sulla mineralizzazione ossea	13.489.473	-5,9	1,3	77,8

*Calcolata sul totale della compartecipazione

Tabella 2.1.7. Prime 30 sostanze a maggior quota di spesa su prezzo di riferimento (anno 2020)

ATC V	Principio attivo	Spesa totale	Δ % 20-19	%*	% cum.
C07AB07	bisoprololo	51.530.424	4,3	4,9	4,9
C10AA05	atorvastatina	37.849.475	-3,6	3,6	8,5
C09AA05	ramipril	27.408.488	-1,2	2,6	11,1
A11CC05	colecalfiferolo	24.742.668	-29,7	2,3	13,4
B01AC06	acido acetilsalicilico	24.190.454	1,3	2,3	15,7
C08CA01	amlodipina	20.954.886	2,0	2,0	17,7
J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	16.867.413	-21,1	1,6	19,3
C09CA08	olmesartan	16.287.868	5,2	1,5	20,8
A10BA02	metformina	16.093.173	-2,4	1,5	22,3
C10AX06	omega 3	15.959.168	-4,2	1,5	23,8
B01AC04	clopidogrel	15.420.859	-0,3	1,5	25,3
G04CA02	tamsulosina	14.935.997	-0,7	1,4	26,7
C09DA08	olmesartan/idroclorotiazide	14.873.930	5,6	1,4	28,1
C09BB04	perindopril/amlodipina	13.565.460	-2,8	1,3	29,4
C10AA07	rosuvastatina	12.731.980	-0,9	1,2	30,6
C07AB12	nebivololo	12.682.425	0,2	1,2	31,8
G04CB02	dutasteride	12.642.238	-2,0	1,2	33,0
M01AB05	diclofenac	12.163.230	-1,3	1,1	34,1
C09DB02	olmesartan/amlodipina	11.997.430	0,6	1,1	35,2
C10AA01	simvastatina	11.823.858	-4,0	1,1	36,3
N06AB10	escitalopram	11.573.858	-0,7	1,1	37,4
C02CA04	doxazosina	11.555.552	2,9	1,1	38,5
A02BC02	pantoprazolo	11.473.668	-55,6	1,1	39,6
N03AX16	pregabalin	10.934.542	6,0	1,0	40,6
C09CA07	telmisartan	10.854.179	0,6	1,0	41,6
J01XX01	fosfomicina	10.837.238	-0,6	1,0	42,6
A05AA02	acido ursodesossicolico	10.755.452	29,7	1,0	43,6
H03AA01	levotiroxina	10.741.631	-1,7	1,0	44,6
C09BA05	ramipril/idroclorotiazide	10.441.561	-6,2	1,0	45,6
C09DA03	valsartan/idroclorotiazide	10.431.564	-7,5	1,0	46,6

*Calcolata sul totale della compartecipazione

Tabella 2.1.8. Distribuzione per area geografica, genere ed età dei soggetti che fanno ricorso al farmaco generico per le prime 10 categorie terapeutiche (ATC III) a maggior quota di spesa su prezzo di riferimento (anno 2020)

	A02B	B01A	C07A	C09A	C09B	C09C	C09D	C10A	G04C	N06A
Area geografica										
Nord	69,3	23,0	58,6	63,6	33,2	45,3	37,1	59,1	55,6	53,6
Centro	56,9	20,5	43,5	50,5	23,7	35,9	29,7	47,6	42,3	45,1
Sud	47,7	17,4	33,5	37,9	18,0	27,4	23,7	39,2	31,7	33,9
Genere										
Donne	56,7	17,9	43,6	51,1	25,0	34,5	28,4	46,8	-	45,4
Uomini	59,5	22,9	50,4	54,2	26,2	38,2	32,3	51,6	44,1	46,5
Classi d'età										
<50	49,0	9,1	44,4	55,6	23,4	39,0	33,4	52,7	39,3	46,6
50-60	55,3	21,0	45,9	55,7	26,0	38,7	33,6	53,2	41,2	48,2
60-70	57,9	22,8	45,8	53,3	26,2	36,5	31,1	50,5	43,6	46,8
70-80	60,4	21,3	45,9	50,9	25,2	34,6	28,4	47,4	44,4	45,3
>80	64,3	20,6	49,4	51,0	25,9	35,2	28,3	46,5	45,6	42,7
Totali	57,9	20,4	46,6	52,7	25,6	36,2	30,2	49,2	44,0	45,8

A02B: Antiulcera peptica

B01A: Antitrombotici

C07A: Beta-bloccanti

C09A: Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati

C09B: Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), in associazione

C09C: Antagonisti dell'angiotensina II

C09D: Antagonisti dell'angiotensina II, in associazione

C10A: Sostanze modificatrici dei lipidi, non associate

G04C: Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna

N06A: Antidepressivi

Tabella 2.1.9. Differenza media tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento e quota di spesa in assistenza convenzionata e in distribuzione diretta e per conto (anno 2020)

Differenza media tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento (€)	% spesa assistenza convenzionata*	% spesa distribuzione diretta e per conto**
<1	10,0	2,2
≥1 <2	31,3	3,0
≥2 <3	31,3	2,5
≥3 <5	18,1	5,7
≥5 <20	8,7	13,0
≥20	0,5	73,6

*Calcolata sul totale della spesa in assistenza convenzionata

**Calcolata sulla spesa in distribuzione diretta e per conto

Biologici a brevetto scaduto

Analizzando il livello di concorrenza nel mercato dei biosimilari (HHI) e le quote di mercato per competitor (Figura 2.1.7), appare evidente come bevacizumab rappresenti il principio attivo con maggiore concentrazione del mercato (HHI = 0,76), in cui l'originator detiene la maggiore quota di mercato, nonostante la concorrenza di altri due biosimilari. Teriparatide e insulina glargine presentano un valore di HHI rispettivamente pari a 0,62 e 0,59, sebbene la maggior quota di mercato appartenga all'originator, che si trova a competere con un solo tipo di biosimilare nel caso dell'insulina glargine. La situazione risulta diversa per somatropina (HHI 0,55) e insulina lispro (0,50), in cui la quota di mercato maggiore è rappresentata da un solo biosimilare presente nel mercato. Epoetina (HHI 0,41), follitropina alfa (HHI 0,49) ed etanercept (HHI 0,37) presentano una maggiore concorrenzialità, infatti oltre all'originator sono presenti altri due competitor. Rituximab (HHI 0,32) presenta una distribuzione delle quote di mercato equa tra l'originator e i due biosimilari disponibili. Infiximab (HHI 0,32) presenta una bassa concentrazione di mercato, sebbene la quota maggiore sia detenuta da un biosimilare. Trastuzumab e adalimumab, infine, presentano il valore più basso di HHI (0,25 e 0,26), indice di alta concorrenzialità, in cui ci sono almeno 4 competitor.

Analizzando l'andamento di spesa e consumo dei farmaci biologici a brevetto scaduto per IV livello ATC (Tabella 2.1.10), si osserva come per follitropina, insulina fast acting e somatropina l'incidenza maggiore di spesa e di consumo sia rappresentata dalla categoria terapeutica degli altri biologici, ovvero di quei farmaci che non rientrano né nella definizione di reference product, né di biosimilare, che raggiungono percentuali ricomprese tra il 50 e il 60% (Figure 2.1.13, 2.1.14 e 2.1.17). Nel caso degli anti TNF-alfa, sebbene la maggiore incidenza di spesa sia attribuibile a golimumab e certolizumab (altri anti TNF-alfa 28,1%), la maggiore percentuale di consumo è attribuibile al biosimilare di adalimumab (26,1%), che risulta complessivamente in aumento per gli indicatori considerati (+42,6% e +76%). Analizzando l'andamento dell'ultimo decennio è evidente una netta riduzione della spesa del reference product sia per adalimumab che per etanercept (Figura 2.1.8). Anche nel caso dei fattori della crescita è possibile notare come, nel caso della spesa, si registri la maggiore incidenza per l'originator di pegfilgrastim (Figura 2.1.12), sebbene nel caso del consumo l'incidenza maggiore sia attribuibile al biosimilare (31,1%), e come quest'ultimo presenti importanti aumenti rispetto all'anno precedente (91,3% e >100%). Le insuline long acting presentano consumi, e conseguentemente valori di spesa, maggiori per i prodotti di riferimento (35%), sebbene più di un terzo della spesa sia attribuibile alle altre tipologie di insulina a lunga azione attualmente disponibili (Figura 2.1.15).

Rituximab e trastuzumab, che sono le uniche due molecole ad avere due diverse formulazioni disponibili (sottocute ed endovena), presentano un'elevata incidenza sia per spesa che per consumo del biosimilare (Figura 2.1.16 e 2.1.19). Specialmente nel caso di trastuzumab è doveroso evidenziare incrementi importanti rispetto all'anno precedente. Nel caso di epoetina ed eparine a basso peso molecolare si evidenzia una maggiore incidenza sia di spesa che di consumo per i biosimilari (Figure 2.1.10 e 2.1.11).

Bevacizumab, il cui biosimilare è stato commercializzato in Italia per la prima volta nel 2020, presenta un'elevata incidenza percentuale dell'originator sia per spesa (94,2%), che per consumo (86,4%), sebbene sia stato evidenziato un elevato incremento per entrambi gli indicatori del biosimilare (Figura 2.1.9). Anche per teriparatide, si evidenzia un andamento analo-

go, con un'incidenza del reference product pari a 82,5% e 76,8%, ma importanti aumenti del corrispondente biosimilare (Figura 2.1.18).

Considerando solo l'andamento della spesa e del consumo del prodotto di riferimento e del corrispondente biosimilare, acquistati direttamente dalle strutture pubbliche (Tabella 2.1.11), risulta particolarmente evidente come per adalimumab, insuline fast acting e pegfilgrastim ci sia un'incidenza di spesa maggiore per il prodotto di riferimento, ma un'incidenza maggiore di consumo per il biosimilare. Per bevacizumab, etanercept, follitropine, insuline long acting e teriparatide è presente una maggiore incidenza dell'originator per tutti gli indicatori considerati, mentre per EBPM, epoetina, filgrastim, infliximab, rituximab, somatropina e trastuzumab le maggiori incidenze si evidenziano per i biosimilari.

Analizzando la variabilità regionale del consumo di farmaci biologici a brevetto scaduto, Campania, Molise, Puglia, Calabria, PA di Bolzano e Trento, Liguria e Umbria tendono a consumare maggiori quantità di ex originator (Figura 2.1.20), mentre Emilia Romagna, Marche e Toscana sono le Regioni che presentano il maggior consumo di biosimilare.

Le Figure dalla 2.1.21 alla 2.1.32 evidenziano la profonda eterogeneità regionale, relativa all'incidenza percentuale di spesa dei farmaci biologici a brevetto scaduto, analizzando le molecole per categoria terapeutica (IV livello ATC).

Nel caso degli anti TNF-alfa (Figura 2.1.21) si registrano differenze importanti per etanercept, il cui reference product presenta valori molto bassi in Valle d'Aosta, PA di Bolzano e Trento, valori maggiori in Abruzzo, Molise, Calabria e Campania. La Sardegna, invece, si differenzia per la maggiore spesa del biosimilare. Bevacizumab e teriparatide (Figure 2.1.22 e 2.1.31), il cui brevetto è scaduto recentemente, presentano una bassa penetrazione del biosimilare, in particolare Abruzzo e Basilicata utilizzano esclusivamente l'ex originator per entrambe le molecole. Per i fattori della crescita (Figura 2.1.25) la maggiore incidenza di spesa si evidenzia per il biosimilare di filgrastim, soprattutto in Valle d'Aosta, PA di Trento ed Emilia Romagna. Sardegna e PA di Bolzano, al contrario, registrano i valori più alti per il biosimilare di pegfilgrastim. Per epoetine (Figura 2.1.24), follitropina (Figura 2.1.26) e insuline fast acting (Figura 2.1.27) si evidenzia un minor utilizzo di ex originator, che in alcune Regioni viene completamente sostituito dal biosimilare o da altre molecole appartenenti alla stessa categoria terapeutica. Le eparine a basso peso molecolare (Figura 2.1.23) mostrano un'elevata variabilità: se in Umbria, nella PA di Trento e Bolzano il ricorso al biosimilare è praticamente inesistente, in Emilia Romagna e Marche la percentuale è tra le più alte. Lombardia, Puglia e Sicilia presentano, invece, l'incidenza maggiore di spesa per le altre molecole. Particolarmente interessante è la diversa spesa evidenziata per rituximab (Figura 2.1.29) e trastuzumab (Figura 2.1.32), la cui formulazione sottocute presenta valori maggiori soprattutto in Lombardia, Campania e Basilicata.

Analizzando la variabilità regionale in termini di consumo dei biosimilari e costo medio DDD dei biologici a brevetto scaduto (Figura 2.1.33), per Emilia Romagna, Marche, Toscana, Veneto e Piemonte si evidenzia come al maggior consumo di biosimilare corrisponda un costo medio DDD più basso rispetto alla media nazionale. Al contrario Basilicata, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, nonostante un consumo maggiore di biosimilare, registrano un costo maggiore dei biologici a brevetto scaduto. Calabria e Abruzzo presentano i valori più alti di costo per giornata di terapia a fronte di un consumo più basso di biosimilare.

Analizzando il costo medio rispetto al consumo della molecola (originator + biosimilare), viene confermata la maggior parte degli andamenti regionali (Figura 2.1.34). Rispetto alla fi-

gura precedente, tuttavia, è da sottolineare lo spostamento di Umbria, Liguria e PA di Trento che passano dal quadrante di minor consumo del biosimilare a quello di maggiore consumo della molecola, pur mantenendo un più basso costo per giornata di terapia, indicando una probabile efficienza delle gare di acquisto.

La Figura 2.1.35, invece, mostra una correlazione lineare tra consumo del biosimilare sul totale degli acquisti diretti e costo medio per giornata di terapia dei farmaci di classe A e H. Le Regioni a maggior consumo di biosimilare che registrano un costo DDD più basso sono: Friuli Venezia Giulia, Piemonte, Veneto, Toscana ed Emilia Romagna. Basilicata e Sardegna mostrano ancora una volta un consumo di biosimilare e un costo medio maggiore rispetto alla media nazionale, indicando la necessità di efficientare il sistema delle gare di acquisto. La Figura 2.1.36 e la Figura 2.1.37 rappresentano, per singola azienda, la percentuale di spesa, rispettivamente, di farmaci ex originator e dei farmaci biosimilari, sul totale della spesa dei farmaci biologici a brevetto scaduto. Per quanto riguarda le aziende produttrici di farmaci ex originator si può notare come una singola azienda rappresenta il 19% della spesa del biologico a brevetto scaduto in Italia; tale azienda è anche quella che ha il fatturato totale più elevato. Sul versante dei farmaci biosimilari, sebbene le aziende siano numericamente superiori a quelle degli ex originator, si nota come le maggiori quote sul totale del mercato del biologico a brevetto scaduto siano detenute da aziende che hanno anche livelli di fatturato maggiori.

Figura 2.1.7. Biologici a brevetto scaduto: indice di Herfindahl-Hirschman (HHI) e quote di mercato per competitor, anno 2020

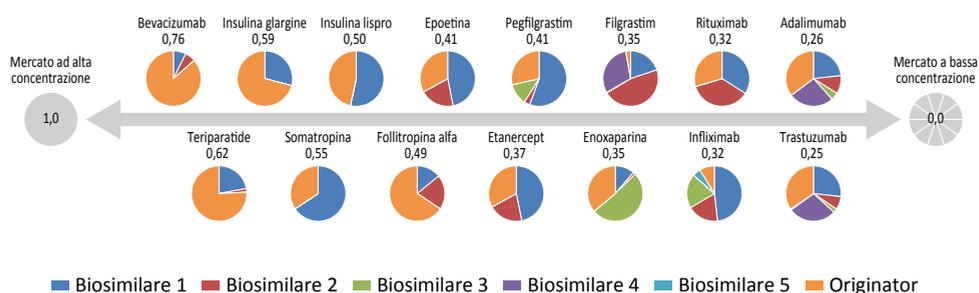


Tabella 2.1.10. Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN 2020

Gruppo e sottogruppo	Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 20-19
Anti TNF-alfa	5,82	100	-16,6	1,36	100	6,13
Biosimilare adalimumab	0,67	11,54	42,6	0,36	26,07	76,03
Biosimilare etanercept	0,85	14,53	2,92	0,19	14,15	18,04
Biosimilare infliximab	0,51	8,72	-19,02	0,3	22,28	9,78
Originator adalimumab	1,12	19,21	-36,75	0,19	14,19	-31,6
Originator etanercept	0,93	15,95	-24,69	0,09	6,96	-24,07
Originator infliximab	0,12	1,98	-48,81	0,03	2,15	-39,4
Altri anti TNF-alfa	1,63	28,08	-10,93	0,19	14,19	3,85
Bevacizumab	2,35	100	-27,47	0,1	100	-15,01
Biosimilare	0,14	5,77	>100	0,01	13,62	>100
Originator	2,21	94,23	-31,65	0,09	86,38	-26,59
Eparine a basso peso molecolare	1,97	100	28,07	7,25	100	7,76
Biosimilare	1,1	55,68	91,15	3,99	55,08	32,04
Originator	0,42	21,17	-9,74	2,25	31,05	-13,09
Altre eparine a basso peso molecolare	0,46	23,16	-9,19	1,01	13,87	-9,69
Epoetine	2,79	100	-8,66	3,6	100	1,5
Biosimilare	1,3	46,75	-1,6	2,7	75,15	7,59
Originator	0,41	14,66	-17,7	0,36	10,04	-12,41
Altre epoetine	1,08	38,6	-12,62	0,53	14,81	-13,98
Fattori della crescita	0,53	100	-20,64	0,1	100	7,15
Biosimilare filgrastim	0,13	24,3	-1,67	0,05	45,95	5,62
Biosimilare pegfilgrastim	0,09	16,24	91,31	0,03	31,14	163,2
Originator filgrastim	0,04	7,04	12,82	0	1,31	15,03
Originator pegfilgrastim	0,15	27,87	-49,51	0,01	12,46	-51,4
Altri fattori della crescita	0,13	24,55	-21,74	0,01	9,14	-18,5
Follitropine	0,72	100	-23,79	0,1	100	-20,54
Biosimilare	0,08	11,08	-13,83	0,01	14,21	-12,14
Originator	0,21	28,71	-26,88	0,03	27,1	-23,1
Altra follitropina	0,43	60,22	-23,87	0,06	58,69	-21,15
Insuline fast acting	0,2	100	1,3	0,94	100	8,55
Biosimilare	0,04	19,36	68,19	0,25	26,56	66,67
Originator	0,04	20,29	-27,76	0,22	23,13	-19,27
Altre insuline fast acting	0,12	60,34	2,08	0,47	50,3	5,84
Insuline long acting	2,35	100	2,87	6,08	100	4
Biosimilare	0,28	11,76	10,93	0,88	14,4	13,04
Originator	0,81	34,28	-12,74	2,13	35,05	-11,19
Altra insulina glargine	0,48	20,34	22,5	1,49	24,56	22,8
Altre insuline long acting	0,79	33,61	9,45	1,58	25,99	8,52

Segue

Tabella 2.1.10. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 20-19
Rituximab	1,37	100	-21,75	0,45	100	-13,85
Biosimilare ev	0,97	71,06	-12,3	0,31	70,39	0,68
Originator ev	0,09	6,58	-50,41	0,02	3,6	-50,21
Originator sc	0,31	22,37	-33,28	0,12	26,01	-33,19
Somatropine	1,35	100	-0,5	0,28	100	4,51
Biosimilare	0,25	18,8	6,75	0,07	24,54	8,75
Originator	0,21	15,72	-7,77	0,04	12,79	-5,41
Altra somatropina	0,89	65,48	-0,56	0,18	62,67	5,15
Teriparatide	0,15	100	-32,66	0,04	100	-19,98
Biosimilare	0,03	17,46	1527,3	0,01	24,24	1591,7
Originator	0,12	82,54	-44,01	0,03	75,76	-38,67
Trastuzumab	1,56	100	-30,02	0,18	100	-13,48
Biosimilare ev	0,79	50,49	11,28	0,12	65,53	30,85
Originator ev	0,19	11,96	-58,45	0,01	4,82	-57,67
Originator sc	0,58	37,55	-45,38	0,05	29,65	-45,21

Figura 2.1.8. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): anti TNF-alfa

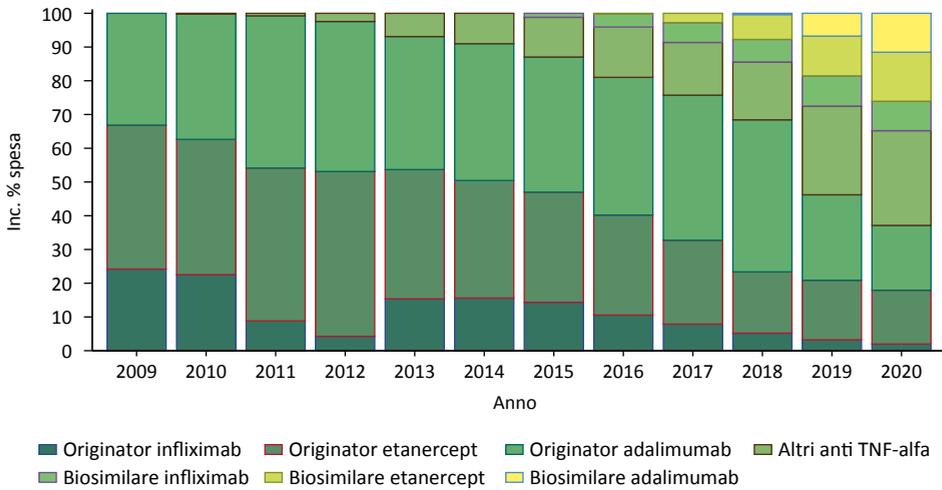


Figura 2.1.9. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica: bevacizumab



Figura 2.1.10. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): eparine a basso peso molecolare

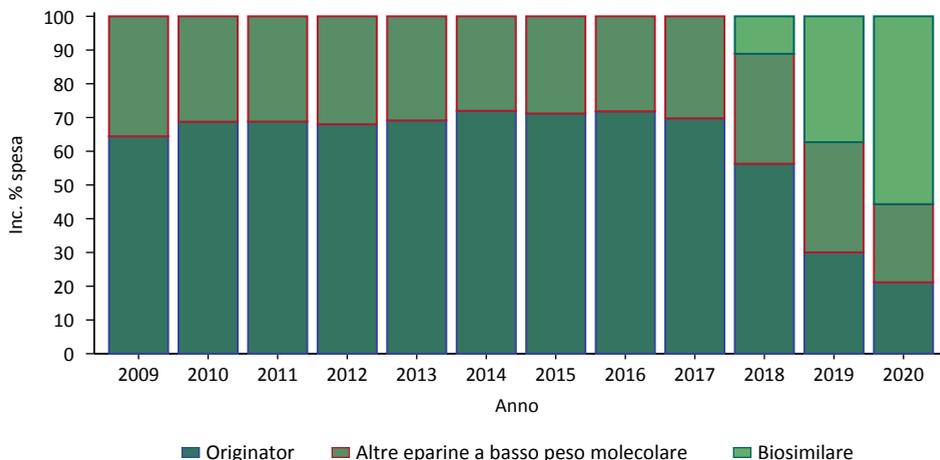


Figura 2.1.11. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): epoetina

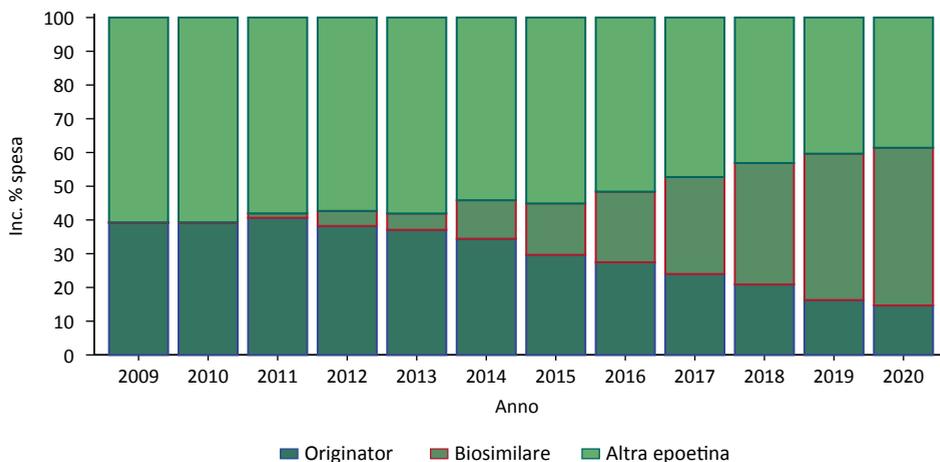


Figura 2.1.12. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): fattori della crescita

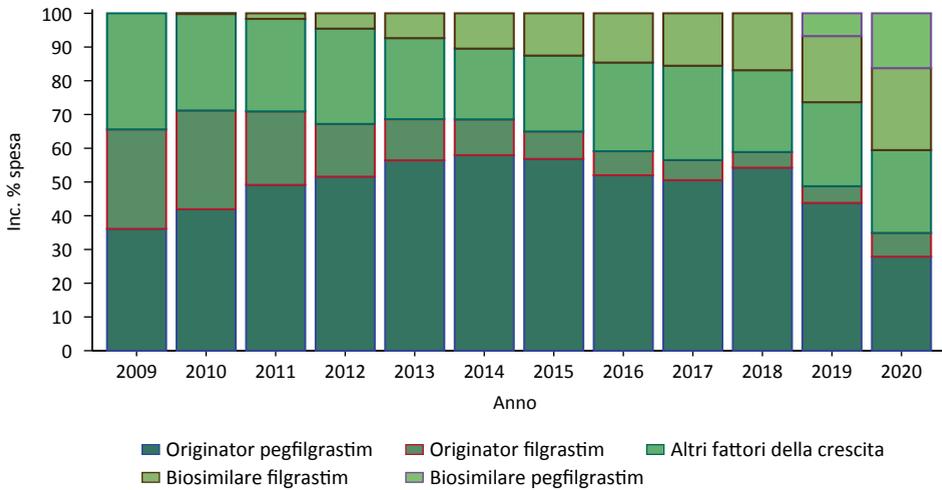


Figura 2.1.13. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): follitropina

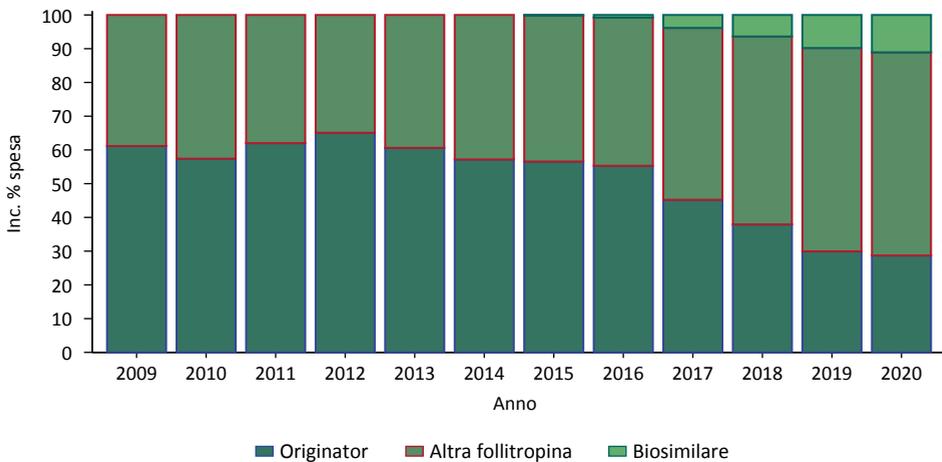


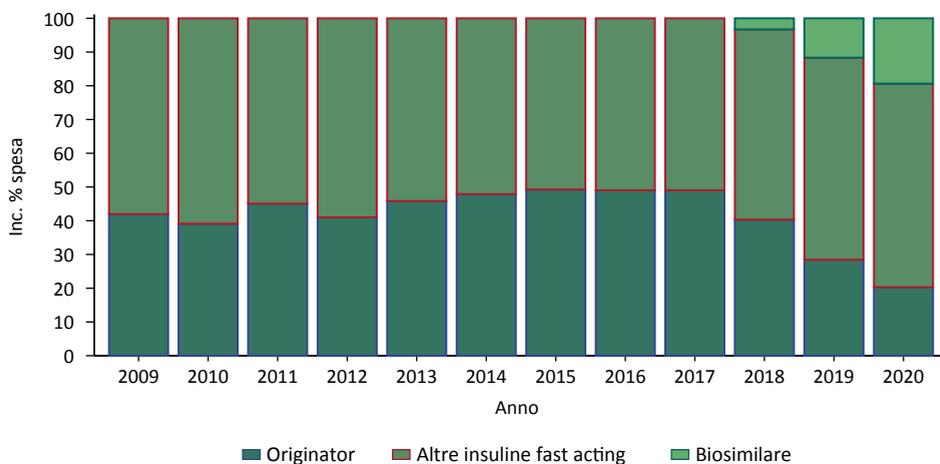
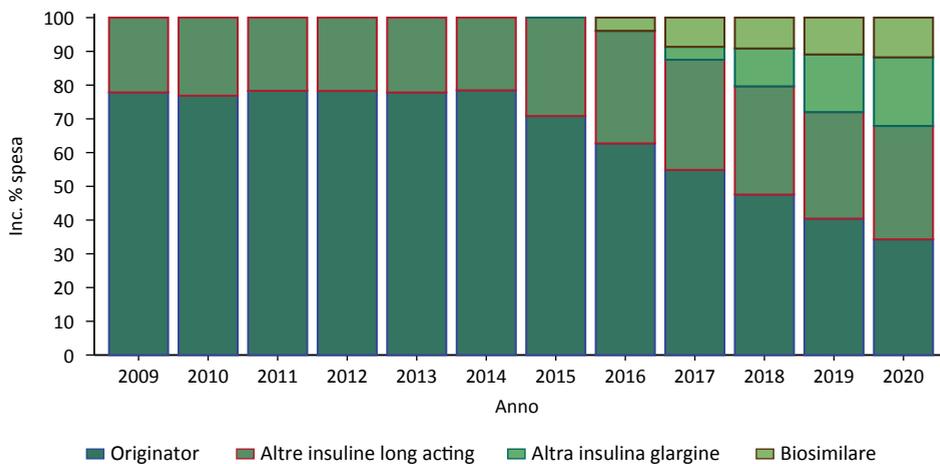
Figura 2.1.14. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): insuline fast acting**Figura 2.1.15.** Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): insuline long acting

Figura 2.1.16. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica: rituximab

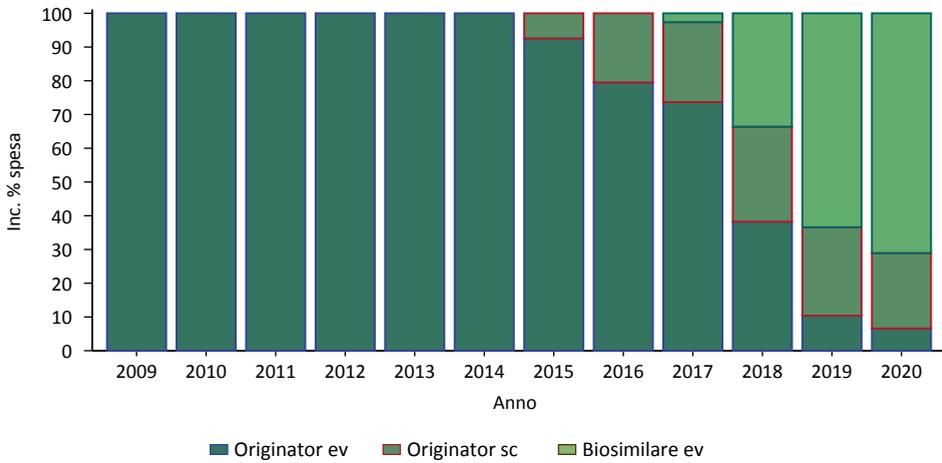


Figura 2.1.17. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica (IV livello ATC): somatropina

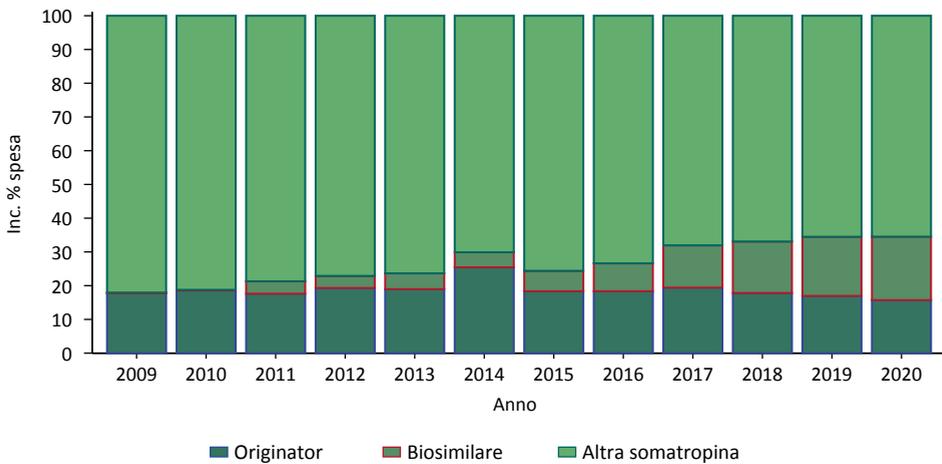


Figura 2.1.18. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica: teriparatide

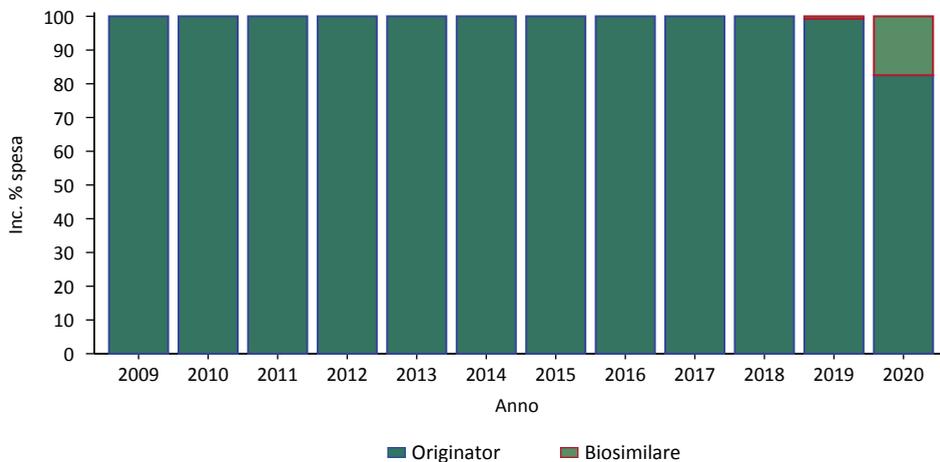


Figura 2.1.19. Incidenza (%) della spesa per i farmaci biosimilari rispetto al totale della spesa per la categoria terapeutica: trastuzumab

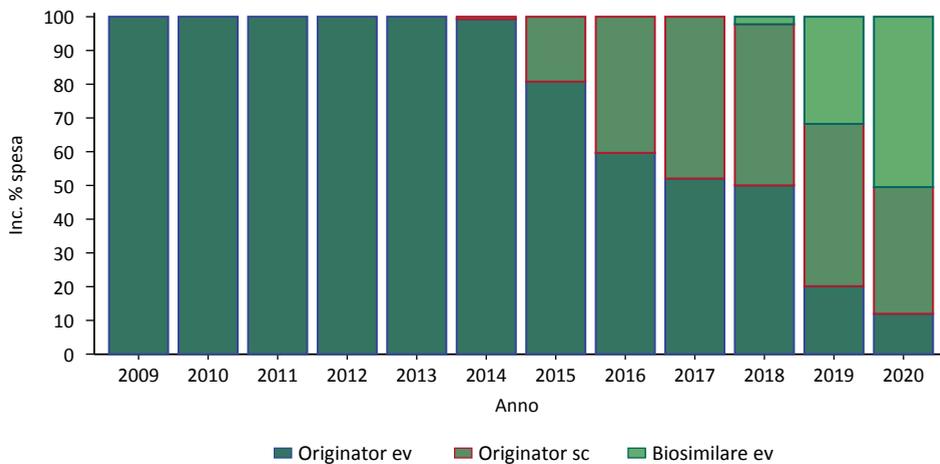


Figura 2.1.20. Consumo (DDD/1000 abitanti die) dei farmaci biosimilari vs originator rispetto alla media nazionale

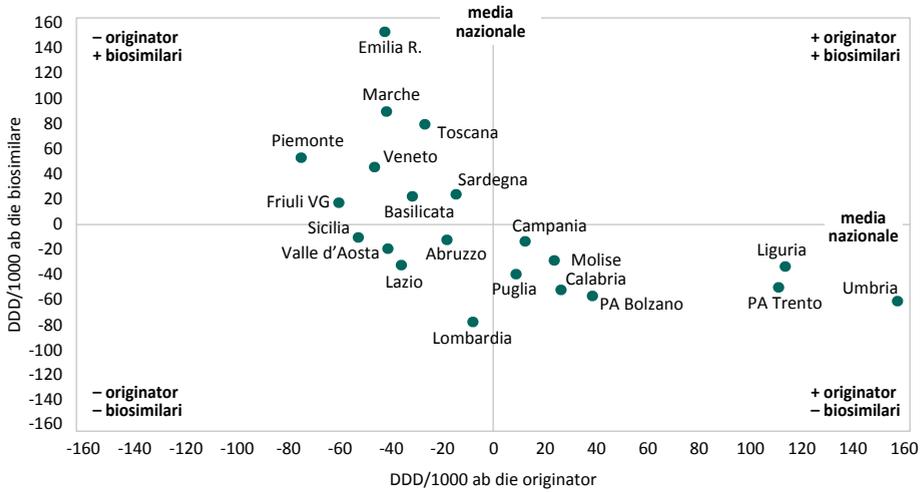


Tabella 2.1.11. Biologici a brevetto scaduto, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN 2020: confronto biosimilare vs il farmaco originator

Gruppo e sottogruppo	Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 20-19
Adalimumab	1,79	100	-20,06	0,55	100	13,24
Biosimilare	0,67	37,53	42,6	0,36	64,76	76,03
Originator	1,12	62,47	-36,75	0,19	35,24	-31,6
Bevacizumab	2,35	100	-27,47	0,1	100	-15,01
Biosimilare	0,14	5,77	>100	0,01	13,62	>100
Originator	2,21	94,23	-31,65	0,09	86,38	-26,59
Eparine a basso peso molecolare	1,52	100	46,15	6,24	100	11,22
Biosimilare	1,1	72,45	91,15	3,99	63,95	32,04
Originator	0,42	27,55	-9,74	2,25	36,05	-13,09
Epoetina	1,71	100	-5,99	3,07	100	4,77
Biosimilare	1,3	76,13	-1,6	2,7	88,22	7,59
Originator	0,41	23,87	-17,7	0,36	11,78	-12,41
Etanercept	1,77	100	-13,65	0,29	100	-0,21
Biosimilare	0,85	47,68	2,92	0,19	67,02	18,04
Originator	0,93	52,32	-24,69	0,09	32,98	-24,07
Filgrastim	0,17	100	1,25	0,05	100	5,85
Biosimilare	0,13	77,54	-1,67	0,05	97,23	5,62
Originator	0,04	22,46	12,82	-	2,77	15,03
Follitropina	0,29	100	-23,66	0,04	100	-19,65
Biosimilare	0,08	27,84	-13,83	0,01	34,39	-12,14
Originator	0,21	72,16	-26,88	0,03	65,61	-23,1
Infliximab	0,62	100	-26,89	0,33	100	2,47
Biosimilare	0,51	81,5	-19,02	0,3	91,21	9,78
Originator	0,12	18,5	-48,81	0,03	8,79	-39,4
Insuline fast acting	0,08	100	0,14	0,47	100	11,45
Biosimilare	0,04	48,83	68,19	0,25	53,45	66,67
Originator	0,04	51,17	-27,76	0,22	46,55	-19,27
Insuline long acting	1,08	100	-7,71	3,01	100	-5,28
Biosimilare	0,28	25,54	10,93	0,88	29,12	13,04
Originator	0,81	74,46	-12,74	2,13	70,88	-11,19
Pegfilgrastim	0,24	100	-30,73	0,04	100	16,36
Biosimilare	0,09	36,82	91,31	0,03	71,42	163,2
Originator (ev e sc)	0,15	63,18	-49,51	0,01	28,58	-51,4
Rituximab	1,37	100	-21,75	0,45	100	-13,85
Biosimilare	0,97	71,06	-12,3	0,31	70,39	0,68
Originator	0,4	28,94	-38,13	0,13	29,61	-35,86
Somatropine	0,47	100	-0,39	0,11	100	3,45
Biosimilare	0,25	54,46	6,75	0,07	65,74	8,75

Segue

Tabella 2.1.11. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 20-19
Originator	0,21	45,54	-7,77	0,04	34,26	-5,41
Teriparatide	0,15	100	-32,66	0,04	100	-19,98
Biosimilare	0,03	17,46	1527,3	0,01	24,24	>100
Originator	0,12	82,54	-44,01	0,03	75,76	-38,67
Trastuzumab	1,56	100	-30,02	0,18	100	-13,48
Biosimilare	0,79	50,49	11,28	0,12	65,53	30,85
Originator	0,77	49,51	-49,24	0,06	34,47	-47,38
Totale	15,14	100	-15,97	14,96	100	4,15
Biosimilare	7,21	47,6	12,41	9,29	62,12	21,58
Originator	7,94	52,4	-31,65	5,67	37,88	-15,67

Figura 2.1.21. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: anti TNF-alfa

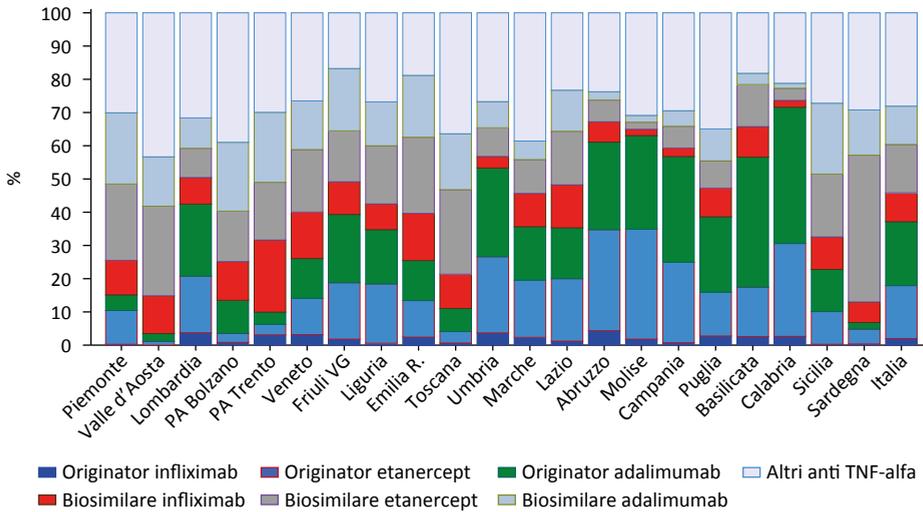


Figura 2.1.22. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: bevacizumab

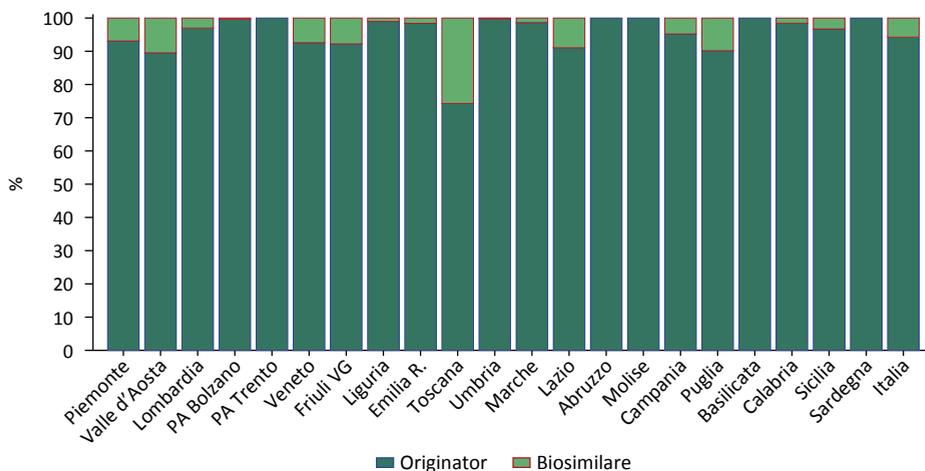


Figura 2.1.23. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: eparine a basso peso molecolare

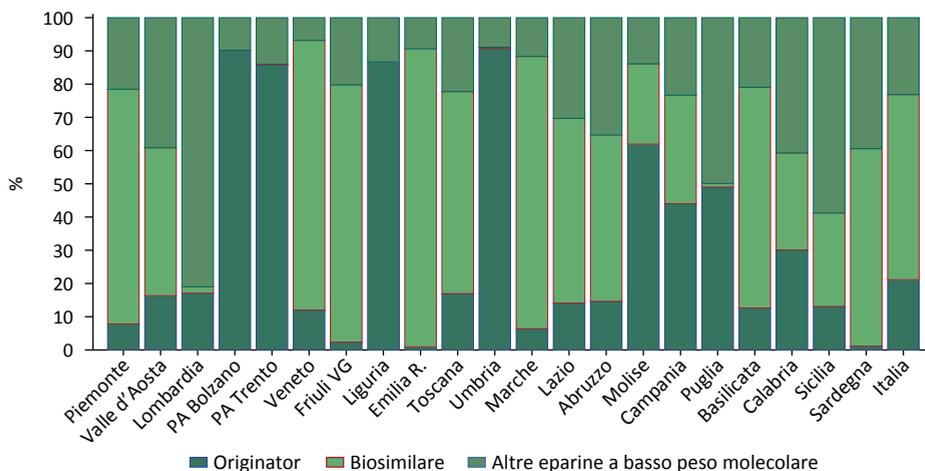


Figura 2.1.24. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: epoetina

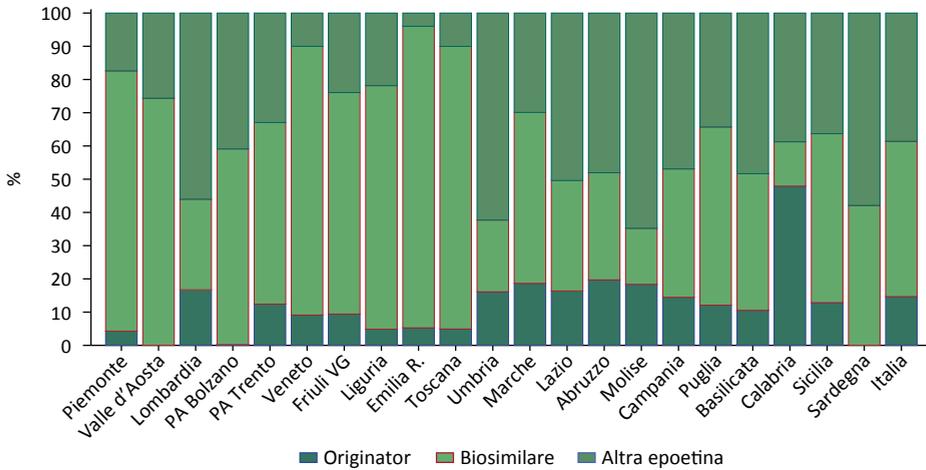


Figura 2.1.25. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: fattori della crescita

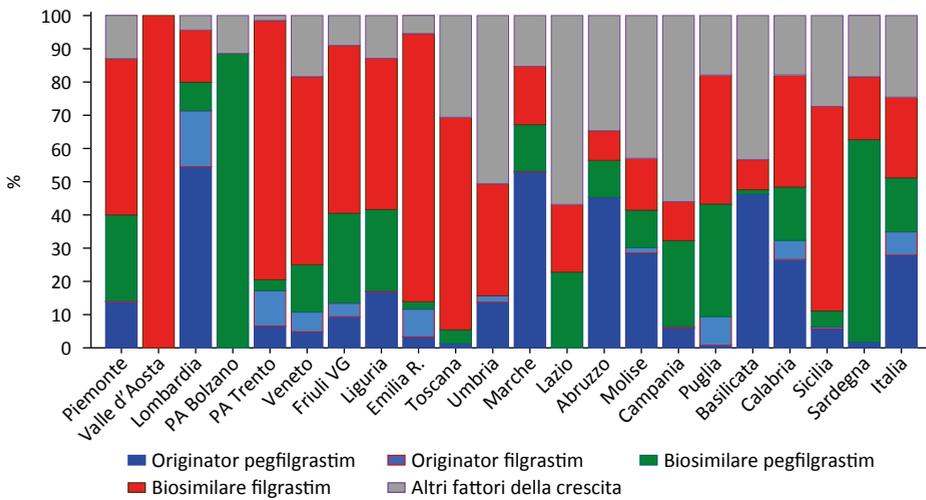


Figura 2.1.26. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: follitropina

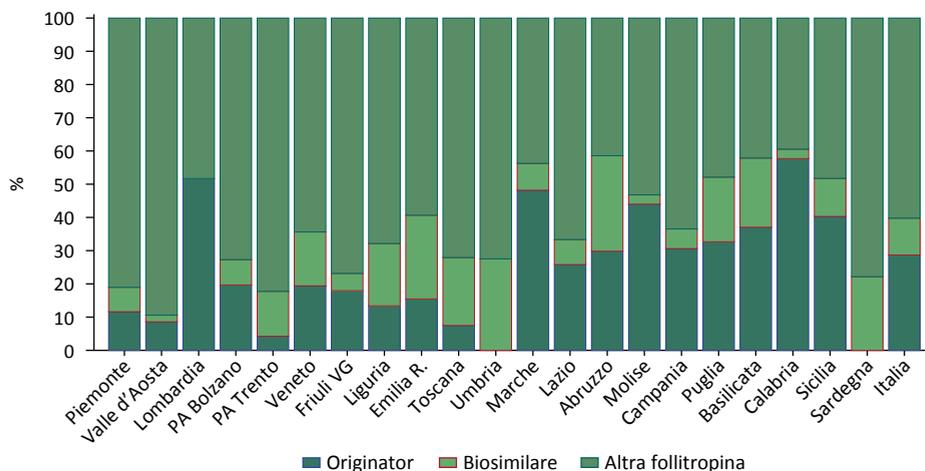


Figura 2.1.27. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: insuline fast acting

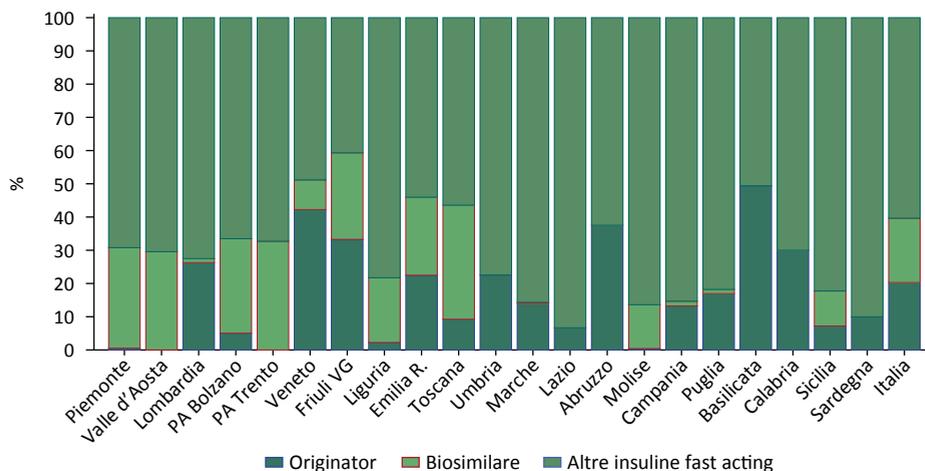


Figura 2.1.28. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: insuline long acting

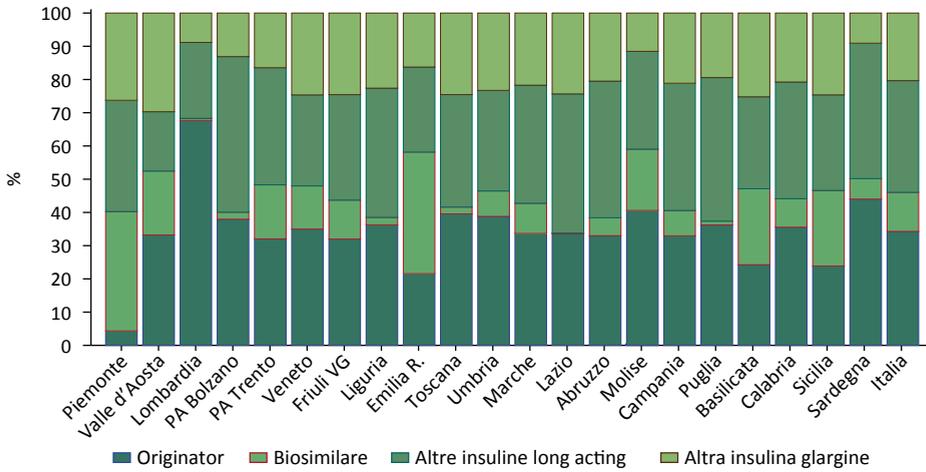


Figura 2.1.29. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: rituximab

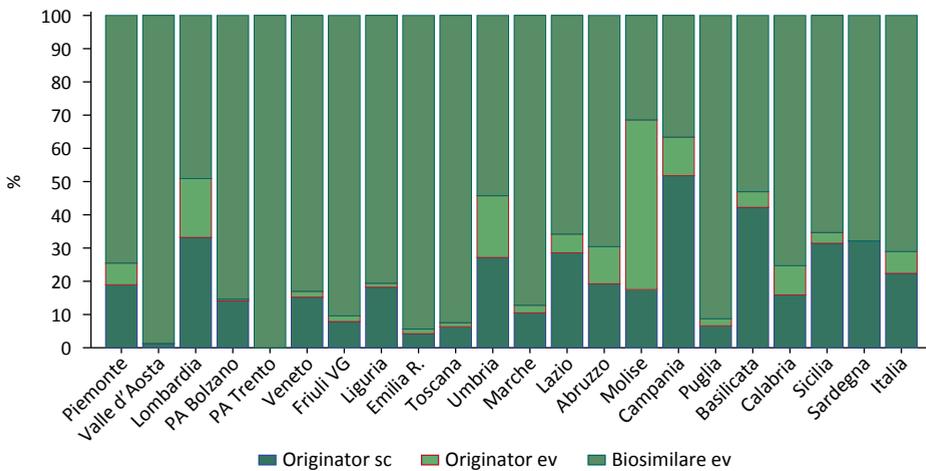


Figura 2.1.30. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: somatropina

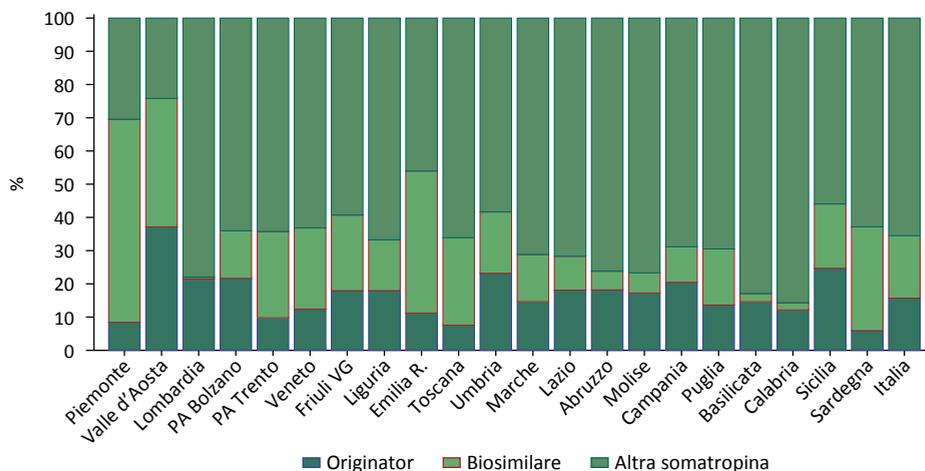


Figura 2.1.31. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: teriparatide

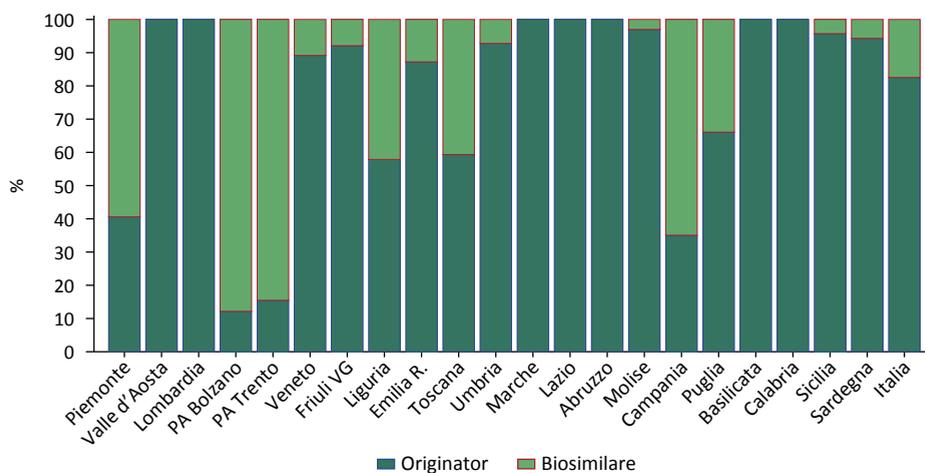


Figura 2.1.32. Variabilità regionale nell'incidenza (%) della spesa dei farmaci biosimilari nel 2020: trastuzumab

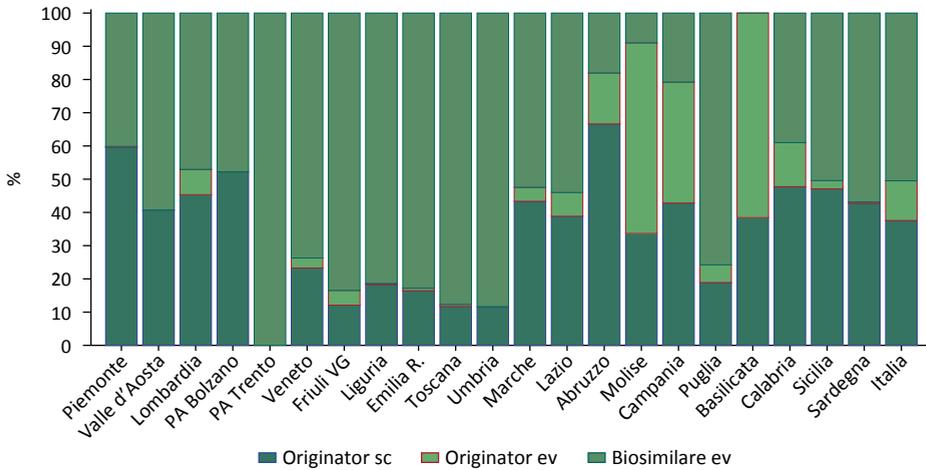


Figura 2.1.33. Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab die) dei farmaci biosimilari e del costo medio per DDD dei farmaci biologici a brevetto scaduto nel 2020 (scostamento % dalla media nazionale)

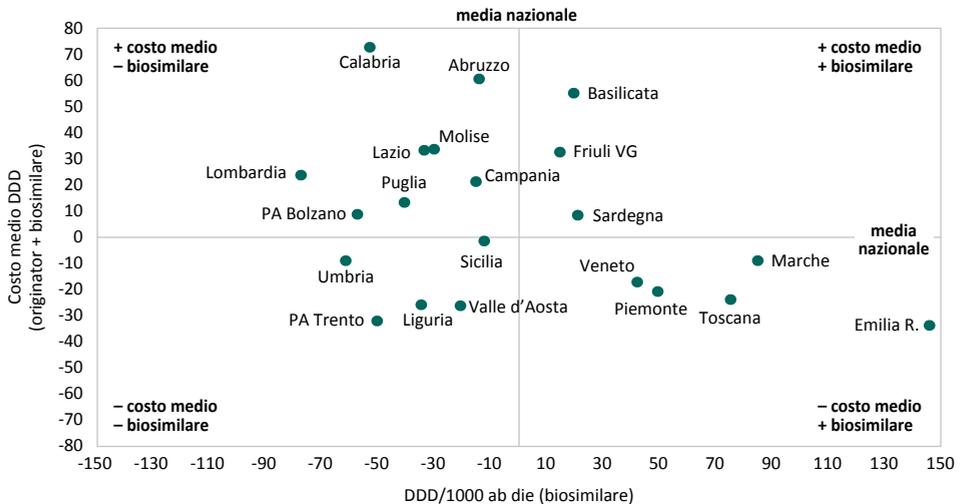


Figura 2.1.34. Variabilità regionale del consumo e del costo medio per giornata di terapia dei farmaci biologici a brevetto scaduto nel 2020 (scostamento % dalla media nazionale)

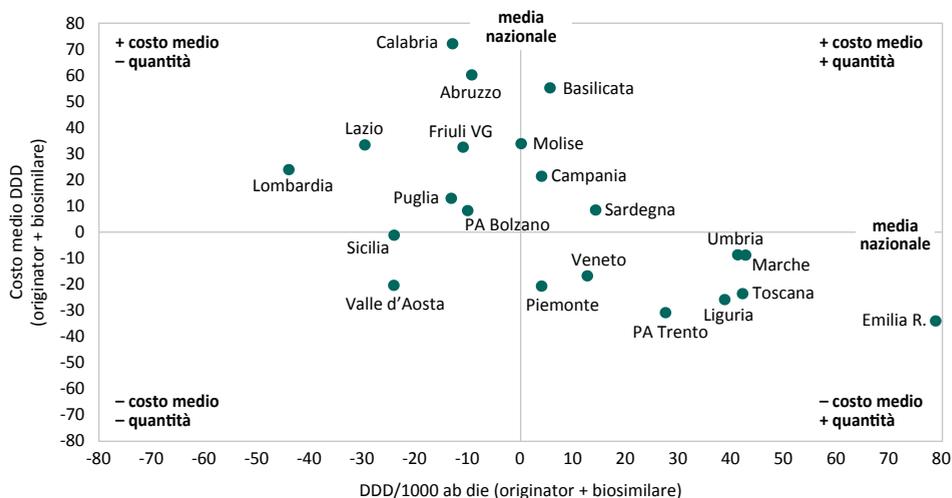
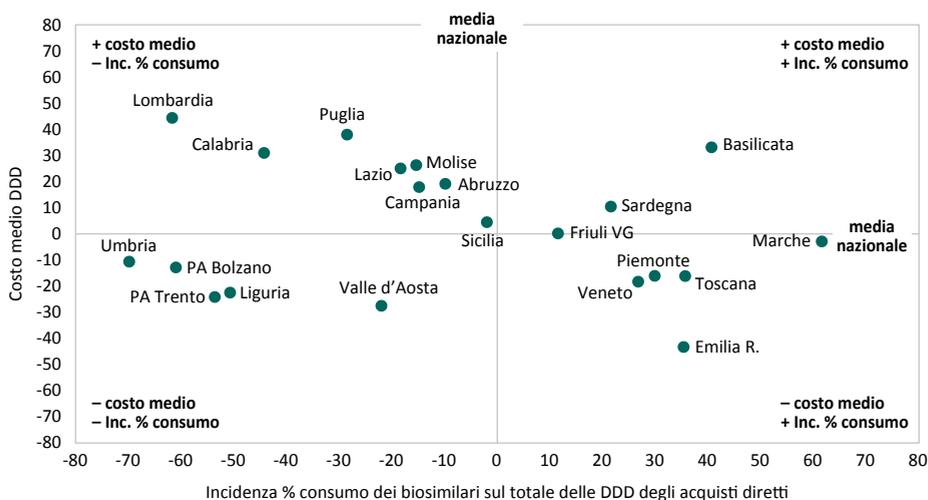


Figura 2.1.35. Variabilità regionale dell'incidenza del consumo di farmaci biosimilari e del costo medio DDD negli acquisti diretti* nel 2020 (scostamenti % dalla media nazionale)



*Acquisti diretti di farmaci di classe A e H, al netto di gas medicinali e farmaci innovativi

Figura 2.1.36. Incidenza della spesa di farmaci ex originator sul totale della spesa dei farmaci biologici a brevetto scaduto per azienda, anno 2020

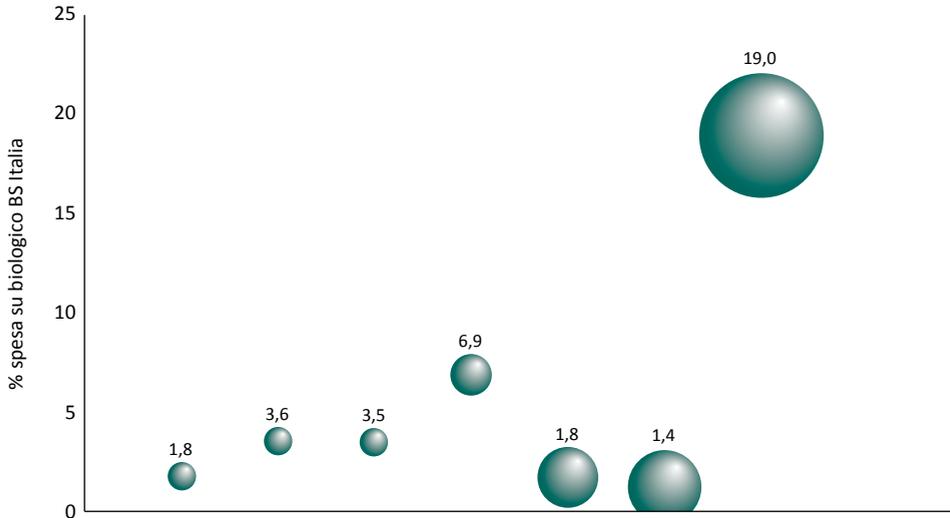
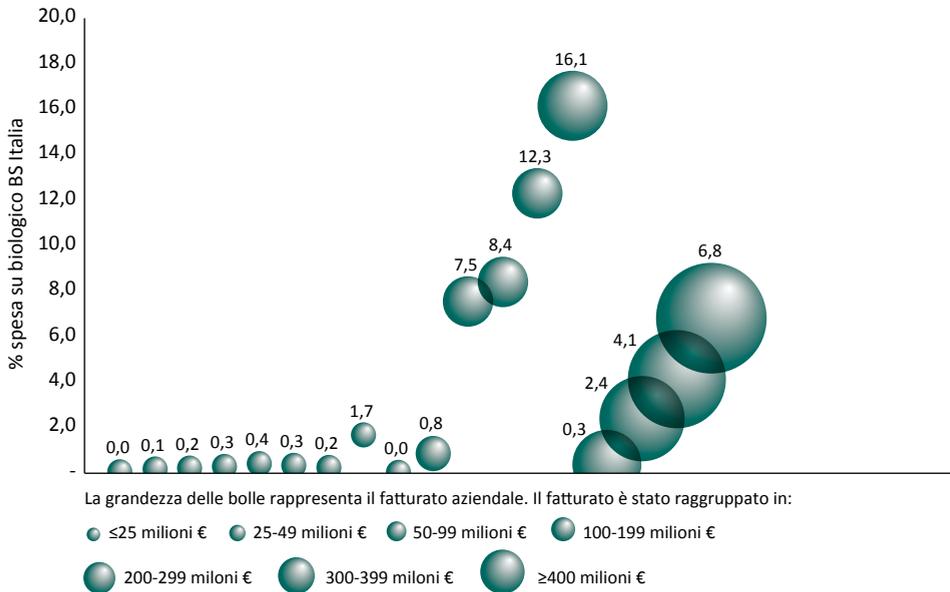


Figura 2.1.37. Incidenza della spesa di farmaci biosimilari sul totale della spesa dei farmaci biologici a brevetto scaduto per azienda, anno 2020



2.2 Farmaci di classe C rimborsati dal SSN

In questa sezione viene presentata un'analisi sull'utilizzo dei farmaci di classe C rimborsati dal SSN.

I pensionati di guerra titolari di pensione vitalizia (Legge 203/2000 art. 1), gli invalidi vittime di atti del terrorismo e delle stragi di tale matrice (Legge 206/2004 art. 9) e i loro familiari (Legge 244 del 2007, art. 2 comma 106 lettera c) sono esenti dal pagamento di questi medicinali, normalmente a carico del cittadino, qualora il Medico di Medicina Generale ne attesti la comprovata utilità terapeutica per l'assistito. I farmaci di classe C inoltre, sebbene non siano inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza, possono essere rimborsati per altre tipologie di pazienti a discrezionalità delle singole Regioni che, utilizzando fondi propri, adottano opportuni provvedimenti in merito alle modalità di rimborso ed erogazione.

Analizzando l'andamento dei dati generali di prescrizione dei farmaci di classe C rimborsati dal SSN nel canale della convenzionata per l'anno 2020 (Tabella 2.2.1), si osserva come la spesa totale sia raddoppiata rispetto all'anno precedente, passando da un valore di quasi 19 milioni di euro a uno di 39 milioni circa, pari allo 0,4% della spesa convenzionata lorda. Gli utilizzatori totali sono stati 358.377, di cui il 65,7% donne e il 34,3% uomini. Al Nord è presente un maggior numero di utilizzatori (69,4%), rispetto al Sud (16,1%) e al Centro (14,5%). Ogni soggetto ha ricevuto in media 3 prescrizioni, sebbene gli uomini registrino un valore più alto (3,4) rispetto alle donne (2,8). Il numero di confezioni e la spesa per utilizzatore rispecchiano queste differenze di genere e nel 2020 ogni uomo che ha consumato farmaci di classe C ha ricevuto 6,1 confezioni, generando una spesa di 133,8 euro, mentre ogni donna 4,9 confezioni per un valore di 96,7 euro.

Tabella 2.2.1. Dati generali di prescrizione dei farmaci di classe C rimborsati dal SSN nel canale della convenzionata nell'anno 2020

	Uomini N. (%)	Donne N. (%)	Totale N. (%)
Utilizzatori	123.088 (34,3)	235.289 (65,7)	358.377 (100)
Nord	84.123 (33,8)	164.508 (66,2)	248.631 (69,4)
Centro	19.494 (37,5)	32.510 (62,5)	52.004 (14,5)
Sud	19.471 (33,7)	38.271 (66,3)	57.742 (16,1)
Prescrizioni	421.473	651.622	1.073.095
Per utilizzatore	3,4	2,8	3,0
Confezioni	751.190 (39,5)	1.152.741 (60,5)	1.903.931 (100)
Per utilizzatore	6,1	4,9	5,3
Spesa (euro)	16.465.584	22.763.894	39.229.478
Per utilizzatore	133,8	96,7	109,5

Fonte: c.d. flusso art. 50/Tessera Sanitaria previsto dal comma 5 dell'art. 50 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla Legge 24 novembre 2003, n. 326 e ss.mm.ii.

Nel 2020 la spesa pro capite per i farmaci di classe C (Tabella 2.2.2), al netto dei vaccini, è stata di 0,31 euro, in diminuzione del 3,2% rispetto all'anno precedente. Le Regioni del Nord registrano una spesa pro capite tripla (0,47 euro) rispetto a quelle del Sud (0,12 euro) e dei consumi doppi (rispettivamente 0,9 e 0,4 DDD/1000 abitanti die). Rispetto al 2019, a livello nazionale, si osserva una riduzione dei consumi del 5,1%, sebbene le Regioni del Centro abbiano registrato una maggiore contrazione (-7,4%). La Lombardia conferma avere la spesa pro capite più alta (1,01 euro), praticamente doppia rispetto al Veneto, che rappresenta la seconda Regione per spesa. Il valore più basso è registrato in Valle d'Aosta e nella PA di Bolzano (0,01 euro). Analizzando i consumi, si conferma il primato della Lombardia con quasi 2 giornate di terapia ogni 1000 abitanti, seguita dal Lazio (1,2 DDD/1000 abitanti die), la cui spesa pro capite si attesta su valori molto più bassi (0,36 euro).

Tra le prime 20 categorie terapeutiche a maggiore spesa dei farmaci di classe C, al netto dei vaccini, rimborsate nel canale della convenzionata (Tabella 2.2.3), i farmaci oppiacei e gli altri analgesici e antipiretici si trovano ai primi posti, con una spesa rispettivamente di 6 e 2,3 milioni euro. Queste due categorie rappresentano il 45,5% della spesa totale e registrano, inoltre, i maggiori consumi (rispettivamente 0,13 e 0,07 DDD/1000 abitanti die). L'incremento maggiore si registra per gli altri preparati cardiaci (C01E), probabilmente trascinati dal raddoppio della spesa per l'ubidecarenone (ATC C01EB09), farmaco approvato per i deficit congeniti di coenzima Q10 (Tabella 2.2.3). Il paracetamolo da solo o associato a tramadolo o codeina rappresenta il 44,9% della spesa per questi farmaci, pari a un valore totale di 8,3 milioni di euro. I consumi riflettono perfettamente questo andamento, risultando più elevati proprio per questi principi attivi (Tabella 2.2.4).

Tabella 2.2.2. Spesa e consumo per i farmaci di classe C rimborsati dal SSN nel canale della convenzionata (Tabella) e scostamento % della spesa lorda dalla media nazionale (Figura): confronto 2020-2019

Regioni	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Piemonte	0,07	15,9	0,2	3,7
Valle d'Aosta	0,01	78,6	0,0	-18,3
Lombardia	1,01	-3,3	1,8	-4,6
PA Bolzano	0,01	-36,3	0,0	-40,2
PA Trento	0,23	-3,3	0,7	-6,1
Veneto	0,45	3,6	0,9	0,3
Friuli VG	0,03	-7,6	0,1	-6,6
Liguria	0,10	-6,0	0,3	-18,5
Emilia R.	0,05	-13,6	0,2	-14,3
Toscana	0,09	1,7	0,4	-4,0
Umbria	0,13	-2,5	0,3	-9,6
Marche	0,22	7,9	0,5	-11,4
Lazio	0,36	-13,9	1,2	-7,7
Abruzzo	0,08	-4,9	0,2	-11,7
Molise	0,03	-13,9	0,2	33,1
Campania	0,17	-2,7	0,5	-6,8
Puglia	0,12	-7,5	0,3	-15,9
Basilicata	0,10	9,7	0,7	23,1
Calabria	0,21	-7,9	0,7	-5,3
Sicilia	0,07	-9,3	0,2	-13,1
Sardegna	0,10	65,6	0,3	74,2
Italia	0,31	-3,2	0,7	-5,1
Nord	0,47	-2,0	0,9	-4,1
Centro	0,23	-9,5	0,8	-7,4
Sud ed Isole	0,12	-2,4	0,4	-5,3

*Sono inclusi i farmaci classificati in C-Non Negoziata

Non sono inclusi i vaccini

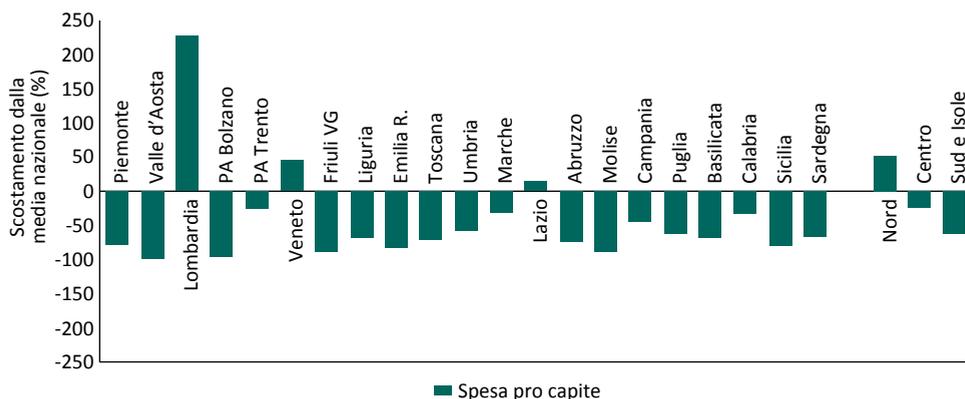


Tabella 2.2.3. Prime 20 categorie terapeutiche di classe C rimborsate dal SSN a maggiore spesa nel 2020

ATC	Sottogruppo	Spesa (milioni)	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die
N02A	Oppiacei	6,0	32,8	-10,5	0,13
N02B	Altri analgesici e antipiretici	2,3	12,5	2,8	0,07
N07X	Altri farmaci del sistema nervoso	1,1	5,9	5,9	0,00
C01E	Altri preparati cardiaci	0,6	3,4	>100	0,02
N06B	Psicostimolanti e nootropi	0,6	3,4	-7,3	0,01
G04B	Altri urologici, inclusi gli antispastici	0,5	2,6	-13,4	0,01
N05B	Ansiolitici	0,5	2,6	-1,8	0,03
A06A	Lassativi	0,4	2,2	-0,8	0,02
N05C	Ipnotici e sedativi	0,3	1,8	-2,1	0,03
M02A	Farmaci per uso topico per dolori articolari e muscolari	0,3	1,7	-22,9	0,02
R05C	Espettoranti, escluse le associazioni con antitosse	0,3	1,3	-7,6	0,02
B01A	Antitrombotici	0,2	1,3	5,6	0,01
A07F	Microorganismi antidiarroici	0,2	1,3	-10,4	0,00
A16A	Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo	0,2	1,1	-4,6	0,00
C05C	Sostanze capillaroprotettrici	0,2	1,0	1,5	0,01
R01A	Decongestionanti nasali per uso topico	0,2	1,0	-2,7	0,02
G03B	Androgeni	0,2	0,9	3,4	0,00
A12C	Altri integratori minerali	0,2	0,9	14,5	0,00
D07C	Corticosteroidi, associazioni con antibiotici	0,2	0,8	-2,2	0,01
D01A	Antimicotici per uso topico	0,2	0,8	-7,3	0,01

*Calcolata sul totale della spesa. Non sono inclusi i vaccini

Tabella 2.2.4. Primi 20 principi attivi di classe C rimborsati dal SSN in ordine decrescente di spesa nel 2020

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	Inc. %*	% cum.	DDD/1000 ab die
N	paracetamolo/tramadolo	3,7	20,1	20,1	0,07
N	paracetamolo/codeina	2,3	12,6	32,7	0,06
N	paracetamolo	2,3	12,2	44,9	0,07
C	ubidecarenone	0,5	2,9	47,8	0,01
N	pitolisant	0,4	2,3	50,1	0,00
N	oxibato	0,4	2,0	52,1	0,00
N	levoacetilcarnitina	0,3	1,6	53,7	0,01
N	amifampridina	0,3	1,5	55,2	0,00
N	idebenone	0,3	1,5	56,7	0,00
M	diclofenac	0,2	1,1	57,8	0,02
G	tadalafil	0,2	1,1	58,9	0,00
G	testosterone	0,2	0,9	59,8	0,00
A	magnesio pidolato	0,2	0,9	60,7	0,00
A	probiotico	0,2	0,8	61,5	0,00
N	lorazepam	0,1	0,7	62,2	0,01
D	gentamicina/betametasona	0,1	0,7	62,9	0,01
A	macrogol 3350/sodio cloruro/ sodio bicarbonato/potassio cloruro	0,1	0,7	63,6	0,00
R	acetilcisteina	0,1	0,7	64,3	0,01
C	diosmina/esperidina	0,1	0,7	65,0	0,01
N	alprazolam	0,1	0,6	65,6	0,01

*Calcolata sul totale della spesa. Non sono inclusi i vaccini

Farmaci classe C-NN rimborsati dal SSN

Il D.L. n. 158 del 2012 (c.d. Decreto Balduzzi) convertito in Legge 189/2012 (art. 12) stabilisce che i farmaci approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e in attesa della negoziazione del prezzo in Italia siano inseriti in classe C-Non Negoziata (c.d. C-NN). Le strutture sanitarie pubbliche possono acquistare il farmaco contrattandone il prezzo direttamente con le ditte produttrici, qualora queste abbiano deciso di commercializzare il prodotto. Qualora il titolare del prodotto non presenti domanda di rimborsabilità e prezzo entro 30 giorni dal rilascio dell'AIC, l'AIFA trasmetterà a mezzo PEC un sollecito a presentare tale domanda, assegnando un termine di 30 giorni per la trasmissione della relativa istanza e della necessaria documentazione. Qualora il titolare del prodotto invii quanto richiesto entro tale termine, viene avviata la procedura corrispondente alla specifica tipologia negoziale; in caso contrario, l'AIFA, ai sensi dell'art. 12, comma 5-ter del precitato D.L. n. 158/2012, adotta un provvedimento con cui viene disposta la sospensione del farmaco dalla collocazione in fascia C-NN, con la conseguenza che lo stesso – salvo temporanee eccezioni dovute a interessi di salute pubblica e/o rilevanti ragioni di continuità terapeutica – non potrà essere ulteriormente commercializzato sul territorio nazionale, fino alla riattivazione di procedura ordinaria da parte del Richiedente o di AIFA.

La Tabella 2.2.5 descrive la spesa pro capite e il consumo (DDD/1000 abitanti die), con dettaglio regionale, dei farmaci di classe C-NN rimborsati dal SSN e acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche nel 2020. La spesa totale dei farmaci di classe C-NN è stata pari a circa 96 milioni, corrispondenti a una spesa pro capite di 1,60 euro, che nel complesso risulta raddoppiata rispetto all'anno precedente (>100). Le Regioni del Nord sono ancora una volta quelle a maggiore spesa pro capite (1,80 euro), rispetto a quelle del Centro (1,73 euro) o del Sud (1,23 euro) e tendono a consumare maggiormente questi farmaci registrando valori rispettivamente di 3,90 DDD/1000 abitanti die. Rispetto all'anno precedente è evidente una riduzione dei consumi del 21% a livello nazionale, che risulta tuttavia più marcata al Sud (-23%) e al Nord (-21,8%) rispetto al Centro (-8,6%). Il raddoppio della spesa accompagnato da una riduzione dei consumi è probabilmente attribuibile ad un netto aumento del costo medio DDD (>100%), che al Sud (7,3 euro) assume un valore quattro volte maggiore di quello del Nord (1,3 euro). La profonda variabilità regionale viene evidenziata proprio dal costo medio DDD che passa dai 73,3 euro della Basilicata a 0,6 euro del Veneto. La Basilicata registra, infatti, il terzo posto per spesa pro capite (2,27 euro), ma l'ultimo per consumi (0,08 DDD/1000 abitanti die).

Analizzando i primi 30 principi attivi per spesa, acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 2.2.6), al primo posto, con una spesa di 52 milioni di euro, è presente remdesivir, approvato per il trattamento della malattia da COVID-19, negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e di peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare. Questa spesa è stata calcolata utilizzando il prezzo per confezione ex factory, al lordo dell'IVA. Segue il principio attivo ivacaftor associato a lumacaftor (10,9 milioni) o tezacaftor (4 milioni) e non associato (4 milioni), che mostra importanti spostamenti di rango rispetto al 2019. Il principio attivo a maggiore consumo è rappresentato dal paracetamolo che, sebbene rispetto all'anno precedente mostri una riduzione del 26,3%, registra un valore di 1,42 DDD/1000 abitanti die.

Tabella 2.2.5. Spesa regionale pro capite e consumi 2020 dei medicinali acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche di classe C-NN

Regione	Spesa pro capite	Δ % 20-19	Inc. %	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Piemonte	1,67	>100	7,9	1,10	-41,3	4,13	>100
Valle d'Aosta	1,80	>100	0,2	0,93	-60,8	5,31	>100
Lombardia	1,68	>100	17,5	5,11	-28,5	0,90	>100
PA Bolzano	2,29	69,1	1,2	0,55	47,3	11,31	14,5
PA Trento	1,23	>100	0,7	2,07	>100	1,63	-37,3
Veneto	1,79	>100	9,2	8,72	-12,6	0,56	>100
Friuli VG	1,12	5,7	1,5	0,41	-70,1	7,39	>100
Liguria	2,61	>100	4,6	0,34	>100	20,78	>100
Emilia R.	2,10	>100	10,0	1,77	-7,3	3,25	>100
Toscana	1,61	59,9	6,5	0,79	0,0	5,55	59,4
Umbria	1,57	>100	1,5	0,11	-69,0	40,39	>100
Marche	1,56	>100	2,6	0,18	-22,9	24,29	>100
Lazio	1,89	>100	11,3	1,15	-9,1	4,48	>100
Abruzzo	1,95	>100	2,7	0,19	-56,4	28,50	>100
Molise	0,76	23,1	0,2	0,09	-35,8	23,03	91,2
Campania	0,76	>100	4,2	0,48	-29,3	4,34	>100
Puglia	1,65	>100	6,7	0,63	48,7	7,14	>100
Basilicata	2,27	>100	1,3	0,08	15,5	73,31	>100
Calabria	1,51	>100	2,9	0,26	-3,5	15,75	>100
Sicilia	1,05	>100	5,2	0,18	-74,3	15,62	>100
Sardegna	1,10	>100	1,9	1,43	19,7	2,11	>100
Italia	1,60	>100	100,0	2,15	-21,0	2,03	>100
Nord	1,80	>100	53,0	3,90	-21,8	1,26	>100
Centro	1,73	>100	21,9	0,83	-8,6	5,70	>100
Sud e Isole	1,23	>100	25,2	0,46	-23,0	7,29	>100

Non sono inclusi i vaccini e i gas medicinali

Tabella 2.2.6. Primi 30 principi attivi per spesa acquistati direttamente dalle strutture pubbliche di classe C-NN: confronto 2020-2019

ATC	Principio attivo	Rango 2020	Rango 2019	Spesa (milioni)	% spesa*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
J	remdesivir	1	-	52,0	100,0	-	379,50	-	0,01	-
R	lumacaftor/ ivacaftor	2	1	10,9	13,1	>100	553,84	6,7	<0,05	>100
R	ivacaftor/ tezacaftor	3	15	4,0	100,0	>100	277,16	-0,6	<0,05	>100
R	ivacaftor	4	14	4,0	9,5	>100	707,14	0,0	<0,05	>100
V	fluorometilcolina- 18F	5	5	3,2	100,0	72,2	2.334,30	37,8	<0,05	25,0
L	immunoglobulina antitimocitaria (di coniglio)	6	4	2,9	50,5	39,0	449,61	49,8	<0,05	-7,2
N	dexmedetomidina	7	16	2,6	21,3	>100	32,63	-36,6	<0,05	>100
J	amoxicillina/acido clavulanico	8	2	2,5	44,7	-6,1	2,96	12,4	0,04	-16,5
N	paracetamolo	9	7	1,3	21,8	-23,8	0,04	3,5	1,42	-26,3
V	gallio (67Ga) citrato	10	11	1,1	66,1	19,2	50.442,90	92,9	<0,05	-38,2
V**	sodio ioduro (131I)	11	12	1,0	100,0	17,9	63,87	53,5	<0,05	-23,2
V**	sodio ioduro (131I)	12	9	1,0	100,0	-15,7	172,04	6,2	<0,05	-20,6
B	iloprost	13	-	0,8	7,8	-	63,48	-	<0,05	-
L	treosulfan	14	31	0,7	63,9	>100	2.558,94	>100	<0,05	-90,9
V	edotreotide	15	26	0,7	100,0	>100	4.430,22	32,0	<0,05	98,8
L	carmustina	16	-	0,6	59,3	-	62,27	-	<0,05	-
B	bivalirudina	17	21	0,5	100,0	64,8	71,83	-75,6	<0,05	>100
A	trientina	18	13	0,4	15,0	-32,1	196,43	>100	<0,05	-67,2
N	memantina	19	17	0,4	9,7	-15,3	0,09	-1,4	0,18	-14,0
G	etinilestradiolo/ etonogestrel	20	27	0,3	86,6	49,3	0,35	1,1	0,04	47,8
N	ropivacaina	21	22	0,3	40,2	4,6	0,12	6,0	0,12	-1,2
V	ossidronato	22	33	0,3	100,0	85,0	31,40	22,5	<0,05	51,0
B	potassio cloruro/ sodio cloruro	23	25	0,3	37,6	11,1	0,77	2,1	0,02	8,9
R	ossido di azoto	24	48	0,3	7,6	>100	-	-	<0,05	-
D	iodopovidone	25	39	0,2	7,1	>100	0,28	17,6	0,04	>100
G	atosiban	26	23	0,2	13,5	-23,7	168,22	-4,1	<0,05	-20,5
A	velmanase alfa	27	34	0,2	65,2	38,6	903,51	-10,2	<0,05	54,3
V	esametazima	28	29	0,2	41,3	2,2	98,45	-2,5	<0,05	4,9
N	mepivacaina	29	38	0,2	31,2	83,9	0,05	-9,1	0,17	>100
J	atazanavir	30	-	0,2	5,1	-	1,99	-	<0,05	-
Totale		31	-	95,3	0,7	>100	2,03	>100	2,15	-21,0

*Calcolata sulla spesa complessiva della molecola

**ATC II diverso (V09 e V10)

Non sono inclusi i vaccini e i gas medicinali

Farmaci classe C rimborsati dal SSN acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche

Nel caso dei medicinali di classe C erogati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche la spesa pro capite è stata pari a 9,25 euro, in aumento del 14,8% rispetto all'anno precedente. Anche i consumi, pari a 42,6 DDD/1000 abitanti die, e il costo medio DDD, pari a 0,6 euro, mostrano un aumento rispettivamente del 2% e del 12,2% (Tabella 2.2.7). Le Regioni del Nord presentano valori maggiori di spesa (10,02 euro) e di consumo (48,4 DDD/1000 abitanti die) rispetto a quelle del Centro (9,07 euro e 45,4 DDD/1000 abitanti die) e del Sud (8,25 euro e 32,7 DDD/1000 abitanti die), sebbene il costo medio DDD risulti essere in linea con quello nazionale (0,6 euro). Analizzando la variabilità regionale il valore di spesa pro capite risulta essere maggiore in Veneto (13,69 euro), in cui si assiste anche alla maggiore variazione percentuale rispetto all'anno precedente (+38,5%), e minore nel Lazio (7,05 euro). Analizzando i consumi, invece, sono le Marche con un valore di 78,7 giornate di terapia ogni 1000 abitanti a registrare il valore più alto, e la Sicilia con 23,7 DDD/1000 abitanti die quello più basso. È l'Abruzzo, invece, la Regione che presenta il maggior costo DDD, pari a 1 euro. Considerando i primi 30 principi attivi per spesa di classe C, acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 2.2.8), 9 appartengono alla classe dei farmaci attivi sul sangue ed organi emopoietici (ATC B) e sono soprattutto soluzioni infusionali o per la dialisi, 7 sono antimicrobici per uso sistemico, tra cui l'amfotericina B che con una spesa pro capite di 0,54 euro risulta essere la seconda molecola per spesa, e 6 appartengono all'ATC V, tra cui il mezzo di contrasto iomeprolo che, con una spesa di 0,44 euro, rappresenta il quarto per spesa. Particolarmente interessante è l'aumento in termini di spesa e consumo del cisatracurio (>100%), il cui uso è autorizzato nelle procedure chirurgiche e di altro tipo negli adulti e nei bambini dell'età di un mese, nonché negli adulti che richiedano terapia intensiva. Questo principio attivo, infatti, passa dal 72° rango nel 2019 al 6° nel 2020.

Tabella 2.2.7. Spesa regionale pro capite e consumi 2020 dei medicinali acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche di classe C

Regione	Spesa pro capite	Δ % 20-19	Inc. %	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Piemonte	9,66	22,3	7,9	48,0	13,1	0,55	7,8
Valle d'Aosta	9,31	4,3	0,2	54,4	5,9	0,47	-1,8
Lombardia	7,56	15,0	13,7	31,5	-1,9	0,65	16,9
PA Bolzano	10,55	21,3	1,0	49,2	15,7	0,59	4,5
PA Trento	8,50	-1,4	0,8	49,8	-1,9	0,47	0,2
Veneto	13,69	38,5	12,2	64,1	6,1	0,58	30,1
Friuli VG	10,62	14,1	2,5	45,8	-11,4	0,63	28,5
Liguria	9,60	16,2	2,9	46,7	24,4	0,56	-6,8
Emilia R.	11,94	8,4	9,8	69,6	-2,7	0,47	11,1
Toscana	10,03	14,2	7,0	49,0	7,3	0,56	6,2
Umbria	11,08	8,2	1,8	59,7	0,9	0,51	7,0
Marche	12,83	17,2	3,6	78,7	-24,5	0,45	54,8
Lazio	7,05	8,9	7,3	31,6	0,0	0,61	8,6
Abruzzo	10,54	14,7	2,5	28,0	2,7	1,03	11,3
Molise	7,36	22,4	0,4	25,7	18,2	0,78	3,3
Campania	7,32	9,8	7,0	27,6	12,3	0,72	-2,4
Puglia	9,18	11,7	6,5	46,3	-3,1	0,54	14,9
Basilicata	11,28	-4,0	1,1	39,4	13,4	0,78	-15,6
Calabria	8,25	-0,7	2,8	34,9	8,2	0,64	-8,5
Sicilia	7,28	8,3	6,2	23,7	12,8	0,84	-4,3
Sardegna	9,12	15,1	2,8	42,5	5,0	0,59	9,4
Italia	9,25	14,8	100,0	42,6	2,0	0,59	12,2
Nord	10,02	19,3	51,0	48,4	3,0	0,6	15,5
Centro	9,07	12,1	19,8	45,4	-4,7	0,5	17,3
Sud e Isole	8,25	9,2	29,2	32,7	6,0	0,7	2,8

Tabella 2.2.8. Primi 30 principi attivi per spesa acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche di classe C: confronto 2020-2019

ATC	Principio attivo	Rango 2020	Rango 2019	Spesa pro capite	% spesa	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
B	sodio cloruro	1	1	0,72	98,6	0,6	0,35	13,6	5,65	-11,4
J	amfotericina B	2	2	0,54	99,4	4,1	102,26	-0,1	0,01	4,2
B	aminoacidi/elettroliti/glucosio/lipidi	3	3	0,45	100,0	32,8	18,06	0,9	0,07	31,6
V	iomeprolo	4	62	0,44	100,0	>100	70,38	7,5	0,02	>100
B	dialisi soluzione	5	4	0,44	100,0	76,9	11,91	13,2	0,10	56,2
M	cisatracurio	6	72	0,24	100,0	>100	7,52	>100	0,09	>100
J	colistimetato	7	5	0,22	100,0	7,9	36,01	-1,0	0,02	9,0
J	immunoglobulina umana uso endovenoso	8	12	0,19	22,3	38,9	373,11	1,2	0,00	37,3
A	complesso vitaminico	9	16	0,17	100,0	46,4	4,77	12,2	0,10	30,5
B	fibrinogeno umano/trombina umana	10	7	0,16	100,0	-14,6	301,47	-4,8	0,00	-10,3
J	piperacillina/tazobactam	11	14	0,16	30,4	23,2	12,09	-12,4	0,04	40,6
C	levosimendan	12	11	0,14	97,9	1,2	611,18	-1,1	0,00	2,3
B	aminoacidi/glucosio/sali minerali/soia olio/lecitina	13	9	0,13	100,0	-4,5	4,49	-2,0	0,08	-2,6
B	defibrotide	14	15	0,13	100,0	5,8	4048,27	-0,5	0,00	6,4
V	tecnezio pertechnetato 99mtc	15	19	0,13	100,0	45,8	326,81	19,9	0,00	21,6
B	icodestrina/sodio cloruro/sodio lattato/ calcio cloruro/magnesio cloruro	16	26	0,13	100,0	>100	11,77	9,3	0,03	85,6
V	iodio ioflupano (123I)	17	8	0,12	98,6	-31,0	869,99	0,3	0,00	-31,2
V	rasburicase	18	17	0,12	100,0	6,1	787,04	1,6	0,00	4,4
B	iloprost	19	6	0,11	65,5	-44,1	91,34	-1,5	0,00	-43,2
V	iobitridolo	20	13	0,11	100,0	-16,1	47,43	5,4	0,01	-20,3
J	levofloxacina	21	22	0,09	84,5	11,0	16,29	20,5	0,01	-7,9
B	glucosio/sodio cloruro/calcio cloruro/magnesio cloruro/sodio bicarbonato/sodio lattato	22	38	0,08	100,0	76,7	6,50	11,0	0,04	59,2
G	dinoprostone	23	21	0,08	81,8	-0,3	4,93	0,4	0,04	-0,7
J	tobramicina	24	36	0,08	85,5	52,8	35,93	-15,1	0,01	80,1
N	lidocaina	25	20	0,08	95,8	-9,1	0,17	0,1	1,23	-9,2
J	cefazolina	26	18	0,08	90,8	-21,0	3,59	0,8	0,06	-21,6
N	paracetamolo	27	28	0,08	78,2	20,0	0,14	-56,8	1,47	>100
H	metilprednisolone	28	29	0,07	56,7	12,7	0,51	10,7	0,38	1,8
V	acido gadoxetico	29	27	0,07	100,0	7,3	173,64	2,4	0,00	4,8
N	lacosamide	30	33	0,06	43,3	22,3	59,66	0,0	0,00	22,3
Totale				9,25	4,1	14,4	0,59	12,2	42,63	2,0

Non inclusivi dei vaccini

2.3 Distribuzione diretta e per conto

Nel 2020 la spesa pro capite per i farmaci dispensati attraverso le modalità alternative di erogazione, ovvero la distribuzione diretta (DD) e in nome e per conto (DPC) di fascia A, H e C, è stata pari a 140,8 euro (8,4 miliardi di euro), in aumento del 2,2% rispetto all'anno precedente. A livello nazionale la spesa della distribuzione diretta ha un'incidenza percentuale del 75,6%, pari a un valore pro capite di 106,50 euro, mentre quella della distribuzione per conto del 24,4%, pari a un valore pro capite di 34,30 euro. Tale composizione sottende un'ampia variabilità regionale, legata alle differenze organizzative dei sistemi sanitari regionali (Tabella 2.3.1). Le Regioni del Sud osservano un valore maggiore (151,80 euro) rispetto a quelle del Centro (150,90 euro) e del Nord (128,80 euro), registrando tuttavia andamenti molto diversi per le due differenti modalità erogative.

La distribuzione diretta presenta la maggior incidenza in Emilia Romagna (89,6%) e Sardegna (83,3%) e la minore in Calabria (50,7%) e Lazio (63,8%). Analizzando la spesa, invece, la Sardegna evidenzia il maggior valore di spesa pro capite (159 euro) e la Calabria il più basso (21,90 euro). Per quanto riguarda la distribuzione per conto, invece, il Molise è la Regione a registrare la maggiore spesa pro capite (55,30 euro), mentre l'Emilia Romagna la più bassa (15,30 euro).

Contrariamente a quanto osservato negli ultimi due anni, a livello nazionale, i farmaci di classe H rappresentano la principale quota di spesa (50%), seguiti dai farmaci di classe A (48,9%), mentre i farmaci di classe C rappresentano una quota residuale (1,1%; Tabella 2.3.2). Al Nord l'incidenza dei farmaci di classe H raggiunge il 51,7%, mentre presenta valori più bassi e dunque in linea con gli andamenti degli anni passati sia al Centro (49,3%) che al Sud (48,4%).

I valori di spesa pro capite maggiori si registrano in Puglia per i farmaci di classe A (88,30 euro), in Veneto per i farmaci di classe C (3,20 euro) e in Umbria per i farmaci di classe H (104,5 euro). I valori minori, invece, per tutte e tre le classi di rimborsabilità si osservano in Calabria (A 27,90, C 0,20 e H 15 euro).

Analizzando la variabilità regionale per quantità e costo medio DDD dei farmaci erogati in distribuzione diretta (Figura 2.3.1), Emilia Romagna e PA di Trento consumano, rispetto alla media nazionale, maggiori quantità, ma con un minor costo medio per giornata di terapia; al contrario sono soprattutto Molise, Lombardia e Lazio a consumare minori quantità ma maggiormente costose. La Toscana per questa modalità erogativa mostra un andamento sia di consumo che di costo medio DDD perfettamente in linea con la media nazionale. Considerando la variabilità dei farmaci erogati in distribuzione per conto, invece (Figura 2.3.2), Toscana e Umbria rappresentano le Regioni che consumano maggiori quantità ma con un costo più elevato, insieme a Marche, Liguria, Sicilia, Piemonte e Veneto, mentre Calabria e Lombardia sono le Regioni che presentano i maggiori scostamenti dalla media nazionale, consumando minori quantità di farmaci ma con un costo medio DDD più alto.

Un terzo delle confezioni dispensate attraverso questo canale ha un costo inferiore ai 10 euro (30,4%), mentre un altro terzo ha un costo compreso tra i 30 e i 49 euro. Percentuali molto basse invece riguardano i farmaci con costi maggiori (Tabella 2.3.3). La grande variabilità regionale è evidenziata dal fatto che mentre in Sicilia il 46% delle confezioni ha un costo inferiore ai 10 euro, nella PA di Bolzano il 59,2% ha un costo compreso tra i 30 e i 49 euro e in Puglia il 43,15% ha un costo compreso tra i 50 e i 149 euro.

Per quanto riguarda il costo del servizio (Tabella 2.3.4), a livello nazionale il valore osservato tende ad essere direttamente proporzionale alla fascia di prezzo del farmaco. Sicilia, Liguria, Umbria, Toscana, PA di Trento, Puglia e Calabria presentano costi indipendenti dal prezzo del farmaco. Il costo pro capite maggiore si registra in Basilicata (10,79 euro), mentre quello più basso in Emilia Romagna (2,96 euro).

Considerando le categorie a maggiore spesa erogate in distribuzione diretta (Tabella 2.3.5), i farmaci antineoplastici e immunomodulatori presentano il valore più alto, pari a 59,32 euro, in aumento del 10,5% rispetto all'anno precedente, un costo medio DDD di 34,43 euro e un utilizzo di 10,50 DDD. Gli altri immunosoppressori rappresentano il 15,38% della spesa e il 7,96% dei consumi per questa categoria, seguiti dagli immunosoppressori selettivi (11,63% della spesa) e dagli inibitori delle interleuchine (10,05%). La seconda categoria per spesa è invece rappresentata dagli antimicrobici generali per uso sistemico, che presentano un valore di 16,24 euro, in riduzione del 26,54% rispetto al 2019. Sono le associazioni per il trattamento dell'HIV e gli antivirali per l'HCV a rappresentare il 67% circa della spesa. I farmaci attivi su sangue e organi emopoietici sono la terza categoria per spesa (10,65 euro), tra cui i fattori della coagulazione rappresentano più della metà della spesa dell'intera categoria. Considerando invece, le categorie a maggiore spesa erogate in distribuzione per conto (Tabella 2.3.6), sono i farmaci attivi sul sangue e gli organi emopoietici a rappresentare la categoria a maggiore spesa (13,25 euro), sebbene in questo canale distributivo siano gli inibitori diretti del fattore Xa a rappresentare più del 50% della spesa. I farmaci attivi sull'apparato gastrointestinale rappresentano la seconda categoria per spesa (8,74 euro), sebbene le categorie maggiormente presenti siano rappresentate dai farmaci per il diabete.

Tra i primi 30 principi attivi per spesa erogati in DD (Tabella 2.3.7), ben 22 appartengono all'ATC L e la lenalidomide è in assoluto quello a maggiore spesa (307,8 milioni di euro), in aumento del 17,5% rispetto all'anno precedente. La maggiore variazione di spesa (>100) si osserva per osimertinib, approvato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e per l'associazione bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide, indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da virus dell'HIV di tipo 1. Nel caso della distribuzione in nome e per conto invece (Tabella 2.3.8), ai primi posti ritroviamo tre NAO: rivaroxaban con 171,7 milioni di euro, apixaban con 163,7 milioni di euro e dabigatran con 96,7 milioni di euro, sebbene edoxaban, in quinta posizione, mostri un aumento del 44,4%. Le Tabelle 2.3.9 e 2.3.10 mostrano l'andamento dei ranghi regionali, rispetto a quello nazionale, dei primi 30 principi attivi per spesa, erogati rispettivamente in DD e DPC.

Tabella 2.3.1. Composizione della spesa regionale 2020 per medicinali erogati in distribuzione diretta (DD) e in distribuzione per conto (DPC)

Regione	Spesa pro capite			Δ % 20-19	Inc. % DD	Inc. % DPC
	DD	DPC	Totale			
Piemonte	95,60	31,90	127,50	-5,2	75,0	25,0
Valle d'Aosta	73,60	19,00	92,60	-7,6	79,5	20,5
Lombardia	97,40	24,50	121,90	13,1	79,9	20,1
PA Bolzano	95,40	22,90	118,30	3,1	80,6	19,4
PA Trento	61,20	34,00	95,20	8,2	64,3	35,7
Veneto	97,30	29,20	126,50	9,2	76,9	23,1
Friuli VG	106,60	36,30	142,90	6,1	74,6	25,4
Liguria	106,50	31,60	138,10	1,4	77,1	22,9
Emilia R.	131,20	15,30	146,50	4,1	89,6	10,4
Toscana	113,70	38,10	151,80	12,0	74,9	25,1
Umbria	137,00	43,70	180,70	6,5	75,8	24,2
Marche	119,20	37,80	157,00	4,0	75,9	24,1
Lazio	91,70	52,00	143,70	1,3	63,8	36,2
Abruzzo	126,40	33,50	159,90	1,9	79,0	21,0
Molise	103,40	55,30	158,70	-3,2	65,2	34,8
Campania	118,20	50,50	168,70	6,4	70,1	29,9
Puglia	120,40	47,90	168,30	-0,5	71,5	28,5
Basilicata	122,50	39,10	161,60	-2,0	75,8	24,2
Calabria	21,90	21,30	43,20	-70,5	50,7	49,3
Sicilia	114,40	30,00	144,40	-0,8	79,2	20,8
Sardegna	159,00	31,90	190,90	9,5	83,3	16,7
Italia	106,50	34,30	140,80	2,2	75,6	24,4
Nord	102,70	26,10	128,80	6,0	79,7	20,3
Centro	105,80	45,10	150,90	4,9	70,1	29,9
Sud e Isole	112,50	39,30	151,80	-4,1	74,1	25,9

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.2. Composizione per classe di rimborsabilità della spesa regionale 2020 per medicinali erogati in distribuzione diretta (DD) e per conto (DPC)*

Regione	Spesa pro capite				Inc. % A	Inc. % C	Inc. % H
	Classe A	Classe C	Classe H	Totale			
Piemonte	68,10	1,60	57,80	127,50	53,4	1,3	45,3
Valle d'Aosta	48,30	1,60	42,70	92,60	52,2	1,7	46,1
Lombardia	50,30	0,90	70,70	121,90	41,3	0,7	58,0
PA Bolzano	55,20	3,10	60,00	118,30	46,7	2,6	50,7
PA Trento	53,80	1,60	39,90	95,20	56,5	1,7	41,8
Veneto	62,20	3,20	61,00	126,50	49,2	2,5	48,3
Friuli VG	63,80	2,30	76,80	142,90	44,6	1,6	53,8
Liguria	70,60	0,90	66,60	138,10	51,1	0,7	48,2
Emilia R.	69,70	2,70	74,10	146,50	47,6	1,8	50,6
Toscana	77,10	1,90	72,90	151,90	50,8	1,3	47,9
Umbria	75,10	1,20	104,50	180,80	41,5	0,7	57,8
Marche	74,30	0,60	82,20	157,10	47,3	0,4	52,3
Lazio	74,40	0,90	68,50	143,80	51,7	0,6	47,7
Abruzzo	77,20	1,40	81,30	159,80	48,3	0,9	50,8
Molise	85,70	1,00	71,90	158,60	54,0	0,6	45,4
Campania	83,30	0,80	84,60	168,70	49,4	0,5	50,1
Puglia	88,30	2,50	77,50	168,30	52,5	1,5	46,0
Basilicata	87,00	2,10	72,40	161,50	53,9	1,3	44,8
Calabria	27,90	0,20	15,00	43,20	64,7	0,5	34,8
Sicilia	74,40	0,90	69,20	144,40	51,5	0,6	47,9
Sardegna	86,70	2,10	102,10	190,90	45,4	1,1	53,5
Italia	68,80	1,50	70,50	140,80	48,9	1,1	50,0
Nord	60,40	1,80	66,60	128,80	46,9	1,4	51,7
Centro	75,30	1,20	74,40	150,90	49,9	0,8	49,3
Sud e Isole	76,90	1,30	73,60	151,90	50,7	0,9	48,4

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

*La spesa è al netto dell'ossigeno

Figura 2.3.1. Variabilità regionale per quantità e costo medio DDD 2020 dei farmaci erogati in distribuzione diretta (DD)

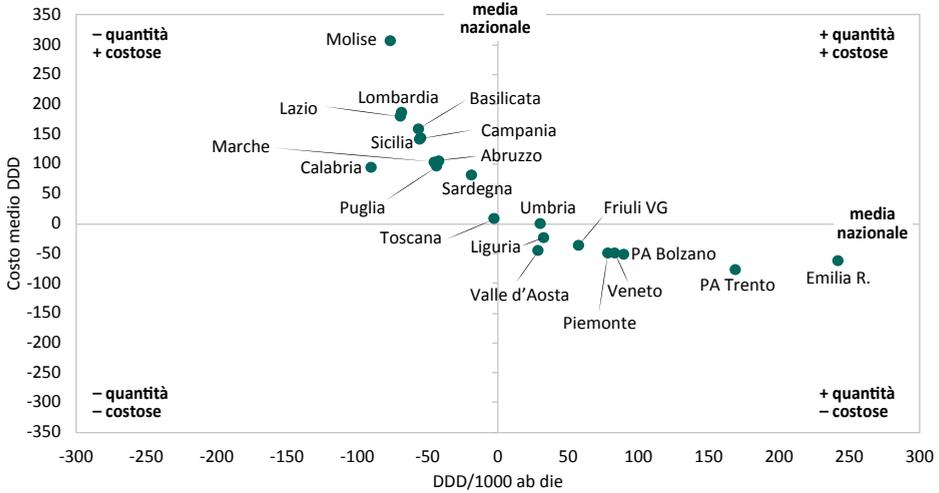


Figura 2.3.2. Variabilità regionale per quantità e costo medio DDD 2020 dei farmaci erogati in distribuzione in nome e per conto (DPC)

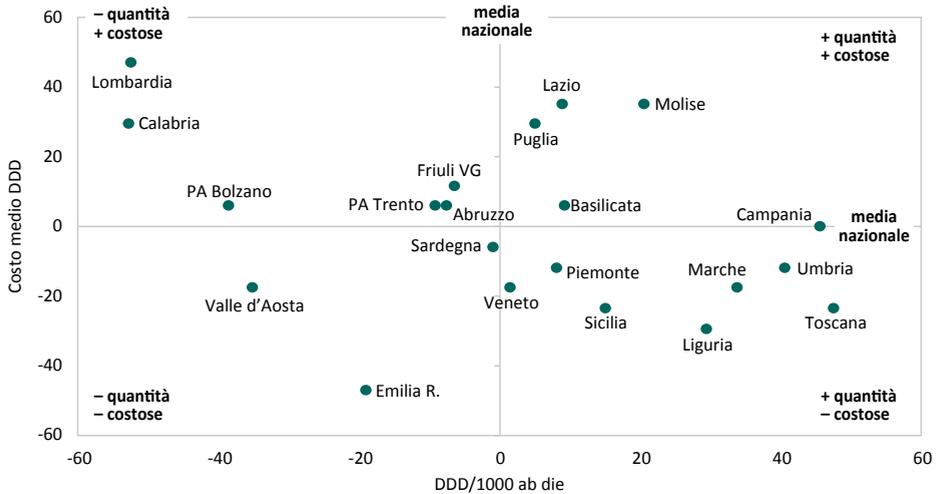


Tabella 2.3.3. Distribuzione (%) del numero di confezioni per fascia di prezzo dei farmaci erogati in distribuzione in nome e per conto (DPC) nel 2020

Regione	Fascia di prezzo (€)					
	<10 %	10-29 %	30-49 %	50-149 %	150-599 %	≥600 %
Piemonte	35,2	12,3	35,2	15,1	1,8	0,3
Valle d'Aosta	38,1	10,8	35,7	13,5	1,5	0,4
Lombardia	1,4	9,0	57,3	26,4	4,8	1,0
PA Bolzano	8,5	12,4	59,2	16,8	3,0	0,1
PA Trento	28,8	18,2	32,4	17,9	1,9	0,7
Veneto	28,4	13,4	40,8	15,7	1,6	0,2
Friuli VG	23,5	12,7	41,7	19,4	2,2	0,5
Liguria	41,6	15,9	28,4	12,8	1,3	-
Emilia R.	44,6	20,6	29,4	4,8	0,6	0,1
Toscana	37,7	22,9	26,3	11,7	1,2	0,2
Umbria	41,9	8,7	33,8	13,9	1,4	0,3
Marche	33,5	21,8	29,9	13,3	1,3	0,2
Lazio	30,8	10,0	36,3	18,9	2,7	1,3
Abruzzo	11,5	22,9	40,9	21,1	3,1	0,4
Molise	17,2	22,3	23,2	32,3	4,4	0,5
Campania	31,2	17,5	29,4	19,1	2,0	0,8
Puglia	10,4	14,0	29,0	43,1	2,9	0,6
Basilicata	16,9	22,7	35,4	22,3	2,6	0,2
Calabria	14,3	26,2	34,9	21,0	2,9	0,7
Sicilia	46,0	10,0	25,4	17,4	1,1	0,1
Sardegna	36,9	14,0	20,2	26,5	2,0	0,4
Italia	30,4	15,1	33,4	18,6	2,0	0,5
Nord	28,1	13,8	39,7	15,8	2,1	0,4
Centro	34,8	16,3	31,4	15,0	1,8	0,6
Sud e Isole	29,6	15,5	28,4	24,0	2,0	0,5

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.4. Costo (euro) del servizio per confezione, ripartito per Regione e per fascia di prezzo dei farmaci erogati in distribuzione in nome e per conto (DPC), anno 2020

Regione	Fascia di prezzo (€)						Costo servizio pro capite
	<10	10-29	30-49	50-149	150-599	≥600	
Piemonte	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Valle d'Aosta	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,3	4,70
Lombardia	8,3	9,3	9,3	9,3	9,2	8,6	3,53
PA Bolzano	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1	8,2	3,94
PA Trento	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	4,74
Veneto	6,7	6,8	6,9	6,9	6,8	6,8	5,49
Friuli VG	7,2	8,4	8,5	8,4	8,4	8,4	6,44
Liguria	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	-	5,67
Emilia R.	4,2	4,2	4,2	4,2	4,3	4,2	2,96
Toscana	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	8,14
Umbria	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	7,59
Marche	4,9	5,4	6,2	7,8	14,1	32,9	7,08
Lazio	7,7	9,8	11,3	11,4	12,0	15,5	10,04
Abruzzo	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	7,8	5,66
Molise	7,5	7,2	7,2	7,2	6,8	7,3	7,25
Campania	7,5	7,5	7,6	7,6	7,5	7,5	9,27
Puglia	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	6,75
Basilicata	12,2	12,6	10,8	11,2	11,1	8,7	10,79
Calabria	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9	3,28
Sicilia	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	5,07
Sardegna	7,3	7,5	8,0	7,9	7,9	8,0	6,88
Italia	5,6	6,4	6,9	7,3	7,8	9,9	5,65
Nord	3,9	5,0	5,8	6,0	6,5	6,4	3,51
Centro	6,4	6,8	8,4	8,9	10,3	15,1	8,86
Sud e Isole	6,5	7,4	7,2	7,3	7,4	7,5	6,76

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.5. Spesa e consumi 2020 per i farmaci erogati in distribuzione diretta (DD) per il 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 e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	59,32	100,00	10,50	4,71	100,00	2,53	34,43	7,48
Altri immunosoppressori	9,12	15,38	13,80	0,37	7,96	7,03	66,51	6,04
Immunosoppressori selettivi	6,90	11,63	9,23	0,73	15,45	6,33	25,91	2,45
Inibitori dell'interleuchina	5,96	10,05	16,27	0,57	12,12	18,57	28,56	-2,20
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	5,16	8,70	-23,41	1,03	21,81	1,63	13,74	-24,85
Altri inibitori della protein chinasi	3,72	6,27	10,89	0,09	1,95	13,64	110,57	-2,69
Inibitori della tirosin chinasi BCR-ABL	3,24	5,46	-5,89	0,14	2,94	0,30	64,08	-6,44
Inibitori della chinasi ciclina-dipendente (CDK)	3,10	5,22	36,90	0,11	2,26	25,91	79,65	8,43
Anticorpi monoclonali	2,85	4,81	99,04	0,09	1,85	9,15	89,21	81,86
Inibitori della tirosin chinasi di Bruton (BTK)	2,70	4,55	23,14	0,06	1,19	24,78	131,97	-1,59
Inib. della tirosin chinasi recettore fatt. di crescita epid. (EGFR)	2,04	3,43	40,96	0,05	1,06	25,71	111,94	11,82
Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	1,72	2,90	1,95	0,06	1,24	-12,99	80,61	16,86
Antiandrogeni	1,69	2,85	20,51	0,08	1,79	5,09	54,99	14,37
Interferoni	1,61	2,72	-11,94	0,34	7,31	-12,55	12,81	0,42
Inibitori della chinasi Janus-associata (JAK)	1,47	2,47	9,04	0,04	0,77	9,21	110,12	-0,43
Inibitori della serina-treonina chinasi B-RAF (BRAF)	1,20	2,03	29,07	0,03	0,60	66,50	116,72	-22,69
Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	1,19	2,00	34,09	0,03	0,54	-32,74	128,15	98,81
Altri antineoplastici	1,15	1,93	75,77	0,04	0,91	3,86	73,43	68,77
Inibitori della protein chinasi mitogeno-attivata (MEK)	0,65	1,09	40,85	0,03	0,56	84,98	67,30	-24,06
Inibitori della poli (ADP-RIBOSE) polimerasi (PARP)	0,49	0,82	35,30	0,01	0,21	45,52	137,66	-7,28
Inibitori della chinasi target della rapamicina nei mammif. (mTOR)	0,46	0,78	-11,07	0,01	0,24	1,33	111,26	-12,48
Altri immunostimolanti	0,44	0,74	-34,85	0,09	1,87	-10,44	13,67	-27,45
Antiestrogeni	0,39	0,66	-13,72	0,18	3,88	-6,81	5,88	-7,67
Inibitori della via di Hedgehog	0,37	0,63	-1,64	0,00	0,09	2,40	238,29	-4,21
Analoghi della pirimidina	0,31	0,52	-3,25	0,07	1,49	-24,66	11,92	28,07
Inibitori della calcineurina	0,29	0,48	-1,22	0,13	2,87	-0,34	5,81	-1,15
Inibitori dei proteasomi	0,18	0,30	98,83	0,00	0,09	96,02	114,57	1,15
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	0,17	0,28	-11,38	0,09	1,99	-11,90	4,91	0,32

Segue

Tabella 2.3.5. Segue

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K)	0,15	0,25	-17,10	0,00	0,08	-17,47	104,89	0,17
Alcaloidi della vinca ed analoghi	0,15	0,25	-4,61	0,02	0,34	0,24	25,51	-5,10
Inib. della tirosin chinasi recett. 2 fattore crescita epid. (HER2)	0,13	0,22	-11,56	0,01	0,11	-23,24	71,87	14,90
Fattori di stimolazione delle colonie	0,11	0,18	-35,25	0,03	0,64	4,35	9,57	-38,12
Antimicrobici generali per uso sistemico	16,24	100,00	-26,54	3,10	100,00	-9,52	14,30	-19,03
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, assoc.	7,43	45,73	0,35	1,26	40,52	-1,40	16,14	1,50
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	3,40	20,94	-62,05	0,05	1,63	-57,48	183,98	-10,98
Inibitori dell'integrasi	2,05	12,65	-4,98	0,43	13,98	-8,23	12,95	3,26
Immunoglobulina umana normale	1,26	7,77	20,04	0,01	0,38	18,89	295,46	0,69
Altri antivirali	0,31	1,90	43,27	0,01	0,31	-8,80	88,43	56,66
Derivati triazolici	0,30	1,86	-2,25	0,03	1,02	-22,77	26,00	26,21
Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa	0,29	1,78	-34,87	0,67	21,49	-6,27	1,18	-30,70
Immunoglobuline specifiche	0,23	1,41	-5,39	0,00	0,08	6,22	255,50	-11,18
Non-nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa	0,23	1,39	-23,92	0,13	4,07	-20,31	4,88	-4,80
Inibitori delle proteasi	0,18	1,12	-57,88	0,08	2,59	-15,77	6,18	-50,13
Polimixine	0,12	0,76	-2,97	0,01	0,34	0,42	32,06	-3,64
Sangue ed organi emopoietici	10,65	100,00	1,68	7,02	100,00	-10,14	4,14	12,84
Fattori della coagulazione del sangue	6,01	56,49	-2,41	0,04	0,60	-3,36	388,94	0,70
Altri emostatici per uso sistemico	1,68	15,76	49,13	0,05	0,74	22,23	87,68	21,67
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	0,97	9,07	-3,77	1,56	22,22	-15,04	1,69	12,96
Altri preparati antianemici	0,50	4,71	-29,91	0,79	11,26	-20,05	1,73	-12,58
Farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario	0,36	3,40	4,44	0,00	0,01	26,83	1388,51	-17,87
Eparinici	0,33	3,12	4,85	1,40	19,93	-11,86	0,65	18,63
Inibitori diretti del fattore Xa	0,28	2,68	-18,95	0,41	5,82	-14,87	1,90	-5,06
Soluzioni nutrizionali parenterali	0,13	1,23	5,06	0,12	1,66	7,89	3,07	-2,89
Apparato gastrointestinale e metabolismo	4,83	100,00	7,85	6,34	100,00	-3,30	2,08	11,22
Enzimi	2,54	52,46	3,97	0,01	0,10	2,14	1145,71	1,51
Prodotti vari e metabolismo	0,96	19,84	28,08	0,02	0,25	20,09	168,27	6,36
Acidi biliari e derivati	0,23	4,74	36,27	0,09	1,44	-2,03	6,87	38,72

Segue

Tabella 2.3.5. Segue

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	0,16	3,38	-11,12	0,40	6,39	-14,03	1,10	3,11
Analoghi del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	0,15	3,05	30,53	0,14	2,27	15,42	2,81	12,79
Aminoacidi e derivati	0,11	2,17	-0,86	0,03	0,51	-1,72	8,82	0,60
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione rapida	0,10	2,17	-15,57	0,44	7,00	-12,21	0,65	-4,08
Sistema nervoso	3,48	100,00	-0,98	405,53	100,00	-25,03	0,02	31,72
Altri antipsicotici	1,40	40,28	4,82	0,83	0,20	3,78	4,64	0,73
DOPA e suoi derivati	0,48	13,78	0,62	0,17	0,04	-13,62	7,74	16,17
Altri farmaci del sistema nervoso	0,42	12,20	15,91	0,07	0,02	-0,06	15,94	15,66
Farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi	0,35	10,03	-16,11	397,65	98,06	-25,37	0,00	12,10
Diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine	0,10	3,00	-16,23	0,91	0,23	-6,71	0,31	-10,45
Altri antiepilettici	0,10	2,97	-3,59	0,33	0,08	-2,10	0,86	-1,79
Sistema respiratorio	3,28	100,00	10,65	0,87	100,00	-10,49	10,27	23,28
Altri preparati per il sistema respiratorio	1,87	57,01	5,06	0,01	1,26	3,61	464,86	1,12
Altri farmaci sistemici per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	1,06	32,29	25,86	0,10	11,62	26,84	28,55	-1,05
Mucolitici	0,22	6,58	12,58	0,08	9,65	-11,53	7,00	26,89
Sistema cardiovascolare	2,96	100,00	8,00	7,42	100,00	-8,80	1,09	18,10
Antipertensivi per ipertensione arteriosa polmonare	1,27	42,98	-4,94	0,10	1,33	37,26	35,10	-30,94
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	1,09	36,82	29,04	0,36	4,87	29,32	8,24	-0,49
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), altre assoc.	0,24	7,98	19,81	0,16	2,11	18,51	4,13	0,82
Antagonisti della vasopressina	0,17	5,65	19,54	0,02	0,33	19,03	18,73	0,16
Preparati ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali e insuline	1,80	100,00	-7,60	1,29	100,00	-3,29	3,81	-4,72
Somatropina e agonisti della somatropina	0,53	29,70	-10,02	0,12	8,92	-5,51	12,67	-5,03
Somatostatina ed analoghi	0,46	25,60	-5,54	0,05	4,05	-3,10	24,06	-2,78
Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi	0,31	17,34	-1,39	0,01	0,95	-1,51	69,65	-0,15
Altre sostanze antiparatiroidee	0,23	12,78	-3,24	0,09	6,67	4,30	7,29	-7,48
Glicocorticoidi	0,13	7,42	1,97	0,76	58,73	-2,42	0,48	4,21
Ormoni paratiroidei ed analoghi	0,12	6,87	-29,41	0,03	2,45	-20,08	10,69	-11,92
Vari	1,31	100,00	-6,62	0,59	100,00	-0,57	6,00	-6,34
Sostanze chelanti del ferro	1,03	79,12	-10,54	0,04	7,00	-9,42	67,87	-1,50

Segue

Tabella 2.3.5. Segue

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Sistema muscolo-scheletrico	1,21	100,00	14,92	1,79	100,00	-5,07	1,84	20,73
Altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico	0,79	65,33	20,55	0,00	0,22	25,85	559,28	-4,47
Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione	0,38	31,21	9,80	1,26	70,55	-2,51	0,81	12,32
Dermatologici	0,88	100,00	76,39	2,73	100,00	2,91	0,88	70,94
Agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi	0,77	88,31	97,54	0,07	2,46	87,55	31,45	5,04
Organi di senso	0,35	100,00	-22,27	0,26	100,00	-18,07	3,68	-5,39
Sostanze antineovascolarizzazione	0,21	59,61	-29,64	0,04	14,02	-24,68	15,65	-6,84
Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	0,24	100,00	-25,39	0,69	100,00	-3,83	0,96	-22,62
Gonadotropine	0,10	42,21	-30,07	0,02	2,49	-27,28	16,35	-4,09

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.6. Spesa e consumi 2020 per i farmaci erogati in distribuzione per conto (DPC) 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 e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Sangue ed organi emopoietici	13,25	100,0	6,9	24,31	100,0	13,2	1,49	-5,8
Inibitori diretti del fattore Xa	6,87	51,8	16,7	10,03	41,3	20,3	1,87	-3,3
Inibitori diretti della trombina	1,62	12,2	3,5	2,35	9,7	7,5	1,88	-4,0
Altri preparati antianemici	1,57	11,8	-3,5	1,75	7,2	12,7	2,45	-14,6
Fattori della coagulazione del sangue	1,15	8,7	-20,0	0,01	0,0	-7,5	349,30	-13,8
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	1,10	8,3	4,4	7,25	29,8	7,5	0,41	-3,1
Eparinici	0,70	5,3	17,5	2,58	10,6	11,3	0,74	5,3
Altri antitrombotici	0,19	1,4	-0,4	0,33	1,4	1,2	1,55	-1,8
Apparato gastrointestinale e metabolismo	8,74	100,0	12,3	17,08	100,0	7,8	1,40	3,9
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	2,60	29,7	8,9	5,51	32,3	4,2	1,29	4,2
Analoghi del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	2,24	25,6	31,9	2,23	13,0	24,6	2,75	5,6
Associazioni di ipoglicemizzanti orali	1,91	21,9	-0,9	4,71	27,6	0,4	1,11	-1,5
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)	1,19	13,6	7,4	2,62	15,4	9,1	1,24	-1,8
Inibitori del cotrasportatore SGLT2 (sodio-glucosio tipo 2)	0,65	7,5	20,9	1,35	7,9	21,8	1,32	-0,9
Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	4,19	100,0	4,2	2,72	100,0	6,9	4,21	-2,9
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	1,65	39,5	2,8	0,94	34,5	4,4	4,83	-1,8
Immunosoppressori selettivi	0,82	19,7	22,4	0,29	10,5	15,1	7,86	6,0
Inibitori della calcineurina	0,57	13,7	5,9	0,23	8,6	9,3	6,73	-3,4
Fattori di stimolazione delle colonie	0,36	8,5	-19,3	0,05	2,0	4,8	18,16	-23,2
Interferoni	0,25	6,1	26,4	0,06	2,2	27,4	11,65	-1,1
Altri immunosoppressori	0,20	4,8	20,9	0,10	3,6	11,4	5,69	8,2
Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	0,10	2,5	-14,1	0,06	2,4	-4,6	4,41	-10,1
Preparati ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali e insuline	2,23	100,0	-1,4	0,44	100,0	2,0	13,85	-3,6
Somatostatina ed analoghi	1,02	46,0	4,8	0,14	32,7	5,8	19,46	-1,2
Somatropina e agonisti della somatropina	0,74	33,2	-3,5	0,15	33,0	1,5	13,91	-5,2
Altre sostanze antiparatiroidiche	0,32	14,6	-13,5	0,12	28,4	-1,4	7,09	-12,6
Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi	0,10	4,7	7,2	0,00	0,9	7,0	69,47	-0,1
Sistema cardiovascolare	1,98	100,0	14,9	2,57	100,0	0,8	2,11	13,7
Altri preparati cardiaci	1,29	65,2	5,2	2,09	81,4	7,8	1,69	-2,6
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), altre assoc.	0,57	28,6	55,7	0,38	14,7	58,0	4,09	-1,8
Sistema nervoso	1,20	100,0	-3,6	6,06	100,0	7,8	0,54	-10,9
Altri antiepilettici	0,32	26,4	36,7	0,69	11,3	37,2	1,26	-0,7
Diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine	0,22	18,6	-13,3	2,33	38,4	6,4	0,26	-18,7
Altri antipsicotici	0,21	17,2	-36,7	1,16	19,1	3,9	0,49	-39,2

Segue

Tabella 2.3.6. Segue

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Anticolinesterasici	0,14	11,7	-7,1	0,90	14,8	0,9	0,43	-8,2
Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	0,76	100,0	-23,1	0,30	100,0	-27,6	6,96	5,9
Gonadotropine	0,63	83,3	-22,6	0,08	28,3	-19,6	20,45	-4,0
Sistema muscolo-scheletrico	0,61	100,0	10,6	1,61	100,0	9,6	1,04	0,6
Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione	0,61	100,0	10,8	1,61	99,8	10,9	1,04	-0,4
Vari	0,53	100,0	8,4	0,14	100,0	2,0	10,26	6,0
Sostanze chelanti del ferro	0,40	75,1	15,9	0,01	9,4	23,6	82,35	-6,5
Farmaci per trattamento dell'iperkaliemia e iperfosfatemia	0,11	21,3	-11,1	0,11	74,8	2,4	2,92	-13,5
Sistema respiratorio	0,50	100,0	17,6	0,07	100,0	-50,1	20,91	>100
Altri farmaci sistemici per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	0,50	99,3	24,4	0,06	86,1	20,4	24,11	3,1
Antimicrobici generali per uso sistemico	0,26	100,0	1,4	0,23	100,0	26,0	3,09	-19,7
Immunoglobuline specifiche	0,10	40,0	19,6	0,00	0,9	11,7	145,49	6,8

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.7. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa 2020 per i medicinali erogati in distribuzione diretta (DD)

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni di euro)	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	% in DD	% in DPC
L	lenalidomide	307,8	17,5	139,10	3,1	0,1	0,0	100,0	0,0
L	ibrutinib	160,9	22,7	132,00	-1,6	0,1	-	100,0	0,0
L	palbociclib	134,6	16,1	85,30	5,7	0,1	0,0	100,0	0,0
L	figolimod	131,1	-3,9	52,40	-0,2	0,1	0,0	98,5	1,5
L	dimetilfumarato	130,2	7,5	30,50	0,3	0,2	0,0	92,0	8,0
J	sofosbuvir/velpatasvir	127,8	-62,7	243,80	-19,5	0,0	-100,0	100,0	0,0
B	octocog alfa	105,8	-15,3	343,50	-1,2	0,0	-	77,5	22,5
L	osimertinib	104,6	>100	149,20	-12,9	0,0	-	100,0	0,0
L	secukinumab	103,9	6,1	31,70	0,0	0,2	>100	100,0	0,0
L	adalimumab	102,8	-31,3	9,50	-36,2	0,5	0,0	100,0	0,0
L	abiraterone	102,5	1,8	84,10	15,8	0,1	0,0	100,0	0,0
L	etanercept	102,0	-21,4	17,10	-18,2	0,3	0,0	100,0	0,0
J	emtricitabina/ rilpivirina/tenofovir alafenamide	98,4	-2,2	20,10	0,0	0,2	0,0	100,0	0,0
L	enzalutamide	96,8	15,4	74,10	-3,3	0,1	0,0	100,0	0,0
L	ustekinumab	94,4	2,6	19,90	-5,7	0,2	0,0	100,0	0,0
J	dolutegravir	88,7	-1,8	16,40	0,0	0,2	-33,3	100,0	0,0
L	ruxolitinib	87,5	8,7	110,10	-0,5	0,0	-	100,0	0,0
J	dolutegravir/abacavir/ lamivudina	76,7	-10,6	21,50	0,0	0,2	0,0	100,0	0,0
R	lumacaftor/ivacaftor	75,1	2,0	416,20	1,7	0,0	-	100,0	0,0
J	bictegravir/ emtricitabina/ tenofovir alafenamide	69,8	>100	19,50	-1,5	0,2	-	100,0	0,0
L	interferone beta 1a	67,8	-14,2	10,80	-0,9	0,3	0,0	85,6	14,4
L	nilotinib	67,5	-6,1	132,10	0,2	0,0	-	100,0	0,0
L	dabrafenib	64,2	33,5	114,10	-24,0	0,0	-	100,0	0,0
L	nintedanib	61,5	20,4	74,70	1,5	0,0	-	100,0	0,0
L	golimumab	59,9	-17,4	24,20	-14,5	0,1	0,0	100,0	0,0
L	abatacept	57,1	1,1	50,60	0,8	0,1	0,0	100,0	0,0
L	alectinib	56,8	54,3	130,60	>100	0,0	-	100,0	0,0
V	deferasirox	55,4	-11,2	109,80	0,2	0,0	-	71,2	28,8
L	pirfenidone	55,1	11,3	64,00	2,9	0,0	-	100,0	0,0
L	dasatinib	54,3	-15,9	107,00	-11,8	0,0	-	100,0	0,0

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.8. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa 2020 per i medicinali erogati in distribuzione in nome e per conto (DPC)

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni di euro)	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	% in DD	% in DPC
B	rivaroxaban	171,7	10,1	1,70	-5,6	4,5	12,5	3,8	96,2
B	apixaban	163,7	13,2	1,90	-9,5	3,9	21,9	4,3	95,7
B	dabigatran	96,7	3,2	1,90	-5,0	2,3	4,5	3,1	96,9
A	insulina glargine	81,6	-1,3	1,00	0,0	3,8	0,0	7,6	92,4
B	edoxaban	74,1	44,4	2,10	0,0	1,6	45,5	4,9	95,1
C	ranolazina	73,5	5,6	2,90	0,0	1,2	9,1	3,5	96,5
A	dulaglutide	70,2	41,5	2,30	0,0	1,4	40,0	6,3	93,7
L	leuporelina	52,8	0,8	15,60	3,3	0,2	0,0	10,3	89,7
B	ticagrelor	46,5	8,4	2,40	0,0	0,9	12,5	14,9	85,1
L	triptorelina	45,0	4,9	2,70	0,0	0,8	14,3	8,0	92,0
H	somatropina	44,1	-3,7	13,90	-5,4	0,1	0,0	42,0	58,0
B	darbepoetina alfa	37,5	-12,4	6,20	-1,6	0,3	0,0	12,5	87,5
A	insulina degludec	36,8	16,8	1,50	7,1	1,1	10,0	5,6	94,4
B	epoetina alfa	36,6	4,3	1,90	-17,4	0,9	28,6	28,1	71,9
M	denosumab	36,5	10,3	1,00	0,0	1,6	6,7	34,5	65,5
B	enoxaparina	36,1	26,2	0,70	16,7	2,3	15,0	36,8	63,2
A	liraglutide	34,6	-15,0	2,80	-3,4	0,6	0,0	4,1	95,9
C	sacubitril/valsartan	33,8	55,0	4,10	-2,4	0,4	>100	29,2	70,8
A	sitagliptin/ metformina	33,2	-3,2	1,10	-8,3	1,3	0,0	3,2	96,8
L	tacrolimus	32,9	5,8	6,90	-2,8	0,2	0,0	34,1	65,9
A	sitagliptin	32,1	7,7	1,30	0,0	1,1	10,0	7,1	92,9
H	lanreotide	30,5	10,9	19,20	-1,5	0,1	0,0	20,7	79,3
H	octreotide	29,1	-1,0	18,90	-1,0	0,1	0,0	37,6	62,4
A	linagliptin	28,3	11,4	1,20	0,0	1,1	10,0	5,3	94,7
B	octocog alfa	27,6	-31,2	345,90	-14,5	0,0	-	77,5	22,5
A	insulina degludec/ liraglutide	26,7	42,0	4,20	2,4	0,3	50,0	4,6	95,4
L	everolimus	23,9	13,3	18,50	-1,6	0,1	0,0	24,2	75,8
V	deferasirox	22,5	14,2	109,70	-2,5	0,0	-	71,2	28,8
A	dapagliflozin/ metformina	19,5	25,0	1,30	0,0	0,7	40,0	4,1	95,9
A	empagliflozin	17,7	5,4	1,30	0,0	0,6	0,0	7,3	92,7

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.9. Ranghi regionali 2020 per costo medio DDD dei 30 principi attivi a maggiore spesa erogati in distribuzione diretta (DD)

Rango	ATC	Principio attivo	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna	ITALIA
1	L	lenalidomide	91	31	99	35	18	79	57	64	84	94	84	78	45	68	43	94	89	62	60	84	85	89
2	L	ibrutinib	90	27	106	38	30	83	66	68	88	100	87	85	48	70	41	98	96	56	45	87	87	93
3	L	palbociclib	120	40	138	64	49	114	90	96	124	138	120	114	83	108	61	131	135	83	69	116	133	127
4	L	fungolimod	149	66	175	81	65	152	121	126	154	167	147	146	102	123	79	165	159	102	184	139	153	175
5	L	dimetilumarato	170	75	201	108	77	176	143	149	180	191	173	166	121	140	100	191	181	129	216	161	174	217
6	J	sofosbuvir/velpatasvir	31	7	107	63	40	125	100	20	125	143	125	39	10	24	5	113	126	18	14	31	29	48
7	B	octocog alfa	43	9	52	14	-	37	30	28	53	46	44	37	19	33	-	46	44	29	-	43	40	49
8	L	osimertinib	81	22	95	31	26	72	56	62	80	86	83	62	44	76	36	86	87	60	35	81	79	83
9	L	secukinumab	174	79	206	109	81	183	148	147	185	196	182	171	125	146	104	190	184	133	108	165	181	215
10	L	adalimumab	341	169	327	204	175	324	214	270	342	353	251	276	216	206	150	264	277	160	137	295	303	333
11	L	abiraterone	119	44	146	65	48	120	99	98	123	140	121	119	84	105	63	130	131	82	104	113	126	134
12	L	etanercept	255	138	280	165	127	253	173	199	279	305	221	195	169	158	106	219	251	168	115	242	213	275
13	J	emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide	220	107	259	144	110	222	190	197	242	237	224	192	162	202	138	244	233	174	139	206	222	267
14	L	enzalutamide	118	45	145	62	47	119	98	97	122	190	132	118	82	98	62	129	130	81	67	130	128	135
15	L	ustekinumab	216	101	257	142	115	230	187	209	252	239	228	203	152	187	128	240	236	170	124	212	226	266
16	J	dolutegravir	238	117	272	155	122	245	204	212	267	258	238	227	173	216	147	261	252	188	147	222	238	286
17	L	ruxolitinib	100	36	115	46	32	102	79	79	105	111	106	100	60	82	49	111	115	74	40	102	106	108
18	J	dolutegravir/abacavir/lamivudina	211	104	248	139	106	216	179	186	231	232	216	205	157	191	133	232	226	164	135	200	223	259
19	R	lumacaftor/ivacaftor	36	8	44	11	8	31	26	24	43	40	38	31	18	28	9	39	37	25	18	36	38	39
20	J	bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	225	106	256	143	109	223	188	195	243	236	223	210	161	200	-	243	234	278	-	218	-	289
21	L	interferone beta 1a	279	124	302	182	142	292	244	260	309	295	279	271	207	263	163	306	295	209	179	260	254	330
22	L	nilotinib	89	26	103	37	29	81	63	67	86	99	86	86	49	72	40	97	98	57	44	88	94	94
23	L	dabrafenib	102	35	124	41	35	98	77	75	103	114	102	79	63	75	34	109	95	58	51	89	102	107
24	L	nintedanib	123	47	155	77	53	133	111	105	137	151	126	127	88	100	65	143	143	93	71	132	131	147
25	L	golimumab	199	92	236	121	99	208	172	179	209	212	212	202	143	167	119	222	220	153	125	191	186	249
26	L	abatacept	154	68	179	85	68	156	126	129	157	173	150	148	106	125	86	170	163	107	87	142	157	177
27	L	alectinib	69	18	83	22	16	62	47	48	70	75	66	63	33	57	21	73	74	270	29	63	71	72
28	V	deferasirox	101	34	122	47	37	97	78	74	107	118	103	99	61	81	51	110	112	67	55	100	105	110
29	L	pirfenidone	142	59	166	78	59	148	117	120	148	161	141	139	97	114	74	156	151	98	78	135	148	159
30	L	dasatinib	202	100	108	39	60	93	74	72	95	163	89	87	66	73	47	101	100	64	47	97	101	112

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.3.10. Ranghi regionali 2020 per costo medio DDD dei 30 principi attivi a maggiore spesa erogati in distribuzione in nome e per conto (DPC)

Rango	ATC	Principio attivo	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna	ITALIA	
1	B	rivaroxaban	77	54	51	52	104	200	97	55	51	123	88	66	100	63	69	116	77	71	88	63	54	133	
2	B	apixaban	73	50	48	50	99	193	92	52	48	117	84	62	96	60	64	111	64	62	83	57	47	124	
3	B	dabigatran	74	51	50	48	106	192	95	53	49	119	85	63	98	61	62	112	68	65	85	61	48	127	
4	A	insulina glargine	121	88	59	86	136	327	132	95	79	170	134	98	137	100	109	150	121	93	122	100	89	179	
5	B	edoxaban	71	46	34	46	96	183	90	51	47	116	81	61	94	57	68	107	74	60	82	58	51	117	
6	C	ranolazina	59	37	42	35	78	124	73	41	-	93	65	48	76	48	60	92	59	52	75	48	42	102	
7	A	dulaglutide	69	43	-	45	93	153	87	50	-	111	80	60	93	58	56	102	60	59	81	55	49	122	
8	L	leuporelina	25	11	18	10	40	37	37	10	12	41	30	16	42	19	22	56	22	16	36	17	14	36	
9	B	ticagrelor	66	42	47	41	90	146	81	48	40	102	74	56	89	54	61	97	69	57	78	-	46	114	
10	L	triptorelina	64	40	44	36	85	160	78	45	45	100	68	47	80	47	57	94	62	51	68	50	38	103	
11	H	somatropina	-	15	20	12	39	-	39	15	16	53	33	18	50	-	23	46	-	19	35	-	-	53	
12	B	darbeopetina alfa	42	26	28	20	58	58	55	26	20	69	45	31	60	31	35	68	39	31	47	32	26	68	
13	A	insulina degludec	85	61	37	57	114	236	104	66	-	134	97	75	107	71	79	126	93	80	100	69	63	141	
14	B	epotina alfa	82	69	40	55	92	244	85	57	52	129	70	51	97	53	53	115	71	61	67	65	53	120	
15	M	denosumab	116	-	67	-	133	312	128	88	-	159	125	-	129	102	116	149	122	103	119	-	83	205	
16	B	enoxaparina	123	90	-	-	159	370	-	100	93	177	139	107	145	104	101	166	137	110	124	108	92	218	
17	A	liraglutide	63	41	45	38	87	131	76	44	36	97	69	52	81	51	54	91	58	55	71	49	40	100	
18	C	sacubitril/valsartan	50	31	-	27	66	80	63	32	-	79	54	39	67	-	46	76	-	40	53	-	32	93	
19	A	sitagliptin/metformina	109	77	64	78	130	297	124	85	68	154	121	92	125	93	87	142	96	100	116	81	77	161	
20	L	tacrolimus	44	23	27	16	53	57	54	24	18	65	48	28	55	28	33	65	35	28	46	29	24	63	
21	A	sitagliptin	97	75	58	61	122	265	115	77	61	141	110	79	113	81	77	122	87	89	113	70	151		
22	H	lanreotide	19	7	15	6	31	23	33	5	9	33	26	15	38	15	19	36	18	14	32	12	10	25	
23	H	octeotide	26	13	14	7	32	25	32	9	10	38	24	13	37	17	20	33	17	13	31	14	9	29	
24	A	linagliptin	100	72	-	71	146	280	120	80	63	150	117	90	118	89	92	138	111	95	110	82	68	163	
25	B	octocog alfa	-	-	2	-	-	-	-	6	-	-	-	-	10	-	4	-	-	-	9	-	-	6	
26	A	insulina degludec/liraglutide	52	32	-	29	69	85	65	34	-	82	57	40	68	41	119	79	37	35	55	38	-	88	
27	L	everolimus	21	9	17	11	34	26	34	12	11	36	27	17	40	18	18	37	20	17	34	15	12	30	
28	V	deferasirox	-	-	5	-	3	-	12	-	-	3	3	-	17	-	-	6	3	-	-	-	-	2	16
29	A	dapagliflozin/metformina	92	64	57	68	118	249	113	71	-	139	103	77	111	77	102	132	107	86	105	78	66	153	
30	A	empagliflozin	103	87	55	72	127	228	117	83	-	145	101	80	106	78	83	128	92	79	93	83	80	154	

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

2.4 Assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

Nel 2020 la spesa totale pro capite per i medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera e ambulatoriale è stata pari a 168,05 euro (10 miliardi di euro), con un incremento del 3,7% rispetto al 2019. L'analisi della composizione per classe di rimborsabilità evidenzia una spesa pro capite di 22,15 euro, pari al 13,2%, per farmaci di classe A, di 17,80 euro, pari al 10,6%, per farmaci di classe C e di 128,09 euro, pari al 76,2%, per farmaci di classe H (Tabella 2.4.1). Le Regioni del Nord complessivamente registrano una spesa più bassa (159,71 euro), rispetto a quelle del Centro (172,84 euro) e del Sud (177,09 euro). Per i farmaci di classe A è la Calabria a presentare il valore di spesa pro capite maggiore (71,5 euro) e la Sicilia (15,34 euro) quello minore. Per i farmaci di classe C è il Veneto a presentare il valore di spesa più alto (23,11 euro) e il Molise quello più basso (13,97 euro). Per i farmaci di classe H è l'Umbria a presentare il valore di spesa maggiore (150,29 euro) e la Valle d'Aosta (85,72 euro) quello più basso.

Analizzando la spesa e i consumi dei farmaci erogati in ambito ospedaliero e ambulatoriale (Tabella 2.4.2), al primo posto si osservano i farmaci antineoplastici e immunomodulatori con una spesa pro capite di 47,90 euro, in aumento del 3,7% rispetto all'anno precedente, e un costo medio DDD di 28,61 euro. Sono gli anticorpi monoclonali a rappresentare il sottogruppo a maggiore spesa pro capite (23,09 euro) e a rappresentare il 48,2% della spesa e il 23,2% dei consumi. Gli antimicrobici generali per uso sistemico sono la seconda categoria a maggiore spesa, con un valore pro capite di 20,93 euro, sebbene mostrino una riduzione del 14,5% rispetto all'anno precedente, probabilmente giustificabile da una riduzione del costo medio DDD (-20,8%). Per questa categoria gli antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV rappresentano il 12,1% della spesa, sebbene in riduzione del 66,9%, legato alla riduzione sia dei consumi (-27,6%) sia del costo medio (-54,4%). I farmaci attivi sul sangue e gli organi emopoietici sono la terza categoria per spesa pro capite (11,85 euro), in aumento del 12,7% rispetto all'anno precedente. Nell'ambito di tale categoria i fattori della coagulazione del sangue costituiscono i farmaci a maggior spesa (2,49 euro pro capite e 21,0% della spesa della categoria) e registrano anche un incremento del 5,4%, a fronte di un aumento dei consumi del 2,8% e del costo per giornata di terapia del 2,3%.

Pembrolizumab, con 238,7 milioni di euro, è il primo principio attivo per spesa erogato in ambito ospedaliero e ambulatoriale (Tabella 2.4.3), seguito da nivolumab (190,4 milioni di euro) e da daratumumab (170,9 milioni di euro). Tutti questi principi attivi hanno ottenuto il riconoscimento dell'innovatività. Per pembrolizumab si evidenzia una notevole riduzione del costo medio per giornata di terapia (-39,0%), che potrebbe essere attribuibile alla negoziazione del prezzo a seguito delle estensioni delle indicazioni.

Tabella 2.4.1. Composizione per classe di rimborsabilità della spesa regionale 2020 per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

Regione	Spesa pro capite				Δ % 20-19	Inc. % A	Inc. % C	Inc. % H
	Classe A	Classe C	Classe H	Totale				
Piemonte	18,87	16,13	121,68	156,68	12,3	12,0	10,3	77,7
Valle d'Aosta	22,36	15,61	85,72	123,68	11,9	18,1	12,6	69,3
Lombardia	20,17	16,42	111,62	148,21	0,6	13,6	11,1	75,3
PA Bolzano	24,57	21,02	133,34	178,92	2,2	13,7	11,7	74,6
PA Trento	32,71	18,06	97,43	148,20	3,6	22,1	12,2	65,7
Veneto	19,08	23,11	121,27	163,45	6,6	11,7	14,1	74,2
Friuli VG	28,13	17,93	140,91	186,97	-1,9	15,0	9,6	75,4
Liguria	17,99	17,71	134,52	170,22	10,5	10,6	10,4	79,0
Emilia R.	18,15	20,69	133,76	172,60	0,6	10,5	12,0	77,5
Toscana	18,77	18,18	141,86	178,80	4,8	10,5	10,2	79,3
Umbria	23,64	18,11	150,29	192,04	2,0	12,3	9,4	78,3
Marche	20,22	20,17	145,09	185,49	6,0	10,9	10,9	78,2
Lazio	17,21	17,54	127,48	162,23	5,3	10,6	10,8	78,6
Abruzzo	27,63	18,53	138,93	185,09	8,1	14,9	10,0	75,1
Molise	34,96	13,97	128,37	177,30	3,1	19,7	7,9	72,4
Campania	26,20	15,31	147,14	188,65	0,2	13,9	8,1	78,0
Puglia	18,47	19,03	141,62	179,11	-3,2	10,3	10,6	79,1
Basilicata	28,63	19,32	137,04	184,99	2,2	15,5	10,4	74,1
Calabria	71,51	15,96	128,66	216,13	21,0	33,1	7,4	59,5
Sicilia	15,34	16,23	112,09	143,66	2,0	10,7	11,3	78,0
Sardegna	35,69	15,01	127,29	177,99	2,2	20,1	8,4	71,5
Italia	22,15	17,80	128,09	168,05	3,7	13,2	10,6	76,2
Nord	20,00	18,49	121,22	159,71	4,0	12,5	11,6	75,9
Centro	18,59	18,13	136,12	172,84	4,9	10,8	10,5	78,7
Sud e Isole	27,44	16,62	133,04	177,09	2,7	15,5	9,4	75,1

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.4.2. Spesa e consumi 2020 per i farmaci erogati in ambito ospedaliero ed ambulatoriale 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 e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	47,90	100,0	3,7	4,57	100,0	3,7	28,61	-0,3
Anticorpi monoclonali	23,09	48,2	-7,6	1,06	23,2	-4,4	59,59	-3,6
Immunosoppressori selettivi	6,72	14,0	16,1	0,47	10,2	26,1	39,30	-8,2
Inibitori dell'interleuchina	1,97	4,1	50,2	0,19	4,1	49,3	28,88	0,4
Altri immunosoppressori	1,52	3,2	48,8	0,07	1,6	-2,8	57,31	52,6
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	1,42	3,0	9,2	0,46	10,0	19,3	8,50	-8,7
Analoghi della pirimidina	1,27	2,7	-6,4	0,38	8,3	0,3	9,11	-7,0
Altri antineoplastici	1,02	2,1	24,9	0,02	0,5	20,4	133,16	3,4
Analoghi dell'acido folico	0,99	2,1	7,2	0,08	1,7	-0,9	34,88	7,9
Inibitori dei proteasomi	0,84	1,8	-33,8	0,04	0,9	0,9	58,55	-34,6
Altri inibitori della protein chinasi	0,82	1,7	42,7	0,02	0,4	44,9	113,90	-1,8
Taxani	0,72	1,5	-11,5	0,17	3,8	-5,0	11,43	-7,1
Inibitori della tirosin chinasi BCR-ABL	0,67	1,4	25,8	0,05	1,0	51,7	40,88	-17,3
Inibitori della chinasi ciclina-dipendente (CDK)	0,62	1,3	36,2	0,02	0,4	37,2	85,30	-1,0
Antracicline e sostanze correlate	0,47	1,0	4,1	0,10	2,3	-0,5	12,49	4,3
Inibitori della tirosin chinasi di Bruton (BTK)	0,46	1,0	93,0	0,01	0,2	76,6	125,67	9,0
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	0,46	1,0	9,3	0,29	6,3	21,9	4,37	-10,6
Antiandrogeni	0,42	0,9	>100	0,20	4,3	-18,4	5,88	>100
Inib. Tirosin chinasi recettore fatt. di crescita epid (EGFR)	0,36	0,8	52,7	0,01	0,3	10,0	85,63	38,5
Interferoni	0,36	0,8	23,7	0,08	1,8	15,9	12,20	6,4
Altri immunostimolanti	0,35	0,7	3,4	0,02	0,5	4,9	46,74	-1,7
Altri alcaloidi derivati da piante e altri prodotti naturali	0,33	0,7	5,5	0,00	0,1	5,0	245,83	0,2
Inibitori della chinasi Janus-associata (JAK)	0,33	0,7	77,8	0,01	0,2	68,0	107,46	5,6
Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	0,33	0,7	35,2	0,03	0,7	26,5	27,92	6,6
Inibitori della calcineurina	0,25	0,5	17,1	0,11	2,4	18,4	6,15	-1,3
Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	0,22	0,5	42,9	0,00	0,1	37,5	162,40	3,7
Antiestrogeni	0,20	0,4	-12,5	0,10	2,3	4,9	5,32	-16,8
Inibitori della serina-treonina chinasi B-Raf (BRAF)	0,20	0,4	21,8	0,01	0,1	79,7	92,59	-32,4
Fattori di stimolazione delle colonie	0,19	0,4	-9,4	0,04	0,8	16,4	14,23	-22,4
Associazioni di antineoplastici	0,13	0,3	>100	0,00	0,0	>100	3802,52	-5,9
Inibitori della poli (ADP-RIBOSE) polimerasi (PARP)	0,12	0,3	75,2	0,00	0,1	>100	72,86	-51,7

Segue

Tabella 2.4.2. Segue

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Analoghi della mostarda azotata	0,12	0,2	-14,8	0,10	2,2	-9,7	3,17	-6,0
Inibitori della protein chinasi mitogeno-attivata (MEK)	0,11	0,2	11,1	0,01	0,1	>100	52,30	-45,5
Inibitori chinasi target della rapamicina nei mammif. (mTOR)	0,10	0,2	23,28	0,00	0,1	48,05	94,92	-17,0
Antimicrobici generali per uso sistemico	20,93	100,0	-14,5	3,60	100,0	7,7	15,89	-20,8
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	2,52	12,1	-66,9	0,01	0,3	-27,6	761,18	-54,4
Vaccini pneumococcici	2,24	10,7	25,9	0,14	3,8	29,5	44,82	-3,0
Vaccini meningococcici	2,05	9,8	-11,2	0,11	3,2	-9,7	48,97	-2,0
Vaccini influenzali	1,53	7,3	39,6	0,66	18,3	28,0	6,36	8,7
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, assoc.	1,48	7,1	36,6	0,28	7,7	37,6	14,52	-1,0
Immunoglobulina umana normale	1,09	5,2	18,1	0,01	0,3	5,9	321,90	11,3
Vaccini contro il papillomavirus	0,97	4,6	-10,8	0,04	1,1	-11,5	69,43	0,6
Vaccini batterici e virali in associazione	0,96	4,6	-8,8	0,10	2,7	-8,4	27,21	-0,7
Antivirali per uso sistemico	0,87	4,2	-	0,01	0,2	-	379,86	-
Associaz. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	0,62	3,0	-1,9	0,37	10,2	-15,2	4,66	15,4
Cefalosporine di terza generazione	0,58	2,8	27,3	0,28	7,9	3,7	5,52	22,4
Antibiotici	0,54	2,6	4,9	0,02	0,4	4,7	98,78	-0,1
Vaccini morbillosi	0,53	2,5	-13,2	0,04	1,2	-20,3	34,33	8,6
Altri antimicotici per uso sistemico	0,44	2,1	-21,4	0,01	0,4	17,5	91,66	-33,3
Altri antibatterici	0,44	2,1	-15,3	0,07	1,8	10,7	18,08	-23,7
Immunoglobuline specifiche	0,42	2,0	-9,9	0,01	0,3	-18,6	98,05	10,4
Altre cefalosporine e penemi	0,42	2,0	65,4	0,01	0,2	74,9	170,61	-5,7
Derivati triazolici	0,34	1,6	5,4	0,08	2,1	-4,6	12,00	10,2
Inibitori dell'integrasi	0,32	1,5	12,2	0,07	1,9	16,5	13,06	-4,0
Vaccini per Varicella Zoster	0,30	1,5	-27,0	0,01	0,4	-22,2	61,38	-6,4
Vaccini della diarrea da rotavirus	0,30	1,4	-3,7	0,03	0,9	-1,6	26,21	-2,4
Antibatterici glicopeptidici	0,28	1,3	-15,5	0,05	1,3	-5,0	16,43	-11,2
Carbapenemi	0,23	1,1	2,5	0,05	1,5	15,5	11,74	-11,5
Altri antivirali	0,16	0,8	37,4	0,00	0,1	38,6	137,57	-1,1
Vaccini pertossici	0,11	0,6	-16,6	0,02	0,6	-13,8	13,71	-3,5
Polimixine	0,11	0,5	18,3	0,01	0,2	17,1	38,86	0,8
Sangue ed organi emopoietici	11,85	100,0	12,7	24,09	100,0	0,7	1,34	11,6
Fattori della coagulazione del sangue	2,49	21,0	5,4	0,02	0,1	2,8	451,86	2,3
Inibitori diretti del fattore Xa	1,54	13,0	13,3	2,57	10,7	19,1	1,63	-5,1
Altri preparati antianemici	1,06	8,9	-4,1	1,37	5,7	3,3	2,11	-7,4
Eparinici	1,04	8,8	53,8	3,86	16,0	18,8	0,74	29,1
Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico	0,85	7,2	-1,3	6,24	25,9	-12,3	0,37	12,2

Segue

Tabella 2.4.2. Segue

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	0,77	6,5	-1,9	2,64	11,0	0,5	0,79	-2,6
Soluzioni nutrizionali parenterali	0,71	6,0	16,8	0,67	2,8	1,6	2,86	14,6
Soluzioni ipertoniche	0,50	4,2	79,3	0,13	0,5	59,7	10,58	12,0
Altri emostatici per uso sistemico	0,43	3,6	61,5	0,01	0,1	45,2	84,86	10,9
Emostatici locali	0,32	2,7	-11,9	0,00	0,0	-12,2	251,24	0,1
Inibitori diretti della trombina	0,31	2,6	26,5	0,65	2,7	16,3	1,30	8,5
Altri antitrombotici	0,30	2,6	61,1	0,14	0,6	-3,8	5,91	67,0
Ferro, preparati parenterali	0,30	2,5	-1,0	0,10	0,4	-0,9	8,45	-0,4
Enzimi	0,27	2,3	2,9	0,00	0,0	4,9	793,67	-2,1
Sucedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche	0,24	2,0	-3,2	0,04	0,2	-8,1	14,74	5,0
Soluzioni isotoniche	0,17	1,5	65,5	0,06	0,3	44,5	7,55	14,2
Inibitori delle proteasi	0,16	1,3	-4,7	0,01	0,0	-12,5	48,86	8,6
Farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario	0,13	1,1	3,3	0,00	0,0	43,6	1153,28	-28,3
Apparato gastrointestinale e metabolismo	6,28	100,0	6,4	12,00	100,0	5,7	1,43	0,4
Enzimi	2,65	42,2	-3,2	0,01	0,1	-1,0	1109,04	-2,5
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	0,67	10,7	8,6	1,59	13,2	8,8	1,15	-0,5
Analoghi del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	0,58	9,2	37,6	0,62	5,2	20,3	2,55	14,1
Associazioni di ipoglicemizzanti orali	0,52	8,3	6,8	1,44	12,0	4,4	0,99	2,0
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)	0,33	5,3	14,7	0,80	6,6	9,8	1,13	4,2
Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo	0,30	4,8	40,0	0,01	0,1	34,3	148,31	3,9
Inibitori pompa protonica	0,22	3,4	11,9	2,36	19,7	1,7	0,25	9,8
Inibitori del cotrasportatore SGLT2 (sodio-glucosio tipo 2)	0,19	3,1	39,78	0,42	3,5	34,7	1,28	3,49
Polivitaminici, non associati	0,15	2,4	52,5	0,09	0,7	32,3	4,63	14,9
Antagonisti della serotonina (5HT3)	0,11	1,7	-11,1	0,05	0,5	1,6	5,46	-12,7
Vari	4,27	100,0	2,8	2,57	100,0	-2,8	4,54	5,5
Mezzi di contrasto radiol. idrosol., nefrotropici, a bassa osmo	1,12	26,3	-6,5	0,06	2,2	-11,0	53,91	4,8
Antidoti	0,76	17,8	-5,3	0,12	4,6	-3,9	17,71	-1,8
Mezzi di contrasto paramagnetici	0,36	8,5	-4,9	0,02	0,8	-9,4	48,93	4,7
Altri radiofarmaci diagnostici per rilevazione tumori	0,36	8,4	19,7	0,00	0,1	-0,8	496,86	20,3
Sostanze chelanti del ferro	0,34	7,9	23,8	0,01	0,6	20,9	65,84	2,1
Radiofarmaci terapeutici ari	0,24	5,6	>100	0,00	0,0	65,7	8579,34	71,1
Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici	0,23	5,5	2,5	0,21	8,1	-2,3	3,05	4,6
Radiofarmaci diagnostici della tiroide	0,15	3,5	26,0	0,00	0,1	-2,9	225,04	29,4
Composti dello iodio-123I	0,12	2,9	-29,8	0,00	0,0	-30,1	868,78	0,2

Segue

Tabella 2.4.2. Segue

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Farmaci per trattamento dell'iperkaliemia e iperfosfatemia	0,11	2,5	22,9	0,09	3,7	13,6	3,10	7,9
Sistema nervoso	4,07	100,0	13,5	14,69	100,0	7,2	0,76	5,5
Altri antipsicotici	1,43	35,2	7,6	1,15	7,8	7,7	3,41	-0,4
Altri anestetici generali	0,30	7,3	78,8	0,54	3,6	47,9	1,52	20,5
Altri antiepilettici	0,24	6,0	48,5	0,43	2,9	33,0	1,57	11,4
Farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi	0,23	5,8	-3,6	1,32	9,0	3,2	0,49	-6,9
Altri ipnotici e sedativi	0,21	5,1	42,7	0,01	0,1	>100	38,37	-55,5
Altri farmaci del sistema nervoso	0,20	4,8	>100	0,03	0,2	29,0	19,25	84,8
Idrocarburi alogenati	0,19	4,7	-23,3	0,01	0,1	-20,4	60,42	-3,9
Diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine	0,17	4,3	0,9	1,28	8,7	5,18	0,37	-4,4
Amidi	0,15	3,7	-22,3	1,66	11,3	-10,4	0,25	-13,5
Sistema muscolo-scheletrico	2,18	100,0	0,0	2,37	100,0	10,6	2,51	-9,9
Altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico	1,16	53,2	-19,1	0,03	1,2	-38,8	108,17	31,9
Altri composti ammoniacali quaternari	0,36	16,4	>100	0,37	15,7	>100	2,62	67,7
Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione	0,32	14,7	41,66	0,90	38,1	26,78	0,97	11,4
Altri miorilassanti ad azione periferica	0,18	8,2	-29,0	0,00	0,2	-26,7	122,44	-3,5
Organi di senso	1,85	100,0	-32,8	2,05	100,0	-17,3	2,47	-19,0
Sostanze antineovascolarizzazione	1,31	71,0	-37,4	0,27	13,0	-28,4	13,50	-12,9
Corticosteroidi, non associati	0,33	18,1	-10,6	0,19	9,2	-15,1	4,83	5,0
Sistema cardiovascolare	1,79	100,0	20,0	9,45	100,0	-3,8	0,52	24,4
Altri preparati cardiaci	0,40	22,4	21,5	0,63	6,7	3,1	1,74	17,4
Antiipertensivi per ipertensione arteriosa polmonare	0,36	20,1	24,5	0,03	0,3	22,0	39,27	1,7
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	0,24	13,2	43,2	0,12	1,3	6,2	5,43	34,5
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), altre assoc.	0,18	10,1	29,8	0,12	1,3	28,4	4,04	0,8
Altre sostanze inotrope	0,14	7,8	3,3	0,00	0,0	4,2	611,17	-1,1
Adrenergici e dopaminergici	0,10	5,8	30,1	0,82	8,6	10,5	0,35	17,5
Preparati ormonali sistemici, escl. ormoni sessuali e insuline	1,64	100,0	15,3	4,19	100,0	8,6	1,07	5,9
Somatostatina ed analoghi	0,46	28,1	21,7	0,06	1,4	18,5	21,27	2,4
Altre sostanze antiparatiroidiche	0,37	22,5	17,1	0,21	5,0	17,5	4,83	-0,6
Somatropina e agonisti della somatropina	0,36	22,3	23,1	0,07	1,7	23,0	13,78	-0,2
Glicocorticoidi	0,25	15,1	7,4	3,56	85,0	7,4	0,19	-0,3
Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi	0,11	6,8	22,5	0,00	0,1	21,2	69,49	0,8
Sistema respiratorio	1,54	100,0	46,2	1,41	100,0	-16,4	2,98	74,4
Altri preparati per il sistema respiratorio	0,65	42,1	>100	0,00	0,2	>100	534,78	3,0

Segue

Tabella 2.4.2. Segue

ATC I livello e sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/ 1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Altri farmaci sistemici per disturbi ostruttivi vie respir.	0,57	37,1	34,7	0,06	4,1	29,2	27,32	4,0
Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	0,54	100,0	-9,7	1,42	100,0	-6,5	1,03	-3,7
Gonadotropine	0,25	46,1	-7,3	0,04	2,5	-5,9	19,40	-1,7
Prostaglandine	0,11	21,0	-10,0	0,05	3,8	-2,9	5,72	-7,6
Dermatologici	0,50	100,0	27,6	7,72	100,0	15,8	0,18	9,9
Agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi	0,16	32,6	82,9	0,02	0,2	56,3	27,16	16,7

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.4.3. Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa 2020 per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera ed ambulatoriale

ATC I	Principio attivo	Spesa (milioni di euro)	Δ % 20-19	Inc. %*	% cum.	Costo medio DDD	Δ % 20-19
L	pembrolizumab	238,7	-6,4	3,8	3,8	107,10	-39,0
L	nivolumab	190,4	-28,8	3,0	6,8	111,00	-27,9
L	daratumumab	170,9	23,4	2,7	9,5	186,60	0,1
L	pertuzumab	156,5	13,4	2,5	12,0	143,50	-0,1
J	sofosbuvir/velpatasvir	138,1	-67,8	2,2	14,2	1589,50	-58,5
L	bevacizumab	134,3	-28,3	2,1	16,3	63,20	-14,9
J	vaccino pneumococcico tredicivalente	124,0	24,7	2,0	18,3	48,50	-2,2
L	eculizumab	102,9	4,9	1,6	19,9	770,20	-5,6
J	vaccino meningococcico gruppo B	97,1	-10,3	1,5	21,4	62,70	-0,2
L	trastuzumab	89,6	-30,1	1,4	22,8	24,20	-19,3
L	natalizumab	82,5	9,6	1,3	24,1	56,30	-1,2
L	rituximab	78,1	-22,4	1,2	25,3	8,30	-10,8
L	ocrelizumab	65,6	41,3	1,0	26,3	48,10	-3,4
M	nusinersen	63,7	-21,2	1,0	27,3	422,10	0,5
L	trastuzumab emtansine	59,2	12,6	0,9	28,2	210,80	0,0
L	pemetrexed	58,6	6,9	0,9	29,1	97,90	0,8
J	vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	57,9	-10,5	0,9	30,0	69,40	0,1
A	alglucosidasi acida umana ricombinante	52,4	-0,8	0,8	30,8	1062,20	0,9
J	vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, splittato	52,2	25,0	0,8	31,6	6,20	1,6
J	remdesivir	52,0	-	0,8	32,4	379,90	-
L	azacitidina	49,3	-10,2	0,8	33,2	300,60	-14,5
J	immunoglobulina umana uso endovenoso	49,3	15,5	0,8	34,0	319,50	15,0
L	lenalidomide	46,9	84,3	0,7	34,7	118,00	41,0
L	atezolizumab	46,3	16,7	0,7	35,4	121,20	-18,1
B	enoxaparina	46,0	80,0	0,7	36,1	0,70	75,0
S	aflibercept	45,9	-27,5	0,7	36,8	10,70	-2,7
L	vedolizumab	45,6	13,3	0,7	37,5	32,00	-12,6
N	paliperidone	45,5	7,6	0,7	38,2	5,40	-5,3
B	rivaroxaban	43,4	25,8	0,7	38,9	1,60	0,0
J	vaccino difterico/epatitico B ricombinante/ <i>Haemofilus influenzae</i> B coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetanico	40,9	-5,6	0,7	39,6	32,60	-3,0

Nota: dati consolidati al 22 aprile 2021, relativi a medicinali con AIC

*Calcolata sulla spesa complessiva

2.5 Rimborso di farmaci extra tariffa

Nel 2020 le Regioni che hanno trasmesso volontariamente i valori di spesa e consumo dei farmaci acquistati da una struttura non direttamente gestita dal SSN e successivamente rimborsati dallo stesso come “extra tariffa” sono: Lombardia, Lazio, Veneto, Liguria, Molise e Campania (Tabella 2.5.1).

Complessivamente nel 2020 il rimborso di questi farmaci ammonta a oltre 465 milioni di euro, con una spesa pro capite in leggera riduzione rispetto al dato dell'anno precedente (-3,55%).

Lombardia e Lazio registrano gli importi di spesa più elevati, riportando un valore pro capite di 29,09 e 24,24 euro, sebbene in riduzione del 3,7% e del 5,6% rispetto al 2019. Per queste due Regioni si riscontrano, inoltre, i valori maggiori di consumo, che risultano essere pari a 3,88 e 3,19 DDD/1000 abitanti die. Particolarmente importante è l'aumento degli indicatori considerati per la Regione Molise, che registra un valore di +85,6% in termini di spesa e di +90,1% in termini di consumo.

I farmaci antineoplastici e immunomodulatori (ATC L) sono la categoria a maggiore spesa e consumo, con valori rispettivamente pari a 11,67 euro e 1 DDD/1000 abitanti die (Tabella 2.5.2) sebbene, rispetto all'anno precedente, presentino una leggera riduzione della spesa (-2,0%) e un aumento dei consumi (+6,7%). I farmaci antibatterici per uso sistemico (ATC J) sono la seconda categoria a maggior spesa e consumo, riportando valori di 2,56 euro e 0,43 DDD/1000 abitanti die.

Gli andamenti evidenziati dall'ATC di I livello sembrerebbero essere confermati dall'analisi dei primi 30 principi attivi (Tabella 2.5.3), in cui lenalidomide e pertuzumab rappresentano le molecole con i valori di spesa pro capite più elevati, rispettivamente pari a 0,59 e 0,55 euro. Il farmaco a maggior costo DDD risulta essere eculizumab (797,58 euro), seguito dalle immunoglobuline umane ad uso intravascolare (230,04 euro) e da trastuzumab emtansine (219,53 euro).

Tabella 2.5.1. Distribuzione regionale della spesa e dei consumi per farmaci extra DRG: confronto 2020-2019

Regione	Spesa totale	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Lombardia	290.144.781,7	29,09	-3,7	3,88	-0,8
Lazio	137.636.656,6	24,24	-5,6	3,19	-4,0
Veneto	19.222.184,5	3,91	14,5	0,6	-5,5
Liguria	12.534.896,6	7,43	-14,3	2,83	-11,5
Molise	3.780.906,7	12,16	85,6	0,63	90,1
Campania	1.912.454,8	0,36	-4,5	0,14	7,8
Totale	465.231.880,9	16,72	-3,6	2,36	-2,6

Nota: dati aggiornati all'11 maggio 2021, relativi a medicinali con AIC

Tabella 2.5.2. Distribuzione per I livello ATC della spesa e dei consumi per farmaci extra DRG: confronto 2020-2019

ATC I	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
A	0,45	3,0	0,07	-14,6
B	0,35	-3,8	0,18	-7,9
C	0,31	15,7	0,10	3,3
D	0,00	-41,4	0,00	-53,6
G	0,02	-30,9	0,02	4,7
H	0,09	16,7	0,04	0,0
J	2,56	-3,8	0,43	-3,8
L	11,67	-2,0	1,00	6,7
M	0,20	-1,3	0,28	-5,4
N	0,39	-6,5	0,09	-16,0
P	0,00	27,3	0,00	26,8
R	0,21	19,7	0,02	26,1
S	0,37	-46,3	0,09	-35,6
V	0,11	-9,6	0,04	-6,6
Totale	16,72	-3,6	2,36	-2,6

Tabella 2.5.3. Primi 30 principi attivi per spesa di farmaci extra DRG: confronto 2020-2019

ATC I	Principio attivo	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
L	lenalidomide	0,59	39,8	0,01	38,7	130,3	0,8
L	pertuzumab	0,55	16,5	0,01	17,0	142,8	-0,4
L	figolimod	0,45	3,4	0,02	3,4	54,9	0,0
L	ustekinumab	0,43	11,6	0,07	11,6	17,6	-0,1
J	bictegravir/ emtricitabina/ tenofovir alafenamide	0,42	>100	0,06	>100	20,0	0,0
L	palbociclib	0,38	-20,6	0,01	-21,7	87,1	1,4
J	immunoglobulina umana uso endovenoso	0,37	5,5	0,00	12,0	230,0	-5,9
L	dimetilfumarato	0,36	8,8	0,03	9,5	33,3	-0,6
J	emtricitabina/ rilpivirina/tenofovir alafenamide	0,36	-1,3	0,05	-1,3	20,0	0,0
L	vedolizumab	0,34	20,9	0,03	23,3	35,6	-1,9
L	secukinumab	0,31	11,3	0,03	11,2	31,8	0,1
L	abiraterone	0,31	13,0	0,01	12,9	86,1	0,1
N	natalizumab	0,30	14,4	0,01	15,0	56,6	-0,5
L	dolutegravir	0,30	-15,4	0,05	-15,4	16,4	0,0
J	bevacizumab	0,29	-33,9	0,01	-22,7	72,1	-14,5
L	ocrelizumab	0,28	57,0	0,02	61,0	49,1	-2,5
L	trastuzumab	0,28	-37,3	0,03	-13,0	24,6	-27,9
L	enzalutamide	0,26	-13,9	0,01	-13,8	86,9	-0,2
L	pemetrexed	0,25	6,5	0,01	20,2	102,3	-11,4
L	trastuzumab emtansine	0,24	11,5	0,00	10,1	219,5	1,3
L	canakinumab	0,24	39,7	0,00	42,8	152,9	-2,2
L	ibrutinib	0,23	16,7	0,00	17,8	130,6	-0,9
J	dolutegravir/ abacavir/lamivudina	0,22	-12,7	0,03	-12,6	21,5	-0,1
L/S	aflibercept	0,21	-42,9	0,04	-47,3	14,3	8,5
L	eculizumab	0,21	19,1	0,00	20,6	797,6	-1,2
L	teriflunomide	0,19	10,0	0,02	10,0	27,3	0,0
L	interferone beta 1a	0,17	-6,0	0,04	-2,6	10,5	-3,5
A	alglucosidasi acida umana ricombinante	0,17	-0,7	0,00	1,4	128,6	-2,1
L	tocilizumab	0,15	5,8	0,02	16,7	25,8	-9,4
L	ixekizumab	0,14	29,1	0,01	38,6	30,4	-6,8

2.6 Consumo di farmaci a carico del cittadino

Nel 2020 la spesa per farmaci di classe C ha raggiunto i 5,7 miliardi di euro circa, con un andamento stabile rispetto al 2019; di questi il 57,8% (3,3 miliardi) è relativo a farmaci con ricetta e il 42,2% (2,4 miliardi) a farmaci di automedicazione (SOP e OTC), comprensivi di quelli erogati negli esercizi commerciali.

L'aumento del 6,6% rispetto all'anno precedente della spesa dei farmaci di classe C con ricetta è stato determinato principalmente da un incremento dei prezzi (+1,0%) e da un aumento delle quantità dell'1,3%, mentre l'effetto mix è rimasto pressoché stabile (-0,4%; Figura 2.6.1).

Le benzodiazepine sono la categoria a maggior acquisto, rappresentando il 18,7% della spesa e circa il 27,9% delle DDD della classe C con ricetta, e, tra queste, i derivati benzodiazepinici, con una spesa di poco superiore ai 400 milioni di euro e 28 DDD, si collocano al primo posto tra le categorie a maggior spesa. Entrambi gli indicatori mostrano un incremento di circa il 9,5% rispetto all'anno precedente (Tabella 2.6.1). Al secondo posto, con 294,2 milioni di euro pari al 9% della spesa totale, si collocano le anilidi che sono la categoria con il maggior incremento (+49%) rispetto al 2019. Altre categorie con un livello di spesa superiore ai 200 milioni di euro sono i farmaci usati nella disfunzione erettile (-7,9% della spesa e +5,6% delle dosi) e le associazioni fisse estro-progestiniche (circa +3% di spesa e dosi). L'elevata adesione alla vaccinazione anti-pneumococcica osservata nel corso della pandemia da SARS-CoV-2 ha determinato un incremento della spesa per questi vaccini di oltre il 100% (Tabella 2.6.1). Le prime sei sostanze in termini di spesa sono le stesse del 2019. Il paracetamolo, con 285,4 milioni di euro pari all'8,7% del totale di classe C, si colloca al primo posto e fa rilevare un aumento del 51,8% in confronto al 2019, valore che sale al +25,5% se si considerano le dosi utilizzate. Questo farmaco, utilizzato prevalentemente in ambito pediatrico per la sua azione analgesica e antipiretica, è stato inserito nei protocolli per il trattamento domiciliare dei pazienti con COVID-19 in caso di febbre o dolori articolari o muscolari. Seguono due benzodiazepine (alprazolam: 132,8 milioni; lorazepam: 120,3 milioni di euro) con aumenti compresi tra +13,7% e +9,2% e due molecole (tadalafil: 102,9 milioni di euro; sildenafil: 84,6 milioni) utilizzate nella disfunzione erettile, la cui spesa si riduce rispettivamente del 6,2% e 8,4%, sebbene per tadalafil si osservi un aumento dell'11,1% delle dosi (Tabella 2.6.2). Oltre ad alprazolam e lorazepam, tra le sostanze a maggior spesa compaiono diverse benzodiazepine così posizionate: 8° zolpidem, 9° lormetazepam, 10° bromazepam, 11° delorazepam e 13° triazolam.

Tra i farmaci di automedicazione, i derivati dell'acido propionico rappresentano il 10,1% della spesa complessiva e si attestano a un valore di 215,4 milioni di euro in riduzione dell'1,5% rispetto al 2019. L'ibuprofene è la molecola a maggior utilizzo di questa categoria e si colloca, con 133,1 milioni di euro, al secondo posto tra le sostanze a maggior spesa, superata solo dal diclofenac con 135,0 milioni. Entrambe le molecole evidenziano riduzioni che vanno dal 30,1% per diclofenac al 4,6% per ibuprofene (Tabelle 2.6.3 e 2.6.4). Gli antinfiammatori non steroidei per uso topico sono la seconda categoria a maggior spesa (183,5 milioni di euro, -23,5% in confronto al 2019), seguiti dalle anilidi con 156,2 milioni. I mucolitici sono la categoria che fa rilevare la maggiore contrazione della spesa (-39,2%).

A livello regionale si rileva una moderata variabilità della spesa e dei consumi per i farmaci di automedicazione e per i farmaci di classe C con ricetta. Tale andamento può essere spiegato

principalmente da differenze di reddito tra le Regioni ma anche da un diverso atteggiamento di medici e pazienti nel ricorso a questi farmaci. Ad esempio, mentre per i farmaci di classe C, la spesa pro capite della Campania è quasi doppia rispetto a quella della PA di Bolzano (72,30 euro vs 37,70), per quanto riguarda i farmaci di automedicazione la Liguria spende l'80% in più della Basilicata (44,30 vs 24,30) e al Nord si spende oltre il 25% in più rispetto al Sud. I maggiori incrementi nei consumi di classe C sono stati registrati in Umbria (+45,9%), nelle Marche (+44,3%) e, per i farmaci di automedicazione, sempre in Umbria (+27,0%) e nelle Marche (+24,9%), mentre si osservano le riduzioni maggiori nella PA di Bolzano (-11,5%) e in Sardegna (-9,1%) (Tabella e Figura 2.6.5).

Le differenze più ampie tra le Regioni emergono dall'analisi dell'acquisto privato dei farmaci di fascia A, con la Valle d'Aosta che presenta una spesa di 9 volte superiore a quella dell'Umbria (39,50 vs 5,20) e, in generale, con una spesa delle Regioni del Nord (26,90 euro pro capite) maggiore di quasi il 40% rispetto a quella delle Regioni del Centro (19,40 euro; Tabella e Figura 2.6.6). Colecalciferolo, pantoprazolo, ketoprofene e l'associazione amoxicillina/acido clavulanico si collocano ai primi posti con una spesa superiore ai 40 milioni di euro. Il colecalciferolo registra un considerevole incremento della spesa privata di oltre il 100%. Ketoprofene (74,2%) e ibuprofene (62,9%) sono le sostanze con la più elevata percentuale di acquisto privato, calcolato sul totale della spesa per la molecola. Per gli inibitori di pompa, oltre al già citato pantoprazolo, sono presenti tra i primi 20 principi attivi a maggior spesa anche esomeprazolo, lansoprazolo e omeprazolo, la cui quota di spesa privata si attesta tra il 17% e il 20% (Tabella 2.6.7).

Dall'approfondimento della ripartizione dei consumi dei farmaci di classe A per fascia di prezzo emerge che circa 2/3 dell'acquisto privato sono relativi a farmaci con un prezzo inferiore a 6 euro (63,3%) e solo il 13,8% riguarda i farmaci con prezzo superiore ai 10 euro. Vi è tuttavia un'ampia variabilità regionale nella distribuzione dei consumi, principalmente nella fascia di prezzo superiore ai 10 euro, con un massimo del 19,5% nelle Marche e un minimo dell'8,4% in Sicilia (0,9%), mentre i consumi sono più omogenei per i farmaci con prezzo inferiore a 6 euro (Tabella 2.6.8).

Nel 2020 la spesa dei farmaci di automedicazione erogati dagli esercizi commerciali è stata pari a 249,7 milioni di euro, in riduzione (3,7%) rispetto all'anno precedente. La spesa pro capite più elevata è stata registrata in Sardegna (6,50 euro) e in Emilia Romagna (5,80 euro), mentre nella PA di Bolzano e in Sicilia si osservano i valori meno elevati, (rispettivamente 0,50 e 2,70 euro). Non si registrano particolari differenze di spesa tra le aree geografiche, con valori compresi tra 4,10 euro pro capite al Centro-Sud e 4,30 euro al Nord. I primi tre farmaci maggiormente erogati dagli esercizi commerciali in termini di spesa sono ibuprofene (0,28 euro pro capite), diclofenac (0,27 euro) e paracetamolo (0,25 euro) che rappresentano il 20% circa della spesa totale (Tabelle 2.6.9a e 2.6.9b).

Figura 2.6.1. Andamento della spesa farmaceutica territoriale nel periodo 2012-2020 per i farmaci di classe C con ricetta: effetto consumi, prezzi e mix

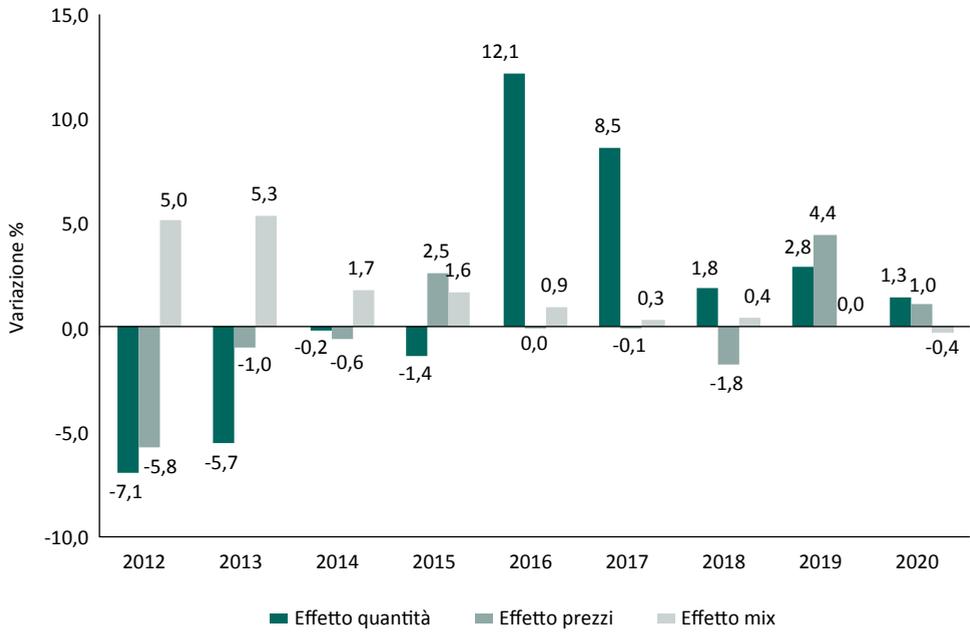


Tabella 2.6.1. Prime 20 categorie terapeutiche di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2020

ATC I	Sottogruppo	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Spesa (milioni)	%*	Δ % 20-19
N	Derivati benzodiazepinici (ansiolitici)	28,0	9,4	401,0	12,3	9,5
N	Anilidi	7,2	24,1	294,2	9,0	49,0
G	Farmaci usati nella disfunzione erettile	1,9	5,6	212,9	6,5	-7,9
G	Associazioni fisse estro-progestiniche	20,1	2,6	208,9	6,4	2,9
N	Derivati benzodiazepinici	21,4	8,1	140,6	4,3	7,6
D	Corticosteroidi attivi, associazioni con antibiotici	4,6	2,2	88,5	2,7	3,9
N	Analoghi delle benzodiazepine	5,6	12,0	69,3	2,1	14,4
S	Corticosteroidi antimicrobici in associazione	2,9	-12,1	65,7	2,0	-11,1
R	Corticosteroidi	4,7	-2,1	65,4	2,0	-0,6
A	Lassativi ad azione osmotica	2,0	11,1	64,7	2,0	9,8
M	Altri miorilassanti ad azione centrale	1,1	0,0	60,1	1,8	-3,4
N	Altri psicostimolanti e nootropi	1,2	0,0	55,4	1,7	0,2
R	Mucolitici	4,8	-15,8	51,9	1,6	-15,3
N	Preparati antivertigine	2,8	3,7	50,2	1,5	4,6
B	Eparinici	2,2	10,0	49,5	1,5	9,5
M	Altri miorilassanti ad azione periferica	0,0	-	42,7	1,3	9,2
M	Bifosfonati	0,0	-	42,7	1,3	-9,5
G	Preparati sequenziali estro-progestinici	3,5	2,9	42,0	1,3	7,7
N	Benzamidi	0,3	0,0	38,7	1,2	9,0
J	Vaccini pneumococcici	0,0	-	35,8	1,1	>100

*Calcolata sul totale della spesa

Tabella 2.6.2. Primi 20 principi attivi di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2020

ATC I	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Spesa (milioni)	%*	Δ % 20-19
N	paracetamolo	6,9	25,5	285,4	8,7	51,8
N	alprazolam	10,5	12,9	132,8	4,1	13,7
N	lorazepam	10,8	8,0	120,3	3,7	9,2
G	tadalafil	1,0	11,1	102,9	3,1	-6,2
G	sildenafil	0,7	0,0	84,6	2,6	-8,4
D	gentamicina/betametasona	4,0	2,6	74,5	2,3	3,5
G	drosipirone/etinilestradiolo	5,7	-1,7	69,4	2,1	-1,4
N	zolpidem	5,4	12,5	66,6	2,0	14,8
N	lormetazepam	15,3	9,3	63,9	2,0	9,8
N	bromazepam	1,5	7,1	51,1	1,6	2,0
N	delorazepam	2,6	13,0	47,5	1,5	11,2
A	macrogol 3350/sodio cloruro/sodio bicarbonato/potassio cloruro	1,7	13,3	45,2	1,4	14,7
N	triazolam	3,8	8,6	44,5	1,4	8,3
R	acetilcisteina	4,0	-13,0	43,3	1,3	-13,1
M	tossina botulinica di <i>Clostridium botulinum</i> tipo A	0,0	-	42,7	1,3	9,2
M	tiocolchicoside	0,5	-16,7	40,7	1,2	-4,0
G	dienogest/etinilestradiolo	3,6	16,1	39,8	1,2	15,0
N	levoacetilcarnitina	0,8	0,0	39,7	1,2	-0,5
N	betaistina	2,2	4,8	36,2	1,1	5,5
G	dienogest/estradiolo	2,6	13,0	35,7	1,1	10,9

*Calcolata sul totale della spesa

Tabella 2.6.3. Prime 20 categorie terapeutiche di automedicazione (SOP e OTC) a maggiore spesa nel 2020

ATC I	Sottogruppo	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Spesa (milioni)	%*	Δ % 20-19
M	Derivati dell'acido propionico	5,1	0,0	215,4	10,1	-1,5
M	Antinfiammatori non steroidei per uso topico	14,5	0,7	183,5	8,6	-23,5
N	Anilidi	4,0	-4,8	156,2	7,3	-10,9
A	Altre sostanze per il trattamento orale locale	4,8	-4,0	106,5	5,0	-3,4
A	Microorganismi antidiarroici	2,3	-14,8	104,3	4,9	-25,6
R	Mucolitici	3,5	-23,9	75,7	3,5	-39,2
C	Bioflavonoidi	4,1	5,1	73,2	3,4	3,7
D	Derivati imidazolici e triazolici	3,0	3,4	63,8	3,0	5,3
N	Acido salicilico e derivati	1,3	0,0	53,9	2,5	-1,3
R	Simpaticomimetici, non associati	8,8	-10,2	49,2	2,3	-29,8
A	Clismi	1,9	5,6	46,7	2,2	6,1
G	Derivati imidazolici	1,4	7,7	45,6	2,1	6,8
R	Antisettili	1,0	0,0	43,9	2,1	5,3
A	Lassativi da contatto	3,9	-4,9	40,0	1,9	-1,7
S	Simpaticomimetici impiegati come decongestionanti	7,9	11,3	38,5	1,8	8,8
C	Corticosteroidi	1,9	0,0	30,9	1,4	5,8
A	Lassativi ad azione osmotica	2,8	0,0	30,4	1,4	-2,9
A	Antipropulsivi	0,3	-25,0	30,0	1,4	-18,5
R	Simpaticomimetici	0,3	0,0	26,1	1,2	-19,7
R	Altri sedativi della tosse	1,3	-18,8	25,3	1,2	-18,9

*Calcolata sul totale della spesa

Tabella 2.6.4. Primi 20 principi attivi di automedicazione (SOP e OTC) a maggiore spesa nel 2020: confronto 2019-2020

ATC I	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Spesa (milioni)	Δ % 20-19	%*	% SOP	% OTC
M	diclofenac (M02AA15)	11,9	-0,8	135,0	-30,1	6,3	6,5	93,5
M	ibuprofene (M01AE01)	2,3	-4,2	133,1	-4,6	6,2	15,3	84,7
N	paracetamolo	2,7	8,0	108,4	1,6	5,1	93,5	6,5
A	flurbiprofene	3,3	-10,8	74,3	-9,2	3,5	0,0	100,0
A	probiotico	1,8	-18,2	72,8	-27,9	3,4	0,0	100,0
C	diosmina/esperidina	3,2	3,2	59,5	3,8	2,8	100,0	0,0
M	ketoprofene	1,1	0,0	47,4	-3,3	2,2	0,0	100,0
N	acido acetilsalicilico/acido ascorbico	1,1	-8,3	44,9	-2,6	2,1	0,0	100,0
R	nafazolina (R01AA08)	6,1	-10,3	33,4	-7,0	1,6	0,0	100,0
A	loperamide	0,3	-25,0	29,7	-18,2	1,4	18,2	81,8
R	carbocisteina	1,7	-19,0	27,3	-24,0	1,3	7,6	92,4
A	glicerolo (A06AG04)	1,5	7,1	25,5	12,8	1,2	0,0	100,0
M	diclofenac (M01AB05)	0,5	25,0	24,5	25,0	1,1	0,0	100,0
A	glicerolo (A06AX01)	3,9	2,6	24,0	7,1	1,1	2,4	97,6
M	ibuprofene (M02AA13)	1,7	0,0	22,6	9,7	1,1	8,6	91,4
N	paracetamolo/acido ascorbico/fenilefrina	0,4	-33,3	21,1	-26,5	1,0	0,0	100,0
S	nafazolina (S01GA01)	5,5	17,0	20,4	15,3	1,0	0,0	100,0
M	naproxene	0,8	14,3	19,9	7,0	0,9	1,6	98,4
G	clotrimazolo/metronidazolo	0,7	16,7	19,9	22,8	0,9	100,0	0,0
D	tioconazolo	0,4	0,0	19,8	11,9	0,9	0,0	100,0

*Calcolata sul totale della spesa

Tabella 2.6.5. Prescrizione farmaceutica territoriale 2020 per i farmaci di classe C con ricetta e automedicazione (Tabella) e scostamento % della spesa lorda dalla media nazionale (Figura)

Regione	Classe C con ricetta				Automedicazione (SOP e OTC)			
	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Piemonte	57,30	2,9	219,7	-0,4	38,70	-8,3	138,0	6,5
Valle d'Aosta	54,00	-2,7	242,6	-5,7	44,20	-13,7	137,9	-6,7
Lombardia	58,30	6,0	208,5	-1,9	39,80	-10,2	127,2	-1,9
PA Bolzano	37,70	-6,7	141,6	-5,6	39,10	-18,5	118,9	-11,5
PA Trento	43,00	-4,4	169,6	-4,2	39,50	-14,3	125,4	-6,0
Veneto	49,90	-2,9	193,8	-3,1	38,20	-13,0	121,8	-5,4
Friuli VG	45,20	-0,9	177,2	-1,7	35,80	-11,2	116,3	-4,4
Liguria	67,40	-2,2	271,7	-0,7	44,30	-12,3	152,1	-3,7
Emilia R.	52,90	-0,9	200,6	-2,0	37,00	-11,9	121,2	-2,1
Toscana	55,30	3,4	227,6	-1,0	38,70	-8,7	129,9	-0,3
Umbria	44,60	41,1	152,8	45,9	28,30	14,6	91,3	27,0
Marche	44,60	38,5	163,6	44,3	29,90	13,7	98,8	24,9
Lazio	58,00	2,7	195,2	-0,8	37,80	-15,2	126,9	-6,3
Abruzzo	46,20	-2,3	153,4	-2,4	31,00	-14,1	102,4	-4,0
Molise	40,90	2,5	153,2	-2,5	25,40	-11,5	85,4	-2,7
Campania	72,30	31,0	207,9	12,7	37,80	-4,1	130,1	7,5
Puglia	47,20	-0,2	165,6	-2,5	30,10	-12,8	110,9	11,7
Basilicata	40,20	-1,2	147,4	-4,5	24,30	-13,2	80,1	-2,1
Calabria	48,10	8,6	195,7	6,2	27,90	-11,4	92,3	-1,2
Sicilia	49,50	24,1	164,2	22,0	26,70	-12,7	89,8	-2,8
Sardegna	51,90	-2,3	213,2	-5,1	28,90	-17,2	90,4	-9,1
Italia	54,80	7,0	197,1	2,0	35,80	-10,5	119,3	-0,1
Nord	55,10	1,7	207,1	-1,8	39,00	-11,0	127,9	-1,7
Centro	54,40	7,7	198,3	4,6	36,30	-9,3	121,5	-0,1
Sud ed Isole	54,60	14,9	182,0	7,2	30,90	-10,2	105,6	2,8

*Sono inclusi i farmaci classificati in C-Non Negoziata

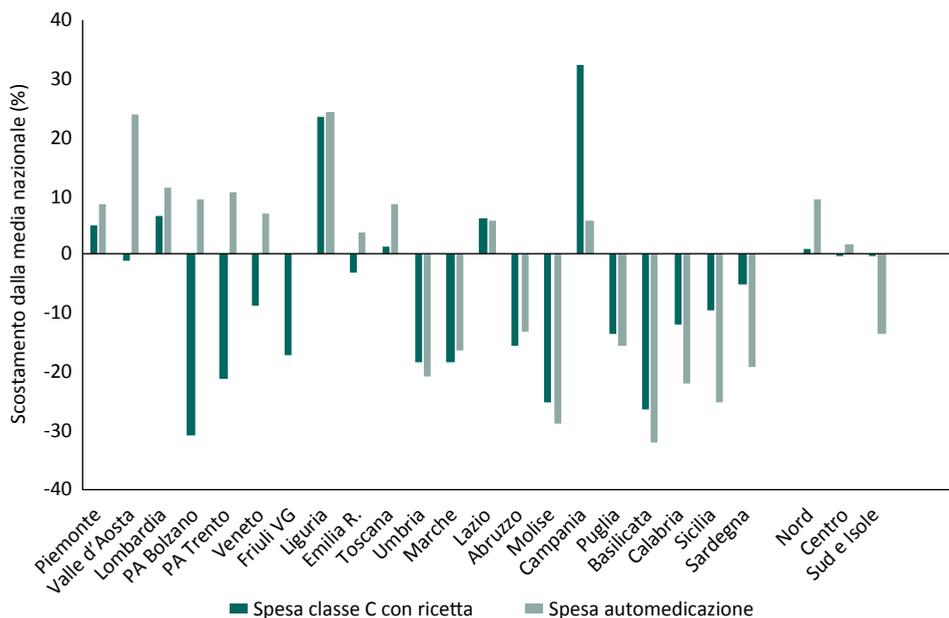


Tabella 2.6.6. Spesa e consumo 2020 per i farmaci di classe A acquistati privatamente dal cittadino (Tabella) e scostamento % della spesa lorda dalla media nazionale (Figura)

Regioni	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Piemonte	34,70	-30,5	206,7	6,7
Valle d'Aosta	39,50	54,3	176,8	-10,3
Lombardia	28,70	-2,4	216,8	4,1
PA Bolzano	20,60	9,6	136,3	3,0
PA Trento	11,40	-1,7	73,9	3,6
Veneto	23,70	-10,2	188,3	0,5
Friuli VG	25,50	-44,6	153,5	28,9
Liguria	34,40	9,9	268,4	11,8
Emilia R.	18,10	1,1	118,4	18,0
Toscana	21,60	9,1	169,8	32,4
Umbria	5,20	>100	33,9	>100
Marche	12,60	55,6	50,3	>100
Lazio	22,10	-0,9	144,5	8,8
Abruzzo	28,30	79,1	106,5	15,3
Molise	17,70	-21,0	110,5	-2,8
Campania	32,60	42,4	225,2	39,4
Puglia	20,50	-42,6	124,8	1,7
Basilicata	17,30	2,4	116,9	-1,3
Calabria	17,70	30,1	125,1	58,8
Sicilia	17,30	>100	133,7	>100
Sardegna	12,50	-26,5	80,4	-23,0
Italia	23,90	-2,4	164,8	17,1
Nord	26,90	-12,1	190,1	6,4
Centro	19,40	7,2	132,0	22,7
Sud ed Isole	22,40	13,7	148,5	39,2

*Sono inclusi i farmaci classificati in C-Non Negoziata

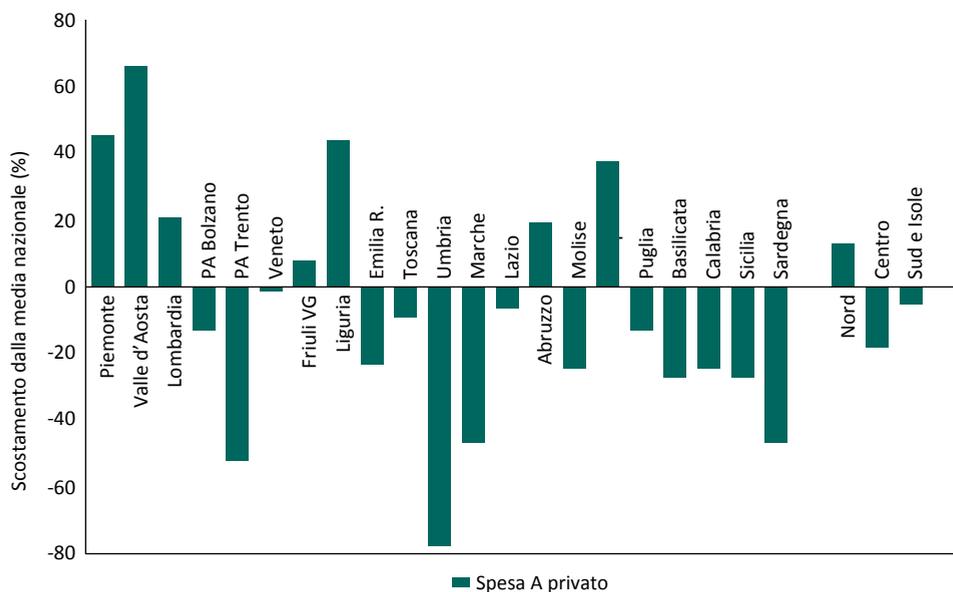


Tabella 2.6.7. Primi 20 principi attivi di classe A acquistati privatamente dal cittadino in ordine decrescente di spesa nel 2020

ATC I	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Δ% 20-19	Spesa (milioni)	Δ% 20-19	%*	% acquisto privato**
A	colecalfiferolo	4,5	>100	61,2	>100	4,3	23,2
A	pantoprazolo	5,4	17,4	52,2	7,0	3,7	16,7
M	ketoprofene	8,2	0,0	47,3	0,2	3,3	74,2
J	amoxicillina/acido clavulanico	1,5	-6,3	45,7	-7,5	3,2	25,5
A	esomeprazolo	3,5	34,6	34,2	27,1	2,4	20,6
A	lansoprazolo	3,3	17,9	33,0	10,7	2,3	18,7
A	omeprazolo	4,1	20,6	32,5	13,2	2,3	18,8
M	ibuprofene	2,8	0,0	26,2	2,3	1,8	62,9
B	acido acetilsalicilico	15,9	24,2	25,9	23,3	1,8	26,9
M	diclofenac	2,7	12,5	24,0	15,4	1,7	41,1
R	cetirizina	3,0	20,0	19,2	18,5	1,3	52,9
H	levotiroxina	8,2	22,4	18,8	22,1	1,3	21,8
R	beclometasone	0,8	0,0	17,9	-5,8	1,3	36,3
H	betametasona	2,0	5,3	17,8	6,6	1,2	51,6
C	rosuvastatina	2,9	16,0	17,1	17,1	1,2	17,5
C	omega 3	0,6	20,0	16,4	15,5	1,2	12,5
B	enoxaparina	0,3	0,0	15,6	14,7	1,1	7,1
J	fosfomicina	0,1	0,0	14,9	6,4	1,0	24,7
J	azitromicina	0,4	33,3	14,3	57,1	1,0	24,1
C	ramipril	6,9	27,8	13,9	28,7	1,0	10,3

*Calcolata sul totale della spesa dei farmaci di classe A acquistati privatamente dal cittadino

**Calcolata sul totale della spesa (convenzionata, acquisto privato e acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche) del principio attivo

Tabella 2.6.8. Ripartizione dei consumi dei farmaci di classe A acquistati privatamente dal cittadino per fascia di prezzo nel 2020

Regioni	<2 € %	≥2 <3 € %	≥3 <6 € %	≥6 <10 € %	≥10 <30 € %	≥30 € %
Piemonte	8,7	11,7	32,3	29,5	14,2	3,6
Valle d'Aosta	10,1	20,8	28,2	21,8	13,7	5,5
Lombardia	11,4	20,7	31,2	23,1	12,1	1,5
PA Bolzano	8,0	17,9	34,6	23,9	13,3	2,3
PA Trento	12,6	10,3	33,8	27,3	14,8	1,2
Veneto	12,2	21,4	32,5	20,8	11,8	1,4
Friuli VG	6,5	9,3	33,8	31,3	16,5	2,6
Liguria	11,7	19,5	31,9	23,0	12,9	1,0
Emilia R.	9,7	11,1	38,0	25,4	14,4	1,5
Toscana	11,4	16,8	36,5	22,7	11,8	0,9
Umbria	17,6	7,1	41,9	22,7	10,1	0,5
Marche	15,7	5,4	33,9	25,5	13,8	5,7
Lazio	11,0	16,4	34,0	23,2	13,9	1,6
Abruzzo	12,8	13,3	34,0	22,7	11,9	5,2
Molise	9,3	14,7	36,1	25,5	13,1	1,3
Campania	12,4	23,8	32,2	19,6	9,8	2,2
Puglia	12,8	15,0	35,3	21,9	12,6	2,3
Basilicata	10,1	21,0	34,4	21,8	11,3	1,3
Calabria	10,1	26,0	37,4	17,8	7,5	1,1
Sicilia	11,0	25,5	34,8	20,4	7,8	0,6
Sardegna	16,0	14,7	33,3	21,4	12,9	1,6
Italia	11,3	18,6	33,4	22,9	12,0	1,8
Nord	10,7	17,6	32,5	24,4	12,9	1,9
Centro	11,6	15,7	35,1	23,1	13,0	1,5
Sud e Isole	12,1	21,7	34,0	20,4	9,9	1,8

Tabella 2.6.9a. Spesa e consumo dei farmaci di automedicazione erogati dagli esercizi commerciali per regione nell'anno 2020 e scostamento % dalla media nazionale (Tabella e Figura)

Regione	Spesa (milioni)	Δ % 20-19	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die
Piemonte	19,3	-1,6	4,30	14,2
Valle d'Aosta	0,6	12,6	5,00	14,8
Lombardia	42,0	9,9	4,20	13,7
PA Bolzano	0,3	-2,7	0,50	1,5
PA Trento	1,5	-21,9	2,80	8,6
Veneto	17,8	-11,0	3,60	11,5
Friuli VG	3,9	10,5	3,10	9,9
Liguria	8,4	-17,4	5,00	18,1
Emilia R.	26,6	-13,8	5,80	20,2
Toscana	21,8	16,5	5,60	18,3
Umbria	3,7	-3,8	4,10	14,4
Marche	6,5	-13,7	4,20	14,7
Lazio	17,0	-13,9	3,00	10,4
Abruzzo	6,3	-19,8	4,80	16,1
Molise	1,0	-15,5	3,20	11,0
Campania	21,8	35,9	4,10	14,5
Puglia	16,5	-12,0	4,20	14,5
Basilicata	3,1	-8,2	5,60	18,2
Calabria	8,4	-12,8	4,50	14,8
Sicilia	12,5	-8,2	2,70	10,3
Sardegna	10,8	-23,1	6,50	20,2
Italia	249,7	-3,7	4,20	14,1
Nord	120,4	-3,8	4,30	14,3
Centro	49,1	-1,7	4,10	13,8
Sud ed Isole	80,3	-4,8	4,10	14,2

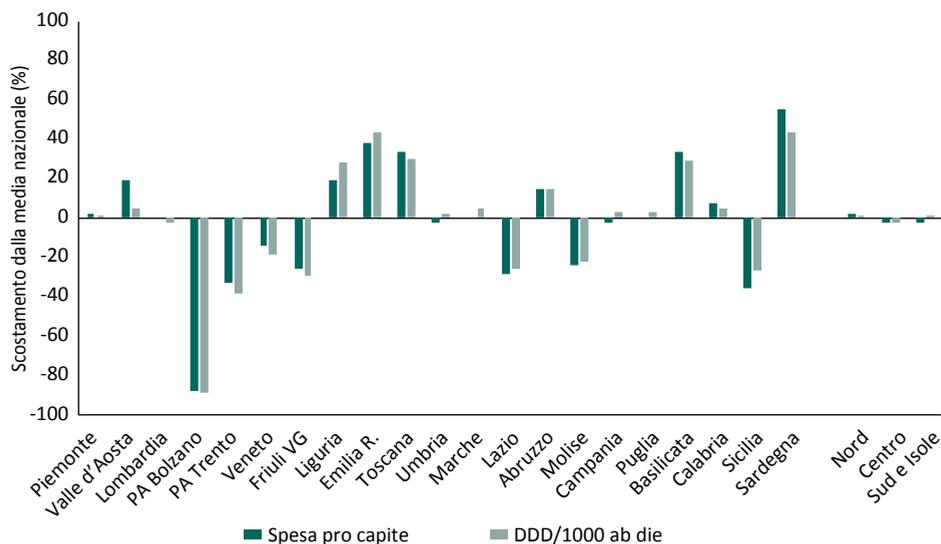


Tabella 2.6.9b. Primi 20 principi attivi di automedicazione erogati dagli esercizi commerciali in ordine decrescente di spesa nel 2020

ATC	Principi attivi	Spesa pro capite	Δ % 20-19	Inc. %	% cum.	DDD/1000 ab die
M	ibuprofene	0,28	-5,2	6,8	6,8	0,3
M	diclofenac (M02AA15)	0,27	-28,4	6,5	13,3	1,4
N	paracetamolo	0,25	8,1	5,9	19,2	0,5
A	flurbiprofene	0,15	-19,0	3,5	22,7	0,4
M	ketoprofene	0,14	3,4	3,5	26,2	0,2
C	diosmina/esperidina	0,13	32,1	3,2	29,3	0,4
A	probiotico	0,12	-39,4	2,9	32,2	0,2
R	nafazolina	0,12	-22,5	2,8	35,0	1,3
A	glicerolo (A06AG04)	0,09	-37,0	2,1	37,1	0,3
N	acido acetilsalicilico/acido ascorbico	0,09	9,8	2,1	39,2	0,1
A	glicerolo (A06AX01)	0,07	-51,2	1,6	40,8	0,7
D	escina/l-tiroxina	0,06	-	1,4	42,3	0,1
M	diclofenac (M01AB05)	0,05	-86,3	1,2	43,5	0,1
A	bisacodile	0,05	0,7	1,2	44,7	0,2
A	loperamide	0,05	-20,2	1,1	45,8	0,0
R	diclorofenilcarbinolo/ amilmetacresolo/acido ascorbico	0,04	12,0	1,1	46,9	0,0
N	paracetamolo/acido ascorbico/ fenilefrina	0,04	-14,3	1,0	47,9	0,0
N	nicotina	0,04	5,8	1,0	48,9	0,0
A	magnesio idrossido/algeldrato/ dimeticone	0,04	-	1,0	49,9	0,0
M	naproxene	0,04	1,1	1,0	50,9	0,1

2.6.10 Benzodiazepine

Tra i farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici, le benzodiazepine e i loro derivati, cosiddetti "ipnotici non benzodiazepinici" o "Z compounds", rappresentano sicuramente una tra le categorie maggiormente utilizzate, in parte anche grazie a un profilo farmacocinetico e farmacodinamico favorevole. Le benzodiazepine, infatti, sono caratterizzate da diversi profili farmacocinetici basati sull'emivita della molecola e, per tali ragioni, vengono classificate in: benzodiazepine a breve durata d'azione, ad azione intermedia e a lunga durata d'azione. Tutte le molecole benzodiazepiniche hanno come meccanismo d'azione una modulazione allosterica del recettore GABA_A, su un sito distinto da quello a cui si lega il neurotrasmettitore, che ne aumenta la frequenza di apertura. In questo modo si amplificano le proprietà sedative, ipnotiche e ansiolitiche, così come quelle miorilassanti e anticonvulsivanti. Proprio tali caratteristiche hanno reso questi farmaci tra i più utilizzati per il trattamento di breve durata dell'ansia e dell'insonnia, ma anche di convulsioni, spasmi muscolari e astinenza da alcol, e hanno reso alcune di queste molecole adatte come preanestetici e farmaci intraoperatori. Gli ipnotici non benzodiazepinici, di più recente introduzione, interagiscono in modo simile con il recettore postsinaptico GABA_A e trovano impiego nel trattamento dell'insonnia grazie alla rapida insorgenza dell'effetto e alla breve durata d'azione.

Dalla letteratura internazionale emerge un atteggiamento critico nei confronti dell'appropriatezza d'uso di questi farmaci, che riguarda in particolare l'utilizzo di dosaggi non terapeutici, le prescrizioni per tempi non adeguati ed eccessivamente lunghi (soprattutto in particolari soggetti, come gli anziani), l'utilizzo autoterapico, l'assenza di monitoraggio, ecc. Tutto ciò deve essere messo in relazione con il fatto che, sebbene queste molecole siano caratterizzate da un buon profilo di rischio-beneficio, esse possono comunque causare effetti indesiderati che, associati al rischio di dipendenza, devono essere monitorati e riconosciuti nel paziente, specialmente in quello anziano. L'età avanzata, infatti, influenza sia la farmacocinetica che la farmacodinamica, aumentando il rischio di eventi avversi.

Negli ultimi anni si è assistito in Italia, come in molti altri Paesi, ad un crescente utilizzo di farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici, soprattutto di tipo benzodiazepinico, che ha stimolato un forte dibattito in merito a un uso più razionale. Il Rapporto OsMed del 2019 ha messo in luce come le benzodiazepine, così come gli ipnotici non benzodiazepinici, siano tra i farmaci di classe C maggiormente acquistati dai cittadini e come siano caratterizzati da un'eterogeneità nei consumi a livello regionale. L'incremento nell'utilizzo è dovuto ad una serie di cause di varia natura, tra cui l'aumento delle patologie legate allo stress, l'abitudine e la convinzione di risolvere la problematica ricorrendo al trattamento con queste sostanze, ma anche ad un limitato controllo e ad un approfondimento non sempre adeguato della condizione del paziente da parte dei prescrittori.

Dati nazionali di spesa e di consumo

Il consumo territoriale delle benzodiazepine è passato dalle 47,4 DDD/1000 abitanti die nel 2014 alle 55,0 DDD nel 2020, con un incremento medio annuale del 2,5% e una variazione 2020-2019 del 9,3%. Nello stesso periodo, il costo medio per giornata di terapia si è mantenuto stabile con un valore che negli ultimi due anni è stato di 0,51 euro e che negli ansiolitici

raggiunge un valore più che doppio in confronto agli ipnotici (0,66 vs 0,30 euro) (Figura 2.6.10a e Tabella 2.6.10a).

Gli ansiolitici sono la categoria a maggior spesa con 6,72 euro pro capite e consumo 28,0 DDD; entrambi gli indicatori mostrano un aumento di circa il 10% in confronto all'anno precedente (Tabella 2.6.10a). Le maggiori variazioni, seppur con valori assoluti più bassi, si osservano per i sedativi (spesa: 1,16 euro pro capite e +14,6% rispetto al 2019; 5,6 DDD e +12,8%).

Alprazolam e lorazepam, con 2,23 e 2,02 euro pro capite, si confermano nel 2020 le sostanze a maggior spesa e tengono conto del 42% circa del valore totale delle benzodiazepine, in aumento rispetto al 2019 del 14,1% e 9,4% rispettivamente. Il maggiore incremento di spesa si osserva per il principio attivo zolpidem (+15,1%), che raggiunge il terzo posto con una spesa di 1,12 euro pro capite (Tabella 2.6.10a). Questo farmaco ad azione ipnotico-sedativa benzodiazepino-simile (della categoria dei cosiddetti "farmaci-Z") viene utilizzato prevalentemente nei soggetti ultrasessantacinquenni e, se assunto per periodi prolungati, può aumentare il rischio di dipendenza, di incidenti e di altri effetti negativi sulla salute.

Il lormetazepam è invece la molecola a maggior utilizzo nella popolazione con un valore di 15,3 DDD, e presenta, inoltre, il minore costo per giornata di terapia (0,19 euro), circa l'80% più basso di quello del delorazepam (0,85 euro), che a basse dosi riduce lo stato di ansia mentre ad alte favorisce il sonno.

A livello regionale si osserva una forte variabilità in termini di consumo, con la Liguria che registra un valore (86 DDD) tre volte superiore a quello della Basilicata (28,7 DDD), e con Marche e Umbria che fanno rilevare un incremento rispetto all'anno precedente del 67,5% e 58% (Tabella 2.6.10b). In generale vi è un gradiente di aumento del consumo dalle Regioni del Sud (+15%) rispetto a quelle del Nord (66,6 DDD).

Non vi sono sostanziali differenze per quanto riguarda invece il costo medio per giornata di terapia: Calabria, Puglia, Molise e Umbria hanno un valore superiore alla media nazionale e un minor utilizzo, mentre al contrario Friuli Venezia Giulia, Veneto, Piemonte e Liguria hanno un maggior consumo e un costo per DDD inferiore alla media (Figura 2.6.10c).

Profili prescrittivi nella Medicina Generale

I dati relativi ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da una rete di MMG, "validati" secondo una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati e distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale, che fa confluire verso Health Search-IQVIA Health LPD informazioni demografiche, diagnosi di patologia, prescrizione farmaceutica nonché prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità.

Le analisi si sono focalizzate sulla prevalenza d'uso di farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici nella popolazione in carico agli 800 MMG validati dal network HS.

Nel 2020 la prevalenza d'uso è risultata pari al 5,2% per gli ansiolitici, all'1,3% per gli ipnotici e allo 0,7% per i sedativi (Tabella 2.6.10c). Rispetto all'anno precedente è stabile l'andamento degli ipnotici e in leggero aumento quello dei sedativi (+0,7%), mentre è in netta diminuzione, circa il 4%, la prevalenza degli ansiolitici. In tutte le categorie considerate si osserva un marcato gradiente geografico di utilizzo crescente da Sud a Nord, con una riduzione, rispetto al 2019, degli ansiolitici al Sud (-10,7%), dei sedativi al Nord (-10%) e degli ipnotici al Centro (-8,3%) e al Nord (-5,3%).

Nelle donne la prevalenza d'uso è più che doppia rispetto agli uomini (8,9% vs 4,2%), con un decremento rispetto al 2019 del 5,9% per gli ipnotici e del 2,8% per gli ansiolitici. Negli uomini si nota una diminuzione per tutte le categorie, con particolare riguardo ai sedativi (-20%) e agli ipnotici (-12,5%).

Per le tre categorie vi è un andamento crescente nelle stime di prevalenza d'uso all'aumentare dell'età, in particolare a partire dai 66 anni, con un valore massimo nella popolazione ultraottantacinquenne pari al 13,1% per gli ansiolitici, al 4,4% per gli ipnotici e al 2,1% per i sedativi. Le benzodiazepine a durata d'azione breve, intermedia e lunga vanno utilizzate con cautela nella popolazione anziana poiché si associano a un aumentato rischio di deterioramento cognitivo, delirium, cadute e fratture. Inoltre, la durata della terapia con ansiolitici o ipnotici deve essere quanto possibile limitata, a causa del possibile svilupparsi di fenomeni di tolleranza e dipendenza, nonché, in caso di sospensione, di peggioramento delle condizioni alla base del trattamento per effetto rebound.

Figura 2.6.10a. Benzodiazepine, andamento temporale 2014-2020 del consumo territoriale e del costo medio DDD

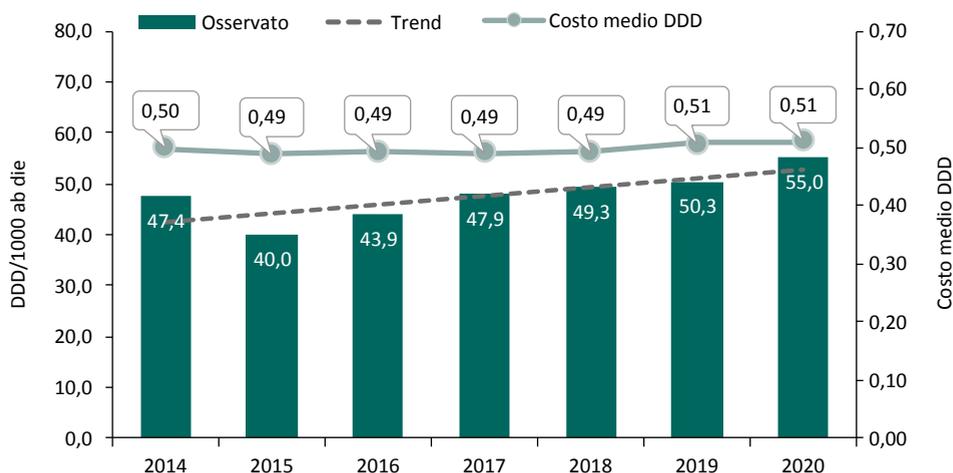
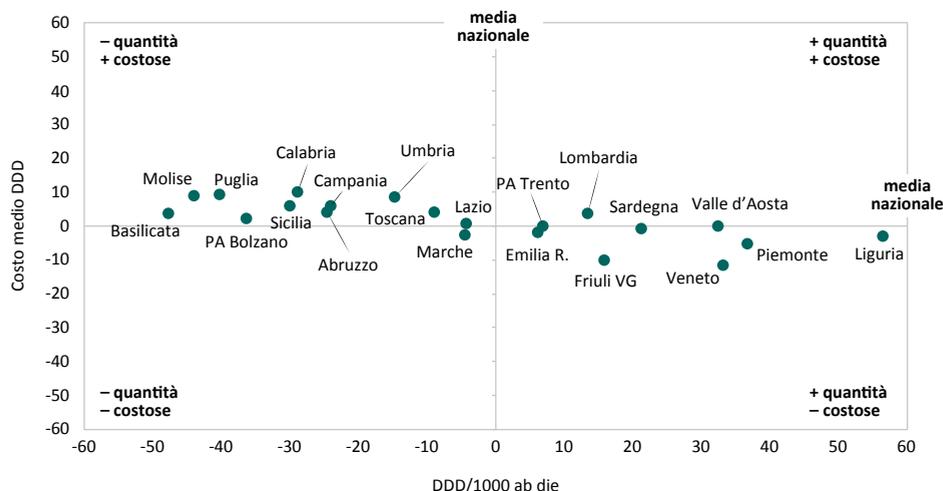


Tabella 2.6.10a. Benzodiazepine, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Ansiolitici	6,72	9,8	2,3	28,0	9,4	1,8	0,66	0,1
Ipnotici	2,36	7,9	2,7	21,4	8,2	2,4	0,30	-0,5
Sedativi	1,16	14,6	7,6	5,6	12,8	7,2	0,57	1,4
Benzodiazepine	10,24	9,9	2,9	55,0	9,3	2,5	0,51	0,3
alprazolam	2,23	14,1	5,6	10,5	12,6	4,5	0,58	1,1
lorazepam	2,02	9,4	0,5	10,8	8,0	0,1	0,51	1,0
zolpidem	1,12	15,1	8,1	5,4	13,2	7,6	0,57	1,5
lormetazepam	1,07	10,1	2,8	15,3	9,2	2,6	0,19	0,6
bromazepam	0,86	2,3	0,5	1,5	2,1	-0,2	1,58	-0,1
delorazepam	0,80	11,8	2,7	2,6	10,9	2,3	0,85	0,6
triazolam	0,75	8,5	3,8	3,7	7,9	3,0	0,54	0,3
diazepam	0,38	9,3	1,7	1,4	10,4	1,6	0,76	-1,2
brotizolam	0,32	3,2	1,4	1,5	3,0	0,9	0,60	-0,1
flurazepam	0,15	4,2	1,7	0,7	3,5	0,7	0,61	0,4

Tabella 2.6.10b. Benzodiazepine, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	67,6	54,5	66,8	66,6	70,2	69,8	75,1	7,6
Valle d'Aosta	68,7	53,9	66,6	67,3	72,5	73,4	72,7	-0,9
Lombardia	48,8	42,7	45,5	55,6	57,8	59,3	62,3	5,1
PA Bolzano	37,9	34,9	35,7	35,5	35,8	34,1	35,0	2,5
PA Trento	62,2	59,4	59,5	59,1	60,2	58,1	58,7	0,9
Veneto	61,8	57,1	56,0	69,9	68,8	71,0	73,2	3,0
Friuli VG	60,9	47,6	56,5	60,9	60,7	61,2	63,6	3,9
Liguria	82,3	63,7	75,8	74,9	79,1	79,5	86,0	8,2
Emilia R.	51,4	48,2	53,1	55,4	52,8	54,8	58,3	6,4
Toscana	45,6	40,6	42,3	44,8	48,3	46,9	50,0	6,6
Umbria	52,2	28,2	31,0	31,3	31,3	29,6	46,8	58,0
Marche	54,4	26,8	29,7	29,9	28,1	31,3	52,5	67,5
Lazio	42,9	33,4	36,2	41,0	45,1	49,2	52,6	6,9
Abruzzo	39,0	36,1	37,8	37,5	36,6	39,1	41,4	5,7
Molise	29,0	24,9	29,7	29,7	30,7	29,7	30,8	3,5
Campania	35,3	31,8	33,8	35,0	35,8	35,3	41,7	18,0
Puglia	28,2	25,0	27,0	27,0	28,7	30,6	32,8	7,2
Basilicata	22,6	20,7	26,3	26,5	27,2	27,5	28,7	4,4
Calabria	34,6	25,4	31,2	32,1	33,3	33,3	39,0	17,2
Sicilia	28,8	24,4	28,0	30,1	30,8	29,5	38,4	30,3
Sardegna	57,8	50,6	61,5	60,7	62,7	63,9	66,6	4,2
Italia	47,4	40,0	43,9	47,9	49,3	50,3	55,0	9,3
Nord	57,4	49,8	54,6	61,0	62,1	63,2	66,6	5,3
Centro	46,0	34,5	36,9	40,0	42,9	44,7	51,3	14,9
Sud e Isole	33,9	29,5	33,1	33,9	35,0	35,2	40,5	15,0

Figura 2.6.10b. Benzodiazepine, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)**Tabella 2.6.10c.** Prevalenza d'uso dei farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici: confronto 2020-2019

	Prevalenza (%)							
	Ansiolitici*	Δ % 20-19	Ipnotici**	Δ % 20-19	Sedativi***	Δ % 20-19	Sedativo-ipnotici e ansiolitici	Δ % 20-19
Area geografica								
Nord	6,7	-3,0	1,9	-5,3	1,0	-10,0	8,7	-3,45
Centro	6,4	-3,1	1,2	-8,3	1,0	0,0	7,9	-2,53
Sud	2,8	-10,7	0,5	0,0	0,3	0,0	3,4	-8,82
Analisi per genere								
Uomini	3,2	-6,3	0,8	-12,5	0,5	-20,0	4,2	-4,76
Donne	7,1	-2,8	1,7	-5,9	1,0	0,0	8,9	-3,37
Analisi per età								
≤45	1,7	-5,9	0,2	0,0	0,2	0,0	1,9	-10,53
46-65	5,0	-2,0	1,0	-10,0	0,7	0,0	6,1	-3,28
66-74	8,9	3,4	2,4	0,0	1,3	0,0	11,4	1,75
75-84	12,4	3,2	3,6	0,0	2,0	0,0	16,3	2,45
≥85	13,1	0,8	4,4	0,0	2,1	-4,8	17,8	0
Totale	5,2	-3,9	1,3	0,0	0,7	-14,3	6,6	-4,55

*N05BA, **N05CD, ***N05CF

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici: numero di pazienti in trattamento con farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici [numeratore], sul totale dei pazienti assistibili [denominatore]

Bibliografia di riferimento

Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr* 2015; 38:152-5.

Franchi C, Rossio R, Ardoino I, on behalf of REPOSI collaborators. Inappropriate prescription of benzodiazepines in acutely hospitalized older patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29(7):871-9.

Reeve E, Ong M, Wu A et al. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(8):927-35.

Waller DG, Sampson T. *Medical pharmacology and therapeutics*. 5° edition. Edinburgh: Elsevier, 2018.

2.6.11 Contraccettivi

A livello globale, 74 milioni di donne che vivono in Paesi a basso e medio reddito hanno gravidanze indesiderate ogni anno, in ragione di questo si stima ogni anno che vengano effettuati circa 25 milioni di aborti pericolosi con 47.000 morti materne. È chiaro, dunque, che le gravidanze indesiderate rimangono tuttora un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo. I moderni metodi di contraccezione hanno un ruolo fondamentale nella prevenzione delle gravidanze indesiderate e numerose evidenze mostrano che l'85% delle donne che hanno smesso di usare la contraccezione ha avuto una gravidanza durante il primo anno. Tuttavia, un recente studio condotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in 36 Paesi ha rilevato che i due terzi delle donne sessualmente attive che desideravano ritardare o limitare la gravidanza hanno smesso di usare la contraccezione per paura di effetti collaterali, problemi di salute e sottostima del rischio di concepimento, portando spesso a gravidanze non intenzionali (circa 1 su 4). Un altro problema emergente a livello globale è rappresentato dalle gravidanze negli adolescenti, spesso di età compresa tra 15 e 19 anni, comuni in tutti i Paesi del mondo e spesso dipendenti da fattori socioeconomici come, ad esempio, la mancanza di accesso ai metodi contraccettivi moderni. Negli ultimi 25 anni sono stati compiuti progressi sostanziali, anche se disomogenei nel mondo, nella riduzione dei livelli di gravidanza negli adolescenti, e la percentuale di accesso ai moderni trattamenti di contraccezione è aumentata dal 36% al 60% tra il 1995 e il 2020; tuttavia circa un'adolescente su quattro, che desidera evitare una gravidanza, attualmente non utilizza nessuno di questi metodi. Paesi dell'Asia meridionale, dell'Africa subsahariana e del Medio Oriente hanno osservato un costante aumento della domanda di accesso ai moderni sistemi di contraccezione, tuttavia, meno di una ragazza su due in queste regioni ha soddisfatto la propria richiesta, rispetto a tre su quattro in America Latina, Europa e Asia centrale, e rispetto a quasi nove su dieci in Nord America. A livello globale, sulla base dei dati dal 1995 al 2000 e dal 2015 al 2020, il tasso di natalità registrato nelle femmine adolescenti è diminuito da 60 a 43 nascite per 1000 ragazze, con differenze significative tra un Paese e l'altro. Ad esempio, il tasso in Asia meridionale nel 2015-2020 è di 26 ogni 1000 ragazze, mentre il tasso corrispondente nell'Africa subsahariana è di 104 ogni 1000. L'Italia non è un Paese con una lunga tradizione di pianificazione della gravidanza e ad oggi, rispetto ad altri Paesi europei, mostra i livelli più bassi di utilizzo della contraccezione moderna. Da un'indagine condotta dall'Istituto Superiore di Sanità sulla popolazione italiana nel periodo 2008-2011 per valutare l'approccio alla contraccezione nelle fasi postpartum, è emerso come il 73% delle donne intendesse utilizzare qualche metodo contraccettivo 3 mesi dopo il parto. Tuttavia, la prevalenza di donne che hanno effettivamente scelto un metodo efficace era pari al 65% e i metodi contraccettivi più frequentemente utilizzati erano di barriera (45-47%) e ormonali (25-28%). Tra gli obiettivi dell'indagine vi era la valutazione degli effetti di una consulenza medica adeguata sull'attuazione di metodi contraccettivi efficaci. I risultati hanno evidenziato che coloro che avevano ricevuto una consulenza dopo il parto avevano una probabilità circa tripla di utilizzare una contraccezione efficace, sottolineando quindi l'importanza di fornire migliori informazioni da parte dei clinici per supportare scelte consapevoli ed adeguate durante le varie fasi riproduttive della donna.

Dati nazionali di spesa e di consumo

Nel 2020 la spesa pro capite per i farmaci contraccettivi è stata di 23,82 euro con una crescita media annuale pari al 2,9%, e un aumento rispetto al 2019 di quasi il 5%. Le variazioni annue del costo medio per giornate di terapia mostrano, invece, lievi aumenti tra il 2014 e il 2020 assestandosi attorno a 0,49 euro (in aumento dell'1,4% rispetto al 2019) (Figura 2.6.11a e Tabella 2.6.11a). I consumi di questa categoria mostrano un andamento altalenante nel periodo tra il 2014 e il 2016 per poi aumentare progressivamente fino a raggiungere un valore di 133,2 DDD/1000 abitanti die nel 2020. Andando ad analizzare i sottogruppi, si osserva come i contraccettivi orali estroprogestinici di quarta generazione rappresentino circa il 46% dei consumi a fronte della spesa pro capite più elevata (12,72 euro) dell'intera categoria. Tutti i sottogruppi rilevano degli aumenti medi annui in termini di spesa e di consumi (CAGR 2014-2020) ad eccezione dei contraccettivi orali estroprogestinici di terza generazione (-6,1% di spesa e -6,9% di consumi) e, in misura minore, dei contraccettivi estroprogestinici transdermici (-0,4% di spesa e -1,1% di consumi). I contraccettivi intrauterini e quelli sistemici con impianto sottocutaneo sono gli unici a registrare contrazioni nella spesa e nei consumi rispetto al 2019, dell'11,2% e del 16,7% per spesa e dell'11,5% e del 16,9% per consumi. Relativamente al costo medio per giornata di terapia i contraccettivi orali di emergenza, con 23,19 euro, sono quelli che si discostano maggiormente dalla media della categoria (0,49 euro) oltre a registrare il maggiore aumento dell'intera categoria rispetto all'anno precedente (+1,6%). Analizzando nel dettaglio i principi attivi, invece, si rileva che l'associazione drospirenone/etinilestradiolo mantiene i valori più alti di spesa e di consumi attestandosi a 5,13 euro pro capite e a 25,2 DDD/1000 abitanti die, con minime variazioni rispetto al 2019, sebbene non sia il medicinale con il maggior costo medio per giornata di terapia (0,56 euro). Le associazioni che presentano il costo medio DDD maggiore, pari a 0,64 euro, sono dienogest/estradiolo ed etinilestradiolo/etonogestrel, che occupano il terzo e quarto posto rispettivamente in termini di spesa con 2,64 euro e 2,55 euro, mentre l'associazione gestodene/etinilestradiolo è quella che registra uno tra i consumi più alti (22 DDD/1000 abitanti die), nonostante una spesa pro capite contenuta (2,28 euro), principalmente attribuibile all'effetto del basso costo medio per giornata di terapia (0,28 euro).

A livello nazionale i consumi di questi farmaci sono aumentati di quasi il 3% rispetto al 2019 con differenze tra le macroaree geografiche: si registra infatti una lieve diminuzione al Nord (-0,4%), mentre al Centro e al Sud e Isole si rilevano aumenti più marcati (rispettivamente +6,9% e +7,4%) (Tabella 2.6.11b). Nel dettaglio, però, sono le aree del Nord a registrare i consumi maggiori con 175,8 DDD/1000 abitanti die, superiori rispetto alla media nazionale (133,2 DDD/1000 abitanti die), mentre nel Centro e nel Sud e Isole si registrano consumi inferiori alla media nazionale (124,5 DDD/1000 abitanti die e 83,4 DDD/1000 abitanti die). La Valle d'Aosta e la Sardegna sono le Regioni in cui si rilevano i consumi maggiori (rispettivamente 219,8 e 273,1 DDD), mentre i valori più bassi si registrano in Campania (55,1 DDD). Come si evidenzia nella Figura 2.6.11b vi sono ampie variazioni dal punto di vista dei livelli di consumo. Regioni del Centro e del Sud quali Lazio, Umbria, Marche, Abruzzo, Puglia, Molise e Campania riportano consumi più bassi rispetto alla media nazionale, ma tendenzialmente più costosi; la Basilicata è l'unica Regione con consumi e costi per DDD più bassi. Mentre la PA di Bolzano e il Piemonte, pur riportando alti consumi, registrano l'acquisto di farmaci meno costosi (Figura 2.6.11b).

Tutti gli indicatori presentati in questa sezione sono calcolati sulla popolazione femminile fertile (12-50 anni)

Figura 2.6.11a. Contraccettivi, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio DDD

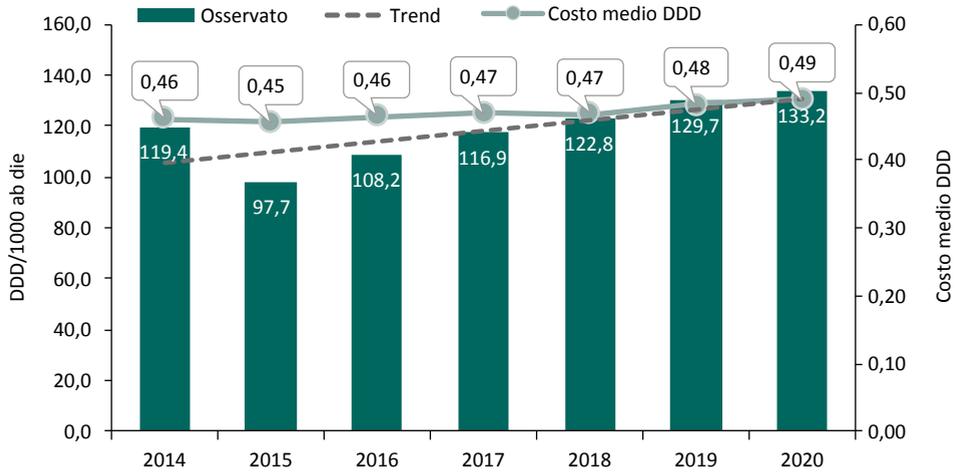


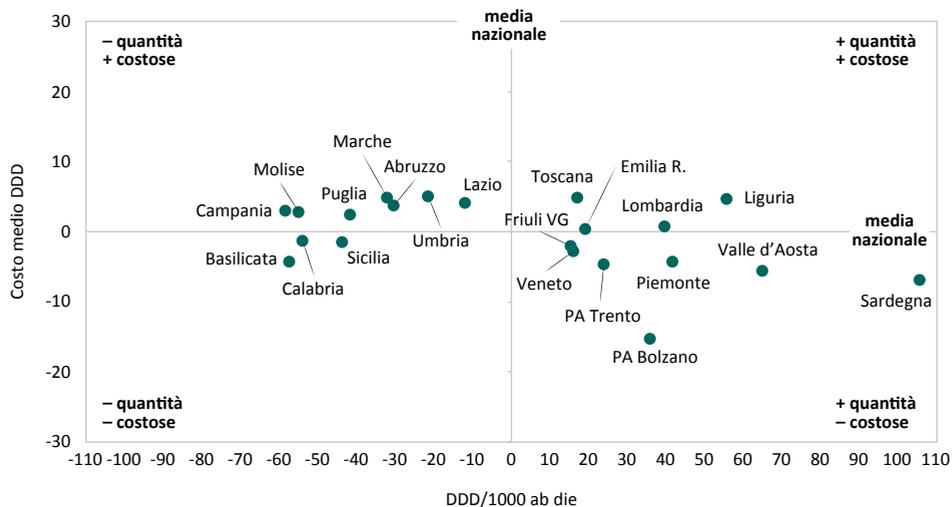
Tabella 2.6.11a. Contraccettivi, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Contraccettivi orali estrogenici di quarta generazione	12,72	7,2	3,5	61,7	6,8	3,6	0,56	0,1
Contraccettivi orali estrogenici di terza generazione	3,00	-0,4	-6,1	26,5	-1,8	-6,9	0,31	1,2
Contraccettivi intravaginali	2,55	0,8	4,2	10,8	2,6	5,4	0,64	-2,0
Contraccettivi orali estrogenici di seconda generazione	2,18	3,4	6,8	12,8	4,0	6,2	0,46	-0,9
Contraccettivi orali progestinici	1,21	9,4	11,3	7,7	10,0	13,5	0,43	-0,8
Contraccettivi orali di emergenza	0,97	5,5	19,4	0,1	3,5	12,8	23,19	1,6
Contraccettivi estrogenici transdermici	0,65	0,6	-0,4	3,0	0,2	-1,1	0,60	0,2
Contraccettivi intrauterini	0,51	-11,2	12,5	10,0	-11,5	12,4	0,14	0,0
Contraccettivi sistemici - impianto sottocutaneo	0,03	-16,7	14,3	0,5	-16,9	14,3	0,18	0,0
Contraccettivi	23,82	4,5	2,9	133,2	2,7	1,8	0,49	1,4
drosipirenone/etinilestradiolo	5,13	0,0	-5,3	25,2	-0,2	-5,0	0,56	0,0
dienogest/etinilestradiolo	2,94	16,5	28,7	15,9	16,7	28,7	0,50	-0,5
dienogest/estradiolo	2,64	12,6	12,2	11,3	11,0	11,9	0,64	1,2
etinilestradiolo/etonogestrel	2,55	0,8	4,2	10,8	2,6	5,4	0,64	-2,0
gestodene/etinilestradiolo	2,28	-2,8	-6,4	22,0	-3,0	-6,9	0,28	0,0
levonorgestrel/etinilestradiolo	2,18	3,4	6,8	12,8	4,0	6,2	0,46	-0,9
estradiolo/nomegestrolo	1,56	10,2	13,9	6,9	9,5	12,9	0,62	0,4
desogestrel	1,20	8,6	11,2	7,7	9,4	13,4	0,43	-1,0
levonorgestrel	0,94	-7,6	8,8	10,1	-11,4	12,4	0,25	4,1
etinilestradiolo/norelgestromina	0,65	0,6	-0,4	3,0	0,2	-1,1	0,60	0,2

Tabella 2.6.11b. Contraccettivi, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	$\Delta\%$ 20-19
Piemonte	173,6	133,2	165,6	169,0	180,3	186,5	188,7	1,2
Valle d'Aosta	204,1	157,7	205,6	216,6	216,1	211,5	219,8	3,9
Lombardia	143,6	118,8	129,8	160,4	177,4	187,1	186,1	-0,5
PA Bolzano	223,1	216,0	206,8	197,4	197,3	189,0	181,1	-4,2
PA Trento	153,3	152,3	148,9	154,1	163,4	169,3	164,7	-2,7
Veneto	128,6	116,8	112,9	143,8	150,2	157,6	154,7	-1,8
Friuli VG	140,1	107,1	127,4	141,6	148,1	150,1	153,4	2,2
Liguria	192,3	142,6	180,6	184,3	192,6	203,0	207,3	2,1
Emilia R.	144,9	133,8	147,1	158,0	151,0	160,0	158,7	-0,8
Toscana	138,6	120,9	124,4	135,4	149,4	154,3	156,0	1,1
Umbria	119,9	61,5	65,1	63,6	64,5	66,4	104,3	57,0
Marche	110,9	52,8	52,8	48,6	45,8	57,2	90,1	57,6
Lazio	101,3	73,4	76,0	88,9	101,6	115,6	117,0	1,2
Abruzzo	95,6	88,1	89,1	86,8	83,0	92,1	92,4	0,3
Molise	71,1	52,8	61,5	60,1	58,1	58,4	59,7	2,2
Campania	61,7	52,2	68,8	51,3	48,2	50,6	55,1	9,0
Puglia	78,0	67,5	67,9	67,1	70,3	76,9	77,5	0,7
Basilicata	49,1	44,0	56,1	55,4	55,7	57,4	56,6	-1,3
Calabria	66,2	44,3	57,2	55,1	55,5	57,2	61,2	6,9
Sicilia	67,0	52,4	58,4	60,4	59,3	58,8	74,9	27,4
Sardegna	263,2	222,9	266,2	265,1	266,9	273,1	273,6	0,2
Italia	119,4	97,7	108,2	116,9	122,8	129,7	133,2	2,7
Nord	150,2	126,6	139,9	159,7	168,6	176,4	175,8	-0,4
Centro	115,0	84,2	86,8	96,0	106,4	116,5	124,5	6,9
Sud e Isole	83,7	69,3	80,6	75,3	74,6	77,6	83,4	7,4

Figura 2.6.11b. Contraccettivi, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Bibliografia di riferimento

Lauria L, Donati S, Spinelli A, Bonciani M, Grandolfo ME. The effect of contraceptive counselling in the pre and post-natal period on contraceptive use at three months after delivery among Italian and immigrant women. *Ann Ist Super Sanità* 2014; 50(1):54-61.

Chandra-Mouli V, Akwara E. Improving access to and use of contraception by adolescents: what progress has been made, what lessons have been learnt, and what are the implications for action? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2020; 66:107-18. Disponibile all'indirizzo <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.04.003>.

World Health Organization. High rates of unintended pregnancies linked to gaps in family planning services: New WHO study 25 October 2019. Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/news/item/25-10-2019-high-rates-of-unintended-pregnancies-linked-to-gaps-in-family-planning-services-new-who-study>

2.6.12 Farmaci per la disfunzione erettile

La disfunzione erettile (DE) è definita come l'incapacità di raggiungere e/o mantenere l'erezione del pene sufficiente per una prestazione sessuale soddisfacente. La funzione sessuale dipende da capacità anatomiche, fisiologiche e comportamentali intatte, ma è un aspetto complesso della sfera sessuale e individuale, che spesso risente di influenze socio-culturali. Per questi motivi i soggetti che soffrono di tale disturbo devono essere opportunamente informati e indirizzati dal clinico verso una corretta e consapevole gestione della patologia, che spesso è correlata a determinati cambiamenti fisiologici e psicologici legati all'età. Gli interventi ad oggi disponibili vengono prettamente utilizzati per alleviare i sintomi della disfunzione erettile e includono modifiche dello stile di vita ed eventualmente assunzione di farmaci quali agenti vasodilatatori. Gli interventi chirurgici sono riservati, invece, ai pazienti per i quali i trattamenti farmacologici risultano controindicati. La disfunzione erettile può essere correlata anche ad effetti di tipo psicologico, con depressione e ansia legata alle prestazioni sessuali, che alterano la qualità della vita del singolo e di coppia. In passato, la disfunzione erettile era considerata, nella maggior parte dei casi, un disturbo puramente psicogeno, tuttavia le attuali evidenze suggeriscono come oltre l'80% dei casi abbia un'eziologia organica principalmente di tipo endocrino e vascolare. Tra i fattori endocrini che possono essere correlati alla disfunzione erettile ci sono bassi livelli sierici di testosterone, anche se ad oggi il meccanismo non è stato completamente chiarito. A livello vascolare, invece, diverse condizioni subcliniche possono portare alla DE, come ad esempio disturbi del flusso arterioso o anomalie del deflusso venoso (veno-occlusione corporea). Inoltre, diverse evidenze in letteratura indicano che la DE è un indicatore della presenza di altre condizioni cliniche concomitanti e non diagnosticate quali patologie cardiovascolari. Infatti, sembra che l'incidenza della DE sia maggiore tra gli uomini con diabete mellito, obesità, sintomi del tratto urinario inferiore secondari a iperplasia prostatica benigna (IPB), malattie cardiache, ipertensione, livelli ridotti di lipoproteine ad alta densità (HDL). Una spiegazione potrebbe essere ricondotta al fatto che le patologie cardiovascolari e la DE condividono eziologia e fisiopatologia quali, ad esempio, la disfunzione a livello endoteliale. In aggiunta, il grado di DE sembra essere correlato alla gravità della malattia cardiovascolare. La DE potrebbe, dunque, rappresentare un "sintomo sentinella" nei pazienti con malattia cardiovascolare occulta per i quali è necessario adottare strategie di trattamento e di prevenzione. Vi sono scarse stime di prevalenza a livello mondiale, tuttavia, da un sondaggio del Massachusetts Male Aging Study (MMAS) su una comunità di uomini di età compresa tra 40 e 70 anni è stato rilevato come il 52% degli intervistati segnalasse problemi di disfunzione erettile di vario grado. Da uno studio multicentrico trasversale eseguito su un campione casuale di 3.369 uomini di età compresa tra 40 e 79 anni residenti in vari Paesi dell'UE è emerso come circa il 30% riportasse disfunzione erettile e il 6% riferisse una grave compromissione dell'orgasmo, entrambe condizioni strettamente associate all'età e alle morbilità concomitanti, tra cui ipertensione, obesità e patologie cardiache. Inoltre, lo studio evidenziava che solo il 38% degli uomini con DE fosse preoccupato della condizione, con una maggior attenzione per la patologia nelle fasce di età più giovani rispetto alle più avanzate, nonostante in queste classi la prevalenza di DE risultasse maggiore. Tali evidenze indicano come, nonostante la DE sia una patologia correlata all'età e sintomo di condizioni subcliniche più gravi, spesso non sia trattata né affrontata in modo ottimale, *in primis* dai soggetti che ne soffrono. Per tali motivi il supporto

clinico riveste un ruolo di fondamentale importanza, non solo per il trattamento della patologia in sé, ma anche per l'eventuale individuazione di condizioni più severe che potrebbero peggiorare lo stato di salute e addirittura mettere a rischio la vita del paziente.

Dati nazionali di spesa e di consumo

La spesa pro capite per i farmaci per la disfunzione erettile si attesta nel 2020 a 8,8 euro (dato calcolato sulla popolazione maschile con età 18+ anni) in riduzione del 7,8% rispetto al 2019. Al contrario, il consumo mostra un trend crescente dal 2014 con una variazione media annuale del +4,7% e un incremento pari all'1,8% rispetto all'anno precedente. Nello stesso periodo, in virtù della scadenza brevettuale di importanti molecole quali tadalafil e sildenafil, il costo medio per giornata di terapia si è ridotto del 40% passando da 8,58 euro nel 2014 a 5,22 euro nel 2020 (Figura 2.6.12a e Tabella 2.6.12a).

Tadalafil e sildenafil si confermano le sostanze a maggior spesa (4,25 e 3,50 euro pro capite rispettivamente) e consumo (2,5 e 1,7 DDD rispettivamente) e rappresentano circa il 90% della spesa e delle dosi di questa categoria. Per tutte le molecole è presente nel 2020 una riduzione della spesa, che va dal -22% di avanafil al -6,2% di tadalafil, l'unica sostanza che registra un marcato aumento del consumo (+11,6%), controbalanciato da un decremento del 16,2% del costo medio per giornata di terapia, che risulta essere il più basso della categoria (4,59 euro) (Tabella 2.6.12a). L'alprostadil, farmaco somministrato per iniezione intracavernosa, presenta con 25,31 euro il maggior costo per giornata di terapia con un incremento del 5% in confronto all'anno precedente.

Nelle Regioni del Centro vi è un consumo di circa il 20% superiore alla media nazionale (5,4 vs 4,6 DDD), mentre i valori del Nord e del Sud sono allineati alla media; questa differenza si riflette anche a livello regionale con Toscana e Lazio che, insieme a Campania, sono tra le Regioni a maggior consumo e costo per giornata di terapia, mentre Marche e Umbria presentano un aumento rilevante rispetto all'anno precedente, pari a +31,1% e +27,6% rispettivamente (Tabella 2.6.12b e Figura 2.6.12b).

Tutti gli indicatori presentati in questa sezione sono calcolati sulla popolazione maschile di età maggiore di 18 anni

Figura 2.6.12a. Farmaci per la disfunzione erettile, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio DDD

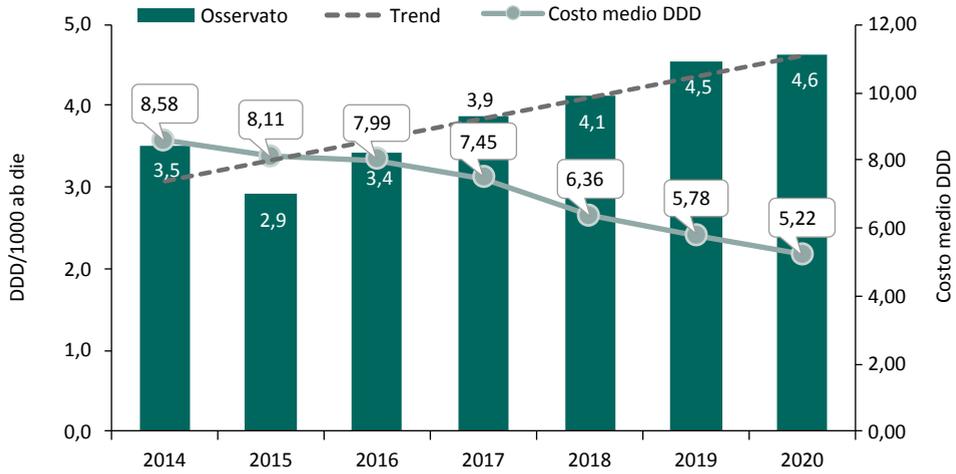


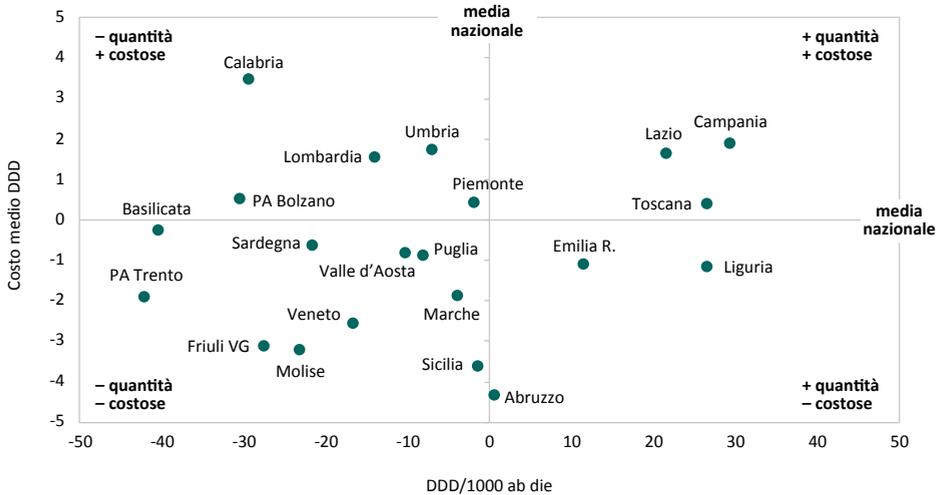
Tabella 2.6.12a. Farmaci per la disfunzione erettile, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Farmaci per la disfunzione erettile	8,80	-7,8	-3,6	4,6	1,8	4,7	5,22	-9,7
tadalafil	4,25	-6,2	-4,4	2,5	11,6	7,8	4,59	-16,2
sildenafil	3,50	-8,5	3,6	1,7	-7,7	6,6	5,64	-1,1
vardefafil	0,68	-9,0	-17,6	0,3	-2,2	-13,2	7,09	-7,2
avanafil	0,22	-22,0	-2,4	0,1	-22,2	-0,6	5,54	0,0
alprostadil	0,15	-8,8	0,0	0,0	-13,3	2,1	25,31	5,0

Tabella 2.6.12b. Farmaci per la disfunzione erettile, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	3,9	3,1	3,9	4,0	4,3	4,6	4,5	-1,9
Valle d'Aosta	3,3	2,5	3,6	3,6	4,0	4,1	4,1	0,2
Lombardia	3,2	2,6	3,0	3,8	4,1	4,2	4,0	-6,6
PA Bolzano	3,1	3,0	3,1	3,0	3,2	3,3	3,2	-2,9
PA Trento	2,6	2,5	2,6	2,6	2,8	2,9	2,7	-7,5
Veneto	2,7	2,6	2,7	3,5	3,6	4,0	3,8	-4,6
Friuli VG	2,8	2,2	2,7	3,1	3,1	3,4	3,3	-3,1
Liguria	5,2	3,9	4,9	5,2	5,7	5,8	5,8	0,2
Emilia R.	4,4	4,0	4,6	5,0	4,9	5,4	5,1	-4,2
Toscana	4,9	4,1	4,7	5,3	5,7	5,9	5,8	-0,8
Umbria	4,4	2,3	2,9	3,1	3,1	3,4	4,3	27,6
Marche	4,1	2,3	2,6	2,8	2,5	3,4	4,4	31,1
Lazio	4,2	3,1	3,6	4,2	4,8	5,6	5,6	0,8
Abruzzo	3,7	3,5	3,8	4,1	4,0	4,9	4,6	-4,4
Molise	2,6	2,5	2,8	3,0	3,2	3,7	3,5	-4,1
Campania	4,0	3,5	4,2	4,4	4,7	5,4	6,0	10,8
Puglia	2,9	2,7	3,0	3,3	3,6	4,2	4,2	1,6
Basilicata	1,6	1,6	2,1	2,1	2,3	2,5	2,7	8,2
Calabria	2,4	1,7	2,3	2,5	2,6	3,0	3,3	8,6
Sicilia	2,3	1,9	2,5	3,0	3,2	3,7	4,5	23,9
Sardegna	2,7	2,3	3,1	3,1	3,3	3,7	3,6	-3,0
Italia	3,5	2,9	3,4	3,9	4,1	4,5	4,6	1,8
Nord	3,5	2,9	3,4	4,0	4,2	4,4	4,3	-4,4
Centro	4,4	3,3	3,8	4,3	4,7	5,2	5,4	4,0
Sud e Isole	3,0	2,6	3,2	3,5	3,7	4,2	4,6	9,2

Figura 2.6.12b. Farmaci per la disfunzione erettile, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Bibliografia di riferimento

Burnett AL, Nehra A, Breaux RH et al. Erectile dysfunction: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200:633. Disponibile all'indirizzo [https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/erectile-dysfunction-\(ed\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/erectile-dysfunction-(ed)-guideline)

Corona G, Lee DM, Forti G et al.; EMAS Study Group. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Sex Med* 2010; 7(4 Pt 1):1362-80.

McVary KT. Sexual dysfunction. In: Jameson LL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th edition. New York: McGraw-Hill, 2018.

Yafi FA, Jenkins L, Albersen M et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16003.

2.6.13 FANS e antipiretici

I FANS, oltre ad essere utilizzati come antinfiammatori e analgesici (per approfondimenti Sezione 3.8.2), vengono utilizzati anche come antipiretici. La febbre è identificata come un aumento della temperatura corporea mediato dall'ipotalamo e conseguente alla liberazione di citochine pirogene. Queste includono l'interleuchina-1 (IL-1), il fattore di necrosi tumorale (TNF), l'interferone-gamma e l'interleuchina-6 (IL-6). La temperatura corporea nella febbre indotta da citochine raramente supera i 41,1 °C (ipertermia), a meno che non vi sia un danno strutturale ai centri di regolazione ipotalamica, come ad esempio può verificarsi a seguito di una lesione cerebrale (da cui si origina la "febbre centrale") o di un trauma. La febbre, come segno clinico, fornisce importanti informazioni sulla presenza di malattie, in quanto spesso caratteristica di infezioni, o sui cambiamenti dello stato clinico del paziente. Tuttavia, l'andamento degli stati febbrili o la loro ricorrenza non è sufficiente per effettuare una diagnosi differenziale ad eccezione della febbre ricorrente della malaria, della borreliosi e dei linfomi, in particolare del linfoma di Hodgkin. In generale, la risposta febbrile tende ad essere maggiore nei bambini che negli adulti e diverse evidenze scientifiche indicano che il 50-75% degli episodi febbrili nei bambini sotto i 5 anni di età è associato a infezioni respiratorie acute e solo un quarto di questi presenta polmonite. Una percentuale minore di casi di febbre (10-25%) è invece associata a gastroenterite, mentre percentuali ancora minori sono dovute a meningiti o infezioni a livello dei tessuti. Nei bambini con età superiore a 5 anni e negli adulti, soprattutto se ospedalizzati, la febbre è spesso associata a immunosoppressione che può essere dovuta a diverse cause (infezioni da HIV, tumori, trapianti d'organo). La terapia antipiretica non è sempre necessaria o sufficiente, soprattutto in caso di infezioni microbiche, tuttavia risulta importante nel prevenire complicanze a seguito di alterazioni metaboliche in pazienti con stato emodinamico già alterato, in questi casi il trattamento della febbre con antipiretici non sembra influenzare il numero di giorni di permanenza nelle terapie intensive o la mortalità dei pazienti critici. Essendo un sintomo molto diffuso e di manifestazione comune in molte patologie non è semplice ottenere stime in termini di prevalenza e di incidenza a livello mondiale o nazionale.

Dati nazionali di spesa e di consumo

Negli ultimi sette anni il consumo di farmaci antipiretici è progressivamente aumentato passando da 17 a 21 DDD/1000 abitanti die (Figura 2.6.13a) e registrando un aumento annuale medio del 3,6%. La spesa pro capite 2020 è stata pari a 14,26 euro con un aumento di quasi il 20%, in parte dovuto anche all'andamento dei consumi che rispetto al 2019 registrano un incremento del 13,3% (Tabella 2.6.13a). Gli aumenti in termini di consumo, e di conseguenza di spesa, per questa categoria terapeutica possono trovare spiegazione nel fatto che, secondo le principali raccomandazioni, la terapia sintomatica dei pazienti con COVID-19 a livello domiciliare si basa sull'utilizzo di paracetamolo o altri FANS soprattutto in caso di febbre o dolori muscolari.

Il paracetamolo da solo o in associazione è la sottocategoria che occupa il primo posto in termini di spesa con 7,89 euro pro capite, di consumi con 11,7 DDD/1000 abitanti die e in termini di variazioni percentuali di questi indicatori rispetto al 2019. Tale effetto è dovuto principalmente al paracetamolo da solo, che fa registrare una spesa pro capite di 6,85 euro

(in aumento del 39% rispetto al 2019) e un consumo di 10,1 DDD (+25,9% rispetto al 2019). L'ibuprofene è il secondo principio attivo per consumi (2,6 DDD/1000 abitanti die) e per spesa (2,52 euro), inoltre è il farmaco con il più alto costo per giornata di terapia. Considerando invece i consumi a livello regionale, si può notare come nelle macroaree del Centro e del Sud e Isole vi siano consumi minori rispetto alla media nazionale mentre nel Nord si registrano i livelli maggiori (23,4 vs 21 DDD/1000 abitanti die), probabilmente attribuibili al maggior impatto dell'infezione virale da SARS-CoV-2 in queste aree (Tabella 2.6.13b). La PA di Bolzano è l'unica, nel dettaglio regionale, a mostrare una riduzione dei consumi rispetto al 2019, mentre tutte le altre Regioni riportano aumenti più o meno marcati, dal +3,6% del Lazio al +47% dell'Umbria. La Sicilia è la Regione che registra il minore consumo per questi farmaci (14,2 DDD/1000 abitanti die) mentre la Valle d'Aosta i consumi più alti (30 DDD). Quest'ultima, oltre alla Campania e alla PA di Trento, è l'unica a rilevare anche un maggior ricorso a farmaci più costosi (Figura 2.6.13b), mentre la Regione Umbria è l'unica che registra consumi inferiori alla media nazionale e con farmaci meno costosi.

Figura 2.6.13a. FANS e antipiretici, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio DDD

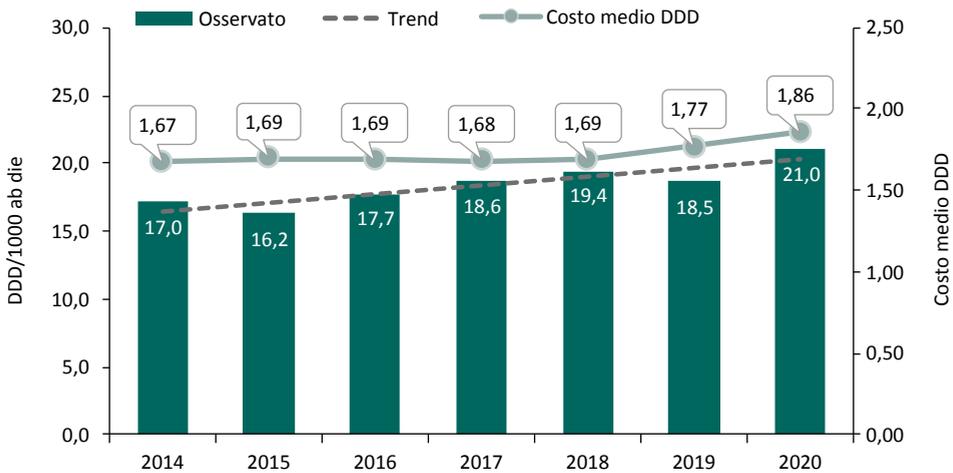


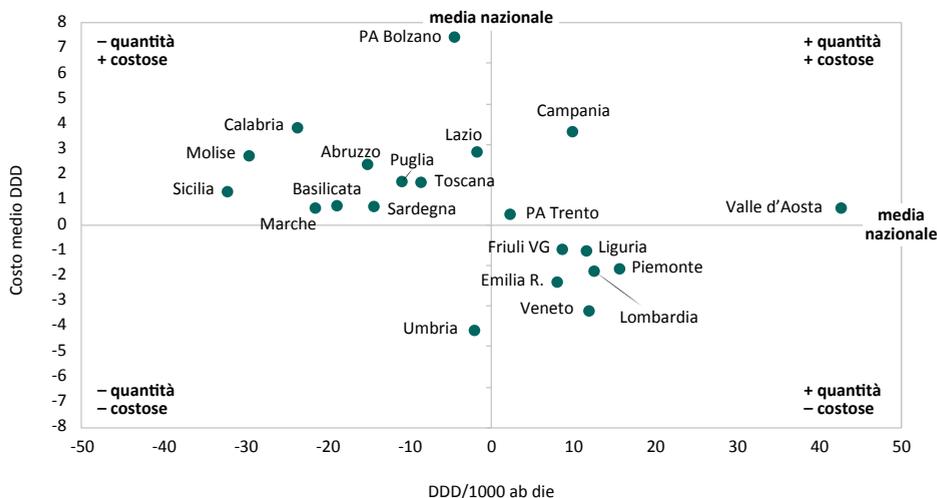
Tabella 2.6.13a. FANS e antipiretici, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Paracetamolo da solo e in associazione	7,89	26,6	8,2	11,7	16,9	6,1	1,84	8,0
FANS tradizionali	4,98	12,0	4,2	7,2	10,2	2,1	1,89	1,4
Altri antipiretici - acido salicilico e derivati	1,03	10,7	-2,0	1,4	7,7	-3,0	1,95	2,6
Altri antipiretici - pirazoloni	0,26	2,9	-2,7	0,3	-0,5	-4,0	2,16	3,2
Altri antinfiammatori/antireumatici non steroidei	0,10	-4,7	-3,4	0,3	1,5	-0,5	0,97	-6,4
Coxib	0,01	-23,0	9,7	0,0	-24,2	8,7	1,12	1,3
Oxicam	0,00	-18,1	-11,0	0,0	-11,7	-9,9	0,83	-7,5
FANS e antipiretici	14,26	19,1	5,4	21,0	13,3	3,6	1,86	4,9
paracetamolo	6,85	39,0	10,2	10,1	25,9	8,3	1,86	10,1
ibuprofene	2,52	7,8	1,7	2,6	7,7	2,1	2,68	-0,2
ketoprofene	0,97	14,1	13,1	1,4	14,5	12,6	1,89	-0,7
acido acetilsalicilico/ acido ascorbico	0,84	9,1	-0,9	1,2	6,3	-1,7	1,88	2,3
diclofenac	0,51	35,4	12,5	0,7	29,5	9,7	1,93	4,3
paracetamolo/acido ascorbico/fenilefrina	0,40	-17,3	-1,6	0,5	-20,8	-2,6	2,40	4,2
naproxene	0,38	20,8	11,1	0,9	15,1	9,3	1,20	4,7
acido acetilsalicilico	0,18	20,5	-6,1	0,2	17,6	-8,2	2,39	2,1
ketorolac	0,18	-2,0	1,6	0,2	-1,6	1,3	2,38	-0,7
propifenazone/ butalbital/cafeina	0,17	6,2	-0,6	0,2	0,5	-2,4	2,10	5,3

Tabella 2.6.13b. FANS e antipiretici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	20,3	18,8	21,8	22,4	23,3	20,9	24,3	16,0
Valle d'Aosta	26,1	23,5	27,6	28,8	29,4	26,3	30,0	14,0
Lombardia	17,7	17,1	19,1	21,7	22,2	21,1	23,6	11,9
PA Bolzano	19,9	20,5	20,4	20,8	21,3	20,8	20,1	-3,5
PA Trento	20,4	21,0	21,2	21,7	22,7	20,3	21,5	5,7
Veneto	20,0	19,7	20,6	23,3	23,6	21,3	23,5	10,3
Friuli VG	19,2	18,3	20,1	21,7	22,3	21,0	22,8	8,7
Liguria	21,0	18,3	21,6	22,0	23,0	21,5	23,4	8,8
Emilia R.	19,4	20,1	20,8	21,4	21,3	20,1	22,7	13,0
Toscana	15,3	15,2	16,0	16,6	17,4	16,4	19,2	17,0
Umbria	20,7	15,3	15,7	15,5	15,6	14,0	20,6	47,1
Marche	16,9	11,8	12,7	12,2	12,6	11,6	16,5	42,8
Lazio	16,7	15,0	16,0	17,5	19,1	19,9	20,6	3,6
Abruzzo	15,2	15,4	15,9	15,8	16,6	16,3	17,8	9,1
Molise	12,6	11,8	13,4	13,5	14,3	13,8	14,8	7,4
Campania	16,9	16,2	17,4	16,8	17,7	18,3	23,1	25,9
Puglia	15,2	14,9	16,2	15,9	16,7	17,0	18,7	10,3
Basilicata	13,7	13,8	16,0	16,0	16,4	15,7	17,0	8,6
Calabria	12,8	11,8	13,6	14,1	14,9	13,9	16,0	15,0
Sicilia	10,4	10,1	11,4	12,1	12,9	12,5	14,2	13,8
Sardegna	15,4	14,7	17,4	18,0	18,9	16,8	18,0	7,4
Italia	17,0	16,2	17,7	18,6	19,4	18,5	21,0	13,3
Nord	19,2	18,6	20,4	22,1	22,6	21,0	23,4	11,7
Centro	16,6	14,7	15,6	16,3	17,4	17,2	19,6	13,8
Sud e Isole	14,2	13,7	15,1	15,2	16,0	15,8	18,3	15,8

Figura 2.6.13b. FANS e antipiretici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Bibliografia di riferimento

Hocker SE, Tian L, Li G, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol* 2013; 70(12):1499-504.

Nadler PL, Gonzales R. Fever and hyperthermia. In: Papadakis MA et al., eds. *Current medical diagnosis and treatment 2021*. New York: McGraw-Hill, 2021.

World Health Organization. *Informal consultation on fever management in peripheral health care settings: a global review of evidence and practice*. Geneva: World Health Organization, 2013. Disponibile all'indirizzo https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95116/9789241506489_eng.pdf;sequence=1

2.6.14 Antitussivi

La tosse è un meccanismo riflesso o volontario, che compare al fine di liberare le vie respiratorie da corpi estranei o da secrezioni di muco causate ad esempio da varie patologie. Dal punto di vista accademico la tosse viene classificata in grassa e secca per differenziare la presenza o meno di espettorato. Tuttavia, tale condizione può essere classificata in diversi altri modi, in base, ad esempio, alle diverse classi di età in quanto le cause della tosse possono variare in base all'età del soggetto colpito. Dal punto di vista clinico le cause della tosse più frequentemente comprendono: sinusite, asma bronchiale, bronchite acuta, reflusso gastroesofageo, neoplasie polmonari, psicopatologie (tosse psicogena), abitudine al fumo. Prima di iniziare il trattamento con antitussivi è quindi importante identificare le cause e i meccanismi anche al fine di operare una terapia mirata. Nel dettaglio, considerato che spesso la tosse è un segno o un sintomo di una patologia sottostante e preesistente o l'effetto collaterale di alcuni farmaci (ACE-inibitori) è preferibile rilevare, e di conseguenza trattare, la causa primaria e non la tosse stessa. Ad esempio, le infezioni virali delle alte vie respiratorie sono la principale causa di tosse e poiché questa è un riflesso difensivo, la sua soppressione con antitussivi può essere inappropriata in caso di infezioni respiratorie. La tosse conseguente ad un attacco asmatico, invece, solitamente risponde al trattamento con steroidi per inalazione, mentre la tosse non asmatica non risponde a questo tipo di trattamento, ma può migliorare con una terapia anticolinergica. Anche il reflusso gastroesofageo è una comune causa di tosse che è generata tramite un meccanismo riflesso di risposta alla presenza di acido nell'esofago. Il trattamento sintomatico in questo caso si basa sull'assunzione di antiacidi, quali antagonisti del recettore H2 o inibitori di pompa protonica. In alcuni pazienti si verifica una tosse cronica senza alcuna causa evidente, tale condizione idiopatica si ritiene essere dovuta a iperestesia di neuroni sensitivi delle vie aeree. La tosse secca non produttiva associata alla terapia con ACE-inibitori è un effetto collaterale comune che solitamente si presenta nel 15% degli utilizzatori e la riduzione del dosaggio del farmaco o la sua sospensione determina una risoluzione di tale condizione. Nonostante la tosse sia una condizione molto comune, le informazioni relative alla sua epidemiologia sono molto scarse in quanto in letteratura ci si concentra più sulla causa primaria della tosse (infezioni batteriche quali pertosse, reflusso gastroesofageo, ecc.) che sul sintomo. Per supportare il clinico nella prevenzione e nel trattamento della tosse, nel 2011 è stata effettuata un'analisi per quantificare una stima di prevalenza di tale condizione clinica nel contesto della Medicina Generale italiana da parte di Health Search. Nel dettaglio è stata stimata l'incidenza di tosse nella popolazione di assistibili di un gruppo di MMG operante in varie aree estese su tutto il territorio nazionale nell'anno 2010. Tutte le stime sono state stratificate per sesso, età e area geografica. Questo ha permesso di rilevare che l'incidenza, pari a 13,5 x 1.000 assistiti, mostrava un andamento omogeneo su tutto il territorio nazionale, con i valori più elevati nelle Regioni del Nord; inoltre le donne presentano valori di incidenza leggermente superiori rispetto agli uomini, ma per classi di età superiori ai 65 anni i valori erano sovrapponibili.

Dati nazionali di spesa e di consumo

Nel 2020 la spesa e le dosi di antitussivi hanno mostrato una forte contrazione pari rispettivamente al 27,1% e al 16,4%, registrando valori di 3,44 euro pro capite e di 11,3 DDD/1000 abitanti die. Nel periodo 2014-2020 la riduzione media annuale è stata del 4,8% per la spesa e del 2,6% per le dosi. Fino al 2019 il costo medio per giornata di terapia si è mantenuto ad un valore di circa 0,95 euro, mentre nel 2020 ha raggiunto 0,83 euro con una riduzione del 13,1% (Figura 2.6.14a e Tabella 2.6.14a). Questo andamento è stato principalmente determinato dalla riduzione (-62,2%) del costo medio dell'ambroxolo, un farmaco mucolitico espettorante, che nel 2020 ha osservato una riduzione della spesa pari al 70,4% e dei consumi del 22% (Tabella 2.6.14a). I mucolitici/mucoregolatori sono la prima categoria in termini di spesa (2,25 euro pro capite, 65% del totale) e dosi (8,7 DDD, 76% del totale), nonostante si osservi una riduzione del 27,7% rispetto al 2019. Con valori di spesa inferiori a 0,50 euro seguono le categorie dei sedativi ad azione centrale o periferica che fanno registrare riduzioni abbastanza simili della spesa. L'unica categoria che evidenzia un incremento di acquisto (+18,9%), pur raggiungendo un valore di 0,07 euro pro capite, è quella delle preparazioni della tosse, rappresentate dall'estratto liquido essiccato delle radici di *pelargonium sidoides*, medicinale tradizionale di origine vegetale, utilizzato per i sintomi del raffreddore comune negli adulti e adolescenti con età superiore a 12 anni.

L'acetilcisteina con 1,03 euro pro capite è la sostanza a maggior acquisto e, da sola, tiene conto di circa un terzo del totale, nonostante una contrazione dell'11,6% rispetto all'anno precedente. Questa sostanza viene utilizzata per trattare i disturbi delle vie respiratorie caratterizzati da una sovrapproduzione di muco, anche in soggetti con fibrosi cistica.

Al secondo posto in termini di spesa si colloca, con un valore di 0,60 euro, la carbocisteina, seguita dall'associazione destrometorfano/guaiaifenesina con 0,33 euro. Questa associazione registra un costo medio DDD di 2,18 euro che, dopo il destrometorfano (2,49 euro), è il più elevato della categoria (Tabella 2.6.14a).

A livello regionale si riscontra una generalizzata diminuzione dei consumi con l'unica eccezione delle Marche dove, rispetto al 2019, vi è stato un aumento dell'8,2%; permane comunque un'ampia variabilità che va da un minimo di 7,5 DDD in Sicilia ad un massimo di 13,2 DDD in Campania, pari ad una differenza del 76%. Nelle Regioni del Nord vi è un maggior ricorso (12,4 DDD) ad antitussivi rispetto al Centro (10 DDD) e al Sud (10,6 DDD), probabilmente determinato da una maggiore diffusione delle malattie da raffreddamento legate al clima più freddo (Tabella 2.6.14b). Veneto, Lombardia, PA di Trento e Friuli Venezia Giulia sono le Regioni che utilizzano più antitussivi con un costo medio per giornata superiore alla media nazionale; al contrario, Umbria, Calabria, Sardegna e Abruzzo sono quelle con consumi e costi inferiori alla media (Figura 2.6.14b).

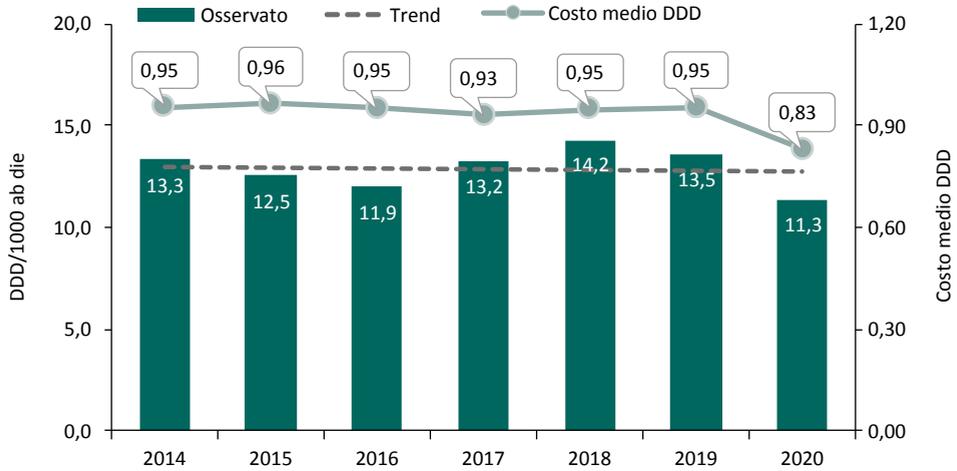
Figura 2.6.14a. Antitussivi, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio DDD

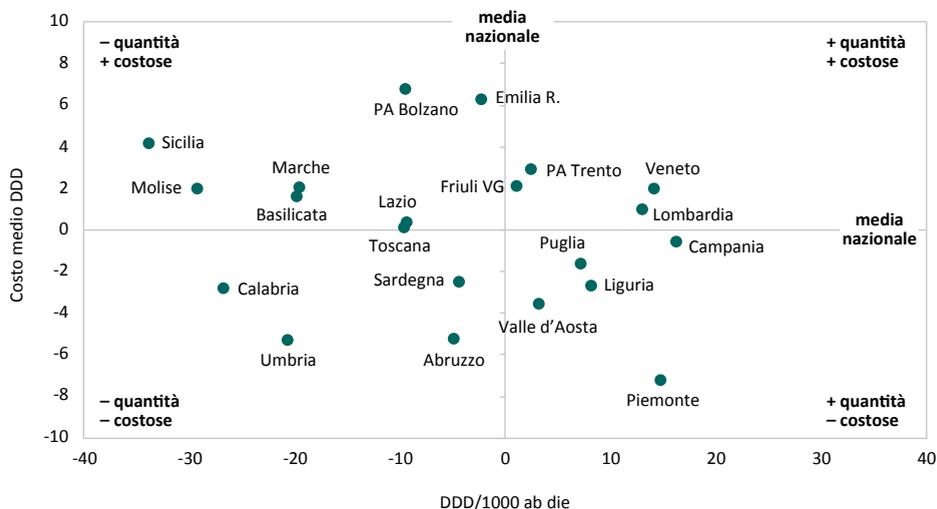
Tabella 2.6.14a. Antitussivi, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Mucolitici/mucoregolatori	2,25	-27,7	-5,7	8,7	-16,0	-2,8	0,71	-14,2
Sedativi ad azione centrale in associazione	0,42	-22,0	0,3	0,6	-21,0	0,0	2,05	-1,6
Sedativi ad azione centrale-non oppioidi	0,29	-15,1	-0,1	0,9	-17,3	-1,7	0,87	2,4
Sedativi ad azione periferica	0,18	-12,7	-0,8	0,5	-15,3	-3,0	0,96	2,8
Sedativi ad azione centrale-oppioidi	0,15	-28,3	-6,8	0,2	-23,5	-8,6	2,49	-6,6
Altre preparazioni per la tosse	0,07	18,9	18,6	0,1	9,7	21,4	1,61	8,1
Espettoranti	0,03	-25,7	-11,1	0,0	-13,2	-9,8	1,82	-14,6
Sedativi ad azione periferica in associazione	0,02	-44,1	-12,1	0,0	-43,3	-12,9	1,42	-1,6
Trattamento balsamico della tosse	0,02	-86,6	-27,9	0,3	-15,3	-1,2	0,21	-84,2
Antitussivi	3,44	-27,1	-4,8	11,3	-16,4	-2,6	0,83	-13,1
acetilcisteina	1,03	-11,6	1,1	4,9	-12,6	-0,4	0,58	0,9
carbocisteina	0,60	-18,9	-4,5	2,5	-19,8	-4,9	0,66	0,9
destrometorfano/guaiafenesina	0,33	-11,2	4,8	0,4	-15,0	4,0	2,18	4,2
bromexina	0,31	-9,5	-2,5	0,6	-18,1	-3,3	1,35	10,2
cloperastina	0,25	-17,2	2,2	0,8	-21,1	1,5	0,85	4,8
ambroxolo	0,22	-70,4	-21,5	0,5	-22,0	-8,8	1,22	-62,2
levodropropizina	0,18	-12,3	2,4	0,5	-15,3	0,0	0,95	3,3
destrometorfano	0,15	-28,3	-6,8	0,2	-23,5	-8,6	2,49	-6,6
estratto liquido essiccato delle radici di pelargonium sidoides	0,06	16,8	21,8	0,1	8,9	23,8	1,53	6,9
sobrerolo	0,05	-19,3	-7,9	0,1	-25,8	-9,6	1,87	8,4

Tabella 2.6.14b. Antitussivi, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	15,6	14,4	14,9	16,0	17,6	15,4	13,0	-15,4
Valle d'Aosta	20,2	16,2	14,6	15,2	17,5	14,3	11,7	-18,5
Lombardia	13,1	12,8	11,9	14,9	15,9	15,0	12,8	-14,9
PA Bolzano	14,4	15,7	13,8	16,3	16,7	14,1	10,2	-27,4
PA Trento	15,7	16,7	14,3	16,5	17,5	15,2	11,6	-23,7
Veneto	14,6	14,8	13,0	16,9	17,8	17,1	12,9	-24,5
Friuli VG	12,8	12,2	12,1	14,4	14,5	14,0	11,4	-18,0
Liguria	16,3	14,0	15,5	16,1	18,4	15,6	12,2	-21,4
Emilia R.	13,5	14,1	13,5	14,7	14,7	14,1	11,1	-21,3
Toscana	13,0	12,5	12,0	12,4	13,3	12,6	10,2	-19,0
Umbria	14,0	9,8	9,0	9,2	9,4	9,1	9,0	-1,7
Marche	12,9	8,5	8,0	8,3	8,6	8,4	9,1	8,2
Lazio	13,0	11,3	10,4	11,4	13,3	13,4	10,3	-23,3
Abruzzo	14,3	13,9	12,9	12,8	13,7	13,4	10,8	-19,4
Molise	10,3	9,7	9,6	9,4	10,4	10,4	8,0	-23,0
Campania	14,1	13,4	12,7	12,3	13,3	13,3	13,2	-1,4
Puglia	13,9	13,7	12,4	12,9	13,9	13,9	12,1	-12,9
Basilicata	10,8	10,0	10,6	10,5	11,5	10,5	9,1	-13,9
Calabria	10,8	9,2	9,3	9,9	10,1	10,2	8,3	-19,0
Sicilia	8,4	7,5	7,7	8,0	9,3	8,6	7,5	-12,6
Sardegna	13,5	12,8	12,8	13,9	15,3	13,4	10,8	-19,2
Italia	13,3	12,5	11,9	13,2	14,2	13,5	11,3	-16,4
Nord	14,1	13,8	13,2	15,5	16,4	15,3	12,4	-18,7
Centro	13,1	11,2	10,5	11,2	12,4	12,2	10,0	-17,8
Sud e Isole	12,2	11,4	11,0	11,2	12,2	11,9	10,6	-11,1

Figura 2.6.14b. Antitussivi, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Bibliografia di riferimento

Metrucci A. L'impatto epidemiologico della tosse in Medicina Generale. HS - Newsletter Health Search 2011; 5:1-4. Disponibile all'indirizzo https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2011/06_2011/7.pdf

Brunton LL, Hilal-Dandan R, eds. Goodman & Gilman's Le basi farmacologiche della terapia. Seconda edizione. Bologna: Zanichelli, 2015.

Ramipril. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2021. Disponibile all'indirizzo https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/Pdf-DownloadServlet?pdfFileName=footer_008043_037692_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113

2.6.15 Antistaminici

Le allergie sono dovute ad una risposta del sistema immunitario nei confronti di agenti estranei (allergeni) quali pollini, polvere, spore, determinati tipi di cibo, alcuni materiali come il latte, insetti e farmaci. Una condizione allergica si sviluppa in individui predisposti, detti atopici, che vengono in contatto con un allergene che innesca una risposta mediata dalla produzione e dal rilascio di immunoglobuline dette IgE, che attivano la risposta cellulare di mastociti, eosinofili e basofili con il conseguente rilascio di citochine pro-infiammatorie e istamina. L'allergia si manifesta in diversi modi e può coinvolgere l'apparato respiratorio, gastrointestinale e cutaneo. Negli anni sono state identificate varie manifestazioni cliniche quali asma, rinite allergica, dermatite atopica (AD) e angioedema (AE). Tali condizioni possono compromettere seriamente la salute fisica e psicologica dei pazienti inficiando la qualità della vita. Le allergie che interessano l'apparato respiratorio sono spesso causate da pollini e sono caratterizzate da una certa stagionalità e ricorrenza nel corso dell'anno. Nei soggetti allergici il contatto con i pollini causa riniti allergiche, comunemente chiamate raffreddore da fieno, e, in casi più gravi, può dare luogo a veri e propri attacchi d'asma. Le allergie, in particolare quelle che coinvolgono l'apparato respiratorio, si posizionano ai primi posti come malattie croniche nel mondo e la loro prevalenza, secondo i dati dell'OMS, si attesta tra il 10 e il 40% della popolazione, a seconda delle regioni e dei periodi dell'anno. Secondo la società britannica per le allergie, una persona su quattro è soggetta, almeno in un periodo nel corso dell'anno, a soffrire di allergie. Dati di prevalenza tra il 10 e il 20% sono riportati anche in Italia, secondo quanto contenuto nel progetto ARIA, un'iniziativa creata al fine di diffondere nella popolazione generale informazioni sulle riniti allergiche, sull'asma e sui loro trattamenti. Per quanto riguarda, invece, le stime di prevalenza per le allergie alimentari si hanno dati discordanti. Tra le varie cause vi sono l'utilizzo di procedure diagnostiche non idonee e una mancata standardizzazione di criteri diagnostici o della terminologia tramite cui vengono identificati i casi in analisi, soprattutto quando si tratta di popolazione pediatrica. In particolare, l'utilizzo di test diagnostici alternativi senza validità dal punto di vista scientifico può determinare la possibilità di sovrastimare i casi prevalenti. In base allo scopo terapeutico possono essere utilizzate diverse classi di farmaci: al fine di prevenire un attacco allergico vengono ad esempio utilizzati farmaci antistaminici, mentre durante la manifestazione sintomatologica devono essere preferenzialmente utilizzati cortisonici al fine di bloccare l'eccessiva risposta immunitaria.

Dati nazionali di spesa e di consumo

Nel 2020 si rileva un arresto nel trend di crescita dei consumi dei farmaci antistaminici, passando da un consumo di 1,8 DDD/1000 abitanti die nel 2019 a 1,3 DDD nel 2020. Anche il costo medio per giornata di terapia registra un calo rispetto al 2019 (-33,6%) (Figura 2.6.15a). Nel dettaglio, le variazioni medie annuali registrate tra il 2014 e il 2020 rilevano incrementi sia di spesa che di consumo, mentre analizzando il solo periodo 2019-2020 si osserva una drastica riduzione di entrambi gli indicatori (Tabella 2.6.15a), nello specifico del 23,1% della spesa e del 29,4% dei consumi. Tali diminuzioni potrebbero in parte essere spiegate dall'utilizzo di dispositivi di protezione individuali che, soprattutto nei luoghi aperti, ha ridotto l'esposizione agli allergeni, tra cui i pollini.

Gli antistaminici di seconda generazione sono il sottogruppo terapeutico che rileva i maggiori consumi (2 DDD), in aumento rispetto al 2019 (+16,4%) e con un costo medio per DDD in calo rispetto all'anno precedente (-35,6%), ma in linea con la media dell'intera categoria (0,44 euro). La bilastina è il principio attivo che registra la spesa pro capite più elevata (0,28 euro) e i consumi maggiori (1,4 DDD), mentre è la desloratadina con 1,53 euro il principio attivo a maggior costo in termini di DDD. A livello regionale i consumi maggiori di antistaminici si registrano nelle aree del Nord (2,2 DDD) e del Sud e Isole (2,1 DDD), mentre il Centro registra i consumi minori (1,8 DDD). In tutte le Regioni si rilevano incrementi di consumo rispetto al 2019, pur evidenziando marcate differenze che vanno dal +1,6% della Sardegna al +76,5% delle Marche. Quest'ultima è tuttavia la Regione con i consumi minori (1,3 DDD/1000 abitanti die), mentre la Liguria è quella con il valore più elevato (2,7 DDD/1000 abitanti die) (Tabella 2.6.15a). La Figura 2.6.15b mostra come la PA di Bolzano rilevi le maggiori variazioni rispetto alla media nazionale in termini di costo medio DDD, con una maggiore tendenza al consumo di farmaci più costosi.

Figura 2.6.15a. Antistaminici, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio DDD

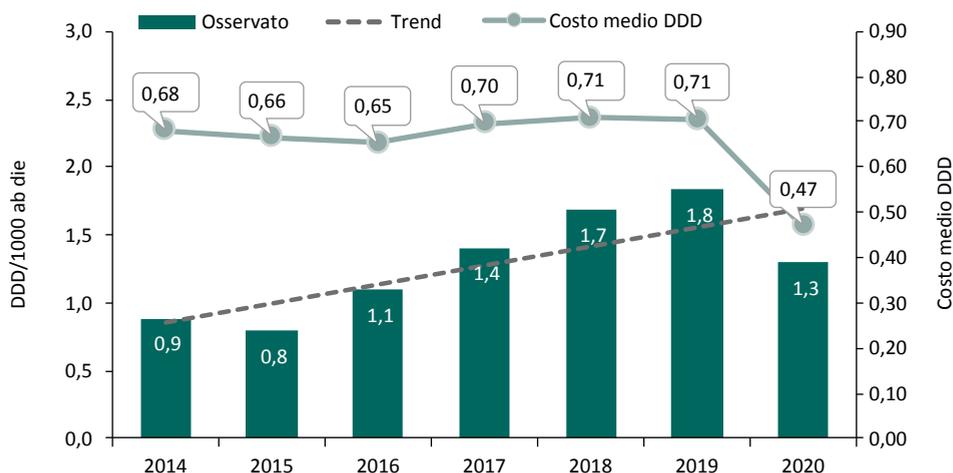


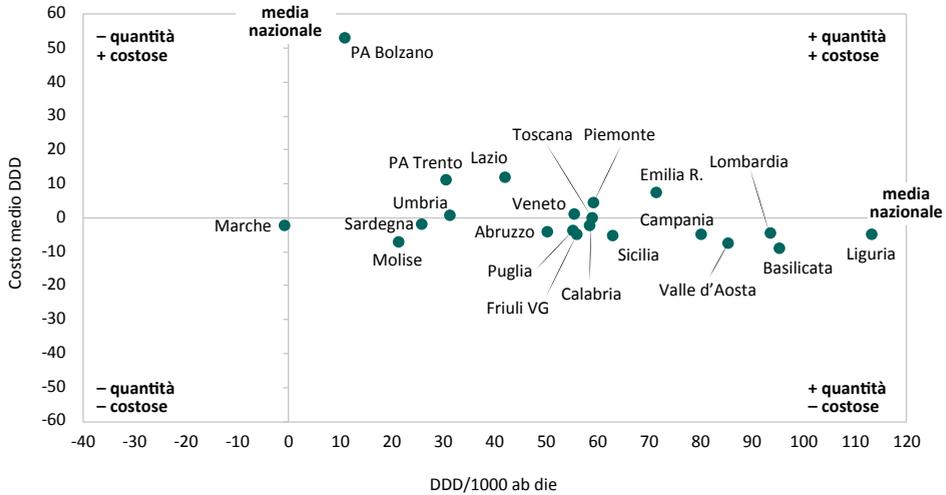
Tabella 2.6.15a. Antistaminici, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Antistaminici seconda generazione	0,33	-24,8	10,4	2,0	16,4	17,2	0,44	-35,6
Antistaminici prima generazione	0,03	-0,3	-1,6	0,1	-6,6	-4,7	1,37	6,5
Antistaminici	0,36	-23,1	8,8	1,3	-29,4	6,6	0,47	-33,6
bilastina	0,28	13,6	15,4	1,4	12,8	14,9	0,55	0,4
desloratadina	0,01	-28,1	-9,9	0,0	-30,1	-11,0	1,53	2,5
cetirizina	0,01	-50,0	-12,6	0,1	46,9	6,0	0,25	-66,1
dimetindene	0,01	1,8	-4,5	0,0	-9,0	-10,2	1,83	11,6
fexofenadina	0,01	-91,6	-	0,4	25,2	-	0,07	-93,3
ciproeptadina	0,01	0,3	-1,1	0,0	-6,5	-2,7	0,79	6,9
clorfenamina	0,01	-3,0	1,8	0,0	-3,3	0,8	2,52	0,0
ebastina	0,00	12,2	6,2	0,0	12,7	5,9	0,53	-0,7
loratadina	0,00	27,5	-10,9	0,0	56,8	-9,0	0,62	-18,9

Tabella 2.6.15b. Antistaminici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	1,1	0,9	1,3	1,5	1,7	1,8	2,0	13,3
Valle d'Aosta	1,6	1,3	1,8	2,0	2,2	2,1	2,4	11,0
Lombardia	0,6	0,6	1,1	1,5	2,1	2,2	2,5	15,1
PA Bolzano	0,7	0,7	0,7	1,1	1,2	1,2	1,4	17,5
PA Trento	0,6	0,7	0,9	1,1	1,4	1,4	1,7	22,3
Veneto	0,8	0,8	1,0	1,5	1,8	1,8	2,0	10,8
Friuli VG	0,9	0,7	1,1	1,4	1,8	1,7	2,0	15,0
Liguria	1,4	1,2	1,8	2,0	2,3	2,4	2,7	13,8
Emilia R.	0,9	1,0	1,3	1,6	1,8	1,9	2,2	14,3
Toscana	0,9	0,9	1,1	1,4	1,7	1,8	2,0	11,5
Umbria	1,0	0,6	0,8	1,0	1,0	1,0	1,7	69,4
Marche	0,8	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	1,3	76,5
Lazio	0,7	0,6	0,8	1,1	1,4	1,7	1,8	4,9
Abruzzo	1,1	1,0	1,2	1,4	1,5	1,8	1,9	10,1
Molise	0,8	0,7	0,9	1,2	1,3	1,5	1,6	4,6
Campania	1,1	1,0	1,2	1,4	1,6	1,9	2,3	19,0
Puglia	1,0	0,9	1,1	1,4	1,6	1,9	2,0	6,9
Basilicata	1,0	0,9	1,6	1,8	1,9	2,2	2,5	13,2
Calabria	1,0	0,7	1,1	1,3	1,6	1,7	2,0	19,2
Sicilia	0,7	0,6	0,9	1,1	1,3	1,5	2,1	40,3
Sardegna	0,9	0,7	1,1	1,3	1,6	1,6	1,6	1,6
Italia	0,9	0,8	1,1	1,4	1,7	1,8	1,3	-29,4
Nord	0,8	0,8	1,2	1,5	1,9	2,0	2,2	14,0
Centro	0,8	0,6	0,9	1,2	1,4	1,6	1,8	14,7
Sud e Isole	1,0	0,9	1,1	1,3	1,5	1,8	2,1	18,5

Figura 2.6.15b. Antistaminici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Bibliografia di riferimento

Epicentro, Istituto Superiore di Sanità. Allergia da pollini. Disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/allergie/>

Epicentro, Istituto Superiore di Sanità. Intolleranze alimentari. Aspetti epidemiologici. Disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/intolleranze/epidemiologia>

Epicentro, Istituto Superiore di Sanità. Intolleranze alimentari. Aspetti generali. Disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/intolleranze/>

NHS. Allergic rhinitis. Overview. Disponibile all'indirizzo <https://www.nhs.uk/conditions/allergic-rhinitis/>

NHS. Common allergies. Overview. Disponibile all'indirizzo <https://www.nhs.uk/conditions/allergies/>

Simon D. Recent advances in clinical allergy and immunology. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 177(4):324-33.

World Allergy Organization. Basophil, eosinophil & mast cell disorders in allergic disease. Disponibile all'indirizzo <https://www.worldallergy.org/disease-focus/basophil-eosinophil-mast-cell-disorders-in-allergic-disease>

Sezione 3

Consumi e spesa per classe terapeutica

L'obiettivo di questa sezione è analizzare l'andamento della spesa farmaceutica pubblica, comprensiva della spesa convenzionata lorda e della spesa dei medicinali acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche, per I livello ATC, per singole categorie terapeutiche e per principio attivo.

Nel 2020 la spesa farmaceutica a carico del SSN, espressa come valore pro capite, è stata pari a 385,88 euro, in diminuzione dello 0,5% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.1). Questa riduzione è largamente influenzata dalla contrazione della spesa per i farmaci di classe A dell'assistenza convenzionata che, rispetto al 2019, è stata del 2,4%, registrando un valore pari a 163,01 euro. Per i farmaci acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche risulta, invece, una spesa pari a 222,87 euro, in aumento dello 0,9%.

Nel complesso l'incremento di maggiore rilevanza, in termini di spesa a carico del SSN, è relativo ai farmaci dermatologici (+17,9%), agli oncologici e immunosoppressori (+6,2%) e ai farmaci del sangue e organi emopoietici (+6,1%), i cui valori pro capite sono stati rispettivamente pari a 2,53, 107,19 e 38,64 euro.

Per quanto riguarda i consumi (Tabella 3.2), i farmaci dell'apparato cardiovascolare rappresentano il numero di dosi consumate più elevato (502,2 DDD/1000 abitanti die), oltre a costituire il 43% circa di tutte le DDD consumate. Seguono i farmaci attivi sull'apparato gastrointestinale e sul metabolismo (181,4 DDD/1000 ab die), su sangue e organi emopoietici (136,7 DDD/1000 ab die) e sul sistema nervoso centrale (94,5 DDD/1000 ab die). Gli incrementi maggiori rispetto al 2019 si registrano, invece, per gli antiparassitari (+26,2%), per i dermatologici (+8,5%) e per gli antineoplastici e immunomodulatori (+3,0%).

Analizzando la spesa pubblica e privata per I livello ATC (Tabella 3.3), si osserva come la categoria degli antineoplastici e immunomodulatori sia quella a maggiore spesa, con un valore di 6,4 miliardi, un'incidenza del 21,5% sulla spesa farmaceutica totale e un valore pro capite di 108,1 euro, confermando l'andamento dell'anno precedente (Figura 3.1). I farmaci dell'apparato gastrointestinale incidono per il 13,4% sulla spesa totale e rappresentano la categoria maggiormente acquistata privatamente sia per quanto riguarda la classe A (323 milioni di euro), che nel caso dell'automedicazione (583 milioni di euro). I medicinali attivi sul sistema nervoso centrale presentano il valore di spesa assoluto più alto dei farmaci di classe C venduti con ricetta (1,2 miliardi di euro) e rappresentano infatti il 37,4% della spesa totale in questa fascia di rimborsabilità.

Per quanto riguarda i consumi (Tabella 3.4), i farmaci di classe A acquistati privatamente maggiormente consumati sono quelli del sistema cardiovascolare (40,0 DDD/1000 abitanti die), mentre i farmaci attivi sul sistema nervoso sono quelli di maggiore utilizzo per la classe C con ricetta (70,4 DDD/1000 abitanti die) e quelli dell'apparato gastrointestinale sono i primi per i consumi di farmaci di automedicazione (31,5 DDD/1000 abitanti die).

La Figura 3.1 mostra, invece, i valori di spesa pro capite totale per I livello ATC, evidenziando, rispetto agli anni precedenti, un cambiamento di posizione dell'ATC degli antimicrobici generali per uso sistemico che, da seconda categoria in ordine decrescente di valore nel 2019, diventa quinta nel 2020.

La Tabella 3.5 mostra l'andamento della spesa convenzionata lorda pro capite dei farmaci di classe A, stratificata per Regione e area geografica. Nel complesso, rispetto al valore nazionale di 163,01 euro, le Regioni del Nord e del Centro registrano valori più bassi, rispettivamente di 148,28 e 162,31 euro, mentre le Regioni del Sud un valore più elevato, pari a 184,62 euro. La maggiore variabilità, evidenziata dal coefficiente di variazione, si osserva per

l'ATC "Vari" (>100%), in cui la spesa pro capite passa da un valore di 0,49 euro in Calabria a uno di 0,02 in Emilia Romagna, Liguria e Piemonte. Le Regioni del Nord mostrano mediamente valori maggiori (0,18 euro), rispetto a quelle del Sud (0,14 euro) e del Centro (0,05 euro). Anche per i farmaci dell'ATC "Sangue ed organi emopoietici" si osserva una grande variabilità (CV 56,2%), i valori di spesa, infatti, oscillano dai 14,96 euro della Lombardia ai 2,26 euro della Liguria. L'andamento dei consumi (Tabella 3.6) mostra un maggior utilizzo dei farmaci al Sud (1.091,3 DDD/1000 abitanti die) e al Centro (1.033,1 DDD/1000 abitanti die) rispetto al Nord (907,8 DDD/1000 abitanti die) e conferma la maggiore variabilità per l'ATC "Vari" (CV 84,2%), che tuttavia presenta valori di DDD/1000 ab die molto bassi. Segue l'ATC "Antineoplastici e immunomodulatori" (CV 25,8%), per il quale si osserva il valore più alto in Lombardia (8,6 DDD/1000 ab die) e quello più basso in Toscana (1,2 DDD/1000 ab die).

La Tabella 3.7 mostra l'andamento regionale della spesa pro capite dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche per I livello ATC. In generale le Regioni del Centro e del Sud mostrano una spesa pro capite maggiore, rispettivamente di 237,58 euro e 234,97 euro, in confronto a quelle del Nord (207,46 euro). I farmaci della categoria "Vari" e quelli dell'apparato respiratorio registrano la maggiore variabilità regionale (CV 30,2%). In quest'ultimo caso i valori di spesa pro capite vanno dai 9,48 euro della Basilicata ai 2,88 euro del Molise. Analizzando i consumi (Tabella 3.8) invece, la maggiore eterogeneità tra le Regioni si osserva per i farmaci genito-urinari (CV 86,5%), in cui la differenza tra valore massimo (8,4 DDD/1000 abitanti die dell'Emilia Romagna) e il valore minimo (0,7 DDD/1000 abitanti die del Molise) è pari a 7,7 DDD, e per gli antiparassitari (CV 78,8%).

La Tabella 3.9 presenta, per ciascuna categoria ATC al I livello, i sottogruppi terapeutici in ordine decrescente di spesa, fino al valore di spesa pro capite di 0,10 euro, ordinati per spesa pro capite. Vengono fornite, inoltre, le informazioni sulle dosi prescritte e sul costo medio per giornata di terapia. Per tutti gli indicatori è calcolata la variazione rispetto all'anno precedente (Tabella 3.9 e Figura 3.2).

Per i farmaci di classe A erogati in regime di assistenza convenzionata si evidenziano, rispetto al 2019, riduzioni di spesa (-2,7%), di consumo (-0,3%), di prezzi (-0,6%), di costo medio DDD (-2,3%) e lo scostamento verso specialità medicinali meno costose (effetto mix: -1,8%). È possibile osservare, tuttavia, profonde diversità tra le categorie terapeutiche. Quelle che mostrano una riduzione o una sostanziale stabilità di tutti gli indicatori considerati sono rappresentate dai farmaci del sangue ed organi emopoietici, da quelli genito-urinari, del sistema muscolo-scheletrico, dagli ormoni sistemici (esclusi ormoni sessuali e insuline), dai farmaci attivi sugli organi di senso e dalla categoria "Vari". La riduzione maggiore in termini di spesa è stata quella dei farmaci antimicrobici per uso sistemico (-21,5%), la cui contrazione è spiegabile dalla netta diminuzione dei consumi (-22,9%), sebbene si possa notare uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +1,8%) e un conseguente incremento del costo medio per giornata di terapia (+1,9%). Nel caso dei farmaci antiparassitari e dei dermatologici si evidenzia una riduzione della spesa, rispettivamente del 4,5% e del 4,3% accompagnata da un aumento o da una sostanziale stabilità dei consumi, probabilmente attribuibili a uno spostamento verso specialità meno costose (effetto mix: -10,9% e -5,9%). Infine, i farmaci respiratori mostrano un aumento della spesa (+1,3%), a fronte di una leggera riduzione dei consumi (-0,8%) e uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +2,6%).

Analizzando le singole categorie terapeutiche, il valore più alto di spesa pro capite è quel-

lo degli inibitori di pompa acida (11,45 euro), seguito dagli adrenergici associati a corticosteroidi o altri, esclusi gli anticolinergici (8,45 euro) appartenenti ai farmaci per il sistema respiratorio, e dagli inibitori della HMG-CoA reduttasi (4,88 euro). I tiazolidinedioni usati nel diabete, le gonadotropine, gli analoghi dell'acido folico usati come agenti antineoplastici, i simpaticomimetici impiegati nel glaucoma (S01EA) e i derivati del pregnene sono le categorie a minore spesa pro capite, pari a 0,10 euro. I consumi maggiori sono invece attribuibili per lo più ai farmaci cardiovascolari, in particolare ACE-inibitori non associati (84 DDD/1000 abitanti die), inibitori della HMG-CoA reduttasi (80 DDD/1000 abitanti die), seguiti dagli inibitori di pompa acida (72,7 DDD/1000 abitanti) e dagli antiaggreganti piastrinici (61 DDD/1000 abitanti die).

Considerando la percentuale di spesa per categoria terapeutica (Tabella 3.10) l'idrossiclorochina e l'associazione calcipotriolo/betametasona sono le molecole che rappresentano più della metà del valore registrato per l'intera categoria, rispettivamente pari a 76,3% e 64,5%. Analizzando i consumi invece, oltre all'idrossiclorochina, che rappresenta l'87,4% delle dosi per l'intera categoria, il 59,4% dei consumi per la categoria degli ormoni sistemici, esclusi gli ormoni sessuali e le insuline, è relativo alla levotiroxina, e il 50,6% delle dosi relative all'ATC del sangue e degli organi emopoietici è attribuibile all'acido acetilsalicilico.

I primi trenta principi attivi per spesa convenzionata di classe A (Tabella 3.11) rappresentano il 37% della spesa totale di classe A-SSN, pari a un valore assoluto di 3.596 milioni. Nel complesso, dieci appartengono alla categoria dei farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare e sono rappresentati principalmente da atorvastatina (268,1 milioni), bisoprololo (155,2 milioni) e ramipril (120,4 milioni) e altri dieci appartengono alla categoria dei farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, rappresentati soprattutto dagli inibitori di pompa protonica: pantoprazolo (253,8 milioni), lansoprazolo (143 milioni), esomeprazolo (130,8 milioni) e colecalciferolo (201,4 milioni). La Tabella 3.12 mostra l'andamento regionale dei ranghi per questi principi attivi. Nel 2020 la maggiore variazione di spesa nel canale della farmaceutica convenzionata è stata osservata per l'associazione ezetimibe/rosuvastatina, trascinata da un aumento dei consumi, ma da una riduzione del costo medio per giornata di terapia, attribuibile alla scadenza brevettuale della specialità originator (Tabella 3.13). I primi trenta principi attivi per consumo rappresentano il 52,4% di tutte le dosi utilizzate dei farmaci di classe A (Tabella 3.14). In particolare, si riconfermano le prime molecole per consumo: ramipril, che costituisce il 6,3% del consumo dei farmaci di classe A in regime di assistenza convenzionata; atorvastatina (4,9% delle DDD); acido acetilsalicilico (4,5%); amlodipina (2,8%). Particolarmente interessante è lo spostamento di rango del colecalciferolo, dalla posizione 14 nel 2019, alla 19 nel 2020, probabilmente attribuibile agli effetti della Nota 96. La Tabella 3.15 rappresenta i ranghi regionali dei primi 30 principi attivi per consumo presenti nel canale convenzionale.

La Tabella 3.16 presenta, relativamente agli acquisti da parte delle strutture sanitarie, per ciascuna categoria ATC al I livello, i sottogruppi terapeutici in ordine decrescente di spesa, fino al valore di spesa pro capite di 0,10 euro, ordinati per spesa pro capite. Vengono fornite, inoltre, le informazioni sulle dosi prescritte e sul costo medio per giornata di terapia. Per tutti gli indicatori è calcolata la variazione rispetto all'anno precedente (Tabella 3.16). Nel 2020 la spesa pro capite per i farmaci acquistati direttamente dalle strutture pubbliche è stata pari a 222,87 euro, sostanzialmente stabile rispetto all'anno precedente (+0,6%). Analogamente si evidenzia un aumento dei consumi (+1,5%) e lo spostamento verso specialità

medicinali più costose (effetto mix 5,5%) a fronte di una riduzione dei prezzi (-6,2%) e del costo medio per giornata di terapia (-0,9%).

È possibile notare una contrazione di tutti gli indicatori considerati per gli antimicrobici per uso sistemico, per gli oftalmologici, per i quali si evidenziano anche riduzioni importanti dei prezzi, e per i farmaci attivi sul sistema genito-urinario. Il maggior incremento in termini di spesa è, invece, rappresentato dai dermatologici (+51,4%), mentre sono gli antiparassitari i farmaci per i quali è presente la maggiore variazione di consumo (>100%). Per i farmaci dell'apparato respiratorio, per i dermatologici e per i farmaci attivi sul sistema cardiovascolare è presente, infine, uno spostamento verso specialità medicinali più costose. Gli anticorpi monoclonali sono la categoria a maggiore spesa pro capite (25,71 euro), seguiti dagli immunosoppressori selettivi (13,47 euro). Gli inibitori diretti del fattore Xa sono la categoria terapeutica a maggior consumo (10,8 DDD/1000 abitanti die), seguiti dagli antiaggreganti piastrinici, che registrano un valore di 9,3 DDD/1000 abitanti die, e dagli eparinici (7,2 DDD/1000 abitanti die).

Analizzando i principi attivi a maggiore spesa invece, lenalidomide e pembrolizumab registrano i valori più alti, rispettivamente pari a 5,40 euro e 4,86 euro (Tabella 3.17). Infine, mentre dupilimumab rappresenta il 66,8% della spesa relativa ai dermatologici, denosumab rappresenta il 63,6% delle dosi consumate per i farmaci dell'apparato muscolo-scheletrico. Analizzando i primi trenta principi attivi per spesa (Tabella 3.18), che nel loro complesso rappresentano il 32,8% della spesa totale effettuata dalle strutture sanitarie, appare evidente come più di un terzo sia riferito agli oncologici e immunosoppressori. Particolarmente interessante è l'andamento di osimertinib, che passa dal 74° rango nel 2019 al 18° nel 2020, probabilmente attribuibile all'estensione di indicazione del farmaco nel trattamento di prima linea dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), autorizzata con Determina 1742 del 29 novembre 2019.

Nella Tabella 3.19 vengono riportati i ranghi regionali dei primi 30 principi attivi per spesa dei farmaci acquistati direttamente dalle strutture pubbliche. Analizzando i primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa (Tabella 3.20), più della metà appartiene agli oncologici e immunosoppressori, sebbene gli aumenti maggiori siano riferiti all'associazione bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide per il trattamento dell'HIV e per emicizumab (>100%). I dati osservati per quest'ultima molecola sono probabilmente attribuibili all'estensione di indicazione avvenuta con Determina n. 206 del 2020, che ne permette l'utilizzo per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII, FVIII <1%) senza inibitori del fattore VIII.

Per ogni livello ATC, dopo aver presentato i dati complessivi di spesa, consumo ed esposizione, vengono mostrati degli approfondimenti, principalmente per le categorie terapeutiche a maggior prescrizione, in cui vengono riportati, oltre all'inquadramento epidemiologico, l'andamento temporale del consumo e della spesa e i dati nazionali e regionali; ove possibile, vengono analizzati gli indicatori di esposizione e aderenza al trattamento farmacologico nella popolazione nonché i profili prescrittivi nella Medicina Generale. I dati nazionali di spesa e consumo comprendono sia i farmaci erogati in regime di assistenza convenzionata, inclusiva delle compartecipazioni e degli sconti, sia i medicinali acquistati direttamente dalle strutture pubbliche. I dati di esposizione e gli indicatori di aderenza e persistenza sono stati elaborati tramite il flusso amministrativo delle prescrizioni dei farmaci di classe A dispensati attraverso le farmacie territoriali, compresa la distribuzione per conto (c.d. flusso art. 50/

Tessera Sanitaria). I dati relativi all'epidemiologia e ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da una rete di MMG che fa confluire verso Health Search-IQVIA Health LPD tutte le informazioni relative ai pazienti assistiti.

Nelle Tabelle 3.21 e 3.22 sono presentati i dati di spesa, consumo e costo medio per giornata di terapia delle categorie che saranno oggetto di approfondimento nelle pagine successive.

Le categorie oggetto dell'analisi sono le seguenti:

- **Farmaci antineoplastici e immunomodulatori**
 - Farmaci oncologici
 - Immunosoppressori e immunomodulatori
- **Apparato cardiovascolare**
 - Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco
 - Farmaci ipolipemizzanti
 - Sindrome coronarica acuta
- **Apparato gastrointestinale e metabolismo**
 - Antidiabetici
 - Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE
 - Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare
- **Antimicrobici generali per uso sistemico**
 - Antibiotici per uso sistemico
 - Antivirali anti-HIV
 - Vaccini
 - Antivirali anti-HCV
 - Antimicotici per uso sistemico
- **Sangue ed organi emopoietici**
 - Anticoagulanti
 - Fattori della coagulazione
 - Antiaggreganti
- **Sistema nervoso centrale**
 - Sclerosi multipla
 - Antidepressivi
 - Terapia del dolore
 - Antiepilettici
 - Antipsicotici
 - Farmaci per il Parkinson
 - Antiemcranici
 - Farmaci antidemenza
- **Apparato respiratorio**
 - Farmaci per asma e BPCO
 - Farmaci per la fibrosi cistica
- **Apparato muscolo-scheletrico**
 - Farmaci per l'osteoporosi
 - Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
- **Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali e le insuline**
 - Farmaci per la tiroide

- **Sistema genito-urinario e ormoni sessuali**
- **Organi di senso**
 - Farmaci per i disturbi oculari
- **Vari**
 - Mezzi di contrasto
 - Radiofarmaci
- **Farmaci dermatologici**
- **Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche**
- **Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19**

Tabella 3.1 Spesa pro capite SSN per I livello ATC in ordine decrescente di spesa: confronto 2020-2019

I livello ATC	Spesa pro capite A-SSN Assistenza convenzionata (a)	Δ % 20-19	Spesa pro capite Strutture sanitarie pubbliche (b)	Δ % 20-19	Spesa SSN (a+b)	Δ % 20-19
L	4,30	2,3	102,88	6,4	107,19	6,2
C	49,05	2,2	5,87	13,5	54,92	3,3
A	31,20	-5,1	17,04	9,3	48,23	-0,5
J	9,94	-21,3	34,77	-21,2	44,71	-21,2
B	7,86	-1,3	30,78	8,1	38,64	6,1
N	23,65	1,1	7,81	6,0	31,47	2,3
R	17,13	1,6	4,76	21,8	21,89	5,4
M	5,02	-8,4	3,71	5,9	8,73	-2,8
H	3,93	-5,1	4,79	0,0	8,72	-2,4
G	5,42	-6,9	1,21	-21,7	6,63	-10,0
S	3,89	-1,1	2,14	-31,8	6,02	-14,7
V	0,14	-4,6	5,81	1,7	5,95	1,5
D	1,25	-4,0	1,28	51,9	2,53	17,9
P	0,22	-4,2	0,04	25,6	0,26	-0,6
Totale	163,01	-2,4	222,87	0,9	385,88	-0,5

Tabella 3.2 Consumo (DDD/1000 abitanti die) SSN per I livello ATC in ordine decrescente di consumo: confronto 2020-2019

I livello ATC	DDD/1000 ab die Assistenza convenzionata (a)	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die Strutture pubbliche (b)	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die SSN (a+b)	Δ % 20-19
C	484,7	1,3	17,4	-7,0	502,2	1,0
A	151,0	-2,2	30,4	4,1	181,4	-1,2
B	87,7	-1,5	49,0	2,5	136,7	-0,1
N	67,8	1,5	26,6	3,1	94,5	1,9
G	42,0	-0,5	2,2	-9,7	44,2	-1,0
R	41,8	-0,8	2,1	-17,2	44,0	-1,7
M	36,4	-3,5	5,2	4,4	41,6	-2,6
H	35,9	0,3	5,5	3,5	41,4	0,7
S	20,8	-0,4	2,2	-19,9	23,1	-2,7
J	12,9	-22,9	6,3	-0,6	19,2	-16,8
L	6,4	1,8	10,6	3,8	16,9	3,0
D	4,6	0,6	9,3	12,9	13,9	8,5
V	0,1	-3,5	3,1	-2,8	3,2	-2,8
P	1,0	7,1	0,2	629,5	1,2	26,2
Totale	993,1	-0,3	170,3	1,5	1.163,4	-0,1

Tabella 3.3. Composizione della spesa farmaceutica 2020 per I livello ATC e classe di rimborsabilità (ordine decrescente per spesa totale)

I livello ATC	Classe A-SSN [^]		Acquisto privato di classe A		Classe C con ricetta		Auto-medicazione SOP e OTC		Strutture pubbliche [§]		Totale
	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°	%*	€°
L	256.737.774	4,0	27.410.863	0,4	27.204.895	0,4		0,0	6.135.979.355	95,2	6.447.332.888
A	1.860.645.900	46,2	323.113.098	8,0	242.269.430	6,0	582.741.641	14,5	1.016.055.373	25,2	4.024.825.441
C	2.925.670.664	79,7	212.801.991	5,8	42.697.479	1,2	139.375.110	3,8	349.922.075	9,5	3.670.467.320
N	1.410.638.705	40,2	165.440.549	4,7	1.222.280.961	34,9	240.451.605	6,9	466.039.873	13,3	3.504.851.693
J	592.707.177	20,2	136.871.936	4,7	133.061.509	4,5		0,0	2.073.672.578	70,6	2.936.313.201
B	468.734.577	18,8	107.114.919	4,3	84.462.753	3,4	3.009.369	0,1	1.835.594.942	73,5	2.498.916.559
R	1.021.920.880	54,1	135.777.160	7,2	154.741.483	8,2	292.536.669	15,5	283.655.788	15,0	1.888.631.979
M	299.456.536	22,7	159.200.320	12,1	199.006.083	15,1	441.490.926	33,4	221.048.381	16,7	1.320.202.245
G	323.152.969	28,4	39.849.921	3,5	630.379.459	55,5	70.411.846	6,2	72.182.405	6,4	1.135.976.599
D	74.637.401	10,4	27.030.359	3,8	267.255.182	37,1	274.682.104	38,1	76.412.585	10,6	720.017.631
S	231.902.554	35,5	16.655.102	2,5	192.950.116	29,5	85.178.777	13,0	127.358.236	19,5	654.044.784
H	234.374.078	37,5	65.090.261	10,4	40.455.812	6,5		0,0	285.549.125	45,7	625.469.277
V	8.367.172	1,7	105.486.591	21,4	31.609.151	6,4	335.009	0,1	346.306.351	70,4	492.104.274
P	13.052.304	51,0	5.891.554	23,0	759.750	3,0	3.511.991	13,7	2.397.778	9,4	25.613.377
Totale	9.721.998.690	32,5	1.527.734.625	5,1	3.269.134.064	10,9	2.133.725.047	7,1	13.292.174.845	44,4	29.944.767.270

[^]Spesa di fascia A al netto della fascia C rimborsata (32,4 milioni)

[§]Non comprensiva dell'ossigeno

[°]Lorda in milioni di euro

*Calcolata sulla categoria

Fonte: OsMed, Tracciabilità del Farmaco

Tabella 3.4. Composizione dei consumi (in termini di DDD/1000 abitanti die) 2020 per I livello ATC e classe di rimborsabilità (ordine decrescente di consumo)

I livello ATC	Classe A-SSN		Acquisto privato di classe A		Classe C con ricetta		Automedicazione SOP e OTC		Strutture Pubbliche		Totale unità
	N.	%*	N.	%*	N.	%*	N.	%*	N.	%*	
C	484,7	87,8	40,0	7,2	1,7	0,3	8,5	1,5	17,4	3,2	552,4
A	151,0	60,4	29,2	11,7	7,7	3,1	31,5	12,6	30,4	12,2	249,8
B	87,7	45,1	23,8	12,2	32,9	16,9	1,0	0,5	49,0	25,2	194,4
N	67,8	37,8	8,1	4,5	70,4	39,3	6,4	3,6	26,6	14,9	179,3
M	36,4	41,3	22,5	25,5	3,0	3,4	21,1	23,9	5,2	5,9	88,1
R	41,8	48,4	11,4	13,2	11,7	13,5	19,4	22,4	2,1	2,5	86,5
G	42,0	48,6	4,7	5,5	35,3	40,9	2,2	2,5	2,2	2,5	86,4
H	35,9	63,0	13,5	23,7	2,0	3,5		0,0	5,5	9,7	56,9
D	4,6	8,6	4,4	8,1	17,2	32,1	18,1	33,8	9,3	17,4	53,5
S	20,8	44,6	2,1	4,5	10,7	22,9	10,8	23,1	2,2	4,8	46,6
J	12,9	49,4	4,0	15,4	2,9	11,2		0,0	6,3	24,0	26,2
L	6,4	36,1	0,5	2,7	0,2	1,0		0,0	10,6	60,2	17,6
V	0,1	2,4	0,1	2,5	1,0	22,4	0,0	1,0	3,1	71,8	4,3
P	1,0	62,4	0,4	21,8	0,0	1,4	0,0	0,9	0,2	13,4	1,6
Totale	993,1	60,4	164,8	10,0	196,5	12,0	119,0	7,2	170,3	10,4	1.643,8

*Calcolata sulla categoria

Fonte: OsMed e Tracciabilità del Farmaco

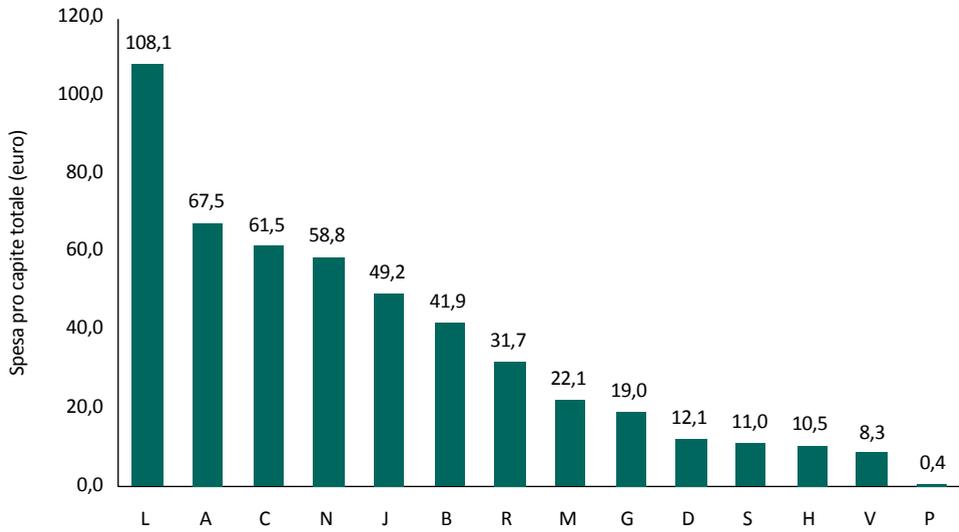
Figura 3.1. Spesa farmaceutica totale pro capite 2020 per I livello ATC

Tabella 3.5. Distribuzione regionale per I livello ATC della spesa convenzionata lorda pro capite (su popolazione pesata) per i farmaci di classe A-SSN: anno 2020

Regione	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Totale
Piemonte	24,11	2,91	42,80	1,13	4,98	3,68	7,33	4,28	3,97	23,43	0,21	15,08	4,26	0,02	138,16
Valle d'Aosta	24,48	2,56	37,03	0,93	5,17	3,82	6,92	3,63	4,21	23,04	0,21	15,96	3,84	0,07	131,87
Lombardia	39,18	14,96	45,56	1,05	5,37	4,05	8,14	6,41	3,82	27,72	0,27	16,18	3,24	0,45	176,38
PA Bolzano	16,71	5,87	32,79	0,84	3,55	3,57	4,29	3,49	3,24	24,37	0,16	12,79	2,69	0,04	114,41
PA Trento	25,30	5,19	38,41	1,33	4,80	3,66	7,26	4,58	4,05	22,28	0,25	15,54	2,94	0,03	135,62
Veneto	21,86	2,68	44,24	1,15	4,74	3,12	6,29	4,20	3,82	21,36	0,24	13,90	3,43	0,04	131,05
Friuli VG	24,21	5,36	45,77	1,39	4,38	3,73	5,83	4,76	4,42	24,20	0,25	15,27	4,97	0,06	144,60
Liguria	28,24	2,26	42,14	1,12	5,33	3,25	6,98	4,45	4,02	24,77	0,12	17,36	4,13	0,02	144,18
Emilia R.	20,36	3,26	44,56	1,08	5,37	2,48	6,25	1,15	3,67	16,76	0,24	13,59	4,77	0,02	123,58
Toscana	22,07	3,89	42,14	1,18	4,97	4,00	7,62	0,45	3,90	22,09	0,26	17,07	4,98	0,05	134,66
Umbria	29,46	4,16	53,11	1,12	6,07	4,42	10,08	4,36	4,64	25,20	0,28	16,40	4,68	0,07	164,06
Marche	25,50	3,24	51,68	1,04	6,36	4,49	10,62	4,23	5,12	23,48	0,23	16,20	5,42	0,04	157,66
Lazio	32,46	12,32	53,78	1,28	5,68	5,21	11,81	4,75	6,08	24,55	0,23	19,80	4,10	0,06	182,13
Abruzzo	31,43	9,72	51,49	1,17	5,60	4,90	12,15	4,68	6,29	28,84	0,20	16,21	4,90	0,18	177,76
Molise	30,83	6,54	52,48	1,13	5,30	3,52	11,69	4,82	5,91	23,62	0,13	13,91	3,17	0,08	163,12
Campania	42,69	8,32	58,79	1,77	5,88	4,08	16,25	4,63	6,33	21,68	0,19	23,14	3,49	0,12	197,34
Puglia	34,06	10,26	55,86	1,32	5,89	4,31	13,70	4,59	7,31	24,98	0,14	18,97	3,52	0,05	184,97
Basilicata	38,56	10,00	52,82	1,39	6,19	4,46	11,67	4,21	6,73	21,88	0,15	19,29	3,84	0,22	181,42
Calabria	37,43	10,38	56,58	1,51	5,75	3,85	15,75	4,86	7,21	23,44	0,19	17,62	3,75	0,49	188,83
Sicilia	35,66	8,02	56,04	1,45	5,73	4,10	12,71	4,32	6,31	22,57	0,19	17,60	3,29	0,09	178,09
Sardegna	33,04	4,24	48,93	1,44	5,46	3,36	10,26	5,17	6,54	26,97	0,22	18,58	3,52	0,11	167,84
Italia	31,20	7,86	49,05	1,25	5,42	3,93	9,94	4,30	5,02	23,65	0,22	17,13	3,89	0,14	163,01
Nord	28,60	7,37	44,13	1,11	5,10	3,49	7,11	4,54	3,85	23,62	0,24	15,14	3,80	0,18	148,28
Centro	27,99	7,81	49,71	1,20	5,57	4,67	10,18	3,27	5,15	23,67	0,24	18,20	4,60	0,05	162,31
Sud e Isole	36,90	8,59	55,74	1,49	5,78	4,10	13,85	4,61	6,62	23,69	0,18	19,35	3,57	0,14	184,62

Nota: la spesa non è inclusiva dell'ossigeno

Tabella 3.6. Distribuzione regionale per I livello ATC delle DDD/1000 abitanti die (su popolazione pesata) in regime di assistenza convenzionata per i farmaci di classe A-SSN: anno 2020

Regione	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Totale
Piemonte	129,3	80,0	447,0	3,7	39,3	33,8	10,1	6,6	30,9	72,2	0,9	35,1	22,9	0,0	911,8
Valle d'Aosta	135,5	66,7	377,9	3,5	37,3	30,6	10,0	5,8	31,9	63,6	1,0	37,8	19,3	0,1	821,1
Lombardia	152,0	77,4	451,3	3,3	38,2	26,2	10,8	8,6	26,1	70,0	1,2	37,7	16,9	0,3	920,1
PA Bolzano	83,9	57,2	352,8	3,0	28,4	28,5	6,5	5,8	22,9	73,9	0,7	29,1	15,6	0,0	708,4
PA Trento	132,7	98,6	414,4	4,8	37,7	41,4	10,9	7,1	30,0	65,1	1,1	42,2	16,3	0,0	902,4
Veneto	119,8	54,6	465,8	4,0	37,0	30,2	9,3	6,8	27,1	61,6	1,1	33,7	18,6	0,0	869,3
Friuli VG	127,8	82,8	499,9	4,6	34,7	37,6	9,4	7,7	34,0	57,8	1,1	37,3	26,5	0,1	961,2
Liguria	146,6	55,4	412,9	3,6	42,1	21,7	9,1	6,6	27,7	78,5	0,5	41,4	20,7	0,0	866,8
Emilia R.	114,1	93,9	483,2	3,9	41,6	39,5	9,8	2,7	29,1	63,3	1,0	34,9	26,2	0,0	943,5
Toscana	118,7	95,3	473,7	4,3	40,4	40,7	11,1	1,2	31,7	83,4	1,2	40,3	26,5	0,0	968,4
Umbria	141,1	89,6	590,8	4,1	47,5	45,8	14,7	6,9	37,0	79,2	1,3	38,5	24,5	0,1	1121,2
Marche	125,0	87,9	498,3	3,5	49,9	40,8	13,9	6,3	40,8	70,6	1,0	34,7	29,7	0,1	1002,5
Lazio	163,0	112,3	500,9	4,8	44,9	43,8	14,8	6,9	42,7	65,9	1,1	47,9	22,2	0,1	1071,4
Abruzzo	153,1	111,3	476,6	4,5	43,8	42,4	16,1	6,6	47,5	74,8	0,9	39,1	26,5	0,1	1043,2
Molise	154,0	102,6	476,0	4,7	40,0	44,7	14,7	6,2	44,7	65,1	0,6	34,5	16,3	0,1	1004,0
Campania	202,6	83,4	539,6	7,8	46,5	34,3	19,2	6,2	44,8	59,5	0,9	60,7	18,1	0,1	1123,8
Puglia	171,1	111,7	517,0	5,0	47,2	44,6	16,9	6,8	52,8	64,7	0,6	49,0	19,2	0,1	1106,6
Basilicata	175,6	103,7	487,4	5,7	49,1	42,7	15,3	5,9	49,0	61,3	0,6	45,3	20,5	0,2	1062,5
Calabria	184,8	113,8	514,8	6,0	44,2	38,6	17,3	7,1	50,6	68,6	0,9	42,0	19,9	0,3	1108,9
Sicilia	182,6	90,2	533,0	6,1	44,9	35,7	16,0	6,3	43,6	62,1	0,9	44,4	17,6	0,1	1083,6
Sardegna	163,5	85,5	467,8	5,0	43,2	44,3	12,1	8,0	46,1	77,3	1,0	46,1	19,7	0,1	1019,8
Italia	151,0	87,7	484,7	4,6	42,0	35,9	12,9	6,4	36,4	67,8	1,0	41,8	20,8	0,1	993,1
Nord	133,5	75,4	455,4	3,7	38,6	30,9	10,0	6,8	28,0	67,7	1,1	36,3	20,3	0,1	907,8
Centro	142,2	101,9	498,6	4,4	44,3	42,6	13,5	5,0	38,5	73,2	1,1	43,0	24,7	0,1	1033,1
Sud e Isole	181,6	96,5	518,3	6,1	45,5	38,9	16,8	6,6	47,1	64,7	0,8	49,2	19,1	0,1	1091,3

Nota: la spesa non è inclusiva dell'ossigeno

Tabella 3.7. Distribuzione regionale per I livello ATC della spesa pro capite (su popolazione pesata) dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: anno 2020

Regione	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Totale
Piemonte	16,29	29,97	6,02	1,56	1,12	4,59	34,60	95,72	3,48	7,72	0,06	4,85	2,57	5,48	214,04
Valle d'Aosta	9,15	27,78	4,16	1,32	1,34	4,34	23,38	72,33	1,07	7,23	0,14	3,89	1,08	5,86	163,07
Lombardia	11,14	23,47	3,97	1,09	0,92	4,10	39,51	83,96	3,76	5,24	0,06	3,85	1,19	4,73	186,98
PA Bolzano	11,89	22,33	4,64	1,08	1,11	5,00	27,61	113,16	3,62	8,78	0,02	5,83	3,21	5,19	213,47
PA Trento	19,70	25,63	4,33	1,05	1,20	4,36	32,30	75,35	2,01	6,79	0,05	4,72	2,92	4,39	184,80
Veneto	17,00	25,49	4,71	1,42	1,04	5,10	34,21	97,00	5,82	8,18	0,05	3,81	2,59	5,42	211,82
Friuli VG	16,31	30,56	5,69	1,22	1,18	4,69	31,24	116,18	4,08	6,69	0,07	4,30	3,15	5,35	230,71
Liguria	13,51	34,99	6,22	1,10	0,87	4,59	38,10	105,39	3,01	8,59	0,05	4,23	2,89	4,54	228,09
Emilia R.	18,47	30,71	5,22	1,39	1,40	5,39	35,41	105,57	3,08	9,83	0,09	4,98	2,08	6,54	230,16
Toscana	15,82	33,73	6,38	1,28	1,48	5,36	42,53	110,81	3,07	9,59	0,03	4,59	1,82	6,01	242,49
Umbria	19,92	35,53	6,12	1,23	0,98	4,89	37,13	120,45	3,45	8,69	0,04	4,83	3,10	5,41	251,77
Marche	16,96	33,82	7,12	1,54	1,18	5,61	33,31	120,54	4,97	9,76	0,03	4,82	2,38	5,89	247,93
Lazio	17,27	31,79	5,75	0,97	1,61	4,53	39,51	99,66	4,60	7,52	0,04	3,79	1,70	4,86	223,60
Abruzzo	20,10	38,30	5,93	1,05	1,13	6,29	29,37	120,57	3,26	9,16	0,06	4,89	3,05	5,02	248,16
Molise	16,07	32,33	6,12	1,43	1,40	6,12	19,73	120,35	2,78	7,23	0,01	2,88	3,37	4,42	224,24
Campania	22,68	39,25	9,00	1,84	1,51	5,41	33,03	121,41	3,43	7,57	0,01	4,91	1,98	4,51	256,55
Puglia	20,61	35,45	7,35	1,32	1,21	4,74	32,33	115,26	3,89	9,43	0,01	6,54	3,09	7,53	248,77
Basilicata	18,89	32,61	9,30	1,42	1,50	3,99	26,27	122,24	1,31	8,60	0,01	9,48	2,95	8,83	247,40
Calabria	23,17	35,95	7,23	1,44	1,72	5,98	23,00	110,11	3,26	8,39	0,01	7,61	1,90	7,40	237,16
Sicilia	17,98	29,22	5,43	0,98	1,00	3,95	28,17	91,71	2,77	7,40	0,01	6,10	1,96	7,07	203,75
Sardegna	18,03	31,20	5,80	1,11	0,77	3,94	28,54	119,84	2,97	7,95	0,01	3,42	2,61	12,09	238,29
Italia	17,04	30,78	5,87	1,28	1,21	4,79	34,77	102,88	3,71	7,81	0,04	4,76	2,14	5,81	222,87
Nord	14,73	27,10	4,87	1,28	1,07	4,64	36,24	94,69	3,89	7,27	0,06	4,28	2,06	5,29	207,46
Centro	16,96	32,96	6,16	1,16	1,46	4,96	39,49	107,54	4,07	8,57	0,04	4,26	1,93	5,40	234,97
Sud e Isole	20,40	34,72	7,13	1,36	1,26	4,89	29,74	111,80	3,23	8,14	0,01	5,74	2,37	6,80	237,58

Nota: la spesa non è inclusiva dell'ossigeno

Tabella 3.8. Distribuzione regionale per I livello ATC delle DDD/1000 abitanti die (su popolazione pesata) dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: anno 2020

Regione	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	Totale
Piemonte	33,5	52,8	21,9	8,8	2,0	7,3	6,5	10,1	5,8	33,9	0,4	2,7	2,4	4,6	192,7
Valle d'Aosta	24,7	48,8	18,4	9,8	4,7	7,2	5,5	8,0	4,3	38,0	0,5	4,5	1,6	5,1	181,2
Lombardia	17,2	27,6	9,9	6,2	1,6	3,6	6,8	7,4	5,2	16,5	0,1	1,8	1,9	3,2	108,9
PA Bolzano	38,3	34,0	22,1	7,5	1,9	7,6	5,3	11,1	7,9	37,8	0,3	3,1	3,3	4,8	185,0
PA Trento	36,3	47,5	20,0	9,8	2,4	6,5	5,6	9,3	4,3	29,2	0,6	2,5	2,9	6,3	183,3
Veneto	39,5	49,5	23,4	18,5	1,7	5,6	7,2	10,0	5,1	41,7	0,3	3,0	3,3	4,2	213,0
Friuli VG	32,6	38,8	18,7	10,9	1,9	6,7	6,0	11,6	5,1	32,8	0,2	2,7	2,5	4,0	174,5
Liguria	29,2	73,7	21,4	8,8	1,4	6,8	6,4	10,0	5,5	39,3	0,4	2,5	3,0	3,6	211,9
Emilia R.	50,3	79,0	48,5	11,7	8,4	9,8	9,4	13,1	5,8	46,6	0,6	5,5	4,3	6,0	298,9
Toscana	29,1	69,0	19,8	10,2	4,7	7,5	7,3	15,8	4,5	33,9	0,3	3,2	2,9	2,9	211,0
Umbria	33,3	61,1	24,9	21,2	2,1	5,1	5,8	10,8	3,8	40,8	0,1	2,1	3,5	3,6	218,1
Marche	29,1	100,0	15,7	10,3	2,1	6,3	6,0	12,5	6,5	25,1	0,4	1,6	2,3	4,2	222,1
Lazio	25,5	36,6	12,6	6,9	1,0	4,3	6,4	10,0	5,5	21,0	0,1	1,0	1,5	1,8	134,2
Abruzzo	32,6	38,8	13,6	9,2	0,8	5,5	5,1	11,8	6,6	17,3	0,1	1,3	2,1	2,0	147,0
Molise	27,8	42,1	9,0	5,2	0,7	5,0	3,1	10,1	5,5	15,6	0,1	0,9	1,8	1,9	128,8
Campania	31,1	54,2	10,4	5,3	0,9	4,8	4,8	11,0	5,0	20,3	0,1	1,3	1,2	1,6	152,1
Puglia	35,2	39,6	11,7	11,4	1,5	5,5	5,2	11,2	5,0	18,6	0,1	1,3	2,3	2,1	150,5
Basilicata	29,8	40,0	10,2	12,2	1,0	4,9	3,9	11,6	3,9	22,2	0,1	1,7	2,0	2,1	145,4
Calabria	31,9	43,2	11,4	11,5	0,9	4,4	3,7	9,4	4,5	15,7	0,0	1,0	1,0	1,6	140,2
Sicilia	26,0	43,3	13,0	5,7	1,1	4,1	4,9	10,3	4,1	19,7	0,1	1,2	1,0	1,4	135,6
Sardegna	32,0	53,7	10,8	10,2	1,0	4,5	5,9	12,6	6,1	24,0	0,1	1,3	2,1	3,8	168,2
Italia	30,4	49,0	17,4	9,3	2,2	5,5	6,3	10,6	5,2	26,6	0,2	2,1	2,2	3,1	170,3
Nord	31,3	47,7	22,0	10,1	2,8	6,0	7,1	9,7	5,4	31,4	0,3	2,9	2,8	4,2	183,7
Centro	27,7	57,1	16,3	9,5	2,4	5,6	6,6	12,2	5,2	27,2	0,2	1,9	2,2	2,6	176,7
Sud e Isole	30,8	45,9	11,6	8,1	1,1	4,8	4,9	10,9	4,9	19,5	0,1	1,2	1,5	1,9	147,2

Nota: la spesa non è inclusiva dell'ossigeno

Figura 3.2. Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN per I livello ATC: confronto 2020-2019

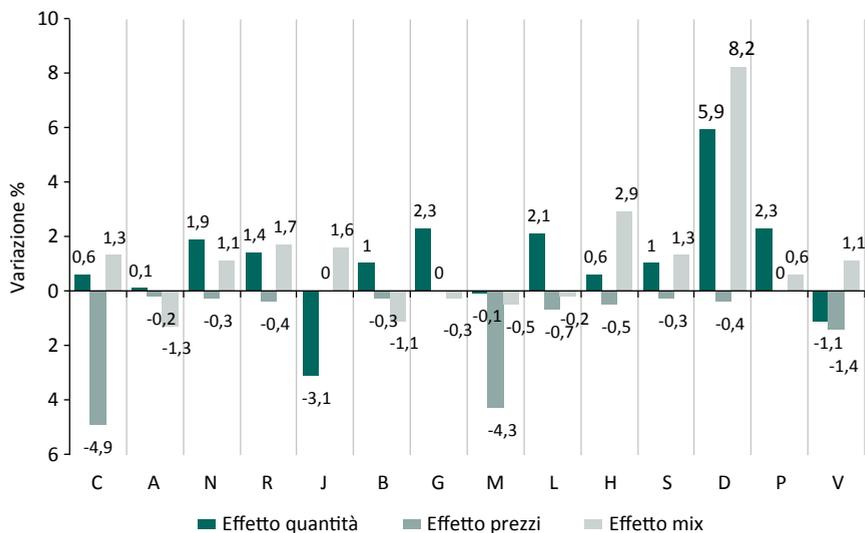


Tabella 3.9. Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa farmaceutica convenzionata di classe A-SSN: confronto 2020-2019 (per ogni categoria ATC sono stati inclusi i sottogruppi terapeutici in ordine decrescente di spesa, fino al valore di spesa pro capite di 0,10 euro)

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
TOTALE	163,01	993,1	-2,7	-0,3	-0,6	-1,8	-2,3
C - Sistema cardiovascolare	49,05	484,7	1,9	1,3	-0,3	0,9	0,6
Inibitori della HMG CoA reductasi	8,04	80,1	1,2	3,3	-1,0	-1,0	-2,1
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), non associati	4,88	58,4	1,3	0,8	0,0	0,5	0,5
Beta-bloccanti, selettivi	4,73	40,0	3,8	2,6	-0,1	1,3	1,2
Derivati diidropiridinici	4,22	50,5	-0,6	0,7	0,0	-1,3	-1,3
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs) e diuretici	4,01	33,1	-1,9	-1,7	0,0	-0,2	-0,2
ACE-inibitori non associati	3,80	84,0	-2,9	-1,3	-0,1	-1,4	-1,6
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	3,33	9,6	6,0	9,4	-0,8	-2,3	-3,1
ACE-inibitori e diuretici	2,59	20,1	-4,1	-3,4	0,0	-0,7	-0,7
Ass. di vari modificatori dei lipidi	1,96	8,1	30,7	36,7	-0,1	-4,3	-4,4
ACE-inibitori e calcio-antagonisti	1,67	12,0	-3,3	0,4	-2,5	-1,3	-3,7
Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici	1,26	7,6	1,6	1,5	0,0	0,1	0,1
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs) e calcio-antagonisti	1,21	8,3	13,5	16,5	0,0	-2,5	-2,5
Antiaritmici, classe Ic	1,07	4,7	3,2	1,0	0,0	2,2	2,2
Sulfonamidi, non associate	0,88	26,1	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0
ACE-inibitori, altre associazioni	0,72	4,4	31,0	30,9	0,0	0,0	0,0
Nitrati organici	0,66	6,3	-12,0	-12,0	0,0	0,0	0,0
Beta-bloccanti selettivi e tiazidi	0,56	5,7	2,9	3,6	-0,3	-0,3	-0,7
Antagonisti dell'aldosterone	0,55	3,3	3,3	2,2	0,0	1,1	1,1
Bloccanti dei recettori alfa e beta-adrenergici	0,53	3,0	-5,1	-4,6	0,0	-0,5	-0,5
Fibrati	0,39	2,8	1,9	1,7	0,0	0,1	0,1
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), altre associazioni	0,29	0,1	41,2	41,2	0,0	0,0	0,0
Antiaritmici, classe III	0,26	2,9	-0,9	-0,9	0,0	0,1	0,1
Agonisti dei recettori dell'imidazolina	0,20	1,4	-4,2	-6,6	0,0	2,5	2,5
Derivati benzodiazepinici	0,18	1,0	-6,7	-6,6	0,0	-0,1	-0,1
Altri preparati cardiaci	0,17	0,5	-8,9	-15,3	0,0	7,6	7,6
Beta-bloccanti, non selettivi	0,14	1,6	-0,9	-1,0	0,0	0,1	0,1
Derivati fenilalchilaminici	0,13	1,1	-7,1	-7,7	0,0	0,6	0,6
Sulfonamidi, non associate	0,12	1,8	-5,6	-8,9	0,0	3,6	3,6
Beta-bloccanti selettivi ed altri diuretici	0,12	1,7	-5,1	-5,3	0,0	0,2	0,2
Diuret. ad azione diuret. maggiore assoc. a farmaci risparmiatori di potassio	0,12	0,6	-1,5	-1,4	0,0	-0,1	-0,1
A - Apparato gastrointestinale e metabolico	31,20	151,0	-5,4	-2,2	-0,1	-3,1	-3,2
Inibitori della pompa acida	11,45	72,7	-4,9	4,7	0,0	-9,1	-9,1
Vitamina D ed analoghi	3,96	11,9	-24,6	-21,3	0,0	-4,2	-4,2

Segue

Tabella 3.9. segue

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione rapida	3,62	7,5	-2,0	-1,3	-0,6	-0,1	-0,7
Acido aminosalicilico ed analoghi	2,04	5,2	4,0	4,2	-0,4	0,2	-0,2
Biguanidi	1,57	22,4	1,8	0,7	0,0	1,1	1,1
Antibiotici	1,46	2,0	-4,9	-4,8	0,0	-0,2	-0,2
Altri antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo	0,91	4,3	0,9	0,8	0,0	0,2	0,2
Analoghi del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	0,85	0,4	66,7	42,8	0,0	16,8	16,8
Acidi biliari e derivati	0,81	2,5	8,4	3,9	2,6	1,8	4,4
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	0,78	0,6	0,4	-1,9	0,2	2,1	2,3
Sulfoniluree	0,51	7,6	-3,4	-7,9	0,0	4,9	4,9
Ass. di ipoglicemizzanti orali	0,49	1,8	35,7	-1,9	-2,3	41,5	38,3
Ass. fra composti di alluminio, calcio e magnesio	0,41	1,8	4,7	4,4	0,0	0,2	0,2
Calcio, associazioni con vitamina D e/o altri farmaci	0,32	3,3	-21,9	-22,1	0,0	0,3	0,3
Corticosteroidi ad azione locale	0,28	0,4	-2,9	-2,6	0,0	-0,3	-0,3
Altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline	0,27	1,9	-13,1	-13,3	0,0	0,2	0,2
Preparati a base di enzimi	0,23	0,6	4,6	4,6	0,0	0,0	0,0
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)	0,21	0,3	9,0	9,2	0,0	-0,3	-0,3
Antagonisti della serotonina (5HT3)	0,20	0,0	-6,6	-1,6	-0,3	-4,9	-5,1
Inibitori dell'alfa-glucosidasi	0,14	0,5	-7,9	-6,1	0,0	-1,9	-2,0
Lassativi ad azione osmotica	0,12	1,1	-3,7	-3,4	0,0	-0,4	-0,4
Calcio	0,11	0,8	-8,2	-36,7	0,0	45,1	45,1
Insuline e analoghi iniet., az. interm. o lunga ass. ad azione rapida	0,11	0,2	-23,8	-23,1	-1,0	0,0	-1,0
Tiazolidinedioni	0,10	0,4	3,4	4,7	0,0	-1,2	-1,2
N - Sistema nervoso centrale	23,65	67,8	0,8	1,4	-0,2	-0,4	-0,6
Altri antiepilettici	4,60	6,2	4,1	4,0	-0,1	0,3	0,2
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	3,33	29,3	0,9	1,6	0,0	-0,7	-0,7
Altri antidepressivi	3,14	11,3	3,9	3,9	0,0	0,1	0,1
Altri oppioidi	1,48	1,1	-0,7	-3,0	0,0	2,4	2,4
Derivati della fenilpiperidina	1,37	0,6	-0,2	-0,9	0,0	0,7	0,7
Alcaloidi naturali dell'oppio	1,20	0,6	-6,3	-1,5	0,0	-4,8	-4,8
Agonisti della dopamina	1,17	1,1	-3,3	-5,5	0,0	2,4	2,4
Agonisti selettivi dei recettori 5HT1	0,99	0,8	-0,8	1,0	-1,0	-0,8	-1,8
Derivati degli acidi grassi	0,98	2,3	1,5	2,5	0,0	-1,0	-1,0
Diazepine, ossazepine, tiazepine e osesepine	0,94	1,2	3,1	2,4	0,0	0,7	0,7
Inibitori della monoamino ossidasi di tipo B	0,78	1,6	2,9	1,2	-0,2	1,9	1,7
DOPA e suoi derivati	0,73	2,1	-1,1	0,2	0,0	-1,3	-1,3

Segue

Tabella 3.9. segue

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ% 20-19				Δ% costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Oppioidi in associazione con analgesici non oppioidi	0,54	1,4	-6,6	-7,8	0,3	1,1	1,4
Derivati della carbossamide	0,48	1,8	-0,8	-1,0	0,0	0,2	0,2
Amidi	0,35	0,3	-4,9	-4,9	0,0	0,0	0,0
Altri antipsicotici	0,25	0,4	0,1	7,6	-6,8	-0,2	-7,0
Derivati dell'oripavina	0,24	0,2	13,3	7,5	0,0	5,4	5,4
Inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione	0,15	1,0	-9,2	-4,4	-4,9	-0,1	-5,0
Anticolinesterasici	0,14	0,4	-9,8	-5,6	-0,3	-4,1	-4,4
R - Sistema respiratorio	17,13	41,8	1,3	-0,8	-0,5	2,6	2,1
Adrenergici ass. a corticosteroidi o altri, esclusi anticolinergici	8,45	13,3	4,2	5,5	-1,3	0,0	-1,2
Anticolinergici	3,29	6,1	2,2	-0,4	0,5	2,1	2,6
Ass. adrenergici con anticol. incl. triple ass. con corticosteroidi	1,76	2,4	23,2	6,3	0,7	15,0	15,9
Glucocorticoidi	1,38	3,8	-27,0	-26,0	-0,1	-1,2	-1,3
Altri antistaminici per uso sistemico	0,68	6,2	5,4	5,3	0,0	0,1	0,1
Agonisti selettivi dei recettori beta-2 adrenergici	0,59	3,4	-13,0	-11,7	0,0	-1,5	-1,5
Antagonisti dei recettori leucotrienici	0,49	2,2	3,5	5,7	0,0	-2,1	-2,1
Derivati piperazinici	0,40	4,0	5,8	6,2	0,0	-0,3	-0,3
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	9,94	12,9	-21,5	-22,9	0,1	1,8	1,9
Ass. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	2,26	4,3	-25,4	-25,5	0,0	0,2	0,2
Cefalosporine di terza generazione	2,16	1,4	-31,6	-30,5	0,0	-1,5	-1,5
Macrolidi	1,24	2,8	-17,8	-20,5	-0,1	3,6	3,5
Fluorochinoloni	1,13	1,5	-21,7	-23,0	0,0	1,8	1,7
Derivati triazolici	0,87	0,5	-13,3	-14,3	0,0	1,1	1,1
Altri antibatterici	0,62	0,4	-4,8	-4,7	0,0	-0,1	-0,1
Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori trascrittasi inversa	0,60	0,3	-3,9	-2,8	0,0	-1,1	-1,1
Immunoglobuline specifiche	0,41	0,0	0,5	0,8	2,7	-2,9	-0,3
Penicilline ad ampio spettro	0,16	0,8	-34,8	-33,3	-0,1	-2,0	-2,1
B - Sangue e organi emopoietici	7,86	87,7	-1,6	-1,5	-0,5	0,4	-0,1
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	3,07	61,0	-1,2	-0,6	-0,4	-0,2	-0,5
Eparinici	2,23	2,6	-5,1	1,5	0,0	-6,4	-6,4
Inibitori diretti del fattore Xa	0,74	0,5	14,0	14,8	-0,6	-0,2	-0,8
Acido folico e derivati	0,46	6,0	-5,0	-2,1	-1,5	-1,5	-3,0
Ferro bivalente, preparati orali	0,34	2,7	-6,7	-6,4	0,0	-0,3	-0,3
Sucedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche	0,24	0,0	2,7	2,6	0,0	0,1	0,1
Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico	0,16	0,3	-1,7	-2,2	0,0	0,6	0,6
Antagonisti della vitamina K	0,15	3,5	-12,0	-11,6	0,0	-0,4	-0,4

Segue

Tabella 3.9. segue

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Altri preparati antianemici	0,14	0,0	36,0	39,2	-0,2	-2,1	-2,3
G - Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	5,42	42,0	-7,2	-0,5	-5,7	-1,1	-6,7
Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici	2,84	26,4	-10,7	0,6	-10,1	-1,3	-11,3
Inibitori della testosterone 5-alfa reductasi	1,61	10,9	0,2	1,2	0,0	-1,0	-1,0
Inibitori della prolattina	0,16	0,1	0,6	-0,1	0,0	0,7	0,7
Altri estrogeni	0,12	0,7	2,4	2,6	0,0	-0,2	-0,2
Ass. fisse estro-progestiniche	0,11	0,5	0,5	0,0	0,0	0,5	0,5
Gonadotropine	0,10	0,0	-20,2	-19,6	-0,2	-0,5	-0,8
Derivati del pregnene	0,10	0,8	-19,3	-20,1	0,0	0,9	0,9
M - Sistema muscolo-scheletrico	5,02	36,4	-8,7	-3,5	-4,0	-1,3	-5,3
Bifosfonati	1,33	6,8	-1,5	-0,1	-0,7	-0,7	-1,4
Preparati inibenti la formazione di acido urico	0,83	10,2	-22,5	1,3	-19,9	-4,5	-23,4
Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate	0,75	4,6	-4,1	-4,2	-0,3	0,4	0,1
Coxib	0,64	3,8	-2,4	-2,0	0,0	-0,3	-0,3
Derivati dell'acido propionico	0,63	5,2	-13,9	-13,3	0,0	-0,6	-0,6
Bifosfonati, associazioni	0,44	2,1	-7,0	-6,9	0,0	0,0	0,0
Altri farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei	0,15	1,8	-6,1	-6,6	0,0	0,6	0,6
Oxicam-derivati	0,12	0,8	-6,4	-8,0	0,0	1,8	1,8
L - Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	4,30	6,4	2,0	1,7	-0,1	0,5	0,3
Inibitori dell'aromatasi	2,18	3,0	6,0	5,5	0,0	0,5	0,5
Altri immunosoppressori	0,77	1,6	2,9	1,8	0,0	1,2	1,1
Inibitori della calcineurina	0,59	0,2	-7,2	-7,5	-0,1	0,3	0,3
Altri antineoplastici	0,16	0,3	3,7	4,0	0,0	-0,3	-0,3
Antiandrogeni	0,14	0,3	-9,7	-9,7	0,0	0,0	0,0
Fattori di stimolazione delle colonie	0,11	0,0	20,0	36,6	-0,1	-12,1	-12,1
Analoghi dell'acido folico	0,10	0,1	-5,6	-5,5	0,0	0,0	0,0
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	3,93	35,9	-5,4	0,3	-0,9	-4,8	-5,7
Glucocorticoidi	1,37	12,9	-2,7	-1,1	0,0	-1,6	-1,6
Ormoni tiroidei	1,16	21,3	7,4	1,3	0,0	5,9	5,9
Ormoni paratiroidei ed analoghi	1,06	0,2	-15,1	-8,6	-3,0	-4,2	-7,1
Vasopressina ed analoghi	0,13	0,1	-9,6	-9,0	0,0	-0,7	-0,7
S - Organi di senso	3,89	20,8	-1,3	-0,4	-0,9	0,0	-0,9
Sostanze beta-bloccanti	2,26	11,8	-0,2	0,3	-0,7	0,3	-0,4
Analoghi delle prostaglandine	1,28	5,7	-2,8	-0,9	-1,5	-0,4	-2,0
Inibitori dell'anidrasa carbonica	0,21	1,4	-4,0	-2,7	0,0	-1,3	-1,3
Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma	0,10	1,5	-1,8	-2,0	0,0	0,2	0,2
D - Dermatologici	1,25	4,6	-4,3	0,6	1,1	-5,9	-4,9
Altri antipsoriasici per uso topico	0,87	2,5	-1,2	-5,7	2,9	1,8	4,8

Segue

Tabella 3.9. segue

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ% 20-19				Δ% costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
P – Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,22	1,0	-4,5	7,1	0,0	-10,9	-10,9
Aminochinoline	0,17	0,9	10,9	10,9	0,0	0,0	0,0
V - Vari	0,14	0,1	-4,8	-3,5	0,0	-1,3	-1,3
Farmaci per trattamento dell'iperkaliemia e iperfosfatemia	0,12	0,1	-3,4	-3,2	0,0	-0,2	-0,2

Tabella 3.10. Spesa e consumi in regime di assistenza convenzionata 2020 di classe A-SSN: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
C - Sistema cardiovascolare	49,05		2,2	484,7		1,3%	0,28	0,6
atorvastatina	4,50	9,2	4,5	48,8	10,1	4,8	0,25	-0,6
bisoprololo	2,60	5,3	5,7	11,8	2,4	5,1	0,60	0,2
ramipril	2,02	4,1	-1,4	62,9	13,0	-0,2	0,09	-1,4
omega 3	1,93	3,9	1,0	4,5	0,9	1,9	1,18	-1,1
olmesartan medoxomil	1,65	3,4	9,2	14,4	3,0	9,9	0,31	-0,9
amlodipina	1,63	3,3	2,6	28,0	5,8	2,7	0,16	-0,4
simvastatina	1,53	3,1	-3,4	12,8	2,6	-3,7	0,33	0,0
nebivololo	1,50	3,1	3,2	16,1	3,3	3,4	0,25	-0,5
ezetimibe	1,39	2,8	14,6	5,1	1,1	16,9	0,74	-2,2
rosuvastatina	1,35	2,7	6,8	14,0	2,9	7,7	0,26	-1,1
doxazosin	1,25	2,6	1,9	7,6	1,6	1,5	0,45	0,1
ezetimibe/simvastatina	1,18	2,4	5,3	4,8	1,0	5,5	0,66	-0,5
olmesartan/amlodipina	1,17	2,4	12,4	7,9	1,6	14,8	0,40	-2,4
olmesartan/idroclorotiazide	1,16	2,4	5,9	9,5	2,0	5,6	0,33	0,0
barnidipina	0,89	1,8	2,8	4,9	1,0	3,0	0,50	-0,4
flecainide	0,86	1,8	5,9	2,9	0,6	6,3	0,82	-0,6
perindopril/amlodipina	0,84	1,7	-0,7	5,3	1,1	-0,2	0,43	-0,8
lercanidipina	0,79	1,6	1,9	9,6	2,0	1,6	0,22	0,0
losartan	0,79	1,6	-2,5	7,5	1,5	-2,6	0,29	-0,2
ezetimibe/rosuvastatina	0,78	1,6	107,6	3,3	0,7	142,4	0,65	-14,6
furosemide	0,74	1,5	1,0	24,8	5,1	0,4	0,08	0,3
valsartan/idroclorotiazide	0,71	1,5	-5,6	6,4	1,3	-5,5	0,30	-0,3
irbesartan	0,70	1,4	-2,5	8,5	1,8	-2,8	0,22	0,1
zofenopril	0,68	1,4	1,5	4,5	0,9	0,9	0,41	0,3
valsartan	0,68	1,4	-2,5	10,0	2,1	-1,4	0,19	-1,4
zofenopril/idroclorotiazide	0,65	1,3	-0,2	4,1	0,8	-0,2	0,43	-0,3
perindopril/indapamide/amlodipina	0,62	1,3	31,7	3,6	0,7	31,4	0,47	0,0
irbesartan/idroclorotiazide	0,62	1,3	-3,8	5,3	1,1	-4,0	0,32	-0,1
ramipril/idroclorotiazide	0,57	1,2	-2,2	6,6	1,4	-1,2	0,23	-1,3
telmisartan	0,55	1,1	-0,5	9,0	1,9	-2,0	0,17	1,3
nitroglicerina	0,54	1,1	-12,2	4,5	0,9	-12,8	0,33	0,4
A – Apparato gastrointestinale e metabolismo	31,20		-5,1	151,0		-2,2	0,56	-3,2
pantoprazolo	4,26	13,6	-3,9	25,3	16,8	9,4	0,46	-12,4
colecalfiferolo	3,38	10,8	-28,2	9,7	6,4	-26,4	0,95	-2,7
lansoprazolo	2,40	7,7	-5,7	14,1	9,3	-0,6	0,47	-5,4
omeprazolo	2,26	7,3	-4,9	17,2	11,4	3,9	0,36	-8,7
esomeprazolo	2,19	7,0	-4,2	14,2	9,4	4,1	0,42	-8,2
mesalazina	1,99	6,4	4,7	5,0	3,3	4,9	1,08	-0,5
metformina	1,57	5,0	2,1	22,4	14,8	0,7	0,19	1,1

Segue

Tabella 3.10. Segue

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
insulina lispro	1,56	5,0	-3,2	3,4	2,2	-0,9	1,25	-2,5
insulina aspart	1,49	4,8	1,1	2,9	1,9	0,1	1,40	0,7
rifaximina	1,35	4,3	-4,4	1,8	1,2	-4,7	2,08	0,0
sodio alginato/potassio bicarbonato	0,87	2,8	1,6	4,1	2,7	1,2	0,59	0,1
N – Sistema nervoso centrale	23,65		1,1	67,83		1,5	0,95	-0,6
levetiracetam	1,60	6,8	2,3	2,2	3,2	2,9	2,03	-0,9
fentanil	1,37	5,8	0,1	0,6	1,0	-0,9	5,76	0,7
pregabalin	1,23	5,2	7,5	2,2	3,2	7,1	1,53	0,1
tapentadol	1,22	5,2	0,7	0,5	0,8	0,5	6,30	0,0
paroxetina	1,01	4,3	-0,2	7,9	11,6	1,6	0,35	-2,0
escitalopram	0,95	4,0	1,0	7,4	11,0	1,1	0,35	-0,4
acido valproico	0,95	4,0	1,9	2,3	3,3	2,7	1,15	-1,0
naloxone/ossicodone	0,94	4,0	-7,7	0,4	0,6	-3,2	6,68	-4,9
venlafaxina	0,80	3,4	1,7	3,5	5,2	2,7	0,62	-1,3
duloxetina	0,77	3,2	1,9	3,1	4,6	2,2	0,68	-0,5
sertralina	0,77	3,2	4,4	8,3	12,2	3,7	0,25	0,4
rotigotina	0,69	2,9	-2,2	0,3	0,5	-2,5	5,39	0,0
vortioxetina	0,64	2,7	12,6	1,5	2,3	12,3	1,14	0,0
lacosamide	0,61	2,6	14,6	0,3	0,5	14,3	5,38	0,0
quetiapina	0,57	2,4	5,2	0,4	0,7	3,5	3,47	1,4
lamotrigina	0,44	1,9	0,8	0,7	1,0	0,6	1,77	0,0
citalopram	0,41	1,7	-0,8	3,9	5,8	-1,1	0,28	0,0
trazodone	0,40	1,7	2,5	1,1	1,6	2,9	0,98	-0,6
safinamide	0,39	1,6	7,8	0,2	0,4	10,1	4,43	-2,4
pramipexolo	0,37	1,6	-2,0	0,4	0,7	-4,0	2,31	1,8
lidocaina	0,35	1,5	-4,7	0,3	0,4	-4,9	3,61	0,0
levodopa/benserazide	0,35	1,5	0,9	1,0	1,5	0,8	0,92	-0,2
mirtazapina	0,34	1,5	3,4	1,7	2,4	3,0	0,57	0,1
gabapentin	0,33	1,4	-0,8	0,4	0,6	-1,2	2,14	0,2
topiramato	0,28	1,2	-2,0	0,3	0,5	-2,1	2,41	-0,1
R – Sistema respiratorio	17,13		1,6	41,85		-0,8	1,12	2,1
beclometasone/formoterolo	2,52	14,7	6,8	4,0	9,5	10,0	1,73	-3,2
fluticasone furoato/vilanterolo	2,37	13,8	10,0	3,7	8,9	9,7	1,74	0,0
salmeterolo/fluticasone	1,73	10,1	-5,2	2,7	6,5	-3,7	1,74	-1,8
budesonide/formoterolo	1,46	8,5	7,6	2,1	5,0	8,0	1,91	-0,7
tiotropio	1,30	7,6	-2,3	2,3	5,6	-3,3	1,53	0,8
umeclidinio	0,80	4,7	24,8	1,4	3,3	21,5	1,59	2,4
aclidinio	0,67	3,9	-1,4	1,1	2,7	-1,6	1,61	0,0
beclometasone	0,50	2,9	-26,8	1,4	3,3	-26,5	0,99	-0,7
montelukast	0,49	2,9	3,8	2,2	5,2	5,7	0,63	-2,1
glicopirronio	0,48	2,8	-4,8	0,9	2,1	-5,1	1,51	0,0

Segue

Tabella 3.10. Segue

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
J – Antimicrobici generali per uso sistemico	9,94		-21,3	12,94		-22,9	2,10	1,9
amoxicillina/acido clavulanico	2,15	21,6	-26,0	4,3	33,5	-25,5	1,35	-0,8
ceftriaxone	0,93	9,3	-27,9	0,2	1,7	-28,7	11,87	0,8
azitromicina	0,71	7,1	2,6	1,3	10,2	2,7	1,47	-0,3
fluconazolo	0,69	7,0	-12,9	0,3	2,6	-13,4	5,57	0,3
cefixima	0,69	6,9	-28,6	0,8	6,3	-28,6	2,33	-0,3
fosfomicina	0,62	6,3	-3,7	0,4	2,8	-4,6	4,62	0,7
ciprofloxacina	0,58	5,8	-13,9	0,6	4,8	-13,7	2,57	-0,4
claritromicina	0,46	4,7	-35,7	1,4	11,0	-33,9	0,89	-3,0
levofloxacina	0,40	4,0	-28,3	0,7	5,6	-28,9	1,49	0,6
immunoglobulina umana antiapatite B	0,35	3,5	-2,9	0,0	0,0	-4,2	313,47	1,0
B – Sangue e organi emopoietici	7,86		-1,3	87,7		-1,5	0,24	-0,1
enoxaparina	1,90	24,2	6,6	2,3	2,6	12,4	2,26	-5,4
acido acetilsalicilico	1,17	14,9	0,9	44,3	50,6	0,3	0,07	0,4
clopidogrel	1,16	14,8	1,0	5,6	6,4	1,4	0,57	-0,7
edoxaban	0,49	6,2	9,0	0,3	0,3	8,7	4,53	0,1
acido folico	0,46	5,9	-4,7	6,0	6,8	-2,0	0,21	-3,0
clopidogrel/acido acetilsalicilico	0,24	3,1	1,1	0,8	0,9	5,0	0,83	-4,0
ferroso solfato	0,24	3,0	-5,9	2,1	2,4	-6,2	0,31	0,0
nadroparina calcica	0,24	3,0	-38,8	0,2	0,3	-38,8	2,91	-0,3
G – Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	5,42		-6,9	42,0		-0,5	0,35	-6,7
tamsulosina	1,10	20,3	1,4	10,6	25,1	2,1	0,28	-1,0
dutasteride	1,06	19,5	1,1	8,4	19,9	1,9	0,35	-1,0
alfuzosina	0,86	16,0	5,0	9,1	21,7	4,7	0,26	0,0
silodosina	0,70	12,9	-35,0	5,4	12,8	-6,7	0,36	-30,6
finasteride	0,55	10,1	-0,7	2,5	6,0	-0,8	0,59	-0,1
M – Sistema muscolo-scheletrico	5,02		-8,4	36,38		-3,5	0,38	-5,3
acido alendronico	0,76	15,2	1,2	4,0	10,9	3,2	0,53	-2,2
diclofenac	0,57	11,3	-2,4	3,8	10,6	-3,0	0,40	0,4
etoricoxib	0,53	10,6	-1,7	3,1	8,6	-1,6	0,46	-0,4
febuxostat	0,48	9,6	-34,3	2,0	5,4	-6,7	0,67	-29,7
acido alendronico/colecalciferolo	0,44	8,8	-6,7	2,1	5,7	-6,9	0,58	0,0
acido risedronico	0,38	7,5	-3,8	2,1	5,9	-3,6	0,48	-0,5
allopurinolo	0,35	6,9	4,2	8,2	22,7	3,5	0,12	0,5
ketoprofene	0,27	5,4	-13,9	2,6	7,2	-13,3	0,28	-1,0
L – Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	4,30		2,3	6,35		1,8	1,85	0,3
letrozolo	1,37	31,8	8,1	1,7	26,0	8,1	2,26	-0,3
metotrexato	0,67	15,6	4,3	1,3	20,6	3,2	1,40	0,8
ciclosporina	0,52	12,2	-8,3	0,2	2,7	-8,8	8,25	0,3

Segue

Tabella 3.10. Segue

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
exemestane	0,41	9,6	9,7	0,5	8,0	9,7	2,23	-0,3
anastrozolo	0,40	9,3	-2,0	0,8	12,5	-1,8	1,37	-0,5
H - Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	3,93		-0,05	35,87		0,00	0,30	-0,06
levotiroxina	1,13	28,7	7,8	21,3	59,4	1,4	0,14	6,1
teriparatide	1,06	26,9	-14,9	0,2	0,5	-8,6	16,75	-7,1
prednisone	0,66	16,9	1,0	6,5	18,2	1,0	0,28	-0,3
betametasona	0,27	6,8	-17,7	1,7	4,9	-17,9	0,42	0,0
metilprednisolone	0,19	4,9	0,2	2,9	8,2	0,8	0,18	-0,9
S – Organi di senso	3,89		-1,1	20,81		-0,4	0,51	-0,9
tafluprost	0,48	12,3	7,1	1,5	7,3	6,8	0,86	0,0
timololo/bimatoprost	0,44	11,4	-1,7	1,4	6,8	-1,5	0,85	-0,5
bimatoprost	0,41	10,5	-12,1	1,8	8,9	-3,0	0,60	-9,6
timololo/brinzolamide	0,40	10,2	-7,8	1,7	8,0	-4,5	0,65	-3,7
timololo	0,35	9,1	2,6	3,1	14,8	-0,3	0,31	2,6
dorzolamide/timololo	0,33	8,4	12,1	2,3	11,1	11,6	0,39	0,2
tafluprost/timololo	0,23	5,9	18,5	0,6	3,1	18,2	0,96	0,0
travoprost	0,22	5,5	1,2	1,0	5,0	-0,1	0,56	1,1
latanoprost	0,18	4,5	-6,1	1,3	6,2	-6,3	0,37	-0,1
D - Dermatologici	1,25		-4,0	4,6		0,6	0,74	-4,9
calcipotriolo/betametasona	0,81	64,5	0,2	2,3	49,4	-4,9	0,97	5,0
isotretinoina	0,09	7,1	17,3	0,2	3,8	18,9	1,39	-1,6
clobetasolo	0,07	5,4	19,2	0,8	17,6	39,1	0,23	-14,6
diclofenac	0,05	4,4	-32,0	0,1	1,1	-20,7	2,99	-14,5
terbinafina	0,05	3,9	-18,6	0,1	2,0	-18,8	1,41	-0,1
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,22		-4,2	1,00		7,1	0,60	-10,9
idrossiclorochina	0,17	76,3	11,4	0,9	87,4	11,2	0,52	-0,2
mebendazolo	0,02	9,0	-8,1	0,1	8,4	-8,3	0,64	-0,1
metronidazolo	0,01	4,6	-12,9	0,0	2,7	-13,1	1,03	0,0
meflochina	0,01	4,5	-67,1	0,0	0,2	-67,2	13,27	0,0
tinidazolo	0,00	2,0	-28,4	0,0	0,4	-28,6	2,71	0,0
V - Vari	0,14		-4,6	0,10		-3,5	3,73	-1,3
sevelamer	0,05	37,9	3,0	0,0	26,1	2,7	5,42	0,0
polistirene sulfonato	0,04	30,8	-4,0	0,0	41,2	-4,1	2,79	-0,1
ossidrossido sucroferrico	0,02	11,8	-10,0	0,0	5,2	-10,3	8,44	0,0
calcio acetato/magnesio carbonato	0,01	4,9	-4,6	0,0	18,0	-4,9	1,02	0,0
deferoxamina	0,01	4,3	-17,7	0,0	0,8	-18,1	19,66	0,1

Tabella 3.11. Primi trenta principi attivi per spesa convenzionata di classe A-SSN: confronto 2020-2019

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*	Spesa lorda pro capite	Rango 2020	Rango 2019	Costo medio DDD	Δ % 20-19
C	atorvastatina	268,1	2,8	4,50	1	3	0,25	-0,6
A	pantoprazolo	253,8	2,6	4,26	2	2	0,46	-12,4
A	colecalfiferolo	201,4	2,1	3,38	3	1	0,95	-2,7
C	bisoprololo	155,2	1,6	2,60	4	6	0,60	0,2
R	beclometasone/ formoterolo	150,3	1,5	2,52	5	8	1,73	-3,2
A	lansoprazolo	143,0	1,5	2,40	6	5	0,47	-5,4
R	fluticasone furoato/ vilanterolo	141,1	1,5	2,37	7	10	1,74	0,0
A	omeprazolo	135,0	1,4	2,26	8	7	0,36	-8,7
A	esomeprazolo	130,8	1,3	2,19	9	9	0,42	-8,2
J	amoxicillina/acido clavulanico	127,9	1,3	2,15	10	4	1,35	-0,8
C	ramipril	120,4	1,2	2,02	11	11	0,09	-1,4
A	mesalazina	118,7	1,2	1,99	12	13	1,08	-0,5
C	omega 3	115,2	1,2	1,93	13	12	1,18	-1,1
B	enoxaparina	113,6	1,2	1,90	14	15	2,26	-5,4
R	salmeterolo/fluticasone	103,4	1,1	1,73	15	14	1,74	-1,8
C	olmesartan	98,5	1,0	1,65	16	21	0,31	-0,9
C	amlodipina	97,0	1,0	1,63	17	17	0,16	-0,4
N	levetiracetam	95,5	1,0	1,60	18	19	2,03	-0,9
A	metformina	93,5	1,0	1,57	19	20	0,19	1,1
A	insulina lispro	92,8	1,0	1,56	20	16	1,25	-2,5
C	simvastatina	91,2	0,9	1,53	21	18	0,33	0,0
C	nebivololo	89,4	0,9	1,50	22	23	0,25	-0,5
A	insulina aspart	88,9	0,9	1,49	23	22	1,40	0,7
R	budesonide/formoterolo	87,0	0,9	1,46	24	26	1,91	-0,7
C	ezetimibe	83,1	0,9	1,39	25	33	0,74	-2,2
L	letrozolo	81,6	0,8	1,37	26	29	2,26	-0,3
N	fentanil	81,4	0,8	1,37	27	25	5,76	0,7
A	rifaximina	80,7	0,8	1,35	28	24	2,08	0,0
C	rosuvastatina	80,3	0,8	1,35	29	30	0,26	-1,1
R	tiotropio	77,5	0,8	1,30	30	27	1,53	0,8
Totale		3596,3	37,0					
Totale spesa classe A-SSN		9722,0						

*Calcolata sul totale della spesa convenzionata

Tabella 3.12. Ranghi regionali 2020 dei primi 30 principi attivi per spesa in regime di assistenza convenzionata di farmaci in classe A-SSN

Rango	Principio attivo	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna
1	atorvastatina	2	5	4	2	3	1	1	2	1	1	2	1	2	2	3	3	1	2	1	1	1
2	pantoprazolo	1	1	2	1	6	3	2	1	2	2	1	2	1	1	4	1	2	1	3	4	5
3	colecalfiferolo	4	2	3	5	2	7	4	4	6	18	4	5	4	3	2	2	3	3	5	3	8
4	bisoprololo	6	11	10	7	7	6	6	6	5	6	9	4	7	5	5	8	5	4	4	5	11
5	beclometasone/ formoterolo	3	4	8	4	5	5	8	5	7	3	5	9	9	18	21	10	12	9	17	16	4
6	lansoprazolo	22	7	30	57	1	2	7	3	3	8	20	6	8	8	1	13	4	7	18	8	2
7	futicasone furoato/vilanterolo	5	6	9	33	10	8	10	7	12	4	6	3	11	7	10	9	9	13	10	7	9
8	omeprazolo	14	26	11	77	27	21	35	15	31	16	10	52	14	11	6	4	16	6	2	2	3
9	esomeprazolo	7	3	7	9	4	12	15	9	14	25	11	22	15	6	14	5	13	5	8	24	13
10	amoxicillina/acido clavulanico	8	15	13	19	8	17	17	13	11	9	7	7	10	9	8	6	6	12	9	6	15
11	ramipril	10	12	20	10	12	4	5	18	4	5	3	23	13	19	23	20	24	19	20	17	20
12	mesalazina	9	16	22	20	14	9	14	8	8	7	12	8	12	17	26	18	8	11	14	10	22
13	omega 3	35	13	26	65	25	19	25	20	19	30	13	12	5	13	18	7	7	20	7	14	10
14	enoxaparina	246	234	1	3	423	229	9	296	271	313	306	551	3	12	160	11	14	167	28	11	207
15	salmeterolo/ fluticasone	18	14	12	11	11	10	12	14	13	12	26	17	17	22	25	25	26	17	22	18	12
16	olmesartan	36	19	27	21	23	24	23	10	32	38	18	21	21	15	9	15	11	14	13	9	18
17	amlodipina	16	29	21	30	18	15	13	24	9	11	8	11	25	29	24	24	31	35	32	26	34
18	levetiracetam	12	18	17	6	13	11	11	11	186	349	17	10	18	10	28	17	21	15	16	19	21
19	metformina	21	20	38	40	29	22	24	36	22	15	23	26	20	20	20	27	15	18	19	12	30
20	insulina lispro	31	21	28	41	33	14	30	50	231	10	14	42	46	26	15	16	17	8	11	13	6
21	simvastatina	29	35	32	17	20	18	26	42	10	14	22	14	27	37	19	30	19	24	33	20	32
22	nebivololo	17	27	36	55	43	23	28	23	23	22	16	13	31	25	16	19	18	21	24	21	36
23	insulina aspart	13	23	39	18	28	37	32	33	244	31	15	28	16	21	31	14	35	33	15	15	7
24	budesonide/ formoterolo	32	28	24	12	15	13	27	19	15	20	52	31	34	41	32	23	32	28	37	31	17
25	ezetimibe	30	36	33	38	32	20	16	22	16	26	27	20	23	32	27	32	57	54	38	25	25
26	letrozolo	11	32	18	13	9	16	22	12	210	279	32	15	33	23	11	28	27	23	34	28	24
27	fentanil	27	25	29	29	22	31	3	17	37	21	61	29	35	16	7	45	36	52	31	27	14
28	rifaximina	19	30	46	155	49	34	51	32	17	24	29	19	24	36	51	22	22	16	26	49	23
29	rosuvastatina	26	39	23	24	21	30	21	37	21	33	35	25	30	34	37	37	33	25	30	58	19
30	tiotropio	15	8	34	15	24	36	19	29	28	17	54	48	29	54	85	26	37	37	40	46	41

Tabella 3.13. Primi trenta principi attivi* a maggiore variazione di spesa convenzionata rispetto all'anno precedente: confronto 2020-2019

ATC	Principio attivo	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
C	ezetimibe/rosuvastatina	0,78	107,6	3,3	142,4	0,65	-14,6
A	dulaglutide	0,62	36,1	0,4	32,8	4,72	2,2
C	perindopril/indapamide/ amlodipina	0,62	31,7	3,6	31,4	0,47	0,0
R	umeclidinio	0,80	24,8	1,4	21,5	1,59	2,4
C	ezetimibe	1,39	14,6	5,1	16,9	0,74	-2,2
N	lacosamide	0,61	14,6	0,3	14,3	5,38	0,0
N	vortioxetina	0,64	12,6	1,5	12,3	1,14	0,0
C	olmesartan/amlodipina	1,17	12,4	7,9	14,8	0,40	-2,4
R	fluticasone furoato/ vilanterolo	2,37	10,0	3,7	9,7	1,74	0,0
A	acido ursodesossilico	0,79	9,2	2,4	4,1	0,89	4,6
C	olmesartan	1,65	9,2	14,4	9,9	0,31	-0,9
B	edoxaban	0,49	9,0	0,3	8,7	4,53	0,1
L	letrozolo	1,37	8,1	1,7	8,1	2,26	-0,3
H	levotiroxina	1,13	7,8	21,3	1,4	0,14	6,1
R	budesonide/formoterolo	1,46	7,6	2,1	8,0	1,91	-0,7
N	pregabalin	1,23	7,5	2,2	7,1	1,53	0,1
C	rosuvastatina	1,35	6,8	14,0	7,7	0,26	-1,1
R	beclometasone/formoterolo	2,52	6,8	4,0	10,0	1,73	-3,2
B	enoxaparina	1,90	6,6	2,3	12,4	2,26	-5,4
C	olmesartan/idroclorotiazide	1,16	5,9	9,5	5,6	0,33	0,0
C	flecainide	0,86	5,9	2,9	6,3	0,82	-0,6
C	bisoprololo	2,60	5,7	11,8	5,1	0,60	0,2
C	ezetimibe/simvastatina	1,18	5,3	4,8	5,5	0,66	-0,5
N	quetiapina	0,57	5,2	0,4	3,5	3,47	1,4
G	alfuzosina	0,86	5,0	9,1	4,7	0,26	0,0
A	mesalazina	1,99	4,7	5,0	4,9	1,08	-0,5
C	atorvastatina	4,50	4,5	48,8	4,8	0,25	-0,6
N	sertralina	0,77	4,4	8,3	3,7	0,25	0,4
L	metotrexato	0,67	4,3	1,3	3,2	1,40	0,8
R	montelukast	0,49	3,8	2,2	5,7	0,63	-2,1

*Selezionati tra i primi 100 principi attivi a maggior spesa pro capite

Tabella 3.14. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2020-2019

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%*	Rango 2020	Rango 2019	Costo medio DDD	Δ % 20-19
C	ramipril	62,9	6,3	1	1	0,09	-1,4
C	atorvastatina	48,8	4,9	2	2	0,25	-0,6
B	acido acetilsalicilico	44,3	4,5	3	3	0,07	0,4
C	amlodipina	28,0	2,8	4	4	0,16	-0,4
A	pantoprazolo	25,3	2,6	5	6	0,46	-12,4
C	furosemide	24,8	2,5	6	5	0,08	0,3
A	metformina	22,4	2,3	7	7	0,19	1,1
H	levotiroxina	21,3	2,1	8	8	0,14	6,1
A	omeprazolo	17,2	1,7	9	9	0,36	-8,7
C	nebivololo	16,1	1,6	10	10	0,25	-0,5
C	olmesartan	14,4	1,4	11	15	0,31	-0,9
A	esomeprazolo	14,2	1,4	12	12	0,42	-8,2
A	lansoprazolo	14,1	1,4	13	11	0,47	-5,4
C	rosuvastatina	14,0	1,4	14	16	0,26	-1,1
C	simvastatina	12,8	1,3	15	13	0,33	0
C	bisoprololo	11,8	1,2	16	17	0,6	0,2
G	tamsulosina	10,6	1,1	17	18	0,28	-1
C	valsartan	10,0	1,0	18	19	0,19	-1,4
A	colecalfifero	9,7	1,0	19	14	0,95	-2,7
C	lercanidipina	9,6	1,0	20	21	0,22	0
B	cianocobalamina	9,6	1,0	21	20	0,02	0,2
C	olmesartan/idroclorotiazide	9,5	1,0	22	23	0,33	0
G	alfuzosina	9,1	0,9	23	27	0,26	0
C	telmisartan	9,0	0,9	24	22	0,17	1,3
C	candesartan	8,9	0,9	25	25	0,15	0
C	irbesartan	8,5	0,9	26	26	0,22	0,1
C	enalapril	8,4	0,8	27	24	0,15	-1,5
G	dutasteride	8,4	0,8	28	28	0,35	-1
N	sertralina	8,3	0,8	29	30	0,25	0,4
M	allopurinolo	8,2	0,8	30	31	0,12	0,5
Totale		520,1	52,4				
Totale DDD classe A-SSN		993,1					

*Calcolata sul totale del consumo in regime di assistenza convenzionata

Tabella 3.15. Ranghi regionali 2020 dei primi 30 principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di farmaci in classe A-SSN

Rango	Principio attivo	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna
1	ramipril	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	2	2	1	3	3	2	1	3
2	atorvastatina	3	3	2	2	3	2	2	2	3	2	3	2	3	3	3	2	2	2	3	2	2
3	acido acetilsalicilico	2	2	5	3	2	5	3	4	2	3	2	1	2	1	1	3	1	1	1	3	1
4	amlodipina	4	7	3	6	7	4	4	5	4	4	5	4	6	4	7	6	8	8	8	7	7
5	pantoprazolo	6	4	4	4	11	9	8	3	8	9	6	6	4	8	10	4	6	6	7	10	10
6	furosemide	5	8	6	7	4	3	5	10	6	5	4	5	7	5	4	12	4	7	6	6	4
7	metformina	7	5	7	10	9	7	7	8	7	7	8	8	8	6	8	7	5	4	5	5	9
8	levotiroxina	8	9	12	5	6	8	6	20	5	8	7	7	5	7	5	11	7	5	9	9	5
9	omeprazolo	13	18	10	61	19	19	25	13	29	16	10	35	10	9	9	5	15	9	4	4	6
10	nebivololo	9	11	11	25	18	10	11	9	14	10	9	9	12	10	11	9	9	10	11	11	14
11	olmesartan	22	13	13	13	14	18	13	7	26	23	11	13	11	12	12	10	10	11	10	8	12
12	esomeprazolo	12	6	8	15	8	16	15	12	20	26	17	22	17	11	20	8	17	12	12	18	13
13	lansoprazolo	28	12	24	57	5	6	12	6	9	17	31	14	9	13	6	15	11	15	19	14	8
14	rosuvastatina	10	17	9	9	10	13	9	15	15	18	20	10	13	16	22	16	16	14	14	23	11
15	simvastatina	18	21	14	11	13	14	14	27	11	12	15	12	18	19	14	17	13	18	21	13	17
16	bisoprololo	21	26	16	12	12	12	10	11	12	19	25	15	20	17	17	19	20	25	17	16	20
17	tamsulosina	11	14	18	14	20	22	16	14	16	15	12	17	24	23	19	25	29	24	26	26	18
18	valsartan	27	25	19	30	28	30	22	28	13	11	16	18	26	22	30	27	24	13	20	17	33
19	colecalfiferolo	25	15	17	17	17	17	17	21	24	31	33	36	29	26	26	14	25	27	41	36	16
20	lercanidipina	16	10	21	8	32	11	23	30	19	29	23	19	23	28	28	23	37	49	32	24	32
21	cianocobalamina	20	29	25	88	45	57	32	33	10	6	13	39	22	31	45	34	30	33	16	45	39
22	olmesartan/ idroclorotiazide	37	20	28	20	23	24	26	17	43	44	39	23	27	18	23	13	14	16	13	21	15
23	alfuzosina	42	55	33	79	36	26	46	26	32	34	52	20	19	20	34	18	18	20	23	12	21
24	telmisartan	19	37	26	27	16	35	21	31	34	36	14	31	15	25	21	26	28	36	18	25	22
25	candesartan	29	73	35	18	41	36	27	18	31	24	24	21	25	21	13	24	12	28	27	19	23
26	ibesartan	36	27	30	58	66	44	39	22	35	30	21	30	16	34	15	29	27	29	28	15	49
27	enalapril	15	22	15	53	35	25	19	44	33	21	34	62	39	49	38	32	62	45	45	20	61
28	dutasteride	33	35	27	33	24	23	28	23	37	32	19	16	28	27	31	31	23	21	30	30	28
29	sertralina	17	30	23	21	21	21	35	19	17	14	26	27	45	30	44	61	52	51	33	47	25
30	allopurinolo	23	23	43	32	33	34	29	37	21	20	18	11	32	15	16	36	22	22	29	34	30

Tabella 3.16 Effetto consumi, prezzi e mix sulla variazione della spesa per i farmaci erogati dalle strutture pubbliche: confronto 2020-2019 (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 (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
TOTALE	222,87	170,3	0,6	1,5	-6,2	5,5	-0,9
L - Antineoplastici e immunomodulatori	102,88	10,6	6,0	3,8	-6,6	9,4	2,2
Anticorpi monoclonali	25,71	1,1	-2,4	-2,0	-13,7	15,4	-0,4
Immunosoppressori selettivi	13,47	1,3	11,4	11,9	-1,5	1,1	-0,4
Altri immunosoppressori	9,84	0,5	16,4	5,2	1,0	9,5	10,7
Inibitori dell'interleuchina	7,19	0,7	22,4	24,0	-2,9	1,6	-1,3
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	5,82	1,4	-16,8	5,8	-10,2	-12,4	-21,4
Altri inibitori della proteina chinasi	4,06	0,1	16,1	17,6	-1,6	0,3	-1,3
Inibitori della tirosina chinasi BCR-ABL	3,51	0,2	-3,2	4,0	-1,2	-5,9	-7,0
Inibitori della chinasi ciclina-dipendente (CDK)	3,42	0,1	33,7	32,5	2,3	-1,3	0,9
Inibitori della tirosina chinasi di bruton (BTK)	2,86	0,1	29,1	29,3	-0,2	0,0	-0,2
Inib. tirosina chinasi recettore fatt. di crescita epid. (EGFR)	2,14	0,1	42,7	18,1	-18,3	48,4	20,9
Altri antagonisti ormonali e sostanze correlate	1,94	0,1	3,2	3,7	-1,7	1,2	-0,5
Interferoni	1,93	0,4	-3,4	-4,2	-0,3	1,2	0,8
Altri antineoplastici	1,92	0,1	37,0	15,0	-5,2	25,7	19,1
Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine	1,89	1,1	1,1	5,3	-2,5	-1,5	-4,0
Antiandrogeni	1,86	0,6	22,7	-11,0	0,3	37,4	37,9
Inibitori della chinasi janus-associata (JAK)	1,61	0,0	16,3	15,2	-0,1	1,0	0,9
Analoghi della pirimidina	1,53	0,4	-6,0	0,9	-6,9	0,1	-6,8
Inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK)	1,24	0,0	30,6	26,1	0,7	2,8	3,5
Inibitori della serina-treonina chinasi B-RAF (BRAF)	1,24	0,0	24,7	66,4	-24,0	-1,3	-25,0
Analoghi dell'acido folico	1,04	0,1	7,8	-3,1	0,1	11,2	11,3
Inibitori dei proteasomi	0,98	0,0	-27,4	5,0	-33,1	3,4	-30,9
Inibitori della calcineurina	0,92	0,4	3,5	7,1	-1,6	-1,8	-3,4
Taxani	0,74	0,2	-10,8	-4,7	-11,4	5,4	-6,4
Altri immunostimolanti	0,69	0,1	-21,0	-5,1	-18,1	1,7	-16,8
Inibitori della proteina chinasi mitogeno-attivata (MEK)	0,67	0,0	32,3	86,5	-24,4	-6,2	-29,1
Antiestrogeni	0,56	0,3	-15,4	-2,5	-11,5	-1,9	-13,2
Inibitori della poli (ADP-RIBOSE) polimerasi (PARP)	0,55	0,0	42,2	91,3	-2,3	-23,9	-25,7
Fattori di stimolazione delle colonie	0,53	0,1	-20,9	6,8	-0,9	-25,3	-25,9
Antracicline e sostanze correlate	0,49	0,1	4,3	-0,7	0,9	4,1	5,0

Segue

Tabella 3.16 Segue

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Inibitori chinasi target della rapamicina nei mammif. (MTOR)	0,49	0,0	-9,2	3,4	-2,1	-10,3	-12,1
Inibitori della via di Hedgehog	0,38	0,0	-7,3	2,9	-0,2	-9,7	-9,9
Altri alcaloidi derivati da piante e altri prodotti naturali	0,34	0,0	4,7	4,5	0,1	0,1	0,2
Alcaloidi della vinca ed analoghi	0,21	0,0	-19,6	-3,1	-0,9	-16,4	-17,1
Inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3k)	0,16	0,0	-10,9	-13,0	0,4	1,9	2,4
Inib. tirosina chinasi recett. 2 fattore crescita epid. (HER2)	0,14	0,0	-4,5	-4,4	-0,1	0,0	-0,1
Associazioni di antineoplastici	0,14	0,0	251,1	269,7	-5,0	0,0	-5,0
Analoghi della mostarda azotata	0,12	0,1	-14,3	-9,7	-0,5	-4,6	-5,1
Composti del platino	0,10	0,2	8,1	-6,3	6,2	7,8	15,3
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	34,77	6,3	-21,4	-0,7	-11,8	-10,3	-20,9
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, assoc.	8,05	1,4	6,3	4,3	-0,6	2,6	1,9
Antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV	5,13	0,1	-67,7	-56,6	-29,0	4,8	-25,6
Vaccini pneumococcici	2,26	0,1	26,6	30,3	-2,0	-0,9	-2,8
Inibitori dell'integrasi	2,12	0,4	-3,4	-3,7	0,0	0,4	0,3
Immunoglobulina umana normale	2,12	0,0	17,4	9,7	1,9	5,0	7,1
Vaccini meningococcici	2,05	0,1	-11,6	-9,7	-0,2	-1,9	-2,1
Vaccini influenzali	1,54	0,7	40,2	28,8	1,7	7,0	8,8
Vaccini contro il papillomavirus	0,97	0,0	-11,0	-11,6	-0,4	1,0	0,6
Vaccini batterici e virali in associazione	0,96	0,1	-8,9	-8,3	-11,7	12,5	-0,6
Antivirali per uso sistemico	0,87	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Immunoglobuline specifiche	0,70	0,0	-5,3	-13,9	-4,4	15,0	9,9
Associaz. di penicilline, incl. inibitori delle beta-lattamasi	0,64	0,5	-2,5	-19,2	1,2	19,1	20,8
Derivati triazolici	0,63	0,1	-2,9	-8,4	-2,6	8,9	6,0
Cefalosporine di terza generazione	0,59	0,3	25,3	0,2	-2,6	28,3	25,0
Antibiotici	0,55	0,0	4,0	4,1	-0,1	0,0	-0,1
Vaccini morbilloso	0,53	0,0	-13,5	-20,3	-1,3	9,9	8,5
Altri antibatterici	0,45	0,1	-16,3	8,2	-19,5	-3,8	-22,6
Altri antimicotici per uso sistemico	0,44	0,0	-22,0	17,1	-7,6	-27,9	-33,4
Altri antivirali	0,42	0,0	42,6	6,0	-3,3	39,0	34,5
Altre cefalosporine e penemi	0,42	0,0	64,9	74,6	-0,3	-5,3	-5,5
Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa	0,36	0,8	-23,6	0,7	-4,3	-20,7	-24,1
Vaccini per il virus Varicella Zoster	0,30	0,0	-27,5	-22,2	-1,6	-5,3	-6,8
Vaccini della diarrea da rotavirus	0,30	0,0	-4,0	-1,7	-2,3	-0,1	-2,4
Antibatterici glicopeptidici	0,29	0,0	-16,0	-6,1	-3,2	-7,6	-10,5
Carbapenemi	0,25	0,1	2,1	15,5	-3,6	-8,3	-11,6

Segue

Tabella 3.16 Segue

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Non-nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa	0,23	0,1	-22,5	-17,1	-1,5	-5,0	-6,5
Polimixine	0,22	0,0	7,9	9,0	-0,2	-0,8	-1,0
Inibitori delle proteasi	0,20	0,1	-50,8	26,5	-7,9	-57,8	-61,1
Fluorochinoloni	0,12	0,2	-3,2	-20,3	0,4	21,3	21,3
Vaccini pertossici	0,12	0,0	-16,8	-13,8	-2,7	-0,8	-3,5
Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori transcriptasi inversa	0,11	0,1	-18,2	-4,1	2,4	-16,7	-14,7
Altri aminoglicosidi	0,10	0,0	-32,5	1,4	-53,9	44,3	-33,4
Tetracicline	0,10	0,0	-34,3	16,3	-33,4	-15,2	-43,5
B - Sangue e organi emopoietici	30,78	49,0	7,8	2,5	-2,8	8,2	5,3
Fattori della coagulazione del sangue	8,18	0,1	-2,0	-1,5	-5,6	5,3	-0,6
Inibitori diretti del fattore Xa	7,09	10,8	16,0	20,4	-4,2	0,6	-3,7
Altri preparati antianemici	2,79	3,6	-8,9	1,2	-5,5	-4,8	-10,0
Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina	2,41	9,3	-0,5	-2,3	-3,3	5,4	1,8
Eparinici	1,91	7,2	31,9	8,2	22,8	-0,8	21,9
Altri emostatici per uso sistemico	1,88	0,1	50,0	26,0	-10,1	32,5	19,1
Inibitori diretti della trombina	1,49	2,5	4,4	7,1	-3,1	0,7	-2,5
Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico	0,91	6,7	-0,6	-11,7	6,6	5,6	12,5
Soluzioni nutrizionali parenterali	0,82	0,7	16,1	1,3	0,3	14,3	14,7
Soluzioni ipertoniche	0,52	0,1	76,7	56,8	4,5	7,9	12,7
Altri antitrombotici	0,51	0,4	38,0	-5,8	0,2	46,3	46,5
Farmaci utilizzati nell'angioedema ereditario	0,40	0,0	1,2	27,2	-5,0	-16,3	-20,5
Emostatici locali	0,32	0,0	-12,1	-12,2	-3,1	3,3	0,1
Ferro, preparati parenterali	0,32	0,1	-1,3	-0,9	-0,4	-0,1	-0,5
Enzimi	0,27	0,0	1,6	4,0	-1,8	-0,5	-2,3
Sucedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche	0,24	0,0	-3,5	-7,9	-0,1	4,9	4,8
Inibitori delle proteasi	0,24	0,0	6,7	-7,4	-1,1	16,5	15,2
Soluzioni isotoniche	0,18	0,1	63,4	43,5	-3,7	18,2	13,9
Emofiltrati	0,10	0,0	32,4	26,1	-7,8	13,9	5,0
A - Apparato gastrointestinale e metabolico	17,04	30,4	9,0	4,0	-1,8	5,5	4,8
Enzimi	4,85	0,0	-1,5	0,3	-0,9	-0,8	-1,8
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta	2,88	6,4	7,8	5,2	-0,8	3,2	2,4
Analoghi del recettore GLP-1 (glucagon-like peptide-1)	2,48	2,5	32,7	23,4	-2,6	10,4	7,6
Associazioni di ipoglicemizzanti orali	2,01	5,2	0,5	2,0	-5,7	4,6	-1,4
Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4)	1,31	3,0	7,5	8,5	-0,9	0,1	-0,9

Segue

Tabella 3.16 Segue

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo	1,03	0,0	26,6	23,1	-2,2	5,2	2,9
Inibitori del cotrasportatore SGLT2 (sodio- glucosio tipo 2)	0,75	1,6	24,4	23,0	1,1	0,0	1,1
Inibitori della pompa acida	0,21	3,7	89199,1	-3,6	-5,6	20,5	92565,5
Insuline ed analoghi iniettabili ad azione rapida	0,20	0,9	1,0	8,2	-3,7	-3,1	-6,7
Antibiotici	0,17	0,3	8,6	1,0	-0,6	8,1	7,5
Acidi biliari e derivati	0,17	0,1	-3,1	65,6	0,4	-41,7	-41,5
Polivitaminici, non associati	0,17	0,1	46,4	30,5	12,2	0,0	12,2
Antagonisti della serotonina (5HT3)	0,15	0,1	-11,3	0,2	-0,9	-10,3	-11,5
Aminoacidi e derivati	0,14	0,1	9,0	-1,2	-4,8	16,5	10,3
N – Sistema nervoso	7,81	26,6	5,7	3,1	-2,1	4,9	2,6
Altri antipsicotici	2,84	2,6	2,3	3,9	-2,3	1,0	-1,6
Altri farmaci del sistema nervoso	0,54	0,1	45,3	-0,3	-0,2	46,1	45,8
Dopa e suoi derivati	0,54	0,3	5,7	-6,0	2,7	9,5	12,4
Altri antiepilettici	0,53	1,2	23,5	18,6	2,2	1,9	4,1
Farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi	0,49	3,3	-7,3	0,4	-7,4	-0,3	-7,6
Diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine	0,40	3,6	-7,5	3,3	-1,3	-9,3	-10,4
Altri anestetici generali	0,30	0,5	77,9	47,6	6,4	33,3	20,5
Altri ipnotici e sedativi	0,21	0,0	42,8	220,7	-57,2	4,1	-55,5
Idrocarburi alogenati	0,19	0,0	-23,4	-20,4	-2,3	-1,5	-3,8
Amidi	0,16	1,8	-21,8	-10,3	-3,9	-9,3	-12,8
Anticolinesterasici	0,15	1,0	-8,7	-7,5	-0,8	-0,6	-1,3
Altre sostanze dopaminergiche	0,11	0,1	10,5	10,4	2,1	-1,9	0,1
Anilidi	0,10	2,9	6,6	17,5	28,2	-29,3	-9,3
C – Sistema cardiovascolare	5,87	17,4	13,2	-7,1	-3,7	26,4	21,8
Altri preparati cardiaci	1,48	2,4	8,5	7,1	-1,5	2,9	1,3
Antipertensivi per ipertensione arteriosa polmonare	1,47	0,1	1,7	4,5	-3,7	1,1	-2,7
Altre sostanze modificatrici dei lipidi	1,17	0,4	27,7	10,8	-12,0	30,9	15,3
Bloccanti dei recettori angiotensina II (ARBs), altre assoc.	0,87	0,6	41,6	41,6	0,0	0,0	0,0
Antagonisti della vasopressina	0,18	0,0	11,8	23,3	-4,8	-4,8	-9,4
Altre sostanze inotrope	0,14	0,0	3,4	4,5	-1,1	0,1	-1,1
Adrenergici e dopaminergici	0,12	0,8	19,3	10,3	0,5	7,6	8,1
V - Vari	5,81	3,1	1,4	-2,8	0,9	3,4	4,4
Sostanze chelanti del ferro	1,58	0,1	0,7	2,0	0,0	-1,3	-1,2
Mezzi di contrasto radiol. idrosol., nefrotropici, a bassa osmolarità	1,12	0,1	-6,8	-11,1	0,5	4,2	4,8
Antidoti	0,76	0,1	-5,5	-3,7	0,1	-2,1	-2,0

Segue

Tabella 3.16 Segue

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Mezzi di contrasto paramagnetici	0,36	0,0	-5,0	-9,4	1,1	3,7	4,8
Altri radiofarmaci diagnostici per rilevazione tumori	0,36	0,0	19,4	-0,8	12,1	7,4	20,3
Radiofarmaci terapeutici vari	0,31	0,0	190,8	73,9	6,8	56,6	67,3
Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici	0,24	0,2	2,5	-2,6	-7,5	13,8	5,3
Farmaci per trattamento di iperkaliemia e iperfosfatemia	0,23	0,2	-4,7	0,4	0,8	-5,8	-5,1
Radiofarmaci diagnostici della tiroide vari	0,15	0,0	26,0	-2,9	-6,2	38,3	29,7
Composti dello iodio-(123I)	0,12	0,0	-30,0	-30,1	-0,1	0,2	0,1
Estratti allergenici	0,11	0,2	22,4	17,6	1,9	2,1	4,1
Solventi e diluenti, comprese le soluzioni detergenti	0,10	2,2	2,9	-3,7	5,5	1,2	6,8
H-Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali	4,79	5,5	-0,3	3,5	-3,2	-0,5	-3,7
Somatostatina ed analoghi	1,64	0,2	5,3	5,7	-0,6	0,2	-0,4
Somatropina e agonisti della somatropina	1,36	0,3	-0,7	4,2	-4,6	-0,1	-4,8
Altre sostanze antiparatiroidi	0,79	0,4	-4,8	5,3	-6,9	-2,9	-9,5
Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi	0,44	0,0	4,0	4,0	-0,1	0,0	-0,1
Glucocorticoidi	0,35	4,2	4,0	4,1	-0,6	0,4	-0,1
Ormoni paratiroidi ed analoghi	0,15	0,0	-32,9	-20,2	-8,7	-7,9	-15,8
R-Sistema respiratorio	4,76	2,1	21,4	-17,2	-0,5	47,3	46,7
Altri preparati per il sistema respiratorio	2,22	0,0	29,9	26,2	1,4	1,3	3,0
Altri farmaci sistemici per disturbi ostruttivi vie respir.	1,92	0,2	23,9	23,7	-1,6	1,8	0,1
Mucolitici	0,27	0,2	12,2	-7,8	0,5	21,1	21,7
M-Sistema muscolo-scheletrico	3,71	5,2	5,6	4,3	0,0	1,2	1,2
Altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico	1,85	0,0	-5,7	-35,0	-0,2	45,3	45,1
Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione	1,12	3,3	14,5	8,0	-3,4	9,8	6,1
Altri composti ammoniacali quaternari	0,35	0,4	458,6	233,5	114,5	-21,9	67,5
Altri miorilassanti ad azione periferica	0,19	0,0	-28,7	-26,6	-3,1	0,2	-2,9
S-Organi di senso	2,14	2,2	-32,0	-19,9	-13,3	-2,1	-15,1
Sostanze antineovascolarizzazione	1,50	0,3	-37,1	-28,5	-16,7	5,6	-12,1
Corticosteroidi, non associati	0,37	0,2	-9,0	-13,5	4,2	1,0	5,2
Altri oftalmologici	0,10	0,1	-3,7	11,1	-7,5	-6,4	-13,4
D-Dermatologici	1,28	9,3	51,4	12,8	0,0	34,3	34,2
Agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi	0,86	0,1	89,0	73,6	-0,5	9,4	8,9
G-Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	1,21	2,2	-22,0	-9,7	-2,5	-11,2	-13,5
Gonadotropine	0,74	0,1	-24,3	-20,7	-2,8	-1,8	-4,6

Segue

Tabella 3.16 Segue

ATC I livello Sottogruppi (ATC IV livello)	Spesa lorda pro capite	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19				Δ % costo medio DDD
			Spesa	DDD	Prezzi	Mix	
Farmaci utilizzati nelle disfunzioni erettili	0,17	0,3	-17,3	5,7	-5,6	-17,1	-21,8
Prostaglandine	0,11	0,1	-10,2	-2,8	0,1	-7,6	-7,6
P-Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	0,04	0,2	25,2	629,4	-3,2	-82,3	-82,8

Tabella 3.17. Spesa e consumi 2020 per farmaci erogati dalle strutture sanitarie pubbliche: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
L-Farmaci antineoplastici e immunomodulatori	102,88		6,4	10,6		3,8	26,55	2,2
lenalidomide	5,40	5,3	23,0	0,1	1,1	13,7	132,58	7,8
pembrolizumab	4,86	4,7	3,3	0,1	1,2	67,8	107,78	-38,6
nivolumab	3,77	3,7	-17,4	0,1	0,9	13,4	111,96	-27,4
daratumumab	3,54	3,4	35,4	0,1	0,5	35,0	186,5	0,0
ibrutinib	2,86	2,8	29,5	0,1	0,6	29,4	129,88	-0,2
pertuzumab	2,72	2,6	13,5	0,1	0,5	13,2	143,54	0,0
dimetilfumarato	2,49	2,4	11,3	0,2	2,0	11,9	32,86	-0,8
palbociclib	2,46	2,4	12,7	0,1	0,7	10,4	86,61	1,9
fingolimod	2,40	2,3	1,1	0,1	1,1	0,9	54,8	0,0
bevacizumab	2,35	2,3	-27,5	0,1	1,0	-15,2	63,43	-14,7
eculizumab	1,98	1,9	6,1	0,0	0,1	11,6	774,06	-5,2
secukinumab	1,88	1,8	9,0	0,2	1,5	8,8	31,67	-0,1
osimertinib	1,87	1,8	126,9	0,0	0,3	104,2	146,05	10,8
ustekinumab	1,85	1,8	8,4	0,3	2,5	12,6	18,97	-4,0
abiraterone	1,84	1,8	5,5	0,1	0,6	5,2	85,36	0,0
adalimumab	1,79	1,7	-20,1	0,5	5,2	12,9	8,93	-29,4
etanercept	1,77	1,7	-13,6	0,3	2,7	-0,5	16,88	-13,5
enzalutamide	1,74	1,7	19,3	0,1	0,5	19,0	85,65	0,0
natalizumab	1,69	1,6	8,7	0,1	0,8	9,5	56,38	-1,0
ruxolitinib	1,61	1,6	16,6	0,0	0,4	15,3	109,51	0,9
trastuzumab	1,56	1,5	-30,0	0,2	1,7	-13,7	23,9	-19,1
rituximab	1,37	1,3	-21,8	0,4	4,2	-14,1	8,37	-9,2
interferone beta 1a	1,36	1,3	-4,7	0,4	3,3	-4,6	10,57	-0,4
ocrelizumab	1,23	1,2	46,0	0,1	0,7	50,3	48,24	-3,1
nilotinib	1,21	1,2	-1,5	0,0	0,2	-1,7	131,34	-0,1
abatacept	1,14	1,1	3,9	0,1	0,6	2,6	49,23	1,0
nintedanib	1,12	1,1	22,2	0,0	0,4	19,0	75,81	2,4
dabrafenib	1,09	1,1	27,6	0,0	0,3	76,1	105,6	-27,7
golimumab	1,06	1,0	-12,4	0,1	1,2	2,8	23,29	-15
vedolizumab	1,04	1,0	12,5	0,1	0,8	24,8	32,65	-10,1
trastuzumab emtansine	1,03	1,0	12,9	0,0	0,1	12,6	210,87	0,0
pemetrexed	1,02	1,0	8,2	0,0	0,3	7,8	97,23	0,1
pirfenidone	1,02	1,0	8,0	0,0	0,4	7,8	64,46	-0,1
alectinib	1,00	1,0	46,3	0,0	0,1	44,6	175,14	0,9
leuprorelina	0,99	1,0	-3,7	0,2	1,7	-3,6	14,67	-0,5
tocilizumab	0,98	0,9	23,2	0,1	1,0	28,2	25,59	-4,2
dasatinib	0,96	0,9	-11,8	0,0	0,2	-0,2	103,27	-11,9
teriflunomide	0,92	0,9	13,4	0,1	0,9	12,4	27,33	0,6
triptorelina	0,89	0,9	8,1	0,9	8,5	7,7	2,69	0,1

Segue

Tabella 3.17. Segue

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
canakinumab	0,87	0,9	29,7	0,0	0,2	48,0	142,33	-12,6
azacitidina	0,86	0,8	-9,3	0,0	0,1	5,6	301,11	-14,3
pomalidomide	0,85	0,8	10,5	0,0	0,1	14,2	296,78	-3,4
tacrolimus	0,84	0,8	4,7	0,4	3,4	8,5	6,36	-3,8
atezolizumab	0,80	0,8	17,6	0,0	0,2	42,7	121,47	-17,9
ribociclib	0,74	0,7	99,4	0,0	0,3	105,1	70,9	-3,1
imatinib	0,72	0,7	-4,7	0,1	0,9	3,0	21,61	-7,7
J-Antimicrobici generali per uso sistemico	34,77		-21,2	6,3		-0,6	15,11	-20,9
sofosbuvir/velpatasvir	3,92	11,3	-68,8	0,0	0,4	-53,1	433,94	-33,7
vaccino pneumococcico tredicivalente	2,10	6,0	26,1	0,1	1,9	28,3	48,5	-2,0
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide	1,74	5,0	0,4	0,2	3,8	0,1	19,96	0,0
vaccino meningococcico gruppo B	1,63	4,7	-10,0	0,1	1,1	-10,1	62,7	-0,2
dolutegravir	1,52	4,4	-0,2	0,3	4,0	-0,4	16,42	0,0
dolutegravir/abacavir/lamivudina	1,37	3,9	-4,8	0,2	2,8	-5,0	21,48	0,0
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	1,34	3,8	606,1	0,2	2,9	604,2	19,96	0,0
vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	0,97	2,8	-10,3	0,0	0,6	-10,6	69,43	0,1
vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, splittato	0,89	2,6	27,1	0,4	6,2	24,8	6,22	1,6
remdesivir	0,87	2,5	-	0,0	0,1	-	379,5	-
cobicistat/darunavir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,85	2,4	45,4	0,1	1,7	45,0	21,85	0,0
glecaprevir/pibrentasvir	0,84	2,4	-59,7	0,0	0,3	-57,7	113,59	-5,0
immunoglobulina umana uso endovenoso	0,84	2,4	15,8	0,0	0,1	0,8	318,81	14,6
immunoglobulina umana uso endovenoso	0,84	2,4	17,5	0,0	0,1	14,6	289,79	2,2
emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,68	2,0	-25,2	0,2	2,6	-23,9	11,29	-1,9
vaccino difterico/epatitico b ricombinante/haemofilus influenzae b coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelittico inattivato/tetanico	0,68	2,0	-5,1	0,1	0,9	-2,7	32,57	-2,7
raltegravir	0,60	1,7	-9,8	0,2	2,7	-8,1	9,55	-2,1
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,57	1,6	-58,1	0,1	0,9	-58,2	26,55	0,0

Segue

Tabella 3.17. Segue

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
amfotericina B	0,55	1,6	4,3	0,0	0,2	4,2	98,78	-0,1
darunavir/cobicistat	0,53	1,5	-17,9	0,1	1,9	-18,1	12,25	0,0
piperacillina/tazobactam	0,52	1,5	6,7	0,1	2,1	8,2	10,56	-1,7
vaccino del morbillo della parotite della rosolia e della varicella	0,49	1,4	-10,0	0,0	0,5	-8,4	45,7	-2,1
immunoglobulina umana normale per somministrazione extravascolare	0,44	1,3	22,3	0,0	0,0	24,4	483,22	-2,0
avibactam/ceftazidima	0,43	1,2	47,8	0,0	0,1	49,8	240,35	-1,6
vaccino antinfluenzale da virus inattivato, antigene di superficie, adiuvato	0,41	1,2	46,8	0,2	3,4	45,0	5,26	1,0
palivizumab	0,38	1,1	-4,2	0,0	0,0	-4,3	808,65	-0,1
posaconazolo	0,35	1,0	-12,4	0,0	0,3	0,7	59,99	-13,3
B-Sangue ed organi emopoietici	30,78		8,1	49,0		2,5	1,72	5,3
rivaroxaban	3,09	10,0	19,0	5,0	10,3	21,8	1,67	-2,6
apixaban	2,69	8,7	5,4	3,9	8,0	10,9	1,86	-5,3
octocog alfa	2,37	7,7	-13,6	0,0	0,0	-12,6	335,08	-1,4
enoxaparina	1,52	4,9	46,2	6,2	12,7	10,9	0,67	31,4
dabigatran	1,48	4,8	4,3	2,5	5,2	7,1	1,59	-2,9
edoxaban	1,31	4,3	38,9	1,8	3,8	42,3	1,94	-2,7
epoetina alfa	1,17	3,8	-8,7	1,8	3,7	5,6	1,75	-13,7
efmorocotog alfa	1,04	3,4	9,5	0,0	0,0	7,5	356,6	1,5
ticagrelor	0,98	3,2	7,0	1,1	2,3	4,6	2,4	2,0
darbepoetina alfa	0,95	3,1	-9,6	0,4	0,9	-7,8	6,03	-2,3
eptacog alfa attivato (fattore VII di coagulazione da DNA ricombinante)	0,83	2,7	0,7	0,0	0,0	0,9	32.363,72	-0,5
morocotog alfa	0,77	2,5	-4,0	0,0	0,0	-2,8	343,1	-1,5
eltrombopag	0,76	2,5	18,3	0,0	0,1	22,9	53,85	-4,0
emicizumab	0,75	2,5	174,2	0,0	0,0	264,4	784,88	-25
sodio cloruro	0,73	2,4	-1,1	5,7	11,7	-12,5	0,35	12,7
albutrepenonacog alfa	0,72	2,4	9,1	0,0	0,0	8,9	1088,18	0,0
treprostnil	0,62	2,0	-2,1	0,0	0,0	5,6	556,21	-7,6
epoetina zeta	0,54	1,8	0,3	1,2	2,5	2,9	1,21	-2,8
aminoacidi/elettroliti/glucosio/ lipidi	0,45	1,5	33,0	0,1	0,1	30,9	18,06	1,3
dialisi soluzione	0,44	1,4	77,4	0,1	0,2	56,2	11,91	13,2
A-Apparato gastrointestinale e metabolismo	17,04		9,3	30,4		4,1	1,54	4,8
insulina glargine	1,56	9,2	-0,2	4,5	14,7	2,2	0,95	-2,6
dulaglutide	1,30	7,6	42,4	1,6	5,3	39,4	2,18	1,9
alglucosidasi acida umana ricombinante	1,21	7,1	0,4	0,0	0,0	-1,6	1062,24	1,7

Segue

Tabella 3.17. Segue

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
agalsidasi alfa	0,83	4,9	-7,1	0,0	0,0	-2,7	1585,24	-4,8
imiglucerasi	0,78	4,6	-3,8	0,0	0,0	-4,6	1095,92	0,6
insulina degludec	0,68	4,0	15,5	1,3	4,3	15,4	1,41	-0,2
agalsidasi beta	0,60	3,5	5,5	0,0	0,0	4,5	484,37	0,6
liraglutide	0,60	3,5	-18,1	0,6	2,0	-14,1	2,64	-4,9
sitagliptin/metformina	0,60	3,5	2,5	1,5	4,9	2,6	1,09	-0,4
sitagliptin	0,60	3,5	10,7	1,3	4,3	10,6	1,25	-0,2
linagliptin	0,51	3,0	10,3	1,2	4,0	11,0	1,14	-0,9
idursulfasi	0,49	2,9	-7,2	0,0	0,0	-2,7	2715,01	-4,9
insulina degludec/liraglutide	0,47	2,7	35,9	0,3	1,1	35,5	3,95	0,0
dapagliflozin/metformina	0,37	2,2	26,2	0,8	2,5	25,2	1,33	0,5
semaglutide	0,34	2,0	959,1	0,1	0,2	1226,5	14,6	-20,4
migalastat	0,33	2,0	57,8	0,0	0,0	57,8	465,68	-0,2
empagliflozin	0,33	2,0	11,8	0,7	2,4	10,3	1,25	1,1
dapagliflozin	0,33	1,9	31,0	0,7	2,2	30,5	1,33	0,1
eliglustat	0,28	1,6	41,0	0,0	0,0	40,6	622,68	0,0
velaglucerasi alfa	0,27	1,6	1,9	0,0	0,0	6,4	1028,89	-4,5
elosulfase alfa	0,26	1,5	-1,3	0,0	0,0	-1,5	2992	0,0
vildagliptin/metformina	0,25	1,5	-9,5	0,6	2,1	-9,7	1,07	0,0
N-Sistema nervoso	7,81		6,0	26,6		3,1	0,80	2,6
paliperidone	1,49	19,0	0,9	0,8	3,0	6,3	5,14	-5,4
aripirazolo	0,99	12,7	9,9	1,1	4,0	3,7	2,54	5,7
levodopa/carbidopa	0,50	6,4	7,9	0,1	0,4	-5,1	12,29	13,4
risperidone	0,35	4,5	-8,9	0,7	2,6	-0,3	1,39	-8,9
metadone	0,31	4,0	1,7	2,4	9,2	0,6	0,35	0,8
propofol	0,23	3,0	113,7	0,5	1,8	45,4	1,37	46,6
tafamidis	0,22	2,9	-8,5	0,0	0,0	-8,6	274,49	-0,1
dexmedetomidina	0,21	2,7	43,2	0,0	0,1	220,9	38,42	-55,5
quetiapina	0,19	2,4	-9,4	1,5	5,7	1,7	0,34	-11,1
levetiracetam	0,17	2,2	6,8	0,5	1,7	10,6	1,05	-3,7
patisiran	0,16	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	516,03	
lacosamide	0,15	1,9	43,5	0,1	0,3	62,1	6,05	-11,7
rivastigmina	0,13	1,7	-5,8	0,4	1,6	-4,8	0,85	-1,3
buprenorfina/naloxone	0,13	1,7	-27,2	0,2	0,7	0,1	1,96	-27,5
sevoflurano	0,13	1,6	-25,2	0,0	0,0	-20,9	63,48	-5,6
olanzapina	0,11	1,4	-3,0	1,6	6,1	6,0	0,19	-8,7
paracetamolo	0,10	1,2	7,0	2,9	10,9	17,6	0,09	-9,3
opicapone	0,10	1,2	22,0	0,1	0,3	21,6	3,23	0,0
perampanel	0,09	1,1	17,1	0,1	0,2	16,6	4,65	0,2
midazolam	0,08	1,1	119,8	0,3	1,2	76,9	0,72	23,9
lidocaina	0,08	1,0	-9,8	1,3	4,8	-10,0	0,17	-0,1

Segue

Tabella 3.17. Segue

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
C- Sistema cardiovascolare	5,87		13,5	17,4		-7,0	0,92	21,8
ranolazina	1,38	23,5	10,3	1,3	7,5	10,6	2,86	-0,6
macitentan	0,93	15,9	6,4	0,0	0,2	8,0	87,72	-1,8
sacubitril/valsartan	0,87	14,8	42,0	0,6	3,3	41,6	4,08	0,0
evolocumab	0,57	9,7	31,5	0,1	0,7	53,2	13,12	-14,4
alirocumab	0,47	8,0	39,9	0,1	0,8	56,1	8,91	-10,6
ambrisentan	0,27	4,7	0,4	0,0	0,1	5,1	72,33	-4,7
V-Vari	5,81		1,7	3,1		-2,8	5,10	4,4
deferasirox	1,44	24,8	0,6	0,0	1,2	0,3	109,65	0,1
sugammadex	0,66	11,4	-5,6	0,0	0,7	-6,2	82,96	0,4
iomeprolo	0,44	7,5	-4,9	0,0	0,5	-8,7	70,38	3,9
fluorodesossiglucosio (18F)	0,28	4,8	12,0	0,0	0,1	-1,3	413,08	13,2
lutezio oxodotreotide (177Lu)	0,25	4,4	334,9	0,0	0,0	288,6	15.971,94	11,6
iodixanolo	0,22	3,7	-10,0	0,0	0,2	-10,1	77,86	-0,1
iopromide	0,17	3,0	4,5	0,0	0,3	-7,5	56,99	12,7
gadobutrolo	0,17	2,9	-1,8	0,0	0,2	-3,8	79,56	1,8
tecnecio pertecnetato (99mTc)	0,13	2,3	46,2	0,0	0,0	21,6	326,81	19,9
iodio ioflupano (123I)	0,12	2,1	-29,8	0,0	0,0	-30,1	868,11	0,1
rasburicase	0,12	2,1	6,4	0,0	0,0	4,4	787,04	1,6
deferiprone	0,11	2,0	6,9	0,0	0,6	6,8	16,7	-0,2
iobitridolo	0,11	1,9	-15,8	0,0	0,2	-20,3	47,43	5,4
lantanio	0,11	1,9	-0,3	0,0	1,3	-9,7	7,15	10,1
sevelamer	0,09	1,6	-8,5	0,2	5,0	5,0	1,63	-13,1
H-Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	4,79		0,0	5,5		3,5	2,4	-3,7
somatropina	1,35	28,3	-0,5	0,3	5,1	4,2	13,16	-4,8
octreotide	0,76	16,0	0,9	0,1	2,0	0,6	18,68	0,1
lanreotide	0,70	14,5	11,0	0,1	1,8	11,6	19,23	-0,8
pegvisomant	0,44	9,2	4,3	0,0	0,3	4,0	69,31	-0,1
cinacalcet	0,39	8,2	-24,1	0,1	2,0	-0,8	9,61	-23,7
R-Sistema respiratorio	4,76		21,8	2,1		-17,2	6,09	46,7
lumacaftor/ivacaftor	1,39	29,2	19,1	0,0	0,4	16,2	426,32	2,2
omalizumab	0,88	18,6	7,1	0,1	4,4	7,6	25,49	-0,7
ivacaftor	0,70	14,7	40,0	0,0	0,1	32,3	676,64	5,5
mepolizumab	0,64	13,4	15,0	0,1	2,5	20,8	33,1	-5,1
benralizumab	0,39	8,2	146,1	0,0	1,8	143,9	28,02	0,6
M-Sistema muscolo-scheletrico	3,71		5,9	5,2		4,4	1,95	1,2
nusinersen	1,56	42,0	-9,0	0,0	0,2	-9,4	422,57	0,2
denosumab	1,03	27,7	5,8	3,3	63,6	7,9	0,85	-2,3
ataluren	0,29	7,7	24,5	0,0	0,0	27,5	1576,3	-2,6
cisatracurio	0,24	6,5	907,4	0,1	1,7	148,1	7,52	305
tossina botulinica di <i>Clostridium botulinum</i> tipo A	0,19	5,2	-28,5	0,0	0,1	-26,5	122,91	-2,9

Segue

Tabella 3.17. Segue

ATC I livello Principio attivo	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
S-Organismi di senso	2,14		-31,8	2,2		-19,9	2,60	-15,1
afibercept	0,85	39,7	-28,7	0,2	9,6	-26,5	10,69	-3,3
ranibizumab	0,64	29,8	-45,3	0,1	3,6	-33,4	21,42	-18
desametasone	0,34	15,8	-9,1	0,2	9,3	-13,5	4,41	4,9
cenegermin	0,05	2,2	-30,7	0,0	0,0	-27,9	254,44	-4,1
cisteamina	0,04	2,1	87,1	0,0	0,0	86,6	155,57	0,0
D-Dermatologici	1,28		51,9	9,3		12,9	0,38	34,2
dupilumab	0,86	66,8	91,7	0,1	0,8	92,0	32,5	-0,5
iodopovidone	0,06	4,5	2,0	0,7	7,3	-7,5	0,23	9,9
clorexidina/alcool isopropilico	0,06	4,4	106,9	0,1	0,6	713,0	2,75	-74,6
sulfadiazina argentea	0,06	4,3	0,4	0,7	7,2	-3,1	0,23	3,3
sodio ipoclorito	0,05	4,2	42,6	3,7	40,2	42,0	0,04	0,1
G-Sistema genito-urinario e ormoni sessuali	1,21		-21,7	2,2		-9,7	1,53	13,5
follitropina alfa da DNA ricombinante	0,29	23,6	-23,7	0,0	1,9	-19,9	19	-5,0
menotropina	0,19	15,7	-15,6	0,0	1,8	-15,5	13,57	-0,3
follitropina alfa/lutropina alfa	0,11	9,3	-25,1	0,0	0,2	-22,5	76,69	-3,7
dinoprostone	0,10	8,2	-0,9	0,1	2,3	-1,2	5,34	0,0
tadalafil	0,09	7,8	-21,3	0,2	9,3	8,3	1,28	-27,5
follitropina beta	0,07	5,4	-38,6	0,0	0,3	-39,0	27,11	0,4
testosterone	0,06	5,1	9,5	0,1	5,6	6,3	1,41	2,8

*Le percentuali di spesa e di DDD sono calcolate sul totale della categoria ATC I livello

Tabella 3.18. Primi trenta principi attivi per spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche: confronto 2020-2019

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*	Spesa pro capite	Rango 2020	Rango 2019	Costo medio DDD	Δ % 20-19
L	lenalidomide	322,2	2,4	5,40	1	4	132,58	7,8
L	pembrolizumab	289,8	2,2	4,86	2	2	107,78	-38,6
J	sofosbuvir/velpatasvir	233,5	1,8	3,92	3	1	433,94	-33,7
L	nivolumab	224,6	1,7	3,77	4	3	111,96	-27,4
L	daratumumab	211,0	1,6	3,54	5	7	186,5	0,0
B	rivaroxaban	184,1	1,4	3,09	6	8	1,67	-2,6
L	ibrutinib	170,5	1,3	2,86	7	15	129,88	-0,2
L	pertuzumab	162,1	1,2	2,72	8	10	143,54	0,0
B	apixaban	160,5	1,2	2,69	9	9	1,86	-5,3
L	dimetilfumarato	148,4	1,1	2,49	10	13	32,86	-0,8
L	palbociclib	146,7	1,1	2,46	11	16	86,61	1,9
L	figolimod	143,2	1,1	2,40	12	11	54,8	0,0
B	octocog alfa	141,2	1,1	2,37	13	6	335,08	-1,4
L	bevacizumab	140,0	1,1	2,35	14	5	63,43	-14,7
J	vaccino pneumococcico 13valente	125,2	0,9	2,10	15	27	48,5	-2,0
L	eculizumab	118,2	0,9	1,98	16	19	774,06	-5,2
L	secukinumab	112,1	0,8	1,88	17	24	31,67	-0,1
L	osimertinib	111,2	0,8	1,87	18	74	146,05	10,8
L	ustekinumab	110,4	0,8	1,85	19	26	18,97	-4,0
L	abiraterone	109,5	0,8	1,84	20	22	85,36	0,0
L	adalimumab	106,7	0,8	1,79	21	12	8,93	-29,4
L	etanercept	105,8	0,8	1,77	22	18	16,88	-13,5
J	emtricitabina/rilpivirina/ tenofovir alafenamide	104,0	0,8	1,74	23	23	19,96	0,0
L	enzalutamide	103,6	0,8	1,74	24	32	85,65	0,0
L	natalizumab	101,0	0,8	1,69	25	29	56,38	-1,0
J	vaccino meningococcico gruppo b	97,1	0,7	1,63	26	20	62,7	-0,2
L	ruxolitinib	96,2	0,7	1,61	27	37	109,51	0,9
A	insulina glargine	93,1	0,7	1,56	28	28	0,95	-2,6
L	trastuzumab	92,8	0,7	1,56	29	14	23,9	-19,1
M	nusinersen	92,7	0,7	1,56	30	25	422,57	0,2
Totale		4.357,30	32,8					
Totale spesa strutture sanitarie		13.292,20						

*Calcolata sul totale della spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche

Tabella 3.19. Ranghi regionali 2020 dei primi trenta principi attivi per spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche

Rango	Principio attivo	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	Bolzano	Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna
1	lenalidomide	1	7	1	3	3	1	1	2	2	2	1	1	2	2	2	5	1	1	1	1	3
2	pembrolizumab	3	9	2	2	5	5	2	1	1	1	2	2	1	1	12	1	2	2	5	3	5
3	sofosbuvir/ velpatasvir	2	3	3	31	1	4	3	9	14	3	6	5	11	27	8	2	4	11	12	5	6
4	nivolumab	5	13	4	5	41	8	10	4	3	4	8	4	4	7	6	3	3	12	7	6	7
5	daratumumab	4	0	6	1	10	2	15	3	4	5	7	10	5	21	9	7	5	7	27	11	9
6	rivaroxaban	7	8	11	8	13	3	6	7	5	10	5	3	8	3	3	10	9	6	15	9	10
7	ibrutinib	9	108	7	4	7	6	13	5	6	9	4	6	9	13	27	22	7	9	22	15	21
8	pertuzumab	15	6	15	6	22	9	7	11	8	11	13	12	16	11	14	4	10	4	8	28	11
9	apixaban	6	2	9	148	2	236	9	6	7	8	3	9	6	9	28	15	12	19	25	14	16
10	dimetilfumarato	13	11	21	12	16	7	12	26	15	6	9	11	13	8	16	30	18	15	19	17	2
11	palbociclib	20	10	20	13	28	11	11	12	10	17	14	7	10	14	34	8	21	37	20	8	13
12	figolimod	11	5	17	11	8	16	35	10	25	26	26	14	14	4	11	13	6	21	11	26	4
13	octocog alfa	48	14	22	80	15	40	115	20	35	49	108	40	3	6	38	6	8	22	3	2	23
14	bevacizumab	29	17	19	10	9	15	29	16	13	20	20	13	12	10	21	9	11	5	10	25	8
15	vaccino pneumococcico tridivalente	74	22	14	22	21	14	18	28	17	13	34	26	7	28	29	17	27	42	39	13	43
16	eculizumab	8	1	16	9	25	27	17	15	12	15	24	16	52	17	7	25	34	13	30	45	18
17	secukinumab	10	27	50	18	36	24	22	32	24	24	39	21	46	16	10	16	15	23	9	27	24
18	osimertinib	18	34	13	19	30	13	14	27	16	19	23	23	22	26	59	51	40	70	62	33	36
19	ustekinumab	19	94	49	20	26	33	20	34	40	28	21	22	25	30	32	11	13	14	26	4	77
20	abiraterone	24	4	30	7	45	28	27	17	19	18	30	20	49	18	23	20	16	25	29	24	15
21	adalimumab	79	119	31	16	50	32	5	45	33	42	10	32	38	12	24	14	17	8	2	32	59
22	etanercept	58	74	47	44	65	29	8	36	27	29	12	17	21	5	17	18	35	24	6	36	12
23	emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir alafenamide	14	18	8	47	11	22	66	8	18	16	22	44	20	63	136	88	65	105	159	105	41
24	enzalutamide	17	49	33	28	4	26	16	31	26	22	15	15	29	19	42	24	30	28	31	34	34
25	natalizumab	16	58	38	17	19	12	26	23	20	52	55	67	28	31	4	42	45	113	37	10	17
26	vaccino meningococcico gruppo b	53	43	23	37	23	23	49	55	29	45	44	56	19	34	55	35	22	46	42	19	40
27	ruxolitinib	28	79	29	42	83	30	46	25	37	50	37	39	31	41	15	21	14	44	34	20	103
28	insulina glargine	25	23	41	57	20	25	36	43	23	40	17	42	45	23	30	31	42	29	24	21	22
29	trastuzumab	26	20	39	40	66	37	25	38	34	69	51	33	26	15	13	12	55	3	18	53	31
30	nusinersen	39	0	18	41	59	20	21	86	52	66	18	18	15	109	41	47	28	200	50	42	81

Tabella 3.20. Primi trenta principi attivi* a maggiore variazione di spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche rispetto all'anno precedente: confronto 2020-2019

ATC	Principio attivo	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	Costo medio DDD	Δ % 20-19
J	bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	1,34	606,1	0,2	604,2	19,96	0
B	emicizumab	0,75	174,2	0,0	264,4	784,88	-25
L	osimertinib	1,87	126,9	0,0	104,2	146,05	10,8
L	ribociclib	0,74	99,4	0,0	105,1	70,9	-3,1
D	dupilumab	0,86	91,7	0,1	92,0	32,5	-0,5
L	alectinib	1,00	46,3	0,0	44,6	175,14	0,9
B	enoxaparina	1,52	46,2	6,2	10,9	0,67	31,4
L	ocrelizumab	1,23	46,0	0,1	50,3	48,24	-3,1
J	cobicistat/darunavir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,85	45,4	0,1	45,0	21,85	0
A	dulaglutide	1,30	42,4	1,6	39,4	2,18	1,9
C	sacubitril/valsartan	0,87	42,0	0,6	41,6	4,08	0
R	ivacaftor	0,70	40,0	0,0	32,3	676,64	5,5
B	edoxaban	1,31	38,9	1,8	42,3	1,94	-2,7
L	daratumumab	3,54	35,4	0,1	35,0	186,5	0
L	canakinumab	0,87	29,7	0,0	48,0	142,33	-12,6
L	ibrutinib	2,86	29,5	0,1	29,4	129,88	-0,2
L	dabrafenib	1,09	27,6	0,0	76,1	105,6	-27,7
J	vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, splittato	0,89	27,1	0,4	24,8	6,22	1,6
J	vaccino pneumococcico tredicivalente	2,10	26,1	0,1	28,3	48,5	-2
L	tocilizumab	0,98	23,2	0,1	28,2	25,59	-4,2
L	lenalidomide	5,40	23,0	0,1	13,7	132,58	7,8
L	ixekizumab	0,70	22,7	0,1	33,2	30,31	-8,1
L	nintedanib	1,12	22,2	0,0	19,0	75,81	2,4
L	enzalutamide	1,74	19,3	0,1	19,0	85,65	0
R	lumacaftor/ivacaftor	1,39	19,1	0,0	16,2	426,32	2,2
B	rivaroxaban	3,09	19,0	5,0	21,8	1,67	-2,6
B	eltrombopag	0,76	18,3	0,0	22,9	53,85	-4
L	atezolizumab	0,80	17,6	0,0	42,7	121,47	-17,9
J	immunoglobulina umana uso endovenoso	0,84	17,5	0,0	14,6	289,79	2,2
L	ruxolitinib	1,61	16,6	0,0	15,3	109,51	0,9

*Selezionati tra i primi 100 principi attivi a maggior spesa pro capite

Tabella 3.21. Gruppi di farmaci a maggior prescrizione nel 2020

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Farmaci oncologici	3.893,4	16,9	65,28	5,8	10,2	1,0
Anticorpi monoclonali inibitori dei check point immunitari	604,8	2,6	10,14	-0,6	0,2	42,2
Anticorpi monoclonali bloccanti l'azione dei fattori di crescita	495,9	2,2	8,32	-13,0	0,4	-10,0
Anticorpi monoclonali attivi su specifici bersagli	331,9	1,4	5,57	12,8	0,5	-10,0
Terapia endocrina - inibitori dell'aromatasi	248,9	1,1	4,17	4,9	3,6	4,0
Antineoplastici citostatici - altri citostatici	236,2	1,0	3,96	0,3	0,4	5,7
Inibitori tirosin chinasi multitarget associato a VEGFR	228,2	1,0	3,83	15,4	0,1	16,6
Inibitori tirosin chinasi BCR-ABL	209,1	0,9	3,51	-2,9	0,2	4,0
Inibitori protein chinasi CDK	204,2	0,9	3,42	34,1	0,1	32,5
Inibitori tirosin chinasi di Bruton	170,5	0,7	2,86	29,5	0,1	29,4
Antineoplastici citostatici - antimetaboliti	162,7	0,7	2,73	-1,3	0,7	-1,1
Inibitori tirosin chinasi EGFR	136,0	0,6	2,28	38,8	0,1	15,5
Terapia endocrina - antiandrogeni	118,8	0,5	1,99	20,1	0,8	-10,6
Terapia endocrina - ormoni ed analoghi GnRH	116,6	0,5	1,95	1,1	1,1	4,7
Anticorpi monoclonali coniugati con farmaci	100,8	0,4	1,69	8,1	0,0	12,6
Inibitori tirosin chinasi JAK	96,2	0,4	1,61	16,6	0,0	15,3
Inibitori tirosin chinasi ALK	74,0	0,3	1,24	30,9	0,0	26,1
Inibitori tirosin chinasi BRAF	74,0	0,3	1,24	25,1	0,0	66,4
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - taxani	43,9	0,2	0,74	-10,5	0,2	-4,7
Inibitori tirosin chinasi MEK	40,1	0,2	0,67	32,6	0,0	86,6
Terapia endocrina - antiestrogeni	38,3	0,2	0,64	-14,1	1,1	-3,8
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - altri	34,1	0,1	0,57	-5,5	0,1	-1,3
Antineoplastici citotossici - antibiotici citotossici-antracicline e sostanze correlate	29,1	0,1	0,49	4,6	0,1	-0,7
Inibitori della protein chinasi mTOR	29,0	0,1	0,49	-8,9	0,0	3,4
Antineoplastici citostatici - agenti alchilanti	21,8	0,1	0,36	-3,8	0,2	-8,2
CAR-T	16,7	0,1	0,28	1.304,3	0,0	1.066,9
Altri inibitori di protein chinasi	15,8	0,1	0,26	25,5	0,0	66,2
Combinazione di agenti antineoplastici	8,6	0,0	0,14	252,1	0,0	269,7
Antineoplastici citostatici - composti del platino	5,7	0,0	0,10	8,4	0,2	-6,3
Antineoplastici citotossici - antibiotici citotossici - altri	1,5	0,0	0,02	-62,5	0,0	-21,9

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Antipertensivi	2.040,8	8,9	34,22	1,7	378,9	0,1
Beta-bloccanti	328,3	1,4	5,50	3,1	45,5	1,8
Angiotensina II antag.	291,5	1,3	4,89	1,6	58,9	0,8
Calcio antagonisti (diidro.)	253,4	1,1	4,25	-0,2	51,7	0,7
Angiotensina ii antag. e diuretici (ass)	239,0	1,0	4,01	-1,6	33,2	-1,7
Ace-inibitori	227,0	1,0	3,81	-2,6	86,0	-1,7
Ace-inibitori e diur. (ass)	154,6	0,7	2,59	-3,8	20,1	-3,4
Ace-inibitori e calcio antagonisti (ass)	99,7	0,4	1,67	-3,0	12,0	0,4
Alfabloccanti	75,8	0,3	1,27	2,0	7,9	1,4
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass)	72,0	0,3	1,21	13,8	8,3	16,5
Angiotensina II antag e inibitore della niprilisina	68,9	0,3	1,16	41,9	0,7	41,5
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio	63,3	0,3	1,06	-0,2	31,2	-2,0
Beta-bloccanti e diuretici (ass)	40,9	0,2	0,69	1,7	7,5	1,4
Perindopril/indapamide/amlodipina	37,3	0,2	0,62	31,7	3,6	31,4
Diuretici risparmiatori del potassio	34,5	0,1	0,58	3,0	3,6	1,1
Calcio antagonisti (non diidro.)	18,5	0,1	0,31	-6,6	2,2	-7,3
Tiazidici e simili (incluse ass.)	14,1	0,1	0,24	-4,1	4,0	-5,4
Agonisti dei recettori imidazolincici	13,1	0,1	0,22	-3,1	1,5	-5,7
Ace-inibitori, altre associazioni	5,8	0,0	0,10	29,3	0,8	29,0
Aliskiren da solo o in associazione	3,1	0,0	0,05	-14,3	0,2	-13,7
Agonisti alfa-2 adrenergici	0,2	0,0	0,00	-52,1	0,0	-50,1
Immunosoppressori ed immunomodulatori	1.769,8	7,7	29,67	6,6	3,9	9,4
Altri immunosoppressori	437,2	1,9	7,33	18,8	0,2	11,3
Inibitori delle interleuchine	429,0	1,9	7,19	22,7	0,7	24,0
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	347,0	1,5	5,82	-16,6	1,4	5,8
Anticorpi monoclonali immunosoppressori	189,0	0,8	3,17	7,8	0,1	19,6
Inibitori della calcineurina	89,9	0,4	1,51	-0,7	0,6	1,9
Modulatori selettivo della costimolazione dei linfociti T	68,4	0,3	1,15	4,1	0,1	2,9
Immunosoppressori selettivi	61,6	0,3	1,03	3,2	0,6	6,3
Inibitori tirosin chinasi JAK	48,7	0,2	0,82	51,0	0,1	45,4
Inibitori della protein chinasi mTOR	39,3	0,2	0,66	10,0	0,1	9,2
Fattori di crescita	38,3	0,2	0,64	-15,8	0,1	7,8
Altri immunomodulatori	17,8	0,1	0,30	4,1	0,0	-11,0
Interferoni	3,5	0,0	0,06	-19,8	0,0	-19,5
Antidiabetici	1.095,0	4,8	18,36	8,7	64,6	0,9
Insuline fast acting	227,4	1,0	3,81	-1,6	8,5	-0,3

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	198,6	0,9	3,33	40,4	2,9	25,7
Insuline combinate (long/intermediate con fast)	176,0	0,8	2,95	-0,4	6,8	1,9
Metformina da sola e in associazione	99,3	0,4	1,67	0,4	24,0	-0,9
Gliptine (inibitori della DPP-4) da sole	90,2	0,4	1,51	8,0	3,3	8,6
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione	81,2	0,4	1,36	6,7	3,2	3,2
Glifozine associate alla metformina	50,4	0,2	0,84	21,6	1,7	21,0
Insuline associate ad analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	48,9	0,2	0,82	32,7	0,5	34,7
Glifozine (inibitori SGLT2) da sole	48,0	0,2	0,81	24,9	1,6	22,8
Sulfaniluree da sole	30,6	0,1	0,51	-3,1	7,8	-8,1
Pioglitazone da solo e in associazione	19,4	0,1	0,33	-15,4	1,7	1,7
Repaglinide	16,0	0,1	0,27	-12,8	1,9	-13,4
Acarbosio	8,6	0,0	0,14	-7,8	0,6	-6,3
Insuline intermedie acting	0,3	0,0	0,00	-11,7	0,0	-7,0
Asma e BPCO	1.084,3	4,7	18,18	3,0	33,1	-3,8
LABA+ICS	360,0	1,6	6,04	2,5	9,5	3,9
LAMA	196,7	0,9	3,30	2,4	5,9	0,5
Ultra-LABA+ICS	142,2	0,6	2,39	9,8	3,8	9,4
Anticorpi monoclonali	115,2	0,5	1,93	25,0	0,2	26,3
ICS	83,6	0,4	1,40	-27,1	4,0	-26,9
LABA+LAMA	54,5	0,2	0,91	-1,0	1,2	-1,4
LAMA+LABA+ICS	45,2	0,2	0,76	115,2	0,7	109,0
Antileucotrienici (LTRA)	29,5	0,1	0,49	3,8	2,2	5,7
LABA	13,9	0,1	0,23	-10,2	0,7	-10,3
Ultra-LABA	11,2	0,0	0,19	-9,3	0,5	-9,8
SABA	10,9	0,0	0,18	-19,2	2,6	-11,8
SABA+SAMA	7,5	0,0	0,13	-30,5	0,5	-30,1
SABA+ICS	6,8	0,0	0,11	-11,0	0,3	-11,8
Broncodilatatori teofillinici	3,3	0,0	0,06	-11,2	0,4	-11,2
SAMA	3,2	0,0	0,05	-27,3	0,6	-31,0
Inibitori PDE-4	0,3	0,0	0,01	-11,9	0,0	-11,7
Cromoni	0,2	0,0	0,00	43,6	0,0	45,3
Ipolipemizzanti	890,1	3,9	14,92	7,6	103,2	5,4
Statine da sole	480,2	2,1	8,05	1,5	82,1	2,7
Ezetimibe in associazione	117,9	0,5	1,98	30,6	8,2	35,9
Omega 3	115,3	0,5	1,93	1,0	4,6	1,5
Ezetimibe	83,6	0,4	1,40	13,9	5,2	15,7
Inibitori PCSK9	62,1	0,3	1,04	35,2	0,3	54,8
Fibrati	23,6	0,1	0,40	2,2	2,8	1,8
Inibitore della MTP	6,9	0,0	0,12	-6,5	0,0	13,2
Amlodipina/atorvastatina/perindopril	0,6	0,0	0,01	2.149,5	0,1	2.137,4

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Statine in associazione	0,0	0,0	0,00	3.686,0	0,0	4.174,3
Acido acetilsalicilico/atorvastatina/ramipril	0,0	0,0	0,00	-83,3	0,0	-83,3
Anticoagulanti	861,5	3,7	14,44	12,7	27,8	8,3
NAO	556,7	2,4	9,33	14,0	13,9	17,5
EBPM	235,0	1,0	3,94	9,6	9,4	6,6
Enzimi antitrombotici	16,0	0,1	0,27	1,9	0,0	4,1
Fondaparinux	15,3	0,1	0,26	-6,3	0,5	-5,8
Eparina ed eparinoidi	12,0	0,1	0,20	5,1	0,4	1,6
Anticorpo monoclonale	8,9	0,0	0,15	0,0	0,0	0,0
Antagonisti della vitamina K	8,9	0,0	0,15	-12,0	3,7	-12,0
Altri antitrombotici	7,8	0,0	0,13	6,1	0,0	6,4
Antitrombotici - inibitori diretti della trombina	0,9	0,0	0,02	78,1	0,0	313,1
Farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)	775,6	3,4	13,00	-4,2	82,7	1,8
Inibitori della pompa protonica	695,2	3,0	11,66	-2,9	76,4	4,2
Altri farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)	54,2	0,2	0,91	1,2	4,3	0,8
Antiacidi	24,9	0,1	0,42	4,6	2,0	4,1
Antagonisti del recettore H2	0,8	0,0	0,01	-94,7	0,1	-97,1
Prostaglandine	0,5	0,0	0,01	-11,1	0,0	-9,4
Farmaci per la sclerosi multipla	729,6	3,2	12,23	7,1	2,8	2,4
Immunosoppressori	218,1	0,9	3,66	15,7	1,9	2,5
Anticorpi monoclonali	177,8	0,8	2,98	16,5	0,2	25,1
Fingolimod (modulatori del recettore S1P)	143,2	0,6	2,40	1,2	0,1	0,9
Interferoni	111,9	0,5	1,88	-2,8	0,4	-3,9
Inibitori della sintesi delle pirimidine	55,1	0,2	0,92	13,4	0,1	12,4
Glatiramer	23,5	0,1	0,39	-32,9	0,1	-4,7
Antibiotici	692,1	3,0	11,60	-17,6	13,9	-21,7
Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi)	172,8	0,8	2,90	-21,1	4,8	-25,0
Cefalosporine di III generazione	164,0	0,7	2,75	-24,0	1,7	-26,3
Macrolidi e lincosamidi	80,7	0,4	1,35	-15,9	3,1	-16,7
Fluorochinoloni	74,9	0,3	1,26	-20,0	1,7	-22,8
Altri antibatterici	64,3	0,3	1,08	-9,7	0,4	-2,7
Altre cefalosporine e penemi	24,9	0,1	0,42	65,4	0,0	74,6
Glicopeptidi	22,2	0,1	0,37	-13,6	0,1	-6,0
Carbapenemi	14,9	0,1	0,25	2,4	0,1	15,5
Penicilline ad ampio spettro	13,9	0,1	0,23	-24,6	0,8	-32,8
Polimixina	13,0	0,1	0,22	8,2	0,0	9,0
Tetracicline	10,2	0,0	0,17	-23,8	0,3	-2,9

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Aminoglicosidi	8,5	0,0	0,14	-30,6	0,0	-6,9
Cefalosporine di I generazione	6,2	0,0	0,10	-20,5	0,1	-20,2
Cefalosporine di II generazione	4,7	0,0	0,08	-39,7	0,1	-38,9
Sulfonamidi da sole e in associazione	4,4	0,0	0,07	-8,2	0,4	-7,9
Cefalosporine di IV generazione	4,2	0,0	0,07	-0,9	0,0	1,0
Altre associazioni	2,7	0,0	0,04	-22,3	0,0	-22,6
Monobattami	2,5	0,0	0,04	4,8	0,0	4,6
Derivati nitrofuranici	1,5	0,0	0,02	4.503,7	0,1	1.423,8
Derivati imidazolici	0,9	0,0	0,01	-18,8	0,0	-21,2
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	0,4	0,0	0,01	-46,2	0,0	-48,8
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	0,3	0,0	0,01	-46,8	0,0	-40,5
Amfenicoli	0,1	0,0	0,00	-15,4	0,0	-12,6
Altri chinolonici	0,0	0,0	0,00	-99,8	0,0	-99,8
Antivirali anti-HIV	661,6	2,9	11,09	0,3	2,9	1,5
Regimi coformulati - 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/ nucleotidici + 1 inibitore delle integrasi (2 NRTI + 1 INSTI)	196,4	0,9	3,29	9,2	0,4	18,4
Inibitori delle integrasi (INSTI)	126,3	0,5	2,12	-3,1	0,4	-3,7
Regimi coformulati - 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/ nucleotidici + 1 inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico (2 NRTI + 1 NNRTI)	119,1	0,5	2,00	-2,7	0,3	-2,0
Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI)	67,9	0,3	1,14	-25,8	1,2	-6,0
Inibitori delle proteasi (IP)	52,9	0,2	0,89	-29,6	0,3	-0,6
Regimi coformulati - 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/ nucleotidici + 1 inibitore delle proteasi (2 NRTI + 1 IP)	50,4	0,2	0,85	45,4	0,1	45,0
Regimi coformulati - 1 inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico + 1 inibitore delle integrasi (1 NNRTI + 1 INSTI)	15,6	0,1	0,26	2.188,5	0,0	2.182,3
Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI)	13,9	0,1	0,23	-22,3	0,1	-17,1
Regimi coformulati - 1 inibitore della trascrittasi inversa nucleosidico/ nucleotidico + 1 inibitore delle integrasi (1 NRTI + 1 INSTI)	12,6	0,1	0,21	0,0	0,0	0,0
Altri antivirali anti-HIV	6,5	0,0	0,11	-5,5	0,0	-4,7
Vaccini	562,5	2,4	9,43	-0,4	1,2	9,0
Vaccino per lo pneumococco polisaccaridico coniugato	140,5	0,6	2,36	30,2	0,1	29,0
Vaccino per il meningococco B	97,1	0,4	1,63	-10,0	0,1	-10,1
Vaccino antinfluenzale	92,1	0,4	1,54	10,8	0,7	23,6

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Vaccino per il papilloma virus	57,9	0,3	0,97	-10,8	0,0	-11,5
Vaccino esavalente (difterite/tetano/pertosse/ <i>Haemophilus influenzae B</i> /poliomielite/epatite B)	40,7	0,2	0,68	-5,1	0,1	-2,7
Vaccino MPRV (morbillo/parotite/rosolia/varicella)	29,0	0,1	0,49	-10,0	0,0	-8,4
Vaccino per il meningococco tetravalente coniugato	23,2	0,1	0,39	-18,3	0,0	-16,2
Vaccino attenuato per il rotavirus	17,7	0,1	0,30	-3,7	0,0	-1,6
Vaccino tetravalente (difterite/tetano/pertosse/poliomielite)	16,4	0,1	0,28	-16,3	0,0	-15,3
Vaccino per il virus Varicella zoster vivo attenuato	12,8	0,1	0,21	-30,7	0,0	-30,4
Vaccino per lo pneumococco 23	8,2	0,0	0,14	64,2	0,0	64,2
Vaccino DTP (difterite/tetano/pertosse)	6,9	0,0	0,12	-16,5	0,0	-13,8
Vaccino per il virus varicella vivo attenuato	5,3	0,0	0,09	-17,4	0,0	-13,8
Vaccino mpr (morbillo/parotite/rosolia)	2,7	0,0	0,05	-36,9	0,0	-37,8
Vaccino per l'epatite A	2,6	0,0	0,04	-26,6	0,0	-25,2
Vaccino per l'encefalite	2,5	0,0	0,04	-40,2	0,0	-39,4
Vaccino per l'epatite B	2,3	0,0	0,04	-23,0	0,0	-30,7
Vaccino per il meningococco C coniugato	2,0	0,0	0,03	20,9	0,0	33,9
Vaccino DT (difterite/tetano)	0,5	0,0	0,01	-43,7	0,0	-45,5
Vaccino per il tetano	0,3	0,0	0,01	-36,5	0,0	-37,7
Vaccino per l' <i>Haemophilus influenzae B</i>	0,3	0,0	0,01	195,9	0,0	170,5
Vaccino per l'epatite A e B	0,3	0,0	0,01	-21,6	0,0	-23,6
Vaccino rabbico	0,3	0,0	0,00	-22,6	0,0	-22,8
Vaccino poliomieltico inattivato	0,2	0,0	0,00	3,7	0,0	3,3
Vaccino per la febbre gialla	0,2	0,0	0,00	-72,0	0,0	-72,4
Vaccino per il tifo	0,2	0,0	0,00	-76,6	0,0	-71,0
Vaccino trivalente (difterite/tetano/poliomielite)	0,0	0,0	0,00	-22,8	0,0	-23,4
Vaccino per il colera	0,0	0,0	0,00	-97,0	0,0	-97,2
Fattori della coagulazione	535,2	2,3	8,97	3,6	0,1	1,8
Emofilia A (short acting-ricombinanti)	229,7	1,0	3,85	-9,3	0,0	-7,9
Emofilia A (long acting-ricombinanti)	94,5	0,4	1,58	17,0	0,0	16,9
Emofilia B (long acting-ricombinanti)	61,3	0,3	1,03	8,9	0,0	8,0
Carenza fattore VII (short acting-ricombinanti)	49,4	0,2	0,83	0,7	0,0	0,9
Emofilia A (anticorpi monoclonali)	45,0	0,2	0,75	>100	0,0	>100
Emofilia A (plasmaderivati)	22,3	0,1	0,37	-7,0	0,0	-6,2
Emofilia B (short acting-ricombinanti)	12,6	0,1	0,21	-17,5	0,0	-18,0
Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato	10,1	0,0	0,17	-6,8	0,0	-2,9

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Carenza fattore VII (plasmaderivati)	3,7	0,0	0,06	-13,3	0,0	-20,4
Combinazione di fattori della coagulazione (plasmaderivati)	2,7	0,0	0,04	7,8	0,0	8,7
Altre carenze di fattori coagulazione (long acting-ricombinanti)	2,4	0,0	0,04	-7,6	0,0	-7,8
Emofilia B (plasmaderivati)	0,7	0,0	0,01	-5,5	0,0	-6,9
Altre carenze di fattori coagulazione (plasmaderivati)	0,5	0,0	0,01	3,7	0,0	2,6
Malattia di von Willebrand (plasmaderivati)	0,3	0,0	0,01	0,0	0,0	0,0
Farmaci per l'osteoporosi	510,5	2,2	8,56	-15,5	29,0	-14,3
Vitamina D e analoghi	256,4	1,1	4,30	-24,1	15,6	-21,7
Bifosfonati da soli	81,2	0,4	1,36	-2,4	6,9	-1,0
Teriparatide	71,7	0,3	1,20	-17,5	0,2	-11,1
Anticorpi monoclonali per l'osteoporosi	67,2	0,3	1,13	13,3	3,3	7,3
Bifosfonati in associazione	26,3	0,1	0,44	-6,7	2,1	-6,9
Calcio	6,8	0,0	0,11	-7,4	1,0	-35,1
SERM - modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni	0,8	0,0	0,01	-1,9	0,0	-2,4
Farmaci a doppia azione	0,0	0,0	0,00	-82,9	0,0	-82,9
Antidepressivi	399,4	1,7	6,70	2,3	43,6	1,7
Antidepressivi SSRI	200,2	0,9	3,36	1,4	30,6	1,4
Altri antidepressivi	96,7	0,4	1,62	6,7	5,1	5,4
Antidepressivi SNRI	93,0	0,4	1,56	1,1	6,8	1,3
Antidepressivi di I generazione da soli o in associazione	9,4	0,0	0,16	-8,8	1,0	-4,0
Terapia del dolore	396,4	1,7	6,65	-0,9	7,6	-0,7
Oppioidi maggiori da soli o in associazione	262,7	1,1	4,40	-2,0	2,7	-1,8
Farmaci per il dolore neuropatico	94,2	0,4	1,58	5,5	3,0	6,6
Oppioidi minori da soli o in associazione	39,6	0,2	0,66	-7,5	2,0	-8,8
Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare	377,5	1,6	6,33	5,2	0,0	15,2
Malattie da accumulo lisosomiale-malattia di Fabry - terapia enzimatica sostitutiva	85,4	0,4	1,43	-2,2	0,0	2,3
Malattie da accumulo lisosomiale-malattia di Pompe - terapia enzimatica sostitutiva	72,0	0,3	1,21	0,4	0,0	-1,6
Malattie da accumulo lisosomiale-malattia di Gaucher di tipo 1 - terapia enzimatica sostitutiva	62,6	0,3	1,05	-2,4	0,0	-1,9
Malattie da accumulo lisosomiale-mucopolisaccaridosi II - terapia enzimatica sostitutiva	29,4	0,1	0,49	-7,2	0,0	-2,7
Amiloidosi ereditaria da transtiretina	23,8	0,1	0,40	62,8	0,0	31,1

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Malattie da accumulo lisosomiale-malattia di Gaucher di tipo 1 - terapia chaperonica	21,0	0,1	0,35	11,5	0,0	17,6
Malattie da accumulo lisosomiale-malattia di Fabry - terapia chaperonica	19,9	0,1	0,33	57,8	0,0	57,8
Malattie da accumulo lisosomiale-mucopolisaccaridosi IV-a (sindrome di Morquio) - terapia enzimatica sostitutiva	15,3	0,1	0,26	-1,3	0,0	-1,5
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-fenilchetonuria	10,6	0,0	0,18	8,1	0,0	8,3
Malattie da accumulo lisosomiale-mucopolisaccaridosi I - terapia enzimatica sostitutiva	10,2	0,0	0,17	1,8	0,0	1,5
Malattie da accumulo lisosomiale-mucopolisaccaridosi VI - terapia enzimatica sostitutiva	6,9	0,0	0,12	9,8	0,0	9,7
Disturbi del ciclo dell'urea	4,9	0,0	0,08	3,3	0,0	12,2
Malattie da accumulo lisosomiale-deficit lipasi acida liposomiale - terapia enzimatica sostitutiva	4,5	0,0	0,08	5,2	0,0	11,5
Morbo di Wilson	3,5	0,0	0,06	215,2	0,0	27,4
Ipofosfatasia-terapia enzimatica sostitutiva	2,7	0,0	0,05	52,1	0,0	7,0
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-omocistinuria	1,9	0,0	0,03	29,6	0,0	29,2
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-tirosinemia ereditaria di tipo 1	1,5	0,0	0,02	-34,1	0,0	-6,7
Lipodistrofia	0,6	0,0	0,01	0,0	0,0	0,0
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-cistinosi nefropatica manifesta	0,4	0,0	0,01	5,1	0,0	3,0
Malattie da accumulo lisosomiale-alfa-mannosidosi - terapia enzimatica sostitutiva	0,3	0,0	0,01	113,2	0,0	162,1
Farmaci per i disturbi oculari	348,1	1,5	5,84	-14,3	21,1	-1,8
Preparati antiglaucoma - beta bloccanti da soli o in associazione	135,8	0,6	2,28	0,2	12,0	0,4
Agenti antineovascolarizzanti	89,4	0,4	1,50	-36,9	0,3	-28,5
Preparati antiglaucoma - analoghi delle prostanglandine	76,4	0,3	1,28	-3,2	5,7	-2,2
Corticosteroidi	20,6	0,1	0,35	-9,1	0,2	-13,4
Preparati antiglaucoma - inibitori dell'anidrasi carbonica	12,5	0,1	0,21	-7,0	1,4	-6,8

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Preparati antiglaucoma-simpaticomimetici	5,9	0,0	0,10	-1,6	1,5	-2,4
Altri oftalmologici	5,5	0,0	0,09	-1,3	0,0	18,6
Corticosteroidi (impianti intravitreali)	1,6	0,0	0,03	-3,7	0,0	-3,5
Preparati antiglaucoma - parasimpaticomimetici	0,4	0,0	0,01	-32,6	0,0	-16,1
Preparati antiglaucoma - altri	0,0	0,0	0,00	-13,0	0,0	-14,9
Antiaggreganti	326,9	1,4	5,48	-0,6	70,3	-0,8
Inibitori del recettore piastrinico P2Y12	89,7	0,4	1,50	-1,8	12,7	-2,9
Acido acetilsalicilico da solo e in associazione	87,1	0,4	1,46	-1,6	54,4	-0,6
Altri antiaggreganti piastrinici	61,8	0,3	1,04	-3,8	0,0	-5,4
Ticagrelor	60,8	0,3	1,02	6,9	1,1	4,5
Acido acetilsalicilico/clopidogrel	25,9	0,1	0,43	0,8	2,1	3,5
Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa	1,7	0,0	0,03	-28,8	0,0	-19,7
Antiepilettici	312,7	1,4	5,24	4,5	10,9	1,6
Antiepilettici di II generazione	168,0	0,7	2,82	2,1	4,6	3,1
Antiepilettici di I generazione	82,6	0,4	1,39	0,9	5,8	-1,0
Antiepilettici di III generazione	62,1	0,3	1,04	17,9	0,5	20,3
Antivirali anti-HCV	306,1	1,3	5,13	-67,6	0,1	-56,6
Antivirali anti-HCV in combinazione	305,9	1,3	5,13	-67,6	0,1	-57,5
Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della trascrittasi inversa	0,1	0,0	0,00	923,2	0,0	3,0
Altri antivirali HCV	0,0	0,0	0,00	-72,0	0,0	0,0
Antipsicotici	290,3	1,3	4,87	2,1	10,1	4,2
Antipsicotici atipici e altri	272,0	1,2	4,56	2,0	7,8	3,7
Antipsicotici tipici	18,4	0,1	0,31	4,1	2,4	6,0
Farmaci per i disturbi genito-urinari	269,8	1,2	4,52	-6,7	38,1	0,5
Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna	266,0	1,2	4,46	-6,8	37,8	0,4
Farmaci per incontinenza e disturbi della frequenza urinaria	3,7	0,0	0,06	7,1	0,3	9,7
Altri farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna	0,1	0,0	0,00	-4,2	0,0	-1,7
Farmaci anti-parkinson	209,8	0,9	3,52	0,7	5,9	-0,6
DOPA-derivati agonisti da soli o in associazione	75,9	0,3	1,27	1,9	2,4	-0,6
Dopamino-agonisti	73,1	0,3	1,23	-2,9	1,2	-4,0
MAO inibitori	47,7	0,2	0,80	3,1	1,7	1,2
COMT inibitori	10,3	0,0	0,17	6,7	0,1	8,1
Anticolinergici	2,8	0,0	0,05	0,4	0,5	0,4
Amantadina	0,0	0,0	0,00	22,7	0,0	1,1

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Antimicotici per uso sistemico	149,7	0,7	2,51	-9,1	0,7	-12,5
Derivati triazolici	89,6	0,4	1,50	-8,9	0,6	-13,3
Polieni	32,6	0,1	0,55	4,3	0,0	4,2
Echinocandine	26,4	0,1	0,44	-21,7	0,0	17,3
Derivati imidazolici	0,9	0,0	0,02	-8,9	0,0	-8,8
Analoghi pirimidinici	0,1	0,0	0,00	-25,8	0,0	-27,1
Fibrosi cistica	142,9	0,6	2,40	27,1	0,0	16,7
Modulatori del CFTR	128,6	0,6	2,16	28,8	0,0	25,4
Mucolitici ad azione specifica	14,4	0,1	0,24	13,8	0,0	13,6
FANS	139,4	0,6	2,34	-6,7	16,9	-7,8
FANS tradizionali	93,7	0,4	1,57	-8,5	12,3	-9,4
Coxib	38,3	0,2	0,64	-2,1	3,8	-2,0
Oxicam	7,0	0,0	0,12	-6,5	0,8	-8,3
Altri antinfiammatori/antireumatici non steroidei	0,4	0,0	0,01	-13,7	0,0	-14,9
Mezzi di contrasto	92,0	0,4	1,54	-6,6	0,1	-11,8
Mezzi di contrasto radiologici	67,6	0,3	1,13	-6,7	0,1	-12,5
Mezzi di contrasto per RMI	21,8	0,1	0,36	-4,7	0,0	-9,3
Mezzi di contrasto per ultrasonologia	2,7	0,0	0,05	-15,2	0,0	-15,5
Farmaci per la tiroide	73,1	0,3	1,23	7,3	23,0	1,2
Ormoni tiroidei	69,7	0,3	1,17	7,7	21,7	1,3
Preparati antitiroidei	3,4	0,0	0,06	0,0	1,4	-0,5
Radiofarmaci	63,7	0,3	1,07	29,1	0,0	-2,7
Radiodiagnostici per la rilevazione di tumori	21,7	0,1	0,36	19,0	0,0	-0,9
Radiofarmaci terapeutici oncologici	18,4	0,1	0,31	191,7	0,0	73,9
Radiodiagnostici della tiroide	8,9	0,0	0,15	26,3	0,0	-2,9
Radiodiagnostici del SNC	8,8	0,0	0,15	-28,3	0,0	-24,2
Radiodiagnostici per la rilevazione di infiammazioni ed infezioni	1,7	0,0	0,03	33,2	0,0	113,1
Radiodiagnostici del sistema cardiovascolare	1,2	0,0	0,02	-26,8	0,0	-19,3
Radiofarmaci ad uso terapeutico iodati	1,1	0,0	0,02	-14,5	0,0	-20,6
Radiodiagnostici del sistema respiratorio	0,6	0,0	0,01	8,1	0,0	23,8
Altri radiodiagnostici	0,5	0,0	0,01	408,7	0,0	178,2
Radiodiagnostici del sistema epatico e reticoloendoteliale	0,4	0,0	0,01	7,5	0,0	12,4
Radiodiagnostici del sistema renale	0,3	0,0	0,01	271,1	0,0	30,0
Radiodiagnostici del sistema scheletrico	0,1	0,0	0,00	28,9	0,0	-14,7
Radiofarmaci ad azione antalgica/antinfiammatoria	0,1	0,0	0,00	-52,0	0,0	-54,0
Antiemcranici	61,2	0,3	1,03	2,7	0,9	5,9
Triptani	59,0	0,3	0,99	-0,9	0,8	0,2

Segue

Tabella 3.21. Segue

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (milioni)	% su spesa SSN	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Anticorpi monoclonali	2,2	0,0	0,04	2.811,1	0,1	204,5
Altri antiemcranici	0,0	0,0	0,00	-2,5	0,0	-7,6
Alcaloidi dell'ergot	0,0	0,0	0,00	26,2	0,0	-17,8
Farmaci antidemenza	26,3	0,1	0,44	-4,7	2,5	-3,0
Anticolinesterasici	17,7	0,1	0,30	-9,0	1,4	-7,0
Altri farmaci antidemenza	8,6	0,0	0,14	5,4	1,1	3,0

Tabella 3.22. Gruppi di farmaci utilizzati in corso di pandemia COVID-19

Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (in milioni)	Spesa pro capite	Δ % 20-19	Confezioni per 10.000 ab die	Δ % 20-19
Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche	434,2	7,28	8,9	86,5	31,6
Ossigeno	251,7	4,22	1,7	71,6	40,4
Cortisonici iniettivi	13,1	0,22	4,9	3,3	-0,9
Stimolanti cardiaci iniettivi	16,1	0,27	10,9	1,9	19,7
Antipiretici iniettivi	4,2	0,07	-15,7	1,7	-29,8
Anestetici generali iniettivi	20,3	0,34	90,2	1,4	54,6
Terapia del dolore iniettivi	2,4	0,04	-9,0	1,4	-8,1
Anestetici locali iniettivi	4,2	0,07	-30,9	1,3	-14,1
Fans iniettivi	1,8	0,03	-20,4	1,2	-21,6
Ipnotici e sedativi iniettivi	17,3	0,29	59,7	0,6	83,9
Curari iniettivi	21,5	0,36	454,0	0,5	181,2
Acido ascorbico iniettivo	0,6	0,01	144,7	0,5	102,7
Antiemorragici iniettivi	15,5	0,26	7,2	0,4	-9,6
Antidoti iniettivi	45,3	0,76	-5,3	0,2	-9,6
Antiemetici iniettivi	4,2	0,07	-11,0	0,2	-6,9
Ansiolitici iniettivi	1,8	0,03	13,0	0,2	7,5
Trombolitici iniettivi	16,1	0,27	1,9	0,1	8,9
Xantine iniettive	0,0	0,00	-0,3	0,1	1,9
Mucolitici iniettivi	0,0	0,00	-46,5	0,0	-46,0
Gruppo e sottogruppo	Spesa totale (in milioni)	Spesa pro capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19	701,4	11,76	23,4	20,7	8,5
Eparine	246,8	4,14	8,6	9,8	6,2
Ruxolitinib	96,2	1,61	14,3	58,9	58,9
Tocilizumab	58,2	0,98	18,8	51,7	51,7
Canakinumab	52,2	0,87	22,9	33,2	33,2
Remdesivir	52,0	0,87	-	86,0	86,0
Azitromicina	45,2	0,76	4,9	20,1	20,1
Baricitinib	35,9	0,60	33,9	12,0	12,0
Darunavir/Cobicistat	31,5	0,53	-21,8	7,9	7,9
Metilprednisolone	18,9	0,32	3,6	8,3	8,3
Tofacitinib	12,8	0,22	33,5	0,7	0,7
Desametasone	11,9	0,20	15,6	31,2	31,2
Idrossiclorochina	10,8	0,18	16,6	7,5	7,5
Sarilumab	9,5	0,16	53,9	3,6	3,6
Idrocortisone	8,7	0,15	-0,9	3,6	3,6
Anakinra	6,9	0,12	24,5	2,2	2,2
Lopinavir/Ritonavir	2,2	0,04	9,3	4,0	4,0
Colchicina	1,5	0,03	4,6	1,5	1,5
Prednisolone	0,0	0,00	-27,2	0,8	0,8

3.1 Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

I farmaci antineoplastici e immunomodulatori rappresentano la prima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2020, pari a circa 6.393 milioni di euro e al 27,8% della spesa totale, in aumento del 6,2% rispetto all'anno precedente (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione).

La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata pari a 107,19 euro, prevalentemente giustificata dall'acquisto delle strutture sanitarie pubbliche (102,88 euro pro capite), in netto aumento rispetto all'anno precedente (+6,2%). Al contrario, il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata risulta di minore entità (4,30 euro pro capite) (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 16,9 DDD/1000 abitanti die, in aumento del 3,0% rispetto al 2019 (Tabella 3.2), confermando il trend di incremento degli ultimi sette anni.

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, conferma l'aumento dell'utilizzo 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, probabilmente attribuibile alla prescrizione dei medicinali per la terapia del cancro alla mammella e alla diversa prevalenza di genere delle patologie autoimmuni. Nella popolazione con più di 75 anni, tuttavia, si registra un'inversione di tendenza e una maggiore prevalenza d'uso nella popolazione maschile (4,7% rispetto al 3,6% delle donne), verosimilmente dovuto all'aumento di incidenza del carcinoma prostatico in questa popolazione. Il valore della spesa pro capite dei farmaci antineoplastici è più elevato nelle donne rispetto alla popolazione maschile e aumenta con l'età, raggiungendo un valore maggiore negli uomini ultrasettantacinquenni (24,8 euro pro capite rispetto ai 13,1 delle donne).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro capite è stata pari a 4,30 euro, in aumento del 2,0% rispetto al 2019. Tale andamento è stato determinato da un aumento dei consumi (+1,7%), e da un lieve spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +0,5%); rimangono stabili invece i prezzi (-0,1%) (Tabella 3.9). Nell'ambito del regime di questo canale erogativo, gli inibitori dell'aromatasi sono la prima categoria sia in termini di spesa (2,18 euro pro capite) che in termini di consumi (3,0 DDD), seguiti dalle altre sostanze ad azione immunosoppressiva e dagli inibitori della calcineurina (appartenenti alla classe degli immunosoppressori), con una spesa pro capite di 0,77 e 0,59 euro e 1,6 e 0,2 DDD, rispettivamente (Tabella 3.9). Il letrozolo, un inibitore dell'aromatasi utilizzato per il trattamento del carcinoma mammario in donne in menopausa, è il primo principio attivo della categoria per spesa pro capite (1,37 euro) e per consumo (1,7 DDD) (Tabella 3.10). È presente tra i primi 30 principi attivi per spesa in regime di assistenza convenzionata (Tabella 3.11) ed è il primo principio attivo della propria categoria a rientrare tra le prime 30 molecole a maggior variazione di spesa convenzionata rispetto all'anno precedente (Tabella 3.13). Nessun principio attivo di questa categoria terapeutica risulta invece compreso tra i primi 30 principi attivi a maggior consumo in regime di assistenza farmaceutica convenzionata (Tabella 3.14).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stato registrato un aumento della spesa (+6,0%) e dei consumi (+3,8%) rispetto al 2019, sebbene sia stata

riscontrata una riduzione dei prezzi (-6,6%). Per questa categoria si assiste ad uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +9,4%) e un conseguente aumento del costo medio DDD (+2,2%) (Tabella 3.16). Gli anticorpi monoclonali sono la prima categoria in termini di spesa pro capite (25,71 euro), in riduzione del 2,4% rispetto all'anno precedente; osservano anche una riduzione di consumo (-2,0%) e di prezzo (-13,7%), sebbene sia stato registrato un importante spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix: +15,4%). Al secondo e terzo posto per spesa ci sono gli immunosoppressori selettivi (13,47 euro) e gli altri immunosoppressori (9,84 euro). Per queste due categorie si registrano aumenti sia in termini di spesa che di consumo rispetto all'anno precedente. Altra categoria che ha registrato elevati aumenti di spesa nel 2020 sono stati gli inibitori delle protein chinasi, in particolare: TKI di EGFR +42,7%; inibitori ALK +30,6%; TKI di BTK +29,1% e inibitori BRAF +24,7%.

Nel 2020 la lenalidomide è il farmaco con il valore più elevato di spesa pro capite (5,40 euro), che da solo rappresenta il 5,3% della spesa per questa categoria (Tabella 3.17). Questo principio attivo registra un aumento del 23,0% in termini di spesa e del 7,8% per costo medio DDD (132,58 euro) rispetto all'anno precedente. Pembrolizumab, invece, è il secondo principio attivo per spesa (4,86 euro), ma presenta una riduzione del 38,6% del costo medio per giornata di terapia. Anche nivolumab (3,77 euro) registra un'importante riduzione del costo medio per giornata di terapia, pari al 27,4%. Daratumumab, invece, anticorpo monoclonale anti CD38, autorizzato, ad esempio, in monoterapia per i pazienti affetti da mieloma multiplo recidivato/refrattario o non eleggibili al trattamento con cellule staminali, ha registrato un aumento importante di spesa (+35,4%) mantenendo invariato il proprio costo medio DDD (186,5 euro).

Il principio attivo osimertinib, autorizzato per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti EGFR, presenta il maggior incremento di spesa (>100%), e un aumento importante del costo medio DDD (+10,8%). Eculizumab, farmaco utilizzato nel trattamento di adulti e bambini affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN), è il principio attivo a maggiore costo DDD (774,06 euro).

Tra i primi 30 principi attivi acquistati dalle strutture pubbliche ben 21 appartengono ai farmaci antineoplastici e immunomodulatori (Tabella 3.18) che costituiscono inoltre la metà dei primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa (Tabella 3.20).

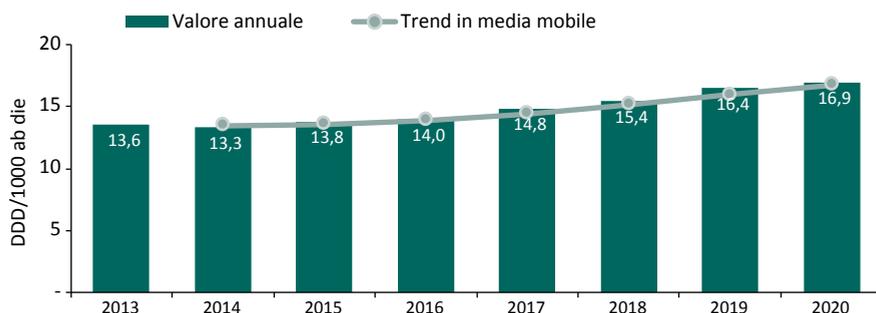
Per ulteriori approfondimenti sull'uso di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto i farmaci oncologici, immunosoppressori e immunomodulatori e i farmaci per la sclerosi multipla (Tabelle 3.1.1 e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

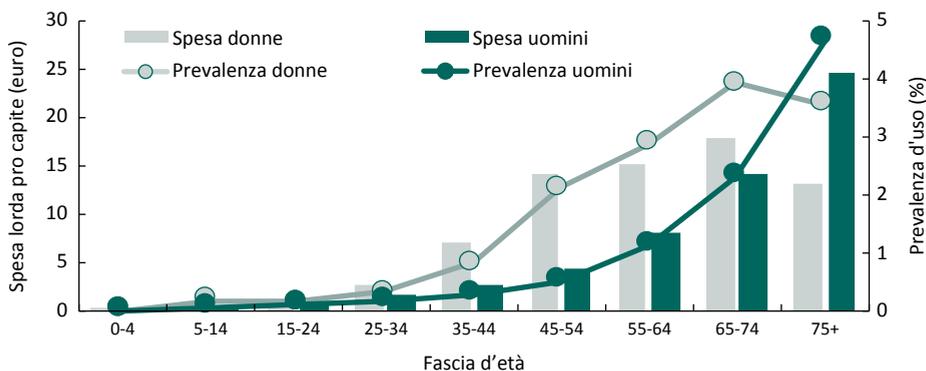
Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	6.392,7	(27,8)
Δ % 2020-2019		6,2
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	76,0	126,5
DDD/1000 ab die (% sul totale)	16,9	(1,5)
Δ % 2020-2019		3,0
Range regionale DDD/1000 ab die:	13,7	20,6

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
5-14	0,6	1,2	0,9	0,4	1,1	0,7
15-24	1,1	1,1	1,1	0,6	0,8	0,7
25-34	2,0	3,0	2,5	0,9	1,6	1,3
35-44	2,8	7,1	5,0	1,4	6,0	3,7
45-54	4,5	14,5	9,6	2,5	16,5	9,6
55-64	8,3	15,2	11,9	5,3	18,8	12,3
65-74	14,3	18,1	16,3	10,8	24,7	18,2
75+	24,8	13,1	17,8	27,1	20,4	23,1

3.1.1 Farmaci oncologici

Inquadramento epidemiologico

Le malattie neoplastiche originano da mutazioni nei geni che controllano la divisione cellulare, la morte cellulare e i processi di riparazione del DNA dando luogo ad una divisione cellulare incontrollata. Per la proliferazione tumorale sono necessarie sia l'attivazione dei geni che promuovono la crescita cellulare (oncogeni), sia l'inattivazione dei geni che la inibiscono (geni oncosoppressori). Le cause note delle alterazioni del DNA nella genesi del cancro sono legate agli stili di vita, a esposizioni ambientali o ad agenti infettivi, a mutazioni genetiche non ereditarie casuali (i.e. sporadiche) o, meno frequentemente, ereditarie. Secondo l'OMS possono essere attuati diversi interventi per prevenire nuovi casi di cancro, come ad esempio controllare l'uso del tabacco (responsabile del 25% dei decessi per cancro), vaccinare contro l'epatite B per prevenire il cancro al fegato, vaccinare contro l'HPV per eliminare il cancro cervicale, e infine implementare interventi di screening e di trattamento migliorando la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti oncologici. In questo modo si stima che nel prossimo decennio potrebbero essere evitati almeno 7 milioni di morti a causa di tumori. In Europa, negli Stati Uniti e in altri Paesi occidentali, circa il 40% dei nuovi casi di tumore e il 50% delle morti per tumore sono potenzialmente prevenibili in quanto causate da fattori di rischio modificabili. Per quanto riguarda l'Italia, fattori di rischio comportamentali e, quindi, modificabili sono ritenuti responsabili ogni anno di circa 65.000 decessi oncologici. In ambedue i sessi, il fumo è il fattore di rischio con maggiore impatto a cui sono riconducibili almeno 43.000 decessi annui per tumore. Sulla base dei dati di popolazione raccolti dal 2008 al 2016 nelle aree dai Registri Tumori Italiani si è potuto stimare che nel 2020 sarebbero stati diagnosticati circa 377.000 nuovi casi di neoplasie maligne (esclusi i tumori della cute non melanomi). In particolare le proiezioni, basate sui tassi di incidenza dei tumori diagnosticati tenendo conto dell'età, del sesso e della area geografica di residenza, stimavano 195.000 nuovi casi nei maschi e 182.000 nelle femmine. Ad oggi l'età rappresenta, sebbene indirettamente, uno dei principali determinanti della frequenza dei tumori nelle popolazioni, soprattutto perché legata alla durata di esposizione individuale ai vari fattori di rischio. I dati raccolti dai registri di monitoraggio confermano che il tumore della prostata è la più frequente neoplasia diagnosticata nei maschi e rappresenta il 18,5% di tutti i tumori maschili con 36.074 nuove diagnosi con una prevalenza maggiore negli ultracinquantenni. Gli altri tumori più frequenti nel genere maschile sono il tumore del polmone (14% dei casi totali), del colon-retto (12%), della vescica (11%) e del rene (5%). Nel genere femminile invece il tumore della mammella rimane la neoplasia più frequente (30% di tutti i tumori femminili), con 54.976 nuove diagnosi stimate per il 2020 in tutte le classi di età con percentuali che variano dal 41% nelle donne sotto i 50 anni al 22% in quelle con 70 o più anni. Le altre neoplasie più frequenti sono i tumori del colon-retto (11% di tutte le diagnosi), del polmone (7%), della tiroide (5%), e dell'endometrio (5%). Nelle donne le neoplasie colon-rettali, polmonari e dell'endometrio si registrano maggiormente nelle classi di età più avanzate, mentre i tumori della tiroide hanno una maggior prevalenza nelle classi di età più giovani. Tenendo conto delle diverse aree geografiche, le stime hanno evidenziato un gradiente geografico Nord-Sud nella frequenza dei tumori in Italia. Nel dettaglio sono stati registrati negli uomini 735,5 nuovi casi per anno ogni 100.000 abitanti nel Nord, 708,5/100.000 nel Centro e 635,7/100.000 nel Sud Italia. Un quadro simile è stato osservato nelle donne, con

variazioni da 512,0 casi/anno/100.000 al Nord a 423,0 casi/anno/100.000 al Sud. Gli ultimi anni hanno registrato, a livello globale, enormi progressi nella ricerca sia in ambito di prevenzione che del trattamento dei tumori. In particolare, secondo le evidenze in letteratura i Paesi che hanno adottato programmi di prevenzione, diagnosi precoce e screening hanno contribuito ad una riduzione significativa della probabilità di morte prematura. Tuttavia, la scelta di trattamenti adeguati, in termini di costo-efficacia e di efficacia-sicurezza, rimane ancora una delle principali sfide da affrontare soprattutto nel contesto socio-assistenziale in cui il paziente è coinvolto.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi sette anni la spesa per i farmaci oncologici è aumentata di circa l'87%, passando da un valore di 34,8 euro nel 2014 a 65,3 nel 2020 e registrando un aumento medio annuo dell'11%. Parallelamente il costo medio DDD è aumentato del 59,4% passando da un valore di 10,92 euro a uno di 17,41 euro (Figura 3.1.1a). I consumi mostrano un aumento medio annuo del 2,7%, registrando nel 2020 un valore pari a 10,2 DDD/1000 abitanti die (Tabella 3.1.1a). Le prime tre categorie a maggiore spesa sono rappresentate dagli anticorpi monoclonali. Tra questi al primo posto vi sono gli inibitori del *check-point* immunitario (10,14 euro), per i quali si osserva una minima riduzione di spesa (-0,6%) rispetto al 2019 e una netta riduzione del costo medio DDD (-30,3%), nonostante un aumento dei consumi (+42,2%). Seguono gli anticorpi bloccanti l'azione dei fattori di crescita (8,32 euro), che presentano una diminuzione, rispetto al 2019, di tutti gli indicatori considerati (spesa -13,0%; consumi -10,0%; costo medio DDD -3,6%). Le CAR-T rappresentano la categoria a maggiore variazione di spesa (>100%), registrando, inoltre, un aumento del 20% del costo medio DDD. Gli antineoplastici in combinazione, costituiti dall'associazione citarabina/daunorubicina, approvata per il trattamento della leucemia mieloide acuta correlata a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia negli adulti, mostrano un importante aumento della spesa (>100%), nonostante una riduzione del costo medio DDD pari al 5%. L'andamento dei singoli principi attivi segue quello delle categorie, infatti, ai primi posti per spesa si ritrovano pembrolizumab (4,86 euro) e nivolumab (3,77 euro). La molecola che presenta il costo medio DDD più elevato, e stabile rispetto all'anno precedente, è rappresentata da daratumumab (186,50 euro), mentre quello a minor costo è bevacizumab (63,47 euro), in riduzione del 14,7%, attribuibile all'ingresso nel mercato del farmaco biosimilare.

Analizzando la spesa pro capite regionale rispetto al valore medio nazionale (65,28 euro), le Regioni del Centro tendono a spendere di più (69,43 euro) rispetto alle Regioni del Sud (68,47 euro) e del Nord (61,29 euro) (Tabella 3.1.1b). La profonda variabilità (CV 61%) è evidente dalla differenza tra il valore di spesa più basso della Valle d'Aosta (43,77 euro), che registra inoltre una riduzione del 2,8%, e il valore più alto dell'Umbria (78,46 euro), che risulta in aumento del 9% rispetto al 2019. La Sardegna è la Regione che presenta un consumo maggiore, ma un costo medio DDD più basso rispetto alla media nazionale. La PA di Bolzano, l'Emilia Romagna, la Calabria e il Molise sono invece le Regioni a presentare un consumo inferiore, ma un costo medio DDD più elevato (Figura 3.1.1b). La variabilità regionale risulta essere maggiore per la categoria degli anticorpi monoclonali bloccanti l'azione dei fattori di crescita (Figura 3.1.1c), che mostrano un range ampio (6,52-16,27 euro).

Per questa categoria i farmaci ancora coperti da brevetto rappresentano il 94,7% della spesa

e il 48,2% dei consumi. L'utilizzo degli equivalenti costituisce il 37,1% della spesa e il 58,3% dei consumi dei prodotti con brevetto scaduto (Tabella 3.1.1c).

Figura 3.1.1a. Farmaci oncologici, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia

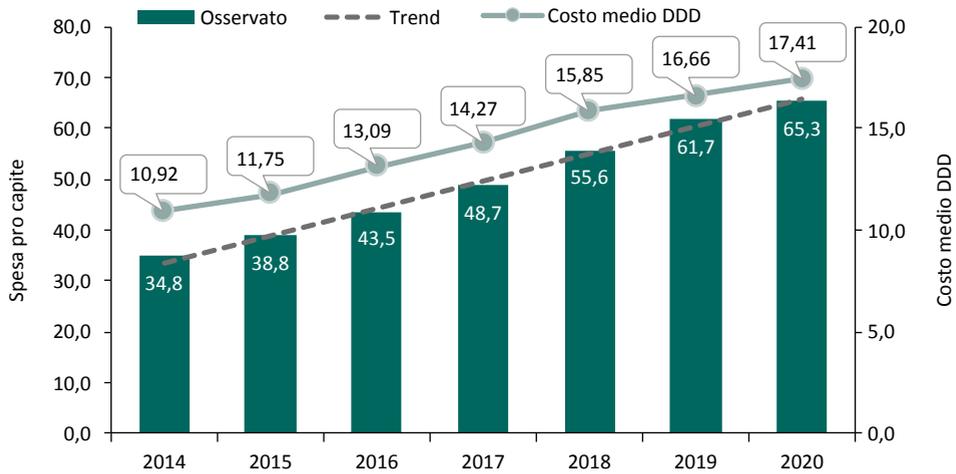


Tabella 3.1.1a. Farmaci oncologici, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Anticorpi monoclonali inibitori dei check point immunitari	10,14	-0,6	55,9	0,2	42,2	106,8	113,57	-30,3
Anticorpi monoclonali bloccanti l'azione dei fattori di crescita	8,32	-13,0	0,2	0,4	-10,0	6,0	62,10	-3,6
Anticorpi monoclonali attivi su specifici bersagli	5,57	12,8	9,9	0,5	-10,0	4,2	29,88	24,9
Terapia endocrina - inibitori dell'aromatasi	4,17	4,9	8,7	3,6	4,0	6,4	3,19	0,5
Antineoplastici citostatici - altri citostatici	3,96	0,3	11,0	0,4	5,7	4,8	24,77	-5,4
Inibitori tirosin chinasi multitarget associato a VEGFR	3,83	15,4	11,1	0,1	16,6	17,2	106,34	-1,3
Inibitori tirosin chinasi BCR-ABI	3,51	-2,9	-5,3	0,2	4,0	4,1	59,02	-7,0
Inibitori protein chinasi CDK	3,42	34,1	-	0,1	32,5	-	80,89	0,9
Inibitori tirosin chinasi di Bruton	2,86	29,5	-	0,1	29,4	-	129,88	-0,2
Antineoplastici citostatici - antimetaboliti	2,73	-1,3	-0,3	0,7	-1,1	-4,9	11,34	-0,5
Inibitori tirosin chinasi EGFR	2,28	38,8	10,0	0,1	15,5	4,5	106,36	19,8
Terapia endocrina - antiandrogeni	1,99	20,1	40,8	0,8	-10,6	-5,1	6,45	33,9
Terapia endocrina - ormoni ed analoghi GNRH	1,95	1,1	0,0	1,1	4,7	2,2	4,65	-3,7
Anticorpi monoclonali coniugati con farmaci	1,69	8,1	33,3	0,0	12,6	37,7	249,53	-4,2
Inibitori tirosin chinasi JAK	1,61	16,6	129,4	0,0	15,3	134,2	109,51	0,9
Inibitori tirosin chinasi ALK	1,24	30,9	-	0,0	26,1	-	165,85	3,5
Inibitori tirosin chinasi BRAF	1,24	25,1	16,4	0,0	66,4	39,6	109,47	-25,0
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - taxani	0,74	-10,5	5,6	0,2	-4,7	2,8	11,66	-6,4
Inibitori tirosin chinasi MEK	0,67	32,6	-	0,0	86,6	-	63,61	-29,1
Terapia endocrina - antiestrogeni	0,64	-14,1	3,1	1,1	-3,8	-1,6	1,66	-11,0
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - altri	0,57	-5,5	2,1	0,1	-1,3	0,5	25,36	-4,6
Antineoplastici citotossici - antibiotici citotossici-antracicline e sostanze correlate	0,49	4,6	-1,0	0,1	-0,7	-1,5	12,72	5,0
Inibitori della protein chinasi mTOR	0,49	-8,9	-12,4	0,0	3,4	-8,2	106,15	-12,2
Antineoplastici citostatici - agenti alchilanti	0,36	-3,8	-11,3	0,2	-8,2	-5,0	5,62	4,4
CAR-T	0,28	1304,3	-	0,0	1066,9	-	119.133,07	20,0
Altri inibitori di protein chinasi	0,26	25,5	-	0,0	66,2	-	402,63	-24,7
Combinazione di agenti antineoplastici	0,14	252,1	-	0,0	269,7	-	3803,50	-5,0
Antineoplastici citostatici - composti del platino	0,10	8,4	-0,9	0,2	-6,3	0,0	1,25	15,3
Antineoplastici citotossici - antibiotici citotossici -altri	0,02	-62,5	-20,5	0,0	-21,9	-10,1	2,18	-52,2
Farmaci oncologici	65,28	5,8	11,0	10,2	1,0	2,7	17,41	4,5

Segue

Tabella 3.1.1a. Segue

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
pembrolizumab	4,86	3,3	-	0,1	67,8	-	107,78	-38,6
nivolumab	3,77	-17,4	-	0,1	13,4	-	111,96	-27,4
daratumumab	3,54	35,4	-	0,1	35,0	-	186,50	0,0
ibrutinib	2,86	29,5	-	0,1	29,4	-	129,88	-0,2
pertuzumab	2,72	13,5	48,3	0,1	13,2	46,7	143,54	0,0
palbociclib	2,46	12,7	-	0,1	10,4	-	86,61	1,9
bevacizumab	2,35	-27,5	-3,1	0,1	-15,2	0,9	63,43	-14,7
osimertinib	1,87	126,9	-	0,0	104,2	-	146,05	10,8
abiraterone	1,84	5,5	12,1	0,1	5,2	15,2	85,36	0,0
enzalutamide	1,74	19,3	125,4	0,1	19,0	142,7	85,65	0,0

Tabella 3.1.1b. Farmaci oncologici, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	33,79	35,47	39,85	43,20	51,23	55,81	58,40	4,6
Valle d'Aosta	26,10	34,09	38,78	39,23	42,12	45,05	43,77	-2,8
Lombardia	29,06	33,32	37,68	41,40	45,91	52,41	56,90	8,6
PA Bolzano	37,25	39,22	41,51	52,19	58,05	69,27	71,80	3,7
PA Trento	26,89	27,89	34,88	40,11	44,21	45,51	46,86	3,0
Veneto	33,43	36,14	40,73	45,22	51,97	55,57	61,51	10,7
Friuli VG	41,63	43,42	47,65	59,83	63,61	70,58	72,63	2,9
Liguria	35,62	41,03	46,40	51,35	61,61	65,86	70,93	7,7
Emilia R.	35,29	40,10	45,16	49,82	59,65	64,79	67,80	4,6
Toscana	41,67	44,71	51,92	55,86	58,01	63,86	68,16	6,7
Umbria	37,54	43,26	50,69	54,99	63,97	71,95	78,46	9,0
Marche	40,26	45,06	51,04	55,56	62,70	69,86	75,92	8,7
Lazio	33,56	36,91	39,29	46,22	57,29	63,33	67,06	5,9
Abruzzo	42,62	46,24	51,17	54,68	63,72	66,89	70,72	5,7
Molise	30,69	33,37	39,52	48,10	53,88	61,52	66,21	7,6
Campania	40,52	46,09	51,51	57,82	66,14	75,29	78,23	3,9
Puglia	39,70	44,04	48,93	56,29	65,53	69,81	71,58	2,5
Basilicata	40,20	45,78	53,74	60,87	64,58	74,01	77,57	4,8
Calabria	31,72	38,38	43,00	48,85	56,41	63,17	63,41	0,4
Sicilia	28,44	32,13	36,28	42,45	45,62	53,55	55,50	3,6
Sardegna	37,87	42,18	46,31	50,30	56,71	62,93	68,17	8,3
Italia	34,83	38,76	43,48	48,73	55,63	61,68	65,28	5,8
Nord	32,68	36,21	40,79	45,33	51,98	57,29	61,29	7,0
Centro	37,36	40,97	45,75	51,20	58,73	65,00	69,43	6,8
Sud e Isole	36,33	41,02	45,90	52,02	58,93	65,95	68,47	3,8

Tabella 3.1.1c. Prescrizione di farmaci oncologici a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	3,48	5,3	4,4	5,3	51,8	-0,1	1,79
Equivalenti	1,29	37,1	5,7	3,1	58,3	-1,1	1,14
Ex originator	2,19	62,9	3,6	2,2	41,7	1,4	2,70
Coperti da brevetto	61,80	94,7	5,9	4,9	48,2	2,1	34,18
Farmaci oncologici	65,28	100,0	5,8	10,2	100,0	1,0	17,41

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

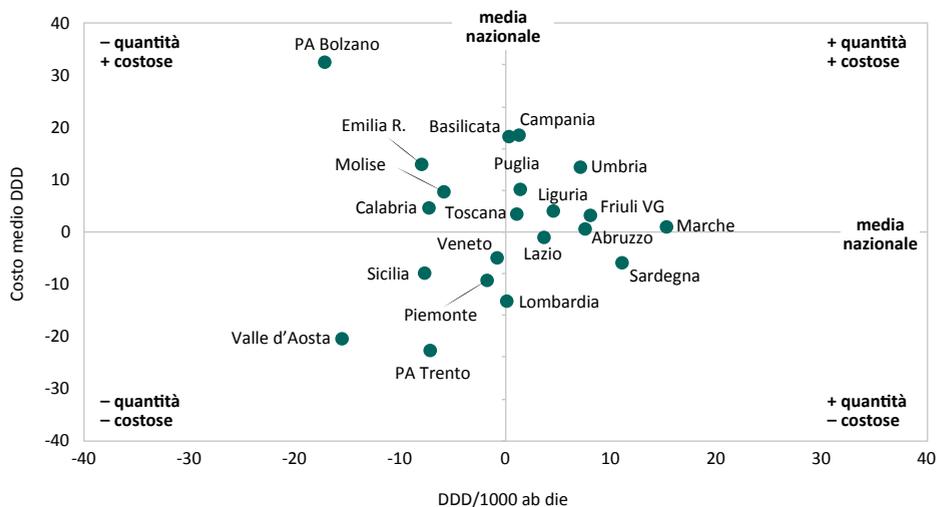
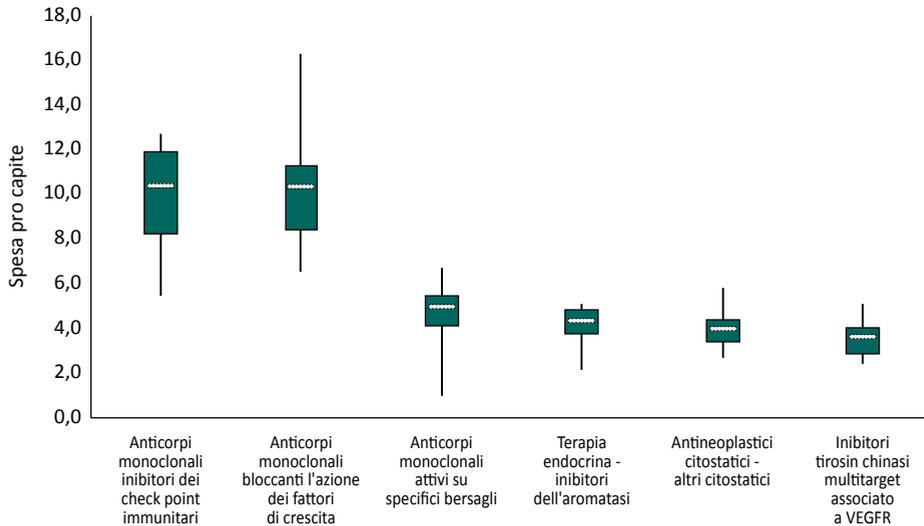
Figura 3.1.1b. Farmaci oncologici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

Figura 3.1.1c. Farmaci oncologici, variabilità regionale della spesa 2020 (spesa pro capite pesata) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- I dati relativi al consumo dei farmaci oncologici sono coerenti con un uso che si va consolidando nella pratica clinica in particolare modo per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali che agiscono sui meccanismi di *check-point* immunitari. Tale **trend di incremento del consumo** è destinato ad aumentare, soprattutto alla luce delle presumibili ulteriori estensioni di indicazione d'uso, in combinazione con altri farmaci in vari tumori solidi per i quali sono stati riportati risultati positivi di miglioramento terapeutico. È interessante notare come all'**incremento del consumo non corrisponda un incremento della spesa** che, al contrario, si mantiene sostanzialmente stabile grazie ad una riduzione del costo per unità di dose.
- Altro fenomeno rilevante e che ragionevolmente potrebbe confermarsi nel breve-medio termine è l'**incremento della spesa e del costo medio per giornata di terapia** degli anti-androgeni utilizzati nel trattamento del tumore della prostata, correlato alla disponibilità di nuovi farmaci; tale dato potrebbe portare in futuro ad un incremento dei consumi legato all'uso di questi farmaci in fasi terapeutiche più precoci rispetto allo stadio di malattia.
- È necessario leggere i dati di consumo e di spesa 2020 anche alla luce dell'emergenza COVID-19 che ha avuto un impatto significativo sull'accesso alle strutture ospedaliere dei pazienti, inclusi quelli oncologici. A giudicare dall'andamento dei dati, che sostanzialmente confermano tutti i trend già rilevati nei precedenti anni, sembra possibile dire che **non vi sia stato un impatto particolarmente significativo della pandemia sulle terapie farmacologiche del cancro**, contrariamente a quanto invece è stato registrato per

i trattamenti chirurgici e per gli interventi di screening. A questo proposito, un aspetto importante da valutare sarà l'incidenza di nuovi trattamenti nel 2020 in confronto agli anni precedenti.

Bibliografia di riferimento

AIRTUM Working Group. I numeri del cancro in Italia. I Registri Tumori di popolazione in Italia: la Banca Dati AIRTUM, 2020.

IARC. International Agency for Research on Cancer. WHO outlines steps to save 7 million lives from cancer. Press release N° 279, 4 February 2020. Disponibile all'indirizzo https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2020/02/pr279_E.pdf/

Serraino D, Carreras G, Fratino L. Fattori di rischio per i tumori: impatto su incidenza e mortalità. I numeri del cancro in Italia. I Registri Tumori di popolazione in Italia: la Banca Dati AIRTUM, 2020.

3.1.2 Immunosoppressori e immunomodulatori

I farmaci immunosoppressori vengono utilizzati per inibire la risposta immunitaria in particolare nel trapianto di organi, nelle malattie autoimmuni e in diversi tipi di tumore. Nel trapianto, al fine di evitare una risposta immunitaria massiva che potrebbe determinare il rigetto d'organo, vengono utilizzati farmaci immunosoppressori, tra cui glucocorticoidi, agenti anti-proliferativi o antimetaboliti, inibitori di mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e anticorpi monoclonali. Secondo i dati del Ministero della Salute, nel 2019 i trapianti d'organo sono aumentati del 2,4% rispetto agli anni precedenti, con una porzione più consistente che derivava da donatori viventi rispetto a quella da donatori deceduti (+1,2%), che ad ogni modo rimangono ancora inferiori rispetto agli altri Paesi europei (+14,5% rispetto al 2018). Il numero maggiore di trapianti ha riguardato il rene (+0,6%), seguito dal fegato (+4,5%), mentre l'aumento maggiore in termini percentuali ha riguardato il polmone (+6,3%) e il cuore (+5,2%). Stabili i trapianti di pancreas, mentre a tre anni di distanza dall'ultimo è stato effettuato un nuovo trapianto di intestino. La crescita nel corso degli anni delle attività di trapianto sta avendo un impatto positivo anche sui tempi e sulle liste d'attesa, che stanno diminuendo in modo progressivo. I farmaci immunosoppressori e immunomodulatori vengono utilizzati anche per il trattamento di patologie autoimmuni e dal punto di vista terapeutico sono principalmente diretti contro le vie delle citochine. Tra queste vi è il fattore di necrosi tumorale (TNF- α) una citochina pro-infiammatoria implicata nella patogenesi di diverse malattie intestinali (morbo di Crohn), cutanee (psoriasi a placche) e articolari (artrite reumatoide) caratterizzate appunto da livelli elevati di TNF- α . Sono stati sviluppati e sono ad oggi disponibili in Italia diversi agenti anti-TNF tra cui infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab e altre molecole, che legandosi al TNF- α impediscono alla molecola target di legarsi ai suoi recettori. Il limite principale all'utilizzo terapeutico di immunosoppressori è l'aumento del rischio di infezioni gravi, linfomi e altri tumori maligni proprio a causa dell'inibizione delle risposte immunitarie.

Le malattie autoimmuni sono caratterizzate da una risposta immunitaria esagerata che porta a danni e disfunzioni di organi e tessuti specifici; nonostante gli enormi progressi nella diagnosi e nel trattamento di queste patologie c'è ancora una scarsità di dati sugli eventi eziologici che ne determinano lo sviluppo, ma le evidenze disponibili indicano un'interazione tra fattori genetici, ambientali e dello stile di vita. La prevalenza complessiva dell'autoimmunità è di circa il 3-5% nella popolazione generale, tuttavia l'incidenza e la prevalenza variano tra una malattia autoimmune e l'altra e diventano più complesse quando si considerano le variazioni di età, sesso, etnia e altre caratteristiche demografiche. Le malattie autoimmuni possono manifestarsi a qualsiasi età, ma diverse malattie hanno la loro caratteristica età di insorgenza. Varie malattie autoimmuni registrano una maggiore frequenza nelle femmine, con un rapporto M/F che arriva anche a 1:10, e per tali motivi sono considerate la quarta principale causa di disabilità. La maggior frequenza nelle femmine è stata osservata in particolare nella sindrome di Sjögren, nel lupus eritematoso sistemico (LES), nella malattia della tiroide autoimmune e nella sclerodermia, dove il rapporto M/F oscilla tra 1:7 e 1:10; nell'artrite reumatoide, nella sclerosi multipla (SM) e nella miastenia gravis il rapporto scende a 1:2 fino a una frequenza comparabile nelle malattie infiammatorie intestinali e nel diabete di tipo 1. In generale, le donne presentano risposte immunitarie umorali e cellulari più forti rispetto agli uomini e si ritiene che ciò abbia un ruolo determinante nella diversa suscettibilità allo sviluppo di malattie autoimmuni che di conseguenza può determinare un diverso

decorso della patologia, della gravità dei sintomi, della risposta alla terapia e, quindi, della sopravvivenza. Le differenze nella prevalenza e gravità delle malattie autoimmuni tra maschi e femmine derivano da interazioni complesse e ancora poco conosciute sia dal punto di vista di fattori genetici, che ormonali e ambientali, tuttavia approcci multidisciplinari e percorsi diagnostico-assistenziali adeguati possono essere utili per impostare sia interventi terapeutici che di prevenzione delle patologie autoimmuni specifici per sesso.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi sette anni la spesa per i farmaci immunosoppressori e immunomodulatori è aumentata di circa il 38%, passando da un valore di 21,5 euro pro capite nel 2014 a 29,7 nel 2020 e registrando un aumento annuo del 5,5%. Il costo medio DDD, invece, è diminuito del 14,2% passando da un valore di 24,4 euro a uno di 20,9 euro (Figura 3.1.1a). I consumi mostrano un aumento medio annuo dell'8,2%, registrando nel 2020 un valore pari a 3,9 DDD/1000 abitanti die (Tabella 3.1.1a). Nel 2020 le due categorie a maggiore spesa sono gli altri immunosoppressori (7,33 euro) e gli inibitori delle interleuchine (7,19 euro), rispettivamente in aumento del 18,8% e del 22,7%. Particolarmente interessante è l'incremento del costo medio DDD (+6,5%) degli altri immunosoppressori, probabilmente determinato dall'andamento della lenalidomide, molecola autorizzata, oltre che per il trattamento del mieloma multiplo e del linfoma mantellare, anche per le sindromi mielodisplastiche associate ad anomalia citogenetica (+7,8%). Gli inibitori del TNF- α , sebbene osservino un aumento dei consumi (+5,8%), fanno registrare una riduzione della spesa (-16,6%), dovuta alla riduzione del costo medio DDD (-21,4%) rispetto all'anno precedente, attribuibile all'utilizzo dei farmaci biosimilari. Anche il sottogruppo degli interferoni presenta una riduzione di tutti gli indicatori considerati. Analizzando l'andamento dei singoli principi attivi, il maggior incremento in termini di spesa è rappresentato da lenalidomide (+23%), seguito da vedolizumab (+12,5%), usato per il trattamento della colite ulcerosa attiva da moderata a severa e nei pazienti affetti da morbo di Crohn, che hanno manifestato una risposta inadeguata o sono diventati intolleranti agli anti TNF- α . La riduzione di spesa maggiore è invece registrata per adalimumab (-20,1%), che fa rilevare anche una riduzione del 29,4% del costo medio DDD e per etanercept (-13,6%), per il quale la riduzione del costo medio DDD si attesta a 13,5%, probabilmente grazie alla presenza sul mercato dei biosimilari.

Analizzando la variabilità regionale (Tabella 3.1.2b) della spesa pro capite, le Regioni del Sud mostrano un valore più elevato (33,49 euro) di quello medio nazionale (29,67 euro), mentre quelle del Centro (29,28 euro) e del Nord (27,19 euro) presentano valori più bassi. La marcata variabilità regionale viene sottolineata dal valore più basso della Valle d'Aosta (20,41 euro) e quello più alto della Calabria (38,82 euro). Il Molise e la Liguria sono le Regioni a presentare un minore utilizzo di farmaci, rispetto al valore nazionale, a fronte di un costo medio DDD maggiore (Figura 3.1.2b). Al contrario la PA di Bolzano e la Sicilia presentano un consumo più elevato, ma con un costo medio DDD inferiore in confronto al valore nazionale. I farmaci immunosoppressori e immunomodulatori coperti da brevetto occupano il 94,8% della spesa e il 74,7% del consumo. Tra i prodotti a brevetto scaduto, utilizzo e spesa risultano essere quasi totalmente a carico degli ex originator (Tabella 3.1.2c).

Confrontando la variabilità regionale rispetto alle diverse categorie, appare evidente come gli inibitori del TNF- α siano la categoria a maggiore variabilità di spesa (Figura 3.1.2c).

Figura 3.1.2a. Immunosoppressori e immunomodulatori, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia

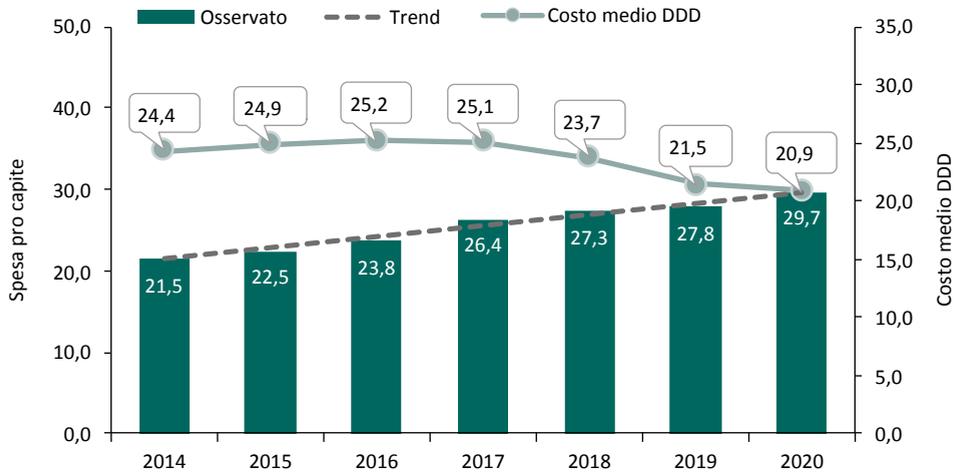


Tabella 3.1.2a. Immunosoppressori e immunomodulatori, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Altri immunosoppressori	7,33	18,8	17,3	0,2	11,3	17,6	117,40	6,5
Inibitori delle interleuchine	7,19	22,7	31,9	0,7	24,0	36,5	28,49	-1,3
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	5,82	-16,6	-8,9	1,4	5,8	6,8	11,69	-21,4
Anticorpi monoclonali immunosoppressori	3,17	7,8	17,6	0,1	19,6	61,2	78,21	-10,1
Inibitori della calcineurina	1,51	-0,7	-2,3	0,6	1,9	0,9	6,92	-2,8
Modulatori selettivo della costimolazione dei linfociti T	1,15	4,1	14,3	0,1	2,9	12,1	48,67	0,8
Immunosoppressori selettivi	1,03	3,2	11,0	0,6	6,3	6,5	4,86	-3,2
Inibitori tirosin chinasi JAK	0,82	51,0	-	0,1	45,4	-	26,07	3,6
Inibitori della protein chinasi mTOR	0,66	10,0	4,2	0,1	9,2	6,6	17,34	0,5
Fattori di crescita	0,64	-15,8	-12,1	0,1	7,8	1,0	16,40	-22,1
Altri immunomodulatori	0,30	4,1	7,0	0,0	-11,0	6,7	160,19	16,7
Interferoni	0,06	-19,8	-38,0	0,0	-19,5	-37,4	17,20	-0,6
Immunosoppressori e immunomodulatori	29,67	6,6	5,5	3,9	9,4	8,2	20,88	-2,8
lenalidomide	5,40	23,0	14,4	0,1	13,7	17,7	132,58	7,8
eculizumab	1,98	6,1	9,1	0,0	11,6	12,6	774,06	-5,2
secukinumab	1,88	9,0	-	0,2	8,8	-	31,67	-0,1
ustekinumab	1,85	8,4	18,6	0,3	12,6	26,0	18,97	-4,0
adalimumab	1,79	-20,1	-13,0	0,5	12,9	10,3	8,93	-29,4
etanercept	1,77	-13,6	-10,9	0,3	-0,5	1,0	16,88	-13,5
abatacept	1,14	3,9	14,2	0,1	2,6	11,9	49,23	1,0
golimumab	1,06	-12,4	6,8	0,1	2,8	12,8	23,29	-15,0
vedolizumab	1,04	12,5	-	0,1	24,8	-	32,65	-10,1
pirfenidone	1,02	8,0	23,9	0,0	7,8	25,7	64,46	-0,1

Tabella 3.1.2b. Immunosoppressori e immunomodulatori, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	18,77	18,98	19,75	22,14	23,19	25,05	28,67	14,4
Valle d'Aosta	12,16	13,77	16,03	13,10	12,98	16,09	20,41	26,8
Lombardia	18,66	19,40	20,16	22,58	23,01	23,27	24,86	6,8
PA Bolzano	24,36	25,71	27,58	29,96	30,40	30,66	32,33	5,5
PA Trento	15,14	15,61	17,41	18,67	19,52	20,50	23,00	12,2
Veneto	20,15	20,61	21,80	23,58	23,71	24,36	27,46	12,7
Friuli VG	21,76	22,41	24,24	28,55	30,86	32,20	36,27	12,6
Liguria	16,48	16,84	19,20	20,95	22,54	23,59	26,53	12,5
Emilia R.	18,45	20,23	22,43	24,55	26,02	25,57	28,32	10,8
Toscana	25,02	26,53	29,43	30,40	26,33	27,45	31,60	15,1
Umbria	21,92	23,13	24,87	27,22	30,75	32,74	34,48	5,3
Marche	23,87	25,46	28,02	30,55	33,31	34,30	36,88	7,5
Lazio	20,50	20,91	20,58	25,54	27,34	25,03	24,76	-1,1
Abruzzo	23,32	24,49	24,79	27,76	31,71	34,48	37,50	8,8
Molise	25,28	26,54	28,72	31,54	33,27	39,91	37,72	-5,5
Campania	24,12	26,04	26,66	29,80	32,00	34,12	35,16	3,0
Puglia	29,19	29,78	31,42	33,05	35,76	35,70	34,80	-2,5
Basilicata	24,07	25,99	27,38	31,18	31,75	34,03	34,98	2,8
Calabria	26,84	27,51	28,75	31,66	34,56	37,77	38,82	2,8
Sicilia	20,23	21,50	23,84	27,97	27,41	26,61	27,52	3,4
Sardegna	26,63	27,72	27,95	29,67	28,48	28,58	31,70	10,9
Italia	21,52	22,48	23,75	26,41	27,31	27,83	29,67	6,6
Nord	18,91	19,67	20,93	23,18	24,00	24,60	27,19	10,5
Centro	22,51	23,49	24,72	27,88	28,05	27,60	29,28	6,1
Sud e Isole	24,61	25,86	27,16	30,10	31,57	32,61	33,49	2,7

Tabella 3.1.2c. Prescrizione di immunosoppressori e immunomodulatori a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,55	5,2	15,1	1,0	25,3	13,9	4,30
Equivalenti	0,10	6,7	15,5	0,2	22,8	16,8	1,27
Ex originator	1,44	93,3	15,1	0,8	77,2	13,0	5,19
Coperti da brevetto	28,13	94,8	6,2	2,9	74,7	7,9	26,51
Immunosoppressori e immunomodulatori	29,67	100,0	6,6	3,9	100,0	9,4	20,88

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.1.2b. Immunosoppressori e immunomodulatori, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

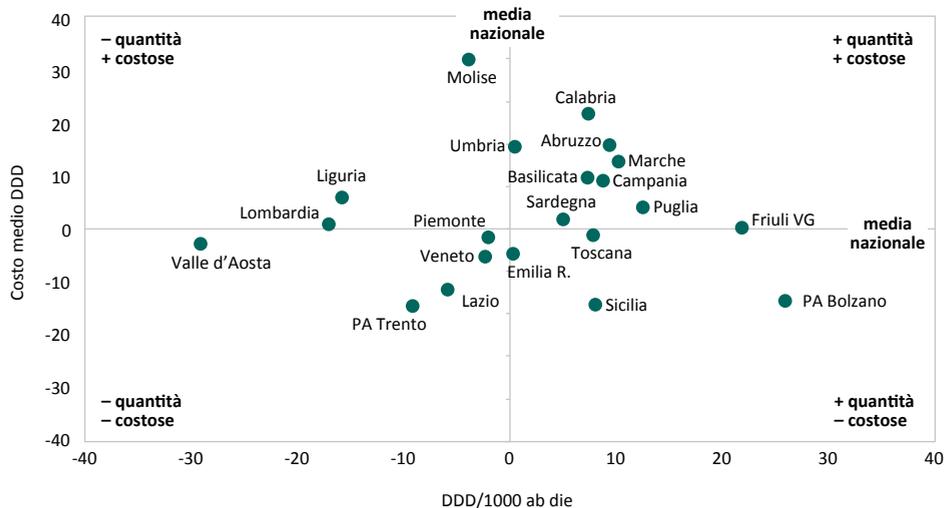
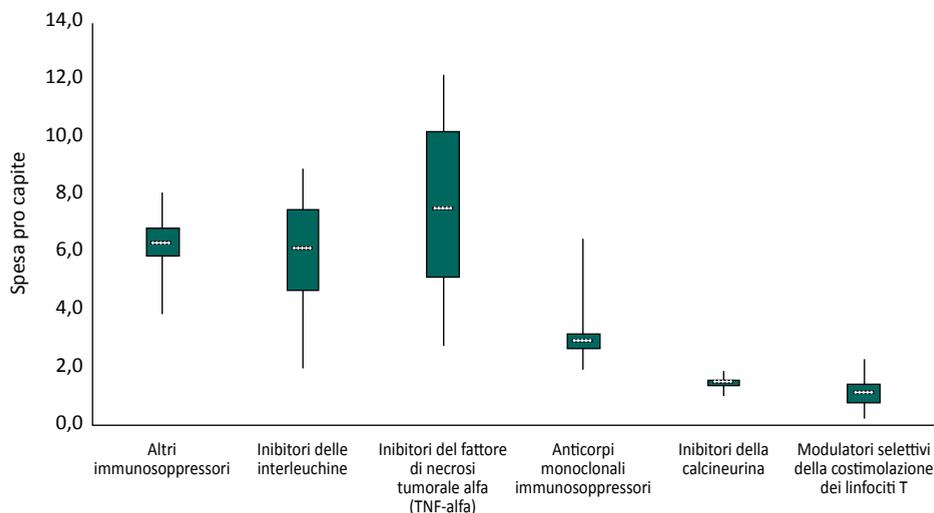


Figura 3.1.2c. Immunosoppressori e immunomodulatori, variabilità regionale della spesa 2020 (spesa pro capite pesata) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- Nel 2020 le due categorie a maggiore spesa pro capite sono gli altri immunosoppressori (7,33 euro) e gli inibitori delle interleuchine (7,19%), che risultano in aumento rispetto all'anno precedente.
- Il sottogruppo degli **inibitori del TNF- α** registra le maggiori riduzioni di spesa (-16,6%), oltre ad osservare la maggiore variabilità regionale.
- L'aumento dell'uso degli immunosoppressori e immunomodulatori proposti fin dall'inizio della pandemia come possibile opzione terapeutica contro la polmonite in corso di COVID-19 non ha determinato un incremento della spesa. Questo è presumibilmente avvenuto grazie alla rapida responsività del sistema di ricerca italiano che ha ricondotto nell'alveo della sperimentazione con farmaci forniti gratuitamente la pressante richiesta di uso di tali farmaci nelle condizioni di emergenza.

Bibliografia di riferimento

Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità. Trapianti, i dati 2019: quasi 4mila vite salvate ma aumentano i no alla donazione. Disponibile all'indirizzo <http://www.trapianti.salute.gov.it/trapianti/dettaglioComunicatiNotizieCnt.jsp?lingua=italiano&area=cnt&menu=media&sottomenu=news&id=538/>

Krensky, Alan M et al. Immunosuppressants and tolerogens. Brunton LL et al., eds. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 13th edition. New York: McGraw-Hill, 2017.

Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52(2):205-12.

Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med* 2015; 278(4):369-95.

3.2 Apparato cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nel mondo con circa 18 milioni di decessi ogni anno, pari a circa il 30% del totale. Sebbene negli ultimi anni i tassi di mortalità per le patologie cardiovascolari si siano ridotti, la prevalenza di tali condizioni è in aumento in diversi Paesi, tra cui anche l'Italia. Questo è parzialmente attribuibile all'invecchiamento della popolazione e in parte ad un'insorgenza e conseguentemente ad una diagnosi sempre più precoce di tali patologie, che negli ultimi anni hanno registrato un incremento. Tra il 2009 e il 2018, infatti, la prevalenza di ipertensione arteriosa è aumentata dal 25,7% al 30,3%, quella delle malattie ischemiche cardiache dal 3,9% al 4,3%, mentre quella dell'ictus ischemico dal 2,7% al 4,7% e quella dello scompenso cardiaco congestizio dall'1% all'1,3%.

Nel 2020 i farmaci dell'apparato cardiovascolare rappresentano la seconda categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2020, pari a 3.276 milioni di euro e al 14,2% della spesa pubblica totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata pari a 54,92 euro, prevalentemente giustificata dalla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (49,05 euro pro capite), in aumento rispetto all'anno precedente (+2,2%). Al contrario, il contributo derivante dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche è sensibilmente inferiore (5,87 euro pro capite) (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 502,2 DDD/1000 abitanti die, in aumento dell'1,0% rispetto al 2019, confermando il trend di leggera crescita degli ultimi anni. Questi valori sono attribuibili all'assistenza convenzionata (484,7 DDD/1000 abitanti die), che rappresenta il 96,5% delle dosi totali della categoria (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere conferma il costante incremento dell'uso dei farmaci cardiovascolari all'aumentare dell'età e per entrambi i generi, con una prevalenza massima registrata nei soggetti di età pari o superiore ai 75 anni. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età, fino a raggiungere il valore di 175,6 euro pro capite nei soggetti di età pari o superiore ai 75 anni (187,6 euro pro capite negli uomini e 167,5 euro pro capite nelle donne).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata (Tabella 3.9), si è registrato un aumento di spesa, consumo e costo medio DDD rispettivamente dell'1,9%, dell'1,3% e dello 0,6% rispetto al 2019. È evidenziabile, invece, una sostanziale stabilità dei prezzi (-0,3%) e un leggero spostamento della prescrizione verso specialità a costo più elevato (effetto mix: +0,9%). Nel 2020 gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) rimangono i principi attivi a maggior spesa pro capite (8,04 euro), mostrando un aumento dei valori rispetto all'anno precedente, sia in termini di spesa (+1,2%), che di consumo (+3,3%), nonché una riduzione dei prezzi (-1,0%) e del costo medio per giornata di terapia (-2,1%) e uno spostamento verso specialità a costo minore (effetto mix: -1,0%). I bloccanti dei recettori dell'angiotensina II rappresentano la seconda categoria a maggior spesa pro capite per questo ATC (4,88 euro), mostrando un aumento di quasi tutti gli indicatori considerati (spesa +1,3%, DDD +0,8%, mix +0,5%, costo medio DDD +0,5%). Le maggiori variazioni di spesa rispetto al 2019 sono invece ascrivibili ad altre associazioni degli ACE inibitori (+31%) e alle associazioni di vari modificatori dei lipidi (+30,7%).

Nel 2020 l'atorvastatina si conferma la molecola a più alta spesa pro capite (4,26 euro), in aumento del 4,5% rispetto all'anno precedente, registrando parallelamente, un aumento

dei consumi pari al 4,8% (Tabella 3.5). Questo farmaco rappresenta il 9,2% della spesa farmaceutica convenzionata della categoria, seguita dai principi attivi bisoprololo e ramipril, che registrano valori di spesa pro capite rispettivamente di 2,60 e 2,02 euro.

Tra i primi 30 principi attivi per spesa convenzionata, l'atorvastatina registra il maggior dato di spesa (268,1 milioni), passando dal 3° rango nel 2019 al 1° nel 2020 per spesa pro capite (Tabella 3.11), rimanendo al secondo posto sul versante dei consumi subito dopo il ramipril, con un valore di 48,8 DDD (Tabella 3.14) e mostrando una ridotta variabilità regionale in termini di consumo (Tabella 3.15). L'associazione ezetimibe/rosuvastatina presenta la maggiore variazione di spesa pro capite (>100%) rispetto all'anno precedente, pur registrando una riduzione del 14,6% del costo medio per giornata di terapia, probabilmente attribuibile alla scadenza brevettuale e al conseguente ingresso sul mercato di medicinali equivalenti (Tabella 3.13).

Per quanto riguarda i medicinali cardiovascolari acquistati direttamente dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 3.16), la spesa pro capite è risultata essere pari a 5,87euro, in aumento del 13,2% rispetto all'anno precedente, a fronte di una diminuzione dei consumi pari al 7,1%. L'incremento della spesa rispetto al 2019 è stato quindi determinato da un aumento del costo medio DDD del 21,8% e da uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix +26,4%).

Per quanto riguarda le categorie terapeutiche, gli altri preparati cardiaci (ATC C01EB), con 1,48 euro hanno superato il valore di spesa pro capite registrato per i farmaci utilizzati nell'ipertensione polmonare arteriosa (1,47 euro).

Nel 2020 è ancora la ranolazina a rappresentare il principio attivo con la più elevata spesa pro capite (1,38 euro), seguito dal macitentan (0,93 euro), antagonista del recettore dell'endotelina, indicato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (Tabella 3.17). Si confermano anche quest'anno importanti incrementi di spesa per l'associazione sacubitril/valsartan (+42%) e per i due inibitori della PCSK9, evolocumab e alirocumab (rispettivamente +31,5% e +39,9%). Complessivamente ranolazina, macitentan e l'associazione sacubitril/valsartan sono responsabili del 54,2% della spesa sostenuta dalle strutture sanitarie pubbliche per i farmaci del sistema cardiovascolare.

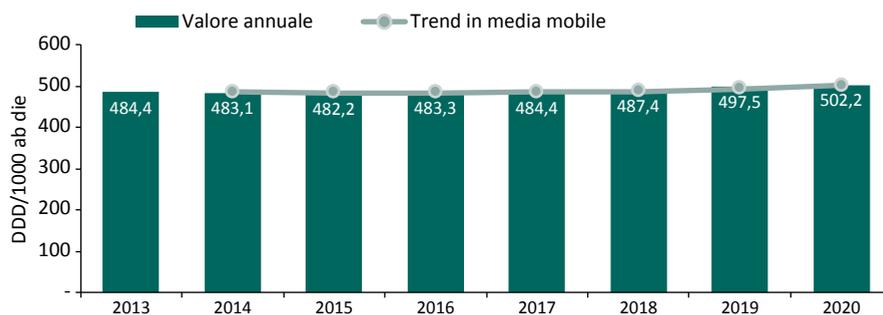
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzo di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto come oggetto i farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco e i farmaci ipolipemizzanti (Tabelle 3.2.1 e seguenti). Inoltre, nella sezione dedicata ai registri di monitoraggio, è presente un focus dedicato agli inibitori della PCSK9 nel trattamento dell'ipercolesterolemia che fornisce la descrizione delle caratteristiche al basale dei pazienti avviati al trattamento e la relativa distribuzione regionale (Sezione 4).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

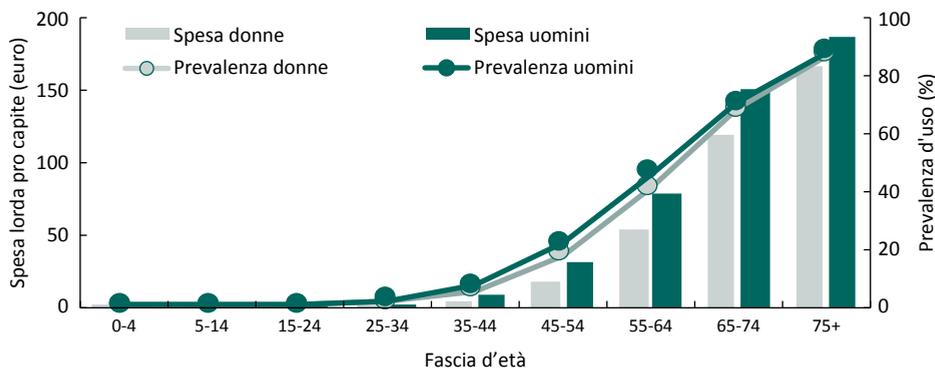
Sistema cardiovascolare

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	3.275,6	(14,2)
Δ % 2020-2019		3,3
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	37,4	67,8
DDD/1000 ab die (% sul totale)	502,2	(43,2)
Δ % 2020-2019		1,0
Range regionale DDD/1000 ab die:	374,9	615,7

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,1	0,3	0,2	0,6	0,6	0,6
5-14	0,1	0,1	0,1	0,9	0,7	0,8
15-24	0,4	0,3	0,4	3,7	2,4	3,1
25-34	1,5	0,9	1,2	14,4	7,6	11,1
35-44	7,9	3,9	5,9	74,5	37,5	56,0
45-54	30,2	17,5	23,8	288,5	171,8	229,5
55-64	79,1	54,5	66,4	753,8	515,4	630,9
65-74	149,9	119,6	133,9	1.411,6	1.108,1	1.251,3
75+	187,6	167,5	175,6	1.840,2	1.633,3	1.716,4

3.2.1 Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco

Inquadramento epidemiologico

L'ipertensione arteriosa interessa circa 1,13 miliardi di persone a livello globale e, in Italia, colpisce il 55-59% della popolazione con età maggiore di 18 anni. Questa condizione rappresenta il principale fattore di rischio modificabile per le malattie coronariche, l'ictus cerebrale, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale, contribuendo in maniera non trascurabile alla morte prematura di numerosi individui. Nonostante siano disponibili terapie efficaci, solo un paziente iperteso su tre è adeguatamente trattato. È tuttavia necessario contestualizzare i dati, correlandoli al progressivo invecchiamento della popolazione, ad una maggiore diffusione di uno stile di vita sedentario e dell'obesità, che contribuiranno a determinare un aumento nella prevalenza di questa patologia nei prossimi anni.

Considerando la complessità e l'eterogeneità di questa patologia, le più recenti linee guida europee e americane hanno apportato modifiche rilevanti nella definizione dei soggetti ipertesi e nella gestione della terapia farmacologica. In particolare, le linee guida delle società americane hanno sostanzialmente modificato i criteri di definizione del paziente iperteso, stabilendo un valore soglia di pressione arteriosa di 120/80 mmHg, determinando conseguentemente un aumento non solo del bacino di pazienti, ma anche dei soggetti che necessitano di un trattamento farmacologico. Diversamente, le linee guida europee hanno attuato un approccio maggiormente conservativo rispetto alle linee guida americane, seppur con raccomandazioni più decise per quanto riguarda l'approccio al trattamento iniziale e target tensivi rispetto alla versione del 2013. In particolare, per quanto riguarda i target pressori, tutti i pazienti, compresi quelli più anziani, dovrebbero raggiungere una pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg e, se il trattamento è tollerato (nei pazienti di età inferiore ai 65 anni), raggiungere valori intorno a 130/80 mmHg. Nei pazienti con ipertensione di grado 2 o 3 è raccomandato un inizio immediato del trattamento antipertensivo, associato alle modifiche dello stile di vita. Per i pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio basso-moderato e senza danno d'organo, le linee guida raccomandano di modificare lo stile di vita per normalizzare i valori pressori. I pazienti che non raggiungono il target pressorio e quelli ad alto rischio o con danno d'organo devono, invece, essere trattati farmacologicamente. Nei pazienti con pressione arteriosa normo-alta (130-139/85-89 mmHg) si raccomanda di modificare gli stili di vita, mentre il trattamento farmacologico può essere considerato in presenza di pazienti con rischio cardiovascolare globale elevato e affetti da malattia cardiovascolare, in particolare cardiopatia ischemica. Nei pazienti ipertesi anziani definiti "in forma", la terapia farmacologica (se tollerata) e le modifiche sullo stile di vita sono raccomandate se la pressione sistolica supera i 160 mmHg. È raccomandato il medesimo approccio anche per i pazienti con ipertensione di grado 1 (140-159 mmHg), ad eccezione degli ultraottantenni. Inoltre, il trattamento antipertensivo può anche essere considerato in pazienti anziani fragili (se tollerato).

È ormai ben chiaro come il corretto trattamento della patologia ipertensiva, oltre a prevenire numerose morti di origine cardiovascolare, consenta anche un forte risparmio di risorse economiche. Ciononostante, la quota di soggetti ipertesi che non vengono trattati o che risultano scarsamente aderenti alla terapia prescritta resta comunque alta. Difatti, il trattamento farmacologico monoterapico può non garantire in modo costante il raggiungimento e il mantenimento nel tempo del target pressorio, inoltre il crescente aumento nel dosaggio

e/o nel numero di farmaci può determinare una riduzione della compliance del paziente alla terapia. La mancata aderenza, oltre ad esporre il paziente a potenziali effetti collaterali e non garantire un controllo pressorio adeguato, è in grado di incidere fortemente sui costi sanitari determinando in ultima analisi un aumento delle ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e/o incrementando il numero dei farmaci prescritti in seguito a peggioramenti o complicanze della patologia cardiovascolare preesistente.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il consumo di farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco è rimasto tendenzialmente stabile negli ultimi sette anni (CAGR +0,1%), registrando nel 2020 un valore di 378,9 DDD e un costo medio per giornata di terapia pari 0,25 euro, in riduzione del 7,4% rispetto al 2014 e dell'1,3% rispetto all'anno precedente (Figura 3.2.1a). Il valore di spesa pro capite per questi farmaci è stato pari a 34,22 euro, in aumento dell'1,7% rispetto al 2019, pur registrando un tasso medio di riduzione annuale dell'1,3%, calcolato a partire dal 2014 (Tabella 3.2.1a). I beta bloccanti rappresentano la categoria terapeutica per la quale si osserva il dato più alto di spesa pro capite (5,50 euro), in aumento rispetto all'anno precedente del 3,1%, e un costo medio per giornata di terapia di 0,33 euro, leggermente superiore rispetto al valore osservato per l'intera classe terapeutica. Le DDD 1000 abitanti die sono state pari a 45,5, in aumento dell'1,8% rispetto al 2019. Analizzando l'andamento di spesa e consumo nel tempo per questo sottogruppo, è possibile notare un incremento annuo, riferibile al periodo 2014-2020, rispettivamente del 2,8% e dell'1,4%. Il trend di crescita si conferma anche rispetto all'anno precedente, con valori di 3,1% per la spesa e di 1,8% per il consumo.

Gli ACE-inibitori si confermano la categoria a maggior consumo (86 DDD/1000 abitanti die) e con il minor costo medio per DDD (0,12 euro). La spesa pro capite per questa classe di farmaci è risultata invece essere pari a 3,81 euro, sebbene si sia registrata una tendenziale riduzione nel tempo di tutti i valori considerati (CAGR spesa -2,7%, CAGR consumo -0,9%).

Il bisoprololo risulta essere la sostanza a maggiore spesa pro capite, registrando un valore di 2,62 euro, in aumento del 5,6% rispetto all'anno precedente, mentre il ramipril ha registrato il valore di DDD/1000 abitanti die più alto (64,6).

Particolarmente interessante è l'aumento sia in termini di spesa (+41,9%) che di consumo (+41,5%) dell'associazione sacubitril/valsartan, unico farmaco appartenente alla categoria degli antagonisti dell'angiotensina II associati a inibitori della neprilisin, approvata per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione. Analizzando il consumo regionale (Tabella 3.2.1b.), è possibile notare come l'Umbria sia la Regione ad aver registrato nel 2020 il valore maggiore, pari a 494,1 DDD/1000 abitanti die, mentre la PA di Bolzano si sia confermata quella con il valore più basso (281 DDD/1000 abitanti die). Rispetto al valore medio nazionale, le Regioni del Nord hanno mostrato un consumo minore (361,7 rispetto a 378,9 DDD/1000 abitanti die), mentre quelle del Centro e del Sud, valori maggiori, pari rispettivamente a 390,9 e 396,3 DDD/1000 abitanti die.

Un certo grado di variabilità regionale (CV 11,3%) è confermato dall'analisi per quantità e costo medio per giornata di terapia (Figura 3.2.1b). Umbria ed Emilia Romagna sono le Regioni che, pur consumando maggiori quantità di farmaco rispetto alla media nazionale, hanno registrato un costo medio più basso, mentre Friuli Venezia Giulia e Toscana hanno mostrato un consumo in linea con la media nazionale, ma un costo medio DDD più basso.

Abruzzo, Molise, Sardegna e Liguria sono le Regioni che hanno consumato minori quantità di farmaco, ma con un costo medio per giornata di terapia più alto rispetto ai valori nazionali. Basilicata e Marche invece, hanno registrato un consumo allineato al valore nazionale, ma un costo medio DDD più alto (Figura 3.2.1b).

Nel 2020 i farmaci a brevetto scaduto hanno rappresentato l'86,6% della spesa e il 93,9% delle dosi (Tabella 3.2.1c.), con un costo medio per DDD pari a 0,23 euro, confermando un'assoluta stabilità rispetto all'anno precedente (+0,1%). La percentuale di utilizzo dei farmaci equivalenti è stata pari al 36%, in aumento del 2,6% rispetto all'anno precedente. Gli ex originator rappresentano tuttavia, il 73,7% della spesa e il 64,0% dei consumi.

Analizzando la variabilità regionale del consumo dei farmaci antipertensivi e per lo scompenso cardiaco, stratificato per categoria terapeutica (Figura 3.2.1c.), è possibile notare come gli ACE-inibitori dimostrino di essere la categoria a maggiore variabilità: infatti, sebbene presentino un valore mediano di 77,6 DDD/1000 abitanti die, il range è risultato essere particolarmente ampio (65,3-134,7 DDD 1000/abitanti die). I beta bloccanti invece, hanno registrato la minore variabilità rispetto al valore di tendenza centrale (mediana 43,5) e un range meno ampio (31,9-52,4 DDD/1000 abitanti die).

Figura 3.2.1a. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

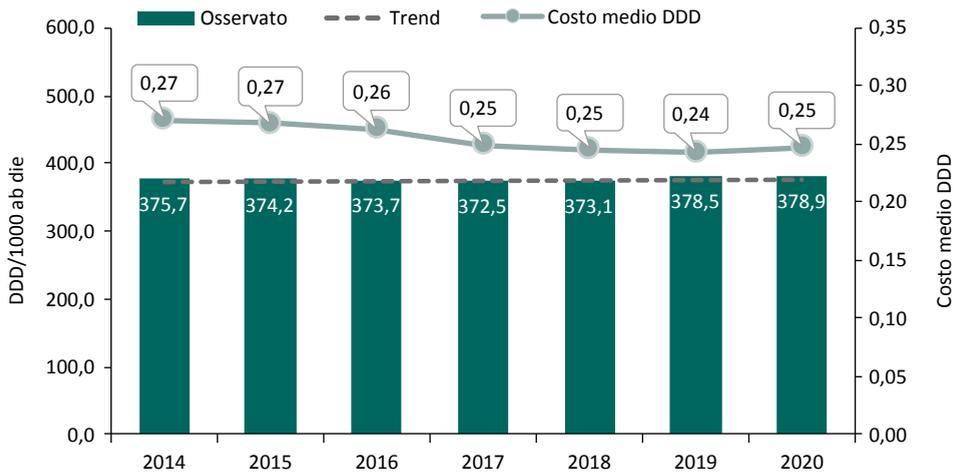


Tabella 3.2.1a. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Beta-bloccanti	5,50	3,1	2,8	45,5	1,8	1,4	0,33	1,0
Angiotensina II antag.	4,89	1,6	-3,4	58,9	0,8	0,8	0,23	0,6
Calcio antagonisti (diidro.)	4,25	-0,2	-1,7	51,7	0,7	-0,7	0,22	-1,2
Angiotensina II antag. e diuretici (ass.)	4,01	-1,6	-7,9	33,2	-1,7	-2,9	0,33	-0,2
Ace-inibitori	3,81	-2,6	-2,7	86,0	-1,7	-0,9	0,12	-1,2
Ace-inibitori e diur. (ass.)	2,59	-3,8	-5,3	20,1	-3,4	-3,5	0,35	-0,6
Ace-inibitori e calcio antagonisti (ass.)	1,67	-3,0	5,0	12,0	0,4	10,5	0,38	-3,7
Alfabloccanti	1,27	2,0	0,1	7,9	1,4	0,1	0,44	0,3
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass.)	1,21	13,8	4,1	8,3	16,5	20,0	0,40	-2,5
Angiotensina II antag. e inibitore della niprilisina	1,16	41,9	-	0,7	41,5	-	4,58	0,0
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio	1,06	-0,2	-0,1	31,2	-2,0	0,8	0,09	1,6
Beta-bloccanti e diuretici (ass.)	0,69	1,7	0,9	7,5	1,4	2,7	0,25	0,0
Perindopril/indapamide/amlodipina	0,62	31,7	-	3,6	31,4	-	0,47	0,0
Diuretici risparmiatori del potassio	0,58	3,0	1,3	3,6	1,1	0,6	0,43	1,6
Calcio antagonisti (non diidro.)	0,31	-6,6	-8,6	2,2	-7,3	-7,9	0,39	0,4
Tiazidici e simili (incluse ass.)	0,24	-4,1	-3,4	4,0	-5,4	-5,3	0,16	1,1
Agonisti dei recettori imidazolinici	0,22	-3,1	-7,4	1,5	-5,7	-5,5	0,39	2,4
Ace-inibitori, altre associazioni	0,10	29,3	-	0,8	29,0	-	0,33	0,0
Aliskiren da solo o in associazione	0,05	-14,3	-17,0	0,2	-13,7	-16,8	0,89	-1,0
Agonisti alfa-2 adrenergici	0,00	-52,1	-14,8	0,0	-50,1	-14,4	0,35	-4,4
Farmaci per l'ipertensione e scompenso cardiaco	34,22	1,7	-1,3	378,9	0,1	0,1	0,25	1,3
bisoprololo	2,62	5,6	7,0	12,2	4,7	6,7	0,59	0,6
ramipril	2,02	-1,4	-0,4	64,6	-0,7	0,7	0,09	-0,9
olmesartan	1,65	9,2	-5,1	14,4	9,9	12,0	0,31	-0,9
amlodipina	1,63	2,6	0,2	29,0	2,6	0,4	0,15	-0,3
nebololo	1,50	3,2	2,6	16,3	3,4	3,2	0,25	-0,4
doxazosin	1,25	1,9	0,2	7,8	1,4	0,1	0,44	0,2
olmesartan/amlodipina	1,17	12,4	3,5	7,9	14,8	19,2	0,40	-2,4
olmesartan/idroclorotiazide	1,16	5,9	-9,1	9,5	5,6	6,2	0,33	0,0
sacubitril/valsartan	1,16	41,9	-	0,7	41,5	-	4,58	0,0
barnidipina	0,90	2,9	1,3	4,9	3,0	1,5	0,50	-0,4

Tabella 3.2.1b. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	365,8	362,3	364,0	361,6	359,6	365,2	363,8	-0,4
Valle d'Aosta	344,5	337,7	322,4	315,5	311,3	308,0	310,4	0,8
Lombardia	357,2	355,9	354,6	351,4	350,8	348,8	345,0	-1,1
PA Bolzano	301,5	297,7	293,3	288,6	284,3	283,3	281,0	-0,8
PA Trento	334,2	332,2	330,6	330,2	329,8	327,8	328,4	0,2
Veneto	386,1	382,0	375,9	370,9	369,0	371,2	368,2	-0,8
Friuli VG	384,4	377,9	375,5	376,3	376,2	378,7	383,6	1,3
Liguria	348,8	343,8	336,4	331,8	327,7	330,7	329,5	-0,4
Emilia R.	414,8	414,8	413,8	409,0	409,0	412,0	409,0	-0,7
Toscana	373,8	370,4	367,8	367,1	367,4	376,0	380,0	1,1
Umbria	464,0	467,8	471,1	471,6	476,9	484,3	494,1	2,0
Marche	372,3	371,6	373,6	370,1	373,2	375,7	377,6	0,5
Lazio	374,2	373,4	372,2	374,9	376,5	387,3	385,3	-0,5
Abruzzo	357,5	356,1	357,7	358,5	361,4	367,6	371,0	0,9
Molise	365,6	353,4	350,4	353,4	357,5	367,6	374,0	1,7
Campania	378,4	381,0	389,2	393,0	398,1	405,6	408,9	0,8
Puglia	388,1	383,8	382,1	380,3	379,1	392,9	394,6	0,4
Basilicata	355,2	353,8	356,8	359,2	363,5	371,2	377,8	1,8
Calabria	385,2	382,4	382,9	381,9	384,4	394,9	398,9	1,0
Sicilia	382,7	385,3	387,7	390,5	393,1	406,9	412,0	1,3
Sardegna	353,8	350,9	344,3	341,9	341,9	338,0	343,5	1,6
Italia	375,7	374,2	373,7	372,5	373,1	378,5	378,9	0,1
Nord	372,2	369,8	367,6	364,0	362,8	364,1	361,7	-0,7
Centro	380,7	379,4	378,5	379,1	380,8	389,5	390,9	0,3
Sud e Isole	377,7	377,3	379,4	380,6	383,0	392,5	396,3	1,0

Tabella 3.2.1c. Prescrizione di farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	29,64	86,6	0,7	355,7	93,9	0,1	0,23
Equivalenti	7,79	26,3	3,6	128,0	36,0	2,6	0,17
Ex originator	21,85	73,7	-0,3	227,7	64,0	-1,3	0,26
Coperti da brevetto	4,58	13,4	8,6	23,2	6,1	0,4	0,54
Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco	34,22	100,0	1,7	378,9	100,0	0,1	0,25

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.2.1b. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

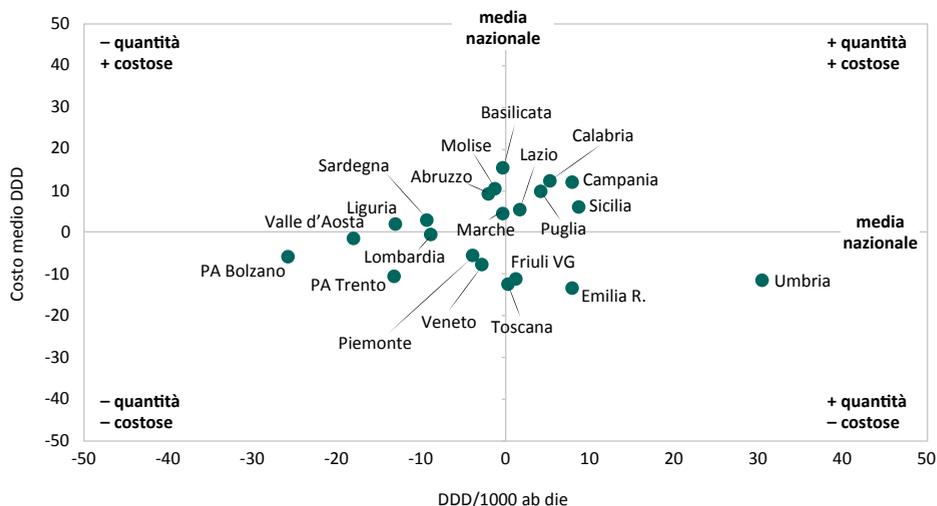
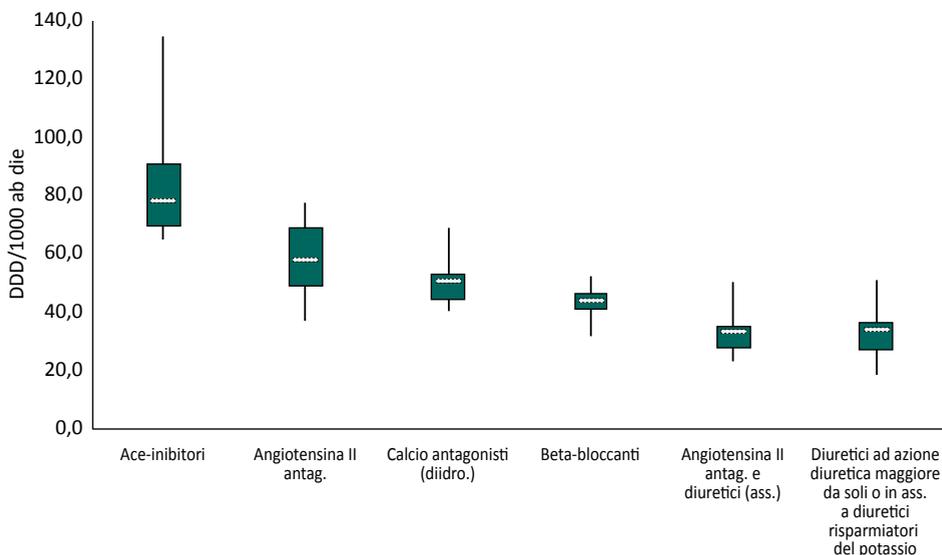


Figura 3.2.1c. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo (la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione e aderenza nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione ai farmaci antipertensivi e per lo scompenso cardiaco nella popolazione generale, nonché l'aderenza e la persistenza al trattamento.

L'esposizione è stata maggiore nelle fasce di età superiori ai 75 anni, con gli uomini che sono risultati essere maggiormente prevalenti per le fasce tra i 35 e i 64 anni. Le donne invece, hanno mostrato una maggiore esposizione nella fascia 75-84 anni. Nel 2020 le maggiori dosi di farmaco sono state consumate dagli uomini fino ai 74 anni, mentre nella popolazione ultra-ottantacinquenne non vi sono marcate differenze (Figura 3.2.1d).

Nel 2020 circa un quarto della popolazione italiana ha utilizzato questi farmaci, con una prevalenza maggiore al Sud e nelle Isole (27,9%) e al Centro (26,8%), rispetto al Nord (24,7%) (Tabella 3.2.1d). L'Umbria è stata la Regione con la maggiore prevalenza d'uso (30,4%), mentre la PA di Bolzano ha riportato il valore minore (17,9%). L'età mediana degli utilizzatori è di 69 anni e ogni soggetto riceve circa 10 prescrizioni e 506,1 DDD nell'anno. Metà della popolazione esposta è trattata con un numero di DDD superiore a 390 ad indicare l'assunzione contemporanea di diverse molecole nel corso dell'anno, mentre solo il 6,2% degli utilizzatori ha ricevuto una sola prescrizione.

Per quanto riguarda le analisi di aderenza e persistenza, i dati di esposizione si riferiscono a una coorte di nuovi utilizzatori con più di 45 anni, che sono stati seguiti considerando il follow up di un anno. La popolazione in studio comprende un totale di 262.698 nuovi utilizzatori, che presentano un'età mediana pari a 63 anni (IQR 55-73), con una proporzione di donne maggiore rispetto agli uomini (52,2% vs 47,8%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antipertensivi è stata rispettivamente pari a 52,5% e 18,1% (Tabella 3.2.1e). La bassa aderenza tende ad aumentare con l'età, registrando il valore più alto nei soggetti di età superiore agli 85 anni (25,8%) e nelle donne rispetto agli uomini, (rispettivamente 20,9% e 15,1%). Stratificando per età e area geografica, la percentuale maggiore di bassa aderenza si è osservata negli utilizzatori con età superiore agli 85 anni e residenti nel Sud Italia (28,8%). L'alta aderenza, al contrario, tende a diminuire all'aumentare dell'età, presentando un valore maggiore nella fascia 45-54 anni (54,9%) e risultando maggiore negli uomini rispetto alle donne, (rispettivamente 57,3% e 48,1%). Gli utilizzatori residenti nel Nord Italia e con età compresa tra i 45 e i 54 anni sono quelli che hanno presentato il maggior valore percentuale di alta aderenza (56,8%).

Analizzando la persistenza ai farmaci antipertensivi e per lo scompenso cardiaco (Tabella 3.2.1f.), si evidenzia come circa la metà dei nuovi utilizzatori risulti essere persistente al trattamento a distanza di un anno (52,3%), con un andamento piuttosto simile per area geografica (Nord 52,5%, Centro 52,2% e Sud 52,1%). Questi dati, sostanzialmente sono sovrapponibili a quelli del 2019. Gli uomini hanno mostrato percentuali di persistenza più elevate delle donne, registrando rispettivamente valori di 56,9% e 48,2%.

Confrontando i dati di persistenza tra il 2019 e il 2020 (Figura 3.2.1e), non si sono riscontrate evidenti differenze ed è possibile notare come, per questi farmaci, il tempo mediano alla discontinuazione sia superiore a 365 giorni.

Figura 3.2.1d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2020 di farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

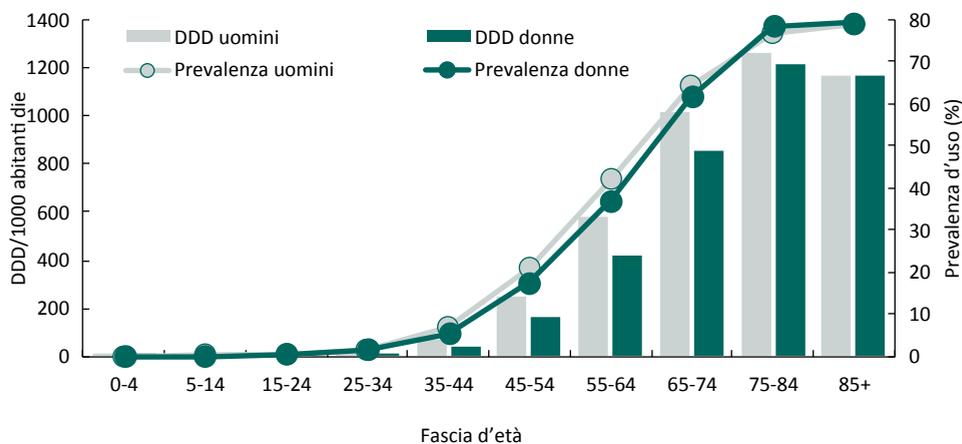


Tabella 3.2.1d. Esposizione e durata di terapia di farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	26,9	0,93	71	9,5	480,5	364,0	6,3
Valle d'Aosta	23,2	0,93	70	8,4	475,2	362,0	6,5
Lombardia	23,5	0,96	70	8,0	522,9	392,0	6,6
PA Bolzano	17,9	0,95	71	8,3	502,1	378,0	6,6
PA Trento	22,1	0,97	70	9,6	507,5	392,0	4,8
Veneto	24,4	0,99	70	8,6	530,4	392,0	5,7
Friuli VG	25,9	0,97	71	10,0	549,2	392,0	5,2
Liguria	27,4	0,93	72	9,2	465,8	360,0	7,1
Emilia R.	25,8	0,93	70	10,0	537,4	392,0	5,9
Toscana	26,1	0,93	71	10,1	531,6	392,0	7,1
Umbria	30,4	0,93	70	12,3	586,0	420,0	5,0
Marche	27,5	0,93	71	9,6	465,4	357,0	5,8
Lazio	26,4	0,94	69	10,2	512,1	392,0	6,6
Abruzzo	28,4	0,91	69	10,2	471,5	364,0	5,7
Molise	30,0	0,89	69	10,0	453,2	364,0	5,6
Campania	27,3	0,93	66	10,4	496,4	392,0	5,9
Puglia	29,2	0,91	68	9,2	453,7	357,0	7,0
Basilicata	29,1	0,88	68	11,4	473,5	364,0	5,4
Calabria	28,7	0,91	68	10,5	475,2	364,0	6,4
Sicilia	27,5	0,89	69	10,7	519,4	392,0	6,0
Sardegna	26,1	0,92	70	10,8	484,3	364,0	5,1
Italia	26,2	0,93	69	9,7	506,1	390,0	6,2
Nord	24,7	0,95	70	8,9	516,4	392,0	6,2
Centro	26,8	0,94	70	10,2	518,1	392,0	6,5
Sud e Isole	27,9	0,91	68	10,3	487,2	375,0	6,1

Tabella 3.2.1e. Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione percentuale rispetto all'anno precedente

	Totale N=262.698		Nord N=118.381		Centro N=54.135		Sud N=90.182	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
Bassa aderenza*†								
45-54 anni	16,3	0	14,9	-2	16,9	2	17,6	0
55-64 anni	16,5	3	15,6	4	16,7	4	17,6	1
65-74 anni	18,2	3	16,7	0	19,2	10	19,7	2
75-84 anni	21,1	5	19,7	5	21,5	3	23,4	5
≥ 85 anni	25,8	3	23,3	2	27,3	6	28,8	2
Donne	20,9	2	19,4	1	22,2	7	22,2	1
Uomini	15,1	3	14,2	3	15,1	2	16,3	3
Totale	18,1	2	16,9	2	18,8	5	19,4	2
Alta aderenza*†								
45-54 anni	54,9	0	56,8	0	55,9	0	52,2	0
55-64 anni	54,6	-1	56,0	-1	55,7	-2	52,2	-2
65-74 anni	53,0	-2	54,3	0	53,5	-4	51,1	-1
75-84 anni	48,2	-3	49,5	-2	48,7	-3	45,6	-4
≥ 85 anni	40,9	0	43,0	2	39,5	-4	38,8	-1
Donne	48,1	-1	49,5	-1	48,4	-2	46,1	-1
Uomini	57,3	-1	58,5	0	58,2	-2	55,2	-2
Totale	52,5	-1	53,8	0	53,0	-2	50,5	-2

*L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) $< 40\%$ del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica $\geq 80\%$ del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2019-31/12/2019, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2019

†Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata

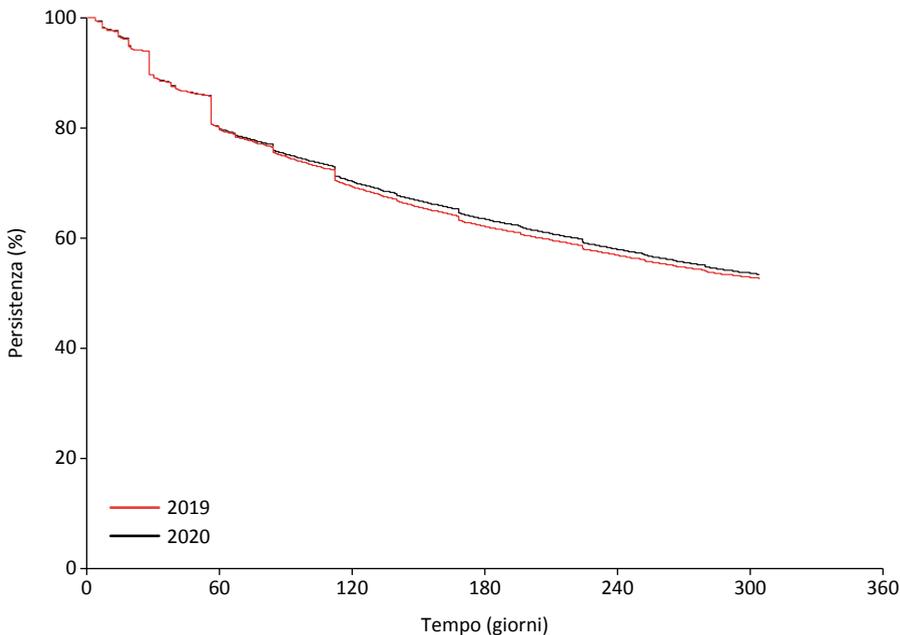
Tempo mediano (IQR) di follow-up: 328 (283-348)

Tabella 3.2.1f. Persistenza a un anno al trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione percentuale rispetto all'anno precedente

Persistenza a 12 mesi	Totale N=262.698		Nord N=118.381		Centro N=54.135		Sud N=90.182	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	54,6	-1	55,4	0	54,6	-2	53,7	-1
55-64 anni	54,7	-1	54,9	-1	54,9	-3	54,3	-1
65-74 anni	53,0	-1	53,1	0	52,8	-3	52,9	-1
75-84 anni	47,5	-3	48,0	-2	47,8	-3	46,4	-5
≥ 85 anni	40,5	-1	41,4	1	40,0	-2	39,5	-5
Donne	48,2	-2	48,4	-1	47,7	-3	48,1	-1
Uomini	56,9	-1	57,0	0	57,3	-2	56,4	-2
Totale	52,3	-1	52,5	0	52,2	-2	52,1	-2

Nota: La persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici)

Figura 3.2.1e Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per anno (2019 e 2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)



Nota: Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici). Per questo motivo, non possono osservarsi interruzioni negli ultimi 60 giorni dalla fine del follow-up (365 giorni)

Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale

I dati relativi all'epidemiologia e ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da una rete di MMG – “validati” secondo una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati e distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale – che fa confluire verso Health Search-IQVIA Health LPD tutte le informazioni relative a: diagnosi di patologia, informazioni demografiche, prescrizione farmaceutica nonché prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità.

Le analisi si sono focalizzate sulla prevalenza e incidenza di ipertensione nella popolazione in carico agli 800 MMG del network HS. La popolazione affetta da tale condizione è stata valutata anche in termini di distribuzione in base alle caratteristiche cliniche di maggiore impatto (pressione arteriosa, abitudine al fumo, BMI e livelli di colesterolo). Infine, è stata valutata la prevalenza d'uso dei farmaci, considerando le categorie terapeutiche di maggiore utilizzo e la percentuale di pazienti aderenti a tali trattamenti.

Nel 2020 l'incidenza di ipertensione nella popolazione in carico ai MMG del network HS è stata pari al 14,5‰, con una riduzione del 23,7% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.2.1g). L'11,3‰ di tali pazienti non presenta ulteriori comorbidità, mentre l'1,7‰ e l'1,6‰ risulta affetto anche rispettivamente da diabete mellito e malattie cardiovascolari. Analizzando l'incidenza di tale condizione su base geografica, è possibile notare un valore maggiore al Sud e nelle Isole (15,6‰), rispetto al Centro (15,5‰) e al Nord (13,3‰). Diversamente, la riduzione maggiore rispetto alla stima del 2019 si è registrata nelle Regioni del Centro (-37,3%). L'analisi per genere mostra valori sovrapponibili tra uomini e donne (14,7‰ e 14,3‰), mentre emerge un incremento nella stima di incidenza all'aumentare dell'età dei pazienti.

Il dato di prevalenza, pari al 29,2%, risulta stabile rispetto all'anno precedente, con un valore sovrapponibile per gli uomini e per le donne. La prevalenza più elevata si riscontra al Sud e nelle Isole (31,9%), rispetto al Centro (28,1%) e al Nord (27,3%). Tra i soggetti affetti da ipertensione il 18,4% non presenta comorbidità, mentre il 5,6% è affetto anche da diabete mellito o da malattie cardiovascolari (Tabella 3.2.1h). Infine, l'analisi delle caratteristiche cliniche dei pazienti ha evidenziato come i soggetti con valori pressori e di BMI più alti siano in trattamento antipertensivo (Tabella 3.2.1i).

Nel 2020 la prevalenza d'uso dei farmaci antipertensivi nei soggetti affetti da ipertensione è risultata pari al 77,7%, maggiore al Centro (80,1%), rispetto al Sud (78%) e al Nord (76,3%), nonché con una riduzione dell'1,3% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.2.1l). La stratificazione per età evidenzia una percentuale che tende a crescere al progredire dell'età, fino a raggiungere un valore massimo del 90,5% nei soggetti compresi tra i 75 e gli 84 anni, per poi ridursi negli ultra-ottantacinquenni. La percentuale maggiore di prevalenza d'uso dei farmaci antipertensivi in base alle comorbidità presenti si è registrata per i pazienti affetti da ipertensione e scompenso cardiaco (91,6%).

Analizzando la prevalenza d'uso in funzione delle categorie terapeutiche maggiormente prescritte, la stima più elevata si riscontra per i farmaci beta-bloccanti (29,8%) e per gli ACE-inibitori (19,3%), come peraltro evidenziato dai dati nazionali di consumo e spesa (Tabella 3.2.1m.). Nei pazienti affetti anche da scompenso cardiaco, i beta-bloccanti si sono confermati la categoria più utilizzata (64,9%), seguiti dai diuretici ad azione maggiore associati ai risparmiatori del potassio (64,3%). Diversamente, in caso di comorbidità con il diabete mellito, oltre ai beta-bloccanti, emerge una notevole prevalenza d'uso per i farmaci calcio-antagonisti diidropiridinici (24%).

Tra i soggetti affetti da patologia ipertensiva, il 71,3% è risultato aderente al trattamento antipertensivo, con percentuali che variano dal 69,9% nel caso di soggetti affetti da una sola patologia, fino all'80,5% dei pazienti con più di 4 (Tabella 3.2.1n.). Nelle Regioni del Centro la percentuale di utilizzatori aderenti (75,5%) risulta essere più elevata rispetto alle Regioni del Sud (70,5%) e del Nord (70,0%), così come negli uomini rispetto alle donne (rispettivamente 73,1% e 69,6%). Infine, analizzando la percentuale di aderenti al trattamento in funzione delle fasce di età, emerge come i soggetti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni siano caratterizzati dal valore più elevato (75,5%).

Tabella 3.2.1g. Incidenza di ipertensione (con e senza patologie concomitanti^A) nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Incidenza (%)						
	Ipertensione	Δ % 20-19	Ipertensione NA*	Diabete mellito	Malattie CV	Scompenso cardiaco	Malattia renale cronica
Analisi geografica							
Nord	13,3	-18,6	10,3	1,5	1,5	0,2	0,5
Centro	15,5	-37,3	12,0	1,9	1,8	0,2	0,5
Sud e Isole	15,6	-22,3	12,2	1,9	1,6	0,2	0,5
Analisi per genere							
Uomini	14,7	-24,7	10,9	2,0	1,9	0,2	0,6
Donne	14,3	-22,7	11,7	1,4	1,3	0,2	0,4
Analisi per età							
≤45	3,2	-20,2	3,0	0,1	0,1	0,0	0,0
46-65	20,2	-20,2	17,1	1,7	1,4	0,1	0,3
66-74	42,1	-15,7	29,6	7,1	5,9	0,5	1,6
75-84	52,2	-8,7	31,2	10,0	11,7	1,6	4,1
≥85	41,3	-13,6	22,1	8,1	11,4	2,5	4,9
Totale	14,53	-23,74	11,3	1,7	1,59	0,19	0,49

^ALe categorie non sono mutuamente esclusive

*Nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella

Malattie CV: malattie cardiovascolari

Indicatori utilizzati:

Incidenza di ipertensione: numero di pazienti con una "prima" diagnosi di ipertensione registrata nel corso dell'anno [numeratore], sul totale della popolazione assistibile ed a rischio (priva della malattia) all'inizio del periodo [denominatore]

Incidenza di ipertensione e patologie concomitanti: numero di pazienti con una "prima" diagnosi di ipertensione registrata nel corso dell'anno senza patologie concomitanti (nelle tabelle indicata ipertensione NA) o con diagnosi di diabete mellito o scompenso cardiaco o malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) o malattia renale cronica [numeratori], sul totale della popolazione assistibile e a rischio (priva della malattia) all'inizio del periodo [denominatore]

Tabella 3.2.1h. Prevalenza di ipertensione (con e senza patologie concomitanti[^]) nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza (%)						
	Ipertensione	Δ % 20-19	Ipertensione NA*	Diabete mellito	Malattie CV	Scompenso cardiaco	Malattia renale cronica
Analisi geografica							
Nord	27,3	0,0	17,6	4,7	5,2	0,9	2,1
Centro	28,1	-0,7	17,8	5,3	5,3	0,8	2,3
Sud e Isole	31,9	0,0	19,6	6,7	6,2	1,0	3,0
Analisi per genere							
Uomini	29,2	0,7	17,5	6,1	6,5	0,9	2,6
Donne	29,2	-0,7	19,3	5,1	4,8	0,9	2,3
Analisi per età							
≤45	3,9	5,1	3,5	0,2	0,1	0,0	0,1
46-65	30,6	5,2	23,8	4,0	3,0	0,3	0,9
66-74	60,0	4,0	35,2	13,9	12,9	1,3	4,5
75-84	70,6	3,0	33,5	18,3	21,2	3,5	9,9
≥85	73,6	2,5	29,8	17,1	25,1	8,0	15,7
Totale	29,2	0,0	18,4	5,6	5,6	0,9	2,5

[^]Le categorie non sono mutuamente esclusive

*Nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella

Malattie CV: malattie cardiovascolari

Indicatori utilizzati:

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) con diagnosi di diabete mellito o scompenso cardiaco o malattie cardiovascolari (coronarica o ischemica cerebrale) o malattia renale cronica [numeratori], sul totale della popolazione con diagnosi di ipertensione o sul totale della popolazione assistibile [denominatore]

Tabella 3.2.1i. Distribuzione di pressione arteriosa, fumo, BMI e colesterolo LDL tra i pazienti con ipertensione sia in trattamento farmacologico sia senza trattamento farmacologico

	Distribuzione (%)		
	Ipertensione NA*	In trattamento antipertensivo	Senza trattamento antipertensivo
Pressione arteriosa			
<140/90 mmHg	56,5	56,6	56,0
140-159/90-99 mmHg	31,4	31,3	32,3
160-179/100-109 mmHg	9,8	9,8	9,8
≥180/110 mmHg	2,3	2,3	1,9
Fumo ^			
Sì	23,7	22,6	29,9
No	76,3	77,4	70,1
BMI ^			
Sottopeso	0,7	0,7	1,0
Normopeso	25,6	24,8	30,8
Sovrappeso	40,0	40,1	39,1
Obesità	33,7	34,4	29,0
Ldl			
<100 mg/dl	40,4	41,8	26,2
100-129 mg/dl	30,6	30,4	32,7
130-159 mg/dl	19,6	19,0	25,7
160-189 mg/dl	7,1	6,7	11,8
≥190 mg/dl	2,2	2,0	3,6

BMI: Body Mass Index

^Le percentuali sono calcolate escludendo i pazienti con dati mancanti

*Nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella

Indicatore utilizzato:

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 in trattamento farmacologico e coloro senza trattamento farmacologico [denominatori].

Tabella 3.2.11. Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi tra i soggetti affetti da ipertensione (con e senza patologie concomitanti[^]) e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza d'uso (%) di antipertensivi						
	Ipertensione	Δ % 20-19	Ipertensione NA*	Diabete mellito	Malattie CV	Scompenso cardiaco	Malattia renale cronica
Analisi geografica							
Nord	76,3	-0,9	71,0	85,0	87,9	91,4	87,6
Centro	80,1	-1,6	75,5	86,9	90,2	92,9	89,4
Sud e Isole	78,0	-1,5	72,2	86,7	89,0	91,2	90,0
Analisi per genere							
Uomini	74,5	-2,2	67,7	83,8	87,1	90,0	87,2
Donne	80,8	-0,5	76,4	88,8	91,0	93,1	91,0
Analisi per età							
≤45	39,9	-1,5	38,1	55,1	66,2	75,4	59,7
46-65	68,5	-2,2	65,9	77,2	80,5	82,4	79,2
66-74	83,9	-0,6	81,4	87,3	88,3	89,2	88,0
75-84	90,5	1,2	88,0	92,6	93,3	95,3	93,6
≥85	87,8	1,5	85,1	89,2	90,0	91,9	90,4
Totale	77,7	-1,3	72,3	86,1	88,8	91,6	89,1

[^]Le categorie non sono mutuamente esclusive

*Nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella

Malattie CV: malattie cardiovascolari

Indicatore utilizzato:

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) [**denominatore**]

Tabella 3.2.1m. Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi nei pazienti affetti da ipertensione (con e senza patologie concomitanti[^]): analisi per categoria terapeutica nel 2020

Analisi per classe terapeutica [^]	Prevalenza d'uso (%)					
	Ipertensione	Ipertensione NA*	Diabete mellito	Malattie CV	Scompenso cardiaco	Malattia renale cronica
Ace-inibitori	19,3	16,9	22,0	26,4	29,7	22,0
Ace-inibitori e calcio antagonisti (ass.)	4,8	4,7	5,5	5,1	2,6	4,4
Ace-inibitori e diuretici (ass.)	9,6	9,6	10,2	9,2	4,4	7,0
Ace-inibitori, altre associazioni	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2
Agonisti alfa-2 adrenergici	-	-	-	-	-	-
Agonisti dei recettori imidazolinici	0,6	0,3	1,2	1,1	1,4	2,1
Alfabloccanti	4,4	3,1	7,0	6,4	6,3	10,2
Aliskiren da solo o in associazione	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
Angiotensina II antag. e inibitore della niprilisina	0,2	0,0	0,4	0,5	3,0	0,5
Angiotensina II antag.	17,0	15,3	19,4	20,4	20,6	24,0
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass.)	3,3	3,1	4,1	3,7	2,1	3,6
Angiotensina II antag. e diuretici (ass.)	13,2	12,3	15,9	14,1	6,7	12,2
Beta-bloccanti	29,8	23,1	38,4	48,3	64,9	43,8
Beta-bloccanti e diuretici (ass.)	3,4	3,7	3,1	2,3	1,0	2,2
Calcio antagonisti (diidro.)	18,1	14,7	24,0	25,7	19,2	29,6
Calcio antagonisti (non diidro.)	1,0	0,6	1,3	2,1	2,1	1,4
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass. a diuretici risparmiatori del potassio	12,2	6,7	20,3	23,2	64,3	33,9
Diuretici risparmiatori del potassio	3,0	1,4	5,4	6,3	27,7	7,5
Olmesartan/amlodipina/idroclorotiazide	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Perindopril/indapamide/amlodipina	1,4	1,2	2,2	1,8	1,0	1,7
Tiazidici e simili (incluse ass.)	3,5	3,2	3,8	3,8	3,3	4,0

Alcune stime di prevalenza d'uso possono risentire della tipologia di dispensazione e di una prescrivibilità esclusivamente di tipo specialistico

[^]Le categorie non sono mutualmente esclusive

*Nessuna delle comorbidità di seguito riportate in tabella

Malattie CV: malattie cardiovascolari

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci antipertensivi: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [**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) [**denominatore**]

Tabella 3.2.1n. Proporzione di pazienti aderenti al trattamento con farmaci antipertensivi tra i pazienti affetti da ipertensione e in base al numero di patologie concomitanti[^]: analisi stratificata per genere, classi d'età, area geografica e livelli pressori

	Aderenza terapeutica (%)					
	Ipertensione	1 patologia	2 patologie	3 patologie	4 patologie	+4 patologie
Analisi geografica						
Nord	70,0	69,1	72,3	76,1	78,3	81,0
Centro	75,5	74,6	77,1	80,3	82,9	84,5
Sud e Isole	70,5	68,4	71,8	75,6	78,9	79,2
Analisi per genere						
Uomini	73,1	72,9	75,6	78,1	80,7	79,7
Donne	69,6	67,6	71,1	75,4	78,3	81,1
Analisi per età						
≤45	56,2	57,9	54,9	63,6	73,1	66,7
46-65	66,8	66,2	69,5	72,5	76,5	77,3
66-74	73,7	72,3	74,2	77,8	81,3	83,8
75-84	75,5	73,3	75,7	78,8	80,7	81,3
≥85	71,5	69,3	71,2	74,5	76,6	77,3
Pressione						
<140/90	73,4	71,4	74,5	77,5	80,0	81,0
140-159/90-99	75,0	74,1	76,5	81,1	83,9	85,7
160-179/100-109	73,9	71,9	78,3	81,9	86,6	89,4
≥180/110	74,9	72,7	79,1	83,1	84,0	89,5
Totale	71,3	69,9	73,0	76,6	79,4	80,5

[^]Malattia cardio e cerebrovascolare, diabete, scompenso cardiaco, malattia renale cronica, BPCO, asma e osteoartrosi

Indicatore utilizzato:

Proporzione di pazienti aderenti 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 in base al numero di patologie concomitanti [**denominatori**].

Key message

- Il **consumo dei farmaci per ipertensione e scompenso cardiaco** appare stabile negli ultimi sette anni, attestandosi a 378,9 DDD/1000 abitanti die. Questa tendenza si conferma per tutte le categorie terapeutiche a maggiore impiego, ad eccezione dei beta-bloccanti che hanno mostrato un aumento del consumo (+1,8%) e della spesa (+2,8%), probabilmente imputabile ad un maggiore trattamento nei pazienti con scompenso cardiaco. In particolare, il bisoprololo è il farmaco più usato e in costante aumento dal 2014 (CAGR: +6,7%), aumento probabilmente attribuibile alla maggiore tollerabilità del principio attivo e alla possibile somministrazione monodose, che tende a favorire la compliance dei soggetti.
- Si osserva un **aumento nella variabilità regionale** in termini di consumo. Nel 2020 la differenza tra il valore maggiore e quello minore, osservato nelle singole Regioni, è risultata

pari a 213 DDD/1000 abitanti die, in aumento del 6% rispetto al 2019 (201 DDD/1000 abitanti die) e del 31,1% rispetto al 2014 (162,5 DDD/1000 abitanti die). Tale variabilità si osserva anche nel pattern prescrittivo e non può essere spiegata da differenze geografiche nella prevalenza di ipertensione e scompenso che, seppure sensibilmente diversa, non appare significativa.

- La variabilità regionale si conferma, seppure in misura ridotta, anche per aspetti relativi all'**appropriatezza prescrittiva**. In particolare, dall'analisi dei dati della Tessera Sanitaria si osserva una proporzione di soggetti con bassa aderenza al trattamento pari al 16,9% nel Nord e al 19,4% nel Sud e Isole. Pertanto, si potrebbe ipotizzare un diverso atteggiamento prescrittivo nel Nord Italia, in cui il medico tende a posticipare la prescrizione farmacologica solo dopo un'attenta valutazione degli effetti collegati a programmi di modifica dello stile di vita. Questo non solo spiegherebbe la diversa prevalenza d'uso (Nord 24,7% vs Sud e Isole 27,9%), ma anche la diversa aderenza dimostrata dai pazienti.
- Il dato relativo alle DDD per utilizzatore (media nazionale 506,1) conferma la tendenza da parte dei medici italiani a utilizzare combinazioni di diversi farmaci per il raggiungimento del target terapeutico. Poiché i farmaci antipertensivi agiscono attraverso l'inibizione di diversi meccanismi fisiopatologici associati allo sviluppo di alti valori pressori, la **strategia combinata** è risultata associata ad una maggiore efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari e permette, inoltre, di ridurre il dosaggio dei singoli principi attivi, con conseguente riduzione di potenziali eventi avversi.
- Tutti gli indicatori confermano una riduzione del consumo, dell'esposizione e dell'aderenza che comincia a partire dalla fascia di età 75-84 anni per poi consolidarsi negli ultra-ottantacinquenni. Tuttavia, in questa fascia di età diverse linee guida suggeriscono come un trattamento antipertensivo risulti utile soltanto in caso di ipertensione di grado II+ (PAS \geq 160 mmHg). Queste raccomandazioni, inoltre, non considerano gli **anziani fragili**, generalmente sottoposti a politerapia e più sensibili al rischio di reazioni avverse da farmaci. Considerando infine, che questi farmaci vengono utilizzati per un ampio range di malattie (ad esempio angina pectoris, fibrillazione atriale, insufficienza renale), un'eventuale strategia di deprescribing dovrebbe essere attentamente valutata ed accompagnata da un intenso monitoraggio dei valori pressori.
- I dati della Medicina Generale indicano nella coorte di pazienti con diagnosi di ipertensione una **prevalenza d'uso** pari al 77,7%, circa l'1,9% in meno rispetto al dato del 2019. Contestualmente, si osserva un aumento della prevalenza d'uso nei soggetti ipertesi affetti da diabete mellito, malattia renale cronica o con precedenti malattie cardiovascolari, nonché un aumento dell'aderenza associata al numero di malattie concomitanti e ai valori pressori. Questi dati confermano l'attenzione da parte del MMG in particolare verso i pazienti più fragili e un approccio terapeutico associato allo stato di salute del paziente.

Bibliografia di riferimento

Haeusler KG, Huttner HB, Kuramatsu JB. Comment on 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2019; 40(25):2092.

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; 16(1):65-72.

Morganti A, Nardin C, Pauletto P, Trimarco B. La gestione del paziente iperteso nella pratica clinica. *AboutOpen* 2017; 3(1):24-2.

NICE guideline [NG136]. Hypertension in adults: diagnosis and management. Disponibile all'indirizzo <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/>

Rea F, Corrao G, Merlino L. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension* 2018; 72(4):846-53.

Shani M, Lustman A, Vinker S. Adherence to oral antihypertensive medications, are all medications equal? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019; 21(2):243-8.

Tocci G, Ferrucci A, Pontremoli R et al. Blood pressure levels and control in Italy: comprehensive analysis of clinical data from 2000-2005 and 2005-2011 hypertension surveys. *J Hum Hypertens* 2015; 29:696-701.

Torlasco C, Faini A, Makil E. Nation-wide hypertension screening in Italy: data from May Measurements Month 2017-Europe. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21(Suppl D):D66-D70.

Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37(42):3232-45.

Vandenberghe D, Albrecht J. The financial burden of non-communicable diseases in the European Union: a systematic review. *Eur J Public Health* 2019; ckz073.

Vidal-Petiot E, Elbez Y, Lüscher TF. The 2018 ESC-ESH guidelines for the Management of arterial hypertension leave clinicians facing a dilemma in half of the patients. *Eur Heart J* 2018; 39(45):4040-1.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:e127-e248.

Williams B, Mancia G, Spiering W et al., on behalf of ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep 1; 39(33):3021-104.

3.2.2. Farmaci ipolipemizzanti

Inquadramento epidemiologico

Le dislipidemie rappresentano un importante fattore di rischio modificabile per le patologie cardiovascolari e, in particolare, per le malattie coronariche, l'ictus cerebrale, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale. È noto da tempo che i farmaci ipolipemizzanti abbiano un rapporto costo-efficacia favorevole nel trattamento delle dislipidemie con benefici sia in prevenzione primaria, che in quella secondaria. In Italia i farmaci ipolipemizzanti, ad eccezione dei nuovi anticorpi monoclonali, vengono prescritti dai MMG in conformità alla Nota 13, che ne limita la rimborsabilità per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Questa Nota, recentemente modificata in base all'aggiornamento delle linee guida dell'ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society), regola e definisce i criteri per l'ammissione dei pazienti alla rimborsabilità terapeutica, associando alla stratificazione del rischio cardiovascolare (a 10 anni per i pazienti senza evidenza di malattia), il relativo target terapeutico e predisponendo, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento. Il trattamento di prima linea è generalmente rappresentato dalle statine, mentre l'associazione ezetimibe/statine è considerata una seconda scelta.

In base al punteggio assegnato i pazienti sono considerati:

- a rischio medio (raccomandata una correzione dello stile di vita per un periodo di almeno 6 mesi);
- a rischio moderato;
- a rischio alto;
- a rischio molto alto.

La Nota n. 13 stabilisce inoltre, che il trattamento con farmaci ipolipemizzanti sia rimborsabile dal SSN fino agli 80 anni in quanto, oltre tale età, non esistono evidenze sufficienti a sostegno di un reale beneficio.

Per quanto concerne il trattamento delle dislipidemie familiari, che rientrano nella categoria ad alto rischio, il trattamento con ezetimibe in monoterapia è rimborsato nei pazienti intolleranti alle statine. Per alcune di queste dislipidemie, come trattamento di seconda linea possono anche essere utilizzati i fibrati in associazione con i PUFA N3. In alcune condizioni, è possibile prescrivere resine sequestranti degli acidi biliari in terza linea di trattamento.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il consumo dei farmaci ipolipemizzanti ha mostrato un aumento del 30,6% nel corso degli anni, passando da un valore di 79 DDD/1000 abitanti die nel 2014 a uno di 103,2 nel 2020 (CAGR +4,6%). Il costo medio DDD ha registrato invece, una riduzione del 31,6% passando da 0,57 euro nel 2014 a 0,39 nel 2020 (Figura 3.2.2a). Il valore di spesa pro capite per questi farmaci è stato pari a 14,92 euro, in aumento del 7,6% rispetto all'anno precedente, sebbene il valore del CAGR, calcolato per gli ultimi 7 anni, mostri una riduzione dell'1,7% (Tabella 3.2.2a). Le statine non associate ad altre molecole rappresentano la categoria terapeutica per la quale si è osservato il dato di spesa pro capite più alto (8,05 euro), in aumento dell'1,5% rispetto all'anno precedente, e un costo medio DDD inferiore rispetto al valore calcolato per l'intera classe dei farmaci ipolipemizzanti (0,27 euro). L'andamento dei valori

di spesa e consumo per questo sottogruppo negli ultimi sette anni mostra una riduzione annua della spesa pari al 4,5%, a fronte di un aumento del consumo del 3,2%. L'ezetimibe in associazione rappresenta, invece, la seconda categoria a maggiore spesa, registrando un valore di 1,98 euro, in aumento del 30,6% rispetto all'anno precedente. Per questa classe, un aumento altrettanto importante è stato osservato in termini di consumo (+35,9%), attestandosi su un valore di 8,2 DDD/1000 abitanti die. Particolarmente interessante è la riduzione del costo medio per giornata di terapia di ezetimibe, sia da solo che in associazione, probabilmente attribuibile alle scadenze brevettuali avvenute negli ultimi due anni.

L'andamento dei valori di spesa, dunque, risulta essere complessivamente coerente con le indicazioni di rimborsabilità della Nota 13. Gli inibitori della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MPT), che ricomprendono il principio attivo lomitapide, autorizzato come terapia adiuvante nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), sono la categoria che ha presentato il maggiore costo medio DDD (863,34 euro), sebbene in riduzione del 17,6% rispetto all'anno precedente. Particolarmente interessante, è invece l'aumento di spesa e consumi della triplice associazione amlodipina/atorvastatina/perindopril, che è in entrambi casi superiore al 100%, sebbene di modesta entità in termini assoluti (0,01 euro e 0,1 DDD/1000 abitanti die). L'atorvastatina è il principio attivo a maggiore spesa pro capite (4,50 euro), in aumento del 4,5% rispetto al 2019, che tuttavia ha presentato il minore costo medio DDD, pari a 0,24 euro. Il valore di consumo è risultato essere pari a 50,4 DDD/1000 abitanti die, in aumento del 3,8% rispetto all'anno precedente. Gli anticorpi monoclonali evolocumab e alirocumab, che si legano alla proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), hanno presentato i valori più elevati di costo medio DDD, rispettivamente pari a 13,12 e 8,91 euro. La Regione che nel 2020 ha registrato il valore più alto in termini di consumo è la Campania, con 120,9 DDD/1000 abitanti die, mentre la Valle d'Aosta ha registrato il valore più basso, pari a 66,3 DDD (Tabella 3.2.2b). In generale, il dato di consumo delle Regioni del Centro risulta allineato con il valore nazionale, essendo rispettivamente pari a 103,3 e 103,2 DDD/1000 abitanti die. Il Nord ha mostrato un minor consumo di dosi (96,2 DDD/1000 abitanti die), mentre il Sud uno maggiore (113,4 DDD). Una certa variabilità regionale (CV 13,7%) viene evidenziata dall'analisi per quantità e costo medio per DDD per giornata di terapia (Figura 3.2.2b). Marche, Friuli Venezia Giulia ed Emilia Romagna, infatti, sono le Regioni che hanno consumato maggiori quantità e a costo più basso; Sicilia e Sardegna invece, hanno registrato un costo medio DDD in linea con il valore nazionale, ma un consumo maggiore. Abruzzo, Molise e Liguria sono le Regioni che hanno consumato minori quantità di farmaco, ma a maggior costo per giornata di terapia, mentre Valle d'Aosta, Piemonte e Umbria hanno registrato un costo medio DDD allineato al valore nazionale, ma un consumo inferiore. Campania, Puglia, Calabria e Lazio sono le Regioni che consumano le quantità maggiori e con un costo più alto.

Nel 2020 i farmaci a brevetto scaduto hanno rappresentato l'88% della spesa e il 97,6% delle dosi, con un costo medio DDD di 0,36 euro (Tabella 3.2.2c). La percentuale di utilizzo dei farmaci equivalenti è stata pari al 40,3%, in aumento del 7,6% rispetto all'anno precedente. L'utilizzo degli ex originator è risultato tuttavia ancora elevato, con valori di spesa pari al 65,7% e di consumo pari al 59,7%.

Analizzando infine, la variabilità regionale del consumo di farmaci ipolipemizzanti stratificando per categoria terapeutica (Figura 3.2.2c) è evidente come le statine, non associate ad altre molecole, abbiano rappresentato la categoria a maggiore variabilità, mostrando un

range compreso tra un valore minimo di 51,9 e uno massimo di 91,8 DDD/1000 abitanti die, con un valore mediano pari 78,5 DDD. Le altre categorie hanno mostrato invece una minore variabilità di consumo.

Figura 3.2.2a. Farmaci ipolipemizzanti, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

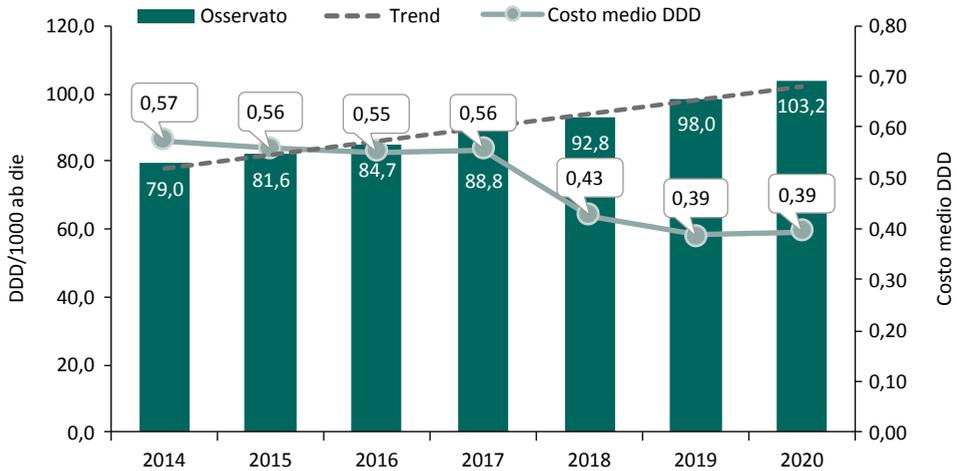


Tabella 3.2.2a. Farmaci ipolipemizzanti, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Statine da sole	8,05	1,5	-4,5	82,1	2,7	3,2	0,27	-1,5
Ezetimibe in associazione	1,98	30,6	-4,7	8,2	35,9	15,2	0,66	-4,1
Omega 3	1,93	1,0	-0,8	4,6	1,5	4,1	1,15	-0,8
Ezetimibe	1,40	13,9	7,7	5,2	15,7	24,4	0,74	-1,8
Inibitori PCSK9	1,04	35,2	-	0,3	54,8	-	10,81	-12,9
Fibrati	0,40	2,2	1,2	2,8	1,8	1,7	0,38	0,1
Inibitore della MTP	0,12	-6,5	-	0,0	13,2	-	863,34	-17,6
Amlodipina/atorvastatina/ perindopril	0,01	2149,5	-	0,1	2137,4	-	0,43	0,3
Statine in associazione	0,00	3686,0	-	0,0	4174,3	-	0,23	-11,7
Acido acetilsalicilico/ atorvastatina/ramipril	0,00	-83,3	-	0,0	-83,3	-	0,57	0,0
Farmaci ipolipemizzanti	14,92	7,6	-1,7	103,2	5,4	4,6	0,39	1,8
atorvastatina	4,50	4,5	6,6	50,4	3,8	7,3	0,24	0,4
omega 3	1,93	1,0	-0,8	4,6	1,5	4,1	1,15	-0,8
simvastatina	1,53	-3,4	-3,1	13,0	-3,9	-3,1	0,32	0,2
ezetimibe	1,40	13,9	7,7	5,2	15,7	24,4	0,74	-1,8
rosuvastatina	1,35	6,8	-18,9	14,1	7,6	0,1	0,26	-1,0
ezetimibe/simvastatina	1,19	5,0	-12,4	4,9	5,1	5,8	0,66	-0,4
ezetimibe/rosuvastatina	0,78	107,6	-	3,3	142,6	-	0,65	-14,7
evolocumab	0,57	31,5	-	0,1	53,2	-	13,12	-14,4
alirocumab	0,47	39,9	-	0,1	56,1	-	8,91	-10,6
fenofibrato	0,37	2,5	1,9	2,6	2,2	2,4	0,38	0,0

Tabella 3.2.2b. Farmaci ipolipemizzanti, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	66,2	67,8	69,7	72,7	76,3	80,8	84,4	4,5
Valle d'Aosta	57,6	58,7	57,4	60,5	63,1	64,4	66,3	3,0
Lombardia	72,7	76,2	79,5	83,7	87,7	90,8	94,7	4,3
PA Bolzano	59,1	63,4	67,1	70,7	75,1	79,9	84,2	5,3
PA Trento	65,1	67,2	70,2	74,6	79,2	83,7	88,9	6,3
Veneto	78,5	80,7	84,1	88,0	91,9	96,8	101,4	4,8
Friuli VG	81,5	83,5	86,3	90,7	94,4	99,8	110,7	11,0
Liguria	67,8	70,0	71,6	74,5	78,2	83,2	87,6	5,2
Emilia R.	82,4	86,3	91,2	96,1	99,3	103,8	107,6	3,7
Toscana	71,9	74,4	77,7	81,6	84,5	88,7	94,3	6,3
Umbria	72,4	75,2	78,7	83,2	88,6	93,8	100,2	6,8
Marche	89,1	92,2	96,3	100,4	104,1	109,6	115,8	5,6
Lazio	89,4	87,8	89,1	92,9	96,8	102,6	106,5	3,8
Abruzzo	71,2	74,9	78,3	82,6	87,4	92,3	98,8	7,1
Molise	67,7	68,1	68,7	73,0	76,2	80,9	87,4	8,0
Campania	84,5	89,3	93,5	98,9	105,1	113,1	120,9	6,9
Puglia	85,9	89,4	93,0	96,6	99,4	105,8	112,1	6,0
Basilicata	74,9	78,2	81,7	87,3	92,5	98,6	104,2	5,7
Calabria	84,8	86,3	87,8	91,4	95,1	101,4	107,5	6,0
Sicilia	83,2	86,2	90,0	94,5	98,9	106,5	113,0	6,1
Sardegna	96,9	100,6	101,5	104,6	107,4	111,6	119,2	6,7
Italia	79,0	81,6	84,7	88,8	92,8	98,0	103,2	5,4
Nord	73,9	76,7	79,9	83,9	87,7	91,8	96,2	4,8
Centro	82,4	83,1	85,6	89,5	93,2	98,4	103,3	5,0
Sud e Isole	84,1	87,6	90,9	95,3	99,7	106,5	113,4	6,4

Tabella 3.2.2c. Prescrizione di farmaci ipolipemizzanti a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	13,13	88,0	6,0	100,8	97,6	5,2	0,36
Equivalenti	4,50	34,3	9,9	40,6	40,3	7,6	0,30
Ex originator	8,63	65,7	4,0	60,1	59,7	3,5	0,39
Coperti da brevetto	1,80	12,0	20,9	2,5	2,4	16,5	1,97
Ipolipemizzanti	14,92	100,0	7,6	103,2	100,0	5,4	0,39

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.2.2b. Farmaci ipolipemizzanti, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

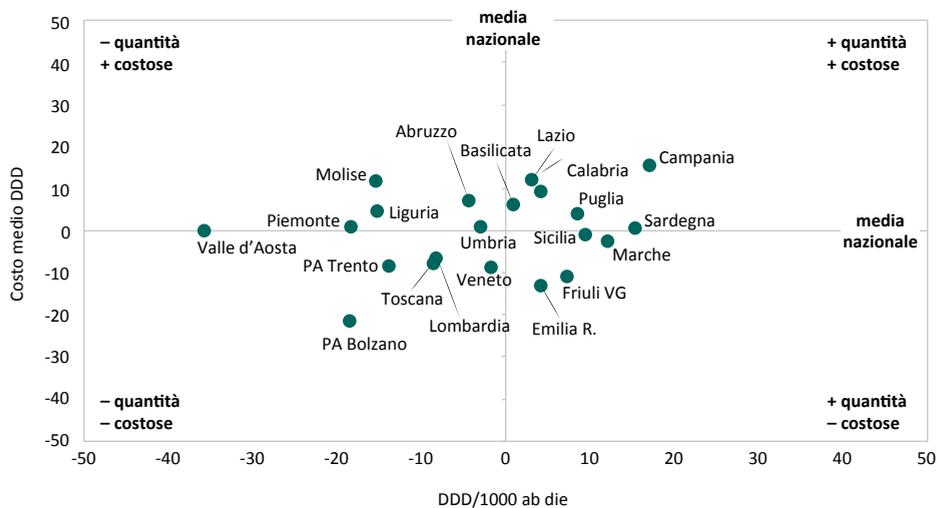
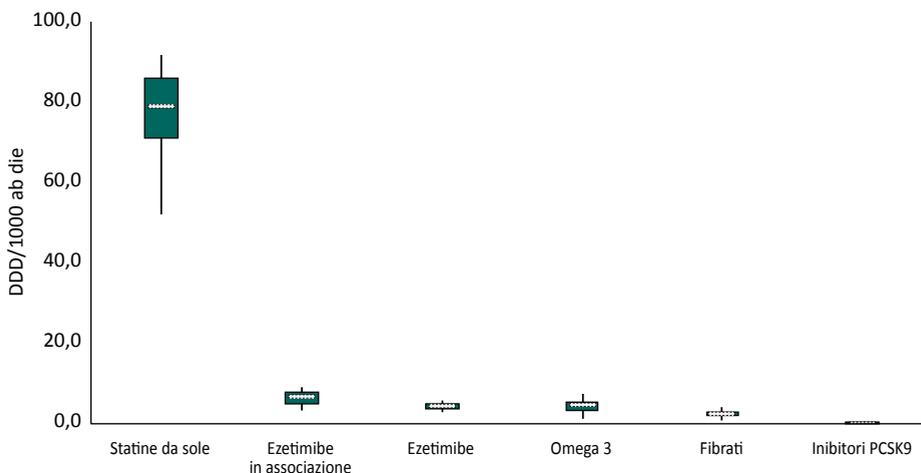


Figura 3.2.2c. Farmaci ipolipemizzanti, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione e aderenza nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione ai farmaci ipolipemizzanti nella popolazione generale, nonché l'aderenza e la persistenza al trattamento.

L'esposizione mostra una tendenziale crescita a partire dalla fascia di età 45-54 anni, raggiungendo un valore massimo sia di prevalenza d'uso che di consumo (espresso come DDD/1000 abitanti die), nella fascia di età 75-84, per poi diminuire negli ultra-ottantacinquenni (Figura 3.2.2d). Analizzando l'esposizione per genere, appare evidente come gli uomini siano stati maggiormente esposti rispetto alle donne, indipendentemente dall'età considerata. La prevalenza d'uso, inoltre, tende ad essere maggiore nelle Regioni del Sud (14%), rispetto a quelle del Centro (12,8%) e del Nord (11,3%) (Tabella 3.2.2d).

Dalle analisi relative alla durata della terapia è risultato che metà degli utilizzatori è stato trattato per un periodo di almeno otto mesi (DDD mediana 240), sebbene al Sud si siano registrati valori ancora più bassi (DDD mediana 224). Circa la metà degli utilizzatori osservati ha un'età di 70 anni. La prevalenza d'uso degli ipolipemizzanti nella popolazione è del 12,5% e, in media, ciascun utilizzatore riceve circa 6 prescrizioni l'anno ed è trattato per 290 giorni (circa 10 mesi); inoltre il 9,4% degli utilizzatori ha ricevuto una sola prescrizione.

Adeguati livelli di aderenza e persistenza alla terapia con ipolipemizzanti sono associati a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti in prevenzione primaria e secondaria. Quindi per raggiungere il beneficio atteso, oltre alla scelta del trattamento più appropriato, è fondamentale che il paziente assuma in modo continuativo i farmaci. La mancata aderenza al trattamento ipolipemizzante, infatti, comporta ricadute negative sia in termini di salute pubblica (aumento del numero di eventi potenzialmente prevenibili) che di costi sanitari (costo di una terapia non efficace o costo legato a possibili effetti indesiderati che richiedono ulteriori trattamenti). Tuttavia, numerosi studi indicano che l'aderenza al trattamento con statine sia limitata. Per questo motivo è stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'aderenza e la persistenza dei trattamenti cronici con ipolipemizzanti, focalizzando l'attenzione sui nuovi utilizzatori, di almeno 45 anni, e considerando un follow-up di un anno.

La popolazione in studio ha ricompreso un totale di 232.349 nuovi utilizzatori, con un'età mediana di 67 anni (IQR 58-75), e una maggiore proporzione di donne rispetto agli uomini (52,9% vs 47,1%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento è stata rispettivamente pari al 41,9% e al 16% (Tabella 3.2.2e). Come nel caso degli antipertensivi, la bassa aderenza tende ad aumentare con l'età, registrando il valore più alto nei soggetti ultra-ottantacinquenni (19,1%) e nelle donne (18%) rispetto agli uomini (13,9%). Gli utilizzatori residenti nel Nord Italia e con età compresa tra i 45 e i 54 anni sono quelli che hanno presentato un maggiore valore percentuale di alta aderenza, pari al 45,9%.

Analizzando la persistenza ai farmaci ipolipemizzanti (Tabella 3.2.2f), meno della metà dei nuovi utilizzatori è risultata essere persistente al trattamento (47,2%), con un andamento simile al valore nazionale nelle Regioni del Centro (47,2%), un valore maggiore nelle Regioni del Nord (49,4%) e uno minore in quelle del Sud (45,1%). Gli uomini hanno registrato percentuali di persistenza più elevate (51,3%) rispetto a quelle delle donne (43,6%).

Confrontando i dati di persistenza tra il 2019 e il 2020 è possibile evidenziare una sostanziale sovrapposibilità tra le due curve (Figura 3.2.2e).

Figura 3.2.2d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci ipolipemizzanti in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

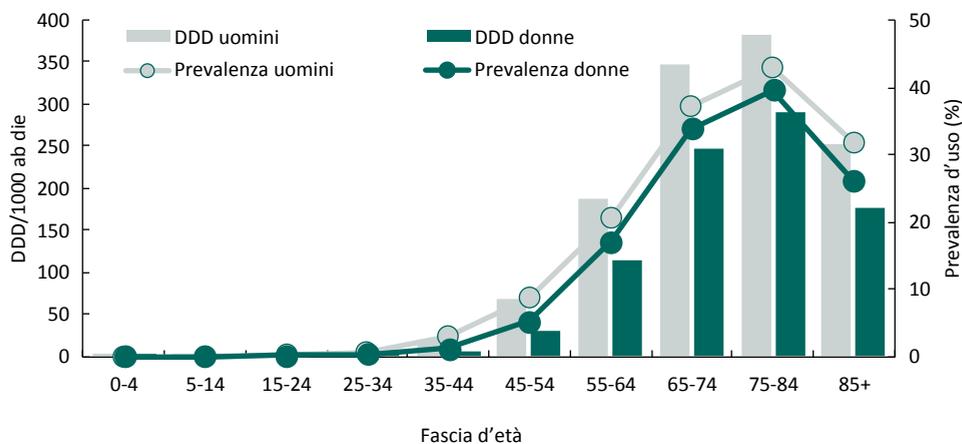


Tabella 3.2.2d. Esposizione e durata di terapia di farmaci ipolipemizzanti per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	11,1	1,13	71	5,6	274,4	224,0	8,6
Valle d'Aosta	8,2	1,18	71	5,5	284,6	224,0	9,8
Lombardia	11,1	1,14	71	5,2	307,0	240,0	9,6
PA Bolzano	8,2	1,15	72	5,0	336,7	261,0	9,4
PA Trento	10,3	1,12	71	5,8	303,9	240,0	7,4
Veneto	11,4	1,15	71	5,3	319,0	261,0	7,9
Friuli VG	11,7	1,12	72	6,0	336,8	261,0	6,8
Liguria	11,7	1,07	72	5,9	291,4	240,0	10,6
Emilia R.	12,4	1,04	71	5,6	280,4	224,0	9,2
Toscana	12,0	1,07	72	6,1	291,1	232,0	10,1
Umbria	12,6	1,06	71	7,9	288,0	240,0	7,3
Marche	13,9	1,04	71	6,0	284,6	232,0	8,4
Lazio	13,0	1,00	70	6,3	289,6	240,0	9,7
Abruzzo	12,5	1,04	70	6,8	288,2	230,0	8,9
Molise	12,3	1,03	70	6,3	260,1	224,0	8,8
Campania	14,2	0,99	68	6,7	279,9	224,0	10,3
Puglia	14,5	0,98	69	6,1	261,8	224,0	10,6
Basilicata	13,3	0,99	69	7,9	284,2	239,0	8,1
Calabria	13,5	1,00	69	6,6	271,5	224,0	11,5
Sicilia	14,0	0,97	69	6,5	280,8	240,0	9,9
Sardegna	13,8	0,91	70	7,3	319,9	246,0	6,7
Italia	12,5	1,04	70	6,1	290,0	240,0	9,4
Nord	11,3	1,11	71	5,5	300,2	240,0	9,0
Centro	12,8	1,03	71	6,3	289,3	240,0	9,5
Sud e Isole	14,0	0,98	69	6,6	279,2	224,0	9,9

Tabella 3.2.2e. Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci ipolipemizzanti nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione rispetto all'anno precedente

	Totale N=232.349		Nord N=93.152		Centro N=46.999		Sud N=92.198	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
Bassa aderenza*†								
45-54 anni	15,7	-3	12,9	-4	16,3	2	17,7	-4
55-64 anni	15,1	-2	13,1	2	15,2	-2	16,9	-5
65-74 anni	16,1	-3	14,1	-3	16,2	-2	18,0	-4
75-84 anni	16,8	-3	15,0	-4	17,7	3	18,8	-6
≥ 85 anni	19,1	1	17,3	3	19,1	1	21,1	0
Donne	18,0	-2	16,1	0	18,4	-1	19,6	-5
Uomini	13,9	-3	11,9	-4	14,1	1	15,8	-5
Totale	16,0	-3	14,0	-2	16,4	0	17,9	-5
Alta aderenza (%)*†								
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	41,7	4	45,9	7	40,8	-2	38,6	4
55-64 anni	42,2	2	45,1	1	42,8	2	39,4	3
65-74 anni	41,8	4	44,7	5	41,8	2	38,8	3
75-84 anni	41,9	3	43,9	2	42,0	3	39,2	5
≥ 85 anni	41,6	2	44,4	3	42,2	-1	38,1	4
Donne	37,2	4	39,5	4	37,0	2	35,0	6
Uomini	47,2	2	50,2	3	47,7	1	43,8	2
Totale	41,9	3	44,8	3	42,0	1	39,0	4

*L'aderenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) $< 40\%$ del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica $\geq 80\%$ del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2019-31/12/2019, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2019

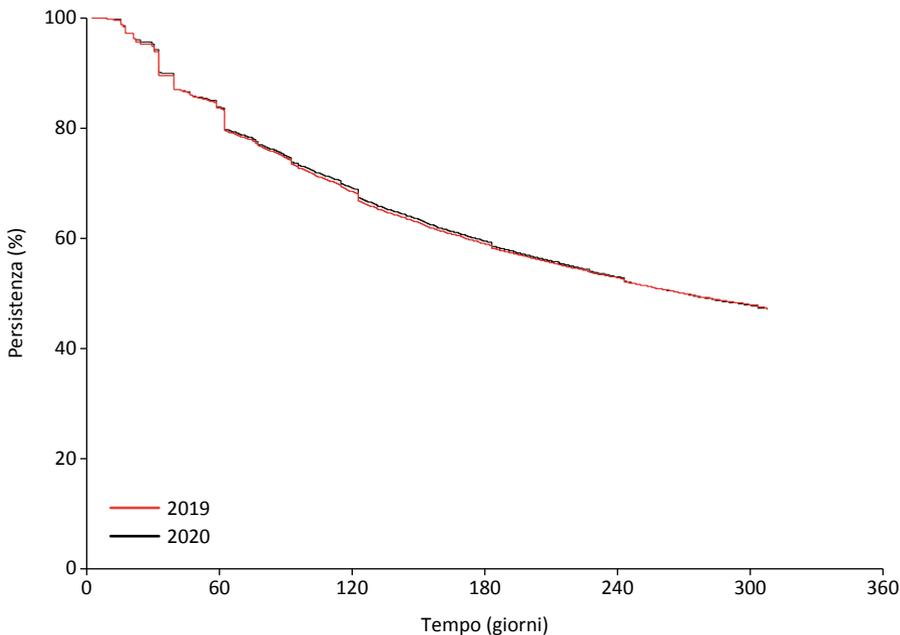
†Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata

Tempo mediano (IQR) di follow-up: 322 (257-345)

Tabella 3.2.2f. Persistenza a un anno al trattamento con farmaci ipolipemizzanti nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione rispetto all'anno precedente

Persistenza a 12 mesi	Totale N=232.349		Nord N=93.152		Centro N=46.999		Sud N=92.198	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	46,5	1	49,7	2	46,4	-3	44,0	2
55-64 anni	48,7	1	51,2	0	48,6	-2	46,5	3
65-74 anni	48,0	0	50,1	1	48,2	1	45,9	0
75-84 anni	45,6	-1	47,1	-1	45,5	0	43,7	-1
≥ 85 anni	42,7	-1	45,8	2	43,0	-2	39,1	-3
Donne	43,6	1	45,1	1	43,3	-1	42,3	2
Uomini	51,3	0	53,9	0	51,6	-1	48,4	0
Totale	47,2	0	49,4	1	47,2	-1	45,1	1

Nota: la persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici)

Figura 3.2.2e Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci ipolipemizzanti nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per anno (2019-2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Nota: un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici). Per questo motivo, non possono osservarsi interruzioni negli ultimi 60 giorni dalla fine del follow-up (365 giorni)

Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale

I dati relativi all'epidemiologia e ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da una rete di MMG – “validati” secondo una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati e distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale – che fa confluire verso Health Search-IQVIA Health LPD tutte le informazioni relative a: diagnosi di patologia, informazioni demografiche, prescrizione farmaceutica nonché prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità.

Le analisi si sono focalizzate sulla prevalenza e incidenza di dislipidemia nei pazienti in carico agli 800 MMG del network HS. La popolazione affetta da tale condizione è stata valutata anche in termini di distribuzione in base alle caratteristiche cliniche di maggiore impatto (pressione arteriosa, abitudine al fumo, BMI e livelli di colesterolo). Infine, è stata valutata la prevalenza d'uso dei farmaci, considerando le categorie terapeutiche di maggiore utilizzo e la percentuale di pazienti aderenti a tali trattamenti.

L'incidenza di diagnosi di dislipidemia nella popolazione assistibile dai MMG del network HS è risultata pari al 10‰, in riduzione del 26,9% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.2.2g). Tra questi, il 9,2‰ è risultato affetto da ipercolesterolemia poligenica e l'1,1‰ da iperlipidemie associate a insufficienza renale cronica moderata o grave. Analizzando l'incidenza di tale condizione su base geografica, è possibile notare un valore maggiore di pazienti incidenti al Centro (11,4‰), rispetto al Sud e Isole (10,6‰) e al Nord (8,9‰), sebbene siano proprio le Regioni del Centro Italia ad aver mostrato la maggiore riduzione rispetto al 2019 (-43,9%). L'analisi per genere mostra valori più alti per le donne (11,3‰), rispetto agli uomini (8,7‰), mentre stratificando per età si registrano nuovi casi soprattutto nella fascia 65-74 anni, sebbene in riduzione rispetto all'anno precedente di circa il 20%.

La prevalenza risulta pari al 18,8%, in aumento dell'1,6% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.2.2h), con un valore del 19,7% per le donne e del 17,9% per gli uomini. I maggiori casi prevalenti si riscontrano per i soggetti ultra-ottantacinquenni con ipercolesterolemia poligenica (38%). L'analisi delle caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da dislipidemia evidenzia come la maggior parte di questi (più dell'83%) siano caratterizzati da livelli di colesterolo LDL inferiori a 160 mg/dl. Inoltre, si osserva come i pazienti con dislipidemia in trattamento ipolipemizzante siano caratterizzati da valori di colesterolo LDL più bassi rispetto a quelli non in terapia (Tabella 3.2.2i).

Nel 2020 la prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti nei soggetti affetti da dislipidemia (Tabella 3.2.2l) è stata pari al 47,5%, in riduzione dell'1,1% rispetto all'anno precedente e con valori maggiori al Sud (51,4%), rispetto al Centro (47,3%) e al Nord (44,1%). La stratificazione per età evidenzia una maggiore prevalenza d'uso nei soggetti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni (65,2%) e un valore più basso negli ultra-ottantacinquenni (53,2%). Analizzando la prevalenza d'uso in funzione delle diverse categorie di dislipidemia, emerge come i pazienti affetti da iperlipidemia con insufficienza renale cronica da moderata a grave siano caratterizzati dalla stima più elevata (57,3%), mentre solo il 33,5% dei pazienti affetti da altre dislipidemie, che includono disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipidemie da farmaci, sono caratterizzati da almeno una prescrizione di un farmaco ipolipemizzante nell'anno.

Analizzando la prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti (Tabella 3.2.2m) si osserva come le statine rappresentino la categoria a maggiore prevalenza d'uso (39,9%), indipendentemente dal tipo di dislipidemia considerata. Il valore massimo si riscontra per i pazienti affetti

da ipercolesterolemia poligenica (40,3%), da quelli affetti da dislipidemia familiare (42,6%), dai pazienti con iperlipidemie associate a insufficienza renale cronica da moderata a grave (48%), e infine dai pazienti affetti da altre dislipidemie (16,4%). Per quest'ultima categoria è possibile osservare una percentuale di prevalenza d'uso pari al 10,4% sia per i fibrati che per gli omega 3.

Tra i soggetti affetti da dislipidemia e in terapia farmacologica, il 39,9% è risultato essere aderente al trattamento ipolipemizzante (Tabella 3.2.2n), con una percentuale maggiore al Centro (40,7%) rispetto al Nord (40,1%) e al Sud e Isole (39,4%). Inoltre, questa è risultata più elevata per gli uomini (45,3%) rispetto alle donne (35,4%). Stratificando per classi d'età si nota come l'aderenza al trattamento aumenti all'aumentare dell'età, raggiungendo il valore percentuale massimo nei soggetti di età compresa tra i 66 e i 74 anni (41,3%), per poi diminuire negli ultraottantenni (36,6%). La percentuale di pazienti aderenti tende ad aumentare con il numero di patologie concomitanti, passando dal 37,6% in caso di una singola patologia, al 55,9% in quelli con più di 4 patologie. L'aderenza al trattamento è risultata essere particolarmente elevata per l'associazione amlodipina/atorvastatina/perindopril e per l'ezetimibe non associata ad altre molecole. Particolarmente rilevante è l'aumento nella percentuale di pazienti aderenti all'aumentare del livello di rischio cardiovascolare, nonché nei trattati in prevenzione secondaria, rispetto alla primaria. Infine, il 38,7% dei pazienti ultraottantenni è risultato in trattamento con statine in prevenzione primaria (Tabella 3.2.2o), percentuale che si attesta al 35,2% per soggetti ultraottantenni non diabetici.

Tabella 3.2.2g. Incidenza di dislipidemia e delle sue diverse forme nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Incidenza (‰)					
	Dislipidemia	Δ % 20-19	Iper- colesterolemia poligenica	Dislipidemia familiare	Iperlipidemie con IRC* moderata/grave	Altre dislipidemie**
Analisi geografica						
Nord	8,9	-23,4	8,3	0,4	1,0	0,2
Centro	11,4	-43,9	10,6	0,5	1,4	0,4
Sud e Isole	10,6	-21,0	9,5	0,7	1,2	0,4
Analisi per genere						
Uomini	8,7	-29,9	7,9	0,4	1,1	0,4
Donne	11,3	-24,2	10,5	0,6	1,1	0,2
Analisi per età						
≤45	2,7	-28,8	2,2	0,3	0,2	0,2
46-65	15,0	-22,8	13,8	0,8	1,4	0,5
66-74	23,9	-21,4	22,5	0,8	3,2	0,7
75-84	18,0	-18,2	17,3	0,4	3,5	0,3
≥85	8,4	-21,9	7,9	0,2	2,3	0,3
Totale	10,0	-26,9	9,2	0,5	1,1	0,3

*Insufficienza renale cronica

**Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

Indicatori utilizzati:

Incidenza di dislipidemia: numero di pazienti con una "prima" diagnosi di dislipidemia registrata nel corso dell'anno [numeratore], sul totale della popolazione ed a rischio (priva della malattia) all'inizio del periodo [denominatore]

Incidenza delle diverse forme di dislipidemia: numero di pazienti con una "prima" diagnosi di ipercolesterolemia poligenica o dislipidemia familiare o con iperlipidemie e IRC moderata e grave o altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) [numeratore], sul totale della popolazione ed a rischio (priva della malattia) all'inizio del periodo [denominatori]

Tabella 3.2.2h. Prevalenza di dislipidemia e delle sue diverse forme nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza (%)					
	Dislipidemia	Δ % 20-19	Iper- colesterolemia poligenica	Dislipidemia familiare	Iperlipidemie con IRC* moderata/grave	Altre dislipidemie**
Analisi geografica						
Nord	18,5	1,1	17,0	1,3	3,5	0,3
Centro	18,3	2,2	16,7	1,4	3,3	0,4
Sud e Isole	19,5	2,1	17,4	2,0	3,9	0,5
Analisi per genere						
Uomini	17,9	1,7	16,1	1,5	3,6	0,6
Donne	19,7	1,5	18,1	1,7	3,6	0,2
Analisi per età						
≤45	3,7	5,4	3,0	0,6	0,3	0,2
46-65	21,4	6,1	19,2	2,2	2,7	0,5
66-74	39,0	4,4	36,1	2,9	8,3	0,7
75-84	40,3	3,5	38,0	2,3	11,6	0,5
≥85	32,9	3,7	31,3	1,5	11,7	0,5
Totale	18,8	1,6	17,1	1,6	3,6	0,4

*Insufficienza renale cronica

**Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

Indicatori utilizzati:

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 con iperlipidemie e IRC moderata e grave o altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore]

Tabella 3.2.2i. Distribuzione dei valori di colesterolo LDL, pressione arteriosa, fumo, BMI tra i pazienti con dislipidemia sia in trattamento farmacologico sia senza trattamento farmacologico

	Distribuzione (%)		
	Dislipidemia	In trattamento ipolipemizzante	Senza trattamento ipolipemizzante
Colesterolo LDL[^]			
<100 mg/dl	34,6	47,5	10,7
100-129 mg/dl	27,4	27,0	28,3
130-159 mg/dl	21,6	13,8	36,2
160-189 mg/dl	11,7	7,6	19,4
≥190 mg/dl	4,6	4,2	5,5
Pressione arteriosa[^]			
<140/90 mmHg	63,3	62,9	63,8
140-159/90-99 mmHg	27,8	28,2	27,4
160-179/100-109 mmHg	7,4	7,4	7,3
≥180/110 mmHg	1,5	1,5	1,5
Fumo[^]			
Sì	26,6	25,2	28,4
No	73,4	74,8	71,6
BMI[^]			
Sottopeso	0,9	0,7	1,2
Normopeso	29,7	25,8	35,2
Sovrappeso	41,0	42,4	39,0
Obesità	28,4	31,1	24,6

BMI: Body Mass Index

[^]Le percentuali sono calcolate escludendo i pazienti con dati mancanti

Indicatori utilizzati:

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]

Tabella 3.2.21. Prevalenza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con dislipidemia (generale e nelle sue diverse forme) e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza d'uso (%)					
	Dislipidemia	Δ % 20-19	Iper- colesterolemia poligenica	Dislipidemia familiare	Iperlipidemie con IRC* moderata/grave	Altre dislipidemie**
Analisi geografica						
Nord	44,1	-1,1	44,0	51,8	53,0	27,7
Centro	47,3	-2,1	47,0	56,4	57,7	34,1
Sud e Isole	51,4	-0,8	51,4	58,5	61,7	37,7
Analisi per genere						
Uomini	46,2	-2,2	46,5	52,0	58,0	31,9
Donne	48,7	0,0	48,2	59,0	56,6	37,9
Analisi per età						
≤45	14,3	2,1	12,9	24,5	17,3	15,2
46-65	37,3	0,3	36,4	51,8	44,3	29,1
66-74	58,6	1,0	58,1	71,5	62,7	47,4
75-84	65,2	0,3	65,0	75,1	68,5	52,5
≥85	53,2	-1,1	53,1	61,6	56,0	46,4
Totale	47,5	-1,1	47,4	55,7	57,3	33,5

*IRC: insufficienza renale cronica

**Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con dislipidemia e con le diverse forme: numero di pazienti in trattamento con farmaci ipolipemizzanti [numeratore] sul totale dei pazienti con diagnosi dislipidemia e con diagnosi di ipercolesterolemia poligenica o dislipidemia familiare o con iperlipidemie e IRC moderata e grave o altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) [denominatori]

Tabella 3.2.2m. Prevalenza d'uso (%) di farmaci ipolipemizzanti in pazienti con dislipidemia e nelle sue diverse forme e per categoria terapeutica

Analisi per categoria terapeutica	Prevalenza d'uso (%)				
	Dislipidemia	Ipercolesterolemia poligenica	Dislipidemia familiare	Iperlipidemie nei pazienti con IRC* moderata o grave	Altre dislipidemie**
amlodipina/atorvastatina/perindopril	-	-	-	-	-
ezetimibe	2,9	2,8	4,6	3,5	1,1
ezetimibe in ass	4,4	4,2	7,1	5,8	2,0
fibrati	2,3	2,1	4,6	2,6	10,4
inibitore della MTP	-	-	-	-	-
inibitori PCSK9	-	-	0,1	-	-
omega 3	3,3	2,9	7,4	4,6	10,4
statine da sole	39,9	40,3	42,6	48,0	16,4
statine in ass.	-	-	-	-	-

Alcune stime di prevalenza d'uso possono risentire della tipologia di dispensazione e di una prescrivibilità esclusivamente di tipo specialistico

*IRC: insufficienza renale cronica

**Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

Indicatori utilizzati:

Prevalenza d'uso di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con dislipidemia e con le diverse forme: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [**numeratore**] sul totale dei pazienti con diagnosi di dislipidemia e con diagnosi di ipercolesterolemia poligenica o dislipidemia familiare o con iperlipidemie e IRC moderata e grave o altre dislipidemie (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) [**denominatori**]

Tabella 3.2.2n. Proporzione di pazienti aderenti al trattamento con farmaci ipolipemizzanti tra i pazienti con dislipidemia e in base al numero di patologie concomitanti[^]: analisi stratificata per genere, classi d'età, area geografica categoria terapeutica, rischio cardiovascolare, tipo di prevenzione e abitudine al fumo

	Aderenza terapeutica (%)					
	Dislipidemia	1 patologia	2 patologie	3 patologie	4 patologie	4+ patologie
Analisi geografica						
Nord	40,1	39,1	45,1	51,0	56,6	58,9
Centro	40,7	37,8	45,4	50,7	57,2	61,1
Sud e Isole	39,4	36,1	40,5	47,6	50,1	53,5
Analisi per genere						
Uomini	45,3	43,8	51,0	57,0	61,5	60,3
Donne	35,4	33,2	37,3	42,8	45,6	51,8
Analisi per età						
<45	29,4	33,1	37,6	62,5	71,4	0,0
46-65	39,2	39,9	46,9	54,0	60,1	60,9
66-74	41,3	38,3	44,7	50,6	58,2	61,5
75-84	41,0	36,0	41,7	48,4	52,1	55,2
≥85	36,6	32,7	34,6	42,0	40,6	47,8
Analisi per categoria terapeutica						
acido acetilsalicilico/atorvastatina/ramipril	-	-	-	-	-	-
amlodipina/atorvastatina/perindopril	74,5	83,3	66,7	80,0	80,0	100,0
ezetimibe	71,1	69,8	73,3	75,2	80,6	78,3
ezetimibe in associazione	63,4	62,1	66,7	67,3	74,8	67,1
fibrati	38,9	36,3	41,4	48,4	55,6	53,3
inibitore della MTP	-	-	-	-	-	-
inibitori PCSK9	58,7	62,5	33,3	66,7	77,8	57,1
omega 3	65,5	63,8	69,0	73,9	76,7	73,4
statine da sole	38,7	36,3	41,7	48,6	52,2	56,0
statine in associazione	15,8	33,3	33,3	-	-	-
Rischio cardiovascolare*						
Medio	33,4	34,5	26,8	35,9	33,3	-
Moderato	33,7	35,4	34,2	47,6	-	-
Alto	39,9	40,7	39,9	38,9	42,7	44,0
Molto alto	54,4	50,7	54,5	56,5	55,9	56,7
Tipo prevenzione						
In prevenzione primaria	34,3	35,0	36,5	39,6	-	40,5
In prevenzione secondaria	57,3	54,8	58,5	59,3	-	58,4
Fumo						
Sì	42,1	40,2	44,6	52,6	58,3	54,8
No	43,3	40,3	46,3	53,1	56,1	54,4
Totale	39,9	37,6	43,1	49,3	53,2	55,9

[^]Ipertensione arteriosa, malattia cardio e cerebrovascolare, diabete, scompenso cardiaco, malattia renale cronica, BPCO, asma e osteoartriosi

*Secondo Nota 13 AIFA

Indicatori utilizzati:

Proporzione di pazienti aderenti al trattamento con farmaci ipolipemizzanti: numero di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore/molecola >290/anno) al trattamento con farmaci ipolipemizzanti [**numeratori**], sul totale dei pazienti affetti dislipidemia ed in trattamento con farmaci ipolipemizzanti e suddivisi per il numero di patologie concomitanti [**denominatori**]

Tabella 3.2.2o. Proporzione di pazienti (totali e non diabetici) che utilizzano statine in prevenzione primaria tra la popolazione con età ≥80 anni

	Prevalenza d'uso popolazione totale (%)	Non diabetici
Analisi geografica		
Nord	36,2	32,9
Centro	38,3	35,1
Sud e Isole	41,8	38,0
Analisi per genere		
Uomini	34,1	30,0
Donne	42,5	39,3
Analisi per età		
80-84	55,4	52,4
85-90	49,8	47,1
90+	36,0	33,5
Totale	38,7	35,2

Indicatori utilizzati:

Proporzione di soggetti che utilizzano statine in prevenzione primaria tra la popolazione con età ≥80 anni: numero di pazienti in trattamento con statine per la prevenzione primaria e con età ≥80 anni [numeratore] sul totale della popolazione assistibile con età ≥80 anni [denominatore]

Proporzione di soggetti non diabetici che utilizzano statine in prevenzione primaria tra la popolazione con età ≥80 anni: numero di pazienti non diabetici in trattamento con statine per la prevenzione primaria e con età ≥80 anni [numeratore] sul totale della popolazione assistibile con età ≥80 anni [denominatore]

Key message

- Per i farmaci ipolipemizzanti si osserva come nel corso degli anni ci sia stato un **costante aumento del consumo** (CAGR +4,6%) che nel 2020 si attesta a 103,2 DDD/1000 abitanti die. Contestualmente, il costo medio per giornata di terapia appare in diminuzione, in particolare per la significativa riduzione osservata nel 2017, da attribuirsi, con buona probabilità, alla scadenza brevettuale della rosuvastatina.
- Continua il **trend di aumento degli inibitori del PCSK9**, sia in termini di spesa che di consumo. Tali farmaci autorizzati dall'EMA nel corso del 2015 hanno mostrato, in pazienti con ipercolesterolemia familiare resistenti alla terapia convenzionale, un alto profilo di efficacia associato ad un buon profilo di sicurezza. Inoltre, alcuni studi recenti confermano la loro efficacia anche nei pazienti a rischio cardiovascolare alto-molto alto e/o in prevenzione secondaria. I risultati di recenti studi epidemiologici stimano in oltre 100.000 individui la dimensione della popolazione eleggibile al trattamento con PCSK9 a conferma delle necessità di proseguire l'attività di controllo dell'appropriatezza prescrittiva attraverso i registri AIFA.
- La proporzione di soggetti con alta aderenza risulta significativamente più bassa rispetto a quanto osservato per i farmaci dell'ipertensione e scompenso, sebbene anche per questa categoria terapeutica si confermi un **estrema variabilità regionale**, con il Nord che mostra un profilo di aderenza superiore rispetto alle Regioni del Centro e del Sud e Isole. Questo dato appare ancora più significativo alla luce del maggiore consumo di tali farmaci osservato proprio nel Sud e nelle Isole che indica una maggiore popolazione esposta.

- I dati della Medicina Generale indicano un uso più aderente in relazione all'aumento del rischio cardiovascolare globale e significativamente più alto nei soggetti in prevenzione secondaria rispetto alla primaria, in accordo con le più recenti linee guida. Tuttavia, è da osservare come in prevenzione secondaria oltre il 40% dei pazienti trattati con ipolipemizzanti abbia un'aderenza subottimale a conferma della necessità di perseguire le attività di **miglioramento dell'appropriatezza**.
- Sia il consumo che l'esposizione raggiungono un picco nella fascia di età 75-84 anni e successivamente si riducono negli ultra-ottantacinquenni, come già osservato nei farmaci per l'ipertensione e lo scompenso. Tuttavia, per questa categoria terapeutica non si verifica la stessa riduzione del profilo di aderenza mostrata negli antipertensivi. Diverse metanalisi suggeriscono anche per **pazienti molto anziani** un effetto benefico degli ipolipemizzanti in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. Tuttavia, per questa fascia di età la loro efficacia in prevenzione primaria non è ancora dimostrata, nonostante i dati della Medicina Generale ne confermino un ampio utilizzo sia negli ultra-ottantacinquenni che negli ultranovantenni.

Bibliografia di riferimento

Arca M, Ansell D, Averna M et al. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: insights from Italian general practice. *Atherosclerosis* 2018; 271:120-7.

Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy* 2005; 25(8):1035-43.

Byrne P, Cullinan J, Smith A et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *BMJ Open* 2019; 9(4):e023085.

Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 316(19):2008-24.

Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancia G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010; 32(2):300-10.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G 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; 32(14):1769-818.

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; 9(7):e102146.

Gazzetta Ufficiale, n. 156 (Determina n. 617/2014, dell'8-7-2014). Modifica alla Nota n. 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013.

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; 21(9):1109-16.

Martin-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R. Systematic review of the effect of adherence to statin treatment on critical cardiovascular events and mortality in primary prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018; 23(3):200-15.

Rannanheimo PK, Tiittanen P, Hartikainen J. Impact of statin adherence on cardiovascular morbidity and all-cause mortality in the primary prevention of cardiovascular disease: a population-based cohort study in Finland. *Value Health* 2015; 18(6):896-905.

Sessa M, Rafaniello C, Scavone C et al. Preventable statin adverse reactions and therapy discontinuation. What can we learn from the spontaneous reporting system? *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17(5):457-65.

3.2.3 Sindrome coronarica acuta

Inquadramento epidemiologico

La sindrome coronarica acuta (SCA) comprende una serie di alterazioni cliniche, di parametri laboratoristici ed elettrocardiografici, accomunati da un'ostruzione (parziale o completa) a livello delle arterie coronariche con conseguente ischemia, che, se protratta per un periodo di tempo sufficientemente esteso, comporta infarto in seguito a necrosi delle cellule miocardiche. Le SCA si classificano in due macrocategorie definite su base elettrocardiografica: infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o infarto miocardico con assenza di sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), ulteriormente distinto in NSTEMI o angina instabile in base ai valori sierici di specifici marcatori.

Fra tutte le morti legate alle patologie cardiovascolari, circa 7 milioni sono legati alle cardiopatie ischemiche, di cui circa 1,8 milioni sono imputabili alle SCA e alle morti improvvise. In Italia il numero di soggetti colpiti da eventi coronarici in un anno supera i 135.000 casi e, di questi, circa 45.000 sono fatali.

Da un punto di vista epidemiologico, l'incidenza di NSTEMI è rimasta sostanzialmente stabile nel corso degli ultimi anni, mentre sembrano essere diminuiti gli infarti con sopraslivellamento (STEMI). Inoltre, nella maggior parte dei Paesi europei si è osservata una diminuzione nel tasso di mortalità per le cardiopatie ischemiche, così come per l'infarto miocardico. Questa positiva tendenza è il frutto di un miglioramento nella prevenzione e nel trattamento della SCA, che potrebbe tuttavia tornare a crescere con l'invecchiamento della popolazione e con l'aumento di alcuni fattori di rischio. Difatti, è importante sottolineare che il paziente in grado di sopravvivere diventa un malato cronico, con notevoli ripercussioni sulla qualità della vita e sui costi economici e sociali.

Le malattie cardiovascolari, infatti, riconoscono un'eziologia multifattoriale, cioè sono associate a maggiori o minori fattori di rischio, a loro volta distinti in modificabili e non modificabili, quali età, sesso, familiarità, tabagismo, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, inattività fisica, alimentazione scorretta, sovrappeso/obesità, diabete ed altri. Come indicato in numerose linee guida, modificare e migliorare i comportamenti non salutari, così come trattare farmacologicamente e monitorare l'evoluzione delle patologie associate all'insorgenza di SCA, è di fondamentale importanza, non solo nella prevenzione primaria, ma anche e soprattutto in quella secondaria (caratterizzata da una serie di criticità) nonostante rappresenti un punto chiave nella gestione del paziente con SCA. È ben noto, in accordo con le più recenti linee guida, come un uso appropriato dei trattamenti farmacologici per la prevenzione secondaria e un alto livello di aderenza terapeutica siano aspetti chiave nella riduzione del rischio di recidive e di mortalità per tali eventi. Inoltre, tale approccio non deve essere perpetuato solo nei primi 6-12 mesi successivi all'evento acuto (periodo a maggior rischio di ri-evento), ma deve essere mantenuto nel tempo. Numerosi studi hanno messo in evidenza come il rischio di ulteriori eventi e di morte dopo il primo anno resti, seppur ridotto, ad un livello non trascurabile.

Ad oggi, numerosi studi mettono in evidenza come le misure farmacologiche per la prevenzione cardiovascolare risultino sostanzialmente ben implementate, sia nella fase iniziale che in quella successiva all'evento, fenomeno che sembrerebbe essere connesso con il miglioramento nella mortalità legata a SCA intraospedaliera o successiva a dimissione. Tuttavia, la gestione farmacologica di tali pazienti sembra essere associata ad una progressiva riduzione

in termini di aderenza terapeutica, nonché alla completa interruzione del trattamento in certi casi. Questo espone il paziente ad un elevato rischio di ulteriori eventi coronarici acuti o di morte e, più generalmente, può incidere fortemente sia sulla salute e sulla qualità di vita del paziente che sui costi sanitari legati all'aumento delle ospedalizzazioni.

Profili prescrittivi nella Medicina Generale

I dati relativi all'epidemiologia e ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da una rete di MMG – “validati” secondo una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati e distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale – che fa confluire verso Health Search-IQVIA Health tutte le informazioni relative a: diagnosi di patologia, informazioni demografiche, prescrizione farmaceutica nonché prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità.

Le analisi si sono focalizzate sulla prevalenza e incidenza di sindrome coronarica acuta (SCA) nella popolazione in carico agli 800 MMG del network HS. La popolazione affetta da tale condizione è stata valutata anche in termini di distribuzione in base alle caratteristiche cliniche di maggior impatto (pressione arteriosa, abitudine al fumo, BMI e livelli di colesterolo). Infine, è stata valutata la prevalenza d'uso dei farmaci, considerando le categorie terapeutiche di maggiore utilizzo e la percentuale di pazienti aderenti a tali trattamenti.

Nel 2020, l'incidenza di SCA (primo evento considerando l'intera storia clinica disponibile) nella popolazione assistibile dai MMG del network HS è risultata pari allo 0,8‰, con variazione pari al -28,4% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.2.3a.).

Analizzando l'incidenza di tale condizione su base geografica, non emergono differenze sostanziali, sebbene le Regioni del Centro mostrino un'incidenza leggermente superiore (1,0‰) rispetto a quelle del Nord (0,8‰) e del Sud e Isole (0,7‰). Rispetto al 2019 la variazione maggiore in termini di nuove diagnosi si osserva al Nord (-33,7%) e al Sud (-30,6%), meno impattato risulta essere il Centro (-10,5%); probabilmente queste variazioni sono dovute alla ridotta mobilità degli assistiti, causata dall'emergenza sanitaria che ha determinato un minor accesso alle strutture sanitarie adibite alla diagnosi.

Relativamente alla prevalenza di SCA, pari all'1,5%, questa non mostra particolari differenze tra le diverse aree geografiche selezionate. Diversamente, si evidenzia una minor prevalenza di malattia nelle donne (0,8%) rispetto agli uomini (2,3%), questi ultimi caratterizzati da una maggiore variazione nella stima di prevalenza rispetto al 2019 (-4,4%). Infine, la prevalenza di malattia aumenta all'aumentare dell'età, raggiungendo il valore massimo pari al 5,1% nei soggetti con almeno 85 anni.

La prevalenza d'uso dei farmaci (i.e., ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, antiaggreganti piastrinici e farmaci ipolipemizzanti) nei pazienti con sindrome coronarica acuta risulta pari all'88,6% (Tabella 3.2.3b); valore in leggera riduzione rispetto all'anno precedente (-0,3%). L'uso di tali farmaci tende ad essere maggiore al Sud e nelle Isole (89,0%), rispetto al Centro (88,6%) e al Nord (88,3%), mentre le donne (92,4%) ed i pazienti di età compresa tra i 75 e gli 84 anni (96,1%) mostrano le stime maggiori. Analizzando la prevalenza d'uso in funzione delle singole categorie terapeutiche selezionate, emerge come i farmaci ipolipemizzanti (Tabella 3.2.3c) siano caratterizzati dalla stima più elevata (+77,4%), seguiti dagli antiaggreganti piastrinici (72,7%) e dai beta-bloccanti (67,3%).

Dalla distribuzione dei pazienti con SCA in funzione delle caratteristiche cliniche prese in

esame (Tabella 3.2.3d), emerge come più del 77% di questi siano caratterizzati da valori di colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dl, mentre il 66,4% mostra valori pressori inferiori a 140/90 mmHg. Relativamente al dato sull'abitudine al fumo ed al BMI, più del 76% dei pazienti con SCA risultano non fumatori, mentre circa il 70% risulta essere in sovrappeso o obeso. Stratificando i pazienti in funzione della presenza o assenza di almeno un trattamento farmacologico prescritto nell'anno, emerge come i pazienti trattati siano complessivamente caratterizzati da valori più bassi di colesterolo LDL, rispetto ai pazienti non in trattamento. Distribuzioni percentuali maggiormente sovrapponibili si osservano invece stratificando tali gruppi in base ai valori pressori, nonché in base all'abitudine al fumo e BMI. È importante infine sottolineare come una quota rilevante di pazienti con SCA, sia in trattamento che non in trattamento con i farmaci selezionati, risultino caratterizzati da valori di colesterolo inferiori a 130 mg/dl.

Tra i pazienti affetti da SCA e in terapia farmacologica, la percentuale di aderenti è risultata pari al 91,4% (Tabella 3.2.3e). Questa diminuisce all'aumentare dei livelli di colesterolo LDL, registrando un valore massimo di 96,8% per la classe, con valori di colesterolo LDL <100 mg/dl all'88,0% per la classe 160-189 mg/dl e un valore minimo di 85,1% per i soggetti con livelli di colesterolo maggiori. La proporzione di pazienti aderenti al trattamento farmacologico cresce all'aumentare dei livelli di BMI, in particolare è pari al 69,4% dei soggetti sottopeso e raggiunge il 94,2% dei soggetti obesi. Non si osservano marcate differenze nella proporzione di pazienti al variare dei livelli pressori e dell'abitudine al fumo. Analizzando l'aderenza stratificata per classi farmacologiche si osserva come il 68,7% dei soggetti in trattamento con ipolipemizzanti sia aderente alla terapia, seguito dai pazienti trattati con antiaggreganti piastrinici (65,7%) e con ACE-inibitori (66,5%). Al contrario, la classe dei beta-bloccanti ha fatto registrare la percentuale di aderenza più bassa (11,9%).

Tabella 3.2.3a. Incidenza e prevalenza di sindrome coronarica acuta nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Incidenza (%)*	Δ % 20-19	Prevalenza (%)	Δ % 20-19
Analisi geografica				
Nord	0,8	-33,7	1,6	0,0
Centro	1,0	-10,5	1,6	0,0
Sud e Isole	0,7	-30,6	1,5	0,0
Analisi per genere				
Uomini	1,1	-27,7	2,3	-4,4
Donne	0,5	-26,9	0,8	0,0
Analisi per età				
≤45	0,1	12,5	0,1	0,0
46-65	0,8	-22,6	1,3	7,7
66-74	1,7	-18,4	3,6	5,6
75-84	2,0	-34,7	4,4	0,0
≥85	2,4	-11,7	5,1	2,0
Totale	0,8	-28,4	1,5	-6,7

*Primo evento considerando tutta la storia clinica del paziente

Indicatori utilizzati:

Incidenza di sindrome coronarica acuta: numero di pazienti con una “prima” diagnosi di sindrome coronarica acuta registrata nel corso dell’anno [numeratore], sul totale della popolazione assistibile ed a rischio (priva della malattia) all’inizio del periodo [denominatore]

Prevalenza di sindrome coronarica acuta: numero di pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore]

Tabella 3.2.3b. Prevalenza d'uso (%) di ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, antiaggreganti piastrinici e farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con sindrome coronarica acuta e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza d'uso (%)	Δ % 20-19
Analisi geografica		
Nord	88,3	0,5
Centro	88,6	-0,6
Sud e Isole	89,0	-1,1
Analisi per genere		
Uomini	87,3	-0,9
Donne	92,4	1,5
Analisi per età		
≤45	65,3	4,4
46-65	81,4	-2,1
66-74	89,0	-0,9
75-84	96,1	2,1
≥85	92,2	1,7
Totale	88,6	-0,3

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso dei farmaci per la sindrome coronarica acuta: numero di pazienti in trattamento con ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, antiaggreganti piastrinici e farmaci per la sindrome coronarica acuta [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta [denominatore]

Tabella 3.2.3c. Prevalenza d'uso (%) di ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, antiaggreganti piastrinici e farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con sindrome coronarica acuta: analisi per categoria terapeutica

Analisi per categoria terapeutica	Prevalenza d'uso (%)
ACE-inibitori	43,8
Sartani	25,3
Beta-bloccanti	67,3
Antiaggreganti piastrinici	72,7
Farmaci ipolipemizzanti	77,4

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso dei farmaci per la sindrome coronarica acuta: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta [denominatore]

Tabella 3.2.3d. Distribuzione dei valori di colesterolo LDL, pressione arteriosa, fumo, BMI tra i pazienti con sindrome coronarica acuta sia in trattamento farmacologico sia senza trattamento farmacologico

	Distribuzione (%)		
	Sindrome coronarica acuta	In trattamento*	Senza trattamento
Colesterolo LDL[^]			
<100 mg/dl	77,2	77,7	43,3
100-129 mg/dl	14,7	14,5	25,6
130-159 mg/dl	5,4	5,1	24,4
160-189 mg/dl	1,8	1,8	5,6
≥190 mg/dl	0,8	0,8	1,1
Pressione arteriosa[^]			
<140/90 mmHg	66,4	66,2	69,2
140-159/90-99 mmHg	25,1	25,2	21,6
160-179/100-109 mmHg	7,1	7,0	8,3
≥180/110 mmHg	1,5	1,5	1,0
Fumo[^]			
Sì	23,3	23,3	25,0
No	76,7	76,7	75,0
BMI[^]			
Sottopeso	0,9	0,9	0,6
Normopeso	26,9	26,7	31,4
Sovrappeso	42,6	42,3	50,3
Obesità	29,5	30,1	17,7

*Almeno una prescrizione tra ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, antiaggreganti piastrinici o farmaci ipolipemizzanti

[^]Le percentuali sono calcolate escludendo i pazienti con dati mancanti

Indicatore utilizzato:

Distribuzione dei valori di colesterolo LDL, pressione arteriosa, abitudine al fumo e BMI (valori registrati negli ultimi 12 mesi) [numeratore], tra i soggetti con sindrome coronarica acuta con almeno un valore registrato nell'anno, suddivisi tra coloro in trattamento farmacologico e coloro senza trattamento farmacologico [denominatore]

Tabella 3.2.3e. Proporzione di pazienti aderenti al trattamento con ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, antiaggreganti piastrinici e farmaci ipolipemizzanti tra i pazienti con sindrome coronarica acuta: analisi stratificata per livelli di colesterolo LDL, pressione arteriosa, abitudine al fumo, BMI e categoria terapeutica

	Aderenza (%)
Colesterolo LDL	
<100 mg/dl	96,8
100-129 mg/dl	93,7
130-159 mg/dl	92,6
160-189 mg/dl	88,0
≥190 mg/dl	85,1
Pressione arteriosa	
<140/90 mmHg	92,8
140-159/90-99 mmHg	94,3
160-179/100-109 mmHg	94,3
≥180/110 mmHg	95,1
Fumo	
Sì	92,3
No	94,0
BMI	
Sottopeso	69,4
Normopeso	90,8
Sovrappeso	94,7
Obesità	94,2
Analisi per classe terapeutica	
ACE-inibitori	66,5
Sartani	60,8
Beta-bloccanti	11,9
Antiaggreganti piastrinici	65,7
Farmaci ipolipemizzanti	68,7
Totale	91,4

Indicatore utilizzato:

Proporzione di pazienti con Sindrome Coronarica Acuta aderenti al trattamento con ACE-inibitori, Sartani, Beta-bloccanti, Antiaggreganti piastrinici e Farmaci ipolipemizzanti: numero di pazienti aderenti (unità posologica/utilizzatore >290/anno) al trattamento con ACE-inibitori, Sartani, Beta-bloccanti, Antiaggreganti piastrinici e Farmaci ipolipemizzanti per la Sindrome Coronarica Acuta [**numeratore**] sul totale dei soggetti con diagnosi di Sindrome Coronarica Acuta e in trattamento farmacologico [**denominatore**].

Key message

- La gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) nel lungo periodo mira a prevenire ulteriori eventi trombotici, ridurre il lavoro cardiaco e prevenire le complicanze. In questo senso la **terapia farmacologica** prevede l'uso di:
 - antiaggreganti piastrinici per un periodo non inferiore a 12 mesi dalla dimissione come strategie di prevenzione nella formazione di trombi;
 - ACE-inibitori-sartani che hanno mostrato un effetto protettivo nei soggetti post-SCA indipendentemente dal target pressorio;
 - beta-bloccanti che riducono la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la contrattilità, mitigando così il lavoro cardiaco e il fabbisogno di ossigeno.
- L'**ipercolesterolemia LDL** è un noto fattore di rischio associato allo sviluppo dell'aterosclerosi e delle sue complicanze, e la riduzione dei livelli di LDL gioca un ruolo chiave nel ridurre in modo significativo la ricorrenza degli eventi cardiovascolari in prevenzione secondaria. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano la somministrazione precoce di ipolipemizzanti nei pazienti con SCA, il loro mantenimento nel lungo termine e i valori target di colesterolo da raggiungere nel follow-up.
- I **dati della medicina generale** suggeriscono un uso prevalentemente appropriato di tali farmaci nella gestione del paziente con SCA. Quasi il 90% dei pazienti ha almeno una delle categorie terapeutiche sopraindicate; inoltre, sul totale dei soggetti in trattamento, oltre il 90% mostra un'alta aderenza ad almeno una di queste terapie. Da rilevare, tuttavia, che soltanto l'11% dei soggetti in trattamento con beta-bloccanti mostra un profilo ottimale di aderenza. Questo dato è supportato da una consolidata letteratura scientifica che conferma la difficoltà nella gestione degli eventi avversi associati a tali farmaci.

Bibliografia di riferimento

Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69(1):11-8.

Bueno H. Epidemiology of acute coronary syndromes. In: Camm J, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, eds. *ESC CardioMed*, 3rd edition. Oxford: Oxford University Press, 2018.

Cortés-Beringola A, Fitzsimons D, Pelliccia A. Planning secondary prevention: room for improvement. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(3_Suppl):22-8.

Di Martino M, Lallo A, Davoli M, Fusco D. Aderenza alla politerapia cronica nella prevenzione secondaria dell'infarto: limiti e prospettive. *Recenti Prog Med* 2019; 110(1):7-9.

El Hajj MS, Jaam MJ, Awaisu A. Effect of pharmacist care on medication adherence and cardiovascular outcomes among patients post-acute coronary syndrome: a systematic review. *Res Social Adm Pharm* 2018; 14(6):507-20.

Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; on behalf of the ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2):119-77.

Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(2):121-37.

Lewis SJ, Robinson JG, Fox KM, Grandy S, SHIELD Study Group. Underutilisation of cardiovascular medications among at-risk individuals. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5):604e610.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Linee guida 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. A cura del Comitato per la stesura delle linee guida della Società Europea di Ipertensione Arteriosa e della Società Europea di Cardiologia. *G Ital Cardiol* 2007; 8:389-479.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.; on behalf of the ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3):267-315.

Ronco R, Corrao G. Sindrome coronarica acuta: dati dal mondo reale in Lombardia. *G Ital Cardiol* 2019; 20(10 Suppl. 2):e8-e12.

Sanz G, Fuster V. Prevention: polypills for cardiovascular prevention: a step forward? *Nat Rev Cardiol* 2013; 10:683-84.

Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ* 2012; 344:e356.

3.3 Apparato gastrointestinale e metabolismo

I farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo rappresentano la terza categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2020, pari a 2.876,7milioni di euro e al 12,5% della spesa pubblica totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata pari a 48,23 euro, prevalentemente determinata dalla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (31,20 euro pro capite), in riduzione rispetto all'anno precedente (-5,1%). Al contrario, il contributo derivante dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche risulta di minore entità (17,04 euro pro capite), in crescita rispetto al 2019 del 9,3% (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 181,4 DDD/1000 abitanti die, mantenendo un trend pressoché stabile negli ultimi anni (-1,2%) (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, documenta un progressivo incremento dell'uso dei farmaci appartenenti a questa categoria al crescere dell'età per entrambi i generi, con un trend più marcato dai 45 anni. Parallelamente anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN presenta un andamento simile, fino a raggiungere il valore massimo di 120,8 euro nella fascia di età di soggetti con più di 75 anni e una spesa lievemente superiore per il genere maschile.

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata la spesa assoluta ha registrato una riduzione del 5,4% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.9). Tale andamento è stato determinato da una riduzione dei consumi (-2,2%) e da uno spostamento della prescrizione verso specialità a costo minore (effetto mix: -3,1%), mentre rimangono stabili i prezzi (-0,1%).

Gli inibitori di pompa protonica si collocano al primo posto in termini di spesa (11,45 euro pro capite) e di consumo (72,7 DDD 1000 abitanti die), registrando un incremento di utilizzo (+4,7%), un decremento della spesa (-4,9%) e un ricorso a specialità meno costose (effetto mix del -9,1%). Al secondo posto per spesa lorda pro capite si posiziona la vitamina D e analoghi (3,96 euro), sebbene abbia evidenziato un considerevole decremento del 24,6% nella spesa e del 21,3% nei consumi per effetto dell'introduzione della Nota AIFA 96. Per questa categoria di farmaci è stato anche osservato un maggiore ricorso a specialità meno costose (effetto mix -4,2%). Anche la categoria calcio in associazione con vitamina D e/o altri farmaci ha registrato un'importante riduzione sia nella spesa (-24,6%) sia nei consumi (-21,3%).

Anche nel 2020 si registra un ulteriore aumento della spesa e dei consumi per gli analoghi del recettore GLP-1 (rispettivamente +66,7% e +42,8%); gli ipoglicemizzanti orali in associazione fanno registrare una notevole crescita della spesa (+35,7%), in corrispondenza di una lieve contrazione dei consumi (-1,9%), di uno spostamento delle prescrizioni verso specialità più costose (effetto mix: +41,5%) e di un aumento del costo medio per giornata di terapia (+38,3%), probabilmente dovuto all'aumento delle prescrizioni delle associazioni fisse delle glifozine con gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV.

Il pantoprazolo e il colecalciferolo rappresentano le molecole a più alta spesa pro capite (rispettivamente 4,26 e 3,38 euro) e costituiscono, insieme, la principale voce di costo della spesa farmaceutica convenzionata dei farmaci per l'apparato gastrointestinale (24,5%) (Tabella 3.10). Queste due molecole si riconfermano anche ai primi posti, considerando i primi 30 principi attivi per spesa convenzionata (rispettivamente 253,8 e 201,4 milioni di euro) (Tabella 3.11).

La dulaglutide risulta nella lista dei primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa convenzionata rispetto all'anno precedente (+36,1%), con una variazione di consumo del +32,8%, seguita dall'acido ursodesossicolico e dalla mesalazina (Tabella 3.13).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stata registrata rispetto al 2019 una crescita della spesa pari al 9,0%, a fronte di un incremento dei consumi del 4,0% (Tabella 3.16), una riduzione dei prezzi dell'1,8%, mentre si spostano le prescrizioni verso specialità più costose (effetto mix: +5,5%). I più importanti incrementi nella spesa sono stati registrati per la categoria dei polivitaminici (+46,4%), per gli analoghi del recettore GLP-1 (+32,7%), e per i prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (+26,6%) che includono alcuni farmaci orfani indicati, ad esempio, nel trattamento della malattia di Gaucher e di Fabry. Gli enzimi, quali, ad esempio, alglucosidasi acida umana ricombinante, agalsidasi alfa, imiglucerasi, costituiscono da soli il 28,5% della spesa, nonostante un consumo medio molto basso, in considerazione del fatto che comprendono medicinali utilizzati nel trattamento di malattie rare e che hanno un alto costo medio per DDD (Tabella 3.16). L'insulina glargine è il principio attivo che si associa alla più alta spesa pro capite (1,56 euro), stabile rispetto all'anno precedente (-0,2%), rappresentando il 9,2% della spesa per i farmaci di questa categoria acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, con un incremento del consumo, rispetto all'anno precedente, del 2,2% (Tabella 3.17). Questo principio attivo è l'unico della categoria ricompreso tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie (Tabella 3.18).

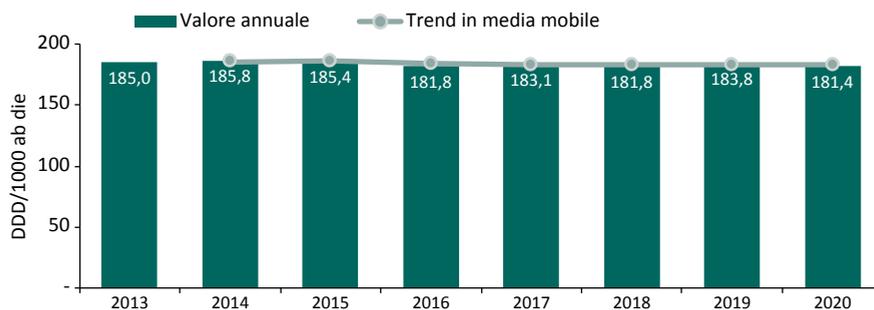
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto farmaci per l'ulcera peptica e MRGE e i farmaci per il trattamento del diabete mellito (Tabella 3.3.1 e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

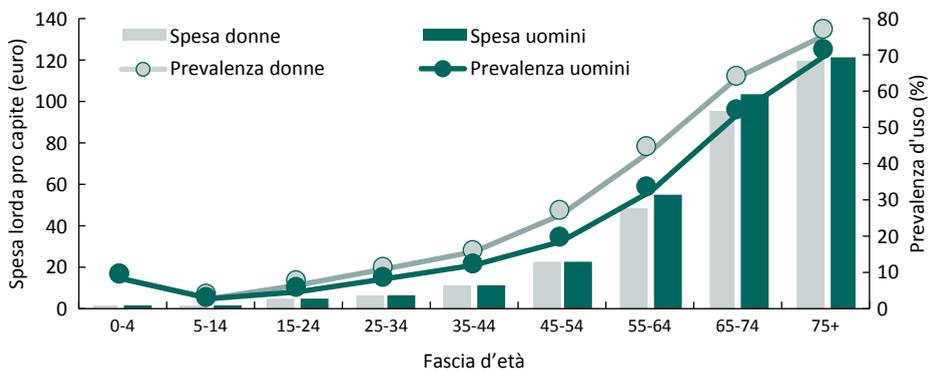
Apparato gastrointestinale e metabolismo

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	2.876,7	(12,5)
Δ % 2020-2019		-0,5
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	28,6	65,4
DDD/1000 ab die (% sul totale)	181,4	(15,6)
Δ % 2020-2019		-1,2
Range regionale DDD/1000 ab die:	122,2	233,7

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	1,2	1,2	1,2	5,3	5,1	5,2
5-14	1,7	1,7	1,7	4,5	4,5	4,5
15-24	4,6	4,5	4,6	12,5	13,3	12,9
25-34	6,8	6,9	6,9	21,2	23,1	22,2
35-44	11,3	10,7	11,0	40,7	40,7	40,7
45-54	23,2	21,7	22,5	88,9	86,7	87,8
55-64	54,3	48,4	51,2	213,0	195,5	203,9
65-74	103,7	94,5	98,8	434,1	401,9	417,1
75+	121,9	120,1	120,8	564,5	555,4	559,0

3.3.1 Antidiabetici

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia) e dovuta a un'alterata quantità o funzione dell'insulina. L'insulina è l'ormone, prodotto dal pancreas, che consente al glucosio l'ingresso nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte energetica. Quando questo meccanismo è alterato, il glucosio si accumula nel circolo sanguigno. Esistono due forme più diffuse di diabete, il diabete di tipo 1, detto anche insulino-dipendente o diabete giovanile, che riguarda circa il 10% dei casi di diabete, e il diabete mellito, forma di diabete più comune che interessa il 90% dei casi e che si sviluppa prevalentemente a partire dai 40 anni di età.

La sintomatologia di insorgenza della malattia dipende dal tipo di diabete. Nel caso del diabete tipo 1 di solito si assiste a un esordio acuto, spesso in relazione a un episodio febbrile, con sete (polidipsia), aumentata quantità di urine (poliuria), sensazione di stanchezza (astenia), perdita di peso, pelle secca, aumentata frequenza di infezioni. Nel diabete tipo 2, invece, la sintomatologia è più sfumata e solitamente non consente una diagnosi rapida, per cui spesso la glicemia è elevata ma senza i segni clinici del diabete tipo 1.

Il diabete è una delle malattie cronicodegenerative più diffuse nella popolazione ed è gravato da molteplici complicanze croniche che hanno un impatto significativo sulla durata e sulla qualità della vita delle persone che ne sono affette. Il numero di persone con diabete mellito è in continua crescita in tutto il mondo. In Italia, nel 2016, l'Istat stima in circa 3,2 milioni il numero di persone con diabete diagnosticato (il 90% di tipo 2), con una prevalenza di 5,3% (era del 3,8% nel 2000). La prevalenza della malattia è fortemente correlata con l'età: è oltre il 20% nelle persone con più di 75 anni e circa il 70% dei pazienti ha oltre 65 anni. Il costante aumento del numero di persone affette da diabete è principalmente legato all'invecchiamento della popolazione, a cui si aggiungono il miglioramento delle terapie e della sopravvivenza, l'anticipazione delle diagnosi (che porta in evidenza casi prima sconosciuti), l'aumento della sopravvivenza dei malati di diabete, e della prevalenza dei principali fattori di rischio per la malattia, quali il sovrappeso e l'inattività fisica.

Questa patologia è più diffusa nelle Regioni del Mezzogiorno dove il tasso di prevalenza standardizzato per età è pari al 5,8% contro il 4,0% del Nord. Anche per la mortalità il Mezzogiorno presenta livelli sensibilmente più elevati per entrambi i generi. È più frequente negli uomini rispetto alle donne. Pur essendo noto che sovrappeso e inattività fisica siano più frequenti al Sud, non è ancora chiaro invece se l'incidenza del diabete differisca tra queste popolazioni. Più in generale, a fronte di un'ampia documentazione sulla prevalenza di diabete tipo 2 in Italia, esistono pochi dati sull'incidenza, che è stimata tra 5 e 8 x 1.000 persone/anno. Le persone con diabete hanno un maggior rischio di morte rispetto alla popolazione generale, in particolare per malattie dell'apparato circolatorio. In Italia, in alcuni studi di coorte di pazienti con diabete di tipo 2 questo eccesso è stato stimato essere tra il 40 e il 70% superiore rispetto ai non diabetici. Il tasso di mortalità per diabete di fonte Istat, escludendo l'effetto dell'invecchiamento della popolazione, si è ridotto di circa il 20% dal 2003 al 2014, in tutte le classi di età, parallelamente alla riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari. La distribuzione geografica della mortalità per diabete segue quella della prevalenza, con un chiaro gradiente Nord-Sud.

La terapia della malattia diabetica ha come cardine l'attuazione di uno stile di vita adeguato. Per stile di vita si intendono le abitudini alimentari, l'attività fisica e l'astensione dal fumo. A

partire dal 2007, gli “Standard italiani per la cura del diabete mellito” sono definiti e periodicamente aggiornati congiuntamente dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) e dall’Associazione Medici Diabetologi (AMD). Ad oggi è pubblicata la versione del 2018, nella quale si ribadisce che scopo principale del trattamento farmacologico è ridurre la glicemia e l’emoglobina glicata, raggiungendo gli obiettivi terapeutici e minimizzando gli effetti collaterali. La metformina risulta essere il farmaco di prima scelta, da iniziare indipendentemente dal livello di emoglobina glicata, salvo controindicazioni e considerando l’ottima tollerabilità, il basso costo e i possibili effetti terapeutici ancillari. Nei pazienti che non raggiungono o non mantengono un adeguato controllo glicemico con la sola metformina, si rende necessaria l’aggiunta di un secondo farmaco. La scelta raccomandata è tra gliptine, gliflozine o GLP-1 agonisti, in base alle caratteristiche del singolo paziente e in modo da massimizzare i vantaggi terapeutici e minimizzare i rischi e gli effetti collaterali. Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, è raccomandabile l’uso di farmaci dei quali sia dimostrata l’efficacia nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari. In caso di franco scompenso glicometabolico è consigliabile l’aggiunta di insulina, anche transitoria; la terapia insulinica è sempre necessaria in caso di chetoacidosi o sindrome iperosmolare non chetotica. Qualora la terapia con due farmaci non sia sufficiente si dovrà aggiungere un terzo farmaco, sempre tenendo conto delle controindicazioni e delle precauzioni d’uso.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il consumo dei farmaci per il diabete si è mantenuto costante nel corso del periodo 2014-2020, passando da 61,8 a 64,6 DDD ogni mille abitanti die, con una variazione media annuale (CAGR) di circa l’1%. Al contrario, il costo per giornata di terapia è aumentato mediamente di circa il 5% ogni anno, ad indicare un utilizzo sempre maggiore di farmaci ad alto costo quali ad esempio gli analoghi del GLP-1, le gliptine e le gliflozine (Figura e Tabella 3.3.1a.). Nel 2020 la spesa pro capite è stata pari a 18,36 euro in aumento dell’8,7% rispetto all’anno precedente, mentre per il costo medio DDD si è osservato un valore di 0,78 euro, in aumento del 7,5% rispetto all’anno precedente. Le insuline fast acting, pur rappresentando ancora la categoria a maggior spesa, fanno rilevare una contrazione dell’1,6% rispetto al 2019, determinato principalmente dall’andamento dell’insulina lispro il cui costo medio si è ridotto del 4% (Tabella 3.3.1a).

Gli analoghi del GLP-1, da soli o in associazione con le insuline, presentano importanti aumenti di spesa (+40,4% e +32,7% rispettivamente) e di consumo (+25,7% e +34,7% rispettivamente). Analogamente, anche le gliflozine da sole o associate a metformina fanno osservare un aumento del consumo rispettivamente pari al 22,8% e al 21,0%, accompagnati da un altrettanto aumento della spesa (+24,9% e +21,6%). Nel 2020 l’ingresso sul mercato della nuova associazione ertugliflozin/metformina potrebbe aver contribuito a questi aumenti, sebbene il costo medio DDD delle gliflozine associate alla metformina sia rimasto stabile rispetto all’anno precedente (+0,2%). Per quanto riguarda i consumi, incrementi meno marcati sono presenti per le gliptine, +8,6% da sole e +3,2% in associazione.

In accordo con le linee guida correnti, la metformina, da sola o in associazione con altri farmaci, è il farmaco più usato per il trattamento del diabete (37,2% delle dosi) in leggera riduzione rispetto al 2019. Le sulfaniluree non associate, con un consumo pari a 7,8 DDD, sono la terza categoria a maggior utilizzo nella popolazione. Alla luce delle più recenti rac-

comandazioni delle società scientifiche, che non prevedono l'uso di sulfaniluree come farmaco di prima scelta in associazione a metformina, e delle caratteristiche della popolazione in esame (in gran parte anziani, spesso ultraottantenni, con pluripatologia e conseguente fragilità), l'impiego di sulfoniluree o repaglinide merita un'approfondita riflessione, in considerazione di un aumentato rischio di complicanze tra cui l'ipoglicemia.

La dulaglutide (analogo del GLP-1) con 1,91 euro (+40,3% rispetto al 2019) e tre insuline, glargine (1,80 euro), lispro (1,68 euro) e aspart (1,64 euro), sono le sostanze a maggior spesa nel 2020. Va sottolineato l'andamento dell'associazione tra insulina degludec e liraglutide che nel corso del 2020 ha registrato aumenti di spesa e di consumo superiori al 30%. Questo farmaco è anche quello con il costo per giornata di terapia più elevato (4,97 euro) mentre la metformina si attesta ad un valore minimo, pari a 0,19 euro. La rimborsabilità dell'associazione insulina degludec e liraglutide è limitata ai pazienti inadeguatamente controllati dalla precedente linea di terapia con insulina basale e altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina. Questa associazione non è stata studiata in pazienti *naïve* al trattamento, in associazione a regimi insulinici multi-iniettivi e in associazione ad inibitori SGLT-2; in tali casi non è pertanto riconosciuta la rimborsabilità.

In accordo con la prevalenza del diabete le Regioni del Sud hanno un consumo del 33% superiore a quello del Nord (76,7 vs 57,6 DDD) e del +19% rispetto alla media nazionale (64,6 DDD) (Tabella 3.3.1b). Una variabilità ancora più marcata si osserva tra le diverse Regioni, infatti nella PA di Bolzano si utilizzano meno della metà delle dosi (40,8 DDD) della Calabria (85,7 DDD). Sardegna (+5,3%) e Marche (+4,3%) sono le Regioni con l'incremento più elevato rispetto all'anno precedente; il Veneto è invece quella in cui il consumo si è ridotto in misura marcata (-1,8%). Nella maggior parte delle Regioni del Nord (Figura 3.3.1b) si consumano meno dosi e con un costo per giornata di terapia inferiore alla media nazionale. La Lombardia, tuttavia, presenta un consumo più basso rispetto alla media nazionale, ma un costo medio DDD decisamente maggiore. Per quanto riguarda le differenti categorie terapeutiche (Figura 3.3.1c.), la maggiore variabilità tra le Regioni è presente per la metformina, che presenta il range più ampio (13,2-32).

Oltre la metà delle dosi prescritte (53,9%) riguarda molecole con brevetto scaduto (Tabella 3.3.1c), anche se diminuisce del 5,1% il ricorso a farmaci equivalenti, mentre è in aumento del 3,9% il consumo dei farmaci coperti da brevetto. Il costo medio per giornata di terapia dei farmaci a brevetto scaduto è di 0,22 euro, che sale a 1,43 euro per quelli ancora coperti da brevetto.

Figura 3.3.1a. Antidiabetici, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

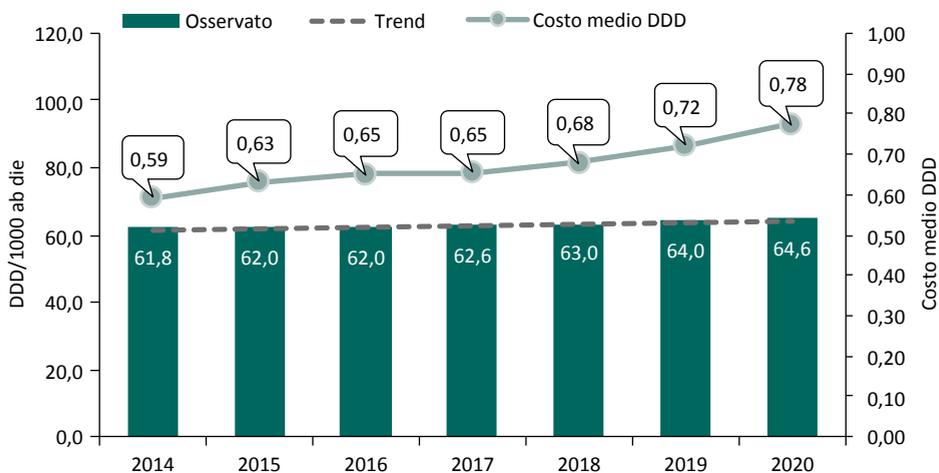


Tabella 3.3.1a. Antidiabetici, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Insuline fast acting	3,81	-1,6	-0,4	8,5	-0,3	0,4	1,23	-1,5
Analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	3,33	40,4	27,9	2,9	25,7	30,9	3,09	11,4
Insuline combinate (long/intermediate con fast)	2,95	-0,4	0,2	6,8	1,9	1,9	1,18	-2,5
Metformina da sola e in associazione	1,67	0,4	-0,3	24,0	-0,9	-0,7	0,19	1,0
Gliptine (inibitori della DPP-4) da sole	1,51	8,0	10,9	3,3	8,6	15,2	1,26	-0,7
Gliptine (inibitori della DPP-4) in associazione	1,36	6,7	3,7	3,2	3,2	8,2	1,15	3,1
Glifozine associate alla metformina	0,84	21,6	-	1,7	21,0	-	1,33	0,2
Insuline associate ad analoghi del GLP-1 (glucagon-like one)	0,82	32,7	-	0,5	34,7	-	4,86	-1,7
Glifozine (inibitori SGLT2) da sole	0,81	24,9	-	1,6	22,8	-	1,35	1,4
Sulfaniluree da sole	0,51	-3,1	-1,6	7,8	-8,1	-5,8	0,18	5,1
Pioglitazone da solo e in associazione	0,33	-15,4	-12,0	1,7	1,7	-4,1	0,52	-17,0
Repaglinide	0,27	-12,8	-10,5	1,9	-13,4	-11,3	0,38	0,4
Acarbosio	0,14	-7,8	-4,1	0,6	-6,3	-2,9	0,72	-1,9
Insuline intermedie acting	0,00	-11,7	-46,5	0,0	-7,0	-37,6	0,47	-5,4
Antidiabetici	18,36	8,7	5,5	64,6	0,9	0,7	0,78	7,5
dulaglutide	1,91	40,3	-	2,0	38,1	-	2,64	1,3
insulina glargine	1,80	0,6	-1,1	4,8	2,4	3,0	1,02	-2,1
insulina lispro	1,68	-4,0	-2,5	4,0	-0,6	-0,2	1,16	-3,7
insulina aspart	1,64	0,4	-1,9	3,3	-0,3	-1,8	1,35	0,4
metformina	1,58	2,0	2,7	22,8	0,5	1,9	0,19	1,2
insulina degludec	0,92	3,6	121,0	1,5	9,8	135,8	1,69	-5,9
insulina degludec/liraglutide	0,72	32,7	-	0,4	33,8	-	4,97	-1,1
linagliptin	0,70	10,4	39,8	1,5	10,9	44,4	1,31	-0,7
sitagliptin	0,61	10,4	3,1	1,3	10,5	7,2	1,27	-0,3
sitagliptin/metformina	0,61	2,7	0,4	1,5	2,7	4,9	1,11	-0,3

Tabella 3.3.1b. Antidiabetici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	59,5	59,4	59,2	59,6	59,1	60,0	60,7	1,1
Valle d'Aosta	60,2	60,3	56,9	58,9	59,6	59,2	59,9	1,2
Lombardia	55,5	56,4	56,1	56,3	56,3	56,9	58,1	2,2
PA Bolzano	43,0	42,8	40,5	40,7	40,5	41,2	40,8	-0,9
PA Trento	48,6	47,9	49,3	48,5	48,8	49,1	49,5	0,9
Veneto	52,2	52,5	52,1	52,3	53,2	55,2	54,2	-1,8
Friuli VG	57,2	56,1	57,2	58,2	58,8	58,5	60,1	2,8
Liguria	51,4	50,7	50,1	49,5	49,7	50,3	49,9	-0,7
Emilia R.	58,0	58,6	59,0	60,6	61,0	61,3	62,1	1,3
Toscana	58,1	57,6	56,5	56,7	57,2	56,4	55,9	-0,9
Umbria	57,4	57,2	57,4	57,8	58,3	59,3	61,0	2,8
Marche	50,3	52,9	54,6	55,2	55,9	57,0	59,4	4,3
Lazio	63,1	62,9	63,0	63,8	63,8	65,4	65,4	0,0
Abruzzo	63,8	63,7	63,3	64,3	65,2	65,3	67,8	3,8
Molise	64,4	63,3	63,3	64,6	65,4	66,3	68,2	2,9
Campania	68,3	69,1	70,1	71,0	71,9	74,8	74,4	-0,5
Puglia	73,4	73,0	74,0	74,6	75,2	75,5	76,8	1,8
Basilicata	69,9	70,1	71,5	74,3	74,5	75,0	77,1	2,7
Calabria	78,6	78,6	80,2	80,0	83,8	85,8	85,7	-0,2
Sicilia	78,8	78,0	77,8	77,6	77,8	80,6	80,9	0,4
Sardegna	66,9	66,0	64,8	66,5	67,3	66,9	70,5	5,3
Italia	61,8	62,0	62,0	62,6	63,0	64,0	64,6	0,9
Nord	55,5	55,8	55,7	56,1	56,3	57,1	57,6	1,0
Centro	59,4	59,4	59,4	59,9	60,3	60,9	61,2	0,5
Sud e Isole	72,4	72,3	72,7	73,3	74,2	75,9	76,7	1,0

Tabella 3.3.1c. Prescrizione di farmaci antidiabetici a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	2,81	15,3	1,8	34,8	53,9	-1,5	0,22
Equivalenti	0,92	32,8	-2,4	14,9	42,7	-5,1	0,17
Ex originator	1,89	67,2	3,9	19,9	57,3	1,4	0,26
Coperti da brevetto	15,55	84,7	10,1	29,8	46,1	3,9	1,43
Antidiabetici	18,36	100,0	8,7	64,6	100,0	0,9	0,78

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.3.1b. Antidiabetici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

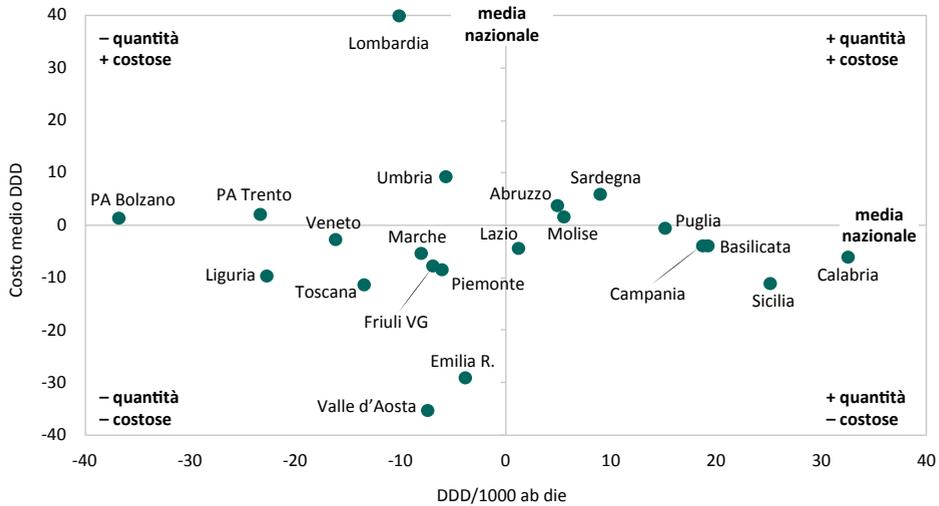
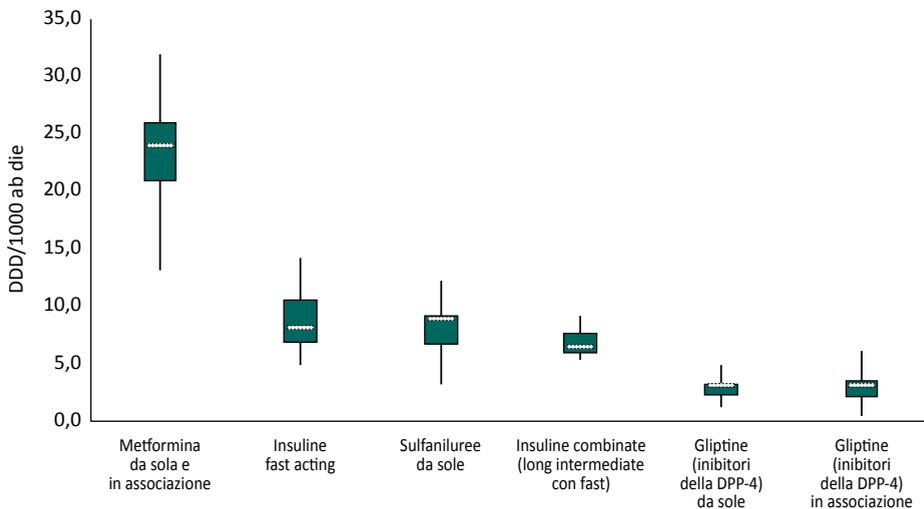


Figura 3.3.1c. Antidiabetici, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(La linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo).



Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria, è stato possibile descrivere l'andamento della prevalenza e del consumo per classe di età, genere e Regione e calcolare alcuni indicatori di intensità d'uso. Inoltre è stata stimata l'aderenza e la persistenza dei trattamenti cronici con farmaci per il diabete.

Dall'approfondimento nella popolazione emerge un crescente uso dei farmaci per il diabete all'aumentare dell'età, con valori di prevalenza (21,9%) e di consumo (217,3 DDD) più elevati negli uomini con età compresa tra 75 e 84 anni, in accordo con l'epidemiologia della condizione (Figura 3.3.1e). Tale differenza tra uomini e donne si riscontra in tutte le classi di età con un andamento più marcato dai 55 fino agli 84 anni, mentre nella classe maggiore di 85 anni tale differenza si riduce. In media il dato di prevalenza è pari al 6%, passando da un minimo del 5% al Nord a un massimo del 7,2% nelle Regioni del Sud (Tabella 3.3.1d). La Calabria con un valore dell'8% è la Regione dove si registra il maggior ricorso a farmaci per il diabete, mentre nella PA di Bolzano la prevalenza è di poco superiore al 3%. Come già sottolineato gli uomini hanno una prevalenza maggiore delle donne (rapporto M/F: 1,19); l'età mediana degli utilizzatori si attesta a 70 anni, senza particolari differenze a livello regionale. In linea con il regime terapeutico di una condizione cronica, ogni utilizzatore riceve, in media, almeno una dose di farmaco al giorno (DDD per utilizzatore: 367,3) e metà è trattato per almeno 10 mesi in un anno (9 mesi nelle Regioni del Centro). La quota di soggetti che riceve una sola prescrizione è pari al 7,4% con un valore che passa da un minimo del 5% in Friuli e in Sardegna a un massimo del 9,5% in Emilia Romagna. Nella lettura di questo indicatore, va tenuto conto che i valori possono essere influenzati sia dalla quota di soggetti che iniziano il trattamento alla fine del periodo di osservazione (casi incidenti) sia da coloro che hanno interrotto la terapia nei primi mesi dell'anno (ad esempio effetti collaterali, decesso e ospedalizzazione).

Per quanto riguarda le analisi di aderenza e persistenza, i dati di esposizione si riferiscono a una coorte di nuovi utilizzatori con più di 45 anni, che sono stati seguiti considerando il follow-up di un anno. La popolazione in studio comprende un totale di 64.998 nuovi utilizzatori, che presentano un'età mediana pari a 67 anni (range interquartile IQR: 58-76), con una proporzione di donne minore rispetto agli uomini (53,3% vs 46,7%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antidiabetici è stata in entrambi i casi del 28,9% (Tabella 3.3.1e). In particolare, le percentuali di alta aderenza più elevate sono state osservate nei soggetti di età compresa tra i 45 e i 54 anni (36,8% nel totale: 42,8% per il Nord, 33,4% per il Centro e 33,9% per il Sud), per poi decrescere all'aumentare dell'età. La percentuale più alta di soggetti con bassa aderenza si presenta per i soggetti residenti al Sud con almeno 85 anni di età (41,3%). In generale, gli uomini hanno una percentuale superiore di soggetti con alta aderenza rispetto alle donne (31,6% vs 25,9%). Rispetto al 2019, vi è stato un incremento dei soggetti con bassa aderenza (+3,4%) e si riduce, seppur lievemente, la quota di soggetti con alta aderenza (-0,8%). Al Nord (+7,9%) vi è il maggior incremento di soggetti con bassa aderenza, mentre nelle Regioni del Centro si registra la maggior crescita di soggetti con alta aderenza (+7,3%). La percentuale dei soggetti persistenti al trattamento a 12 mesi è risultata superiore nelle Regioni del Nord (41,1%) rispetto a quelle del Centro (36,4%) e del Sud (39,1%). Le donne hanno una percentuale minore di soggetti persistenti al trattamento a 12 mesi rispetto agli uomini, osservando rispettivamente valori di 36,1% e di 42,0% (Tabella 3.3.1f).

La probabilità di essere persistente diminuisce all'aumentare dell'età: a 12 mesi i soggetti persistenti variano dal 44,6% a 26,9% a partire dalla fascia di età dei 45-54 anni fino ad arrivare ai soggetti con almeno 85 anni.

Se si prende in considerazione il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento con antidiabetici, si raggiunge una probabilità di interrompere il trattamento pari al 50% a circa 210 giorni senza sostanziali differenze rispetto al 2019 (Figura 3.3.1g).

Figura 3.3.1d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2020 di farmaci antidiabetici in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

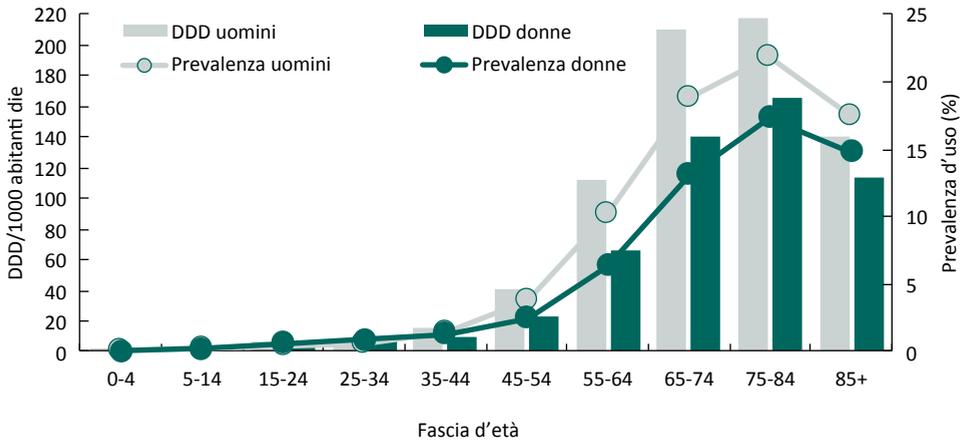


Tabella 3.3.1d. Esposizione e durata di terapia di farmaci antidiabetici per area geografica in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	5,6	1,26	71	8,8	381,0	300,0	5,5
Valle d'Aosta	4,5	1,27	71	7,4	467,0	347,0	7,0
Lombardia	5,0	1,33	71	6,9	412,2	336,0	7,7
PA Bolzano	3,3	1,27	71	6,6	396,4	326,0	6,7
PA Trento	4,5	1,24	71	7,5	349,6	287,0	5,4
Veneto	4,7	1,35	71	7,8	395,2	331,0	5,8
Friuli VG	5,6	1,38	72	8,2	399,9	330,0	5,0
Liguria	5,3	1,19	73	8,3	358,3	290,0	8,9
Emilia R.	4,7	1,25	71	7,0	290,0	220,0	9,5
Toscana	6,0	1,15	71	8,5	327,1	255,0	9,1
Umbria	6,2	1,22	71	10,5	358,0	300,0	5,4
Marche	5,6	1,26	71	8,8	357,3	293,0	6,4
Lazio	6,5	1,11	70	8,5	350,0	272,0	8,8
Abruzzo	6,5	1,15	71	8,9	372,4	306,0	6,0
Molise	7,0	1,21	70	8,5	340,4	295,0	6,1
Campania	6,6	1,16	69	10,0	372,0	322,0	6,3
Puglia	7,6	1,06	70	8,3	343,5	275,0	9,5
Basilicata	7,3	1,09	70	9,6	382,3	318,0	5,4
Calabria	8,0	1,09	69	8,9	366,1	300,0	7,5
Sicilia	7,6	1,12	70	9,3	369,4	300,0	6,7
Sardegna	6,3	1,20	70	10,0	397,6	337,0	5,0
Italia	6,0	1,19	70	8,5	367,3	300,0	7,4
Nord	5,0	1,30	71	7,6	380,5	300,0	7,2
Centro	6,2	1,14	71	8,7	344,6	270,0	8,3
Sud e Isole	7,2	1,12	70	9,3	366,4	300,0	7,0

Tabella 3.3.1e. Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci antidiabetici nella popolazione di età ≥45 anni nel 2020 e variazione rispetto all'anno precedente

	Totale N=64.998		Nord‡ N=24.003		Centro N=14.743		Sud N=26.252	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
Bassa aderenza*†								
45-54 anni	22,3	3	17,2	5	25,7	3	24,5	4
55-64 anni	25,4	6	20,4	11	27,5	2	28,2	6
65-74 anni	30,0	5	24,6	11	32,0	-2	33,6	5
75-84 anni	34,0	-1	30,7	4	35,3	-4	37,0	-4
≥85 anni	36,9	7	32,5	9	37,6	-3	41,3	12
Donne	32,3	4	27,8	9	34,0	-1	35,1	4
Uomini	25,9	3	22,0	7	28,0	-2	28,5	3
Totale	28,9	3	24,6	8	30,9	-1	31,6	4
Alta aderenza (%)*†								
45-54 anni	36,8	-3	42,8	-6	33,4	2	33,9	-3
55-64 anni	32,4	0	38,9	-3	28,7	3	29,3	0
65-74 anni	26,3	-3	31,0	-2	24,3	6	23,2	-8
75-84 anni	24,1	3	27,2	0	22,4	11	21,5	1
≥85 anni	23,9	2	26,7	-3	27,1	37	18,8	-15
Donne	25,9	-2	30,3	-4	24,2	9	23,0	-4
Uomini	31,6	0	35,8	-1	29,2	6	28,9	-3
Totale	28,9	-1	33,4	-3	26,7	7	26,1	-4

*L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) <40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2019-31/12/2019, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2019

† Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata. Tempo mediano (IQR) di follow-up: 325 (273-348)

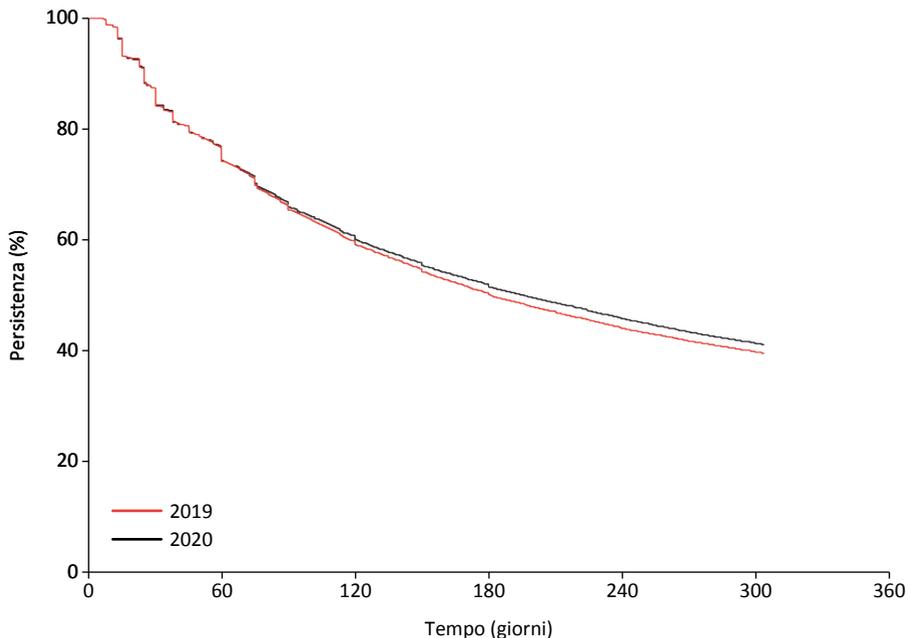
‡ Esclusa Emilia Romagna.

Tabella 3.3.1f. Persistenza a un anno al trattamento con antidiabetici nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione percentuale rispetto all'anno precedente

Persistenza a 12 mesi	Totale N=64.998		Nord‡ N=24.003		Centro N=14.743		Sud N=26.252	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	44,6	-5	48,8	-2	39,7	-9	44,1	-5
55-64 anni	44,4	-2	46,7	-5	42,0	1	43,8	-2
65-74 anni	39,5	-4	41,4	-2	37,6	-3	39,0	-6
75-84 anni	32,5	-4	34,1	-3	29,7	-8	32,3	-4
≥ 85 anni	26,9	-7	29,4	-7	24,7	-3	25,7	-9
Donne	36,1	-4	38,4	-3	32,9	-5	36,0	-5
Uomini	42,0	-3	43,3	-4	39,7	-2	42,0	-3
Totale	39,2	-4	41,1	-3	36,4	-4	39,1	-4

Nota: La persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici).

‡ Esclusa Emilia Romagna

Figura 3.3.1e Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con antidiabetici nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per anno (2009-2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Nota: un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici). Per questo motivo, non possono osservarsi interruzioni negli ultimi 60 giorni dalla fine del follow-up (365 giorni)

Key message

- Il **consumo appare stabile negli ultimi sette anni**, attestandosi nel 2020 a 64,6 DDD/1000 abitanti die. Alla stabilità nel consumo si accompagna un costante **incremento della spesa** per effetto dell'introduzione nell'ultimo decennio di categorie terapeutiche con nuovo meccanismo d'azione, ancora coperte da brevetto. Rispetto al 2019, l'aumento del consumo e della spesa si osserva in particolare per gli analoghi del GLP-1 (spesa: +40,4%; consumo: +25,7%), gli inibitori del DPP-4 (spesa: +8%; consumo: +8,6%) e gli inibitori del SGLT2 (spesa: +24,9%; consumo: +22,8%).
- Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano per il diabete un approccio a step, con la metformina come farmaco di prima scelta e l'insulina che deve essere aggiunta come ultima scelta quando la glicemia non è adeguatamente controllata da 3+ antidiabetici orali. In questo contesto, si osserva un **uso sempre crescente della combinazione fissa tra insulina degludec e liraglutide** che sfrutta l'efficacia di entrambi i farmaci sulla riduzione dell'HbA1c e della glicemia a digiuno e post-prandiale e che ha mostrato risultati positivi anche in confronto alla terapia insulinica multi-iniettiva.
- Come per la maggior parte delle principali categorie terapeutiche, si conferma nel 2020 un'**ampia e crescente variabilità regionale in termini di consumo e di prevalenza d'uso**. In questo caso, il dato appare in linea con l'epidemiologia del diabete mellito che, come mostrato nel progetto PASSI, risulta più prevalente nelle Regioni del Sud e Isole rispetto al Centro-Nord. Questo è in linea con la distribuzione geografica dei principali fattori di rischio quali BMI e attività fisica.
- La riduzione del consumo e della prevalenza d'uso negli ultra 85enni appare in linea con l'esigenza in questa fascia di età di **semplificare i regimi terapeutici** per mitigare le complicanze correlate al trattamento. In questo contesto, la semplificazione mira a ridurre il rischio di ipoglicemia, che in questa fascia di età appare più frequente e può indurre ad un deficit cognitivo e a un danno neuronale.
- L'analisi sull'**aderenza al trattamento con antidiabetici** mostra una significativa proporzione di trattamento subottimale. Questo dato è in linea con studi precedenti promossi dall'AIFA nei quali si è osservata in una popolazione di pazienti anziani una non-aderenza che oscillava tra il 13 e il 64% per gli ipoglicemizzanti orali e tra il 19 e il 46% per la terapia insulinica. Tra i fattori che tendono a ridurre l'aderenza spiccano sia aspetti clinici (comorbidità, deficit cognitivi e/o sensoriali, depressione) sia aspetti legati al farmaco (politerapia, complessità del regime terapeutico, eventi avversi) e al rapporto con il medico curante (scarsa interazione e/o informazione).

Bibliografia di riferimento

American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1):S13-S28.

Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. Disponibile all'indirizzo <https://www.siditalia.it/pdf/Standard/>

Billings LK, Doshi A, Gouet D et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41(5):1009-16.

Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004; 53:1782-9.

Brocco S, Visentin C, Fedeli U et al. Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6:5.

Gnavi R, Canova C, Picariello R et al. Mortality, incidence of cardiovascular diseases, and educational level among the diabetic and non-diabetic populations in two large Italian cities. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92:205-12.

Gnavi R, Migliardi A, Maggini M, Costa G. Prevalence of and secular trends in diagnosed diabetes in Italy: 1980-2013. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28:219-25.

Gnavi R, Petrelli A, Demaria M, Spadea T, Carta Q, Costa G. Mortality and educational level among diabetic and nondiabetic people in the Turin Longitudinal Study: a 9 year follow up. *Int J Epidemiol* 2004; 33:864-71.

Istat. Il diabete in Italia - Anni 2000-2016. Disponibile all'indirizzo https://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf

Minardi V, Ferrante G, Possenti V et al. I numeri di PASSI. Anche i dati di sorveglianza confermano: il diabete è associato allo svantaggio economico-sociale. *Epidemiol Prev* 2011; 35(1):59. Disponibile all'indirizzo <https://www.ep.epiprev.it/rubriche/anche-i-dati-di-sorveglianza-confermano-il-diabete-e-associato-allo-svantaggio-economico-sociale/>

Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM et al.; Geriatrics Working Group of the Italian Medicines Agency. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69(4):430-7.

3.3.2 Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE

Da anni si assiste in Italia, come nel resto del mondo, ad un sovrautilizzo di farmaci per i disturbi correlati all'acidità gastrica e, in particolare, degli inibitori di pompa protonica (IPP). Questo fenomeno è dovuto ad una serie di fattori di diversa natura: l'aumento delle patologie acido-correlate; l'efficacia associata a tali farmaci, la rapidità d'azione nei confronti di una condizione sintomatica; la possibilità di ripetere cicli terapeutici di breve durata; l'ampia disponibilità di prodotti sul mercato; la diffusa convinzione che possiedano effetti collaterali trascurabili o poco rilevanti. Tuttavia, tali farmaci possono comportare effetti avversi anche di notevole severità, specie se utilizzati per un periodo di tempo prolungato. Possono inoltre interagire con l'assorbimento di alimenti e con altre terapie farmacologiche e tale problematica è di estrema rilevanza, soprattutto nel paziente anziano. A conferma dell'aumento delle patologie acido-correlate in Italia, i dati mostrano un aumento nella prevalenza della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), che è passata dal 7,9% nel 2009 al 18,7% nel 2018. Tutto questo non giustifica un incremento così elevato nelle prescrizioni di questi farmaci, specialmente se si considera che non vengono valutati i prodotti acquistabili senza ricetta medica. Pertanto, è di fondamentale importanza individuare i possibili utilizzi inappropriati per razionalizzarne la prescrizione, non esporre i pazienti a rischi di salute e ridurre la spesa. Come emerso in numerosi studi, l'uso inappropriato di questi farmaci non è peculiare di un setting, ma è omogeneo considerando ambiti diversi (ospedaliero e territoriale) e le linee guida possono fornire un valido supporto per ridurre i costi diretti e indiretti legati ad un utilizzo improprio. La gestione farmacologica di queste condizioni, infatti, per essere funzionale e ottimale rispetto alla salute del paziente, dovrebbe presupporre una costante valutazione del disturbo, così da limitarne l'uso allo stretto necessario. In Italia i criteri di rimborsabilità da parte del SSN per queste terapie prevedono limitazioni alla prescrizione, descritte nelle Note AIFA 1 e 48.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2020 in media il consumo dei farmaci per l'ulcera peptica e MRGE è stato pari a 82,7 DDD/1000 abitanti die, in diminuzione del 6,7% dal 2014 e con un tasso di variazione media annua nel periodo 2014-2020 dell'1,1% (Figura 3.3.2a). Negli ultimi 7 anni il costo medio DDD è diminuito ed è passato da 0,54 a 0,43 euro. Il valore di spesa pro capite per questi farmaci è stato pari a 13,0 euro, in riduzione del 4,2% rispetto all'anno precedente e con una riduzione media annua, nel periodo 2014-2020, del 4,8% (Tabella 3.3.2a). Gli inibitori della pompa protonica, con 76,4 DDD, rappresentano oltre il 90% del consumo dei farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, in aumento del 4,2% rispetto al 2019, e si confermano la categoria a maggior consumo e spesa. Registrano, infatti, una spesa pro capite di 11,66 euro, sebbene il costo medio DDD sia il più basso (0,42 euro). La seconda categoria a maggiore spesa (0,91 euro) è rappresentata da altri farmaci per l'ulcera peptica, tra cui il gruppo degli alginati e del sucralfato, seguiti dagli antiacidi (0,42 euro), costituiti dai sali di magnesio e alluminio. Entrambe queste categorie hanno registrato un costo medio DDD di 0,58 euro. Il pantoprazolo è la molecola che registra la maggiore spesa pro capite (4,35 euro) e il maggiore consumo (26,6 DDD/1000 abitanti die), seguito da omeprazolo, lansoprazolo, ed esomeprazolo, con valori di consumo rispettivamente di 18,3, 15,2 e 14,3 DDD. Seguono l'associazione di

sodio alginato e potassio bicarbonato (4,1 DDD). Tutti gli inibitori di pompa, ad eccezione di lansoprazolo (-1,0%) e rabeprazolo (-2,9%), sono in crescita nei consumi, mentre il costo medio per giornata di terapia è in diminuzione per tutte le molecole appartenenti a questa categoria (0,42 euro di costo medio DDD e -7,1% rispetto al 2019). Il pantoprazolo, nonostante l'incremento dei consumi, ha registrato una contrazione della spesa dovuta ad una riduzione del costo medio per giornata di terapia.

Analizzando la variabilità regionale (Tabella 3.2.2b), le Regioni del Sud (99,8 DDD/1000 abitanti die) consumano dosi maggiori di farmaci, rispetto a quelle del Centro (76,8 DDD) e del Nord (73,4 DDD). I livelli d'uso della Campania (121,9 DDD/1000 abitanti die) sono più del doppio di quelli della PA di Bolzano (46,4 DDD). Friuli Venezia Giulia (-8,9%), Marche (-4,3%) e PA di Trento (-3,0%) sono le Regioni con la maggiore riduzione del consumo rispetto al 2019, mentre hanno registrato i più importanti incrementi Sicilia (+6,2%), Sardegna (+5,7%) e Molise (+5,7%). I farmaci a brevetto scaduto rappresentano circa il 92% delle dosi di farmaci e di queste poco più della metà sono rappresentate da farmaci equivalenti (Tabella 3.3.2.c). Confrontando i consumi e il costo medio delle dosi erogate, si evidenzia come la maggior parte delle Regioni del Centro-Sud abbia numero di dosi e costo medio per giornate di terapia superiori alla media nazionale mentre, all'opposto, quelle del Nord hanno un minor consumo e costo medio (Figura 3.3.2.b). Analizzando le diverse categorie sono gli inibitori di pompa a presentare la maggiore variabilità regionale (Figura 3.3.2c). La maggior parte della spesa e dei consumi è ascrivibile a farmaci a brevetto scaduto, considerando che la maggior parte delle molecole incluse nell'analisi ha perso la copertura brevettuale (Tabella 3.3.2c).

Figura 3.3.2a. Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

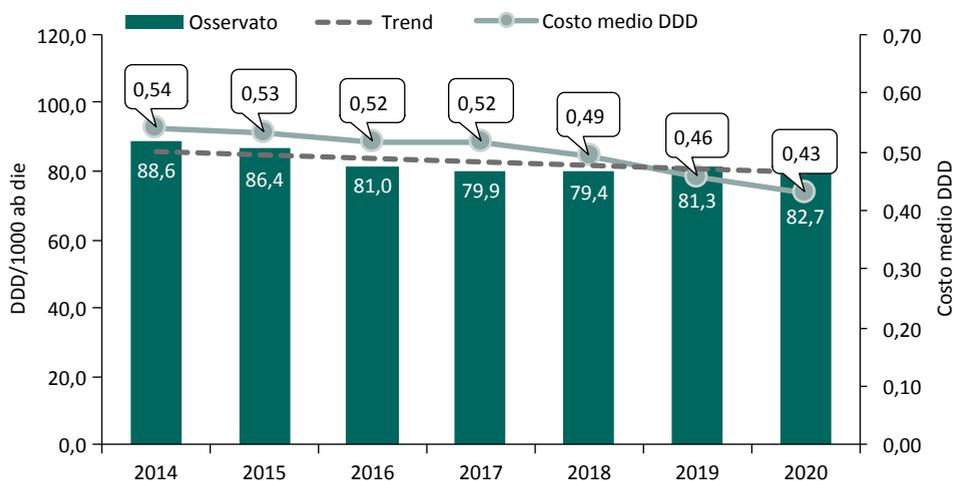


Tabella 3.3.2a. Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Inibitori della pompa protonica	11,66	-2,9	-5,0	76,4	4,2	-0,8	0,42	-7,1
Altri farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)	0,91	1,2	1,7	4,3	0,8	1,3	0,58	0,2
Antiacidi	0,42	4,6	0,8	2,0	4,1	0,3	0,58	0,2
Antagonisti del recettore H2	0,01	-94,7	-42,8	0,1	-97,1	-47,7	0,75	85,0
Prostaglandine	0,01	-11,1	-11,5	0,0	-9,4	-10,6	1,02	-2,1
Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE	13,00	-4,2	-4,8	82,7	1,8	-1,1	0,43	-6,1
pantoprazolo	4,35	-3,9	-2,2	26,6	8,4	3,4	0,45	-11,6
lansoprazolo	2,40	-5,6	-8,8	15,2	-1,0	-5,9	0,43	-4,9
omeprazolo	2,35	4,1	-6,2	18,3	4,2	-1,9	0,35	-0,4
esomeprazolo	2,20	-4,3	-3,4	14,3	3,9	1,1	0,42	-8,2
sodio alginato/potassio bicarbonato	0,87	1,6	2,0	4,1	1,2	1,7	0,59	0,1
magaldrato	0,41	4,9	0,8	1,8	4,0	0,4	0,61	0,6
rabeprazolo	0,34	-4,9	-6,0	1,9	-2,9	-5,3	0,49	-2,3
sucralfato	0,04	-6,8	-4,1	0,2	-7,2	-4,8	0,47	0,2
famotidina	0,02	244,1	27,3	0,1	244,7	28,7	0,73	-0,4
misoprostolo	0,01	-11,1	-11,5	0,0	-9,4	-10,6	1,02	-2,1

Tabella 3.3.2b. Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	83,2	79,3	70,8	68,7	68,7	69,6	69,4	-0,4
Valle d'Aosta	78,4	74,9	65,5	64,3	67,3	70,7	71,5	1,2
Lombardia	70,8	73,8	74,3	74,7	77,2	78,3	79,5	1,5
PA Bolzano	43,2	44,1	44,5	45,2	46,9	47,0	46,4	-1,4
PA Trento	71,2	74,3	78,0	82,8	84,9	86,4	83,9	-3,0
Veneto	80,8	76,3	68,9	64,8	64,7	66,1	66,8	1,2
Friuli VG	74,7	73,3	73,1	72,7	70,6	70,3	64,1	-8,9
Liguria	95,7	94,5	90,2	89,9	91,8	94,8	95,7	1,0
Emilia R.	77,4	76,6	68,1	65,4	66,4	66,6	67,2	0,9
Toscana	71,0	70,0	68,0	67,3	64,4	61,5	60,8	-1,1
Umbria	87,9	89,1	85,7	86,6	88,6	84,3	84,1	-0,2
Marche	81,9	82,6	81,1	79,0	69,4	66,8	63,9	-4,3
Lazio	103,2	96,0	84,4	84,6	86,2	89,7	90,1	0,5
Abruzzo	83,2	85,0	75,8	76,4	78,6	82,4	84,6	2,6
Molise	90,6	88,8	65,5	69,8	75,5	80,8	85,5	5,7
Campania	99,7	105,1	104,1	106,6	110,9	117,0	121,9	4,2
Puglia	109,8	95,0	90,0	87,4	81,2	84,7	87,3	3,1
Basilicata	83,4	84,8	77,6	79,6	82,2	86,8	91,0	4,8
Calabria	117,8	103,4	89,9	90,4	91,3	94,2	97,7	3,7
Sicilia	110,5	105,6	100,2	94,7	85,6	90,6	96,2	6,2
Sardegna	108,5	110,3	94,4	87,2	83,6	84,6	89,4	5,7
Italia	88,6	86,4	81,0	79,9	79,4	81,3	82,7	1,8
Nord	76,9	76,4	72,2	70,9	72,0	73,1	73,4	0,4
Centro	88,8	85,3	78,8	78,5	77,2	77,2	76,8	-0,5
Sud e Isole	105,1	101,3	94,9	93,4	91,1	95,5	99,8	4,5

Tabella 3.3.2c. Prescrizione di farmaci farmaci per l'ulcera peptica e MRGE a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	11,49	88,4	-4,9	76,0	91,9	1,9	0,41
Equivalenti	5,93	51,6	-1,0	41,4	54,4	-0,5	0,39
Ex originator	5,56	48,4	-8,7	34,7	45,6	5,0	0,44
Coperti da brevetto	1,51	11,6	1,6	6,7	8,1	0,2	0,62
Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE	13,00	100,0	-4,2	82,7	100,0	1,8	0,43

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.3.2b. Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

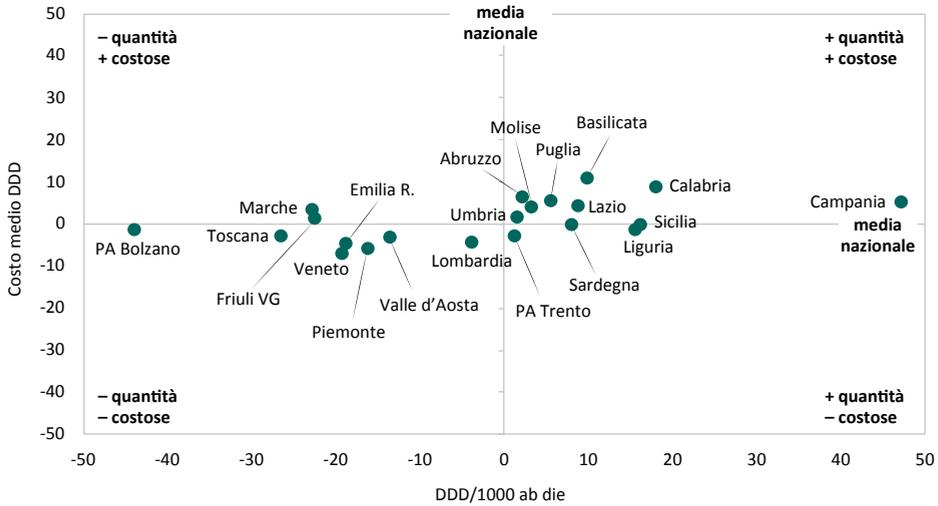
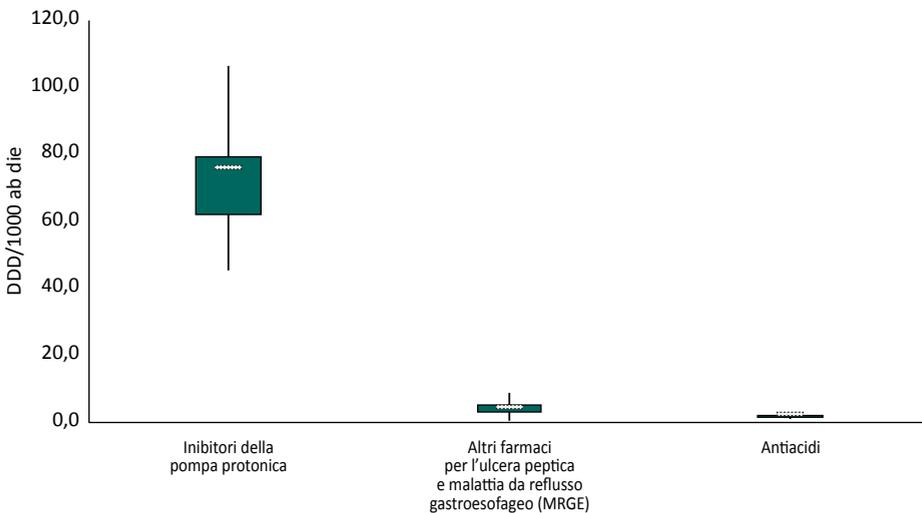


Figura 3.3.2c. Farmaci per l'ulcera peptica e MRGE, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(La linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione nella popolazione generale ai farmaci per l'ulcera peptica e MRGE erogati in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto.

Dall'analisi della prescrizione nella popolazione si riscontra un incremento dell'uso con l'età senza sostanziali differenze tra uomini e donne (Figura 3.3.2d). La prevalenza raggiunge oltre il 50% nella fascia d'età ≥ 75 anni e un valore pari al 19% nella popolazione generale (Tabella 3.3.2d). L'utilizzo tende ad essere maggiore nelle donne rispetto agli uomini (rapporto M/F di 0,82). Analizzando la variabilità regionale si evidenzia come la prevalenza d'uso sia maggiore nelle Regioni del Sud (23,2%), rispetto a quelle del Centro (18,9%) e del Nord (15,9%). Un paziente su quattro riceve una sola prescrizione nel corso dell'anno e in media ogni utilizzatore riceve 5,4 prescrizioni con una durata mediana del trattamento di quasi 4 mesi.

Figura 3.3.2d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2020 di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

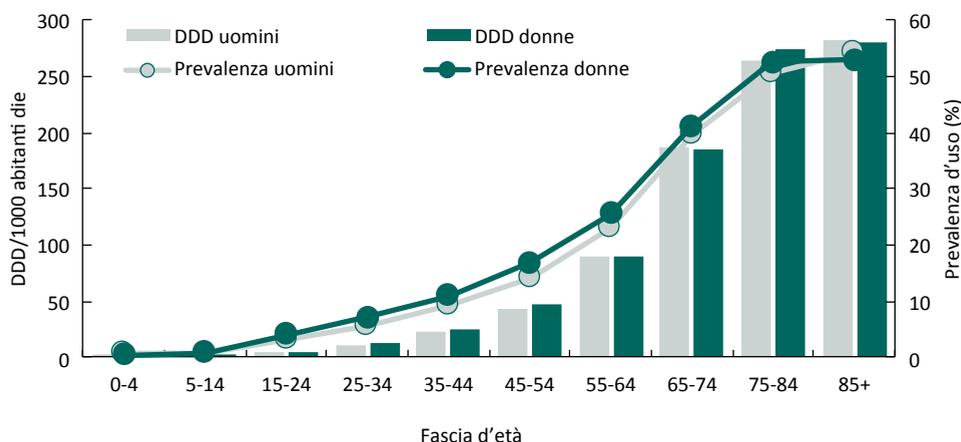


Tabella 3.3.2d. Esposizione e durata di terapia di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	17,0	0,81	69	4,7	138,8	112,0	26,8
Valle d'Aosta	16,1	0,82	69	4,8	152,0	112,0	29,1
Lombardia	16,3	0,82	68	4,9	171,3	136,0	26,4
PA Bolzano	9,3	0,85	70	5,1	142,2	98,0	29,5
PA Trento	16,0	0,83	67	5,3	172,5	130,0	26,6
Veneto	13,2	0,83	69	5,0	165,3	112,0	27,3
Friuli VG	16,1	0,81	69	5,4	154,6	112,0	25,3
Liguria	21,5	0,80	71	5,6	167,9	140,0	23,3
Emilia R.	15,5	0,80	68	4,9	137,5	84,0	28,7
Toscana	15,9	0,82	71	5,0	135,5	86,0	28,7
Umbria	20,9	0,82	69	6,2	143,0	106,0	24,6
Marche	16,5	0,87	71	5,0	127,5	98,0	26,7
Lazio	21,2	0,80	67	5,3	148,8	108,0	27,3
Abruzzo	21,7	0,82	67	5,6	138,9	98,0	26,4
Molise	20,8	0,83	69	5,5	147,2	112,0	25,0
Campania	26,6	0,83	63	5,8	151,0	112,0	25,4
Puglia	21,1	0,86	67	5,3	138,9	98,0	26,8
Basilicata	23,8	0,83	66	6,3	135,8	98,0	25,3
Calabria	23,3	0,85	68	6,2	143,1	112,0	23,2
Sicilia	22,3	0,80	68	6,0	148,0	104,0	24,4
Sardegna	21,2	0,78	66	5,5	153,4	112,0	26,3
Italia	19,0	0,82	68	5,4	150,2	112,0	26,3
Nord	15,9	0,82	69	5,0	158,3	112,0	26,7
Centro	18,9	0,82	68	5,2	142,5	98,0	27,4
Sud e Isole	23,2	0,83	66	5,8	146,4	109,0	25,4

Profili prescrittivi nella Medicina Generale

Le analisi delle prescrizioni di tutti i farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori e le relative indicazioni riportate dai MMG (Tabella 3.3.2e) evidenziano come in buona parte dei casi (39,7%) sia presente una diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Percentuali inferiori riguardano la diagnosi di gastrite (12,0%) e di altri disturbi gastrointestinali (11,5%). Le prescrizioni effettuate per il trattamento dell'ulcera peptica gastroduodenale e per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* sono state inferiori alle precedenti, con valori rispettivamente pari al 3,6% e l'1,4%.

Analizzando le prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori con indicazione per MRGE, si nota come il 54,0% delle prescrizioni di altri farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori, come il sucralfato e il misoprostolo, riporti tale indicazione, rispetto al 52,7% per gli antagonisti dei recettori istaminici H2 o anti-H2 (ad esempio ranitidina), al 44,9% per i farmaci antiacidi e infine al 37,7% per gli IPP. La gastrite trova indicazione nel 19,8% delle prescrizioni di antiacidi e nell'11,3% di quelle di IPP. Diversamente, l'8,3% ed il 13,8% delle prescrizioni di anti-H2 riportano indicazione rispettivamente per il trattamento dell'ulcera peptica gastroduodenale e per altri disturbi gastrointestinali. Nella terapia per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* la distribuzione percentuale è simile tra le classi di farmaci analizzate, con valori lievemente più elevati per gli altri farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori (1,7%).

Circa il 20% delle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori (principalmente IPP e antiacidi) è riconducibile ad una terapia gastroprotettiva nei pazienti in trattamento per disturbi cardio-metabolici con farmaci potenzialmente gastrolesivi (ad esempio antiaggreganti e anticoagulanti), il 9,5% delle prescrizioni (IPP e antiacidi le classi più utilizzate) è relativo a pazienti in trattamento con farmaci per il dolore (ad esempio FANS e Coxib), mentre il 2,3% si riferisce a pazienti affetti da altri disturbi a carico del sistema respiratorio ed in trattamento con farmaci potenzialmente gastrolesivi (ad esempio corticosteroidi). La Tabella 3.3.2f mostra l'analisi della prevalenza d'uso dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori nei pazienti in terapia cronica (ossia con almeno 4 prescrizioni nel corso dell'anno) con farmaci potenzialmente gastrolesivi.

La Tabella 3.3.2f mostra l'analisi della prevalenza d'uso dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori nei pazienti in terapia cronica (ossia con almeno 4 prescrizioni nei 12 mesi precedenti) con farmaci potenzialmente gastrolesivi. Tale analisi mostra che i farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori sono prescritti nel 67,7% degli utilizzatori cronici di corticosteroidi, nel 67,1% di quelli che assumono antiaggreganti (ad esempio acido acetilsalicilico a basse dosi, ticlopidina, prasugrel, ecc.), nel 61,2% degli utilizzatori continuativi di FANS/Coxib e nel 54,9% degli utilizzatori di anticoagulanti (ad esempio inibitori della vitamina K e nuovi anticoagulanti orali). L'impiego dei farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori risulta più elevato al Sud e Isole e nelle donne, oltre a registrare un andamento crescente all'aumentare dell'età.

Tabella 3.3.2e. Distribuzione percentuale delle indicazioni riportate nelle prescrizioni di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori

	Farmaci antiacidi/ antisecretori/ gastroprotettori	Distribuzione (%)			
		IPP	Antiacidi	Anti H2	Altri
Indicazione riportata*					
MRGE	39,7	37,7	44,9	52,7	54,0
Gastrite	12,0	11,3	19,8	16,0	14,6
Ulcera peptica gastro-duodenale	3,6	3,7	3,0	8,3	2,5
Eradicazione HP	1,4	1,3	1,5	1,5	1,7
Altri disturbi gastrointestinali	11,5	11,3	13,8	12,3	12,4
Terapia protettiva in caso di trattamenti assunti per					
Disturbi cardiometabolici	19,0	21,6	4,6	1,3	4,2
Dolore	9,5	9,8	10,2	8,8	7,2
Disturbi respiratori	2,3	2,2	2,9	2,2	3,2
Altro	14,6	14,7	15,9	15,1	12,7

*Non sono mutualmente esclusive

Indicatore utilizzato:

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]

Tabella 3.3.2f. Prevalenza d'uso di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia cronica con farmaci gastrolesivi*

	Prevalenza d'uso (%)			
	FANS/Coxib	Antiaggreganti (ASA a basse dosi, ticlopidine, prasugrel, ecc.)	Corticosteroidi	Anticoagulanti (AVK, NAO, ecc.)
Analisi geografica				
Nord	53,4	59,8	66,7	49,7
Centro	56,1	64,8	62,7	51,9
Sud e Isole	66,4	73,8	71,0	62,8
Analisi per genere				
Uomini	56,4	64,7	64,4	51,0
Donne	63,6	70,0	69,8	59,0
Analisi per età				
≤45	43,9	48,2	46,0	22,6
46-65	52,4	56,1	59,6	42,5
66-74	65,4	65,9	70,2	52,9
75-84	70,1	70,9	77,6	58,8
≥85	71,1	73,2	75,5	58,9
Totale	61,2	67,1	67,7	54,9

*Almeno 4 prescrizioni nei 12 mesi precedenti

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori in pazienti in terapia cronica con farmaci gastrolesivi (FANS/coxib, antiaggreganti, corticosteroidi e anticoagulanti): 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/coxib, antiaggreganti, corticosteroidi e anticoagulanti [denominatori]

Key message

- **Il trend di consumo appare in lieve decrescita** e si attesta nel 2020 a 82,7 DDD/1000 abitanti die. A tale andamento dei consumi, si accompagna parallelamente una costante riduzione della spesa (CAGR 2014-2020: -4,8%) e del costo medio della DDD. Gli inibitori di pompa protonica (IPP) rappresentano oltre il 90% della spesa e del consumo e pertanto i trend osservati possono sostanzialmente essere attribuiti a questa classe di farmaci. È tuttavia importante osservare che le altre principali categorie di farmaci, come gli antiacidi e gli antagonisti del recettore H₂, siano prevalentemente farmaci da banco; di conseguenza, un'ampia quota di utilizzo di tali farmaci, in quanto acquistati privatamente, non viene considerata in questa analisi.
- Si conferma nel 2020 un'**ampia e crescente variabilità regionale in termini di consumo e di prevalenza d'uso**. Come già osservato, l'utilizzo di tali farmaci in Campania (Consumo: 121,9 DDD/1000 abitanti die; prevalenza d'uso: 26,6%) è più del doppio di quanto osservato nella PA di Bolzano (consumo: 46,4 DDD/1000 abitanti die; prevalenza d'uso: 9,3%). Questo dato, in linea con quanto osservato in molte categorie terapeutiche, oltre a differenze di comportamento prescrittivo da parte dei medici, potrebbe essere imputabile all'acquisto privato sia di farmaci OTC e SOP, sia di farmaci in classe A. Infatti, i dati di acquisto privato suggeriscono un consumo elevato di IPP in particolare nelle Regioni del Nord Italia.
- A differenza di molte categorie terapeutiche **il consumo e la prevalenza d'uso di farmaci per l'ulcera peptica e MRGE non si riducono negli ultra 85enni**. Questo dato conferma in questa fascia d'età sia il maggior uso di farmaci potenzialmente gastrolesivi che l'eventuale alta prevalenza di sintomi gastrointestinali come dispepsia, sintomi da reflusso e bruciore epigastrico e di un trattamento corrispondente per il sollievo di questi sintomi. Sebbene i dati a disposizione non permettano una valutazione accurata dell'appropriatezza prescrittiva, le informazioni ricavate dalla Tessera Sanitaria associate ai dati di consumo e ai dati della medicina generale, ci consentono di formulare alcune ipotesi:
 - **gli IPP sono raccomandati in prima linea per la cura delle ulcere gastroduodenali e della MRGE**, malattie per cui sono richieste terapie di almeno 4-8 settimane. Dai dati a nostra disposizione possiamo osservare una stima nazionale di 150 DDD per utilizzatore, dato che dovrebbe assicurare sull'adeguatezza della durata della terapia;
 - l'alta percentuale di utilizzatori con una prescrizione, associata al consumo prevalente di IPP, e i dati della Medicina Generale, confermano un **impiego di questi farmaci anche nel trattamento di disturbi del tratto digerente superiore** per i quali non vi è indicazione all'inibizione della secrezione acida dello stomaco. È utile ricordare che questi farmaci non portano ad un sollievo immediato dei sintomi del bruciore e potrebbe essere necessario assumerli per 2-3 giorni consecutivi per un miglioramento dei sintomi. Inoltre, il loro uso continuo è associato a un aumento del rischio di infezioni intestinali e polmonari già nel breve termine, e di frattura ossea dopo un anno di utilizzo.
 - L'uso ancora elevato di farmaci ad azione antiacida non IPP non trova validi corrispettivi nella fisiopatologia dei disturbi del tratto digestivo superiore se non in una ristretta percentuale di pazienti. Il loro utilizzo potenzialmente improprio può esporre il paziente ad un ridotto assorbimento di nutrienti e di altri farmaci.

Bibliografia di riferimento

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 1. 29 ottobre 2004. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-1/>

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 48. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-48/>

Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152(4):706-15.

Gyawal CP. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: friend or foe. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19(9):46.

Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R et al. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5(4):219-32.

Kanno T, Moayyedi P. Proton pump inhibitors in the elderly, balancing risk and benefit: an age-old problem. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21(12):65.

Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J et al. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci* 2014; 347(6):446-51.

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; 30:31-36.

Malferteiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(12):697-710.

National Institute for Excellence (NICE). NICE guidelines [CG184]. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Published date: 03 September 2014. Last updated: 18 October 2019. Disponibile all'indirizzo <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/>

Savarino V, Marabotto E, Zentilin P et al. The appropriate use of proton-pump inhibitor. *Minerva Med* 2018; 109(5):386-99.

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 Syst Rev* 2013; 2013(5):CD002095.

Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs* 2012; 72(4):437-45.

Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37(4):201-11.

3.3.3 Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare

Inquadramento epidemiologico

In questa sezione sono riportati i dati di spesa e consumo per farmaci indicati nel trattamento delle malattie da accumulo lisosomiale (LSD), malattie causate da difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi, disturbi del ciclo dell'urea, amiloidosi ereditaria da transtiretina, ipofosfatasia, lipodistrofia, e morbo di Wilson. Si tratta di un insieme di malattie genetiche rare, per la maggior parte di tipo ereditario, causate da una deficienza enzimatica che determina un accumulo di substrati complessi in diversi tessuti e organi dell'organismo. In molti casi questi disturbi si manifestano già nei primi giorni dalla nascita.

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD), che rappresentano il gruppo più numeroso di patologie all'interno di questa categoria, sono malattie metaboliche ereditarie, causate dalla carenza di attività di enzimi lisosomiali, che causano il progressivo accumulo di substrati complessi in diversi tessuti e organi. Le manifestazioni cliniche di queste malattie possono interessare il sistema muscolo-scheletrico, fegato e milza, cuore, polmoni ed il sistema nervoso centrale. Le malattie lisosomiali sono classificate in base alle caratteristiche biochimiche del substrato accumulato. Anche se ognuna di queste patologie è rara se considerata singolarmente, la loro prevalenza globale è relativamente elevata rispetto ad altri gruppi di malattie rare, ed è stimata in circa 1 su 8.000 nati vivi. Fra le più comuni si annoverano le malattie da accumulo di lipidi (malattia di Fabry, malattia di Gaucher, malattia di Pompe, deficit della lipasi acida lisosomiale), le malattie da accumulo di mucopolisaccaridi (ovvero le mucopolisaccaridosi) o oligosaccaridi (come l'alfa-mannosidosi) e le malattie da accumulo di glicoproteine e glicogenosi. I sintomi possono emergere a un'età variabile, in alcuni casi in epoca intrauterina o neonatale, in età pediatrica oppure diventare evidenti in tarda età adulta. Negli ultimi anni, grazie alla comprensione della fisiopatologia delle LSD, si sono fatti importanti progressi nello sviluppo di approcci terapeutici altamente innovativi. Questi approcci comprendono strategie che hanno lo scopo di aumentare l'attività residua dell'enzima mancante, quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), la terapia enzimatica sostitutiva (*enzyme replacement therapy*, ERT), la terapia farmacologica con molecole chaperone (*pharmacological chaperone therapy*, PCT), e la terapia genica (*gene therapy*, GT), nonché approcci basati sulla riduzione della sintesi del substrato accumulato (*substrate reduction therapy*, SRT).

Anche i difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi sono disturbi metabolici ereditari causati dal deficit di un enzima coinvolto nel metabolismo e/o nel trasporto degli aminoacidi. Il quadro clinico è variabile e generalmente dipende dall'accumulo del substrato a monte del difetto enzimatico, dalla carenza del prodotto a valle e dalla gravità del deficit enzimatico. Appartengono a questo gruppo di malattie la fenilchetonuria, l'omocistinuria, la cistinosi nefropatica manifesta, la tirosinemia ereditaria di tipo 1.

I difetti del ciclo dell'urea (UCD) sono malattie genetiche causate da una deficienza degli enzimi necessari per l'incorporazione dell'ammonio, prodotto del metabolismo delle proteine e sostanza altamente tossica per il sistema nervoso centrale, nell'urea che, come tale, viene eliminata con le urine. Come gruppo, l'incidenza di questi disturbi è di circa un neonato su 35.000, sebbene sia probabilmente sottostimata perché molti casi non vengono diagnosticati.

Gli altri farmaci considerati in questa categoria comprendono quelli per il trattamento di:

- lipodistrofia, un gruppo di malattie rare caratterizzate dalla carenza parziale o completa di tessuto adiposo e da un possibile accumulo di grasso nel fegato e nei muscoli, con conseguenti gravi complicanze metaboliche, tra cui insulino-resistenza, ipertrigliceridemia e steatosi epatica;
- ipofosfatasia, malattia metabolica genetica rara, potenzialmente letale, dovuta a mutazioni del gene che codifica per la fosfatasi alcalina (ALP);
- amiloidosi ereditaria da transtiretina (TTR), una malattia progressivamente invalidante e con esito spesso fatale, causata da un accumulo di proteine amiloidi che danneggia organi e tessuti, come cuore e nervi periferici;
- malattia di Wilson, una patologia ereditaria caratterizzata dalla ridotta eliminazione del rame nella bile da parte del fegato.

Dati nazionali di consumo e spesa

La categoria di farmaci per il trattamento delle malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare registra nel corso degli ultimi anni consumi trascurabili, accompagnati tuttavia da un aumento della spesa pro capite, giustificato dall'introduzione sul mercato di farmaci per il trattamento di malattie che, in molti casi, erano orfane di terapie. Nel 2020 la spesa di questi farmaci raggiunge un totale di 6,33 euro pro capite, con un costo medio per DDD di 412,8 euro, sebbene nell'ultimo anno si sia osservata una riduzione dell'8,9% (Tabella e Figura 3.3.a).

Complessivamente i farmaci indicati nel trattamento delle malattie da accumulo lisosomiale registrano la spesa pro capite più elevata (5,49 euro pro capite) all'interno della categoria, seguiti dai farmaci per il trattamento dei difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli amminoacidi (0,24 euro).

La spesa pro capite maggiore è per la malattia di Fabry, pari a 1,43 euro per la terapia enzimatica sostitutiva (costo medio per DDD di 811,60) e a 0,33 euro per la terapia chaperonica (costo medio per DDD di 465,68).

In ordine decrescente di spesa seguono al secondo posto i farmaci per il trattamento della malattia di Gaucher di tipo 1, con una spesa di 1,05 euro per la terapia enzimatica sostitutiva (costo medio per DDD di 1078,08 euro) e di 0,35 euro per la terapia chaperonica (costo medio per DDD 354,68). Al terzo posto si colloca la malattia di Pompe, per la quale è disponibile solo una terapia enzimatica rappresentata dall'αglucosidasi acida umana ricombinante, che ha registrato nel 2020 una spesa pro capite pari a 1,21 euro e un costo medio per DDD di 1.062,24. Questo principio attivo risulta essere anche il primo tra quelli a maggior spesa all'interno della categoria, seguito dall'αgalattosidasi alfa (0,83 euro pro capite) che, insieme all'αgalattosidasi beta (0,60 euro), è utilizzato nel trattamento della malattia di Fabry. Il terzo principio attivo a maggiore spesa è l'imiglucerasi (0,78 euro) indicato nel trattamento della malattia di Gaucher di tipo 1.

A livello regionale si osserva un'elevata variabilità della spesa, che varia da un valore minimo della Regione Valle d'Aosta (2,9 euro pro capite) a un valore massimo della Calabria (8,7 euro pro capite) (Tabella 3.3.3b). Calabria e Campania sono le Regioni che consumano più dosi di farmaci ad un costo medio per DDD più elevato della media nazionale (Figura 3.3.3.b). Tra i sottogruppi di farmaci, la terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Fabry evidenzia la

maggior variabilità di spesa pro capite a livello regionale (Figura 3.3.3.c).

La quasi totalità delle dosi erogate (94,9%) ha riguardato farmaci coperti da brevetto, verosimilmente perché la maggior parte dei farmaci di questa categoria è di recente commercializzazione (Tabella 3.3.3c).

Figura 3.3.3a. Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia

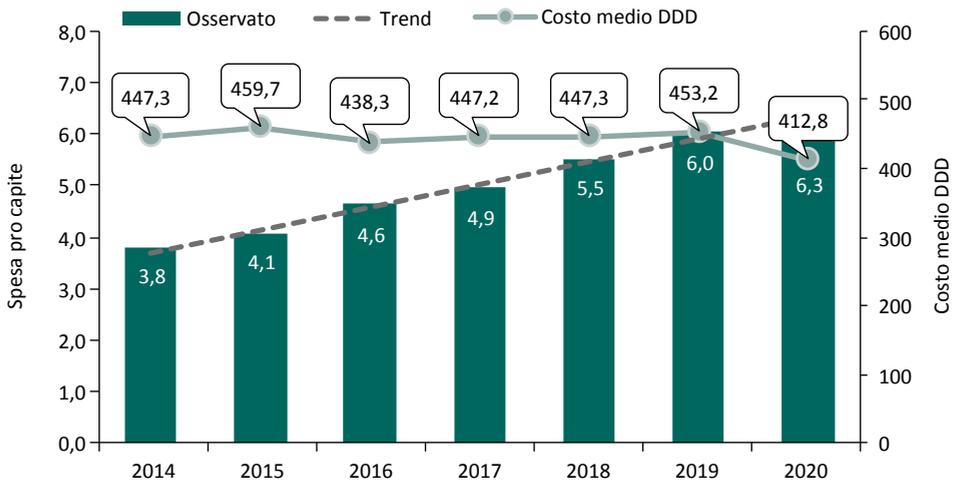


Tabella 3.3.3a. Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Malattie da accumulo lisosomiale - malattia di Fabry - terapia enzimatica sostitutiva	1,43	-2,2	6,9	0,0	2,3	10,4	811,60	-4,6
Malattie da accumulo lisosomiale - malattia di Pompe - terapia enzimatica sostitutiva	1,21	0,4	6,4	0,0	-1,6	7,1	1062,24	1,7
Malattie da accumulo lisosomiale - malattia di Gaucher di tipo 1 - terapia enzimatica sostitutiva	1,05	-2,4	2,8	0,0	-1,9	2,8	1078,08	-0,8
Malattie da accumulo lisosomiale - mucopolisaccaridosi II - terapia enzimatica sostitutiva	0,49	-7,2	1,7	0,0	-2,7	2,4	2715,01	-4,9
Amiloidosi ereditaria da transtiretina	0,40	62,8	18,5	0,0	31,1	23,1	340,56	23,9
Malattie da accumulo lisosomiale - malattia di Gaucher di tipo 1 - terapia chaperonica	0,35	11,5	20,9	0,0	17,6	13,3	354,68	-5,4
Malattie da accumulo lisosomiale - malattia di Fabry - terapia chaperonica	0,33	57,8	-	0,0	57,8	-	465,68	-0,2
Malattie da accumulo lisosomiale - mucopolisaccaridosi IV-A (sindrome di Morquio) - terapia enzimatica sostitutiva	0,26	-1,3	-	0,0	-1,5	-	2992,00	0,0
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-fenilchetonuria	0,18	8,1	8,4	0,0	8,3	9,5	158,15	-0,4
Malattie da accumulo lisosomiale - mucopolisaccaridosi I - terapia enzimatica sostitutiva	0,17	1,8	6,8	0,0	1,5	6,7	1433,74	0,1
Malattie da accumulo lisosomiale - mucopolisaccaridosi VI - terapia enzimatica sostitutiva	0,12	9,8	7,0	0,0	9,7	5,2	2869,64	-0,2
Disturbi del ciclo dell'urea	0,08	3,3	13,5	0,0	12,2	18,7	61,69	-8,2
Malattie da accumulo lisosomiale - deficit lipasi acida liposomiale - terapia enzimatica sostitutiva	0,08	5,2	-	0,0	11,5	-	1215,68	-5,9
Morbo di Wilson		215,2	41,3	0,0	27,4	6,0	22,87	146,6
Iposfosfatasi-terapia enzimatica sostitutiva	0,05	52,1	-	0,0	7,0	-	2878,06	41,8
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-omocistinuria	0,03	29,6	6,8	0,0	29,2	8,7	13,34	0,0
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-tirosinemia ereditaria di tipo 1	0,02	-34,1	-1,5	0,0	-6,7	6,0	71,86	-29,6
Lipodistrofia	0,01	-	-	0,0	-	-	1094,27	-
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-cistinosi nefropatica manifesta	0,01	5,1	7,4	0,0	3,0	4,1	24,69	1,7
Malattie da accumulo lisosomiale- alfa-mannosidosi - terapia enzimatica sostitutiva	0,01	113,2	-	0,0	162,1	-	815,77	-18,9

Segue

Tabella 3.3.3a. Segue

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ% 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ% 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ% 20-19
Farmaci per malattia da alterata funzionalità del metabolismo cellulare	6,33	5,2	8,9	0,0	15,2	10,4	412,79	-8,9
alglucosidasi acida umana ricombinante	1,21	0,4	6,4	0,0	-1,6	7,1	1062,24	1,7
agalsidasi alfa	0,83	-7,1	3,2	0,0	-2,7	4,1	1585,24	-4,8
imiglucerasi	0,78	-3,8	1,7	0,0	-4,6	1,6	1095,92	0,6
agalsidasi beta	0,60	5,5	14,2	0,0	4,5	14,1	484,37	0,6
idursulfasi	0,49	-7,2	1,7	0,0	-2,7	2,4	2715,01	-4,9
migalastat	0,33	57,8	-	0,0	57,8	-	465,68	-0,2
eliglustat	0,28	41,0	-	0,0	40,6	-	622,68	0,0
velaglucerasi alfa	0,27	1,9	6,8	0,0	6,4	6,7	1028,89	-4,5
elosulfase alfa	0,26	-1,3	-	0,0	-1,5	-	2992,00	0,0
tafamidis	0,22	-8,5	7,7	0,0	-8,6	15,9	274,49	-0,1

Tabella 3.3.3b. Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	3,47	3,56	3,96	4,04	4,43	4,76	5,05	6,0
Valle d'Aosta	0,02	0,01	0,16	1,36	2,87	3,45	2,93	-15,0
Lombardia	3,46	3,75	4,27	4,44	4,87	5,49	5,55	1,2
PA Bolzano	2,24	2,39	2,83	3,23	2,86	3,03	2,44	-19,4
PA Trento	4,59	5,32	6,80	7,57	7,73	8,31	7,72	-7,1
Veneto	3,48	3,64	4,22	4,56	5,48	5,56	5,54	-0,5
Friuli VG	2,60	2,78	3,54	4,32	4,34	4,66	5,16	10,6
Liguria	2,66	2,71	2,64	3,15	3,14	3,60	3,92	8,9
Emilia R.	4,42	5,04	5,61	6,03	6,99	7,30	7,18	-1,7
Toscana	3,17	3,09	3,78	4,14	4,79	5,62	6,57	17,0
Umbria	4,14	4,46	5,70	5,83	5,80	6,08	6,81	12,1
Marche	4,84	4,97	5,81	5,86	6,01	5,64	5,48	-2,9
Lazio	2,87	3,31	3,84	4,28	5,24	5,90	6,25	6,0
Abruzzo	4,23	4,41	4,57	5,16	5,64	5,95	6,17	3,7
Molise	2,24	1,99	1,93	2,62	3,19	3,39	3,77	11,1
Campania	5,64	6,05	6,92	7,41	8,13	9,29	9,06	-2,4
Puglia	3,10	3,25	3,67	4,19	4,90	5,62	6,45	14,7
Basilicata	3,43	3,68	4,14	4,98	5,70	6,13	6,32	3,1
Calabria	5,43	5,85	6,72	6,56	6,87	7,30	8,67	18,9
Sicilia	4,88	5,35	5,90	6,11	6,41	6,54	7,29	11,4
Sardegna	2,53	2,59	2,86	2,57	3,09	4,11	5,44	32,4
Italia	3,79	4,06	4,63	4,94	5,50	6,02	6,33	5,2
Nord	3,51	3,79	4,30	4,59	5,12	5,53	5,59	1,1
Centro	3,32	3,54	4,22	4,56	5,24	5,79	6,30	8,8
Sud e Isole	4,46	4,77	5,35	5,67	6,21	6,86	7,41	8,1

Tabella 3.3.3c. Prescrizione di farmaci per malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	0,09	1,4	2001,0	0,0	5,1	3477,3	109,04
Equivalenti	0,01	15,7	13985,5	0,0	23,1	10267,8	74,12
Ex originator	0,07	84,3	1713,0	0,0	76,9	2888,0	119,55
Coperti da brevetto	6,24	98,6	3,8	0,0	94,9	9,4	429,26
Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare	6,33	100,0	5,2	0,0	100,0	15,2	412,79

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.3.3b. Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

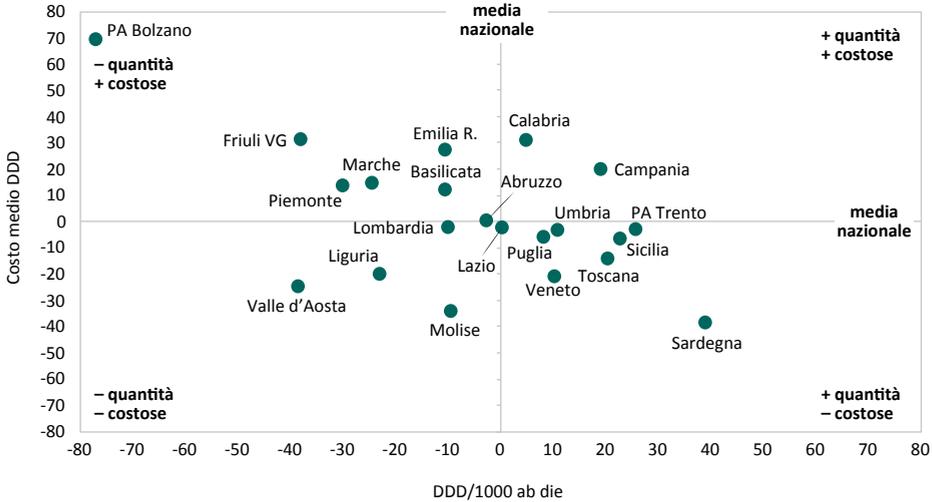
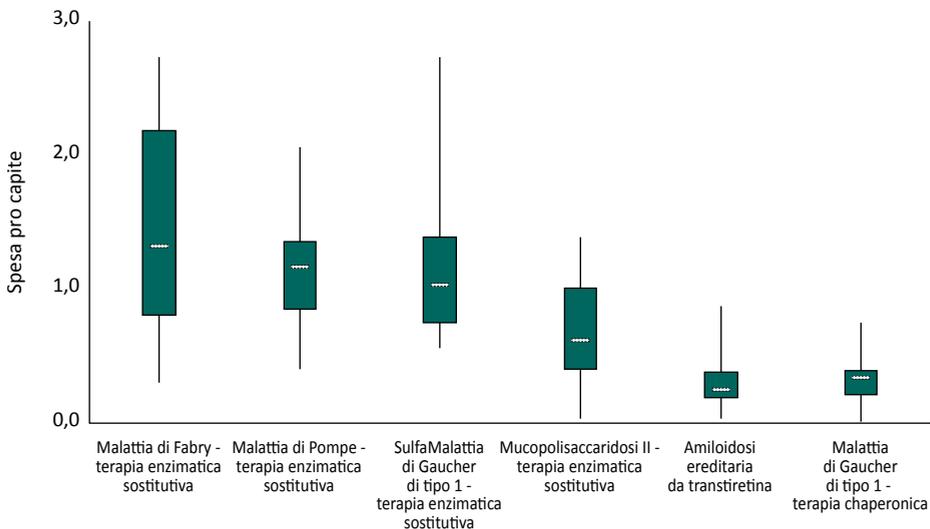


Figura 3.3.3c. Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare, variabilità regionale della spesa 2020 (spesa pro capite pesata) per sottogruppo

(La linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo).



Key message

- Nonostante la categoria di farmaci per il trattamento delle malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare registri nel corso degli anni consumi trascurabili, si osserva un **progressivo aumento della spesa pro capite**, giustificato dall'ingresso sul mercato di farmaci per il trattamento di malattie in molti casi orfane di terapie.
- I farmaci per il **trattamento delle malattie da accumulo lisosomiale** rendono conto dell'87% della spesa di tutta la categoria, con i farmaci per la malattia di Fabry che si collocano al primo posto per spesa; l'**alglucosidasi acida umana ricombinante**, terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento della malattia di Pompe, è invece il principio attivo a maggior spesa.
- A livello regionale si osserva un'**elevata variabilità della spesa**, con la Calabria che registra una spesa pro capite tre volte quella della Valle d'Aosta.
- Essendo per la maggior parte farmaci di recente commercializzazione, la **quasi totalità delle dosi erogate ha riguardato farmaci coperti da brevetto**.

Bibliografia di riferimento

Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 2019; 42(1):61-73.

Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793:684-96.

Coutinho MF, Alves S. From rare to common and back again: 60 years of lysosomal dysfunction. *Mol Genet Metab* 2016; 117(2):53-65.

Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr* 2002; 140:321-7.

Finsterer J, Iglseider S, Wanschitz J, Topakian R, Löscher WN, Grisold W. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand* 2019; 139(2):92-105.

Ganesh R, Abinesh R, Janakiraman L. Clinical spectrum of inherited disorders of metabolism. *Indian J Pediatr* 2019; 86(10):892-6.

Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet* 2019; 64(9):833-47.

Ortolano S, Viéitez I, Navarro C, Spuch C. Treatment of lysosomal storage diseases: recent patents and future strategies. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2014; 8:9-25.

Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med* 2015; 66:471-86.

Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1):27.

Schwartzlow C, Kazamel M. Hereditary transthyretin amyloidosis: clinical presentation and management updates. *J Clin Neuromuscul Dis* 2020; 21(3):144-56.

Simon S, Resch H, Klaushofer K, Roschger P, Zwerina J, Kocijan R. Hypophosphatasia: from diagnosis to treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20(11):69.

3.4 Antimicrobici generali per uso sistemico

Gli antimicrobici generali per uso sistemico rappresentano la quarta categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2020, pari a 2.666,4 milioni di euro e all'11,6% della spesa totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite per questi farmaci è stata pari a 44,71 euro, prevalentemente giustificata dalla spesa derivante dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche (34,77 euro pro capite); al contrario, il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata risulta di minore entità (9,94 euro pro capite). Sia la spesa in regime di assistenza convenzionata sia quella derivante dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche hanno registrato un'importante riduzione rispetto al 2019, rispettivamente del -21,3% e del -21,2% (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 19,2 DDD/1000 abitanti die, in calo del -16,8% rispetto al 2019 (Tabella 3.2). Contrariamente alla spesa, il maggior contributo è dato dall'assistenza convenzionata, infatti quasi il 70% delle dosi è dispensato in tale canale erogativo.

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, indica un consumo di antimicrobici per uso sistemico che aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere un valore massimo dopo i 75 anni, più elevato negli uomini (24,5 DDD abitanti die) rispetto alle donne (21,1 DDD/1000 abitanti die); nelle fasce di età intermedie si conferma invece un utilizzo più frequente nelle donne rispetto agli uomini. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere nei soggetti con più di 75 anni il livello massimo di 21,9 euro e 19,2 euro pro capite rispettivamente negli uomini e nelle donne.

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro capite è stata pari a 9,94 euro, in diminuzione del 21,5% rispetto al 2019. Tale variazione è dovuta a una diminuzione dei consumi (-22,9%); i prezzi rimangono sostanzialmente stabili, mentre l'effetto mix registra un valore di +1,8% (Tabella 3.9).

Nell'ambito di questo canale erogativo, le associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi, sono la categoria a maggiore spesa (2,26 euro), registrando una riduzione della spesa e dei consumi (rispettivamente del -25,4% e del -25,5%), superando le cefalosporine di III generazione che fanno osservare una spesa di 2,16 euro pro capite con una riduzione di oltre il 30% (Tabella 3.9). In quinta posizione si collocano i derivati triazolici, sottocategoria di antimicotici, con un valore di spesa pari a 0,87 euro pro capite, sebbene in forte riduzione rispetto al 2019 (-13,3%), conseguentemente a una riduzione dei consumi (-14,3%).

L'amoxicillina in associazione ad acido clavulanico risulta essere il primo principio attivo della categoria per spesa pro capite (2,15 euro) e consumo (4,3 DDD) (Tabella 3.10), oltre a essere l'unico principio attivo di questa categoria a rientrare tra le prime 30 molecole a maggiore impatto sulla spesa convenzionata (Tabella 3.11).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, è stata registrata una riduzione significativa della spesa (-21,4%) rispetto al 2019, a fronte di una lieve riduzione dei consumi (-0,7%), di un'importante riduzione dei prezzi (-11,8%) e di un effetto mix negativo (-10,3%) (Tabella 3.16).

Relativamente agli acquisti diretti, gli antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV in

associazione (ATC IV livello) sono la sottocategoria a maggiore spesa (8,05 euro pro capite), seguiti dagli antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV (5,13 euro pro capite), sebbene quest'ultima sia in forte riduzione rispetto all'anno precedente (-67,7%). Nell'ambito degli antimicrobici, i primi principi attivi per spesa sono rappresentati dall'associazione sofosbuvir/velpatasvir (3,92 euro pro capite) e dal vaccino pneumococcico 13valente (2,10 euro pro capite; Tabella 3.17). Tali principi attivi sono inclusi anche tra i primi trenta principi attivi per spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche oltre ad un antivirale per HIV (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide) e a un vaccino (meningococcico di gruppo B) (Tabella 3.18).

Inoltre, cinque principi attivi sono presenti anche nell'ambito della graduatoria dei primi 30 principi attivi a maggiore variazione di spesa rispetto all'anno precedente: bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (>100%), cobicistat/darunavir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (+45,4%), vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, splittato (+27,1%) vaccino pneumococcico 13valente (+26,1%) e immunoglobulina umana uso endovenoso (+17,5%) (Tabella 3.20).

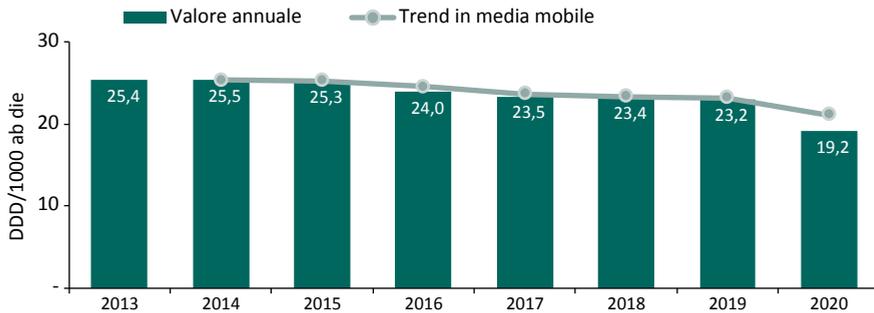
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto i farmaci antibiotici, antimicotici, antivirali anti-HIV, anti-HCV e i vaccini (Tabella 3.4.1 e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

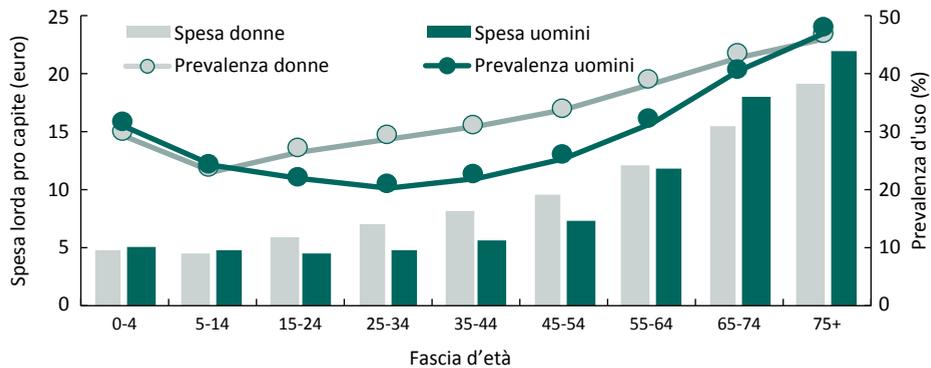
Antimicrobici per uso sistemico

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	2.666,4	(11,6)
Δ % 2020-2019		-21,2
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	30,3	51,3
DDD/1000 ab die (% sul totale)	19,2	(1,7)
Δ % 2020-2019		-16,8
Range regionale DDD/1000 ab die:	11,8	24,0

* Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	5,1	4,6	4,9	7,3	6,5	6,9
5-14	4,7	4,5	4,6	7,1	6,7	6,9
15-24	4,6	5,7	5,1	7,6	8,8	8,2
25-34	4,7	6,9	5,8	7,2	10,0	8,5
35-44	5,7	8,1	6,9	8,4	11,4	9,9
45-54	7,3	9,5	8,5	10,3	13,2	11,8
55-64	11,8	12,1	11,9	14,4	16,0	15,2
65-74	18,0	15,4	16,6	20,5	19,3	19,9
75+	21,9	19,2	20,3	24,5	21,1	22,4

3.4.1 Antibiotici per uso sistemico

Gli agenti antimicrobici, tra cui gli antibiotici, hanno avuto ed hanno tutt'ora un significativo impatto sulla salute dell'uomo. Insieme ai vaccini hanno contribuito a ridurre la mortalità, prolungare la durata della vita e migliorarne la qualità. Tuttavia, negli ultimi decenni l'uso non appropriato degli antibiotici ha causato l'insorgenza di patogeni resistenti ai farmaci. Ciò, storicamente, ha portato all'esigenza di sviluppare nuove molecole e ad adottare migliori approcci terapeutici, tuttavia attualmente sono limitate le sostanze in fase di ricerca e sviluppo che potrebbero avere efficacia contro batteri resistenti e che potrebbero essere in commercio nel giro dei prossimi 5-10 anni. Secondo gli ultimi dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per le comuni infezioni batteriche (infezioni del tratto urinario, infezioni a trasmissione sessuale e alcune forme di diarrea) sono stati osservati in tutto il mondo alti tassi di resistenza agli antibiotici comunemente utilizzati nel trattamento di tali infezioni. Ad esempio, il tasso di resistenza alla ciprofloxacina, un antibiotico comunemente usato per trattare le infezioni del tratto urinario, varia, a seconda del Paese considerato, dall'8,4% al 92,9% per *Escherichia coli* e dal 4,1% al 79,4% per *Klebsiella pneumoniae*. Quest'ultimo è un batterio intestinale comune che può causare infezioni potenzialmente letali: è una delle principali cause di infezioni acquisite in ospedale ed è responsabile di polmoniti, infezioni del flusso sanguigno, infezioni nei neonati e nei pazienti in unità di terapia intensiva.

L'OMS raggruppa gli antibiotici in tre categorie, *Access*, *Watch* e *Reserve*, allo scopo di guidarne la prescrizione e ridurre il rischio di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche. Gli antibiotici del gruppo *Access* (penicilline ad ampio spettro e derivati nitrofurantici, come la nitrofurantoina) dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni. Il gruppo *Watch* comprende, invece, antibiotici (ad esempio cefalosporine di terza generazione, macrolidi e fluorochinoloni) con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. Il terzo gruppo, *Reserve*, comprende antibiotici (ad esempio cefalosporine di quarta generazione) di ultima istanza e utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come ad esempio nelle infezioni multi-resistenti.

La resistenza ai trattamenti di ultima istanza, quali antibiotici carbapenemi, è ampiamente diffusa in tutto il mondo e si stima che in alcuni Paesi, a causa della resistenza sviluppata, il trattamento sia inefficace in più della metà dei pazienti trattati. A livello globale la resistenza è stata già segnalata anche per i cosiddetti "farmaci di riserva" secondo l'OMS (ad esempio colistina), il cui utilizzo dovrebbe essere limitato alle infezioni potenzialmente letali causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (*E. coli*, *Klebsiella*, ecc.). I batteri del genere *Staphylococcus aureus* fanno parte della flora cutanea degli esseri umani, ma sono anche una causa comune di infezioni sia nella comunità che nelle strutture sanitarie. Secondo recenti stime i soggetti con infezioni da *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina (MRSA) hanno il 64% di probabilità in più di morire rispetto alle persone con infezioni sensibili agli antibiotici. Dati simili, di infezioni causate da batteri totalmente o quasi totalmente resistenti agli antibiotici, emergono anche nei Paesi dell'Unione Europea. L'uso attento e appropriato dei farmaci antimicrobici riveste quindi un'importanza fondamentale non solo per ottimizzarne l'efficacia e ridurre al minimo gli effetti avversi, ma anche per ridurre al minimo il rischio di resistenze e preservare l'efficacia dei farmaci attualmente disponibili. Per

raggiungere tale scopo vi sono, a disposizione dei clinici, evidenze scientifiche riguardanti l'epidemiologia delle infezioni che offrono ad esempio informazioni microbiologiche basate su dati documentati di suscettibilità dei vari patogeni. Questi dati rappresentano anche un supporto per identificare la durata di terapia adeguata in base alla natura dell'infezione e alla risposta clinica del paziente al trattamento. Negli ultimi anni in Italia, come nel resto del mondo, al fine di migliorare l'assistenza ai pazienti attraverso un uso appropriato degli antimicrobici sono stati adottati diversi programmi di gestione delle infezioni e delle terapie antimicrobiche. In base a quanto previsto nel Piano d'Azione globale *One Health* proposto dall'OMS, in Italia è stato approvato, con durata triennale (2017-2020), il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico Resistenza (PNCAR) dove sono stati identificati diversi obiettivi al fine di ridurre la frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici. Tra gli indicatori del PNCAR era prevista la riduzione dei consumi (DDD/1000 abitanti die) >10% in ambito territoriale e la riduzione dei consumi (DDD/100 giornate di degenza) >5% in ambito ospedaliero nel 2020 rispetto al 2016. L'ultimo Rapporto sull'uso degli antibiotici in Italia, relativo all'anno 2019, mette in risalto l'andamento dei consumi e della spesa, con approfondimenti relativi a sottogruppi specifici di antibiotici (fluorochinoloni) e di popolazione (pediatrica e geriatrica), identificando inoltre aree di potenziale inappropriata d'uso.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi sette anni si è assistito a una costante diminuzione del consumo di antibiotici (CAGR -5,7%), con valori che sono passati da 19,7 DDD nel 2014 a 13,9 DDD nel 2020; la più importante riduzione è stata registrata nel 2020 rispetto al 2019 (-21,7%; Figura 3.4.1a e Tabella 3.4.1a).

Le associazioni di penicilline, quasi interamente rappresentate da amoxicillina+acido clavulanico, rimangono la categoria di antibiotici a maggior prescrizione (4,8 DDD) che nel 2020 fanno osservare una spesa di 2,90 euro pro capite (-25,0% e -21,1% in confronto al 2019 rispettivamente per consumi e spesa). Seguono nei consumi macrolidi e lincosamidi (3,1 DDD), mentre per la spesa, analogamente al 2019, la seconda categoria è rappresentata dalle cefalosporine di III generazione (2,75 euro pro capite). La maggior parte dei sottogruppi di antibiotici ha fatto registrare una riduzione dei consumi rispetto all'anno precedente; importanti variazioni sono state osservate per le cefalosporine di III generazione, le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi) e i fluorochinoloni.

Il sottogruppo che ha registrato il maggior incremento, sia in termini di spesa che di consumo, è quello delle altre cefalosporine e penemi, che include principi attivi di più recente commercializzazione (ceftolozano/tazobactam, ceftobiprololo, ceftarolina) e con il costo medio per DDD più elevato della categoria (170,92 euro per dose). L'amoxicillina+acido clavulanico, farmaco ad ampio spettro molto utilizzato in ambito pediatrico, si conferma la molecola a maggior utilizzo con 4,7 DDD, seguita da azitromicina e da claritromicina. L'azitromicina ha registrato un incremento dell'11,5% rispetto al 2019, mentre la claritromicina ha evidenziato una riduzione superiore al 30%. L'aumento dei consumi di azitromicina potrebbe essere spiegato dal trattamento delle sovrainfezioni batteriche nei pazienti affetti da COVID-19. Ulteriori incrementi sono stati evidenziati nella spesa pro capite di piperacillina/tazobactam, un'associazione di una penicillina ad ampio spettro con un inibitore delle beta-lattamasi (+4,1%), e avibactam/ceftazidima, l'associazione di una cefalosporina di III generazione con

un inibitore delle beta-lattamasi (+47,8%). Queste due associazioni, insieme al macrolide azitromicina, sono gli unici principi attivi tra i primi dieci che registrano un incremento della spesa nell'anno 2020. Si rileva per la fosfomicina un lieve incremento della spesa (+0,9%), nonostante la riduzione dei consumi (-4,2%), dovuto a un aumento del costo per DDD (+5,1%). Nonostante il trend in riduzione dei consumi in tutte le Regioni, si osserva ancora un'ampia variabilità, con valori che oscillano dalle 8,0 DDD della PA di Bolzano alle 19,4 DDD della Campania (Tabella 3.4.1b). Confrontando i consumi e il costo medio delle dosi erogate, si evidenzia come la maggior parte delle Regioni del Centro-Sud ha un numero di dosi e costo medio per giornate di terapia superiori alla media nazionale mentre, all'opposto, quelle del Nord hanno un minor consumo e costo medio (Figura 3.4.1.b). In particolare, la Campania rappresenta la Regione sia con il consumo che con il costo medio per dose superiori rispetto alla media nazionale; al contrario la PA di Bolzano presenta i consumi meno elevati e la Valle d'Aosta e l'Emilia Romagna sono le Regioni con il costo medio per dose più basso. L'86,5% delle dosi erogate ha riguardato molecole a brevetto scaduto, tuttavia solo il 24,9% è riferito a farmaci equivalenti (Tabella 3.4.1c). Ampia variabilità si osserva nel consumo delle associazioni di penicilline, fluorochinoloni e dei macrolidi (Figura 3.4.1c).

Figura 3.4.1a. Antibiotici per uso sistemico, andamento temporale del consumo e del costo medio per giornata di terapia (2014-2020)

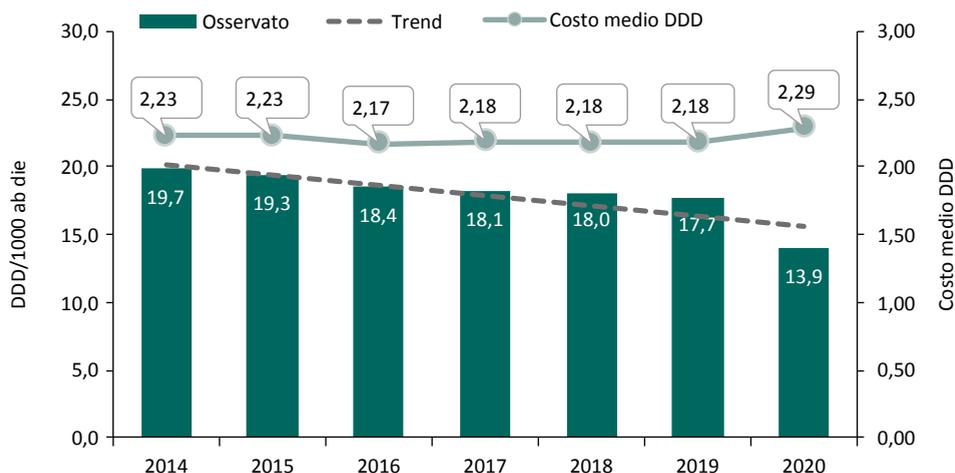


Tabella 3.4.1a. Antibiotici per uso sistemico, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi)	2,90	-21,1	-3,3	4,8	-25,0	-4,9	1,65	4,8
Cefalosporine di III generazione	2,75	-24,0	-3,6	1,7	-26,3	-3,4	4,46	2,8
Macrolidi e lincosamidi	1,35	-15,9	-5,7	3,1	-16,7	-5,0	1,18	0,7
Fluorochinolonici	1,26	-20,0	-11,3	1,7	-22,8	-11,6	2,04	3,2
Altri antibatterici	1,08	-9,7	-5,7	0,4	-2,7	2,2	6,64	-7,5
Altre cefalosporine e penemi	0,42	65,4	147,6	0,0	74,6	125,9	170,92	-5,5
Glicopeptidi	0,37	-13,6	-12,5	0,1	-6,0	-4,3	19,68	-8,3
Carbapenemi	0,25	2,4	-10,8	0,1	15,5	-3,2	11,65	-11,6
Penicilline ad ampio spettro	0,23	-24,6	-6,3	0,8	-32,8	-10,3	0,78	11,9
Polimixina	0,22	8,2	1,6	0,0	9,0	1,9	36,02	-1,0
Tetracicline	0,17	-23,8	-14,8	0,3	-2,9	0,0	1,34	-21,8
Aminoglicosidi	0,14	-30,6	-6,6	0,0	-6,9	-7,2	8,20	-25,7
Cefalosporine di I generazione	0,10	-20,5	-1,7	0,1	-20,2	-2,9	3,03	-0,7
Cefalosporine di II generazione	0,08	-39,7	-14,4	0,1	-38,9	-13,4	1,78	-1,5
Sulfonamidi da sole e in associazione	0,07	-8,2	1,8	0,4	-7,9	1,8	0,53	-0,6
Cefalosporine di IV generazione	0,07	-0,9	-0,9	0,0	1,0	2,2	22,15	-2,1
Altre associazioni	0,04	-22,3	-	0,0	-22,6	-	6,71	0,1
Monobattami	0,04	4,8	-0,6	0,0	4,6	-0,6	88,12	0,0
Derivati nitrofuranici	0,02	4503,7	86,7	0,1	1423,8	53,8	0,91	201,3
Derivati imidazolici	0,01	-18,8	-1,0	0,0	-21,2	0,5	1,01	2,7
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	0,01	-46,2	-7,1	0,0	-48,8	-7,6	54,29	4,8
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	0,01	-46,8	-15,6	0,0	-40,5	-10,1	1,81	-10,8
Amfenicoli	0,00	-15,4	-1,5	0,0	-12,6	-3,6	6,41	-3,4
Altri chinolonici	0,00	-99,8	-76,2	0,0	-99,8	-76,0	0,76	11,3
Antibiotici	11,60	-17,6	-5,3	13,9	-21,7	-5,7	2,29	4,9
amoxicillina/acido clavulanico	2,24	-26,2	-5,2	4,7	-25,6	-5,1	1,31	-1,1
ceftriaxone	1,02	-25,8	-7,2	0,5	-14,1	-2,5	6,05	-13,8
fosfomicina	0,76	0,9	4,2	0,4	-4,2	1,2	5,37	5,1
azitromicina	0,76	5,1	0,9	1,5	11,5	2,1	1,34	-5,9
cefixima	0,70	-28,3	-3,7	0,8	-27,9	-3,3	2,26	-0,9
piperacillina/tazobactam	0,63	4,1	9,7	0,1	7,5	8,0	12,26	-3,4
ciprofloxacina	0,59	-14,3	-10,0	0,7	-14,5	-9,1	2,37	0,0
claritromicina	0,50	-33,2	-10,7	1,5	-33,3	-9,2	0,91	-0,2
levofloxacina	0,50	-23,5	-10,5	0,9	-27,7	-12,4	1,60	5,5
avibactam/ceftazidima	0,43	47,8	-	0,0	49,8	-	240,35	-1,6

Tabella 3.4.1b. Antibiotici per uso sistemico, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	16,4	16,1	15,1	14,9	15,1	14,7	11,7	-20,1
Valle d'Aosta	16,9	16,8	14,7	14,8	15,3	14,7	11,6	-20,7
Lombardia	16,1	16,0	15,2	15,1	15,1	14,6	11,5	-21,1
PA Bolzano	12,2	12,0	11,1	10,9	11,2	10,6	8,0	-24,6
PA Trento	16,4	16,2	15,1	15,7	15,6	15,1	11,9	-20,7
Veneto	15,8	15,0	14,2	14,3	14,3	14,2	11,1	-21,6
Friuli VG	14,9	14,8	13,8	14,5	14,3	14,1	10,7	-24,1
Liguria	14,4	14,2	13,1	13,5	13,7	13,4	10,7	-20,2
Emilia R.	17,7	17,0	16,2	15,9	16,2	16,0	12,3	-23,5
Toscana	18,9	18,9	17,9	17,4	17,0	16,6	12,5	-24,7
Umbria	22,2	21,5	20,7	20,6	20,5	20,7	15,9	-23,0
Marche	21,3	20,5	20,1	19,6	19,8	19,5	14,7	-24,5
Lazio	21,3	20,8	19,7	19,5	19,4	19,8	15,1	-23,7
Abruzzo	22,8	22,3	22,0	21,5	22,3	22,2	16,9	-23,8
Molise	22,2	21,3	19,8	19,0	19,5	19,4	14,9	-23,0
Campania	27,1	26,6	26,0	24,7	24,7	23,3	19,4	-17,0
Puglia	26,1	25,3	24,5	22,8	21,9	21,9	17,0	-22,2
Basilicata	23,1	21,9	20,8	20,9	20,6	20,6	16,0	-22,5
Calabria	24,3	23,6	22,6	22,6	21,9	21,9	16,9	-22,6
Sicilia	22,6	21,7	21,0	21,1	21,0	20,8	16,4	-20,8
Sardegna	18,1	17,8	16,3	16,7	16,5	15,7	12,3	-21,4
Italia	19,7	19,3	18,4	18,1	18,0	17,7	13,9	-21,7
Nord	16,1	15,8	14,9	14,9	15,0	14,6	11,5	-21,6
Centro	20,6	20,2	19,3	18,9	18,8	18,8	14,3	-24,0
Sud e Isole	24,3	23,6	22,8	22,2	21,9	21,4	17,0	-20,5

Tabella 3.4.1c. Prescrizione di farmaci antibiotici per uso sistemico a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	7,51	64,7	-23,0	12,0	86,5	-23,2	1,71
Equivalenti	1,64	21,8	-21,7	3,0	24,9	-22,3	1,50
Ex originator	5,87	78,2	-23,4	9,0	75,1	-23,5	1,78
Coperti da brevetto	4,10	35,3	-5,5	1,9	13,5	-10,1	6,00
Antibiotici	11,60	100,0	-17,6	13,9	100,0	-21,7	2,29

* Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.4.1b. Antibiotici per uso sistemico, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

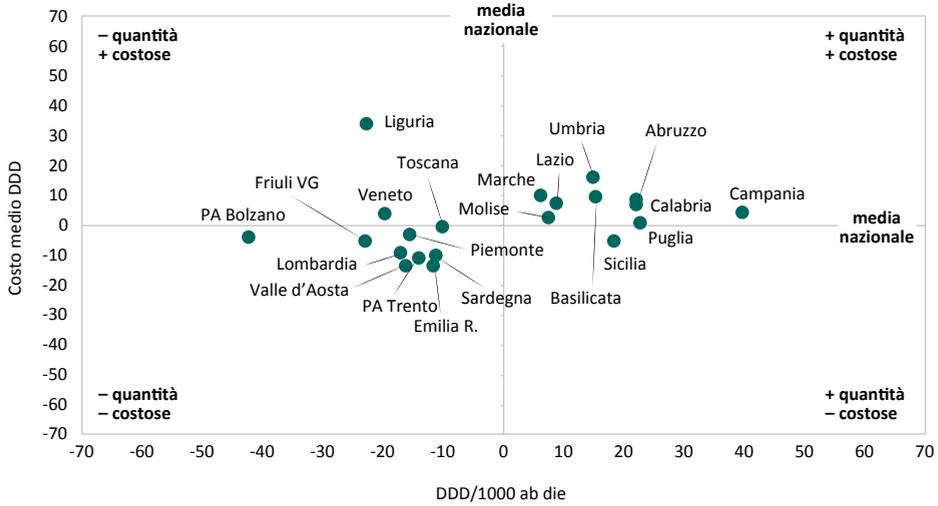
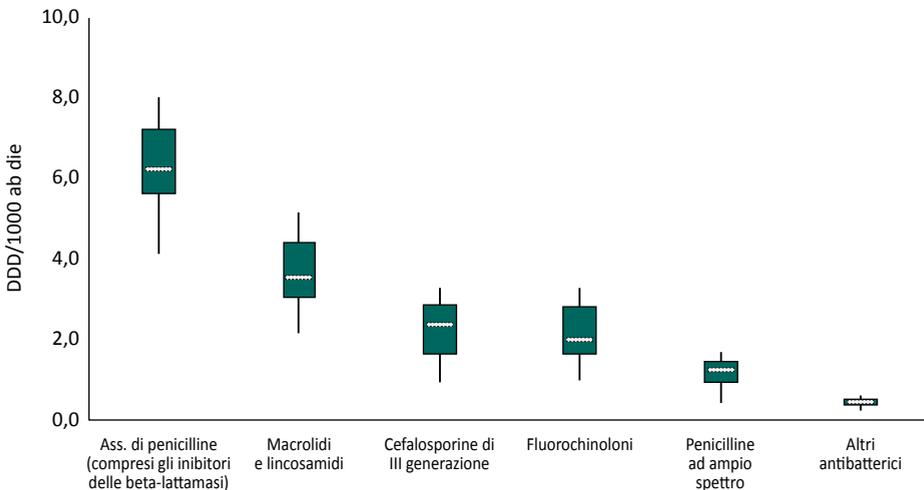


Figura 3.4.1c. Antibiotici per uso sistemico, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione agli antibiotici nella popolazione italiana nel corso del 2020. Circa 3 persone su dieci hanno ricevuto nel corso dell'anno almeno una prescrizione di antibiotici, con livelli d'uso più elevati nei bambini fino a 4 anni di età, sebbene in forte riduzione rispetto all'anno precedente, e nelle persone con più di 75 anni; quasi il 60% degli utilizzatori riceve una sola prescrizione nell'anno. Gli utilizzatori ricevono in media 2 prescrizioni nell'anno, con un totale di circa 14 dosi.

In analogia ai consumi, si osserva una maggior prevalenza d'uso nelle Regioni del Sud (37,5%) e del Centro Italia (31,8%) rispetto a quelle del Nord (24,5%), dove si riscontra anche una quota maggiore di soggetti con una sola prescrizione (56,7% al Centro e 52,6% al Sud rispetto al 62,1% del Nord; Tabella 3.4.1d).

Figura 3.4.1d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di antibiotici per uso sistemico in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

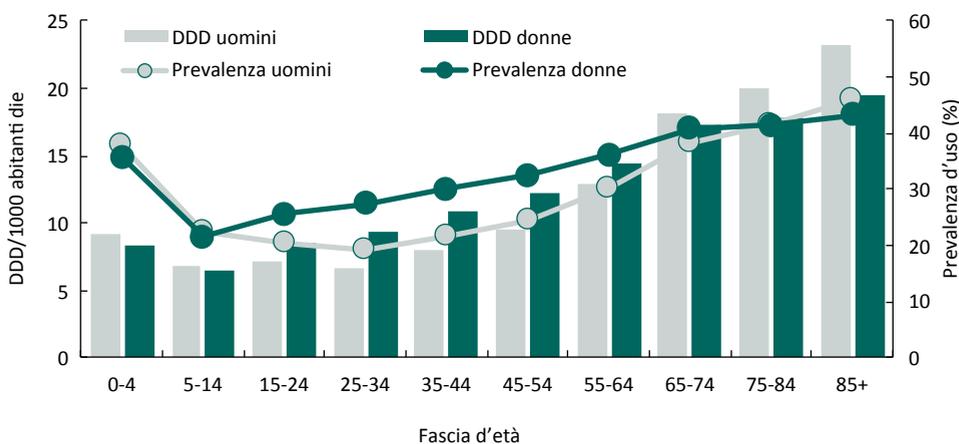


Tabella 3.4.1d. Esposizione e durata di terapia di antibiotici per uso sistemico per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	25,2	0,81	54	1,8	13,3	10,0	61,7
Valle d'Aosta	23,9	0,81	53	1,7	14,1	10,0	63,8
Lombardia	25,0	0,85	50	1,8	14,3	10,0	62,2
PA Bolzano	16,6	0,79	48	1,5	12,0	8,0	69,2
PA Trento	25,3	0,81	50	1,8	13,9	10,0	60,6
Veneto	22,9	0,81	52	1,8	13,6	10,0	62,5
Friuli VG	22,1	0,78	53	1,8	15,2	12,0	62,0
Liguria	25,3	0,82	57	1,8	13,3	10,0	61,3
Emilia R.	25,5	0,82	51	1,8	13,1	9,0	61,7
Toscana	29,1	0,83	55	1,9	13,5	8,0	58,4
Umbria	34,5	0,83	54	2,0	14,6	10,0	54,7
Marche	31,5	0,84	53	1,9	13,3	9,0	57,2
Lazio	33,2	0,82	53	2,0	14,8	10,0	55,8
Abruzzo	39,2	0,84	52	2,1	14,0	10,0	53,1
Molise	36,5	0,84	54	2,0	13,7	9,0	55,0
Campania	39,7	0,85	51	2,3	15,2	10,0	50,5
Puglia	37,9	0,84	52	2,0	13,8	10,0	54,5
Basilicata	37,2	0,83	53	2,1	14,2	10,0	54,2
Calabria	36,0	0,87	55	2,3	15,1	10,0	49,8
Sicilia	37,1	0,85	54	2,1	14,0	9,0	52,6
Sardegna	29,8	0,79	52	1,9	13,6	10,0	58,6
Italia	30,3	0,83	53	2,0	14,1	10,0	57,0
Nord	24,5	0,82	52	1,8	13,8	10,0	62,1
Centro	31,8	0,82	54	2,0	14,2	10,0	56,7
Sud e Isole	37,5	0,84	53	2,1	14,4	10,0	52,6

Key message

- In tutte le Regioni si osserva un **trend in riduzione dei consumi**, con variazioni più importanti in Toscana (-24,7%), PA di Bolzano (-24,6%) e Marche (24,5%). A livello nazionale i consumi hanno registrato una riduzione di -21,7%. Considerando che la maggior parte dei consumi di antibiotici è attribuibile all'erogazione in ambito territoriale, si può dedurre che **l'obiettivo del PNCAR di riduzione dei consumi in ambito territoriale sia stato raggiunto**. Tale andamento potrebbe essere attribuibile alla modifica dei modelli organizzativi (accesso agli ambulatori dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta, adozione della ricetta elettronica) e alla diffusione dei dispositivi di protezione individuale che può aver ridotto la trasmissione delle infezioni batteriche. Tuttavia, sarebbe necessario valutare se tali riduzioni siano state accompagnate anche da un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, applicando indicatori di qualità della prescrizione. Inoltre, sarà utile valutare nello specifico i consumi in ambito ospedaliero, considerando l'impatto della pandemia COVID-19 sul consumo di antibiotici in tale contesto assistenziale.

- Nonostante la scheda informativa pubblicata da AIFA il 9 aprile 2020 in ambito Covid-19, che ha stabilito l'uso di azitromicina al di fuori delle indicazioni registrate esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati o in caso di sovraesposizione batteriche, si è registrato **un aumento del consumo di tale antibiotico** (+11,5%).
- Si conferma l'**incremento dei consumi dei carbapenemi** che potrebbe essere in parte spiegato dalla necessità di utilizzare questi antibiotici per il trattamento di infezioni causate da microrganismi multi-resistenti agli antibiotici (MDR). Questi dati suscitano preoccupazione, visto l'impatto dell'uso di questi antibiotici sull'ulteriore diffusione delle resistenze.
- Si continua a registrare l'incremento nell'utilizzo della **cefalosporina di III generazione ceftadima/avibactam**, delle altre **cefalosporine e penemi** e della **polimixina**, indicate per la terapia delle infezioni causate da microrganismi MDR, tali antibiotici appartengono al gruppo *Reserve*, secondo la classificazione AWaRe dell'OMS, pertanto dovrebbero essere utilizzati in ultima istanza e solo nei casi più gravi.
- Nonostante il trend in riduzione dei consumi in tutte le Regioni, si osserva ancora un'**ampia variabilità**, caratterizzato da un gradiente crescente Nord-Sud. Le differenze si concentrano sia nel numero di soggetti che ricevono almeno una prescrizione sia nel numero di prescrizioni dispensate al singolo paziente, risultando in un maggior numero di dosi per utilizzatore al Sud e al Centro rispetto al Nord.

Bibliografia di riferimento

European Centre for Disease Prevention and Control. Giornata europea degli antibiotici. Un'iniziativa europea per la salute. Scheda informativa per esperti. Disponibile all'indirizzo <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/it/cosa-dovete-sapereschede-informative/scheda-informativa-esperti>

Hooper DC, Shenoy ES; Varughese CA. Treatment and prophylaxis of bacterial infections. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 20e ed. New York: McGraw-Hill, 2018

Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020. Disponibile all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2019/>

World Health Organization. Antimicrobial resistance. Present situation. Drug resistance in bacteria . 13 October 2020. Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance/>

World Health Organization. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: World Health Organization, 2019. (WHO/EMP/IAU/2019.11). Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/publications/i/item/WHOEMPIAU2019.11/>

3.4.2 Antivirali anti-HIV

I virus dell'immunodeficienza umana (HIV, *Human Immunodeficiency Virus*) sono lentivirus, una famiglia di retrovirus che porta ad un'infezione cronica persistente con insorgenza graduale dei sintomi clinici. Gli esseri umani, oltre agli altri primati sono gli unici ospiti naturali di questi virus rappresentati principalmente da HIV-1 che è il più diffuso. Il virus attacca il sistema immunitario, in particolare le cellule CD4 distruggendole e indebolendo così la risposta immunitaria del soggetto, con conseguente aumento della suscettibilità ad altre infezioni e ad alcuni tipi di cancro come il sarcoma di Kaposi. Secondo i dati dell'OMS nel 2019 circa 38 milioni di persone in tutto il mondo presentano un'infezione di HIV e solo il 67% di questi ha accesso alle terapie con antiretrovirali, mentre 7,1 milioni di persone, al momento della diagnosi, non erano a conoscenza di aver contratto l'infezione. Questo può accadere in quanto il virus dopo l'ingresso nell'organismo può entrare in una fase di latenza in cui non vengono prodotti nuovi virioni, e non si ha sintomatologia, tuttavia in questa fase il genoma virale viene comunque replicato in quanto, incorporato nel genoma della cellula ospite, segue la replicazione fisiologica della cellula infetta. La diagnosi di infezione da HIV può essere effettuata mediante test diagnostici, e in caso di positività, secondo anche quanto raccomandato dall'OMS, ogni soggetto deve essere indirizzato il più precocemente possibile al trattamento sia per prevenire la trasmissione virale ad altri soggetti che per rallentare la progressione dell'infezione con aggravamento della patologia. In Italia, secondo l'analisi dei dati che originano dalla sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, l'incidenza delle nuove diagnosi HIV, raggiunge valori lievemente al di sotto della media degli altri Paesi dell'Unione Europea con 4,7 casi per 100.000 residenti e, in generale, dal 2012 è stata osservata una diminuzione delle nuove diagnosi HIV, più evidente nel biennio 2018-2019. Gli ultimi risultati indicano che nel 2019 l'incidenza di nuove diagnosi ha raggiunto valori di 4,2 ogni 100.000 residenti (80% maschi), con i valori più alti registrati nel Lazio e in Lombardia. L'età mediana era di 40 anni per i maschi e di 39 anni per le femmine e l'incidenza più alta è stata osservata nelle classi di età comprese tra 25 e 29 anni e tra 30 e 39 anni (rispettivamente 10,4 vs 9,8 nuovi casi ogni 100.000 residenti); in queste fasce di età l'incidenza nei maschi era 4 volte superiore a quelle delle femmine. Il 39,7% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV nel 2019 presentava un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μl e il 58,7% un numero inferiore a 350 cell/μl, segni di diagnosi tardiva. Per quanto riguarda invece i dati relativi ai casi di AIDS conclamato, è risultato che l'incidenza è diminuita negli anni, con valori nel 2019 pari a 0,9 nuovi casi per 100.000 residenti, tuttavia risulta aumentata la quota di persone con un'infezione o un tumore concomitante. Il numero di decessi in persone con AIDS rimane stabile negli ultimi anni ed è pari a poco più di 500 casi per anno soprattutto grazie alle terapie disponibili; tuttavia i dati non mostrano una diminuzione significativa del numero di nuove diagnosi: questo ha perciò fatto ipotizzare la possibilità di una percezione del rischio di infezione ancora bassa nella popolazione generale. Tale ipotesi è stata confermata da un'indagine su 18.000 pazienti con diagnosi di HIV effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità tramite cui è stato rilevato che il 27% di questi pazienti aveva una percezione bassa del rischio, il 40% moderata, mentre solo il 33% aveva una percezione del rischio elevata. Questo aspetto potrebbe essere un punto di partenza per programmare interventi di informazione per la popolazione al fine di migliorare la conoscenza e incrementare la consapevolezza del rischio di infezione da HIV. La diffusione dell'HIV si è ridotta grazie all'utilizzo di

farmaci dotati di potente attività antivirale. L'avvento della terapia antiretrovirale altamente potente (HAART, *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) ha consentito di ottenere una drammatica riduzione della mortalità e della morbilità legate alla malattia da HIV.

Sono attualmente disponibili numerosi farmaci antiretrovirali (ARV), appartenenti a diverse classi, quali gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI), gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), gli inibitori delle proteasi (PI), gli inibitori delle integrasi (INSTI), gli inibitori di fusione (FI) e gli antagonisti del recettore CCR5. La terapia si basa sulla combinazione, spesso anche in co-formulazione, di due o più farmaci appartenenti alle classi menzionate; in particolare si utilizzano generalmente almeno due agenti NRTI (che costituiscono il *backbone* della terapia) a cui si associa un "terzo farmaco" appartenente ad una delle altre classi ARV.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2020 la spesa pro capite dei farmaci antivirali anti-HIV è stata pari a 11,09 euro, mantenendosi pressochè stabile (+0,3%) rispetto all'anno precedente: tale andamento è stato determinato da una lieve riduzione (-1,4%) del costo medio per DDD a fronte di un leggero incremento (+1,5%) delle dosi (Tabella e Figura 3.4.2a). In generale, rispetto al 2014 la spesa di questa categoria di farmaci ha fatto registrare una riduzione dell'8,0% e un tasso di decrescita medio annuo (CAGR) dell'1,4%.

Il consumo complessivo di questa categoria di farmaci è stato pari a 2,9 DDD per 1000 abitanti die, in aumento dell'1,5% rispetto all'anno precedente, e con un tasso di crescita medio annuo (CAGR) del 2,2% nel periodo 2014-2020.

Gli antivirali in regimi coformulati con 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI) e 1 inibitore delle integrasi (INSTI) rendono conto del 30% della spesa per questa categoria di farmaci (+9,2% rispetto al 2019) e un tasso di crescita medio annuo (CAGR) rispetto al 2014 di oltre il 100%, nonostante il costo medio per DDD di questi farmaci si sia ridotto dell'8% nell'ultimo anno.

Se si considera l'andamento dei consumi, gli inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI) sono i farmaci che registrano il valore più elevato, pari a 1,2 DDD per 1000 abitanti die, nonostante in riduzione (-6%) rispetto all'anno precedente, a cui corrisponde una spesa pro capite di 1,14 euro, rendendo conto del 10% della spesa per la categoria.

La combinazione emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide con 1,74 euro pro capite e un aumento dello 0,4%, si colloca al primo posto tra i principi attivi della categoria a maggior spesa (Tabella 3.4.2a). Al secondo posto per spesa si trova dolutegravir (1,52 euro, -0,2% rispetto al 2019), che registra anche i consumi più elevati nel 2020 (0,3 DDD per 1000 abitanti die), seguita da dolutegravir/abacavir/lamivudina (1,37 euro, -4,8% rispetto al 2019).

La spesa pro capite regionale (Tabella 3.4.2.b) registra un'ampia variabilità nel 2020, oscillando da un valore minimo di 3,29 euro del Molise (-19% rispetto al 2019), a uno massimo di 17,69 euro della Lombardia (-7,0% rispetto al 2019); quest'ultima, insieme a Lazio e Toscana, sono le Regioni con un numero di dosi e un costo superiori alla media nazionale (Figura 3.4.2b). Al contrario, Campania, Puglia, Calabria, Molise, Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia e Veneto, sono le Regioni con consumi e costo medio per DDD inferiori alla media nazionale. La Campania è la Regione che registra il maggior aumento di spesa nel 2020 (+18,8%), sebbene sia tra le Regioni con un consumo di dosi e un costo medio per DDD inferiori alla media nazionale.

I farmaci coperti da brevetto rappresentano una quota rilevante del consumo (83,8%) e della spesa (98,4%) di questa categoria di farmaci (Tabella 3.4.2c).

I regimi conformulati con 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI) e 1 inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico (NNRTI) presentano la più ampia variabilità regionale della spesa pro capite, mentre i regimi coformulati con 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI) e 1 inibitore delle integrasi (INSTI) presentano il range più ampio di spesa (Figura 3.4.2c).

Figura 3.4.2a. Antivirali anti-HIV, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia

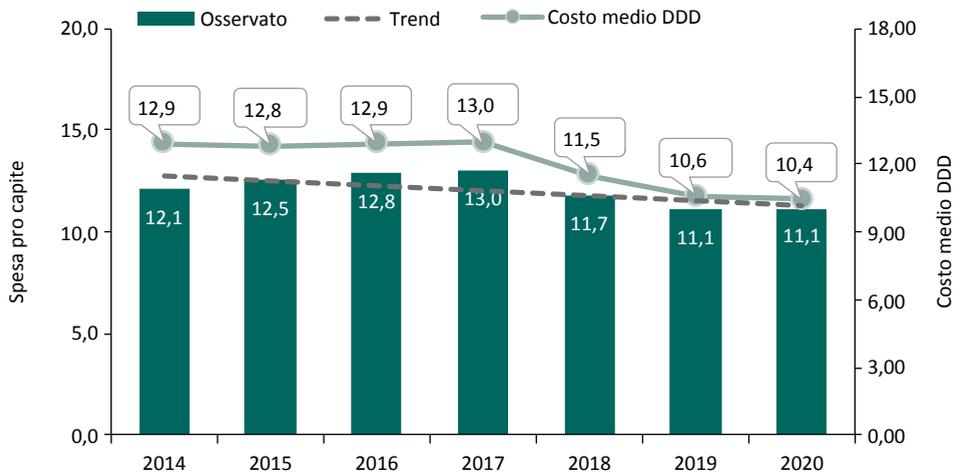


Tabella 3.4.2a. Antivirali anti-HIV, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Regimi coformulati (2 NRTI + 1 INSTI)	3,29	9,2	103,2	0,4	18,4	110,4	21,55	-8,0
INSTI	2,12	-3,1	14,9	0,4	-3,7	17,4	13,66	0,3
Regimi coformulati (2 NRTI + 1 NNRTI)	2,00	-2,7	-0,1	0,3	-2,0	2,3	18,55	-1,0
NRTI	1,14	-25,8	-22,7	1,2	-6,0	-1,5	2,67	-21,2
IP	0,89	-29,6	-17,8	0,3	-0,6	-11,4	8,35	-29,3
Regimi coformulati (2NRTI + 1 IP)	0,85	45,4	-	0,1	45,0	-	21,85	0,0
Regimi coformulati (1 NNRTI + 1 INSTI)	0,26	2188,5	-	0,0	2182,3	-	18,31	0,0
NNRTI	0,23	-22,3	-14,2	0,1	-17,1	-9,6	4,83	-6,5
Regimi coformulati (1 NRTI + 1 INSTI)	0,21	-	-	0,0	-	-	16,60	-
Altri antivirali anti-HIV	0,11	-5,5	-13,6	0,0	-4,7	-10,2	33,95	-1,1
Antivirali anti-HIV	11,09	0,3	-1,4	2,9	1,5	2,2	10,42	-1,4
emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide	1,74	0,4	-	0,2	0,1	-	19,96	0,0
dolutegravir	1,52	-0,2	135,9	0,3	-0,4	136,0	16,42	0,0
dolutegravir/abacavir/lamivudina	1,37	-4,8	-	0,2	-5,0	-	21,48	0,0
bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	1,34	606,1	-	0,2	604,2	-	19,96	0,0
cobicistat/darunavir/emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,85	45,4	-	0,1	45,0	-	21,85	0,0
emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,68	-25,2	-	0,2	-23,9	-	11,29	-1,9
raltegravir	0,60	-9,8	-6,9	0,2	-8,1	1,0	9,55	-2,1
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide	0,57	-58,1	-	0,1	-58,2	-	26,55	0,0
darunavir/cobicistat	0,53	-17,9	-	0,1	-18,1	-	12,25	0,0
dolutegravir/rilpivirina	0,26	2188,5	-	0,0	2182,3	-	18,31	0,0

NRTI: inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici

INSTI: inibitori delle integrasi

NNRTI: inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici

IP: inibitori delle proteasi

Tabella 3.4.2b. Antivirali anti-HIV, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	11,11	11,52	12,21	12,37	10,92	10,57	11,61	9,8
Valle d'Aosta	5,52	6,04	6,54	7,50	5,62	6,02	6,34	5,3
Lombardia	19,74	20,16	20,52	20,32	19,08	19,02	17,69	-7,0
PA Bolzano	7,56	8,97	6,72	7,43	7,73	8,31	8,42	1,4
PA Trento	7,98	9,05	8,61	9,22	8,45	7,84	8,67	10,7
Veneto	10,49	10,34	10,36	10,81	8,98	8,79	9,39	6,9
Friuli VG	7,36	7,16	8,47	8,95	7,39	7,24	7,62	5,3
Liguria	11,78	12,19	12,36	12,51	12,07	11,84	10,96	-7,4
Emilia R.	16,29	16,67	16,66	16,53	14,58	12,77	12,50	-2,1
Toscana	12,61	14,23	14,74	15,00	12,96	12,18	13,49	10,8
Umbria	10,25	10,21	11,08	11,48	11,98	11,07	10,47	-5,5
Marche	10,87	11,13	11,59	11,68	10,82	10,82	10,85	0,3
Lazio	15,16	15,47	15,86	16,30	15,09	13,99	14,04	0,3
Abruzzo	6,99	7,78	7,80	8,21	8,79	7,80	8,03	2,9
Molise	3,29	3,38	3,77	4,13	4,37	4,05	3,29	-18,7
Campania	7,36	7,88	8,32	8,39	6,80	5,48	6,51	18,8
Puglia	9,12	9,29	9,64	9,44	8,50	7,61	7,18	-5,7
Basilicata	4,18	4,40	4,76	4,95	4,81	4,76	4,91	3,1
Calabria	4,41	4,41	4,93	5,57	4,48	3,86	3,80	-1,4
Sicilia	6,74	7,12	7,80	8,06	7,60	6,98	7,05	1,0
Sardegna	13,62	14,59	14,54	14,07	11,79	9,81	10,06	2,5
Italia	12,05	12,47	12,84	12,98	11,73	11,05	11,09	0,3
Nord	14,59	14,91	15,18	15,26	13,84	13,42	13,17	-1,9
Centro	13,40	14,10	14,58	14,92	13,62	12,77	13,18	3,1
Sud e Isole	7,61	8,03	8,45	8,55	7,57	6,59	6,83	3,5

Tabella 3.4.2c. Prescrizione di antivirali anti-HIV a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	0,18	1,6	-24,4	0,5	16,2	-0,3	1,04
Equivalenti	0,10	55,2	5,3	0,4	82,2	12,2	0,70
Ex originator	0,08	44,8	-43,9	0,1	17,8	-34,2	2,61
Coperti da brevetto	10,91	98,4	0,9	2,4	83,8	1,9	12,24
Antivirali anti-HIV	11,09	100,0	0,3	2,9	100,0	1,5	10,42

* Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.4.2b. Antivirali anti-HIV, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

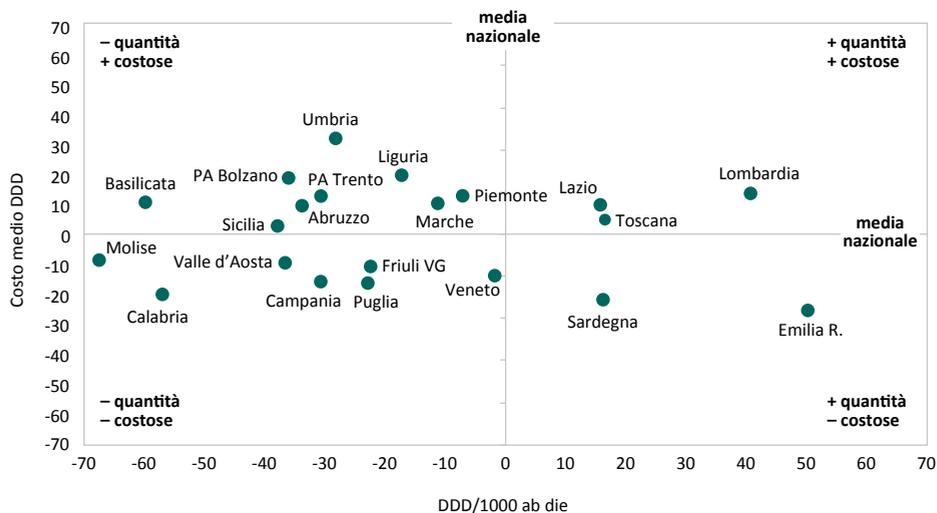
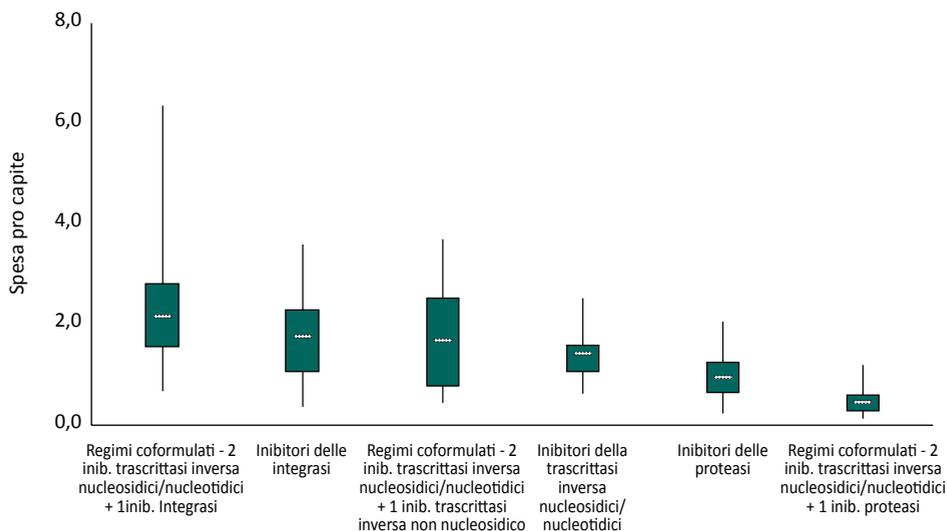


Figura 3.4.2c. Antivirali anti-HIV, variabilità regionale della spesa 2020 (spesa pro capite pesata) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- L'utilizzo di **regimi antiretrovirali co-formulati** rappresenta la principale voce di spesa e consumo all'interno della classe degli antiretrovirali con una confermata tendenza all'incremento. Tale dato conferma la necessità per queste terapie di combinare l'efficacia e la tollerabilità alle esigenze di semplificazione del trattamento.
- Quello dei farmaci per HIV si conferma essere un **mercato con scarsa penetrazione dei farmaci generici**, sia per la disponibilità di nuove molecole sia per la tendenza alla coformulazione di molecole a brevetto scaduto.
- La **spesa pro capite regionale registra un'ampia variabilità nel 2020**, oscillando da un valore minimo di 3,29 euro del Molise a uno massimo di 17,69 euro della Lombardia; quest'ultima, insieme a Lazio e Toscana, è la Regione con un numero di dosi e un costo superiori alla media nazionale. Questo andamento potrebbe riflettere la diversa epidemiologia della patologia tra le Regioni italiane.
- I regimi conformulati con 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI) e 1 inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico (NNRTI) presentano la più **ampia variabilità regionale della spesa pro capite**, mentre i regimi coformulati con 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI) e 1 inibitore delle integrasi (INSTI) presentano il **range più ampio di spesa**.

Bibliografia di riferimento

Regine V, Pugliese L, Boros S, Santaquilani M, Ferri M, Suligo B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di Aids in Italia al 31 dicembre 2019. *Not Ist Super Sanità* 2020; 33(11):3-59

World Health Organization. Health Topics HIV/AIDS. Disponibile all'indirizzo https://www.who.int/health-topics/hiv-aids#tab=tab_1

Flexner CW. Antiretroviral agents and treatment of HIV infection. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*, 13e ed. New York: McGraw-Hill, 2017.

Dorucci M, Regine V, Pezzotti P, Mammone A, Girardi E, Suligo B and the HIV Surveillance System Group. Demographic and socio-economic determinants of poor HIV-risk perception at first HIV diagnosis: analysis of the HIV surveillance data, Italy 2010-2016. *Ann Ist Super Sanità* 2020; 56(3):267-76.

The INSIGHT START Study Group; Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373(9):795-807.

3.4.3 Vaccini

I vaccini sono preparati biologici costituiti da microrganismi uccisi o attenuati, oppure da alcuni loro antigeni, o da sostanze prodotte dai microrganismi e rese sicure (come ad esempio il tossoide tetanico che deriva dal trattamento della tossina tetanica) oppure, ancora, da proteine ottenute con tecniche di ingegneria genetica. Una volta somministrati, i vaccini simulano il primo contatto con l'agente infettivo evocando una risposta immunologica (immunità umorale e cellulare) simile a quella causata dall'infezione naturale, senza però causare la malattia e le sue complicanze. Il principio alla base di questo meccanismo è la memoria immunologica: la capacità del sistema immunitario di ricordare quali microrganismi estranei hanno attaccato il nostro organismo in passato e di rispondere velocemente (l'assenza di una memoria immunologica è il motivo per cui i bambini piccoli vanno incontro alle malattie infettive più frequentemente dell'adulto).

In Italia la strategia vaccinale viene regolata dal Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV), e dal relativo calendario vaccinale, che hanno lo scopo primario di armonizzare «le strategie vaccinali in atto nel Paese, al fine di garantire alla popolazione, indipendentemente dal luogo di residenza, dal reddito e dal livello socio-culturale, i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa sia come strumento di protezione individuale che di prevenzione collettiva, attraverso l'equità nell'accesso a vaccini di elevata qualità, anche sotto il profilo della sicurezza, e disponibili nel tempo (prevenendo, il più possibile, situazioni di carenza), e a servizi di immunizzazione di livello eccellente».

Oltre alle vaccinazioni per le quali, da anni, sono previsti programmi nazionali di immunizzazione (difterite, tetano, polio, epatite B, *Haemophilus influenzae* B, pertosse, pneumococco, morbillo, parotite, rosolia, meningococco C nei nuovi nati, HPV nelle ragazze 11enni e influenza nei soggetti di età ≥ 65 anni), il PNPV 2017-2019 ha introdotto nel calendario vaccinale e di conseguenza nei LEA anche le vaccinazioni:

- anti-meningococco B, anti-rotavirus e anti-varicella nei nuovi nati;
- anti-HPV nei maschi 11enni;
- anti-meningococco tetravalente ACWY135 e il richiamo anti-polio con IPV negli adolescenti;
- anti-pneumococco (PCV13 coniugato+PPV23 polisaccaridico) e quella contro l'Herpes Zoster nei 65enni.

La pandemia da coronavirus ha reso essenziale la produzione di vaccini al fine di contrastare la malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 (CORonaVirus Disease 19, COVID-19). Sul territorio nazionale sono ad oggi disponibili quattro vaccini, che si distinguono dal punto di vista strutturale in due tipologie: due vaccini a mRNA e due vaccini a vettore virale ricombinante.

Dati nazionali di consumo e spesa

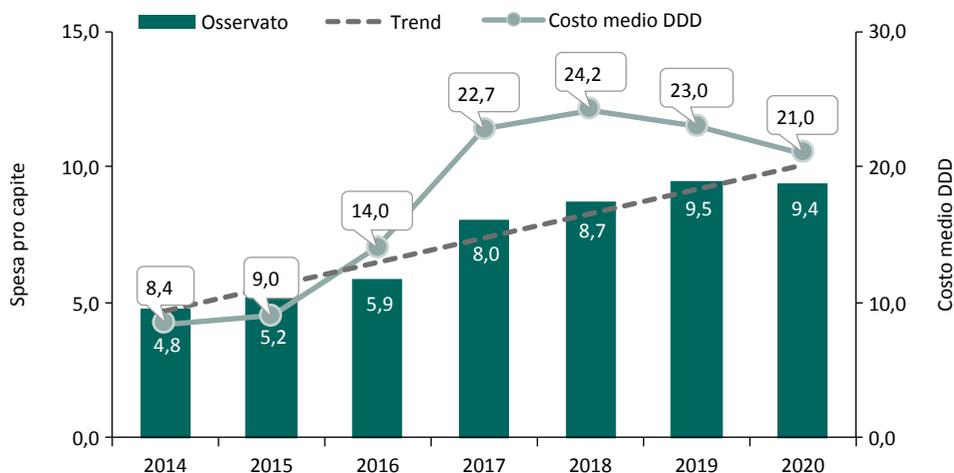
La spesa per vaccini è raddoppiata dal 2014 al 2020, passando da 4,8 a 9,4 euro pro capite. Al contempo il costo medio DDD si è attestato nel 2020 a 21 euro in riduzione di 2 euro rispetto al valore osservato nel 2019 (Figura 3.4.3a).

Il vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico coniugato rappresenta la prima voce di spesa di questa categoria costituendo il 25% del totale, attestandosi nel 2020 a 2,36 euro capite

in aumento del 30,2% rispetto all'anno precedente, con incremento medio annuale (CAGR) del 9,5% nel periodo 2014-2020. Questo andamento è stato determinato principalmente dall'ampliamento delle categorie a cui la vaccinazione è stata offerta gratuitamente. La quasi totalità della spesa dei vaccini pneumococcici (2,32 euro pro capite) è rappresentata dal vaccino coniugato 13valente (PCV13) indicato per i lattanti e i bambini fino a 5 anni ed efficace contro i 13 ceppi responsabili della maggior parte delle infezioni più gravi. Si tratta di un vaccino inattivato e coniugato ottenuto con frammenti del batterio e poi legato a una proteina in grado di aumentarne l'efficacia. Seguono, con 1,63 euro pro capite il vaccino per il meningococco B e con 1,54 euro pro capite i vaccini per influenza (Tabella 3.4.3a). Mentre i primi fanno osservare una contrazione del 10% della spesa, i vaccini per l'influenza sono in aumento del 10,8%; in termini di dosi l'incremento è del 23,6%. La prevenzione della malattia invasiva da meningococco B, la cui incidenza è maggiore nei bambini con meno di 5 anni e soprattutto nel primo anno di vita (3,44 per 100.000 nel primo anno e 1,07 per 100.000 tra 1-4 anni), per poi diminuire con l'aumentare dell'età, presentando un ulteriore lieve picco negli adolescenti di età 15-19 anni (0,52 per 100.000), rientra tra gli obiettivi del PNPV. La somministrazione delle 3 dosi iniziali del vaccino anti-meningococco B (raccomandato per tutti i nuovi nati) deve essere effettuata nel primo anno di vita. Essendo l'incidenza massima delle malattie invasive causate da tale agente eziologico rilevata nei primi due anni di vita, è cruciale iniziare il più presto possibile il ciclo di somministrazioni.

Tra le categorie a maggior spesa si rileva una contrazione dei vaccini per il papilloma virus (-10,8%), del vaccino esavalente (-5,1%), del vaccino MPRV (-10%), del meningococco tetra-valente (-18,3%), del vaccino per il rotavirus (-3,7%) e del vaccino tetravalente (-16,3%). Le motivazioni di tale andamento potrebbero essere attribuite all'impatto della pandemia da COVID-19 che ha determinato un rallentamento dell'attività dei centri vaccinali. Fa eccezione, insieme ai vaccini per il meningococco C, il vaccino per l'*Haemophilus influenzae* B che fa registrare un aumento di circa il 200% della spesa. Questo batterio provoca nei lattanti e nei bambini piccoli una meningite purulenta o un'inflammazione dell'epiglottide che può provocare un rapido soffocamento.

Le Regioni del Centro con 10,10 euro pro capite e un aumento del 13,3% rispetto all'anno precedente sono l'area geografica a maggior spesa, mentre le Regioni del Nord e del Sud hanno valori abbastanza simili (9,18 e 9,38 euro pro capite rispettivamente; Tabella 3.4.3b). Il Lazio è la Regione con la spesa più elevata (11,27 euro pro capite), seguita dalla PA di Trento con 11,21 euro e dalla Puglia con 10,93 euro. Nel Lazio si registra anche il maggior incremento (+17,3%) rispetto al 2019 mentre nella PA di Bolzano la spesa si riduce del 29,7%. La PA di Trento ha il consumo e il costo medio per DDD superiori alla media nazionale, mentre Piemonte, Liguria, Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia, Marche, Sardegna e Calabria mostrano per entrambi gli indicatori valori inferiori alla media nazionale (Figura 3.4.3b). Infine, per il vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato si riscontra il maggior livello di variabilità regionale della spesa.

Figura 3.4.3a. Vaccini, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia**Tabella 3.4.3a.** Vaccini, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Vaccino per lo pneumococco polisaccaridico coniugato (PCV13)	2,36	30,2	9,5	0,1	29,0	7,9	50,59	0,7
Vaccino per il meningococco B	1,63	-10,0	68,5	0,1	-10,1	68,3	62,71	-0,2
Vaccino antinfluenzale	1,54	10,8	15,7	0,7	23,6	-8,6	6,10	-10,6
Vaccino per il papilloma virus	0,97	-10,8	16,9	0,0	-11,5	7,7	69,43	0,6
Vaccino esavalente (difterite/tetano/pertosse/haemophilus influenzae B/poliomielite/epatite B)	0,68	-5,1	-9,4	0,1	-2,7	-1,7	32,57	-2,7
Vaccino MPRV (morbillo/parotite/rosolia/varicella)	0,49	-10,0	17,8	0,0	-8,4	20,9	45,70	-2,1
Vaccino per il meningococco tetravalente coniugato	0,39	-18,3	38,8	0,0	-16,2	43,1	30,80	-2,9
Vaccino attenuato per il rotavirus	0,30	-3,7	32,9	0,0	-1,6	40,5	26,20	-2,4
Vaccino tetravalente (difterite/tetano/pertosse/poliomielite)	0,28	-16,3	10,3	0,0	-15,3	9,2	19,28	-1,4
Vaccino per il virus Varicella Zoster vivo attenuato	0,21	-30,7	219,5	0,0	-30,4	214,6	95,70	-0,7
Vaccino per lo pneumococco 23	0,14	64,2	42,6	0,0	64,2	34,9	22,33	-0,3
Vaccino DTP (difterite/tetano/pertosse)	0,12	-16,5	2,4	0,0	-13,8	2,6	13,71	-3,4
Vaccino per il virus varicella vivo attenuato	0,09	-17,4	-4,3	0,0	-13,8	-2,8	32,77	-4,5

Segue

Tabella 3.4.3a. Segue

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Vaccino MPR (morbillo/parotite/rosolia)	0,05	-36,9	-16,7	0,0	-37,8	-15,9	9,43	1,2
Vaccino per l'epatite A	0,04	-26,6	-4,0	0,0	-25,2	-1,6	17,55	-2,2
Vaccino per l'encefalite	0,04	-40,2	33,8	0,0	-39,4	34,4	37,60	-1,7
Vaccino per l'epatite B	0,04	-23,0	-2,1	0,0	-30,7	-4,0	18,26	10,8
Vaccino per il meningococco C coniugato	0,03	20,9	-16,9	0,0	33,9	-16,9	9,95	-9,9
Vaccino DT (difterite/tetano)	0,01	-43,7	-8,5	0,0	-45,5	-16,5	4,26	3,0
Vaccino per il tetano	0,01	-36,5	-11,8	0,0	-37,7	-19,5	3,99	1,6
Vaccino per l'haemophilus influenzae B	0,01	195,9	18,5	0,0	170,5	14,6	14,32	9,1
Vaccino per l'epatite A e B	0,01	-21,6	-5,2	0,0	-23,6	15,6	31,25	2,4
Vaccino rabbico	0,00	-22,6	3,9	0,0	-22,8	-7,3	50,27	0,0
Vaccino poliomieltico inattivato	0,00	3,7	-5,4	0,0	3,3	-8,7	7,59	0,1
Vaccino per la febbre gialla	0,00	-72,0	-14,3	0,0	-72,4	-18,2	17,09	1,1
Vaccino per il tifo	0,00	-76,6	-16,2	0,0	-71,0	-14,6	3,30	-19,6
Vaccino trivalente (difterite/tetano/poliomieltite)	0,00	-22,8	-21,6	0,0	-23,4	-24,6	12,85	0,5
Vaccino per il colera	0,00	-97,0	-43,8	0,0	-97,2	-46,0	25,28	8,6
Vaccini	9,43	-0,4	12,0	1,2	9,0	-3,9	21,01	-8,8
vaccino pneumococcico tredicivalente	2,32	31,1	9,2	0,1	30,6	7,4	51,22	0,1
vaccino meningococcico gruppo B	1,63	-10,0	68,5	0,1	-10,1	68,3	62,71	-0,2
vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	0,97	-10,3	-	0,0	-10,6	-	69,43	0,1
vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, splittato	0,89	-10,7	138,9	0,4	9,3	152,9	6,22	-18,5
vaccino difterico/epatitico B ricombinante/ <i>Haemofilus influenzae</i> B coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomieltico inattivato/tetanic	0,68	-5,1	-9,4	0,1	-2,7	-1,7	32,57	-2,7
vaccino del morbillo della parotite della rosolia e della varicella	0,49	-10,0	17,8	0,0	-8,4	20,9	45,70	-2,1
vaccino antinfluenzale da virus inattivato, antigene di superficie, adiuvato	0,41	46,6	6,3	0,2	44,9	8,3	5,26	0,9
vaccino meningococcico ACWY coniugato al tossoide tetanico	0,29	-14,5	45,3	0,0	-12,5	49,9	30,43	-2,5
vaccino difterico/pertossico/poliomieltico/tetanic	0,28	-16,3	10,3	0,0	-15,3	9,2	19,28	-1,4
vaccino vivo attenuato anti rotavirus monovalente	0,24	-3,8	27,9	0,0	-2,1	33,1	28,90	-2,0

Tabella 3.4.3b. Vaccini, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	3,75	3,45	3,45	5,37	6,04	6,84	6,87	0,4
Valle d'Aosta	4,18	3,30	3,98	5,18	5,75	7,18	6,12	-14,7
Lombardia	4,08	3,96	4,10	5,82	7,71	10,53	9,89	-6,1
PA Bolzano	5,30	5,68	5,79	9,39	11,56	13,54	9,52	-29,7
PA Trento	5,22	4,73	6,31	9,84	13,10	11,78	11,21	-4,8
Veneto	5,23	5,60	7,31	9,55	9,17	10,09	10,19	1,0
Friuli VG	5,46	5,39	7,51	10,71	11,25	10,89	8,41	-22,8
Liguria	4,10	4,87	5,97	7,14	7,65	7,12	7,45	4,6
Emilia R.	4,58	4,60	5,38	9,94	10,50	10,32	9,49	-8,1
Toscana	3,23	8,88	8,57	7,34	8,02	8,43	9,68	14,9
Umbria	4,56	4,36	5,01	6,38	7,25	7,54	7,99	5,9
Marche	4,07	4,06	4,48	7,64	7,31	8,47	8,16	-3,7
Lazio	4,44	4,86	6,18	8,91	8,43	9,61	11,27	17,3
Abruzzo	4,27	4,13	4,40	6,91	7,37	7,66	7,77	1,4
Molise	5,08	5,27	4,65	6,43	8,22	7,13	7,58	6,4
Campania	4,73	4,87	5,12	7,63	8,29	9,39	9,60	2,3
Puglia	7,68	7,71	8,21	11,40	11,96	10,44	10,93	4,6
Basilicata	5,78	6,80	6,21	6,74	8,30	7,58	7,55	-0,4
Calabria	4,72	5,27	7,21	9,46	9,00	8,39	8,44	0,6
Sicilia	6,86	6,69	7,77	9,46	10,52	10,67	10,04	-5,9
Sardegna	4,27	4,41	5,20	6,65	8,43	7,94	6,47	-18,6
Italia	4,79	5,23	5,89	8,05	8,75	9,47	9,43	-0,4
Nord	4,41	4,43	5,10	7,50	8,46	9,69	9,18	-5,3
Centro	4,01	6,01	6,64	8,05	8,06	8,92	10,10	13,3
Sud e Isole	5,80	5,89	6,56	8,82	9,57	9,48	9,38	-1,1

Figura 3.4.3b. Vaccini, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

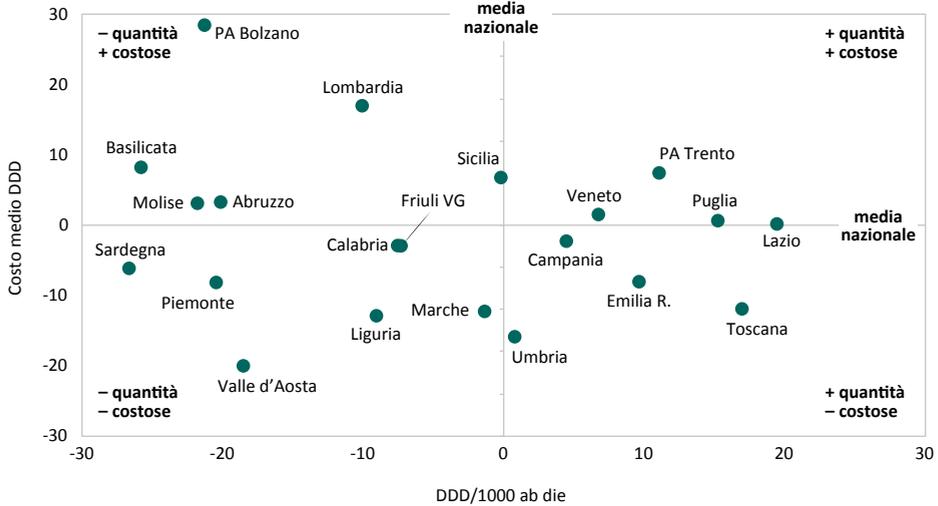
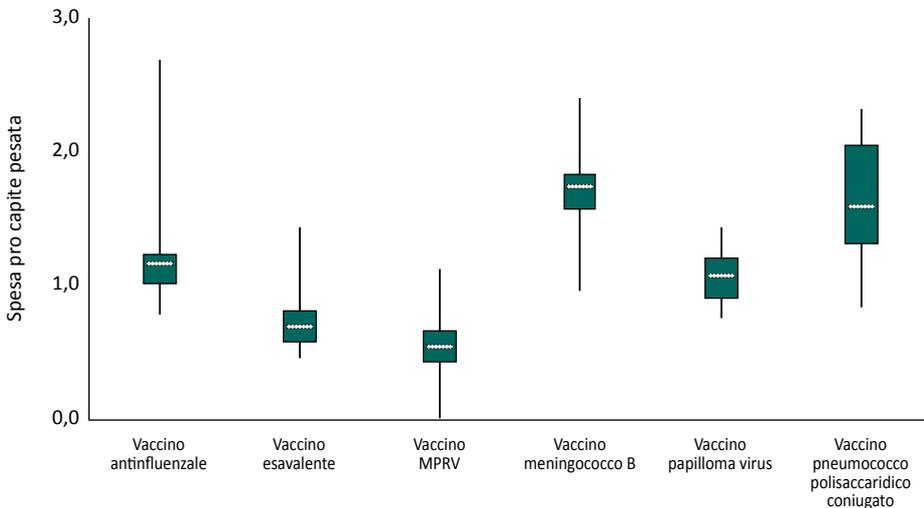


Figura 3.4.3c. Vaccini, variabilità regionale della spesa 2020 (spesa pro capite pesata) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- **Il vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico coniugato rappresentano la prima voce di spesa** di questa categoria rappresentando il 25% del totale, in aumento del 30,2% rispetto all'anno precedente. L'effetto potrebbe essere attribuibile alle misure previste dalla circolare del Ministero della Salute n. 19214 del 4 giugno 2020 che ha anticipato la disponibilità del vaccino al mese di ottobre, ampliando le categorie per cui è raccomandata e offerta gratuitamente. La vaccinazione anti-pneumococcica assume particolare importanza in termini di prevenzione di una possibile patologia concomitante, la polmonite pneumococcica, caratterizzata da un alto tasso di ospedalizzazione e da un elevato rischio di antibiotico-resistenza.
- **Aumentano i consumi del vaccino anti-influenzale (+23,6%)**, grazie a un aumento dell'adesione alla campagna vaccinale nel corso del periodo pandemico, consentendo una semplificazione della diagnosi e della gestione dei casi sospetti a causa della sintomatologia sovrapponibile con il Covid-19.
- **Si riduce la maggior parte delle altre vaccinazioni sul territorio nazionale**, come quella per il papilloma virus (-10,8%), il vaccino esavalente (-5,1%), il vaccino MPRV (-10%), il meningococco tetravalente (-18,3%), il vaccino per il rotavirus (-3,7%) e il vaccino tetravalente (-16,3%). Le motivazioni di tale andamento sono da attribuire all'impatto della pandemia COVID-19 che ha determinato un rallentamento dell'attività dei centri vaccinali.

Bibliografia di riferimento

Ministero della Salute. Direzione Generale della prevenzione sanitaria. Aggiornamento vaccini disponibili contro SARS-CoV-2/COVID-19 e aggiornamento note informative del consenso. Circolare del Ministero della Salute 21 aprile 2021, n. 0016722. Disponibile all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1446021/79916_1.pdf

Ministero della Salute. Direzione Generale della prevenzione sanitaria. Impatto dell'emergenza COVID-19 sulle attività di vaccinazione – analisi del fenomeno e raccomandazioni operative. Circolare del Ministero della Salute 30 luglio 2020, n. 25631. Disponibile all'indirizzo <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=75346&parte=1%20&serie=null/>

Ministero della Salute. Direzione Generale della prevenzione sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. Circolare del Ministero della Salute 04 giugno 2020, n. 19214. Disponibile all'indirizzo <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=74451&parte=1%20&serie=null/>

Ministero della Salute. Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019. Disponibile all'indirizzo https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf

3.4.4 Antivirali anti-HCV

Il virus dell'epatite C (*Hepatitis C virus*, HCV), trasmesso per via parenterale, causa infiammazione e necrosi del fegato; le infezioni da HCV possono essere asintomatiche e circa il 30% delle persone infette elimina spontaneamente il virus entro 6 mesi dall'infezione senza alcun trattamento. Tuttavia, il restante 70% sviluppa un'infezione cronica che aumenta il rischio di cirrosi, che varia tra il 15% e il 30% entro 20 anni, insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare. L'HCV può anche essere trasmesso per via sessuale, anche da una madre infetta al suo bambino (trasmissione verticale); tuttavia, queste modalità di trasmissione sono meno comuni. Ad oggi non esiste un vaccino disponibile per prevenire l'HCV, e le misure di prevenzione disponibili si basano sulla riduzione del rischio di esposizione al virus nelle strutture sanitarie e nelle popolazioni a più alto rischio, tuttavia sono disponibili trattamenti antivirali che possono anche portare alla risoluzione completa dell'infezione. La valutazione dello stadio e della gravità della malattia epatica è un aspetto importante del trattamento delle persone con epatite virale cronica. Infatti i soggetti che presentano cirrosi richiedono un monitoraggio aggiuntivo per potenziali complicanze, come ad esempio comparsa di carcinoma epatocellulare, una condizione quest'ultima che può anche evolvere fino ad uno stadio terminale con un alto rischio di mortalità (sopravvivenza mediana 2 anni), per cui è necessario un trapianto di fegato. L'epatite C è ubiquitaria ma vi sono aree come le Regioni orientali ed europee del Mediterraneo dove la prevalenza è maggiore con stime rispettivamente del 2,3% e dell'1,5%, rispetto ad altre aree in cui varia tra lo 0,5% e l'1%. Tale variabilità, oltre ad essere dovuta ai diversi sistemi di notifica dei casi, sembrerebbe essere determinata principalmente dall'attitudine al consumo di sostanze d'abuso per via parenterale, responsabile del 23% di nuove infezioni da HCV e del 33% della mortalità ad esse correlata. Secondo le stime più recenti dell'OMS, nel 2015 sono state registrate circa 1,75 milioni nuove infezioni da HCV nel mondo (23,7 nuove infezioni da HCV ogni 100.000 persone).

Secondo il recente rapporto sviluppato a livello europeo nel 2015, più di 6.000 persone sono morte a causa di un'epatite cronica (di tipo B e C), con un tasso di 1,3 ogni 100.000 abitanti: questi casi sono stati notificati maggiormente da Italia, Germania e Spagna (66,1% dei casi segnalati). Per quanto riguarda invece il carcinoma epatocellulare, che, come anticipato, è una delle principali complicanze dell'epatite C cronica, sono stati registrati circa 24.000 casi di decesso con un tasso di 4,6 per 100.000 abitanti. In questo caso, Francia, Germania, Spagna, Regno Unito e Italia hanno registrato il 77% dei casi totali con variazioni comprese tra 1,3 di Cipro e 7,1 dell'Italia, soprattutto nella parte occidentale della nazione. Secondo i dati dello stesso rapporto il 54,5% di tutti i decessi per cancro al fegato e il 44,7% dei decessi per cirrosi e altre malattie epatiche croniche potrebbe essere attribuito a infezioni da HBV e HCV. I dati disponibili sulla continuità delle cure indicano che ci sono grandi lacune non solo nella diagnosi ma anche nel trattamento di casi cronici di epatite C, ed è quindi fondamentale migliorare la raccolta dei dati di monitoraggio, compresa la sieroprevalenza, ma anche effettuare indagini, studi di coorte e registrazione dei decessi sia a livello europeo che delle singole nazioni. In Italia viene effettuata la sorveglianza SEIEVA, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, che, affiancando il Sistema Informativo delle Malattie Infettive, approfondisce gli aspetti epidemiologici delle infezioni acute causate da epatiti virali. I risultati del monitoraggio mostrano che nel 2020 sono stati segnalati 19 nuovi casi di epatite C acuta, con un'incidenza di 0,04 casi per 100.000 abitanti, in diminuzione rispetto a quella del 2019

anche per effetto della pandemia. Il 74% dei casi aveva un'età maggiore di 35 anni e circa due terzi dei casi erano maschi. L'esposizione nosocomiale e il ricorso a trattamenti estetici rappresentano i principali fattori di rischio seguito dall'assunzione di droghe per via parenterale (23,5%); mentre è in calo la percentuale di casi che riporta una esposizione sessuale, dovuta ad esempio a rapporti occasionali non protetti (5,6% rispetto ai 30,6% del 2019). Come già accennato, per contrastare l'infezione virale ed evitare danni epatici gravi esistono trattamenti efficaci. A partire da dicembre 2014 l'AIFA ha promosso la dispensazione di nuovi farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAAs) per il trattamento dell'epatite C cronica. Al fine di favorire l'accesso alle nuove terapie per tutti i pazienti e garantire la sostenibilità del SSN, nel 2017 sono stati elaborati 11 criteri (nel 2019 il dodicesimo) di rimborsabilità prioritaria basati sul quadro clinico dell'epatite cronica definito tramite vari esami strumentali. L'efficacia di questi farmaci nell'eradicazione dell'infezione oltre a migliorare notevolmente le condizioni del singolo paziente sta portando anche all'implementazione di interventi di sanità pubblica mirati al completo controllo dell'epatite cronica da HCV a livello nazionale e, in prospettiva, su scala globale come previsto dal piano nazionale di eradicazione dell'epatite C.

Dati nazionali di consumo e spesa

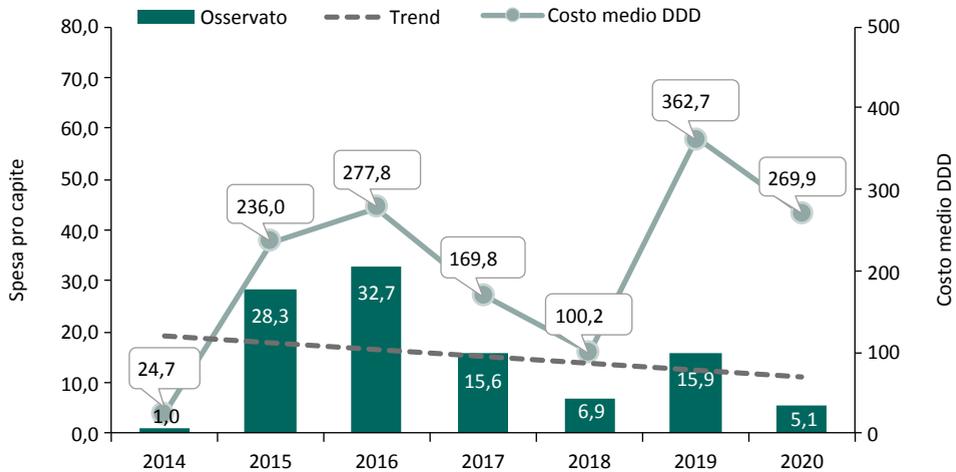
Nel 2020 il ricorso ai farmaci antivirali anti-HCV si è notevolmente ridotto: la spesa pro capite per questa categoria di farmaci si è attestata a 5,13 euro (-67,6% rispetto al 2019), mentre il consumo è stato pari a 0,1 DDD/1000 abitanti die (-56,6% rispetto al 2019), con un corrispondente costo medio per DDD di circa 270 euro, in calo del 25,6% rispetto all'anno precedente (Figura e Tabella 3.4.4a). In generale, nel periodo compreso tra il 2014 e il 2020 questa categoria di farmaci ha fatto registrare un tasso di crescita medio annuo (CAGR) della spesa del 31,6% e un tasso di decrescita dei consumi dell'11,7%.

L'associazione sofosbuvir/velpatasvir, antivirale in grado di agire su tutti i genotipi del virus bloccandone il processo di replicazione (azione "pangenotipica"), è il farmaco con la spesa pro capite più alta (3,92 euro), sebbene sia in forte riduzione (-68,8%) rispetto all'anno precedente, andamento che si osserva anche per tutti gli altri farmaci della categoria.

La Campania con 7,52 euro pro capite è la Regione a maggior spesa, seguita dalla PA di Trento (7,14 euro pro capite) e dalla Toscana (6,84 euro pro capite); Abruzzo e PA di Bolzano sono invece le Regioni con la spesa più bassa, pari rispettivamente a 2,79 e 1,99 euro (Tabella 3.4.4b). Per tutte le Regioni si osserva una forte riduzione della spesa rispetto all'anno precedente, tuttavia Regioni come Campania, Sardegna, Piemonte, Friuli Venezia Giulia e la PA di Trento presentano un consumo e un costo medio per giornata di terapia superiori alla media nazionale, mentre l'Abruzzo e la PA di Bolzano hanno i consumi e il costo medio per DDD più basso rispetto alla media nazionale (Figura 3.4.4b).

I farmaci ancora coperti da brevetto rappresentano la totalità del consumo e della spesa di questa categoria (Tabella 3.4.4c).

La spesa pro capite per il gruppo degli antivirali anti-HCV in combinazione presenta un'ampia variabilità regionale che oscilla da un valore minimo di 6,6 a un massimo di 20,7 euro (Figura 3.4.4c.).

Figura 3.4.4a. Antivirali anti-HCV, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia

Nota: solo nel 2018 i dati di spesa sono al netto delle note di credito di sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Tabella 3.4.4a. Antivirali anti-HCV, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Antivirali anti-HCV in combinazione	5,13	-67,6	-	0,1	-57,5	-	279,56	-24,0
Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della trascrittasi inversa	0,00	>100	-45,8	0,0	3,0	-48,4	3,76	890,9
Altri antivirali HCV	0,00	-72,0	-49,6	0,0	-	-19,7	28,79	-125,9
Antivirali anti-HCV	5,13	-67,6	31,6	0,1	-56,6	-11,7	269,92	-25,6
sofosbuvir/velpatasvir	3,92	-68,8	-	0,0	-53,1	-	433,94	-33,7
glecaprevir/pibrentasvir	0,84	-59,7	-	0,0	-57,7	-	113,59	-5,0
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	0,28	-65,0	-	0,0	-49,5	-	448,48	-30,9
elbasvir/grazoprevir	0,10	-75,7	-	0,0	-75,4	-	77,30	-1,3
ribavirina	0,00	>100	-45,8	0,0	3,0	-48,4	3,76	890,9
sofosbuvir	0,00	-71,5	-48,2	0,0	61,3	-17,0	27,76	-82,4
ledipasvir/sofosbuvir	0,00	-97,8	-	0,0	-60,8	-	0,04	-94,4

Tabella 3.4.4b. Antivirali anti-HCV, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

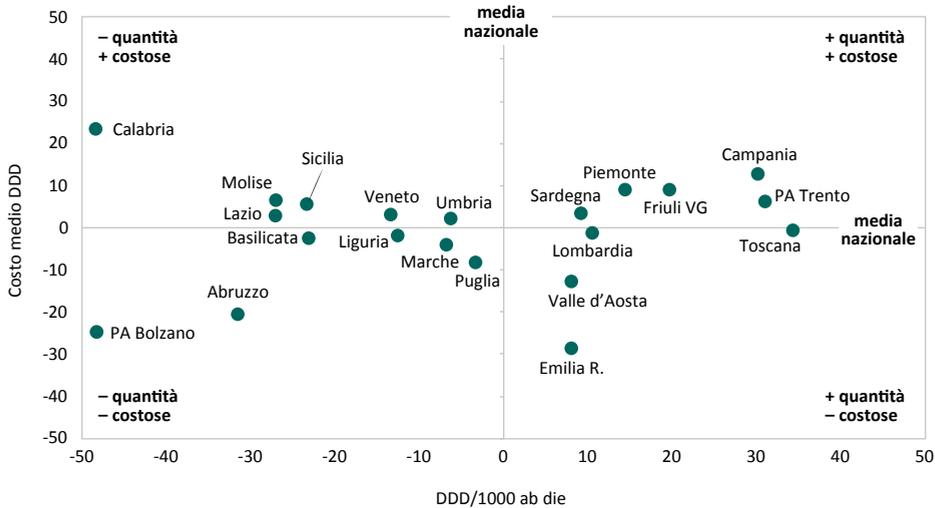
Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	0,73	16,82	28,38	16,60	7,11	19,21	6,40	-66,7
Valle d'Aosta	0,84	21,20	17,35	6,25	5,15	10,55	4,82	-54,3
Lombardia	0,74	31,75	34,99	18,37	8,46	18,66	5,59	-70,0
PA Bolzano	0,27	16,91	20,81	7,01	3,50	7,49	1,99	-73,4
PA Trento	0,21	13,99	18,92	7,37	5,11	13,07	7,14	-45,3
Veneto	0,87	20,38	25,01	12,41	5,42	12,55	4,59	-63,4
Friuli VG	0,58	20,17	11,34	9,95	5,28	16,92	6,70	-60,4
Liguria	0,69	25,37	25,98	14,79	6,51	12,61	4,40	-65,1
Emilia R.	1,45	28,57	30,98	14,92	8,40	16,73	3,95	-76,4
Toscana	0,90	37,43	35,87	12,71	8,89	17,93	6,84	-61,8
Umbria	0,61	13,88	25,65	10,63	6,36	14,23	4,91	-65,5
Marche	0,79	20,35	19,23	9,98	5,28	12,36	4,59	-62,9
Lazio	0,63	24,96	30,15	11,36	5,29	12,36	3,85	-68,9
Abruzzo	0,78	21,47	18,51	9,94	3,88	6,62	2,79	-57,9
Molise	0,43	20,44	25,79	10,64	4,37	11,61	3,98	-65,7
Campania	1,88	40,77	53,24	26,71	9,36	20,71	7,52	-63,7
Puglia	1,27	37,26	37,28	16,87	6,17	15,42	4,54	-70,5
Basilicata	0,99	30,00	32,70	15,40	6,32	12,91	3,84	-70,2
Calabria	1,01	30,88	32,91	15,68	3,04	10,35	3,26	-68,5
Sicilia	1,41	26,57	34,42	14,46	5,19	15,50	4,15	-73,2
Sardegna	0,80	33,91	40,50	18,96	8,00	16,77	5,79	-65,5
Italia	0,99	28,32	32,71	15,61	6,85	15,86	5,13	-67,6
Nord	0,85	25,24	29,25	15,42	7,27	16,58	5,22	-68,5
Centro	0,74	27,53	30,23	11,56	6,53	14,29	4,99	-65,1
Sud e Isole	1,35	33,16	39,13	18,37	6,47	15,77	5,09	-67,7

Tabella 3.4.4c. Prescrizione di antivirali anti-HCV a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	0,00	0,0	271,9	0,0	3,4	1,9	3,63
Equivalenti	0,00	6,9	-35,5	0,0	23,9	-24,0	1,06
Ex originator	0,00	93,1	476,5	0,0	76,1	14,1	4,44
Coperti da brevetto	5,13	100,0	-67,6	0,1	96,6	-57,5	279,19
Antivirali anti-HCV	5,13	100,0	-67,6	0,1	100,0	-56,6	269,92

* Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.4.4b. Antivirali anti-HCV, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Key message

- Nel 2020 il ricorso ai farmaci antivirali anti-HCV si è notevolmente ridotto**, con una flessione della spesa pro capite di quasi il 70% rispetto al 2019, dovuto sia a una riduzione del costo medio per DDD sia alla riduzione dei trattamenti avviati. L'ampliamento dei criteri di trattamento nel 2017 ha consentito l'accesso alla terapia di tutti i pazienti con diagnosi di epatite C cronica indipendentemente dal livello di fibrosi, pertanto la riduzione dei trattamenti potrebbe essere spiegata dall'esaurimento del bacino dei pazienti con epatite cronica nota che necessitano di trattamento. Inoltre, non è da trascurare l'impatto della pandemia da COVID-19 che ha determinato, in molte realtà cliniche, una riconversione dei reparti ospedalieri che si occupavano di epatopatie in reparti adibiti ai soli pazienti Covid e una maggiore difficoltà di individuare i pazienti con HCV asintomatici o inconsapevoli di essere contagiati. Si ricorda che nell'ambito del Piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia nel 2020 è stato introdotto lo screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV per effetto della legge n. 8 del 28 febbraio 2020.
- Si registra **una marcata variabilità regionale nei consumi**; per la Campania e la PA di Trento il consumo è superiore alla media nazionale di circa il 30%, mentre per la PA di Bolzano e l'Abruzzo si osservano livelli di utilizzo inferiori alla media nazionale, rispettivamente del 48% e 31%.

Bibliografia di riferimento

ECDC. The sustainable development goals and hepatitis B and C in the EU/EEA. Technical report, marzo 2021. Disponibile all'indirizzo <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-and-c-sustainable-development-goals-eu-eea>

Istituto Superiore di Sanità. Epidemiologia delle epatiti virali acute in Italia. Aggiornamento 2020. Bollettino SEIEVA 2021; 8. Disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/epatite/bollettino/Bollettino-n-8-marzo-2021.pdf/>

Kiser JJ, Flexner CW. Treatment of viral hepatitis (HBV/HCV). In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics, 13e ed. New York: McGraw-Hill, 2017.

Legge 28 febbraio 2020, n. 8. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 dicembre 2019, n. 162, recante disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica. (20G00021) (GU n.51 del 29-2-2020 - Suppl. Ordinario n. 10.)

Ministero della Salute. Piano Nazionale per la prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C (PNEV), 27 ottobre 2015. Disponibile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2437_allegato.pdf/

World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO, 2016. Disponibile all'indirizzo <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177/>

World Health Organization. Hepatitis C. 27 July 2020. Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c/>

3.4.5 Antimicotici per uso sistemico

Le infezioni fungine invasive rappresentano un problema di salute globale associato ad alti tassi di morbilità e mortalità, nonché a gravi conseguenze socioeconomiche. Ogni anno, nel mondo si verificano oltre 150 milioni di casi gravi di infezioni fungine, con circa 1,7 milioni di decessi all'anno. Sono infezioni che si sviluppano comunemente nei pazienti immunocompromessi, come quelli che si sottopongono a chemioterapia antitumorale, in soggetti affetti dalla sindrome da immunodeficienza acquisita o che hanno subito trapianto d'organo. Anche l'uso eccessivo di antibiotici e il crescente utilizzo di dispositivi medici, come cateteri o valvole cardiache, costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni fungine invasive, incluso il ceppo estremamente virulento della *Candida auris*.

Sebbene esistano numerose opzioni farmacologiche per il trattamento antimicotico, attualmente sono limitate a tre classi chimiche distinte: azoli, echinocandine e polieni. Pertanto, gli azoli rappresentano il sottogruppo clinicamente più rilevante, poiché la maggior parte degli azoli mostra un'efficacia relativamente elevata, bassa tossicità, capacità immunomodulatoria e possibilità di applicazione orale. Questi vantaggi hanno incoraggiato il loro uso a lungo termine e l'uso profilattico in pazienti ad alto rischio, che a sua volta ha favorito l'acquisizione di resistenza antimicotica contro gli azoli e l'aumento di ceppi meno sensibili.

L'OMS ha identificato questo tipo di resistenza antimicrobica come una delle minacce dominanti del 2019. La resistenza microbica ai farmaci antimicotici è il risultato di molteplici fattori ed emerge da una serie di meccanismi molecolari. Mentre alcune resistenze intrinseche si trovano in natura, ad esempio *C. krusei*, *C. glabrata* e specie *Aspergillus* resistenti al fluconazolo, la resistenza acquisita è invece una conseguenza di terapie a lungo termine, profilassi diffusa, o uso di antimicotici in agricoltura, soprattutto nel caso dei triazoli. L'esposizione ambientale di *A. fumigatus* ai fungicidi triazolici può spiegare la loro resistenza nei pazienti naïve agli azoli. Inoltre, la resistenza secondaria può verificarsi dopo la trasmissione verticale e orizzontale sia negli animali che nell'uomo.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi sette anni si è assistito a una diminuzione media annuale (CAGR -4,8%) della spesa di antimicotici, che sono passati da 3,4 nel 2014 a 2,5 euro pro capite nel 2020; rispetto al 2019, è stata registrata un'importante riduzione del 9,1% (Figura 3.4.5a e Tabella 3.4.5a). I consumi hanno registrato rispetto al 2019 una riduzione del 12,5% mentre nel periodo 2014-2020 la variazione media annua è stata pari al 4,9%. Il costo medio DDD è rimasto stabile nel periodo di tempo analizzato.

I derivati triazolici, maggiormente rappresentati dal fluconazolo, costituiscono la categoria sia a maggior consumo (0,6 DDD) sia a maggior spesa, facendo registrare nel 2020 un valore di 1,50 euro pro capite. Tale categoria ha osservato sia una contrazione nei consumi (-13,3%) sia nella spesa (-8,9%) rispetto 2019. Seguono nella spesa i polieni (0,55 euro pro capite), con un lieve incremento del 4,3% in confronto all'anno precedente.

Il sottogruppo che registra il maggior incremento dei consumi è quello delle echinocandine (+17,3%), guidato prevalentemente dall'aumento del consumo di caspofungin e anidulafungina.

Il fluconazolo rappresenta la molecola sia a maggior consumo (0,4 DDD) sia a maggior spesa (0,71 euro pro capite) seguita, nel consumo, dall'itraconazolo (0,2 DDD) e, nella spesa, dall'amfotericina B (0,55 euro pro capite).

Le molecole che registrano i più alti incrementi dei consumi sono isavuconazolo e caspofungin indicati entrambi per il trattamento, tra le altre, di una patologia rara, l'aspergillosi invasiva. L'isavuconazolo è l'unico farmaco tra i primi dieci per spesa ad essere ancora coperto da brevetto ed è incluso nella lista dei farmaci orfani pubblicata da AIFA relativa all'anno 2020. In quasi tutte le Regioni si registra, rispetto al 2019, una riduzione nella spesa, ad eccezione della PA di Bolzano, della Liguria e del Friuli Venezia Giulia (Tabella 3.4.5b).

Nessuna Regione presenta contemporaneamente un consumo e un costo medio per DDD superiore alla media nazionale, mentre Calabria, Marche, Sardegna, Puglia, Campania e Sicilia presentano livelli di consumo più elevati e costo per DDD inferiore rispetto alla media nazionale. La Valle d'Aosta, la PA di Trento, Molise, Piemonte e Basilicata si caratterizzano per un livello di consumo e un costo per DDD inferiore alla media nazionale (Figura 3.4.5b).

Ampia variabilità regionale si riscontra nella spesa pro capite per i derivati triazolici.

Il 40,7% della spesa per i farmaci antimicotici è costituito da molecole a brevetto scaduto, sebbene la maggior parte si riferisca a specialità ex originator (Tabella 3.4.5c).

Figura 3.4.5a. Antimicotici per uso sistemico, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia

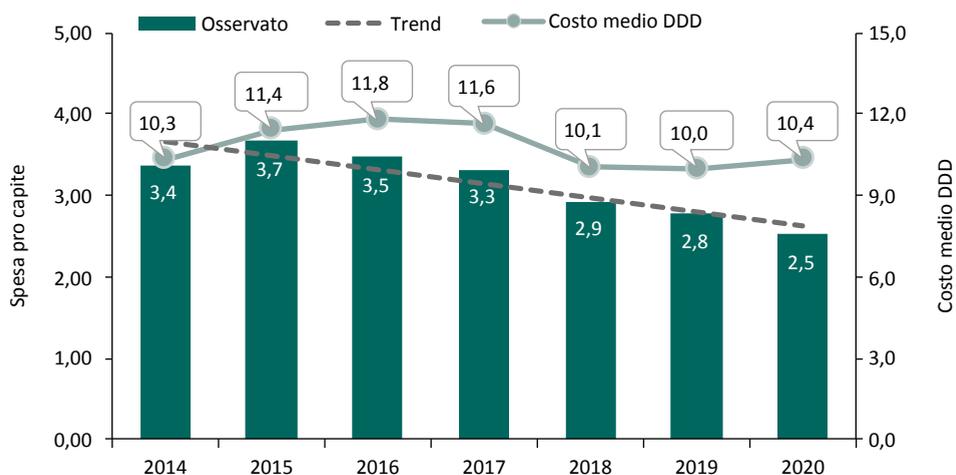


Tabella 3.4.5a. Antimicotici per uso sistemico, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Derivati triazolici	1,50	-8,9	-3,4	0,6	-13,3	-5,3	6,53	4,8
Polieni	0,55	4,3	2,9	0,0	4,2	1,3	98,78	-0,1
Echinocandine	0,44	-21,7	-13,5	0,0	17,3	9,7	91,52	-33,5
Derivati imidazolici	0,02	-8,9	101,0	0,0	-8,8	71,3	9,46	-0,3
Analoghi pirimidinici	0,00	-25,8	-9,8	0,0	-27,1	-9,6	144,39	1,6
Antimicotici	2,51	-9,1	-4,8	0,7	-12,5	-4,9	10,36	3,7
fluconazolo	0,71	-13,0	-5,0	0,4	-13,0	-4,2	4,77	-0,2
amfotericina B	0,55	4,3	2,9	0,0	4,2	1,3	98,78	-0,1
posaconazolo	0,35	-12,5	10,0	0,0	0,7	2,6	60,04	-13,3
isavuconazolo	0,23	24,3	-	0,0	22,3	-	107,33	1,4
casprofungin	0,22	-26,0	-17,3	0,0	21,7	13,3	59,78	-39,4
itraconazolo	0,18	-13,6	-8,2	0,2	-16,1	-8,4	2,61	2,7
micafungin	0,15	-9,0	0,5	0,0	-9,2	-1,0	392,41	0,0
anidulafungina	0,08	-29,0	-16,3	0,0	13,8	3,6	97,68	-37,7
voriconazolo	0,04	-19,9	-32,8	0,0	-3,1	2,1	9,37	-17,6
ketoconazolo	0,02	-8,8	-	0,0	-8,7	-	9,46	-0,4

Tabella 3.4.5b. Antimicotici per uso sistemico, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	3,22	5,06	3,12	2,90	2,59	2,33	2,18	-6,6
Valle d'Aosta	1,41	2,35	1,54	1,13	0,98	1,21	0,98	-19,3
Lombardia	2,65	3,01	2,81	2,68	2,44	2,26	2,03	-10,3
PA Bolzano	2,77	3,26	2,41	3,02	2,41	1,79	2,28	27,0
PA Trento	2,17	2,24	1,66	1,92	1,86	1,59	1,37	-13,4
Veneto	3,49	3,39	3,52	3,59	2,57	2,82	2,68	-5,1
Friuli VG	3,04	3,38	3,47	3,57	2,66	2,44	2,89	18,5
Liguria	4,33	4,58	4,85	4,41	4,22	3,02	3,68	21,6
Emilia R.	2,84	2,98	2,98	3,09	2,91	2,83	2,80	-1,1
Toscana	3,23	3,16	3,27	2,74	1,95	2,03	2,01	-0,8
Umbria	5,56	5,04	4,65	5,44	4,71	3,80	3,49	-8,0
Marche	2,91	3,02	3,41	3,48	2,99	2,87	2,30	-20,0
Lazio	3,71	3,80	3,67	3,42	3,07	2,80	2,41	-13,8
Abruzzo	2,95	3,50	3,56	3,30	3,54	3,50	2,78	-20,4
Molise	2,85	2,30	2,78	2,12	2,22	1,92	1,44	-25,1
Campania	3,59	3,61	3,73	3,55	3,46	2,94	2,77	-5,9
Puglia	4,15	4,37	4,08	3,79	3,07	2,97	2,56	-13,8
Basilicata	3,13	3,63	2,77	2,88	2,68	2,64	2,05	-22,3
Calabria	4,34	4,68	4,82	4,28	4,13	4,19	3,80	-9,3
Sicilia	3,59	3,75	3,77	3,69	3,26	3,39	2,55	-24,6
Sardegna	3,63	4,00	3,78	3,26	3,14	3,41	2,92	-14,4
Italia	3,37	3,65	3,47	3,31	2,92	2,76	2,51	-9,1
Nord	3,03	3,51	3,14	3,07	2,66	2,49	2,41	-3,0
Centro	3,59	3,59	3,58	3,36	2,83	2,64	2,35	-10,8
Sud e Isole	3,71	3,90	3,86	3,62	3,33	3,22	2,74	-14,9

Tabella 3.4.5c. Prescrizione di antimicotici per uso sistemico a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,02	40,7	11,9	0,5	83,0	-13,0	5,08
Equivalenti	0,32	31,5	0,6	0,2	37,5	-12,6	4,26
Ex originator	0,70	68,5	17,9	0,3	62,5	-13,2	5,57
Coperti da brevetto	1,49	59,3	-19,4	0,1	17,0	-10,2	36,18
Antimicotici	2,51	100,0	-9,1	0,7	100,0	-12,5	10,36

* Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.4.5b. Antimicotici per uso sistemico, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

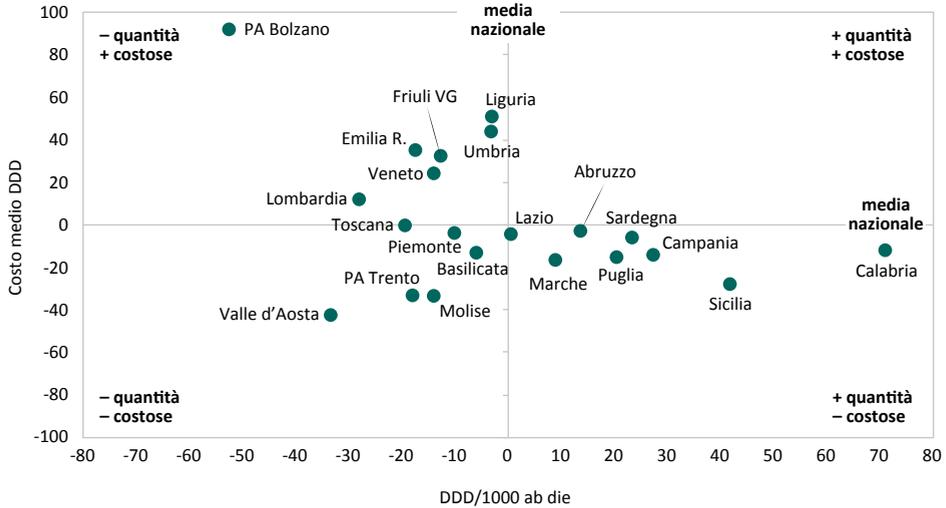
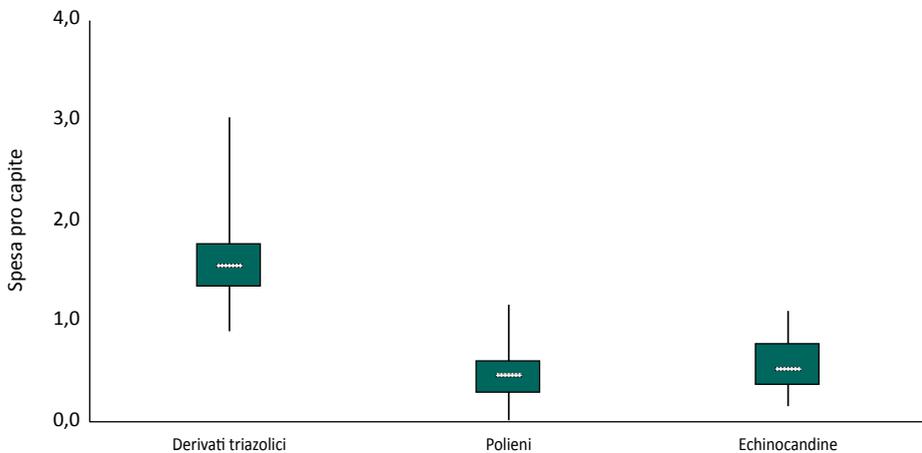


Figura 3.4.5c. Antimicotici per uso sistemico, variabilità regionale della spesa 2020 (spesa pro capite pesata) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- Complessivamente **la spesa e i consumi di antimicotici si riducono rispetto al 2019**, rispettivamente del -9,1% e -12,5%; la spesa si è ridotta anche nel periodo 2014-2020 del -26%, con una variazione media annua del 4,8%.
- **I maggiori incrementi nei consumi si registrano per isavuconazolo e caspofungin**, un derivato triazolico e una echinocandina, indicati per il trattamento, tra le altre, di una patologia rara, l'aspergillosi invasiva. L'isavuconazolo è l'unico farmaco tra i primi dieci per spesa ad essere ancora coperto da brevetto ed è incluso nella lista dei farmaci orfani pubblicata da AIFA relativamente all'anno 2020.
- In quasi tutte le Regioni si registra, rispetto al 2019, una **riduzione nella spesa**, ad eccezione della PA di Bolzano, della Liguria e del Friuli Venezia Giulia. Rimane un'**ampia variabilità nella spesa pro capite** che oscilla tra 0,98 euro della Valle d'Aosta e 3,80 della Calabria.

Bibliografia di riferimento

Houšť J, Spížek J, Havlíček V. Antifungal drugs. *Metabolites* 2020; 10(3):106.

Kainz K, Bauer MA, Madeo F, Carmona-Gutierrez D. Fungal infections in humans: the silent crisis. *Microb Cell* 2020; 7(6):143-5

3.5 Sangue e organi emopoietici

I farmaci del sangue e degli organi emopoietici rappresentano la quinta categoria terapeutica a maggior spesa pubblica per il 2020, pari a 2.304,3 milioni di euro e al 10% della spesa pubblica totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata pari a 38,64 euro, determinata prevalentemente dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (30,78 euro pro capite), in netto aumento rispetto all'anno precedente (+8,1%). Il contributo derivante dall'acquisto da parte dell'assistenza farmaceutica convenzionata, al contrario, risulta di minore entità (7,86 euro pro capite) (Tabella 3.1).

Contrariamente al trend di incremento degli ultimi anni, il consumo complessivo a carico dell'SSN per questa categoria di farmaci è stato pari a 136,7 DDD per abitanti die (11,7% del totale), mantenendosi pressoché stabile rispetto all'anno precedente (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente spesa farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, documenta un progressivo incremento dell'uso di questi farmaci al crescere dell'età, con un incremento più marcato negli uomini a partire dalla fascia 45-54 anni di età, probabilmente conseguente alla diversa prevalenza delle patologie cardio-cerebrovascolari. Nelle fasce di età inferiori la prevalenza è maggiore nelle donne rispetto agli uomini, verosimilmente per un maggior utilizzo di preparazioni antianemiche. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN presenta un andamento simile, fino a raggiungere il valore massimo di 95,2 euro pro capite nella fascia di età superiore ai 75 anni (107,5 euro negli uomini e 87,0 euro nelle donne).

Per quanto riguarda l'assistenza farmaceutica convenzionata, la spesa ha fatto registrare nel 2020 una riduzione rispetto all'anno precedente (-1,6%), insieme a una riduzione dei consumi (-1,5%), con uno spostamento della prescrizione verso specialità più costose (effetto mix: +0,4%) (Tabella 3.9). Le categorie terapeutiche che determinano il maggiore impatto sulla spesa sono gli antiaggreganti piastrinici (3,07 euro pro capite) e gli eparinici (2,23 euro pro capite). Si evidenzia come, rispetto all'anno precedente, gli inibitori del fattore Xa continuano a registrare un alto incremento di spesa (+14,0%) e di consumo (+14,8%), sebbene con valore di spesa marginale rispetto a quello rilevato per gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche (0,74 euro pro capite) (Tabella 3.9). L'unico principio attivo della categoria dei farmaci del sangue e degli organi emopoietici presente tra i primi 30 a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica convenzionata è l'enoaparina, che da sola è responsabile del 24,2% dell'intera spesa per questa categoria (Tabella 3.10 e 3.11). Per quanto riguarda le prime 30 molecole a maggiore impatto sui consumi, invece, sono presenti l'acido acetilsalicilico (ASA), utilizzato a basse dosi come antiaggregante, e la cianocobalamina (Tabella 3.14). Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, rispetto al 2019, è stato registrato un aumento sia della spesa (+7,8%) che dei consumi (+2,5%) e uno spostamento verso specialità più costose (effetto mix +8,2%) (Tabella 3.16). La categoria terapeutica con impatto di spesa più elevato è quella rappresentata dai fattori della coagulazione del sangue, con una spesa pro capite di 8,18 euro, seguita dagli inibitori del fattore Xa (7,09 euro pro capite). Tra le categorie terapeutiche più frequentemente utilizzate troviamo gli inibitori del fattore Xa diretto (10,8 DDD) e gli antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina (9,3 DDD). Il rivaroxaban è il principio attivo che si colloca al primo posto in termini di spesa pro capite (3,09 euro), registrando nel 2020 un aumento del 19,0% nella spesa e del 21,8%

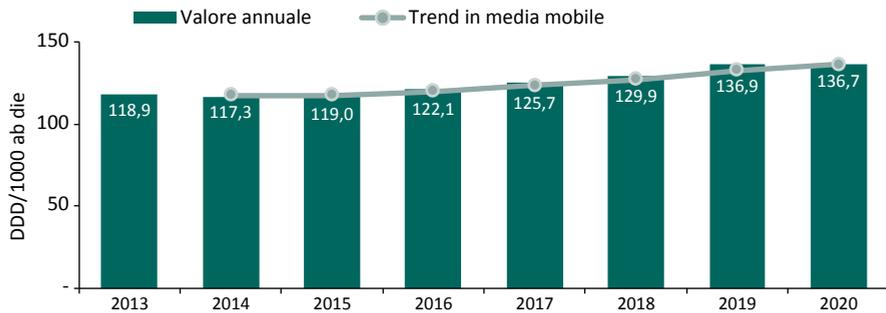
nei consumi (Tabella 3.17). Questo principio attivo si colloca anche tra i primi 30 principi attivi a maggiore spesa, subito seguito dall'anticoagulante orale apixaban e dal fattore VIII di coagulazione ricombinante *short acting* per l'emofilia A octocog alfa (Tabella 3.18). Per ulteriori approfondimenti 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 per oggetto i farmaci anti-coagulanti, i fattori della coagulazione e i farmaci antiaggreganti (Tabella 3.5.1a e seguenti). Inoltre, nella sezione dedicata ai registri di monitoraggio, è presente un focus dedicato ai nuovi anticoagulanti orali (NAO) utilizzati nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), che fornisce la descrizione delle caratteristiche al basale dei pazienti avviati al trattamento e la relativa distribuzione regionale (Sezione 4).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

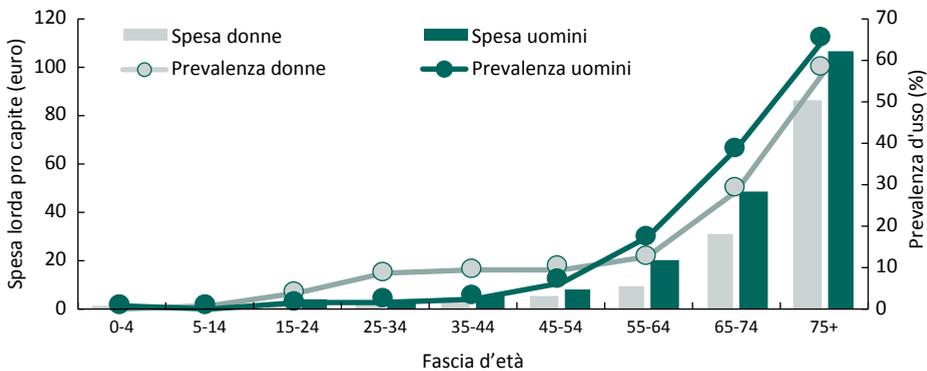
Sangue e organi emopoietici

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	2.304,3	(10,0)
Δ % 2020-2019		6,1
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	28,2	48,0
DDD/1000 ab die (% sul totale)	136,7	(11,7)
Δ % 2020-2019		-0,1
Range regionale DDD/1000 ab die:	91,3	188,0

* Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2019 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	1,2	0,1	0,7	1,5	1,1	1,3
5-14	2,5	0,4	1,4	1,1	1,1	1,1
15-24	5,2	1,2	3,3	3,2	7,8	5,4
25-34	4,0	3,1	3,6	4,8	21,8	13,2
35-44	5,7	4,4	5,0	11,0	25,7	18,4
45-54	9,0	5,4	7,2	37,7	31,9	34,8
55-64	21,1	10,4	15,6	121,1	68,2	93,8
65-74	49,7	31,3	40,0	312,5	202,5	254,4
75+	107,5	87,0	95,2	550,4	451,8	491,4

3.5.1 Anticoagulanti

Inquadramento epidemiologico

In base alla modalità di somministrazione, gli anticoagulanti si dividono in parenterali, quali eparina, eparine a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux, e anticoagulanti orali quali antagonisti della vitamina K (AVK) come warfarin e acenocumarolo, e nuovi anticoagulanti orali (NAO), quali dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Gli anticoagulanti somministrati per via parenterale hanno principalmente indicazioni nella profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) in soggetti a mobilità ridotta o con fattori di rischio (insufficienza cardiaca acuta) nel trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e/o embolia polmonare e nel trattamento della sindrome coronarica acuta. I fattori di rischio principali per TEV sono rappresentati dalle condizioni che determinano immobilizzazione protratta, come ad esempio interventi chirurgici e traumi che causano allettamento protratto. Secondo la Società Europea di Cardiologia l'incidenza del tromboembolismo venoso aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età e tale andamento, nonostante le strategie di prevenzione attuate negli ultimi anni, appare costante nel tempo. Nelle età più giovani le donne risultano più colpite rispetto ai maschi, tuttavia questo rapporto si inverte negli anziani. Quasi due terzi dei casi di TEV sono isolati in profondità, perciò prendono il nome di trombosi venose profonde (TVP) mentre l'80% sono prossimali. Recenti studi sulla popolazione europea hanno riportato l'incidenza di TVP di 70-140 casi/100.000 persone all'anno. I pazienti con TEV hanno indicazione al trattamento per 3-6 mesi dall'evento, mentre un trattamento a lungo termine è indicato solo in soggetti con episodi recidivanti o ad elevato rischio di recidiva, ad esempio in caso di neoplasia o di trombofilie severe. Anche soggetti con particolari condizioni quali patologie oncologiche o gravidanza sono a rischio di sviluppare TEV. Secondo i dati dell'*European Heart Journal* i pazienti oncologici mostrano un rischio maggiore di TEV da quattro a sette volte rispetto a pazienti non oncologici, rappresentando la seconda causa di morte. In tali condizioni il rischio di TEV dipende principalmente dal tipo di patologia (metastatica o meno) e dal trattamento in atto (chirurgia, chemioterapia), con un tasso di incidenza annuale che oscilla tra lo 0,5% e il 20% secondo il tipo di tumore e la zona dell'organismo interessata. Ad oggi la TEV rimane la principale causa di mortalità materna nei Paesi industrializzati. Le donne in gravidanza hanno un rischio di sviluppare eventi tromboembolici 4-5 volte maggiori rispetto alle donne non gravide. L'incidenza annua di eventi tromboembolici risulta 5 volte maggiore dopo il parto e, nel dettaglio, vi è una maggior comparsa di trombosi venosa profonda rispetto, ad esempio, a embolia polmonare. In Italia è previsto il trattamento anticoagulante rispettivamente, con eparine a basso peso molecolare, per pazienti oncologici per la prevenzione di TVP (uso consolidato), e con enoxaparina in donne in gravidanza per la prevenzione di TEV (legge 648/96); tale farmaco, non attraversando la barriera placentare, è risultato sicuro in tale condizione. Alcuni anticoagulanti orali, quali ad esempio warfarin o dabigatran, hanno indicazione nella prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi. Tuttavia, l'indicazione principale è per il trattamento della fibrillazione atriale (FA) e, secondo dati SIMG del 2018, si stima che (warfarin e dabigatran) rappresenti il trattamento di oltre i 2/3 dei pazienti con FA. La prevalenza della fibrillazione atriale in Italia si assesta attorno all'1,9% della popolazione generale e nei Paesi europei tra il 2 e 3%. Tuttavia, è noto che circa il 25% dei casi è asintomatico, pertanto i valori di prevalenza sono spesso sottostimati. In particolare, si registrano oltre 1 milione di pazienti affetti

da FA e la prevalenza aumenta con l'età interessando il 4% dei soggetti di età compresa tra 60 e 70 anni, fino al 10-15% nei soggetti ultraottantenni. Secondo la nota AIFA 97, gli anti-coagulanti orali possono essere prescritti anche dai MMG in regime SSN limitatamente al trattamento di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). La decisione di iniziare un trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con FANV deve però avvenire dopo un'accurata valutazione del rischio tromboembolico e del rischio emorragico del singolo paziente.

Dati nazionali di consumo e spesa

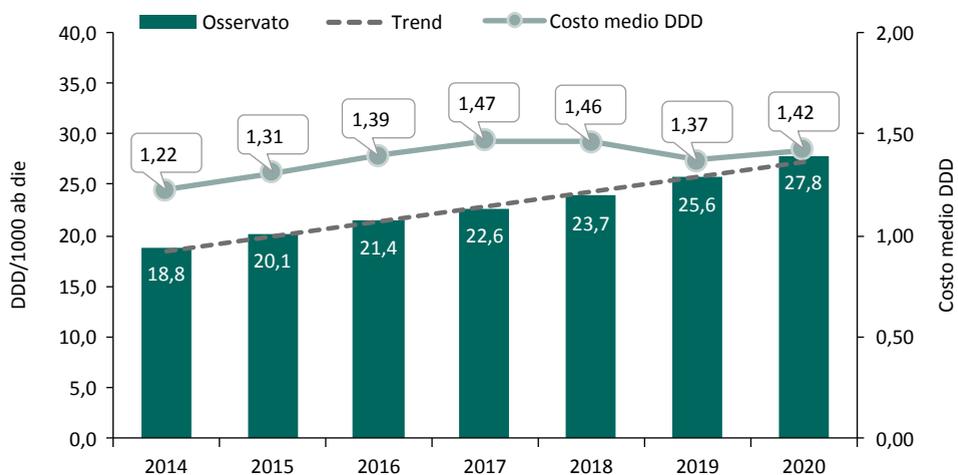
Dal 2014 al 2020 il consumo degli anticoagulanti è aumentato del 47,9%, passando da 18,8 a 27,8 DDD (CAGR: +6,7%). Parallelamente, il costo medio per giornata di terapia è incrementato del 16%, passando da 1,22 a 1,42 euro (Figura 3.5.1a). Il valore di spesa pro capite per questi farmaci è stato pari a 14,44 euro, in aumento del 12,7% rispetto all'anno precedente, che conferma il trend di crescita evidenziato dal CAGR per gli anni 2014-2020 (Tabella 3.5.1a).

Nel 2020 i nuovi anticoagulanti orali (NAO) sono la categoria a maggior utilizzo (13,9 DDD) e spesa pro capite (9,33 euro), valori entrambi in aumento rispetto all'anno precedente (rispettivamente +17,5% e +14,0%), seguiti dalle eparine a basso peso molecolare (EBPM), che registrano un consumo di 9,4 DDD (+6,6% rispetto al 2019) e una spesa pro capite di 3,94 euro (+9,6%). Quest'ultima categoria di farmaci presenta anche la maggiore variabilità di consumo tra le diverse Regioni, osservando il range di maggiore ampiezza (7,9-15,6 DDD/1000 abitanti die) (Figura 3.5.1c).

L'enoxaparina è la molecola a maggior spesa (3,42 euro pro capite), in aumento del 21,1% rispetto al 2019, seguita da quattro anticoagulanti orali, nell'ordine: rivaroxaban (3,15 euro), apixaban (2,88 euro), edoxaban (1,80 euro), dabigatran (1,50 euro). L'edoxaban è il principio attivo con il maggior aumento (+29,3%) rispetto all'anno precedente e con il maggior costo medio per giornata di terapia (2,3 euro), mentre il costo medio dei NAO è di 1,84 euro. Caplacizumab, anticorpo monoclonale autorizzato nel 2020 per gli episodi di porpora trombocitopenica (PTT) acquisita, in associazione a plasmaferesi e immunosoppressione, è il decimo principio attivo della categoria, registrando una spesa pro capite di 0,15 euro.

La quasi totalità del consumo e della spesa di tutti gli anticoagulanti è relativa a principi attivi ancora coperti da brevetto (99,8%) (Tabella 3.5.1c).

La variabilità regionale dei consumi è ampia e oscilla da un minimo di 21,1 DDD della Sicilia a 36,3 DDD della PA di Trento. In generale, le Regioni del Centro (29,7 DDD) e del Nord (29,3 DDD) tendono a consumare di più rispetto a quelle del Sud (24,4 DDD/1000 abitanti die). Il Piemonte è la Regione con l'incremento più elevato (+19,7%), mentre il Veneto è l'unica Regione che registra una riduzione dei consumi (-10,6%) (Tabella 3.5.1b). Quest'ultima Regione, insieme alla PA di Bolzano, presenta un consumo e un costo medio per giornata di terapia inferiori alla media nazionale; al contrario l'Abruzzo è l'unica Regione per la quale si osserva un consumo e un costo medio per giornata di terapia superiore alla media nazionale (Figura 3.5.1b).

Figura 3.5.1a. Anticoagulanti, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia**Tabella 3.5.1a.** Anticoagulanti, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
NAO	9,33	14,0	35,6	13,9	17,5	43,4	1,84	-3,3
EBPM	3,94	9,6	-5,8	9,4	6,6	-0,6	1,15	2,5
Enzimi antitrombotici	0,27	1,9	2,0	0,0	4,1	4,3	793,65	-2,3
Fondaparinux	0,26	-6,3	0,0	0,5	-5,8	6,2	1,54	-0,7
Eparina ed eparinoidi	0,20	5,1	-10,9	0,4	1,6	-6,1	1,35	3,2
Anticorpo monoclonale	0,15	-	-	0,0	-	-	3233,51	-
Antagonisti della vitamina K	0,15	-12,0	-9,5	3,7	-12,0	-9,3	0,11	-0,2
Altri antitrombotici	0,13	6,1	-	0,0	6,4	-	4048,3	-0,5
Antitrombotici - inibitori diretti della trombina	0,02	78,1	-18,1	0,0	313,1	-1,4	96,17	-57,0
Anticoagulanti	14,44	12,7	9,5	27,8	8,3	6,7	1,42	3,8
enoxaparina	3,42	21,1	-2,4	8,5	11,3	2,2	1,10	8,5
rivaroxaban	3,15	19,6	34,2	5,1	22,1	42,1	1,69	-2,3
apixaban	2,88	6,1	53,1	4,1	11,1	63,7	1,93	-4,8
edoxaban	1,80	29,3	-	2,1	36,5	-	2,30	-5,6
dabigatran	1,50	3,9	12,6	2,6	6,9	22,4	1,60	-3,1
nadroparina calcica	0,39	-33,1	-16,8	0,6	-29,4	-14,4	1,87	-5,5
fondaparinux	0,26	-6,3	0,0	0,5	-5,8	6,2	1,54	-0,7
eparina	0,16	7,5	-7,5	0,4	2,1	-6,1	1,14	5,0
alteplasi	0,16	-1,2	12,7	0,0	-0,8	12,7	817,92	-0,6
caplacizumab	0,15	-	-	0,0	-	-	3233,51	-

Tabella 3.5.1b. Anticoagulanti, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	16,8	17,8	18,7	20,6	21,8	23,9	28,6	19,7
Valle d'Aosta	18,6	19,7	20,8	21,1	22,6	24,7	28,3	14,3
Lombardia	16,9	18,5	20,0	20,8	22,4	24,1	27,2	12,8
PA Bolzano	20,5	21,9	22,2	28,0	23,8	25,0	27,1	8,3
PA Trento	22,9	22,0	24,4	25,0	28,1	31,0	36,3	17,3
Veneto	23,6	24,2	25,1	25,9	27,4	29,8	26,7	-10,6
Friuli VG	22,8	22,5	22,8	23,6	25,1	29,9	33,2	11,2
Liguria	22,7	23,9	25,0	26,2	28,0	29,5	32,8	11,3
Emilia R.	24,1	25,1	26,9	28,9	30,8	31,5	34,1	8,2
Toscana	24,3	27,6	28,6	27,6	28,7	30,1	32,2	7,0
Umbria	23,6	25,7	27,5	29,2	31,5	32,5	34,4	5,9
Marche	16,0	19,8	25,4	27,9	25,7	29,8	34,2	14,6
Lazio	17,1	18,2	19,4	21,3	22,0	24,1	26,0	8,0
Abruzzo	17,5	18,6	19,7	21,2	22,8	24,1	28,5	18,3
Molise	16,1	17,1	17,5	19,0	20,3	21,3	24,7	15,8
Campania	14,4	15,9	17,0	18,1	19,1	21,5	23,8	10,8
Puglia	17,9	19,4	21,0	21,7	23,3	23,7	26,0	9,6
Basilicata	18,1	19,0	19,9	22,8	23,0	24,0	24,9	3,7
Calabria	17,9	19,4	20,1	21,5	21,1	23,0	23,1	0,5
Sicilia	14,5	14,9	15,8	17,5	17,6	20,3	21,1	4,0
Sardegna	20,9	21,7	23,2	24,0	26,5	27,6	29,9	8,4
Italia	18,8	20,1	21,4	22,6	23,7	25,6	27,8	8,3
Nord	20,1	21,1	22,4	23,6	25,1	27,0	29,3	8,3
Centro	19,8	22,0	23,8	24,8	25,3	27,4	29,7	8,4
Sud e Isole	16,3	17,5	18,6	19,8	20,8	22,5	24,4	8,2

Tabella 3.5.1c. Prescrizione di farmaci anticoagulanti a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	0,03	0,2	44,1	0,1	0,2	51,0	1,54
Equivalenti	0,02	60,7	137,3	0,0	64,4	123,9	1,45
Ex originator	0,01	39,3	-10,4	0,0	35,6	-5,0	1,70
Coperti da brevetto	14,41	99,8	12,7	27,7	99,8	8,2	1,42
Anticoagulanti	14,44	100,0	12,7	27,8	100,0	8,3	1,42

* Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.5.1b. Anticoagulanti, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

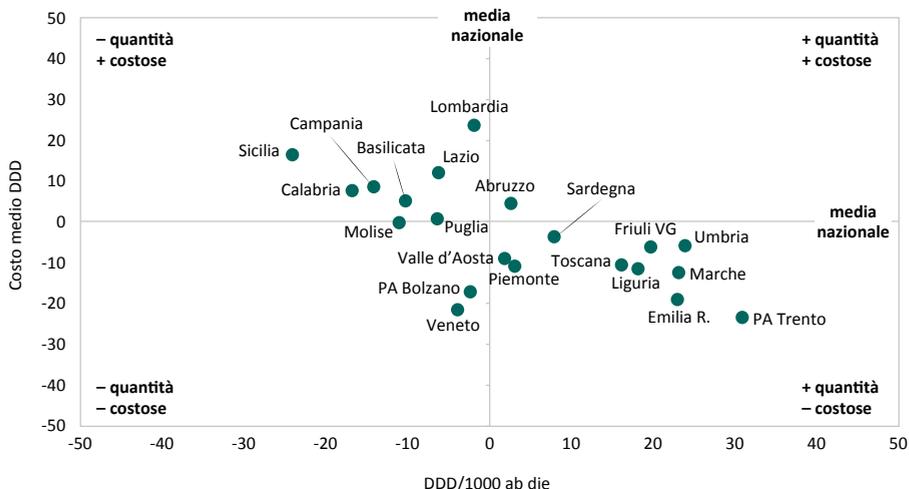
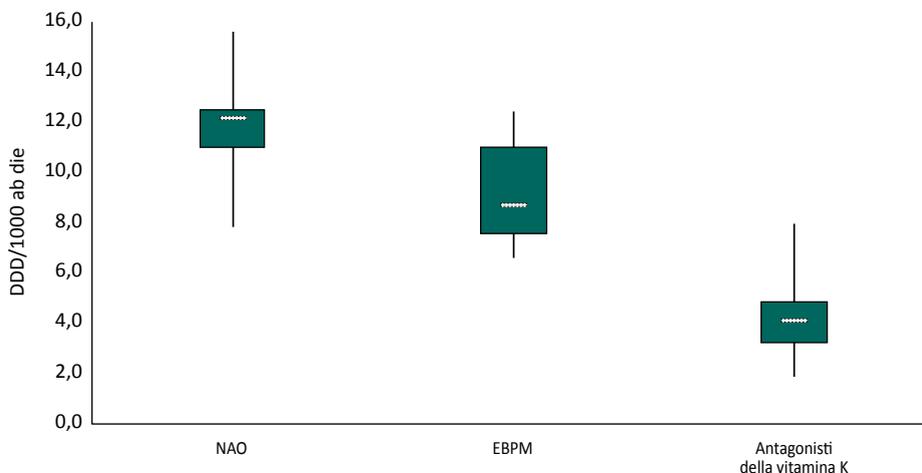


Figura 3.5.1c. Anticoagulanti, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati del flusso Tessera Sanitaria, è stato possibile descrivere l'andamento della prevalenza e del consumo degli anticoagulanti per classe di età, genere e Regione e calcolare alcuni indicatori di intensità d'uso. È stata inoltre stimata l'aderenza e la persistenza del trattamento.

Nel 2020 l'esposizione a farmaci anticoagulanti nella popolazione generale tende ad aumentare con l'età dei pazienti per entrambi i generi, fino a raggiungere una prevalenza d'uso di quasi il 30% negli uomini con più di 85 anni, con un utilizzo più elevato negli uomini rispetto alle donne per tutte le fasce di età (Figura 3.5.1d).

La prevalenza d'uso a livello nazionale è stata pari a 5,4%, con valori lievemente maggiori nelle Regioni del Centro Italia (6,1%), rispetto a quelle del Sud e del Nord (5,3%) (Tabella 3.5.1d). La Regione Veneto registra i valori di prevalenza più bassi (4,5%), mentre Regioni come Liguria e Marche quelli più elevati (6,8%); l'età mediana degli utilizzatori è di 73 anni e ogni soggetto riceve in media 4,4 prescrizioni e circa 144 DDD di farmaco nell'anno. Metà della popolazione esposta è trattata con numero di DDD pari a 84, mentre il 29,4% degli utilizzatori ha ricevuto una sola prescrizione.

Per quanto riguarda le analisi di aderenza e persistenza al trattamento con farmaci anticoagulanti, i dati si riferiscono a una coorte di nuovi utilizzatori di almeno 45 anni, che sono stati seguiti considerando un follow-up di un anno.

La popolazione in studio comprende un totale di 63.704 nuovi utilizzatori di farmaci anticoagulanti. L'età mediana è di 77 anni (IQR 69-83), con una proporzione di uomini lievemente superiore rispetto alle donne (51% vs 49%) (Tabella 3.5.1e). La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con anticoagulanti è stata rispettivamente del 52% e dell'8,3%.

La bassa aderenza aumenta con l'età, con l'incremento percentuale maggiore tra i soggetti della fascia di età 75-84 anni e quelli di età uguale o superiore agli 85 anni (8,2% vs 14,2%) e una variazione percentuale più elevata per i soggetti residenti nelle Regioni del Centro (Δ % = +80%). Allo stesso modo, la percentuale di soggetti con una copertura superiore all'80% del periodo considerato (soggetti con alta aderenza) aumenta fino ai 74 anni di età, raggiungendo il 67,2%, per poi decrescere nelle fasce di età successive, attestandosi su un valore del 25,9% nei soggetti di 85 anni di età e oltre. In generale, la percentuale di soggetti con un'alta aderenza è superiore negli uomini rispetto alle donne (55,8% vs 47,9%) e tale differenza è più marcata nelle Regioni del Nord.

Da un confronto dei dati di aderenza del 2020 rispetto al 2019 a livello nazionale, la percentuale di soggetti con bassa aderenza si è ridotta del -12%, mentre quella dei soggetti con alta aderenza è aumentata del +5%; in entrambi i casi le variazioni più rilevanti sono state osservate nelle Regioni del Nord e del Centro per tutte le fasce di età, mentre al Sud e nelle Isole le variazioni sono più contenute, ad eccezione delle fasce di età più estreme.

Prendendo in considerazione la persistenza al trattamento con anticoagulanti (Tabella 3.5.1f), il 63,1% dei nuovi utilizzatori risulta essere ancora in trattamento a 12 mesi dall'inizio della terapia. Ciò significa che ad un anno dall'inizio del trattamento il 38% dei soggetti manifesta un'interruzione di almeno 60 giorni. Probabilità più elevate di persistenza ad un anno di trattamento si osservano per i soggetti di età compresa tra i 65 e i 74 anni, in tutte le aree geografiche considerate. Minime differenze sono riscontrate per genere, con gli uomini lievemente più persistenti rispetto alle donne (63,8% vs 62,3%). Se si prende in considera-

zione il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento, il 50% dei soggetti interrompe la terapia con anticoagulanti dopo 273 giorni.

Confrontando i dati di persistenza tra il 2019 e il 2020, è possibile osservare un aumento della percentuale di soggetti persistenti a 12 mesi sia nelle Regioni del Nord (+6%) che del Centro (+4), mentre in controtendenza al Sud si registra una riduzione (-3%).

Figura 3.5.1d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di anticoagulanti in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

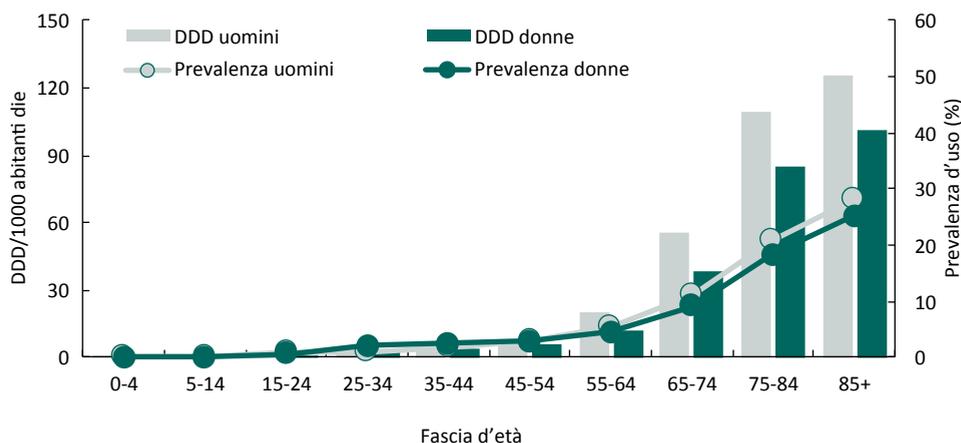


Tabella 3.5.1d. Esposizione e durata di terapia di anticoagulanti per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	5,0	0,97	75	4,1	151,4	120,0	27,8
Valle d'Aosta	5,4	1,03	73	3,7	146,6	90,0	29,0
Lombardia	5,6	0,95	72	3,8	144,9	80,0	32,2
PA Bolzano	4,8	1,06	74	3,7	153,8	120,0	26,3
PA Trento	5,7	1,02	71	3,9	136,9	80,0	30,9
Veneto	4,5	1,07	76	4,3	173,1	153,0	23,0
Friuli VG	5,3	1,03	76	4,6	183,8	162,0	19,5
Liguria	6,8	0,91	76	4,4	146,8	84,0	29,3
Emilia R.	5,0	0,97	75	3,9	150,7	112,0	30,2
Toscana	6,1	0,89	75	4,3	129,1	72,0	29,5
Umbria	6,7	0,91	76	6,0	165,2	120,0	21,9
Marche	6,8	0,87	75	4,6	140,0	80,0	30,9
Lazio	5,7	0,87	72	5,2	140,4	80,0	30,3
Abruzzo	6,1	0,88	73	4,2	136,0	72,0	31,0
Molise	5,4	0,83	74	4,2	134,0	80,0	26,9
Campania	5,6	0,78	69	4,8	122,5	60,0	33,2
Puglia	5,0	0,86	74	4,6	150,1	112,0	26,3
Basilicata	6,1	0,77	73	5,3	143,0	80,0	25,3
Calabria	5,3	0,82	72	4,6	133,3	72,0	29,9
Sicilia	4,6	0,85	73	3,7	131,8	64,0	32,8
Sardegna	5,6	0,91	73	5,8	161,1	112,0	22,6
Italia	5,4	0,91	73	4,4	144,1	84,0	29,4
Nord	5,3	0,98	74	4,0	152,9	110,0	28,9
Centro	6,1	0,88	74	4,9	138,8	80,0	29,4
Sud e Isole	5,3	0,83	72	4,6	135,7	72,0	30,1

Tabella 3.5.1e. Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci anticoagulanti nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione rispetto all'anno precedente

	Totale N=63.704		Nord‡ N=29.050		Centro N=14.169		Sud N=20.485	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
Bassa aderenza*†								
45-54 anni	5,1	-24	4,0	-1	7,4	-31	5,2	-32
55-64 anni	5,5	-11	4,3	-16	6,4	-27	6,6	7
65-74 anni	5,4	-19	4,2	-31	6,2	-22	6,2	-4
75-84 anni	8,2	-10	7,6	-18	8,6	-17	9,1	6
≥ 85 anni	14,2	-10	13,5	-13	15,5	-14	14,3	-1
Donne	9,1	-14	8,3	-20	10,5	-21	9,3	-1
Uomini	7,5	-10	6,6	-17	8,1	-14	8,3	1
Totale	8,3	-12	7,4	-18	9,3	-18	8,8	0
Alta aderenza*†								
45-54 anni	62,7	0	63,5	-4	60,8	8	62,6	1
55-64 anni	66,1	2	66,1	1	64,2	5	67,2	1
65-74 anni	67,2	5	68,3	8	65,4	9	66,9	0
75-84 anni	50,1	7	51,9	10	48,8	8	48,1	1
≥ 85 anni	25,9	2	27,9	6	25,4	11	23,3	-11
Donne	47,9	4	48,4	7	46,1	9	48,6	-1
Uomini	55,8	5	57,5	8	53,4	8	55,0	0
Totale	52,0	5	53,2	7	49,8	8	51,8	0

*L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) <40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2019-31/12/2019, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2019

†Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata. Tempo mediano (IQR) di follow-up: 334 (298-351)

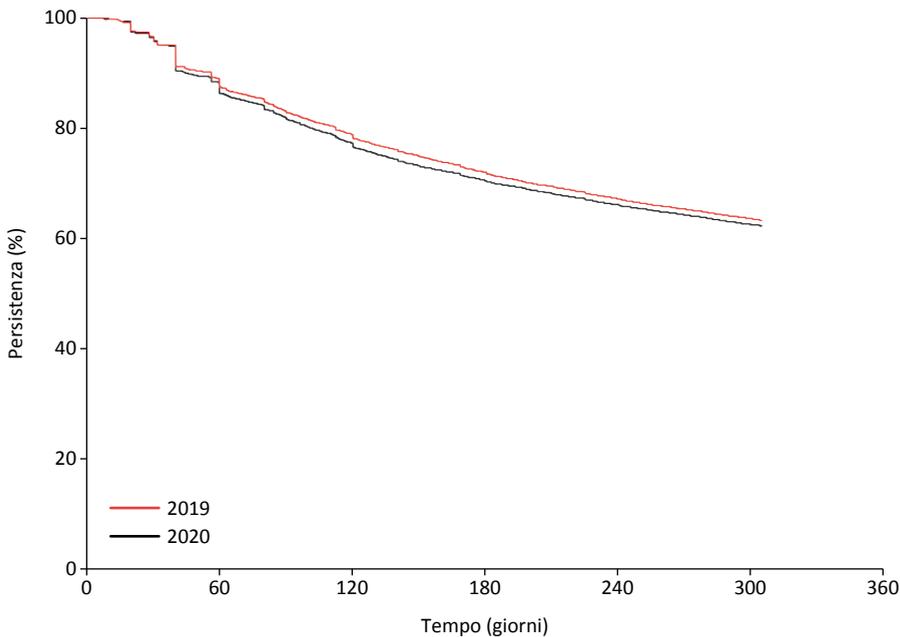
‡Esclusa Emilia Romagna

Tabella 3.5.1f. Persistenza a un anno al trattamento con anticoagulanti nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione percentuale rispetto all'anno precedente

Persistenza a 12 mesi	Totale N=63.704		Nord‡ N=29.050		Centro N=14.169		Sud N=20.485	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	56,1	0	54,7	-2	56,7	20	57,8	-5
55-64 anni	62,6	1	60,8	4	59,9	4	66,4	-2
65-74 anni	68,8	3	68,6	6	64,6	5	71,7	-2
75-84 anni	64,9	2	64,0	8	61,2	2	68,9	-3
≥ 85 anni	53,8	0	52,3	7	51,8	3	57,6	-8
Donne	62,3	2	60,7	6	58,6	4	66,7	-3
Uomini	63,8	2	63,2	6	60,7	3	66,9	-4
Totale	63,1	2	62,0	6	59,7	4	66,8	-3

Nota: La persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici)

‡Esclusa Emilia Romagna

Figura 3.5.1e. Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con anticoagulanti nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per anno (2019-2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Nota: Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici). Per questo motivo, non possono osservarsi interruzioni negli ultimi 60 giorni dalla fine del follow-up (365 giorni)

Key message

- A partire dal 2014 in Italia si osserva un **significativo aumento del consumo di anticoagulanti** (CAGR: +6,7%), attestandosi nel 2020 a 27,8 DDD/1000 abitanti die. Parallelamente, la spesa pro capite aumenta del +12,7% rispetto al 2019, anche in considerazione del fatto che nessuno dei farmaci a maggiore consumo e spesa (NAO) risulta ancora a brevetto scaduto. Tra i NAO si osserva il maggiore incremento di spesa e consumo per quelli somministrati in dose singola giornaliera, ossia rivaroxaban ed epixaban.
- Nel 2020 **la differenza tra la Regione a maggiore consumo rispetto a quella a minore consumo** è risultata pari a 15,2 DDD/1000 abitanti die, il +24% rispetto al 2019 (12,2 DDD/1000 abitanti die) e il +53,5% rispetto al 2014 (9,9 DDD/1000 abitanti die). Tale variabilità si osserva anche nel pattern prescrittivo e non può essere spiegata da differenze geografiche nella prevalenza delle indicazioni cliniche associate a tali farmaci, bensì nella variabilità della proporzione di sotto/sovrautilizzo di anticoagulanti nella prevenzione dell'ictus in pazienti affetti da fibrillazione atriale.
- L'analisi di **aderenza** indica che circa il 50% dei soggetti considerati ha una buona copertura terapeutica, in particolare i soggetti di età compresa tra 45 e 74 anni. Viceversa, negli ultra 85enni soltanto il 25,9% ha mostrato un'alta aderenza. Questo dato è sovrapponibile all'analisi di **persistenza** al trattamento nel quale si osserva la stessa tendenza.
- È probabile che l'analisi di aderenza sia fortemente condizionata dalle **differenti indicazioni cliniche** e che l'aderenza osservata negli ultra 85enni sia dovuta ad una maggiore prevalenza di indicazioni diverse dalla prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale. Infatti, le raccomandazioni all'uso continuativo di anticoagulanti riguardano prevalentemente la prevenzione dell'ictus ischemico in pazienti con fibrillazione atriale. Viceversa, anticoagulanti orali o eparine a basso peso molecolare vengono raccomandati nella profilassi dei pazienti non chirurgici ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso per un periodo di trattamento generalmente non superiore a sei mesi nonché nella profilassi post-chirurgica per un periodo non superiore a 28 giorni.

Bibliografia di riferimento

Determina AIFA 1489/2016. Profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio GU Serie Generale n.295 del 19-12-2016.

Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143(10):697-706.

Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018; 39(47):4208-18.

Nota AIFA 97 per la prescrizione della terapia anticoagulante orale nei pazienti con Fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Disponibile all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/NOTA_AIFA_%2097_17.06.2020.pdf/ (data ultimo accesso 27.04.2021).

Per la prescrizione di EBPM nel paziente oncologico secondo Legge 648/96 "farmaci ad uso consolidato" http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/All1_ONCOLOGIA_ADULTI_LUGLIO2016.pdf/

SIMG-FCSA. Documento di consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione 2018. Disponibile all'indirizzo https://simg.it/documenti/pdf/doc_finale_simg_fcsa_febbraio_2018.pdf/

3.5.2 Fattori della coagulazione

Inquadramento epidemiologico

Le coagulopatie sono un gruppo di malattie rare, causate da mutazioni a carico dei fattori coinvolti nella coagulazione del sangue, che in alcuni casi possono manifestarsi con sintomi lievi e in altri con emorragie in grado di mettere a rischio la vita del paziente. Le coagulopatie congenite di maggior rilevanza sono: l'emofilia A (carenza di fattore VIII) e l'emofilia B (carenza di fattore IX), trasmesse come carattere recessivo legato al cromosoma X, e la malattia di von Willebrand (carenza di fattore di von Willebrand), a trasmissione autosomica dominante nelle forme più lievi, o autosomica recessiva nella forma più grave. Le carenze di tutti gli altri fattori della coagulazione (fibrinogeno, protrombina, fattore V, fattore VII, fattore X, fattore XI e fattore XIII) sono molto più rare, ma anche in questi casi, possono causare episodi emorragici di tipo severo o lieve. Solitamente i pazienti con emofilia moderata o lieve soffrono di sanguinamenti anomali o eccessivi in seguito a un evento traumatico o ad intervento chirurgico, mentre i pazienti con emofilia grave hanno spesso sanguinamenti spontanei, con conseguente dolore cronico e compromissione della funzionalità articolare. Tale condizione, dunque, pone il soggetto a rischio di emorragie anche potenzialmente letali. La terapia delle coagulopatie comprende la profilassi di episodi emorragici o il trattamento di un evento già in atto e si basa sulla somministrazione per via endovenosa di un plasmaderivato o di un prodotto derivante dalla tecnologia del DNA ricombinante contenente il fattore della coagulazione carente. Per superare le difficoltà incontrate dai pazienti e migliorare gli outcome clinici, sono stati sintetizzati fattori ricombinanti a emivita prolungata (c.d. *long acting*) che, grazie a un migliore profilo farmacocinetico, consentono l'allungamento dell'intervallo tra le infusioni e maggiori margini di sicurezza nei confronti degli episodi emorragici.

Nella malattia di von Willebrand, qualora non sussistano controindicazioni, può essere anche utilizzata la desmopressina, analogo sintetico dell'ormone vasopressina, che determina l'incremento transitorio dei livelli plasmatici sia del fattore VIII coagulante che del fattore di von Willebrand. La complicità maggiore della terapia sostitutiva nei pazienti affetti da emofilia è lo sviluppo di anticorpi inibitori, soprattutto nella popolazione pediatrica, che bloccano totalmente o in parte, l'attività coagulante aumentando il rischio di gravi complicanze emorragiche. In Italia il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite raccoglie i dati relativi al numero e alla distribuzione dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite, attuando anche una sorveglianza epidemiologica delle complicanze. Gli ultimi dati disponibili fanno riferimento al rapporto pubblicato nel 2020 e provengono da 54 Centri Emofilia (CE) presenti sul territorio nazionale. I soggetti sono stati analizzati e distinti per genere e per patologia (tipo e gravità), per un totale di 10.554. La prevalenza nel genere femminile era nettamente inferiore per l'emofilia A e B: questo è spiegato dal fatto che la trasmissione delle due forme di emofilia A e B è legata ad una mutazione genetica sul cromosoma X, pertanto la patologia si manifesta nelle donne solo nei casi in cui entrambi i cromosomi X presentino la mutazione. Dai risultati del monitoraggio è emerso che i pazienti con emofilia A erano 4.109, di questi il 43,8% presentava la forma grave, il 42,6% la forma lieve e il 13,6% la forma moderata. In termini di prevalenza le stime riguardavano circa 6,8/100.000 abitanti con 13,8/100.000 abitanti maschi: tra questi la prevalenza della forma grave era di 6,1/100.000 maschi. Il totale dei pazienti con emofilia B era invece 882, tra questi il 33,9% presentava una forma grave, il 21,2% una forma moderata, e il 44,9% una forma lieve. La

prevalenza per tale condizione era pari a 1,5/100.000 abitanti con 2,9/100.000 maschi e un rapporto 1,0/100.000 maschi nella forma grave. Infine, i pazienti con malattia di von Willebrand erano un totale di 3.245 con una prevalenza pari a 5,4/100.000 abitanti. Una specifica analisi ha considerato, inoltre, i soggetti che presentavano un difetto o una carenza di uno degli altri fattori della coagulazione: questi risultavano essere il 22% del totale dei pazienti presenti nel registro delle coagulopatie. Tutti i dati di prevalenza riportati nel rapporto 2020 non differiscono in modo significativo rispetto al precedente rapporto del 2018.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2020 la spesa per i fattori della coagulazione ha raggiunto i 9 euro pro capite, in aumento del 3,6% rispetto al 2019 e del 21% se rapportata al 2014, corrispondente a un tasso di crescita medio annuo (CAGR) del 3,2%; anche il costo medio per giornata di terapia ha subito un incremento nello stesso periodo (+21,6%), passando da 415,5 a 433,0 euro nel 2020 (Figura e Tabella 3.5.2a).

I farmaci ricombinanti *short acting* per il trattamento dell'emofilia A sono la categoria a maggior spesa, con un valore pro capite di 3,85 euro, in riduzione del 9,3%, e un costo medio per pari a 339,36 euro, che è diminuito dell'1,8% rispetto all'anno precedente. Anche i farmaci plasmaderivati per l'emofilia A hanno osservato una netta riduzione di spesa pari al 7% e una riduzione del costo medio per DDD pari all'1,1%. Si segnala invece, l'aumento di spesa del 17,0% per i farmaci ricombinanti *long acting* per l'emofilia A, che nel 2020 hanno registrato un valore di 1,58 euro pro capite. Questo incremento sembrerebbe essere legato a un aumento dei consumi (+16,9%), essendosi registrata una sostanziale stabilità del costo medio per DDD (342,23 euro, -0,2% rispetto al 2019).

Nel 2020 l'anticorpo monoclonale emicizumab ha riportato un aumento di oltre il 100% rispetto all'anno precedente, sia della spesa (pari a 0,75 euro pro capite nel 2020) che dei consumi, sebbene si sia registrata una riduzione di circa il 25% del costo medio per DDD (pari a 784,9 euro nel 2020). Questo farmaco, inizialmente autorizzato per la profilassi di routine in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII, oggi può essere usato anche nei pazienti con patologia severa (deficit congenito <1%), anche in assenza di inibitori.

Tra i fattori della coagulazione per il trattamento dell'emofilia B, i farmaci ricombinanti *long acting* sono quelli che registrano la spesa pro capite maggiore, pari a 1,03 euro, in aumento del +8,9% rispetto al 2019, collocandosi pertanto al terzo posto per spesa all'interno della categoria dei fattori della coagulazione. Particolarmente interessante è la riduzione di spesa registrata per i fattori ricombinanti *short acting* impiegati nella cura sia dell'emofilia A che dell'emofilia B.

Analizzando i singoli principi attivi, è possibile notare come ai primi posti per spesa siano presenti due farmaci per l'emofilia A: l'octocog alfa, con un valore di 2,37 euro, molecola a maggior spesa, sebbene in riduzione del 13,8% rispetto all'anno precedente, e l'efmorocog alfa, con una spesa pro capite pari a 1,04 euro e un aumento del +9,3%.

La spesa pro capite regionale (Tabella 3.5.2b) registra un'ampia variabilità (CV 33%), oscillando da un valore minimo di 3,7 euro della Valle d'Aosta (-19,5% rispetto al 2019) a un massimo di 13,8 della Campania (+9,5% rispetto al 2019). Le Regioni che registrano l'incremento di spesa più elevato sono PA di Bolzano (+45,1%) e Toscana (+29,5%), mentre le riduzioni maggiori di spesa si registrano in Basilicata (-21,2%), Calabria (-20,7%) e Valle d'Aosta (-19,5%).

A fronte di un consumo elevato di farmaco, nella Regione Campania il costo medio per giornata di terapia è allineato alla media nazionale, mentre nel Lazio è leggermente inferiore (Figura 3.5.2b); la Toscana, che consuma una minore quantità di farmaco, registra un costo medio per DDD leggermente superiore alla media nazionale, mentre Valle d'Aosta, PA di Trento, Umbria e Sardegna registrano sia un costo medio per DDD che un consumo più bassi della media nazionale.

I fattori della coagulazione ricombinanti *short acting* per il trattamento dell'emofilia A, oltre a registrare la spesa maggiore, sono il gruppo di farmaci per cui si osserva la più ampia variabilità regionale della spesa pro capite, evidenziata dall'ampio range di valori che si osserva tra le diverse Regioni italiane (1,26-7,80 euro) (Figura 3.5.2c).

Figura 3.5.2a. Fattori della coagulazione, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e costo medio per giornata di terapia

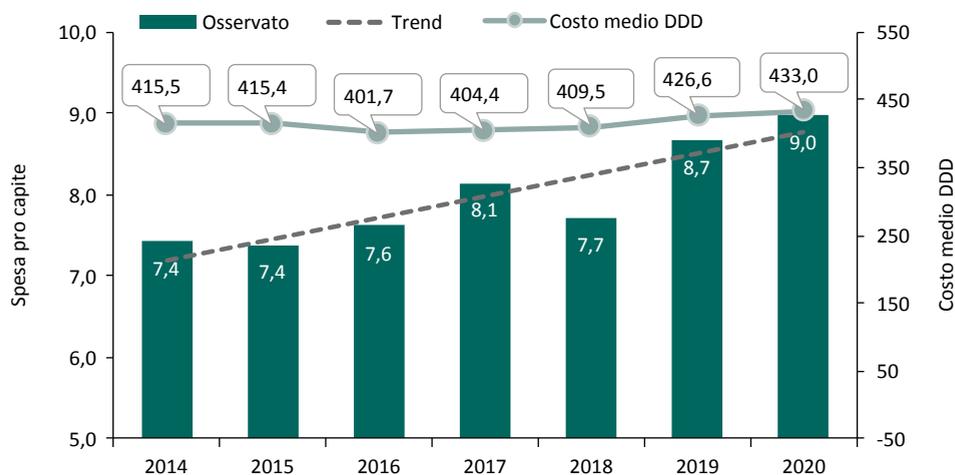


Tabella 3.5.2a. Fattori della coagulazione, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Emofilia A (short acting-ricombinanti)	3,85	-9,3	-3,2	0,03	-7,9	-2,2	339,36	-1,8
Emofilia A (long acting-ricombinanti)	1,58	17,0	-	0,01	16,9	-	342,23	-0,2
Emofilia B (long acting-ricombinanti)	1,03	8,9	-	<0,05	8,0	-	884,17	0,5
Carenza fattore VII (short acting-ricombinanti)	0,83	0,7	-2,9	<0,05	0,9	-1,4	4077,83	-0,5
Emofilia A (anticorpi monoclonali)	0,75	>100	-	<0,05	>100	-	784,88	-25,0
Emofilia A (plasmaderivati)	0,37	-7,0	-7,4	<0,05	-6,2	-6,8	256,99	-1,1
Emofilia B (short acting-ricombinanti)	0,21	-17,5	-15,8	<0,05	-18,0	-16,1	378,82	0,4
Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato	0,17	-6,8	-14,0	<0,05	-2,9	-14,0	11053,48	-4,3
Carenza fattore VII (plasmaderivati)	0,06	-13,3	5,8	<0,05	-20,4	4,5	386,67	8,5
Combinazione di fattori della coagulazione (plasmaderivati)	0,04	7,8	7,6	<0,05	8,7	7,0	106,56	-1,0
Altre carenze di fattori coagulazione (long acting-ricombinanti)	0,04	-7,6	42,8	<0,05	-7,8	38,5	15524,20	0,0
Emofilia B (plasmaderivati)	0,01	-5,5	-10,6	<0,05	-6,9	-13,4	231,04	1,3
Altre carenze di fattori coagulazione (plasmaderivati)	0,01	3,7	-	<0,05	2,6	-	5488,41	0,8
Malattia di von Willebrand (plasmaderivati)	0,01	-	-29,7	<0,05	-	-29,7	71,83	-
Fattori della coagulazione	8,97	3,6	3,2	0,06	1,8	2,5	432,97	1,5
octocog alfa	2,37	-13,8	-6,9	0,02	-12,7	-5,7	335,18	-1,5
efmorocotog alfa	1,04	9,3	-7,4	0,01	7,4	-7,4	356,62	1,5
eptacog alfa attivato (fattore VII di coagulazione da DNA ricombinante)	0,83	0,7	-2,9	<0,05	0,9	-1,4	4077,83	-0,5
morocotog alfa	0,77	-4,0	-4,9	0,01	-2,8	-3,9	343,76	-1,5
emicizumab	0,75	>100	-7,4	<0,05	>100	-7,4	784,88	-25,0
albutrepenonacog alfa	0,73	9,1	-7,4	<0,05	8,9	-7,4	1088,43	0,0
turoctogoc alfa	0,43	-4,1	-7,4	<0,05	-0,2	-7,4	334,25	-4,2
lonocotogoc alfa	0,40	-0,5	-7,4	<0,05	-0,3	-7,4	324,15	-0,6
fattore VIII/fattore di von Willebrand	0,37	-7,2	-6,6	<0,05	-6,4	-5,9	258,01	-1,1
eftrenonacog alfa	0,28	10,8	-7,4	<0,05	11,2	-7,4	667,15	-0,6

Tabella 3.5.2b. Fattori della coagulazione, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	7,9	7,1	6,7	8,0	7,2	7,1	7,4	3,3
Valle d'Aosta	3,3	2,4	2,9	5,5	4,6	4,6	3,7	-19,5
Lombardia	5,5	5,6	5,7	5,8	6,3	7,0	7,9	12,0
PA Bolzano	5,8	3,9	4,7	4,6	3,7	4,1	6,0	45,1
PA Trento	4,5	4,5	4,8	4,2	4,6	4,9	4,5	-7,4
Veneto	4,7	4,5	4,7	5,9	4,8	6,4	6,6	3,0
Friuli VG	9,0	11,5	12,8	13,0	6,7	8,7	7,9	-9,0
Liguria	4,9	5,1	5,1	5,4	5,5	6,8	7,8	14,3
Emilia R.	6,0	5,6	6,5	7,0	6,3	7,6	7,5	-1,6
Toscana	7,2	6,7	6,7	6,7	5,9	7,0	9,0	29,5
Umbria	3,5	4,0	4,5	5,4	5,6	5,8	6,2	5,9
Marche	6,5	5,6	5,0	5,9	5,3	5,8	5,7	-1,4
Lazio	9,4	9,7	10,2	10,5	10,3	11,9	11,4	-4,4
Abruzzo	8,1	8,0	7,8	9,9	9,4	12,0	11,2	-7,0
Molise	5,6	7,5	5,1	6,3	7,1	6,0	5,4	-10,0
Campania	11,5	11,7	11,1	11,9	11,2	12,6	13,8	9,5
Puglia	9,8	9,7	10,3	10,7	10,7	11,3	11,5	1,5
Basilicata	6,1	6,5	6,4	6,2	7,6	9,7	7,7	-21,2
Calabria	9,1	9,5	11,3	12,4	13,4	14,1	11,2	-20,7
Sicilia	8,4	8,3	9,2	9,2	8,9	9,4	9,9	5,0
Sardegna	5,7	6,0	5,4	5,4	4,8	5,0	5,7	12,3
Italia	7,4	7,4	7,6	8,1	7,7	8,7	9,0	3,6
Nord	6,0	5,8	6,1	6,6	6,1	7,0	7,4	5,7
Centro	7,9	7,8	8,0	8,3	7,9	9,0	9,5	4,8
Sud e Isole	9,2	9,3	9,6	10,1	9,9	10,8	11,0	1,1

Figura 3.5.2b. Fattori della coagulazione, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

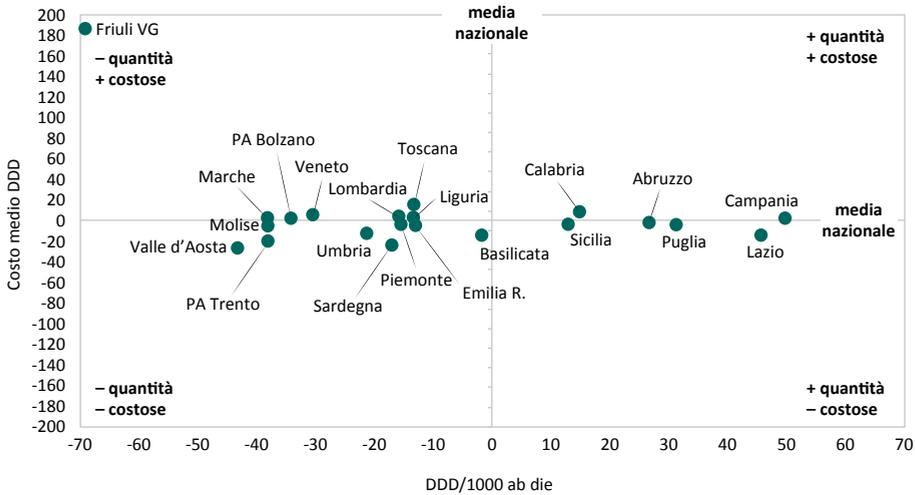
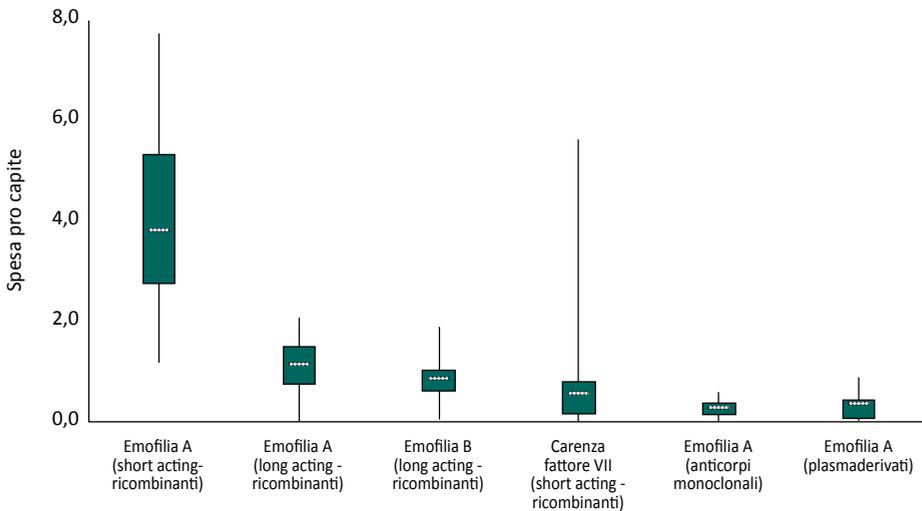


Figura 3.5.2c. Fattori della coagulazione, variabilità regionale della spesa pro capite pesata 2020 per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- Nel 2020 i fattori della coagulazione hanno registrato un **aumento della spesa pro capite complessiva** (+3,6%), corrispondente a un modesto aumento dei consumi (+1,8%).
- I **farmaci ricombinanti short acting** sia per il trattamento dell'emofilia A che dell'emofilia B, hanno subito una riduzione dei consumi; di contro sono aumentati i consumi dei **fattori ricombinanti long acting**, che grazie a un miglior profilo farmacocinetico rispetto alle formulazioni *short acting*, consentono l'allungamento dell'intervallo tra le infusioni con maggiori margini di sicurezza nei confronti degli episodi emorragici, con il beneficio di migliorare l'aderenza alla profilassi e la qualità della vita dei pazienti.
- Per tutti i **fattori di coagulazione anti-emofilici** (fattore VIII e fattore IX, compreso l'anticorpo monoclonale emicizumab) non è stata osservata una riduzione dei consumi, come ci si poteva attendere per effetto dell'emergenza epidemiologica da COVID-19. Verosimilmente l'estensione del periodo di validità dei piani terapeutici AIFA ha permesso ai pazienti di proseguire la terapia pur non potendosi recare presso i centri ospedalieri, dove i piani terapeutici vengono erogati.
- La **variabilità regionale** osservata è ampia, ma il pattern è in linea con quanto già noto sul consumo di questi farmaci in Italia. Le Regioni del Sud e Isole spendono di più rispetto alle Regioni del Centro e del Nord. Regioni come il Lazio e la Campania si confermano ai primi posti per la spesa di questi farmaci.

Bibliografia di riferimento

Abbonizio F, Arcieri R, Giampaolo A; Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2018 (Rapporti ISTISAN 20/14). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.

Abbonizio F, Giampaolo A, Riccioni R, Arcieri R, Hassan HJ; Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE). Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2016 (Rapporti ISTISAN 18/1). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018.

Berntorp E, Andersson NG. Prophylaxis for hemophilia in the era of extended half-life factor VIII/ factor IX products. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(5):518-25.

Cancanelli L, Mirarchi SA, Pasut E, Salanitro MP, Stoppa S. L'impatto dei fattori a emivita prolungata sul consumo di FVIII: il punto di vista del farmacista ospedaliero. *GIHTAD* 2018; 11:7.

Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica* 2020; 105(3):545-53.

3.5.3 Antiaggreganti

Inquadramento epidemiologico

Le piastrine, oltre a fornire il tappo emostatico nelle sedi vascolari con lesioni, sono responsabili delle trombosi patologiche che portano a eventi cardio-cerebrovascolari quali infarto del miocardio, ictus e trombosi vascolari periferiche. Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità le malattie cardiovascolari, causano il 44% di tutti i decessi e rappresentano la principale causa di morte in Italia. In particolare, la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte in Italia (28% di tutte le morti), seguita, dopo i tumori, dagli eventi cerebrovascolari (13% delle morti totali). Chi sopravvive a un attacco cardiaco o ad un ictus diventa un malato cronico con conseguente peggioramento della qualità della vita. In Italia la prevalenza di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4,4 per mille e, secondo un rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità del 2018, l'ictus è la prima causa di invalidità in Italia. Quasi un milione di italiani è in condizione di invalidità a seguito di un ictus e solo un italiano su tre adotta misure di prevenzione tramite l'adozione di uno stile di vita sano. Secondo i nuovi dati del sistema di sorveglianza PASSI sul rischio cardiovascolare nel quadriennio 2016-2019, complessivamente, il 40% degli adulti intervistati presenta almeno 3 dei fattori di rischio cardiovascolare indagati, come ad esempio ipertensione, ipercolesterolemia, sedentarietà, diabete, eccessivo sovrappeso e abitudine al fumo, mentre solo una minima quota (inferiore al 3%) risulta del tutto libera dall'esposizione al rischio cardiovascolare noto. Dal monitoraggio risulta inoltre, che la prevalenza dei fattori di rischio cardio-cerebrovascolari risulta maggiore nelle persone con basso livello di istruzione. In questo contesto deve essere considerato che tutte le stime precedentemente riportate potrebbero aumentare in relazione al progressivo invecchiamento della popolazione. Diversi farmaci, detti antiaggreganti piastrinici, vengono utilizzati nella prevenzione di questi eventi e, poiché sono disponibili diverse molecole con diversi differenti bersagli o meccanismi distinti, possono anche essere assunti in combinazione con effetti additivi o sinergici. Il ruolo delle piastrine nell'insorgenza della trombosi è maggiore nella circolazione arteriosa che in quella venosa perché nelle arterie vi sono forze di taglio più elevate che attivano le piastrine; di conseguenza, i farmaci antiaggreganti piastrinici sono più efficaci nella trombosi arteriosa che in quella venosa. Tra questi farmaci il più comunemente utilizzato è l'acido acetilsalicilico (ASA), che inibendo l'enzima ciclossigenasi di tipo 1 (COX-1) blocca la sintesi di trombossano A₂ (TXA₂). Le piastrine, essendo frammenti cellulari, non hanno la capacità di sintetizzare nuove COX-1 perciò l'azione dell'acido acetilsalicilico dura per tutta la vita della piastrina (7-10 giorni). L'ASA utilizzato come antiaggregante viene assunto a dosaggi inferiori (100 mg) rispetto a quelli analgesici/antipiretici/antinfiammatori. In Italia l'ASA, e il derivato sale di lisina, trova indicazione sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria di eventi cardio-cerebrovascolari. Nel primo caso è ad esempio indicato nella prevenzione della riocclusione dei by-pass aorto-coronari, nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni >20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità). Nel secondo caso è indicato in prevenzione secondaria di eventi aterotrombotici maggiori dopo infarto del miocardio, ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA), in pazienti con *angina pectoris* instabile e in pazienti con *angina pectoris* stabile cronica. Altri farmaci, come ticlopidina, clopidogrel,

prasugrel e ticagrelor (da soli o in associazione ad ASA), bloccano un recettore chiave per l'attivazione dell'aggregazione piastrinica (PY₁₂) e sono disponibili in commercio. Tutti questi principi attivi condividono indicazioni terapeutiche per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti con sindrome coronarica acuta o con infarto miocardico. Infine, i farmaci treprostinil e selexipag (i primi due analoghi della prostaciclina) vengono utilizzati come antiaggreganti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. L'ipertensione arteriosa polmonare è una malattia respiratoria rara e progressiva. Esistono diversi sottogruppi di ipertensione arteriosa differenziati dal punto di vista anatomico e fisiopatologico, caratterizzati da pressione sanguigna alta e resistenza vascolare, che determinano un progressivo affaticamento per il ventricolo destro che può culminare nello scompenso cardiaco anche mortale. In generale, infatti, l'ipertensione arteriosa polmonare è definita come un aumento della pressione arteriosa polmonare media (PAPm) ≥ 25 mmHg a riposo, valutato dal cateterismo del cuore destro. I dati sull'incidenza dell'ipertensione polmonare e dei suoi sottogruppi, a livello globale, sono piuttosto esigui, tuttavia si stima che le forme più comuni siano acquisite o secondarie, dovute cioè a patologie cardio-polmonari preesistenti. Nel Regno Unito, secondo quanto riportato dalla Società Europea di Cardiologia nel 2015, è stata segnalata una prevalenza di 97 casi per milione con un rapporto F/M di 1,8. In Italia i dati epidemiologici disponibili si riferiscono principalmente alla forma idiopatica o primaria dovuta cioè a mutazioni genetiche. Si stima che circa 2.000 soggetti siano affetti da tale condizione; tuttavia, soprattutto a causa dell'aspecificità dei sintomi (vertigini, affanno e stanchezza) deve essere considerata la possibilità di casi non diagnosticati.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il consumo di antiaggreganti è rimasto pressoché stabile negli ultimi sette anni, attestandosi nel 2020 a 70,3 DDD/1000 abitanti die (CAGR 2014-2020: +0,5%). Nello stesso periodo il costo medio per DDD si è mantenuto intorno ad un valore compreso tra 0,20 e 0,21 euro (Figura 3.5.3a). Nel complesso la spesa pro capite per questi farmaci è stata pari a 5,48 euro nel 2020, in lieve riduzione rispetto all'anno precedente (-0,6% e CAGR 2014-2020 +2,0%). Gli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ presentano la spesa pro capite più elevata, pari a 1,50 euro (-1,8% rispetto al 2019), attribuibile per la maggior parte al clopidogrel (1,27 euro, +0,5% rispetto al 2019), mentre il sottogruppo dell'acido acetilsalicilico da solo o in associazione presenta i consumi maggiori, raggiungendo le 54,4 DDD per 1000 abitanti die, attribuibili principalmente all'acido acetilsalicilico da solo (45,8 DDD) (Tabella 3.5.3a). Per questo gruppo di farmaci si osserva la maggiore variabilità di consumo tra le Regioni evidenziata dall'ampio range di valori (35,78-76,48 DDD/1000 abitanti die), attribuibile verosimilmente alla diversa quota di acquisto privato di questi farmaci tra le diverse Regioni (Figura 3.5.3c).

L'associazione tra acido acetilsalicilico e clopidogrel si colloca al quinto posto nei farmaci a maggior consumo, raggiungendo le 2,1 DDD nel 2020 (+3,8% rispetto al 2019), con un costo medio per giornata di terapia di 0,56 euro.

Il ticagrelor, un altro inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ utilizzato in associazione ad acido acetilsalicilico per la prevenzione di eventi atero-trombotici in pazienti a rischio, si colloca al terzo posto per spesa (1,02 euro pro capite) e consumo (1,1 DDD), registrando il tasso di crescita medio annuo (CAGR) rispetto al 2014 più elevato, sia per spesa (+12,1%) che per consumi (14,1%).

I farmaci a brevetto scaduto rappresentano quasi l'84% delle dosi e circa il 47% della spesa della categoria, di cui il 19,5% è relativo a prodotti equivalenti (Tabella 3.5.3c).

La variabilità regionale è ampia e oscilla da un valore minimo di 45,1 DDD della PA di Bolzano a un valore massimo di 92,1 DDD dell'Abruzzo (una differenza quasi doppia); la Basilicata è la Regione con la variazione di consumo più elevata (+3,7%) rispetto al 2019, mentre il Friuli Venezia Giulia è la Regione in cui le dosi si contraggono maggiormente (-15,1%) (Tabella 3.5.3b). Molte Regioni del Centro-Sud (Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Puglia e Calabria) hanno un consumo e un costo medio per giornata di terapia superiori alla media nazionale; la Lombardia invece è l'unica Regione che presenta un consumo più basso ma un costo medio più elevato (Figura 3.5.3b).

Figura 3.5.3a. Antiaggreganti, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

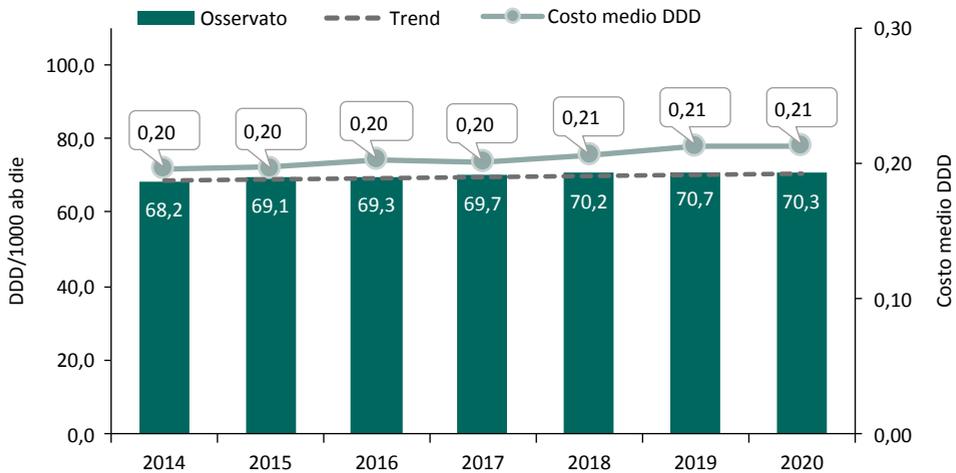


Tabella 3.5.3a. Antiaggreganti, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Inibitori del recettore piastrinico P2Y12	1,50	-1,8	-0,9	12,7	-2,7	0,9	0,32	0,9
Acido acetilsalicilico da solo e in associazione	1,46	-1,6	-0,4	54,4	-0,3	0,0	0,07	-1,3
Altri antiaggreganti piastrinici	1,04	-3,8	4,1	0,0	-5,1	-1,7	152,94	1,4
Ticagrelor	1,02	6,9	12,1	1,1	4,8	14,1	2,45	2,0
Acido acetilsalicilico/clopidogrel	0,43	0,8	6,2	2,1	3,8	8,8	0,56	-2,9
Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa	0,03	-28,8	-25,2	0,0	-19,5	-6,7	88,55	-11,6
Antiaggreganti	5,48	-0,6	2,0	70,3	-0,6	0,5	0,21	0,0
clopidogrel	1,27	0,5	4,1	10,7	-0,6	7,1	0,33	1,1
acido acetilsalicilico	1,18	0,7	1,5	45,8	0,3	0,8	0,07	0,4
ticagrelor	1,02	6,9	12,1	1,1	4,8	14,1	2,45	2,0
treprostinil	0,62	-2,1	4,2	0,0	5,9	6,1	556,21	-7,6
clopidogrel/acido acetilsalicilico	0,43	0,8	6,2	2,1	3,8	8,8	0,56	-2,9
lisina acetilsalicilato	0,22	-1,9	-2,4	7,1	-1,5	-1,8	0,08	-0,4
selexipag	0,20	36,5	-	0,0	71,0	-	118,90	-20,1
ticlopidina	0,17	-13,1	-13,7	1,9	-13,4	-13,9	0,25	0,3
iloprost	0,17	-30,6	-7,0	0,0	-30,4	-6,6	102,96	-0,3
acido acetilsalicilico/magnesio idrossido/algeldrato	0,06	-9,4	-9,2	1,5	-9,5	-9,3	0,11	0,0

Tabella 3.5.3b. Antiaggreganti, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	73,1	72,5	72,9	72,9	73,1	73,2	67,9	-7,2
Valle d'Aosta	75,7	75,5	57,4	60,2	59,5	61,4	58,0	-5,5
Lombardia	48,6	49,6	49,5	49,3	49,0	49,1	48,4	-1,4
PA Bolzano	50,3	49,0	47,7	47,1	47,1	45,9	45,1	-1,7
PA Trento	75,7	76,9	76,3	77,7	77,2	76,2	75,7	-0,7
Veneto	43,9	47,1	49,5	49,3	50,0	49,5	48,0	-3,0
Friuli VG	77,1	76,3	74,9	74,4	74,9	72,9	61,8	-15,1
Liguria	61,4	60,1	58,0	58,5	58,1	58,5	56,7	-3,0
Emilia R.	87,0	86,1	83,1	85,4	85,0	84,2	83,8	-0,4
Toscana	79,4	77,9	76,9	74,4	74,4	73,7	74,4	1,0
Umbria	76,7	77,0	76,9	76,5	75,8	76,1	76,5	0,5
Marche	78,9	81,5	83,9	84,6	84,8	85,2	86,2	1,2
Lazio	73,6	76,0	76,9	78,1	78,9	80,8	80,7	-0,1
Abruzzo	85,5	86,6	87,8	88,4	89,8	90,7	92,1	1,5
Molise	87,8	86,8	87,2	89,1	90,5	92,0	89,4	-2,8
Campania	61,2	63,5	64,8	66,3	69,5	71,7	72,3	0,8
Puglia	81,3	83,5	84,1	85,0	85,8	88,1	89,0	1,1
Basilicata	77,6	77,3	77,4	78,2	79,1	80,9	83,9	3,7
Calabria	81,4	81,6	83,4	82,8	85,3	88,2	89,2	1,1
Sicilia	71,5	73,2	74,5	75,7	76,7	80,0	81,4	1,8
Sardegna	77,8	77,1	75,3	75,1	74,5	73,3	74,1	1,1
Italia	68,2	69,1	69,3	69,7	70,2	70,9	70,3	-0,8
Nord	60,8	61,3	61,0	61,2	61,2	60,9	58,8	-3,4
Centro	76,4	77,4	77,8	77,6	78,0	78,7	79,1	0,4
Sud e Isole	73,5	75,0	75,9	76,8	78,4	80,5	81,5	1,2

Tabella 3.5.3c. Prescrizione di farmaci antiaggreganti a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	2,71	49,4	2,0	58,8	83,6	0,0	0,13
Equivalenti	0,68	25,2	-3,8	18,3	31,2	-4,5	0,10
Ex originator	2,03	74,8	4,0	40,5	68,8	2,2	0,14
Coperti da brevetto	2,77	50,6	-3,0	11,5	16,4	-5,1	0,66
Antiaggreganti	5,48	100,0	-0,6	70,3	100,0	-0,8	0,21

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.5.3b. Antiaggreganti, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

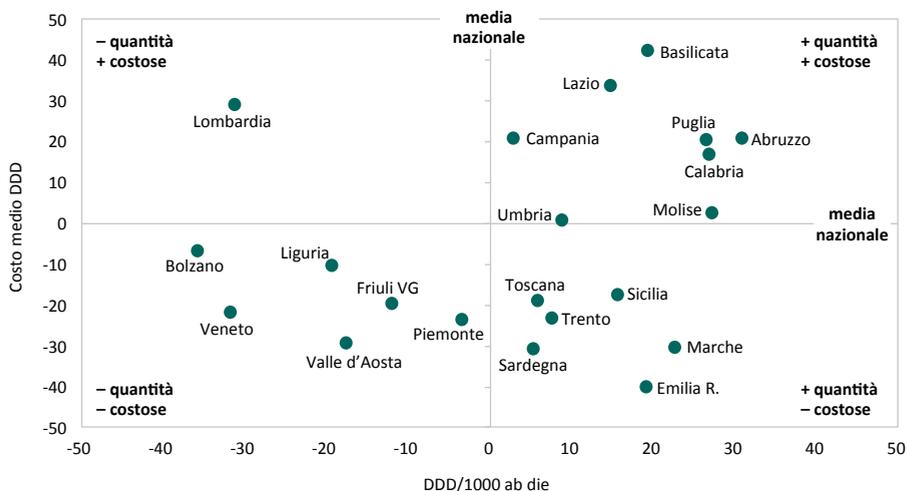
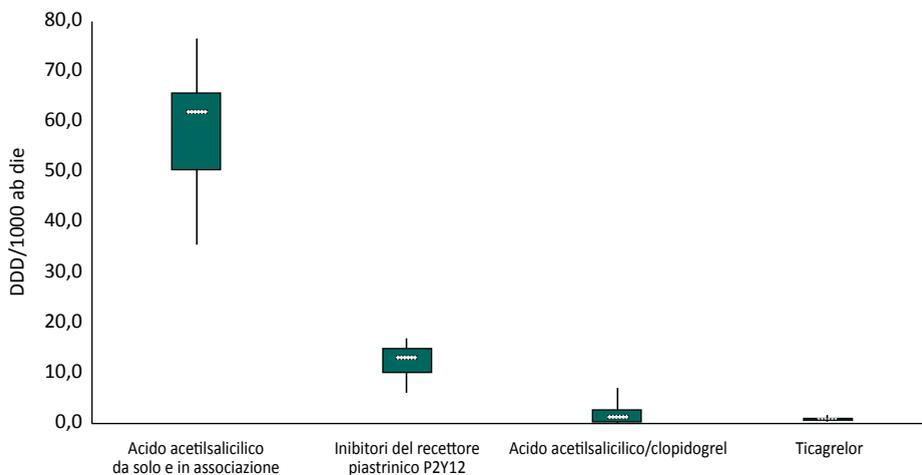


Figura 3.5.3c. Antiaggreganti, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo
(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati del flusso Tessera Sanitaria, è stato possibile descrivere l'andamento della prevalenza e del consumo degli antiaggreganti per classe di età, genere e Regione e calcolare alcuni indicatori di intensità d'uso. È stata inoltre stimata l'aderenza e la persistenza del trattamento.

Nel 2020 l'esposizione ad antiaggreganti nella popolazione generale tende ad aumentare con l'età dei pazienti per entrambi i generi, fino a raggiungere una prevalenza d'uso più elevata negli uomini di età compresa tra i 75 e gli 84 anni di età; gli uomini consumano anche un numero maggiore di dosi rispetto alle donne (Figura 3.5.3d).

La prevalenza d'uso a livello nazionale è stata pari al 9,1%, con valori maggiori al Sud e nelle Isole (10,6%) e al Centro (10,3%), rispetto al Nord (7,5%) (Tabella 3.5.3d). La PA di Bolzano registra i valori di prevalenza più bassi (5,1%), il Molise quelli più elevati (12,7%); l'età mediana degli utilizzatori è di 74 anni e ogni soggetto riceve in media 5,5 prescrizioni e 270,0 DDD di farmaco. Metà della popolazione esposta è trattata con numero di DDD pari a 300,0, mentre il 10,7% degli utilizzatori ha ricevuto una sola prescrizione.

Per quanto riguarda le analisi di aderenza e persistenza, i dati di esposizione si riferiscono a una coorte di nuovi utilizzatori di almeno 45 anni di età, che sono stati seguiti considerando un *follow-up* di un anno.

La popolazione in studio comprende un totale di 163.285 nuovi utilizzatori, che presentano un'età mediana pari a 71 anni (IQR 63-79), con una proporzione di donne maggiore rispetto agli uomini (8,4% vs 6,9%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antiaggreganti è stata rispettivamente pari a 59,7% e 7,7% (Tabella 3.5.3e). La percentuale di soggetti con bassa aderenza tende ad aumentare con l'età, registrando il valore più alto nella fascia di età superiore agli 85 anni (8,3%) e nelle donne rispetto agli uomini (8,4% vs 6,3%). Stratificando per età e area geografica, la percentuale maggiore di soggetti con bassa aderenza è osservata nella fascia di età superiore agli 85 anni e nelle Regioni del Sud Italia (10,6%). L'alta aderenza al contrario tende a diminuire all'aumentare dell'età, presentando un valore maggiore nella fascia 45-54 anni (62,8%) e in misura maggiore negli uomini rispetto alle donne (62,5% vs 56,8%). Gli utilizzatori residenti nel Nord Italia e con un'età compresa tra i 45 e i 54 anni presentano la maggior percentuale di alta aderenza (69,9%).

Da un confronto dei dati di aderenza del 2020 rispetto al 2019, nelle Regioni del Sud si osserva un aumento della percentuale di soggetti con alta aderenza (+2%) e una riduzione della percentuale di soggetti con bassa aderenza (-5%), entrambi superiori alla media nazionale (rispettivamente +1% e -3%).

Analizzando la persistenza al trattamento con farmaci antiaggreganti (Tabella 3.5.3f.), si evidenzia come circa la metà dei nuovi utilizzatori risulti essere persistente al trattamento a distanza di un anno (52%), con percentuali maggiori nelle Regioni del Nord (55%) rispetto a quelle del Centro (51%) e del Sud (49%). Questi dati, sostanzialmente sovrapponibili a quelli del 2019, indicano che ad un anno dall'inizio del trattamento circa il 49% degli utilizzatori interrompe la terapia per almeno 60 giorni. Gli uomini hanno mostrato percentuali di persistenza più elevate delle donne (55% vs 48%).

Confrontando i dati di persistenza tra il 2019 e il 2020 non si riscontrano evidenti differenze ed è possibile notare come, per questi farmaci, il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento sia superiore a 365 giorni.

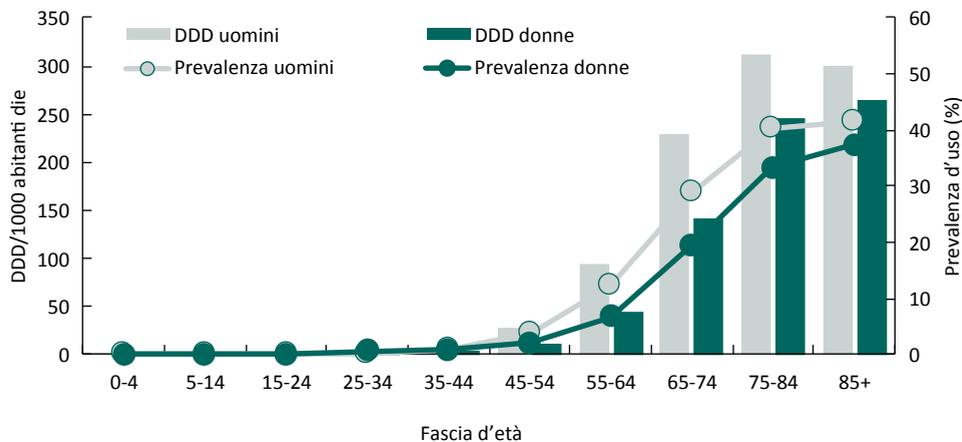
Figura 3.5.3d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di antiaggreganti in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Tabella 3.5.3d. Esposizione e durata di terapia di farmaci antiaggreganti per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	9,5	1,22	74	5,1	268,1	300,0	9,9
Valle d'Aosta	7,9	1,07	76	4,7	274,7	300,0	11,7
Lombardia	6,2	1,28	75	4,7	281,1	300,0	12,2
PA Bolzano	5,1	1,13	76	4,6	275,8	300,0	11,3
PA Trento	8,7	1,12	74	5,2	295,3	300,0	7,6
Veneto	5,7	1,42	74	4,9	284,8	300,0	9,6
Friuli VG	9,1	1,16	75	5,2	289,1	300,0	8,3
Liguria	8,5	0,99	78	5,2	251,2	270,0	12,4
Emilia R.	9,9	1,12	74	5,1	276,7	300,0	9,5
Toscana	10,0	1,10	76	5,4	263,3	300,0	12,2
Umbria	10,0	1,18	76	7,4	279,3	300,0	7,1
Marche	11,1	1,17	75	5,4	262,6	290,0	8,6
Lazio	10,3	1,08	74	5,4	276,5	300,0	10,8
Abruzzo	12,2	1,10	74	5,9	276,2	300,0	8,6
Molise	12,7	1,07	73	5,6	265,6	300,0	9,1
Campania	9,7	1,08	72	6,4	247,3	270,0	13,2
Puglia	11,5	1,12	73	5,4	263,7	300,0	11,4
Basilicata	11,5	1,06	73	7,0	264,5	300,0	9,5
Calabria	11,5	1,02	73	6,1	267,0	300,0	10,8
Sicilia	10,3	1,02	74	5,8	266,9	300,0	10,4
Sardegna	9,5	1,05	74	6,5	286,0	300,0	7,5
Italia	9,1	1,13	74	5,5	270,0	300,0	10,7
Nord	7,5	1,21	75	5,0	276,9	300,0	10,5
Centro	10,3	1,11	75	5,6	270,8	300,0	10,6
Sud e Isole	10,6	1,06	73	6,0	263,1	300,0	11,0

Tabella 3.5.3e. Indicatori di aderenza al trattamento con antiaggreganti nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione rispetto all'anno precedente

	Totale N=163.285		Nord N=62.929		Centro N=34.941		Sud N=65.415	
Bassa aderenza*†	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	7,3	-5	4,5	8	7,3	2	9,5	-10
55-64 anni	7,4	2	4,7	5	6,9	4	9,9	1
65-74 anni	7,4	-6	5,0	-9	7,5	-2	9,3	-5
75-84 anni	8,0	0	6,0	5	8,3	6	10,3	-5
≥85 anni	8,3	-9	5,9	-13	9,5	-2	10,6	-8
Donne	8,4	-4	6,0	-4	8,4	-2	10,7	-5
Uomini	6,9	-2	4,7	1	7,3	5	9,0	-4
Totale	7,7	-3	5,3	-1	7,8	1	9,8	-5
Alta aderenza*†	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	62,8	1	69,9	0	61,3	-4	57,7	4
55-64 anni	61,8	0	68,9	1	61,3	-1	56,2	1
65-74 anni	60,1	1	65,5	0	60,1	1	55,6	1
75-84 anni	58,2	0	62,3	-1	56,9	0	54,1	2
≥85 anni	56,4	2	60,8	1	54,3	1	52,0	3
Donne	56,8	1	61,8	0	56,2	-1	52,5	2
Uomini	62,5	0	67,7	0	61,6	1	57,9	1
Totale	59,7	1	64,9	0	58,9	0	55,2	2

*L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) <40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2019-31/12/2019, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2019

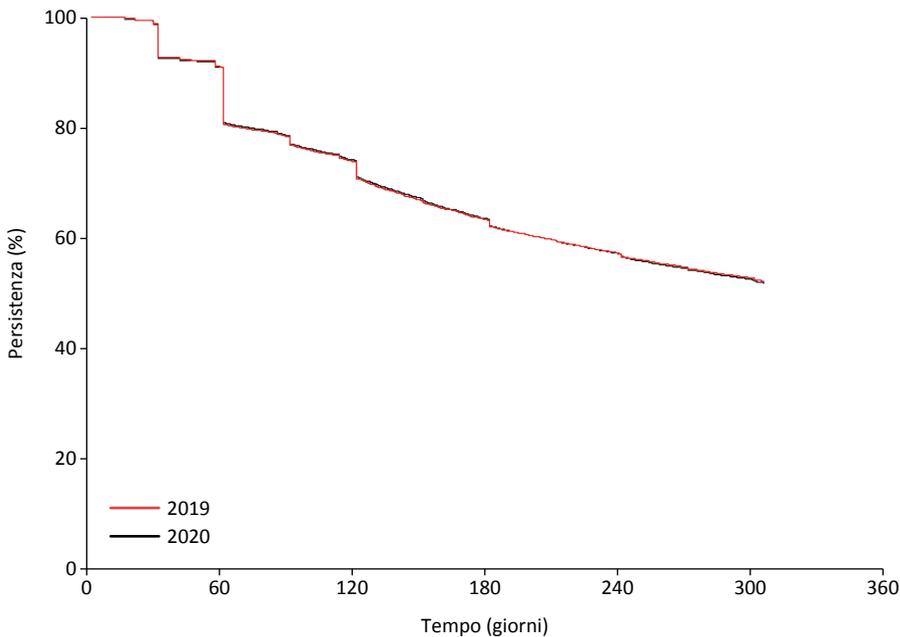
†Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata. Tempo mediano (IQR) di follow-up: 321 (259-345)

Tabella 3.5.3f. Persistenza a un anno al trattamento con antiaggreganti nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione rispetto all'anno precedente

Persistenza a 12 mesi	Totale N=163.285		Nord N=62.929		Centro N=34.941		Sud N=65.415	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	54	2	60	1	52	-3	50	5
55-64 anni	55	2	61	2	54	1	50	3
65-74 anni	53	0	57	0	52	-1	50	1
75-84 anni	50	-1	52	-2	49	-1	47	1
≥ 85 anni	47	1	50	2	44	-2	45	2
Donne	48	1	52	0	47	-1	46	2
Uomini	55	1	59	0	54	0	52	2
Totale	52	1	55	0	51	-1	49	2

Nota: la persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici)

‡Esclusa Emilia Romagna

Figura 3.5.3e. Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con antiaggreganti nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per anno (2019-2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Nota: Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici). Per questo motivo, non possono osservarsi interruzioni negli ultimi 60 giorni dalla fine del follow-up (365 giorni)

Key message

- Il **consumo di antiaggreganti piastrinici** appare piuttosto stabile nel corso degli anni considerati (2014-2020), attestandosi a 70,3 DDD/1000 abitanti die nel 2020. Tuttavia, all'interno della categoria si osserva, rispetto al 2019, una lieve riduzione della spesa e del consumo degli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ (spesa: -1,8%; consumo: -2,7%) e dell'acido acetilsalicilico da solo o in associazione (spesa: -1,6%; consumo: -0,3%), controbilanciata da un marcato aumento del ticagrelor.
- Il **ticagrelor** è l'antiaggregante che mostra nel periodo 2014-2020 il maggiore incremento di spesa (CAGR: +12,1%) e di consumo (CAGR: +14,1%). Esso viene utilizzato in co-somministrazione con ASA nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta. Il ticagrelor richiede due somministrazioni giornaliere ed ha un costo più alto rispetto ai farmaci della stessa classe.
- L'analisi sul consumo degli antiaggreganti indica un **utilizzo preferenziale della monoterapia o della terapia concomitante a base di clopidogrel e/o acido acetilsalicilico**, rispetto alla combinazione fissa. La duplice terapia antiaggregante riduce il rischio ischemico a breve e lungo termine, sebbene esponga a un rischio di sanguinamento direttamente proporzionale alla durata del trattamento. Pertanto, si può ipotizzare che tra le misure scelte dal medico per minimizzare il rischio di sanguinamento ci sia l'uso flessibile della duplice terapia con la possibilità di modulare dose e durata di trattamento delle singole molecole.
- I dati regionali mostrano **un'ampia variabilità nel consumo, nella spesa e nella prevalenza d'uso di antiaggreganti piastrinici**. Nel 2020 la Regione a maggiore consumo ha registrato un consumo doppio rispetto alla Regione a minore consumo (Abruzzo: 92,1 DDD/1000 abitanti die vs PA di Bolzano: 45,1 DDD/1000 abitanti die). Per quanto riguarda la prevalenza d'uso si è registrata un valore più alto in Molise (12,7%) e più basso nella PA di Bolzano (5,1%). Come già osservato per gli anticoagulanti, tale variabilità è imputabile alla diversa proporzione di sotto/sovrautilizzo di tali farmaci sia in prevenzione secondaria nei pazienti con SCA che in prevenzione primaria in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.
- Seppure con sensibili differenze geografiche (Nord: 64,9% vs Sud e Isole: 55,2%) si osserva una proporzione di soggetti con aderenza ottimale intorno al 60%. A differenza di altre categorie terapeutiche, **non si osservano riduzioni significative in relazione all'aumento dell'età**. Infatti, negli ultra 85enni la proporzione di soggetti con alta aderenza si mantiene stabilmente sopra il 50%. Non si hanno dati a supporto, ma è ipotizzabile che questo risultato sia associato ad una buona aderenza alle raccomandazioni relative alla prevenzione secondaria cardiovascolare.

Bibliografia di riferimento

Epicentro. Malattie cardiovascolari. Aggiornamenti. Disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/aggiornamenti/> (data ultimo accesso 21.06.2021).

Epicentro. Malattie cardiovascolari. Informazioni generali. Disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/> (data ultimo accesso 21.06.2021).

Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119.

Osservatorio Ictus Italia. Rapporto sull'ictus in Italia 2018. Una fotografia su prevenzione, percorsi di cura e prospettive. Disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/2019/> (epicentro.iss.it/cardiovascolare/2019)

Osservatorio Malattie Rare. Ipertensione polmonare cos'è. 25 Agosto 2010. Disponibile all'indirizzo <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/ipertensione-polmonare/> <https://www.osservatoriomalattierare.it/38-descrizioni/sezioni/102-che-cose-l-ipertensione-arteriosa-polmonare/>

Regione Toscana. Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica e raccomandazioni per la gestione delle altre forme di ipertensione polmonare. Scheda percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale (PDTA) relativo a: ipertensione polmonare arteriosa idiopatica/RG0120. Disponibile all'indirizzo https://malattierare.toscana.it/static/media/uploads/PDTA/all19-dd-11505-2020_pdta_ipertensione_polmonare.pdf

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Cardioaspirin 100 mg. Documento reso disponibile da AIFA il 24/04/2021. Disponibile all'indirizzo https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000022_024840_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3/

Schulman S, Levi M. Antithrombotic therapy. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC. *Williams Hematology*, 10e ed. New York: McGraw-Hill, 2021.

3.6 Sistema nervoso centrale

Nel 2020 i farmaci ad azione sul sistema nervoso centrale (SNC) occupano il sesto posto tra le categorie a maggior spesa pubblica, con 1.876,7 milioni di euro pari all'8,2% della spesa pubblica totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata pari a 31,47 euro, relativa prevalentemente alla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (23,65 euro pro capite), in lieve aumento rispetto all'anno 2019 (+1,1%). La spesa relativa all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche è di minor rilievo (7,81 euro pro capite), tuttavia registra un aumento del 6% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.1).

Andando invece ad analizzare i consumi in regime SSN si nota che questa categoria di farmaci sale al quarto posto con 94,5 DDD/1000 abitanti die, in lieve aumento rispetto all'anno 2019 (+1,9%); anche in questo caso i consumi maggiori si registrano nell'ambito dell'assistenza convenzionata con 67,8 DDD/1000 abitanti die (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere nell'ambito dell'assistenza territoriale (comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto) conferma il costante incremento dell'uso dei farmaci del sistema nervoso centrale al crescere dell'età, per entrambi i generi, con una maggiore prevalenza d'uso nelle donne a partire dai 35 anni, coerentemente con le differenze di genere nella frequenza delle malattie neurologiche e psichiatriche. Nella fascia d'età con più di 75 anni si raggiunge, per le donne e gli uomini, il livello massimo di prevalenza (rispettivamente 43% e 31,9%) e di spesa (rispettivamente 78,35 e 61,16 euro pro capite).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro capite dei farmaci del sistema nervoso centrale è stata pari a 23,65 euro. La lieve variazione di spesa rispetto al 2019 è stata determinata da un aumento dei consumi (+1,4%), da una minima contrazione dei prezzi (-0,2%), e da un ricorso a specialità meno costose (effetto mix -0,4%), tutto ciò non ha quindi modificato in modo significativo il costo medio per giornata di terapia, che rimane pressoché stabile rispetto all'anno precedente (-0,6%) (Tabella 3.9). Nel dettaglio, analizzando le singole sottocategorie risulta che altri antiepilettici e gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) incidono maggiormente sulla spesa, rispettivamente con 4,60 euro e 3,33 euro. Tuttavia, a livello di consumi gli SSRI passano al primo posto con 29,3 DDD/1000 abitanti die, pari a circa la metà dell'intera categoria, e, a seguire, ci sono gli altri antidepressivi con 11,3 DDD/1000 abitanti die (Tabella 3.9). Tutte e tre le sottocategorie citate mostrano aumenti rispetto al 2019 sia in termini di spesa che di consumo e solo per gli SSRI c'è una tendenza all'acquisto di farmaci meno costosi (effetto mix -0,7%) con un effetto anche sulla lieve diminuzione del costo medio per giornata di terapia per questi farmaci (-0,7%).

Le molecole a maggior impatto sulla spesa pro capite della categoria sono rappresentate da levetiracetam, fentanil e pregabalin (Tabella 3.10). In particolare, levetiracetam e fentanil rientrano tra i primi trenta principi attivi a maggior spesa nel 2020 occupando rispettivamente il diciottesimo e ventisettesimo posto (Tabelle 3.11 e 3.12). La sertralina invece registra i consumi maggiori e con 8,3 DDD/1000 abitanti die è anche l'unica molecola della categoria a rientrare nei primi trenta principi attivi a maggior consumo (Tabelle 3.10 e 3.14). Cinque molecole, lacosamide, vortioxetina, pregabalin, quetiapina e sertralina, rientrano tra quelle a maggior variazione di spesa tra il 2019 e il 2020 (Tabella 3.13).

Per quanto riguarda invece gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche è stato registrato un aumento del 5,7% in termini di spesa e del 3,1% dei consumi e, pur in presenza

di una riduzione dei prezzi rispetto al 2019 (-2,1%), vi è una maggior propensione all'utilizzo di farmaci più costosi (effetto mix +4,9%), tutti fattori che hanno determinato un aumento del costo medio per giornata di terapia del 2,6% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.16). La sottocategoria degli altri antipsicotici è quella che registra la maggior quota di spesa in leggero aumento rispetto al 2019 (+2,3%), mentre le diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine (3,6 DDD/1000 abitanti die) e i farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi (3,3 DDD/ 1000 abitanti die) sono le categorie a maggior consumo dell'intera categoria. Entrambe registrano contrazioni rispetto al 2019 in termini di spesa (rispettivamente -7,5% e -7,3%) e di costo medio per giornata di terapia (-10,4% e -7,6%), che per la sottocategoria dei farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi è principalmente dovuta alla diminuzione dei prezzi (-7,4%), mentre per diazepine, ossazepine, tiazepine e ossepine è dovuta al maggior ricorso a farmaci meno costosi (effetto mix -9,3%). Gli altri farmaci del sistema nervoso centrale occupano il secondo posto nella categoria in termini di spesa (0,54 euro): per questi farmaci si rileva un incremento del 45,3% della spesa determinato da un maggior ricorso a farmaci più costosi (effetto mix +46,1%) rispetto al 2019 (Tabella 3.16).

Il principio attivo a maggiore incidenza di spesa (19%) è rappresentato dal paliperidone con un costo unitario per giornata di terapia di 1,49 euro (Tabella 3.17) che però non risulta tra i più elevati della categoria, infatti tafamidis e patisiran sono i farmaci più costosi in termini di costo medio per DDD (rispettivamente 274,49 e 516,03 euro). Al contrario il midazolam e la lidocaina sono i principi attivi della categoria a minor incidenza di spesa (circa 1%).

Nessun principio attivo appartenente a questa categoria di farmaci compare tra i primi 30 a maggiore incidenza di spesa per farmaci acquistati dalle strutture pubbliche, né tantomeno tra i primi 30 a maggiore variazione di spesa rispetto all'anno precedente (Tabelle 3.18 e 3.20).

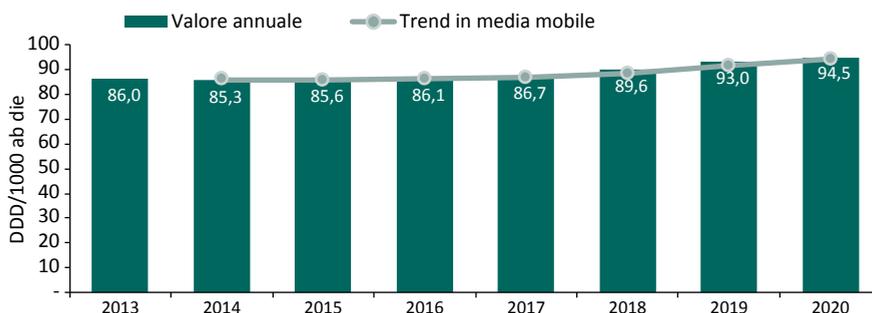
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzazione di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi, per principio attivo e per Regione, e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto i farmaci per la sclerosi multipla, gli antidepressivi, i farmaci per la terapia del dolore, gli antiepilettici, gli antipsicotici, i farmaci antiparkinson, gli antiemicranici, i farmaci antidemenza.

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

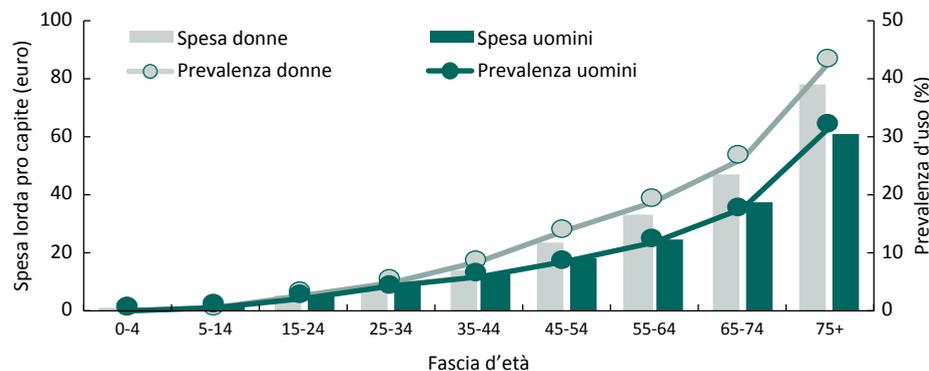
Sistema nervoso centrale

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	1.876,7	(8,2)
Δ % 2020-2019		2,3
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	26,6	38,0
DDD/1000 ab die (% sul totale)	94,5	(8,1)
Δ % 2020-2019		1,9
Range regionale DDD/1000 ab die:	79,8	120,1

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,4	0,4	0,4	0,7	0,6	0,6
5-14	2,3	1,7	2,0	4,1	2,8	3,5
15-24	6,3	6,2	6,3	16,1	16,3	16,2
25-34	10,1	9,2	9,7	29,7	26,8	28,3
35-44	13,4	14,0	13,7	40,4	44,1	42,2
45-54	18,4	23,8	21,2	55,3	77,0	66,3
55-64	25,1	33,4	29,4	71,0	112,0	92,1
65-74	38,1	47,2	42,9	98,7	152,0	126,9
75+	61,2	78,4	71,5	164,1	233,0	205,3

3.6.1 Farmaci per la sclerosi multipla

Inquadramento epidemiologico

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale. È principalmente descritta come una malattia autoimmune demielinizzante caratterizzata cioè da un deterioramento della guaina mielinica causata dalla stimolazione di un processo autoimmune che genera neuroinfiammazione. Il processo infiammatorio può presentarsi in qualunque zona del SNC (cervelletto, nervo ottico, midollo spinale) e genera aree, dette placche, in cui vi è perdita parziale o totale di mielina che possono evolvere da una fase infiammatoria a una fase cronica, in cui divengono placche sclerotiche. Il danno conseguente alla demielinizzazione dipende dall'estensione della lesione e dalla zona colpita (le lesioni più gravi si registrano nelle zone a minor contenuto parenchimale quale il midollo spinale) e, se prolungato per diverso tempo, porta ad atrofia cerebrale e a declino cognitivo. La sclerosi multipla può esordire ad ogni età della vita, ma è più comunemente diagnosticata nel giovane adulto tra i 20 e i 40 anni con un numero di donne colpite quasi triplo rispetto agli uomini. La patologia sembrerebbe, inoltre, essere caratterizzata da un gradiente Nord-Sud, infatti è più diffusa nelle zone lontane dall'equatore, come Nord Europa e Stati Uniti. Ci sono circa 2,5-3 milioni di persone con SM nel mondo, di cui 600.000 in Europa e circa 126.000 in Italia. Secondo una revisione di letteratura in Italia sono presenti molti studi che indagano la prevalenza e l'incidenza di casi di SM ma nessuno con una rappresentatività nazionale. Le stime di prevalenza variavano ampiamente da un minimo di 15,8 casi a un massimo di 197,8 casi ogni 100.000 abitanti. I valori di prevalenza e incidenza più alti provengono da studi effettuati nella Regione Sardegna e, secondo diverse ipotesi, la causa di tali valori potrebbe risiedere in una combinazione di fattori genetici e ambientali (prevalenza maggiore di 100/100.000 abitanti). Studi più recenti sembrerebbero confermare queste alte stime di prevalenza. Questa ampia variabilità epidemiologica è dovuta comunque, almeno in parte, alla combinazione di tre fattori:

1. uso di differenti criteri clinici;
2. diversi approcci metodologici;
3. numerosità della popolazione.

Nel 1996, la società americana per la sclerosi multipla ha definito 4 sottotipi clinici:

1. la forma più comune Recidivante-Remittente (*Relapsing-Remitting*, RR);
2. la Secondariamente Progressiva (SP);
3. la Primariamente Progressiva (PP);
4. la Recidivante Progressiva (RP).

Circa l'80% delle persone con diagnosi di SM ha inizialmente la forma RR, caratterizzata da episodi acuti di malattia (ricadute) alternati a periodi di benessere (remissioni). Durante le fasi di progressione della malattia, la forma RR può manifestarsi in una forma attiva, caratterizzata dalla presenza di ricadute e/o di lesioni alla risonanza (captanti il gadolinio), o non attiva. La forma SP può considerarsi l'evoluzione della forma RR, si ha quindi una disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo. Circa il 15% dei soggetti con diagnosi di SM presenta invece una forma PP, caratterizzata da un peggioramento delle funzioni neurologiche fin dalla comparsa dei primi sintomi, in assenza di vere e proprie ricadute

o remissioni. La forma RP colpisce un numero minore di pazienti (circa il 5%) e mostra un decorso progressivo sin dall'inizio, tanto da essere confusa, in fase di diagnosi, con la forma PP. Nel 2011 tenendo conto dei progressi clinici di imaging e di biomarcatori è stata operata una riclassificazione dei fenotipi della SM con l'identificazione di due nuove forme: la Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) e la Sindrome Radiologicamente Isolata (RIS). La CIS è caratterizzata dalla comparsa di un episodio neurologico (sintomo o segno), che dura almeno 24 ore e che sia dovuto a un processo demielinizzante del sistema nervoso centrale. È ora riconosciuta come la prima presentazione clinica di una malattia che mostra caratteristiche di demielinizzazione infiammatoria che potrebbe essere la SM, tuttavia prima di confermare una diagnosi è necessaria la comparsa di altre lesioni nel tempo (disseminazione temporale). Il rischio di evolvere a SM aumenta se durante la risonanza magnetica viene rilevata la presenza di lesioni cerebrali. Una situazione più complessa è rappresentata invece dalla RIS caratterizzata da risultati di imaging che suggeriscono demielinizzazione infiammatoria ma non vi sono segni o sintomi clinici. La RIS non è considerata un vero e proprio sottotipo di SM poiché manca l'evidenza clinica di malattia demielinizzante (che è invece un criterio corrente per la diagnosi differenziale di SM). Tuttavia, la RIS può sollevare il sospetto di SM, a seconda della morfologia e della posizione delle lesioni rilevate. Ad oggi, nonostante lo sviluppo di varie tecniche diagnostiche, non vi è ancora un esame che possa prevedere con assoluta certezza, fin dai primi sintomi, quale sarà il decorso a lungo termine della SM nel singolo individuo; ciò è possibile solo attraverso un monitoraggio costante al fine di ottenere una prognosi più precisa. Sebbene la qualità e la speranza di vita siano migliorate negli anni non esiste ancora una terapia farmacologica in grado di bloccare la progressione della malattia, tuttavia in Italia sono approvati diversi trattamenti *disease modifying* che vengono solitamente scelti in base alle forme più o meno severe di SM da trattare tra cui interferon beta-1-a e beta-1-b, teriflunomide, cladribina, glatiramer, dimetilfumarato, fingolimod, siponimod, alemtuzumab, natalizumab, mitoxantrone, ocrelizumab, peginterferone beta 1-a. Le recenti linee guida della *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e *European Academy of Neurology* (EAN) forniscono una serie di raccomandazioni sull'uso di questi farmaci.

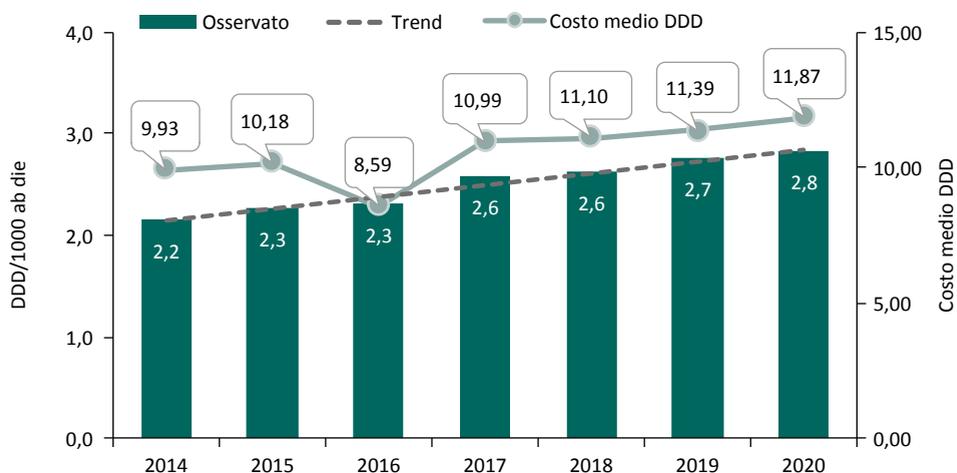
Dati nazionali di spesa e di consumo

Negli ultimi anni il consumo dei farmaci per la sclerosi multipla è progressivamente aumentato con un tasso annuale medio del 4,6% passando da 2,2 DDD/1000 abitanti die del 2014 a 2,8 DDD nel 2020 (Figura 3.6.1a e Tabella 3.6.1a). Negli ultimi quattro anni il costo medio per giornata di terapia è rimasto pressoché stabile assestandosi a 11,87 euro nell'ultimo anno. I farmaci immunosoppressori rappresentano circa il 70% dei consumi dell'intera categoria (1,9 DDD/1000 abitanti die) e ciò, nonostante il costo medio per giornata di terapia sia il più basso tra le altre sottocategorie, ha un impatto sulla spesa pro capite che infatti risulta essere più di un terzo dell'intera categoria (3,66 su 12,23 euro), in aumento nel periodo 2014-2020 (CAGR: +40,7%). Anche gli anticorpi monoclonali hanno un significativo impatto sulla spesa pro capite (2,98 euro), tuttavia ciò è dovuto principalmente al costo medio per giornata di terapia (53,64 euro) piuttosto che ad alti livelli di consumo (0,2 DDD/1000 abitanti die); stesso discorso può essere fatto per il fingolimod con una spesa pro capite di 2,40 euro a fronte di 0,1 DDD (costo medio DDD 54,80 euro). Le uniche due sottocategorie

che in termini di spesa e di consumi registrano riduzioni negli anni sono gli interferoni e il glatiramer, tuttavia, pur avendo costi per giornata di terapia confrontabili, hanno un diverso impatto sulla spesa pro capite che risulta molto più alta per gli interferoni (1,88 euro) piuttosto che per il glatiramer (0,39 euro), in ragione di un diverso livello di consumo (0,4 vs 0,1 DDD). Analizzando singolarmente i principi attivi si può notare come il metrotrexato sia il farmaco più utilizzato (1,4 DDD/1000 abitanti die pari al 50% dell'intera categoria), ma con un impatto relativamente basso sulla spesa pro capite dovuto al costo medio per giornata di terapia che è il più basso della categoria (1,36 euro). Oltre al fingolimod i farmaci più costosi in termini di giornata di terapia risultano essere la cladribina (49,88 euro) e gli anticorpi monoclonali, tra cui natalizumab (56,38 euro) e ocrelizumab (48,24 euro). Gli ultimi due farmaci vengono principalmente utilizzati come disease modifying nel trattamento di seconda linea negli stadi più avanzati di malattia o in caso di fallimenti terapeutici con altri farmaci di prima linea, come il glatiramer nelle forme recidivanti e remittenti e fingolimod nelle forme ad elevata attività e nelle forme severe ad evoluzione rapida.

I consumi dei farmaci per la sclerosi multipla sono piuttosto simili nelle aree del Nord e del Centro e in linea con il dato nazionale, mentre le aree del Sud rilevano maggior consumi (3,1 DDD/1000 abitanti die); in ogni caso in tutte le macroaree si registrano un aumento nei consumi rispetto al 2019 (Tabella 3.6.1b). A livello delle singole Regioni il consumo maggiore, in linea con le evidenze in letteratura sulla prevalenza della patologia, si rileva per la Sardegna (5,2 DDD), con aumento del 6,5% rispetto all'anno precedente. Al contrario la Valle d'Aosta è la Regione dove si rilevano i consumi minori (2,3 DDD). Il Friuli Venezia Giulia e il Molise sono le Regioni che rilevano le maggiori variazioni rispetto al 2019, mentre la prima registra una riduzione del 4,2% la seconda un aumento del 10,5%. Nel complesso non si evidenziano ampie variabilità regionali sui consumi, le maggiori differenze si osservano tuttavia con la Sardegna, che è una delle Regioni in cui si utilizzano più dosi ad un costo superiore alla media nazionale, oltre a Molise e Abruzzo che però consumano meno unità (Figura 3.6.1b); le PA di Trento e Bolzano e il Friuli Venezia Giulia tendono invece a consumare specialità meno costose, mentre la Lombardia è l'unica Regione con bassi livelli di consumo e costo per giornata di terapia.

I farmaci a brevetto scaduto rappresentano oltre il 50% delle dosi totali, ma solo il 9,5% della spesa pro capite e i farmaci ex originator vengono comunque preferiti rispetto agli equivalenti (Tabella 3.6.1c). Complessivamente, a livello di consumo vi sono lievi differenze tra farmaci a brevetto scaduto e farmaci ancora coperti da brevetto, rispettivamente con 52,7% e 47,3% delle DDD totali; naturalmente però l'elevato costo medio per giornata di terapia (22,71 euro) dei farmaci coperti da brevetto impatta sulla spesa pro capite (11,07 vs 1,16). Se si stratificano i dati di consumo per sottocategoria terapeutica un'elevata variabilità regionale si rileva per il consumo degli immunosoppressori, che passano da un minimo di 1,61 DDD a un massimo di 3,02 DDD, mentre per gli interferoni si osservano differenze interregionali minori (Figura 3.6.1c).

Figura 3.6.1a. Farmaci per la sclerosi multipla, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia**Tabella 3.6.1a.** Farmaci per la sclerosi multipla, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Immunosoppressori	3,66	15,7	40,7	1,9	2,5	9,1	5,14	12,6
Anticorpi monoclonali	2,98	16,5	16,7	0,2	25,1	17,9	53,64	-7,1
Fingolimod (modulatori del recettore S1P)	2,40	1,2	7,0	0,1	0,9	9,1	54,80	0,0
Interferoni	1,88	-2,8	-9,6	0,4	-3,9	-9,6	12,41	0,9
Inibitori della sintesi delle pirimidine	0,92	13,4	97,8	0,1	12,4	98,4	27,33	0,6
Glatiramer	0,39	-32,9	-15,6	0,1	-4,7	-2,9	11,22	-29,8
Farmaci per la sclerosi multipla	12,23	7,1	7,8	2,8	2,4	4,6	11,87	4,2
dimetilfumarato	2,49	11,3	-	0,2	11,9	-	32,85	-0,8
fingolimod	2,40	1,2	7,0	0,1	0,9	9,1	54,80	0,0
natalizumab	1,69	8,7	6,2	0,1	9,5	6,4	56,38	-1,0
interferone beta 1a	1,36	-4,7	-12,7	0,4	-4,6	-10,7	10,57	-0,4
ocrelizumab	1,23	46,0	-	0,1	50,3	-	48,24	-3,1
teriflunomide	0,92	13,4	97,8	0,1	12,4	98,4	27,33	0,6
metotrexato	0,69	3,9	11,7	1,4	2,2	10,2	1,36	1,4
peginterferone beta-1	0,41	3,7	-	0,0	3,6	-	29,71	-0,2
glatiramer	0,39	-32,9	-15,6	0,1	-4,7	-2,9	11,22	-29,8
cladribina	0,38	142,4	-	0,0	143,4	-	49,88	-0,7

Tabella 3.6.1b. Farmaci per la sclerosi multipla, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	2,1	2,2	2,2	2,5	2,6	2,7	2,9	4,7
Valle d'Aosta	1,8	2,1	1,9	2,1	2,1	2,3	2,3	3,2
Lombardia	2,0	2,1	2,2	2,4	2,5	2,5	2,6	1,0
PA Bolzano	2,9	3,0	3,0	3,3	3,4	3,6	3,6	0,7
PA Trento	2,5	2,6	2,8	3,1	3,1	3,3	3,4	3,8
Veneto	2,1	2,2	2,3	2,6	2,6	2,8	2,8	1,9
Friuli VG	3,1	3,2	3,2	3,6	3,5	3,7	3,5	-4,2
Liguria	1,9	2,0	2,1	2,3	2,4	2,5	2,6	0,8
Emilia R.	1,8	2,0	2,0	2,2	2,3	2,4	2,4	-0,1
Toscana	1,8	2,1	2,0	2,3	2,2	2,5	2,5	2,0
Umbria	2,4	2,5	2,5	2,7	2,7	2,8	2,9	3,7
Marche	2,2	2,3	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	4,0
Lazio	2,0	2,0	2,1	2,4	2,4	2,5	2,6	4,6
Abruzzo	2,3	2,4	2,5	2,8	2,8	3,0	3,1	4,1
Molise	2,0	1,9	2,0	2,3	2,3	2,7	3,0	10,5
Campania	2,0	2,0	2,1	2,4	2,4	2,5	2,6	2,7
Puglia	2,5	2,6	2,7	3,0	3,0	3,2	3,2	0,4
Basilicata	2,1	2,3	2,4	2,8	2,8	3,0	3,1	1,7
Calabria	2,1	2,2	2,3	2,6	2,7	2,7	2,9	6,7
Sicilia	2,2	2,2	2,3	2,6	2,7	2,8	2,9	2,6
Sardegna	4,3	4,4	4,2	4,6	4,8	4,9	5,2	6,5
Italia	2,2	2,3	2,3	2,6	2,6	2,7	2,8	2,4
Nord	2,1	2,2	2,3	2,5	2,6	2,7	2,7	1,3
Centro	2,0	2,1	2,1	2,4	2,4	2,5	2,6	3,6
Sud e Isole	2,4	2,4	2,5	2,8	2,9	3,0	3,1	3,3

Tabella 3.6.1c. Prescrizione di farmaci per la sclerosi multipla a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,16	9,5	-3,0	1,5	52,7	2,0	2,14
Equivalenti	0,11	9,7	1,8	0,3	22,7	-1,9	0,91
Ex originator	1,05	90,3	-3,5	1,1	77,3	3,2	2,50
Coperti da brevetto	11,07	90,5	8,2	1,3	47,3	3,0	22,71
Farmaci per la sclerosi multipla	12,23	100,0	7,1	2,8	100,0	2,4	11,87

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.6.1b. Farmaci per la sclerosi multipla, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

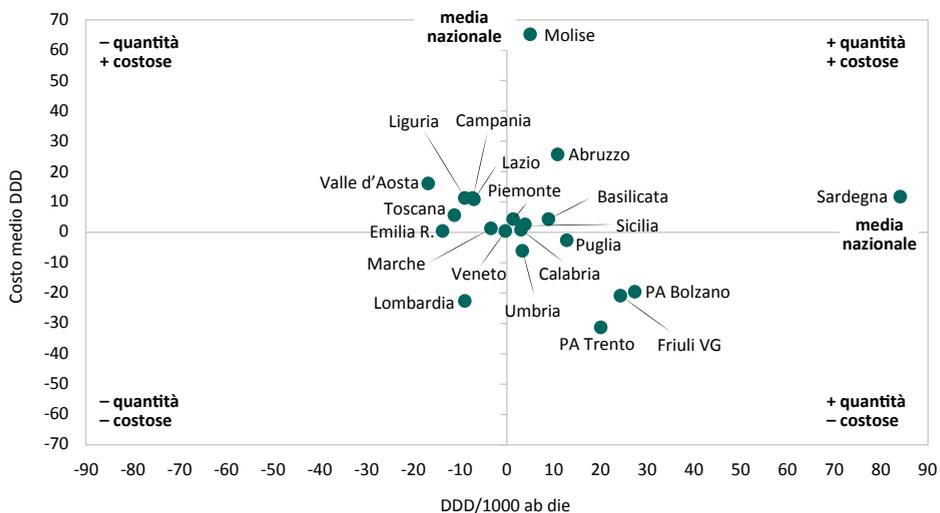
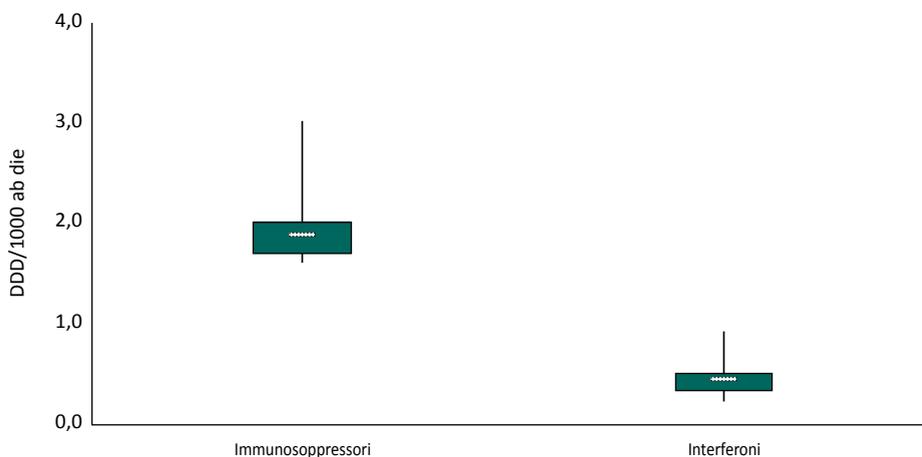


Figura 3.6.1c. Farmaci per la sclerosi multipla, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- L'andamento del consumo dei farmaci per la sclerosi multipla documenta un incremento nel periodo 2014-2020 di quelli utilizzati prevalentemente come seconda linea, quali gli **anticorpi monoclonali** e gli **immunosoppressori** (dimetilfumarato, metotrexato, cladibrina), a fronte di una diminuzione della categoria degli interferoni.
- L'ampia disponibilità di farmaci nel trattamento della SM ha condotto ad un **elevato livello di personalizzazione della terapia** sulla base del profilo rischio-beneficio del farmaco e della profonda conoscenza dei meccanismi d'azione delle molecole così come richiamato dalle linee guida europee. In questo specifico contesto sarebbe auspicabile, in una prospettiva di sanità pubblica, promuovere e condurre un numero maggiore di studi sull'utilizzo nel mondo reale dei farmaci per la SM al fine di caratterizzarne i differenti pattern prescrittivi in relazione ai numerosi fenotipi clinici della malattia.

Bibliografia di riferimento

AIMS. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Cos'è la sclerosi multipla. Disponibile all'indirizzo https://www.aims.it/cosa_%C3%A8_la_sclerosi_multipla

AIMS. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Cos'è la sindrome clinicamente isolata. Disponibile all'indirizzo https://www.aims.it/cosa_%C3%A8_la_sindrome_clinicamente_isolata_cis

Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017; 389(10076):1347-56.

Comi G. Definition of responder: introduction. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 2:S209-10.

Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013; 13:128.

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3):278-86.

Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2):96-120.

Urru SA, Antonelli A, Sechi GM; MS Working Group. Prevalence of multiple sclerosis in Sardinia: a systematic cross-sectional multi-source survey. *Mult Scler* 2020; 26(3):372-80.

3.6.2 Antidepressivi

Inquadramento epidemiologico

La depressione è una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo e una delle condizioni che maggiormente impatta sulla salute e sulla qualità della vita dell'individuo, nonché sul sistema salute. La depressione, infatti, aumenta i costi sociosanitari, la sofferenza personale, la disabilità psicosociale, il rischio di comorbidità e mortalità associate. In Italia si stimano circa 3 milioni di depressi, tra depressione maggiore e altre tipologie di disturbi depressivi. La sorveglianza epidemiologica "Passi" ha evidenziato come circa il 6% degli adulti fra i 18 e i 69 anni abbia riferito sintomi depressivi e percepisca una compromissione nel proprio benessere psicologico. Nonostante siano ad oggi disponibili numerosi trattamenti efficaci, i disturbi depressivi sono spesso sottovalutati e poco riconosciuti, in parte a causa dallo stigma che li accompagna e che comporta una scarsa richiesta di aiuto da parte del paziente, in parte a causa di una relativa mancanza di formazione, di tempo e di strumenti che permettano una diagnosi rapida. Le persone che riferiscono sintomi depressivi, oltre ad una compromissione della salute psicologica, hanno conseguenze anche dal punto di vista fisico e, in tale scenario, il ruolo dei MMG è di fondamentale importanza nella gestione di tale condizione. I dati mostrano un aumento della prevalenza di tale condizione negli ultimi anni, evidenziando anche una maggiore attenzione da parte dei MMG nei riguardi della depressione e nella gestione dei pazienti affetti da tale disturbo. Nonostante ciò, è necessario ottimizzare e migliorare l'approccio terapeutico, soprattutto valutando il sotto-dosaggio nell'utilizzo di alcune terapie, nonché il trattamento precoce della condizione depressiva e l'uso incongruo di alcune classi di farmaci. In tal senso, negli ultimi anni si è assistito ad un aumento nei consumi degli antidepressivi, sia in Europa che in Italia, raggiungendo una quota rilevante soprattutto in alcune Regioni. In particolare, i farmaci che hanno mostrato un incremento maggiore sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI), entrambe classi farmacologiche considerate più maneggevoli in termini di profilo di rischio, specialmente se paragonate agli antidepressivi triciclici (TCA). L'utilizzo di questa categoria di farmaci, infatti, dovrebbe essere evitata nelle popolazioni fragili, come gli anziani, in quanto caratterizzata da effetti avversi di tipo anticolinergico e cardiovascolare. La terapia farmacologica della depressione si basa su farmaci diversificati in termini di pattern di risposta e di possibili effetti avversi. Le possibili strategie terapeutiche utilizzabili sono molte e si considera auspicabile un approccio flessibile nello schema terapeutico, considerando la marcata variazione inter-individuale in termini di efficacia e sicurezza delle varie terapie. Solitamente, l'inizio della terapia antidepressiva presuppone una valutazione dell'efficacia terapeutica dopo circa 2-3 settimane di trattamento. In base alla risposta può essere necessario un cambio di terapia, per ridotta tolleranza mostrata dal paziente o per mancanza di efficacia (in questo caso possono essere necessarie 1-2 settimane aggiuntive). Qualora la terapia risulti efficace, è invece necessario continuarla a dose piena per un periodo di circa 6-9 mesi, facendo seguire una fase di mantenimento tra i 12 e i 36 mesi. Nonostante ciò, numerosi studi hanno evidenziato come una quota ridotta di soggetti sia in trattamento continuativo e appropriato con tali farmaci e solo circa il 40% dei nuovi trattati è caratterizzato da una durata del trattamento superiore ai 3 mesi. Tutto ciò si ripercuote sull'efficacia dei trattamenti farmacologici, con conseguente aumento delle complicanze nella popolazione trattata e della spesa a carico del SSN.

In questo Rapporto OsMed i farmaci antidepressivi sono stati classificati in quattro gruppi:

1. antidepressivi di prima generazione o in combinazione (amitriptilina/clordiazepossido, perfenazina/amitriptilina, amitriptilina, clomipramina, dosulepina, maprotilina, nortriptilina, trimipramina);
2. antidepressivi SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina);
3. antidepressivi SNRI (duloxetina, venlafaxina);
4. tutti gli altri (agomelatina, bupropione, iperico estratto secco, mianserina, mirtazapina, oxitriptano, reboxetina, vortioxetina, trazodone).

Dati nazionali di spesa e di consumo

Negli ultimi sette anni si è assistito ad un aumento di oltre il 10% del consumo degli antidepressivi, passato da 39,2 DDD nel 2014 a 43,6 DDD nel 2020. Nello stesso periodo il costo per giornata di terapia si è ridotto da 0,53 a 0,42 euro in ragione della scadenza brevettuale di importanti principi attivi, quali escitalopram (2014), duloxetina (2015) e bupropione (2016) (Figura 3.6.2a).

Nel 2020 il consumo degli antidepressivi rappresenta il 3,7% del consumo totale di farmaci in Italia, con un aumento, rispetto al 2019, dell'1,7%. Analogamente la spesa pro capite evidenzia un incremento del 2,3% attestandosi nel 2020 a 6,7 euro pro capite (Tabella 3.6.2a). Gli SSRI tengono conto del 70% (30,6 DDD) del consumo e del 50% (3,36 euro pro capite) della spesa dell'intera categoria. Entrambi gli indicatori mostrano un incremento dell'1,4% rispetto al 2019; maggiori variazioni sono presenti, pur con livelli di uso decisamente inferiori, per gli altri antidepressivi (DDD: +5,4%, spesa: +6,7%). Tale andamento è stato determinato principalmente dalla vortioxetina, farmaco commercializzato nel corso del 2016 e indicato nel trattamento degli episodi depressivi maggiori negli adulti che, pur mostrando un effetto sul sistema cognitivo delle persone anziane, non sembra evidenziare una superiorità verso altri antidepressivi. Da sottolineare come il costo per giornata di terapia con questo farmaco sia di quasi tre volte superiore a quello della media della categoria (1,13 vs 0,42 euro) (Tabella 3.6.2a).

La paroxetina, con 1,01 euro pro capite stabile rispetto al 2019, si conferma la molecola a maggior spesa, mentre la sertralina quella a maggior consumo (8,9 DDD in aumento del 3%). La Toscana continua ad essere la Regione italiana con il maggior utilizzo di farmaci antidepressivi, attestandosi nel 2020 a 65,2 DDD/1000 abitanti die, un valore quasi doppio rispetto alla Campania (34,2 DDD). Le Regioni del Centro hanno un livello di uso (49,5 DDD) superiore di circa il 10% a quello del Nord (45,5 DDD) e del 34% rispetto al Sud (37,0 DDD, Tabella 3.6.2b).

Per gli antidepressivi si osserva una limitata variabilità regionale per il costo medio per giornata di terapia mentre, come già rilevato, vi sono differenze sostanziali per quanto riguarda i livelli di uso. Marche e Sardegna sono le Regioni che hanno un consumo e un costo per giornata di terapia lievemente superiore alla media nazionale, il Friuli Venezia Giulia è invece la Regione che utilizza meno antidepressivi ad un costo minore (Tabella 3.6.2c).

Tra le sottocategorie terapeutiche, le maggiori differenze regionali di consumo sono presenti tra gli antidepressivi SSRI, con un range di valori che va da 23,9 a 47,5 DDD/1000 abitanti die. Per le altre sottocategorie si evidenziano variabilità di minore entità (Figura 3.6.2c).

I farmaci a brevetto scaduto rappresentano il 90% delle dosi e la metà di questi sono equivalenti, anche se nel 2020 l'aumento maggiore è stato osservato per i farmaci ex originator (+5,0% rispetto al +1,7% degli equivalenti), anche se il costo per giornata di terapia rimane decisamente superiore (0,43 vs 0,29, Tabella 3.6.2c).

Figura 3.6.2a. Antidepressivi, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

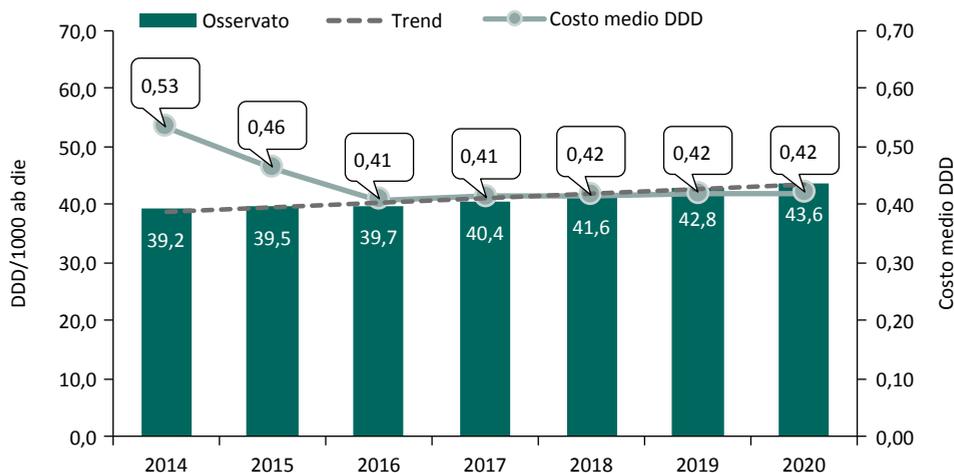


Tabella 3.6.2a. Antidepressivi, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Antidepressivi SSRI	3,36	1,4	-3,3	30,6	1,4	0,8	0,30	-0,4
Altri antidepressivi	1,62	6,7	12,4	5,1	5,4	10,7	0,88	0,9
Antidepressivi SNRI	1,56	1,1	-7,8	6,8	1,3	1,9	0,62	-0,5
Antidepressivi di i generazione da soli o in associazione	0,16	-8,8	-2,8	1,0	-4,0	-1,9	0,42	-5,2
Farmaci antidepressivi	6,70	2,3	-2,2	43,6	1,7	1,8	0,42	0,3
paroxetina	1,01	-0,2	-3,2	8,1	1,4	0,2	0,34	-1,9
escitalopram	0,96	1,0	-7,7	7,5	1,0	0,7	0,35	-0,3
venlafaxina	0,80	1,6	0,9	3,7	1,9	1,2	0,59	-0,6
duloxetina	0,77	1,9	-13,0	3,2	2,1	3,0	0,67	-0,5
sertralina	0,77	4,3	3,0	8,9	3,0	3,5	0,24	0,9
vortioxetina	0,65	12,6	-	1,6	12,2	-	1,13	0,0
trazodone	0,43	2,6	6,8	1,3	3,0	7,8	0,91	-0,7
citalopram	0,41	-1,0	-2,6	4,2	-1,5	-2,3	0,27	0,3
mirtazapina	0,35	3,3	2,5	1,9	2,1	3,0	0,51	0,9
bupropione	0,18	3,7	-0,7	0,3	3,4	1,1	1,75	0,0

Tabella 3.6.2b. Antidepressivi, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	44,3	44,6	45,2	46,0	47,3	48,8	49,2	0,8
Valle d'Aosta	38,8	38,5	38,1	38,5	40,0	41,5	42,1	1,6
Lombardia	36,6	37,1	37,6	38,3	39,5	40,0	40,7	1,6
PA Bolzano	52,1	53,0	53,5	53,6	54,5	56,0	56,1	0,2
PA Trento	38,1	38,4	38,9	39,6	41,5	42,4	43,2	2,0
Veneto	37,3	37,9	37,8	38,7	40,3	41,4	42,2	2,0
Friuli VG	34,1	34,0	33,6	34,4	35,7	36,5	35,3	-3,4
Liguria	53,3	53,4	52,9	54,2	55,2	56,9	57,9	1,7
Emilia R.	50,1	50,3	49,0	49,9	52,1	53,3	53,6	0,6
Toscana	60,7	60,7	60,7	61,5	62,2	63,6	65,2	2,5
Umbria	50,5	51,0	51,9	52,5	53,9	55,1	57,1	3,7
Marche	41,3	41,7	42,2	42,7	43,6	45,0	45,6	1,3
Lazio	34,5	34,9	35,1	35,7	36,7	38,3	38,7	1,1
Abruzzo	36,8	37,2	37,8	38,7	40,1	41,6	42,9	3,0
Molise	33,1	32,1	31,8	32,9	34,4	35,7	36,8	3,2
Campania	29,3	29,9	30,5	31,0	32,1	33,3	34,2	2,7
Puglia	30,8	31,0	31,1	31,7	32,6	34,2	35,2	3,0
Basilicata	30,5	30,9	31,2	31,5	31,9	33,2	34,1	2,7
Calabria	36,6	37,0	37,4	37,8	38,8	40,2	41,3	2,7
Sicilia	30,7	31,0	31,4	32,0	33,0	34,4	35,2	2,2
Sardegna	43,9	44,1	43,9	44,4	45,1	45,6	47,1	3,3
Italia	39,2	39,5	39,7	40,4	41,6	42,8	43,6	1,7
Nord	41,4	41,8	41,8	42,6	44,0	45,0	45,5	1,1
Centro	45,1	45,3	45,5	46,2	47,1	48,6	49,5	1,9
Sud e Isole	32,5	32,8	33,2	33,7	34,7	36,1	37,0	2,7

Tabella 3.6.2c. Prescrizione di farmaci antidepressivi a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	5,24	78,3	4,0	39,3	90,3	3,3	0,36
Equivalenti	2,12	40,4	2,5	19,7	50,0	1,7	0,29
Ex originator	3,12	59,6	5,1	19,7	50,0	5,0	0,43
Coperti da brevetto	1,45	21,7	-3,6	4,2	9,7	-11,2	0,94
Farmaci antidepressivi	6,70	100,0	2,3	43,6	100,0	1,7	0,42

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.6.2b. Antidepressivi, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

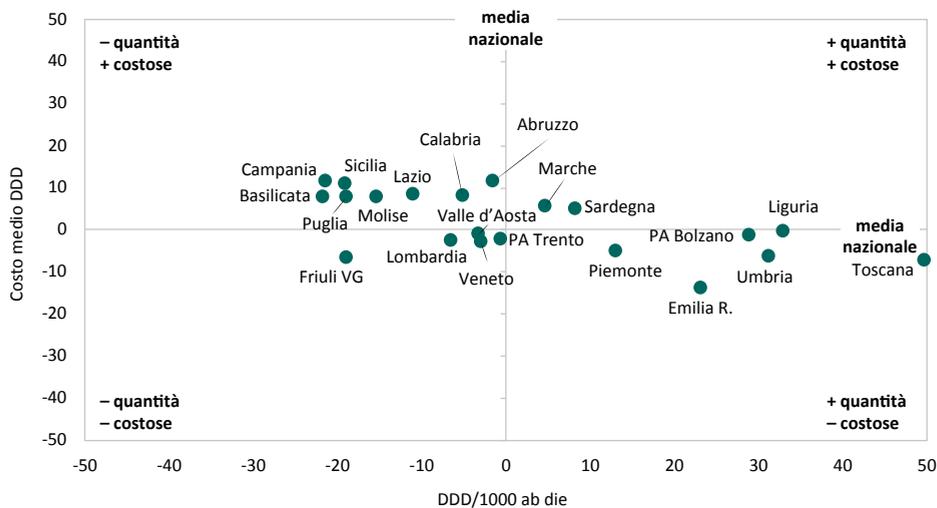
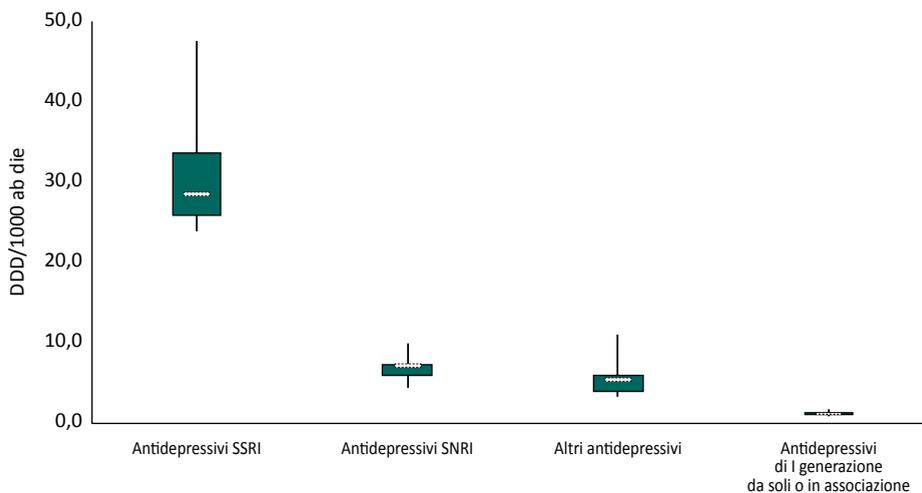


Figura 3.6.2c. Antidepressivi, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati del flusso Tessera Sanitaria, è stato possibile descrivere l'andamento della prevalenza e del consumo per classe di età, genere e Regione e calcolare alcuni indicatori di intensità d'uso. Inoltre è stata stimata l'aderenza e la persistenza dei trattamenti cronici con farmaci antidepressivi.

Il 6,5% della popolazione italiana ha fatto ricorso a farmaci antidepressivi nel corso del 2020: laddove in Toscana e in Liguria questa percentuale arriva al 10%, nelle Regioni del Sud la prevalenza si reduce al 5,7% rispetto al 7,6% del Centro e al 6,6% del Nord (Tabella 3.6.2d).

Il consumo aumenta in relazione all'età, raggiungendo una prevalenza del 23% nelle donne ultra-ottantacinquenni. La differenza tra i generi permane in tutte le fasce di età, con livelli di consumo che, nelle donne, sono più che doppi rispetto agli uomini (Figura 3.6.2d).

Metà degli utilizzatori ha un'età superiore ai 66 anni e, ogni soggetto, rimane in media in trattamento per circa 8 mesi, anche se metà fa uso di farmaci antidepressivi per meno di 6 mesi e uno su cinque riceve una sola prescrizione, ad indicare come spesso questi farmaci vengano prescritti per condizioni cliniche non legate alla patologia depressiva, ma che potrebbero essere trattate con approcci di tipo non farmacologico (Tabella 3.6.2d).

L'approfondimento su aderenza e persistenza al trattamento, è stata condotta su una coorte di 124.390 nuovi utilizzatori di farmaci antidepressivi, di almeno 45 anni, considerando un follow-up di un anno. L'età mediana della coorte è di 70 anni (range interquartile [IQR]: 58-80), le donne rappresentano circa il 70% del totale e un quarto appartengono alla fascia di età compresa tra 75 e 84 anni.

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antidepressivi è stata rispettivamente del 37,2% e 27,6%, mentre la prima è in riduzione dell'1% rispetto al 2019, la proporzione di bassa aderenza è in incremento del 2%. In particolare, le percentuali di alta aderenza diminuiscono con l'età passando dal 42,6% nei soggetti di età compresa tra i 45 e i 54 anni (42,6%) al 25% negli ultra-ottantacinquenni, e per area geografica con un massimo del 38,9% al Nord e minimo del 35,3% nelle Regioni del Sud. Questa differenza tra aree geografiche è stata osservata sia per fascia di età che per genere. Gli uomini hanno una percentuale superiore di soggetti con alta aderenza rispetto alle donne (39,0% vs 36,4%), mentre in queste ultime la percentuale di bassa aderenza si avvicina al 30%. Per questo indicatore non si registrano differenze tra aree geografiche, al contrario vi è un gradiente per età con valore massimo di circa il 45% nella fascia di età 85+ anni (Tabella 3.6.2e).

Prendendo in considerazione la persistenza al trattamento a 12 mesi (calcolata sui nuovi utilizzatori con almeno due prescrizioni di antidepressivi e considerando un'interruzione di almeno 60 giorni) solo un soggetto su tre (32%) è rimasto persistente, non vi sono marcate differenze di genere e tra aree geografiche. Si nota, al contrario, una riduzione della persistenza all'aumentare dell'età, passando dal 36% della fascia di età 45-54 anni fino ad arrivare al 26% dei soggetti con almeno 85 anni. Tale gradiente si riscontra in ogni area geografica, anche se la variazione percentuale è meno marcata per il Sud ($\Delta\%=-8\%$) in confronto al Nord ($\Delta\%=-11\%$) (Tabella 3.6.2f).

Se si prende in considerazione il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento con antidepressivi, si raggiunge una probabilità di interrompere il trattamento pari al 50% a circa 134 giorni, in linea con il 2019 e con valori tra aree geografiche che vanno dai 140 giorni per il Nord, a 133 giorni per il Centro e a 124 giorni per il Sud e le Isole (Figura 3.6.2e).

Figura 3.6.2d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di antidepressivi in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

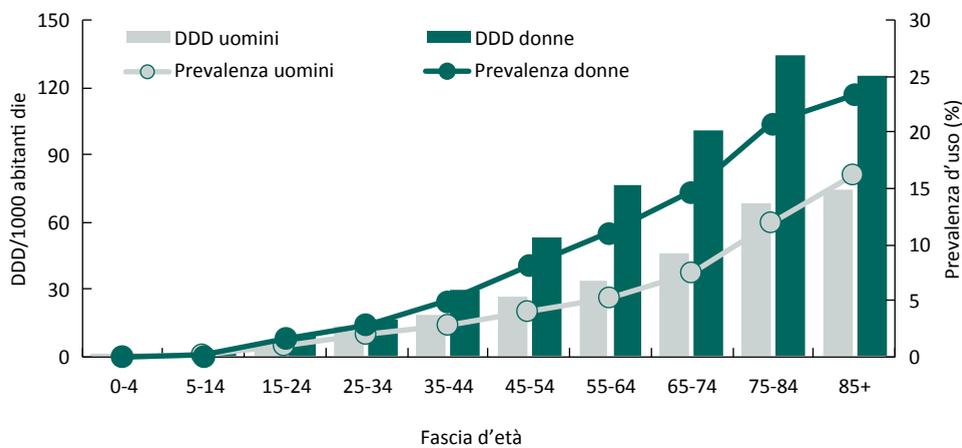


Tabella 3.6.2d. Esposizione e durata di terapia di antidepressivi per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	7,5	0,49	67	5,3	227,5	180,0	19,4
Valle d'Aosta	6,3	0,46	68	5,0	226,3	180,0	20,7
Lombardia	6,0	0,48	66	5,2	242,8	196,0	19,1
PA Bolzano	6,5	0,51	66	5,5	261,2	224,0	17,9
PA Trento	5,9	0,47	65	5,6	245,7	196,0	17,8
Veneto	5,9	0,47	66	5,5	241,6	195,0	18,0
Friuli VG	5,6	0,43	67	5,2	224,6	180,0	19,1
Liguria	9,6	0,47	70	5,6	222,4	180,0	20,5
Emilia R.	7,3	0,47	68	5,4	230,3	180,0	18,7
Toscana	10,0	0,48	68	5,8	234,3	180,0	19,4
Umbria	8,3	0,46	69	6,8	229,8	196,0	16,0
Marche	7,2	0,51	68	5,6	215,2	180,0	17,9
Lazio	6,0	0,48	65	5,4	229,5	180,0	20,6
Abruzzo	6,6	0,48	65	6,0	235,6	196,0	17,9
Molise	5,8	0,49	67	5,7	232,3	180,0	17,9
Campania	5,1	0,53	64	5,7	222,5	168,0	21,9
Puglia	5,7	0,54	65	5,3	209,6	168,0	23,6
Basilicata	5,6	0,50	65	6,6	222,0	174,0	18,7
Calabria	6,4	0,53	65	5,8	221,0	168,0	22,1
Sicilia	5,6	0,50	66	5,8	220,9	168,0	20,8
Sardegna	6,8	0,41	65	6,5	256,4	224,0	15,8
Italia	6,5	0,49	66	5,5	230,7	180,0	19,7
Nord	6,6	0,48	67	5,3	235,7	182,0	19,0
Centro	7,6	0,48	67	5,7	229,7	180,0	19,4
Sud e Isole	5,7	0,51	65	5,8	223,8	178,0	21,0

Tabella 3.6.2e. Indicatori di aderenza al trattamento con antidepressivi nella popolazione di età ≥45 anni nel 2020 e variazione rispetto all'anno precedente

	Totale N=124.390		Nord N=57.338		Centro N=28.697		Sud N=38.355	
Bassa aderenza a antidepressivi*	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	21,9	-2	20,5	-3	22,1	2	23,8	-2
55-64 anni	22,2	0	21,3	5	22,1	0	23,6	-4
65-74 anni	24,6	1	23,3	4	23,9	-3	26,7	0
75-84 anni	30,4	3	29,6	5	29,9	3	32,3	1
≥85 anni	44,6	3	45,5	7	43,4	0	44,2	1
Donne	28,0	2	27,5	4	27,5	-1	29,3	1
Uomini	26,9	2	25,8	4	27,4	3	28,0	-2
Totale	27,6	2	27,0	4	27,4	0	28,9	0
Alta aderenza a antidepressivi*	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	42,6	1	45,1	3	40,9	-3	39,8	1
55-64 anni	41,6	-1	44,1	0	39,6	-6	39,5	0
65-74 anni	39,3	0	41,0	-1	39,2	-1	37,1	2
75-84 anni	34,3	-1	35,8	-2	34,6	-2	31,6	0
≥85 anni	25,0	-3	25,2	-5	25,2	-1	24,4	-1
Donne	36,4	0	38,0	1	35,7	-2	34,4	0
Uomini	39,0	-2	40,7	-3	38,0	-3	37,1	1
Totale	37,2	-1	38,9	-1	36,5	-3	35,3	0

*L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) <40 % del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2020-31/12/2020, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2020

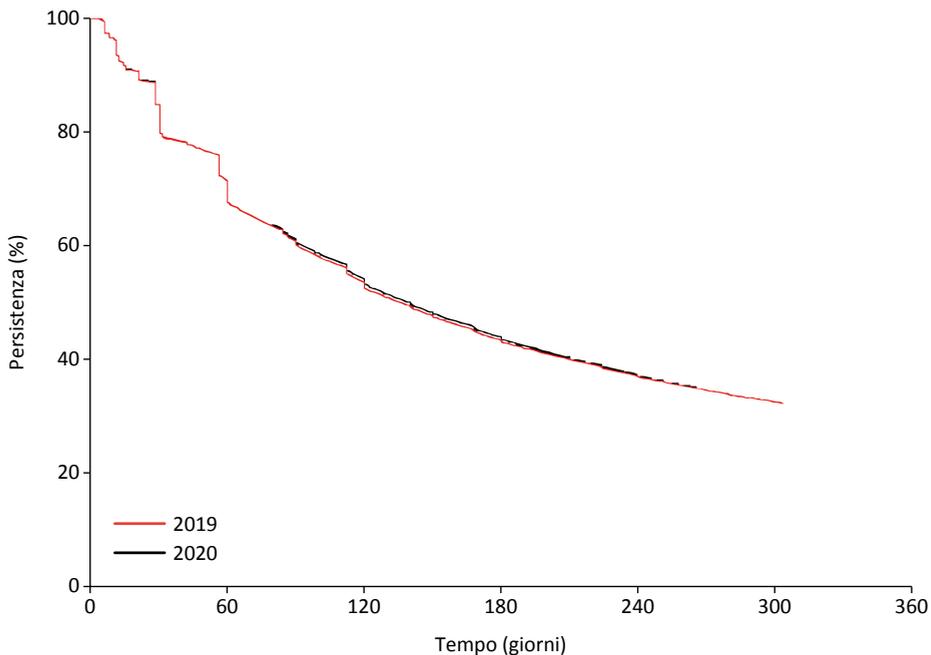
Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata

Tempo mediano (IQR) di follow-up: 307 (191-342)

Tabella 3.6.2f. Persistenza a un anno al trattamento con antidepressivi nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione percentuale rispetto all'anno precedente

Persistenza a 12 mesi	Totale N=124.390		Nord N=57.338		Centro N=28.697		Sud N=38.355	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	36	3	37	2	35	4	34	6
55-64 anni	34	1	36	0	33	-1	32	2
65-74 anni	32	-1	33	-1	33	0	31	-1
75-84 anni	31	-1	32	-2	32	2	30	-2
≥ 85 anni	26	-3	26	-8	27	7	26	-1
Donne	32	1	33	-1	32	4	31	0
Uomini	32	-1	34	-2	32	-2	31	1
Totale	32	0	33	-1	32	2	31	1

Nota: la persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici)

Figura 3.6.2e. Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con antidepressivi nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per anno (2019-2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Nota: un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici). Per questo motivo, non possono osservarsi interruzioni negli ultimi 60 giorni dalla fine del follow-up (365 giorni)

Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale

I dati relativi all'epidemiologia e ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da una rete di MMG, distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale, che fa confluire verso Health Search-IQ-VIA Health LPD le informazioni relative a: diagnosi di patologia, informazioni demografiche, prescrizione farmaceutica, ecc.

Per il Rapporto OsMed 2020 le analisi si sono focalizzate sulla prevalenza e incidenza di pazienti con depressione, nonché sulla prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antidepressivi nei pazienti affetti da tale patologia.

La prevalenza di depressione nella popolazione in carico agli 800 MMG del network HS è stata nel 2020 pari al 13,1%, con una riduzione dello 0,8% rispetto al 2019. Le Regioni del Centro Italia mostrano la stima di prevalenza maggiore (13,6%) rispetto alle altre aree geografiche (Tabella 3.6.2g). Come atteso, le donne risultano caratterizzate da una stima di prevalenza di depressione più elevata rispetto agli uomini (17,5% vs 8,6%), mentre si riscontra un andamento crescente nella prevalenza di malattia all'aumentare dell'età, fino a raggiungere il valore massimo di prevalenza nei soggetti di 85 anni di età e oltre (25,1%) (Tabella 3.6.2g).

Relativamente all'incidenza di malattia, emergono circa 5 nuovi casi di depressione ogni 1000 pazienti nel 2020. Dal punto di vista geografico, le Regioni del Centro risultano caratterizzate da un valore di incidenza più elevata (6,2‰), rispetto a quelle del Nord e Sud (4,9‰, ciascuna). Inoltre, la diagnosi di depressione risulta più frequente nelle donne, le quali sono caratterizzate da un valore di incidenza pari a circa il doppio rispetto a quella emersa per gli uomini (6,4‰ vs 3,9‰), e nella fascia di età compresa tra 75 e 84 anni (11,1‰). Infine, emerge una riduzione nella diagnosi incidente di depressione rispetto al 2019 (-21,8%), riduzione che si osserva anche stratificando l'analisi in funzione dell'area geografica, del genere e dell'età dei pazienti. La diminuzione nelle diagnosi è probabilmente dovuta all'impatto del COVID-19 nonché alle relative misure legate al lockdown (Tabella 3.6.2g).

Circa un paziente su tre con diagnosi di depressione è trattato farmacologicamente (32,7%). La prevalenza d'uso più elevata si osserva nelle Regioni del Centro (37,3%) rispetto a quelle del Nord (33,8%) e del Sud e Isole (29,1%) e nelle donne rispetto agli uomini (35,0% vs 27,9%). Tale prevalenza mostra inoltre un andamento crescente all'aumentare dell'età, passando dal 37,4% nella fascia di età 65-74 anni al 47,4% dei soggetti più anziani (≥85 anni di età) (Tabella 3.6.2h).

Analizzando la prevalenza d'uso per categoria terapeutica (Tabella 3.6.2i) emerge che i farmaci appartenenti alla classe degli SSRI siano quelli maggiormente utilizzati (23,7% dei soggetti con depressione), seguiti dagli SNRI (5,9%), dagli altri antidepressivi (5,8%) e, infine, dagli antidepressivi di I generazione da soli o in associazione (2,4%).

Tabella 3.6.2g. Prevalenza e incidenza di pazienti con depressione nella popolazione assistibile e confronto 2020-20219

	Prevalenza (%)	Δ % 20-19	Incidenza (%)	Δ % 20-19
Analisi geografica				
Nord	13,0	0,0	4,9	-16,2
Centro	13,6	0,7	6,2	-32,2
Sud e Isole	13,1	0,0	4,9	-21,9
Analisi per genere				
Uomini	8,6	0,0	3,9	-17,7
Donne	17,5	0,0	6,4	-23,8
Analisi per età				
≤45	5,9	1,7	2,9	-28,6
46-65	15,3	2,0	5,0	-22,1
66-74	19,2	2,6	6,9	-16,1
75-84	22,3	3,6	11,1	-6,7
≥85	25,1	2,0	10,2	-16,7
Totale	13,1	-0,8	5,2	-21,8

Indicatori utilizzati:

Prevalenza di depressione: numero di pazienti con diagnosi di depressione [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore]. **Incidenza di depressione:** numero di pazienti con una "prima" diagnosi di depressione registrata nel corso dell'anno [numeratore], sul totale della popolazione assistibile ed a rischio (priva della malattia) all'inizio del periodo [denominatore]

Tabella 3.6.2h. Prevalenza d'uso dei farmaci antidepressivi in pazienti affetti da depressione e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza d'uso (%)	Δ% 20-19
Analisi geografica		
Nord	33,8	-3,3
Centro	37,3	-2,4
Sud e Isole	29,1	-4,1
Analisi per genere		
Uomini	27,9	-4,3
Donne	35,0	-3,1
Analisi per età		
≤45	19,6	-4,1
46-65	27,7	-3,6
66-74	37,8	-0,3
75-84	47,6	-0,2
≥85	47,4	-1,5
Totale	32,7	-3,4

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso dei farmaci antidepressivi: numero di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di depressione [denominatore]

Tabella 3.6.2i. Prevalenza d'uso di farmaci antidepressivi nei soggetti affetti da depressione: analisi per categoria terapeutica

Analisi per categoria terapeutica	Prevalenza d'uso (%)
Antidepressivi di I generazione da soli o in associazione	2,4
SNRI	5,9
SSRI	23,7
Altri antidepressivi	5,8
Totale	32,7

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso delle singole classi di farmaci antidepressivi: numero di pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi selezionati in base alla classe terapeutica [**numeratore**], sul totale dei pazienti con diagnosi di depressione [**denominatore**]

Key message

- **L'incremento del consumo degli antidepressivi** nel 2020 è in linea con la tendenza documentata negli anni precedenti e sembrerebbe non essere stato influenzato dalla pandemia in corso. In realtà il fenomeno appare più complesso considerando che a fronte di un incremento nazionale dell'1,7% vi sono **rilevanti differenze regionali e per macro-aree**. Ciò potrebbe essere dovuto alla combinazione di più fattori quali la differente variabilità regionale e la ridotta accessibilità ai servizi, documentata dalla riduzione delle nuove diagnosi, che si iscrive su un pattern prescrittivo "storico" degli antidepressivi nei diversi territori nonché ad un possibile differente ruolo della medicina generale nelle diverse aree del Paese durante la pandemia.
- I dati su **esposizione e aderenza al trattamento** nella popolazione denotano il grande livello di inappropriately di questi farmaci a fronte di un loro sottoutilizzo se si considerano gli indicatori sulla frequenza della patologia. Questo quadro rappresenta, ormai da molti anni una grande sfida per la sanità pubblica che, nel perseguire l'appropriatezza, deve necessariamente delineare un nuovo rapporto tra la medicina specialistica e la medicina generale.

Bibliografia di riferimento

Bellón JÁ, Conejo-Cerón S, Moreno-Peral et al. Preventing the onset of major depression based on the level and profile of risk of primary care attendees: protocol of a cluster randomised trial (the predictD-CCRT study). *BMC Psychiatry* 2013; 13: 171.

Degli Esposti L, Piccinni C, Sangiorgi D et al. Patterns of antidepressant use in Italy: therapy duration, adherence and switching. *Clin Drug Investig* 2015; 35(11):735-42.

Global Burden of Disease. 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.

Marengoni A, Onder G, Degli Esposti L et al. Adherence to selective serotonin and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor prescriptions affects overall medication adherence in older persons: evidence from the Italian Nationwide OsMed Health-DB Database. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(12):1712-8.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]. Published date: 28 October 2009. Disponibile all'indirizzo <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>

Sorveglianza Passi. Sintomi depressivi nella popolazione adulta: prevalenze e caratteristiche socio-demografiche (Dati nazionali 2013).

Taylor DM, Barnes RET, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 13th edition. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell 2018.

Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry* 2017; 210:119-24.

Trajkova S, d'Errico A, Soffietti R et al. Use of antidepressants and risk of incident stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2020; 53(3-4):142-51.

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.

World Health Organization. Depression. Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Nochaiwong S, Ruengorn C, Thavorn K et al. Global prevalence of mental health issues among the general population during the coronavirus disease-2019 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1):10173.

3.6.3 Farmaci per la terapia del dolore*

Inquadramento epidemiologico

Il dolore è una componente che si verifica frequentemente nella maggior parte delle patologie, quindi il controllo del dolore assume un'importanza fondamentale nella gestione clinica degli assistiti. Il dolore può essere classificato come:

- dolore nocicettivo, comunemente acuto, mediato dall'attivazione di afferenze sensitive a seguito di stimoli esterni quali punture o bruciature, oppure causato da un danno tissutale o infiammazione locale;
- dolore neuropatico, tipicamente cronico, causato da un danno ai nervi periferici a seguito di una compressione di fibre nervose, come nella sindrome del tunnel carpale, o causato da chemioterapia.

Spesso però nelle sindromi cliniche dolorose il dolore è determinato dalla combinazione di meccanismi sia infiammatori che neuropatici. Le manifestazioni dolorifiche possono avere importanti conseguenze negative su diverse funzioni fisiologiche, tra cui l'iperreattività autonoma (aumento della pressione sanguigna, frequenza cardiaca, soppressione della motilità gastrointestinale, riduzione delle secrezioni) e la ridotta mobilità, che porta ad atrofia muscolare, irrigidimento articolare e decalcificazione; tutto ciò può anche alterare lo stato psicologico del soggetto causando ansia e depressione. Dal momento che tutte queste condizioni possono avere un significativo impatto sulla qualità della vita del soggetto, è necessario attuare interventi terapeutici volti alla riduzione o alla rimozione del dolore; in molti Paesi, un'appropriate valutazione e un'adeguata gestione del dolore sono infatti considerate standard di cura. Il dolore causato da patologie oncologiche rimane tuttora un sintomo diffuso e ad elevato impatto sulla sfera emozionale e sulle attività di vita quotidiana dei pazienti. Secondo l'OMS il dolore causato dai tumori, si manifesta nel 55% dei pazienti sottoposti a trattamento antitumorale, comparando, in particolare, nel 66% dei pazienti in uno stato avanzato, metastatico o terminale della malattia. La gestione del dolore, che permetta un livello accettabile qualità della vita, diviene quindi un obiettivo principale in questi pazienti, soprattutto se la patologia è in fase avanzata. Dal punto di vista terapeutico le raccomandazioni dell'OMS prevedono che nella fase di inizio della gestione del dolore correlato ad una patologia oncologica, negli adulti, inclusi gli anziani, e negli adolescenti devono essere utilizzati FANS, paracetamolo o oppioidi, anche con la possibilità di combinazioni, in base ai risultati di un'attenta valutazione clinica e alla gravità della sintomatologia, al fine di ottenere un rapido, efficace e sicuro controllo del dolore. Nelle fasi più avanzate, invece vengono raccomandati oppioidi (anche in associazione a FANS e paracetamolo) a dosaggi variabili in base al quadro clinico dell'individuo in modo tale da essere tollerati ed efficaci nel garantire e mantenere un livello accettabile di dolore. La terapia del dolore però non è sempre eseguita in modo adeguato o adatto alla condizione clinica del paziente, e si stima che circa il 50% dei pazienti oncologici non riceva adeguate terapie per la gestione del dolore. Questo può essere dovuto, ad esempio, ad una valutazione clinica inadeguata dell'intensità del dolore, della frequenza delle manifestazioni dolorifiche e degli effetti del trattamento

*Include la prescrizione di pregabalina e gabapentin per tutte le indicazioni autorizzate

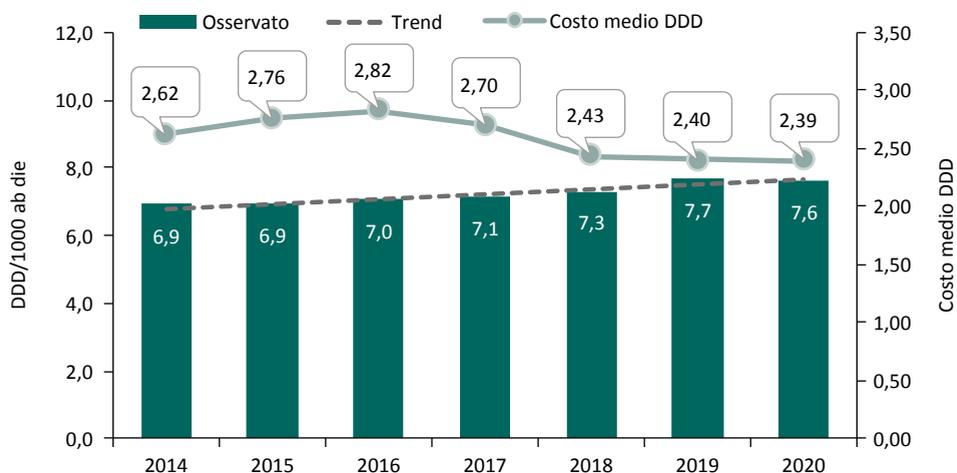
(sollevio dal dolore o mancata risposta analgesica). I dati epidemiologici relativi alla pratica della terapia del dolore in Italia sono ancora esigui in particolare per quanto riguarda il setting ospedaliero e ambulatoriale. Per fare fronte a questa criticità nel corso del 2017-2018 il Ministero della Salute ha promosso diverse strategie, tra cui quella di promuovere uno studio con l'obiettivo di condurre un'analisi di prevalenza della patologia del dolore cronico su scala nazionale e regionale, associata ai bisogni di salute della popolazione in esame (Ministero della Salute, 2019). In questo contesto si segnalano le recenti linee guida dell'OMS sul trattamento del dolore cronico nei bambini e le linee guida dei Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) statunitensi, contenenti raccomandazioni che sollecitano i medici di base e gli specialisti a limitare le prescrizioni di oppioidi nel trattamento del dolore cronico (non derivato da un cancro e non correlato a cure palliative e terapie di fine vita).

Dati nazionali di spesa e di consumo

Il ricorso ai farmaci per la terapia del dolore è aumentato progressivamente nel corso degli anni con una variazione media annuale (CAGR) pari all'1,7% passando dalle 6,9 DDD/1000 abitanti die del 2014 alle 7,6 DDD del 2020 (Figura 3.6.3a). Il costo medio per giornata di terapia ha subito invece lievi diminuzioni negli anni fin quasi a stabilizzarsi tra il 2018 e il 2020 a 2,39 euro. Gli oppioidi maggiori da soli o in associazione sono la sottocategoria che rappresenta circa il 70% della spesa dell'intera categoria con 4,40 euro pro capite, in ragione principalmente dell'elevato costo per giornata di terapia (4,47 euro), circa il doppio rispetto al totale della categoria (Tabella 3.6.3a). Gli oppioidi minori da soli o in associazione sono invece la sottocategoria che registra, rispetto al 2019, le contrazioni maggiori sia in termini di spesa che di consumo. Analizzando nel dettaglio i singoli principi attivi si può notare che il fentanil, il tapentadolo e il pregabalin, rispettivamente con 1,39 e 1,24 euro pro capite, sono i farmaci a maggior impatto sulla spesa; ciò è dovuto, per il fentanil e il tapentadolo, agli alti costi per giornata di terapia (rispettivamente 4,79 e 6,23 euro), mentre per il pregabalin agli alti livelli di consumo (2,4 DDD/1000 abitanti die).

A livello regionale i consumi variano tra Nord, Centro e Sud con quest'ultimo che registra i livelli di consumo minore (5,9 DDD), di oltre il 20% più bassi rispetto alla media nazionale (Tabella 3.6.3b). Nel dettaglio, le Regioni in cui si osservano i maggiori livelli di consumo sono Valle d'Aosta e Friuli Venezia Giulia (entrambe con 10 DDD) e con variazioni minime rispetto al 2019, mentre la Campania ne utilizza circa la metà registrando il valore più basso dell'intero territorio nazionale con 5,1 DDD (in diminuzione dell'1% rispetto all'anno precedente). In linea generale non si osservano importanti variazioni nei consumi rispetto al 2019 ad eccezione del Piemonte che registra un calo del 3%. In linea con quanto osservato nell'anno 2019, Friuli Venezia Giulia, Lombardia e Sardegna tendono a consumare maggiori quantità di farmaci e con un costo maggiore rispetto alla media nazionale (Figura 3.6.3b). A livello di sottocategoria terapeutica risulta che gli oppioidi maggiori da soli o in associazione presentano le maggiori variazioni di consumo tra le Regioni (Figura 3.6.3c).

La prescrizione di farmaci a brevetto scaduto (Tabella 3.6.3c) riguarda il 53% dei consumi, con un ricorso a farmaci ex originator più che doppio rispetto agli equivalenti (2,7 vs 1,3 DDD), mentre la restante quota (47%) è relativa a farmaci coperti da brevetto che incidono sulla quasi totalità della spesa pro capite (4,80 euro su un totale di 6,65 euro), ciò è dovuto all'elevato costo medio per giornata di terapia (3,67 euro rispetto all'1,25 dei farmaci a brevetto scaduto).

Figura 3.6.3a. Terapia del dolore, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia**Tabella 3.6.3a.** Terapia del dolore, spesa pro-capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Oppioidi maggiori da soli o in associazione	4,40	-2,0	5,5	2,7	-1,8	3,4	4,47	-0,5
Farmaci per il dolore neuropatico	1,58	5,5	-7,5	3,0	6,6	5,1	1,46	-1,3
Oppioidi minori da soli o in associazione	0,66	-7,5	-4,6	2,0	-8,8	-4,0	0,93	1,1
Farmaci per la terapia del dolore	6,65	-0,9	0,2%	7,6	-0,7	1,7	2,39	-0,5
fentanil	1,39	-0,2	3,4	0,8	-1,7	2,6	4,79	1,2
tapentadolo	1,24	0,6	13,5	0,5	0,2	13,6	6,23	0,1
pregabalin	1,24	7,1	-9,1	2,4	7,4	6,1	1,40	-0,5
naloxone/ossicodone	0,96	-9,8	5,2	0,4	-4,4	7,1	6,39	-6,0
gabapentin	0,34	0,0	1,1	0,5	3,4	1,6	1,72	-3,5
paracetamolo/codeina	0,31	-7,8	-6,4	1,2	-8,3	-5,2	0,73	0,3
tramadolo	0,27	-5,4	-4,4	0,6	-7,0	-3,6	1,15	1,4
paracetamolo/ossicodone	0,26	-4,0	0,4	0,3	-4,4	0,5	2,14	0,1
buprenorfina	0,25	12,7	9,6	0,2	5,6	3,7	4,01	6,4
oxicodone	0,16	0,3	-3,3	0,1	-0,4	-0,6	3,06	0,4

Tabella 3.6.3b. Terapia del dolore, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	8,5	8,4	8,6	9,0	9,1	9,6	9,3	-3,0
Valle d'Aosta	9,4	9,5	9,1	9,2	9,2	10,0	10,0	0,4
Lombardia	7,7	7,9	8,1	8,1	8,3	8,8	8,8	0,0
PA Bolzano	7,2	7,3	7,5	7,6	7,7	7,9	7,8	-1,9
PA Trento	7,2	7,4	7,5	7,6	7,9	8,2	8,2	0,2
Veneto	6,9	6,8	7,0	7,1	7,3	7,8	7,7	-1,0
Friuli VG	9,2	9,5	9,8	10,0	9,9	10,0	10,0	0,2
Liguria	8,4	8,4	8,3	8,6	8,8	9,2	9,2	-0,5
Emilia R.	8,6	8,6	8,7	8,9	9,0	9,2	9,0	-2,1
Toscana	9,2	9,1	8,9	8,6	8,6	8,7	8,6	-1,3
Umbria	6,5	6,7	6,9	7,0	7,5	7,8	8,0	2,3
Marche	6,4	6,4	6,4	6,5	6,5	6,6	6,5	-1,4
Lazio	6,4	6,5	6,5	6,7	6,9	7,3	7,4	0,4
Abruzzo	5,4	5,5	5,6	5,7	5,8	6,1	6,1	1,5
Molise	4,8	5,0	5,2	5,1	5,3	5,4	5,4	-1,0
Campania	4,4	4,4	4,5	4,5	4,8	5,1	5,1	-1,0
Puglia	5,6	5,6	5,7	5,8	6,0	6,5	6,5	0,0
Basilicata	5,0	5,0	4,9	5,0	5,2	5,6	5,6	0,6
Calabria	4,7	4,8	4,9	4,9	5,0	5,3	5,2	-1,6
Sicilia	5,1	5,1	5,2	5,3	5,3	5,8	5,7	-0,3
Sardegna	6,8	7,0	7,0	7,1	7,3	7,7	7,8	1,2
Italia	6,9	6,9	7,0	7,1	7,3	7,7	7,6	-0,7
Nord	7,9	8,0	8,2	8,3	8,5	8,9	8,8	-1,1
Centro	7,3	7,3	7,3	7,3	7,5	7,7	7,7	-0,3
Sud e Isole	5,1	5,2	5,2	5,3	5,5	5,9	5,9	-0,2

Tabella 3.6.3c. Prescrizione di farmaci per la terapia del dolore a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,85	27,8	3,5	4,0	53,0	2,3	1,25
Equivalenti	0,67	36,0	5,8	1,3	31,8	7,3	1,42
Ex originator	1,18	64,0	2,2	2,7	68,2	0,1	1,17
Coperti da brevetto	4,80	72,2	-2,5	3,6	47,0	-3,9	3,67
Terapia del dolore	6,65	100,0	-0,9	7,6	100,0	-0,7	2,39

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.6.3b. Terapia del dolore, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

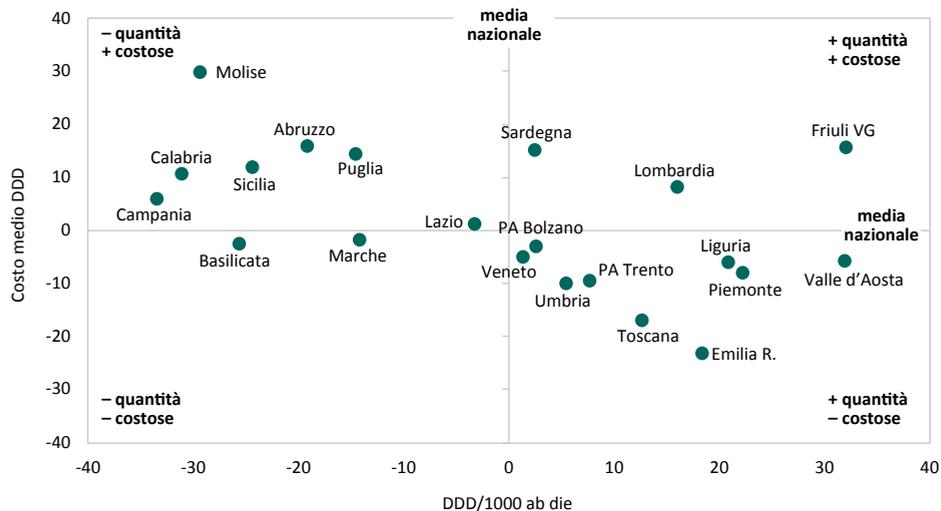
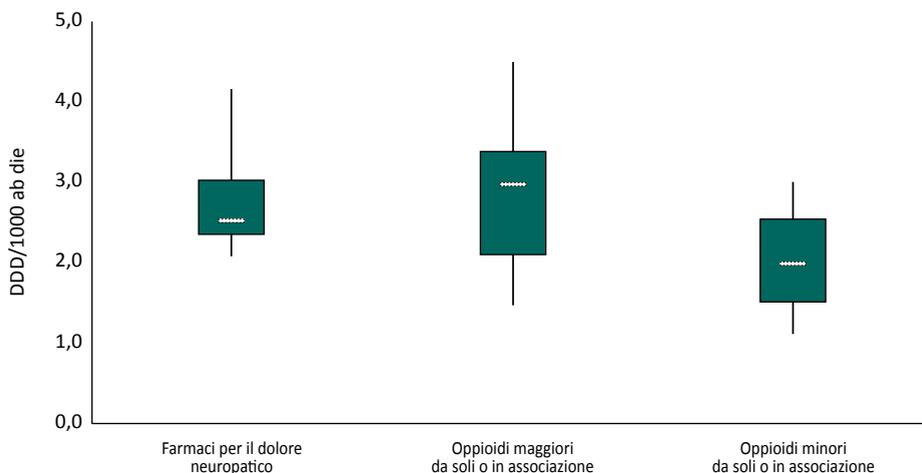


Figura 3.6.3c. Terapia del dolore, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione nella popolazione

Tramite l'utilizzo dei dati della Tessera Sanitaria, è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione ai farmaci utilizzati per la terapia del dolore nella popolazione generale.

I dati di esposizione indicano una prevalenza d'uso che aumenta progressivamente all'avanzare dell'età raggiungendo i valori più elevati nelle fasce di età comprese tra 75 e 84 anni e negli ultra-ottantacinquenni (Figura 3.6.3d). L'avanzare dell'età mette inoltre in risalto differenze di genere sia in termini di prevalenza che di consumo, infatti si può notare una prevalenza maggiore nelle donne che arriva quasi a superare di cinque punti percentuali quella negli uomini, specialmente nelle fasce di età più estreme. In particolare, nella fascia di età superiore agli 85 anni circa, una donna su 5 ha ricevuto almeno una prescrizione, questa percentuale scende negli uomini al 14,3%. Un discorso analogo può essere fatto per i termini di consumo in cui iniziano a comparire differenze significative già nella fascia di età 65-74 anni. A livello nazionale i dati di prevalenza non mostrano marcate differenze tra macroaree con il Centro che registra le maggiori percentuali, rispetto anche alla media nazionale (5,3% vs 5,1%), mentre il Sud fa rilevare una prevalenza minore (4,8%) (Tabella 3.6.3d). Nel dettaglio, la Toscana è la Regione in cui si registra il maggior livello di prevalenza con il 6,5%, al contrario la PA di Bolzano registra il livello minore (3,5%).

L'età mediana degli utilizzatori che ricorrono a farmaci per la terapia del dolore è di 70 anni con una maggior quota di donne e, mediamente, ogni utilizzatore ha ricevuto nel corso dell'anno 4,7 prescrizioni con Friuli Venezia Giulia e Umbria che riportano il valore più alto rispetto alla media nazionale di 5,7 prescrizioni, mentre Puglia e Campania, rispettivamente con 4,0 e 4,1, sono le Regioni in cui si registra la quota minore. Ogni utilizzatore prevalente ha ricevuto almeno una dose di farmaco al giorno per poco più di 1 mese di terapia. Nel dettaglio le Regioni del Nord hanno una copertura media annuale superiore di circa 7 giorni rispetto alle Regioni del Centro e di 13 giorni rispetto al Sud. Nell'analizzare l'indicatore DDD per utilizzatore va però tenuto conto che i risultati possono essere influenzati da valori estremi, relativi sia alla quota di soggetti che iniziano il trattamento alla fine del periodo di osservazione (casi incidenti), sia a coloro che hanno interrotto la terapia nei primi mesi dell'anno (ad esempio effetti collaterali, decesso e ospedalizzazione). Per un'analisi più completa e dettagliata è stato considerato anche l'indicatore "DDD mediana" che non è influenzato dai valori estremi: il risultato ottenuto (DDD mediana pari a 12) indica che metà degli utilizzatori è stato trattato per meno di due settimane; inoltre vi è una quota non trascurabile (43,4%) di soggetti che ha ricevuto un'unica prescrizione nel corso dell'anno, con le Regioni del Sud che riportano i livelli più alti di utilizzatori sporadici (45,6%). La Campania è la Regione che presenta la percentuale maggiore (47,4%) di utilizzatori sporadici mentre l'Umbria registra la quota minore pari al 39,6%.

Figura 3.6.3d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo dei farmaci per la terapia del dolore in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

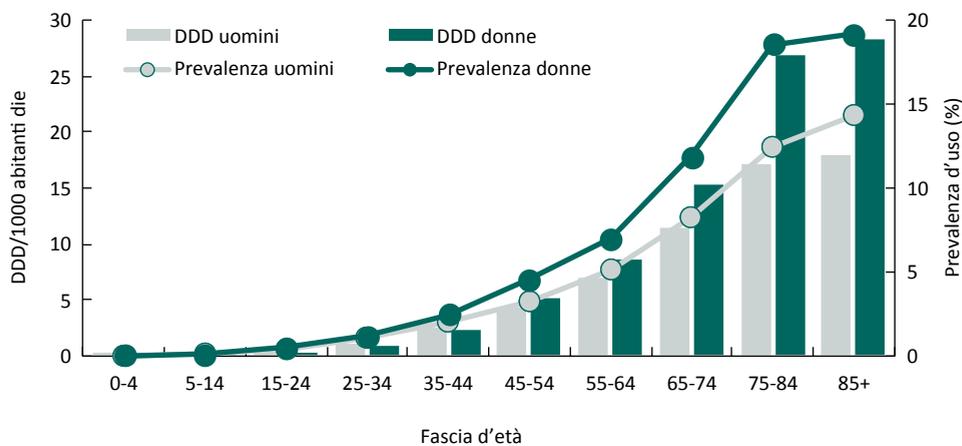


Tabella 3.6.3d. Esposizione e durata dei farmaci per la terapia del dolore per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	6,2	0,65	70	4,6	47,3	11,0	43,7
Valle d'Aosta	5,3	0,66	70	5,0	58,0	15,0	41,2
Lombardia	4,9	0,64	71	4,9	58,4	15,0	41,3
PA Bolzano	3,5	0,64	73	5,1	60,3	15,0	41,2
PA Trento	4,9	0,65	70	5,1	50,6	11,0	44,4
Veneto	3,8	0,61	72	5,3	59,8	15,0	40,6
Friuli VG	5,4	0,61	71	5,7	60,1	15,0	39,6
Liguria	6,3	0,64	72	4,8	49,0	14,0	42,7
Emilia R.	5,6	0,62	70	4,7	46,8	10,0	44,3
Toscana	6,5	0,62	71	4,7	41,2	10,0	44,6
Umbria	5,4	0,63	71	5,7	46,9	11,0	39,2
Marche	4,9	0,64	71	4,5	42,5	10,0	45,5
Lazio	4,7	0,61	69	5,2	51,8	14,0	40,4
Abruzzo	4,7	0,63	69	4,9	44,6	10,0	44,0
Molise	4,1	0,62	71	4,7	45,5	10,0	44,4
Campania	4,4	0,60	67	4,1	37,6	10,0	47,4
Puglia	5,8	0,63	69	4,0	36,8	10,0	47,3
Basilicata	5,2	0,60	69	4,3	37,4	10,0	45,9
Calabria	4,6	0,64	70	4,1	37,9	10,0	46,4
Sicilia	4,5	0,63	70	4,6	43,1	10,0	43,9
Sardegna	5,0	0,61	69	5,6	55,0	14,0	39,8
Italia	5,0	0,63	70	4,7	48,0	12,0	43,4
Nord	5,1	0,63	71	4,9	53,7	14,0	42,3
Centro	5,3	0,62	70	5,0	46,3	12,0	42,5
Sud e Isole	4,8	0,62	69	4,4	40,7	10,0	45,6

Key message

- La combinazione di un decremento nel consumo degli oppioidi minori e di una marcata variabilità regionale nel consumo degli oppioidi maggiori denota, da un lato una maggiore probabile attenzione nella prescrizione di questi farmaci per il solo trattamento del dolore cronico, e dall'altro come vi sia un urgente bisogno di garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore in tutti in territori secondo quanto previsto dalla Legge n. 38 del 15 marzo 2010.
- I dati sulle percentuali di utilizzatori con una sola prescrizione a livello nazionale e regionale indicano la necessità di diffondere ed implementare raccomandazioni sull'uso di questi farmaci con gli strumenti consueti della formazione, residenziale e a distanza, nonché con audit specifici nei diversi setting assistenziali.
- Va tenuto conto che i farmaci per il dolore neuropatico includono le prescrizioni di pregabalin e gabapentin che hanno indicazioni anche in altri ambiti della medicina (epilessia).

Ciò rende difficile commentarne il pattern prescrittivo nella popolazione generale in assenza di studi specifici di farmacoutilizzazione per area diagnostica.

Bibliografia di riferimento

Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida AIOM 2018 nella terapia del dolore in oncologia. Disponibile all'indirizzo https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Terapia_dolore.pdf

Brunton LL et al., eds. Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. 2nd edition. New York: McGraw-Hill, 2014.

Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain — United States, 2016. MMWR Recomm Rep 2016; 65(No. RR-1):1-49. Disponibile all'indirizzo <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm>

Ministero della Salute. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria. Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore, 2020. Rapporto al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge n. 38 del 15 marzo 2010. Anni 2015-2017. Disponibile all'indirizzo https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2814_allegato.pdf

World Health Organization. Guidelines on the management of chronic pain in children. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponibile all'indirizzo <https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/337999/9789240017870-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Yaksh T and Wallace M. Opioids, analgesia, and pain management. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. 13th edition. New York: McGraw-Hill, 2017.

3.6.4 Antiepilettici*

Inquadramento epidemiologico

Secondo l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) l'epilessia è una malattia "caratterizzata da una persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di tale condizione. La definizione di epilessia richiede il verificarsi di almeno una crisi epilettica". Si tratta di un disturbo neurologico cronico caratterizzato dall'occorrenza di crisi epilettiche, definite come manifestazioni cliniche a occorrenza parossistica, ricorrenza imprevedibile nella maggioranza dei casi, di brevissima durata, caratterizzata da segni e/o sintomi dovuti a un'attività neuronale anomala. Nel percorso diagnostico un medico deve distinguere le crisi epilettiche da quelle non epilettiche. Le prime si suddividono in due gruppi:

1. l'epilessia sintomatica, dovuta a una causa nota (ad esempio tumore cerebrale, ictus), che provoca crisi dette "epilettiche sintomatiche", più frequenti tra neonati e pazienti anziani;
2. l'epilessia criptogenetica che si presume sia dovuta a una causa specifica, attualmente sconosciuta.

Le seconde invece includono:

1. le crisi non epilettiche provocate da disturbi temporanei o stress vari (ad esempio disturbi metabolici, infezioni del sistema nervoso centrale, malattie cardiovascolari, tossicità da farmaci o sindromi da astinenza, disturbi psicogeni); nei bambini, ad esempio, la febbre può provocare una crisi epilettica (crisi epilettiche febbrili);
2. le crisi psicogene non epilettiche (pseudocrisi), caratterizzate da sintomi che simulano accessi epilettici in pazienti con disturbi psichiatrici, ma che non comportano una scarica elettrica anomala nel cervello.

Fin dal momento in cui il paziente presenta una prima crisi epilettica, il medico deve cercare di determinarne l'eziologia che costituisce il primo livello della diagnosi. È stata riconosciuta una serie di gruppi eziologici, con particolare attenzione a quelli che hanno implicazioni per il trattamento. Spesso la prima indagine condotta è uno studio di neuroimmagine, idealmente la risonanza magnetica ove disponibile. Ciò consente al medico di verificare se esiste un'eziologia strutturale. Vi sono poi altri cinque gruppi eziologici aggiuntivi: genetico, infettivo, metabolico e immunitario, nonché il gruppo "sconosciuto". L'epilessia di un paziente può essere classificata in più di una categoria eziologica; le eziologie non hanno un ordine gerarchico e l'importanza attribuita al gruppo eziologico in cui il paziente è inquadrabile può dipendere dalla circostanza. Sulla base delle caratteristiche di esordio, le crisi vengono classificate in focali, generalizzate e ad esordio sconosciuto.

Il secondo livello di diagnosi è quello del tipo di epilessia (generalizzata, focale, combinata generalizzata e focale e di tipo sconosciuto). Il terzo livello è la diagnosi di sindrome epilettica, definita dall'associazione di specifiche caratteristiche che comprendono tipi di crisi e di reperti dell'EEG e delle neuroimmagini. Spesso le sindromi hanno caratteristiche età-dip-

*Non include la prescrizione di pregabalin e gabapentin

endenti: età di esordio ed eventualmente di remissione, fattori scatenanti le crisi, le variazioni circadiane e talora la prognosi.

Dal punto di vista epidemiologico si stima che in Italia, circa 500.000 persone siano affette da epilessia e 30.000 siano i nuovi casi per anno, con incidenza più elevata nei bambini e negli anziani. In Europa circa 6 milioni di persone hanno un'epilessia in fase attiva (cioè con crisi persistenti e/o tuttora in trattamento). La prevalenza dell'epilessia nella maggior parte dei Paesi sviluppati oscilla tra lo 0,5 e l'1% della popolazione, con picchi di maggior incidenza nei bambini e nella terza età. Nei tre quarti dei casi l'esordio è prima dei 20 anni, in un quarto le crisi possono essere frequenti e resistenti alla terapia. Dal punto di vista farmacologico e dell'appropriatezza prescrittiva è molto importante la definizione di forme di epilessia farmaco-resistenti. La definizione avanzata dalla task force dell'ILAE comprende due livelli di categorie. Il livello 1 fornisce uno schema generale per suddividere il tipo di risposta a ogni tipo di intervento terapeutico (ad esempio in base ai trial con diversi farmaci antiepilettici [AED]), mentre il livello 2 offre una definizione più basilare di epilessia farmacoresistente utilizzando un set di criteri essenziali basati sulla stratificazione della risposta al livello 1. In breve, la task force ha definito l'epilessia farmaco-resistente come il fallimento nel raggiungere la libertà dalle crisi in prove adeguate di due schemi di impiego di AED tollerati e scelti in modo appropriato (sia in monoterapia sia in combinazione).

In questo Rapporto OsMed gli antiepilettici sono stati divisi in ordine storico in base alla loro immissione sul mercato: I generazione (fino al 1991: acido valproico, barbexalone, buxamina, carbamazepina, clonazepam, etosuccimide fenitoina, fenobarbitale, primidone); II generazione (1992-2006: felbamato, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, zonisamide, vigabatrin, valpromide); III generazione (2007-2018: brivaracetam, eslicarbazepina, lacosamide, perampanel, retigabina, rufinamide, stiripentol).

Dati nazionali di spesa e di consumo

Nel 2020 il consumo degli antiepilettici si è attestato a 10,9 DDD/1000 abitanti die, con un aumento dell'1,6% in confronto all'anno precedente, mentre per la spesa si è rilevato un incremento ancora maggiore (+4,5%) e pari ad un valore di 5,24 euro pro capite (Tabella 3.6.4a).

Allargando il confronto temporale agli ultimi sette anni si nota una certa stabilità dell'uso, che passa da 10 DDD nel 2014 a 10,9 DDD nel 2020; nel contempo il costo medio per giornata di terapia ha evidenziato una costante crescita da 1,11 euro del 2014 a 1,31 euro nel 2020 (+18%) (Figura 3.6.4a).

Gli antiepilettici di II generazione sono, con 2,82 euro pro capite, la categoria a maggior spesa, in aumento del 2,7% rispetto al 2019; questi farmaci rappresentano oltre metà della spesa degli antiepilettici e la categoria con la minore variabilità del consumo a livello regionale (IQR: 4,1-4,7) (Tabelle 3.6.4.a e Figura 3.6.4c). Gli antiepilettici di II generazione sono la categoria a maggior utilizzo nella popolazione (5,8 DDD) anche se registrano una contrazione dell'1% in confronto al 2019. Seppur con valori decisamente inferiori di spesa (1,04 euro) e di dosi (0,5 DDD), gli antiepilettici di III generazione fanno rilevare un incremento superiore al 20% in confronto all'anno precedente (Tabella 3.6.4a).

Levetiracetam e acido valproico, entrambe con 2,6 DDD, si confermano le molecole a maggior utilizzo con un incremento, in confronto al 2019, rispettivamente del 4,2% e 1,3%. Con-

tinua ad aumentare il ricorso alla lacosamide che, nel 2020, evidenzia un aumento dei valori per spesa e consumo intorno al 20% (Tabella 3.6.4a).

Un andamento simile si rileva per il perampanel, farmaco di ultima generazione, indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 12 anni, con un profilo di sicurezza, in particolare cardiaco, da approfondire.

Si nota una marcata variabilità tra le diverse Regioni, ad esempio la Campania ha un tasso di consumo del 45% superiore a quello della Lombardia (12,8 vs 8,8) e nel complesso vi è un gradiente crescente Nord-Sud. Tutte le Regioni, ad eccezione della Toscana (-6,5%), mostrano un incremento rispetto al 2019, con un valore massimo del +9,5% in Campania (Tabella 3.6.4b). La maggior parte delle Regioni del Sud, insieme a Lazio e Marche, utilizzano più dosi e con un costo medio DDD superiore alla media nazionale (Figura 3.6.4b).

I farmaci a brevetto scaduto rappresentano il 56,2% delle dosi della categoria e, tra questi, circa un terzo è rappresentato da prodotti equivalenti, in aumento del 4,2% rispetto al 2019 (Tabella 3.6.4c).

Se si stratificano i dati di consumo per sottocategoria un'elevata variabilità regionale si rileva per il consumo degli antiepilettici di prima generazione, con valori che oscillano da un minimo di 4,52 a un massimo di 7,39 DDD per 1000 abitanti die, mentre per gli antiepilettici di III generazione non si osservano differenze (Figura 3.6.4d).

Figura 3.6.4a. Antiepilettici, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

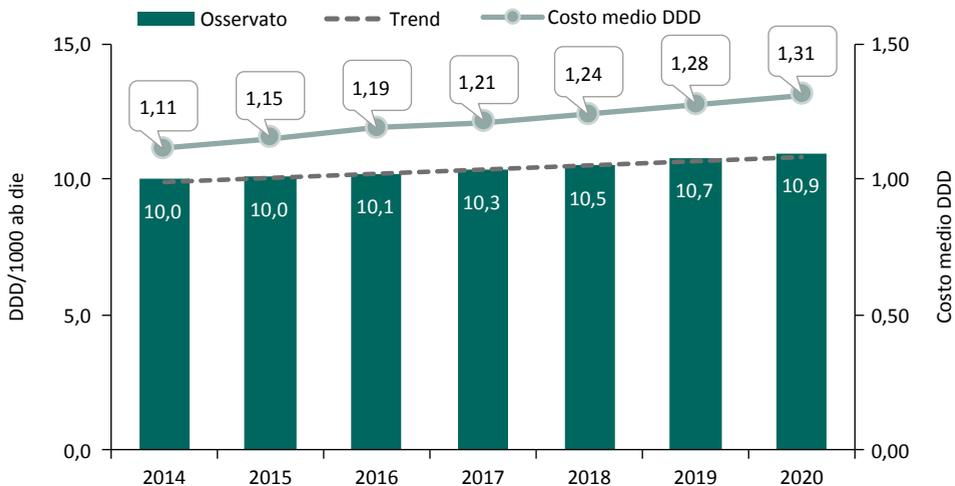


Tabella 3.6.4a. Antiepilettici, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Antiepilettici di II generazione	2,82	2,1	2,7	4,6	3,1	4,2	1,68	-1,3
Antiepilettici di I generazione	1,39	0,9	0,9	5,8	-1,0	-1,2	0,65	1,6
Antiepilettici di III generazione	1,04	17,9	20,7	0,5	20,3	24,0	5,21	-2,3
Farmaci antiepilettici	5,24	4,5	4,4	10,9	1,6	1,6	1,31	2,6
levetiracetam	1,77	2,7	4,8	2,6	4,2	7,0	1,86	-1,7
acido valproico	1,00	1,4	1,8	2,6	1,3	1,4	1,06	-0,2
lacosamide	0,76	19,3	18,6	0,4	20,7	19,3	5,50	-1,4
lamotrigina	0,46	3,7	4,4	0,8	5,6	5,4	1,55	-2,1
topiramato	0,29	-1,4	-1,4	0,4	0,3	-0,1	2,14	-1,9
carbamazepina	0,25	-0,9	-1,2	1,3	-1,4	-1,5	0,53	0,3
oxcarbazepina	0,19	-0,7	-3,7	0,6	-1,0	-1,9	0,82	0,0
perampanel	0,12	18,1	-	0,1	17,6	-	5,32	0,2
rufinamide	0,07	0,8	2,7	0,0	0,9	3,2	9,75	-0,4
clonazepam	0,07	0,3	-0,1	0,4	0,1	-0,1	0,45	0,0

Tabella 3.6.4b. Antiepilettici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate per i farmaci: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	9,7	9,7	9,9	10,2	10,3	10,6	10,8	1,5
Valle d'Aosta	9,3	9,3	8,7	8,9	8,8	8,9	9,3	3,7
Lombardia	8,1	8,2	8,3	8,4	8,5	8,7	8,8	2,1
PA Bolzano	9,3	9,5	9,8	10,0	10,0	10,1	10,3	1,5
PA Trento	10,6	10,6	10,5	10,8	10,7	10,7	10,9	1,2
Veneto	9,2	9,3	9,4	9,5	9,6	9,8	9,8	0,2
Friuli VG	9,4	9,3	9,5	9,6	9,8	10,1	10,5	4,4
Liguria	10,4	10,6	10,5	10,6	10,8	11,0	11,1	0,8
Emilia R.	9,8	9,9	9,9	10,0	10,2	10,3	10,2	-0,3
Toscana	11,1	11,6	11,6	11,6	11,7	11,9	11,2	-6,5
Umbria	11,4	11,5	11,6	11,6	11,8	12,1	12,5	4,0
Marche	11,4	11,3	11,5	11,5	11,7	11,8	11,9	0,9
Lazio	10,4	10,5	10,7	10,9	11,0	11,5	11,6	0,5
Abruzzo	11,5	11,5	11,5	11,5	11,8	12,2	12,4	1,6
Molise	10,5	10,4	10,5	10,7	10,9	11,2	11,2	0,0
Campania	10,7	10,6	10,7	10,9	11,2	11,6	12,8	9,5
Puglia	10,3	10,4	10,5	10,6	10,8	11,3	11,5	2,3
Basilicata	11,1	11,4	11,5	11,6	11,7	12,0	12,1	0,9
Calabria	11,1	11,1	11,3	11,5	11,8	12,3	12,5	1,8
Sicilia	10,1	10,2	10,5	10,7	10,9	11,4	11,6	1,9
Sardegna	11,2	11,2	11,1	11,3	11,4	11,5	11,8	2,7
Italia	10,0	10,0	10,1	10,3	10,5	10,7	10,9	1,6
Nord	9,1	9,2	9,3	9,4	9,6	9,7	9,8	1,2
Centro	10,8	11,0	11,1	11,2	11,4	11,7	11,6	-1,4
Sud e Isole	10,6	10,6	10,8	11,0	11,2	11,6	12,1	4,0

Tabella 3.6.4c. Prescrizione di farmaci antiepilettici a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	3,06	58,4	2,2	6,1	56,2	2,4	1,36
Equivalenti	0,92	30,2	3,2	1,8	28,8	4,2	1,43
Ex originator	2,14	69,8	1,8	4,4	71,2	1,7	1,34
Coperti da brevetto	2,18	41,6	7,9	4,8	43,8	0,6	1,25
Farmaci antiepilettici	5,24	100,0	4,5	10,9	100,0	1,6	1,31

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.6.4b. Antiepilettici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

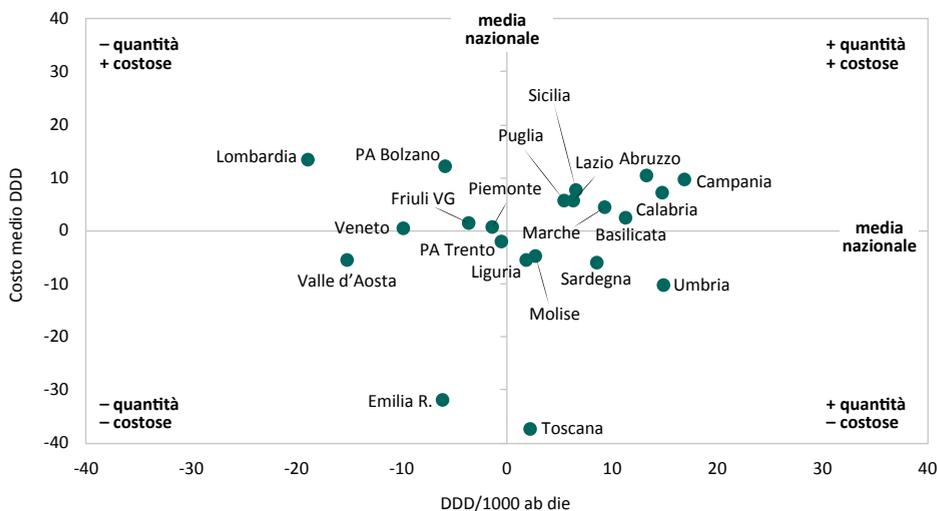
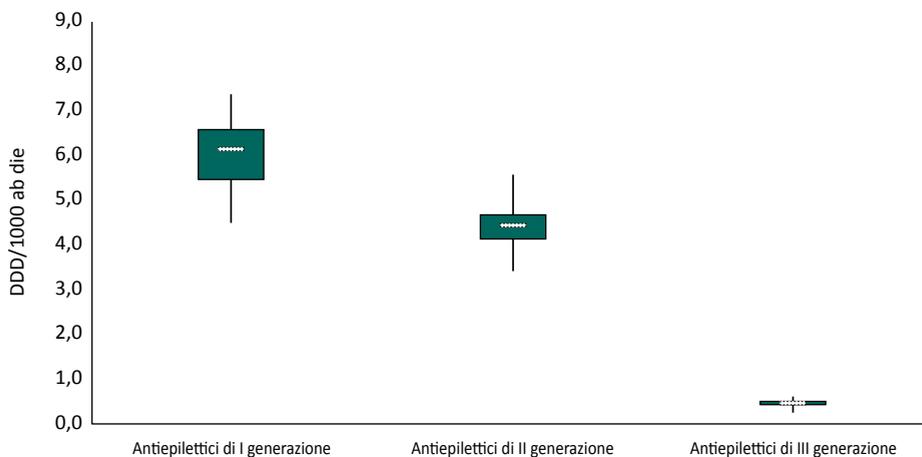


Figura 3.6.4c. Antiepilettici, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione nella popolazione

Come atteso in base all'epidemiologia della condizione, il consumo aumenta con l'età e raggiunge una prevalenza del 4% nella popolazione ultraottantacinquenne e del 2% nella popolazione generale. Non si rilevano marcate differenze di genere, ad eccezione della fascia di età 25-54 anni, nella quale gli uomini utilizzano circa il 30% in più di antiepilettici rispetto alle donne, con un livello di prevalenza simile (Figura 3.6.4d).

Tutte le Regioni del Centro-Sud hanno una prevalenza superiore al 2%, con valori che vanno da un minimo dell'1,3% nella PA di Bolzano e in Veneto a un massimo del 2,5% in Toscana. L'età mediana degli utilizzatori è di 58 anni e, ogni soggetto, è trattato per 6 mesi anche se metà degli utilizzatori per meno di 4 mesi e il 16% riceve una sola prescrizione in un anno, ad indicare verosimilmente una prescrizione non in linea con le principali linee guida nazionali e internazionali su trattamento dell'epilessia (Tabella 3.6.4d).

Figura 3.6.4d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di antiepilettici in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

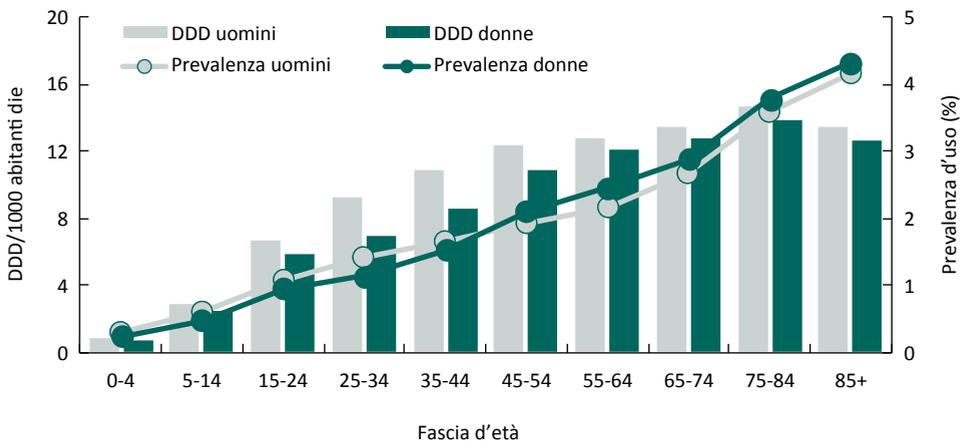


Tabella 3.6.4d. Esposizione e durata di terapia di antiepilettici per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	1,8	0,91	60	8,7	201,7	132,0	13,8
Valle d'Aosta	1,5	1,02	57	8,3	209,8	140,0	14,6
Lombardia	1,5	0,92	58	8,1	203,4	132,0	14,3
PA Bolzano	1,3	1,00	57	7,9	229,6	149,0	12,2
PA Trento	1,7	0,92	60	9,1	206,7	132,0	13,4
Veneto	1,3	0,97	57	8,9	235,7	160,0	10,7
Friuli VG	1,4	0,89	60	9,0	251,8	180,0	11,5
Liguria	2,2	0,85	61	7,8	169,6	106,0	16,5
Emilia R.	1,6	0,85	60	7,7	166,2	100,0	16,9
Toscana	2,5	0,87	60	7,7	149,0	80,0	19,0
Umbria	2,0	0,89	63	9,6	198,2	120,0	13,1
Marche	2,1	0,93	60	8,3	182,4	120,0	13,9
Lazio	2,4	0,87	58	8,3	166,9	90,0	17,3
Abruzzo	2,3	0,95	60	8,8	190,6	120,0	15,0
Molise	2,2	0,92	59	9,3	180,5	112,0	13,3
Campania	2,0	0,94	55	9,0	197,6	120,0	14,9
Puglia	2,2	0,95	59	7,7	175,8	100,0	19,9
Basilicata	2,3	0,94	59	9,6	188,2	120,0	13,5
Calabria	2,3	0,92	59	8,6	181,7	105,0	16,9
Sicilia	2,2	0,96	59	8,8	179,9	110,0	14,8
Sardegna	2,4	0,84	58	9,8	176,3	112,0	13,3
Italia	1,9	0,91	58	8,4	185,9	119,0	15,6
Nord	1,6	0,91	59	8,3	201,4	130,0	14,1
Centro	2,4	0,88	59	8,2	164,6	93,0	17,2
Sud e Isole	2,2	0,94	58	8,7	184,5	112,0	15,9

Key message

- In una prospettiva di sanità pubblica deve essere condotto un numero maggiore di studi sull'utilizzo di questi farmaci nel mondo reale al fine di caratterizzarne i pattern prescrittivi soprattutto sull'*effectiveness* di **molecole di III generazione**, come lacosamide e perampanel, che hanno avuto un notevole incremento nell'ultimo anno.
- In generale il **cambiamento di pattern prescrittivo** rilevato negli ultimi sette anni (diminuzione nell'uso di farmaci di I generazione ed incremento di quelli di II e III generazione) richiede un approfondimento sugli esiti clinici che impattano maggiormente sulla qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia di riferimento

Lega Italiana Epilessia LICE. https://www.lice.it/documenti/Lei%20web%202023-03-10_1.pdf

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. Published: 11 January 2012. Last updated 12 may 2021. Disponibile all'indirizzo www.nice.org.uk/guidance/cg137

Télliez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, Zahagun R, Rizvi S. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(6):829-34.

3.6.5 Antipsicotici

Inquadramento epidemiologico

I disturbi psicotici come la schizofrenia, il disturbo delirante, i disturbi dell'umore (disturbo bipolare di tipo I) sono patologie del sistema nervoso centrale molto diffuse, a carattere cronico e invalidante, che costituiscono un importante problema in termini di costi sociali e di sanità pubblica. Dal punto di vista clinico i disturbi psicotici sono accomunati dai sintomi positivi che possono includere allucinazioni, disturbi del pensiero e mancanza di controllo comportamentale. Tali condizioni sono impedimenti per lo svolgimento di attività quotidiane in particolare nei rapporti interpersonali. La schizofrenia, secondo i dati dell'OMS, colpisce 20 milioni di persone in tutto il mondo ed è associata ad una probabilità di morte prematura 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale. La malattia si manifesta in percentuali simili nei maschi e nelle femmine, tuttavia nei maschi sembra comparire più precocemente. Oltre ai sintomi positivi, nella schizofrenia possono manifestarsi anche i sintomi negativi quali apatia, avolizione, alogia, anedonia e deficit cognitivi, che rappresentano l'aspetto più disabilitante del disturbo. A livello nazionale, secondo il "Rapporto Salute Mentale" del 2018 pubblicato dal Ministero della Salute, la prevalenza dei soggetti trattati (cioè con almeno un accesso durante l'anno presso le strutture dei Dipartimenti di Salute Mentale o Strutture Private accreditate), affetti da schizofrenia o altre psicosi funzionali, è stata pari a 34,1 per 10.000 abitanti con una quota maggiore nei maschi rispetto alle femmine (41/10.000 abitanti vs 27,8/10.000 abitanti). Gli antipsicotici sono i farmaci di prima linea per il trattamento della schizofrenia e degli altri disturbi psicotici e rappresentano un valido aiuto nel controllo dei disturbi, tuttavia le evidenze circa la durata adeguata di trattamento sono discordanti. Diversi studi clinici evidenziano infatti che l'utilizzo prolungato di antipsicotici (sia tipici che atipici) possa determinare squilibri nel metabolismo glucidico e lipidico aumentando così il rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari con possibile aumento di mortalità nei pazienti. Per chiarire quali fossero i benefici e i rischi dei trattamenti con tali farmaci sono state eseguiti negli anni diversi approfondimenti sia a livello internazionale che a livello nazionale. Un esempio è uno studio condotto sulla popolazione di utilizzatori di antipsicotici attraverso record-linkage tra gli archivi socio-sanitari della città di Torino dal 1997 al 2010. I risultati hanno mostrato che, su una popolazione di 5.508 pazienti con diagnosi di psicosi (tra il 1997 ed il 2010), il 57,1% dei maschi presentava una diagnosi di schizofrenia (contro il 42,9% delle femmine), mentre il 46,3% uno di altri disordini psicotici (contro il 53,7% delle femmine). L'11,6% dei soggetti con diagnosi di schizofrenia riceveva in monoterapia farmaci antipsicotici di prima generazione, mentre il 21,9% farmaci di seconda generazione. Il 24% di pazienti con schizofrenia era invece in politerapia (anche più di un antipsicotico anche in associazione ad altri farmaci psicotropi) mentre il 29% non faceva uso di farmaci. Lo studio ha confermato il ruolo protettivo dell'esposizione al trattamento sulla mortalità e sulle ospedalizzazioni per tutte le cause e inoltre non ha rilevato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari osservati invece negli studi clinici. Nell'ambito di un audit regionale sull'appropriatezza dei trattamenti per i soggetti con disturbo schizofrenico a fine 2016 in Emilia Romagna è stata realizzata un'indagine sull'utilizzo dei farmaci antipsicotici nei Centri di Salute Mentale (CSM). In questo studio, eseguito su 554 pazienti, vi era una prevalenza di soggetti di sesso maschile (54%). Nella valutazione di appropriatezza prescrittiva dei trattamenti farmacologici è emerso che vi era una tendenza all'associazione di più

farmaci antipsicotici. In particolare, il 29% dei soggetti aveva ricevuto una prescrizione con più di un antipsicotico, e nel 17% delle prescrizioni si associavano composti di I e II generazione. Nel 35% dei casi la durata della terapia risultava invariata da più di 3 anni, senza alcuna modifica dei principi attivi o dei dosaggi. Tale studio, oltre a confermare un ampio uso di antipsicotici, ha ribadito la rilevanza di una costante valutazione clinica, soprattutto nei casi di trattamenti prolungati con antipsicotici al fine di migliorare gli esiti della terapia e la compliance del paziente. Le linee guida del NICE forniscono una serie di raccomandazioni sull'uso di questi farmaci nelle patologie psichiatriche.

Dati nazionali di consumo e spesa

Dal 2014 al 2020 il consumo dei farmaci antipsicotici è aumentato di oltre il 20% passando da 8,3 nel 2014 a 10,1 DDD nel 2020; in termini di variazione media annuale (CAGR) si rileva un aumento del 3,3%. Nello stesso periodo, il costo per giornata di terapia si è mantenuto pressoché stabile attestandosi ad un valore di 1,31 euro (Figura 3.6.5a). In media, per ogni cittadino, la spesa è stata pari a 4,87 euro con un aumento del 2,1% in confronto al 2019 (+4,2% in termini di dosi); la differenza nella variazione annuale è stata determinata da una riduzione del 2,3% del costo medio per giornata di terapia (Tabella 3.6.5a).

Gli antipsicotici atipici e altri si confermano la categoria a maggior spesa (4,56 euro pro capite pari a circa il 94% del totale) e a maggior consumo (7,8 DDD pari al 78% del totale), con un aumento in confronto al 2019 rispettivamente del 2% e del 3,7% (Tabella 3.6.5a). Seppur rappresentando una quota minore di consumo, gli antipsicotici tipici fanno rilevare gli aumenti più consistenti (+2,8% della spesa e +3,7% delle dosi). Per la sottocategoria degli antipsicotici atipici vi sono marcate differenze di consumo tra le Regioni con variazioni quasi doppie tra valori minimi e massimi (Figura 3.6.5c).

Anche nel 2020 paliperidone e aripiprazolo si collocano ai primi due posti in termini di spesa (rispettivamente 1,53 e 1,11 euro), con un incremento rispetto all'anno precedente del 2,2% e del 7,4%. Nonostante un ridotto consumo in termini di dosi prescritte, da 0,8 a 1,3 DDD, l'elevata spesa di entrambi è determinata da un costo per giornata di terapia che per il paliperidone è di 5,03 euro e per l'aripiprazolo si attesta a 2,41 euro (Tabella 3.6.5a).

Aloperidolo e litio sono gli unici antipsicotici tipici presenti tra i primi dieci a maggior spesa, con un aumento del 6,2% e del 7,1%. L'unica molecola registrata negli ultimi anni è il lurasidone, antipsicotico di seconda generazione indicato per il trattamento della schizofrenia, negli adulti a partire dai 18 anni di età, e del disturbo bipolare, in monoterapia o come terapia di combinazione con litio e/o acido valproico. Questa molecola, pur con un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile ad altri antipsicotici atipici, nell'ultimo anno ha fatto rilevare un aumento del 33% in termini di dosi e del 24,2% della spesa, a fronte di un costo per giornata di terapia pari 2,30 euro rispetto ad una media di 1,60 euro degli antipsicotici atipici.

Tra le Regioni si notano importanti differenze, infatti la Sardegna con 14,7 DDD ha un consumo quasi doppio rispetto alla Lombardia (14,7 vs 8,3) e, in generale, in quasi tutte le Regioni del Centro-Sud (ad eccezione della Campania) vi è un maggior ricorso a questi farmaci rispetto al Nord (Tabella 3.6.5b). I maggiori aumenti di consumo rispetto all'anno precedente sono presenti nella PA di Trento (+22%) e nelle Marche (+17,8%) mentre la Basilicata è quella che fa registrare la maggiore contrazione (-9,0%) (Tabella 3.6.5b). Puglia, Marche, Calabria

e Basilicata sono le Regioni in cui si utilizzano più dosi e con un costo per giornata di terapia più elevato rispetto alla media nazionale (Figura 3.6.5b).

I farmaci a brevetto scaduto rappresentano il 70,5% delle dosi di antipsicotici e, tra questi, circa l'85% sono prodotti equivalenti. I farmaci coperti da brevetto, pur con un numero di dosi della metà rispetto ai farmaci a brevetto scaduto (3,0 vs 7,2), hanno un incremento quasi doppio rispetto all'anno precedente (+6,3% vs 3,4%) (Tabella 3.6.5c).

Figura 3.6.5a. Antipsicotici, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

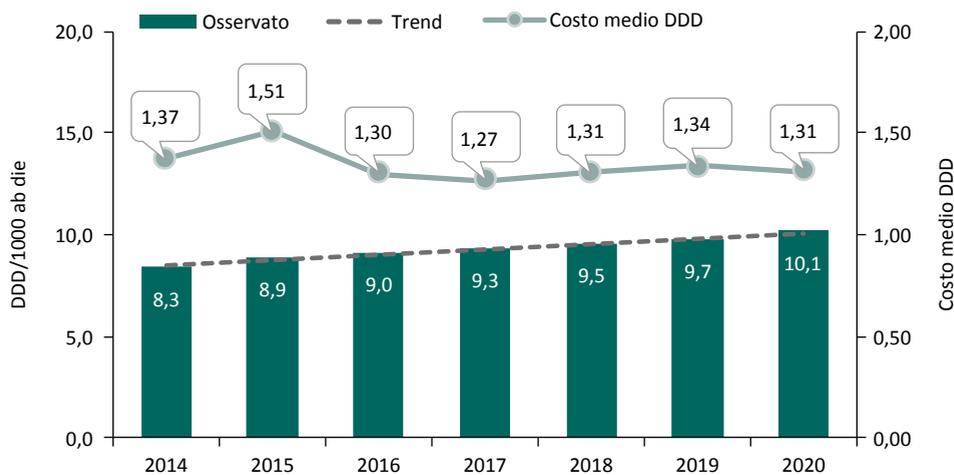


Tabella 3.6.5a. Antipsicotici, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Antipsicotici atipici e altri	4,56	2,0	2,8	7,8	3,7	5,3	1,60	-1,9
Antipsicotici tipici	0,31	4,1	-0,2	2,4	6,0	-1,7	0,35	-2,0
Farmaci antipsicotici	4,87	2,1	2,6	10,1	4,2	3,3	1,31	-2,3
paliperidone	1,53	2,2	11,4	0,8	8,9	12,4	5,03	-6,5
aripirazolo	1,11	7,4	13,4	1,3	5,0	29,2	2,41	2,0
quetiapina	0,76	1,1	-4,6	2,0	2,1	2,8	1,05	-1,2
risperidone	0,43	-8,5	-7,2	0,9	-1,9	-0,2	1,38	-6,9
olanzapina	0,34	-1,7	-2,2	2,1	4,2	1,9	0,45	-5,9
clozapina	0,15	-0,5	0,4	0,5	1,1	2,3	0,88	-1,8
lurasidone	0,09	24,2	-	0,1	33,0	-	2,30	-6,9
aloperidolo	0,08	6,2	0,9	1,2	6,1	0,8	0,19	-0,2
litio	0,07	7,1	0,5	0,4	6,7	1,9	0,48	0,0
amisulpride	0,07	-1,1	-2,8	0,1	-1,1	-2,6	1,63	-0,3

Tabella 3.6.5b. Antipsicotici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	8,6	8,9	9,3	9,3	9,6	9,7	10,2	5,9
Valle d'Aosta	6,4	6,4	5,6	6,5	7,1	8,4	8,6	1,8
Lombardia	6,5	7,0	7,2	7,5	7,8	7,9	8,3	4,8
PA Bolzano	8,7	9,9	9,6	9,7	9,5	9,7	9,5	-2,1
PA Trento	6,9	8,4	8,2	8,1	9,2	7,8	9,5	22,0
Veneto	8,9	9,3	9,2	9,4	9,5	9,8	9,6	-2,0
Friuli VG	8,7	7,8	8,4	9,6	9,4	9,1	9,8	7,8
Liguria	8,0	8,4	8,9	9,1	9,2	8,7	9,9	13,8
Emilia R.	9,3	10,0	9,4	9,9	10,1	10,2	10,3	0,3
Toscana	8,1	8,9	9,5	9,0	9,6	9,6	10,3	7,5
Umbria	8,3	9,4	9,5	9,2	9,8	10,2	10,8	6,2
Marche	8,1	7,7	7,1	9,0	10,0	9,9	11,7	17,8
Lazio	7,8	8,4	8,7	9,2	9,3	9,9	10,1	1,7
Abruzzo	9,1	9,3	9,6	9,4	10,2	9,7	10,5	7,9
Molise	9,2	8,7	8,7	9,3	9,4	9,6	10,6	9,9
Campania	8,0	8,6	8,6	9,1	9,0	9,2	9,4	2,5
Puglia	9,2	9,7	10,2	10,4	10,8	11,2	11,9	6,9
Basilicata	8,8	9,7	10,3	10,9	10,2	11,3	10,3	-9,0
Calabria	9,1	9,6	10,1	9,4	10,3	10,6	10,3	-2,9
Sicilia	9,5	10,1	10,6	10,4	10,3	11,1	11,7	4,8
Sardegna	11,3	13,0	13,1	13,0	13,8	13,9	14,7	6,2
Italia	8,3	8,9	9,0	9,3	9,5	9,7	10,1	4,2
Nord	8,0	8,4	8,5	8,7	9,0	9,0	9,4	3,7
Centro	8,0	8,6	8,8	9,1	9,5	9,8	10,4	6,0
Sud e Isole	9,1	9,7	10,0	10,1	10,3	10,7	11,1	4,0

Tabella 3.6.5c. Prescrizione di farmaci antipsicotici a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,82	37,4	-4,0	7,2	70,5	3,4	0,70
Equivalenti	1,26	69,0	4,7	6,0	84,5	7,4	0,57
Ex originator	0,56	31,0	-19,1	1,1	15,5	-14,0	1,39
Coperti da brevetto	3,05	62,6	6,2	3,0	29,5	6,3	2,78
Farmaci antipsicotici	4,87	100,0	2,1	10,1	100,0	4,2	1,31

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.6.5b. Antipsicotici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

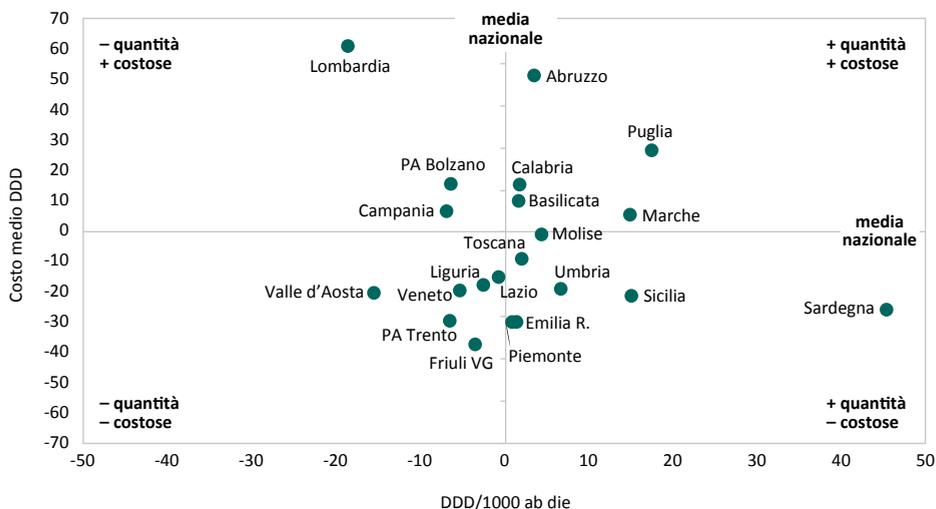
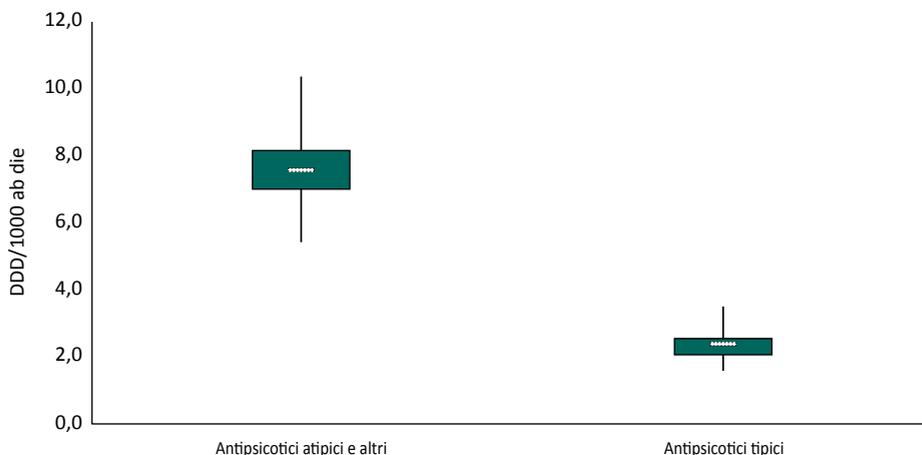


Figura 3.6.5c. Antipsicotici, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione agli antipsicotici nella popolazione italiana.

In linea con l'epidemiologia delle condizioni cliniche in cui trovano utilizzo gli antipsicotici, la prevalenza d'uso aumenta con l'età fino a raggiungere il 10% nelle donne e l'8% negli uomini nella fascia di età ≥ 85 anni; fino ai 54 anni invece gli uomini utilizzano in media più dosi rispetto alle donne, nonostante una prevalenza d'uso sovrapponibile (Figura 3.6.5a).

In Italia la prevalenza d'uso di farmaci antipsicotici ha raggiunto nel 2020 un valore dell'1,7%, con un minimo dell'1,1% nella Regione Veneto e un massimo del 2% in Sardegna. Le Regioni del Centro evidenziano una maggiore esposizione rispetto al Nord (2,0% vs 1,5%). La popolazione che utilizza farmaci antipsicotici è in maggioranza femminile (rapporto M/F: 0,84), con un'età mediana di 66 anni (Nord: 67 anni, Centro: 68 anni e Sud: 64 anni), riceve nel corso dell'anno circa 7 prescrizioni e anche se in media ogni utilizzatore è trattato per oltre 4 mesi (DDD per utilizzatore: 131,4), metà degli utilizzatori rimane in trattamento per meno di due mesi (DDD mediana: 56 giorni) e un quinto riceve una sola prescrizione nel corso dell'anno (Tabella 3.6.5d). Questi dati possono indicare che una quota non piccola di pazienti può andare incontro a significativi effetti collaterali, in particolare correlati all'ideazione e a disturbi extrapiramidali (ad esempio distonia, tremore, discinesia tardiva), o che i pazienti affetti da schizofrenia non rispondono agli antipsicotici convenzionali.

Figura 3.6.5d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci antipsicotici in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

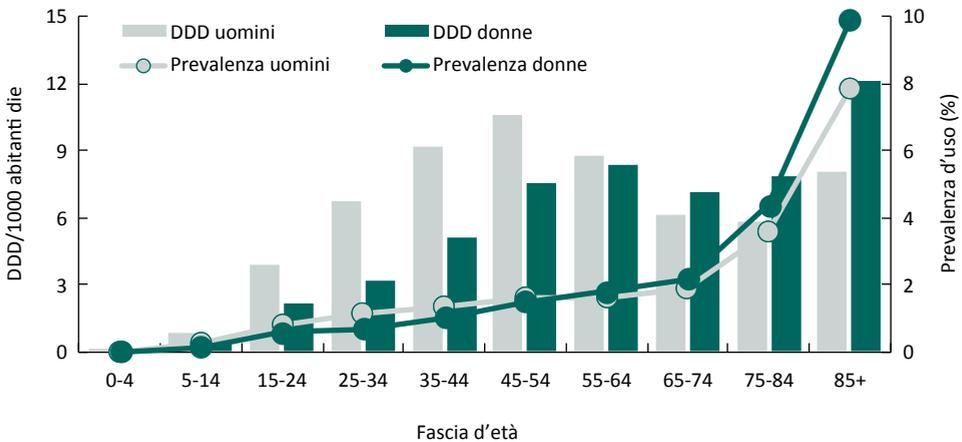


Tabella 3.6.5d. Esposizione e durata di terapia di antipsicotici per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	1,6	0,81	69	6,3	119,0	46,0	22,6
Valle d'Aosta	1,4	0,76	66	5,7	122,9	52,0	24,7
Lombardia	1,7	0,82	67	6,2	127,5	56,0	19,3
PA Bolzano	1,3	0,81	63	4,7	106,3	51,0	24,7
PA Trento	1,4	0,85	63	6,5	128,8	58,0	19,0
Veneto	1,1	0,84	62	6,1	132,1	60,0	20,1
Friuli VG	1,3	0,68	77	5,7	81,4	33,0	23,2
Liguria	2,0	0,75	73	6,7	99,2	40,0	22,9
Emilia R.	1,2	0,76	67	5,5	102,5	45,0	24,6
Toscana	2,0	0,77	70	6,3	100,2	42,0	23,7
Umbria	2,1	0,72	79	7,4	82,5	37,0	19,0
Marche	1,9	0,81	68	6,3	116,8	55,0	19,9
Lazio	2,0	0,82	65	7,2	133,5	56,0	19,4
Abruzzo	2,2	0,83	70	7,4	128,5	55,0	17,3
Molise	2,1	0,81	68	7,4	135,5	60,0	17,0
Campania	1,5	0,95	62	8,4	157,4	66,0	17,0
Puglia	2,0	0,92	65	7,1	148,5	61,0	20,4
Basilicata	2,0	0,88	64	8,6	155,4	75,0	15,2
Calabria	1,8	0,95	62	7,5	162,0	75,0	18,1
Sicilia	2,0	0,91	64	7,4	159,3	71,0	17,1
Sardegna	2,7	0,78	65	8,7	148,1	60,0	15,3
Italia	1,7	0,84	66	6,9	131,4	56,0	19,7
Nord	1,5	0,80	67	6,1	119,2	49,0	21,2
Centro	2,0	0,80	68	6,8	117,4	48,0	20,8
Sud e Isole	1,9	0,90	64	7,7	152,8	66,0	17,6

Key message

- I dati documentano un incremento nell'uso di antipsicotici nel 2020 rispetto al 2019, più marcato per i tipici che per gli atipici. Ciò è probabilmente legato all'effetto delle politiche di lockdown, per il controllo della pandemia da COVID-19, sulla categoria estremamente fragile di pazienti che include non solo quelli psichiatrici ma anche quelli affetti da demenza per i quali un uso off label di questi farmaci è ampiamente descritto.
- In termini di appropriatezza andrebbero caratterizzati i pattern prescrittivi per gli utilizzatori di due farmaci antipsicotici in modo tale da definirne gli esiti sul decorso della patologia. In generale, si suggerisce una maggiore integrazione tra i dati di prevalenza d'uso e di aderenza prodotti dall'OsMed con quelli del Sistema Informativo per la Salute Mentale (SISM).

Bibliografia di riferimento

Brambilla R, Vigna-Taglianti F. Il trattamento con antipsicotici e la mortalità dei pazienti ricoverati per schizofrenia e altri disturbi psicotici nella città di Torino. Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze, Regione Piemonte. 40° Congresso Associazione Italiana Epidemiologia, Torino 19-21 ottobre 2016. Disponibile all'indirizzo http://www.epidemiologia.it/wp-content/uploads/2016/10/03_AIE-2016-Brambilla.pdf

Epicentro. Istituto Superiore di Sanità. Salute mentale. Informazioni generali. Disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/mentale/mentale>

Epicentro. Istituto Superiore di Sanità. Schizofrenia. Informazioni generali. Disponibile all'indirizzo <https://www.epicentro.iss.it/schizofrenia/>

Meyer JM. Pharmacotherapy of psychosis and mania. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics, 13th edition. New York: McGraw-Hill, 2017.

Ministero della Salute. Rapporto salute mentale. Analisi dei dati del Sistema Informativo per la Salute Mentale (SISM) Anno 2018. Disponibile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2932 Allegato.pdf

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. Clinical Guideline [CG178]. Published: 12 February 2014. Last updated: 01 March 2014. Disponibile all'indirizzo <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>

Pasina L, Novella A, Cortesi L, Nobili A, Tettamanti M, Ianes A. Drug prescriptions in nursing home residents: an Italian multicenter observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76(7):1011-9.

Piazza A, Tibaldi G, per conto del Gruppo di lavoro della Regione Emilia-Romagna. L'utilizzo degli antipsicotici nei Servizi Italiani. Un'esperienza di valutazione condivisa tra professionisti, familiari e utenti, in Emilia Romagna. SIEP, 2018. Società Italiana Epidemiologia Psichiatrica. Disponibile all'indirizzo <https://siep.it/lutilizzo-degli-antipsicotici-nei-servizi-italiani/>

World Health Organization. Mental health and substance use. Duration of antipsychotic treatment in individuals with a first psychotic episode. Inserted on 28 July 2020. Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/mental-health-gap-action-programme/evidence-centre/psychosis-and-bipolar-disorders/duration-of-antipsychotic-treatment-in-individuals-with-a-first-psychotic-episode>

World Health Organization. Schizophrenia. Key facts. 4 October 2020. Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

3.6.6 Farmaci per il Parkinson

Inquadramento epidemiologico

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa cronica e progressiva del sistema nervoso centrale, tipicamente caratterizzata dalla presenza di sintomi motori cardinali quali bradicinesia, rigidità e tremore, ai quali si associa instabilità posturale. Il coinvolgimento prevalentemente motorio della malattia ne determina il suo usuale inquadramento tra i disordini del movimento. La diagnosi di Parkinson è eminentemente clinica e allo stato attuale basata sull'identificazione, durante un approfondito esame neurologico e dopo una accurata anamnesi, di segni e sintomi caratteristici della patologia, correlati al deficit dopaminergico conseguente alla degenerazione nigrostriatale, e sulla esclusione di eventuali sintomi atipici. A dispetto dell'enfasi posta sulla sintomatologia motoria, è apparso evidente negli ultimi anni come sintomi non motori e non dopaminergici siano presenti inevitabilmente nella progressione della patologia, e talvolta anche nella fase che precede l'esordio del disturbo motorio, e quindi la diagnosi clinica. Il corredo di sintomi non motori quali i disturbi vegetativi (alterazione delle funzioni dei visceri), dell'olfatto, del sonno, dell'umore e della cognitività, la fatica e i dolori concorrono nel determinare la grave disabilità del paziente compromettendo la sua stessa qualità di vita e, di conseguenza, di quella dei caregiver.

In Italia si stima che vi siano attualmente circa 230.000 malati di Parkinson. La malattia è leggermente più frequente negli uomini che nelle donne (60% vs 40%) e si stima che circa il 5% di tutti i malati di Parkinson abbia un'età inferiore ai 50 anni mentre circa il 70% un'età superiore ai 65 anni. Si prevede che entro il 2030 il numero dei casi sarà raddoppiato a causa del crescente invecchiamento della popolazione generale.

I farmaci comunemente usati nella malattia di Parkinson sono la levodopa, un precursore della dopamina, in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, nelle sue differenti formulazioni, e gli agonisti dopaminergici non ergolinici (apomorfina, lisuride, pramipexolo, ropinirolo, rotigotina) in grado di attivare i recettori dopaminergici in assenza di dopamina. Inoltre, un'altra categoria farmacologica ha l'obiettivo di aumentare la disponibilità di dopamina, riducendone il catabolismo attraverso l'inibizione di uno degli enzimi di degradazione, la monoamino ossidasi-MAO. Gli inibitori delle MAO (I-MAO) disponibili in commercio sono selegilina, rasagilina e la safinamide metansolfonato. Gli inibitori delle catecol-O-metiltransferasi-COMT (tolcapone, entacapone, opicapone) bloccano questi enzimi di degradazione, a livello centrale e/o periferico, della dopamina e sono utilizzati con lo scopo di aumentare la biodisponibilità della L-dopa, riducendone il dosaggio, le fluttuazioni e le complicazioni motorie, principalmente discinesie. Anche altre classi di farmaci sono state testate e utilizzate negli anni, tra cui anticolinergici per il controllo del tremore e l'amantadina per quello delle discinesie. La terapia farmacologica dopaminergica, inoltre, appare efficace nel migliorare solo alcuni dei sintomi del Parkinson, peraltro perdendo efficacia con l'avanzare della condizione, e mostrandosi scarsamente utile nel modificare i sintomi cosiddetti assiali, rappresentati dai disturbi del linguaggio, dalla rigidità assiale, dall'alterazione della postura, del cammino e della stabilità posturale. La malattia di Parkinson rappresenta una costante sfida per la comunità scientifica impegnata a comprenderne le molteplici cause di ordine genetico e ambientale e a individuare trattamenti sia farmacologici sia non farmacologici sempre più efficaci e sicuri. Maggiori conoscenze sui sintomi non motori, sui disordini del controllo degli impulsi, sugli aspetti cognitivi costituiscono senza dubbio un

cambiamento di paradigma che supera una visione limitata ai soli aspetti motori della patologia, in una direzione di maggiore complessità sia clinica sia eziopatogenetica. In questo contesto appare urgente, alla luce delle sempre più limitate risorse disponibili, trovare un punto di equilibrio tra il perseguire l'appropriatezza diagnostica e terapeutica in tutte le fasi di malattia e l'ottimizzazione di un percorso diagnostico terapeutico volto a migliorare la qualità dell'assistenza per tutti i pazienti affetti dalla malattia di Parkinson.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2020 il consumo di farmaci antiparkinson ha raggiunto le 5,9 DDD/1000 abitanti die in contrazione dello 0,6% rispetto al 2019 e con un aumento medio annuale dell'1,4% tra il 2014 e il 2020 (Figura 3.6.6a). In media, ogni giornata di terapia ha un costo di 1,64 euro (-8,4% in confronto al 2014), con valori che oscillano tra l'1,31 euro per i MAO inibitori e i 4,11 euro dei COMT inibitori (Tabella 3.6.6a).

Tra le categorie di farmaci che controllano i sintomi della patologia, gli agonisti dopa-derivati da soli o in associazione, si confermano anche nel 2020 quelli più utilizzati con 2,4 DDD (pari al 41% del totale dei farmaci antiparkinson) e una spesa di 1,27 euro pro capite (rispettivamente -0,6% e +0,9% in confronto al 2019), seguiti dai dopamino-agonisti in riduzione del 4% in termini di dosi e del 2,9% per quanto riguarda la spesa. I COMT inibitori, pur rappresentando una quota ridotta del consumo (0,1 DDD), sono la categoria che fa registrare il maggior incremento di consumo (+8,1%) e di spesa (+6,7%), con valori che superano il 20% di aumento se rapportati al 2014 (Tabella 3.6.6a).

Le associazioni di levodopa con benserazide e carbidopa sono le molecole a maggior utilizzo nella popolazione con 1,1 e 0,9 DDD rispettivamente, mentre opicapone e safinamide quelle con l'aumento più elevato (+14,8% e +9,6%). Quest'ultima sostanza è indicata per il trattamento di pazienti con malattia di Parkinson in stadio moderato o avanzato da sola o in combinazione con altri farmaci. L'opicapone, ultima molecola commercializzata nella classe dei COMT inibitori, grazie alla sua azione prolungata permette una monosomministrazione giornaliera.

A livello regionale si nota una marcata variabilità di ricorso ai farmaci antiparkinson: l'Abruzzo con 7 DDD ha un consumo superiore del 70% a quello della PA di Bolzano (4,1 DDD) e, in generale, le Regioni del Centro-Sud mostrano una maggior tendenza all'utilizzo rispetto al Nord (Tabella 3.6.6b). Anche a livello di sottocategoria emergono differenze regionali, che raggiungono differenze di circa 7 volte per quanto riguarda i MAO inibitori (da 0,35 a 2,43 DDD) e di 1,6 volte per gli agonisti dopa-derivati (da 1,93 a 3,14 DDD) (Figura 3.6.6b). Abruzzo, Lazio, Umbria e Puglia sono le Regioni con consumo e costo medio per giornata di terapia superiori alla media nazionale, mentre al contrario solo la PA di Bolzano, il Friuli Venezia Giulia e l'Emilia Romagna utilizzano meno dosi e con un costo inferiore alla media (Figura 3.6.6b).

I farmaci a brevetto scaduto rappresentano circa la metà delle dosi e circa il 35% della spesa, con un limitato ricorso a prodotti equivalenti (23% del totale) e anche se rispetto al 2019 fanno rilevare un aumento del 9,2%, un andamento simile è presente per i prodotti ancora coperti da brevetto (+6,4%). Va comunque sottolineato che il costo medio per giornata di terapia dei farmaci a brevetto scaduto è del 42% inferiore a quello dei farmaci coperti da brevetto (1,19 vs 2,05 euro) (Tabella 3.6.6c).

Se si stratificano i dati di consumo per sottocategoria terapeutica un'elevata variabilità regionale si rileva per il consumo degli inibitori MAO, con valori che oscillano da un minimo di 0,35 a un massimo di 2,43 DDD per 1000 abitanti die, mentre per i dopamino-agonisti vi sono le minori differenze interregionali (Figura 3.6.6c).

Figura 3.6.6a. Antiparkinson, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

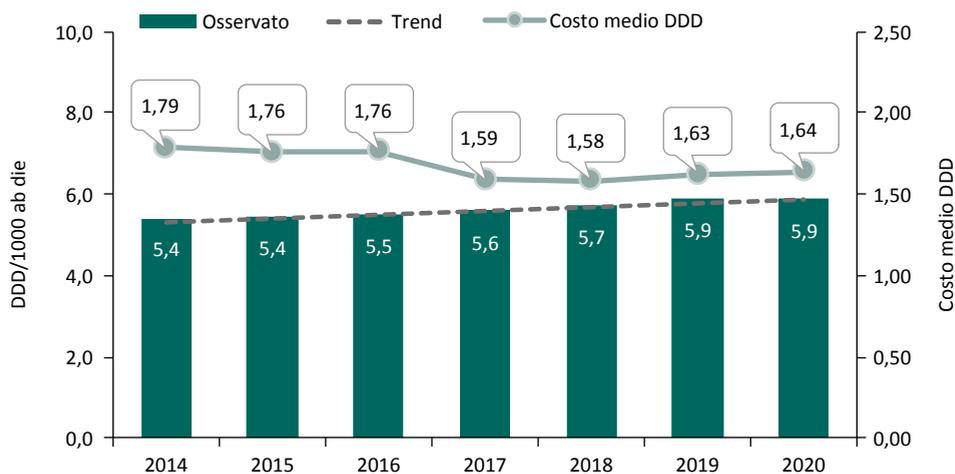


Tabella 3.6.6a. Antiparkinson, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
DOPA-derivati agonisti da soli o in associazione	1,27	1,9	0,9	2,4	-0,6	1,2	1,45	2,3
Dopamino-agonisti	1,23	-2,9	-1,8	1,2	-4,0	-3,4	2,82	0,9
MAO inibitori	0,80	3,1	-1,0	1,7	1,2	6,7	1,31	1,7
COMT inibitori	0,17	6,7	24,3	0,1	8,1	26,1	4,11	-1,6
Anticolinergici	0,05	0,4	-1,3	0,5	0,4	-1,3	0,26	-0,2
Amantadina	0,00	22,7	-10,4	0,0	1,1	-17,9	0,67	21,0
Farmaci antiparkinson	3,52	0,7	0,0	5,9	-0,6	1,4	1,64	1,0
rotigotina	0,72	-2,0	1,8	0,4	-2,1	1,9	5,26	-0,1
levodopa/carbidopa	0,69	6,0	5,8	0,9	0,3	1,2	2,06	5,3
safinamide	0,40	7,5	-	0,3	9,6	-	4,33	-2,2
pramipexolo	0,38	-2,1	-4,7	0,5	-3,4	-3,1	2,15	1,1
levodopa/benserazide	0,36	0,6	4,0	1,1	0,2	3,6	0,90	0,1
rasagilina	0,28	-0,8	-15,3	0,4	-0,5	-2,1	2,03	-0,5
melevodopa/carbidopa	0,16	-1,4	3,0	0,2	-1,1	1,7	1,82	-0,5
opicapone	0,15	10,7	-	0,1	14,8	-	4,04	-3,9
selegilina	0,12	-1,2	4,8	1,0	-0,1	6,7	0,31	-1,4
ropinirolo	0,11	-9,9	-8,9	0,3	-6,6	-8,1	0,95	-3,8

Tabella 3.6.6b. Antiparkinson, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	5,9	5,9	5,9	6,0	6,1	6,3	6,2	-1,3
Valle d'Aosta	5,1	5,0	5,1	5,3	5,6	5,8	6,0	3,7
Lombardia	4,5	4,5	4,6	4,7	4,8	4,9	4,9	-0,7
PA Bolzano	4,4	4,3	4,0	3,9	4,0	4,1	4,1	-0,2
PA Trento	5,0	5,0	4,9	5,0	5,0	4,9	4,7	-4,7
Veneto	5,5	5,5	5,5	5,6	5,7	5,9	5,8	-1,1
Friuli VG	5,0	4,7	4,8	5,3	5,4	5,6	5,1	-9,0
Liguria	6,3	6,3	6,4	6,5	6,7	6,7	6,7	-0,2
Emilia R.	5,3	5,3	5,4	5,3	5,3	5,4	5,3	-2,0
Toscana	5,6	5,8	5,8	5,8	5,7	5,9	5,9	-1,0
Umbria	6,0	6,0	6,2	6,2	6,4	6,6	6,6	1,1
Marche	6,6	6,6	6,6	6,7	6,8	6,8	6,8	0,0
Lazio	5,7	5,8	5,9	6,0	6,3	6,6	6,6	-0,7
Abruzzo	5,8	6,0	6,2	6,4	6,7	7,0	7,0	0,2
Molise	5,4	5,3	5,5	5,5	5,6	5,8	5,9	1,0
Campania	4,9	5,0	5,1	5,2	5,5	5,7	5,8	0,9
Puglia	5,8	5,8	5,8	5,8	5,9	6,1	6,2	0,5
Basilicata	5,5	5,4	5,6	5,8	6,1	6,3	6,3	-0,1
Calabria	5,6	5,6	5,6	5,6	5,7	5,9	5,9	-0,4
Sicilia	5,7	5,7	5,8	6,0	6,2	6,4	6,5	0,7
Sardegna	4,9	5,0	4,8	5,1	5,2	5,4	5,5	2,0
Italia	5,4	5,4	5,5	5,6	5,7	5,9	5,9	-0,6
Nord	5,2	5,2	5,2	5,3	5,4	5,5	5,4	-1,5
Centro	5,8	5,9	6,0	6,0	6,2	6,4	6,4	-0,5
Sud e Isole	5,4	5,5	5,5	5,7	5,8	6,1	6,1	0,6

Tabella 3.6.6c. Prescrizione di farmaci antiparkinson a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,21	34,4	-3,4	2,8	47,5	-3,1	1,19
Equivalenti	0,27	22,5	-6,2	0,6	23,1	-4,4	1,16
Ex originator	0,94	77,5	-2,6	2,1	76,9	-2,7	1,20
Coperti da brevetto	2,31	65,6	3,0	3,1	52,5	1,8	2,05
Farmaci antiparkinson	3,52	100,0	0,7	5,9	100,0	-0,6	1,64

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.6.6b. Antiparkinson, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

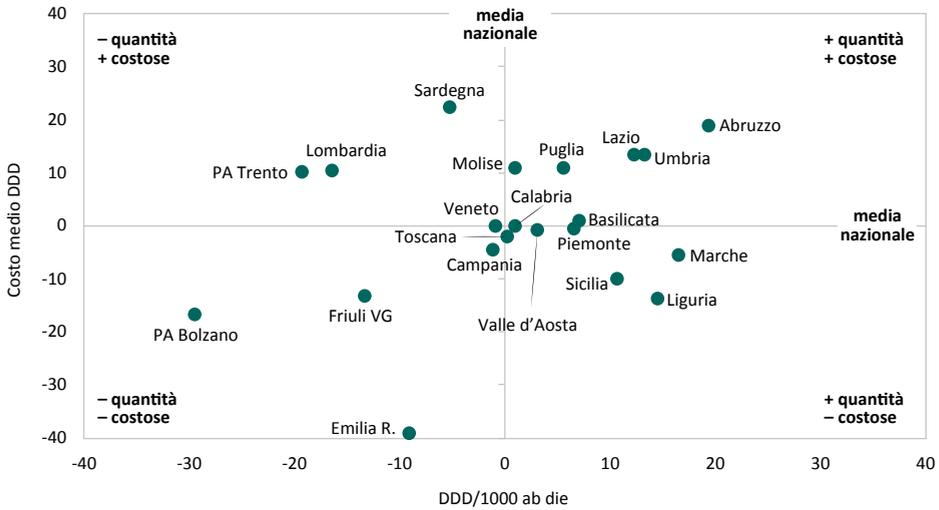
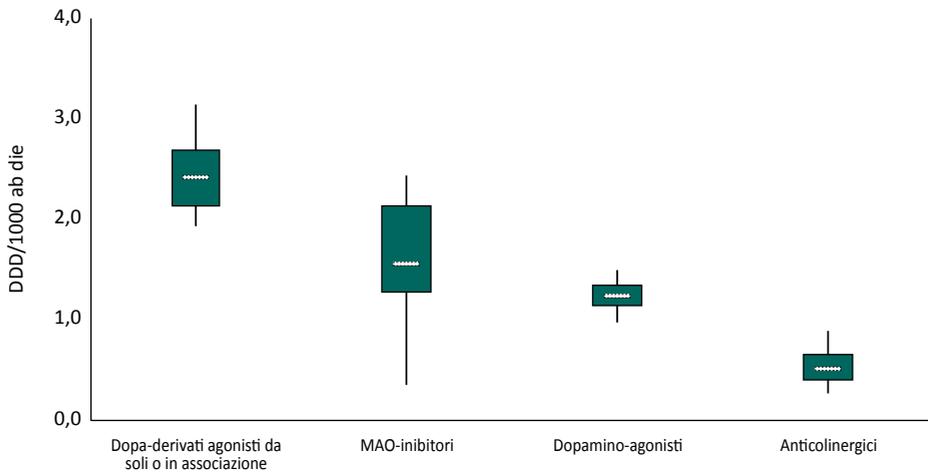


Figura 3.6.6c. Antiparkinson, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione nella popolazione

Tramite i dati della Tessera Sanitaria è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione ai farmaci antiparkinson nella popolazione generale.

I dati epidemiologici sulla malattia di Parkinson indicano che, in genere, la patologia si manifesta dopo i 60 anni anche se circa il 10% dei malati ha un'età intorno ai 40 anni. Il Parkinson è una patologia neurodegenerativa e progressiva, i dati di prevalenza d'uso e di consumo di farmaci infatti mostrano un netto aumento con l'età fino a raggiungere un valore del 4,6% nella fascia di 85 e più anni, in linea con l'epidemiologia della condizione gli uomini presentano un maggiore utilizzo in tutte le fasce d'età con differenze rispetto alle donne che oscillano dal 50% al 70%. Ad esempio, nella fascia al di sopra degli 85 anni si rileva una prevalenza superiore dell'1% (4,6% vs 3,6%) e un consumo più elevato del 50% (25,5 vs 17,1 DDD) (Figura 3.6.6d).

In Italia, circa una persona su 100 è stata trattata nel corso del 2020 con farmaci antiparkinson, con una variabilità regionale che passa dallo 0,5% nella PA di Trento all'1% in Liguria. Metà degli utilizzatori ha un'età superiore ai 76 anni e, in media, ogni soggetto è stato in trattamento per oltre 8 mesi. Va comunque sottolineato come metà dei soggetti sia trattato per meno di 4 mesi e il 15,6% ha ricevuto una sola prescrizione nel corso dell'anno (Tabella 3.6.6d).

Figura 3.6.6d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci antiparkinson in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

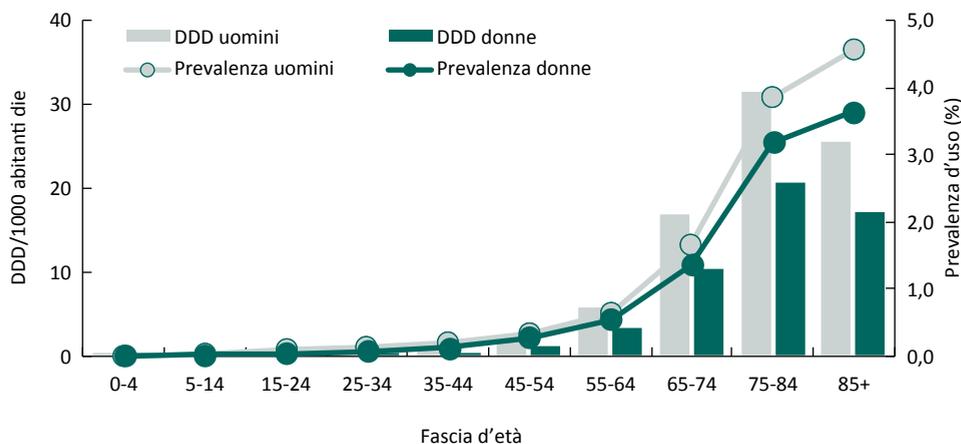


Tabella 3.6.6d. Esposizione e durata di terapia di farmaci antiparkinson per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	0,8	1,02	77	10,0	253,5	122,0	13,3
Valle d'Aosta	0,7	0,91	75	9,1	285,8	135,0	15,3
Lombardia	0,6	1,03	77	9,2	279,9	144,0	12,8
PA Bolzano	0,6	0,86	76	8,5	189,0	83,0	15,1
PA Trento	0,5	1,01	73	10,8	271,2	141,0	10,9
Veneto	0,7	0,98	75	9,7	281,3	140,0	11,5
Friuli VG	0,6	0,93	77	10,5	291,4	149,0	12,1
Liguria	1,0	0,94	79	9,5	251,5	124,0	14,8
Emilia R.	0,7	0,98	78	9,0	198,6	108,0	13,9
Toscana	0,9	0,95	78	10,0	228,2	103,0	17,6
Umbria	1,0	0,97	79	12,3	233,3	120,0	11,6
Marche	0,9	0,94	78	9,4	235,3	120,0	14,0
Lazio	0,8	1,02	77	10,6	287,3	144,0	14,5
Abruzzo	0,9	0,97	77	11,1	259,1	133,0	12,1
Molise	0,8	1,02	76	9,9	258,0	149,0	13,6
Campania	0,7	1,02	76	10,2	256,5	132,0	15,4
Puglia	0,9	0,99	75	8,7	226,2	116,0	18,8
Basilicata	0,8	1,05	76	11,2	276,0	140,0	11,9
Calabria	0,8	1,07	73	9,6	247,4	120,0	15,7
Sicilia	0,9	1,03	75	9,1	249,3	135,0	14,2
Sardegna	0,8	0,99	72	10,9	260,0	140,0	11,5
Italia	0,8	1,00	76	9,7	254,5	130,0	14,3
Nord	0,7	1,00	77	9,5	258,8	133,0	13,0
Centro	0,9	0,98	78	10,4	256,6	124,0	15,2
Sud e Isole	0,8	1,02	75	9,7	248,3	126,0	15,2

Key message

- **L'ampia variabilità regionale** nell'uso dei farmaci per il Parkinson e di alcune categorie specifiche (MAO inibitori e agonisti dopa-derivati da soli o in associazione) nonché il dato che metà dei soggetti è trattato per meno di 4 mesi e il 15,6% ha ricevuto una sola prescrizione nel corso dell'anno evidenziano la **necessità di diffondere ed implementare maggiormente le raccomandazioni delle linee guida sulla diagnosi e trattamento della malattia di Parkinson**, al fine di perseguire l'appropriatezza diagnostica e prescrittiva.
- La necessità di definire, soprattutto nelle forme moderate ed avanzate della malattia **scemi terapeutici complessi**, con un costante ricorso a farmaci con più principi attivi, richiama una razionale diffusione nei territori di centri esperti nella diagnosi e nel trattamento di questa patologia e la redazione di un numero maggiore di PDTA, che definiscano competenze ed attività per tutte le fasi della malattia.

- Appare urgente caratterizzare i **pattern prescrittivi** in questa malattia anche per i sintomi non motori che hanno una notevole influenza sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari.

Bibliografia di riferimento

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP et al. Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68(5):384-6.

Linea Guida. Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson. SNLG Linea Guida 2013; 24:1-250.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidelines Parkinson's disease. Quality standard [QS164]. Published: 9 February 2018. Disponibile all'indirizzo www.nice.org.uk/guidance/qs164

Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(4):473-90.

3.6.7 Antiemicranici

L'emicrania è una malattia neurologica che rappresenta la terza patologia più frequente a livello mondiale con una prevalenza pari al 14%. Secondo i dati dello studio Global Burden of Disease è inoltre la seconda patologia più disabilitante con 45,1 milioni di persone colpite. L'emicrania coinvolge maggiormente il sesso femminile con un rapporto maschio/femmina 1:2-3, tuttavia sembra essere una patologia sotto-diagnosticata nei maschi. Nella donna compare soprattutto dopo il menarca e si stima che, nel periodo compreso tra pubertà e menopausa, circa il 27% delle donne ne risulti affetto; mentre nelle fasi antecedenti allo sviluppo non sembrano essere presenti differenze significative in termini di prevalenza tra maschi e femmine. Evidenze circa la scomparsa dell'emicrania con la menopausa sono discordanti, infatti in 1/3 delle donne persiste in forma immodificata, mentre 1/3 manifesta al contrario un peggioramento. A livello nazionale, negli anni sono stati condotti diversi studi di popolazione in cui sono state riscontrate elevate prevalenze della malattia. Ad esempio, in uno studio di popolazione condotto nella provincia di Pavia è risultato che, su 487 soggetti (58% femmine, 42% maschi), l'emicrania aveva una prevalenza ad un anno corretta per sesso, del 42,9%. In particolare, si riscontrava una prevalenza del 54,6% nelle femmine e del 32,5% nei maschi.

L'emicrania è una condizione che si manifesta con attacchi periodici che possono durare diversi giorni e, in base alla frequenza, si può manifestare una forma episodica o una forma cronica caratterizzata da episodi per più di 15 giorni al mese da almeno 3 mesi. Il 2,5% dei pazienti con emicrania in forma episodica evolve ogni anno verso la forma cronica, tali valori aumentano fino al 30% quando si considerano i soggetti con emicrania episodica ad alta frequenza di attacchi con più di 8 episodi al mese. L'emicrania cronica ha una prevalenza di circa il 2% nella popolazione generale. Sono stati identificati diversi fattori di cronicizzazione che vengono distinti in non modificabili (età) e modificabili, come ad esempio l'uso cronico di analgesici. L'emicrania cronica e la cefalea da uso eccessivo di analgesici, spesso in combinazione tra loro, mostrano un rapporto di insorgenza di 5-6:1 nella donna rispetto all'uomo. Dal punto di vista clinico l'attacco emicranico si manifesta con dolore di intensità moderata o severa generalmente pulsante ed unilaterale, che tende a peggiorare con la normale attività fisica, ed è associato a nausea, vomito e a disturbi audiovisivi quali fotofobia e fonofobia. La durata dell'attacco può durare da 4 ore fino a 3 giorni. Nell'evoluzione dell'attacco emicranico si possono solitamente distinguere quattro fasi che però non sono necessariamente presenti in tutti i soggetti. La fase prodromica, riscontrata nel 50% dei soggetti, è caratterizzata da sintomi quali irritabilità, depressione, sonnolenza e difficoltà a concentrarsi che possono precedere la fase dolorosa anche di varie ore. La fase dell'aura, che compare solo nel 10-20% dei soggetti, è invece caratterizzata da sintomi neurologici focali che si presentano isolatamente o in varia combinazione e precedono la fase dolorosa di 5-60 minuti. I sintomi più comuni dell'aura sono di tipo visivo quali scotomi e fosfeni. Meno frequentemente compaiono sensazione di intorpidimento o debolezza a metà del volto o del corpo (in particolare all'arto superiore) o difficoltà ad esprimersi verbalmente. Nella fase successiva si sviluppa dolore, pulsante e unilaterale, che insorge in modo graduale fino a raggiungere un'intensità moderata o severa, con una durata che varia da poche ore a qualche giorno. La cefalea è anche associata a nausea e ipersensibilità alle luci, ai suoni e agli odori. Dal momento che il dolore peggiora con l'esercizio fisico il soggetto tende ad isolarsi in ambiente

buio e silenzioso durante l'attacco. L'ultima fase, di remissione, può essere caratterizzata da poliuria, sensazione di prostrazione fisica e mentale o, al contrario, da euforia; tutte queste condizioni possono perdurare anche nei giorni successivi. Le manifestazioni cliniche dell'emicrania comportano spesso difficoltà nello svolgimento delle normali attività quotidiane rappresentando una vera e propria disabilità. Ad oggi però l'emicrania è una delle patologie neurologiche sulle quali è disponibile il maggior numero di conoscenze scientifiche e per le quali è disponibile il maggior numero di farmaci innovativi, specifici e selettivi. Sono disponibili linee guida della *International Headache Society* sulla prevenzione e sul trattamento degli attacchi emicranici.

Dati nazionali di spesa e di consumo

Negli ultimi sette anni il consumo in termini di DDD/1000 abitanti die di farmaci per il trattamento dell'emicrania risulta pressoché stabile con lievi variazioni annuali medie (CAGR 1,2%), mentre per quanto riguarda la spesa pro capite totale si rileva una più marcata variazione media annuale (CAGR -4,2%), con un costo medio per giornata di terapia che rispetto al 2019 ha subito un calo del 3,3% (Figura 3.6.7a e Tabella 3.6.7a). Nel dettaglio i triptani occupano quasi la totalità della spesa dell'intera categoria (0,99 su 1,03 euro pro capite) e dei consumi con 0,8 DDD/1000 abitanti die; anche il costo medio per giornata di terapia è il più alto (3,22 euro) rispetto al totale della categoria (3,07 euro). Gli anticorpi monoclonali sono un sottogruppo di cui ancora non è disponibile una serie storica né in termini di spesa né di consumo in quanto sono stati approvati per il trattamento dell'emicrania (tramite procedura centralizzata) e, perciò immessi in commercio, in tempi piuttosto recenti (febbraio 2019). Tuttavia, come emerge nel dettaglio dei singoli principi attivi quali erenumab, galcanezumab e fremanezumab, il loro impatto sulla spesa e sulle quantità utilizzate, seppur ancora esigue, sta mostrando un notevole aumento rispetto al 2019. Questi farmaci sono stati approvati non per il trattamento dell'emicrania ma per la profilassi in pazienti che presentano episodi e attacchi ricorrenti di emicrania (almeno 4 giorni di emicrania al mese).

Nell'interpretazione degli indicatori di spesa e consumo calcolati per i diversi sottogruppi, in particolare gli anticorpi monoclonali e i triptani, occorre tenere in considerazione il diverso setting di utilizzo, rispettivamente profilassi e trattamento acuto.

A livello regionale non si rilevano importanti variazioni né dal punto di vista temporale né dal punto di vista geografico, nel dettaglio però le Regioni del Nord, tra cui Emilia Romagna e Valle d'Aosta presentano i consumi più alti, seppur contenuti, con 1,2 DDD, mentre le Regioni del Sud, in particolare Basilicata e Molise registrano i consumi più bassi (0,6 DDD) (Tabella 3.6.7b). Analizzando i consumi anche in termini di costo per giornata di terapia si nota come tutte le Regioni oscillino attorno alla media nazionale con alcune eccezioni quali Sardegna e Friuli Venezia Giulia dove si rilevano maggiori quantità di farmaci consumate e a costo più alto, e in modo diametralmente opposto vi sono la Basilicata e l'Abruzzo che riportano invece minori quantità di farmaci e a costo più basso (Figura 3.6.7b). Molise, Umbria e Sicilia sono le Regioni in cui si registra un minor consumo di farmaci ma aventi un costo più elevato mentre la Valle d'Aosta è quella dove si consumano maggiori quantità a costo più basso.

I farmaci a brevetto scaduto nel 2020 rappresentano più del 90% dei consumi dell'intera categoria (0,8 DDD) e più del 95% della spesa (0,98 euro) con aumenti, rispetto al 2019, superiori all'1% per entrambe le misure considerate. In particolare però sono gli ex originator

ad essere maggiormente utilizzati detenendo circa i due terzi dei consumi per i farmaci a brevetto scaduto. Per quanto riguarda i farmaci equivalenti i consumi, e di conseguenza la spesa, risultano in sensibile aumento rispetto al 2019 (+6,1% e +7% rispettivamente), non vi è una particolare differenza nel costo medio per giornata di terapia rispetto agli ex originator. I farmaci coperti da brevetto ricoprono invece una quota minima dei consumi e della spesa, tuttavia anche in questo caso si osservano aumenti rispetto all'anno precedente.

Figura 3.6.7a. Antimicrobici, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

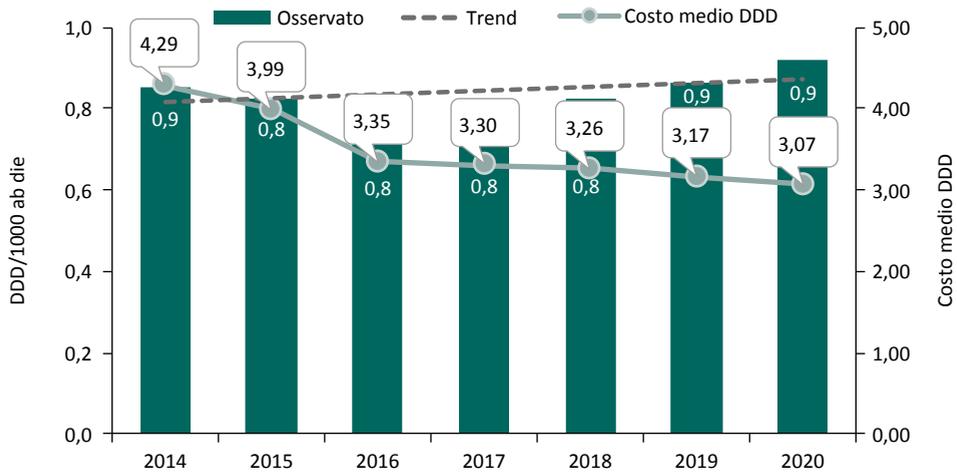


Tabella 3.6.7a. Antiemicranici, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Triptani	0,99	-0,9	-4,8	0,8	0,2	0,5	3,22	-1,3
Anticorpi monoclonali	0,04	2811,1	-	0,1	204,5	-	1,38	853,5
Altri antiemicranici	0,00	-2,5	-29,2	0,0	-7,6	-42,2	1,17	5,2
Alcaloidi dell'ergot	0,00	26,2	-52,0	0,0	-17,8	-53,8	0,40	53,2
Farmaci antiemicranici	1,03	2,7	-4,2	0,9	5,9	1,2	3,07	-3,3
rizatriptan	0,22	3,0	0,7	0,2	2,1	1,6	2,86	0,6
sumatriptan	0,21	-1,2	-2,7	0,2	-2,0	-1,6	3,55	0,5
almotriptan	0,18	-0,6	-8,7	0,2	-0,8	0,0	3,21	-0,1
eletriptan	0,16	-2,5	-4,8	0,1	3,6	4,4	3,50	-6,2
frovatriptan	0,14	-1,1	-9,2	0,1	-1,3	-0,7	3,20	-0,1
zolmitriptan	0,06	-8,2	-1,5	0,1	-2,4	-0,4	3,02	-6,3
erenumab	0,02	2719,5	-	0,1	173,3	-	1,05	928,8
galcanezumab	0,01	1963,1	-	0,0	1001,9	-	2,89	86,7
fremanezumab	0,00	-	-	0,0	-	-	7,18	-
indometacina/cafeina/ proclorperazina	0,00	-1,0	1,2	0,0	-2,4	1,5	1,18	1,2

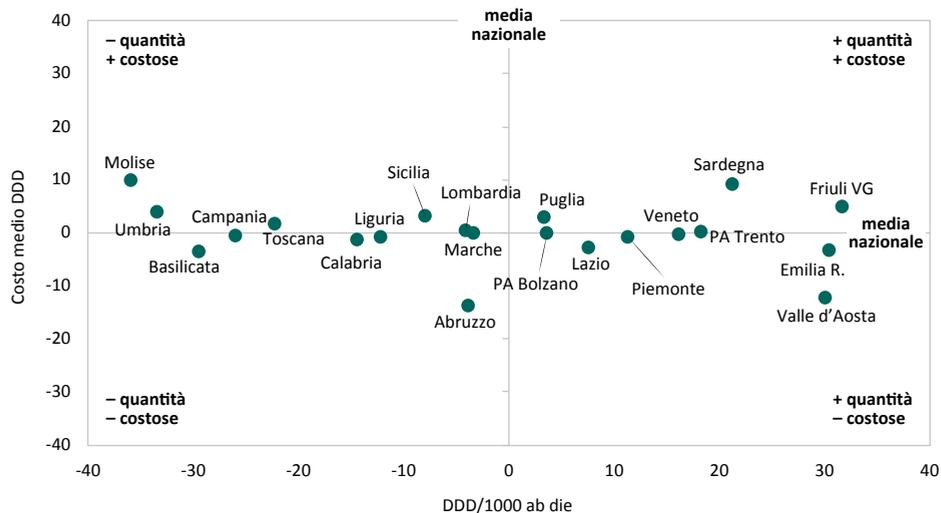
Tabella 3.6.7b. Antimicrobici, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6
Valle d'Aosta	1,2	1,1	1,0	1,0	1,0	1,2	1,2	0,7
Lombardia	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1,9
PA Bolzano	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,8	0,9	17,8
PA Trento	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	4,2
Veneto	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	5,7
Friuli VG	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2	9,4
Liguria	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	6,7
Emilia R.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,2	7,6
Toscana	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	7,6
Umbria	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	-2,8
Marche	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	6,1
Lazio	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	1,0	11,9
Abruzzo	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	7,2
Molise	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	4,9
Campania	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	8,3
Puglia	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	6,9
Basilicata	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	15,8
Calabria	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	11,4
Sicilia	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	4,0
Sardegna	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	4,0
Italia	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	5,9
Nord	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	4,3
Centro	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	9,1
Sud e Isole	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	6,7

Tabella 3.6.7c. Prescrizione di farmaci antimicrobici a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	0,98	95,2	1,7	0,8	91,5	1,3	3,19
Equivalenti	0,35	36,1	7,0	0,3	36,8	6,1	3,13
Ex originator	0,62	63,9	-1,0	0,5	63,2	-1,4	3,23
Coperti da brevetto	0,05	4,8	26,6	0,1	8,5	108,5	1,73
Farmaci antimicrobici	1,03	100,0	2,7	0,9	100,0	5,9	3,07

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.6.7b. Antiemicranici, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

Esposizione nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria, è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione ai farmaci per l'emicrania nella popolazione generale.

In linea con i dati di prevalenza relativi ai disturbi emicranici disponibili in letteratura si osservano nette differenze tra uomini e donne, che si riflettono di conseguenza anche sui livelli di consumo (Figura 3.6.7c). Nel dettaglio, già a partire dalla fascia di età 15-24 anni si inizia a registrare un progressivo aumento della prevalenza nelle donne che raggiunge circa il 20% tra i 45 e i 54 anni, per poi diminuire nelle fasce successive; anche i livelli di consumo seguono lo stesso andamento con un valore massimo di 4,8 DDD raggiunto nella stessa fascia di età della prevalenza. Un andamento simile, ma notevolmente meno marcato, si rileva negli uomini con valori di prevalenza (4,8%) e di consumo (0,7 DDD) più elevati sempre nella fascia 45-54 anni. Una maggior prevalenza di donne viene anche confermata dal rapporto maschi/femmine pari a 0,29, con differenze maggiori nelle aree del Nord (Tabella 3.6.7d).

In media ciascun utilizzatore ha ricevuto nell'arco di un anno circa 4,9 prescrizioni che salgono a 5,1 al Nord rispetto al Centro che presenta valori più vicini alla media nazionale. Le Regioni del Sud rilevano invece dati di prescrizioni inferiori rispetto alla media nazionale, nonostante la Sardegna sia la Regione rispetto all'intero territorio nazionale in cui si rilevano le maggiori prescrizioni, mentre la Calabria, seguita dalla Campania riporta valori inferiori (rispettivamente 4,1 e 4,4). Ciascun utilizzatore ha ricevuto, mediamente nel corso dell'anno, almeno una dose di farmaci per il trattamento dell'emicrania per circa 50 giorni. Anche per questo indicatore le Regioni del Nord risultano avere i maggiori livelli di intensità d'uso con 52 giorni per utilizzatore, con il livello massimo raggiunto in Veneto con 54 giorni, mentre al Sud si rileva l'intensità d'uso minore con circa 45 giorni per utilizzatore, con la Campania che registra il valore più basso (41 giorni) e la Sardegna il livello massimo (58 giorni).

Dal momento che questo indicatore potrebbe risentire di valori estremi dovuti ad esempio all'inclusione di soggetti che ricevono una prescrizione verso la fine dell'anno o di quelli che interrompono precocemente il trattamento, è stato anche considerato l'indicatore DDD mediana così da rilevare, ove presente, un'eventuale distorsione che potrebbe portare ad una sovrastima o sottostima dei giorni medi di terapia calcolati per ciascun utilizzatore. Dai risultati si osserva in effetti che la durata mediana di trattamento a livello nazionale scende da circa 49 a 24 giorni, tale differenza viene osservata in modo più o meno marcato anche nelle singole Regioni. Circa il 35% dei soggetti ha ricevuto nel 2020 una sola prescrizione di farmaci per l'emicrania, con le Regioni del Sud che registrano la proporzione maggiore (37,5%), mentre la Sardegna è l'unica Regione a registrare valori al di sotto del 30% (Tabella 3.6.7d).

Figura 3.6.7c. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di antiemcranici in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

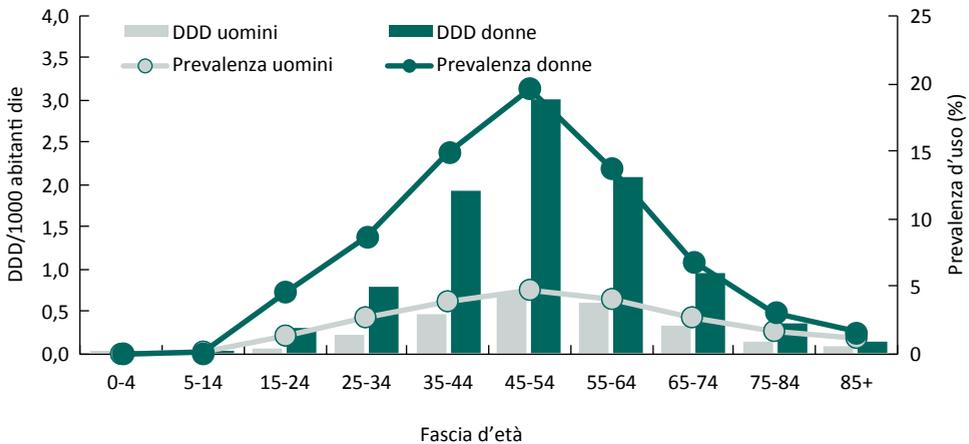


Tabella 3.6.7d. Esposizione e durata di terapia di antiemcranici per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	0,7	0,27	49	5,0	51,2	24,0	32,2
Valle d'Aosta	0,7	0,22	49	4,8	49,7	24,0	33,1
Lombardia	0,6	0,27	49	4,9	50,9	24,0	33,7
PA Bolzano	0,6	0,24	48	4,2	42,6	24,0	35,2
PA Trento	0,7	0,30	49	5,2	53,4	24,0	32,7
Veneto	0,7	0,26	49	5,3	54,4	27,0	31,5
Friuli VG	0,7	0,25	49	5,3	54,1	24,0	30,8
Liguria	0,6	0,29	51	4,7	47,3	24,0	35,2
Emilia R.	0,7	0,27	48	5,3	53,9	24,0	31,7
Toscana	0,5	0,28	50	4,8	45,8	24,0	35,3
Umbria	0,5	0,27	50	5,3	47,7	24,0	31,3
Marche	0,6	0,29	49	4,4	43,5	24,0	34,7
Lazio	0,6	0,30	50	4,8	48,6	24,0	35,3
Abruzzo	0,6	0,29	50	4,9	47,6	24,0	35,2
Molise	0,5	0,31	50	4,8	46,2	24,0	35,2
Campania	0,5	0,34	49	4,4	41,4	18,0	40,4
Puglia	0,7	0,35	50	4,5	45,2	18,0	39,7
Basilicata	0,5	0,33	50	4,6	42,3	18,0	39,3
Calabria	0,6	0,36	51	4,1	38,1	12,0	43,9
Sicilia	0,6	0,33	50	4,7	45,1	18,0	37,5
Sardegna	0,7	0,23	49	5,9	58,3	30,0	28,7
Italia	0,6	0,29	49	4,9	48,7	24,0	34,9
Nord	0,7	0,27	49	5,1	52,0	24,0	32,6
Centro	0,6	0,29	50	4,8	47,1	24,0	35,0
Sud e Isole	0,6	0,33	50	4,7	44,9	18,0	38,3

Key message

- I dati sul consumo dei farmaci, espressi come DDD per 1000 abitanti/die nel 2020 documentano un'**ampia variabilità regionale** rispetto alla media nazionale che non può essere spiegata da una differenza così marcata della frequenza della patologia.
- L'introduzione sul mercato degli **anticorpi monoclonali** pone la questione della **valutazione dell'appropriatezza** di questi principi attivi (erenumab, galcanezumab e fremanezumab) nella pratica clinica corrente, al fine di caratterizzare un profilo rischio-beneficio rispetto alle sperimentazioni farmacologiche.
- È auspicabile incrementare il numero di questa tipologia di studi nei diversi sottotipi clinici di pazienti con emicrania episodica e cronica. A tal riguardo sono necessari studi che caratterizzino, su base di popolazione, l'evoluzione delle forme cliniche episodiche a quelle croniche in modo da poter caratterizzare fattori, quali ad esempio l'uso cronico di analgesici e/o di anticorpi monoclonali, che consentano di definire un'appropriatezza dei trattamenti.

Bibliografia di riferimento

Allena M, Steiner TJ, Sances G et al. Impact of headache disorders in Italy and the public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain* 2015; 16:100.

Associazione Italiana per la lotta contro le Cefalee (AIC). La cefalea. Disponibile all'indirizzo <http://www.malditesta-aic.it/la-cefalea/>

Centro di Riferimento per la Medicina di Genere. Emicrania: una malattia di genere, impatto socio-economico in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Ottobre 2018. Disponibile all'indirizzo <https://www.iss.it/documents/20126/0/Emicrania-una-patologia-di+genere.pdf/d5c39e7f-bf71-1d3a-91ef-6d71efc87a6e?t=1576061517293>

Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW et al; International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia* 2019; 39(6):687-710.

Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW et al; International Headache Society Clinical Trials Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia* 2020; 40(10):1026-44.

GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the 24 2016. *Lancet* 2017; 390(10100):1211-59.

Matteo E, Favoni V, Pascazio A et al. Erenumab in 159 high frequency and chronic migraine patients: real-life results from the Bologna Headache Center. *Neurol Sci* 2020; 41(Suppl 2):483-4.

Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017; 16(1):76-87.

World Health Organisation. Headache disorders. 8 April 2016. Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>

3.6.8 Farmaci antidemenza

Inquadramento epidemiologico

Le demenze sono un complesso di malattie cronic-degenerative che comprende un insieme di condizioni, la cui storia naturale è caratterizzata dalla progressione più o meno rapida dei deficit cognitivi, dei disturbi del comportamento e del danno funzionale con perdita dell'autonomia e dell'autosufficienza con vario grado di disabilità e conseguente dipendenza dagli altri. La demenza interferisce con le attività sociali, lavorative e di relazione del malato e provoca un declino delle sue capacità. Esistono diverse forme di demenza, che si distinguono in base alla progressione della malattia. Le demenze possono essere di tipo reversibile e irreversibile. Le forme reversibili rappresentano una piccolissima percentuale; i deficit, in questo caso, sono secondari a malattie o disturbi a carico di altri organi o apparati. Trattando in modo adeguato e tempestivo queste cause anche il quadro di deterioramento regredisce, e la persona può tornare al suo livello di funzionalità precedente. La maggior parte delle demenze è di tipo irreversibile. Queste si distinguono in forme primarie e secondarie. Le forme primarie sono di tipo degenerativo e includono la demenza di Alzheimer, quella fronto-temporale e quella a corpi di Lewy. Fra le forme secondarie la più frequente è quella vascolare. Le demenze irreversibili, a livello sintomatologico, sia nella fase iniziale sia parzialmente in quella intermedia, sono abbastanza caratterizzate e distinguibili tra loro. Nella fase avanzata le differenze si riducono fino ad eliminarsi del tutto. Negli ultimi anni si è andata definendo una condizione definita *Mild Cognitive Impairment (MCI)* o *Prodromal Alzheimer's Disease* che rappresenta un fattore di rischio nell'insorgenza della demenza di Alzheimer ed è caratterizzata da un deficit cognitivo isolato o multiplo con una lievissima compromissione nello svolgimento delle attività di vita quotidiana. La prevalenza della demenza nei paesi industrializzati è circa dell'8% negli ultrasessantacinquenni e sale ad oltre il 20% dopo gli ottanta anni. Secondo alcune proiezioni, i casi di demenza potrebbero triplicarsi nei prossimi 30 anni nei Paesi occidentali. In Italia si stimano circa un milione e 100.000 persone affette da demenza e circa 900.000 con MCI. Le conseguenze sul piano economico e organizzativo sono facilmente immaginabili, tenendo conto che i soli costi annuali diretti per ciascun paziente vengono, in diversi studi europei, stimati in cifre variabili da 9.000 a 16.000 euro a seconda dello stadio di malattia. Stime di calcolo circa i costi socio-sanitari delle demenze in Italia ipotizzano cifre complessive pari a circa 10-12 miliardi di euro annui, e di questi 6 miliardi per la sola malattia di Alzheimer.

I farmaci comunemente utilizzati nel trattamento dei disturbi cognitivi nelle persone affette da demenza sono gli inibitori delle colinesterasi (donepezil, rivastigmina e galantamina) e la memantina. Il controllo farmacologico dei disturbi del comportamento richiede il ricorso ai farmaci antipsicotici, tipici ed atipici, per la stragrande maggioranza con un uso off-label.

Esistono numerosi trattamenti psico-educazionali, cognitivi e psicosociali nella demenza che possono essere molto utili soprattutto nelle fasi moderate e avanzate della patologia, a tal punto da costituire l'opzione di prima linea nel trattamento dei disturbi comportamentali. Negli ultimi anni è emersa l'opportunità di adottare un approccio integrato alla demenza, anche se ad oggi non vi sono ancora solide evidenze scientifiche. Questa modalità, detta "Gestione Integrata" (in inglese: *Disease Management, Case management, Chronic care model* o *Continuity of patient care*), è stata adottata con successo nella gestione di altre malattie croniche (malattie oncologiche, diabete). La Gestione Integrata consiste nella presa in

carico del paziente e della sua famiglia da parte di un clinico esperto e/o di un centro esperto. La presa in carico prevede l'inserimento del paziente in un percorso clinico-assistenziale dove, a seconda delle fasi della malattia, il clinico o il centro esperto definiscono, in accordo con gli interessati, l'intervento più appropriato.

Nella Gestione Integrata il paziente e i suoi cari rappresentano il centro di una rete di cui fanno parte i servizi specialistici ambulatoriali, i centri diurni, i servizi di assistenza domiciliare, le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA), le lungodegenze, l'ospedale. La Gestione Integrata è resa più agevole dall'uso di cartelle cliniche elettroniche, che permettono la condivisione delle informazioni sul paziente da parte di tutti gli operatori coinvolti.

Dati nazionali di spesa e di consumo

Nel 2020 i farmaci utilizzati nella demenza registrano una lieve riduzione dei consumi rispetto al 2019 (-3%) attestandosi comunque a 2,5 DDD/1000 abitanti die, con una variazione media annuale (CAGR) nel periodo 2014-2020 del +1,3% del consumo e del -11,6% della spesa, che si attesta nel 2020 a 0,44 euro pro capite. Nello stesso periodo il costo medio per giornata di terapia si è più che dimezzato passando da 1,19 a 0,49 euro, ciò è dovuto principalmente alla scadenza brevettuale di tutte le molecole appartenenti alla categoria (Figura 3.6.8a e Tabella 3.6.8a). Nel dettaglio tutti i farmaci registrano riduzioni di spesa, la rivastigmina è il principio attivo che rappresenta metà della spesa dell'intera categoria con 0,22 euro pro capite, con un costo medio per giornata di terapia più che doppio rispetto alla media della categoria, mentre la galantamina è la molecola che incide in misura minore sulla spesa con 0,01 euro pro capite, a causa di un consumo esiguo. La memantina è l'unico principio attivo che rispetto al 2019 registra aumenti sia in termini di spesa (+5,4%), che tuttavia è pari a 0,14 euro pro capite, che di consumo (+3%) arrivando fino a 1,1 DDD (Tabella 3.6.8a). A livello regionale non si rilevano particolari differenze annuali per quanto riguarda i consumi di questi farmaci rispetto alla media nazionale di 2,5 DDD; al Nord (anche se con 4,5 DDD la PA di Bolzano è la Regione con l'utilizzo più elevato) e al Sud si rilevano valori piuttosto comparabili rispettivamente di 2,3 e 2,2 DDD; le Regioni del Centro invece sono quelle in cui si registrano i maggiori consumi con 3,1 DDD (Tabella 3.6.8b). Rispetto al 2019, Sardegna (+1,2%), Puglia (+2,5%), Molise (2,6) e Lazio (+7,6) sono le Regioni con il più elevato incremento, al contrario Basilicata, Marche e Friuli Venezia Giulia sono quelle in cui si rilevano le maggiori contrazioni di consumo di oltre il 20%. Il Molise è l'unica Regione che presenta, rispetto alla media nazionale un maggiore ricorso a farmaci antidemenza e ad un costo più elevato; Lombardia e Calabria, pur presentando valori di consumo al di sotto della media nazionale, sono le Regioni con il costo per giornata di terapia più elevato in Italia (Figura 3.6.8b). Se si stratificano i dati di consumo per sottocategoria terapeutica un'elevata variabilità regionale si rileva per il consumo degli altri farmaci antidemenza (memantina), mentre per i farmaci anticolinesterasici vi sono minori differenze interregionali (Figura 3.6.8c). Come già accennato, negli ultimi anni si è assistito alla scadenza brevettuale di tutte le molecole utilizzate nella demenza. I farmaci a brevetto scaduto rappresentano, in dettaglio, non solo la quasi totalità della spesa pro capite (86,2%) con un costo medio per giornata di terapia di 0,47 euro, ma anche in termini di consumo (89,1%), di cui oltre i 2/3 riguardano i farmaci equivalenti che hanno un costo per giornata di terapia inferiore del 32% a quello degli ex originator (0,42 euro vs 0,62 euro) (Tabella 3.6.8c). Infine, i farmaci ancora coperti

da brevetto, pur avendo un costo per giornata di terapia superiore alla media del gruppo, hanno un minor impatto sulla spesa pro capite (0,06 euro) a causa di ridotti livelli di consumo, tra l'altro in diminuzione del 21,5% rispetto al 2019.

Figura 3.6.8a. Farmaci antidemenza, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

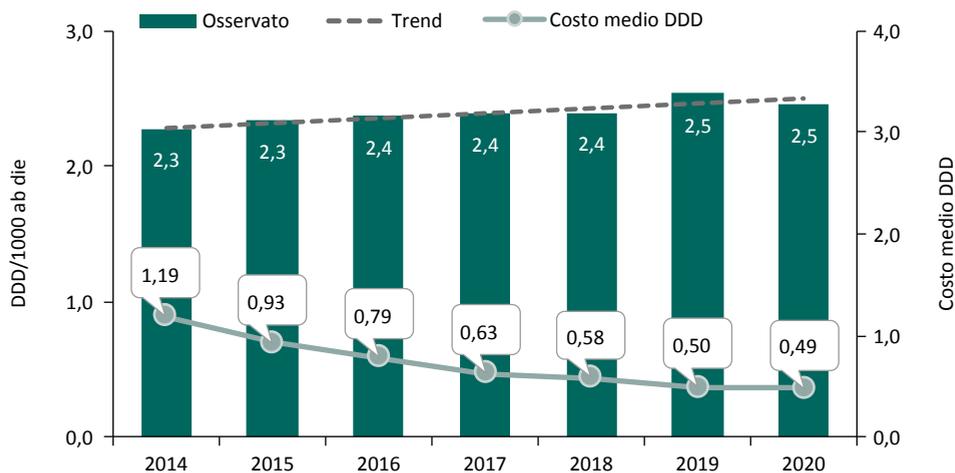


Tabella 3.6.8a. Farmaci antidemenza, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Anticolinesterasici	0,30	-9,0	-13,1	1,4	-7,0	-1,1	0,58	-2,4
Altri farmaci antidemenza	0,14	5,4	-11,4	1,1	3,0	5,3	0,37	2,1
Farmaci antidemenza	0,44	-4,7	-12,6	2,5	-3,0	1,3	0,49	-2,1
rivastigmina	0,22	-8,6	-14,9	0,5	-6,2	-3,4	1,11	-2,9
memantina	0,14	5,4	-11,4	1,1	3,0	5,3	0,37	2,1
donepezil	0,07	-9,0	-4,9	0,8	-7,1	1,4	0,22	-2,3
galantamina	0,01	-13,7	-12,5	0,0	-15,4	-12,8	1,01	1,8
indometacina/caffeina/proclorperazina	0,00	-1,0	1,2	0,0	-2,4	1,5	1,18	1,2

Tabella 3.6.8b. Farmaci antidemenza, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	2,2	2,2	2,1	2,1	2,0	2,2	2,1	-2,9
Valle d'Aosta	2,0	1,4	1,8	1,8	2,0	2,1	2,0	-2,8
Lombardia	2,0	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,2	-3,4
PA Bolzano	3,5	4,2	4,6	4,1	4,7	4,7	4,5	-5,3
PA Trento	1,3	1,2	1,2	1,1	1,2	1,2	1,1	-10,3
Veneto	2,4	2,5	2,6	2,6	2,8	2,9	2,6	-9,8
Friuli VG	2,0	1,5	1,6	2,2	2,1	2,1	1,7	-21,2
Liguria	3,6	3,5	3,3	3,8	3,2	3,8	4,0	5,2
Emilia R.	1,9	1,8	1,9	1,9	1,9	2,0	1,9	-3,0
Toscana	3,1	3,5	3,7	3,2	3,5	3,4	3,5	1,4
Umbria	3,3	3,4	3,7	3,7	4,0	4,2	4,3	0,4
Marche	2,5	2,2	1,5	1,6	2,4	3,7	2,8	-24,3
Lazio	2,4	2,3	2,4	2,7	2,6	2,6	2,8	7,6
Abruzzo	3,7	3,8	3,7	3,7	4,0	3,8	3,9	2,0
Molise	1,7	1,8	2,0	2,3	2,3	2,5	2,6	2,6
Campania	2,1	2,3	2,4	2,5	2,1	2,6	2,6	0,8
Puglia	2,1	2,2	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,5
Basilicata	1,7	1,8	1,8	2,3	2,1	2,4	1,8	-23,7
Calabria	2,2	2,1	2,2	1,9	2,1	2,1	1,9	-10,8
Sicilia	1,8	1,7	1,7	1,6	1,7	1,7	1,5	-12,0
Sardegna	2,3	2,1	2,2	2,1	1,5	2,2	2,2	1,2
Italia	2,3	2,3	2,4	2,4	2,4	2,5	2,5	-3,0
Nord	2,2	2,3	2,3	2,3	2,3	2,4	2,3	-4,7
Centro	2,7	2,8	2,8	2,8	3,0	3,1	3,1	-0,2
Sud e Isole	2,1	2,2	2,2	2,2	2,1	2,3	2,2	-2,6

Tabella 3.6.8c. Prescrizione di farmaci antidemenza a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	0,38	86,2	1,8	2,2	89,1	-0,1	0,47
Equivalenti	0,25	64,7	-0,4	1,6	72,8	-1,9	0,42
Ex originator	0,13	35,3	6,3	0,6	27,2	5,1	0,62
Coperti da brevetto	0,06	13,8	-31,9	0,3	10,9	-21,5	0,62
Farmaci antidemenza	0,44	100,0	-4,7	2,5	100,0	-3,0	0,49

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.6.8b. Farmaci antidemenza, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

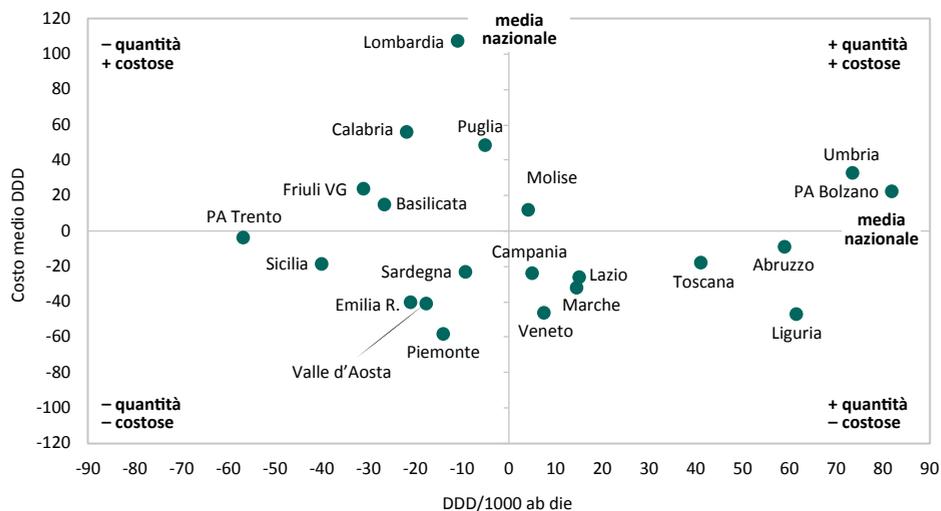
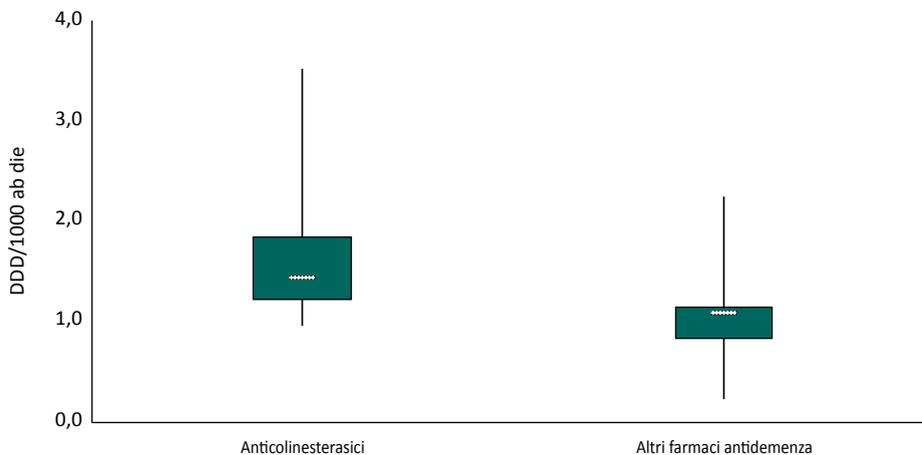


Figura 3.6.8c. Farmaci antidemenza, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria, è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione ai farmaci utilizzati nella demenza nella popolazione generale.

I dati di esposizione dei farmaci per la demenza sono linea con i dati di prevalenza della patologia che infatti tende a manifestarsi principalmente nella fascia di età degli ultra-settantacinquenni. Nel dettaglio, la prevalenza d'uso di questi farmaci passa dallo 0,4% nella fascia 65-74, fino a raggiungere il 2% nelle fasce più estreme (85+ anni). Vi sono differenze tra maschi e femmine che tendono ad essere maggiori sia in termini di prevalenza che di consumo soprattutto nelle età superiori ai 75 anni. In questa fascia d'età le donne hanno un consumo superiore del 35% e una prevalenza più elevata (2,3% vs 1,7%) rispetto agli uomini (Figura 3.6.8d).

I dati nazionali mostrano una prevalenza dello 0,3% con alcune differenze interregionali; nella PA di Trento, in Emilia Romagna e in Sicilia l'esposizione ai farmaci è minore, mentre Umbria, Abruzzo e Liguria riportano livelli superiori alla media nazionale (Tabella 3.6.d). Il rapporto M/F mostra lievi differenze tra Regioni con Valle d'Aosta, Marche e Sardegna che riportano i valori più bassi rispetto alla media nazionale (0,53 vs 0,60). Come atteso, l'età mediana degli utilizzatori è di 81 anni e, anche in questo caso, non vi sono differenze tra le singole Regioni. Per quanto riguarda invece le prescrizioni per utilizzatore (6,1 in media), al Nord vi sono valori più bassi (5,4 prescrizioni per utilizzatore), mentre il Centro e ancor più marcatamente il Sud e Isole rilevano rispettivamente 6,5 e 6,8 prescrizioni per utilizzatore, con l'Umbria che con 8,4 prescrizioni è la Regione in cui si rileva la maggior intensità d'uso. A livello nazionale ogni utilizzatore nel 2020 ha assunto almeno una dose di farmaco per circa 8,5 mesi di terapia, con le Regioni del Centro che invece registrano consumi minori fino a coprire poco più di 8 mesi di terapia. Metà degli utilizzatori rimane in trattamento per meno di 224 giorni, senza sostanziali differenze tra le diverse aree geografiche. Nel dettaglio delle singole Regioni si passa da un valore più basso di Molise (186 giorni) e di Emilia Romagna (196 giorni) a quelli massimi di Friuli Venezia Giulia (280 giorni) e PA di Bolzano (300 giorni). Infine, le Regioni in cui si registrano la più elevata proporzione di utilizzatori con una sola prescrizione sono Molise, Toscana ed Emilia Romagna (tra il 15 e il 16%) rispetto a Umbria e Campania in cui invece si registra la percentuale minore (8,9%). Per quanto riguarda il calcolo di quest'ultimo indicatore, bisogna tener conto che tendono comunque ad essere inclusi anche i soggetti che ricevono una prima prescrizione verso la fine dell'anno o soggetti che, a seguito all'insorgenza di effetti indesiderati, interrompono la terapia nel corso dell'anno (*outliers*).

Figura 3.6.8d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2020 di farmaci antide-
menza in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto

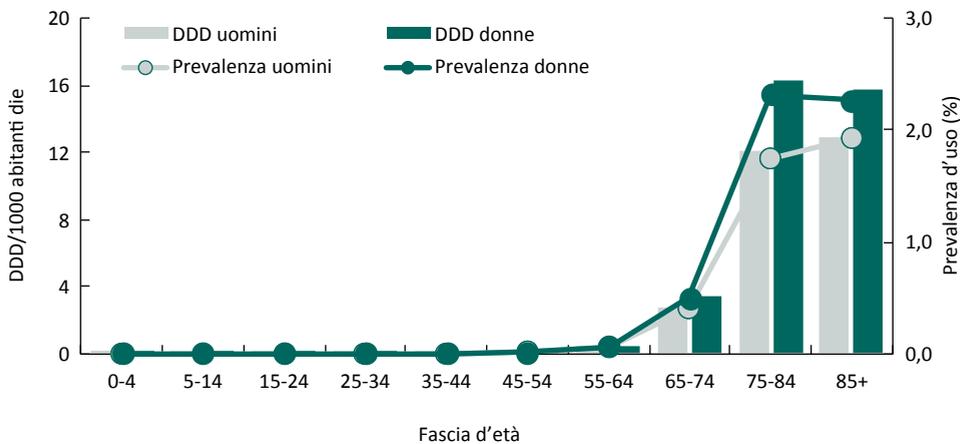


Tabella 3.6.8d. Esposizione e durata di terapia di farmaci antidemenza per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	0,3	0,61	80	5,6	248,1	224,0	11,4
Valle d'Aosta	0,3	0,53	80	4,9	238,3	223,0	14,9
Lombardia	0,3	0,57	81	5,2	268,3	224,0	12,9
PA Bolzano	0,3	0,53	83	5,0	312,9	300,0	12,8
PA Trento	0,1	0,66	80	4,8	249,0	224,0	14,3
Veneto	0,3	0,59	81	5,4	265,9	224,0	11,4
Friuli VG	0,3	0,58	81	5,5	284,8	280,0	10,1
Liguria	0,5	0,60	82	6,9	263,9	224,0	13,1
Emilia R.	0,2	0,61	81	4,5	213,2	196,0	16,0
Toscana	0,4	0,60	82	5,6	242,3	203,0	15,4
Umbria	0,6	0,55	82	8,4	271,7	252,0	8,9
Marche	0,4	0,53	81	5,7	236,4	224,0	11,7
Lazio	0,4	0,64	80	6,8	244,2	205,0	14,2
Abruzzo	0,5	0,59	81	6,4	272,1	242,0	11,1
Molise	0,4	0,61	81	5,9	235,9	186,0	15,5
Campania	0,3	0,62	79	8,0	243,8	242,0	8,9
Puglia	0,3	0,59	79	6,0	234,7	204,0	15,8
Basilicata	0,3	0,55	81	7,5	270,4	280,0	10,5
Calabria	0,3	0,62	80	6,6	250,6	224,0	12,7
Sicilia	0,2	0,61	79	5,3	273,9	252,0	12,1
Sardegna	0,3	0,53	81	7,3	253,6	224,0	12,1
Italia	0,3	0,60	81	6,1	253,5	224,0	12,6
Nord	0,3	0,59	81	5,4	259,9	224,0	12,7
Centro	0,4	0,60	81	6,5	245,6	223,0	13,7
Sud e Isole	0,3	0,60	80	6,8	251,5	224,0	11,9

Key message

- I centri per la diagnosi e il trattamento della demenza (CDCD) hanno limitato, nella maggior parte delle Regioni italiane, nel corso della pandemia da COVID-19, l'accesso dei pazienti. Inoltre i pazienti con demenza rappresentano una categoria fortemente colpita dal COVID-19 con un numero di contagiati e deceduti di rilevante entità. Questi due fenomeni hanno avuto un probabile effetto sulla **riduzione complessiva del consumo dei farmaci**.
- Sulla variabilità regionale nell'uso della memantina incide probabilmente l'applicazione a livello territoriale della Nota 85 in relazione alla possibilità di un **concomitante uso di inibitori delle colinesterasi e di memantina** nelle forme moderate di malattia che richiede maggiore approfondimento.
- Va segnalata la necessità di caratterizzare maggiormente l'uso degli **inibitori delle colinesterasi nelle forme molto precoci della malattia**, al confine tra il deficit cognitivo isolato (MCI) e la demenza iniziale, in quanto questo sottogruppo di pazienti, tra un uso

off label e indicato dei farmaci, rappresenta la categoria target dei nuovi farmaci antidegenza in corso di sperimentazione e autorizzazione.

Bibliografia di riferimento

Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E et al. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of dementia in Europe: estimates from the highest-quality studies adopting the DSM IV diagnostic criteria. *J Alzheimers Dis* 2018; 66(4):1471-81.

July J, Pranata R. Prevalence of dementia and its impact on mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int* 2021; 21(2):172-7.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline [NG97]. Published: 20 June 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng97

Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neuro* 1999; 56(3):303-8.

Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA et al; Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One* 2015; 10(11):e0142388.

Spalletta G, Porcari DE, Banaj N et al. Effects of COVID-19 infection control measures on appointment cancelation in an Italian outpatient memory clinic. *Front Psychiatry* 2020; 11:599844.

3.7 Apparato respiratorio

I farmaci dell'apparato respiratorio nel 2020 si confermano la settima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, pari a 1.305,6 milioni di euro e al 5,7% della spesa pubblica totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata pari a 21,89 euro, prevalentemente derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (17,13 euro pro capite), in aumento rispetto all'anno precedente (+1,6%). Il contributo dato dagli acquisti delle strutture sanitarie pubbliche risulta, al contrario, di minore entità (4,76 euro pro capite), seppure in crescita rispetto al 2019 (+21,8%; Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 44,0 DDD/1000 abitanti die, in riduzione dell'1,7% rispetto al 2019 (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia di età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, evidenzia come i bambini al di sotto dei 5 anni e i soggetti con età superiore ai 75 anni siano quelli a maggiore prevalenza d'uso. L'analisi dei consumi evidenzia un aumento delle DDD con il crescere dell'età e un valore massimo che si raggiunge nella fascia degli ultra-settantacinquenni (106,5 DDD/1000 abitanti die), verosimilmente attribuibile al trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Relativamente alle differenze di genere, si riscontra una maggiore prevalenza negli uomini fino ai 24 e dopo i 75 anni. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN varia con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il valore massimo di 52,2 euro pro capite nella fascia di età superiore ai 75 anni, con un diverso contributo da parte dei due generi (69,5 euro negli uomini e 40,6 euro nelle donne).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro capite è stata pari a 17,13 euro, in aumento in valori assoluti dell'1,3% rispetto al 2019. Tale andamento è determinato da una lieve riduzione dei consumi (-0,8%) e dei prezzi (-0,5%) e da un maggiore ricorso a specialità più costose (effetto mix: +2,6%) (Tabella 3.9). Si evidenzia anche un aumento del costo medio per giornata di terapia (+2,1%). Nell'ambito di questo canale erogativo i beta-adrenergici in associazione a corticosteroidi o altri farmaci, esclusi gli anticolinergici, rappresentano la categoria a maggior spesa e consumi, rispettivamente pari a 8,45 euro pro capite e 13,3 DDD/1000 abitanti die. L'associazione beclometasone/formoterolo rappresenta il farmaco a maggior incidenza di spesa (14,7%), seguito da vilanterolo/fluticasone furoato (13,8%) (Tabella 3.10). Questi principi attivi sono LABA+ICS (beta2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori) usati per il trattamento di asma e BPCO che rientrano nei primi 30 principi attivi per spesa, registrando rispettivamente valori di 150,3 e 141,1 milioni di euro (Tabella 3.11), e nella lista dei primi 30 principi attivi a maggior variazione di spesa farmaceutica convenzionata rispetto al 2019 (Tabella 3.13). Nella stessa lista rientrano l'umeclidinio, un broncodilatatore anticolinergico usato per la BPCO, con una variazione di spesa del +24,8%, determinata principalmente da un aumento dei consumi (+21,5%), l'associazione budesonide/formoterolo e il montelukast, indicati nel trattamento dell'asma, con un aumento di spesa rispettivamente del 7,6% e del 3,8% (Tabella 3.13).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, rispetto al 2019, è stato registrato un aumento della spesa (+21,4%), a fronte di una riduzione dei consumi (-17,2%), di prezzi pressoché costanti (-0,5%) e dello spostamento dell'acquisto di farmaci verso specialità più costose (effetto mix: +47,3%; Tabella 3.16). Il farmaco che maggior-

mente incide sulla spesa è rappresentato dall'associazione lumacaftor/ivacaftor, usato per la fibrosi cistica, che rappresenta il 29,2% della spesa, seguito da omalizumab, usato nell'asma allergico IgE mediato e da ivacaftor indicato in monoterapia nella fibrosi cistica (Tabella 3.17). L'ivacaftor, inoltre, sia come monoterapia che in associazione con lumacaftor, rientra nella lista dei primi 30 principi attivi per variazione della spesa, rispetto al 2019, dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, con un aumento rispettivamente del 40,0% e del 19,1% (Tabella 3.20).

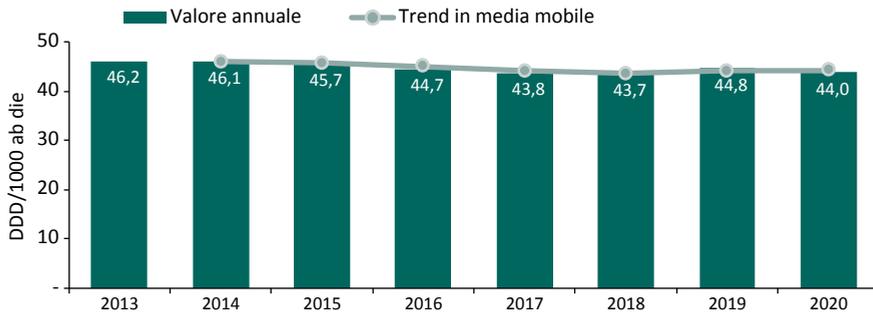
Per ulteriori approfondimenti sull'uso di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi, per principio attivo e per Regione, e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto. Tali analisi hanno avuto ad oggetto farmaci per asma e BPCO e i farmaci per la fibrosi cistica (Tabella 3.7.1 e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

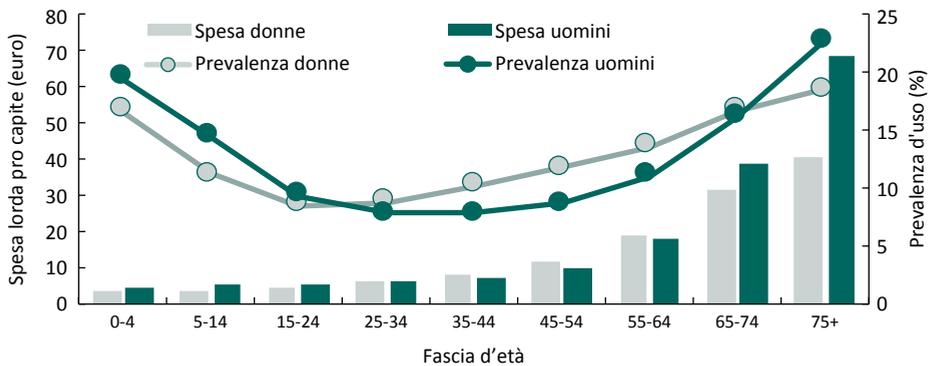
Sistema respiratorio

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	1.305,6	(5,7)
Δ % 2020-2019		5,4
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	16,8	28,8
DDD/1000 ab die (% sul totale)	44,0	(3,8)
Δ % 2020-2019		-1,7
Range regionale DDD/1000 ab die:	32,2	62,0

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	4,5	3,5	4,0	13,6	10,5	12,1
5-14	5,3	3,4	4,4	19,2	12,3	15,8
15-24	5,7	4,8	5,3	22,3	18,4	20,4
25-34	5,9	5,9	5,9	19,9	19,9	19,9
35-44	7,2	8,1	7,6	21,0	24,7	22,9
45-54	10,1	11,9	11,0	26,8	34,2	30,5
55-64	18,1	18,9	18,5	41,0	47,1	44,1
65-74	39,3	31,8	35,4	78,3	70,5	74,2
75+	69,5	40,6	52,2	134,5	87,6	106,5

3.7.1 Farmaci per asma e BPCO

Inquadramento epidemiologico

Le patologie croniche delle vie respiratorie, ed in particolare asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), costituiscono un problema rilevante per la sanità pubblica. Nel mondo, circa 328 milioni di persone sono affette da BPCO, condizione che si attesta al quarto posto per mortalità e che globalmente rappresenta il 6% di tutte le cause di morte.

Sebbene entrambe le patologie siano caratterizzate da un'ostruzione delle vie aeree dovuta ad infiammazione cronica (nel caso dell'asma anche ad iperattività bronchiale), esse presentano caratteristiche molto differenti. L'asma è caratterizzata dalla presenza di sintomi variabili come respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica e/o tosse, e dalla presenza della limitazione variabile al flusso espiratorio. Nell'asma l'ostruzione è causata principalmente dal broncospasmo e dall'infiammazione della parete bronchiale, ha un decorso variabile e tende ad essere totalmente reversibile, sia in modo spontaneo che in seguito alle terapie farmacologiche. Diversamente, nella BPCO l'ostruzione è persistente e presenta un andamento di tipo cronico con progressione variabile da individuo a individuo in termini di rapidità della sintomatologia ostruttiva. I principali determinanti o fattori di rischio implicati nell'insorgenza di BPCO sono il fumo di sigaretta, l'inquinamento atmosferico, l'esposizione occupazionale a polveri e agenti chimici, nonché le ripetute infezioni delle basse vie respiratorie in età pediatrica.

Le riacutizzazioni dell'asma e della BPCO sono elementi importanti nella storia clinica di entrambe le patologie. Le riacutizzazioni dell'asma riconoscono varie cause scatenanti, come patologie infettive (maggiormente virali), allergeni, esercizio fisico, inquinanti atmosferici, farmaci, alimenti, ecc. Gli episodi di riacutizzazione possono essere causa di morte, anche in soggetti che fino a quel momento non avevano manifestato sintomatologia grave. Le riacutizzazioni di BPCO riconoscono come principale fattore scatenante l'eziologia infettiva. Tali episodi sono una causa importante della progressione del danno funzionale della BPCO e, nei soggetti con ostruzione severa, sono spesso causa di insufficienza respiratoria.

Per entrambe le patologie ostruttive, la mancata aderenza terapeutica può avere un ruolo predisponente nell'insorgenza di riacutizzazione. La corretta diagnosi e un appropriato trattamento sono alla base di un miglior decorso clinico della patologia e si associano ad un miglioramento della qualità della vita del paziente.

Oltre alle necessarie modifiche nello stile di vita (cessazione dell'abitudine al fumo e aumento dell'attività fisica), sono disponibili numerose terapie farmacologiche per il trattamento di queste patologie. Queste comprendono farmaci somministrati per via inalatoria, tra cui i beta2-agonisti a breve (SABA) e lunga (LABA) durata d'azione, i corticosteroidi inalatori (ICS), gli anticolinergici a breve (SAMA) e lunga durata d'azione (LAMA), nonché i farmaci per via orale, quali teofillina e, per l'asma, gli antileucotrienici (l'utilizzo nella BPCO è *off-label*). Nella terapia dell'asma grave, recentemente si sono aggiunti diversi anticorpi monoclonali come omalizumab, diretto contro le IgE, benralizumab e mepolizumab, indicati come terapia aggiuntiva nel trattamento dell'asma grave di tipo eosinofilo, e dupilumab che, oltre ad essere autorizzato nella dermatite atopica, è approvato anche nell'asma grave caratterizzata da infiammazione di tipo 2, con aumento degli eosinofili e/o della frazione di ossido nitrico esalato in pazienti non adeguatamente controllati.

I due documenti maggiormente accreditati a livello internazionale per la gestione del pa-

ziente con asma e BPCO sono, rispettivamente, le GINA (*Global Initiative for Asthma*) e le GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*).

Nel caso della BPCO, un trattamento farmacologico appropriato può ridurne i sintomi e le riacutizzazioni, migliorare la resistenza allo sforzo e lo stato di salute complessivo del paziente. I broncodilatatori costituiscono il cardine della terapia della BPCO, mentre l'utilizzo degli ICS da soli è da considerarsi inappropriato. È bene tuttavia ricordare che la diagnosi di BPCO è legata all'esecuzione della spirometria con test di broncodilatazione e che la stadiazione di gravità spirometrica viene riportata nelle GOLD. Dal 2019 le GOLD propongono sostanziali cambiamenti nella terapia della fase stabile della BPCO, proponendo un trattamento che varia in base agli stadi di gravità (A, B, C e D) e una terapia nel follow-up indipendente dagli stadi di gravità.

È bene precisare che le indicazioni delle GOLD non sono sempre in linea con le indicazioni riportate nella scheda tecnica dei farmaci, con possibili problematiche di inappropriata secondo la normativa vigente. Inoltre, la prescrizione dei LABA+LAMA e della triplice ICS+LABA+LAMA nello stesso device è ad oggi subordinata al piano terapeutico di pertinenza specialistica.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi sette anni si è assistito ad un decremento del consumo di farmaci per asma e BPCO, del 4,6% nel 2020 rispetto al 2014 e con una variazione media annua del -0,8%. Nel 2020 il consumo è stato di 33,1 DDD, in calo del 3,8% rispetto al 2019. La spesa ha raggiunto i 18,18 euro pro capite con una variazione del +3,0% rispetto al 2019 e una variazione media annua nel periodo 2014-2020 del +1,5%. Una giornata di terapia con questi farmaci ha un costo di 1,50 euro, in aumento del 6,8% rispetto all'anno precedente (Figura e Tabella 3.7.1a).

L'associazione tra beta2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi inalatori (LABA+ICS) si conferma la categoria a maggior prescrizione anche nel 2020, con valori di consumo pari a 9,5 DDD/1000 abitanti die e di spesa pro capite pari a 6,04 euro, in crescita rispettivamente del 2,5% e 3,9% rispetto al 2019, seguiti dagli anticolinergici/antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA), con 5,9 DDD, e dagli ULTRA-LABA+ICS (3,8 DDD e +9,4% rispetto al 2019). Si conferma, rispetto al 2019, il trend in forte crescita nei consumi sia per gli anticorpi monoclonali (+26,3%), utilizzati nell'asma grave non controllata con altre terapie, sia per la triplice associazione LAMA+LABA+ICS (>100%) che hanno registrato anche un forte aumento della spesa (>100%). In leggera flessione sono invece i consumi dei LABA+LAMA (-1,4%). Le prime tre sostanze a maggior prescrizione si confermano beclometasone+formoterolo, fluticasone+vilanterolo e salmeterolo+fluticasone, con incrementi del 9,5% e 9,4%, per le prime due associazioni; mentre nel caso di salmeterolo+fluticasone si registra un calo del 4,5% rispetto al 2019.

La Campania è la Regione con il più elevato consumo (43,0 DDD) e il Molise quella con il più basso (25,2 DDD). Rispetto al 2019, si registra un calo dei consumi in tutte le Regioni, fatta eccezione per il Friuli Venezia Giulia (+2,0%). In Puglia e Basilicata si utilizzano più dosi e a un prezzo maggiore della media nazionale (Tabella 3.7.1b).

I farmaci a brevetto scaduto rappresentano il 29% delle dosi utilizzate, in calo rispetto al 2019 (-14,9%), al contrario i consumi dei farmaci coperti da brevetto registrano un incre-

mento (+1,6%); il ricorso ai farmaci equivalenti rimane ancora molto limitato (14,6%; Tabella 3.7.1c).

I corticosteroidi inalatori (ICS) sono la categoria che presenta la maggiore variabilità regionale in termini di consumo, sia per range (3,5-9,1 DDD/1000 abitanti die) che per valore mediano (4,7 DDD) (Figura 3.7.1c).

Figura 3.7.1a. Farmaci per asma e BPCO, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

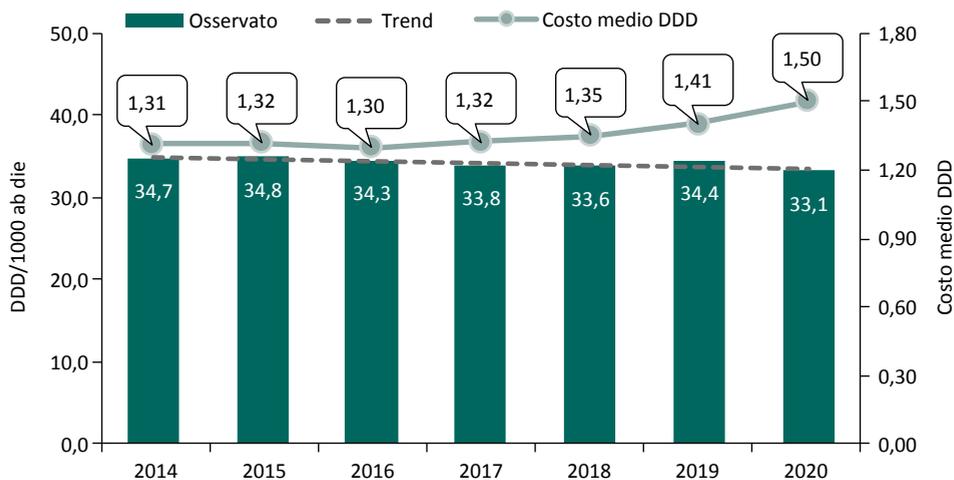


Tabella 3.7.1a. Farmaci per asma e BPCO, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
LABA+ICS	6,04	2,5	-4,4	9,53	3,9	-1,6	1,73	-1,6
LAMA	3,30	2,4	-0,2	5,88	0,5	0,8	1,53	1,6
Ultra-LABA+ICS	2,39	9,8	-	3,78	9,4	-	1,72	0,1
Anticorpi monoclonali	1,93	25,0	32,8	0,19	26,3	35,6	28,29	-1,3
ICS	1,40	-27,1	-10,0	3,96	-26,9	-9,5	0,97	-0,5
LABA+LAMA	0,91	-1,0	445,5	1,20	-1,4	239,7	2,09	0,1
LAMA+LABA+ICS	0,76	>100	-	0,73	>100	-	2,84	2,7
Antileucotrieni (LTRA)	0,49	3,8	-1,4	2,17	5,7	0,2	0,62	-2,1
LABA	0,23	-10,2	-11,6	0,65	-10,3	-11,6	0,98	-0,1
Ultra-LABA	0,19	-9,3	-13,0	0,48	-9,8	-13,3	1,06	0,3
SABA	0,18	-19,2	-7,5	2,59	-11,8	-5,0	0,19	-8,7
SABA+SAMA	0,13	-30,5	-7,8	0,55	-30,1	-7,5	0,63	-0,8
SABA+ICS	0,11	-11,0	-7,7	0,26	-11,8	-7,5	1,20	0,6
Broncodilatatori teofillinici	0,06	-11,2	-9,7	0,44	-11,2	-12,0	0,34	-0,3
SAMA	0,05	-27,3	-11,0	0,63	-31,0	-3,7	0,24	5,0
Inibitori PDE-4	0,01	-11,9	-13,8	0,01	-11,7	-12,8	1,50	-0,5
Cromoni	0,00	43,6	-28,0	0,02	45,3	-26,5	0,63	-1,5
Farmaci per asma e BPCO	18,18	3,0	1,5	33,06	-3,8	-0,8	1,50	6,8
beclometasone/formoterolo	2,55	6,4	6,2	4,06	9,5	6,7	1,72	-3,1
fluticasone furoato/vilanterolo	2,39	9,8	-	3,78	9,4	-	1,72	0,1
salmeterolo/fluticasone	1,76	-5,5	-15,3	2,83	-4,5	-11,5	1,70	-1,3
budesonide/formoterolo	1,46	7,5	3,6	2,12	7,5	5,9	1,88	-0,3
tiotropio	1,33	-3,2	-10,0	2,46	-5,1	-8,3	1,48	1,7
omalizumab	0,90	8,5	16,9	0,10	8,2	21,3	25,75	0,0
umeclidinio	0,80	24,3	-	1,38	20,8	-	1,59	2,6
aclidinio	0,67	-1,5	11,0	1,15	-2,1	10,3	1,59	0,3
mepolizumab	0,64	15,0	-	0,05	20,8	-	33,10	-5,1
beclometasone	0,53	-27,6	-15,3	1,55	-28,3	-14,0	0,93	0,8

Tabella 3.7.1b. Farmaci per asma e BPCO, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	31,5	31,2	30,6	29,9	29,8	30,3	29,7	-1,8
Valle d'Aosta	39,8	38,3	35,1	34,3	34,5	33,9	32,9	-3,0
Lombardia	31,1	31,4	31,5	31,1	31,9	31,7	30,8	-2,9
PA Bolzano	26,6	27,1	27,0	26,3	26,7	26,0	25,4	-2,3
PA Trento	31,7	31,6	31,3	30,8	31,3	30,9	30,5	-1,4
Veneto	29,3	29,2	29,2	29,0	28,9	29,3	28,4	-3,1
Friuli VG	30,3	30,6	30,7	30,9	30,5	31,1	31,8	2,0
Liguria	33,3	33,8	33,3	33,3	33,5	34,2	33,3	-2,5
Emilia R.	33,5	33,8	33,9	33,2	33,2	33,6	30,7	-8,7
Toscana	34,5	35,4	35,0	34,7	34,4	34,6	33,9	-1,9
Umbria	31,9	31,7	31,7	31,4	32,0	32,5	31,7	-2,6
Marche	31,3	30,7	31,0	30,4	29,8	30,5	29,2	-4,2
Lazio	39,4	39,5	38,3	38,0	38,2	39,6	36,7	-7,4
Abruzzo	29,7	29,6	29,8	29,5	29,9	31,0	29,9	-3,7
Molise	28,1	27,3	26,1	25,4	24,7	25,7	25,2	-1,8
Campania	43,8	44,1	43,7	42,6	43,7	45,0	43,0	-4,3
Puglia	40,8	41,1	40,3	38,1	34,8	36,3	35,3	-3,0
Basilicata	38,7	37,9	37,2	36,8	35,1	36,6	35,6	-2,7
Calabria	34,5	34,4	34,1	33,4	32,7	34,4	32,8	-4,4
Sicilia	34,8	34,5	33,5	33,0	32,2	34,3	33,3	-3,0
Sardegna	40,3	40,2	37,5	37,0	36,1	36,2	35,8	-1,1
Italia	34,7	34,8	34,3	33,8	33,6	34,4	33,1	-3,8
Nord	31,3	31,5	31,3	30,9	31,2	31,4	30,3	-3,5
Centro	36,2	36,4	35,8	35,4	35,4	36,3	34,5	-5,0
Sud e Isole	38,5	38,5	37,7	36,7	36,0	37,5	36,2	-3,4

Tabella 3.7.1c. Prescrizione di farmaci per asma e BPCO a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	2,51	13,8	-17,2	9,6	29,0	-14,9	0,7
Equivalenti	0,26	10,6	-1,5	1,4	14,6	-1,6	0,5
Ex originator	2,24	89,4	-18,7	8,2	85,4	-16,8	0,7
Coperti da brevetto	15,67	86,2	7,2	23,5	71,0	1,6	1,8
Farmaci per asma e BPCO	18,18	100,0	3,0	33,1	100,0	-3,8	1,5

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.7.1b. Farmaci per asma e BPCO, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

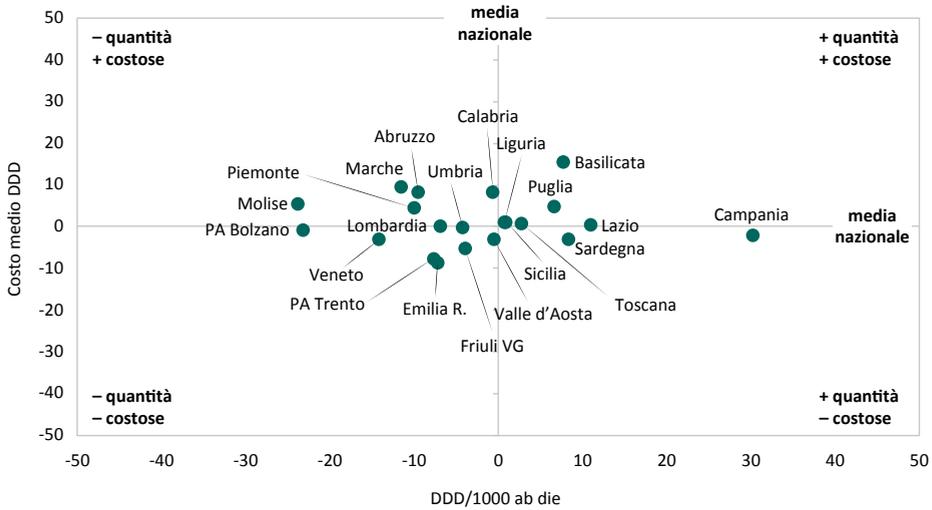
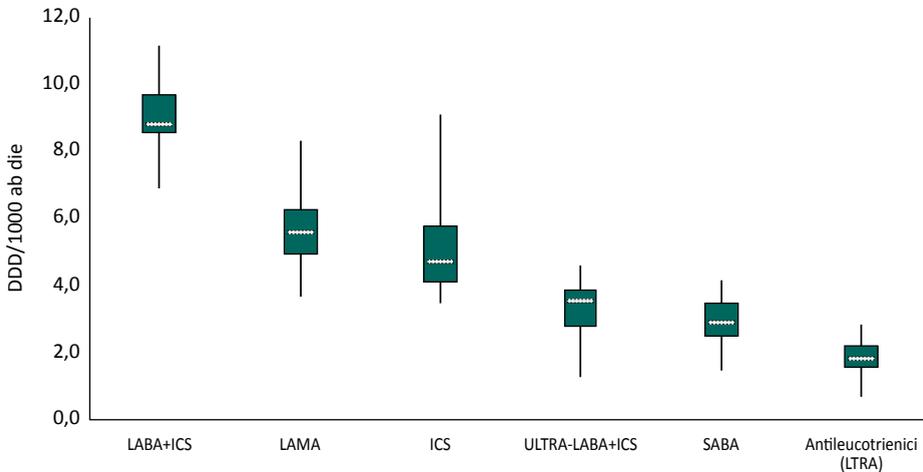


Figura 3.7.1c. Farmaci per asma e BPCO, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione e aderenza nella popolazione

La prevalenza d'uso dei farmaci per asma e BPCO è stata nel 2020, a livello nazionale, pari al 9,2%. La prevalenza, analogamente ai consumi, presenta livelli più elevati nelle fasce di età estreme; in particolare nella popolazione pediatrica 0-4 anni, in cui si evidenzia una percentuale del 22,3% e del 19,1%, rispettivamente negli uomini e nelle donne, e nella fascia di età uguale o superiore agli 85 anni con una percentuale del 20,5% e del 14,2%, rispettivamente negli uomini e nelle donne (Figura 3.7.1d). Occorre sottolineare che per l'asma in molti casi la diagnosi viene fatta in età pediatrica, non di rado dal pediatra di libera scelta (PLS), mentre per la BPCO classicamente si considera un'età maggiore o uguale a 45 anni.

Confrontando le varie aree geografiche, si osservano livelli più elevati al Sud (10,8%), rispetto al Centro (9,6%) e Nord Italia (7,9%). L'età mediana degli utilizzatori è pari a 54 anni e per ogni utilizzatore sono state dispensate in media 123 DDD, a fronte di 3,3 prescrizioni. La metà degli utilizzatori, senza differenze tra le aree geografiche, ha ricevuto una sola prescrizione nell'anno (Tabella 3.7.1d).

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi approfondita per stimare l'aderenza e la persistenza con farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie focalizzando l'attenzione sui nuovi utilizzatori, di almeno 45 anni, considerando un follow-up di un anno, la coorte è stata quindi selezionata a partire dall'esposizione.

La popolazione in studio comprende un totale di 165.802 nuovi utilizzatori di farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie. L'età mediana è di 68 anni (range interquartile IQR: 58-78), con una proporzione di donne maggiore rispetto agli uomini (56,7% vs 43,3%).

La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento è stata rispettivamente del 23,2% e del 44,0%, registrando, rispetto al 2019, un aumento dei soggetti con alta aderenza (+16,5%) e una riduzione dei soggetti con bassa aderenza (-11,8%). Le percentuali di alta aderenza aumentano lievemente per fascia d'età, subendo una leggera flessione per la fascia più anziana della popolazione. In generale, gli uomini hanno una percentuale superiore di soggetti con alta aderenza rispetto alle donne (24,7% vs 22,0%). La percentuale dei soggetti con alta aderenza al trattamento è risultata superiore al Nord (24,2%) e al Centro (23,4%) rispetto al Sud e Isole (19,9%) (Tabella 3.7.1e).

Prendendo in considerazione la persistenza al trattamento con farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie, a 12 mesi i soggetti persistenti variano dal 6,5% al 10,8% a partire dalla fascia di età dei 45-54 anni fino ad arrivare ai soggetti con almeno 85 anni, con il valore massimo riscontrato per quelli con età tra i 75 e gli 84 anni (12,3%). Gli uomini mostrano percentuali di persistenza più elevate delle donne (12,6% vs 8,2%) (Tabella 3.7.1f).

Se si prende in considerazione il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento, si raggiunge una probabilità di interrompere il trattamento pari al 50% a 60 giorni nel 2019 e a circa 65 giorni nel 2020 (Figura 3.7.1e).

Figura 3.7.1d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2020 di farmaci per asma e BPCO in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto (anno 2020)

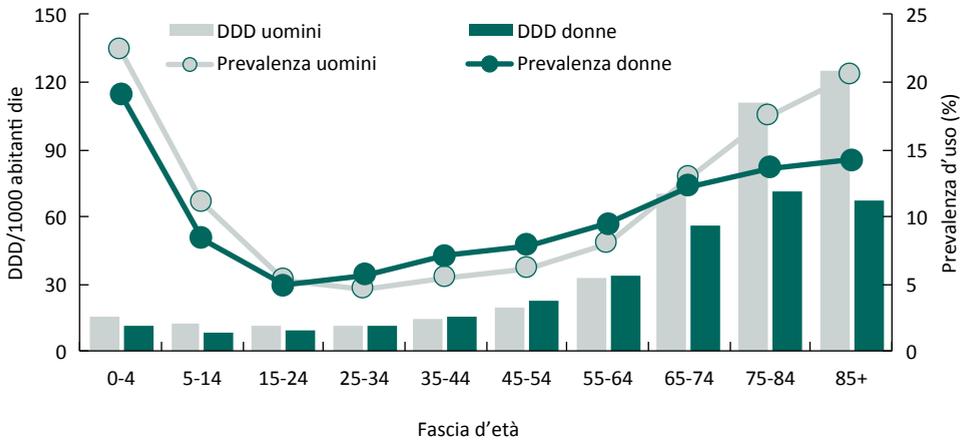


Tabella 3.7.1d. Esposizione e durata di terapia di farmaci per asma e BPCO per Regione in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	6,7	1,00	58	3,7	153,7	60	43,8
Valle d'Aosta	8,5	0,98	52	2,9	128,2	42	52,5
Lombardia	8,2	0,99	51	2,9	131,5	50	51,5
PA Bolzano	6,6	1,08	48	2,7	120,8	32	55,6
PA Trento	9,5	1,04	46	2,7	108,6	30	55,0
Veneto	7,5	1,04	50	3,0	129,1	40	50,4
Friuli VG	7,6	1,02	56	3,3	142,1	50	49,9
Liguria	9,2	0,99	57	3,5	138,4	54	46,2
Emilia R.	8,6	0,99	50	2,9	110,7	30	52,7
Toscana	8,0	0,98	58	3,8	150,0	60	44,6
Umbria	8,8	1,00	58	3,9	126,7	30	49,7
Marche	7,1	1,06	57	3,5	134,7	50	47,8
Lazio	11,3	0,91	54	3,1	113,6	30	53,2
Abruzzo	9,3	0,99	53	3,3	115,4	30	53,4
Molise	8,2	1,01	59	3,3	112,0	30	53,0
Campania	13,6	0,93	51	3,2	104,1	30	51,8
Puglia	9,1	1,05	58	3,5	127,5	50	49,5
Basilicata	9,5	0,99	59	4,0	133,7	43	48,2
Calabria	9,7	0,99	59	3,4	114,1	31	51,7
Sicilia	9,9	0,99	57	3,4	114,8	35	50,2
Sardegna	10,5	0,90	54	3,5	124,7	35	50,3
Italia	9,2	0,98	54	3,3	123,1	39	50,5
Nord	7,9	1,01	52	3,1	130,5	50	50,3
Centro	9,6	0,95	55	3,4	126,0	39	50,2
Sud e Isole	10,8	0,97	55	3,4	114,2	32	50,9

Tabella 3.7.1e. Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci per asma e BPCO nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione percentuale rispetto all'anno precedente

	Totale N=165.802		Nord‡ N=50.128		Centro N=39.006		Sud N=76.668	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
Bassa aderenza*†								
45-54 anni	49,7	-9,7	45,5	-12,0	49,7	-9,2	52,4	-8,6
55-64 anni	44,7	-13,8	40,7	-18,0	44,3	-15,1	47,2	-10,8
65-74 anni	42,8	-12,3	39,4	-14,9	40,9	-14,5	45,7	-9,8
75-84 anni	41,1	-11,0	38,2	-14,1	39,9	-10,5	43,8	-9,0
≥ 85 anni	43,2	-11,6	41,2	-15,2	41,2	-11,5	45,9	-9,1
Donne	45,4	-12,6	42,1	-15,8	43,7	-13,5	48,5	-10,0
Uomini	42,2	-10,5	38,7	-13,3	41,8	-10,9	44,7	-8,7
Totale	44,0	-11,8	40,6	-14,9	42,9	-12,6	46,8	-9,5
Alta aderenza*†								
45-54 anni	18,0	14,2	19,1	10,1	18,9	16,2	16,9	16,4
55-64 anni	22,1	18,3	25,1	23,0	22,5	19,0	20,0	14,8
65-74 anni	24,2	16,0	26,9	18,5	25,7	16,7	21,9	13,7
75-84 anni	25,9	16,2	28,2	15,9	27,6	20,3	23,4	13,6
≥ 85 anni	25,3	18,3	27,5	21,3	26,4	11,2	23,1	20,9
Donne	22,0	18,7	24,2	21,8	23,4	17,3	19,9	17,4
Uomini	24,7	13,8	27,3	13,3	25,8	17,3	22,5	11,9
Totale	23,2	16,5	25,6	17,9	24,4	17,5	21,0	14,9

*L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) $< 40\%$ del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica $\geq 80\%$ del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2019-31/12/2019, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2019

† Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata. Tempo mediano (IQR) di follow-up:199 (84-325)

‡ Esclusa Emilia Romagna

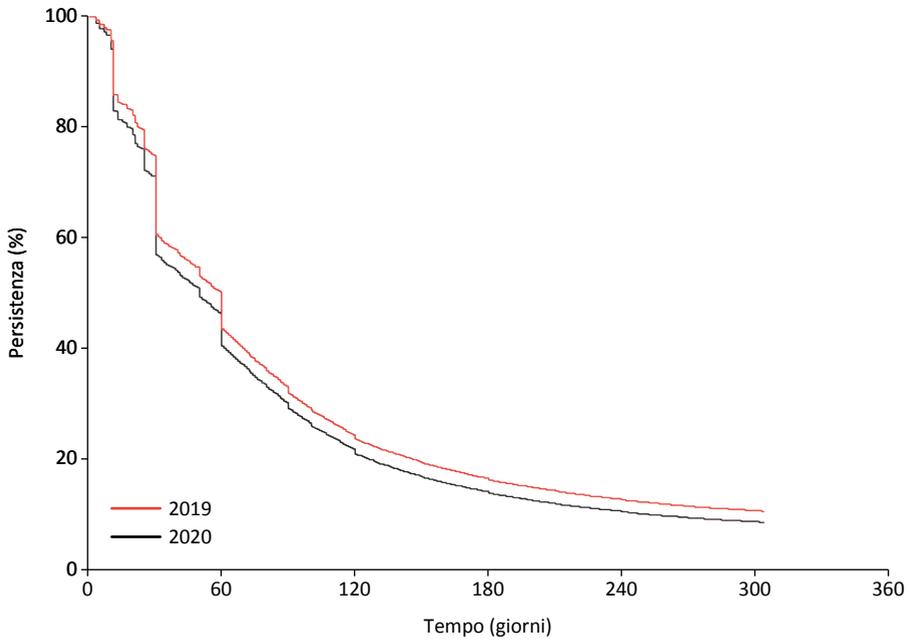
Tabella 3.7.1f. Persistenza a un anno al trattamento con farmaci asma e BPCO nella popolazione di età ≥45 anni nel 2020 e variazione percentuale rispetto all'anno precedente

Persistenza a 12 mesi	Totale N=165.802		Nord‡ N=50.128		Centro N=39.006		Sud N=76.668	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	6,5	24,5	8,0	22,7	6,2	12,9	5,6	33,7
55-64 anni	9,2	34,1	11,3	29,9	9,1	47,4	8,0	30,9
65-74 anni	11,0	23,2	13,3	21,6	11,8	32,0	9,2	19,4
75-84 anni	12,3	21,1	14,3	20,0	12,6	28,3	10,7	17,1
≥85 anni	10,8	13,7	11,3	15,4	10,7	6,2	10,5	17,3
Donne	8,2	26,8	9,8	24,5	8,6	27,2	7,0	28,5
Uomini	12,6	20,2	14,9	19,5	12,8	27,7	10,9	16,5
Totale	10,1	23,6	12,0	22,2	10,3	28,1	8,7	22,0

Nota: la persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici)

‡ Esclusa Emilia Romagna

Figura 3.7.1e. Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento asma e BPCO nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per anno (2019-2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)



Nota: Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici). Per questo motivo, non possono osservarsi interruzioni negli ultimi 60 giorni dalla fine del follow-up (365 giorni)

Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale

I dati relativi ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da una rete di MMG, distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale, che fa confluire verso Health Search-IQVIA Health LPD le informazioni relative a: diagnosi di patologia, informazioni demografiche, prescrizione farmaceutica, ecc.

Per il Rapporto OsMed 2020 è stata analizzata l'incidenza e la prevalenza di asma o BPCO, e relative variazioni rispetto al 2019, la percentuale di richiesta di spirometria e vaccinazione antinfluenzale nei soggetti affetti da asma e BPCO, nonché la distribuzione di tali pazienti in funzione dell'abitudine al fumo e BMI. Infine, è stata analizzata la prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento di tali condizioni e la proporzione di pazienti aderenti a tali trattamenti. L'incidenza di asma nella popolazione in carico agli 800 MMG del network HS è stata nel 2020 pari al 2,8%, mentre quella di BPCO si è attestata all'1,3%. È emersa una contrazione nella diagnosi di entrambe le malattie nel 2020 rispetto al 2019, con una variazione negativa superiore al 60% (Tabella 3.7.1g). Tale andamento è probabilmente attribuibile, o almeno in parte, all'impatto della pandemia da COVID-19, nonché alle relative misure legate al lockdown. Le maggiori riduzioni nelle stime di incidenza si osservano, sia per l'asma che per la BPCO, per le Regioni del Centro Italia, e per la fascia d'età 66-74 anni nel caso dell'asma e nella fascia 46-65 anni per la BPCO. La prevalenza di asma è risultata pari all'8,6%, in lieve aumento (+2,3%) rispetto al 2019, mentre quella di BPCO si attesta al 2,9%, con una contrazione del 3,5% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.7.1h).

Analizzando la distribuzione geografica, sia per l'asma che per la BPCO, è possibile notare un valore di prevalenza superiore nelle Regioni del Sud e Isole (11,0% per asma e 3,6% per BPCO) rispetto al Centro (7,3% per asma e 3,1% per BPCO) e al Nord (7,3% per asma e 2,2% per BPCO).

L'asma è risultata più frequente nelle donne (9,4% vs 7,9%), mentre la BPCO mostra una prevalenza più elevata negli uomini (3,4% vs 2,4%). Inoltre, se per la patologia asmatica sembrano non riscontrarsi differenze marcate nella prevalenza in funzione dell'età, per la BPCO questa passa dallo 0,2% dei soggetti più giovani fino al 11,8% degli ultra-ottantacinquenni. Ciò è attribuibile al fatto che l'asma in molti casi viene diagnosticata in età pediatrica, non di rado dal PLS, mentre la BPCO classicamente insorge in un'età più avanzata.

La percentuale di spirometria richiesta da parte dei MMG per asma e BPCO nell'anno, risulta rispettivamente del 3,9% e 9,6%, con una percentuale più elevata tra i pazienti in trattamento farmacologico rispetto a quelli privi di terapia farmacologica. La vaccinazione antinfluenzale è stata effettuata nel 18,2% dei soggetti con asma e nel 38,8% dei soggetti affetti da BPCO e, anche in questo caso, con percentuali maggiori per il gruppo di pazienti in trattamento farmacologico (Tabella 3.7.1i).

Analizzando la distribuzione dei pazienti in funzione dell'abitudine al fumo e BMI (ultima rilevazione nell'anno 2020) (Tabella 3.7.1j) si nota come il 29,8% dei soggetti con asma e il 40,6% di quelli con BPCO siano fumatori correnti o ex fumatori, con percentuali meno elevate tra i pazienti in trattamento farmacologico rispetto ai pazienti privi di almeno una terapia nell'anno. Diversamente, il 66,7% dei pazienti con asma e 70,1% con BPCO risultano in sovrappeso o obesi. Tuttavia, questi dati potrebbero risentire della quota di dati mancanti per le diverse variabili analizzate.

La prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento dell'asma e BPCO è stata rispettivamente del 32,6% e del 51,1%, con valori più elevati al Nord e nelle donne per entrambe le condizio-

ni. La prevalenza d'uso aumenta con il crescere dell'età, con una flessione nei pazienti di età maggiore o uguale ad 85 anni (Tabella 3.7.1k). I farmaci maggiormente utilizzati nei pazienti con diagnosi di asma sono risultati i LABA in combinazione con gli ICS (LABA+ICS: 15,9%), seguiti dagli ICS (da soli) (8,6%), dai SABA (da soli) (7,7%) e dagli ULTRA-LABA+ICS (4,8%). Inoltre, il 3,5% dei pazienti con asma presenta almeno una prescrizione di antileucotrieni. Diversamente, la prevalenza d'uso più elevata per i pazienti affetti da BPCO si osserva per i LAMA (da soli) (22,3%), seguiti dai LABA in combinazione con gli ICS (LABA+ICS: 17,6%), dagli ICS (da soli) (11,1%) e ULTRA-LABA+ICS (9,1%) (Tabella 3.7.1l). È importante comunque sottolineare che tale analisi non tiene conto delle terapie di combinazione estemporanee (ad esempio un LABA ed un LAMA assunti tramite due diversi erogatori).

La percentuale di pazienti con asma aderenti alla terapia farmacologica risulta pari al 22,9% (12,6% nel 2019), valore che raggiunge il 48,3% per i pazienti affetti da BPCO (29,5% nel 2019) (Tabella 3.7.1m). Analizzando tale parametro in base alla presenza di uno o più fattori di rischio, si nota come la quota di pazienti affetti da asma e aderenti al trattamento cresca all'aumentare dei fattori di rischio, mentre tale distribuzione resta pressoché invariata nei soggetti affetti da BPCO. Per quanto concerne la percentuale di pazienti aderenti in funzione dell'area geografica, per entrambe le patologie studiate le Regioni del Nord e del Centro mostrano percentuali più elevate rispetto a quelle del Sud e Isole. Inoltre, gli uomini presentano una percentuale maggiore di aderenti rispetto alle donne, con differenze più evidenti per la popolazione in trattamento per la BPCO (23,3% vs 22,6% per asma e 51,4% vs 44,3% per BPCO). L'aderenza, infine, cresce al crescere dell'età, con una flessione nei soggetti con BPCO nella fascia d'età ≥ 85 . Infine, per quanto riguarda i trattamenti indicati e rimborsati nell'asma, emerge come gli antileucotrieni si associno alla percentuale più alta di soggetti aderenti (29,6%), a cui facevano seguito i LABA (25,9%). Diversamente, nei soggetti con BPCO la categoria con la percentuale più elevata di aderenza è rappresentata dagli ULTRA-LABA (58,3%).

Tabella 3.7.1g. Incidenza di asma e BPCO nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Incidenza (‰) asma	Δ % 20-19	Incidenza (‰) BPCO	Δ % 20-19
Analisi geografica				
Nord	2,0	-57,2	0,9	-71,9
Centro	2,2	-94,9	1,5	-74,5
Sud e Isole	4,0	-57,4	1,7	-54,8
Analisi per genere				
Uomini	2,4	-50,4	1,4	-68,5
Donne	3,1	-71,0	1,2	-57,8
Analisi per età				
≤45	2,7	-53,0	0,1	-18,2
46-65	2,8	-62,1	1,0	-63,9
66-74	2,9	-86,3	3,1	-59,4
75-84	3,0	-65,8	4,3	-50,1
≥85	2,9	-55,0	5,0	-38,0
Totale	2,8	-62,5	1,3	-63,6

Indicatori utilizzati:

Incidenza di asma: numero di pazienti con una “prima” diagnosi di asma nel corso dell’anno [numeratore], sul totale della popolazione assistibile ed a rischio (priva della malattia) all’inizio del periodo [denominatore]

Incidenza di BPCO: numero di pazienti con una “prima” diagnosi di BPCO nel corso dell’anno [numeratore], sul totale della popolazione assistibile ed a rischio (priva della malattia) all’inizio del periodo [denominatore]

Tabella 3.7.1h. Prevalenza di asma e BPCO nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza (%) asma	Δ % 20-19	Prevalenza (%) BPCO	Δ % 20-19
Analisi geografica				
Nord	7,3	2,7	2,2	-4,6
Centro	7,3	1,4	3,1	-3,2
Sud e Isole	11,0	2,7	3,6	-2,8
Analisi per genere				
Uomini	7,9	2,5	3,4	-2,9
Donne	9,4	3,2	2,4	-4,2
Analisi per età				
≤45	9,0	2,2	0,2	0,0
46-65	8,5	2,4	1,9	5,3
66-74	8,6	3,5	6,3	4,8
75-84	8,4	3,6	9,8	2,0
≥85	7,6	2,6	11,8	0,9
Totale	8,6	2,3	2,9	-3,5

Indicatore utilizzato:

Prevalenza di asma o BPCO: numero di pazienti con diagnosi di asma o BPCO [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore].

Tabella 3.7.1i. Richiesta di spirometria e vaccinazione antinfluenzale per i pazienti con asma e BPCO sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento farmacologico

	Distribuzione (%)					
	Asma	In trattamento farmacologico	Senza trattamento farmacologico	BPCO	In trattamenti farmacologico	Senza trattamento farmacologico
Spirometria						
Sì	3,9	9,9	1,0	9,6	15,8	3,1
No	96,1	90,1	99,0	90,4	84,2	96,9
Vaccinazione antinfluenzale						
Sì	18,2	26,9	14,0	38,8	46,0	31,3
No	81,8	73,1	86,0	61,2	54,0	68,7

Prevalenza di richiesta di spirometria e vaccinazione antinfluenzale: numero di pazienti con asma o BPCO e almeno una richiesta di spirometria e/o vaccinazione antinfluenzale negli ultimi 12 mesi [numeratore] sul totale dei soggetti affetti da asma e BPCO, suddivisi tra coloro in trattamento farmacologico e coloro senza trattamento farmacologico [denominatore].

Tabella 3.7.1j. Distribuzione dei valori su abitudine al fumo e BMI tra i pazienti con asma e BPCO sia in trattamento farmacologico, sia senza trattamento farmacologico

	Distribuzione (%)					
	Asma	In trattamento farmacologico	Senza trattamento farmacologico	BPCO	In trattamento farmacologico	Senza trattamento farmacologico
Fumo*						
Si	29,8	28,0	31,1	40,6	36,6	46,0
No	70,2	72,0	68,9	59,4	63,4	54,0
BMI*						
Sottopeso	1,5	1,6	1,5	1,9	2,2	1,3
Normopeso	31,7	29,9	33,1	27,7	27,6	28,0
Sovrappeso	34,8	35,2	34,6	36,7	35,9	37,7
Obesità	31,9	33,3	30,9	33,7	34,2	33,0

BMI: Body Mass Index

*Le percentuali sono calcolate escludendo i pazienti con dati mancanti

Distribuzione dei valori su abitudine al fumo e BMI (ultimo valore disponibile nell'anno precedente quello di osservazione) [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 [denominatore].

Tabella 3.7.1k. Prevalenza d'uso dei farmaci per asma e BPCO nei pazienti affetti da tali condizioni e confronto 2020-2019: analisi stratificata per sesso, classi d'età e area geografica

	Prevalenza d'uso (%) asma	Δ % 20-19	Prevalenza d'uso (%) BPCO	Δ % 20-19
Analisi geografica				
Nord	34,0	-10,3	53,4	-6,0
Centro	34,1	-12,9	50,7	-5,7
Sud e Isole	31,1	-14,2	49,6	-6,5
Analisi per genere				
Uomini	30,5	-11,5	50,6	-6,7
Donne	34,4	-13,1	51,8	-5,4
Analisi per età				
≤45	24,3	-12,8	23,9	-10,5
46-65	34,9	-10,6	40,0	-8,5
66-74	42,9	-12,4	52,6	-7,0
75-84	45,2	-10,4	59,2	-3,6
≥85	39,5	-11,7	54,2	-3,3
Totale	32,6	-12,6	51,1	-6,1

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci per l'asma o la BPCO: numero di pazienti in trattamento con farmaci per l'asma o la BPCO [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di Asma o BPCO [denominatore].

Tabella 3.7.11. Prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento di asma e BPCO in pazienti affetti da tali condizioni: analisi per categoria terapeutica

	Prevalenza d'uso (%)	
	Asma	BPCO
Anticorpi monoclonali	0,1	0,1
Antileucotrienici (LTRA)	3,5	1,7
Broncodilatatori teofilinici	0,7	2,7
Cromoni	NA	NA
ICS	8,6	11,1
Inibitori PDE-4	NA	NA
LABA	0,7	1,7
LABA+ICS	15,9	17,6
LABA+LAMA	0,3	4,4
LAMA	3,0	22,3
LAMA+LABA+ICS	0,3	3,0
SABA	7,7	5,5
SABA+ICS	0,8	0,7
SABA+SAMA	1,8	3,9
SAMA	0,5	1,7
ULTRA-LABA	0,1	1,8
ULTRA-LABA+ICS	4,8	9,1

Prevalenza d'uso di farmaci per l'asma o la BPCO: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [**numeratore**], sul totale dei pazienti con diagnosi di Asma o BPCO [**denominatore**].

Tabella 3.7.1m. Proporzione di pazienti aderenti al trattamento con farmaci per asma e BPCO tra i soggetti affetti da tale patologia: analisi stratificata per genere, classi d'età, area geografica, categoria terapeutica, e numero di fattori di rischio

	Aderenza terapeutica (%)	
	Asma	BPCO
Analisi geografica		
Nord	25,4	51,1
Centro	25,1	50,9
Sud e Isole	19,8	45,0
Analisi per genere		
Uomini	23,3	51,4
Donne	22,6	44,3
Analisi per età		
≤45	12,4	20,6
46-65	22,1	39,6
66-74	30,8	49,8
75-84	34,6	51,9
≥85	34,9	49,6
Analisi per classe terapeutica		
Anticorpi monoclonali	32,6	20,0
Antileucotrieni (LTRA)	29,6	42,2
Broncodilatatori teofilinici	5,1	8,3
Cromoni	0,0	0,0
ICS	2,9	5,7
Inibitori PDE-4	25,0	66,7
LABA	25,9	38,7
LABA+ICS	14,5	26,1
LABA+LAMA	51,7	55,8
LAMA	31,4	41,1
LAMA+LABA+ICS	45,2	45,3
SABA	2,2	4,7
SABA+ICS	10,4	12,8
SABA+SAMA	1,1	3,0
SAMA	5,2	12,2
ULTRA-LABA	50,4	58,3
ULTRA-LABA+ICS	27,5	40,1
Presenza fattori di rischio*		
1 fattore di rischio	19,7	46,6
2 fattori di rischio	24,1	48,3
3 fattori di rischio	28,1	47,8
4 fattori di rischio	30,2	48,5
Più di 4 fattori di rischio	35,0	49,8
Totale	22,9	48,3

*Esacerbazioni moderate, esacerbazioni gravi, asma, BPCO, fumo, abuso di alcol e malattie correlate, obesità, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari, malattie vascolari periferiche, aritmie, altre malattie croniche polmonari, ulcera peptica, malattie epatiche lievi, malattie epatiche gravi, diabete senza complicanze, diabete con complicanze, emiplegia, insufficienza renale cronica, tumore, tumore metastatico, depressione, demenza, AIDS

Indicatore utilizzato:

Proporzione di pazienti aderenti 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 affetti da asma e BPCO ed in trattamento con farmaci per tali patologie [denominatori]

Key messages

- Negli ultimi sette anni, a fronte di un decremento dei consumi, è stato registrato un **aumento medio annuo della spesa dei farmaci per asma e BPCO** dell'1,5% con una variazione del costo medio per giornata di terapia nel 2020, rispetto al 2019, del +6,8%.
- I farmaci a brevetto scaduto rappresentano il 29% delle dosi utilizzate, in calo rispetto al 2019 (-14,9%); al contrario, i consumi dei farmaci coperti da brevetto registrano un incremento (+1,6%), attribuibile all'aumento dei consumi e della spesa degli anticorpi monoclonali e della triplice terapia.
- Sebbene in miglioramento rispetto al 2019, sia l'analisi sull'aderenza e persistenza condotta tramite i dati della Tessera Sanitaria sia i dati della Medicina Generale evidenziano ancora **inadeguati livelli aderenza al trattamento**. È riconosciuto che livelli adeguati di aderenza alla terapia producono diversi effetti sulla qualità della vita del paziente come ad esempio un maggiore controllo dei sintomi e una diminuzione delle riacutizzazioni e del ricorso a cure sanitarie.
- I dati della Medicina Generale hanno evidenziato una **forte contrazione delle diagnosi sia di asma sia della BPCO**, in parte attribuibile all'impatto della pandemia da COVID-19.

Bibliografia di riferimento

Devereux G, Cotton S, Fielding S et al. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with COPD: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320(15):1548-59.

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019. Disponibile all'indirizzo <http://www.ginasthma.org>

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. Updated 2019. Disponibile all'indirizzo <https://goldcopd.org>

Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Glob Health Epidemiol Genom* 2018; 3:e4.

Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD et al. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res* 2013; 11(2):54-65.

Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med* 2014; 9:60.

Taube C, Bramlage P, Hofer A et al. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. *ERJ Open Res* 2019; 5(4):00092-201.

3.7.2 Farmaci per la fibrosi cistica

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica autosomica recessiva a prognosi infausta che colpisce indifferentemente maschi e femmine con una prevalenza di 1/2500 soggetti. La causa della patologia risiede in una mutazione del gene che codifica per la proteina di trasporto cellulare CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), e secondo l'*European Cystic Fibrosis Society* la mutazione [delta]FC508 è la più comune in Europa. La proteina CFTR è presente sulla superficie cellulare degli organi che producono muco quindi la FC è una patologia sistemica che altera la funzionalità di vari organi quali polmoni, fegato, pancreas e intestino. Ad oggi la speranza di vita è notevolmente migliorata in Europa e, ad esempio in Italia, per merito dei continui progressi terapeutici e assistenziali, il 20% dei soggetti con diagnosi di FC supera i 36 anni. Infatti, secondo il Rapporto 2015-2016 del Registro Italiano di Fibrosi Cistica (RIFC) emerge un aumento dell'età mediana dei soggetti registrati che è aumentata da 20,4 anni nel 2014 a 21 anni nel 2016. Anche la prevalenza della popolazione adulta risulta aumentata passando dal 55,5% nel 2014 al 56,7% nel 2016 senza rilevare particolari differenze di genere, con una percentuale di maschi attorno al 52% e di femmine al 48%. Solitamente la diagnosi di FC viene eseguita tramite programmi di screening neonatale, quindi l'età mediana della diagnosi è di circa 4 mesi di vita in Europa. Tali dati sono confermati anche in Italia, dove circa il 68% dei soggetti riceve una diagnosi di FC prima del compimento del secondo anno di vita ed anche per l'età della diagnosi non si registra alcuna differenza tra maschi e femmine. Ad ogni modo, la percentuale di diagnosi effettuate in età adulta non è del tutto trascurabile e costituisce circa il 13% della popolazione totale. Il *gold standard* per la diagnosi di FC è il test del sudore che risulta patologico per valori uguali o superiori a 60mEq/l di cloro sudorale. Secondo il RIFC, l'88,5% dei pazienti è stato sottoposto ad almeno un test del sudore mediante dosaggio del cloro (Cl), mentre la restante parte dei pazienti è stata sottoposta a un test del sudore mediante dosaggio del sodio (Na) o del cloruro di sodio (NaCl).

Le stime d'incidenza della fibrosi cistica sono state calcolate confrontando, per ciascun anno del periodo 2015-2016, il numero delle diagnosi dei nati nell'anno rispetto al numero dei nati vivi nello stesso anno. Nel dettaglio, nel 2015 è stata stimata un'incidenza di FC di 23,9 per 100.000 nati vivi (1 su 4.176), mentre nel 2016 era di 18,1 per 100.000 nati vivi (1 su 5.510). La complicanza più grave della patologia riguarda la perdita progressiva della funzionalità respiratoria, che peggiora soprattutto nella terza decade di vita. L'insufficienza respiratoria che ne consegue è inoltre la principale causa di morte; in particolare, nel periodo in studio considerato (biennio 2015-2016), essa ha rappresentato circa il 57% dei decessi. La complicanza post-trapianto è stata la seconda maggiore causa di decesso (23,5%), mentre la presenza di comorbidità ha contato per circa il 16% dei decessi.

La fibrosi cistica è una patologia di considerevole rilevanza sociale principalmente per la sua gravità, complessità di manifestazioni cliniche e per bisogni assistenziali. Nonostante la patologia risulti ancora non curabile, i trattamenti disponibili per la gestione della sintomatologia e l'assistenza al paziente rappresentano un importante supporto nel miglioramento della qualità della vita e nell'aumento della sopravvivenza. Anche se, ancora oggi, per la fibrosi cistica non esiste una cura unica e definitiva, a disposizione dei pazienti ci sono nuove opzioni terapeutiche, quali i modulatori del gene CFTR.

Dati nazionali di spesa e consumo

La spesa pro capite per i farmaci per la fibrosi cistica è aumentata notevolmente nel corso degli ultimi sette anni, arrivando a 2,40 euro nel 2020 (+27% rispetto al 2019 e CAGR 2014-2020 +62,4%). Anche il costo per DDD ha registrato un importante incremento passando da 21,4 euro del 2014 a 151,2 euro nel 2020, con una crescita dell'8,6% rispetto al 2019 (Figura e Tabella 3.7.2a).

La categoria a maggior spesa è rappresentata dai modulatori del CFTR (2,16 euro pro capite), su cui incide prevalentemente l'associazione lumacaftor/ivacaftor (1,39 euro pro capite). La categoria "Mucolitici ad azione specifica" include il principio attivo desossiribonucleasi, indicato nei pazienti con fibrosi cistica per migliorare la funzionalità polmonare; sebbene questo incida in misura minoritaria sulla spesa complessiva della categoria dei farmaci per la fibrosi cistica, nel 2020 registra un incremento sia della spesa (+13,8%) sia dei consumi (+13,6%).

Il trattamento con ivacaftor/tezacaftor, seguito da ivacaftor in monoterapia, nel 2020 ha avuto l'incremento maggiore, rispetto al 2019, sia in termini di spesa pro capite che di consumi (Tabella 3.7.2a).

Si conferma un'accentuata variabilità tra le diverse Regioni, con il Sud e le Isole che presentano una spesa pro capite pesata superiore a quella del resto di Italia e del 33,75% superiore rispetto al dato medio nazionale (Tabella 3.7.2b).

Basilicata, Calabria, Sicilia, Puglia, Umbria e Campania registrano valori di consumo e costo medio DDD superiori alla media nazionale; al contrario, Valle d'Aosta, Molise, Veneto, Sardegna, Piemonte, Lazio, Toscana, Abruzzo, Liguria, Lombardia e Marche presentano per i due indicatori valori inferiori alla media nazionale (Figura 3.7.2b).

Figura 3.7.2a. Farmaci per la fibrosi cistica, andamento temporale 2014-2020 della spesa e del costo medio per giornata di terapia

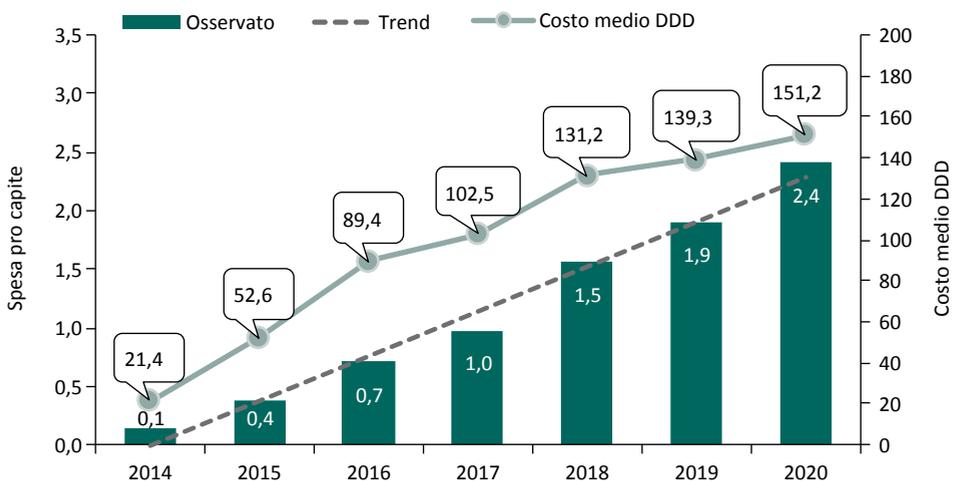


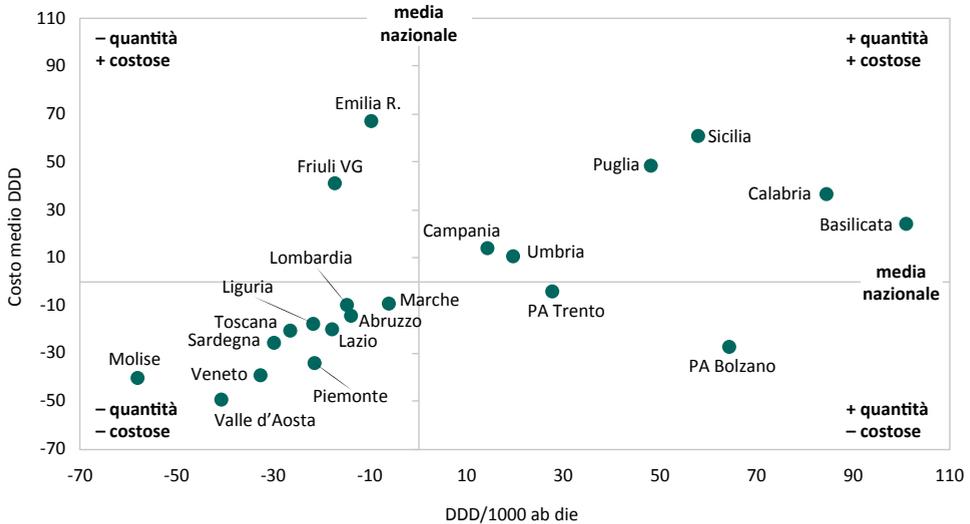
Tabella 3.7.2a. Farmaci per la fibrosi cistica, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Modulatori del CFTR	2,16	28,8	-	0,01	25,4	-	475,18	2,4
Mucolitici ad azione specifica	0,24	13,8	10,7	0,03	13,6	10,8	21,30	0,0
Farmaci per la fibrosi cistica	2,40	27,1	62,4	0,04	16,7	17,2	151,24	8,6
lumacaftor/ivacaftor	1,39	19,1	-	0,01	16,2	-	426,32	2,2
ivacaftor	0,70	40,0	-	0,00	32,3	-	676,64	5,5
desossiribonucleasi	0,24	13,8	10,7	0,03	13,6	10,8	21,30	0,0
ivacaftor/tezacaftor	0,07	>100	-	0,00	>100	-	277,16	-0,6

Tabella 3.7.2b. Farmaci per la fibrosi cistica, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	0,2	0,3	0,5	0,8	1,5	1,7	1,9	10,2
Valle d'Aosta	0,1	0,2	1,7	2,1	2,6	1,2	1,4	16,1
Lombardia	0,1	0,2	0,3	0,5	1,1	1,5	2,0	35,1
PA Bolzano	0,4	0,8	0,9	1,0	2,2	2,7	3,9	46,7
PA Trento	0,2	0,2	0,2	0,4	1,8	1,7	3,1	79,7
Veneto	0,2	0,2	0,3	0,5	0,9	1,3	1,6	23,2
Friuli VG	0,1	0,2	0,3	0,6	1,3	1,7	2,0	19,0
Liguria	0,2	0,2	0,4	0,8	1,3	1,7	1,9	12,5
Emilia R.	0,1	0,1	0,3	0,8	1,4	1,7	2,2	23,9
Toscana	0,1	0,4	0,7	0,6	1,2	1,5	1,8	20,5
Umbria	0,2	0,3	1,0	1,5	2,2	2,3	2,9	22,8
Marche	0,2	0,3	0,4	0,8	1,4	1,9	2,3	20,2
Lazio	0,2	0,7	1,2	1,3	1,5	1,6	2,0	25,6
Abruzzo	0,1	0,2	0,4	0,7	1,4	1,6	2,1	27,8
Molise	0,2	0,2	0,2	0,2	0,7	1,1	1,0	-10,3
Campania	0,1	0,5	0,9	1,4	2,0	2,3	2,7	18,4
Puglia	0,1	0,6	1,1	1,7	2,2	2,5	3,5	42,0
Basilicata	0,4	1,0	3,1	3,7	4,1	4,7	4,8	3,5
Calabria	0,1	1,1	2,1	2,5	2,9	3,2	4,4	36,8
Sicilia	0,1	0,4	1,1	1,0	2,1	2,8	3,8	36,4
Sardegna	0,1	0,2	0,2	0,2	1,0	1,4	1,7	20,2
Italia	0,1	0,4	0,7	1,0	1,5	1,9	2,4	27,1
Nord	0,1	0,2	0,4	0,6	1,2	1,6	2,0	26,1
Centro	0,2	0,5	0,9	1,0	1,4	1,6	2,0	23,0
Sud e Isole	0,1	0,5	1,1	1,4	2,1	2,5	3,2	29,8

Figura 3.7.2b. Farmaci per la fibrosi cistica, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Key message

- La **spesa pro capite** per i farmaci per la fibrosi cistica è aumentata notevolmente nel corso degli ultimi sette anni, analogamente al costo per giornata di terapia.
- L'introduzione dei **nuovi farmaci modulatori del CFTR** ha in buona parte determinato tale incremento di spesa, legata anche all'aumentata aspettativa di vita dei pazienti.
- Si conferma una **accentuata variabilità tra le diverse Regioni**, con il Sud e le Isole che presentano una spesa pro capite pesata superiore a quella del resto di Italia.

Bibliografia di riferimento

Cartabellotta A, Furnaru ML. Linee guida per la diagnosi e la terapia della fibrosi cistica. Evidence 2008; 10(1):e10000176.

European Cystic Fibrosis Society. Patient registry-annual data report, version 1.4, 2018. Disponibile all'indirizzo https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf

Lega Italiana Fibrosi Cistica. Cos'è la fibrosi cistica. Disponibile all'indirizzo <https://www.fibrosicistica.it/fibrosi-cistica/cose-la-fibrosi-cistica/>

Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Rapporto 2015-2016. Epidemiol Prev 2019; 43(4) Suppl 1:1-36.

3.8 Apparato muscolo-scheletrico

I farmaci per il sistema muscolo-scheletrico rappresentano l'ottava categoria per spesa pubblica per il 2020, con un importo pari a oltre 520 milioni di euro, e il 2,3% della spesa pubblica (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata di circa 8,73 euro, prevalentemente giustificata dalla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (5,02 euro pro capite), in diminuzione rispetto all'anno precedente (-8,4%). Il contributo dato dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche è di minore entità (3,71 euro), sebbene in crescita rispetto all'anno precedente (+5,9%) (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 41,6 DDD/1000 abitanti die, in diminuzione del 2,6% rispetto al 2019. Anche per l'utilizzo è possibile evidenziare una profonda differenza tra farmaceutica convenzionata (36,4 DDD/1000 abitanti die) e strutture pubbliche (5,2 DDD/1000 abitanti die).

Anche se non classificata in categoria M, la vitamina D è stata considerata per analogia terapeutica insieme ai farmaci contro l'osteoporosi, e la rilevanza per spesa lorda pro capite e per volumi di utilizzo impone, valutando questa categoria, un'analisi estesa al colecalciferolo e i suoi analoghi.

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente la farmaceutica convenzionata e la distribuzione per conto, conferma il costante aumento al crescere dell'età e per entrambi i generi, con una prevalenza d'uso che si mantiene superiore nelle donne rispetto agli uomini. I valori di consumo più elevati si raggiungono nella fascia di età degli ultrasessantacinquenni (donne 148,5 e uomini 106,9 DDD/abitanti die). Parallelamente anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il valore massimo di 19,5 euro nell'ultima fascia di età, seppur con un valore più che doppio nelle donne (24,6 euro) rispetto agli uomini (11,9 euro). Tale differenza è verosimilmente attribuibile alla maggiore frequenza d'uso nelle donne dei farmaci contro l'osteoporosi.

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro capite è stata pari a 5,02 euro, in diminuzione in valori assoluti dell'8,4% rispetto al 2019. Tale andamento è stato determinato da un decremento dei prezzi (-4%), con uno spostamento delle prescrizioni verso prodotti medicinali meno costosi (effetto mix: -1,3%), e da una riduzione dei consumi (-3,5%). Anche il costo medio DDD ha subito una riduzione del 5,3% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.9). Nell'ambito del regime di questo canale erogativo, i bifosfonati presentano la maggiore incidenza sulla spesa (1,33 euro pro capite), con una riduzione dell'1,5%. Questo dato deve, tuttavia, essere letto nel più ampio contesto dei farmaci per l'osteoporosi, in cui il colecalciferolo assume un ruolo fondamentale (3,38 euro pro capite per 201,4 milioni di euro), nonostante la riduzione del 28,2%, che rappresenta un fenomeno di assoluta rilevanza. Seguono i preparati inibenti la formazione di acido urico, con una spesa pro capite di 0,83 euro, in netta diminuzione rispetto all'anno precedente (-22,5%). Tuttavia, per questi farmaci si rileva il maggior consumo (10,2 DDD/abitanti die), in aumento rispetto all'anno precedente (+1,3%). L'acido alendronico è il principio attivo, tra i bifosfonati, a maggior impatto sulla spesa (0,76 euro pro capite, pari al 15,6% della categoria) con un incremento dell'1,2% rispetto al 2019 mentre l'allopurinolo è quello a maggior consumo (8,2 DDD/abitanti die e +22,7%). Il diclofenac è il secondo principio attivo a maggiore spesa pro capite (0,57 euro) e costituisce da solo l'11,3% della spesa per la categoria (Tabella 3.10). Particolarmente in-

interessante è la riduzione di spesa del principio attivo febuxostat (-34,3%), autorizzato per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato, attribuibile a una riduzione dei consumi (-6,7%), e del costo medio DDD (-29,7%) determinato dalla scadenza brevettuale avvenuta nel corso del 2019.

Nessun principio attivo appartenente alla categoria M risulta compreso tra i primi 30 principi attivi di classe A-SSN per spesa convenzionata o a maggiore variazione di spesa (Tabelle 3.11 e 3.13), mentre l'allopurinolo è il trentesimo principio attivo per consumo in regime di assistenza convenzionata (Tabella 3.14).

Sul versante delle strutture sanitarie pubbliche, è evidente un aumento per spesa, consumi, prezzi e costo medio per giornata di terapia dei composti ammoniacali quaternari, categoria che comprende principi attivi come pancuronio, vecuronio, rocuronio e atracurio (Tabella 3.16). Considerando i principi attivi a maggiore spesa, nusinersen, indicato nel trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA), è ancora il primo per spesa pro capite (1,56 euro) e da solo rappresenta il 42% della spesa della categoria, sebbene sia evidente una riduzione del 9% (Tabella 3.17). Questo principio attivo è anche presente tra i primi 30 per spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabella 3.18), in cui si evidenzia lo spostamento di rango dal 25° al 30°, rispetto al 2019. Denosumab e ataluren, rispettivamente autorizzati per osteoporosi/perdita di massa ossea e distrofia muscolare di Duchenne del tipo nmDMD, sono il secondo e terzo principio attivo per spesa (Tabella 3.17).

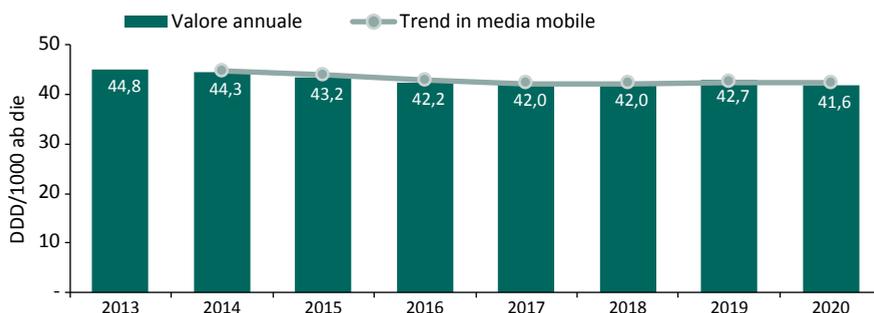
Per ulteriori approfondimenti sull'utilizzo di medicinali afferenti alla medesima area terapeutica sono state sviluppate analisi sulla serie storica dei consumi per principio attivo e per Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto ad oggetto i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi e gli antinfiammatori non steroidei (Tabelle 3.8.1 e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

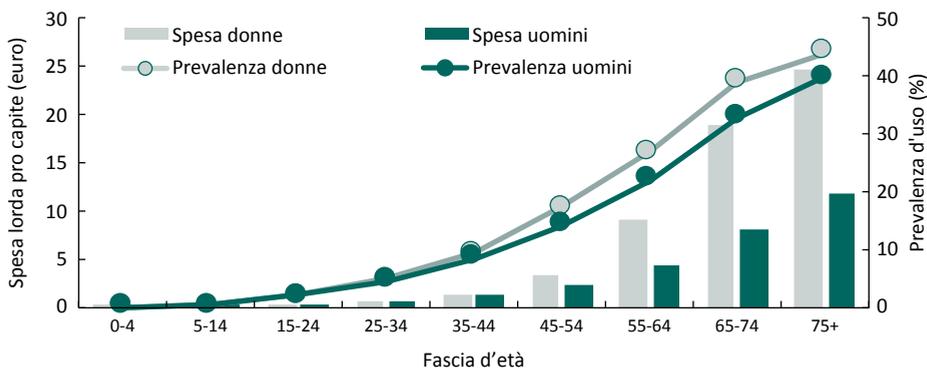
Sistema muscolo-scheletrico

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	520,5	(2,3)
Δ % 2020-2019		-2,8
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	5,3	11,2
DDD/1000 ab die (% sul totale)	41,6	(3,6)
Δ % 2020-2019		-2,6
Range regionale DDD/1000 ab die:	30,7	57,9

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



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	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2
15-24	0,2	0,2	0,2	1,5	1,4	1,4
25-34	0,5	0,5	0,5	3,7	3,8	3,7
35-44	1,1	1,2	1,2	8,4	8,7	8,6
45-54	2,2	3,4	2,8	17,6	22,1	19,9
55-64	4,3	9,2	6,8	36,2	54,7	45,7
65-74	8,2	18,9	13,8	72,1	109,8	92,0
75+	11,9	24,6	19,5	106,9	148,5	131,8

3.8.1 Farmaci per l'osteoporosi

Inquadramento epidemiologico

L'osteoporosi è una condizione caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni scheletriche con conseguente aumento della fragilità e maggior rischio di fratture. In questo scenario la frattura costituisce la malattia, mentre l'osteoporosi ne rappresenta un fattore di rischio. Vengono identificate schematicamente due diverse tipologie di osteoporosi: l'osteoporosi primaria (che comprende la giovanile, la postmenopausale, l'osteoporosi maschile e senile) e una secondaria causata da numerose malattie e farmaci (ad esempio, assunzione protratta di glucocorticoidi). Come appena descritto, l'osteoporosi è caratterizzata da un aumento nel rischio di fratture che, nonostante possano incorrere in qualsiasi segmento scheletrico, si localizzano solitamente a livello della colonna vertebrale, alle estremità prossimali del femore e dell'omero e all'estremità distale del radio. Generalmente, la causa principale della frattura in sé è una caduta, soprattutto per le fratture delle cosiddette ossa lunghe (femore, omero e radio), mentre risulta più complesso identificare e diagnosticare le fratture a livello della colonna vertebrale.

Da un punto di vista epidemiologico si stima che in Italia circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini presentino osteoporosi e i numeri paiono destinati a crescere, considerando l'aumento previsto della popolazione over sessantacinquenne nei prossimi 25 anni. Per quanto concerne le fratture, nella popolazione over cinquanta il numero annuale di fratture dell'anca si aggira intorno a 90.000, mentre si ritiene siano circa 70.000 le fratture vertebrali, verosimilmente sottostimate perché in buona parte asintomatiche.

La frattura impatta notevolmente sulla salute e sulla qualità di vita del paziente, in particolare le fratture a livello spinale e dell'anca sono associate a un aumento del rischio di morte tre le 5 e le 8 volte nei primi tre mesi successivi all'evento. Inoltre, tutte le fratture, ma in particolare quelle dell'anca, comportano una perdita più o meno importante di autosufficienza, a volte definitiva, con la possibile esigenza, nel lungo periodo, di istituzionalizzare il paziente. L'osteoporosi può essere contrastata con un approccio preventivo, caratterizzato ad esempio da misure per rallentare la demineralizzazione, oppure con specifici trattamenti da utilizzare in soggetti affetti da osteoporosi ad alto rischio di frattura (con o senza fratture preesistenti). Entrambi si basano su diversi approcci, di natura sia farmacologica che non farmacologica. L'approccio non farmacologico si basa sull'eliminazione dei fattori di rischio modificabili e su un approccio nutrizionale appropriato. Una delle sostanze che ha un ruolo primario nell'osteoporosi è il calcio che, se assunto in quantità adeguate, aumenta la densità della matrice ossea nei soggetti più giovani, la mantiene negli adulti e ne rallenta la perdita nelle donne dopo la menopausa. Tuttavia, la supplementazione di calcio spesso deve essere associata ad una terapia sostitutiva con vitamina D per avere un maggiore effetto. Questa è assunta solo per un 20% con la dieta, mentre la quota restante è prodotta per effetto dei raggi ultravioletti di tipo B sulla cute a partire da vari precursori. Nella sua forma attiva denominata 1-25 (OH)₂ colecalciferolo o calcitriolo modula l'assorbimento a livello intestinale di calcio e fosforo necessari per una corretta mineralizzazione dell'osso. Storicamente esiste una concordanza di opinioni sul fatto che la vitamina D promuova la salute dell'osso e, proprio insieme al calcio (quando indicato), contribuisca a proteggere dalla demineralizzazione (in particolare negli anziani). Tuttavia, sulla base di ampie revisioni di studi epidemiologici e di *randomized clinical trials*, l'efficacia della vitamina D nella riduzione del rischio di frat-

tura è stata posta in dubbio e la reale utilità di supplementi di vitamina D è ad oggi uno dei temi più dibattuti. In Italia la rimborsabilità a carico del SSN delle terapie prescritte per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D, in particolare colecalciferolo, colecalciferolo/sali di calcio e calcifediolo, è regolamentata dalla Nota 96 entrata in vigore alla fine del 2019.

Il trattamento farmacologico dell'osteoporosi si basa sull'utilizzo di due specifiche categorie di farmaci, che hanno l'obiettivo di ridurre il rischio di fratture: gli anti-catabolici e gli anabolici. Mentre sono disponibili diversi farmaci con effetto anti-riassorbitivo, in Italia la categoria dei farmaci anabolici è attualmente limitata al solo teriparatide. La fine della commercializzazione del ranelato di stronzio ha di fatto annullato il consumo di farmaci a doppia azione (anabolica e anticatabolica) nell'anno in corso. In Italia la rimborsabilità a carico del SSN di tali terapie è regolamentata dalla Nota 79. Va riconosciuta la complessità nel definire una soglia di intervento a causa dell'interazione di più fattori di rischio, oltre che del diverso profilo di efficacia, di aderenza e di sicurezza, nonché del diverso costo dei farmaci disponibili.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il trend di consumo dei farmaci per l'osteoporosi mostra un incremento del 28,9% tra il 2014 e il 2019 con una flessione del 14,3% negli ultimi 2 anni, portando il tasso annuo di variazione complessiva all'1,7% (Figura e Tabella 3.8.1a). La spesa pro capite per questi farmaci è pari a 8,56 euro, in riduzione del 15,5%, così come il costo medio DDD (0,81 euro) mostra una riduzione dell'1,6% rispetto all'anno precedente. La vitamina D e analoghi sono ancora la categoria terapeutica a maggiore spesa pro capite (4,30 euro), sebbene sia presente una riduzione importante sia di spesa che di consumi, rispettivamente pari a -24,1% e -21,7%, probabilmente attribuibile agli effetti della Nota 96. Anche il teriparatide, farmaco biologico a brevetto scaduto, autorizzato nelle donne in postmenopausa ad aumentato rischio di frattura o negli adulti affetti da osteoporosi causata da una prolungata terapia con glucocorticoidi somministrati per via sistemica, presenta un'importante riduzione percentuale sia di spesa (-17,5%) che di consumi (-11,1%). Gli anticorpi monoclonali, rappresentati dall'antiriassorbitivo denosumab, invece, presentano importanti aumenti di spesa (+13,3%) e di consumo (+7,3%). Analizzando i singoli principi attivi, il colecalciferolo rappresenta la molecola a maggiore spesa pro capite (3,39 euro) e consumo (9,9 DDD/1000 abitanti die), seguito dal teriparatide, che nonostante la disponibilità di medicinali biosimilari fa registrare il maggiore costo per giornata di terapia dell'intera categoria (15,44 euro). L'andamento di spesa e consumi dei singoli principi attivi riflette perfettamente l'andamento delle singole categorie terapeutiche.

Analizzando il consumo regionale (Tabella 3.8.1b) è evidente come per questa categoria di farmaci, le macro-aree del Sud e Isole (31,9 DDD/1000 abitanti die) consumino più di quelle del Centro (27,9 DDD/1000 abitanti die) e del Nord (27,6 DDD/1000 abitanti die), nonché della media italiana (29 DDD/100 abitanti die), diversamente da quanto ipotizzabile in base alla latitudine, infatti tale consumo non risulta inversamente correlato all'esposizione solare. La profonda variabilità regionale viene sottolineata dalla differenza tra il valore più alto registrato in Sardegna (36,86 DDD/1000 abitanti die) e quello più basso in Valle d'Aosta (22,86 DDD/1000 abitanti die). In generale è possibile notare una riduzione per tutte le Regioni, con la Toscana che registra la riduzione più importante, pari al 27,1% e la Campania quella

più bassa (-6,1%). La Figura 3.8.1b mostra come Marche, Liguria e Valle d'Aosta consumino meno quantità ma più costose, mentre Sardegna, Molise e Puglia più quantità, ma meno costose. Per questa categoria la percentuale di spesa per farmaci a brevetto scaduto è del 62,8% e del 70,4% considerando i consumi (Tabella 3.8.1c). Analizzando infine, la variabilità regionale per consumo delle diverse categorie terapeutiche (Figura 3.8.1c), è evidente come la vitamina D e i suoi analoghi rappresentino la categoria con il range più ampio (15,8-24,1 DDD/1000 abitanti die).

Figura 3.8.1a. Farmaci per l'osteoporosi, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

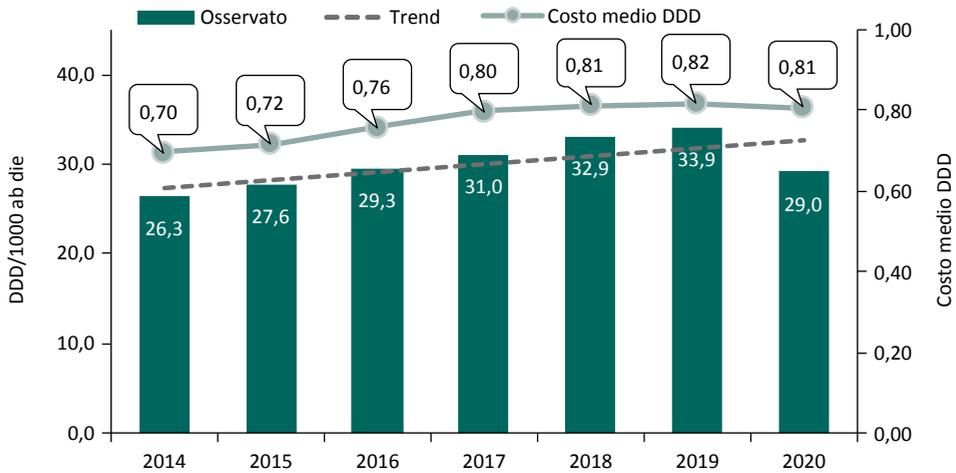


Tabella 3.8.1a. Farmaci per l'osteoporosi, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Vitamina D e analoghi	4,30	-24,1	9,1	15,6	-21,7	3,1	0,75	-3,4
Bifosfonati da soli	1,36	-2,4	-2,7	6,9	-1,0	-0,1	0,54	-1,7
Teriparatide	1,20	-17,5	5,6	0,2	-11,1	5,1	15,44	-7,5
Anticorpi monoclonali per l'osteoporosi	1,13	13,3	22,8	3,3	7,3	21,7	0,93	5,3
Bifosfonati in associazione	0,44	-6,7	-14,7	2,1	-6,9	-8,2	0,58	0,0
Calcio	0,11	-7,4	-1,4	1,0	-35,1	-8,4	0,33	42,3
SERM - Modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni	0,01	-1,9	-6,9	0,0	-2,4	-6,6	0,75	0,2
Farmaci a doppia azione	0,00	-82,9	-75,0	0,0	-82,9	-74,9	1,45	0,0
Farmaci per l'osteoporosi	8,56	-15,5	4,2	29,0	-14,3	1,7	0,81	-1,6
colecalfiferolo	3,39	-28,2	12,7	9,9	-26,7	9,8	0,94	-2,3
teriparatide	1,20	-17,5	5,6	0,2	-11,1	5,1	15,44	-7,5
denosumab	1,03	4,4	21,0	3,3	7,2	21,6	0,85	-2,9
acido alendronico	0,76	-0,1	3,8	4,0	1,5	5,6	0,52	-1,9
acido alendronico/ colecalciferolo	0,44	-6,7	-14,7	2,1	-6,9	-8,2	0,58	0,0
acido risedronico	0,38	-3,8	-6,4	2,1	-3,6	-4,4	0,48	-0,5
calcio/colecalciferolo	0,32	-21,6	-7,9	3,4	-22,1	-8,5	0,26	0,3
calcitriolo	0,22	-1,3	0,6	1,0	-2,7	-0,3	0,60	1,1
alfacalcidolo	0,19	27,9	14,9	1,2	28,0	15,2	0,45	-0,4
calcifediolo	0,18	3,7	14,2	0,1	3,4	14,1	3,62	0,0

Tabella 3.8.1b. Farmaci per l'osteoporosi, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	24,2	25,6	26,7	28,4	29,8	30,6	26,1	-14,8
Valle d'Aosta	18,8	20,1	19,5	20,6	22,6	26,1	22,8	-12,6
Lombardia	24,6	26,4	27,7	29,8	32,1	33,8	29,8	-11,6
PA Bolzano	30,0	33,1	35,4	37,2	38,2	35,7	28,8	-19,5
PA Trento	23,4	24,1	25,9	28,4	30,5	32,3	25,8	-20,0
Veneto	35,0	36,9	38,1	36,8	37,5	37,2	27,8	-25,2
Friuli VG	22,8	23,8	25,3	27,1	28,4	31,2	27,1	-13,1
Liguria	22,5	23,8	25,4	26,7	28,2	29,9	25,6	-14,5
Emilia R.	25,0	26,0	26,9	27,7	28,3	28,6	24,7	-13,5
Toscana	26,1	27,3	31,6	31,3	33,2	32,2	23,5	-27,1
Umbria	20,9	21,7	23,1	25,7	27,5	27,2	23,6	-13,2
Marche	24,1	25,9	28,1	31,0	32,6	33,5	27,0	-19,2
Lazio	27,7	29,3	31,2	33,4	35,3	36,2	31,8	-11,9
Abruzzo	28,9	30,9	32,8	35,9	39,0	38,8	33,0	-15,0
Molise	24,1	26,5	28,8	32,5	32,4	32,7	30,0	-8,3
Campania	19,0	20,8	23,3	27,0	30,5	33,7	31,7	-6,1
Puglia	31,7	33,6	35,9	38,1	40,0	41,0	34,0	-16,9
Basilicata	28,4	30,4	31,5	34,4	36,0	37,6	33,5	-10,9
Calabria	25,0	25,9	27,7	30,1	32,7	33,7	29,3	-13,1
Sicilia	28,0	25,9	26,1	27,8	30,0	32,2	29,3	-8,7
Sardegna	33,2	35,5	38,5	40,0	40,5	39,9	36,8	-8,0
Italia	26,3	27,6	29,3	31,0	32,9	33,9	29,0	-14,3
Nord	26,2	27,8	29,0	30,2	31,7	32,6	27,6	-15,6
Centro	26,2	27,6	30,3	31,8	33,7	33,9	27,9	-17,6
Sud e Isole	26,5	27,3	29,1	31,7	34,1	35,7	31,9	-10,8

Tabella 3.8.1c. Prescrizione di farmaci per l'osteoporosi a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	5,37	62,8	-21,0	20,5	70,4	-16,3	0,72
Equivalenti	1,14	21,2	-16,1	6,0	29,2	-16,9	0,52
Ex originator	4,23	78,8	-22,2	14,5	70,8	-16,0	0,80
Coperti da brevetto	3,18	37,2	-4,1	8,6	29,6	-9,4	1,01
Farmaci per l'osteoporosi	8,56	100,0	-15,5	29,0	100,0	-14,3	0,81

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.8.1b. Farmaci per l'osteoporosi, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

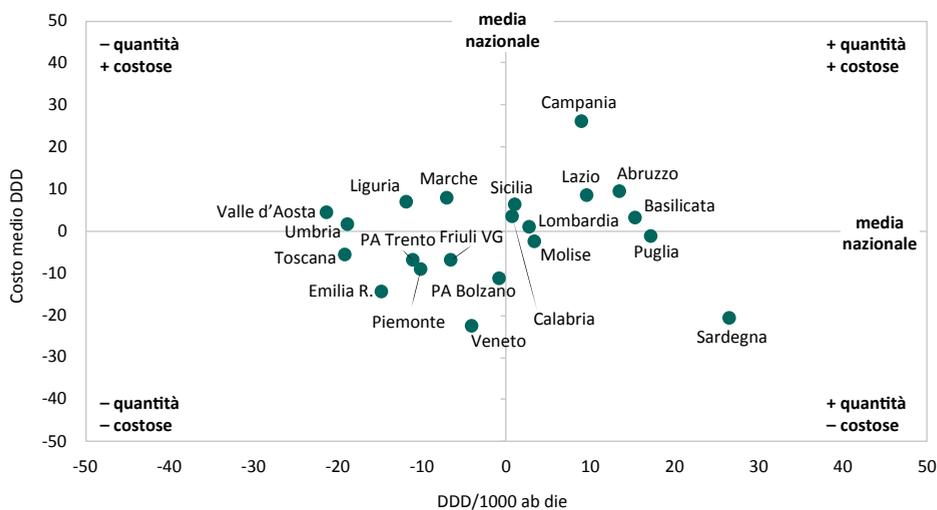
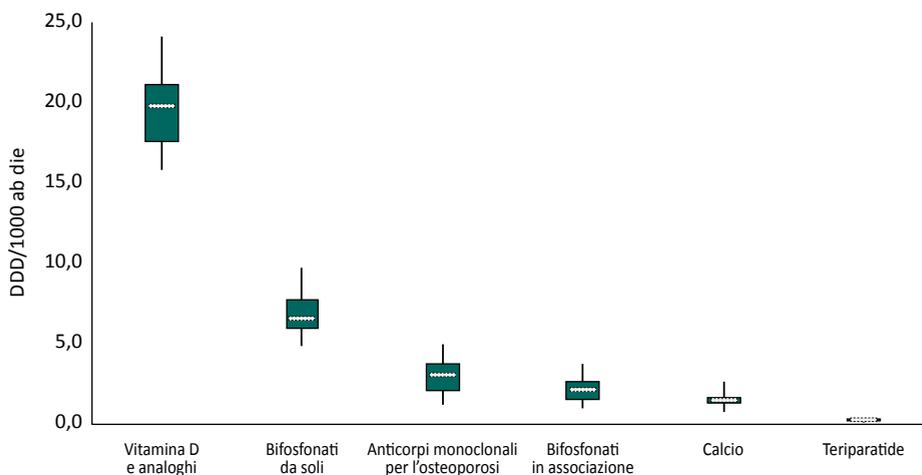


Figura 3.8.1c. Farmaci per l'osteoporosi, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione e aderenza nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione ai farmaci per l'osteoporosi nella popolazione generale, nonché l'aderenza e la persistenza al trattamento.

L'esposizione è stata nettamente maggiore per le donne rispetto agli uomini per tutte le fasce di età, raggiungendo un valore massimo del 41,5% per le donne nella fascia 75-84 anni e del 15,5% per gli uomini nella fascia 85 e più anni (Figura 3.8.1d). Analizzando l'andamento della prevalenza d'uso per area geografica (Tabella 3.8.1d), le Regioni del Sud mostrano un valore più alto (12%), rispetto a quello della media italiana (10,5%), nonché delle Regioni del Nord e del Centro (9,7%). Tuttavia è l'Abruzzo a registrare il valore maggiore (13,6%). L'età mediana dei pazienti è risultata essere pari a 68 anni, e ogni utilizzatore riceve in un anno 3,7 prescrizioni, arrivando a un numero di DDD pari a 92,2. Metà degli utilizzatori è trattata per meno di 40 giorni e il 32% riceve una sola prescrizione.

Per quanto riguarda le analisi di aderenza e persistenza, i dati di esposizione si riferiscono a una coorte di nuovi utilizzatori con più di 45 anni, che sono stati seguiti considerando il follow-up di un anno. La popolazione in studio comprende un totale di 44.795 nuovi utilizzatori, con età mediana pari a 70 anni (IQR 62-78), con una proporzione di donne nettamente maggiore a quella degli uomini (91,4% vs 8,6%). La percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con farmaci per l'osteoporosi è stata rispettivamente pari a 67,7% e 6,8% (Tabella 3.2.1e). La bassa aderenza tende ad aumentare con l'età, passando dal 7% per la fascia 45-54 anni all'8,1% negli ultraottantacinquenni, sebbene rispetto al 2019 si osservi una riduzione di circa il 4%. I pazienti con più di 85 anni e residenti nel Centro Italia sono quelli che presentano il valore maggiore di bassa aderenza, pari al 9,2%. L'alta aderenza, invece, registra un aumento dell'1% e risulta maggiore nei soggetti di età compresa tra 45 e 54 anni e residenti al Nord (73,2%).

Analizzando la persistenza ai farmaci per l'osteoporosi (Tabella 3.8.1f), si evidenzia come poco più della metà dei nuovi utilizzatori risulti essere persistente al trattamento a distanza di un anno (50,9%), con un andamento migliore al Nord (55,9%) e al Centro (51,7%), rispetto al Sud, in cui meno della metà dei pazienti non osserva un'interruzione al trattamento per un periodo inferiore ai 60 giorni (45,4%). Le donne sono più persistenti rispetto agli uomini (51,2% e 47,1%), sebbene questi ultimi abbiano mostrato un aumento nel numero dei soggetti persistenti dell'8% rispetto all'anno precedente.

Confrontando i dati di persistenza tra il 2019 e il 2020 (Figura 3.8.1f), non si riscontrano particolari differenze ed è possibile notare come, per questi farmaci, il tempo mediano alla discontinuazione sia di 314 giorni.

Figura 3.8.1d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci per l'osteoporosi in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

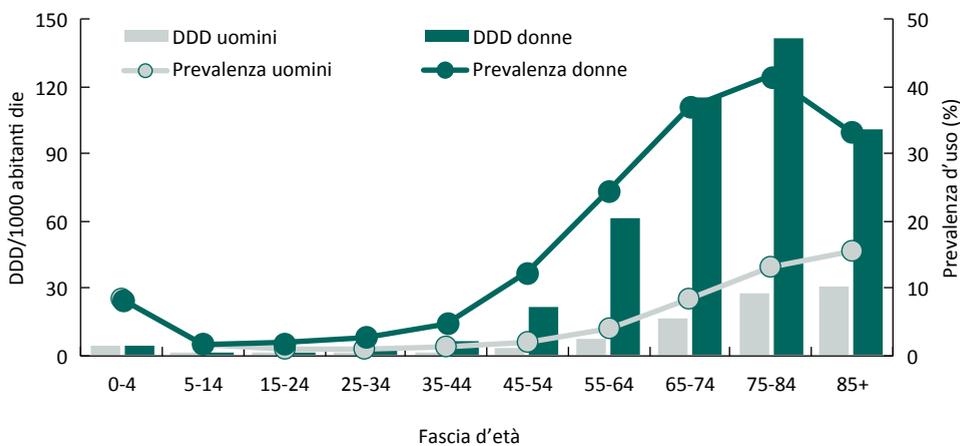


Tabella 3.8.1d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci per l'osteoporosi in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	9,2	0,25	69	3,5	95,3	40,0	31,8
Valle d'Aosta	8,8	0,26	68	3,4	88,8	40,0	30,4
Lombardia	10,5	0,26	68	3,5	97,9	40,0	30,1
PA Bolzano	7,0	0,27	70	3,2	108,0	60,0	36,7
PA Trento	9,9	0,29	66	3,4	85,1	40,0	31,9
Veneto	8,7	0,27	68	3,1	108,0	60,0	38,4
Friuli VG	10,5	0,27	68	3,7	95,4	40,0	29,9
Liguria	10,3	0,22	72	3,9	92,7	40,0	28,2
Emilia R.	9,7	0,24	67	3,2	80,1	40,0	35,7
Toscana	8,5	0,25	69	3,3	96,1	59,0	40,1
Umbria	10,1	0,21	69	4,3	85,0	30,0	29,1
Marche	8,9	0,22	70	3,7	85,6	30,0	32,6
Lazio	10,6	0,22	68	3,8	103,6	40,0	31,1
Abruzzo	13,6	0,26	67	3,6	85,5	30,0	34,6
Molise	12,1	0,22	68	3,6	82,0	30,0	32,1
Campania	13,0	0,25	65	3,9	74,5	40,0	28,1
Puglia	12,7	0,24	68	3,5	85,7	38,0	34,5
Basilicata	12,7	0,21	66	4,6	92,6	40,0	27,1
Calabria	11,0	0,24	67	3,9	86,6	32,0	31,6
Sicilia	10,4	0,21	69	4,2	89,7	40,0	27,7
Sardegna	11,1	0,20	68	4,0	115,8	60,0	33,2
Italia	10,5	0,24	68	3,7	92,2	40,0	32,0
Nord	9,7	0,26	68	3,4	95,6	40,0	32,6
Centro	9,7	0,22	68	3,7	98,0	40,0	33,6
Sud e Isole	12,0	0,23	67	3,9	85,5	40,0	30,5

Tabella 3.8.1e. Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci per l'osteoporosi nella popolazione di età ≥45 anni nel 2020 e variazione rispetto all'anno precedente

	Totale N=44.795		Nord N=17.761		Centro N=9.199		Sud N=17.835	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
Bassa aderenza*†								
45-54 anni	7,0	-3	4,9	6	6,6	-3	9,1	5
55-64 anni	6,1	-1	5,3	7	6,5	1	6,8	2
65-74 anni	6,5	-3	5,1	-5	6,5	4	7,9	2
75-84 anni	7,2	-3	5,9	2	7,5	5	8,6	0
≥85 anni	8,1	-17	6,8	-22	9,2	5	9,0	-19
Donne	6,5	-3	5,3	-3	6,7	2	7,6	1
Uomini	9,4	-11	6,7	1	10,5	12	12,6	-12
Totale	6,8	-4	5,5	-2	7,0	3	7,9	0
Alta aderenza*†								
45-54 anni	68,5	6	73,2	1	69,2	4	63,7	6
55-64 anni	68,7	1	71,5	0	69,6	2	65,6	0
65-74 anni	68,0	0	72,0	-1	68,2	0	64,4	-2
75-84 anni	67,2	0	70,6	1	66,9	-3	63,4	-2
≥85 anni	64,7	4	67,4	4	63,0	-4	62,5	5
Donne	67,7	1	71,1	0	67,9	-1	64,4	-1
Uomini	67,8	3	71,9	-2	67,6	2	62,5	2
Totale	67,7	1	71,2	0	67,9	0	64,2	-1

*L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) <40 % del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

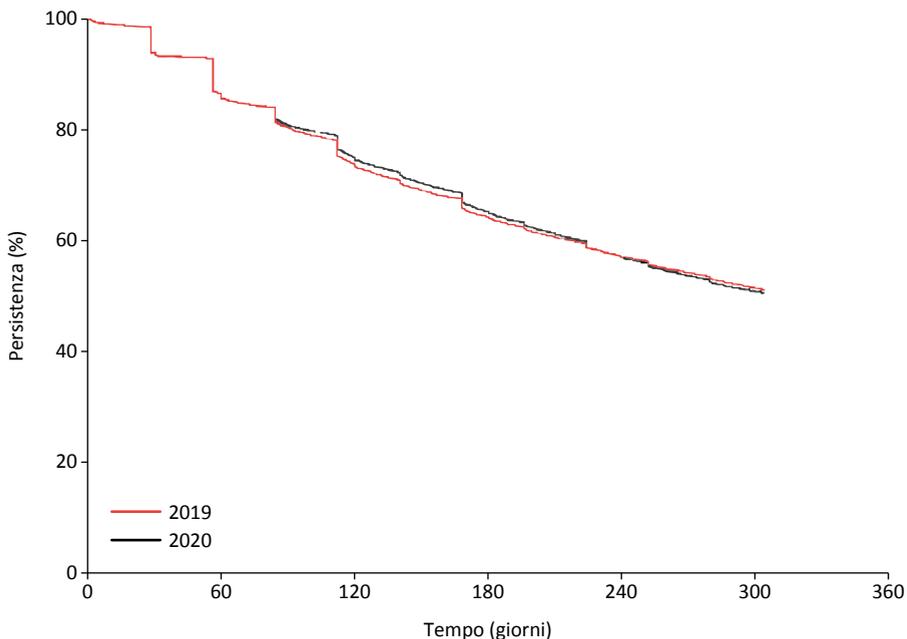
N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2019-31/12/2019, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2019

†Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata. Tempo mediano (IQR) di follow-up (in giorni): 314 (196-343)

Tabella 3.8.1f. Persistenza a un anno al trattamento con farmaci per l'osteoporosi nella popolazione di età ≥ 45 anni nel 2020 e variazione percentuale rispetto all'anno precedente

Persistenza a 12 mesi	Totale N=44.795		Nord N=17.761		Centro N=9.199		Sud N=17.835	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
45-54 anni	54,7	7	59,6	1	58,9	9	47,8	4
55-64 anni	54,1	4	59,0	2	56,4	1	48,3	2
65-74 anni	51,3	3	57,3	0	53,0	5	44,9	-2
75-84 anni	48,7	2	53,2	-2	46,9	-4	44,3	1
≥ 85 anni	43,7	5	48,9	10	41,1	-7	39,1	4
Donne	51,2	3	56,2	0	52,4	1	45,8	0
Uomini	47,1	8	53,8	2	44,0	2	39,7	6
Totale	50,9	3	55,9	1	51,7	2	45,4	1

Nota: La persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici)

Figura 3.8.1e. Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci per l'osteoporosi nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per anno (2019-2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)

Nota: Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici). Per questo motivo, non possono osservarsi interruzioni negli ultimi 60 giorni dalla fine del follow-up (365 giorni)

Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale

I dati relativi all'epidemiologia e ai profili prescrittivi sono stati ottenuti da una rete di MMG, distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale, che fa confluire verso Health Search-IQ-VIA Health LPD le informazioni relative a: diagnosi di patologia, informazioni demografiche, prescrizione farmaceutica, ecc.

Per il Rapporto OsMed 2020 le analisi si sono focalizzate sulle stime di prevalenza e incidenza dei pazienti affetti da osteoporosi nella popolazione in carico agli 800 MMG del network HS, per le quali è stata valutata l'eventuale presenza di una pregressa frattura vertebrale o femorale, nonché sulla prevalenza d'uso dei farmaci, comprensiva delle classi terapeutiche a maggior utilizzo.

L'incidenza dei soggetti affetti da osteoporosi è risultata pari al 4,75%, di cui il 3,08% presentava pregressa frattura vertebrale o femorale (Tabella 3.8.1g). Nel complesso, l'incidenza di osteoporosi risulta essere maggiore nei soggetti con pregressa frattura residenti al Sud e nelle Isole. Inoltre, è da sottolineare la riduzione nella stima rispetto all'anno precedente (-45,9%), con variazioni maggiori al Sud (-53,2%) e tra le donne (-50,5%).

La prevalenza dei soggetti con diagnosi di osteoporosi nella popolazione assistibile dai MMG del network HS nel 2020 è risultata pari al 9,3% (Tabella 3.8.1h). Tale prevalenza presenta un gradiente geografico crescente, andando dal valore minimo del 7,6% delle Regioni del Nord all'8,8% delle Regioni del Centro, fino a raggiungere il valore massimo dell'11,5% al Sud e nelle Isole. L'osteoporosi risulta più frequente nelle donne rispetto agli uomini (15,5% vs 2,9%), in linea con quanto noto in letteratura sulle differenze di genere legate all'insorgenza di questa patologia. In generale, la prevalenza aumenta con l'età, anche se l'aumento più marcato è osservabile dai 66 anni in poi (nelle donne principalmente a causa dell'osteoporosi post-menopausale), fino al raggiungimento del valore massimo pari al 37,7% nei soggetti ultraottantacinquenni. La prevalenza dei pazienti affetti da osteoporosi con pregressa frattura vertebrale o di femore si attesta al 6,8% della popolazione assistibile, con stime variabili in base all'area geografica (5% al Nord, 5,9% al Centro e 9,2% al Sud e nelle Isole). Analizzando tale prevalenza in funzione delle classi d'età, questa raggiunge il valore massimo nei soggetti con 85 anni ed oltre (23%). La Tabella 3.8.1i mostra come il 50,2% dei soggetti affetti da osteoporosi siano trattati con almeno un farmaco, sebbene emerga una diminuzione del 13,8% rispetto alla stima ottenuta per l'anno precedente. Inoltre, la stratificazione per età mostra come ci sia un aumento nella prevalenza d'uso per le decadi 65-74 anni (56,6%) e 75-84 anni (57,1%) e una diminuzione negli ultraottantacinquenni (47%). Diversamente, la prevalenza d'uso sale al 54,6% tra coloro con pregressa frattura vertebrale o femorale, stima che raggiunge il valore più elevato nei pazienti di età compresa tra i 65 e i 74 anni (58,6%). Infine, la categoria rappresentata dalla vitamina D e analoghi mostra la prevalenza d'uso più elevata (44,9%), seguita dai bifosfonati da soli (10,3%) e dai bifosfonati in associazione (2,9%).

Tabella 3.8.1g. Incidenza di osteoporosi (con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore) nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Incidenza (%)			
	Osteoporosi	Δ % 20-19	Senza pregressa frattura vertebrale o di femore	Con pregressa frattura vertebrale o di femore
Analisi geografica				
Nord	4,1	-40,6	1,7	2,3
Centro	4,9	-41,4	2,1	2,8
Sud e Isole	5,5	-53,2	1,4	4,2
Analisi per genere				
Uomini	2,1	-25,4	1,3	0,7
Donne	7,8	-50,5	2,1	5,7
Analisi per età				
≤45	0,5	-37,8	0,3	0,2
46-65	4,8	-49,0	0,9	3,9
66-74	9,9	-41,8	2,7	7,2
75-84	16,0	-25,1	7,5	8,5
≥85	25,7	-11,4	17,4	8,3
Totale	4,8	-45,9	1,7	3,1

Indicatori utilizzati:

Incidenza di osteoporosi: numero di pazienti con una “prima” diagnosi di osteoporosi registrata nel corso dell’anno [numeratore], sul totale della popolazione assistibile ed a rischio (priva della malattia) all’inizio del periodo [denominatore]

Incidenza di osteoporosi con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore: numero di pazienti con una “prima” diagnosi di osteoporosi registrata nel corso dell’anno con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore [numeratore], sul totale della popolazione assistibile ed a rischio (priva della malattia) all’inizio del periodo [denominatore]

Tabella 3.8.1h. Prevalenza di osteoporosi (con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore) nella popolazione assistibile dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza (%)			
	Osteoporosi	Δ % 20-19	Senza pregressa frattura vertebrale o di femore	Con pregressa frattura vertebrale o di femore
Analisi geografica				
Nord	7,6	-1,3	2,5	5,0
Centro	8,8	-3,4	2,9	5,9
Sud e Isole	11,5	-2,6	2,3	9,2
Analisi per genere				
Uomini	2,9	0,0	1,8	1,0
Donne	15,5	-1,9	3,2	12,3
Analisi per età				
≤45	0,9	11,1	0,7	0,2
46-65	6,6	6,1	1,5	5,1
66-74	19,6	3,1	3,5	16,0
75-84	29,1	4,1	7,6	21,5
≥85	37,7	2,1	14,8	23,0
Totale	9,3	-2,2	2,5	6,8

Indicatori utilizzati:

Prevalenza di osteoporosi: numero di pazienti con diagnosi di osteoporosi [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore]

Prevalenza di osteoporosi nei pazienti con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore: numero di pazienti con diagnosi di osteoporosi con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore [numeratore], sul totale della popolazione assistibile [denominatore]

Tabella 3.8.1i. Prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi nella popolazione affetta da tale condizione, con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore e confronto 2020-2019: analisi stratificata per genere, classi d'età e area geografica

	Prevalenza d'uso %	Δ % 20-19	Senza pregressa frattura vertebrale o di femore	Con pregressa frattura vertebrale o di femore
Analisi geografica				
Nord	51,0	-8,6	37,0	58,0
Centro	49,4	-10,3	38,7	54,6
Sud e Isole	50,0	-19,0	40,1	52,5
Analisi per genere				
Uomini	23,8	-17,2	15,2	38,7
Donne	55,0	-13,1	51,2	56,0
Analisi per età				
≤45	10,8	-15,7	3,4	39,1
46-65	44,0	-19,6	23,1	50,0
66-74	56,6	-13,6	46,7	58,7
75-84	57,1	-10,7	53,4	58,4
≥85	47,0	-9,8	44,3	48,8
Totale	50,2	-13,8	38,4	54,6

Indicatore utilizzato:

Prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi: numero di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di osteoporosi [denominatore]

Prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi nei pazienti con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore: numero di pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore [numeratori], sul totale dei pazienti con diagnosi di osteoporosi con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore [denominatori]

Tabella 3.8.1j. Prevalenza d'uso dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi nella popolazione affetta da tale condizione e con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore: analisi per categoria terapeutica

	Prevalenza d'uso %		
	Osteoporosi	Senza pregressa frattura vertebrale o di femore	Con pregressa frattura vertebrale o di femore
Analisi per classe terapeutica			
Bifosfonati da soli	10,3	8,4	11,0
Bifosfonati in associazione	2,9	2,5	3,1
Anticorpo monoclonale	2,0	2,5	1,8
SERM - Modulatore selettivi del recettore per gli estrogeni	0,1	0,0	0,1
Farmaci anabolici	0,3	0,6	0,2
Farmaci a doppia azione	0,0	0,0	0,0
Vitamina D e analoghi	44,9	33,4	49
Calcio	2,0	1,7	2,1

Indicatori utilizzati:

Prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi nei pazienti con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [numeratore], sul totale dei pazienti con diagnosi di osteoporosi [denominatore].

Prevalenza d'uso di farmaci per il trattamento dell'osteoporosi nei pazienti con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore: numero di pazienti in trattamento con una specifica categoria terapeutica [numeratori], sul totale dei pazienti con diagnosi di osteoporosi con o senza pregressa frattura vertebrale o di femore [denominatori].

Key message

- Il dato più rilevante nell'analisi complessiva del fenomeno osteoporosi è la **contrazione dell'impiego di farmaci**, superiore al 14%, dopo anni di crescita pressochè ininterrotta (+28,9% dal 2014 al 2019).
- **Consumo e spesa per vitamina D ed analoghi** hanno fatto registrare nel canale dell'assistenza convenzionata una riduzione complessiva rispettivamente del 21,3% e 24,6% dopo un decennio di incrementi del 9,1% annuo. Questo calo è da attribuirsi agli effetti dell'applicazione della Nota 96 volta a promuovere l'uso appropriato di questi medicinali. Il colecalciferolo tuttavia è terzo come spesa convenzionata con 201,4 milioni di euro, nonostante l'importante riduzione registrata rispetto al 2019, quando occupava il 1° posto con 257 mln di euro.
- L'analisi delle componenti di questo calo, che coinvolge sia l'utilizzo (-21,7%) che la spesa indotta (-24,1%), non può prescindere dalla **valutazione dei trend** degli altri farmaci utilizzati per questa patologia, anche se facenti parte di ATC differenti (ad esempio colecalciferolo o analoghi e teriparatide).
- L'**incremento di prescrizione dell'anticorpo monoclonale denosumab** in controtendenza, può essere motivato da una maggiore confidenza nella maneggevolezza del farmaco, oltre all'indisponibilità dello stronzio ranelato come alternativa ai bifosfonati.
- L'analisi dell'andamento della **prescrizione di farmaci per l'osteoporosi per singola Regione** mostra un maggiore consumo di farmaci nelle Regioni del Sud, contrariamente a quanto ipotizzabile data la maggiore esposizione in base alla latitudine.
- L'analisi della **persistenza** in terapia continua a mostrare una preoccupante mancanza di adesione ai trattamenti che può contribuire a spiegare una buona proporzione di insuccessi terapeutici.
- L'indagine sulla **medicina generale** ha mostrato un drastico calo dei nuovi casi che è possibile mettere in relazione al minore accesso ai luoghi di diagnosi e cura a causa della pandemia.

Bibliografia di riferimento

Adachi J, Lynch N, Middelhoven H et al. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: a review. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8:97.

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 79. Determina AIFA n. 446/2017 del 14/03/2017 – Aggiornamento della Nota 79.

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 96. Determina AIFA n. 1533/2019 (G.U. n. 252 del 26 ottobre 2019).

Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5):1623-30.

Beaudart C, Biver E, Bruyère O et al. Quality of life assessment in musculo-skeletal health. *Aging Clin Exp Res* 2018; 30(5):413-8.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8):775-89.

Cesareo R, Attanasio R, Caputo M et al. AME and Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endo-

crinologists (AACE) position statement: clinical management of vitamin D deficiency in adults. *Nutrients* 2018; 10(5):546.

Dawson A, Dennison E. Measuring the musculoskeletal aging phenotype. *Maturitas* 2016; 93:13-7.

Harvey NC, D'Angelo S, Paccou J et al. Calcium and vitamin D supplementation are not associated with risk of incident ischemic cardiac events or death: findings from the UK Biobank Cohort. *J Bone Miner Res* 2018; 33(5):803-11.

Iolascon G, Gimigliano R, Bianco M et al. Are dietary supplements and nutraceuticals effective for musculoskeletal health and cognitive function? A scoping review. *J Nutr Health Aging* 2017; 21:527-38.

Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30(1):3-44.

Nuti R, Brandi ML, Checchia G et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2019; 14(1):85-102.

Rabenda V, Hiligsmann M, Reginster JY. Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:2303-15.

Rizzoli R. Postmenopausal osteoporosis: assessment and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5):739-57.

Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD et al. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res* 2013; 11(2):54-65.

Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip Respir Med* 2014; 9:60.

Santi I, Zanoni CI, Cetta F. Fattori determinanti l'aderenza alla terapia farmacologica per l'osteoporosi e possibili strategie per migliorarla. *G Gerontol* 2010; 58:110-6.

Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al.; UE Review Panel of IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8(1):137.

3.8.2 Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Inquadramento epidemiologico

Gli eicosanoidi, quali ad esempio prostaglandine (PG) e trombossano A₂ (TxA₂), sono metaboliti dell'acido arachidonico (AA) che vengono prodotti, ma non immagazzinati, dalla maggior parte delle cellule sotto lo stimolo di agenti fisici, chimici e ormonali. Gli eicosanoidi, oltre a funzionare come molecole di segnalazione in molti processi biologici (regolazione del tono vascolare, funzione renale, emostasi, ecc.), sono anche importanti mediatori dell'infiammazione e dell'immunità innata. In particolare, il processo infiammatorio è la risposta del sistema immunitario a uno stimolo dannoso mediato ad esempio da agenti nocivi che, generando lesioni, stimolano il rilascio di citochine proinfiammatorie e di altri fattori chemiotattici. La risposta infiammatoria è caratterizzata da vasodilatazione locale transitoria e aumento della permeabilità capillare che permette l'infiltrazione di leucociti e cellule fagocitiche al fine di rimuovere l'origine dello stimolo lesivo. I mediatori dell'infiammazione rilasciati durante la risposta al danno tessutale spesso aumentano la sensibilità dei nocicettori a livello periferico potenziando la percezione del dolore. La risoluzione della risposta infiammatoria può essere caratterizzata da degenerazione dei tessuti che porta ad esempio a fibrosi che, soprattutto nel caso di infiammazioni croniche, può essere responsabile della perdita di funzionalità degli organi colpiti. Ciò potrebbe accadere ad esempio nelle patologie di tipo autoimmune o in condizioni cliniche in cui la risposta infiammatoria è esagerata e sostenuta per prolungati periodi di tempo (infiammazione cronica). In base al tipo di patologia e alla risposta infiammatoria vengono adottate differenti strategie terapeutiche. Diverse classi di farmaci, in particolare i FANS, svolgono i loro principali effetti terapeutici come sollievo dal dolore di origine infiammatorio mediante il blocco della formazione di prostaglandine. I FANS sono antipiretici, analgesici e antinfiammatori, spesso utilizzati "al bisogno", in quanto forniscono sollievo sintomatico dal dolore, principalmente di tipo infiammatorio di grado lieve o moderato associato principalmente a disturbi muscolo-scheletrici, ma anche a quello mestruale, dovuto a mal di testa e mal di denti. I disturbi muscolo-scheletrici riguardano un ampio spettro di patologie infiammatorie e degenerative che includono infiammazioni osteo-tendinee e articolari (epicondilita, borsite, artrite), disturbi da compressione nervosa (sindrome del tunnel carpale, lombosciatalgia), osteoartrosi, mialgia, dolore lombare e varie altre sindromi dolorose locali. Negli Stati Uniti, i disturbi muscolo-scheletrici vengono rilevati in oltre il 20% delle visite ambulatoriali effettuate durante l'anno (circa 315 milioni di visite) e si stima che 54,4 milioni (1 adulto su 5) di abitanti abbiano ricevuto diagnosi di artrite. Nella maggior parte dei casi i dolori muscolo-scheletrici richiedono soltanto una terapia sintomatica, tuttavia se la condizione persiste per un periodo prolungato di tempo è necessaria un'ulteriore valutazione al fine di riconoscere tempestivamente condizioni cliniche più serie e dannose quali artrite settica, artrite gottosa o fratture. I dolori muscolo-scheletrici sono molto comuni anche negli Stati europei. Diversi studi di popolazione stimano ad esempio una prevalenza annuale di dolori agli arti superiori, spalle e collo, di circa 30-40% e i farmaci antinfiammatori vengono utilizzati nel 50% dei casi indipendentemente dal tipo di diagnosi che viene effettuata. I dolori muscolo-scheletrici possono anche interessare la zona lombare e sono caratterizzati da dolore, tensione muscolare o rigidità localizzata sopra le pieghe glutee inferiori, con o senza interessamento dell'arto inferiore. Tale disturbo mostra una prevalenza pari al 70% nei Paesi industrializzati con un picco nel range di età 35-55 anni.

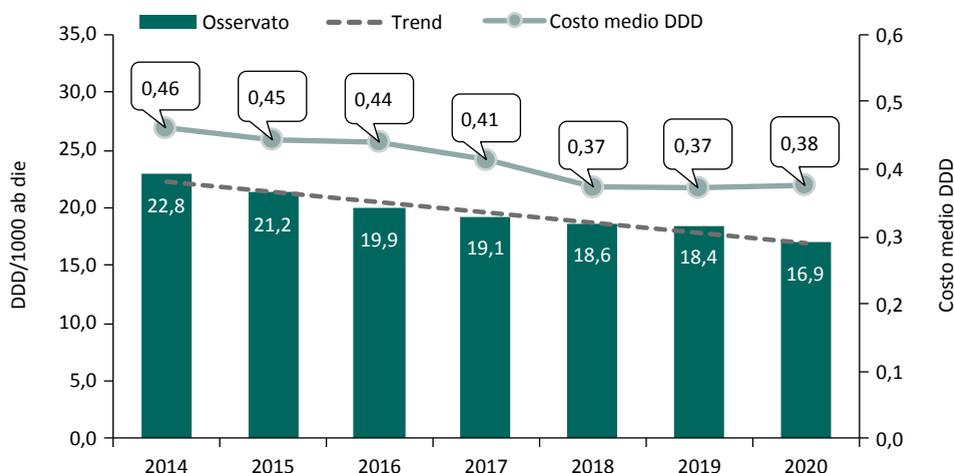
In oltre il 90% dei casi la sintomatologia dolorosa si risolve entro 6 settimane e solo il 2-7% dei soggetti sviluppa una forma cronica di lombalgia caratterizzata da periodiche recidive ed esacerbazioni. Le strategie terapeutiche disponibili permettono di alleviare i sintomi dolorifici caratteristici di infiammazioni muscolo-articolari, tuttavia, se le condizioni lo richiedono, un'attenta valutazione clinica e un'adeguata scelta terapeutica devono essere mirate alla prevenzione della cronicizzazione di tali disturbi.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il 2020 conferma il trend di diminuzione nel consumo di FANS (Figura e Tabella 3.8.2a), che dal 2014 è pari al 25,9%, passando da 22,8 a 16,9 DDD/1000 abitanti die, con una variazione media annuale del -4,9%. Analogamente il costo medio DDD si è ridotto del 17,8% passando da 0,46 euro del 2014 a 0,38 euro del 2020. La spesa pro capite di questi farmaci è stata pari a 2,34 euro in decremento del 6,7% rispetto al 2019 e tutte le categorie terapeutiche mostrano riduzioni più o meno marcate di spesa e consumo. I FANS tradizionali rappresentano la categoria a maggiore spesa pro capite (1,57 euro) e a maggior consumo (12,3 DDD) in riduzione rispettivamente dell'8,5% e del 9,4%, sebbene il costo medio DDD abbia registrato un aumento dello 0,8%. La seconda categoria a maggiore spesa è rappresentata invece dai Coxib, che registrano una spesa pro capite di 0,64 euro (-2,1%) e un consumo pari a 3,8 DDD/1000 abitanti die (-2%). Per questa categoria si evidenzia una sostanziale stabilità del costo medio DDD (-0,4%). L'analisi delle singole molecole mostra un andamento analogo a quanto visto per le categorie. In particolare, il principio attivo a maggiore spesa è rappresentato dal diclofenac (0,58 euro), seguito da etoricoxib (0,53 euro), ketoprofene (0,28 euro) e ibuprofene (0,26 euro). Ketorolac, approvato solo per il trattamento a breve termine del dolore post-operatorio di grado moderato-severo, è la molecola a maggiore costo DDD (0,57 euro), in aumento del 12,1% rispetto al 2019.

Analizzando la variabilità regionale del consumo di FANS (Tabella 3.8.2b), le Regioni del Sud (24,8 DDD/1000 abitanti die) hanno un consumo più che doppio in confronto alle Regioni del Nord (11,5 DDD/1000 abitanti die) e del 50% superiore a quelle del Centro (16,9 DDD/1000 abitanti die). Calabria, Campania e Puglia sono le Regioni che mostrano i valori più alti, rispettivamente pari a 27,9, 26,3 e 26,1 DDD, mentre Emilia Romagna, Lombardia e PA di Bolzano sono quelle che registrano i valori più bassi (10,1; 10,4 e 10,8 DDD). La riduzione maggiore si è rilevata nelle Marche (-11,9%), mentre la minore in Sardegna (-2,3%). Particolarmente interessante è l'analisi della variabilità regionale (Figura 3.8.2d) in cui è evidente come tutte le Regioni mostrino un costo medio DDD allineato alla media nazionale e come le maggiori diversità siano correlate alla quantità di farmaci consumati.

Nel caso dei FANS, l'88,7% della spesa è relativa ai farmaci a brevetto scaduto e la percentuale raggiunge il 90,1% considerando i consumi (Tabella 3.8.2c). L'utilizzo di ex originator risulta essere particolarmente elevato (85% della spesa e 78,2% dei consumi). Sono sempre i FANS tradizionali a presentare la maggiore variabilità, registrando un range molto ampio (7,6-22,4 DDD/1000 abitanti die) e valori ampiamente dispersi rispetto alla mediana (Figura 3.8.2c).

Figura 3.8.2a. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia**Tabella 3.8.2a.** Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
FANS tradizionali	1,57	-8,5	-4,9	12,3	-9,4	-5,0	0,35	0,8
Coxib	0,64	-2,1	-13,3	3,8	-2,0	-3,7	0,47	-0,4
Oxicam	0,12	-6,5	-6,4	0,8	-8,3	-7,2	0,38	1,8
Altri antinfiammatori/antireumatici non steroidei	0,01	-13,7	-14,7	0,0	-14,9	-17,8	0,63	1,1
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	2,34	-6,7	-7,9	16,9	-7,8	-4,9	0,38	0,9
diclofenac	0,58	-2,6	-0,8	4,0	-3,2	-0,9	0,40	0,4
etoricoxib	0,53	-1,7	-12,6	3,1	-1,6	-3,0	0,46	-0,4
ketoprofene	0,28	-14,6	-8,0	2,7	-13,8	-7,2	0,28	-1,2
ibuprofene	0,26	-13,1	-4,4	1,8	-14,1	-3,6	0,39	0,9
nimesulide	0,15	-5,5	-7,0	1,8	-6,8	-7,3	0,22	1,1
celecoxib	0,11	-3,7	-15,3	0,6	-4,0	-6,8	0,47	0,0
ketorolac	0,10	-3,3	-5,2	0,5	-14,0	-5,5	0,57	12,1
piroxicam	0,08	-2,3	-4,1	0,5	-3,1	-4,8	0,45	0,5
aceclofenac	0,07	-13,8	-11,7	0,4	-11,8	-10,4	0,50	-2,5
naproxene	0,05	-6,3	-5,6	0,6	-8,3	-6,3	0,25	1,9

Tabella 3.8.2b. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	18,3	16,8	15,9	15,4	15,0	14,9	13,5	-9,8
Valle d'Aosta	22,3	20,9	18,3	17,3	17,2	17,1	15,2	-11,4
Lombardia	13,4	12,9	12,3	11,9	11,6	11,4	10,4	-8,8
PA Bolzano	15,9	15,3	14,4	13,3	12,6	12,0	10,8	-10,2
PA Trento	16,6	16,0	15,9	15,8	16,1	15,7	14,9	-5,3
Veneto	15,9	14,5	13,6	12,7	12,1	11,8	11,1	-6,1
Friuli VG	20,9	20,0	19,5	18,8	18,4	18,4	17,9	-3,0
Liguria	16,0	14,5	13,8	13,5	13,0	13,2	11,8	-11,1
Emilia R.	14,0	12,8	11,9	11,4	11,2	10,9	10,1	-7,2
Toscana	18,3	16,7	16,0	15,5	14,7	13,9	12,6	-9,9
Umbria	17,0	15,4	14,7	14,1	14,3	14,3	13,0	-8,6
Marche	18,4	17,3	16,6	16,3	14,8	14,2	12,5	-11,9
Lazio	29,1	26,8	24,8	24,2	23,8	23,9	21,6	-9,5
Abruzzo	23,0	22,0	20,9	20,3	20,1	20,1	18,5	-8,3
Molise	28,3	26,7	23,4	22,5	22,3	22,7	21,6	-4,9
Campania	32,7	30,8	28,4	27,9	28,4	28,3	26,3	-7,2
Puglia	39,2	36,5	34,9	32,6	29,0	28,5	26,1	-8,6
Basilicata	28,1	25,7	23,4	23,0	23,0	22,9	22,2	-2,9
Calabria	36,3	33,2	31,1	30,1	29,4	29,5	27,9	-5,6
Sicilia	30,2	27,0	25,4	24,7	24,5	24,7	23,0	-7,0
Sardegna	35,5	34,2	30,0	27,5	25,7	25,5	24,9	-2,3
Italia	22,8	21,2	19,9	19,1	18,6	18,4	16,9	-7,8
Nord	15,4	14,4	13,6	13,1	12,7	12,5	11,5	-8,1
Centro	23,3	21,4	20,1	19,6	19,0	18,7	16,9	-9,8
Sud e Isole	33,1	30,7	28,6	27,5	26,6	26,6	24,8	-6,8

Tabella 3.8.2c. Prescrizione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	2,07	88,7	-5,7	15,2	90,1	-7,0	0,37
Equivalenti	0,31	15,0	-8,8	3,3	21,8	-10,7	0,26
Ex originator	1,76	85,0	-5,1	11,9	78,2	-5,9	0,40
Coperti da brevetto	0,27	11,3	-14,4	1,7	9,9	-15,0	0,43
FANS	2,34	100,0	-6,7	16,9	100,0	-7,8	0,38

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.8.2b. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

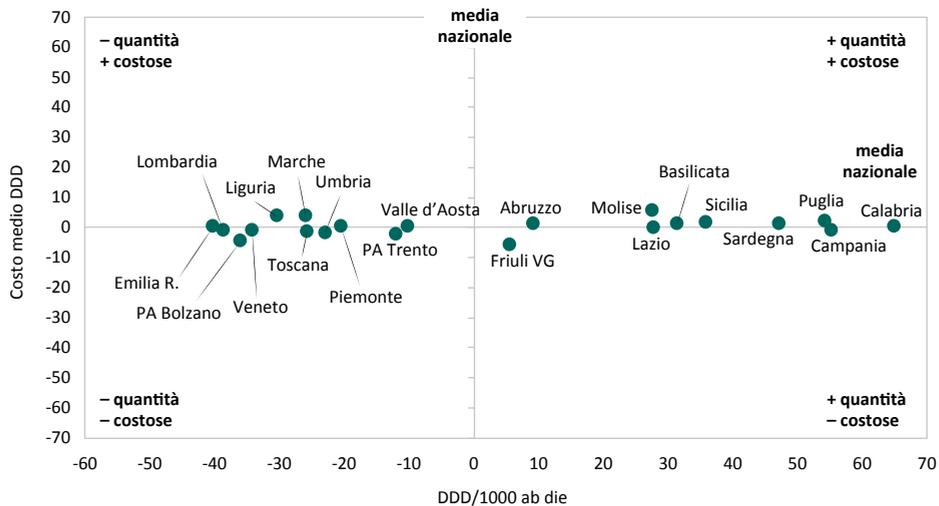
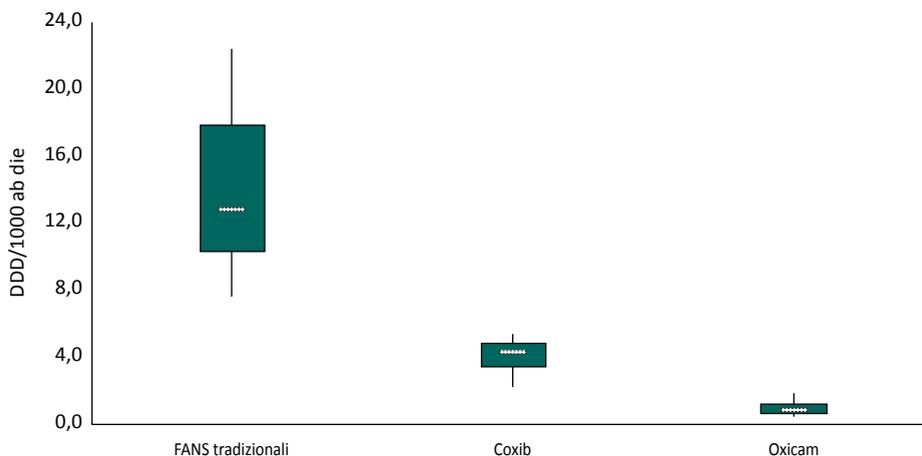


Figura 3.8.2c. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo (la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione nella popolazione

È stata condotta, attraverso i dati della Tessera Sanitaria, un'analisi per stimare l'esposizione ai FANS nella popolazione generale.

Considerando tutte le fasce di età, l'esposizione è stata maggiore nelle donne rispetto agli uomini, con un rapporto M/F pari a 0,75 e un aumento della prevalenza all'aumentare dell'età (Figura e Tabella 3.8.2d). I valori maggiori tuttavia si registrano per le donne nella decade 75-84 anni (32,2%), mentre negli uomini nella fascia di età compresa tra i 65 e i 74 anni (25,4%). Il valore di prevalenza nella popolazione generale è stato pari al 14% e l'età mediana di 63 anni. La profonda variabilità regionale viene evidenziata dai valori di prevalenza riscontrabili al Nord (9,5%), rispetto al Centro (15,2%) e al Sud (19,5%), con un livello massimo del 21,8% in Puglia e il minimo del 5,7% nella PA di Bolzano. L'analisi per intensità di uso indica un trattamento medio per utilizzatore di un mese e mezzo e metà degli utilizzatori in trattamento con FANS per meno di un mese all'anno. A conferma di questo dato, più della metà degli utilizzatori riceve una sola prescrizione, evidenziando l'utilizzo al bisogno di questi farmaci.

Figura 3.8.2d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

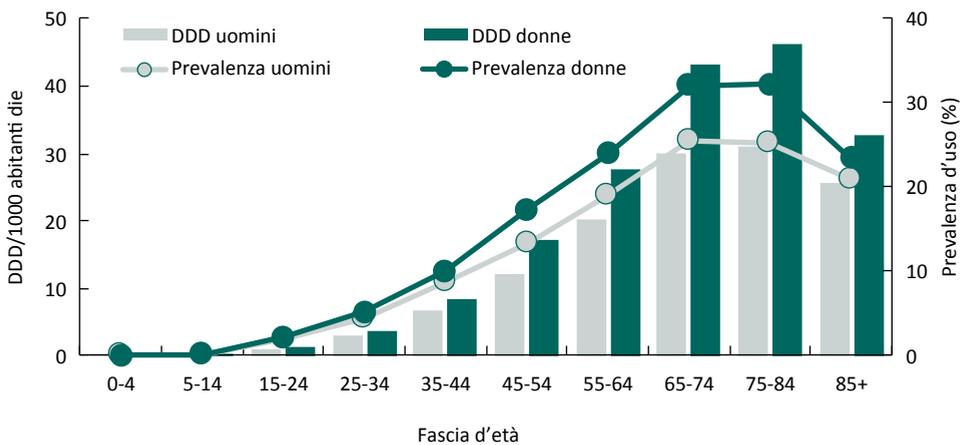


Tabella 3.8.2d. Esposizione e durata di terapia di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	11,5	0,73	64	2,0	41,0	23,0	58,8
Valle d'Aosta	11,4	0,72	63	1,9	45,8	30,0	61,0
Lombardia	8,3	0,69	63	1,8	42,2	29,0	63,3
PA Bolzano	5,7	0,70	67	2,0	55,4	30,0	60,8
PA Trento	12,0	0,76	60	1,9	41,8	26,0	59,6
Veneto	8,4	0,69	63	2,0	44,3	30,0	60,7
Friuli VG	13,4	0,73	63	2,1	46,1	30,0	56,7
Liguria	11,5	0,73	67	2,0	38,3	20,0	60,9
Emilia R.	9,9	0,74	62	1,9	33,2	20,0	61,9
Toscana	12,2	0,74	64	2,0	36,4	20,0	59,6
Umbria	13,3	0,79	63	2,0	34,8	20,0	59,2
Marche	12,1	0,80	64	1,9	33,8	20,0	61,4
Lazio	18,1	0,76	62	2,2	41,5	29,0	53,6
Abruzzo	18,3	0,79	63	2,2	35,5	20,0	54,1
Molise	19,5	0,79	64	2,2	39,3	21,0	53,3
Campania	19,8	0,74	60	2,3	43,2	30,0	51,2
Puglia	21,8	0,80	62	2,2	39,5	28,0	51,1
Basilicata	19,1	0,75	62	2,2	40,9	27,0	54,2
Calabria	19,1	0,76	66	2,7	48,9	30,0	45,6
Sicilia	17,3	0,77	66	2,5	45,1	30,0	48,2
Sardegna	21,0	0,77	63	2,4	42,9	30,0	49,9
Italia	14,0	0,75	63	2,2	41,4	29,0	54,9
Nord	9,5	0,71	63	1,9	40,9	23,0	61,1
Centro	15,2	0,76	63	2,1	39,0	22,0	56,3
Sud e Isole	19,5	0,77	63	2,4	42,7	30,0	50,2

Key message

- Il 2020 conferma il **trend di diminuzione nel consumo dei FANS**, che è passato da un valore di 22,8 DDD/1000 abitanti die nel 2014 a uno di 16,9 nel 2020 (-25,9%), registrando una riduzione media annuale del 4,9%.
- Tutte le categorie terapeutiche registrano una **riduzione di spesa e consumi rispetto al 2019**, sebbene l'andamento del costo medio DDD risulti in aumento, con l'unica eccezione dei Coxib.
- La categoria a maggiore spesa pro capite e consumo è rappresentata dai **FANS tradizionali**, per i quali si osserva un valore di spesa pro capite pari a 1,57 euro e di consumo pari a 12,3 DDD/1000 abitanti die.
- Il principio attivo a maggiore spesa è rappresentato dal **diclofenac** (0,58 euro), seguito da eterocoxib (0,53 euro), ketoprofene (0,28 euro) e ibuprofene (0,26 euro).

- L'**esposizione** nella popolazione è stata maggiore nelle donne rispetto agli uomini con un rapporto M/F pari a 0,75 e un **aumento della prevalenza all'aumentare dell'età**.
- Le **giornate di terapia** per utilizzatore indicano un trattamento di circa un mese e mezzo, sebbene metà degli utilizzatori riceva una sola prescrizione, evidenziando l'utilizzo al bisogno di questi farmaci.

Bibliografia di riferimento

Cush JJ. Approach to articular and musculoskeletal disorders. In: Jameson JL et al., eds. Harrison's principles of internal medicine. 20th edition. New York: McGraw-Hill, 2018.

Feleus A, Bierma-Zeinstra SM, Miedema HS, Verhaar JA, Koes BW. Management in non-traumatic arm, neck and shoulder complaints: differences between diagnostic groups. *Eur Spine J* 2008; 17(9):1218-29.

Grosser Tilo et al. Pharmacotherapy of inflammation, fever, pain, and gout. In: Brunton LL, et al., eds. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 13th edition. New York: McGraw-Hill, 2017.

Smyth EM, et al. Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factor In: Brunton LL, et al., eds. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 13th edition. New York: McGraw-Hill, 2017.

Van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al.; COST B13 Working Group on guidelines for the management of acute low back pain in primary care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006; 15 Suppl 2(Suppl 2):S169-91.

3.9 Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali e le insuline

I disturbi più comuni del sistema endocrino, oltre il diabete mellito di tipo 2, riguardano principalmente le patologie della tiroide, che rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni molto frequenti che interessano tutte le fasi della vita e hanno un alto impatto socio-sanitario. Queste malattie derivano da disfunzioni della tiroide, una ghiandola endocrina posta alla base del collo, che produce ormoni, sotto forma di tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). L'ormone tiroideo regola numerose funzioni del metabolismo, tra cui lo sviluppo del sistema nervoso centrale e l'accrescimento corporeo. La produzione di un'adeguata quantità di ormoni tiroidei è quindi indispensabile al normale accrescimento corporeo e allo sviluppo e alla maturazione dei vari apparati. In età adulta, le donne sono molto più soggette alle malattie tiroidee rispetto agli uomini. Nel corso della sua vita infatti, una donna ha il 20% di possibilità in più di sviluppare problemi alla tiroide.

Nell'ambito dei preparati ormonali sistemici, anche i glucocorticoidi rappresentano una categoria di farmaci largamente utilizzata. La loro prescrizione tuttavia, diversamente da quella degli ormoni tiroidei, è diretta in minima percentuale a carenze produttive dell'organismo (la terapia sostitutiva si limita a un valore inferiore al 4% dei pazienti trattati) ed avviene in massima parte a dosi farmacologiche con finalità anti-infiammatorie da utilizzarsi nei problemi reumatologici o respiratori ostruttivi.

Nel 2020 la categoria terapeutica dei preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali e le insuline (H), risulta nona per spesa pubblica, pari a 519,9 milioni di euro e al 2,3% della spesa pubblica totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata pari a 8,72 euro, derivante prevalentemente dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche con 4,79 euro pro capite. Il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata, al contrario, risulta di minore entità (3,93 euro pro capite) con una diminuzione del -5,1% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 41,4 DDD/1000 abitanti die, in aumento dello 0,7% rispetto al 2019, confermando il trend di lieve incremento negli ultimi sette anni, tale categoria risulta all'ottavo posto in termini di livelli di consumo (Tabella 3.2). L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, conferma un crescente uso di questa categoria di medicinali con l'avanzare dell'età, sia per le donne che per gli uomini, con un picco di incremento dai 55 anni in su per entrambi i generi. Tuttavia, l'utilizzo rimane costantemente superiore nelle donne rispetto agli uomini, con l'eccezione della fascia di età compresa tra i 5 e i 24 anni, verosimilmente giustificabile con la tendenza al precoce utilizzo di corticosteroidi e al trattamento dell'ipotiroidismo subclinico già dall'età pediatrica. Circa una donna su tre nella fascia di età superiore ai 75 anni riceve almeno una prescrizione nel corso di un anno. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 13,9 euro pro capite nei pazienti con più di 75 anni (16,7 euro per le donne e 9,6 per gli uomini).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro capite è stata pari a 3,93 euro, con una diminuzione del 5,4% rispetto all'anno precedente. Mentre il consumo rimane tendenzialmente stabile, si nota un ricorso a specialità meno costose (effetto mix -4,8%) e costo medio per giornata di terapia in calo del 5,7% rispetto al 2019 (Tabella 3.9).

Le categorie che maggiormente incidono sulla spesa farmaceutica convenzionata sono i glucocorticoidi (1,37 euro pro capite), seguiti dagli ormoni tiroidei (1,16 euro pro capite). I glucocorticoidi registrano diminuzioni in termini di spesa e consumi (rispettivamente di -2,7% e -1,1%) rispetto all'anno precedente con uno spostamento verso specialità meno costose (effetto mix -1,6%). Al contrario gli ormoni tiroidei, che hanno i consumi più alti dell'intero gruppo dei preparati ormonali sistemici, registrano aumenti sia in termini di spesa che di consumo rispetto al 2019, con una maggior propensione all'utilizzo di farmaci più costosi (effetto mix +5,9%). Gli ormoni paratiroidei sono la categoria che registra la maggiore contrazione in termini di spesa e consumo rispetto all'anno precedente, inoltre rappresentano l'unico caso con una riduzione dei prezzi (-3%), determinata probabilmente dalla scadenza brevettuale del teriparatide che presenta il maggior livello di consumo e spesa di questa categoria. Il maggior ricorso a farmaci meno costosi (effetto mix -4,2%) concorre a determinare la diminuzione più alta in termini di costo medio per DDD dell'intero gruppo di preparati ormonali sistemici (-7,1%). Il principio attivo a maggior spesa è la levotiroxina (1,13 euro), seguita dal teriparatide (1,06 euro) (Tabella 3.10): entrambe sono le molecole più prescritte all'interno della rispettiva categoria; in particolare, i consumi della levotiroxina (21,3 DDD) rappresentano quasi la totalità del gruppo dei preparati ormonali sistemici (35,9 DDD). La levotiroxina si colloca inoltre al quattordicesimo posto tra i 30 principi attivi a maggior variazione di spesa convenzionata rispetto al 2019 (+7,8%) (Tabella 3.13) e all'ottavo posto tra i principi attivi a maggior consumo (Tabella 3.14).

Questo risultato è probabilmente attribuibile alla sovrapposizione di due diversi eventi: da un lato, la presenza sul mercato di specialità medicinali con forma farmaceutica diversa dalle compresse, che presentano un costo per unità posologica 3-4 volte superiore e che potrebbero aver determinato l'aumento dell'effetto mix per la categoria +5,9% e dall'altro la crescente convinzione, non adeguatamente supportata da evidenze scientifiche, che l'assorbimento di queste formulazioni possa consentire l'assunzione del pasto immediatamente dopo quello del farmaco.

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, rispetto al 2019, è stata registrata una lieve riduzione della spesa (-0,3%) a fronte però di un aumento dei consumi (+3,5%); l'andamento della spesa è stato quindi determinato da una diminuzione del costo medio per giornata di terapia (-3,7%) e dei prezzi (-3,2%), in aggiunta ad un maggior utilizzo di specialità medicinali meno costose (effetto mix -0,5%) (Tabella 3.16). La categoria a maggior impatto sulla spesa, in aumento del +5,3% rispetto al 2019, è rappresentata dalla somatostatina e analoghi (1,64 euro pro capite), che incide per il 34,2% sulla spesa dell'intera classe, seguita da somatotropina e analoghi (1,36 euro pro capite). Rispetto al 2019 si registra un aumento dei consumi per entrambe le sottocategorie, tuttavia per somatotropina e analoghi si registra una più marcata diminuzione di prezzi (-4,6% vs -0,6%) e di costo medio per giornata di terapia (-4,8% vs -0,4%).

La somatotropina è il principio attivo che occupa il primo posto in questa categoria di farmaci sia in termini di consumi (0,3 DDD per 1000 abitanti die) che di spesa pro capite (1,35 euro, -0,5% rispetto al 2019), mentre il lanreotide, un peptide analogo della somatostatina, è il principio attivo che registra l'aumento di spesa pro capite più alto rispetto al 2019 (+11%) e il maggior costo medio per giornata di terapia (19,23 euro) (Tabella 3.17).

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

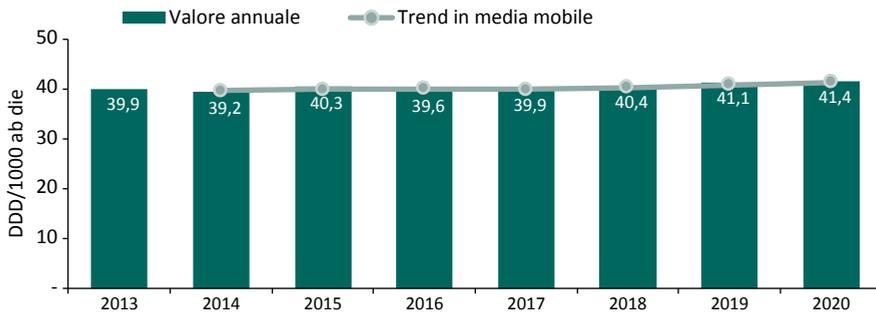
Regione e sull'efficienza nell'assorbimento di risorse in funzione della presenza di medicinali a brevetto scaduto e su base regionale. Tali analisi hanno avuto come oggetto i farmaci per la tiroide (Tabelle 3.9.1 e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

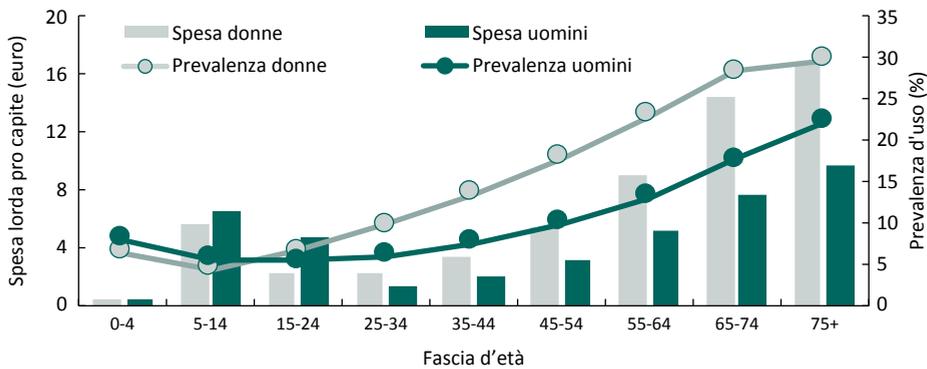
Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	519,9	(2,3)
Δ % 2020-2019		-2,4
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	7,3	11,2
DDD/1000 ab die (% sul totale)	41,4	(3,6)
Δ % 2020-2019		0,7
Range regionale DDD/1000 ab die:	28,5	50,9

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	0,4	0,4	0,4	1,8	1,5	1,7
5-14	6,4	5,6	6,0	3,7	3,2	3,5
15-24	4,6	2,1	3,4	5,6	7,9	6,7
25-34	1,2	2,1	1,7	7,6	18,1	12,7
35-44	1,9	3,3	2,6	11,5	31,2	21,3
45-54	3,1	5,3	4,2	18,2	48,9	33,7
55-64	5,1	9,0	7,1	29,3	72,5	51,6
65-74	7,6	14,4	11,2	44,8	96,3	72,0
75+	9,6	16,7	13,9	58,4	96,6	81,3

3.9.1 Farmaci per la tiroide

Inquadramento epidemiologico

Le malattie della tiroide riguardano principalmente l'ipertiroidismo, caratterizzato dall'eccessiva sintesi e/o secrezione di ormoni tiroidei, e l'ipotiroidismo che è la più diffusa malattia della tiroide, caratterizzata da un'insufficiente azione degli ormoni tiroidei a livello tissutale con conseguente rallentamento di tutti i processi metabolici. A queste due patologie, caratterizzate da un'anomalia nella sintesi di ormoni tiroidei, si aggiunge una condizione di adattamento alla carenza iodica, che si presenta solitamente con una normofunzione ghiandolare ed è caratterizzata da iperplasia tiroidea diffusa o nodulare.

La sindrome di Basedow-Graves, detta anche "malattia di Graves" o "morbo di Basedow", è la forma più comune di ipertiroidismo di cui si riconosce una patogenesi di tipo autoimmune. La malattia di Graves è 7-8 volte più comune nelle donne rispetto agli uomini e, generalmente, compare prima dei 40 anni. Altre cause riconosciute di ipertiroidismo possono essere le tiroiditi, i noduli tiroidei autonomi e alcuni farmaci. Rispetto agli altri disturbi della tiroide, l'ipertiroidismo è una condizione rara e i dati di prevalenza presenti in letteratura sulla popolazione italiana sono alquanto carenti e spesso riferiti a limitati ambiti territoriali o a casistiche ospedaliere più che all'intero ambito nazionale. Alcuni dati disponibili di Health Search (l'istituto di ricerca della SIMG) del 2012 indicano che la prevalenza dell'ipertiroidismo in Italia è risultata pari all'1,52%, con un gradiente crescente da Nord a Sud e un rapporto donne/uomini pari a 2,9. Inoltre, uno studio retrospettivo italiano condotto su database amministrativi della Regione Piemonte nel periodo compreso tra il 2012 e il 2018, ha mostrato una prevalenza della patologia di 756 per 100.000 abitanti e un'incidenza pari a 81 per 100.000 persone all'anno. Nello studio le donne mostravano due picchi distinti di incidenza rispettivamente a 30 e 50 anni, mentre dopo i 60 anni la tendenza diventava simile tra i sessi. Le ultime linee-guida dell'American Thyroid Association del 2016 raccomandano la riduzione dei livelli di ormoni tiroidei mediante la terapia con farmaci antitiroidei (tiamidi), con iodio radioattivo o con intervento chirurgico (tiroidectomia). Mentre negli Stati Uniti è più frequente il ricorso al trattamento radiometabolico come terapia di prima linea, in Europa vengono maggiormente utilizzati i farmaci come il propiltiouracile (non in commercio in Italia) e il tiamazolo (o metimazolo), soprattutto nelle persone giovani e nel breve termine. Il metimazolo è considerato il farmaco di prima scelta, in commercio in Italia sotto forma di compresse a carico dell'SSN (classe A). In questo modo si riducono gradualmente i disturbi (sintomi) dell'ipertiroidismo, che, di solito, iniziano a migliorare tra le sei e le dodici settimane dall'inizio della cura. In genere, la terapia deve essere condotta per almeno un anno prima della risoluzione, tuttavia, in alcuni casi, possono presentarsi ricadute.

Per quanto riguarda invece l'ipotiroidismo le due forme più comuni sono quella congenita (IC), causata da alterazioni nella embriogenesi della ghiandola tiroidea, e quella acquisita (IA), o a insorgenza post-natale, causata da un deficit di produzione ormonale da parte della tiroide (ipotiroidismo primario). Questa seconda forma è dovuta principalmente a tireopatie autoimmuni, come la tiroidite di Hashimoto, e in parte ad ablazione radioterapica o tiroidectomia. Forme meno diffuse, come ipotiroidismo secondario o terziario, dovute a disfunzioni ipotalamo-ipofisarie, si riscontrano invece solo nell'1% dei casi; ancor più raramente l'ipotiroidismo è una conseguenza di un ridotto effetto degli ormoni tiroidei sui tessuti periferici (sindrome da resistenza generalizzata agli ormoni tiroidei). I dati epidemiologici, soprattutto

di prevalenza, presenti in letteratura sulla popolazione italiana sono alquanto carenti e spesso riferiti a limitati ambiti territoriali o a setting ospedalieri. Secondo gli ultimi dati disponibili di Health Search relativi al 2011, la prevalenza dell'ipotiroidismo (congenito, post-chirurgico e primario) è stata pari al 3,7%, con una tendenza ad aumentare con l'età e con un'incidenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini (2/1.000/anno vs 2/10.000/anno) con un rapporto F/M di 10:1. L'ipotiroidismo primario risulta maggiormente frequente al Nord-Est e al Centro Italia, mentre al Sud e nelle Isole prevale il congenito e il post-chirurgico. Secondo gli ultimi dati del Registro Nazionale (periodo 1999-2005), l'ipotiroidismo congenito ha un'incidenza di circa 1 caso su 2.300 nati vivi in Italia, e di circa 1 caso su 803 nuovi nati in Calabria, Regione storicamente endemica. Le linee-guida raccomandano il ripristino di livelli adeguati di ormone tiroideo mediante l'assunzione di levotiroxina, trattamento considerato di prima scelta per la terapia dell'ipotiroidismo. Non vi sono invece evidenze abbastanza forti di superiorità di altre preparazioni alternative, come la liotironina, la combinazione levotiroxina/liotironina, o gli estratti tiroidei, rispetto alla levotiroxina in monoterapia, nel migliorare gli esiti clinici della patologia tiroidea.

La terapia con levotiroxina viene utilizzata anche nel controllo dell'iperplasia tiroidea e nella prevenzione della recidiva dopo asportazione parziale della tiroide, col razionale di ridurre la stimolazione sulla ghiandola tiroidea mediante diminuzione, ma non soppressione, dei livelli di TSH. Questo impiego, previsto nella scheda tecnica e molto più frequente in passato, è tuttora abbastanza diffuso, anche se in modo disuniforme, in relazione a condizioni ambientali di iodocarenza e di prescrizioni prescrittive.

Dati nazionali di consumo e spesa

Negli ultimi 7 anni il consumo di farmaci per la tiroide è rimasto stabile con lievi variazioni medie annuali (CAGR: +1,6%) (Figura 3.9.1.a). Un aumento leggermente più marcato si è registrato a partire dal 2018 (22,1 DDD/1000 abitanti die) fino ad arrivare nel 2020 a 23,0 DDD/1000 abitanti die, in aumento dell'1,2% rispetto al 2019. Negli ultimi anni si registra anche la maggior variazione in termini di costo medio per giornata di terapia, che varia complessivamente del 17% passando da 0,12 euro nel 2017 a 0,15 euro nel 2020 per un probabile ricorso a farmaci più costosi.

Su una spesa pro capite di 1,23 euro e livelli di consumo pari a 23 DDD/1000 abitanti die, gli ormoni tiroidei rappresentano la quasi totalità dell'intera categoria rispettivamente con 1,17 euro e 21,7 DDD. In particolare, negli ultimi sette anni, a fronte di un contenuto aumento dei consumi (CAGR: +1,6%), si registrano variazioni più marcate in termini di spesa (CAGR: +6,5%) con un aumento del 7,3% rispetto al 2019 (Tabella 3.9.1a).

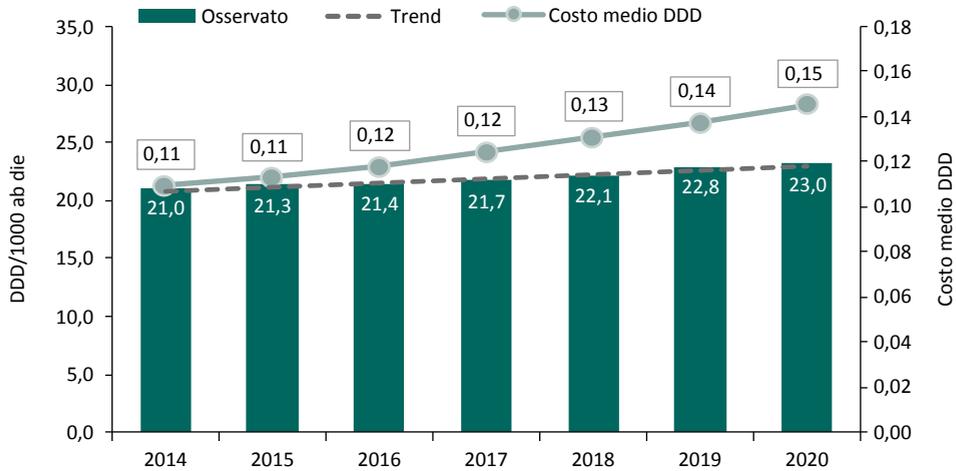
Quanto emerso per il sottogruppo si riscontra anche nell'analisi dei singoli principi attivi. Infatti, risulta che la levotiroxina, farmaco autorizzato per gli stati di ipotiroidismo e di iperplasia tiroidea non tossica o nella prevenzione della recidiva dopo asportazione parziale del tessuto tiroideo, è rappresentativa dell'intero sottogruppo degli ormoni tiroidei registrando nel 2020 una spesa di 1,13 euro pro capite, in costante e progressivo aumento negli anni (CAGR: +7% e Δ % 20-19: +7,8%), e livelli di consumo pari a 21,6 DDD/1000 abitanti die. Al contrario, l'uso dei preparati antitiroidei si è leggermente ridotto negli anni registrando contrazioni annuali medie dell'1,1% e con un livello di DDD/1000 abitanti die pari a 1,4 nel 2020, mentre la spesa è rimasta pressoché stabile attestandosi nel 2020 a 0,06 euro pro capite.

Va sottolineato il fatto che mentre il trattamento dell'ipotiroidismo è normalmente inteso per tutta la vita a meno di remissione (descritta nel 20% dei casi), la somministrazione per il controllo della iperplasia tiroidea dovrebbe essere sospesa entro la menopausa o il 60° anno di età per il rischio di sviluppo di osteoporosi.

In accordo con i dati di prevalenza presenti in letteratura, le Regioni del Centro mostrano i maggiori livelli di consumo di farmaci per la tiroide durante tutto il periodo analizzato, raggiungendo il valore di 28,1 DDD/1000 abitanti die nel 2020 (Tabella 3.9.1b). La Regione ad aver mostrato l'aumento maggiore in termini di consumo rispetto al 2019 è la Toscana (+4,6%) mentre il Lazio è l'unica Regione che registra una contrazione dei consumi (-0,9%), nonostante continui, nel 2020, ad avere un consumo quasi doppio rispetto alla Lombardia (31,2 DDD vs 15,8 DDD) e addirittura quasi triplo rispetto alla Liguria (11,2 DDD). Inoltre, la Regione Lazio, in aggiunta a Molise, Puglia e Basilicata e PA di Trento, utilizza più dosi e con un costo per giornata di terapia più elevato rispetto alla media nazionale, seppur con valori in diminuzione rispetto all'anno precedente (-0,9%) (Figura 3.9.1b). Al contrario, Toscana, Piemonte, Valle d'Aosta e PA di Bolzano utilizzano meno dosi e a costo minore rispetto alla media nazionale.

L'incidenza del consumo di farmaci a brevetto scaduto ha raggiunto nel 2020 circa l'85% delle dosi e circa il 55% della spesa e, all'interno di questi, la quasi totalità dell'uso è rappresentata dagli ex originator (Tabella 3.9.1c). Ciò, infatti, è anche confermato dai bassi livelli di consumo dei farmaci equivalenti (0,6 DDD) rispetto alle 18,9 DDD degli ex originator. Anche i farmaci coperti da brevetto determinano una quota non trascurabile di consumi (3,5 DDD), superando anche i consumi dei farmaci equivalenti. Aspetto ancor meno trascurabile è che questi farmaci rappresentano il 45,4% della spesa pro capite dell'intera categoria con un costo medio per giornata di terapia di 0,44 euro e con una spesa pro capite di 0,56 euro.

Analizzando la variabilità regionale per categoria terapeutica (Figura 3.9.1c) si osserva che gli ormoni tiroidei presentano maggior variabilità interregionale con un range di valori che varia da un minimo di 10,1 DDD a un massimo di 30,6 DDD. Al contrario i preparati antitiroidei mostrano minori livelli di variabilità tra Regioni (min 0,9 e max 1,9).

Figura 3.9.1a. Farmaci per la tiroide, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia**Tabella 3.9.1a.** Farmaci per la tiroide, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Ormoni tiroidei	1,17	7,7	6,9	21,7	1,3	1,7	0,15	6,0
Preparati antitiroidei	0,06	0,0	0,6	1,4	-0,5	-1,1	0,11	0,2
Farmaci per la tiroide	1,23	7,3	6,5	23,0	1,2	1,6	0,15	5,7
levotiroxina	1,13	7,8	7,0	21,6	1,3	1,7	0,14	6,1
tiamazolo	0,06	0,0	0,6	1,4	-0,5	-1,1	0,11	0,2
liotironina	0,04	3,2	3,2	0,0	2,9	3,1	2,07	0,0

Tabella 3.9.1b. Farmaci per la tiroide, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	19,6	20,1	20,5	20,9	21,5	22,3	22,3	0,0
Valle d'Aosta	24,7	25,3	17,9	18,0	18,9	19,5	19,7	1,1
Lombardia	13,8	14,2	14,3	14,7	15,2	15,6	15,8	1,4
PA Bolzano	21,2	21,2	21,3	21,4	21,6	22,0	22,1	0,2
PA Trento	25,3	26,1	26,5	27,3	28,2	29,0	29,5	1,6
Veneto	17,7	18,0	18,4	18,8	19,3	20,0	20,1	0,7
Friuli VG	22,4	23,1	23,7	23,9	24,6	25,4	26,5	4,4
Liguria	11,7	11,6	11,0	10,9	10,9	11,1	11,2	0,3
Emilia R.	27,8	28,2	28,0	28,1	28,5	29,2	29,4	0,9
Toscana	22,3	22,1	22,0	22,2	22,3	22,8	23,8	4,6
Umbria	25,0	25,7	26,5	27,0	28,0	29,2	30,1	3,3
Marche	23,5	24,0	24,5	24,7	25,1	25,8	26,0	0,8
Lazio	30,0	29,9	30,0	30,2	30,5	31,5	31,2	-0,9
Abruzzo	21,3	22,0	22,4	23,0	23,8	24,9	25,2	1,3
Molise	30,0	29,3	28,5	29,0	29,7	30,4	30,9	1,5
Campania	17,4	17,4	17,3	17,5	17,8	18,4	18,7	1,4
Puglia	24,5	25,1	25,4	26,0	26,5	27,8	28,4	1,9
Basilicata	26,0	26,0	25,9	26,5	26,9	28,1	29,0	3,2
Calabria	22,8	22,4	22,4	22,5	22,8	23,7	23,9	1,1
Sicilia	19,8	20,0	20,1	20,5	20,9	21,8	22,2	1,6
Sardegna	29,2	29,6	28,9	28,7	28,5	28,4	28,9	1,5
Italia	21,0	21,3	21,4	21,7	22,1	22,8	23,0	1,2
Nord	18,3	18,7	18,8	19,1	19,6	20,2	20,4	1,0
Centro	26,3	26,3	26,5	26,7	27,0	27,8	28,1	1,1
Sud e Isole	21,6	21,8	21,8	22,1	22,5	23,4	23,7	1,6

Tabella 3.9.1c. Prescrizione di farmaci per la tiroide a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	0,67	54,6	-0,1	19,6	84,9	-0,4	0,09
Equivalenti	0,01	2,2	8,7	0,6	3,2	4,7	0,06
Ex originator	0,65	97,8	-0,3	18,9	96,8	-0,5	0,09
Coperti da brevetto	0,56	45,4	17,9	3,5	15,1	11,4	0,44
Farmaci per la tiroide	1,23	100,0	7,3	23,0	100,0	1,2	0,15

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.9.1b. Farmaci per la tiroide, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

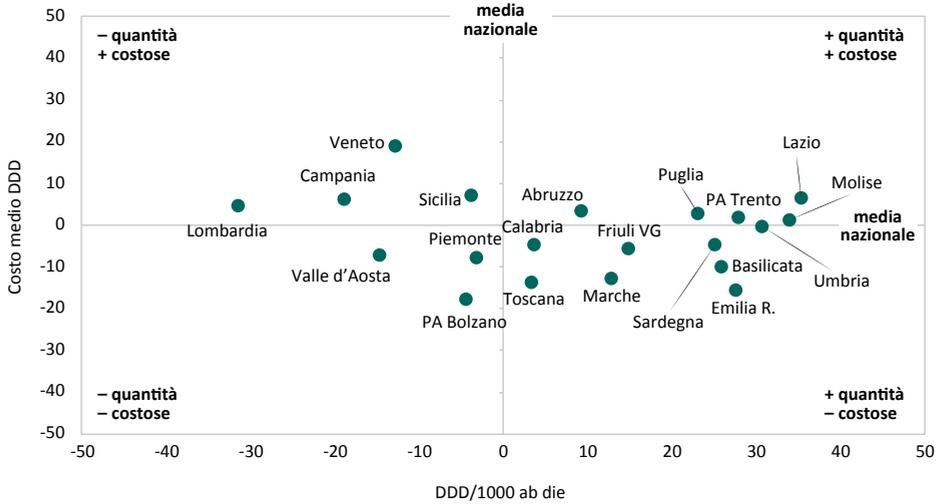
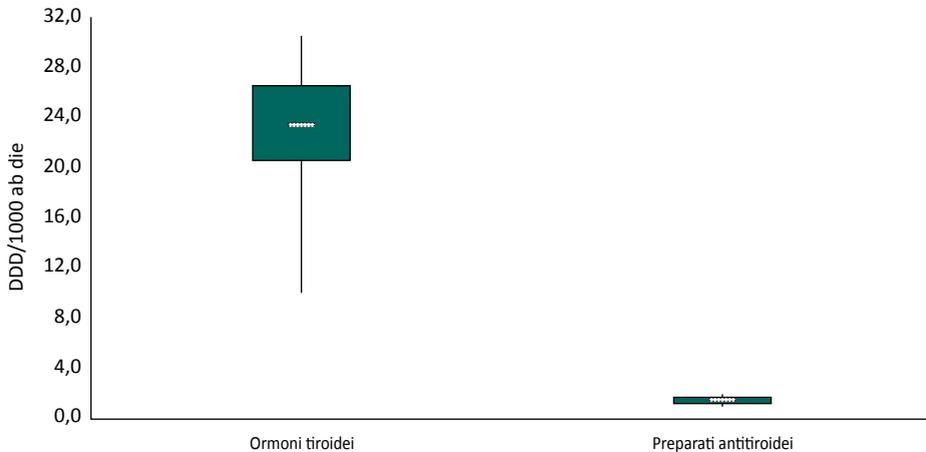


Figura 3.9.1c. Farmaci per la tiroide, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Esposizione nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria, è stata condotta un'analisi per stimare l'esposizione ai farmaci per la tiroide nella popolazione generale.

Come atteso, in base dalle evidenze epidemiologiche della condizione, le donne utilizzano più farmaci degli uomini. I livelli di consumo aumentano progressivamente all'avanzare dell'età raggiungendo i valori più alti nella fascia di età 65-74 anni per le donne (69,2 DDD) e nella fascia 75-84 anni per gli uomini (22,6 DDD). L'andamento della prevalenza segue quello dei consumi e per le donne, nelle fasce di età 65-74 e 75-84, si registrano i più alti valori percentuali pari quasi al 15%, oltre 3 volte superiori rispetto agli uomini delle stesse fasce di età; le differenze maggiori tra uomini e donne, però, si osservano nella fascia 55-64 (11,8% vs 2,5%) (Figura 3.9.1c).

La prevalenza d'uso nella popolazione italiana è di circa il 5% con un'età mediana di 63 anni e un rapporto uomini/donne di 1:4. In media ogni utilizzatore riceve 4 prescrizioni ed è trattato per circa 5,5 mesi, sebbene metà dei pazienti rimanga in terapia per meno di 5 mesi senza differenze di rilievo tra le aree geografiche. Mediamente il 13,9% degli utilizzatori riceve una sola prescrizione nell'anno con variabilità nelle varie Regioni: questo valore raggiunge quasi il 20% in Campania (Tabella 3.9.1d).

Gli ormoni tiroidei rappresentano la categoria a maggiore variabilità regionale, soprattutto se si considera l'ampio range che va da un valore minimo di consumo pari a 10 DDD/1000 abitanti die ad un massimo di 30,6.

Figura 3.9.1d. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo di farmaci per la tiroide in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

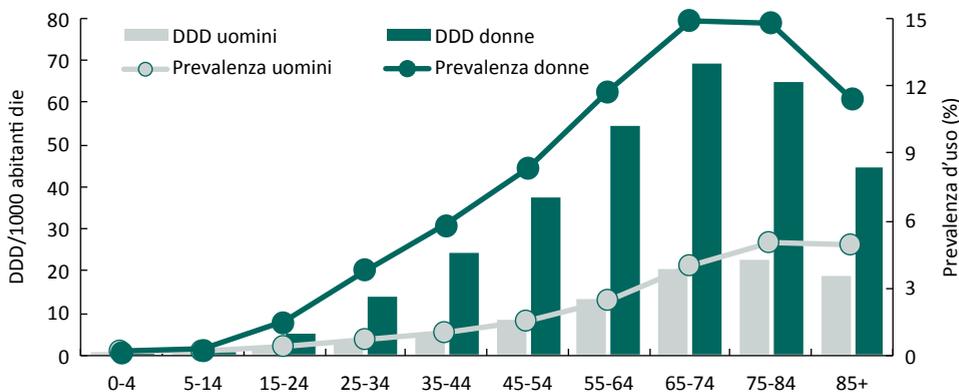


Tabella 3.9.1d. Esposizione e durata di terapia di farmaci per la tiroide per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	5,3	0,22	65	3,9	151,4	133,0	12,3
Valle d'Aosta	4,5	0,21	66	3,2	155,9	133,0	17,1
Lombardia	3,4	0,23	63	3,2	167,5	150,0	17,6
PA Bolzano	4,3	0,23	66	3,1	163,5	150,0	16,0
PA Trento	6,1	0,22	60	3,7	166,6	150,0	8,9
Veneto	4,1	0,22	61	3,6	172,3	150,0	13,2
Friuli VG	5,8	0,21	64	3,9	168,0	150,0	9,7
Liguria	2,9	0,23	74	4,2	147,1	133,0	16,3
Emilia R.	6,2	0,23	63	3,8	166,4	150,0	10,8
Toscana	5,6	0,24	65	3,9	155,8	133,0	16,0
Umbria	6,7	0,24	63	5,1	165,0	150,0	9,3
Marche	5,9	0,24	64	4,1	152,5	133,0	11,5
Lazio	6,4	0,22	63	3,9	172,2	150,0	13,2
Abruzzo	5,4	0,24	62	4,4	170,7	150,0	10,8
Molise	6,8	0,23	62	4,0	166,8	150,0	11,7
Campania	4,0	0,24	60	3,7	154,2	133,0	19,4
Puglia	6,2	0,24	61	3,7	156,2	133,0	14,9
Basilicata	6,1	0,24	61	4,4	174,7	166,0	12,0
Calabria	4,9	0,25	64	4,1	167,4	150,0	15,0
Sicilia	4,5	0,22	64	4,2	173,0	160,0	13,5
Sardegna	5,8	0,20	63	4,7	185,7	175,0	8,6
Italia	4,9	0,23	63	3,9	164,5	150,0	13,9
Nord	4,4	0,22	64	3,6	164,2	150,0	13,6
Centro	6,1	0,23	64	4,0	164,5	150,0	13,5
Sud e Isole	5,0	0,23	62	4,0	165,0	150,0	14,6

Key message

- Gli **ormoni tiroidei** sono la categoria che, nel canale della convenzionata, registra i consumi più elevati (21,3 DDD/1000 abitanti die) con un incremento prescrittivo dell'1,3% e un aumento del costo medio per giornata di terapia pari al 5,9%, rispetto all'anno precedente.
- Analizzando la categoria dei farmaci per la tiroide si osserva un **aumento del costo medio DDD**, che è passato da 0,11 a 0,15 euro, nonostante una sostanziale stabilità dei consumi (1,2%). In accordo con i dati di prevalenza presenti in letteratura, le Regioni del Centro mostrano i maggiori livelli di consumo (28,1 DDD/1000 abitanti die), rispetto al Sud (23,7) e al Nord (20,4).
- Il sottogruppo degli ormoni tiroidei rappresenta la quasi totalità della spesa e dei consumi dell'intera categoria (1,23 euro e 23 DDD/1000 abitanti die), registrando rispettivamente valori di 1,13 euro e 21,6 DDD/1000 abitanti die. **L'aumento del 7,4% della spesa pro capite** è attribuibile, più che ad un aumento dei consumi (+1,3%), ad uno spostamento verso specialità medicinali più costose (effetto mix +5,9%). Questi ormoni risultano inoltre, essere la categoria a maggiore variabilità regionale, mostrando un range di valori particolarmente ampio (10,1-30,6 DDD/1000 abitanti die).
- La **levotiroxina**, oltre ad essere il principio attivo a maggiore spesa pro capite, si colloca al quattordicesimo posto tra i 30 principi attivi a maggior variazione di spesa convenzionata rispetto al 2019 (+7,8%) e all'ottavo posto tra i principi attivi a maggior consumo. Se i consumi per questa molecola risultano in leggero aumento (+1,3%), appare evidente l'importante aumento del costo medio DDD (+6,1%). Per questo principio attivo è doveroso sottolineare la presenza sul mercato di specialità caratterizzate da una forma farmaceutica alternativa alle compresse, tendenzialmente più costosa e ancora coperta da brevetto, che, potrebbero essere corresponsabili del bassissimo consumo dei farmaci equivalenti della categoria (0,6 DDD vs 18,9 DDD degli originator), che risulta essere ingiustificato.

Bibliografia di riferimento

Campo S, Cricelli C, Lapi F, Medea G, Pecchioli S. La patologia tiroidea nella Medicina generale italiana. Studio epidemiologico e considerazioni sul management clinico del paziente. Rivista SIMG 2013; 5:7-11. Disponibile all'indirizzo https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2013/05_2013/2.pdf

Caputo M, Pecere A, Sarro A, et al. Incidence and prevalence of hyperthyroidism: a population-based study in the Piedmont Region, Italy. Endocrine 2020; 69(1):107-12.

Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. Adv Ther 2019; 36(Suppl 2):47-58.

Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(3):923-31.

Istituto Superiore di Sanità. Convegno "Ipotiroidismo congenito in Italia". Roma, 3 luglio 2009. ISTISAN Congressi 09/C5. Disponibile all'indirizzo: <https://www.iss.it/documents/20126/0/2009.pdf/731fb718-2b2e-8459-9272-eb76c3796934?t=1609404310274>

Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared

by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014; 24(12):1670-751.

Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimotos' thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(6):101367.

Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10):1343-421.

van Trotsenburg AS, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update An ENDO-European Reference Network (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021; 31(3):387-419.

3.10 Sistema genito-urinario e ormoni sessuali

Nel 2020 i farmaci per il sistema genito-urinario e gli ormoni sessuali rappresentano la decima categoria a maggior spesa pubblica, pari a 395,3 milioni di euro e all'1,7% della spesa pubblica totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata pari a circa 6,63 euro, relativa prevalentemente alla spesa derivante dall'assistenza farmaceutica convenzionata (5,42 euro pro capite), seppur in diminuzione rispetto all'anno 2019 (-6,9%). La spesa derivante dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche, come accennato, è di minor rilievo (1,21 euro pro capite) registrando una contrazione del 21,7% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.1).

Questa categoria di farmaci occupa invece il quinto posto in termini di consumi in regime SSN con 44,2 DDD/1000 abitanti die, in lieve diminuzione rispetto all'anno 2019 (-1%), con un andamento piuttosto costante negli ultimi anni (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, conferma un impiego pressoché esclusivo di questa classe di farmaci negli uomini a partire dai 55 anni, essenzialmente dovuto al trattamento dell'ipertrofia prostatica. La prevalenza d'uso di tali farmaci negli uomini con più di 75 anni raggiunge il 40% 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 un valore massimo di 53,1 euro negli uomini con più di 75 anni. Nelle donne, invece, si può osservare un significativo consumo nelle fasce di età comprese tra 25 e 44 anni giustificabile con l'uso dei preparati ormonali; la spesa maggiore viene raggiunta nella fascia di età 35-44 anni, con un valore di 8,9 euro pro capite.

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro capite dei farmaci del sistema genito-urinario è stata pari a 5,42 euro, in diminuzione rispetto al 2019. Tale andamento è stato determinato da una lieve contrazione dei consumi (-0,5%), da una più marcata diminuzione dei prezzi (-5,7%) e dal ricorso a specialità meno costose (effetto mix -1,1%), tutto ciò ha quindi portato ad una riduzione del costo medio per giornata di terapia del 6,7% (Tabella 3.9). Nell'ambito di questo canale erogativo, gli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici sono la sottocategoria terapeutica che rappresenta più della metà di spesa e di consumo dell'intera categoria, con 2,84 euro di spesa pro capite e 26,4 DDD/1000 abitanti die, seguiti dagli inibitori dell'enzima testosterone-5-alfa reduttasi, con 1,61 euro e 10,9 DDD (Tabella 3.9). Mentre i farmaci inibitori dell'enzima testosterone-5-alfa reduttasi mostrano lievi aumenti di spesa e consumi rispetto all'anno 2019, anche se con un maggior ricorso a specialità meno costose (effetto mix -1,0%), gli antagonisti dei recettori alfa-adrenergici evidenziano importanti contrazioni soprattutto in termini di spesa (-10,7%) determinate principalmente da una riduzione dei prezzi (-10,1%) e da una prescrizione di preparati meno costosi (effetto mix -1,3%), con una riduzione dell'11,3% del costo medio per giornata di terapia rispetto all'anno precedente. Le molecole a maggior impatto sulla spesa pro capite della categoria sono rappresentate da tamsulosina e dutasteride (Tabella 3.10). L'alfuzosina (0,86 euro pro capite), in particolare, è l'unico principio attivo appartenente a questa categoria di farmaci compreso tra i primi 30 a maggiore variazione di spesa convenzionata rispetto all'anno precedente (+5%) (Tabella 3.13). Una variazione simile si riscontra anche per quanto riguarda il consumo (+4,7%) che, con 9,1 DDD, la portano ad occupare il ventitreesimo rango tra i primi 30 principi attivi a maggior consumo (Tabella 3.14 e 3.15).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche è stata registrata una riduzione sia di spesa pro capite (-22%) che di consumo (-9,7%) e un aumento nell'utilizzo di farmaci a costo minore (effetto mix -11,2%), con una conseguente riduzione del 13,5% del costo medio per giornata di terapia (Tabella 3.16). La sottocategoria delle gonadotropine registra la maggior spesa pro capite, tuttavia è anche quella dove si rilevano le contrazioni maggiori rispetto al 2019 (-24,3% spesa e -20,7 DDD). Questi farmaci sono analoghi di ormoni adenoipofisari, utilizzati sia nel caso in cui è necessario ristabilire i corretti livelli ormonali, trovando quindi impiego nel trattamento dell'infertilità, sia per il trattamento di condizioni che richiedono una diminuzione dei livelli ormonali (ad esempio carcinoma della prostata, rimozione chirurgica dei fibromi o menarca anticipato) in quanto viene sfruttato un meccanismo di feedback negativo che porta alla soppressione della produzione ormonale adenoipofisaria (Tabella 3.16).

Il principio attivo a maggiore incidenza di spesa (23,6%) è rappresentato dalla follitropina alfa ricombinante con un costo per giornata di terapia pari a 19,0 euro, tuttavia i suoi livelli di consumo rappresentano poco meno del 2% dell'intera categoria, in riduzione del 20% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.17). Analogamente si riduce la spesa di menotropina e dell'associazione follitropina alfa/lutropina alfa (rispettivamente -15,6% e -25,1%).

Nessun principio attivo appartenente a questa categoria di farmaci compare tra i primi 30 a maggiore incidenza sulla spesa per farmaci acquistati dalle strutture pubbliche, né tantomeno tra i primi 30 a maggiore variazione di spesa rispetto all'anno precedente (Tabelle 3.18 e 3.20).

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 i farmaci per i disturbi genito-urinari (Tabelle 3.10.1 e seguenti).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

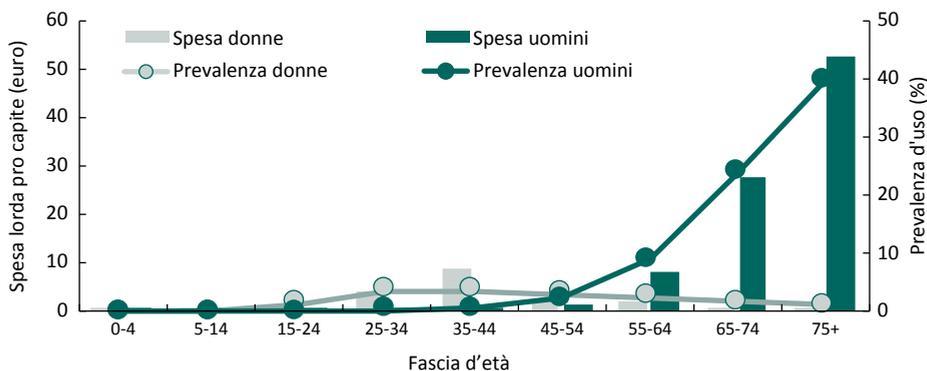
Sistema genito-urinario e ormoni sessuali

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	395,3	(1,7)
Δ % 2020-2019		-10,0
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	4,7	7,7
DDD/1000 ab die (% sul totale)	44,2	(3,8)
Δ % 2020-2019		-1,0
Range regionale DDD/1000 ab die:	30,3	52,0

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



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	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,1
15-24	0,2	0,6	0,4	0,4	3,9	2,1
25-34	0,6	4,3	2,4	1,1	9,7	5,3
35-44	1,0	8,9	4,9	2,4	11,8	7,1
45-54	1,8	2,5	2,1	11,2	13,7	12,4
55-64	8,4	2,2	5,2	66,9	14,9	40,1
65-74	27,8	1,0	13,6	227,7	8,2	111,7
75+	53,1	0,5	21,6	422,4	3,9	171,9

3.10.1 Farmaci per i disturbi genito-urinari

Inquadramento epidemiologico

I disturbi del sistema genito-urinario riguardano un insieme di condizioni cliniche che dipendono da natura ed eziologia del disturbo e dal genere e dall'età in cui essi compaiono. L'ipertrofia prostatica benigna (IPB) e l'incontinenza urinaria rappresentano le condizioni cliniche più frequenti.

L'IPB è una condizione caratterizzata da un aumento di volume della ghiandola prostatica causato dall'incremento del numero delle cellule. Può portare a difficoltà durante la minzione e ad un mancato svuotamento della vescica che può anche determinare lo sviluppo di processi infiammatori delle vie urinarie. L'IPB viene classificata tra le principali patologie croniche con un elevato impatto sociale in carico alla Medicina Generale.

L'IPB è una condizione molto diffusa, che nel 2018 ha mostrato una prevalenza nella popolazione maschile del 15,8%, in netto aumento rispetto al 9,5% registrato nel 2007, e un gradiente geografico crescente da Nord a Sud e da Est a Ovest. L'IPB è fortemente correlata all'età, tanto da risultare, dopo l'ipertensione, la patologia più frequente tra gli uomini al di sopra dei 50 anni. In particolare, secondo i dati presentati al Senato nel 2019 dalla Fondazione Prevenzione e Ricerca in Oncologia, oltre 6 milioni di italiani over 50 ne sono colpiti e le stime di prevalenza passano dal 50% tra gli uomini di 50-60 anni fino al 90% negli ultraottantenni. Ad oggi l'eziologia di questo disturbo non è ancora stata del tutto chiarita, tuttavia si ipotizza una familiarità in quanto si osserva un aumento di incidenza tra i parenti di soggetti che hanno già una diagnosi di IPB. Inoltre, sono stati identificati diversi fattori di rischio comportamentali e clinici prevenibili, tra cui bassi livelli di attività fisica, alto indice di massa corporea e precedente storia di ipertensione, diabete, ipercolesterolemia e malattie cardiovascolari. La terapia farmacologica si basa sulla riduzione della sintomatologia che può evitare la progressione della malattia, migliorando la qualità della vita dei pazienti. In base al quadro clinico del paziente, la prima scelta farmacologica si basa sull'utilizzo degli antagonisti alfa-adrenergici, caratterizzati da un'azione rapida, una buona efficacia e una bassa incidenza e severità di effetti collaterali. Invece, nel caso in cui vi sia un aumento del rischio di progressione della patologia con conseguente aggravamento dei sintomi, è previsto l'utilizzo degli inibitori della 5-alfa-reduttasi. Diverse evidenze scientifiche sottolineano che la maggior incidenza riscontrata nei maschi che vivono in migliori condizioni sociali, economiche e demografiche sia dovuta essenzialmente ad un più efficiente accesso alle procedure assistenziali di diagnosi. Ad oggi tale patologia rimane largamente sotto-diagnosticata e si stima che circa la metà dei soggetti affetti non riferisca i disturbi al proprio medico, oppure non si sottoponga in modo adeguato alle terapie prescritte. In particolare, risulterebbe che solo il 22% sia aderente a lungo termine, con percentuali ancora più basse tra gli uomini sotto i 55 anni. Anche in questi casi elementi in letteratura suggeriscono che la maggiore aderenza terapeutica e una conseguente maggiore efficacia del trattamento si verifichino nei maschi con miglior condizione socioeconomica oltre che tra i soggetti più anziani.

Dati nazionali di consumo e spesa

Tra il 2014 e il 2020 il consumo di farmaci per i disturbi genito-urinari è cresciuto da 31,8 a 38,1 DDD/1000 abitanti die, pari ad un aumento medio annuale (CAGR) del 3,1% (Figura e

Tabella 3.10.1a). Per quanto riguarda invece la spesa pro capite (4,52 euro) si registra una diminuzione del 6,7% rispetto al 2019 con una riduzione annuale dal 2014 del 3,2%. Il costo medio per giornata di terapia ha subito una lieve diminuzione passando da 0,35 euro nel 2019 a 0,32 nel 2020 (Tabella 3.10.1a), mentre l'effetto maggiore della diminuzione del costo medio risale al periodo 2017-2018 (-26,3%) per effetto della scadenza brevettuale della dutasteride (avvenuta nella seconda metà del 2017).

I farmaci per l'IPB rappresentano la quasi totalità del consumo della categoria dei farmaci per i disturbi genito-urinari (37,8 DDD), in lieve aumento rispetto al 2019, e della spesa pro capite (4,46 euro), mentre è esiguo l'utilizzo dei farmaci per incontinenza e disturbi della minzione (0,3 DDD), ma con aumenti medi annuali dal 2014 al 2020 dell'8,1% (+9,7% rispetto al 2019). Si ricorda che questi farmaci sono prescrivibili a carico dell'SSN con Nota 87 limitatamente ai pazienti affetti da incontinenza urinaria da urgenza, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale (ad esempio ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla).

Analogamente all'anno 2019 anche per il 2020 le molecole più prescritte sono tamsulosina, dutasteride, alfuzosina e silodosina con aumenti rispetto all'anno precedente che vanno dall'1,7% per tamsulosina e dutasteride al 3,6% per alfuzosina, mentre la silodosina registra una contrazione del 6,7%.

Nonostante queste siano le molecole con i consumi più alti, registrano il costo medio per giornata di terapia più basso della categoria, che oscilla tra 0,26 (alfuzosina) e 0,35 (silodosina), rispetto ad altre molecole quali ad esempio la tolterodina, farmaco indicato nel trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dall'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti con sindrome da vescica iperattiva, che registra il costo medio per DDD più alto con 0,66 euro, circa il doppio.

Sul versante della spesa, la silodosina è il farmaco per cui si osserva la più ampia riduzione della spesa pro capite (-35,2%) rispetto all'anno precedente, corrispondente a una riduzione del costo medio per DDD del 30,7%, attribuibile alla scadenza brevettuale della molecola, avvenuta a novembre 2018, per la quale sono attualmente disponibili prodotti equivalenti. Anche se ancora ridotto, l'utilizzo di tolterodina è in aumento del 16,2% rispetto all'anno precedente, con un aumento medio annuale del 58,8%. Questo farmaco è inserito nella Nota AIFA 87, che ne limita la rimborsabilità, relativamente alle sole confezioni negoziate in classe A/RR, ai pazienti affetti da incontinenza urinaria da urgenza, nei casi in cui il disturbo minzionale sia correlato a patologie del sistema nervoso centrale (ad esempio ictus, morbo di Parkinson, traumi, tumori, spina bifida, sclerosi multipla).

Analizzando l'andamento dei consumi a livello regionale si conferma quanto osservato nel 2019 con le Marche che mostrano i livelli di consumo più elevati dell'intero territorio nazionale, doppi rispetto a quelli osservati nella PA di Bolzano (46,7 vs 23,2 DDD). Nel complesso al Nord, dove si registra una riduzione dello 0,9% rispetto al 2019, vi è un minor utilizzo di tali farmaci rispetto al Sud e al Centro (Tabella 3.10.1b). Nel dettaglio è il Friuli Venezia Giulia che mostra la maggiore contrazione con 4,4% rispetto all'anno precedente, seguito da Valle d'Aosta (-3%), che mostra anche uno tra i valori più bassi di consumo nel 2020 (30,3 DDD), e Piemonte (-2,7%) che invece è una tra le Regioni del Nord con i consumi maggiori (35,4 DDD), come anche Liguria ed Emilia Romagna (rispettivamente 38,8 e 39 DDD). Come già anticipato, le Regioni del Centro e del Sud riportano invece i maggiori livelli di consumo che, oltre alle Marche, raggiungono anche le 45,8 DDD in Basilicata. Inoltre, tutte le Regioni del

Centro e del Sud mostrano aumenti rispetto al 2019, ad eccezione del Lazio (-0,2%) e delle Marche (-0,4%).

I farmaci a brevetto scaduto rappresentano oltre il 98% delle dosi e il 97% della spesa pro capite, di cui però solo un terzo è rappresentato da prodotti equivalenti, che registrano tra l'altro una riduzione di oltre il 3% sia in termini di spesa che di consumo rispetto al 2019. I farmaci coperti da brevetto presentano un costo per giornata di terapia circa doppio rispetto ai farmaci con brevetto scaduto, tuttavia occupano una parte irrisoria di consumi e di spesa che inoltre mostra una contrazione dell'87,5% rispetto al 2019 (Tabella 3.10.1c).

Per i farmaci per i disturbi genito-urinari non si osserva una variabilità regionale dei consumi per quantità e costo medio per giornata di terapia, infatti tutte le Regioni, indipendentemente dai consumi, hanno un costo medio per giornata di terapia allineato alla media nazionale (Figura 3-10.1b).

Figura 3.10.1a. Farmaci per i disturbi genito-urinari, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

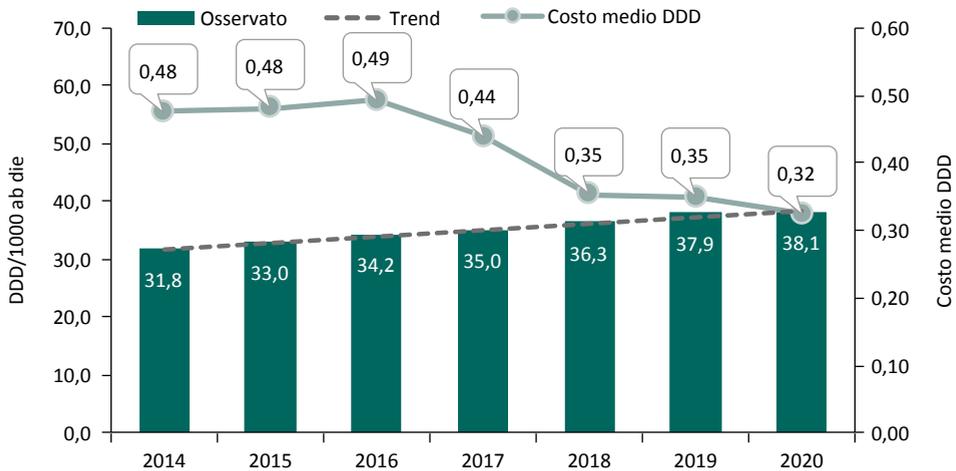


Tabella 3.10.1a. Farmaci per i disturbi genito-urinari, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna	4,46	-6,8	-3,3	37,8	0,4	3,0	0,32	-7,5
Farmaci per incontinenza e disturbi della frequenza urinaria	0,06	7,1	7,0	0,3	9,7	8,1	0,63	-2,6
Altri farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna	0,00	-4,2	-1,7	0,0	-1,7	-3,2	1,14	-2,8
Farmaci per i disturbi genito-urinari	4,52	-6,7	-3,2	38,1	0,5	3,1	0,32	-7,4
tamsulosina	1,10	1,3	2,0	10,8	1,7	2,3	0,28	-0,7
dutasteride	1,06	1,1	-12,1	8,4	1,7	4,6	0,34	-0,9
alfuzosina	0,87	5,0	3,1	9,2	3,6	3,0	0,26	1,1
silodosina	0,70	-35,2	1,8	5,4	-6,7	8,2	0,35	-30,7
finasteride	0,55	-0,7	-0,9	2,6	-1,2	-0,7	0,58	0,2
terazosina	0,15	-5,2	-5,4	1,3	-5,0	-5,2	0,33	-0,4
oxibutinina	0,05	3,4	4,7	0,2	2,4	4,7	0,61	0,7
doxazosin	0,03	-6,4	-7,6	0,2	-6,7	-7,7	0,42	0,0
tolterodina	0,01	12,9	33,2	0,0	16,2	58,8	0,66	-3,1
solifenacina	0,00	74,5	8,0	0,0	269,4	22,3	0,55	-52,9

Tabella 3.10.1b. Farmaci per i disturbi genito-urinari, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

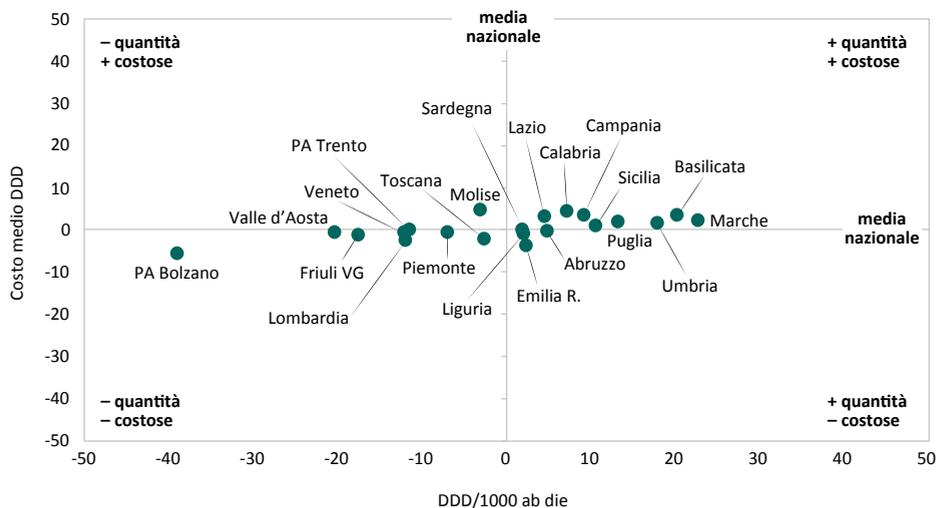
Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	31,6	32,4	33,5	34,1	35,0	36,4	35,4	-2,7
Valle d'Aosta	28,5	29,3	29,5	29,6	30,7	31,3	30,3	-3,0
Lombardia	28,5	29,7	30,8	31,6	32,9	33,8	33,5	-0,7
PA Bolzano	21,5	21,9	22,1	22,6	22,8	23,3	23,2	-0,2
PA Trento	28,8	29,8	30,5	31,5	33,0	33,9	33,7	-0,6
Veneto	27,9	28,8	30,0	30,6	31,8	33,3	33,5	0,6
Friuli VG	28,3	29,2	30,1	30,5	31,5	32,9	31,4	-4,4
Liguria	33,6	34,6	35,7	36,3	37,4	39,2	38,8	-0,8
Emilia R.	33,2	35,0	36,2	36,8	37,6	39,0	39,0	-0,1
Toscana	31,6	32,4	33,4	34,2	35,3	36,8	37,1	0,8
Umbria	36,7	37,9	39,3	40,1	41,8	43,7	44,9	2,8
Marche	39,5	40,9	42,7	43,3	45,1	46,9	46,7	-0,4
Lazio	34,4	35,4	36,3	36,9	38,0	39,9	39,8	-0,2
Abruzzo	32,2	33,3	34,7	35,6	37,4	39,1	39,9	2,0
Molise	30,2	30,6	31,7	32,8	34,3	35,9	36,9	2,7
Campania	31,4	33,1	34,9	36,2	38,3	40,6	41,5	2,5
Puglia	33,5	34,9	36,6	37,9	39,5	42,1	43,1	2,3
Basilicata	34,5	36,6	38,5	39,8	41,9	44,1	45,8	3,9
Calabria	34,1	34,9	36,4	37,1	38,4	40,2	40,8	1,5
Sicilia	34,3	35,4	36,5	37,3	38,8	41,2	42,1	2,2
Sardegna	31,4	32,9	34,0	35,0	36,6	38,0	38,8	1,9
Italia	31,8	33,0	34,2	35,0	36,3	37,9	38,1	0,5
Nord	29,9	31,0	32,1	32,7	33,8	35,0	34,7	-0,9
Centro	34,4	35,4	36,4	37,1	38,3	40,1	40,2	0,3
Sud e Isole	32,9	34,3	35,7	36,8	38,5	40,7	41,6	2,3

Tabella 3.10.1c. Prescrizione di farmaci per i disturbi genito-urinari a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	4,38	96,9	17,9	37,4	98,3	17,5	0,32
Equivalenti	1,21	27,5	-3,3	12,0	32,2	-3,9	0,27
Ex originator	3,18	72,5	28,7	25,4	67,8	31,4	0,34
Coperti da brevetto	0,14	3,1	-87,5	0,6	1,7	-89,3	0,59
Farmaci per i disturbi genito-urinari	4,52	100,0	-6,7	38,1	100,0	0,5	0,32

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.10.1b. Farmaci per i disturbi genito-urinari, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Esposizione e aderenza nella popolazione

Attraverso i dati della Tessera Sanitaria è stato possibile descrivere l'andamento della prevalenza e del consumo per classe di età e Regione e calcolare alcuni indicatori di intensità d'uso dei farmaci per i disturbi genito-urinari, rappresentati per il 99% dai farmaci per il trattamento dell'IPB. Inoltre, è stata stimata l'aderenza e la persistenza dei pazienti al trattamento, prendendo in considerazione solo i farmaci per l'IPB.

Dall'approfondimento condotto nella popolazione maschile (nelle donne l'uso di questi farmaci è trascurabile pertanto non è stato rappresentato graficamente) emerge un crescente uso di farmaci per i disturbi genito-urinari all'aumentare dell'età, con valori di prevalenza (49,1%) e di consumo (403,2 DDD/1000 ab die) più elevati negli ultraottantenni, in accordo con i dati epidemiologici presenti in letteratura. Anche nella fascia di età 75-84 i valori di prevalenza e di consumo sono simili a quelli della fascia successiva, mentre nelle età più giovani si osserva una prevalenza che si riduce di 12 punti percentuali nella fascia 65-74 anni fino a raggiungere quasi il 15% in meno nella fascia dai 54 ai 45 anni (Figura 3.10.1c). A livello nazionale la prevalenza si assesta complessivamente attorno all'8%, passando da un minimo del 7,5% nelle aree del Nord a un massimo dell'8,8% nelle Regioni del Centro (Sud 8,7%). Il dato di prevalenza maggiore si registra nelle Marche (9,8%), mentre la PA di Bolzano, con una prevalenza di 4,9%, mostra il dato minore. L'età mediana degli utilizzatori è 73 anni uniformemente distribuita in tutte le Regioni della Penisola (Tabella 3.10.1d).

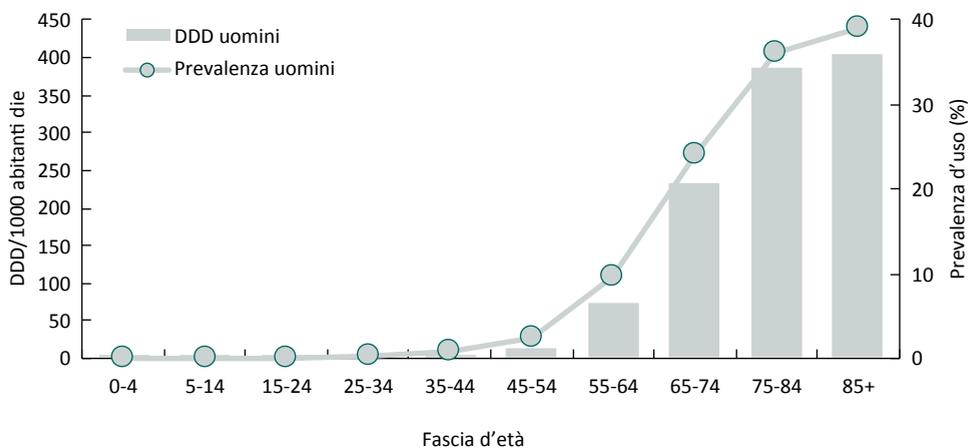
In accordo con le linee guida sul trattamento di una condizione ormai divenuta cronica, ogni utilizzatore in media ha ricevuto almeno una dose di farmaco al giorno per circa 11 mesi di terapia: nel dettaglio le Regioni del Nord e del Sud hanno una copertura media annuale superiore di circa 15 giorni rispetto alle Regioni del Centro. Nell'analizzare l'indicatore DDD per

utilizzatore va però tenuto conto che i risultati possono essere influenzati da valori estremi relativi sia alla quota di soggetti che iniziano il trattamento alla fine del periodo di osservazione (casi incidenti), sia a coloro che hanno interrotto la terapia nei primi mesi dell'anno (ad esempio effetti collaterali, decesso e ospedalizzazione). Per un'analisi più completa e dettagliata è stato quindi considerato anche l'indicatore "DDD mediana" che non è influenzato dai valori estremi: il risultato ottenuto (DDD mediana pari a 330) ha permesso di confermare il dato ottenuto in precedenza. Come si può inoltre notare con l'ultimo indicatore "utilizzatori con 1 prescrizione", vi è una quota non trascurabile (13%) di soggetti che ha ricevuto un'unica prescrizione nell'arco dell'anno con la Puglia che presenta la percentuale maggiore (15,7%) di utilizzatori sporadici e l'Umbria e il Friuli Venezia Giulia che, al contrario, presentano la quota minore pari al 10,3%. Anche per la lettura di questo indicatore, pertanto, vanno fatte le stesse considerazioni di cui sopra.

Per quanto riguarda le analisi di aderenza e persistenza i dati di esposizione ai farmaci per l'IPB si riferiscono a una coorte di nuovi utilizzatori maschi di almeno 45 anni che sono stati seguiti considerando il follow-up di un anno. Nel dettaglio la popolazione in studio comprende un totale di 93.875 nuovi utilizzatori con un'età mediana pari a 69 anni (IQR 62-76). La percentuale di soggetti con alta aderenza è del 62,8% e segue una distribuzione normale in cui tende ad aumentare progressivamente dai 45 anni fino a raggiungere la maggior quota (64,4%) nella fascia di età 65-74 anni, per poi diminuire nuovamente nelle fasce di età successive (60% negli ultraottantacinquenni) (Tabella 3.10.1e). Tale andamento si ritrova in tutte le macroaree, gli utilizzatori residenti nel Centro Italia e di età compresa tra 65 e 74 anni sono quelli che registrano il maggior livello di alta aderenza (65%). Per la bassa aderenza al trattamento (10,3% in totale) viene invece osservato un andamento diametralmente opposto che infatti vede la maggior percentuale nelle fasce di età di 45-54 anni e negli ultraottantenni (rispettivamente 13,9% e 11%), mentre la fascia 65-74 anni è quella che registra la minor quota di utilizzatori con bassa aderenza (9%). Anche in questo caso l'andamento si osserva in modo analogo nelle tre macroaree, tuttavia sono le Regioni del Sud a mostrare le più alte percentuali di bassa aderenza per tutte le fasce di età, ad eccezione degli ultraottantacinquenni maggiormente concentrati al Centro (11,8% vs 12,4%).

Analizzando i dati di persistenza invece risulta che circa la metà degli utilizzatori (49,9%), nell'arco di tempo di 1 anno, ha sostenuto in modo pressoché continuo la terapia farmacologica. Questi dati sono quasi sovrapponibili a quelli del 2019 e mostrano, d'altro canto, come ad un anno dall'inizio del trattamento metà degli utilizzatori interrompa la terapia per almeno 60 giorni risultando quindi non persistenti. Nel dettaglio, mentre nelle Regioni del Nord risultano maggiori utilizzatori persistenti alla terapia, in quelle del Sud si registrano le quote più basse, e ciò si verifica indipendentemente dalla fascia di età considerata. In tutte e tre le macroaree la percentuale più alta di utilizzatori persistenti si concentra comunque nelle fasce di età 65-74 anni (Tabella 3.10.1f). Confrontando i dati di persistenza tra il 2019 e il 2020 (Figura 3.10.1d) non vi sono sostanziali differenze confermando che il tempo mediano alla discontinuazione è di circa 300 giorni con le Regioni del Nord che superano anche i 365 giorni.

Figura 3.10.1c. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2020 di farmaci per i disturbi genito-urinari in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto



Nota: l'utilizzo dei farmaci per i disturbi genito-urinari nelle donne è di entità trascurabile, pertanto il grafico riporta solo i dati relativi alla popolazione maschile

Tabella 3.10.1d. Esposizione e durata di terapia di farmaci per i disturbi genito-urinari per Regione in regime di assistenza convenzionata e in distribuzione per conto (anno 2020)

Regione	Prevalenza d'uso (%)	Rapporto M/F	Età mediana	Prescrizioni per utilizzatore	DDD per utilizzatore	DDD mediana	Utilizzatori con 1 prescrizione (%)
Piemonte	8,3	74	7,4	320,9	320,0	11,6	12,3
Valle d'Aosta	7,6	73	6,7	296,9	300,0	14,5	17,1
Lombardia	7,1	73	7,2	347,7	336,0	12,6	17,6
PA Bolzano	4,9	75	6,9	300,1	300,0	15,6	16,0
PA Trento	6,7	74	7,7	354,8	360,0	12,3	8,9
Veneto	6,9	73	7,5	355,6	360,0	11,4	13,2
Friuli VG	7,3	74	8,1	353,4	355,0	10,3	9,7
Liguria	9,5	75	7,5	335,5	320,0	13,3	16,3
Emilia R.	8,1	74	7,8	337,9	330,0	12,0	10,8
Toscana	8,8	74	7,6	319,4	320,0	15,2	16,0
Umbria	9,7	74	9,2	350,2	340,0	10,3	9,3
Marche	9,8	73	7,4	338,5	320,0	12,6	11,5
Lazio	8,5	72	7,1	342,2	330,0	13,9	13,2
Abruzzo	8,5	73	7,7	349,2	350,0	12,7	10,8
Molise	8,4	73	7,4	327,4	320,0	13,0	11,7
Campania	8,8	71	7,3	322,8	320,0	13,4	19,4
Puglia	8,9	72	7,0	327,8	320,0	15,7	14,9
Basilicata	9,4	72	8,9	356,1	360,0	11,4	12,0
Calabria	8,6	72	7,6	331,3	320,0	13,2	15,0
Sicilia	8,7	72	7,7	347,5	360,0	12,4	13,5
Sardegna	8,6	72	7,9	342,9	340,0	12,5	8,6
Italia	8,2	73	7,5	337,6	330,0	13,0	13,9
Nord	7,5	73	7,5	341,3	330,0	12,1	13,6
Centro	8,8	73	7,4	335,2	320,0	13,8	13,5
Sud e Isole	8,7	72	7,5	334,8	330,0	13,4	14,6

Tabella 3.10.1e. Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna nella popolazione maschile di età ≥45 anni nel 2020 e variazione rispetto all'anno precedente

	Totale N=93.875		Nord N=38.226		Centro N=19.874		Sud N=35.775	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
Bassa aderenza*†								
45-54 anni	13,9	-3	12,1	-6	12,9	-4	15,7	-1
55-64 anni	10,5	3	9,4	2	10,4	2	11,6	4
65-74 anni	9,4	1	8,9	5	9,1	-7	10,2	0
75-84 anni	10,3	3	9,2	1	10,7	6	11,5	2
≥85 anni	11,0	-5	9,8	-5	12,4	-1	11,8	-7
Totale	10,3	1	9,3	2	10,3	-1	11,4	1
Alta aderenza*†								
45-54 anni	58,2	2	58,0	2	60,8	4	57,0	2
55-64 anni	62,9	0	63,9	2	62,3	-3	62,3	0
65-74 anni	64,4	0	64,8	-1	65,0	1	63,7	1
75-84 anni	62,3	-1	63,5	-1	61,7	-2	61,0	-1
≥85 anni	60,0	0	61,6	-1	58,9	0	58,6	0
Totale	62,8	0	63,6	0	62,8	0	61,9	0

*L'aderenza al trattamento è stata valutata nei 365 giorni successivi alla data della prima prescrizione (data indice) solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) <40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici)

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2019-31/12/2019, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2019

Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata

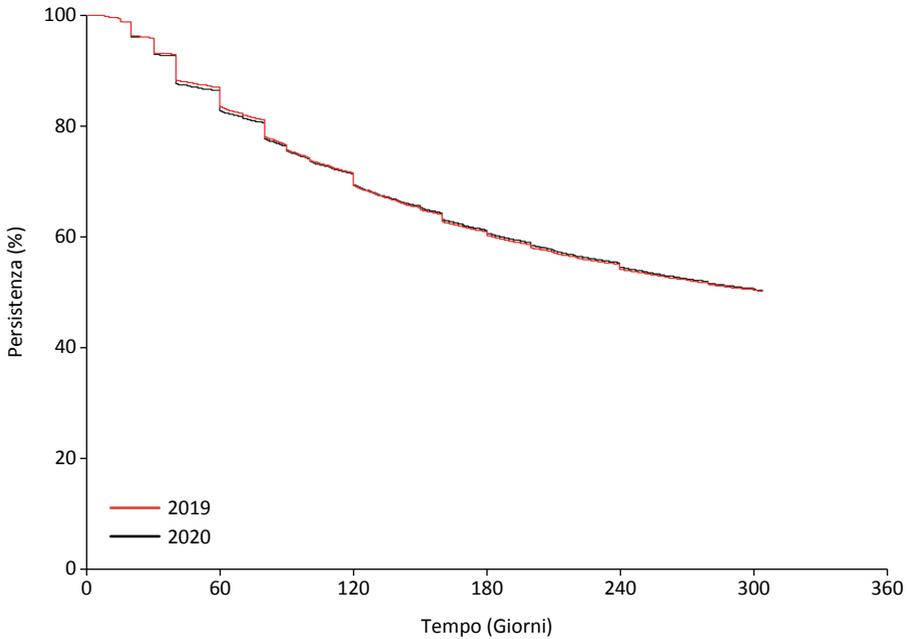
Tempo mediano (IQR) di follow-up: 322 (217-346)

Tabella 3.10.1f. Persistenza a un anno al trattamento con farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna nella popolazione di età ≥45 anni nel 2020 e variazione percentuale rispetto all'anno precedente

	Totale N=93.875		Nord N=38.226		Centro N=19.874		Sud N=35.775	
	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19	%	Δ % 20-19
Persistenza a 12 mesi								
45-54 anni	41,5	4	42,7	5	41,8	-1	40,5	7
55-64 anni	49,0	-1	50,8	2	48,3	-2	47,5	-2
65-74 anni	51,6	0	52,8	0	52,2	0	50,1	1
75-84 anni	50,9	-2	52,7	-1	50,3	-2	48,8	-3
≥85 anni	49,6	-1	51,0	-3	48,5	0	47,4	0
Totale	49,9	0	51,6	0	49,8	-1	48,2	0

La persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 gg (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici)

Figura 3.10.1d. Tempo (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci per l'ipertrofia prostatica nella popolazione di età ≥ 45 anni stratificato per anno (2019-2020), le curve sono aggiustate per genere ed età (il modello di Cox è stato utilizzato per la stima delle curve di persistenza)



Nota: Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici). Per questo motivo, non possono osservarsi interruzioni negli ultimi 60 giorni dalla fine del follow-up (365 giorni).

Key message

- Nell'ambito dei farmaci per i disturbi genito-urinari si fa riferimento principalmente ai farmaci utilizzati per il trattamento dell'IPB negli uomini, per i quali si osserva un **progressivo aumento dei consumi** in linea con l'aumento della prevalenza della patologia, probabilmente dovuto allo sviluppo di nuove conoscenze che hanno reso possibile un miglioramento delle tecniche diagnostiche, una maggior attenzione per tale disturbo da parte del clinico e un aumento della consapevolezza della necessità di trattamento da parte dell'assistito.
- Nella popolazione maschile il **consumo aumenta progressivamente con l'età** in accordo con i dati epidemiologici presenti in letteratura. Inoltre, ogni utilizzatore in media ha ricevuto almeno una dose di farmaco al giorno per circa 11 mesi di terapia, con lievi variazioni interregionali rispetto alla media nazionale.
- A fronte di un aumento dei consumi, la **spesa pro capite** per questi farmaci, che incide principalmente sulla spesa farmaceutica convenzionata, si è ridotta negli ultimi anni, così come il **costo medio per giornata di terapia**, andamento attribuibile alla scadenza brevettuale di alcune molecole della categoria.

- Sebbene si evidenzia una variabilità nei consumi a livello regionale, con le Regioni del Sud che consumano mediamente più dosi rispetto a quelle del Nord, **non si osserva variabilità regionale nel costo medio per giornata di terapia**, infatti tutte le Regioni, indipendentemente dai consumi, hanno un costo medio per giornata di terapia allineato alla media nazionale.
- L'aderenza e la persistenza al trattamento con i farmaci per l'IPB non presenta particolari criticità, indicando una **buona compliance** del paziente alla terapia, sebbene si osservino percentuali minori di pazienti alto-aderenti a partire dai 75 anni di età in tutte le aree geografiche e quote più basse di soggetti persistenti nelle Regioni del Sud, indipendentemente dalla fascia di età considerata.

Bibliografia di riferimento

Da Maso L, Zucchetto A, Tavani A et al. Lifetime occupational and recreational physical activity and risk of benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer* 2006; 118:2632-5.

Fondazione PRO. Conferenza stampa "Ipertrofia prostatica benigna". Roma, 18 settembre 2019. Disponibile all'indirizzo <https://fondazionepro.it/wp-content/uploads/2020/11/Rassegna-stampa-aggiornata-ipertrofia-prostatica-1.pdf>

Health Search – Istituto di ricerca della SIMG. XII e XIII Report annuali, edizioni 2019 e 2020. Disponibili all'indirizzo <https://www.healthsearch.it/report/>

Kosilov KV, Alexandrovich LS, Gennadyevna KI, Viktorovna SO, Sergeevna ZN, Ankudinov II. Social, economic, and medical factors associated with solifenacin therapy compliance among workers who suffer from lower urinary tract symptoms. *Int Neurourol J* 2016; 20:240-9.

Mirone V, Carrieri G, Morgia G et al. Risk factors for benign prostatic enlargement: the role of lifestyle habits at younger age. The #Controllati2017 initiative study group. *Arch It Urol Androl* 2017; 89(4):253-8.

Piccinelli C, Carnà P, Stringhini S et al. The contribution of behavioural and metabolic risk factors to socioeconomic inequalities in mortality: the Italian Longitudinal Study. *Int J Public Health* 2018; 63(3):325-35.

Società Italiana di Urologia (SIU). Linee guida EAU per il trattamento dei sintomi non neurogeni delle basse vie urinarie maschili e dell'ostruzione cervico-prostatica (bpo). Collane Linee Guida - Edizione 2019. Disponibile all'indirizzo http://www.andrologia-urologia.it/andrurl/ghid-cont/uploads/2019/09/LG2018_LUTS.pdf

3.11 Organi di senso

Nel 2020 i farmaci per gli organi di senso si confermano all'undicesimo posto per spesa pubblica, pari a circa 359 milioni di euro (1,6% della spesa totale; Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata di oltre 6,0 euro, prevalentemente derivante dalla spesa per l'assistenza farmaceutica convenzionata (3,89 euro pro capite), in diminuzione dell'1,1% rispetto all'anno precedente. Il contributo dato dalla spesa derivante dall'acquisto di questi medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche è di minor rilievo (2,14 euro pro capite) e registra, in aggiunta, una marcata riduzione rispetto al 2019 (-31,8%; Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 23,1 DDD/1000 abitanti die, in diminuzione del 2,7% rispetto al 2019 (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, conferma un utilizzo marginale di questi farmaci fino ai 55 anni. Il consumo si mantiene lievemente maggiore nelle donne rispetto agli uomini, fino a registrare un'inversione di tendenza dopo i 75 anni (96,1 DDD per gli uomini rispetto a 84,0 DDD per le donne). Parallelamente, anche la spesa pro capite aumenta con l'età, raggiungendo il valore massimo di 16,5 euro nella fascia con più di 75 anni, con un livello di spesa per gli uomini maggiore (18,0 euro) rispetto alle donne (15,5 euro).

Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, rispetto al 2019 si registra una diminuzione della spesa (-1,3%), determinata da una riduzione dei consumi (-0,4%) e dei prezzi (-0,9%) (Tabella 3.9). Nell'ambito di questo canale erogativo, le sostanze beta-bloccanti sono la sottocategoria a maggiore spesa (2,26 euro) e consumo (11,8 DDD), l'unica a registrare nel 2020 un aumento, seppur lieve, dei consumi (+0,3%). Seguono gli analoghi delle prostaglandine, con valori rispettivamente di 1,28 euro e 5,7 DDD (Tabella 3.9). Il timololo da solo o in associazione con altri principi attivi incide per circa il 45% sulla spesa dell'intera categoria (Tabella 3.10).

Sul versante degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, sono state registrate diminuzioni marcate in termini di spesa pro capite (-32,0%), di consumo (-19,9%), dei prezzi (-13,3%) e del costo medio DDD (-15,1%), con una maggiore preferenza verso medicinali meno costosi (effetto mix: -2,1%). La categoria terapeutica a maggiore incidenza sulla spesa è rappresentata dagli agenti anti-neovascolarizzanti, che costituiscono il 70% della spesa, come ad esempio i farmaci per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD) e per il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME), con consumi stabili rispetto al 2019 (Tabella 3.16). All'interno di questo sottogruppo, aflibercept è il principio attivo a maggior spesa e incide sulla spesa della categoria per circa il 40%, seguito da ranibizumab (30%) (Tabella 3.17).

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 i farmaci per i disturbi oculari (Tabella 3.11.1a e seguenti).

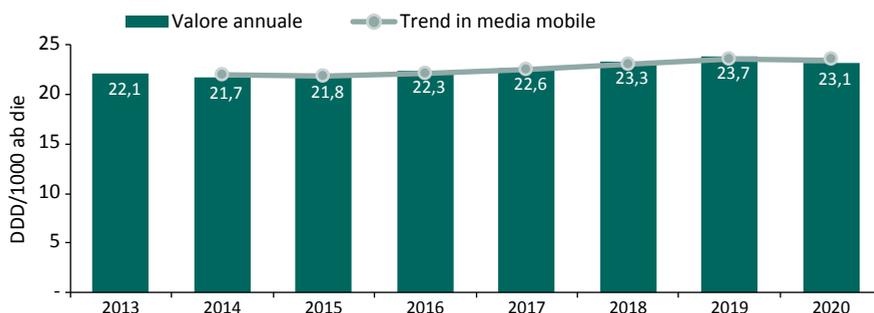
Inoltre, nella sezione dedicata ai Registri di monitoraggio, è presente un focus dedicato ai principi attivi utilizzati per il trattamento dell'AMD per quanto riguarda la descrizione delle caratteristiche al basale dei pazienti avviati al trattamento e la relativa distribuzione regionale (Sezione 4).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

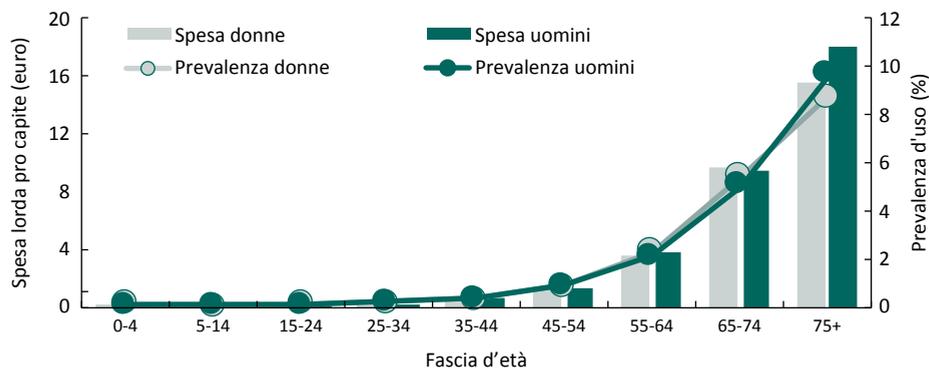
Organi di senso

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	359,3	(1,6)
Δ % 2020-2019		-14,7
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	4,4	8,1
DDD/1000 ab die (% sul totale)	23,1	(2,0)
Δ % 2020-2019		-2,7
Range regionale DDD/1000 ab die:	18,1	32,1

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



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	0,2	0,2
5-14	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2
15-24	0,1	0,1	0,1	0,5	0,5	0,5
25-34	0,2	0,2	0,2	1,1	0,9	1,0
35-44	0,5	0,4	0,4	2,6	2,0	2,3
45-54	1,4	1,2	1,3	7,4	6,6	7,0
55-64	3,7	3,6	3,6	19,5	19,6	19,6
65-74	9,3	9,6	9,5	49,4	51,3	50,4
75+	18,0	15,5	16,5	96,1	84,0	88,9

3.11.1 Farmaci per i disturbi oculari

Inquadramento epidemiologico

Diverse patologie possono coinvolgere le strutture oculari ed extraoculari, tra queste le più frequenti sono dovute a infezioni batteriche, virali e protozoarie. Vi sono poi altre patologie, spesso degenerative che devono essere opportunamente trattate anche al fine di ritardare la progressione della patologia. In particolare, le più comuni, spesso età correlate, sono il glaucoma, la cataratta, la degenerazione maculo-papulare e la retinopatia diabetica, conseguenza di alterazioni macro e microvascolari nel diabete. Secondo l'OMS, a livello mondiale almeno 2,2 miliardi di persone hanno una disabilità visiva o cecità, e tra queste circa 1 miliardo ha una disabilità visiva prevenibile o trattabile. Sebbene la prevalenza della compromissione della vista a livello mondiale sia diminuita rispetto alle prime stime degli anni '90, grazie alla maggiore disponibilità di conoscenze scientifiche e di servizi assistenziali, nei Paesi più industrializzati tra cui l'Italia si sta comunque assistendo ad un aumento, in termini di prevalenza ed incidenza, di patologie degenerative oculari legate all'invecchiamento. Queste patologie sono estremamente invalidanti e le stime indicano che il numero di persone con problemi visivi potrebbe triplicare nei prossimi decenni. La retinopatia diabetica è la prima causa di perdita della vista in età lavorativa nei Paesi più sviluppati, e coinvolge in particolare soggetti di età compresa tra 20 e 65 anni. Invece, in età più avanzata la prima patologia responsabile di danni alla vista è la degenerazione maculare legata all'età, seguita dal glaucoma che determina un danno misto colpendo sia la visione centrale che quella periferica. La retinopatia diabetica coinvolge circa 146 milioni di persone in tutto il mondo. Questa è una complicanza del diabete ed è caratterizzata dalla formazione di nuovi vasi sanguigni con aumento della permeabilità vascolare retinica e alterazioni del flusso sanguigno, tutti elementi che possono portare a ischemia retinica. Per quanto riguarda invece la degenerazione maculare si stima che nel 2020, a livello mondiale, siano state colpite circa 195,6 milioni di persone con età compresa tra i 30 e i 97 anni. Questa è una patologia multifattoriale che colpisce la zona centrale della retina, detta macula, che può essere coinvolta in una neovascolarizzazione coroideale (CNV), che causa un ispessimento retinico con edema o un'atrofia con una diminuzione progressiva dell'acuità visiva e una distorsione della vista. Anche la prevalenza del glaucoma registra alti valori con circa 76 milioni di persone nel mondo affette da questa patologia e si stima che vi sarà un aumento progressivo negli anni soprattutto in relazione all'aumento della speranza di vita. Il glaucoma è caratterizzato dalla perdita progressiva del tessuto dello strato di fibre nervose retiniche e dalla perdita del campo visivo. I fattori di rischio includono aumento della pressione intraoculare, storia familiare positiva di glaucoma, etnia afroamericana, miopia, diabete e ipertensione. I problemi visivi sopra citati rappresentano un problema di salute pubblica in molti Paesi, tra cui l'Italia, dove si stima che circa il 5,4% degli ultrasessantacinquenni soffrano di gravi limitazioni sul piano visivo. I trattamenti disponibili per queste patologie, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, non vengono utilizzati per curare o risolvere la patologia ma piuttosto hanno lo scopo di ritardare o prevenire la progressione della malattia. In un contesto di patologie legate soprattutto all'invecchiamento è quindi necessario dal punto di vista sanitario e assistenziale un giusto equilibrio tra prevenzione, cura e riabilitazione per la miglior compliance del paziente, soprattutto se in età avanzata.

Dati nazionali di spesa e di consumo

Negli ultimi sette anni i consumi dei farmaci utilizzati per i disturbi oculari si sono mantenuti pressoché stabili passando dalle 19,9 DDD del 2014 alle 21,1 DDD del 2020, con una variazione media annuale dell'1% (Figura e Tabella 3.11.1a). Andando invece ad analizzare la variazione tra il 2019 e il 2020 si rileva una lieve contrazione dei consumi dell'1,8%. Nello stesso periodo, il costo medio per giornata di terapia è diminuito del 13,0%, attestandosi nel 2020 a 0,76 euro (0,87 euro nel 2019). Analogamente al 2019 anche per il 2020 i consumi maggiori sono rappresentati dai preparati antiglaucoma che nel dettaglio riguardano maggiormente i preparati antiglaucoma/beta-bloccanti da soli o in associazione (12,0 DDD/1000 abitanti die) e i preparati antiglaucoma/analoghi delle prostanglandine (5,7 DDD). Tale aspetto si riflette anche sulla spesa pro capite che per i primi è di 2,28 euro e per i secondi di 1,28 euro. Gli agenti neovascolarizzanti, con 1,50 euro, registrano un calo significativo della spesa pro capite rispetto al 2019 (-36,9%), pur rimanendo i farmaci con il costo medio per giornata di terapia più alto dell'intera categoria (13,74 euro). Il timololo da solo o in associazione rappresenta il principio a maggior spesa (1,75 euro pro capite) e consumo (9,1 DDD). Seguono nella spesa aflibercept (0,85 euro) e ranibizumab (0,64 euro), farmaci indicati nel trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (*Age-related Macular Degeneration*, AMD), che mostrano però un'importante contrazione rispetto al 2019 (rispettivamente -28,7% e -45,3%).

Si segnala che a partire dal 1 gennaio 2021 (G.U. n. 323 del 31 dicembre 2020) è entrata in vigore la Nota 98 che regola le modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale e utilizzo a carico del Servizio Sanitario Nazionale dei medicinali anti-VEGF per il trattamento della maculopatia. Nell'ambito della Nota, in considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA si è espressa in merito alla sovrapposibilità degli anti-VEGF aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab relativamente all'indicazione nel trattamento dell'AMD (per maggiori dettagli sulla Nota 98 consultare l'Appendice 1).

Per ulteriori approfondimenti riguardo l'utilizzo di questi farmaci si rimanda alla Sezione 4 sui Registri di monitoraggio ("Farmaci anti-neovascolarizzanti per uso intravitreale") (Tabella 3.11.1a). I cortisonici, e in particolare il desametasone, e i corticosteroidi (impianti intravitreali) registrano i costi medi per giornata di terapia più alti (rispettivamente 4,45 euro e 6.646,83 euro); tuttavia, i bassi livelli di consumo non incidono in modo determinante sulla spesa pro capite (rispettivamente 0,35 euro e 0,03 euro).

A livello regionale si rileva una certa variabilità nel consumo con valori che vanno da 16,3 DDD della PA di Bolzano a 30,2 DDD delle Marche (una differenza di oltre l'80%) (Tabella 3.11.1b). In tutte le Regioni si registrano contrazioni dei consumi rispetto al 2019, l'unica eccezione è il Friuli Venezia Giulia in cui si rilevano un aumento del 10,0%. Questa Regione, assieme ad Abruzzo e Umbria, registra un utilizzo di più dosi e con un costo per giornata di terapia più elevato rispetto alla media nazionale (Figura 3.11.1b); al contrario la Valle d'Aosta e la Lombardia sono quelle in cui si rilevano minori consumi con costi medi per DDD inferiori alla media nazionale. Andando invece ad analizzare le variazioni regionali in termini di sottogruppi di sostanze (Figura 3.11.c), si rileva che i preparati antiglaucoma/beta bloccanti da soli o in associazione sono i farmaci con le differenze regionali più marcate. I farmaci a brevetto scaduto rappresentano nel 2020 il 48,2% delle dosi e il 26,0% della spesa, con un limitato ricorso ai farmaci equivalenti, seppur in aumento rispetto all'anno precedente

(+9,4%) (Tabella 3.11.1c). I preparati antiglaucoma, rappresentati dai beta-bloccanti da soli e in associazione, sono i farmaci che registrano la maggiore variabilità regionale in termini di consumo, presentando un ampio range di valori (8,0-17,3 DDD/1000 abitanti die) (Figura 3.11.1c).

Figura 3.11.1a. Farmaci per i disturbi oculari, andamento temporale 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

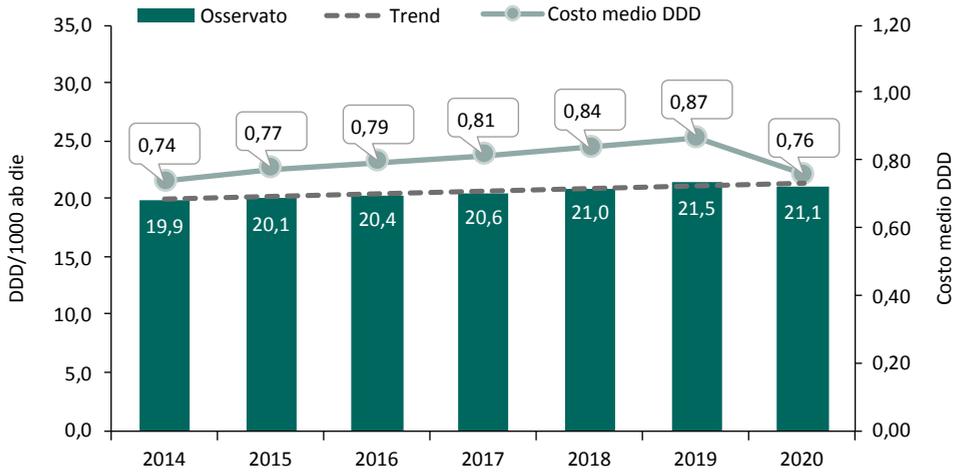


Tabella 3.11.1a. Farmaci per i disturbi oculari, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/ 1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Preparati antiglaucoma - beta bloccanti da soli o in associazione	2,28	0,2	2,1	12,0	0,4	1,1	0,52	-0,4
Agenti antineovascolarizzanti	1,50	-36,9	-0,1	0,3	-28,5	7,5	13,74	-12,1
Preparati antiglaucoma - analoghi delle prostanglandine	1,28	-3,2	-0,2	5,7	-2,2	0,4	0,61	-1,3
Corticosteroidi	0,35	-9,1	13,3	0,2	-13,4	13,7	4,45	4,6
Preparati antiglaucoma - inibitori dell'anidrasa carbonica	0,21	-7,0	-4,2	1,4	-6,8	-1,0	0,42	-0,6
Preparati antiglaucoma-simpaticomimetici	0,10	-1,6	3,5	1,5	-2,4	2,8	0,18	0,5
Altri oftalmologici	0,09	-1,3	59,8	0,0	18,6	-6,1	143,41	-17,0
Corticosteroidi (impianti intravitreali)	0,03	-3,7	-	0,0	-3,5	-	6646,83	-0,4
Preparati antiglaucoma - parasimpaticomimetici	0,01	-32,6	-4,4	0,0	-16,1	-10,5	0,75	-19,9
Preparati antiglaucoma - altri	0,00	-13,0	-1,8	0,0	-14,9	-3,5	0,36	1,9
Farmaci per i disturbi oculari	5,84	-14,3	1,5	21,1	-1,8	1,0	0,76	-13,0
afibercept	0,85	-28,7	31,0	0,2	-26,5	35,8	10,69	-3,3
ranibizumab	0,64	-45,3	-11,3	0,1	-33,4	-10,5	21,42	-18,0
tafluprost	0,48	7,1	10,2	1,5	6,8	10,1	0,86	0,0
timololo/bimatoprost	0,44	-1,8	3,6	1,4	-1,6	3,0	0,85	-0,4
bimatoprost	0,41	-13,5	-1,2	1,9	-5,6	0,2	0,60	-8,6
timololo/brinzolamide	0,40	-7,8	4,7	1,7	-4,7	6,4	0,65	-3,5
timololo	0,35	2,6	3,5	3,1	-0,3	-0,3	0,31	2,7
desametasone	0,34	-9,0	12,9	0,2	-13,5	14,0	4,40	4,8
dorzolamide/timololo	0,33	11,9	2,0	2,3	11,0	2,5	0,38	0,5
tafluprost/timololo	0,23	18,5	-	0,6	18,2	-	0,96	0,0

Tabella 3.11.1b. Farmaci per i disturbi oculari, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	21,8	22,0	22,3	22,4	23,0	23,7	23,3	-2,0
Valle d'Aosta	20,6	20,8	20,4	19,9	19,3	19,7	19,6	-0,2
Lombardia	16,1	16,5	16,8	16,9	17,3	17,4	16,9	-2,9
PA Bolzano	14,2	15,0	15,5	15,9	16,5	16,9	16,3	-3,2
PA Trento	15,1	15,4	16,0	16,5	17,3	17,3	17,0	-1,8
Veneto	17,7	17,8	18,2	18,5	19,2	19,4	19,2	-1,1
Friuli VG	22,6	22,9	22,9	23,6	24,1	24,5	26,9	10,0
Liguria	21,1	21,2	21,6	21,5	21,6	22,0	21,4	-2,4
Emilia R.	25,1	25,4	25,9	26,9	27,6	28,0	27,4	-2,1
Toscana	25,8	25,8	26,4	26,4	26,7	27,2	26,6	-2,0
Umbria	22,9	23,1	23,7	23,9	24,7	25,4	25,1	-0,9
Marche	28,5	28,8	29,4	29,5	29,9	30,7	30,2	-1,4
Lazio	22,0	22,2	22,3	22,1	22,3	22,9	22,2	-3,2
Abruzzo	25,3	25,7	25,9	25,9	26,5	27,2	26,7	-1,9
Molise	15,9	15,7	16,3	16,1	16,3	17,1	16,6	-2,7
Campania	16,8	17,1	17,5	17,4	17,9	18,5	18,2	-1,6
Puglia	18,4	18,5	18,8	18,8	19,1	19,9	19,5	-2,2
Basilicata	19,1	19,5	20,1	20,0	20,7	21,2	21,0	-0,8
Calabria	18,9	19,3	19,3	19,2	19,5	20,3	20,0	-1,7
Sicilia	16,1	16,3	16,6	16,8	17,3	18,1	17,9	-1,3
Sardegna	19,6	19,7	19,6	19,6	19,8	20,0	19,9	-0,5
Italia	19,9	20,1	20,4	20,6	21,0	21,5	21,1	-1,8
Nord	19,4	19,6	20,0	20,3	20,8	21,1	20,8	-1,6
Centro	24,1	24,3	24,7	24,6	24,9	25,5	24,9	-2,4
Sud e Isole	18,0	18,2	18,5	18,5	18,9	19,6	19,3	-1,6

Tabella 3.11.1c. Prescrizione di farmaci per i disturbi oculari a brevetto scaduto* nel 2020

Categorie	Spesa pro capite	%	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	%	Δ % 20-19	Costo medio DDD
Brevetto scaduto	1,52	26,0	31,2	10,2	48,2	16,1	0,41
Equivalenti	0,18	12,0	22,0	1,9	18,8	9,4	0,26
Ex originator	1,33	88,0	32,6	8,3	81,2	17,8	0,44
Coperti da brevetto	4,32	74,0	-23,6	10,9	51,8	-14,1	1,08
Farmaci per i disturbi oculari	5,84	100,0	-14,3	21,1	100,0	-1,8	0,76

*Sono state utilizzate le liste di trasparenza mensili pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco nel 2020

Figura 3.11.1b. Farmaci per i disturbi oculari, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)

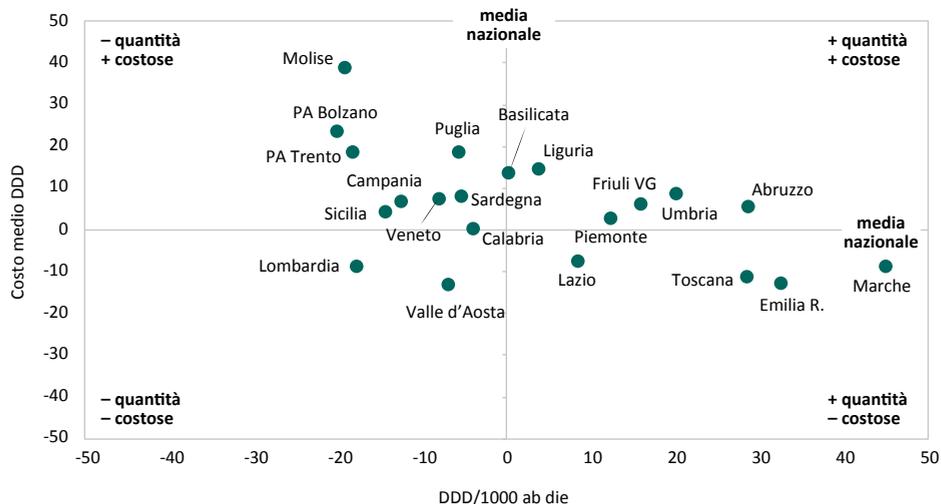
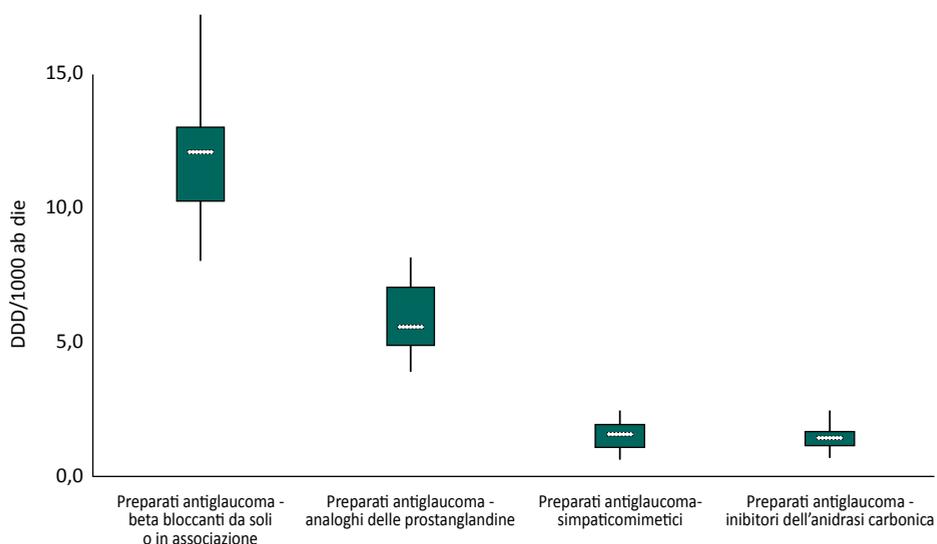


Figura 3.11.1c. Farmaci per i disturbi oculari, variabilità regionale del consumo 2020 (DDD/1000 abitanti die pesate) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- Mediamente, dal 2014 al 2020, i farmaci per i disturbi oculari **non registrano particolari variazioni in termini di consumi**, tuttavia andando ad analizzare il solo biennio 2019-2020 si rileva una contrazione sia nei consumi che nel costo medio per giornata di terapia.
- I preparati antiglaucoma risultano i farmaci maggiormente utilizzati anche per il 2020, con una marcata variabilità regionale. Complessivamente però si rilevano **contrazioni nei consumi rispetto al 2019 in tutte le Regioni**, ad eccezione del Friuli Venezia Giulia.
- In linea generale i **farmaci disponibili per il trattamento dei disturbi oculari** non sono in grado di portare ad una risoluzione completa della patologia, tuttavia rivestono un ruolo fondamentale nel ritardarne il decorso, e ciò può avere un impatto significativo in termini di miglioramento della qualità della vita non solo nei pazienti anziani ma anche e soprattutto in quelli più giovani.

Bibliografia di riferimento

Effron, David, et al. Age-related macular degeneration. The atlas of emergency medicine. 5th edition. Knoop KJ et al., eds. New York: McGraw-Hill, 2021.

Henderer JD and Rapuano CJ. Ocular pharmacology. Brunton LL et al., eds. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 13th edition. New York: McGraw-Hill, 2017.

National Eye Institute (NEI). Eye health data and statistics. Last updated: July 17, 2019. Disponibile all'indirizzo <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/resources-for-health-educators/eye-health-data-and-statistics/>

Powers, Alvin C. et al. Diabetes mellitus: complications. Jameson JL et al., eds. Harrison's principles of internal medicine. 20th edition. New York: McGraw-Hill, 2018.

Relazione del Ministro della Salute sullo stato di attuazione delle politiche inerenti la prevenzione della cecità, l'educazione e la riabilitazione visiva (legge 284/97). Dati 2017. 28 dicembre 2018. Disponibile all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2825_allegato.pdf/

World Health Organization. WHO launches first World report on vision. Ottobre 2019. Disponibile all'indirizzo <https://www.who.int/news/item/08-10-2019-who-launches-first-world-report-on-vision/>

World Health Organization. World report on vision. Geneva: World Health Organization, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

3.12 Vari

Nel 2020 la categoria terapeutica dei farmaci "Vari" risulta la dodicesima per spesa pubblica, pari a 354,7 milioni di euro e all'1,5% della spesa pubblica totale (Box. Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è stata pari a 5,95 euro, in aumento dell'1,5% rispetto all'anno precedente, derivante in prevalenza dall'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (5,81 euro pro capite). Il contributo dato dall'assistenza farmaceutica convenzionata, al contrario, risulta di modesta entità (0,14 euro pro capite) (Tabella 3.1).

I consumi per questa categoria di farmaci sono stati pari a 3,2 DDD/1000 abitanti die, in riduzione del 2,8% rispetto al 2019, interrompendo il trend di incremento degli ultimi anni (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, evidenzia un utilizzo marginale di questi farmaci fino alla fascia d'età compresa tra i 55 e i 64 anni, per entrambi i generi, seguito da una progressiva crescita con l'età. La prevalenza risulta massima negli ultrasettantacinquenni, registrando per uomini e donne rispettivamente valori di 3,9% e 3,4%. Parallelamente, anche la spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il livello massimo di 10,3 euro pro capite negli uomini e 7,9 nelle donne con più di 75 anni. Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro capite è stata pari a 0,14 euro, in diminuzione del 4,8% rispetto al 2019, con una corrispondente riduzione dei consumi (-3,5%), uno spostamento della prescrizione verso prodotti medicinali meno costosi (effetto mix: -1,3%) e una sostanziale stabilità dei prezzi (Tabella 3.9). La categoria ATC al IV livello appartenente ai farmaci vari che maggiormente incide sulla spesa farmaceutica convenzionata è relativa ai farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia (0,12 euro pro capite). Il principio attivo con spesa più elevata risulta il sevelamer, autorizzato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale e per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti con malattia renale cronica (CKD) non sottoposti a dialisi, ma con una concentrazione di fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/L e con un'incidenza del 37,9% sulla spesa totale. Segue il polistirene sulfonato, approvato per il trattamento dell'iperkaliemia, che registra un'incidenza di spesa del 30,8% (Tabella 3.10).

Nell'ambito dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, si registra un incremento della spesa (+1,4%), del costo medio per giornata di terapia (+4,4%) e lo spostamento verso specialità medicinali a maggiore costo (effetto mix +3,4%), a fronte di una riduzione dei consumi pari al 2,8% (Tabella 3.16). La categoria a maggior impatto sulla spesa si riconferma essere quella delle sostanze chelanti il ferro (1,58 euro pro capite), seguita dai mezzi di contrasto radiologici, idrosolubili, nefrotropici e a bassa osmosi (1,12 euro) e dagli antidoti (0,76 euro).

Tra i chelanti del ferro, deferasirox, autorizzato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni in pazienti con beta talassemia major di età pari e superiore a 6 anni o in altri gruppi di pazienti in cui la deferoxamina risulti essere controindicata o inadeguata, registra una spesa pro capite di 1,44 euro e impatta sulla spesa della categoria per il 24,8% (Tabella 3.17). Al secondo posto si trova sugammadex, antagonista del blocco neuromuscolare da rocuronio e vecuronio, con una spesa pro capite di 0,66 euro e un impatto dell'11,4% sulla spesa per la categoria.

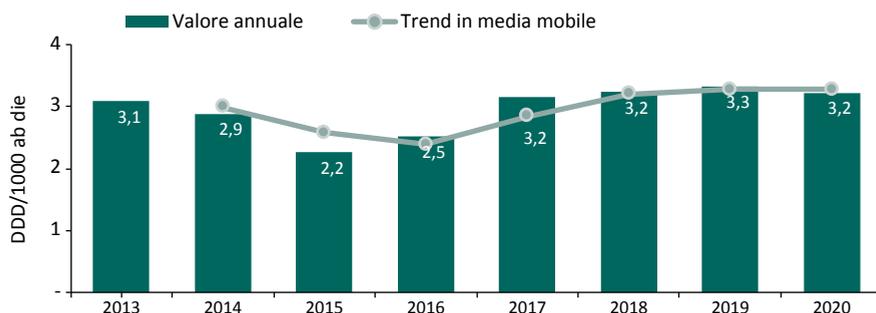
Nessuno dei principi attivi ricompresi nella categoria è presente tra i 30 farmaci a maggior incidenza o maggiore variazione di spesa dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (Tabelle 3.18 e 3.20).

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

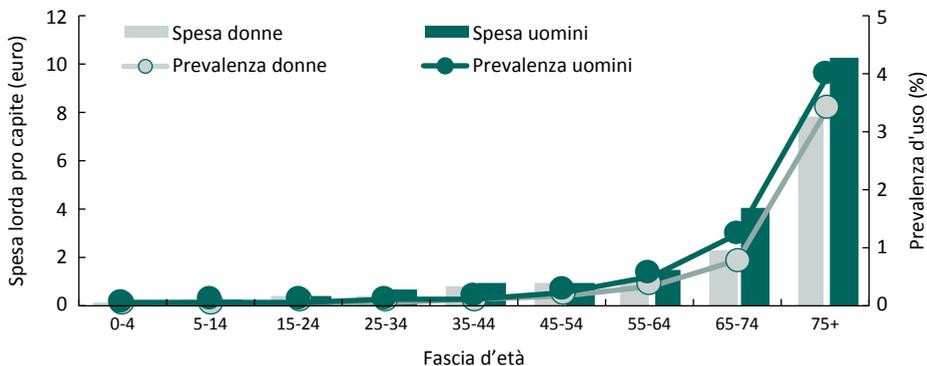
Vari

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	354,7	(1,5)
Δ % 2020-2019		1,5
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	4,4	12,2
DDD/1000 ab die (% sul totale)	3,2	(0,3)
Δ % 2020-2019		-2,8
Range regionale DDD/1000 ab die:	1,5	6,3

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



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	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
15-24	0,3	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1
25-34	0,6	0,3	0,5	0,1	0,1	0,1
35-44	0,9	0,8	0,8	0,1	0,1	0,1
45-54	1,0	0,9	0,9	0,2	0,1	0,2
55-64	1,5	1,0	1,2	0,4	0,2	0,3
65-74	4,0	2,3	3,1	0,7	0,3	0,5
75+	10,3	7,9	8,9	0,9	0,4	0,6

3.12.1. Mezzi di contrasto

Inquadramento generale

I mezzi di contrasto (mdc) rappresentano uno strumento diagnostico indispensabile, che ha rivoluzionato la pratica clinica dalla fine degli anni '50. Inizialmente venivano utilizzate sostanze colorimetriche (blu di metilene, indocianina) o fluorescenti (fluoresceina) per l'imaging dei confini anatomici e per esplorare l'andamento funzionale dei tessuti; tuttavia, l'introduzione di tecniche di radiografia sempre più rapide e discriminanti ha portato alla necessità di sviluppare farmaci da poter utilizzare nelle immagini radiografiche tradizionali o, più ancora, nelle immagini di sottrazione, da poter proiettare e ruotare nelle 3 dimensioni. Dall'invenzione del radiografo nel 1896 e dal conseguente utilizzo, per la prima volta, dei composti di calcio e mercurio nell'angiografia di una mano amputata, fu evidente come gli elementi con numeri atomici elevati fossero in grado di migliorare la visualizzazione del tessuto sulle immagini a raggi X, portando all'introduzione dei sali di bismuto, piombo e bario ad oggi quasi del tutto abbandonati a causa della loro tossicità. In generale, i mezzi di contrasto sono sostanze adatte a modificare l'assorbimento dei raggi X di organi e tessuti, che sono simili per composizione e/o spessore rispetto agli organi e agli apparati circostanti, migliorando così l'immagine delle diverse tecniche diagnostiche. La classificazione dei mezzi di contrasto può essere fatta seguendo criteri diversi:

- composizione chimica (in particolare per la presenza di elementi chimici con alto numero atomico);
- idrosolubilità/liposolubilità;
- esame cui sono destinati (urografici, gastrografici, colecistografici);
- via di somministrazione;
- tecnica di imaging in cui sono usati (radiologici, per Risonanza Magnetica per Immagini [RMI], per ultrasonologia).

Attualmente in radiologia i mdc maggiormente utilizzati sono i baritati (ATC V08B) e gli iodati (ATC V08A). I baritati sono rappresentati esclusivamente da sospensioni di solfato di bario, in grado di aumentare l'opacità di organi e tessuti, sebbene l'utilizzo sia limitato alla radiografia del tratto gastrointestinale. I composti iodati, invece, rappresentano una categoria di molecole a diversa complessità contenenti uno o più atomi di iodio, il cui impiego ha determinato un formidabile progresso in radiodiagnostica, consentendo la visualizzazione della maggior parte degli organi e degli apparati. Queste sostanze si caratterizzano per proprietà chimiche, fisiche (osmolarità) e biologiche, a cui corrispondo diversi usi clinici e profili di tossicità.

Nonostante la RMI sia in grado di generare un buon contrasto tra i tessuti, l'utilizzo di agenti di contrasto specifici ha reso questa tecnica sempre più precisa, permettendone un ampio utilizzo soprattutto per le analisi del sistema nervoso centrale. Un agente di contrasto per RMI deve poter interagire magneticamente con i nuclei degli atomi di idrogeno dell'acqua e possedere un momento magnetico. La maggior parte di queste sostanze è, infatti, costituita da complessi di ioni paramagnetici o da particelle di magnetite superparamagnetica, che contengono elementi lantanidi come il gadolinio (Gd^{3+}) o il manganese in stato di transizione Mn^{2+} . Anche queste sostanze sono classificate in base a caratteristiche quali:

- composizione chimica (inclusa la presenza o assenza di atomi di metallo);
- via di somministrazione;

- proprietà magnetiche;
- effetto sull'immagine di risonanza magnetica;
- biodistribuzione (fluido extracellulare, pool sanguigno e agenti bersaglio/organo-specifici).

Gli agenti di contrasto utilizzati nell'imaging ad ultrasuoni, che sfrutta una radiazione non ionizzante di natura meccanica, sono stati introdotti quando Gramiak e i suoi collaboratori descrissero per la prima volta l'effetto di contrasto ecocardiografico nel 1968. La maggior parte di questi farmaci è composta da microbolle riempite di gas, che migliorano notevolmente i segnali Doppler e, in alcuni casi, anche le immagini in scala di grigi. Negli ultimi 25 anni sono stati compiuti numerosi tentativi per creare efficaci agenti di contrasto ad ultrasuoni per applicazioni cardiache e non cardiache, con l'obiettivo di migliorare la vascolarità tumorale, delineare le aree ischemiche, migliorare la visualizzazione di stenosi vascolari e aumentare le capacità di imaging e la sensibilità al Doppler.

Dati nazionali di consumo e spesa

Il valore di spesa pro capite dei mezzi di contrasto è rimasto sostanzialmente stabile negli ultimi 7 anni (variazione media annua nel periodo 2014-2020: +0,2%) registrando nel 2020 un valore pari a 1,54 euro, in diminuzione del 6,6% rispetto all'anno precedente (Figura e Tabella 3.12.1a). Questo dato è stato probabilmente determinato dal minor numero di esami diagnostici effettuati nel corso del 2020 a causa della pandemia da COVID-19. Il costo medio per giornata di terapia, al contrario, ha registrato un aumento del 13,5%, passando da un valore di 44,4 euro nel 2014 a uno di 50,3 euro nel 2020, in aumento del 5,7% rispetto al 2019. La categoria terapeutica a maggiore spesa (1,13 euro) è rappresentata dai mezzi di contrasto radiologici, che tuttavia hanno registrato una riduzione di spesa (-6,7%) e dei consumi (-12,5%), ma un aumento del costo medio DDD (+6,3%). Al secondo posto per spesa si collocano i mezzi di contrasto per RMI, con un valore di spesa pro capite pari a 0,36 euro e una riduzione del 4,7%.

Il principio attivo a maggiore spesa è rappresentato dall'iomeprolo, un mezzo di contrasto radiologico (iodato, non ionico, monomero), dotato di elevata solubilità in acqua, a fronte di una bassa chemiotossicità, osmolalità e viscosità. Al secondo posto è presente l'iodixanolo, un altro radiologico iodato (dimerico, non ionico, iso-osmolale), caratterizzato da efficacia diagnostica simile a quella di altri farmaci della stessa categoria (V08AB). I principi attivi iopromide, diagnostico iodato (usato per angiografia, contrast enhancement in tomografia computerizzata, urografia, visualizzazione delle cavità corporee) e il gadobutrolo (farmaco contenente gadolinio e il ligando macrociclico butrolo), usato per l'intensificazione del contrasto nella RMI, presentano una spesa pro capite di 0,17 euro.

Analizzando la variabilità regionale appare evidente come le Regioni del Centro mostrino valori maggiori (1,77 euro), rispetto a quelle del Nord (1,47 euro) e del Sud (1,50 euro). La spesa pro capite, infatti, passa da un minimo di 0,99 euro in Campania a un massimo di 2,29 euro in Valle d'Aosta (Tabella 3.12.1b). Nel confronto con l'anno precedente, sono le Regioni del Sud a registrare la maggiore variazione di spesa (-7,5%), rispetto al Centro (-6,4%) e al Nord (-6,0%). Inoltre, mentre in Sardegna (-13,3%), Basilicata (-9,8%) e Friuli Venezia Giulia (-9,7%) si osservano le maggiori contrazioni, si registra un aumento dei valori nella PA di Trento (+7,2%), in Molise (+4,2%) e in Veneto (+2,1%).

Per quanto riguarda le categorie terapeutiche, sono i mezzi di contrasto radiologici a mostrare la maggiore variabilità (Figura 3.12.1 b).

Figura 3.12.1a. Mezzi di contrasto, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia

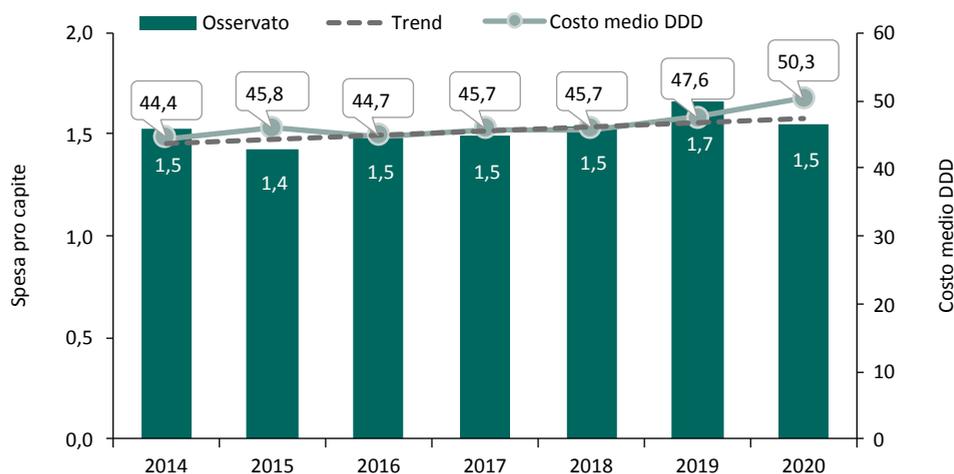


Tabella 3.12.1a. Mezzi di contrasto, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

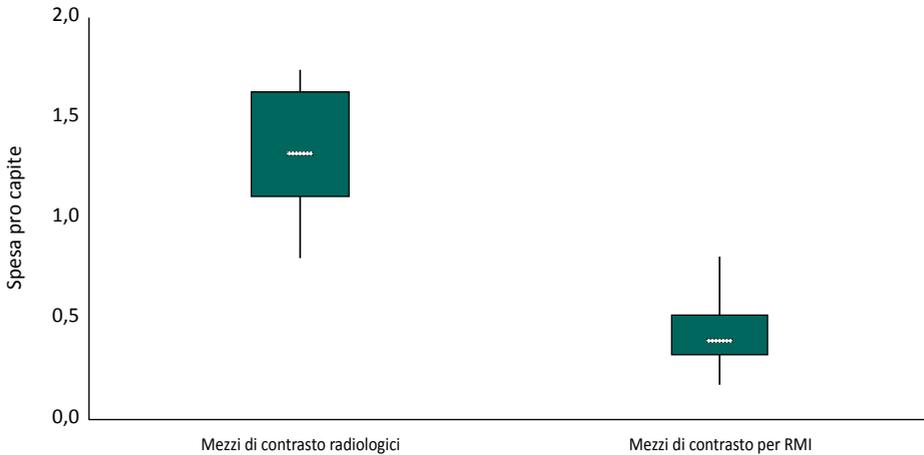
Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Mezzi di contrasto radiologici	1,13	-6,7	0,0	0,1	-12,5	-2,6	50,27	6,3
Mezzi di contrasto per RMI	0,36	-4,7	1,2	0,0	-9,3	0,4	49,00	4,8
Mezzi di contrasto per ultrasonologia	0,05	-15,2	-1,6	0,0	-15,5	-1,7	67,50	0,0
Mezzi di contrasto	1,54	-6,6	0,2	0,1	-11,8	-1,9	50,33	5,7
iomeprolo	0,44	-4,9	1,3	0,0	-8,7	-2,7	70,38	3,9
iodixanolo	0,22	-10,0	0,1	0,0	-10,1	-0,5	77,86	-0,1
iopromide	0,17	4,5	-3,6	0,0	-7,5	-3,8	56,99	12,7
gadobutrolo	0,17	-1,8	5,0	0,0	-3,8	5,4	79,56	1,8
iobitridolo	0,11	-15,8	-1,6	0,0	-20,3	-0,5	47,43	5,4
iopamidolo	0,09	-5,8	3,8	0,0	-12,3	-2,1	24,47	7,1
ioexolo	0,07	-2,2	7,0	0,0	1,4	8,0	31,00	-3,8
acido gadoxetico	0,07	7,6	8,3	0,0	4,8	7,0	173,64	2,4
acido gadoterico	0,06	-27,9	-1,9	0,0	-16,8	4,3	21,19	-13,6
gadoteridolo	0,05	-7,4	32,4	0,0	-6,4	28,5	25,51	-1,3

Tabella 3.12.1b. Mezzi di contrasto, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	1,57	1,38	1,39	1,42	1,48	1,60	1,47	-8,5
Valle d'Aosta	2,71	2,46	2,45	2,51	2,38	2,48	2,29	-7,5
Lombardia	1,44	1,39	1,31	1,29	1,27	1,29	1,19	-7,9
PA Bolzano	1,38	1,39	1,34	1,42	1,50	1,65	1,53	-7,1
PA Trento	1,11	1,20	1,06	1,14	1,03	1,27	1,36	7,2
Veneto	1,68	1,58	1,59	1,60	1,67	1,71	1,74	2,1
Friuli VG	2,16	1,78	1,51	1,89	1,94	2,35	2,12	-9,7
Liguria	1,10	1,09	1,16	1,17	1,26	1,30	1,19	-8,3
Emilia R.	1,70	1,53	1,84	1,73	1,82	1,88	1,73	-7,7
Toscana	1,89	1,82	1,95	1,89	1,89	2,08	1,99	-4,1
Umbria	2,19	2,21	2,17	2,20	2,24	2,17	2,10	-3,1
Marche	1,84	1,81	2,01	2,01	2,11	2,15	1,98	-8,0
Lazio	1,47	1,28	1,36	1,43	1,51	1,64	1,50	-8,5
Abruzzo	1,74	1,77	1,97	1,89	2,03	2,06	1,90	-7,7
Molise	1,38	1,42	1,20	1,25	1,27	1,36	1,42	4,2
Campania	0,80	0,70	0,82	0,82	0,92	1,03	0,99	-3,9
Puglia	1,58	1,52	1,56	1,58	1,68	1,97	1,82	-7,7
Basilicata	1,99	2,01	2,05	2,34	1,90	2,34	2,11	-9,8
Calabria	1,26	1,28	1,45	1,41	1,46	1,70	1,55	-8,9
Sicilia	1,41	1,34	1,37	1,43	1,46	1,62	1,51	-6,6
Sardegna	1,98	1,95	1,92	1,76	1,86	2,07	1,80	-13,3
Italia	1,52	1,43	1,48	1,48	1,53	1,65	1,54	-6,6
Nord	1,56	1,44	1,46	1,46	1,49	1,57	1,47	-6,0
Centro	1,71	1,59	1,70	1,71	1,77	1,89	1,77	-6,4
Sud e Isole	1,35	1,30	1,37	1,38	1,44	1,62	1,50	-7,5

Figura 3.12.1b. Mezzi di contrasto, variabilità regionale della spesa 2020 (spesa pro capite pesata) per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- I **mezzi di contrasto** (mdc) rappresentano uno strumento diagnostico indispensabile che, grazie alla capacità di modificare l'assorbimento dei raggi X di organi e tessuti (simili per composizione e/o spessore rispetto alle parti del corpo circostanti), hanno migliorato l'immagine delle diverse tecniche diagnostiche, rivoluzionando la pratica clinica.
- Il **valore di spesa pro capite** è rimasto sostanzialmente stabile negli ultimi 7 anni, registrando nel 2020 un valore pari a 1,54 euro, in diminuzione del 6,6% rispetto all'anno precedente. Nonostante si osservi un aumento del costo medio per giornata di terapia del 5,7%, la contrazione della spesa e dei consumi potrebbe essere stata determinata dal minor numero di esami diagnostici effettuati nel corso dell'anno a causa della pandemia da COVID-19. Questo dato sembrerebbe essere confermato dall'andamento di tutte le categorie considerate (mezzi di contrasto per radiologia, RMI e ultrasonologia), in cui, rispetto al 2019, si registrano riduzioni di spesa e consumi, accompagnate da un aumento o da una sostanziale stabilità del costo medio per giornata di terapia.
- Analizzando l'**andamento dei diversi principi attivi**, i composti usati in ambito radiologico registrano i maggiori valori di spesa pro capite, rappresentando inoltre, la categoria con più elevata variabilità regionale.

Bibliografia di riferimento

Buschur M, Aspelin P. Contrast media: history and chemical properties. *Interv Cardiol Clin* 2014; 3(3):333-9. Disponibile all'indirizzo <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2014.03.008>

Cosgrove D. Ultrasound contrast agents: an overview. *Eur J Radiol* 2006; 60(3):324-30. Disponibile all'indirizzo <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X06003007/>

Dooley M, Jarvis B. Iomeprol. *Drugs* 2000; 59(5): 1169-1186. Disponibile all'indirizzo <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200059050-00013>

Forsberg F, Merton DA, Liu JB, Needleman L, Goldberg BB. Clinical applications of ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 1998; 36(1):695-701. Disponibile all'indirizzo <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041624X97001236>.

Goldberg BB, Liu J-B, Forsberg F. Ultrasound contrast agents: a review. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20(4):319-33. Disponibile all'indirizzo <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0301562994900019/>

Lohani S, Rudnick MR. Contrast media-different types of contrast media, their history, chemical properties, and relative nephrotoxicity. *Interv Cardiol Clin* 2020; 9(3):279-92. Disponibile all'indirizzo <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2020.02.008>

Meth MJ, Maibach HI. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf* 2006; 29(2):133-41. Disponibile all'indirizzo <https://doi.org/10.2165/00002018-200629020-00003/>

Passariello R. *Radiologia: elementi di tecnologia*. Napoli: Idelson-Gnocchi, 2005.

Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(4):390-402. Disponibile all'indirizzo <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619612002534/>

Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19(9):589-608. Disponibile all'indirizzo <https://www.nature.com/articles/s41573-020-0073-9>.

Spencer CM, Goa KL. Iodixanol. *Drugs* 1996; 52(6): 899-927. Disponibile all'indirizzo <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199652060-00013/>

3.12.2 Radiofarmaci

Inquadramento generale

Un radiofarmaco è un qualsiasi medicinale che, una volta pronto all'uso, include uno o più radionuclidi ed è dunque costituito dalla combinazione dell'isotopo radioattivo, responsabile dell'attività (diagnostica e/o terapeutica), con un composto che determina le proprietà biologiche della molecola. Lo sviluppo di questi farmaci ha avuto origine negli anni tra il 1920 e il 1930, ma si è ampiamente evoluto nel tempo, contribuendo all'incremento della medicina nucleare diagnostica e della radioterapeutica. La radioattività di questi farmaci, infatti, è utilizzata sia a scopo diagnostico, sfruttando l'emissione di radiazioni elettromagnetiche (gamma o raggi X), sia per applicazioni terapeutiche, in cui la radiazione ionizzante emessa al decadimento del radionuclide viene usata per distruggere le cellule.

I radiofarmaci sono generalmente classificati in base alla loro struttura chimica, al meccanismo di localizzazione e all'eventuale azione terapeutica, nonché in indicatori positivi o negativi, a seconda del tipo di visualizzazione prodotta nella specifica applicazione diagnostica. Un radiofarmaco indicatore positivo si accumula elettivamente dove ha luogo il processo patologico, evidenziando direttamente la sede dell'alterazione metabolica specifica, mentre un radiofarmaco indicatore negativo si accumula nel parenchima normale e funzionante di un organo, evidenziando un difetto di captazione del processo patologico. Una stessa sostanza, tuttavia, può comportarsi da indicatore sia positivo che negativo, a seconda delle diverse applicazioni. Il tecnezio (^{99m}Tc) pertecnetato, ad esempio, è un indicatore negativo nel caso di patologia nodulare non funzionante, ma diventa positivo nel caso di iperfunzione tiroidea.

In ambito terapeutico, i radiofarmaci sono ampiamente utilizzati nella cura dei tumori (terapia radio farmaceutica, RPT), in cui, a differenza della radioterapia, le radiazioni non vengono somministrate all'esterno del corpo, ma rilasciate a livello sistemico o locoregionale, con l'obiettivo di mirare alle sole cellule neoplastiche, riducendo al minimo l'esposizione per le altre cellule. La radiazione citotossica, infatti, viene rilasciata direttamente alle cellule target o al microambiente, in modo diretto o sfruttando veicoli di consegna in grado di legarsi ai bersagli endogeni o di accumularsi alterando i meccanismi fisiologici caratteristici della neoplasia. A differenza della terapia biologica, è molto meno dipendente dalla comprensione delle vie di segnalazione e dall'identificazione del fenotipo canceroso, consentendo un approccio terapeutico mirato. Particolarmente interessante è il campo emergente della teranostica, in cui diagnosi e terapia mirata sono combinate per ottenere un approccio terapeutico personalizzato al paziente. Nella pratica clinica di medicina nucleare, i teranostici sono spesso costruiti utilizzando una stessa molecola etichettata con due diversi radionuclidi, uno per l'imaging e l'altro per la terapia. La distribuzione in vivo del radionuclide diagnostico, infatti, può essere determinata mediante rilevamento ottenuto da tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) o tomografia a emissione di positroni (PET), fornendo, un vantaggio sostanziale rispetto alle terapie esistenti. Nel panorama della medicina personalizzata, l'approccio teranostico mira a individuare obiettivi specifici nei pazienti al fine di definire percorsi terapeutici personalizzati e monitorare anche la risposta al trattamento.

Dati nazionali di consumo e spesa

Nel 2020 la spesa pro capite dei radiofarmaci è stata pari a 1,07 euro, registrando un trend di crescita del 29,1% rispetto all'anno precedente, dopo anni di sostanziale stabilità (Tabella e Figura 3.12.2a). Il costo medio per giornata di terapia dei radiofarmaci è aumentato del 50% negli ultimi sette anni, passando da un valore di 299,7 euro nel 2014 a uno di 449,6 euro nel 2020. Analizzandone l'andamento negli anni, tuttavia, si osserva una riduzione nel periodo 2014-2018, pari al 12,4%, seguito da un aumento di oltre il 70% negli ultimi due anni. La categoria a maggiore spesa è rappresentata dai radiodiagnostici per la rilevazione dei tumori (0,36 euro), seguiti dai radiofarmaci ad uso terapeutico di tipo oncologico (0,31 euro), che mostrano un importante aumento della spesa (>100%), dei consumi (+73,9%) e del costo medio per DDD (+67,3%). I radiodiagnostici della tiroide e del sistema nervoso centrale (SNC) mostrano invece un valore pro capite di 0,15 euro, in aumento del 26,3% rispetto all'anno precedente. Il primo principio attivo per spesa è rappresentato da fluorodesossiglucosio (18F), un radiodiagnostico per la rilevazione dei tumori che registra una spesa pro capite di 0,28 euro, seguito dal lutezio (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide (0,25 euro), indicato nei pazienti adulti per il trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteroepatici (NET-GEP) ben differenziati, progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori della somatostatina. Tecnezio (^{99m}Tc) pertecnetato e iodio ioflupano (¹²³I), due radiodiagnostici utilizzati rispettivamente per la tiroide e per il sistema nervoso centrale, registrano invece una spesa pro capite rispettivamente di 0,13 e 0,12 euro. Per questi farmaci è doveroso sottolineare come il costo medio per DDD possa essere influenzato dalla presenza di alcune specialità medicinali in classe Cnn. La profonda variabilità regionale (CV 41,3%) è particolarmente evidente considerando la differenza riscontrata tra il valore massimo di spesa pro capite registrato in Basilicata, pari a 2,33 euro (+17,2% rispetto al 2019) e quello minimo osservato in Abruzzo (0,49 euro), in riduzione del 42,7% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.12.2b). Le Regioni del Nord (1,15 euro) e quelle del Centro (1,11 euro) osservano una spesa maggiore rispetto a quelle del Sud e Isole (0,93 euro) e un aumento percentuale più alto (+40%). Solamente in Abruzzo, Friuli Venezia Giulia, Umbria, Sardegna e Calabria si registra una riduzione dei valori rispetto all'anno precedente. I radiodiagnostici per la rilevazione dei tumori, infine, rappresentano la categoria terapeutica a maggiore variabilità, sia per range che per valore mediano (Figura 3.12.2b).

Figura 3.12.2a. Radiofarmaci, andamento temporale 2014-2020 della spesa pro capite e del costo medio per giornata di terapia

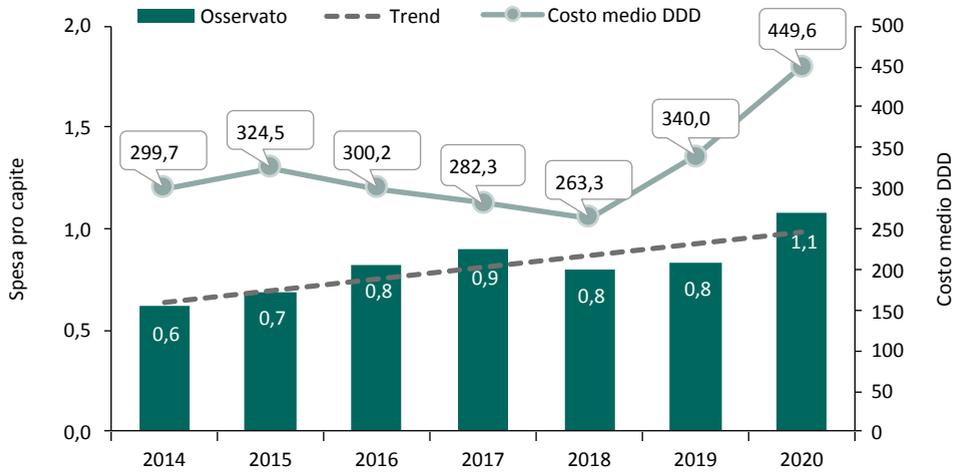


Tabella 3.12.2a. Radiofarmaci, spesa pro capite e consumo (DDD/1000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

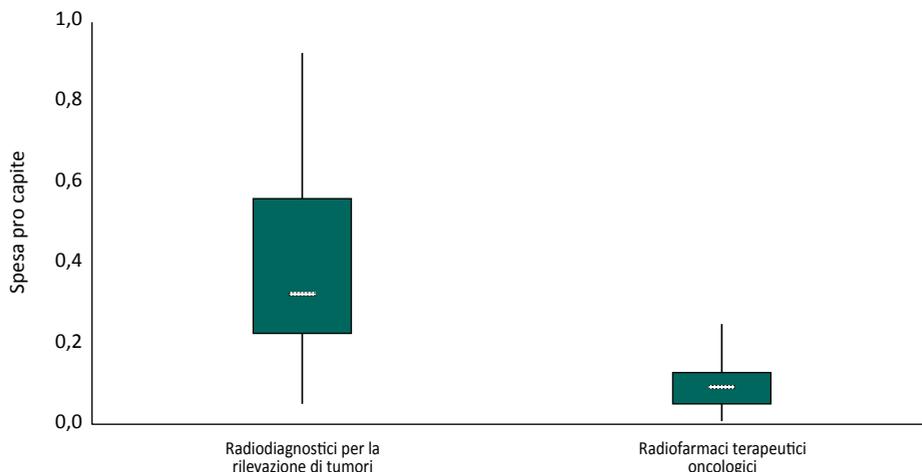
Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
Radiodiagnostici per la rilevazione di tumori	0,36	19,0	10,4	0,0	-0,9	-2,8	498,54	19,8
Radiofarmaci terapeutici oncologici	0,31	191,7	100,8	0,0	73,9	85,2	9449,14	67,3
Radiodiagnostici della tiroide	0,15	26,3	-0,1	0,0	-2,9	21,9	224,71	29,7
Radiodiagnostici del SNC	0,15	-28,3	-1,0	0,0	-24,2	-2,4	670,30	-5,7
Radiodiagnostici per la rilevazione di infiammazioni ed infezioni	0,03	33,2	21,6	0,0	113,1	-37,0	16847,53	-37,7
Radiodiagnostici del sistema cardiovascolare	0,02	-26,8	-14,0	0,0	-19,3	-9,8	136,48	-9,5
Radiofarmaci ad uso terapeutico iodati	0,02	-14,5	33,7	0,0	-20,6	105,2	194,43	7,3
Radiodiagnostici del sistema respiratorio	0,01	8,1	14,0	0,0	23,8	18,4	44,26	-12,9
Altri radiodiagnostici	0,01	408,7	-	0,0	178,2	-	625,85	82,4
Radiodiagnostici del sistema epatico e reticoloendoteliale	0,01	7,5	-19,8	0,0	12,4	-4,8	33,11	-4,5
Radiodiagnostici del sistema renale	0,01	271,1	6,2	0,0	30,0	-10,8	152,58	184,6
Radiodiagnostici del sistema scheletrico	0,00	28,9	-	0,0	-14,7	-	106,65	50,7
Radiofarmaci ad azione antalgica / antinfiammatoria	0,00	-52,0	-18,1	0,0	-54,0	-5,4	2280,65	4,0
Radiofarmaci	1,07	29,1	9,8	0,0	-2,7	2,6	449,58	32,2
fluorodesossiglucosio (18F)	0,28	12,0	10,9	0,0	-1,3	-2,7	413,08	13,2
lutezio oxodotreotide (177Lu)	0,25	334,9	-	0,0	288,6	-	15971,94	11,6
tecnezio pertechnetato (99mTc)	0,13	46,2	16,0	0,0	21,6	23,7	326,81	19,9
iodio ioflupano (123I)	0,12	-29,8	-1,5	0,0	-30,1	-1,9	868,11	0,1
radio dicloruro (223Ra)	0,05	15,9	61,2	0,0	14,4	72,0	3230,92	1,1
fluorometilcolina (18F)	0,05	72,7	-	0,0	25,0	-	2334,30	37,8
sodio ioduro (123I)	0,03	-1,3	205,9	0,0	-22,5	258,7	92,78	27,1
gallo citrato (67Ga)	0,03	29,8	-	0,0	-25,0	-	53384,32	72,5
tecnezio tetrofosmina (99mTc)	0,02	-35,1	-9,3	0,0	-31,1	-7,5	177,74	-6,1
flutemetamolo (18F)	0,01	-23,6	-	0,0	-21,5	-	1172,93	-2,9

Tabella 3.12.2b. Radiofarmaci, andamento regionale della spesa pro capite pesata: confronto 2014-2020

Regione	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	0,65	0,64	0,76	0,84	0,84	0,74	0,91	22,1
Valle d'Aosta	1,99	2,48	2,01	1,56	1,56	1,54	1,54	0,0
Lombardia	0,55	0,64	0,72	0,71	0,68	0,76	1,12	48,0
PA Bolzano	0,59	0,54	0,72	0,89	0,66	0,64	0,86	33,4
PA Trento	0,53	0,67	0,94	0,96	1,12	0,85	0,87	1,7
Veneto	0,67	0,64	0,62	0,55	0,49	0,48	0,99	107,6
Friuli VG	0,63	0,98	1,15	1,55	1,56	1,36	0,90	-33,7
Liguria	0,84	0,97	0,91	0,87	0,78	0,89	1,07	20,5
Emilia R.	0,82	1,00	1,07	1,13	1,06	1,22	1,77	45,0
Toscana	1,12	1,21	1,39	1,45	1,17	1,18	1,29	9,4
Umbria	0,67	0,68	0,89	0,91	0,91	0,73	0,60	-18,2
Marche	1,43	1,57	1,60	1,67	1,40	1,37	1,58	15,1
Lazio	0,30	0,49	0,69	0,76	0,57	0,63	0,94	48,3
Abruzzo	0,63	0,82	0,70	1,42	1,15	0,86	0,49	-42,7
Molise	0,75	0,86	0,83	0,71	0,78	0,64	0,67	4,5
Campania	0,36	0,42	0,49	0,52	0,42	0,52	0,78	49,9
Puglia	0,56	0,38	0,85	0,99	0,96	0,93	1,27	36,1
Basilicata	1,31	1,97	2,21	2,22	1,79	1,99	2,33	17,2
Calabria	0,31	0,64	1,03	1,37	1,44	1,48	1,48	-0,2
Sicilia	0,24	0,27	0,45	0,57	0,49	0,60	0,70	16,1
Sardegna	0,91	0,61	0,74	0,71	0,60	0,59	0,55	-7,1
Italia	0,61	0,69	0,82	0,89	0,80	0,83	1,07	29,1
Nord	0,66	0,74	0,81	0,83	0,79	0,82	1,15	40,0
Centro	0,74	0,88	1,05	1,11	0,89	0,91	1,11	21,5
Sud e Isole	0,46	0,49	0,69	0,84	0,75	0,78	0,93	18,0

Figura 3.12.2b. Radiofarmaci, variabilità regionale della spesa pro capite pesata 2020 per sottogruppo

(la linea interna alla scatola rappresenta la mediana della distribuzione regionale; gli estremi della scatola rappresentano il primo ed il terzo quartile; i baffi rappresentano il minimo e il massimo)



Key message

- Un **radiofarmaco** è un qualsiasi medicinale che, una volta pronto all'uso, include uno o più radionuclidi ed è dunque costituito dalla combinazione dell'isotopo radioattivo, responsabile dell'attività (diagnostica e/o terapeutica), con un composto che determina le proprietà biologiche della molecola.
- Nel 2020 la **spesa pro capite dei radiofarmaci** è stata pari a 1,07 euro, registrando un trend di crescita del 29,1% rispetto all'anno precedente, dopo anni di sostanziale stabilità. Questo dato sembrerebbe essere determinato da un aumento del costo medio per giornata di terapia, che negli ultimi sette anni è cresciuto del 50%. Per questi farmaci è doveroso sottolineare come il costo per DDD possa essere influenzato dalla presenza di alcune specialità medicinali in classe Cnn.
- I **principi attivi fluorodesossiglucosio (^{18}F) e lutezio (^{177}Lu) oxodotreodite** presentano i valori maggiori di spesa pro capite, confermando come i radiodiagnostici e i radioterapeutici, utilizzati in oncologia, siano le categorie a maggiore spesa e maggiore variabilità regionale.
- I **valori di spesa pro capite delle singole Regioni** risultano particolarmente eterogenei (CV 41,3%), oscillando da 0,49 euro dell'Abruzzo a 2,33 euro della Basilicata. Le Regioni del Nord (1,15 euro) e quelle del Centro (1,11 euro) osservano una spesa maggiore rispetto a quelle del Sud e Isole (0,93 euro) e un aumento percentuale più alto (+40% e +21,5%).

Bibliografia di riferimento

Brugarolas P. et al. Fifty years of radiopharmaceuticals. *J Nucl Med Technol* 2020; 48(Suppl 1): 34S-39S. Disponibile all'indirizzo https://tech.snmjournals.org/content/48/Supplement_1/34S.short/

Caratteristiche generali dei radiofarmaci. SpringerLink [Internet]. Disponibile all'indirizzo https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-1685-9_3/

D. L.vo 219/2006. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano. Disponibile all'indirizzo <https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:decreto.legislativo:2006-04-24;219!vig=/>

Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. *Lancet Oncol* 2020; 21(3):e146-e156. Disponibile all'indirizzo https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204519308216?casa_token=sSydC3XCWksAAAAA:LOv6840csWN-Z6aMw4Sj3sUtonO5cpzpZGtVYigmn9nktkka626ko1Z9J6TCxQzCE7hl2eMYHQ/

Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2020, 19:9: 589-608. Disponibile su: <https://www.nature.com/articles/s41573-020-0073-9>.

St James S, Bednarz B, Benedict S et al. Current status of radiopharmaceutical therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 109(4):891-901. Disponibile all'indirizzo <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301620341250>.

Vermeulen K, Vandamme M, Bormans G, Cleeren F. Design and challenges of radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med* 2019; 49(5):339-56. Disponibile all'indirizzo <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299819300704/>

3.13 Farmaci dermatologici

Nel 2020 i farmaci dermatologici risultano la tredicesima categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, pari a 151 milioni di euro, corrispondente allo 0,7% della spesa pubblica totale (Box Principali indici di spesa, di consumo e di esposizione). La spesa pro capite complessiva per questi farmaci è di 2,53 euro, in netto aumento rispetto all'anno precedente (+18%) e distribuita in modo simile per l'assistenza farmaceutica convenzionata (1,25 euro pro capite) e per le strutture sanitarie pubbliche (1,28 euro) che mostrano un significativo aumento rispetto al 2019 (+51,9%) (Tabella 3.1).

I consumi totali di questa categoria sono stati pari a 13,9 DDD/1000 abitanti die, in aumento rispetto al 2019 soprattutto per le strutture pubbliche (Tabella 3.2).

L'analisi del profilo di farmacoutilizzazione per fascia d'età e genere, comprendente farmaceutica convenzionata e distribuzione per conto, evidenzia un incremento a partire dai 15 anni per entrambi i generi, in particolare nei maschi, fino a raggiungere una prevalenza di circa il 3,5% negli ultra 75enni. Nelle donne si osserva un andamento all'aumentare dell'età meno evidente, analogamente agli uomini la prevalenza d'uso raggiunge il massimo livello nella fascia d'età superiore ai 75 anni, attestandosi al 2%. La spesa pro capite sostenuta dal SSN aumenta con l'età dei pazienti, fino a raggiungere il valore massimo di 2,2 euro pro capite negli ultra 75enni (3,3 euro negli uomini e 1,5 euro nelle donne).

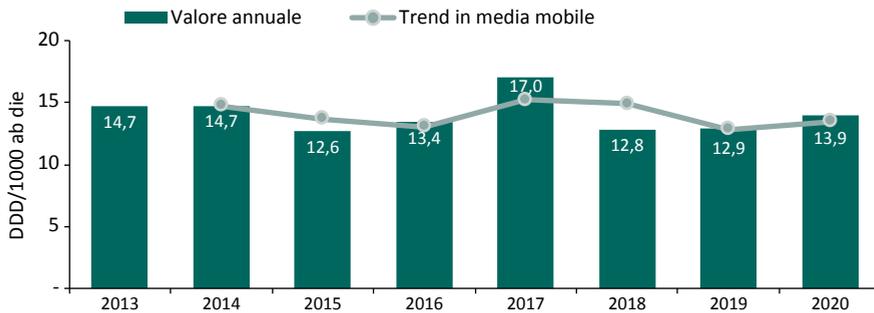
Per quanto riguarda l'assistenza convenzionata, la spesa pro capite (1,25 euro) è in diminuzione del 4,3% rispetto al 2019. Tale andamento è stato determinato principalmente da un maggiore ricorso a specialità meno costose (effetto mix: -5,9%). La categoria che maggiormente incide sulla spesa farmaceutica convenzionata è rappresentata dagli altri antipsoriasici per uso topico (0,87 euro pro capite) (Tabella 3.9). Il farmaco a maggiore spesa e consumo è l'associazione calcipotriolo/betametasona, che rappresenta il 65% della spesa lorda per la categoria e il 50% dei consumi (Tabella 3.10).

Nell'ambito dei farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche si registra un forte incremento della spesa (>50%) e dei consumi (+12,8%) (Tabella 3.16). Il principio attivo a maggior spesa è il dupilumab (67% del totale dell'intera categoria) in aumento di oltre il 90% rispetto al 2019 e con un costo medio di 32,50 euro, il più elevato della categoria; il sodio ipoclorito è invece il principio attivo che registra i maggiori livelli di consumo (3,7 DDD/1000 ab die) (Tabella 3.17). Il dupilumab è un anticorpo monoclonale che rientra nell'elenco dei farmaci innovativi ed è utilizzato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave in pazienti adulti e negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) eleggibili per la terapia sistemica.

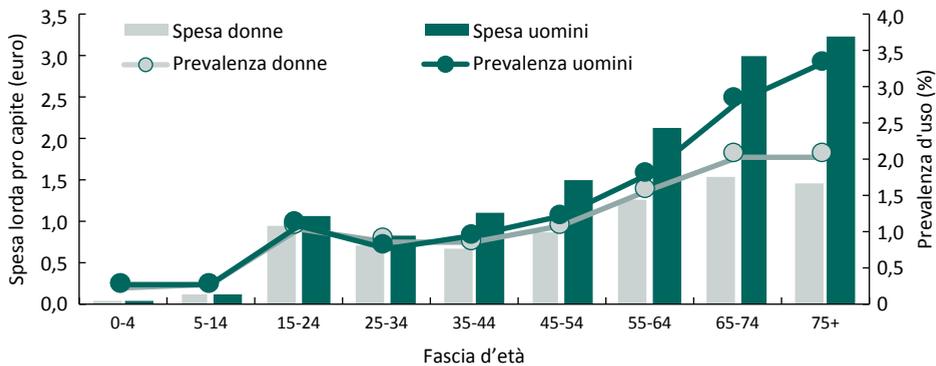
PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE
 Dermatologici

Spesa pubblica* in milioni di € (% sul totale)	151,0	(0,7)
Δ % 2020-2019		17,9
Range regionale spesa lorda pro capite (€):	1,9	3,6
DDD/1000 ab die (% sul totale)	13,9	(1,2)
Δ % 2020-2019		8,5
Range regionale DDD/1000 ab die:	9,4	25,3

*Comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche



Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata e distribuzione per conto 2020 (Figura e Tabella)



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	0,4	0,3	0,3
5-14	0,1	0,1	0,1	0,5	0,5	0,5
15-24	1,1	0,9	1,0	2,8	2,6	2,7
25-34	0,8	0,7	0,8	2,7	2,4	2,6
35-44	1,1	0,7	0,9	3,8	2,5	3,2
45-54	1,5	0,9	1,2	5,2	3,3	4,2
55-64	2,2	1,3	1,7	7,7	4,9	6,2
65-74	3,0	1,6	2,3	11,1	6,6	8,7
75+	3,3	1,5	2,2	12,2	6,5	8,8

3.14 Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche

In considerazione del forte impatto che l'emergenza sanitaria da COVID-19 ha avuto sul Servizio Sanitario Nazionale, in particolare sulla capacità di gestione dei malati ospedalizzati in condizioni critiche, in questa sezione vengono presentati i dati di spesa e consumo dei farmaci di prevalente utilizzo nei reparti di terapia intensiva o subintensiva nel corso del 2020, dove i pazienti critici affetti da COVID-19 sono stati assistiti.

L'infezione causata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2, infatti, provoca nei casi più gravi una severa polmonite interstiziale bilaterale, accompagnata da una grave insufficienza respiratoria ipossiémica che rapidamente peggiora in un quadro di Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS), la più comune forma d'insufficienza d'organo che si riscontra nei pazienti affetti da COVID-19, la quale necessita di terapie di supporto, anche piuttosto complesse, sia di tipo meccanico che di tipo farmacologico, allo scopo di stabilizzare e monitorare le funzioni vitali di questi pazienti.

Dati nazionali di spesa e di consumo

L'utilizzo di farmaci generalmente impiegati nei pazienti in condizioni critiche si è attestato nel 2020 a 86,5 confezioni ogni 10.000 abitanti die con un aumento di circa il 32% rispetto all'anno precedente e una variazione media annuale nel periodo 2014-2020 del 55,8%. La spesa ha fatto invece osservare un incremento meno evidente, attestandosi a un valore di 7,28 euro (+8,9% in confronto al 2019) ed evidenziando un tasso medio annuale dal 2014 al 2020 dell'1,5%. Il costo medio per confezione è stato di 2,30 euro, in contrazione del 17,5% rispetto all'anno precedente (Tabella 3.14a).

Le Regioni del Nord hanno registrato un consumo (94,2 confezioni ogni 10.000 abitanti die), del 26% e del 9% superiore rispettivamente alle Regioni del Sud (75 confezioni) e a quelle del Centro (86,8 confezioni) (Tabella 3.14b). Rispetto all'anno precedente si evidenziano le variazioni maggiori rispetto all'anno precedente nelle Regioni del Nord (43%), in confronto a quelle del Centro (23%) e del Sud (20%).

Analizzando l'andamento mensile degli ultimi due anni emerge che nei mesi corrispondenti al picco di infezioni da SARS-CoV-2 (marzo-aprile e ottobre-dicembre), la differenza delle confezioni per 10mila abitanti die è stata a marzo 2020 superiore del 110% rispetto allo stesso mese del 2019 (120 vs 57), per diminuire al 74% ad aprile (104 vs 60) e poi stabilizzarsi a livelli compresi tra il -45% (agosto) e il +12% (settembre) rispetto allo stesso periodo del 2019. Negli ultimi tre mesi dell'anno si è passati dal +52% di ottobre (85 vs 56) al +136% di novembre (155 vs 66) ed infine al +106% di dicembre (129 vs 63) (Figura 3.14a). Come atteso in base al numero di ricoveri registrato nelle terapie intensive italiane, vi è stato un utilizzo molto elevato di ossigeno che, da solo, rappresenta il 58% della spesa e l'83% dei consumi totali, in aumento rispettivamente dell'1,7% e del 40,4% rispetto all'anno precedente.

Sono stati osservati forti aumenti nell'utilizzo di diversi farmaci iniettivi tra cui: curari (+181,2%), acido ascorbico (+102,7%), ipnotici e sedativi (+83,9%) e anestetici generali (+54,6%) (Tabella 3.14a). Altri prodotti iniettivi come i mucolitici (-46%), gli antipiretici (-29,8%), i FANS (-21,6%), gli anestetici locali (-14,1%) e gli antidoti (-9,6%) fanno al contrario rilevare una riduzione del numero di confezioni. Un elevato aumento della spesa (+113,7%) si osserva per il propofol, anestetico utilizzato per la sedazione dei pazienti ventilati meccanicamente.

A livello regionale si registra una sostanziale stabilità dei consumi nel primo bimestre 2020 raffrontato allo stesso periodo del 2019, mentre nei mesi di marzo-aprile i maggiori incrementi si osservano nelle Regioni più colpite dalla prima fase della pandemia, in particolare: Lombardia (+203%), Piemonte (+147%), Emilia Romagna (+117%) e Liguria (+111%). Fa eccezione la Basilicata che, nel secondo e terzo trimestre 2020, ha fatto rilevare aumenti del 195% e 252%. Negli stessi mesi per tutte le altre Regioni sono stati osservati incrementi contenuti o riduzioni del consumo. A partire dal quinto, e in misura più evidente nel sesto bimestre, vi è stato invece un nuovo aumento delle confezioni per tutte le Regioni con un minimo del 43% in Calabria e un massimo che superava il 100% nella PA di Trento. A livello nazionale sono state raggiunte in questo bimestre le 23,7 confezioni ogni 10.000 abitanti die in aumento del 120% rispetto allo stesso periodo del 2019 (Tabella 3.14b).

Diverse Regioni del Sud (Sardegna, Calabria, Sicilia, Puglia, Basilicata e Campania) e la PA di Bolzano hanno utilizzato meno farmaci della media nazionale ma con un costo per confezione più elevato, mentre Piemonte, Toscana, Lombardia, Liguria, Marche e soprattutto Valle d'Aosta hanno un consumo maggiore ma con un costo per confezione minore (Figura 3.14b).

Figura 3.14.a. Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche, andamento mensile delle confezioni/10.000 abitanti die: confronto 2020-2019

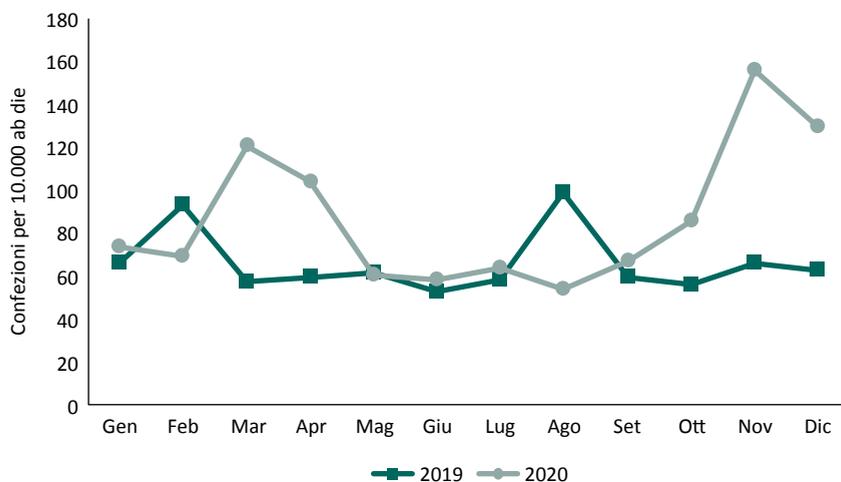


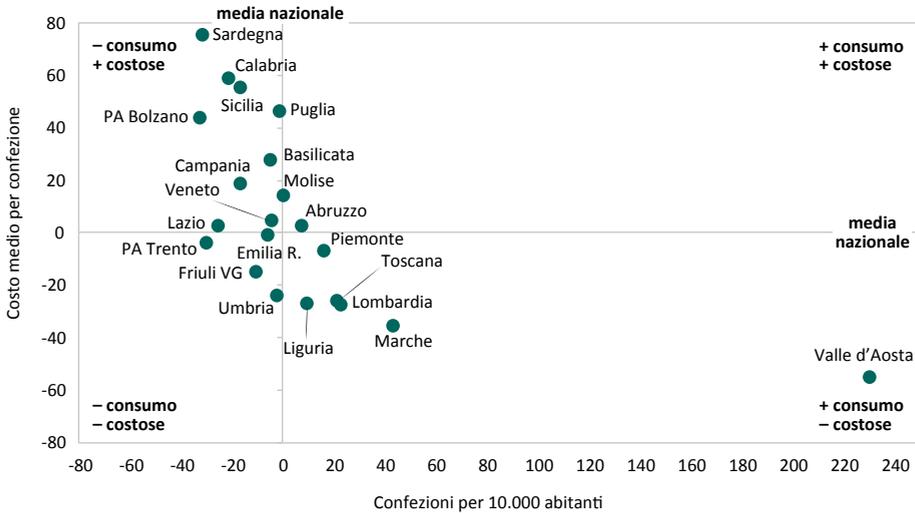
Tabella 3.14.a. Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche, spesa pro capite e consumo (confezioni/10.000 abitanti die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Confezioni per 10.000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio per confezione	Δ % 20-19
Ossigeno	4,22	1,7	-1,6	71,6	40,4	73,4	1,61	-27,7
Cortisonici iniettivi	0,22	4,9	-3,2	3,3	-0,9	-14,8	1,80	5,6
Stimolanti cardiaci iniettivi	0,27	10,9	17,2	1,9	19,7	26,1	3,95	-7,6
Antipiretici iniettivi	0,07	-15,7	-13,2	1,7	-29,8	236,1	1,18	19,6
Anestetici generali iniettivi	0,34	90,2	5,5	1,4	54,6	59,9	6,43	22,7
Terapia del dolore iniettivi	0,04	-9,0	-0,9	1,4	-8,1	-19,5	0,68	-1,3
Anestetici locali iniettivi	0,07	-30,9	-17,6	1,3	-14,1	-22,9	1,42	-19,9
FANS iniettivi	0,03	-20,4	-12,3	1,2	-21,6	-32,5	0,68	1,2
Ipnotici e sedativi iniettivi	0,29	59,7	51,1	0,6	83,9	70,7	14,03	-13,4
Curari iniettivi	0,36	454,0	22,2	0,5	181,2	142,9	19,77	96,5
Acido ascorbico iniettivo	0,01	144,7	19,3	0,5	102,7	916,6	0,51	20,4
Antiemorragici iniettivi	0,26	7,2	8,6	0,4	-9,6	-41,5	17,84	18,3
Antidoti iniettivi	0,76	-5,3	21,7	0,2	-9,6	-24,0	86,76	4,5
Antiemetici iniettivi	0,07	-11,0	-12,5	0,2	-6,9	-41,8	9,50	-4,7
Ansiolitici iniettivi	0,03	13,0	8,8	0,2	7,5	-0,9	3,99	4,8
Trombolitici iniettivi	0,27	1,9	2,0	0,1	8,9	47,9	57,04	-6,6
Xantine iniettive	0,00	-0,3	-7,7	0,1	1,9	-44,2	0,94	-2,5
Mucolitici iniettivi	0,00	-46,5	-21,5	0,0	-46,0	-77,0	3,57	-1,2
Farmaci per condizioni critiche	7,28	8,9	1,5	86,5	31,6	55,8	2,30	-17,5
ossigeno	4,22	1,7	-1,6	71,61	0,4	73,4	-	-
paracetamolo	0,05	-22,5	-15,6	1,60	-0,3	268,5	9,20	8,8
metilprednisolone	0,12	10,6	-3,4	1,46	-0,1	-16,2	5,71	19,8
desametasone	0,04	36,5	-1,7	1,12	0,3	-1,5	11,04	1,3
morfina	0,02	-6,6	0,6	0,98	0,0	-29,9	1,93	0,5
ketorolac	0,01	-18,7	-8,8	0,94	-0,2	-30,9	3,00	0,0
noradrenalina	0,03	66,0	7,8	0,79	0,5	42,7	1,83	0,0
propofol	0,23	113,7	11,3	0,69	0,9	66,5	6,80	-25,2
lidocaina	0,01	-15,0	-0,8	0,63	-0,1	-21,0	5,33	0,2
adrenalina	0,04	10,4	7,0	0,53	0,0	11,4	10,55	-1,4

Tabella 3.14.b. Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche, andamento regionale delle confezioni/10.000 abitanti die pesate: confronto 2020-2019

Regioni	I bim. 20	Δ % 20-19	II bim. 20	Δ % 20-19	III bim. 20	Δ % 20-19	IV bim. 20	Δ % 20-19	V bim. 20	Δ % 20-19	VI bim. 20	Δ % 20-19	2020	Δ % 20-19
Piemonte	11,9	-5	21,9	147	10,4	21	10,1	-28	14,8	63	31,5	187	100,5	57
Valle d'Aosta	34,6	1	58,8	77	37,7	22	35,1	-2	43,4	30	76,3	129	285,8	42
Lombardia	11,9	-12	32,8	203	10,8	1	9,7	-17	14,0	31	26,8	137	106,1	54
PA Bolzano	7,1	-11	13,9	86	5,7	-30	6,7	-2	7,9	16	17,2	159	58,5	34
PA Trento	7,6	1	14,2	110	5,4	-19	5,8	-17	7,6	13	19,9	229	60,4	49
Veneto	12,3	-15	16,1	51	9,4	-15	9,0	-1	11,7	10	24,3	147	82,7	26
Friuli VG	13,0	4	12,3	4	9,2	-26	9,7	-3	11,3	8	22,1	101	77,5	14
Liguria	10,9	-10	23,1	111	10,6	-1	9,7	3	14,4	54	26,2	182	94,8	54
Emilia R.	10,9	-5	22,8	117	8,4	-14	8,7	-15	11,4	12	19,2	75	81,5	29
Toscana	14,9	-14	19,3	51	12,6	3	14,2	-16	16,1	28	27,5	100	104,7	22
Umbria	13,6	-2	13,6	-4	11,3	-3	11,0	-4	13,4	22	21,5	86	84,5	14
Marche	16,9	-6	27,1	67	16,2	3	16,2	-17	17,7	21	29,9	87	124,0	24
Lazio	9,0	-8	10,5	45	7,8	7	8,0	-27	10,3	46	19,1	118	64,7	26
Abruzzo	12,8	-2	17,3	34	11,9	4	11,3	-5	13,6	14	25,8	111	92,7	26
Molise	12,6	95	13,5	68	10,9	-8	10,8	-10	13,2	22	25,6	117	86,7	42
Campania	9,8	6	11,1	53	8,2	10	8,9	-32	12,1	58	21,8	144	71,9	34
Puglia	13,0	-6	14,3	71	10,1	13	11,0	-42	12,5	26	24,2	107	85,1	19
Basilicata	13,9	-7	12,1	195	11,3	252	11,3	-64	13,4	86	20,0	51	82,0	10
Calabria	10,3	-12	11,8	37	10,2	22	9,7	-35	10,5	28	15,5	43	68,0	8
Sicilia	11,4	-13	11,3	28	8,9	12	9,6	-42	11,2	33	19,6	91	72,1	10
Sardegna	9,1	-5	9,0	54	7,3	34	7,8	-50	7,9	19	17,9	128	59,0	16
Italia	11,7	-8	18,7	91	9,9	3	9,9	-25	12,7	31	23,7	120	86,5	32
Nord	11,7	-9	24,4	134	9,9	-4	9,5	-15	13,1	29	25,6	138	94,2	43
Centro	12,3	-10	15,7	46	10,7	4	11,3	-20	13,4	32	23,4	103	86,8	23
Sud e Isole	11,2	-4	12,2	49	9,3	16	9,7	-39	11,6	35	21,1	105	75,0	20

Figura 3.14.b. Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Key message

- L'utilizzo di farmaci nei pazienti in condizioni critiche si è attestato nel 2020 a 86,5 confezioni ogni 10.000 abitanti die con un **aumento di circa il 32% rispetto all'anno precedente**, e un incremento della spesa meno evidente (+8,9%).
- Come atteso in base al numero di ricoveri registrato nelle terapie intensive italiane, vi è stato un **elevato utilizzo di ossigeno** che, da solo, rappresenta il 58% della spesa e l'83% dei consumi totali, in aumento rispettivamente dell'1,7% e del 40,4% rispetto all'anno precedente. Forti aumenti di consumo sono stati osservati anche per diversi **farmaci iniettivi**, tra cui curari, ipnotici e sedativi e anestetici generali.
- Da un confronto dell'andamento su base bimestrale dei consumi tra il 2019 e il 2020 emerge un **aumento dei consumi in corrispondenza dei mesi con i maggiori picchi di infezioni da SARS-CoV-2** (marzo-aprile e ottobre-dicembre 2020). Nel secondo bimestre (marzo-aprile) i maggiori incrementi si osservano nelle Regioni più colpite dalla prima fase della pandemia (Lombardia, Piemonte, Emilia Romagna e Liguria), mentre a partire dal quinto bimestre (settembre-ottobre) e in misura maggiore nell'ultimo (novembre-dicembre) l'aumento dei consumi viene osservato per tutte le Regioni. In generale, le Regioni del Nord registrano consumi superiori, rispettivamente del 26% e del 9%, rispetto alle Regioni del Sud e a quelle del Centro.

Bibliografia di riferimento

Chanques G, Constantin JM, Devlin JW et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46(12):2342-56.

Florio G, Zanella A, Pesenti A. Preparedness of ICU networks for pandemics. *Curr Opin Crit Care* 2021; 27(1):13-19.

Grieco DL, Maggiore SM, Roca O et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med* 2021; 1-16.

3.15 Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19

L'obiettivo di questa sezione è quello di fornire un quadro dell'uso dei farmaci maggiormente impiegati a livello nazionale nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 nel corso dell'emergenza sanitaria che ha colpito l'Italia a partire dal mese di marzo 2020.

I farmaci inclusi nell'analisi sono quelli utilizzati al di fuori delle sperimentazioni cliniche e commercializzati per altre indicazioni, che sono stati resi disponibili ai pazienti, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per il COVID-19, sulla base di evidenze scientifiche spesso piuttosto limitate. Per questi farmaci la Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA ha predisposto delle schede informative, continuamente aggiornate sulla base della disponibilità di nuove prove di efficacia e sicurezza, che rendono espliciti gli indirizzi terapeutici entro cui è possibile prevedere un uso controllato e sicuro nell'ambito dell'emergenza sanitaria da COVID-19, e comprendono sia farmaci per la gestione domiciliare (ad esempio corticosteroidi ed eparine) sia farmaci utilizzabili in ambito ospedaliero (ad esempio remdesivir).

Dati nazionali di spesa e di consumo

Il trend di utilizzo dei farmaci nell'ambito del trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 è rimasto sostanzialmente stabile negli ultimi 7 anni, attestandosi nel 2020 a 20,7 DDD/1000 abitanti die, in aumento dell'8,5% in confronto al 2019. Analogamente la spesa, che è stata pari a 11,76 euro pro capite, ha registrato un incremento del 23,4% rispetto all'anno precedente, con un tasso di crescita medio annuo (CAGR) del 5,3%. Il costo medio per giornata di terapia è aumentato nell'ultimo anno del 13,7%, passando dal valore di 1,37 euro del 2019 a 1,56 euro del 2020 (Tabella 3.15a e Figura 3.15a).

Le eparine rappresentano quasi la metà dei consumi dei farmaci utilizzabili nell'ambito del COVID-19, con un valore di 9,8 DDD/1000 abitanti die, e quasi un terzo della spesa (4,14 euro pro capite), con aumenti rispetto al 2019 del 6,2% e dell'8,6%, rispettivamente, sebbene il corrispondente costo medio per giornata di terapia risulta essere molto basso (1,16 euro). Dopo le eparine, seguono tra i farmaci a maggior consumo il metilprednisolone e il desametasone, farmaci corticosteroidi, con consumi pari rispettivamente a 4,0 DDD/1000 abitanti die e 2,7 DDD/1000 abitanti die, in aumento rispetto all'anno precedente del 3,3% e del 18,8%.

In base alle indicazioni della scheda informativa dell'AIFA (aggiornata al 6 ottobre 2020) l'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, in presenza o meno di ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva); inoltre, nella popolazione suddetta l'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura in quanto è l'unico trattamento che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità.

Anche idrossiclorochina (+25,4%) e azitromicina (+10,6%) hanno fatto rilevare un aumento dei consumi, nonché l'associazione lopinavir/ritonavir che, pur in presenza di consumi ridotti (0,02 DDD/1000 abitanti die), ha avuto un incremento del 59,3%. L'associazione darunavir/cobicistat, il cui uso off-label nelle prime fasi dell'epidemia era stato consentito in alternativa a lopinavir/ritonavir e la cui autorizzazione al di fuori degli studi era stata successivamente sospesa dall'AIFA, fa registrare una contrazione del consumo del 21,8% in confronto al 2019 (Tabella 3.15a).

È utile segnalare che le evidenze che si sono progressivamente accumulate nel corso del 2020 sull'uso terapeutico dell'idrossiclorochina hanno dimostrato la completa mancanza di efficacia di questo farmaco, a fronte di un aumento di eventi avversi successivi alla sua somministrazione. Pertanto, attualmente non ci sono indicazioni sul trattamento con idrossiclorochina per i pazienti COVID-19. L'aumento dei consumi di azitromicina potrebbe essere invece spiegato dal trattamento delle sovrainfezioni batteriche nei pazienti affetti da COVID-19, come raccomandato anche dalla scheda informativa pubblicata da AIFA il 9 aprile 2020.

A livello regionale si riscontra una marcata variabilità nei consumi, con la Toscana che ha un consumo doppio rispetto alla Sicilia (32,6 vs 16,1 DDD). Umbria, Molise, Puglia, Basilicata e Calabria vedono ridursi i consumi, mentre per le altre Regioni vi sono aumenti più o meno marcati (da +2,1% in Abruzzo a +24,2% in Piemonte). Nelle aree del Centro (24,2 DDD) si utilizzano più dosi rispetto al Nord (20,2 DDD) e al Sud (19,2 DDD) (Tabella 3.15b). Nessuna Regione ha utilizzato più dosi e con un costo medio per DDD superiore alla media nazionale; Toscana, Marche, Emilia Romagna, Liguria, Umbria, Abruzzo e PA di Trento hanno consumato più quantità ad un costo medio per DDD inferiore alla media nazionale, mentre PA di Bolzano, Lazio, Lombardia, Molise, Puglia, Calabria e Sicilia sono all'opposto le Regioni in cui si osservano meno consumi e costi superiori alla media (Figura 3.15b).

Figura 3.15.a. Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, andamento 2014-2020 del consumo e del costo medio per giornata di terapia

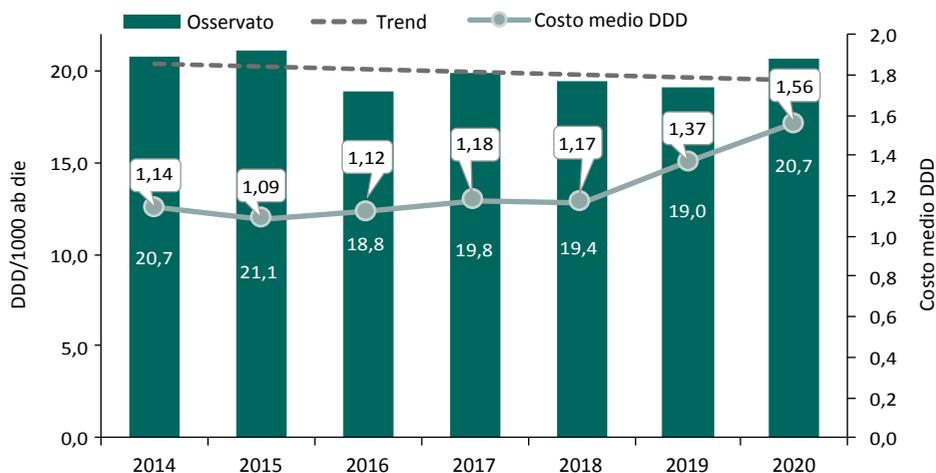


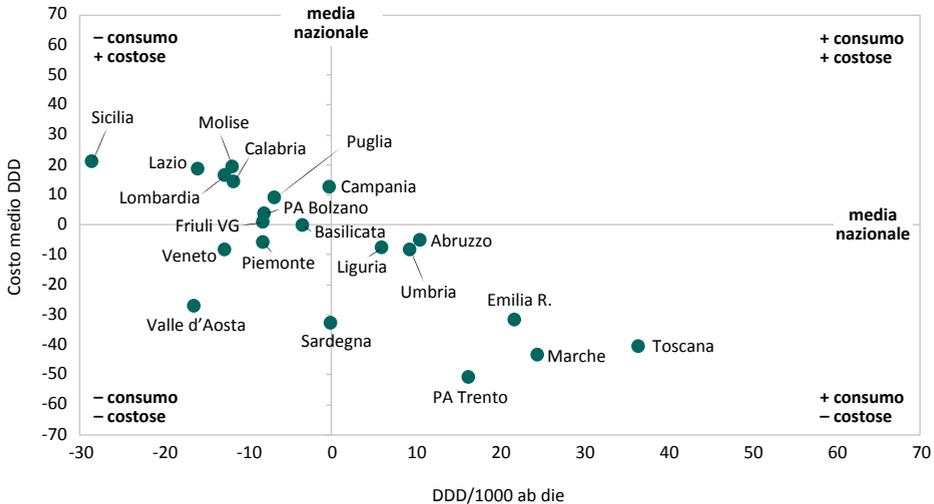
Tabella 3.15.a. Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, spesa pro capite e consumo per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2020

Principi attivi	Spesa pro capite	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19	CAGR % 14-20	Costo medio DDD	Δ % 20-19
eparine	4,14	8,6	-6,2	9,79	6,2	-1,0	1,16	2,5
ruxolitinib	1,61	14,3		0,04	13,5		109,51	0,9
tocilizumab	0,98	18,8	12,9	0,10	22,2	21,2	25,59	-4,4
canakinumab	0,87	22,9	43,2	0,02	32,6	51,6	142,33	-14,4
remdesivir	0,87	-	-	0,01	-	-	379,50	-
azitromicina	0,76	4,9	0,8	1,55	10,6	1,0	1,34	-6,3
baricitinib	0,60	33,9	-	0,06	30,3	-	27,57	5,2
darunavir/cobicistat	0,53	-21,8	-	0,12	-21,8	-	12,25	0,0
metilprednisolone	0,32	3,6	-3,1	4,00	3,3	-3,0	0,22	0,3
tofacitinib	0,22	33,5	-	0,03	32,7	-	23,14	1,3
desametasone	0,20	15,6	-1,5	2,65	18,8	3,2	0,21	-4,0
idrossiclorochina	0,18	16,6	6,8	1,07	25,4	8,8	0,47	-11,8
sarilumab	0,16	53,9	-	0,02	54,0	-	26,47	-0,3
idrocortisone	0,15	-0,9	18,8	0,64	-20,4	-1,7	0,62	16,3
anakinra	0,12	24,5	10,7	0,01	26,2	12,1	28,24	-2,2
lopinavir/ritonavir	0,04	9,3	-32,9	0,02	59,3	-22,9	5,13	-123,0
colchicina	0,03	4,6	5,3	0,54	1,9	3,6	0,13	2,7
prednisolone	0,00	-27,2	-4,8	0,00	-18,2	0,3	0,33	-7,7
Farmaci utilizzabili nel COVID-19	11,76	23,4	5,3	20,66	8,5	-0,1	1,56	13,7

Tabella 3.15.b. Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti die pesate: confronto 2014-2020

Regioni	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Piemonte	14,8	15,0	13,3	14,5	14,4	14,5	19,1	31,9
Valle d'Aosta	16,9	22,7	11,2	13,6	13,7	14,0	17,8	27,1
Lombardia	13,7	14,0	16,2	16,6	16,3	16,3	18,3	12,5
PA Bolzano	45,0	52,4	13,2	17,2	16,2	16,2	19,1	18,0
PA Trento	34,7	26,2	19,3	21,1	21,0	20,6	24,7	19,7
Veneto	17,4	17,5	19,0	19,7	18,3	17,5	18,3	4,5
Friuli VG	28,2	26,0	14,8	18,7	19,0	18,4	19,1	3,8
Liguria	21,3	22,9	19,7	20,4	20,6	19,7	22,0	11,8
Emilia R.	21,6	22,0	25,2	25,9	26,8	24,8	26,4	6,5
Toscana	29,3	32,3	35,3	31,6	32,0	29,8	32,6	9,2
Umbria	64,4	66,6	21,5	24,3	24,8	24,0	22,8	-4,8
Marche	24,0	20,5	24,5	27,7	26,2	26,0	27,4	5,6
Lazio	13,1	16,1	15,4	16,6	16,4	16,5	17,8	8,4
Abruzzo	30,9	32,2	21,6	24,3	25,0	22,7	23,1	2,1
Molise	80,9	58,0	13,7	18,0	17,8	18,9	18,5	-2,3
Campania	12,5	13,6	15,5	17,8	17,5	17,9	20,6	15,1
Puglia	19,0	21,2	19,7	20,9	20,1	19,7	19,4	-1,9
Basilicata	80,8	69,6	16,3	21,1	20,2	20,4	20,0	-2,1
Calabria	22,2	19,8	18,3	21,5	18,5	18,6	18,5	-0,4
Sicilia	18,5	17,7	14,9	16,5	15,1	15,9	16,1	1,4
Sardegna	42,7	40,5	20,2	20,5	19,8	19,6	20,6	5,4
Italia	20,7	21,1	18,8	19,8	19,4	19,0	20,7	8,5
Nord	17,9	18,1	17,8	18,7	18,5	18,0	20,2	12,2
Centro	23,7	25,8	23,5	23,5	23,3	22,6	24,2	7,2
Sud e Isole	23,0	22,5	17,2	19,2	18,3	18,4	19,2	4,4

Figura 3.15b. Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19, variabilità regionale dei consumi farmaceutici 2020 per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamenti % dalla media nazionale)



Key message

- Nel 2020 il consumo dei farmaci utilizzabili nell'ambito del trattamento della malattia da COVID-19 è si è attestato a 20,7 DDD/1000 abitanti die (+8,5% in confronto al 2019), con un **costo medio per giornata di terapia che risulta aumentato del 13,7%**.
- Le **eparine** rappresentano quasi la metà dei consumi dei farmaci utilizzabili nell'ambito del COVID-19, con un valore di 9,8 DDD/1000 abitanti die, e quasi un terzo della spesa (4,14 euro pro capite), sebbene con un costo medio per dose di terapia molto basso (1,16 euro).
- I **corticosteroidi**, come metilprednisolone e il desametasone, considerati standard di cura nei pazienti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, si collocano al secondo e al terzo posto tra i farmaci più utilizzati, rispettivamente con un consumo di 4,0 DDD/1000 abitanti die e 2,7 DDD/1000 abitanti die.
- A livello regionale si riscontra una **marcata variabilità nei consumi**, con le aree del Centro (24,2 DDD) che utilizzano più dosi rispetto al Nord (20,2 DDD) e al Sud (19,2 DDD); la Toscana in particolare ha registrato consumi doppi rispetto alla Sicilia (32,6 vs 16,1 DDD); Toscana, Marche, Emilia Romagna, Liguria, Abruzzo e PA di Trento hanno consumato più quantità ad un costo medio per DDD inferiore alla media nazionale, mentre PA di Bolzano, Lazio, Lombardia, Molise, Calabria e Sicilia sono all'opposto le Regioni in cui si osservano meno consumi e costi superiori alla media.

Bibliografia di riferimento

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). COVID-19: scheda informativa AIFA relativa all'utilizzo dei corticosteroidi nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. 6 ottobre 2021

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). COVID-19: scheda informativa AIFA relativa all'utilizzo di corticosteroidi nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19 (prima pubblicazione: 6 ottobre 2020). Disponibile all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). COVID-19: scheda informativa AIFA relativa all'utilizzo dell'azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Update del 5 maggio 2020 (prima pubblicazione: 9 aprile 2020). Disponibile all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf/

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). COVID-19: scheda informativa AIFA relativa all'utilizzo dell'idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Update del 22 dicembre 2020 (prima pubblicazione: 2 aprile 2020).

Kashour Z, Riaz M, Garbati MA et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76:30-42.

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(21):2030-40.

Sezione 4

Registri di monitoraggio e accordi di rimborsabilità condizionata

4.1 Registri di monitoraggio dei farmaci

I Registri di monitoraggio AIFA costituiscono un sistema informativo che attraverso una piattaforma *web-based* gestisce la prescrizione e la dispensazione dei medicinali rimborsati dal SSN, in linea con le indicazioni autorizzate dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e nei limiti individuati e fissati dalle Commissioni consultive dell'Agenzia (Commissione Tecnico-Scientifica [CTS] e Comitato Prezzi e Rimborso [CPR]). Pertanto, i Registri AIFA garantiscono il controllo dell'appropriatezza d'uso di medicinali in accordo con i vincoli, sia di carattere regolatorio che derivano dall'autorizzazione, sia relativi alle condizioni di ammissione alla rimborsabilità fissate dagli organismi consultivi di AIFA.

Altra caratteristica fondamentale dei Registri AIFA è quella di consentire un accesso a terapie rilevanti e spesso ad alto costo in modo omogeneo sul territorio nazionale, indipendentemente dalla localizzazione del paziente o dagli spostamenti della sua residenza.

I Registri di monitoraggio incidono anche sul monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale. Ciò in quanto consentono l'applicazione di specifiche condizioni di ammissione alla rimborsabilità di un medicinale, in una specifica indicazione terapeutica, sottoscritte da AIFA con l'azienda farmaceutica nei cosiddetti *Managed Entry Agreement* (MEA). In altri termini, i Registri di monitoraggio AIFA sono lo strumento attraverso il quale sono resi efficaci accordi di natura economica, alcuni dei quali basati sull'efficacia stessa del medicinale nella pratica clinica.

In questo ambito, in applicazione della normativa introdotta a partire dal 2015, i Registri AIFA sono impiegati anche per la ripartizione tra le Regioni delle risorse economiche stanziare dallo Stato per il finanziamento dei farmaci innovativi.

Infine, non ultimo per importanza, i Registri AIFA sono utili nella valutazione dell'impatto clinico-terapeutico dei farmaci nello specifico contesto assistenziale italiano. In funzione di tale presupposto, i Registri sono uno strumento a supporto della produzione di informazioni tecnico-scientifiche utili ai percorsi decisionali di medici e di operatori sanitari.

Tipologie di monitoraggio

I Registri di monitoraggio AIFA comprendono diverse tipologie di monitoraggio. La prima riguarda i **Registri propriamente detti**, che sono finalizzati ad un monitoraggio dettagliato dell'impiego del medicinale nella pratica clinica, dai criteri di eleggibilità all'esito del trattamento, compresa l'eventuale applicazione di un MEA. Con modalità sostanzialmente simili ai Registri propriamente detti, si aggiungono i Registri che monitorano i medicinali rimborsati dal SSN ai sensi della legge 648/96, ovvero prima della loro effettiva autorizzazione (Registri di L. 648/96). Con modalità più semplici, si aggiungono i **Piani Terapeutici *web-based*** (PT *web-based*), che focalizzano la loro attenzione sugli aspetti inerenti la prescrizione del medicinale e i criteri di eleggibilità al trattamento, oltre che, in alcuni casi, sull'eventuale valutazione e rivalutazione dei risultati della terapia. Da ultimo, alla fine del 2019, sono stati introdotti i **Registri di monitoraggio multifarmaco semplificati**, che rappresentano uno strumento di prescrizione e monitoraggio del consumo di più medicinali nell'ambito di una medesima indicazione terapeutica. Questo particolare Registro è stato semplificato rispetto ai PT *web-based*, o ai Registri propriamente detti, al fine di consentire un monitoraggio non dettagliato e una rapida compilazione da parte dei medici e dei farmacisti dei dati richiesti dalla piattaforma AIFA.

I Registri AIFA: riferimenti normativi

A partire dal 2012, i Registri di monitoraggio AIFA entrano a far parte integrante del sistema informativo del SSN (art. 15, c.10 del D.L. 95/2012, convertito con modificazione in L. 7 agosto 2012, n. 135). Successivamente diversi altri interventi normativi (L. 125/2015; L. 232/2016; L. 205/2017) hanno attribuito ulteriori compiti inerenti:

- la valutazione dell'efficacia del farmaco, ai fini della rinegoziazione dei medicinali soggetti a monitoraggio;
- il controllo della spesa dei farmaci innovativi (Legge n. 145 del 30 dicembre 2018, G.U. n. 302 del 31 dicembre 2018);
- la ripartizione tra le Regioni delle risorse dei fondi destinati all'acquisto dei farmaci innovativi (D.M. del 9 ottobre 2015 pubblicato in G.U. n. 264 del 12 novembre 2015 "Rimborso alle Regioni per l'acquisto dei farmaci innovativi" e D.M. del 16 febbraio 2018 pubblicato in G.U. n. 81 del 7 aprile 2018 "Modalità operative di erogazione delle risorse stanziate a titolo di concorso al rimborso per l'acquisto dei medicinali innovativi e oncologici innovativi");
- il supporto nella quantificazione dei cosiddetti costi evitabili in sanità.

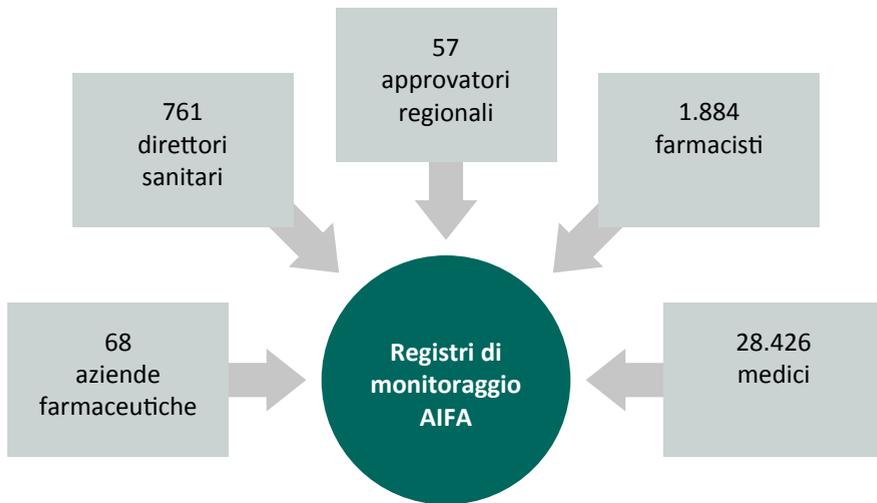
I Registri AIFA e le Regioni

I Registri di monitoraggio AIFA sono un'infrastruttura di supporto alle Regioni. Attraverso le funzionalità dei Registri AIFA, le Regioni esercitano la propria responsabilità nel coordinamento delle strutture sanitarie e, di conseguenza, dell'abilitazione dei propri medici alla prescrizione dei medicinali soggetti a registro e dei farmacisti responsabili della loro dispensazione. Le Regioni, nella gestione dell'infrastruttura, deliberano l'autorizzazione dei centri prescrittori; successivamente i direttori sanitari delle strutture che comprendono tali centri provvedono, a loro volta, ad autorizzare medici e farmacisti all'utilizzo della piattaforma. I medici e i farmacisti abilitati sono responsabili del corretto e tempestivo inserimento dei dati raccolti nell'ambito dei Registri di monitoraggio AIFA.

La rete collaborativa dei Registri AIFA

I Registri di monitoraggio AIFA costituiscono una rete collaborativa che consente l'interscambio di informazioni tra AIFA, Regioni, strutture sanitarie, medici, farmacisti e aziende farmaceutiche. Tale rete comprende circa 1.542 strutture sanitarie attive (con almeno un trattamento avviato nel 2020), in tutte e 21 le Regioni e Province Autonome italiane, 57 responsabili regionali, 761 direttori sanitari, 28.426 medici registrati sulla piattaforma e 1.884 farmacisti (Figura 4.1.1). A questo network concorrono anche 68 aziende farmaceutiche titolari di almeno un Registro di monitoraggio gestito dalla piattaforma AIFA. Le aziende farmaceutiche, inoltre, interagiscono con le farmacie delle strutture sanitarie abilitate, attraverso una specifica profilazione, nel caso di registri di medicinali di loro titolarità, ammessi alla rimborsabilità con un MEA basato sul registro.

In questa rete, l'Ufficio Registri di monitoraggio è responsabile dello sviluppo della scheda di monitoraggio e dell'iter che conduce alla sua approvazione, del collaudo della produzione del registro all'interno della piattaforma web AIFA e dell'interazione con tutti gli stakeholder per la gestione delle attività inerenti i registri e della relativa reportistica.

Figura 4.1.1. Personale partecipante alla rete dei Registri nell'anno 2020

Accesso e struttura dei Registri AIFA

L'accesso ai Registri di monitoraggio AIFA è possibile attraverso la seguente pagina web: <https://servizionline.aifa.gov.it/>; l'utente dovrà quindi selezionare il link: "Registri di farmaci sottoposti a monitoraggio" e potrà così accedere ai registri inserendo le proprie credenziali, o procedere con la propria registrazione nel caso accedesse per la prima volta. In termini generali, la successiva navigazione all'interno della piattaforma consente al medico di selezionare l'indicazione terapeutica precompilata nella quale intende prescrivere il medicinale sottoposto a monitoraggio, per il quale è stato preventivamente abilitato. A seguire, il medico seleziona il medicinale che intende prescrivere, oppure lo sceglie nell'ambito di un elenco, nel caso in cui sia stato abilitato e sia disponibile più di un medicinale sottoposto a monitoraggio nella medesima indicazione terapeutica.

A questo punto la struttura dei Registri prevede un'architettura modulare, disegnata al fine di consentire una raccolta di dati c sia linico-terapeutici, sia di natura amministrativa. Tale percorso prevede la compilazione delle seguenti 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 i farmaci con *Risk Management Plan*).

Come precedentemente riportato, oltre ai Registri propriamente detti, sono attivi i PT *web-based*, per i quali è richiesta la partecipazione esclusivamente dei medici specialisti, con la compilazione delle seguenti schede:

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. Follow-up (Rivalutazioni - RIV)
5. Fine terapia (Fine Trattamento - FT).

Le schede multifarmaco condividono una struttura molto simile a quelle sopra riportate, ma prevedono una raccolta di dati molto ridotta secondo quanto richiesto e approvato dalla CTS. Da sottolineare come, in questi casi, nella scheda di eleggibilità sia possibile selezionare il farmaco utilizzato e l'indicazione terapeutica associata. Al 31 dicembre 2020, erano disponibili online 166 Registri (intesi come singole entità informatiche attive nel corso del 2020). In particolare, durante l'anno sono stati rilasciati online 24 nuovi Registri, 10 Registri sono stati modificati, aggiungendo al monitoraggio una nuova indicazione o con l'estensione di un'indicazione già monitorata, mentre 24 Registri sono stati chiusi (Tabella 4.1.1).

L'elenco aggiornato in tempo reale di tutti i medicinali soggetti a monitoraggio attivo e chiuso è disponibile al seguente link: <http://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici> 1

Dati relativi ai Registri di monitoraggio

Tabella 4.1.1. Dati di sintesi dei Registri di monitoraggio presenti nella piattaforma web: trend cumulativo 2018-2020

	N.			Δ % 20-19
	2018	2019	2020	
Registri*	141	166	166	0,0
PT <i>web-based</i> *	12	14	13	-7,1
Trattamenti	2.177.819	2.730.119	3.209.838	17,6
Pazienti	1.858.603	2.288.704	2.655.909	16,0

*Si conteggiano i Registri intesi come singole entità informatiche attive (vengono pertanto escluse dal calcolo tutte le versioni precedenti e non attive di un Registro che si sono succedute nel tempo)

Nel 2020, le categorie ATC C "Apparato cardiovascolare", V "Vari" e D "Dermatologici" hanno fatto registrare un incremento relativo superiore al 50% in termini di nuovi pazienti inseriti, mentre la categoria B "Sangue ed organi emopoietici", includendo i piani terapeutici dei nuovi anticoagulanti orali, rimane ancora la categoria che raccoglie il più alto numero di pazienti all'interno della piattaforma dei Registri di monitoraggio (Tabelle 4.1.2, 4.1.3 e 4.1.4).

Tabella 4.1.2. Numero di pazienti* per categoria ATC (I livello) nel periodo 2018-2020

Codice ATC	Pazienti N.			Incidenza %			Δ %	
	2018	2019	2020	2018	2019	2020	19-18	20-19
A	70	72	79	0	0	0	2,9	9,7
B	1.018.921	1.275.751	1.489.346	52,6	52,9	52,9	25,2	16,7
C	10.974	45.809	71.584	0,6	1,9	2,5	317,4	56,3
D	2.295	5.426	8.217	0,1	0,2	0,3	136,4	51,4
H	217	237	246	0	0	0	9,2	3,8
J	164.405	200.470	236.370	8,5	8,3	8,4	21,9	17,9
L	347.986	411.978	463.900	18	17,1	16,5	18,4	12,6
M	184.192	227.415	261.153	9,5	9,4	9,3	23,5	14,8
N	8.967	12.424	16.980	0,5	0,5	0,6	38,6	36,7
R	3.184	3.369	3.873	0,2	0,1	0,1	5,8	15,0
S	193.918	226.272	262.190	10	9,4	9,3	16,7	15,9
V	483	704	1085	0	0	0	45,8	54,1
Totale	1.935.612	2.409.927	2.815.023	100	100	100	24,5	16,8

*La Tabella riporta il numero di pazienti *naïve* per categoria ATC. Per ogni paziente viene conteggiato solamente il primo trattamento effettuato con un medicinale appartenente ad una categoria ATC (I livello). Data l'approssimazione ad una cifra decimale, il totale delle incidenze per gli anni 2019 e 2020 non somma al 100%

Tabella 4.1.3. Numero di Registri e PT attivi per categoria ATC (I livello) nel periodo 2018-2020

Codice ATC	N. Registri			N. PT			Totale		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020	2018	2019	2020
A	2	3	4	0	0	0	2	3	4
B	2	3	1	8	8	8	10	11	9
C	4	6	6	0	1	1	4	7	7
D	2	2	2	0	0	0	2	2	2
H	1	1	1	0	0	0	1	1	1
J	14	10	8	0	0	0	14	10	8
L	97	127	124	0	0	0	97	127	124
M	2	3	3	2	2	1	4	5	4
N	3	3	7	1	2	2	4	5	9
R	3	4	5	1	1	1	4	5	6
S	11	2	3	0	0	0	11	2	3
V	0	2	2	0	0	0	0	2	2
Totale	141	166	166	12	14	13	153	180	179

Tabella 4.1.4. Numero di pazienti* arruolati per categoria ICD-11 (anni 2018-2020)

ICD-11	Pazienti N.			Incidenza %			Δ %	
	2018	2019	2020	2018	2019	2020	19-18	20-19
Disturbi mentali e comportamentali	-	1.609	3.365	0,0	0,1	0,1	Inf	109,1
Malattie del sangue e organi emopoietici	4.654	5.934	6.777	0,2	0,3	0,2	27,5	14,2
Malattie del sistema circolatorio	1.016.610	1.292.158	1.517.904	53,3	54,7	55,1	27,1	17,5
Malattie del sistema immunitario	1.236	1.693	2.042	0,1	0,1	0,1	37	20,6
Malattie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	160.677	200.236	230.554	8,4	8,5	8,4	24,6	15,1
Malattie del sistema nervoso	10.721	12.866	15.840	0,6	0,5	0,6	20	23,1
Malattie dell'apparato digerente	3.121	3.123	3.123	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0
Malattie dell'apparato genito-urinario	229	414	595	0,0	0,0	0,0	80,8	43,7
Malattie dell'apparato respiratorio	9.771	12.312	14.079	0,5	0,5	0,5	26	14,4
Malattie della pelle	2.295	5.426	8.619	0,1	0,2	0,3	136,4	58,8
Malattie della vista	212.879	248.330	282.241	11,2	10,5	10,2	16,7	13,7
Malattie delle ghiandole endocrine della nutrizione e del metabolismo e disturbi immunitari	9.110	15.285	21.955	0,5	0,6	0,8	67,8	43,6
Malattie infettive e parassitarie	163.077	198.304	232.992	8,6	8,4	8,5	21,6	17,5
Tumori	312.900	363.594	414.391	16,4	15,4	15	16,2	14,0
Totale	1.907.280	2.361.284	2.754.477	100	100	100	23,8	16,7

ICD: International Classification of Diseases

*La Tabella riporta il numero di pazienti *naïve* per codice ICD-11. Per ogni paziente viene conteggiato solamente il primo trattamento effettuato con un medicinale appartenente ad un determinato codice ICD-11

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

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, nel 2015 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha iniziato ad elaborare 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 (adottato dal CHMP nel gennaio 2018). 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 ultrasessantacinquenni possono variare notevolmente rispetto a quelli osservati nella popolazione adulta di età inferiore. Diventano, quindi, essenziali 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 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 60 anni. Nello specifico, nelle Tabelle 4.1.5 e 4.1.6, viene riportata la distribuzione dei trattamenti per età e genere, distintamente per Registri e Piani Terapeutici. Per quanto riguarda i Registri, il maggior numero di trattamenti è stato rilevato 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 stessa fascia d'età per gli uomini, mentre per le donne è presente una maggiore incidenza nelle fasce di età superiori agli 80 anni. La distribuzione per fascia di età e codice ATC mostra come nei pazienti più giovani gli ATC maggiormente popolati sono B, J ed L. Dai 50 anni in su, l'ATC B è quello che conta il numero più alto di pazienti inseriti a Registro, mentre comincia ad essere rilevante il numero di pazienti inseriti nei Registri riferiti all'ATC S, fino a raggiungere gli 80.000 pazienti inseriti nella fascia dagli 80 anni in su (Tabella 4.1.7).

Tabella 4.1.5. Numero di pazienti per classe d'età e genere nei Registri (anno 2020)

Classe d'età	Uomini		Donne	
	N. pazienti	Inc. %	N. pazienti	Inc. %
<40	22.779	4,2	19.443	4,0
40-49	47.795	8,9	38.506	8,0
50-59	100.033	18,6	79.575	16,4
60-69	132.087	24,6	111.818	23,1
70-79	160.186	29,9	147.323	30,4
≥80	73.709	13,7	87.301	18,0
Totale	536.589	100,0	483.966	100,0

Tabella 4.1.6. Numero di pazienti per classe d'età e genere nei Piani Terapeutici (anno 2020)

Classe d'età	Uomini		Donne	
	N. pazienti	Inc. %	N. pazienti	Inc. %
<40	12.196	1,5	8.914	0,9
40-49	22.770	2,8	20.280	2,1
50-59	64.669	7,9	56.179	5,8
60-69	157.850	19,3	147.839	15,3
70-79	288.480	35,4	323.546	33,4
≥80	270.018	33,1	411.921	42,5
Totale	815.983	100,0	968.679	100,0

Tabella 4.1.7. Numero di pazienti* nelle categorie ATC (I livello) fino al 2020

Codice ATC	<40			40-49			50-59			60-69			70-79			≥80		
	M	F	Tot	M	F	Tot	M	F	Tot	M	F	Tot	M	F	Tot	M	F	Tot
A	62	11	73	2	3	5	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	8.957	7.089	16.046	20.366	11.829	32.195	57.082	26.701	83.783	143.185	90.260	233.445	267.231	244.660	511.891	254.162	357.824	611.986
C	1.106	349	1.455	3526	936	4.462	9.464	2.844	12.308	14.732	5.158	19.890	15.881	6.289	22.170	7.503	3.796	11.299
D	2018	1.531	3.549	739	605	1.344	733	792	1.525	546	472	1.018	338	221	559	137	85	222
H	20	55	75	9	62	71	12	34	46	9	24	33	2	14	16	0	5	5
J	10.793	5.498	16.291	26.720	10.104	36.824	45.292	20.646	65.938	23.740	21.607	45.347	22.775	30.622	53.397	7.891	10.682	18.573
L	5.976	8.197	14.173	12.486	20.389	32.875	34.326	41.459	75.785	70.305	59.009	129.314	87.042	64.235	151.277	31.565	28.911	60.476
M	718	2.115	2.833	1.228	8.514	9.742	3.964	29.096	33.060	8.955	56.835	65.790	12.048	79.060	91.108	7.249	51.371	58.620
N	3663	1.765	5.428	1.524	2.703	4.227	1.571	2.983	4.554	889	1.316	2.205	241	278	519	22	25	47
R	443	392	835	83	103	186	185	167	352	709	261	970	964	205	1.169	307	54	361
S	1.405	1.461	2.866	4.026	3.260	7.286	12.776	10.482	23.258	28.437	25.166	53.603	44.160	50.166	94.326	32.613	48.238	80.851
V	8	7	15	29	25	54	97	56	153	239	75	314	331	66	397	139	13	152
Totale	35.169	28.470	63.639	70.738	58.533	129.271	165.503	135.260	300.763	291.746	260.183	551.929	451.013	475.816	926.829	341.588	501.004	842.592

*La Tabella riporta il numero di pazienti *naive* per categoria ATC. Per ogni paziente viene conteggiato solamente il primo trattamento effettuato con un medicinale appartenente ad una categoria ATC (I livello)

Inibitori della PCSK9 nel trattamento dell'ipercolesterolemia

I due farmaci ipolipemizzanti ad azione anti-PCSK9, evolocumab ed alirocumab, sono rimborsati dal 2017. Le attuali indicazioni a carico del SSN, comuni ad entrambi i medicinali, sono le seguenti:

- in prevenzione primaria in pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dl, nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe;
- in prevenzione secondaria in pazienti di età ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C ≥ 100 mg/dl nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all'ezetimibe.

Evolocumab, in coerenza con l'indicazione autorizzata più estesa, è rimborsato anche nell'ipercolesterolemia familiare omozigote per i pazienti di età 12-80 anni.

Al 31 dicembre 2020 sono stati avviati 19.377 trattamenti, di cui 10.933 con evolocumab e 8.444 con alirocumab (Tabella 4.1.9).

Il trend dei trattamenti avviati per mese dall'inizio del monitoraggio è riportato nella Figura 4.1.2 in cui è evidente un significativo e progressivo aumento del numero di nuovi trattamenti per entrambi i farmaci, con un rapporto costante tra essi. Nei mesi marzo-giugno 2020 l'importante flessione è motivata dalla concomitanza dell'epidemia da SARS-CoV-2, con una ripresa completa del trend precedente già a partire dal mese di luglio.

Circa il 65% dei trattamenti ha interessato soggetti di genere maschile, mentre l'età mediana è stata pari a 62 anni (range 14-80) (Tabella 4.1.8). Coerentemente con le differenti prevalenze delle forme di ipercolesterolemia, la maggior parte delle prescrizioni è avvenuta in soggetti con diagnosi di ipercolesterolemia non familiare (51,9%), seguite da quelle per la dislipidemia mista (26,6%) e l'ipercolesterolemia familiare eterozigote (20,9%) e, in ultimo, per l'ipercolesterolemia familiare omozigote (0,6%). Si ricorda che per quest'ultima indicazione è autorizzato esclusivamente evolocumab.

Una quota marginale di pazienti ($n=205$, pari all'1,1% del totale) risulta essere in trattamento con uno dei due medicinali dopo essere stato già trattato a carico SSN con l'altro anti-PCSK9, sospeso poi per ragioni diverse.

L'87,5% dei soggetti ha intrapreso il trattamento in prevenzione cardiovascolare secondaria mentre il restante 12,5% in prevenzione primaria. Per quanto concerne le comorbilità rilevanti, il 71,1% dell'intero campione presenta malattia cardiovascolare, il 63,6% ipertensione arteriosa ed il 20,5% diabete mellito. Solo il 7,5% dei soggetti non presenta alcuna comorbilità rilevante al basale. Inoltre, il 13,4% dei soggetti ha abitudine tabagica corrente, mentre una quota più consistente pari al 37,0% riferisce una pregressa abitudine al fumo.

Rispetto alle condizioni che hanno determinato l'avvio del trattamento con un inibitore (PCSK9i), più della metà dei pazienti (53,7%) presenta intolleranza alle statine; il numero di trattamenti avviati in pazienti intolleranti all'ezetimibe è, invece, marginale (5% circa di tutti i trattamenti). Tuttavia, è da tenere presente che per quest'ultima tipologia di pazienti l'ammissione alla rimborsabilità del trattamento con PCSK9i è stata concessa soltanto tra la fine

del 2019 (evolocumab) e i primi mesi del 2020 (alirocumab); riferendo il numero di trattamenti avviati negli intolleranti all'ezetimibe a quello del totale di trattamenti avviati da quando è stata modificata la rimborsabilità, la quota di pazienti intolleranti all'ezetimibe arriva a circa il 19%. Tra i pazienti in trattamento con una statina ad alta potenza alla massima dose tollerata, non sembrano esserci differenze nella scelta tra atorvastatina e rosuvastatina.

Considerando le popolazioni trattate con i due farmaci, evolocumab e alirocumab, le caratteristiche basali sono complessivamente simili; la differenza principale (in termini percentuali sui valori assoluti) si riscontra nella prevalenza dell'ipertensione arteriosa, maggiore nei soggetti trattati con evolocumab. In relazione al tipo di ipercolesterolemia, una maggiore percentuale di soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote è trattata con alirocumab e, viceversa, una maggiore percentuale di soggetti con ipercolesterolemia non familiare è trattata con evolocumab; simili per entrambi i farmaci le percentuali di pazienti con dislipidemia mista.

La distribuzione regionale dei pazienti evidenzia come la Campania abbia il maggior numero di soggetti in trattamento (21,5% del totale nazionale), seguita dalla Lombardia (12,6%) e dal Lazio (9,5%). Queste tre Regioni da sole rappresentano quasi la metà (43,6%) di tutti i soggetti in trattamento con inibitori della PCSK9 (Tabella 4.1.9).

Tabella 4.1.8. Caratteristiche dei pazienti all'avvio del trattamento con anti PCSK9

	Alirocumab N (%)	Evolocumab N (%)	Totale N (%)
Totale pazienti	8.444 (43,6)	10.933 (56,4)	19.377 (100)
Donne	2.933 (34,7)	3.809 (34,8)	6.742 (34,8)
Uomini	5.511 (65,3)	7.124 (65,2)	12.635 (65,2)
Età mediana (range)	62 (18-80)	63 (14-80)	62 (14-80)
Precedente trattamento con anti-PCSK9	98 (1,2)	107 (1,0)	205 (1,1)
Tipo di ipercolesterolemia			
HoFH*	0 (0,0)	111 (1,0)	111 (0,6)
HeFH	1.886 (22,3)	2.171 (19,9)	4.057 (20,9)
noFH	4.258 (50,4)	5.794 (53,0)	10.052 (51,9)
MD	2.300 (27,2)	2.857 (26,1)	5.157 (26,6)
Utilizzo in prevenzione CV			
Prevenzione primaria	1.089 (12,9)	1.341 (12,3)	2.430 (12,5)
Prevenzione secondaria	7.355 (87,1)	9.592 (87,7)	16.947 (87,5)
Comorbidità rilevanti§			
Malattia cardiovascolare (cardiopatìa)	5.879 (69,6)	7.902 (72,3)	13.781 (71,1)
Malattia cerebrovascolare (pregresso ictus)	710 (8,4)	812 (7,4)	1.522 (7,8)
Arteriopatia periferica	1.547 (18,3)	1.847 (16,9)	3.394 (17,5)
Diabete mellito	1.802 (21,3)	2.173 (19,9)	3.975 (20,5)
Iperensione arteriosa	5.203 (61,6)	7.119 (65,1)	12.322 (63,6)
Nessuna	724 (8,6)	734 (6,7)	1.458 (7,5)
Abitudine al fumo			
Presente	1.133 (13,2)	1.476 (13,5)	2.589 (13,4)
Pregressa	3.009 (35,6)	4.168 (38,1)	7.177 (37,0)
Assente	4.322 (51,2)	5.289 (48,4)	9.611 (49,6)
Precedente uso di statine e/o ezetimibe			
Intolleranti alle statine	4.450 (52,7)	5.957 (54,5)	10.407 (53,7)
Intolleranti all'ezetimibe	374 (4,4)	678 (6,2)	1052 (5,4)
Statina in associazione, trattamento con:△			
Atorvastatina	1.923 (22,8)	2.442 (22,3)	4.365 (22,5)
Rosuvastatina	2.071 (24,5)	2.534 (23,2)	4.605 (23,8)

HoFH: ipercolesterolemia familiare omozigote

HeFH: ipercolesterolemia familiare eterozigote

noFH: ipercolesterolemia non familiare

MD: dislipidemia mista

*Solo evolocumab ha indicazione nella HoFH

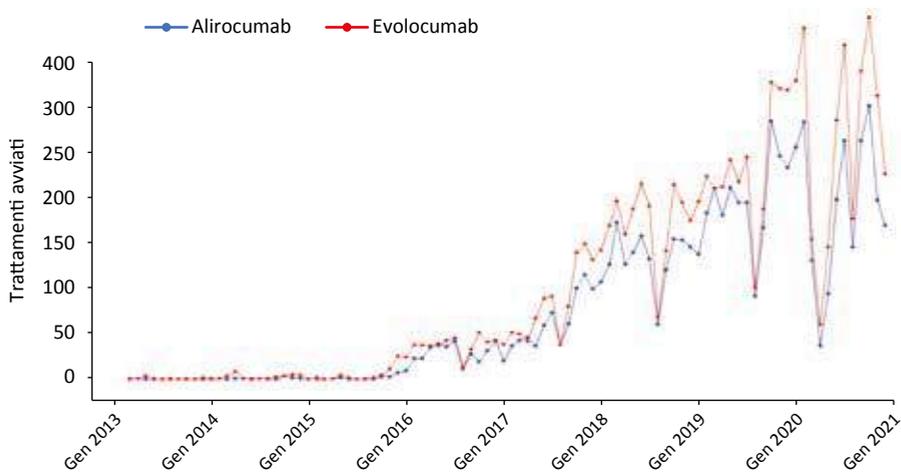
§È possibile selezionare più voci

△Per 12 trattamenti non si hanno informazioni sulla statina utilizzata in associazione

Tabella 4.1.9. Distribuzione regionale dei centri prescrittori e dei soggetti avviati al trattamento

Regione	Centri N.		Pazienti avviati al trattamento N.		Totale N. (%)
	Alirocumab	Evolocumab	Alirocumab	Evolocumab	
Abruzzo	6	6	174	240	414 (2,1)
Basilicata	5	9	144	297	441 (2,3)
Calabria	7	11	276	538	814 (4,2)
Campania	40	53	1.502	2.667	4.169 (21,5)
Emilia R.	15	14	365	528	893 (4,6)
Friuli VG	12	11	132	197	329 (1,7)
Lazio	25	24	1.045	790	1.835 (9,5)
Liguria	15	15	518	377	895 (4,6)
Lombardia	79	81	954	1.482	2.436 (12,6)
Marche	12	14	124	286	410 (2,1)
Molise	5	4	89	12	101 (0,5)
Piemonte	26	25	1.029	630	1.659 (8,6)
PA Bolzano	5	3	34	28	62 (0,3)
PA Trento	2	2	27	31	58 (0,3)
Puglia	9	9	405	869	1.274 (6,6)
Sardegna	6	8	201	268	469 (2,4)
Sicilia	20	19	317	266	583 (3,0)
Toscana	17	20	494	710	1.204 (6,2)
Umbria	10	8	197	169	366 (1,7)
Valle d'Aosta	1	1	15	26	41 (0,2)
Veneto	12	12	402	522	924 (4,8)
Totale	330	349	8.444	10.933	19.377 (100,0)

Figura 4.1.2. Trattamenti avviati con farmaci anti-PCSK9 a dicembre 2020 (trend mensile)



Farmaci anti-neovascolarizzanti per uso intravitale

Il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD) prevede l'uso di agenti anti-neovascolarizzazione (inibitori del VEGF) intravitreali (IVT). I dati sono riferiti ai farmaci autorizzati per l'indicazione riportata (ranibizumab, aflibercept e pegaptanib) e al bevacizumab, che, pur non essendo autorizzato per tale indicazione, è inserito nelle liste di cui alla L. 648/96. A partire dal 1° gennaio 2019, su richiesta del titolare dell'autorizzazione in commercio (AIC), è diventata effettiva in Europa la revoca dell'AIC per la specialità medicinale Macugen® (pegaptanib) [Commission implementing decision C (2018) 9064 final, 17/12/2018] il cui Registro è stato chiuso a partire dal 1/9/2019. Le informazioni si riferiscono ai Registri di monitoraggio attivi a partire dal 25/2/2013 per pegaptanib, dal 7/3/2013 per ranibizumab, dal 28/6/2014 e dal 19/6/2020 per bevacizumab (rispettivamente per i medicinali Avastin e Mvasi) e dal 15/4/2014 per aflibercept. Tutti questi Registri, con l'eccezione su menzionata del Registro di pegaptanib, sono stati chiusi a partire dall'8/10/2019, con l'introduzione prima del monitoraggio cartaceo provvisorio e successivamente (dal 6/2/2020) del nuovo monitoraggio semplificato di tutti gli agenti anti-VEGF. Questo nuovo strumento ha anche lo scopo di raccogliere tutti i precedenti trattamenti, avviati nei vecchi Registri online o in modalità cartacea, così da consentire la gestione del monitoraggio in una singola piattaforma.

A partire dal 1° gennaio 2021 (G.U. n. 323 del 31 dicembre 2020) è entrata in vigore la Nota 98 che regola le modalità di prescrizione, somministrazione intravitale e utilizzo a carico del Servizio Sanitario Nazionale dei medicinali anti-VEGF per il trattamento della maculopatia. Nell'ambito della Nota, in considerazione delle evidenze scientifiche disponibili, la CTS di AIFA si è espressa in merito alla sovrapposibilità degli anti-VEGF aflibercept, bevacizumab, brolucizumab e ranibizumab relativamente all'indicazione AMD.¹

Benché i dati qui riportati siano antecedenti all'introduzione della Nota 98, è opportuno comunque precisare che sono comprensivi sia dei trattamenti inseriti nei vecchi Registri di monitoraggio, sia di quelli avviati direttamente nell'ambito della scheda multifarmaco semplificata, istituita dal 6/2/2020. Si specifica quindi che, ai fini delle analisi di seguito riportate, i trattamenti aperti nei vecchi Registri di monitoraggio e migrati successivamente nella scheda multifarmaco semplificata vengono considerati come un singolo trattamento. Nel periodo di riferimento, risultano avviati al trattamento per AMD un totale di 270.610 occhi (Tabella 4.1.10), l'87,2% dei quali trattati nell'ambito di una terapia monolaterale. Il numero dei pazienti *naïve* (al primo trattamento con un anti-VEGF intravitale - IVT) è pari a 187.441. Più di un terzo dei trattamenti (n. occhi) risulta avviato con ranibizumab (106.551; 39,4%), seguono aflibercept (85.348; 31,5%), bevacizumab (77.638; 28,7%) e, infine, pegaptanib (1.073; 0,4%). Le caratteristiche al basale dei pazienti *naïve* mostrano una maggiore prevalenza d'uso nelle donne (56,9%) rispetto agli uomini (43,1%). L'età mediana dei pazienti trattati è 78 anni (range 20-105 anni), l'età massima è pari a 105 anni e il maggior numero di pazienti trattati ricade nella fascia di età compresa tra 75 e 84 anni.

Il 18,2% dei trattamenti avviati è riferito a occhi precedentemente trattati con un anti-neovascolarizzante. In particolare, il 28,9% degli occhi trattati con aflibercept, il 23,4% di quelli trattati con bevacizumab e il 5,7% di quelli trattati con ranibizumab sono stati precedentemente trattati con un altro anti-VEGF IVT.

1. Per maggiori dettagli consultare Appendice 1

Il numero medio (mediano) di iniezioni per occhio nel primo anno di trattamento con un anti-VEGF IVT è pari a 3,6, con un valore più alto per aflibercept di 3,8 (valore mediano 4), seguito da bevacizumab con 3,6 (valore mediano 3), ranibizumab con 3,5 (valore mediano 3) ed infine pegaptanib di 2,6 (valore mediano 2).

Il trend dei trattamenti avviati dall'inizio del monitoraggio è mostrato nella Figura 4.1.3.

La Figura mostra come nel 2020 bevacizumab sia stato l'anti-VEGF più utilizzato (con circa 1.880 nuovi occhi trattati per mese di cui circa 1.730 trattati con Avastin e circa 150 trattati con Mvasi), seguono aflibercept con 871 nuovi occhi/mese e ranibizumab con 568 nuovi occhi/mese. Questo dato è in netta controtendenza se confrontato con il trend fino al 2018 che vedeva aflibercept come medicinale più utilizzato; inoltre, l'utilizzo di bevacizumab si conferma in netto aumento anche rispetto all'anno 2019, nel quale erano stati osservati per bevacizumab in media 1.349 nuovi occhi/mese (la quasi totalità dei quali trattati con il medicinale Avastin). La distribuzione della percentuale di switch su pazienti attivi per anno e farmaco di origine è mostrata nella Figura 4.1.4, dove appare evidente come la percentuale di switch aventi come destinazione bevacizumab sia nettamente aumentata a partire dal 2019, indipendentemente dal farmaco di origine.

La distribuzione regionale evidenzia come più della metà dei trattamenti avviati con farmaci per l'AMD si distribuisce su 5 Regioni: Lombardia, Veneto, Lazio, Toscana ed Emilia Romagna. La distribuzione regionale dei centri prescrittori e i trattamenti avviati sono riportati nella Tabella 4.1.11, mentre il numero di trattamenti avviati per Regioni normalizzato sulla base della popolazione residente è riportato nella Figura 4.1.5.

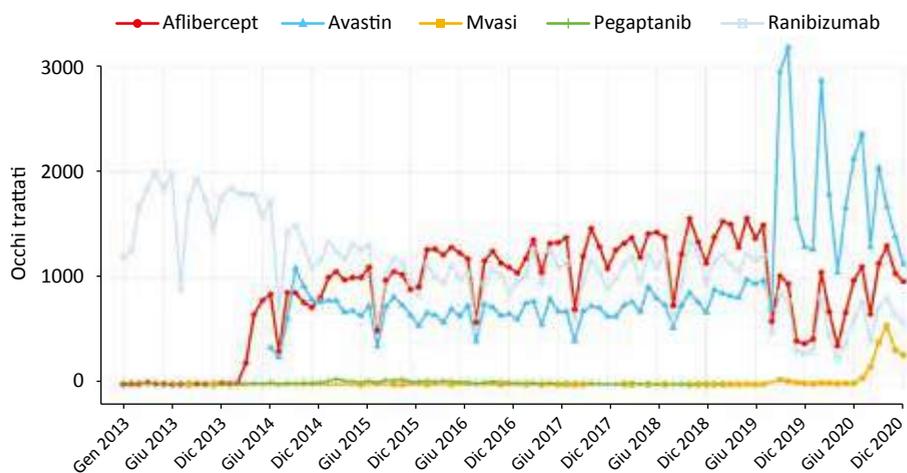
Tabella 4.1.10. Caratteristiche basali dei pazienti all'avvio del trattamento con anti-VEGF

	Aflibercept		Bevacizumab (L. 648/96)/ Avastin		Bevacizumab (L. 648/96)/ biosimilare bevacizumab		Pegaptanib		Ranibizumab		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
N. pazienti*	48.484	25,9	48.718	26,0	522	0,3	720	0,4	88.997	47,5	187.441	100,0
Età, aa mediana (range)	78 (24-104)		79 (20-103)		79 (46-99)		80 (51-100)		78 (22-105)		78 (20-105)	
≤64	5.042	10,4	3.489	7,2	40	7,7	36	5,0	9.498	10,7	18.105	9,7
65-74	13.223	27,3	11.487	23,6	137	26,2	148	20,6	23.577	26,5	48.572	25,9
75-84	21.821	45,0	23.171	47,6	243	46,6	360	50,0	39.781	44,7	85.376	45,5
≥85	8.398	17,3	10.571	21,7	102	19,5	176	24,4	16.141	18,1	35.388	18,9
Genere												
Donne	27.007	55,7	28.530	58,6	301	57,7	355	49,3	50.499	56,7	106.692	56,9
Uomini	21.477	44,3	20.188	41,4	221	42,3	365	50,7	38.498	43,3	80.749	43,1
N. trattamenti (occhi)	85.348	31,5	75.639	28,0	1.999	0,7	1.073	0,4	106.551	39,4	270.610	100,0
Precedente trattamento con anti-VEGF IV*	24.638	50,0	16.959**	34,4	1.217**	2,5	304	0,6	6.117	12,4	49.235	100,0
Trattamento monolare	63.868	85,6	57.445	86,3	1.787	94,4	1.059	99,3	85.211	88,9	209.370	87,2
Trattamento biolare	10.740	14,4	9.097	13,7	106	5,6	7	0,7	10.670	11,1	30.620	12,8
Numero medio (mediano) trattamenti nei primi 12 mesi***	3,8 (4)		3,6 (3)				2,6 (2)		3,5 (3)		3,6 (3)	

*Si riportano le percentuali di riga

**Il totale di pazienti con precedente trattamento per bevacizumab nell'indicazione AMD, indipendentemente dal medicinale utilizzato, è di 17.129 pari al 35,5% degli switch osservati

***Numero di somministrazioni medio (mediano) per pazienti con almeno un anno di potenziale follow-up al 31/12/2020

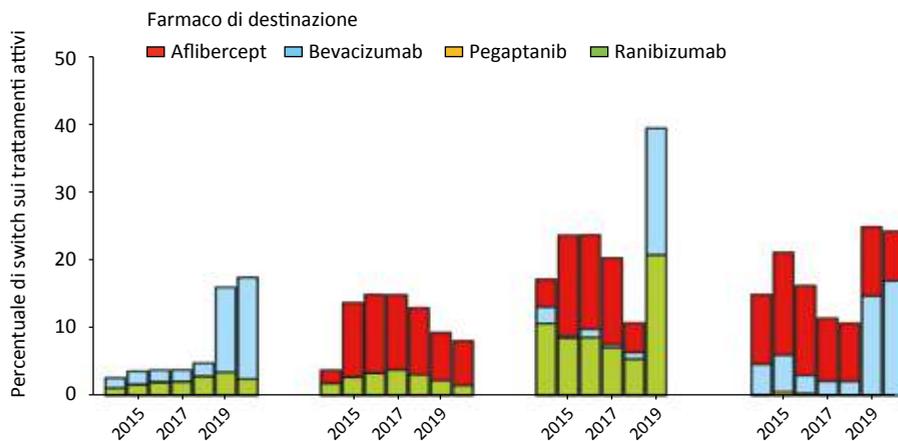
Figura 4.1.3. Trend mensile dei trattamenti avviati con i farmaci anti-VEGF IVT dal gennaio 2013 al 2020 in Italia

*I trend mostrati sono al netto delle migrazioni dai vecchi registri alla scheda multifarmaco anti-VEGF

Tabella 4.1.11. Distribuzione regionale dei centri prescrittori e dei soggetti avviati al trattamento

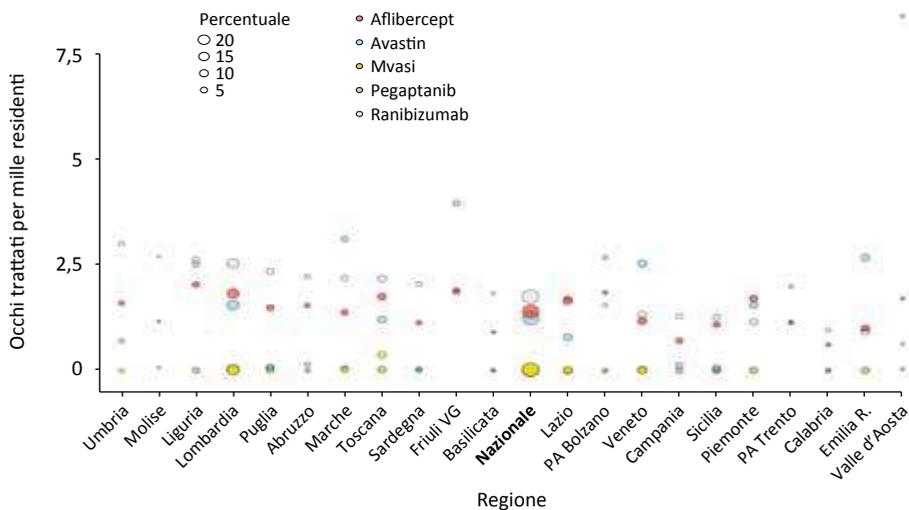
Regione	Centri prescrittori attivi N.					Occhi N.				
	Afilibercept	Bevacizumab Avastin	Bevacizumab Mvasi	Pegaptanib	Ranibizumab	Afilibercept	Bevacizumab Avastin	Bevacizumab Mvasi	Pegaptanib	Ranibizumab
Abruzzo	11	4	-	4	11	2.043	200	-	16	2.954
Basilicata	4	1	-	2	5	524	14	-	8	1.049
Calabria	10	1	-	5	14	1.208	4	-	22	1.893
Campania	31	3	-	5	30	4.177	745	-	8	7.517
Emilia R.	18	20	-	7	19	4.503	11.959	-	32	4.120
Friuli VG	6	6	-	-	6	2.332	4.848	-	-	2.266
Lazio	30	17	5	10	33	9.852	4.640	109	49	9.557
Liguria	9	8	-	4	8	3.210	3.957	-	10	4.121
Lombardia	67	64	1	23	75	18.389	15.618	155	260	25.522
Marche	14	12	1	8	15	2.141	4.807	29	94	3.384
Molise	4	1	-	-	5	365	28	-	-	838
Piemonte	25	19	-	6	25	7.544	6.858	-	28	5.073
PA Bolzano	3	3	1	1	3	972	1.407	4	2	815
PA Trento	2	2	-	-	2	624	1.076	-	-	608
Puglia	28	6	1	25	38	6.085	339	36	296	9.548
Sardegna	8	1	-	5	8	1.885	59	-	39	3.396
Sicilia	23	9	1	6	24	5.514	341	181	17	6.386
Toscana	17	13	11	11	21	6.555	4.537	1.426	104	8.165
Umbria	7	6	1	-	7	1.427	632	1	-	2.676
Valle d'Aosta	1	1	-	1	1	219	1.071	-	5	81
Veneto	27	28	1	15	29	5.779	12.499	58	83	6.582
Totale	345	225	23	138	379	85.348	75.639	1.999	1.073	106.551

Figura 4.1.4. Percentuali di pazienti che hanno cambiato il trattamento sul totale dei pazienti *ongoing* per anno e farmaco di origine. I farmaci di destinazione sono riportati utilizzando colori diversi



*Il numero dei pazienti *ongoing* è definito come differenza del numero di trattamenti cumulativi avviati fino all'anno considerato, meno il numero di trattamenti cumulativi discontinuati nello stesso anno (ad esempio, totale trattamenti inseriti fino al 2018 meno totale trattamenti discontinuati fino al 2018). Per trattamento discontinuato s'intende sia il trattamento con scheda di Fine Trattamento compilata, sia il trattamento senza scheda di Fine Trattamento compilata e con un periodo senza ulteriore dispensazione di farmaco di più di 180 gg dalla data di estrazione. L'anno di interruzione coincide con la data dell'ultimo giorno con dispensazione del farmaco

Figura 4.1.5. Distribuzione regionale degli occhi trattati (per 1000 abitanti)



Farmaci ALK inibitori (ALKi) per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule

Nell'ambito delle terapie per il trattamento di pazienti adulti con diagnosi di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), rimborsate dal SSN ed inserite all'interno della piattaforma dei Registri di monitoraggio, sono disponibili anche quattro specialità medicinali a base di crizotinib, ceritinib, alectinib e brigatinib con indicazione specifica nei pazienti la cui malattia presenta traslocazione del gene ALK (Anaplastic Lymphome Kinase – Chinasi del Linfoma Anaplastico).

Le quattro specialità medicinali sono indicate sia come prima linea (1L) che nei pazienti pretrattati (LS, linee successive), secondo quanto riassunto nella Tabella 4.1.12. In particolare, nei pazienti pretrattati, alectinib e ceritinib sono autorizzati solo dopo fallimento (progressione e/o tossicità) ad un precedente trattamento con crizotinib; brigatinib invece è autorizzato dopo fallimento ad una terapia con crizotinib e in pazienti pretrattati ma *naïve* alla terapia con ALK inibitori (ALKi). Crizotinib, invece, non è rimborsato dopo precedente terapia con ALKi.

Tabella 4.1.12. Dettaglio delle indicazioni autorizzate/rimborsate per gli ALK inibitori e data di inizio monitoraggio

Principio attivo (specialità)	Indicazione autorizzata/rimborsata	Linea di terapia/indicazione sintetica	Data inizio di monitoraggio
crizotinib (Xalkori)	Tattamento di pazienti adulti pretrattati NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato	LS	24/04/2013 (L. 648/1996) [Monitoraggio chiuso il 23/07/2015]
	Tattamento di pazienti adulti pretrattati per NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato	LS	11/04/2015
	In monoterapia per il trattamento di 1L di pazienti adulti con NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato.	1L	10/03/2017
ceritinib (Zykadia)	Tattamento di pazienti adulti con NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib	LS dopo crizotinib	06/07/2017
	Tattamento in 1L di pazienti adulti con NSCLC ALK-positivo	1L	18/12/2019
alectinib (Alecensa)	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato precedentemente trattati con crizotinib	LS dopo crizotinib	01/08/2018
	In monoterapia per il trattamento in 1L di pazienti adulti, affetti da NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo	1L	01/08/2018
brigatinib (Alunbrig)	Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib	LS dopo crizotinib	27/10/2020
	Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK	Naïve a ALKi	10/12/2020

1L: prima linea

LS: linee successive

Al 31 dicembre 2020 sono stati avviati un totale di 3.291 trattamenti con ALK inibitori, il 44,2% dei quali con crizotinib (1.454 pazienti), il 53,2% con alectinib (1.751 pazienti), l'1,6% con ceritinib (54 pazienti) e circa l'1% con brigatinib (32 pazienti) (Tabella 4.1.13).

Nella Figura 4.1.6 sono riportati i trend dei trattamenti avviati per mese dall'inizio del monitoraggio di ciascuno dei quattro ALK inibitori. Tale grafico mostra un aumento importante dei nuovi trattamenti con alectinib in corrispondenza del rilascio in piattaforma del Registro di monitoraggio ed un calo progressivo dei nuovi trattamenti con crizotinib.

È evidente una sostanziale omogeneità per quanto riguarda il genere (il 51,6% di donne ed il 48,4% di uomini) ed un'uniformità delle caratteristiche al basale delle popolazioni presenti a Registro, in particolare per quanto riguarda i trattamenti di crizotinib ed alectinib.

La maggior parte dei pazienti trattati presenta un istotipo adenocarcinomatoso (96,3%) con una netta predominanza dello stadio di malattia metastatico (93,1%). Al baseline, il 63,4% dei pazienti presenta delle metastasi al polmone ed il 46,7% presenta una localizzazione di malattia metastatica a livello linfonodale. Il 55,4% ha punteggio 0 al Performance status, misurato tramite scala ECOG.

Per quanto riguarda le linee di terapia, si evidenzia che circa il 56% dei pazienti è stato trattato in prima linea, con un uso preferenziale di alectinib (70,0% del totale dei trattamenti avviati in prima linea).

Considerando i numeri esigui dei trattamenti avviati con ceritinib e brigatinib, in relazione al totale, è ancora prematuro effettuare un'analisi descrittiva adeguata delle corrispondenti popolazioni e, soprattutto, un confronto con le caratteristiche dei pazienti trattati con crizotinib ed alectinib.

La popolazione dei pazienti trattati con crizotinib tramite L. 648/1996 (linee successive post-chemioterapia – 624 trattamenti) è oggetto di un'analisi descrittiva separata (Tabella 4.1.14) in quanto le informazioni richieste al *baseline* sono minime anche se pressoché sovrapponibili, in termini percentuali, a quelle analizzate nel paragrafo precedente.

Per quanto riguarda la Tabella 4.1.15, relativa alle distribuzioni regionali dei trattamenti avviati, si evidenzia che il 36,3% dei trattamenti totali è stato avviato nelle due Regioni con il più alto numero di residenti.

Figura 4.1.6. Trend dei trattamenti avviati per mese dall'inizio monitoraggio

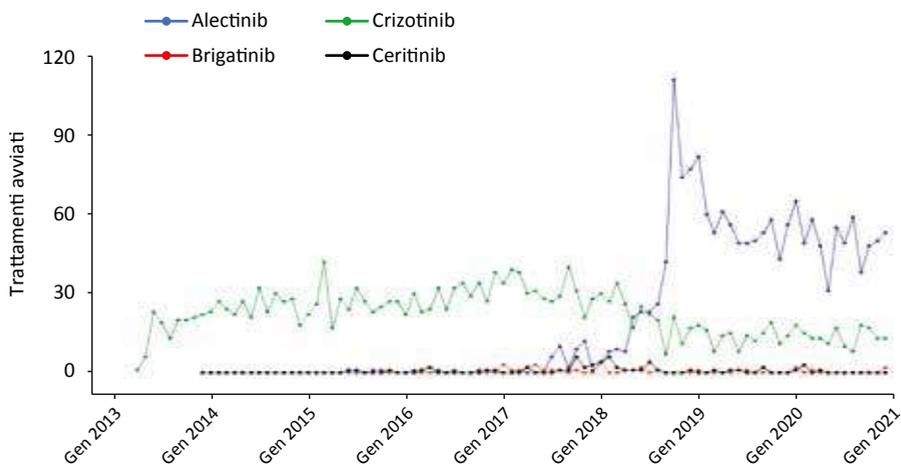


Tabella 4.1.13. Caratteristiche al *baseline* delle popolazioni dei Registri di monitoraggio di crizotinib, alectinib, ceritinib e brigatinib, nelle indicazioni rimborsate a carico SSN

	Crizotinib N (%)	Alectinib N (%)	Ceritinib N (%)	Brigatinib N (%)	TOTALE
Indicazioni monitorate a registro NSCLC ALK+	1) 1L 2) LS dopo chemio	1) 1L 2) LS dopo crizotinib	1) 1L 2) LS dopo crizotinib	1) naive ALKl 2) LS dopo critotinib	
Totale pazienti	1.454 (44,18)	1.751 (53,21)	54 (1,64)	32 (0,97)	3.291 (100)
Donne	764 (52,54)	895 (51,11)	22 (40,74)	16 (50,00)	1.697 (51,56)
Uomini	690 (47,46)	856 (48,89)	32 (59,26)	16 (50,00)	1.594 (48,44)
Età 18-39	70 (4,81)	96 (5,48)	3 (5,56)	5 (15,63)	174 (5,29)
Età 40-54	328 (22,56)	443 (25,30)	13 (24,07)	8 (25,00)	792 (24,07)
Età 55-64	368 (25,31)	467 (26,67)	14 (25,93)	7 (21,88)	856 (26,01)
Età 65-74	442 (30,40)	462 (26,38)	19 (35,19)	7 (21,88)	930 (28,26)
Età 75-84	230 (15,82)	265 (15,13)	5 (9,26)	5 (15,63)	505 (15,34)
Età ≥85	16 (1,10)	18 (1,03)	0 (0,00)	0 (0,00)	34 (1,03)
Tipo istologico					
Adenocarcinoma	1.398 (96,15)	1.687 (96,34)	52 (96,30)	32 (100,00)	3.169 (96,29)
Carcinoma squamocellulare	15 (1,03)	26 (1,48)	0 (0,00)	0 (0,00)	41 (1,25)
Carcinoma adenosquamoso	7 (0,48)	4 (0,23)	1 (1,85)	0 (0,00)	12 (0,36)
Carcinoma a grandi cellule	10 (0,69)	6 (0,34)	0 (0,00)	0 (0,00)	16 (0,49)
Carcinoma NOS (Not Otherwise Specified)	24 (1,65)	28 (1,60)	1 (1,85)	0 (0,00)	53 (1,61)
Stadio della malattia					
Localmente avanzato	120 (8,25)	106 (6,05)	1 (1,85)	1 (3,13)	228 (6,93)
Metastatico	1.334 (91,75)	1.645 (93,95)	53 (98,15)	31 (96,88)	3.063 (93,07)
Sedi delle metastasi					
Polmone	911 (62,65)	1.122 (64,08)	35 (64,81)	18 (56,25)	2.086 (63,38)
Encefalo	277 (19,05)	586 (33,47)	19 (35,19)	19 (59,38)	901 (27,38)
Fegato	201 (13,82)	239 (13,65)	11 (20,37)	3 (9,38)	454 (13,80)
Surrene	123 (8,46)	143 (8,17)	5 (9,26)	0 (0,00)	271 (8,23)
Ossa	401 (27,58)	516 (29,47)	11 (20,37)	5 (15,63)	933 (28,35)
Linfonodi	670 (46,08)	837 (47,80)	20 (37,04)	11 (34,38)	1538 (46,73)
Altro	232 (15,96)	284 (16,22)	8 (14,81)	5 (15,63)	529 (16,07)
Linea di terapia					
1° linea	545 (37,48)	1.290 (73,67)	2 (3,70)	5 (15,63)	1.842 (55,97)
2° linea	819 (56,33)	312 (17,82)	16 (29,63)	11 (34,38)	1.158 (35,19)
3° linea	59 (4,06)	121 (6,91)	31 (57,41)	12 (37,50)	223 (6,78)
Linee successive	31 (2,13)	28 (1,60)	5 (9,26)	4 (12,50)	68 (2,07)
Precedente chemioterapia*					
Sì	0 (0,00)	211 (12,05)	29 (53,70)	15 (46,88)	255 (7,75)
No	0 (0,00)	249 (14,22)	13 (24,07)	12 (37,50)	274 (8,33)
N.D.	909 (62,52)	1 (0,06)	10 (18,52)	0 (0,00)	920 (27,96)
Performance status ECOG					
0	740 (50,89)	1.028 (58,71)	31 (57,41)	23 (71,88)	1.822 (55,36)
1	637 (43,81)	663 (37,86)	19 (35,19)	8 (25,00)	1.327 (40,32)
2	74 (5,09)	60 (3,43)	4 (7,41)	1 (3,13)	139 (4,22)
3	3 (0,21)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (0,09)
4	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

*Percentuale calcolata sul totale dei trattamenti avviati

Tabella 4.1.14. Caratteristiche al *baseline* della popolazione del Registro di monitoraggio di crizotinib nell'indicazione rimborsata tramite L. 648/1996

	Crizotinib N (%)
Indicazioni monitorate a Registro NSCLC ALK+	LS dopo chemioterapia
Totale pazienti	624 (100)
Donne	323 (51,76)
Uomini	301 (48,24)
Età 18-39	39 (6,25)
Età 40-54	187 (29,97)
Età 55-64	165 (26,44)
Età 65-74	167 (26,76)
Età 75-84	64 (10,26)
Età ≥85	2 (0,32)
Tipo istologico	
Adenocarcinoma	598 (95,83)
Carcinoma squamocellulare	8 (1,28)
Carcinoma adenosquamoso	6 (0,96)
Carcinoma a grandi cellule	3 (0,48)
Carcinoma NOS	9 (1,44)

NOS: Not Otherwise Specified

Tabella 4.1.15. Distribuzione regionale dei trattamenti totali avviati per tutte le indicazioni monitorate tramite Registro AIFA (L. 648/1996 compresa)

Regione	Centri N.				Pazienti avviati al trattamento N.				Totale N. (%)
	Crizotinib	Alectinib	Ceritinib	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Ceritinib	Brigatinib	
Abruzzo	9	6	1	0	36	25	1	0	62 (1,58)
Basilicata	3	2	0	0	18	10	0	0	28 (0,72)
Calabria	10	7	1	0	18	20	1	0	39 (1,00)
Campania	20	14	2	1	155	120	12	3	290 (7,41)
Emilia R.	26	20	4	4	215	139	5	11	370 (9,45)
Friuli VG	5	3	1	1	43	49	4	5	101 (2,58)
Lazio	23	20	4	0	339	336	4	0	679 (17,34)
Liguria	7	9	1	0	46	48	1	0	95 (2,43)
Lombardia	52	46	5	2	418	309	15	2	744 (19,00)
Marche	13	10	1	0	55	39	1	0	95 (2,43)
Molise	3	3	1	0	11	5	1	0	17 (0,43)
Piemonte	21	20	1	2	130	110	1	3	244 (6,23)
PA Bolzano	4	3	0	0	14	13	0	0	27 (0,69)
PA Trento	1	1	0	0	5	9	0	0	14 (0,36)
Puglia	20	19	0	0	120	102	0	0	222 (5,67)
Sardegna	10	9	0	0	44	51	0	0	95 (2,43)
Sicilia	22	21	2	1	102	88	2	2	194 (4,96)
Toscana	16	20	2	1	109	100	3	1	213 (5,44)
Umbria	7	5	0	1	46	37	0	5	88 (2,25)
Valle d'Aosta	1	1	0	0	5	6	0	0	11 (0,28)
Veneto	23	21	2	0	149	135	3	0	287 (7,33)
Totale	296	260	28	13	2.078	1.751	54	32	3.915 (100)

Terapia cellulare a base di Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T)

I CAR-T, prodotti medicinali di terapia avanzata (ATMP) basati sull'utilizzo di linfociti T autologhi geneticamente modificati per esprimere un recettore CAR (Chimeric Antigen Receptor, recettore antigenico chimerico) sono recentemente entrati nella pratica clinica. In particolare, tisagenlecleucel (Kymriah) e axicabtagene ciloleucel (Yescarta) sono due prodotti CAR-T disegnati per riconoscere l'antigene CD19, una molecola di superficie fisiologicamente espressa dai linfociti B e presente nella maggior parte delle neoplasie della linea B linfocitaria.

Negli studi clinici registrativi, l'immunoterapia con CAR-T anti-CD19 ha permesso di ottenere remissioni complete durature in pazienti con neoplasie linfoproliferative per cui la chemioterapia convenzionale non era più un'opzione terapeutica efficace. In particolare, Yescarta è stato ammesso alla rimborsabilità dal novembre 2019 per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica. Kymriah è stato, invece, ammesso alla rimborsabilità dall'agosto 2019 per il trattamento di pazienti pediatriche e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (ALL) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva, e per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. Il DLBCL e il PMBCL sono due forme di linfoma aggressivo, mentre la ALL è la più comune forma di leucemia acuta in età pediatrica. Per quanto queste condizioni rispondano bene ai protocolli di immunochimioterapia di prima linea, la prognosi dei pazienti in setting avanzati di recidiva/refrattarietà è spesso infausta.

In questo paragrafo si riassumono brevemente i primi dati provenienti dai Registri di monitoraggio AIFA e riguardanti l'utilizzo di CAR-T commercializzati in Italia.

In considerazione dell'elevata expertise necessaria per ottimizzare l'efficacia e la sicurezza di questi trattamenti, le terapie con CAR-T sono effettuabili unicamente in centri di riferimento identificati dalle Regioni sulla base di un'elevata specializzazione nella gestione delle terapie cellulari, e successivamente "qualificati" dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), in ottemperanza con le specifiche misure per la gestione del rischio approvate dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) per questi prodotti. Il processo di attivazione e qualificazione dei centri per l'erogazione di terapie CAR-T è ancora in corso: al 31/12/2020 (data analisi Registri), risultavano qualificati per la somministrazione di Yescarta e Kymriah 20 centri su tutto il territorio nazionale (Tabella 4.1.18) ma è ancora presente una disomogeneità nella distribuzione territoriale, con il 70% dei centri qualificati riscontrabili e in sole 4 Regioni (Lazio, Lombardia, Piemonte e Toscana).

In totale, 164 pazienti con linfomi aggressivi B a grandi cellule sono stati inseriti nei Registri AIFA e considerati eleggibili a trattamento con CAR-T (Kymriah n=97, Yescarta n=67, Tabella 4.1.16). L'età mediana di questi pazienti è 55 anni (range 20-71) con una prevalenza di soggetti di sesso maschile (M/F ratio 1,5:1), in linea con quanto atteso sulla base dei dati epidemiologici. La popolazione di pazienti inseriti nei Registri di monitoraggio AIFA è rappresentativa dell'avanzato setting di malattia per cui questi prodotti sono indicati: il tempo mediano dalla diagnosi di linfoma era 1,4 anni, il 42% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza ad almeno 3 linee di terapia sistemica e il 98% non era più candidabile a procedure di trapianto di cellule staminali emopoietiche, nella maggior parte dei casi per falli-

mento di un precedente trapianto (ricidiva post-trapianto 32%) o per mancata risposta alla terapia di salvataggio (78,6%).² I dati inseriti nei Registri di monitoraggio confermano inoltre l'alto rischio clinico dei pazienti candidati a terapia con CAR-T: il 43,3% dei pazienti aveva un IPI score ≥ 3 , il 77,5% uno stadio III/IV sec. Ann-Arbor e il 55% una malattia refrattaria ai precedenti trattamenti.

Al momento dell'analisi, 137 su 164 pazienti eleggibili al trattamento (83,5%) erano stati sottoposti ad infusione delle cellule CAR-T, con un tempo mediano dall'eleggibilità all'infusione di 63 giorni. La discrepanza tra il numero dei pazienti eleggibili e quello dei pazienti realmente infusi (Tabella 4.1.19) e il lungo tempo intercorrente tra la valutazione dell'eleggibilità e l'infusione delle cellule T geneticamente modificate possono essere ascritti a vari fattori sia logistici (ad esempio il tempo necessario per l'afèresi delle cellule del paziente, la spedizione al centro di manifattura, la manifattura del prodotto CAR-T, la spedizione al centro in cui avviene il trattamento del paziente) che clinici (ad esempio progressione di malattia e/o peggioramento delle condizioni generali del paziente, comparsa di complicanze che devono essere trattate prima dell'infusione delle cellule CAR-T, decesso del paziente).

Per quanto riguarda l'indicazione ALL, 25 pazienti sono stati inseriti nei Registri AIFA e considerati eleggibili ad un trattamento con tisagenlecleucel (Tabella 4.1.17). L'età mediana dei pazienti è 14 anni (range 3-26) con una prevalenza di soggetti di sesso maschile (M/F ratio 2,4:1). La maggior parte dei pazienti aveva una ALL in recidiva post-procedura di trapianto di cellule staminali emopoietiche (48%) o in seconda o ulteriore recidiva (48%), il tempo mediano dalla diagnosi di ALL era 2,7 anni e nella maggior parte dei casi non si riscontravano caratteristiche citogenetiche di alto rischio (72%). Il 64% dei pazienti inseriti nel Registro AIFA aveva un PS non ottimale (Karnofsky-Lansky score $\leq 80\%$), e la maggior parte (72%) era già stato sottoposta ad un'immunoterapia anti-CD19 (blinatumomab in monoterapia nel 94% dei casi).

Al momento dell'analisi, la maggior parte dei pazienti eleggibili al trattamento (22 su 25, 88%) era stata sottoposta ad infusione delle cellule CAR-T, con un tempo mediano dall'eleggibilità all'infusione di 69,5 giorni. Anche in questo caso le ragioni della discrepanza tra pazienti eleggibili e pazienti infusi devono essere ascritte a problematiche logistiche e/o cliniche.

2. I pazienti con malattia chemiosensibile, ovvero che rispondono alla chemioterapia di salvataggio, hanno una maggiore probabilità di ottenere un controllo a lungo termine di malattia post-trapianto. Il fallimento della terapia di salvataggio può precludere la possibilità di essere sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche

Tabella 4.1.16. Caratteristiche al basale per i pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B

Caratteristiche al basale	Axicabtagene ciloleucei N (%)	Tisagenlecleucel N (%)	Totale N (%)
Pazienti eleggibili	67 (100,0)	97 (100,0)	164 (100,0)
Genere*			
F	24 (36,4)	38 (42,2)	62 (39,7)
M	42 (63,6)	52 (57,8)	94 (60,3)
Età all'inserimento nel registro (anni mediana - range)	49,4 (19,8-70,2)	57,5 (29,7-70,6)	54,8 (19,8-70,6)
Tempo trascorso dalla prima diagnosi (anni mediana - IQR)	1,2 (0,8-2,2)	1,6 (1,0-3,8)	1,4 (0,9-3,1)
Punteggio IPI			
0	4 (6,0)	8 (8,2)	12 (7,3)
1	15 (22,4)	15 (15,5)	30 (18,3)
2	21 (31,3)	30 (30,9)	51 (31,1)
3	17 (25,4)	30 (30,9)	47 (28,7)
4	10 (14,9)	11 (11,3)	21 (12,8)
5	0 (0,0)	3 (3,1)	3 (1,8)
Giorni dall'inserimento all'infusione (giorni mediana - range)	61,5 (40,0-120,0)	64 (33-131)	63 (33-131)
Numero di linee di terapia sistemica già somministrate (che comprendano rituximab e antracicline)			
2	38 (56,7)	57 (58,8)	95 (57,9)
3	19 (28,4)	29 (29,9)	48 (29,3)
≥4	10 (14,9)	11 (11,3)	21 (12,8)
Paziente candidabile ad ASCT			
No	66 (98,5)	95 (97,9)	161 (98,2)
Sì	1 (1,5)	2 (2,1)	3 (1,8)
Performance status (ECOG)			
0	53 (79,1)	67 (69,1)	120 (73,2)
1	14 (20,9)	30 (30,9)	44 (26,8)
Precedente terapia anti-CD19			
No	66 (98,5)	97 (100,0)	163 (99,4)
Sì	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,6)
Recidiva dopo ASCT			
No	44 (65,7)	67 (69,1)	111 (67,7)
Sì	23 (34,3)	30 (30,9)	53 (32,3)
Paziente non candidabile ad ASCT			
Altro (compreso trapianto già effettuato)	13 (19,4)	21 (21,6)	34 (20,7)
Età/Comorbidità	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,6)
Età/Comorbidità+mancata risposta alla terapia di salvataggio	1 (1,5)	4 (4,1)	5 (3,0)
Mancata risposta alla terapia di salvataggio	53 (79,1)	71 (73,2)	124 (75,6)
Stadio (Lugano mod. Ann Arbor criteria)			
I	0 (0)	1 (1,0)	1 (0,6)
I E	0 (0)	1 (1,0)	1 (0,6)
II	5 (7,5)	11 (11,3)	16 (9,8)
II bulky	8 (11,9)	4 (4,1)	12 (7,3)
II E	6 (9,0)	1 (1,0)	7 (4,3)
III	9 (13,4)	20 (20,6)	29 (17,7)
IV	39 (58,2)	59 (60,8)	98 (59,8)

Segue

Tabella 4.1.16. Segue

Caratteristiche al basale	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Totale
Stato di malattia			
DLBCL in recidiva	14 (20,9)	44 (45,4)	58 (35,4)
DLBCL refrattario	37 (55,2)	53 (54,6)	90 (54,9)
DLBCL primitivo del mediastino	16 (23,9)		16 (9,8)
Infusione avvenuta			
No	7 (10,4)	20 (20,6)	27 (16,5)
Sì	60 (89,6)	77 (79,4)	137 (83,5)
Trattamenti con scheda FT valorizzata	12 (17,9)	23 (23,7)	35 (21,3)

*Per 1 paziente di axicabtagene ciloleucel e 7 di tisagenlecleucel non sono disponibili informazioni sul genere

Tabella 4.1.17. Caratteristiche al basale per i pazienti pediatrici e giovani adulti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (ALL) a cellule B

Caratteristiche al basale	N (%)
Genere*	
F	7 (42,2)
M	17 (57,8)
Età all'inserimento nel registro (anni mediana - range)	14,0 (2,9-26,0)
Tempo trascorso dalla prima diagnosi (anni mediana - IQR)	2,7 (1,6-5,3)
Giorni dall'inserimento all'infusione (mediana - IQR)	69,5 (54-90)
Diagnosi	
LLA a cellule B in recidiva post-trapianto	12 (48,0)
LLA a cellule B in seconda o ulteriore recidiva	12 (48,0)
LLA a cellule B refrattaria	1 (4,0)
Presenza di caratteristiche genetiche ad alto rischio	
Altro	1 (4,0)
Altro+riarrangiamento coinvolgente MLL/KMT2A	1 (4,0)
Cariotipo complesso	3 (12,0)
Cromosoma Ph+	1 (4,0)
Nessuna	18 (72,0)
Riarrangiamento coinvolgente MLL/KMT2A	1 (4,0)
Con fallimento di almeno 2 linee di terapia con TKI (cromosoma Ph+)	1 (4,0)
Numero di linee di terapia sistemica	
2	3 (12,0)
3	3 (12,0)
≥4	6 (24,0)
Giorni dall'alloSCT (mediana - IQR)	392 (227-1089)
Performance status Karnofsky-Lansky	
70	10 (40,0)
80	6 (24,0)
90	4 (16,0)
100	5 (20,0)
Precedente terapia anti-CD19	
No	7 (28,0)
Sì	18 (72,0)
Percentuali blasti (mediana - IQR)	10,0 (7,0-30,0)
Terapia anti-CD19	
Blinatumomab	17 (94,4)
Blinatumomab e CD19-CAR-T01 protocol	1 (5,6)
Infusione avvenuta	
No	3 (12,0)
Sì	22 (88,0)
Trattamenti con scheda FT valorizzata	1 (4,0)

*Per un paziente non sono disponibili informazioni sul genere

Tabella 4.1.18. Centri con almeno un paziente risultato eleggibile nei registri CAR-T

Regione	Tisagenlecleucel		Axicabtagene ciloleucel	Totale	
	LLA	DLBCL	DLBCL	N.	%
	Abruzzo	0	0	0	0
Basilicata	0	0	0	0	0,0
Calabria	0	1	0	1	5,0
Campania	0	0	0	0	0,0
Emilia R.	0	1	1	1	5,0
Friuli VG	0	0	0	0	0,0
Lazio	2	2	1	3	15,0
Liguria	0	1	0	1	5,0
Lombardia	4	4	5	6	30,0
Marche	0	0	0	0	0,0
Molise	0	0	0	0	0,0
Piemonte	1	1	0	2	10,0
PA Bolzano	0	0	0	0	0,0
PA Trento	0	0	0	0	0,0
Puglia	0	0	0	0	0,0
Sardegna	0	0	0	0	0,0
Sicilia	0	0	1	1	5,0
Toscana	1	1	1	3	15,0
Umbria	0	1	0	1	5,0
Valle d'Aosta	0	0	0	0	0,0
Veneto	0	1	1	1	5,0
Totale	8	13	10	20	1,0

Tabella 4.1.19. Distribuzione regionale dei pazienti nei registri CAR-T divisi per pazienti eleggibili ed infusi

Regione	Tisagenlecleucel					Axicabtagene ciloleucel		
	DLBCL		LLA		Totale infusi	DLBCL		Totale infusi
	Eleggibili	Infusi	Eleggibili	Infusi		Eleggibili	Infusi	
Abruzzo	-	-	-	-	-	-	-	-
Basilicata	-	-	-	-	-	-	-	-
Calabria	9	6	-	-	6	-	-	-
Campania	-	-	-	-	-	-	-	-
Emilia R.	10	10	-	-	10	12	11	11
Friuli VG	-	-	-	-	-	-	-	-
Lazio	13	10	13	11	21	3	3	3
Liguria	4	2	-	-	2	-	-	-
Lombardia	46	37	9	9	46	41	37	37
Marche	-	-	-	-	-	-	-	-
Molise	-	-	-	-	-	-	-	-
Piemonte	2	-	2	1	1	-	-	-
PA Bolzano	-	-	-	-	-	-	-	-
PA Trento	-	-	-	-	-	-	-	-
Puglia	-	-	-	-	-	-	-	-
Sardegna	-	-	-	-	-	-	-	-
Sicilia	-	-	-	-	-	1	1	1
Toscana	1	1	1	1	2	8	6	6
Umbria	8	7	-	-	7	-	-	-
Valle d'Aosta	-	-	-	-	-	-	-	-
Veneto	4	4	-	-	4	2	2	2
Totale	97	77	25	22	99	67	60	60

4.2 Impatto finanziario degli accordi di rimborsabilità condizionata

L'Italia è uno dei primi Paesi europei ad aver adottato i cosiddetti *Managed Entry Agreements* (MEA), ossia strumenti che consentono l'accesso a nuove terapie che, seppur promettenti, sono caratterizzate da alti costi e da incertezze legate ai benefici clinici ed all'impatto economico. AIFA negozia con le aziende farmaceutiche diversi accordi di rimborsabilità condizionata (*Managed Entry Agreements*, MEA) che possono essere gestiti sia a livello di paziente tramite i Registri di monitoraggio (*patient level*) che a livello dell'intera popolazione (*population level*) tramite i flussi informativi di monitoraggio della spesa e dei consumi a carico del SSN (i.e. Flusso OsMed e Flusso della Tracciabilità del Farmaco).

Accordi di rimborsabilità condizionata gestiti tramite i Registri (*patient level*)

I MEA gestiti tramite i Registri AIFA sono classificabili, in base ad una tassonomia internazionale,³ in due principali categorie:

1. accordi di condivisione del rischio basati sull'outcome (*Performance-based Risk Sharing schemes*);
2. accordi di carattere prettamente finanziario (*Financial based schemes*).

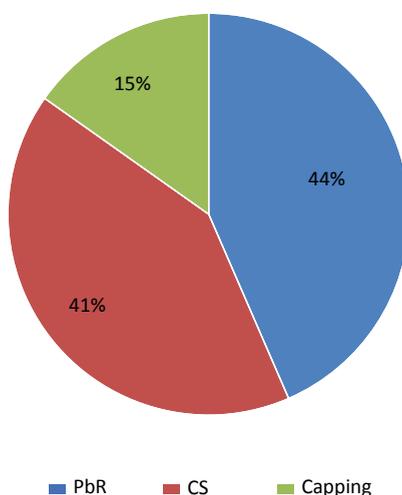
Nella prima categoria, anche denominata degli *outcome-based schemes*, rientrano una serie di accordi come: il *Payment by Result* (PbR – in cui il rischio del fallimento è interamente a carico dell'azienda farmaceutica titolare del medicinale), il *Risk Sharing* (RS – il cui il rischio del fallimento è condiviso tra SSN e azienda farmaceutica), il *Success Fee* (SF – in cui solo il successo terapeutico è a carico del SSN) e il recente modello di *Payment at Result* (PaR – che è sostanzialmente un SF con valutazioni e pagamenti del solo successo terapeutico a carico del SSN, dilazionati in più tempi successivamente al trattamento). Invece, nella seconda categoria, tra i MEA di carattere finanziario gestibili tramite Registro di monitoraggio, sono compresi esclusivamente gli accordi di *Cost Sharing* (CS) e di *Capping*.

- Il CS, prevede l'applicazione di uno sconto sul costo dei primi cicli di terapia o dell'intera durata del trattamento per tutti i pazienti eleggibili. Tale strumento, generalmente, si adotta nell'ambito di un'incertezza finanziaria legata all'impatto del farmaco piuttosto che a un'incertezza sui risultati in termini di efficacia. 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 titolo esemplificativo, si rappresenta che nel negoziato con le aziende farmaceutiche può essere fissato il costo massimo di un trattamento per il SSN, prevedendo un costo flat degli schemi terapeutici disponibili.
- Il modello di RS, 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 il 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

3. Garrison LP Jr et al. *Value Health* 2013; 16(5):703-19

definizione della mancata risposta sulla base delle evidenze disponibili dai trial clinici registrati. Il SF è utile nel caso di trattamenti ad elevato costo, che implicano l'esposizione finanziaria da parte dell'azienda sanitaria, solo dopo aver conseguito il successo sul piano terapeutico. Concettualmente identico al PbR, invece che ottenere la restituzione del costo del fallimento da parte dell'azienda farmaceutica, con il SF il SSN remunera solo il successo terapeutico una volta ottenuto. Infine, il modello PaR recentemente introdotto per i medicinali di terapia avanzata, CAR-T, che di fatto è un modello di SF prevede che il costo del medicinale venga ripartito in una o più tranches di pagamento da effettuare in tempi prefissati solo in caso di raggiungimento di specifici outcome concordati (o del mantenimento di un beneficio).

Figura 4.2.1. Distribuzione percentuale delle tipologie di accordo di condivisione del rischio (alla data del 31/12/2020) esclusi i PaR



Nella Figura 4.2.1 è riportata la percentuale di ciascun accordo, alla data del 31/12/2020. L'accordo maggiormente applicato è il *Payment by Result*, che nel 2020 costituisce la totalità degli accordi basati sull'*outcome* (44% del totale degli accordi vigenti, corrispondente a 20 diversi accordi) ad esclusione degli accordi di PaR che vengono sì gestiti dalla piattaforma Registri, ma che non prevedono rimborsi gestiti tramite la piattaforma Registri. Ormai non risultano più attivi accordi gestiti tramite registro, né di *Risk Sharing* né di *Success Fee*.

Seguono per frequenza di applicazione gli accordi finanziari di tipo *Cost Sharing* (19 accordi pari al 41%) e 7 accordi di *Capping* pari al 15%.

Nella Tabella 4.2.1 sono riportati i rimborsi relativi ai MEA rilevati dalla piattaforma Registri per il triennio 2018-2020, suddivisi per Regione.

Il 73,3% del rimborso ottenuto nel 2020 (114.835.024) è relativo ad accordi finanziari (Figura 4.2.2), con il 51,4% del rimborso per accordi *Cost Sharing* e il 21,9% per accordi *Capping*. Gli

accordi di condivisione del rischio, *Payment by Result* e *Risk Sharing* coprono il 26,7% dei rimborsi, con il *Risk Sharing* che rappresenta una percentuale molto ridotta: 0,03%.

Le percentuali di rimborso per livello ATC (Figura 4.2.3) sono invece distribuite principalmente su due categorie: 83,5% del rimborso per farmaci antineoplastici e immunomodulatori (L) e il 15,6% per gli antimicrobici generali per uso sistemico (J). Seguono poi i farmaci degli organi di senso (S) con lo 0,6% del rimborso, i farmaci del sistema nervoso (N) con lo 0,3% e i farmaci dell'apparato muscolare e scheletrico (M) che rappresentano lo 0,001% del rimborso 2020.

Tabella 4.2.1. Rimborsi ottenuti (€) per MEA online anni 2018-2020*

Regione	Rimborsi 2018	Rimborsi 2019	Rimborsi 2020
Abruzzo	2.439.266	3.551.689	1.876.868
Basilicata	968.286	1.230.691	2.428.342
Calabria	5.710.372	2.733.155	2.658.502
Campania	15.674.460	15.570.670	12.625.291
Emilia R.	14211105,56	11.425.176	8.328.812
Friuli VG	1.824.346	2.341.654	3.544.962
Lazio	15.664.569	8.383.726	13.956.431
Liguria	5.258.173	3.261.973	3.014.634
Lombardia	19.486.107	20.938.350	16.375.366
Marche	4.118.372	3.766.917	3.270.264
Molise	1.206.557	251.825	407.513
Piemonte	11.077.759	6.346.751	6.885.198
PA Bolzano	1.096.455	1.902.342	790.126
PA Trento	937.169	680.717	978.416
Puglia	13.163.388	7.346.545	8.941.056
Sardegna	11.952.033	2.156.710	3.227.223
Sicilia	24.488.257	9.676.137	6.004.371
Toscana	9.917.783	8.643.847	8.877.098
Umbria	3.001.917	1.169.618	1.318.537
Valle d'Aosta	90899,29	214.841	89.952
Veneto	10.459.210	7.774.687	9.236.063
Totale	172.746.483	119.368.022	114.835.024

*I rimborsi riportati per 2018, 2019 e 2020 sono ottenuti utilizzando dati aggiornati rispettivamente al maggio 2019, 2020 e 2021

Tabella 4.2.2. Rimborsi ottenuti per tipo di MEA (anno 2020)

Regione	Capping	Cost Sharing	Payment by Result	Risk Sharing	Totale
Abruzzo	266.795	953.872	656.200		1.876.868
Basilicata	1.094.341	901.672	432.329		2.428.342
Calabria	1.175.942	1.148.854	330.884	2.822	2.658.502
Campania	3.646.094	5.725.941	3.253.256		12.625.291
Emilia R.	1.323.948	4.636.446	2.368.417		8.328.812
Friuli VG	950.921	1.309.011	1.285.030		3.544.962
Lazio	6.377.999	4.374.978	3.202.652	802	13.956.431
Liguria	227.324	1.797.988	987.386	1.936	3.014.634
Lombardia	2.151.770	9.693.512	4.528.394	1.689	16.375.366
Marche	392.161	1.866.328	1.011.775		3.270.264
Molise	119.883	238.994	48.636		407.513
Piemonte	694.565	3.667.472	2.518.497	4.665	6.885.198
PA Bolzano	109.459	476.069	204.599		790.126
PA Trento	55.200	639.797	283.419		978.416
Puglia	1.847.679	4.687.036	2.381.473	24.868	8.941.056
Sardegna	1.027.169	1.409.928	789.324	802	3.227.223
Sicilia	1.306.541	3.240.510	1.457.321		6.004.371
Toscana	1.324.581	5.312.097	2.240.420		8.877.098
Umbria	241.944	919.069	157.523		1.318.537
Valle d'Aosta	10.044	74.602	5.305		89.952
Veneto	791.794	5.958.199	2.486.070		9.236.063
Totale	25.136.154	59.032.377	30.628.910	37.583	114.835.024

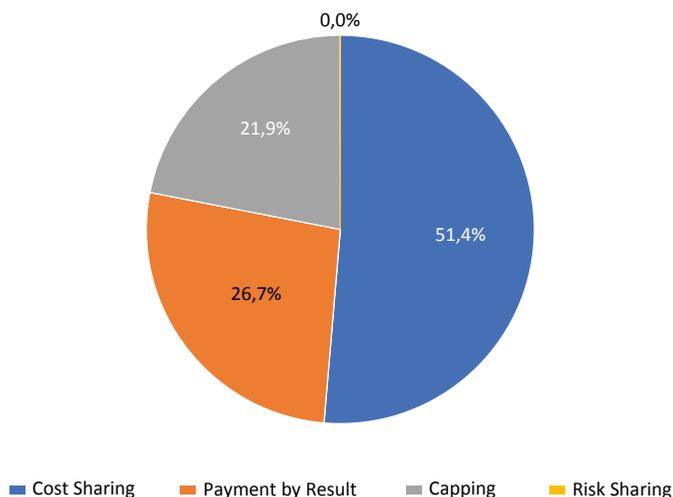
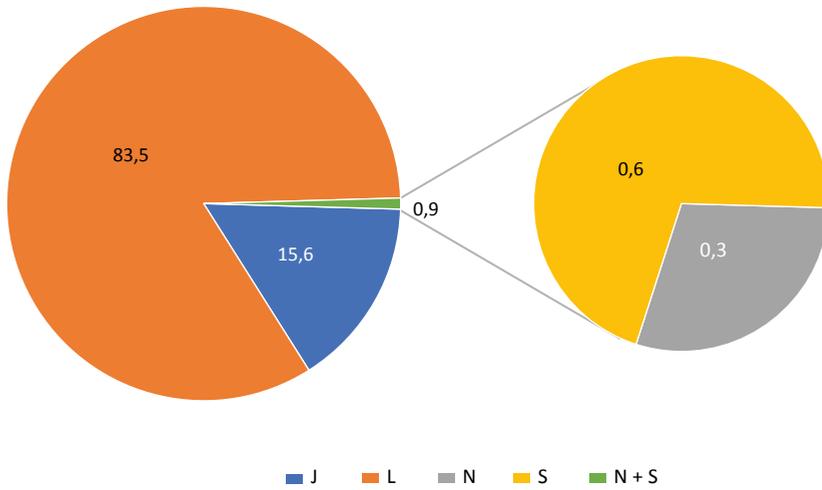
Figura 4.2.2. Rimborsi 2020, percentuali per tipologia di accordo

Figura 4.2.3. Rimborsi 2020, percentuali per I livello ATC

Accordi di rimborsabilità condizionata gestiti tramite i flussi informativi di monitoraggio della spesa e dei consumi (*population level*)

Gli accordi gestiti con modalità diversa dai Registri sono di carattere finanziario e sono classificabili prevalentemente in “tetti di spesa per prodotto” e “accordi prezzo/volume”.

I tetti di spesa vengono utilizzati al fine di promuovere l'uso appropriato dei farmaci. Nel caso della fissazione di un tetto di spesa, il Comitato Prezzi e Rimborso 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, calcolata sulla base della stima dei pazienti previsti in Italia, in base ai dati epidemiologici, per l'indicazione terapeutica rimborsata. 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 *payback* di ripiano a beneficio delle Regioni.

Gli accordi prezzo/volume prevedono, invece, scontistiche progressive sul prezzo di un farmaco in base ai volumi raggiunti nel corso del periodo del contratto. Tali scontistiche possono essere ottenute tramite una riduzione del prezzo del farmaco o, qualora previsto nell'accordo, tramite un *payback* a favore delle Regioni.

Inoltre, AIFA, in taluni casi, può negoziare con le aziende farmaceutiche degli sconti di carattere confidenziale, che tuttavia non si traducono in un *payback* a favore delle Regioni, ma in una riduzione del prezzo direttamente in fattura a favore delle strutture sanitarie del SSN. Si precisa che la suddetta confidenzialità è limitata all'entità della scontistica e non alla presenza o meno di tale accordo negoziale.

Nella Tabella 4.2.3 si riportano i provvedimenti che nel 2020 hanno dato luogo ai rimborsi da parte delle aziende per l'applicazione dei tetti di spesa e degli accordi prezzo/volume. Le specialità coinvolte sono state complessivamente 16 (18 ripiani), per un totale di 197,1 milioni di euro (Tabelle 4.2.4a, 4.2.4b, 4.2.5). In particolare, sono stati versati dalle aziende farmaceutiche 56,64 milioni di euro a fronte dell'applicazione dei tetti di spesa e i restanti 140,41 milioni per l'applicazione degli accordi prezzo/volume. Considerando la classe di rimborsabilità, 52,22 milioni di euro sono stati versati per i prodotti di classe A e 144,83 milioni di euro per i prodotti in classe H.

Inoltre, nella Tabella 4.2.4c è stata riportata la percentuale di *payback* rispetto al tetto di spesa.

Infine nella Tabella 4.2.6 si riportano i provvedimenti che nel 2020 hanno dato luogo ai rimborsi da parte delle aziende in applicazione degli accordi “Ex manovra 2015”. Le specialità coinvolte sono state complessivamente 46, per un totale di 31,7 milioni di euro (Tabella 4.2.7).

Tabella 4.2.3. Elenco delle specialità soggette a procedimenti di ripiano per l'applicazione dei tetti di spesa e degli accordi prezzo/volume

Specialità	Gazzetta Ufficiale	Tipologia di accordo
Brintellix	(G.U. Serie Generale n. 80 del 26-03-2020)	Prezzo/volume
Cluviat	(G.U. Serie Generale n. 89 del 03-04-2020)	Tetto di spesa
Dapagut	(G.U. Serie Generale n. 69 del 17-03-2020)	Tetto di spesa
Daparox	(G.U. Serie Generale n. 69 del 17-03-2020)	Tetto di spesa
Darzalex	(G.U. Serie Generale n. 192 del 01-08-2020) (G.U. Serie Generale n. 252 del 12-10-2020)	Prezzo/volume
Firmagon	(G.U. Serie Generale n. 130 del 21-05-2020)	Tetto di spesa
Iclusig	(G.U. Serie Generale n. 183 del 22-07-2020)	Tetto di spesa
Jevtana	(G.U. Serie Generale n. 30 del 06-02-2020)	Tetto di spesa
Keytruda	(G.U. Serie Generale n. 80 del 26-03-2020)	Prezzo/volume
Luveris	(G.U. Serie Generale n. 130 del 21-05-2020)	Tetto di spesa
Opdivo	(G.U. Serie Generale n. 172 del 10-07-2020) (G.U. Serie Generale n. 89 del 03-04-2020)	Prezzo/volume
Orlair	(G.U. Serie Generale n. 125 del 16-05-2020)	Tetto di spesa
Orkambi	(G.U. Serie Generale n. 207 del 20-08-2020)	Tetto di spesa
Tagrisso	(G.U. Serie Generale n. 175 del 14-07-2020)	Prezzo/volume
Xadago	(G.U. Serie Generale n. 175 del 14-07-2020)	Tetto di spesa
Xgeva	(G.U. Serie Generale n. 112 del 02-05-2020)	Tetto di spesa
Zavicefta	(G.U. Serie Generale n. 286 del 17-11-2020)	Tetto di spesa
Zerbaxa	(G.U. Serie Generale n. 305 del 09-12-2020)	Tetto di spesa

Tabella 4.2.4a. Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2020 (fascia A) - Tetti di spesa

Regione	Dapagut	Daparox	Firmagon	Luveris	Oralair	Orkambi	Xadago	Xgeva	Totale
Piemonte	-	87.177	351.711	4.328	20.833	2.555.520	427.506	27.428	3.474.503
Valle d'Aosta	-	2.765	14.808	26	553	41.464	10.746	3	70.364
Lombardia	-	190.713	748.446	28.843	58.115	4.679.851	920.049	53.675	6.679.693
PA Bolzano	-	3.059	2.765	78	5.659	-	15.440	5.306	32.306
PA Trento	-	8.388	66.975	100	2.388	944.984	33.543	2.220	1.058.599
Veneto	-	72.556	333.522	1.489	26.774	2.467.185	413.223	11.949	3.326.700
Friuli VG	-	22.943	75.442	63	2.836	261.731	97.150	4.024	464.189
Liguria	-	69.710	75.170	1.266	1.047	745.531	182.179	7.518	1.082.421
Emilia R.	-	101.454	87.930	7.050	22.644	2.713.675	203.863	17.106	3.153.721
Toscana	-	133.346	376.401	5.205	8.750	1.915.535	407.555	7.068	2.853.861
Umbria	-	15.738	12.700	746	5.624	656.703	91.306	164	782.981
Marche	-	32.704	158.776	1.093	6.399	965.306	144.762	11.569	1.320.611
Lazio	-	118.584	546.202	11.996	14.947	2.330.338	840.425	25.422	3.887.914
Abruzzo	-	26.565	189.336	1.007	8.143	899.587	323.792	13.176	1.461.605
Molise	-	6.508	98.993	347	1.312	63.261	51.285	4.877	226.583
Campania	-	83.560	945.954	9.733	4.124	3.534.595	469.407	63.735	5.111.109
Puglia	-	113.463	703.526	3.432	15.187	2.959.672	468.226	42.262	4.305.768
Basilicata	-	12.518	51.690	706	4.688	766.673	61.682	3.253	901.209
Calabria	-	59.679	514.266	1.391	16.507	835.179	215.770	16.004	1.658.795
Sicilia	-	74.171	857.087	3.164	6.701	2.763.005	265.992	31.029	4.001.149
Sardegna	-	24.765	338.048	1.325	33	652.770	146.969	12.501	1.176.411
Italia	-	1.260.364	6.549.748	83.389	233.265	32.752.565	5.790.872	360.288	47.030.491

Tabella 4.2.4b. Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2020 (fascia H) – Tetti di spesa

Regione	Cluviat	Iclusig	Jevtana	Zavicefta	Zerbaxa	Totale
Piemonte	3.836	139.533	28.469	131.408	520.661	823.907
Valle d'Aosta	-	1.744	1.908	5.688	6.600	15.940
Lombardia	10.260	325.019	42.284	126.306	626.434	1.130.303
PA Bolzano	-	42.209	3.129	1.129	32.998	79.466
PA Trento	1.985	-	3.893	1.882	16.767	24.527
Veneto	14.736	124.324	36.865	99.748	433.438	709.111
Friuli VG	-	57.278	6.488	14.471	409.892	488.129
Liguria	277	6.279	11.983	60.237	344.253	423.029
Emilia R.	23.279	181.253	36.560	83.353	410.785	735.230
Toscana	4.208	103.045	18.852	105.980	407.574	639.660
Umbria	-	36.627	3.893	68.632	224.567	333.719
Marche	2.595	60.348	9.464	43.412	132.529	248.348
Lazio	10.766	208.880	18.623	325.688	455.377	1.019.335
Abruzzo	-	65.511	7.251	20.702	94.714	188.178
Molise	-	698	1.069	2.426	14.983	19.175
Campania	-	243.206	44.421	123.880	367.620	779.127
Puglia	1.160	218.718	35.797	94.855	247.399	597.928
Basilicata	-	41.092	3.816	18.611	46.198	109.718
Calabria	-	131.231	14.807	36.470	131.458	313.966
Sicilia	-	241.810	29.843	118.318	453.950	843.922
Sardegna	-	11.023	9.846	14.387	59.394	94.650
Italia	73.102	2.239.827	369.263	1.497.584	5.437.591	9.617.367

Tabella 4.2.4c. Confronto tra gli importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2020 rispetto al tetto di spesa negoziato

Specialità	Importo versato	Tetto di spesa	Peso del payback sul tetto di spesa (%)
Jevtana	369.263	15.000.000	2
Daparox Dapagut	1.260.364	10.200.000	12
Cluviat	73.102	800.000	9
Xgeva	360.288	25.000.000	1
Oralair	233.265	2.800.000	8
Firmagon	6.549.748	7.250.000	90
Luveris	83.389	1.300.000	6
Xadago	5.790.872	6.000.000	97
Iclusig	2.239.827	15.000.000	15
Orkambi	32.752.565	33.000.000	99
Zavicefta	1.497.584	25.000.000	6
Zerbaxa	5.437.591	16.000.000	34

Tabella 4.2.5. Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2020 – Accordi prezzo/volume (fascia A e H)

Regione	Brintellix	Darzalex	Keytruda	Opdivo	Tagrisso	Totale
Piemonte	246.393	2.369.413	3.197.441	3.448.160	437.855	9.699.261
Valle d'Aosta	14.264	-	71.858	72.093	4.759	162.973
Lombardia	691.926	5.972.109	5.815.980	7.005.894	1.333.889	20.819.798
PA Bolzano	43.064	361.027	456.592	483.009	62.823	1.406.515
PA Trento	46.984	167.941	283.968	247.998	64.727	811.619
Veneto	247.706	3.452.217	2.230.026	2.940.792	615.855	9.486.597
Friuli V G	84.837	652.920	1.255.705	999.905	202.747	3.196.114
Liguria	207.928	1.117.950	1.756.515	1.606.809	208.458	4.897.660
Emilia R.	165.830	3.089.809	4.208.332	4.296.957	791.950	12.552.878
Toscana	379.860	2.318.020	3.222.416	4.040.692	463.672	10.424.660
Umbria	93.495	565.662	934.903	850.753	60.934	2.505.747
Marche	139.157	537.147	1.615.054	1.100.434	212.266	3.604.058
Lazio	557.606	3.647.769	5.448.951	5.658.555	481.656	15.794.536
Abruzzo	253.147	470.114	927.391	1.091.591	158.961	2.901.204
Molise	43.708	109.363	63.009	280.299	20.941	517.320
Campania	660.528	2.833.835	3.554.728	6.707.733	397.879	14.154.702
Puglia	359.817	2.009.160	3.274.001	3.450.318	350.286	9.443.582
Basilicata	42.105	311.899	335.860	455.658	28.556	1.174.077
Calabria	253.872	596.940	777.931	1.542.345	91.379	3.262.467
Sicilia	473.694	2.010.432	2.629.939	3.848.915	393.120	9.356.099
Sardegna	187.417	894.028	1.199.718	1.840.412	117.287	4.238.862
Italia	5.193.337	33.487.774	43.260.318	51.969.321	6.500.000	140.410.750

Tabella 4.2.6. Elenco delle specialità soggette a procedimenti di ripiano per l'applicazione dei tetti di spesa e degli accordi "Ex manovra 2015"

Specialità	Gazzetta Ufficiale
Accuretic	G.U. Serie generale n. 130 del 21-5-2020 e G.U. Serie Generale n. 311 del 16-12-2020*
Alendros	G.U. Serie Generale n. 171 del 9-7-2020
Aprovel	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Atimos	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Bonviva	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Cedravis	G.U. Serie generale n. 79 del 25-3-2020
Cipralex	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Clexane	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Coaprovel	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Dumirox	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Elopram	G.U. Serie generale n. 79 del 25-3-2020
Enapren	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Entact	G.U. Serie generale n. 79 del 25-3-2020
Fevarin	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Fluxum	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Formodual	G.U. Serie Generale n. 34 del 11-02-2020 e G.U. Serie Generale n. 311 del 16-12-2020*
Forzaar	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Fosamax	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Foster	G.U. Serie Generale n. 34 del 11-02-2020 e G.U. Serie Generale n. 311 del 16-12-2020*
Goltor	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Gopten	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Hizaar	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Inuver	G.U. Serie Generale n. 34 del 11-02-2020 e G.U. Serie Generale n. 311 del 16-12-2020*
Ivor	
Karvea	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Karvezide	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Liferol	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Lortaan	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Maveral	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Medeoros	G.U. Serie generale n. 213 del 27-8-2020
Mepral	G.U. Serie generale n. 32 del 8-2-2020
Micardis	G.U. Serie generale n. 175 del 14-7-2020
Micardisplus	G.U. Serie generale n. 175 del 14-7-2020
Recombinate	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Seledie	G.U. Serie Generale n. 175 del 14-07-2020
Seleparina	G.U. Serie Generale n. 175 del 14-07-2020
Seropram	G.U. Serie generale n. 79 del 25-3-2020
Sinertec	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Sinvacor	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Triatec	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Triatec hct	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Urorec	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Vasoretic	G.U. Serie Generale n. 81 del 05-04-2019
Zinadiur	G.U. Serie generale n. 38 del 15-02-2020
Zinadril	G.U. Serie generale n. 38 del 15-02-2020
Zoton	G.U. Serie generale n.130 del 21-5-2020 e G.U. Serie Generale n. 311 del 16-12-2020*

*Determina di conguaglio

Tabella 4.2.7. Importi versati dalle aziende alle Regioni nell'anno 2020 per l'applicazione degli accordi "Ex manovra 2015"

Regione	Payback Ex manovra 2015
Piemonte	2.254.741
Valle D'Aosta	57.755
Lombardia	5.004.070
PA Bolzano	168.910
PA Trento	196.939
Veneto	2.125.813
Friuli VG	552.236
Liguria	806.562
Emilia R.	1.754.482
Toscana	2.145.928
Umbria	493.153
Marche	794.154
Lazio	3.785.986
Abruzzo	658.391
Molise	188.365
Campania	3.371.109
Puglia	2.177.104
Basilicata	353.701
Calabria	1.176.045
Sicilia	2.779.624
Sardegna	916.332
Totale	31.761.401

Nel 2020 il totale dei rimborsi ottenuti dalle aziende farmaceutiche a fronte dell'applicazione dei MEA, sia gestiti tramite i Registri sia tramite i flussi di monitoraggio, è stato pari a 343,7 milioni di euro (Tabella 4.2.8). Il maggior contributo è attribuibile ai rimborsi per MEA gestiti tramite i flussi di monitoraggio, prevalentemente conseguentemente all'applicazione degli accordi prezzo/volume (66,6%).

I *payback* versati dalle aziende a fronte dell'applicazione dei MEA incidono sulla spesa farmaceutica del SSN nel 2020 dell'1,5%; se consideriamo i *payback* relativi ai farmaci acquistati prevalentemente dalle strutture sanitarie pubbliche, l'incidenza sugli acquisti diretti è pari al 2,2%. I rimborsi hanno un impatto di circa l'11% sullo sfondamento della spesa degli acquisti diretti rilevato per l'anno 2020. Nella valutazione complessiva dell'efficacia degli accordi di rimborsabilità condizionata è importante considerare l'impatto, difficilmente quantificabile, dell'appropriatezza dell'uso dei farmaci garantita dai Registri, che consentono la dispensazione del farmaco ai pazienti per cui è stata maggiormente dimostrata l'efficacia del farmaco in fase autorizzativa.

Inoltre, è importante sottolineare che per quanto concerne la valutazione dell'efficacia degli accordi basati sugli *outcome*, non è sufficiente tenere in considerazione i rimborsi ottenuti, in quanto questi ultimi sono legati ai fallimenti del trattamento. Infatti, un'ottimizzazione della definizione della scheda di eleggibilità consente di ridurre il tasso di fallimento rilevato attraverso i Registri e quindi l'ammontare dei rimborsi ottenibili.

Tabella 4.2.8. Impatto dei MEA sulla spesa farmaceutica e sullo sfondamento della spesa nel 2020

	2020
Rimborsi MEA gestiti dai Registri	114.835.024
Rimborsi MEA gestiti tramite flussi di monitoraggio	228.820.009
Rimborsi MEA gestiti tramite flussi di monitoraggio convenzionata	43.251.664
Rimborsi MEA gestiti tramite flussi di monitoraggio acquisti diretti	185.568.345
Totale rimborsi	343.655.033
Impatto MEA gestiti dai Registri sulla spesa SSN (%)	0,5
Impatto MEA gestiti dai Registri sulla spesa acquisti diretti (%)	0,8
Impatto MEA gestiti tramite flussi di monitoraggio sulla spesa SSN (%)	1,0
Impatto MEA gestiti tramite flussi di monitoraggio su spesa convenzionata (%)	0,4
Impatto MEA gestiti tramite flussi di monitoraggio su acquisti diretti (%)	1,4
Impatto totale MEA (gestiti tramite Registri e tramite flussi di monitoraggio) sulla spesa SSN (%)	1,5
Impatto totale MEA (gestiti tramite Registri e tramite flussi di monitoraggio) su acquisti diretti (%)*	2,2
Inc. % su sfondamento	11,1

*Esclusi i rimborsi che vengono erogati in assistenza convenzionata

Sezione 5

Farmaci innovativi e farmaci orfani

5.1 Farmaci innovativi

Definizione dell'innovatività

La definizione e la valutazione dell'innovatività di un farmaco sono parte di un processo articolato e dinamico la cui complessità deriva dalla difficoltà di individuare criteri che siano applicabili a diverse categorie di farmaci e aree terapeutiche e dalla continua evoluzione del contesto assistenziale tenendo presente la crescente disponibilità di nuove alternative terapeutiche. A livello internazionale, l'Italia è stata tra le prime nazioni a dotarsi di regole di funzionamento e di un articolato *corpus* normativo in tema di valutazione e di accesso ai farmaci innovativi.

La definizione di innovatività, la valutazione e il conferimento dello *status* di medicinale innovativo sono procedure di competenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e della sua Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), che ha il compito di esprimere un parere vincolante.¹ Ma cosa implica il riconoscimento dell'innovatività? Quali sono i risvolti pratici derivanti da questo *status*?

- Al fine di garantire un accesso omogeneo su base territoriale dei farmaci innovativi, in base all'accordo Stato-Regioni del 18 novembre 2010, è previsto l'inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici ospedalieri regionali dei farmaci definiti innovativi; l'AIFA pubblica periodicamente un elenco aggiornato di medicinali innovativi sul portale istituzionale.
- Dal punto di vista economico, i farmaci innovativi beneficiano della sospensione di entrambe le riduzioni di legge del 5%.²
- I farmaci innovativi beneficiano di risorse incrementali a loro dedicate.¹ Infatti, la Legge di Bilancio 2017 (art. 1, commi 397-408, della L. 232/2016) ha previsto uno specifico finanziamento per l'acquisto di farmaci innovativi, che si è concretizzato nell'istituzione di due fondi ad hoc: un fondo dedicato esclusivamente all'acquisto dei medicinali oncologici innovativi, con una dotazione di 500 milioni di euro annui, e un fondo per il concorso al rimborso alle Regioni per l'acquisto delle restanti classi di medicinali innovativi, anch'esso con una dotazione di 500 milioni di euro annui. La stessa legge ha previsto che l'AIFA, previo parere della CTS, stabilisse i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi.
- Rispetto al governo della spesa farmaceutica, la spesa per l'acquisto dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi concorre al raggiungimento del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti per l'ammontare eccedente annualmente l'importo di ciascuno dei fondi (art. 1, comma 406, della L. 232/2016).

La Determina AIFA 519/2017 del 31 marzo 2017, aggiornata dalla Determina 1535/2017 del 12 settembre 2017, ha individuato i criteri, la procedura di valutazione e i parametri per la permanenza del requisito dell'innovatività ai fini dell'eventuale riduzione del prezzo di rimborso.

Il parere sulla richiesta di riconoscimento dell'innovatività si fonda su un modello multidimensionale che presuppone la valutazione di tre elementi basilari: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e robustezza delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta di innovatività. L'AIFA ha previsto che la valutazione di tale attributo

1. D.L. 159/2007, convertito con modificazioni dalla L. 222/2007

2. Determina AIFA 3 luglio 2006 e Determina AIFA 27 settembre 2006

debba avvenire tramite un modello unico per tutti i farmaci, consentendo, se necessario, l'utilizzo di ulteriori indicatori specifici.

La valutazione del bisogno terapeutico considera l'eventuale disponibilità di altre opzioni terapeutiche per la patologia in oggetto e quanto l'introduzione in commercio del farmaco sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una specifica popolazione di pazienti. Il bisogno terapeutico viene graduato in cinque livelli: massimo, importante, moderato, scarso o assente.

Il valore terapeutico aggiunto esprime l'entità del beneficio clinico apportato dal farmaco oggetto di valutazione rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su *endpoint* clinicamente rilevanti e validati per la patologia presa in considerazione. Anche questo criterio viene graduato in cinque livelli: massimo, importante, moderato, scarso o assente.

Infine, la qualità delle prove scientifiche esprime il grado di robustezza delle evidenze presentate a supporto della richiesta di innovatività. Lo strumento adottato per effettuare tale valutazione è quello del sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Il GRADE, nato nel 2000, rappresenta lo strumento di riferimento per la valutazione dell'affidabilità delle prove scientifiche, per la formulazione di raccomandazioni cliniche basate sulle evidenze, nonché per le revisioni sistematiche della *Cochrane Library*. Ad oggi si stima che oltre 100 organizzazioni in 19 Paesi in tutto il mondo si avvalgano di questo metodo, compresa l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Esso non si basa solo sull'appropriatezza del disegno di studio, ma considera anche criteri di appropriatezza metodologica alternativi e la rilevanza dei risultati in termini di diretta applicabilità, valutando la qualità delle prove per ognuno degli esiti rilevanti per i pazienti. Nel sistema GRADE le prove vengono classificate in quattro livelli: alto, moderato, basso e molto basso.

Sulla base dei nuovi criteri, i possibili esiti della valutazione sono:

- riconoscimento dell'innovatività in relazione alla singola indicazione terapeutica, cui sono associati i benefici economici sopra menzionati, come l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi (oppure nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici), la sospensione di entrambe le riduzioni di legge del 5% e l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali;
- riconoscimento dell'innovatività condizionata, che comporta unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali;
- mancato riconoscimento dell'innovatività.

Come stabilito dalla Legge di Bilancio 2017, il riconoscimento dell'innovatività e i benefici conseguenti hanno una durata massima di 36 mesi; la permanenza di tale requisito può essere riconsiderata nel caso emergano evidenze che ne giustifichino la rivalutazione. Qualora non vengano rispettati i criteri di innovatività, il farmaco perde i benefici connessi all'innovatività e, successivamente, viene avviata una nuova negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità. Per i farmaci a innovatività condizionata la sussistenza del requisito è, invece, rivalutata dopo 18 mesi dalla concessione, su istanza dell'azienda titolare o d'ufficio. Per i farmaci *first in class* (farmaci che operano con meccanismi di azione diversi da quelli già disponibili sul mercato) i benefici associati al riconoscimento dell'innovatività hanno una durata massima di 36 mesi, mentre eventuali *followers*, riconosciuti come innovativi, possono beneficiarne per il periodo residuo.

In un'ottica di trasparenza delle valutazioni sull'innovatività, da gennaio 2018 AIFA ha reso

pubbliche le schede di valutazione relative alle molecole per cui sia stato richiesto lo *status* di farmaco innovativo, consultabili sul sito istituzionale dell'Agenzia (<https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>).

Spesa e consumo dei farmaci innovativi

Nelle tabelle seguenti viene presentata un'analisi della spesa e dei consumi dei farmaci innovativi nel periodo 2017-2020, valutati ai sensi della Determina AIFA 519 del 31 marzo 2017, aggiornata dalla Determina 1535 del 12 settembre 2017. Nella Tabella 5.1.1 sono elencati i farmaci considerati nell'analisi con le rispettive date di efficacia e di scadenza del requisito di innovatività. Inoltre, viene specificato se al singolo farmaco è stato attribuito il requisito di innovatività o di innovatività condizionata.

Nella Tabella 5.1.3 per ciascuna specialità sono riportati la spesa e i consumi, relativi al periodo 2017-2020, ed è evidenziato, differentemente per innovatività piena e innovatività condizionata, il periodo di efficacia dello status di innovatività. Nell'anno 2020 la spesa per i farmaci innovativi è stata pari a 2,0 miliardi di euro, in netto aumento rispetto al 2019 (+16,0%). Il pembrolizumab è il principio attivo che ha inciso maggiormente sulla spesa dei farmaci innovativi (14,4%), insieme a nivolumab (11,2%) e daratumumab (10,5%; Tabella 5.1.3).

Sul versante dei consumi, nel 2020 sono stati dispensati 19,1 milioni di dosi giornaliere rispetto ai 14,4 milioni del 2019, con un incremento del 32,6% (Tabelle 5.1.2 e 5.1.3).

È importante sottolineare che tra tutti i farmaci inseriti nell'elenco degli innovativi nel 2020, la molecola che ha registrato i consumi maggiori è il pembrolizumab che, a fronte di un lieve aumento nella spesa, ha registrato un aumento dei consumi di circa il 70%, per effetto delle estensioni delle indicazioni e delle conseguenti rinegoziazioni del prezzo. A partire da dicembre 2019, per tale principio attivo vi sono due nuove indicazioni a cui è stato riconosciuto il requisito di innovatività piena: il trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico non squamoso in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, nei casi in cui il tumore non sia positivo per mutazioni di EGFR o ALK, e il trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma al III stadio e coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa.

Le Regioni che presentano la maggior spesa per i farmaci innovativi nell'anno 2020 (Tabella 5.1.4) sono la Lombardia (333,7 milioni di euro), il Lazio (198,2 milioni di euro) e la Campania (192,2 milioni di euro) con un'incidenza percentuale sulla spesa totale rispettivamente del 16,6%, del 9,9% e del 9,6%. Tali Regioni evidenziano nel 2020 anche un aumento sia della spesa sia dei consumi, rispetto all'anno precedente.

Nella Tabella 5.1.5 vengono riportati la spesa e i consumi dei farmaci innovativi per tipologia di farmaco. Ad incidere maggiormente sulla spesa e sui consumi dei farmaci innovativi sono gli anticorpi monoclonali e le molecole di sintesi, rappresentando il 97,8% della spesa e l'82,5% del numero complessivo dei farmaci innovativi. Analizzando i medesimi indicatori sulla base dell'area terapeutica coperta dai farmaci innovativi, emerge che il 72,3% della spesa e il 59,7% dei consumi sono costituiti dai farmaci indicati nei tumori solidi e del sangue, che registrano anche un notevole incremento nella spesa, rispettivamente del 18,9% e del 36,7% (Tabella 5.1.6). La spesa regionale per i farmaci innovativi con accesso ai Fondi (Tabella 5.1.7), ai sensi della Legge di Bilancio 2017, relativamente al periodo 2017-2020,

è riportata nella Tabella 5.1.8. Nel 2020 la spesa è stata pari a 454,5 milioni di euro per gli innovativi non oncologici e a 1.113,0 milioni di euro per gli innovativi oncologici. Se si considerano i valori al netto dei *payback* relativi agli accordi di rimborsabilità condizionata, la spesa per gli innovativi non oncologici è stata pari a 307,6 milioni di euro e quella per gli innovativi oncologici di 964,2 milioni di euro. Rispetto al 2019, mentre la spesa (al netto dei *payback*) dei farmaci innovativi non oncologici è in riduzione del 25,6% (nel 2019 era pari a 413,3 milioni di euro), la spesa dei farmaci innovativi oncologici ha registrato una notevole crescita dell'86,7% (nel 2019 era pari a 516,4 milioni di euro).

Tabella 5.1.1. Elenco dei farmaci con almeno una indicazione innovativa (piena o condizionata) valutati nel periodo 2017-2020 ai sensi della Determina AIFA 519 del 31 marzo 2017, aggiornata dalla Determina 1535 del 12 settembre 2017 (N=40)

ATC V	Principio attivo	Oncologico	Orfano	Classe	Data efficacia G.U.	Data scadenza requisito	Innovatività
J05AP57	glecaprevir/pibrentasvir			A	28/09/2017	15/07/2023*	Innovativo
M09AX07	nusinersen		✓	H	28/09/2017	27/09/2020	Innovativo
S01XA24	cenegermin		✓	H	24/01/2018	23/01/2021	Innovativo
L01XC24	daratumumab	✓	✓	H	19/04/2018	14/01/2024*	Innovativo
J05AP56	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir			A	19/04/2018	26/04/2020	Innovativo
L01XE36	alectinib	✓		H	01/08/2018	31/07/2021	Innovativo
L01XC16	dinutuximab beta	✓	✓	H	01/08/2018	31/07/2021	Innovativo
L01XE39	midostaurin	✓	✓	H	17/08/2018	16/08/2021	Innovativo
L01XE27	ibrutinib	✓	✓	H	07/09/2018	06/03/2020*	Condizionata
D11AH05	dupilumab			H	08/09/2018	09/12/2023*	Innovativo
J05AX18	letebromvir		✓	H/A	18/09/2018	17/09/2021	Innovativo
L01XX54	niraparib	✓	✓	H	21/09/2018	20/03/2020	Condizionata
L01XC31	avelumab	✓		H	25/09/2018	24/03/2020	Condizionata
L04AC08	canakinumab			H	26/09/2018	25/03/2020	Condizionata
L01XE21	regorafenib	✓		A	26/09/2018	25/03/2020	Condizionata
B02BX06	emicizumab			A	07/12/2018	06/12/2021	Innovativo
L01XC17	nivolumab	✓		H	18/03/2019	17/12/2022*	Innovativo
V10XX04	lutezio (177Lu) oxodotreotide	✓	✓	H	30/03/2019	29/03/2022	Innovativo
L04AC07	tocilizumab			H	05/06/2019	17/12/2020	Condizionata
L01XY01	citarabina/daunorubicina	✓	✓	H	19/06/2019	18/06/2022	Innovativo
L01XX71	tisagenlecleucel	✓	✓	H	13/08/2019	12/08/2022	Innovativo
M05BX05	burosumab		✓	H	06/09/2019	05/03/2021	Condizionata
L01XC28	durvalumab	✓		H	06/09/2019	06/09/2022	Innovativo
L01XC12	brentuximab vedotin	✓	✓	H	01/11/2019	30/04/2021	Condizionata
L01XX70	axicabtagene ciloleucel	✓	✓	H	12/11/2019	11/11/2022	Innovativo
L01XE35	osimertinib	✓		H	30/11/2019	29/11/2022	Innovativo
L01XC18	pembrolizumab	✓		H	11/12/2019	16/12/2023*	Innovativo
L01XE50	abemaciclib	✓		H	13/12/2019 [^]	12/12/2022	Innovativo
L01XX52	venetoclax	✓		H	13/12/2019	12/06/2021	Condizionata
L01XE23	dabrafenib	✓		H	17/12/2019	16/12/2022	Innovativo
L01XE25	trametinib	✓		H	17/12/2019	16/12/2022	Innovativo
B01AX07	caplacizumab		✓	H	18/01/2020	17/07/2021	Condizionata
N07XX12	patisaran		✓	H	31/01/2020	30/01/2023	Innovativo
A16AA07	metreleptina		✓	H	20/03/2020	19/09/2021	Condizionata
A16AB17	cerliponase alfa		✓	H	13/05/2020	12/05/2023	Innovativo
L01XE42	ribociclib	✓		H	22/05/2020	21/05/2023	Innovativo
L04AA27	tingolimod			A	16/09/2020	15/09/2023	Innovativo
L01ED04	brigatinib	✓		H	10/12/2020	31/07/2021	Innovativo
L01XC25	mogamulizumab		✓	H	11/12/2020	10/06/2022	Condizionata
L01XK01	olaparib	✓		H	13/12/2020	12/06/2022	Condizionata

*La data di scadenza del requisito è riferita all'indicazione più recente

[^]Inizio innovatività condizionata (innovativo dal 23/09/2020)

Tabella 5.1.2. Trend di spesa e consumo per farmaci innovativi (anni 2017-2020) valutati ai sensi della Determina AIFA 519 del 31 marzo 2017, aggiornata dalla Determina 1535 del 12 settembre 2017, acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (N=40)

	2017	2018	2019	2020	Δ % 20-19
Spesa (milioni)	671,5	1360,0	1729,2	2005,4	16,0
Inc. % spesa SSN	3,0	6,1	7,3	8,6	-
DDD (milioni)	6,8	11,2	14,4	19,1	32,6
Inc. % DDD SSN	0,03	0,04	0,06	0,07	-

Nota: la spesa non tiene conto dei *payback* versati dalle aziende farmaceutiche a fronte dell'applicazione degli accordi di rimborsabilità condizionata

Tabella 5.1.3. Spesa e consumi per farmaci innovativi (innovatività e innovatività condizionata) valutati nel periodo 2017-2020 ai sensi della Determina AIFA 519 del 31 marzo 2017, aggiornata dalla Determina 1535 del 12 settembre 2017, acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche (anni 2017-2020) in ordine cronologico di data di efficacia dell'innovatività (N=40)

Data efficacia (G.U.)	Principio attivo	2017			2018			2019			2020		
		Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Inc. %*	Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Inc. %*	Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Inc. %*	Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Inc. %*
28/09/2017	glecaprevir/pibrentasvir	26,5	189,5	4,0	216,4	1596,8	15,9	124,7	1043,7	7,2	50,2	441,6	2,5
28/09/2017	nusinersen	8,0	12,5	1,2	92,1	242,9	6,8	102,2	242,4	5,9	92,7	219,5	4,6
24/01/2018	cenegermin				3,6	13,1	0,3	4,0	15,2	0,2	2,8	11,0	0,1
19/04/2018	daratumumab	10,0	53,5	1,5	71,0	378,2	5,2	156,3	838,4	9,0	211,0	1131,5	10,5
19/04/2018	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir				10,8	79,7	0,8	47,4	73,1	2,7	16,5	36,9	0,8
01/08/2018	alectinib				6,4	36,3	0,5	40,8	234,8	2,4	59,5	339,5	3,0
01/08/2018	dinutuximab beta							3,2	0,9	0,2	5,1	1,4	0,3
17/08/2018	midostaurin				1,2	2,3	0,1	12,6	23,5	0,7	15,8	29,4	0,8
07/09/2018	ibrutinib	81,4	522,6	12,1	111,6	757,2	8,2	132,0	1014,8	7,6	170,5	1312,5	8,5
08/09/2018	dupilumab				1,0	30,4	0,1	26,7	817,6	1,5	51,0	1569,8	2,5
18/09/2018	letermovir							10,8	26,7	0,6	18,7	50,0	0,9
21/09/2018	niraparib				1,4	7,0	0,1	19,3	96,3	1,1	26,0	130,2	1,3
25/09/2018	avelumab				0,3	1,7	<0,05	3,7	21,6	0,2	5,2	32,0	0,3
26/09/2018	canakinumab	18,3	97,3	2,7	24,3	133,1	1,8	40,3	247,6	2,3	52,2	366,5	2,6
26/09/2018	regorafenib	12,7	127,9	1,9	9,4	99,5	0,7	10,4	122,9	0,6	16,7	190,9	0,8
07/12/2018	emicizumab				<0,05	1,7	<0,05	16,5	15,7	1,0	45,0	57,4	2,2
18/03/2019	nivolumab	181,7	1009,5	27,1	266,6	1529,9	19,6	272,8	1768,7	15,8	224,6	2006,1	11,2
30/03/2019	lutezio (177Lu) oxodotreotide							3,5	0,2	0,2	15,1	0,9	0,8
05/06/2019	tocilizumab	50,4	1567,5	7,5	48,9	1730,8	3,6	47,4	1775,7	2,7	58,2	2275,8	2,9
19/06/2019	citarabina/daunorubicina							2,4	0,6	0,1	8,6	2,2	0,4
13/08/2019	tisagenlecleucel							1,2	<0,05	0,1	13,2	0,1	0,7
06/09/2019	burosumab							0,4	2,0	<0,05	5,7	28,9	0,3

Segue

Tabella 5.1.3. Segue

Data efficacia (G.U.)	Principio attivo	2017			2018			2019			2020		
		Spesa (milioni)	DDD (migliata)	Inc. %*									
06/09/ 2019	durvalumab							3,6	54,8	0,2	19,3	128,6	1,0
01/11/ 2019	brentuximab vedotin	24,5	71,5	3,6	26,9	77,5	2,0	30,4	89,9	1,8	30,0	102,9	1,5
12/11/ 2019	acicabtagene ciloleuceel										3,4	0,1	0,2
30/11/ 2019	osimertinib	9,6	75,6	1,4	40,8	203,1	3,0	49,2	373,1	2,8	111,2	761,7	5,5
11/12/ 2019	pembrolizumab	61,2	316,1	9,1	194,3	1030,1	14,3	281,4	1602,0	16,3	289,8	2688,4	14,4
13/12/ 2019	abemaciclib							<0,05	<0,05	<0,05	13,4	208,3	0,7
13/12/ 2019	venetoclax	0,9	5,2	0,1	10,0	54,1	0,7	20,5	111,9	1,2	33,4	221,7	1,7
17/12/ 2019	dabrafenib	37,6	243,8	5,6	45,1	307,6	3,3	51,3	351,2	3,0	65,3	618,3	3,3
17/12/ 2019	trametinib	8,7	103,3	1,3	19,8	233,6	1,5	26,9	302,5	1,6	37,8	587,6	1,9
18/01/ 2020	caplacizumab										8,9	2,8	0,4
31/01/ 2020	patisaran										9,5	18,4	0,5
20/03/ 2020	metreleptina										0,6	0,5	<0,05
13/05/ 2020	cerliponase alfa												
22/05/ 2020	ribociclib				0,9	12,1	0,1	22,2	303,3	1,3	44,1	622,1	2,2
16/09/ 2020	figolimod	125,7	2302,8	18,7	137,8	2515,5	10,1	142,0	2590,5	8,2	143,2	2612,6	7,1
10/12/ 2020	brigatinib												
11/12/ 2020	mogamulizumab												
13/12/ 2020	olaparib	14,2	90,4	2,1	19,3	124,3	1,4	22,9	150,3	1,3	31,0	275,0	1,5
Totale		671,5	6.789,1	100	1.360,0	11.198,4	100	1.729,2	14.379,2	100	2.005,4	19.082,9	100

*Calcolata sul totale della spesa dei farmaci innovativi; la spesa non tiene conto dei *payback* versati dalle aziende farmaceutiche a fronte dell'applicazione degli accordi di rimborsabilità condizionata

Nota: il colore è presente se il farmaco è stato innovativo (verde: innovatività piena; arancio: innovatività condizionata) per almeno un mese nell'anno

Tabella 5.1.4. Spesa e consumi per farmaci innovativi (innovatività e innovatività condizionata) valutati nel periodo 2017-2020 ai sensi della Determina AIFA 519 del 31 marzo 2017, aggiornata dalla Determina 1535 del 12 settembre 2017, acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche per Regione (anni 2017-2020) (N=40)

Regione	2017			2018			2019			2020		
	Spesa (milioni)	DDD/ 1000 ab die	Inc. %*									
Piemonte	45,94	0,27	6,84	95,74	0,47	7,04	124,76	0,63	7,21	143,67	0,85	7,16
Valle d'Aosta	1,10	0,25	0,16	1,88	0,38	0,14	2,32	0,47	0,13	2,22	0,55	0,11
Lombardia	96,85	0,26	14,42	212,14	0,46	15,60	282,26	0,62	16,32	333,69	0,83	16,64
PA Bolzano	6,35	0,39	0,95	11,71	0,62	0,86	16,89	0,82	0,98	18,43	1,00	0,92
PA Trento	4,53	0,26	0,67	9,45	0,45	0,69	11,74	0,54	0,68	12,20	0,69	0,61
Veneto	46,47	0,26	6,92	104,08	0,44	7,65	129,77	0,58	7,50	159,34	0,78	7,95
Friuli VG	18,59	0,37	2,77	32,46	0,55	2,39	38,92	0,67	2,25	45,21	0,92	2,25
Liguria	22,45	0,33	3,34	44,81	0,56	3,29	52,22	0,69	3,02	61,48	0,93	3,07
Emilia R.	58,46	0,32	8,71	120,27	0,56	8,84	148,17	0,71	8,57	168,27	0,97	8,39
Toscana	52,91	0,35	7,88	95,19	0,54	7,00	118,77	0,69	6,87	142,87	0,97	7,12
Umbria	9,95	0,27	1,48	21,80	0,48	1,60	30,03	0,70	1,74	36,30	0,95	1,81
Marche	18,29	0,32	2,72	36,35	0,53	2,67	47,32	0,70	2,74	54,12	0,96	2,70
Lazio	64,86	0,29	9,66	144,48	0,53	10,62	173,02	0,63	10,01	198,22	0,84	9,88
Abruzzo	15,32	0,36	2,28	28,07	0,54	2,06	34,66	0,68	2,00	41,96	0,92	2,09
Molise	3,26	0,29	0,49	4,78	0,38	0,35	7,21	0,55	0,42	8,61	0,78	0,43
Campania	68,22	0,38	10,16	134,28	0,60	9,87	168,56	0,80	9,75	192,18	1,03	9,58
Puglia	51,10	0,38	7,61	96,21	0,58	7,07	120,61	0,75	6,97	136,36	0,92	6,80
Basilicata	5,38	0,27	0,80	10,33	0,42	0,76	14,93	0,59	0,86	16,55	0,81	0,83
Calabria	16,54	0,29	2,46	30,16	0,42	2,22	42,15	0,58	2,44	50,42	0,78	2,51
Sicilia	43,37	0,26	6,46	84,38	0,40	6,20	114,97	0,54	6,65	129,06	0,70	6,44
Sardegna	21,56	0,43	3,21	41,39	0,67	3,04	49,92	0,79	2,89	54,23	0,96	2,70
Italia	671,49	0,31	100	1359,96	0,51	100	1729,21	0,66	100	2005,39	0,87	100
Nord	300,74	0,28	44,79	632,53	0,49	46,51	807,05	0,64	46,67	944,51	0,86	47,10
Centro	146,00	0,31	21,74	297,82	0,53	21,90	369,14	0,66	21,35	431,52	0,91	21,52
Sud	224,75	0,34	33,47	429,61	0,52	31,59	553,01	0,69	31,98	629,37	0,88	31,38

*Calcolata sul totale della spesa dei farmaci innovativi; la spesa non tiene conto dei *payback* versati dalle aziende farmaceutiche a fronte dell'applicazione degli accordi di rimborsabilità condizionata

Tabella 5.1.5. Spesa e consumo di farmaci innovativi in Italia per tipologia di farmaco, anno 2020

Tipologia di farmaco (N.)	Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Inc. % spesa*	Δ % 20-19 spesa
Anticorpo monoclonale (14)	1006,17	10391,96	50,17	14,0
Molecola di sintesi (19)	954,88	8647,65	47,62	15,6
Molecola di semisintesi (2)	24,31	31,69	1,21	61,7
Terapia avanzata (2)	16,68	0,14	0,83	>100
Proteina ricombinante (3)	3,35	11,49	0,17	-17,0
Totale (40)	2005,39	19082,93	100	16,0

*Calcolata sul totale della spesa dei farmaci innovativi a livello nazionale

Tabella 5.1.6. Spesa e consumo di farmaci innovativi in Italia per area terapeutica, anno 2020

Area terapeutica (N.)	Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Inc.% spesa*	Δ % 20-19 spesa
Tumori solidi (16)	964,22	8591,02	48,1	18,9
Tumori del sangue (9)	485,90	2800,35	24,2	36,7
Malattie neurodegenerative (2)	143,18	2612,62	7,1	0,9
Malattie reumatologiche (2)	110,39	2642,26	5,5	25,8
Malattie infettive (3)	85,44	528,46	4,3	53,3
Malattie ematologiche (2)	53,94	60,13	2,7	>100
Malattie metaboliche ereditarie (3)	15,76	47,85	0,8	>100
Altro (3)	146,56	1800,25	7,3	10,2
Totale (40)	2005,39	19082,93	100	16,0

*Calcolata sul totale della spesa dei farmaci innovativi a livello nazionale

Tabella 5.1.7. Elenco dei farmaci con accesso ai Fondi ai sensi della Legge di Bilancio 2017 (al 31 dicembre 2020) (N=28: 12 non oncologici, 16 oncologici)

Innovativi non oncologici	Innovativi oncologici
cerliponase alfa	alectinib
dupilumab	brigatinib
sofosbuvir/velpatasvir	daratumumab
fingolimod	durvalumab
emicizumab	pembrolizumab
glecaprevir/pibrentasvir	ribociclib
patisaran	tisagenlecleucel
cenegermin	lutezio (177Lu) oxodotreotide
letermovir	trametinib
nusinersen	nivolumab
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	dinutuximab beta
elbasvir/grazoprevir	midostaurin
	dabrafenib
	osimertinib
	citarabina/daunorubicina
	acicabtagene ciloleucel
	abemaciclib

Tabella 5.1.8. Spesa dei farmaci innovativi con accesso ai Fondi (ai sensi della Legge di Bilancio 2017) nel periodo 2017-2020

Regione	2017						2018						2019						2020											
	Non oncologici			Oncologici			Non oncologici			Oncologici			Non oncologici			Oncologici			Non oncologici			Oncologici								
	Spesa al netto al payback	Spesa	Spesa (%)	Spesa al netto al payback	Spesa	Spesa (%)	Spesa al netto al payback	Spesa	Spesa (%)	Spesa al netto al payback	Spesa	Spesa (%)	Spesa al netto al payback	Spesa	Spesa (%)	Spesa al netto al payback	Spesa	Spesa (%)	Spesa al netto al payback	Spesa	Spesa (%)	Spesa al netto al payback	Spesa	Spesa (%)	Spesa al netto al payback	Spesa	Spesa (%)	Spesa al netto al payback		
Piemonte	67,8	12,2	27,6	27,6	27,6	39,1	30,5	48,0	44,0	100,5	34,3	42,1	37,4	40,6	26,8	-73,2	78,5	67,6	-32,4											
Valle d'Aosta	1,0	0,1	0,6	0,6	0,6	0,8	0,6	0,9	0,8	1,4	0,4	0,8	0,8	0,6	0,4	-99,6	1,3	1,2	-98,8											
Lombardia	175,0	51,0	57,7	57,7	104,8	91,8	92,7	84,3	216,6	84,9	94,8	85,7	88,8	60,1	-39,9	196,3	173,5	73,5												
PA Bolzano	3,3	0,9	4,1	4,1	2,1	1,9	6,7	6,2	5,7	3,1	6,2	5,6	2,3	1,9	-98,1	11,2	9,7	-90,3												
PA Trento	3,6	0,5	2,7	2,7	2,8	2,1	4,0	3,7	8,0	2,8	3,1	2,7	3,2	2,0	-98,0	5,5	4,7	-95,3												
Veneto	58,7	13,3	27,0	27,0	38,9	32,2	49,0	45,2	77,7	32,3	39,6	35,3	34,6	23,8	-76,2	84,9	73,8	-26,2												
Friuli VG	12,7	5,0	11,1	11,1	10,2	9,2	15,9	14,3	25,8	9,4	13,8	12,2	11,1	6,9	-93,1	25,5	21,7	-78,3												
Liguria	23,9	4,7	13,5	13,5	14,4	10,7	25,2	23,4	24,2	8,1	20,4	17,8	10,7	7,3	-92,7	36,0	30,7	-69,3												
Emilia R.	64,5	6,3	37,2	37,2	44,7	34,0	61,3	54,8	86,3	35,7	53,5	47,4	26,6	19,9	-80,1	98,8	84,8	-15,2												
Toscana	47,7	-2,1	34,6	34,6	38,5	33,9	48,5	43,2	76,5	23,6	40,4	34,9	33,4	20,8	-79,2	81,4	70,3	-29,7												
Umbria	10,1	3,5	7,1	7,1	7,5	5,6	13,0	12,1	15,2	5,8	10,9	9,8	7,2	4,7	-95,3	19,6	17,1	-82,9												
Marche	14,8	2,5	12,7	12,7	11,7	9,2	19,6	17,8	25,8	11,3	16,8	14,9	11,2	8,4	-91,6	29,3	25,4	-74,6												
Lazio	68,3	9,4	42,2	42,2	44,2	32,7	81,8	75,2	88,9	37,6	70,8	63,5	39,1	28,3	-71,7	118,0	101,9	1,9												
Abruzzo	12,9	3,6	9,1	9,1	6,3	4,9	14,0	12,8	10,9	5,4	11,1	9,7	7,4	5,9	-94,1	21,0	18,2	-81,8												
Molise	3,5	0,1	1,7	1,7	1,6	0,9	2,5	2,2	4,2	1,3	1,7	1,4	2,0	1,2	-98,8	4,2	3,8	-96,2												
Campania	131,1	4,6	42,2	42,2	59,4	47,9	65,5	58,2	123,3	42,2	50,7	43,8	51,9	31,7	-68,3	106,7	92,6	-7,4												
Puglia	66,5	5,3	29,1	29,1	33,2	26,5	49,0	44,9	70,5	24,6	39,1	35,1	27,4	19,6	-80,4	67,8	58,1	-41,9												
Basilicata	8,3	2,1	3,7	3,7	4,5	3,8	5,5	4,9	7,8	2,6	5,4	5,0	2,9	1,8	-98,2	8,9	7,8	-92,2												
Calabria	30,9	4,0	9,1	9,1	9,4	6,2	14,7	13,4	24,2	8,9	11,7	10,3	12,1	8,9	-91,1	23,5	20,4	-79,6												
Sicilia	67,1	12,6	24,9	24,9	35,6	16,5	40,4	36,6	84,5	28,2	34,3	30,7	28,7	19,4	-80,6	66,0	56,8	-43,2												
Sardegna	28,7	4,2	11,4	11,4	15,3	4,1	18,1	16,1	30,5	10,9	14,1	12,5	12,6	7,7	-92,3	28,5	24,1	-75,9												
Italia	900,4	143,7	409,2	409,2	524,8	405,4	676,3	613,8	1.108,7	413,3	581,4	516,4	454,5	307,6	207,6	1.113,0	964,2	864,2												

* Calcolato su spesa al netto del payback
Spesa espressa in milioni

5.2 Farmaci orfani

Farmaci orfani: autorizzazione tramite procedura centralizzata EMA e accesso in Italia

I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e 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, anche se risponde alle esigenze di cura di una malattia, essendo destinato al trattamento di pochi pazienti, può richiedere investimenti in ricerca e sviluppo che potrebbero non essere remunerativi per il produttore. Per tale motivo, i medicinali orfani sono stati 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. 135/2012, come modificato dall'art. 1, comma 228, della L. 147/2013 – Legge di Stabilità 2014 – e da ultimo modificato dall'art. 1, comma 578, della L. 145/2018 – Legge di Bilancio 2019).

L'art. 1, commi 575-584, della L. 145/2018 (Legge di Stabilità 2019) ha modificato, a partire dall'anno 2019, quanto stabilito dalla Legge di Stabilità dell'anno 2014: i farmaci che beneficavano dell'esclusione dalle procedure di ripiano saranno solo i farmaci orfani autorizzati con procedura centralizzata EMA, escludendo i cosiddetti "Orphan Like", i farmaci inseriti nel registro Orphanet e tutti i farmaci che erano autorizzati come orfani dall'EMA ma che hanno esaurito il periodo di esclusività di mercato.

Si deve ricordare che l'EMA provvede all'autorizzazione in commercio dei farmaci orfani, ma poi spetta al singolo Stato la definizione della classe di rimborsabilità. Appare quindi evidente che esiste un gap temporale tra l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'EMA e la definizione del prezzo e della classe di rimborsabilità in Italia da parte dell'AIFA. Questo però non rappresenta una limitazione all'accesso alle cure per i cittadini perché, in Italia, un paziente affetto da malattia rara può avere accesso al farmaco attraverso diversi strumenti legislativi.

La procedura di autorizzazione centralizzata 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 può accedere al medicinale attraverso una delle seguenti procedure:

- Legge 648 del 1996, che consente l'utilizzo di un farmaco su base nazionale;
- Legge 326 del 2003, art. 48 (fondo AIFA);
- D.M. 7 settembre 2017 (cd. "Uso compassionevole");
- Legge 94 del 1998 (ex Legge Di Bella) che, diversamente dalla Legge 648/96, disciplina la prescrizione del farmaco relativa al singolo paziente, su base nominale;
- uso non ripetitivo di terapie avanzate.

Nell'anno 2020 l'EMA ha concesso complessivamente l'autorizzazione per 20 nuovi farmaci orfani mentre l'AIFA ne ha resi disponibili 18. Le principali aree terapeutiche dei farmaci autorizzati con procedura centralizzata da parte dell'EMA sono state quelle degli agenti antineoplastici (pretomanid [Dovprela], obiltoximab [Obiltoximab SFL], amikacina solfato [Arikayce liposomiale] e bulevirtide [Hepcludex]), dell'ematologia (crizanlizumab [Adakveo], luspatercept [Reblozyl] e treprostinil [Trepulmix]) e infine dell'area neurologica (fenfluramina [Fintepla] e atidarsagene autotemcel [Libmeldy]).

Al 31 dicembre 2020, su un totale di 118 farmaci orfani autorizzati dall'EMA (Figura 5.2.1 e Figura 5.2.2), 97 erano disponibili in Italia di cui:

- 17 (17,5%) in classe A;
- 58 (59,8%) in classe H;
- 12 (12,4%) in classe C;
- 10 (10,3%) in classe C-NN.

Dei 21 farmaci non commercializzati nel 2020:

- 5 sono stati commercializzati a partire dal 2021;
- 12 sono in fase di definizione del prezzo e della rimborsabilità;
- 4 non sono stati oggetto di domanda da parte delle aziende produttrici per prezzo e rimborsabilità.

I 5 farmaci commercializzati a partire dal 2021 sono rappresentati da: Givlaari, Luxturna, Palynziq, Waylivra e Zolgensma.

È interessante notare che il 52% dei farmaci inclusi nella lista AIFA dei medicinali orfani è sottoposta a un Registro di monitoraggio e al 12% dei farmaci orfani in fase di contrattazione di prezzo e rimborso è stato applicato una *Managed Entry Agreement* (MEA) che può essere o un accordo finanziario o un accordo basato su outcome. Circa il 15% dei farmaci, inoltre, ha anche ottenuto il requisito dell'innovatività (7 farmaci innovativi oncologici e 4 innovativi non oncologici).

Figura 5.2.1. Confronto farmaci autorizzati con procedura centralizzata EMA e disponibili in Italia (dato cumulato 2002-2020)

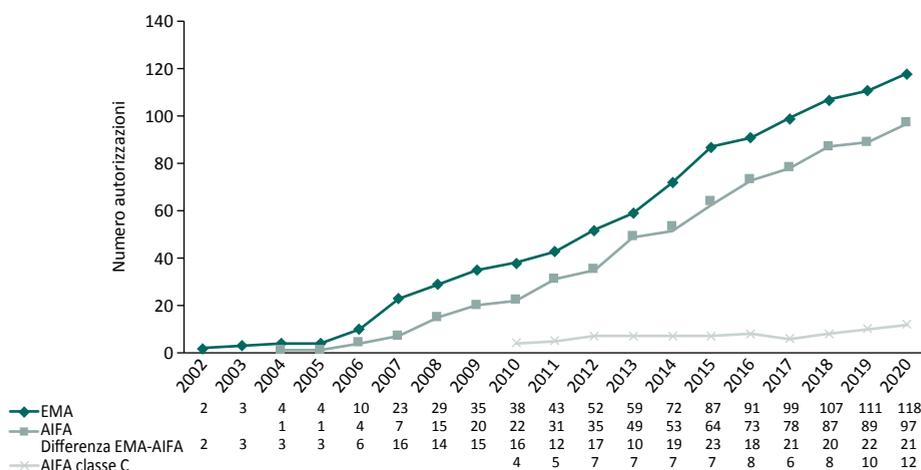
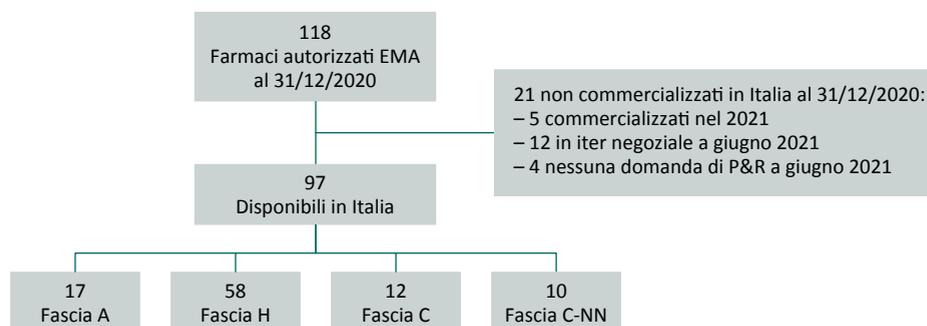


Figura 5.2.2. Confronto numero farmaci orfani autorizzati con procedura centralizzata EMA e AIFA al 31 dicembre 2020

Spesa e consumo dei farmaci orfani

Tabella 5.2.1. Trend di spesa e consumo (convenzionata e acquisti diretti) per i farmaci orfani, anni 2013-2020 presenti in classe di rimborsabilità A-SSN, H-SSN e C

Anno	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Spesa farmaci orfani (milioni)	608,9	716,2	822,2	947,6	1.022,7	1.306,9	1.554,9	1.393,4
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	6,4	7,1	6,7	4,2	4,5	5,8	6,8	6,0
Incidenza % spesa acquisti diretti orfani vs spesa totale orfani	100,0	100,0	100,0	99,7	99,6	99,7	99,9	100,0
Incidenza % farmaci orfani di classe C sulla spesa totale farmaci orfani	2,0	0,7	0,9	0,5	0,4	0,3	0,3	0,1
Consumo (DDD) farmaci orfani (milioni)	5,6	6,1	6,7	7,0	7,2	8,8	10,1	8,0
Incidenza % farmaci orfani sul consumo (Osmed+Traccia)	0,002	0,002	0,003	0,028	0,029	0,035	0,040	0,032
Incidenza % farmaci orfani di classe C sul consumo totale farmaci orfani	1,2	0,1	0,1	0,8	0,6	0,9	1,3	1,4

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 2020 di circa 1,4 miliardi di euro (-10,4% rispetto al 2019), corrispondente al 6,0% della spesa farmaceutica a carico del SSN. L'incidenza % sulla spesa dei farmaci orfani di classe C è pari allo 0,1% evidenziando un decremento con il passare degli anni (era 1,95% nel 2013). Per quanto riguarda i consumi, sono stati erogati 8,0 milioni di dosi di farmaci orfani (-2,1 milioni rispetto all'anno precedente), vale a dire lo 0,032% del consumo complessivo di farmaci. L'incidenza % sul consumo dei farmaci orfani di classe C è pari nel 2020 all'1,4% evidenziando un incremento rispetto al 2019 quando si registrava un'incidenza pari all'1,3% (Tabella 5.2.1).

Tabella 5.2.2. Consumo e spesa (convenzionata e acquisti diretti) per farmaci orfani per Regione anno 2020

Regione	Spesa milioni	DDD migliaia	Inc.% spesa*	% acquisti diretti	Spesa pro-capite	Δ % 20-19	DDD/1000 ab die	Δ % 20-19
Piemonte	103,8	632,1	7,4	100,0	22,92	-10,3	0,4	180,8
Valle d'Aosta	1,4	9,6	0,1	100,0	11,03	-24,4	0,2	166,4
Lombardia	219,2	1141,5	15,7	99,8	21,98	-7,7	0,3	179,9
PA Bolzano	12,9	74,8	0,9	100,0	25,88	-11,8	0,4	183,6
PA Trento	8,8	52,8	0,6	100,0	16,44	-18,9	0,3	176,5
Veneto	115,0	623,0	8,3	100,0	23,41	-10,3	0,3	177,6
Friuli VG	29,5	168,2	2,1	99,9	22,98	-17,0	0,4	173,9
Liguria	43,2	240,0	3,1	100,0	25,59	-6,0	0,4	180,6
Emilia R.	119,9	652,6	8,6	100,0	26,36	-8,7	0,4	181,0
Toscana	98,5	554,1	7,1	100,0	25,48	-5,6	0,4	183,4
Umbria	26,3	151,4	1,9	99,9	28,85	-10,3	0,5	175,3
Marche	40,8	265,9	2,9	100,0	26,11	-13,0	0,5	179,7
Lazio	127,4	780,3	9,1	100,0	22,43	-11,8	0,4	179,0
Abruzzo	28,5	205,2	2,0	100,0	21,59	-13,6	0,4	178,9
Molise	5,7	35,8	0,4	100,0	18,27	-28,7	0,3	169,8
Campania	123,1	740,8	8,8	100,0	23,39	-10,4	0,4	176,3
Puglia	111,0	638,7	8,0	100,0	28,59	-8,1	0,5	181,1
Basilicata	12,1	78,4	0,9	100,0	21,82	-18,3	0,4	174,5
Calabria	40,9	232,4	2,9	100,0	22,22	-16,8	0,3	172,6
Sicilia	90,8	546,6	6,5	100,0	19,34	-14,1	0,3	181,2
Sardegna	34,7	206,6	2,5	100,0	20,84	-1,3	0,3	183,8
Italia	1.393,4	8.031,0	100,0	100,0	23,36	-10,1	0,4	179,4
Nord	653,7	3594,7	46,9	99,9	23,27	-9,4	0,4	179,6
Centro	292,9	1751,7	21,0	100,0	24,37	-9,9	0,4	180,1
Sud e Isole	446,7	2684,6	32,1	100,0	22,87	-11,3	0,4	178,6

*Calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani al livello nazionale

In termini di DDD, nel 2020 si osserva un maggior consumo di farmaci orfani nelle Regioni del Nord, e conseguentemente anche una maggiore spesa assoluta. Le Regioni a maggior spesa pro capite sono l'Umbria e la Puglia con una spesa, rispettivamente, pari a 28,85 e 28,59 euro rispetto alla media nazionale di 23,36 euro, mentre le Regioni a minor spesa sono Valle d'Aosta e PA di Trento con una spesa rispettivamente di 11,03 e 16,44 euro (Tabella 5.2.2).

Anche per i farmaci orfani di classe C, c'è un maggior consumo e conseguentemente una maggiore spesa nelle Regioni del Nord. Per quanto concerne la spesa per 100 abitanti, complessivamente le Regioni del Centro e del Nord hanno valori più elevati rispetto alla media italiana, mentre solo le Regioni del Sud presentano valori pro capite inferiori alla media.

Dal punto di vista della spesa per 100 abitanti il valore più elevato si osserva in Valle d'Aosta con un valore di 10,94 euro rispetto alla media nazionale di 3,04 euro, mentre la Sardegna è la Regione con spesa pro capite più bassa, pari a 0,72 euro (Tabella 5.2.3).

Tabella 5.2.3. Consumo e spesa (convenzionata e acquisti diretti) per farmaci orfani di classe C per Regione anno 2020

Regione	DDD migliaia	Spesa migliaia	Spesa per 100 ab	Inc. % sul consumo	Inc. % sulla spesa
Piemonte	10,5	126,1	2,78	0,001	0,008
Valle d'Aosta	0,9	14,0	10,94	0,002	0,037
Lombardia	24,1	487,6	4,89	0,001	0,013
PA Bolzano	1,6	17,7	3,55	0,001	0,011
PA Trento	1,7	18,5	3,45	0,001	0,011
Veneto	9,6	111,2	2,26	0,000	0,007
Friuli VG	1,9	22,2	1,73	0,000	0,005
Liguria	3,4	67,3	3,99	0,001	0,011
Emilia R.	11,8	148,9	3,27	0,001	0,009
Toscana	10,0	121,0	3,13	0,001	0,008
Umbria	3,4	38,4	4,21	0,001	0,010
Marche	3,4	45,6	2,92	0,000	0,007
Lazio	19,9	241,6	4,25	0,001	0,010
Abruzzo	3,3	36,9	2,80	0,001	0,007
Campania	9,8	116,3	2,21	0,000	0,005
Puglia	6,4	77,1	1,99	0,000	0,005
Basilicata	1,8	16,8	3,03	0,001	0,007
Calabria	0,5	25,6	1,39	0,000	0,003
Sicilia	6,2	70,1	1,49	0,000	0,004
Sardegna	1,1	12,0	0,72	0,000	0,002
Italia	131,5	1.814,9	3,04	0,001	0,008
Nord	65,6	1.013,5	3,61	0,001	0,010
Centro	36,8	446,6	3,72	0,001	0,009
Sud e Isole	29,1	354,8	1,82	0,000	0,004

Tabella 5.2.4. Spesa e consumo per i primi 30 farmaci orfani in ordine decrescente di spesa: confronto anni 2019-2020

Rango	Principio attivo	Consumo (DDD; migliaia)	Δ % 20-19	Spesa (milioni)	Δ % 20-19	Inc.% sul consumo	Inc.% sulla spesa	% acquisti diretti
1	daratumumab	1.131,5	35,0	211	35,0	13,3	14,7	100,0
2	ibrutinib	1.312,5	29,3	170	29,1	15,4	11,9	100,0
3	eculizumab	152,7	11,6	118	5,8	1,8	8,2	100,0
4	nusinersen	219,5	-9,5	93	-9,3	2,6	6,5	100,0
5	nintedanib	838,8	20,4	65	22,7	9,9	4,5	100,0
6	pirfenidone	940,0	7,7	61	7,7	11,0	4,2	100,0
7	macitentan	634,5	7,9	56	6,0	7,5	3,9	100,0
8	pomalidomide	171,4	14,1	51	10,2	2,0	3,5	100,0
9	albutrepenonacog alfa	39,7	8,8	43	8,8	0,5	3,0	99,9
10	ivacaftor	61,5	32,3	42	39,6	0,7	2,9	100,0
11	carfilzomib	261,4	3,1	36	3,1	3,1	2,5	100,0
12	brentuximab vedotin	102,9	14,4	30	-1,4	1,2	2,1	100,0
13	niraparib	130,2	35,2	26	34,9	1,5	1,8	100,0
14	ponatinib	93,2	10,3	22	6,7	1,1	1,5	100,0
15	sorafenib	175,0	-0,4	21	2,4	2,1	1,5	100,0
16	migalastat	42,8	57,7	20	57,4	0,5	1,4	100,0
17	letermovir	50,0	87,7	19	73,7	0,6	1,3	100,0
18	decitabina	29,8	-3,1	18	-3,4	0,4	1,2	100,0
19	ataluren	10,9	28,1	17	24,9	0,1	1,2	100,0
20	eftrenonacog alfa	25,5	11,2	17	10,5	0,3	1,2	100,0
21	eliglustat	26,9	40,6	17	40,6	0,3	1,2	100,0
22	velaglucerasi alfa	15,4	6,3	16	1,6	0,2	1,1	100,0
23	midostaurina	29,4	25,1	16	25,1	0,3	1,1	100,0
24	elosulfase alfa	5,1	-1,6	15	-1,6	0,1	1,1	100,0
25	lutezio (177lu) oxodotreotide	0,9	>100	15	>100	0,0	1,1	100,0
26	blinatumomab	7,3	27,4	14	18,0	0,1	1,0	100,0
27	isavuconazolo	127,7	22,2	14	23,9	1,5	1,0	99,8
28	tafamidis	48,8	-8,6	13	-8,8	0,6	0,9	100,0
29	obinutuzumab	203,8	78,7	13	70,7	2,4	0,9	100,0
30	tisagenlecleucel	0,1	>100	13	>100	0,0	0,9	100,0
Totale primi 30		6.889,4	19,2	1.281	18,4	81,0	89,2	100,0

I principali principi attivi a maggior consumo e spesa sono nel 2020 daratumumab e ibrutinib con un incremento, rispettivamente, di spesa del 35,0% e 29,3% e di consumo del 35,0% e 29,1%. Tisagenlecleucel, la CART-T indicata nei pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) e nei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), registra lo scostamento più elevato nei consumi e nella spesa, insieme al lutezio (^{177}Lu) oxodotreotide, un radiofarmaco autorizzato per il trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (NET-GEP). Entrambi i farmaci sono stati commercializzati a partire dal 2019 (Tabella 5.2.4).

Tabella 5.2.5. Rango regionale 2020 dei primi 30 farmaci orfani per spesa in classe A-SSN e H-SSN

Rango Italia	Principio attivo	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	PA Bolzano	PA Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna
1	daratumumab	1		1	1	2	1	2	1	1	1	2	2	1	3	2	1	1	1	3	1	1
2	ibrutinib	3	8	2	2	1	2	1	2	2	2	1	1	2	1	3	2	2	2	2	2	3
3	eculizumab	2	1	3	3	3	4	3	3	3	3	4	3	6	2	1	3	5	3	4	6	2
4	nusinersen	4		4	5	5	3	4	9	6	8	3	4	3	8	4	4	3	17	6	4	9
5	nintedanib	7	5	7	6	6	9	10	5	8	7	5	5	4	4	5	5	7	5	8	7	8
6	pirfenidone	5	2	8	13	8	18	12	7	7	5	6	6	5	5	7	6	9	7	5	5	5
7	macitentan	8	4	5	4	7	7	6	6	4	6	12	7	13	6	6	18	4	6	7	11	4
8	pomalidomide	6		10	7	18	5	7	10	5	4	14	8	8	10	13	10	10	12	11	8	6
9	albutrepenonacog alfa	14		6			8	5	4	9	9	26	10	10	7		11	6		17	19	37
10	ivacaftor	15		16	9	15	26	17	14	11	15	10	32	7	19		7	8	4	1	3	16
11	carfilzomib	9	10	11	8	20	10	18	12	12	10	18	19	20	13	20	12	11	8	9	9	7
12	brentuximab vedotin	13	19	18	14	17	6	13	11	10	19	9	13	11	12	8	8	14	14	20	13	14
13	niraparib	17	6	17	10	14	11	9	17	13	13	21	16	9	14	15	20	12	27	16	14	17
14	ponatinib	18	9	23	12	30	21	15	26	17	20	23	17	15	11	12	17	13	11	10	10	31
15	sorafenib	20	21	15	16	13	15	14	30	14	16	29	15	29	18	10	15	33	13	22	20	11
16	migalastat	12	3	14			24	27		26	14	16		14		11	9	32		13	16	15
17	letemovir	27		12	19		36	8	18	19	17	15	12	17	22	24	33	21	31	29	29	19
18	decitabina	24		31	26	22	16	11	24	24	12	31	20	33	23	23	19	19	9	15	22	22
19	ataluren	19		28			12	25	16	16	42		9	28	24		16	27	39	19	31	
20	eftrenonacog alfa	10		20			34		8	37	23	46	33	23	9		24	15	19	60	15	
21	eliglustat	16		21	20	9	14	20	36	18	21	19		16	51		39	41	20	35	18	12
22	velaglucerasi alfa	46		30	15	10	29	42	49	36	22	7	11	34			13	16		14	17	13
23	midostaurina	11		24	17	11	20	36	22	20	29	17	14	22	45		28	17	33	52	33	35
24	elosulfase alfa	22	20	29		4	51			25	11	8	18	42			21	46	10	12	21	26
25	lutezio (177lu) oxodotreotide	29		13			13		40	15	27		43	24			25	53	18		24	
26	blinatumomab	23		27	11		23	21	25	22	32	20	21	19	33		23	30		24	32	25
27	isavuconazolo	25	18	19	28	29	19	23	20	35	31	13	25	18	17	17	26	45	38	26	40	41
28	tafamidis	28		26			44	46	19	21	25		30	12	21	9	30	20		34	23	36
29	obinutuzumab	26		38	31	31	22	29	33	30	26	22	23	26	15		14	26	25	25	25	27
30	tisagenlecleucel	33		9			39		31	31	34	11		31			38	37		18	41	

Analizzando le prime 30 molecole orfane per spesa si osserva un diverso comportamento tra le diverse Regioni. Quasi tutte presentano uno o più molecole con valori di spesa più elevati rispetto alla media italiana. I casi più significativi riguardano i principi attivi eftrenonacog alfa e midostaurina che nella Regione Calabria presentano rispettivamente rango 60 rispetto al rango 20 della media italiana e rango 52 rispetto al rango 23 della media italiana, generando quindi una spesa inferiore (Tabella 5.2.5).

Tabella 5.2.6. Rango regionale 2020 dei primi 30 farmaci orfani per consumo in classe A-SSN e H-SSN

Rango Italia	Principio attivo	Piemonte	Valle d'Aosta	Lombardia	PA Bolzano	PA Trento	Veneto	Friuli VG	Liguria	Emilia R.	Toscana	Umbria	Marche	Lazio	Abruzzo	Molise	Campania	Puglia	Basilicata	Calabria	Sicilia	Sardegna
1	ibrutinib	1	7	1	2	1	1	1	1	1	1	1	3	1	3	3	4	1	1	2	1	3
2	daratumumab	2		2	1	2	2	2	2	2	3	5	2	5	2	2	3	2	5	4	1	
3	pirfenidone	3	1	3	5	3	6	7	4	4	3	4	2	4	1	1	3	4	5	1	2	2
4	nintedanib	5	4	5	4	4	4	5	3	5	4	2	1	3	2	4	5	5	4	3	5	5
5	idrocortisone	4	6	9	14	9	5	4	6	6	7	5	6	5	4	6	1	6	3	6	3	7
6	macitentan	6	2	4	3	5	3	3	5	3	5	6	4	7	6	5	7	2	6	4	7	4
7	carfilzomib	8	9	7	6	16	8	16	8	7	6	12	13	13	8	19	8	8	7	7	6	6
8	nusinersen	13		6	11	12	7	9	19	12	14	8	7	6	19	10	11	9	23	10	10	12
9	obinutuzumab	11		15	20	26	10	12	11	13	9	7	10	10	7		6	10	14	11	8	13
10	riociguat	7		8	7	11	12	8	9	36	10	15	18	11	15	9	10	7	24	8	9	11
11	sorafenib	14	21	11	10	7	11	11	20	8	13	20	9	18	11	7	9	19	8	17	11	8
12	pomalidomide	10		14	13	22	9	14	12	9	8	17	12	14	16	18	14	11	15	14	12	9
13	eculizumab	9	5	12	8	13	17	13	10	10	11	14	11	19	10	8	12	16	9	12	16	10
14	pitolisant	15	3	13	9	8	18	21	16	14	12	11	16	8	13		17	22	10	33	18	19
15	niraparib	17	10	16	12	14	15	10	15	11	15	18	14	12	14	20	18	12	25	15	14	16
16	isavuconazolo	16	18	10	17	19	14	15	18	19	16	9	19	9	9	13	13	32	30	16	32	28
17	brentuximab vedotin	19	19	20	16	20	13	19	13	15	24	13	17	16	18	11	15	17	18	20	17	14
18	ketoconazolo	12		18		33	20	6	7	21	27	10	8	28	12	27	29	24		30	33	24
19	ponatinib	20	11	21	15	28	22	18	29	17	20	21	15	21	17	14	16	13	13	13	13	25
20	acido obeticolico	18	16	17	19	15	23	22	14	16	19	16	26	15	21	16	25	14	16	18	20	15
21	sapropterina	34		27	30	10	16	17	28	18	29		22	22	22	21	24	18	19	19	19	
22	ivacaftor	28		30	18	29	38	29	27	23	31	22	37	20	31		20	15	11	9	15	27
23	ixazomib	21		22	28		24	26	17	33	17	24	38	25	27	22	23	20	12	23	21	21
24	pasireotide	23	12	29	24	17	19	27	22	29	23	19	23	24	20	17	21	30	20	32	23	31
25	letermovir	29		19	21		32	20	21	24	25	32	20	23	24	24	31	27	31	26	26	22
26	tafamidis	26		26			39	41	23	20	28		30	17	23	12	26	26		31	22	36
27	migalastat	24	8	25			34	32		31	30	23		26		15	19	37		21	25	18
28	albutrepenonacog alfa	32		24			27	24	25	22	26	38	27	32	26		30	23		29	35	44
29	decitabina	30		36	33	31	28	23	34	32	22	33	29	37	33	26	27	33	17	22	31	29
30	midostaurina	22		32	25	23	33	38	30	27	35	27	24	30	45		35	31	34	55	36	41

I primi principi attivi per consumo sono stati ibrutinib, daratumumab e pirfenidone con moderata variabilità nei ranghi regionali (Tabella 5.2.6). I farmaci orfani che hanno anche il requisito dell'innovatività hanno generato nell'anno 2020 una spesa pari a 373,2 milioni di euro in aumento rispetto al 2019 in cui la spesa era pari a 296,3 milioni di euro, coerentemente con l'incremento dei consumi (Tabella 5.2.7). Nel 2020 sono 11 i farmaci innovativi mentre nel 2019 erano 9 e 8 nel 2018.

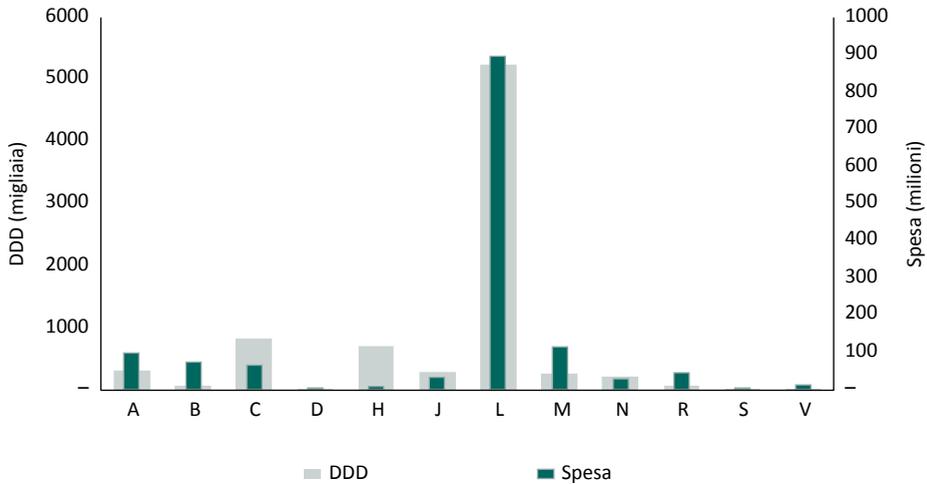
Di questi farmaci orfani innovativi, daratumumab e nusinersen sono anche tra i primi 30 farmaci orfani a maggior spesa, rispettivamente al primo e al quarto posto.

Tabella 5.2.7. Farmaci orfani che accedono al fondo dei farmaci innovativi oncologici e innovativi non oncologici: spesa e consumo per gli anni 2018-2020 (acquisti diretti)

Principio attivo	Spesa 2018	Spesa 2019	Spesa 2020	DDD 2018	DDD 2019	DDD 2020
axicabtagene ciloleucel	-	-	3,3	-	-	0,1
cenegermin	3,6	4,0	2,8	13,1	15,2	11,0
citarabina/daunorubicina	-	2,4	8,6	-	0,6	2,3
daratumumab	58,3	156,3	211,0	312,1	838,4	1.131,5
dinutuximab beta	-	3,2	4,8	-	0,9	1,3
ibrutinib	111,6	-	-	757,2	-	-
ivacaftor	11,1	-	-	16,5	-	-
letermovir	0,0	10,8	18,7	-	26,7	50,0
lutezio (177lu) oxodotreotide	-	3,5	15,1	-	0,2	1,0
midostaurina	1,2	12,6	15,8	2,3	23,5	29,4
nusinersen	92,1	102,2	70,2	242,9	242,4	166,3
patisiran	-	-	9,5	-	-	18,4
pomalidomide	18,6	-	-	61,9	-	-
tisagenlecleucel	-	1,2	13,2	-	<0,05	0,1
Totale	296,6	296,3	373,2	1.405,9	1.148,1	1.411,3

Tabella 5.2.8. Farmaci orfani che accedono al fondo dei farmaci innovativi oncologici e innovativi non oncologici: confronto spesa e consumo per gli anni 2019-2020

Tipologia farmaci	Spesa 2019 (milioni)	Spesa 2020 (milioni)	Δ % 20-19	DDD 2019 (migliaia)	DDD 2020 (migliaia)	Δ % 20-19
Orfani innovativi oncologici	179,2	271,9	51,7	863,8	1.165,6	34,9
Orfani innovativi non oncologici	117,1	101,3	-13,5	284,3	245,7	-13,6

Figura 5.2.3. Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per I livello ATC, anno 2020

L	Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	V	Vari
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo	R	Sistema respiratorio
C	Sistema cardiovascolare	M	Sistema muscolo-scheletrico
B	Sangue ed organi emopoietici	G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
N	Sistema nervoso centrale	J	Antimicrobici generali per uso sistemico
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	D	Dermatologici
		S	Organi di senso

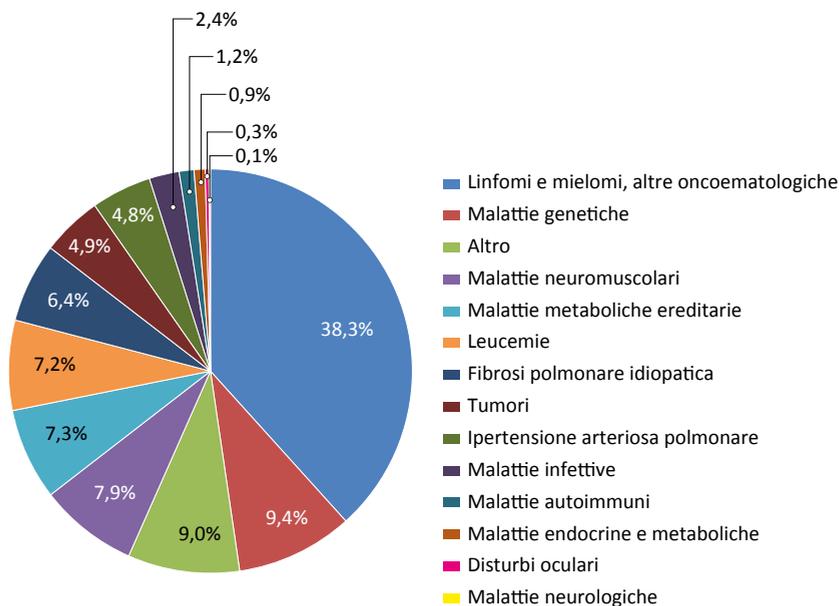
In riferimento alle categorie terapeutiche, la maggior parte della spesa ha riguardato i farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (64,3%), i farmaci del sistema muscolo-scheletrico (8,3%), dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (7,2%) e altro (20,2%).

Per quanto riguarda i consumi, le categorie interessate sono gli antineoplastici ed immunomodulatori (65,3%), i farmaci del sistema cardiovascolare (10,4%) e i preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali (8,7%), mentre il restante 15,6% dei consumi è rappresentato da altro (Figura 5.2.3).

Tabella 5.2.9. Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per area terapeutica: anno 2020 (Tabella e Figura)

Area terapeutica	Spesa (milioni)	Δ % 20-19	DDD (migliaia)	Δ % 20-19	Spesa pro-capite	DDD/1000 ab die	Inc.% spesa*
Linfomi e mielomi, altre oncoematologiche	533,7	-21,4	3.053,1	-32,5	8,95	0,14	38,3
Malattie genetiche	130,7	14,5	250,7	18,5	2,19	0,01	9,4
Altro	124,8	7,6	169,7	14,1	2,09	0,01	9,0
Malattie neuromuscolari	109,9	-5,2	230,4	-8,2	1,84	0,01	7,9
Malattie metaboliche ereditarie	102,3	34,8	253,8	24,0	1,71	0,01	7,3
Leucemie	100,4	-33,3	396,0	-50,4	1,68	0,02	7,2
Fibrosi polmonare idiopatica	88,8	-18,7	1.307,5	-16,7	1,49	0,06	6,4
Tumori	67,5	-1,6	311,0	-15,2	1,13	0,01	4,9
Iipertensione arteriosa polmonare	67,2	6,0	834,5	8,2	1,13	0,04	4,8
Malattie infettive	33,5	33,9	188,3	14,0	0,56	0,01	2,4
Malattie autoimmuni	16,5	28,6	92,5	-45,1	0,28	<0,05	1,2
Malattie endocrine e metaboliche	12,3	-26,1	792,2	-0,3	0,21	0,04	0,9
Disturbi oculari	4,0	-26,3	19,9	-18,6	0,07	<0,05	0,3
Malattie neurologiche	1,8	-10,2	131,4	-14,6	0,03	0,01	0,1
Totale	1.393,4	-10,4	8.031,0	-20,9	23,36	0,37	100,0

*Calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani a livello nazionale

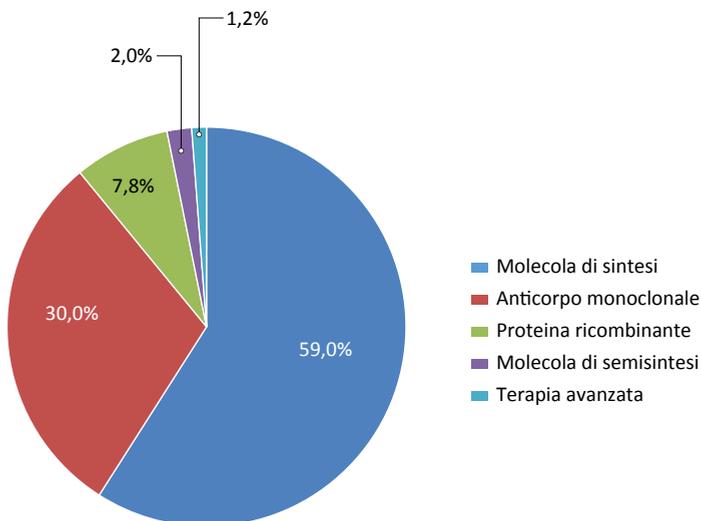


Analizzando nel dettaglio la distribuzione della spesa dei farmaci orfani per area terapeutica, la più alta incidenza riguarda i farmaci utilizzati nei linfomi, mielomi e malattie genetiche (rispettivamente 38,3% e 9,4%); dal lato dei consumi i primi in classifica sono i farmaci utilizzati nei linfomi, mielomi e altri oncoematologici, seguono a distanza quelli per la fibrosi polmonare idiopatica (Tabella e Figura 5.2.9).

Analizzando le varie tipologie si può osservare che la maggior parte dei farmaci orfani è composta da molecole di sintesi (59,0%) seguite dagli anticorpi monoclonali (30,0%) (Tabella e Figura 5.2.10). Rispetto al 2019 si osserva un decremento sia nella spesa che nei consumi delle molecole di sintesi, mentre per gli anticorpi monoclonali si registra un incremento.

Tabella 5.2.10. Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per tipologia di prodotto, anno 2020 (Tabella e Figura)

Tipo farmaco	N° di molecole	Spesa	Δ % 20-19	DDD migliaia	Δ % 20-19	Spesa pro capite	DDD/ 1000 ab die	Inc.% spesa*
Molecola di sintesi	52	822,7	-23,2	6.145,4	-27,8	13,79	0,28	59,0
Anticorpo monoclonale	17	418,2	24,8	1.653,4	34,9	7,01	0,08	30,0
Proteina ricombinante	12	108,1	-2,7	168,5	-39,6	1,81	0,01	7,8
Molecola di semisintesi	8	27,8	-23,6	63,5	-54,0	0,47	<0,05	2,0
Terapia avanzata	4	16,6	>100	0,1	>100	0,28	<0,05	1,2
Totale	93	1.393,4	-10,4	8.031,0	-20,9	23,36	0,37	100,0



Accesso ai farmaci per malattie rare ai sensi della Legge 648, fondo AIFA 5% e D.M. 7 settembre 2017

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

Ed è proprio in questa posizione di nicchia che si inseriscono a livello normativo la Legge n. 648/96, il Fondo Nazionale e l'uso compassionevole.

Legge n. 648 del 1996

Tale norma consente l'erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale, in assenza di alternativa terapeutica valida, di:

- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non in Italia;
- medicinali non ancora autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica;
- medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia.

In tutti i casi sopra descritti, l'inserimento nella lista 648 deve essere supportato da risultati di studi clinici conclusi, almeno di fase II, che abbiano dimostrato un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile.

Con l'entrata in vigore della Legge n. 79 del 2014, è prevista, previa valutazione dell'AIFA, l'inclusione di farmaci nella lista anche in presenza di alternative; tali farmaci possono essere impiegati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

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 farmaci orfani e di quelli dedicati alla cura delle malattie rare rimborsati ai sensi della Legge n. 648/96 è scaricabile dal sito web dell'Agenzia al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/legge-648-96/>

Legge n. 326/2003 (Fondo AIFA 5%)

La Legge n. 326 del 2003 ha previsto la costituzione presso AIFA di un Fondo nazionale destinato all'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Il Fondo è costituito dal 50% del contributo che le aziende farmaceutiche versano su base annuale ad AIFA. Tale contributo è corrispondente al 5% delle spese annuali che le aziende farmaceutiche sostengono per attività di promozione volte agli operatori sanitari.

D.M. 7 settembre 2017

In Italia il D.M. 7 settembre 2017, “Disciplina dell'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, malattie rare, tumori rari o condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa.

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.

I riferimenti normativi per tale Decreto del Ministero della Salute sono l'art. 83 del Regolamento (EC) n. 726/2004, come previsto ai sensi dell'art. 158, comma 10, del D.L. 219/2006 per gli aspetti relativi ai programmi di uso compassionevole e l'art. 5(1) della Direttiva 2001/83 per gli accessi su base nominale.

Qualora l'azienda sia disponibile a fornire il medicinale gratuitamente e siano soddisfatte le condizioni descritte nel sopracitato Decreto, il medico curante può usare questo strumento per fornire medicinali in sperimentazione clinica a pazienti che non facciano parte delle sperimentazioni stesse, oppure per fornire medicinali provvisti di AIC per indicazioni diverse da quelle approvate, o ancora per medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale.

Accesso ai farmaci per malattie rare ai sensi della Legge 648, fondo AIFA 5% e D.M. 7 settembre 2017

I dati forniti si riferiscono soltanto alla lista 648 soggetta a monitoraggio clinico e di spesa; pertanto, tali dati non comprendono le liste di farmaci per uso consolidato.

Nella Tabella 5.2.11 sono elencati i medicinali inseriti nella lista 648 nell'anno 2020, destinati al trattamento delle malattie rare, sia senza qualifica di orfano sia con qualifica di farmaco orfano.

Tabella 5.2.11. Medicinali inseriti nella lista 648 nell'anno 2020, destinati al trattamento delle malattie rare, senza qualifica di orfano e con qualifica di orfano

Principio attivo	Indicazione terapeutica
bevacizumab (originator o biosimilare)	Trattamento della neurofibromatosi di tipo 2
associazione carboplatino + paclitaxel	Trattamento del carcinoma del timo
ibrutinib	Trattamento dei linfomi non Hodgkin B della zona marginale recidivati/refrattari dopo almeno una linea di chemio-immunoterapia con anti-CD20
infliximab (originator o biosimilare)	Trattamento dei pazienti con sarcoidosi severa e/o con localizzazioni potenzialmente fatali che hanno fallito la I e II linea di trattamento (steroidi e agenti citotossici)
peginterferone alfa 2a	Trattamento delle forme refrattarie della malattia di Behçet
lenvatinib	Trattamento del carcinoma adenoide cistico
onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)	Trattamento entro i primi sei mesi di vita di pazienti con diagnosi genetica (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 2 copie del gene SMN2) o diagnosi clinica di atrofia muscolare spinale di tipo 1 (SMA1)
plasminogeno	Trattamento della congiuntivite lignea
regorafenib	Trattamento del glioblastoma multiforme recidivato
rituximab (originator o biosimilare)	Trattamento della leucemia linfoblastica
trastuzumab (originator o biosimilare)	Trattamento dei tumori sierosi dell'endometrio metastatico, HER2 amplificati in associazione con carboplatino e paclitaxel
venetoclax	Trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non candidabili a chemioterapia intensiva di induzione o con età ≥ 75 anni, in combinazione con azacitidina o decitabina

Nota: in rosso sono riportati i farmaci presenti nella lista 648 indicati per il trattamento delle malattie rare e che possiedono anche il requisito di farmaco orfano

Tabella 5.2.12. Medicinali destinati al trattamento delle malattie rare per i quali è stato attivato nell'anno 2020 un programma ai sensi del D.M. 7 settembre 2017

Principio attivo (nome commerciale)	Indicazione terapeutica
tafamidis (Vyndaqel)	Trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild-type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM)
niraparib (Zejula)	Trattamento di mantenimento di pazienti con carcinoma dell'ovaio avanzato in risposta dopo trattamento di prima linea con chemioterapia a base di platino, che non possono essere trattate con alternative terapeutiche autorizzate
risdiplam (Evrysdi)	Trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 1, in pazienti non candidabili a terapie autorizzate o che, a giudizio del medico curante, non siano in grado di continuare il trattamento in corso con la terapia autorizzata
risdiplam (Evrysdi)	Trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 2, in pazienti non candidabili a terapie autorizzate o che, a giudizio del medico curante, non siano in grado di continuare il trattamento in corso con la terapia autorizzata
pemigatinib (Pemazyre)	Trattamento di pazienti adulti con colangiocarcinoma metastatico o localmente avanzato
belantamab mafodotin (Blemrep)	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, che hanno ricevuto almeno quattro precedenti terapie, la cui malattia è refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38
lumasiran (Oxlumo)	Trattamento di pazienti con iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1), privi di una valida alternativa terapeutica
pevonedistat	Trattamento di prima linea di pazienti con sindromi mielodisplastiche acute ad alto rischio, o Low Blast Acute Myelogenous Leukemia
luspatercept (Reblozyl)	Trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia
luspatercept (Reblozyl)	Trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, nei pazienti che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina
elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio)	Trattamento di pazienti di almeno 12 anni con fibrosi cistica, omozigoti per la mutazione F508del

Nel corso dell'anno 2020 sono stati aperti 11 programmi di uso compassionevole per malattie rare con medicinali che hanno ricevuto la designazione di medicinale orfano da parte del COMP.

L'ammontare del Fondo AIFA 5% nel 2020 è stato pari a 16.303.619 euro. Si ricorda che la capienza del Fondo per l'anno 2020 risente di una riduzione dovuta alla diminuzione delle attività promozionali da parte delle aziende farmaceutiche a causa della pandemia. Il numero di pazienti per cui è stata fatta richiesta di accesso al fondo nell'anno 2020 è pari a 1.928; di questi pazienti 1.641 erano affetti da malattia rara, 1.293 da tumore raro. Tra i pazienti con tumore raro, 770 presentavano un tumore del sangue e 605 di essi hanno avuto parere favorevole all'accesso al fondo. Dei 1.641 pazienti con malattia rara che hanno fatto richie-

sta, 1.361 hanno ricevuto risposta positiva mentre 937 sono state le risposte positive per i pazienti con tumore raro così come indicato nella Tabella 5.2.13.

Tabella 5.2.13. Numero di richieste di accesso al fondo e numero di effettivi accessi ottenuti nell'anno 2020

Anno	Numero di pazienti che hanno presentato richiesta per l'accesso al fondo AIFA		Numero di pazienti che hanno avuto risposta positiva alla richiesta di accesso al fondo AIFA	
	Con malattia rara	Con tumore raro	Con malattia rara	Con tumore raro
2020	1.641	1.293	1.361	937

I dati sopra riportati sono stati calcolati in base al numero di pazienti affetti da malattia rara e non al numero di richieste; infatti, spesso per lo stesso paziente sono stati richiesti uno o più rinnovi per l'accesso al fondo per il beneficio ottenuto.

Tabella 5.2.14. Primi 10 farmaci per numero di richieste di accesso al fondo 5% nell'anno 2020

Farmaco	Numero di richieste
venetoclax (da solo o in combinazione)	488
nivolumab	159
pembrolizumab	157
dupilumab	132
blinatumomab	69
cannabidiolo	49
ivosidenib	39
sorafenib	37
brentuximab vedotin	31
ormone paratiroideo umano ricombinante	26

Tabella 5.2.15. Primi 10 farmaci con maggior impatto di spesa sul fondo AIFA 5% relativo all'anno 2020

Farmaco	Spesa autorizzata (milioni)
venetoclax (da solo o in combinazione)	9,4
blinatumomab	7,6
cerliponase alfa	3,3
sebelipase alfa	3,1
volanesorsen	2,8
elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor	2,7
givosiran	2,6
nivolumab	2,6
ivosidenib	2,3
pembrolizumab	2,0

Come si può notare dalle Tabelle 5.2.14 e 5.2.15, la maggior parte delle richieste riguarda i principi attivi venetoclax, nivolumab, pembrolizumab e dupilumab. Tra i primi 10 principi attivi per spesa si ritrova venetoclax, che rappresenta anche il principio attivo con il maggior numero di richieste, seguito da blinatumomab con un impegno di spesa di 7,6 milioni a fronte di 69 richieste, cerliponase alfa con un impegno di spesa di 3,3 milioni a fronte di un numero di richieste inferiori a 26 e sebelipase alfa con un impegno di spesa di 3,1 milioni a fronte, anche in questo caso, di un numero di richieste inferiori a 26.

Appendice 1

Regolamentazione dell'assistenza farmaceutica in Italia

1. Principali provvedimenti emanati nel 2020

Covid 19, finanziamento del Servizio Sanitario Nazionale e continuità terapeutica

In Italia, a seguito dell'emergenza epidemiologica COVID-19, il Governo ha adottato misure che, per il 2020, fanno incrementare il fabbisogno sanitario standard. In particolare, il decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, ha disposto un incremento di 1.410 milioni di euro. Successivamente il DL 19 maggio 2020, n. 34 ha stabilito i seguenti incrementi:

- di 1.256.633.983 euro per rafforzare l'offerta sanitaria e sociosanitaria territoriale, necessaria a fronteggiare l'emergenza epidemiologica conseguente alla diffusione del virus SARS-CoV2;
- di 430.975.000 euro per giungere ad un riordino della rete ospedaliera;
- di 105.000.000 euro per aumentare il numero dei contratti di formazione specialistica dei medici;
- di 170.000.000 euro relativi all'impatto sulla spesa del SSN conseguente all'emersione di rapporti di lavoro irregolari ed al rilascio di permessi di soggiorno temporanei;
- di 5.000.000 euro quale tetto della spesa destinata all'erogazione degli ausili, ortesi e protesi degli arti inferiori e superiori, a tecnologia avanzata e con caratteristiche funzionali allo svolgimento di attività sportive amatoriali, destinati a persone con disabilità fisica.

Infine è stato emanato il decreto-legge 14 agosto 2020, n. 104, convertito con modificazioni con legge 13 ottobre 2020 che ha previsto l'incremento per complessivi 478.218.772 euro finalizzati a sostenere gli oneri riguardanti il ricorso in maniera flessibile da parte di Regioni e Province Autonome a strumenti straordinari riguardanti prestazioni aggiuntive in ambito sanitario, rispettivamente, per il recupero dei ricoveri ospedalieri e per le prestazioni di specialistica ambulatoriale e di screening, limitatamente al periodo dalla data di entrata in vigore del decreto e fino al 31 dicembre 2020.

Inoltre, durante l'emergenza COVID 19, al fine di ridurre il rischio di infezione da SARS-CoV-2, si è provveduto a mettere in campo tutti gli strumenti disponibili per contemperare l'esigenza di contenere l'afflusso dei pazienti cronici nei centri specialistici (ospedalieri e distrettuali) e negli studi medici con l'erogazione dell'assistenza farmaceutica e la continuità terapeutica, puntando al massimo sui presidi di prossimità territoriale.

A tale scopo sono stati emanati i seguenti provvedimenti:

- l'Ordinanza del capo della protezione civile del 19 marzo 2020 che ha introdotto modalità alternative al promemoria cartaceo per limitare gli accessi presso gli studi dei medici del SSN;
- il decreto interministeriale del 25 marzo 2020, che ha previsto l'estensione della ricetta dematerializzata ai farmaci con piano terapeutico AIFA, ai medicinali distribuiti per conto del SSN e ha esteso le modalità elettroniche alternative al promemoria cartaceo oltre la fase emergenziale;
- la nota del 14 maggio 2020 del Ministero dell'Economia e delle Finanze e del Ministero della Salute, che chiarisce i dubbi riguardo la possibilità di ricomprendere i medicinali a base di sostanze stupefacenti e psicotrope inclusi quelli destinati alla terapia del dolore, nelle prescrizioni dematerializzate;
- il Decreto-Legge 19 maggio 2020, n. 34 che ha previsto la proroga della validità delle ricette limitative dei farmaci classificati in fascia A.

Le Linee Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale

A seguito del decreto del Ministero della salute e del Ministero dell'economia e delle finanze del 2 agosto 2019, che ha individuato i criteri e le modalità per la definizione dei prezzi dei medicinali rimborsati dal SSN, a dicembre 2020 AIFA ha pubblicato le linee guida per supportare il Richiedente nella compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. La linea guida si compone di sei principali sezioni:

- a. Identità del richiedente, caratteristiche del Prodotto e aspetti produttivi/organizzativi
- b. Descrizione della condizione clinica, inquadramento e valore terapeutico del Prodotto
- c. Studi clinici a supporto della rimborsabilità
- d. Prezzi proposti e costi per il SSN
- e. Impatto economico-finanziario
- f. Contributi pubblici nello sviluppo del Prodotto e status brevettuale

Per ogni tipologia negoziale vengono specificate le sezioni e le sotto-sezioni per cui viene richiesta la compilazione. La linea guida spiega nel dettaglio quali siano le informazioni richieste per ogni sotto-sezione, riporta indicazioni sui metodi e sulla rappresentazione delle informazioni, laddove necessario, attraverso la predisposizione dei modelli delle relative tabelle.

Procedura semplificata di prezzo e rimborso per i farmaci equivalenti/biosimilari

Ad ottobre 2020 AIFA ha emanato una nuova procedura per la definizione del prezzo dei farmaci equivalenti. Le aziende farmaceutiche che intendano avvalersi della negoziazione automatica, devono presentare il dossier con una proposta di prezzo in accordo con la riduzione prevista dal D.M. 4 aprile 2013 (cd Decreto scaglioni); la specialità medicinale verrà sottoposta all'attenzione del Consiglio di Amministrazione nella prima riunione utile per l'approvazione, senza ulteriori passaggi in CTS e CPR. In caso di mancata proposta di prezzo ai sensi del Decreto scaglioni, si procederà con l'ordinario iter negoziale in CPR, senza ulteriore passaggio in CTS, laddove tale passaggio sia già avvenuto per la parte di competenza degli Uffici autorizzativi con l'attribuzione del regime di fornitura.

Legge di bilancio 2021

Tra i provvedimenti adottati nel 2020, si annovera la Legge di Bilancio 2021 (legge 30 dicembre 2020, n. 178), che ha previsto un cambiamento dei tetti della spesa farmaceutica con decorrenza a partire dall'anno 2021. In particolare, lasciando invariato il tetto complessivo del 14,85 per cento, la Legge ha stabilito un nuovo tetto della spesa farmaceutica convenzionata, pari al 7% e, conseguentemente, il tetto di spesa farmaceutica per acquisti diretti è rideterminato nella misura del 7,85 per cento, fermo restando il valore percentuale del tetto per acquisti diretti di gas medicinali. Tali percentuali possono essere annualmente rideterminate, considerando il valore complessivo del 14,85 per cento, in sede di predisposizione del disegno di legge di bilancio, su proposta del Ministero della salute, sentita l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), d'intesa con il Ministero dell'economia e delle finanze, sulla base dell'andamento del mercato dei medicinali e del fabbisogno assistenziale.

Principali indicatori di contesto del sistema sanitario italiano

Nella Tabella 1.1 sono riportati i principali indicatori di contesto relativi all'assistenza sanitaria in Italia. Con riferimento all'assistenza ospedaliera, è possibile rilevare la riduzione nel periodo dal 2016 al 2019 del numero di dimissioni ospedaliere: quest'ultime passano da un valore di circa 9 milioni del 2016 a 8,5 milioni del 2019. Contestualmente anche le giornate erogate passano dai 61,2 milioni del 2016 ai 58,8 milioni del 2019. Al riguardo si evidenzia la riduzione di oltre 3200 posti letto in regime di ricovero ordinario in acuzie, lungodegenza e riabilitazione nel periodo 2017-2018 compensata parzialmente dall'incremento di oltre 180 posti letto per la degenza in regime di ricovero ordinaria in lungodegenza e riabilitazione nel 2018.

L'andamento delle degenze medie in regime di lungodegenza e di riabilitazione dopo la riduzione rilevabile nel 2017, rispetto al 2016, tende a stabilizzarsi con un leggero innalzamento sia nel 2018 sia nel 2019. La degenza media per acuti in regime ordinario resta costante nel periodo dal 2016 al 2019 attestandosi intorno al valore di 7 giorni. Si evidenzia un costante aumento del Peso medio dei DRG che passa da 1,19 del 2016 a 1,24 del 2019. Il Peso medio dei DRG è calcolato come rapporto fra la somma dei punti DRG prodotti e il numero complessivo delle dimissioni.

Con riferimento alla distribuzione dei farmaci si rileva un incremento del numero di titolari di AIC che passa dagli 817 del 2018 agli 844 del 2020. Differentemente dal 2019, nel 2020 si osserva una riduzione del numero di farmacie che passano dalle 19.782 unità del 2018 alle 18.871 unità del 2020; si registra, inoltre, una lieve riduzione degli esercizi commerciali, che passano dalle 6.438 unità del 2018 alle 6.383 unità del 2020, e dei distributori di farmaci che passano dalle 2.273 unità del 2018 alle 2.250 unità del 2020.

Relativamente all'assistenza territoriale, i Medici di Medicina Generale passano dalle 44.279 unità del 2016 (7,30 MMG per 10.000 abitanti) alle 42.987 unità (7,12 per 10.000 abitanti) nel 2018 con una riduzione nel biennio 2017-2018 pari a 1.292 unità, corrispondenti al -2,9%. Anche i Pediatri di Libera Scelta risultano in decremento, passando dalle 7.662 unità del 2016 alle 7.499 unità nel 2018 con una riduzione nel biennio 2017-2018 pari a 163 unità. Considerando, invece, l'incidenza per 10.000 abitanti, si osserva un lieve incremento, passando dalle 9,30 unità nel 2016 rispetto alle 9,35 nel 2018.

Infine per quanto riguarda il numero delle ASL sul territorio nazionale si rileva la sostanziale invarianza del loro numero, pari a 101 unità nei tre anni dal 2017 al 2019.

Tabella 1.1. Indicatori di contesto dell'assistenza sanitaria in Italia

	2016	2017	2018	2019	2020
Totale dimissioni ospedaliere (1)	9.061.064	8.872.090	8.691.638	8.520.801	
Totale giornate erogate (1) (2)	61.236.601	59.955.328	59.533.633	58.799.017	
Posti letto in degenza ordinaria per acuti (3)	158.113	155.929	155.446		
Posti letto in degenza ordinaria lungodegenza (3)	8.767	8.332	8.373		
Posti letto in degenza ordinaria riabilitazione (3)	24.674	24.487	24.632		
Posti letto in day hospital (3)	22.067	21.278	20.886		
Posti letto in degenza ordinaria per 1.000 abitanti (3)	3,16	3,12	3,12		
Posti letto in day hospital per 1.000 abitanti (3)	0,36	0,35	0,35		
Degenza media per Riabilitazione in Regime ordinario (1)	25,80	25,50	26,10	26,20	
Degenza media in lungodegenza (1)	27,60	24,10	24,20	24,50	
Rapporto tra giornate in DH e in RO (Acuti) (1)	0,12	0,11	0,11	0,10	
Degenza media per Acuti in Regime ordinario (1)	6,90	6,90	7,00	7,00	
Peso medio (1) (4) (5)	1,19	1,19	1,22	1,24	
N. medio diagnosi per SDO (1) (4)	2,50	2,80	2,50	2,50	
N. medio procedure per SDO (1) (4)	2,90	2,90	3,00	3,10	
N. Titolari AIC (6)			817	849	844
N. Distributori di farmaci (7)			2.273	2.327	2.250
N. Farmacie (7)			19.782	20.375	18.871
N. Farmacie per 10. 000 abitanti			3,3	3,4	3,2
N. Esercizi commerciali (7)			6.438	6.644	6.383
N. Esercizi commerciali per 10.000 abitanti			1,1	1,1	1,1
N. MMG (8)	44.279	43.731	42.987		
N. MMG per 10.000 abitanti (8)	7,30	7,22	7,12		
N. PLS (8)	7.662	7.590	7.499		
N. PLS per 10.000 abitanti (8)	9,30	9,33	9,35		
N. ASL (9)	121	101	101	101	99

(1) Totale dei ricoveri ospedalieri, incluso Nido

(2) Ricoveri per Acuti in Regime ordinario

(3) Peso relativo DRG ex D.M. 1997 (fino al 2005), Medicare 2002 (2006-2008), ex d.m.18/12/2008.

(4) Fonte dati: Banca dati del farmaco istituita presso Agenzia Italiana del Farmaco

(5) Fonte dati: Dataset sulla filiera produttiva e distributiva del farmaco presenti nella sezione "Open data"

(6) Fonte dati: Dataset "Assistenza sanitaria di base" presenti sul sito dell'ISTAT

(7) Fonte dati: Dataset "Aziende Sanitarie Locali" pubblicato nella sezione Open data Ministero della Salute

(8) Fonte dati: Dataset "Strutture SSN" pubblicato nella sezione Open data Ministero della Salute

Analisi della spesa sanitaria in Italia e confronto internazionale

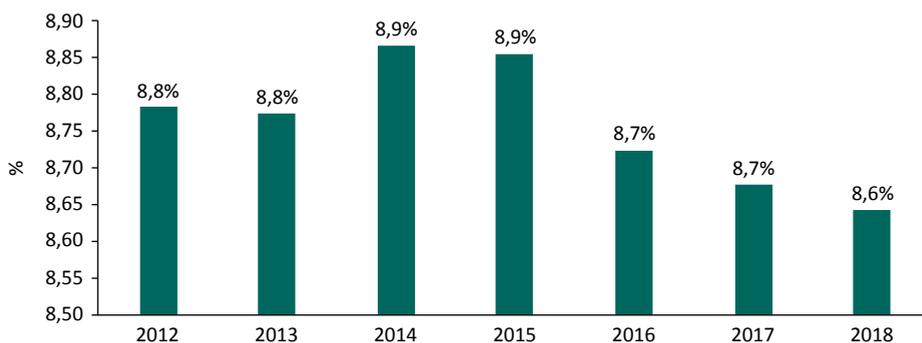
Nella Tabella 1.2 vengono presentati i dati Eurostat relativi all'andamento della spesa sanitaria totale e del PIL in Italia negli anni dal 2012 al 2018. Nel periodo dal 2012 al 2013 si evidenzia la riduzione sia del PIL sia della spesa. Per gli anni successivi la spesa sanitaria totale riprende a crescere mantenendo rispetto al PIL un'incidenza decrescente nel tempo, che si attesta sempre al di sopra dell'8,6% (Tabella 1.2 e Figura 1.1.).

Tabella 1.2. Incidenza della spesa sanitaria totale rispetto al PIL: confronto 2012-2018 (importi in milioni di euro)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Spesa sanitaria totale	142.676	141.526	144.317	146.613	147.963	150.697	153.085
PIL	1.624.359	1.612.751	1.627.406	1.655.355	1.695.787	1.736.593	1.771.063
incidenza %	8,78	8,78	8,87	8,86	8,73	8,68	8,64

Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

Figura 1.1. Incidenza percentuale della spesa sanitaria totale rispetto al PIL in Italia: confronto 2012-2018



Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

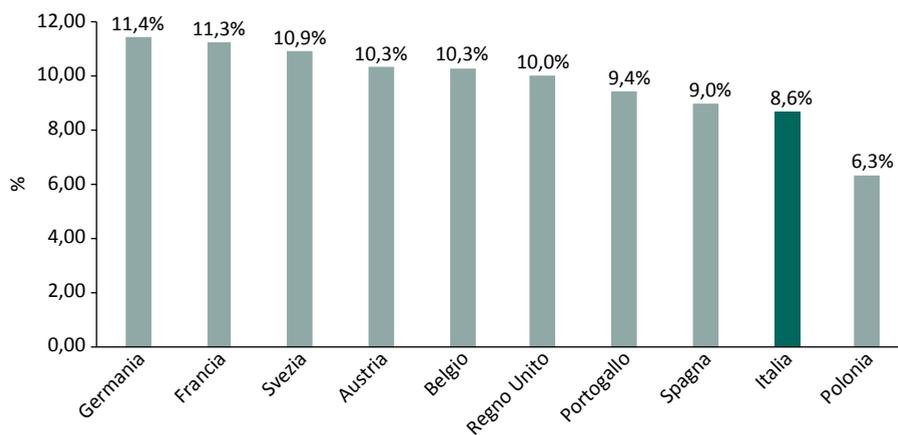
È stato effettuato un confronto dell'incidenza della spesa sanitaria totale rispetto al PIL nei principali Paesi dell'Unione Europea ed il Regno Unito, attraverso i dati Eurostat (Tabella 1.3 e Figura 1.2). Analizzando i dati si possono raggruppare i Paesi in esame in tre gruppi principali: il primo è composto da Germania e Francia che evidenziano un'incidenza della spesa sanitaria totale rispetto al PIL, a partire dall'anno 2014, sempre superiore all'11%; il secondo è composto da Belgio, Austria e Svezia che riportano un'incidenza della spesa sanitaria totale rispetto al PIL compresa tra il 10% e l'11%; il terzo gruppo è costituito da Spagna, Italia, Portogallo e Regno Unito che presentano valori compresi tra l'8% e il 10%. Il Regno Unito detiene i valori più elevati in ciascun anno.

Tra i Paesi presi in esame, solo la Polonia mantiene nel tempo valori compresi tra il 6% e il 7%.

Tabella 1.3. Confronto internazionale nell'incidenza della spesa sanitaria totale rispetto al PIL: anni 2013-2018

	2013 (%)	2014 (%)	2015 (%)	2016 (%)	2017 (%)	2018 (%)
Germania	10,99	11,02	11,18	11,23	11,32	11,43
Francia	11,44	11,58	11,47	11,50	11,39	11,26
Svezia	10,90	10,95	10,80	10,84	10,79	10,90
Austria	10,29	10,37	10,37	10,35	10,38	10,33
Belgio	10,56	10,44	10,43	10,29	10,43	10,30
Regno Unito	9,99	9,95	9,89	9,87	9,84	10,01
Portogallo	9,08	9,02	8,98	9,42	9,33	9,41
Spagna	9,07	9,09	9,13	8,95	8,94	8,98
Italia	8,78	8,87	8,86	8,73	8,68	8,64
Polonia	6,41	6,28	6,34	6,50	6,56	6,33

Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

Figura 1.2. Confronto internazionale dell'incidenza della spesa sanitaria totale rispetto al PIL nel 2018

Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

Con riferimento alla spesa sanitaria pro capite (Tabella 1.4 e Figura 1.3) i Paesi si possono raggruppare in tre gruppi principali: il primo composto da Germania, Austria e Belgio che evidenziano, nel 2018, una spesa sanitaria pro capite compresa tra i 4 mila euro e 5 mila euro. La Svezia mantiene la quota pro capite costante nel tempo, prossima al valore di 5 mila euro; gli altri tre Paesi passano da valori, nell'anno 2013, tutti al di sotto dei 4 mila euro, ai valori del 2018, tutti superiori a tale soglia e la Germania evidenzia in particolare l'aumento a oltre 4.600 euro

Il secondo gruppo di Paesi, composto da Francia e Regno Unito, evidenzia nel periodo 2013-2018 un incremento della spesa pro capite ma sempre ricompresa nell'intervallo tra i 3 mila e i 4 mila euro.

Il terzo gruppo, costituito da Italia, Spagna e Portogallo, presenta valori compresi tra i 1.800 euro del Portogallo e i 2.534 dell'Italia. Tutti i Paesi presentano una spesa pro capite in incremento nel periodo di riferimento.

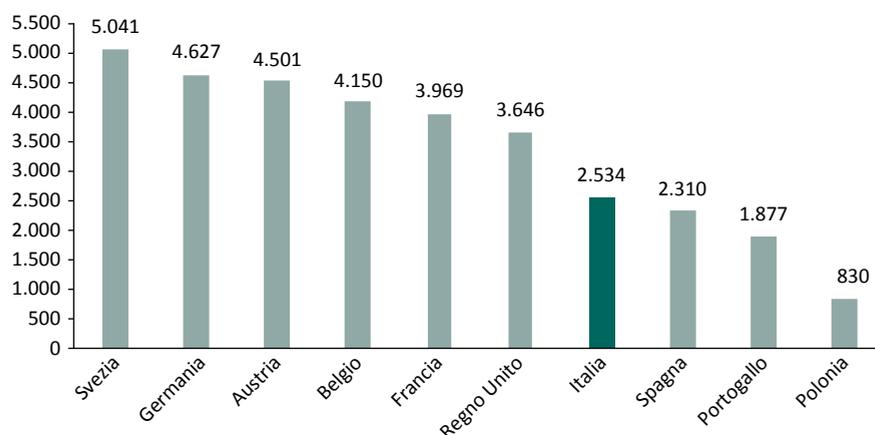
La Svezia e la Polonia riportano valori estremi. La prima tendenzialmente costanti e prossimi ai 5 mila euro e la seconda evidenzia un incremento nel periodo osservato passando dai 662 euro del 2013 gli 830 euro del 2018.

Tabella 1.4. Confronto internazionale – Andamento della Spesa sanitaria pro capite totale (importi in euro)

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Svezia	5.018	4.955	5.019	5.094	5.148	5.041
Germania	3.832	3.982	4.141	4.275	4.465	4.627
Austria	3.929	4.042	4.130	4.237	4.359	4.501
Belgio	3.718	3.754	3.854	3.904	4.080	4.150
Francia	3.681	3.754	3.788	3.851	3.913	3.969
Regno Unito	3.265	3.560	4.017	3.662	3.515	3.646
Italia	2.350	2.374	2.414	2.441	2.489	2.534
Spain	1.985	2.019	2.118	2.145	2.230	2.310
Portogallo	1.480	1.501	1.557	1.701	1.775	1.877
Polonia	662	676	718	731	807	830

Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

Figura 1.3. Spesa sanitaria pro capite totale. Anno 2018 (importi in euro)

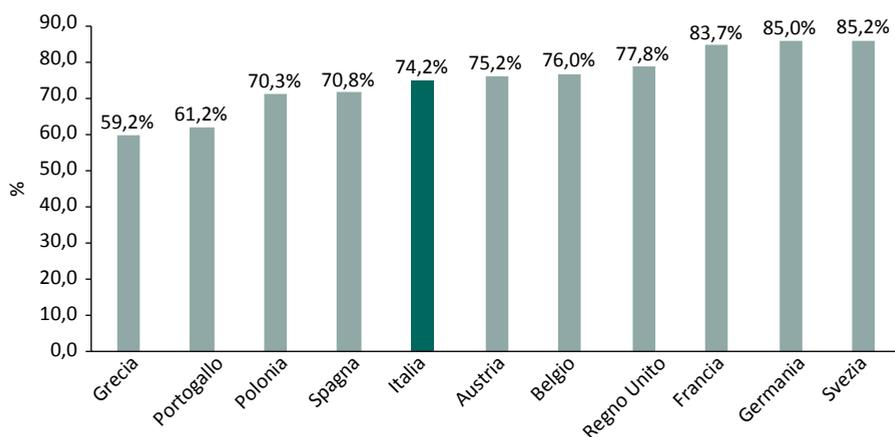


Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat

Analizzando l'incidenza della spesa sanitaria pubblica, nel 2019 i Paesi con la maggiore quota di spesa pubblica sono Svezia (85,2%) e Germania (85%), al contrario i Paesi che mostrano la più bassa incidenza sono Grecia (59,2%) e Portogallo (61,2%) (Figura 1.4). Osservando

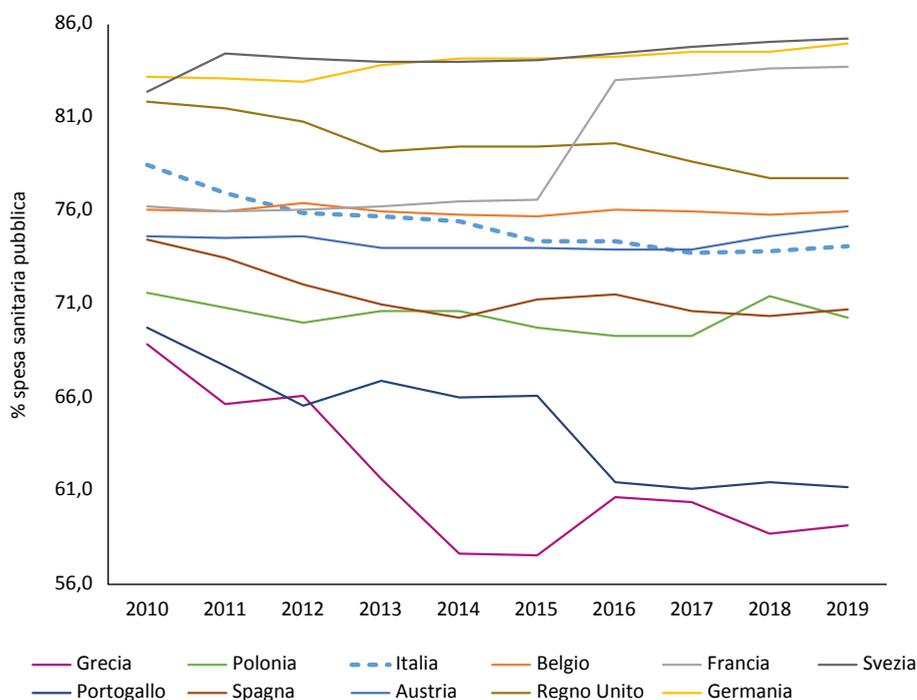
l'andamento dell'incidenza della spesa pubblica nel periodo 2010-2019, si osserva che i Paesi con le maggiori riduzioni sono state Spagna e Portogallo (superiori al 10%). Registrano decrementi più lievi Italia e Spagna (circa del -5%); al contrario osserva importanti incrementi nel periodo analizzato la Francia, di circa il 10% (Figura 1.5).

Figura 1.4. Incidenza della spesa sanitaria pubblica nel 2019: confronto internazionale



Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati Eurostat ed OECD

Figura 1.5. Andamento temporale dell'incidenza della spesa sanitaria pubblica rispetto alla spesa sanitaria complessiva: confronto internazionale



Fonte: Elaborazioni AIFA dei dati OECD

La Figura 1.5 illustra l'andamento dell'incidenza percentuale della copertura con risorse pubbliche della spesa sanitaria complessiva da parte dei singoli Stati.

2. Rimborsabilità dei farmaci e regime di fornitura

La definizione del regime di rimborsabilità e di fornitura, nonché del prezzo del medicinale, è 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 all'AIFA e ai suoi organismi consultivi. In Italia i medicinali del Prontuario Farmaceutico Nazionale rimborsati dal SSN sono classificati in classe A (in classe H quando sono erogati a carico del SSN a fronte della loro dispensazione in ambito ospedaliero o in strutture 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 classe 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 classe 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, che i medicinali di Classe C-SOP, senza obbligo di prescrizione, ma non da banco. Il Consiglio di Stato, con la sentenza n. 2217 del 12 maggio 2017, nel respingere l'appello proposto dal Ministero della Salute avverso la pronuncia del TAR Lazio n. 7539/2016, ha confermato la piena ammissibilità della pubblicità presso il pubblico dei medicinali senza obbligo di prescrizione (SOP) non appartenenti alla categoria dei medicinali di automedicazione (OTC). 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 classe 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. Sussiste in capo al titolare dell'AIC l'obbligo di comunicare all'AIFA, prima dell'inizio della commercializzazione, il prezzo a ricavo industria (ex factory) e il prezzo al pubblico del medicinale classificato in classe C-NN, nonché la data di immissione in commercio.

Nel momento in cui un'azienda farmaceutica presenta all'AIFA il dossier di richiesta del prezzo e della rimborsabilità, accertate la regolarità e la completezza della documentazione, viene avviata l'attività di istruttoria da parte degli Uffici competenti dell'Agenzia 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 e 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:
 - medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL; RNRL);
 - medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile (OSP);
 - medicinali utilizzabili esclusivamente da specialisti identificati secondo disposizioni delle Regioni o Province autonome (USPL);
- e. medicinali non soggetti a prescrizione medica comprendenti:
 - medicinali da banco o di automedicazione (OTC);
 - restanti medicinali non soggetti a prescrizione medica (SOP).

La ricetta ripetibile è la forma più comune di prescrizione. Essa ha validità di sei mesi e 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 con-

tenenti 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:

- medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero (art. 92 D.Lgs 219/2006);
- medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (art. 93 D.Lgs 219/2006);
- 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 a 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 dell'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 classe H con regime di fornitura RR, RNR, RRL o RNRL è stata riclassificata in classe A-PHT (Determinazione AIFA 2 novembre 2010).

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 e utilizzo 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 introdotto, infatti, la distribuzione diretta e per conto come modalità alternative di distribuzione dei medicinali, rispetto a quella convenzionale. Queste modalità prevedono che l'acquisto di medicinali ad elevato consumo da parte delle strutture pubbliche e la loro dispensazione avvengano mediante due diverse modalità:

- 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;
- 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).

Tabella 2.1. Numero di medicinali autorizzati e commercializzati nel 2020 per classe di rimborsabilità

Classe	AIC		Specialità		Principi attivi	
	N.	% sul totale	N.	% sul totale	N.	% sul totale
A	10.006	52,2	4.651	49,0	832	31,9
C	7.315	38,2	3.866	40,7	1.279	49,1
H	1.839	9,6	975	10,3	494	19,0
Totale	19.160	100,0	9.492	100,0	2.605	100,0

3. 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 dalla quota dei farmacisti, a titolo di sconto, 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 e 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 cui 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 3.1 sono mostrati gli sconti a carico delle farmacie a favore del SSN, aggiornate dal D.L. 16 ottobre 2017, n. 148, convertito con modificazioni dalla L. 4 dicembre 2017, n. 172 (con l'art. 18-bis, comma 2) e tali modifiche si applicano a decorrere dal 1° gennaio 2018.

Tabella 3.1. Sconti a carico delle farmacie sui medicinali erogati dal SSN

Fascia di prezzo (euro)	Aliquote per farmacie urbane e rurali non sussidiate			Aliquote per farmacie rurali sussidiate		
	Fatturato SSN (%)					
	superiore a 300.000 euro	inferiore a 300.000 euro e superiore a 150.000 euro	inferiore a 150.000 euro*	maggiore di 450.000	inferiore a 450.000 e superiore ai 150.000	inferiore ai 150.000*
da 0 a 25,82	3,75	1,50	Esenzione totale	3,75	aliquota fissa 1,5	Esenzione totale
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	-	

* introdotto dalla legge 30 dicembre 2018, n. 145

4. Compartecipazione

La Legge 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.

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 equivalenti, 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. Un'analisi dettagliata sulla compartecipazione per il prezzo di riferimento dei farmaci equivalenti è fornita nella sezione 2.1. 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 4.1). 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 2020 non hanno il ticket come manovra di contenimento della spesa farmaceutica convenzionata sono tre (Friuli Venezia Giulia, Marche e Sardegna).

A livello nazionale, la compartecipazione alla spesa sostenuta dai cittadini italiani ammonta a 1,49 miliardi di euro (di cui il 72,5% è attribuibile alla quota del prezzo di riferimento e il restante 27,5% al ticket fisso), pari al 15,1% della spesa farmaceutica convenzionata lorda e con un tasso di variazione rispetto al 2019 del -6,0%. Per quanto concerne la quota di compartecipazione pro capite, a livello regionale si evidenzia una variabilità piuttosto marcata: a fronte di un valore nazionale di 18,07 euro pro capite (23,0 euro al Sud e nelle Isole, 19,88 al Centro e 13,88 al Nord), la Regione Campania ha un valore di quasi 24,9 euro pro capite mentre nella PA di Bolzano ogni cittadino spende mediamente circa 11,76 euro (Tabella 2.1.5).

Nella tabella seguente (Tabella 4.1) si riportano le principali misure legate al ticket nelle Regioni italiane, nell'anno 2019, con lo scopo di fornire un quadro riepilogativo il più esaustivo possibile (Fonte: Federfarma, <https://www.federfarma.it/Ticket-Regionali.aspx>), ferme restando le esenzioni previste dalla normativa vigente (esenzioni per reddito, per patologie croniche, per patologie rare, invalidità e situazioni di particolare interesse sociale – Tabella 4.2 - che sintetizza le informazioni pubblicate nel sito del Ministero della Salute).

Tabella 4.1. Modalità di applicazione dei ticket regionali nel 2020

Regione	Esenzione		Ticket (€)		Liste di trasparenza*	Note	Riferimento normativo	
	Reddito (€)	Patologia	Confezione	Max ricetta				Quota ricetta
Valle d'Aosta*	0-9.999	sì	no	no	no	Sono esclusi dal pagamento del ticket i pazienti con patologie croniche e invalidanti	DGR n. 1899 del 28/12/2017	
	10.000-25.000	no	1	2	no			
	> 25.000	no	2	4	no			
Piemonte	N/A	sì	no	no	no	Gli assistiti identificati dai codici di esenzione E92, G01, G02, V01, V01.2 sono esclusi dal pagamento della differenza tra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento per i medicinali in lista di trasparenza	DGR n. 57- 5740 del 3/4/2002 DGR n. 36-7965 del 28/12/2007 DGR n.16-3096 del 12/11/2011 DGR n. 39-8425 del 15/02/2019	
		no	no	no	no			
Lombardia	> 20.000,00	no	2	4	no	Patologie croniche e malattie rare; alcuni tipi di invalidità limitatamente ad antibiotici monodose, IFN per epatite, farmaci somministrati per fleboclisi (L.405/2001)	DGR n. 4230 del 25/10/2012	
		sì	1	3	no			sì
		Fino a 20.000,00	no	no	no			no
PA Bolzano	N/A	sì	no	no	1	Patologie croniche Malattie rare, invalidi per lavoro, civili, sordomuti, vittime del terrorismo Figli fiscalmente a carico dei genitori	DGR n. 1862 del 27/05/2002	
		no	1	2	no			sì + ticket
		no	2	4	no			no
PA Trento	N/A	no	no	no	no		Legge provinciale 14 del 23/12/2019	

Segue

Tabella 4.1. Segue

Regione	Esenzione		Ticket (€)		Liste di trasparenza*	Note	Riferimento normativo
	Reddito (€)	Patologia	Confezione	Max ricetta			
Liguria	N/A	no	2	4	no	si + ticket	Anche per antibiotici monodose e farmaci somministrati per fleboclisi DGR 163 del 20/02/2002 Sono esclusi dalla compartecipazione le vittime del terrorismo e gli invalidi di guerra DGR 1116 del 9/09/2011
Toscana	N/A	no	no	no	no	si	Abolizione quota compartecipazione sulla spesa farmaceutica dal 1/09/2020 Legge 160 del 27/12/2019 DGR 1134 del 3/08/2020
Emilia-Romagna	N/A	no	no	no	no	si	Abolizione quota compartecipazione sulla spesa farmaceutica dal 1/09/2020 Legge 160 del 27/12/2019 DGR 1044 del 24/08/2020
Umbria	N/A	no	no	no	no	si	Abolizione quota compartecipazione sulla spesa farmaceutica dal 1/09/2020 Legge 160 del 27/12/2019 DGR 682 del 30/07/2020
Lazio	N/A	si	2	no	no		Farmaci con prezzo di vendita >5€, non inclusi in lista di trasparenza AIFA
		no	4	no	no	si	DCA 45 del 17/11/ 2008
Abruzzo	N/A	si	1	no	no		Farmaci con prezzo di vendita ≤5€, non inclusi in lista di trasparenza AIFA
		no	2,5	no	no		Farmaci con prezzo di vendita >5€
		no	2	6	no	si + ticket	Farmaci con prezzo di vendita >5€
		si	1	3	no		Farmaci con prezzo di vendita >5€
		no	0,5	1,5	no		Farmaci con prezzo di vendita ≤5€
		si	0,25	0,75	no		DCA 26 del 4/7/2012
Molise	N/A	no	no	no	no	si	Patologie croniche e invalidanti Farmaci non coperti da brevetto con prezzo al pubblico allineato al prezzo di riferimento
		no	2	6			Farmaci coperti da brevetto con prezzo di vendita >5€ DGR 1188 del 29/07/2002
		no	0,5	no	0,5	si + ticket	Farmaci a brevetto scaduto con prezzo di vendita > 5€ DD.CC.AA 87 e 97 /2011
		no	no	no	no	si	Terapia del dolore Circolare 4702 del 3/4/2012

Segue

Tabella 4.1. Segue

Regione	Esenzione		Ticket (€)	Liste di trasparenza*	Note	Riferimento normativo				
	Reddito (€)	Patologia					Confezione	Max ricetta	Quota ricetta	
Campania	N/A	no	1,5	no	no	Il ticket per confezione non si applica ai farmaci non coperti da brevetto con prezzo allineato a quello di riferimento regionale. La quota per ricetta non si applica alle prescrizioni di ossigeno e ai farmaci del PHT				
							2	si + ticket	DCA 67 del 4/11/10	
							no	no	no	2
		si	no	no	no	1	si	Invalità e patologie croniche e invalidanti con reddito fino a 22.000€		
Puglia	N/A	no	2	no	no	Antibiotici monodose, IFN per epatite, farmaci somministrati per fleboclisi (L.405/2001)				
							5,5	1	DGR 1718 del 19/11/2004	
							0,5	1	DGR 1198 del 6/08/ 2005	
							no	no	no	1
		no	no	no	no	1	si	Invalità, terapia del dolore, vittime del terrorismo, patologie croniche e invalidanti, malattie rare		
		no	no	no	no	no	no	Pensioni minime		
Basilicata	N/A	no	no	no	no	Abolizione quota compartecipazione sulla spesa farmaceutica dal 1/09/2020				
							no	no	no	no
Calabria	N/A	si	no	no	no	Patologie croniche				
							5	1	si	Malattie rare
							no	no	no	no
		si	no	no	no	1	si	Invalità		

Segue

Tabella 4.1. Segue

Regione	Esenzione		Ticket (€)		Liste di trasparenza*	Note	Riferimento normativo
	Reddito (€)	Patologia	Confezione	Max ricetta			
Sicilia		no	4		sì	Farmaci con prezzo di vendita ≤ 25€	
		sì	1,5				
		no	2			Farmaci equivalenti con prezzo di vendita ≤25€	L.R. 6 del 10/01/2012
		sì	1				
		no	4,5	no	no	Farmaci con prezzo di vendita >25€	
		sì	2				
		no	2,5			Farmaci equivalenti con prezzo di vendita >25€	
		sì	1,5				

* differenza fra prezzo del farmaco e prezzo di riferimento

Esenzioni

(Fonte Ministero della Salute, 2019; <http://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/homeEsenzioni.jsp>)

Esenzioni per reddito

E01: Cittadini di età inferiore a sei anni e superiore a sessantacinque anni, appartenenti ad un nucleo familiare con reddito annuo complessivo non superiore a 36.151,98 euro.

E02: Disoccupati e loro familiari a carico appartenenti ad un nucleo familiare con un reddito annuo complessivo inferiore a 8.263,31 euro, incrementato fino a 11.362,05 euro in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,46 euro per ogni figlio a carico.

E03: Titolari di pensioni sociali e loro familiari a carico.

E04: Titolari di pensioni al minimo di età superiore a sessant'anni e loro familiari a carico, appartenenti ad un nucleo familiare con un reddito annuo complessivo inferiore a 8.263,31 euro, incrementato fino a 11.362,05 euro in presenza del coniuge ed in ragione di ulteriori 516,46 euro per ogni figlio a carico.

Patologie croniche

L'elenco delle malattie croniche esenti dalla partecipazione al costo delle prestazioni è stato ridefinito e aggiornato dall'Allegato 8 del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri sui nuovi LEA del 12 gennaio 2017.

Patologie rare

L'elenco delle malattie rare esenti dalla partecipazione al costo è stato ampliato dall'Allegato 7 Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 di definizione dei nuovi LEA. Le nuove esenzioni per malattia rara e/o gruppi sono entrate in vigore il 15 settembre 2017, per dare il tempo alle Regioni di individuare i Centri di riferimento esperti nel trattamento delle nuove malattie.

Invalidità

Solo gli invalidi di guerra, titolari di pensione diretta vitalizia e le vittime del terrorismo hanno diritto a ritirare gratuitamente i medicinali appartenenti alla classe "C", su prescrizione del medico che ne attesti la comprovata utilità terapeutica.

Altre esenzioni per situazioni di particolare interesse sociale

Tutela della maternità, limitatamente alle prestazioni definite dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 (allegato 10).

Prevenzione della diffusione dell'infezione da HIV, limitatamente all'accertamento dello stato di infezione, in favore dei soggetti appartenenti a categorie a rischio, con comportamenti a rischio o incidentalmente esposti a rischio di infezione.

Promozione delle donazioni di sangue, organi e tessuti, limitatamente alle prestazioni connesse all'attività di donazione.

Tutela dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati di cui alla Legge 25 febbraio 1992, n. 210, limitatamente alle prestazioni ivi indicate.

Vittime del terrorismo e della criminalità organizzata.

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 e i criteri utilizzati in precedenza per i soli farmaci approvati con procedura europea.

Nell'ambito delle negoziazioni si tiene conto dei parametri indicati nel Decreto ministeriale 2 agosto 2019 (GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020) che stabilisce che l'azienda deve supportare la propria istanza di negoziazione con:

- la documentazione scientifica relativa all'eventuale valore terapeutico aggiunto del medicinale, in rapporto ai principali trattamenti con cui il farmaco viene confrontato;
- la valutazione economica;
- documentazione sulla commercializzazione, il consumo e la rimborsabilità in altri Paesi, e in tal caso a quali condizioni di prezzo e rimborsabilità, incluso ogni ulteriore accordo negoziale;
- le quote annue di mercato che si prevede di acquisire nei successivi trentasei mesi nello specifico segmento di mercato;
- attestazione dell'azienda circa la propria capacità produttiva e di gestione di possibili imprevisti che possano mettere a rischio gli standard produttivi nonché le attività che verranno poste in essere al fine di garantire l'adeguata fornitura del farmaco al Servizio sanitario nazionale in funzione dei bisogni della popolazione;
- la previsione e le variazioni di spesa per il Servizio sanitario nazionale derivante dai prezzi proposti, nelle distinte componenti;
- quantificazione autocertificata di eventuali contributi e incentivi di natura pubblica finalizzati a programmi di ricerca e sviluppo del farmaco;
- quantificazioni dell'impatto economico-finanziario a carico del Servizio sanitario nazionale e relativi consumi conseguenti all'eventuale inclusione in programmi di accesso precoce.

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 all'AIFA;
2. la CTS esprime parere vincolante sul valore terapeutico del farmaco, definendone il *place in therapy*, 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 e 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, che 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 5 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 classe 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 pubblico al netto sia degli sconti, sia di ogni compartecipazione sostenuta dal cittadino. In Gazzetta Ufficiale viene pubblicato, inoltre, il prezzo ex factory, esclusa l'IVA.

Per i medicinali di classe A ed H acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche, il prezzo sostenuto dal SSN coincide con quello ex factory 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 classe C, il prezzo è definito autonomamente dall'azienda farmaceutica; esso non è pubblicato in Gazzetta Ufficiale, ma è comunicato all'AIFA. Per i farmaci in classe C con ricetta, ad esclusione quindi dei farmaci C-bis, il prezzo 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.

L'art. 9-ter, comma 11 del D.L. 19 giugno 2015, n.78 (D.L. Enti Locali), convertito con modificazioni dalla L. 125/2015, è intervenuto nell'ambito della definizione del prezzo dei farmaci integrando l'art. 48 del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla L. 24 novembre 2003, n. 326, e ss.mm.ii; ha introdotto, infatti, il comma 33-bis, il quale dispone 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 a un medicinale biosimilare o terapeuticamente assimilabile, l'Agenzia avvii una nuova procedura di contrattazione del prezzo con il titolare dell'autorizzazione in commercio del medesimo medicinale biotecnologico, al fine di ridurre il prezzo di rimborso da parte del SSN. È stato inoltre inserito il comma 33 ter, prevedendo che l'Agenzia avvii, per i farmaci soggetti a Registro di monitoraggio AIFA, una nuova procedura di contrattazione con il titolare dell'autorizzazione in commercio, al fine di ridurre il prezzo nel caso 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.

6. Note AIFA per l'uso appropriato dei farmaci

Le Note AIFA definiscono le indicazioni terapeutiche per le quali alcuni medicinali sono rimborsabili dal SSN e rappresentano lo strumento regolatorio volto a garantirne un uso appropriato, indirizzando l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura. Le note possono essere introdotte qualora il farmaco sia autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti, oppure nel caso in cui il farmaco sia utilizzato per prevenire un rischio significativo in uno o più gruppi di popolazione, nonché qualora il medicinale possa prestarsi ad eventuali utilizzi impropri, che esulino da una comprovata efficacia o possano ridurre la sicurezza d'uso.

La revisione periodica delle Note inoltre, 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 2020, AIFA ha deliberato l'adozione della Nota 97 relativa alla prescrizione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e ha istituito la Nota 98 relativa alla prescrizione e somministrazione dei farmaci intravitreali. I provvedimenti su Note già istituite, invece, hanno riguardato: la modifica della Nota AIFA 39 relativa alla prescrizione di somatotropina; la modifica della Nota AIFA 90 relativa alla prescrizione dei farmaci per la costipazione indotta da oppiacei; e le modifiche della Nota AIFA 13, relativa ai farmaci ipolipemizzanti.

Nota 90 – Farmaci prescrivibili nei pazienti con diagnosi di costipazione indotta da terapia cronica con oppiacei (CIO): la modifica della Nota 90, avvenuta con Determina n. 459/2020 del 16 aprile 2020 (GU n.111 del 30-4-2020), ha aggiunto il principio attivo naldemedina ai già rimborsabili metilnaltrexone e naloxegol. È stata modificata inoltre, la condizione di rimborsabilità. Questi farmaci sono prescrivibili a carico del SSN nei soggetti con diagnosi di CIO, secondo i criteri di ROMA-IV, che siano in terapia cronica e continuativa con oppiacei e contemporaneamente abbiano manifestato resistenza al trattamento con almeno due lassativi, di cui uno ad azione osmotica. La resistenza viene definita come una mancata risposta dopo tre giorni di trattamento. La naldemedina è un derivato del naltrexone, che per le sue caratteristiche strutturali, presenta minore capacità di attraversare la barriera ematoencefalica. La dose raccomandata è di 200 microgrammi (una compressa) al giorno da assumersi per via orale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale.

Nota 39 – Farmaci contenenti l'ormone della crescita (somatotropina – GH): la modifica della Nota 39, avvenuta con Determina AIFA n. 458/2020 del 16 aprile 2020 (GU n.117 dell'8-5-2020), ha introdotto una nuova fascia di età, relativa al periodo neonatale, riformulato le condizioni di prescrizione in età di transizione, precisato il ruolo e le competenze delle Commissioni Regionali, nonché l'utilizzo off-label del farmaco.

La prescrizione a carico del SSN dell'ormone della crescita somatotropina è possibile su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende

Sanitarie, IRCCS, limitatamente alle condizioni previste, distinte in base all'età del soggetto in trattamento. La prima novità è l'introduzione della prescrivibilità nel periodo neonatale, possibile senza esecuzione del test farmacologico, qualora durante una crisi ipoglicemica il GH sierico sia inferiore a 5 ng/ml e qualora sia presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche evidenziate dalla RMN. A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita, è prevista la prescrizione senza svolgere test farmacologici, qualora la RMN abbia dimostrato un'anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi con decelerazione della velocità di crescita e valutato per almeno 6 mesi e/o con segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia.

Nell'età di transizione, definita come quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni, la terapia con rGH può essere proseguita senza successiva rivalutazione nei soggetti con deficit di GH causato da mutazione genetica documentata, oppure in caso di panipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti. Nei soggetti con Sindrome di Prader-Willi la terapia può essere proseguita se presentano: panipopituitarismo congenito o acquisito organico, oppure tre deficit ante-ipofisari associati, oppure se dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH si ottiene una risposta di GH < 6 ng/ml dopo un test dell'ipoglicemia insulinica (ITT). Nell'età adulta invece, la terapia con rGH in età adulta è indicata nei seguenti casi: ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni); ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma crani-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan; deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.

Un'altra novità importante è il rilievo dato alle Commissioni regionali in termini di ruolo e attività. Vengono preposte alla sorveglianza epidemiologica relativa alla terapia, con ruolo valutativo dei centri autorizzati a prescrizione o monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento e autorizzativa nel caso di richieste specifiche sottoposte dai centri clinici. Le Commissioni possono autorizzare la rimborsabilità della terapia nei casi di indicazioni autorizzate ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota. Qualunque indicazione non autorizzata deve intendersi off-label e come tale soggetta alla specifica normativa vigente.

Nota 13 – Farmaci ipolipemizzanti: la modifica della Nota intervenuta con Determina n. 475/2020 del 6 aprile 2020, pubblicata in GU n.113 del 4-5-2020 e con Determina n. 598/2020 del 15 maggio 2020, pubblicata in GU n.134 del 26-5-2020, regola la prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e in base alle categorie di rischio. La modifica prevede, inoltre, la prosecuzione del trattamento con statine nell'ambito di terapie in combinazione con farmaci non ipolipemizzanti, ovvero nei casi esclusivi in cui il paziente sia già trattato e controllato nell'assunzione contemporanea ed estemporanea dei medesimi principi attivi, agli stessi dosaggi presenti nelle combinazioni fisse, in aderenza alle indicazioni terapeutiche. I principi attivi interessati sono: atorvastatina-amlodipina-perindopril (associazione fissa) e rosuvastatina-amlodipina (associazione fissa).

Nota 95 – Prescrizione a carico del SSN dei farmaci ad uso topico per la cheratosi attinica. La modifica, intervenuta con Determina n. 699/2020 del 3 luglio 2020 e pubblicata in GU n. 177 del 15 luglio 2020, ha abolito la prescrivibilità del principio attivo ingenolo mebutato, basan-

dosi sul parere EMA/194393 espresso dal Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) il 17 aprile 2020 che, sulla base delle nuove evidenze scientifiche, ha considerato il profilo rischio/beneficio di questo farmaco negativo, con un possibile aumento del rischio di insorgenza di tumori cutanei. Già nel gennaio 2020 era stata sospesa l'autorizzazione all'immissione in commercio a scopo precauzionale, per valutarne il profilo di sicurezza. Rimangono dunque, prescrivibili per la cheratosi attinica di viso e cuoio capelluto: diclofenac 3% in ialuronato di sodio, l'associazione 5-fluorouracile/acido salicilico e imiquimod 3,75%. Per la cheratosi attinica del tronco e/o delle estremità è prescrivibile il diclofenac, mentre per la cheratosi attinica non ipertrofica è utilizzabile imiquimod in crema alla concentrazione del 3,75%.

Nota 97 – Prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). La Nota è stata adottata con validità temporanea, tramite Determina n. 653/2020 del 12 giugno 2020 (pubblicata in GU n.152 del 17-6-2020), per essere adottata definitivamente con Determina n. 1034/2020 del 14 ottobre 2020, pubblicata in GU n.255 del 15-10-2020.

I medici specialisti e i medici di medicina generale possono prescrivere i nuovi anticoagulanti ad azione diretta (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) e gli antagonisti della vitamina K (warfarin e acenocumarolo) nei pazienti con FANV sostituendo il piano terapeutico dello specialista con una scheda di prescrizione e monitoraggio, che ha sostituito il Piano Terapeutico web AIFA. La scheda, inizialmente cartacea, è stata informatizzata dal 1° dicembre 2020 e il regime di fornitura di questi farmaci, limitatamente a questa indicazione terapeutica è passato dalla Ricetta Ripetibile Limitativa (RRL) alla Ricetta Ripetibile (RR).

L'obiettivo della Nota è agevolare il percorso di presa in carico del paziente e migliorare la competenza e l'appropriatezza terapeutica e gestionale, fornendo ai prescrittori quegli strumenti di natura tecnico-scientifica utili ad una prescrizione efficace, sicura e basata sulle migliori evidenze scientifiche disponibili del profilo beneficio/rischio dei medicinali. La Nota, infatti, fornisce una chiara guida alla prescrizione, attraverso un percorso decisionale distinto in quattro punti (A, B, C, D), nonché una serie di raccomandazioni pratiche sulla gestione della terapia anticoagulante orale qualora il paziente, affetto da FANV, debba sottoporsi a procedure o interventi diagnostici (Allegato 3 della Nota).

La diagnosi di FANV deve essere sempre confermata da un elettrocardiogramma e dalla valutazione clinica del paziente (punto A). L'inizio del trattamento anticoagulante per la prevenzione primaria o secondaria di ictus ed embolia sistemica negli adulti, deve avvenire dopo accurata valutazione del rischio trombo-embolico e del rischio emorragico (punto B) del singolo paziente.

Il rischio trombo-embolico deve essere valutato sulla base dello score CHA₂DS₂-VASc, attualmente utilizzato e raccomandato dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), che assegna un valore da 0 a 2, in base alla presenza di: segni / sintomi di scompenso cardiaco o riscontro di una ridotta frazione di eiezione; presenza di ipertensione arteriosa, definita con valori sistolici >140 mmHg e/o diastolici >90 mmHg ottenuti a riposo in 2 misure successive o in presenza di terapia antipertensiva in corso; età maggiore ai 65 anni; presenza di diabete mellito, definito da glicemia a digiuno >126 mg/dL o trattamento con antidiabetici; peggioro ICTUS o TIA o tromboembolismo; vasculopatia; sesso femminile. Il punteggio totale da 0 a 9 è correlato al numero di eventi cardioembolici per 100 pazienti/anno.

La terapia con anticoagulante deve essere iniziata in tutti pazienti con un punteggio CHA2DS2-VASc ≥ 2 se maschi e ≥ 3 se femmina (punto C).

Per la valutazione del rischio emorragico individuale, invece, la Nota suggerisce di considerare 4 tipologie di fattori: modificabili (ipertensione arteriosa non controllata, TTR < 60% INR instabile per pazienti con AVK, uso di antiaggreganti o FANS, alcolismo), potenzialmente modificabili (anemia, insufficienza renale, insufficienza epatica, piastrinopenia o piastrinopatia), non modificabili (età > 65 anni, anamnesi di sanguinamenti maggiori, pregresso stroke, dialisi/trapianto renale, cirrosi epatica, tumori maligni, fattori genetici), fattori di rischio legati a biomarker (elevati livelli di troponina ad alta sensibilità, growth differentiation factor 15 elevato, ridotto VEGF calcolato tramite formula CKD-EPI).

I criteri generali per la scelta dell'anticoagulante da usare nelle diverse tipologie di pazienti sono infine, riassunti nel punto D. I NAO/DOAC sono da considerarsi preferibili per i pazienti già in trattamento terapeutico con AVK con scarsa qualità del controllo, identificata da un Tempo nel Range Terapeutico (TTR) < 70% o percentuali dei controlli con range < 60% negli ultimi 6 mesi) e/o oggettive difficoltà ad accedere ad un regolare monitoraggio dell'INR o nei pazienti in terapia con AVK con pregressa emorragia intracranica o ad alto rischio di svilupparla. Gli AVK invece, sono generalmente preferibili nei pazienti con grave riduzione della funzionalità renale (VFG < 15 mL/min) e nei pazienti che assumono farmaci che potrebbero interferire con NAO/DOAC. Sono inoltre, l'unico trattamento indicato per pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche e/o fibrillazione atriale valvolare, dal momento che i NAO/DOAC non si sono dimostrati né efficaci né sicuri in questi pazienti.

Dunque, la terapia anticoagulante deve essere personalizzata considerando il rischio trombo-embolico ed emorragico individuale, le caratteristiche del paziente e la presenza di fattori in grado di influenzare la scelta terapeutica (es. terapie farmacologiche concomitanti, storia clinica, patologie concomitanti e compliance al trattamento). In particolare, nei soggetti anziani/ grandi anziani la prescrizione richiede una più accurata valutazione, essendo una popolazione ad alto rischio sia embolico che emorragico, a maggior rischio di repentine variazioni nella funzionalità renale sia per condizioni intercorrenti, che per effetto di trattamenti concomitanti.

La prescrizione deve essere accompagnata dalla compilazione della scheda di valutazione prescrizione e follow up (Allegato 1 della Nota) da parte del prescrittore. Nell'allegato 2 della Nota viene riportato il riepilogo delle caratteristiche farmacologiche dei principi attivi oggetto della Nota, le controindicazioni/avvertenze d'uso, i dosaggi, le modalità di somministrazione, follow up, le indicazioni necessarie per il passaggio da una categoria terapeutica all'altra, avvertenze particolari e le domande più frequenti riscontrate.

Nota 98 – La Nota è stata introdotta con Determina n. 1379/2020 del 28 Dicembre 2020, (pubblicata in GU n.323 del 31-12-2020) e definisce le modalità di prescrizione, somministrazione intravitreale, nonché utilizzo a carico del SSN dei medicinali anti-VEGF nella degenerazione maculare legata all'età (Age-related Macular Degeneration – AMD) o nell'edema maculare diabetico (Diabetic Macular Edema – DME).

I principi attivi oggetto della Nota sono: aflibercept, bavacizumab, brolicizumab e ranibizumab, che sono rimborsati in modo differente a seconda dell'indicazione considerata. In particolare, i medicinali aventi per principio attivo aflibercept e ranibizumab sono infatti rimborsati sia nel trattamento dell'AMD che in quello del DME. I medicinali aventi per principio

attivo bevacizumab sono rimborsati a totale carico del SSN per entrambe le indicazioni, in quanto ricompresi nell'elenco di cui alla legge 648/96. I medicinali aventi per principio attivo brolucizumab sono, invece, rimborsati solamente nel trattamento della AMD. Sulla base delle evidenze attualmente disponibili i principi attivi aflibercept, bevacizumab e brolucizumab possono essere considerati sostanzialmente sovrapponibili nell'indicazione AMD, mentre i farmaci aflibercept, bevacizumab e ranibizumab possono essere considerati sovrapponibili nell'indicazione DME nei pazienti con visus peggiore di 20/40 (pari ad almeno 5/10). Sulla base di tali considerazioni, per garantire il più ampio accesso alle cure, si raccomanda la scelta della somministrazione economicamente più vantaggiosa, fatta salva la necessaria appropriatezza delle prescrizioni mediche. Questi medicinali, essendo classificati H/OSP devono essere somministrati in ambulatori protetti ovvero in ambulatori situati presso strutture di ricovero. Per garantire le condizioni di sterilità dell'iniezione e asepsi viene ritenuto necessario un setting ambulatoriale corrispondente a quello per l'intervento chirurgico della cataratta.

Il medico oculista dovrà compilare la scheda multifarmaco semplificata informatizzata reperibile sul sito AIFA (<https://www.aifa.gov.it/elenco-note-aifa>) e informare il paziente circa il profilo di efficacia e di beneficio/rischio noto sulla base degli studi disponibili. In caso di somministrazione di medicinali a base di bevacizumab, il paziente dovrà essere informato dell'esistenza di alternative terapeutiche approvate per la stessa indicazione e rilasciare lo specifico consenso (allegato 2 alla Nota). Infatti, mentre nel caso di aflibercept, brolucizumab e ranibizumab sono già disponibili fiale e siringhe pronte all'uso, nel caso di bevacizumab è necessario effettuare il frazionamento dei medicinali per uso endovenoso ricompresi nell'elenco di cui alla legge 648/96. La somministrazione di bevacizumab deve avvenire su prescrizione medica per singolo paziente, presso la farmacia dell'ospedale o altre farmacie appositamente convenzionate, da parte di personale qualificato, sotto la supervisione del farmacista responsabile della qualità e della sicurezza, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione integrali (NBP) della Farmacopea italiana XII ed. L'intero processo deve essere effettuato in accordo con la procedura prevista all'allegato 1 della Nota, che riporta inoltre la modalità di conservazione, trasporto e consegna alle UU.OO.

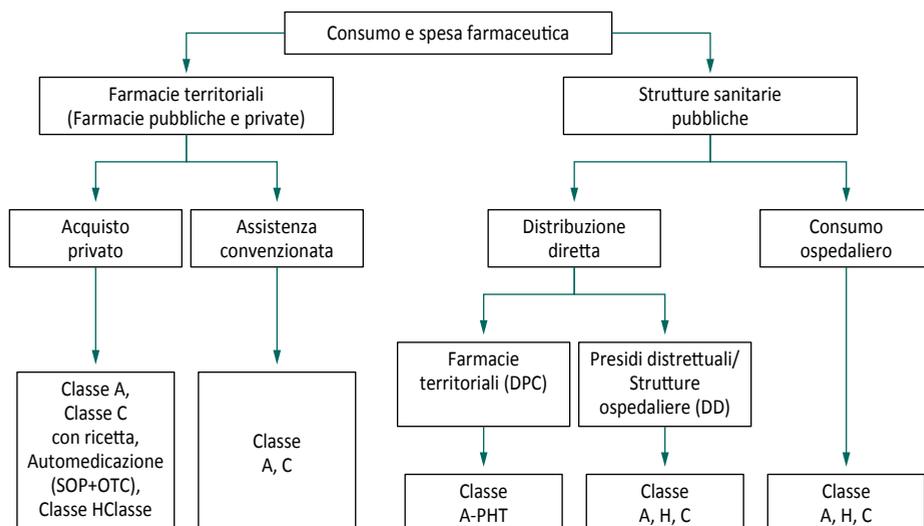
Appendice 2

Fonte dei dati e metodi

1. Dati di spesa e consumo dei farmaci

Il Rapporto OsMed 2020 fornisce una sintesi dei dati relativi ai consumi e alla spesa dei medicinali erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in regime di dispensazione convenzionata, diretta e per conto e ospedaliera (Figura 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 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:

- 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. 245/2004.¹ Tale flusso rileva i dati delle ricette raccolte da 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; il tasso di copertura a livello nazionale dei dati nel 2020 è stata pari al 96,2%. La quota di spesa e consumi mancanti è stata ottenuta attraverso una pro-

1. 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")

cedura 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.

- **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 (NSIS), del flusso della "Tracciabilità del Farmaco", finalizzato a tracciare le movimentazioni di medicinali con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (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 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), 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). Ai sensi della L. 236/2016 (Legge di Bilancio 2017), articolo 1 comma 398, il tetto della spesa ospedaliera è calcolato al lordo della spesa per i farmaci di classe A in distribuzione diretta e distribuzione per conto, ed è stato, pertanto, ridenominato "tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti". I dati utilizzati per il monitoraggio del rispetto del predetto tetto sono quelli raccolti dal flusso della Tracciabilità del Farmaco.

Le regole della trasmissione dei dati attraverso il flusso della Tracciabilità del Farmaco 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.

- **Acquisto privato a carico del cittadino.** Oltre ai farmaci rimborsati dal SSN, le farmacie territoriali dispensano anche medicinali di classe A e C acquistati privatamente dai cittadini (con o senza ricetta medica). L'analisi dei consumi farmaceutici a carico del cittadino è effettuata utilizzando per i medicinali di classe C i dati rilevati attraverso il flusso della Tracciabilità del Farmaco, istituito ai sensi del D.M. Salute 15 luglio 2004, inviati dai grossisti alla Banca dati centrale del Ministero della Salute, relativamente ai farmaci consegnati presso le farmacie territoriali. L'acquisto privato dei medicinali di classe C è derivato per differenza tra ciò che viene acquistato dalle farmacie (sell-in), rispetto a ciò che viene erogato 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 a un ampio intervallo temporale si minimizza l'eventuale disallineamento 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.

- **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 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. 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 (i.e. distribuzione diretta), da parte delle farmacie convenzionate, pubbliche o private, 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 e identificati dal codice di AIC, indipendentemente dalla classe di erogazione a carico del SSN e dal regime di fornitura. Per disporre, comunque, di un quadro completo e 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 farmacia in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente ("formule magistrali"), 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 ("formule officinali"), destinati a 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. I dati di questo flusso informativo erano 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. A decorrere dall'anno 2017, ai sensi della L. 236/2016 (Legge di Bilancio 2017), articolo 1 comma 399, il tetto della spesa farmaceutica territoriale, ridenominato "tetto della spesa farmaceutica convenzionata", è calcolato al netto della distribuzione diretta e per conto.
- **Acquisto di farmaci da parte delle strutture sanitarie non direttamente gestite dal SSN, ma successivamente rimborsati.** Nel flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche effettuate in distribuzione diretta e per conto le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano rilevano l'erogazione di farmaci che avviene per il tramite delle strutture non direttamente gestite dal SSN. Tali strutture provvedono all'acquisto dei medicinali, successivamente rimborsati dal SSN come eccedenza rispetto alla tariffa rimborsata per le singole prestazioni erogate ("extra-DRG").
- **Prescrizioni farmaceutiche.** Il flusso informativo per la trasmissione delle prescrizioni farmaceutiche è previsto dal comma 5 dell'art. 50 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n.269, convertito, con modificazioni, dalla L. 24 novembre 2003, n.326 e ss.mm.ii. (Tesser Sanitaria, TS). Le strutture di erogazione dei servizi sanitari (aziende sanitarie locali, aziende ospedaliere, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, policlinici universitari, farmacie pubbliche e private, presidi di specialistica ambulatoriale e altri presidi e strutture accreditate) hanno l'obbligo della trasmissione telematica al Ministero dell'E-

conomia e delle Finanze (MEF) delle ricette a carico del SSN. Al fine del monitoraggio della spesa sanitaria, ai sensi della suddetta norma, è richiesta la trasmissione telematica dei dati delle ricette (e delle prescrizioni) conformi al comma 2, art 50, comunemente denominate “ricette rosse”, indipendentemente dal contenuto della prescrizione e dalla modalità di erogazione del farmaco. Vale a dire che, nel caso di prescrizione di farmaci in modalità “distribuzione per conto” ovvero di prodotti relativi all’assistenza integrativa, effettuata su una “ricetta rossa”, i relativi dati sono sottoposti all’obbligo di trasmissione e la mancata, incompleta o tardiva trasmissione è sanzionata ai sensi dell’art. 50. Le strutture di erogazione possono trasmettere anche ricette redatte su modelli diversi (ricette bianche, o moduli non trattati da Sistema TS, come il modulo a ricalco, ricette di classe C per soggetti esenti) e ricette relative all’erogazione di prodotti farmaceutici in modalità diverse di erogazione: distribuzione per conto, distribuzione diretta, assistenza integrativa domiciliare e assistenza integrativa. I dati oggetto delle trasmissioni sono relativi all’assistito (codice fiscale, ASL di residenza, ecc.), alla ricetta (codice identificativo ricetta, ASL che l’ha evasa, ecc.), alle prestazioni erogate (codice prodotto, codice AIC, codice targatura, importo, ecc.) e al prescrittore (codice del medico, specializzazione, ecc.). La trasmissione dei dati delle ricette da parte delle strutture erogatrici, nel caso delle prescrizioni farmaceutiche, delle farmacie aperte al pubblico, avviene entro il giorno 10 del mese successivo a quello di utilizzazione della ricetta medica (o secondo la data presentata sul sito del MEF), anche per il tramite delle associazioni di categoria e di soggetti terzi a tal fine individuati dalle strutture.

Ai fini del presente Rapporto, i dati di tale flusso sono stati utilizzati per le analisi sull’esposizione ai farmaci per classi d’età e genere e per le analisi di aderenza e persistenza. I dati utilizzati sono relativi a tutte le Regioni italiane.

2. Sistemi di classificazione

Il sistema di classificazione dei farmaci utilizzato nel Rapporto è quello sviluppato dal *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* di Oslo (<http://www.whocc.no/>) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), 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 a un codice univoco a cinque livelli; frequentemente il secondo, terzo e quarto livello sono utilizzati per identificare le classi farmacologiche.

La dose definita giornaliera (DDD) rappresenta la dose di mantenimento per giorno di terapia, in soggetti adulti, relativamente all'indicazione terapeutica principale della sostanza (si tratta, quindi, di una unità standard e non della dose raccomandata per il singolo paziente). La DDD è generalmente assegnata a un principio attivo già classificato con uno specifico codice ATC. Il numero di DDD prescritte viene rapportato a 1000 abitanti per ciascun giorno del periodo temporale in esame (settimana, mese, anno, ecc.). La DDD consente di aggregare le prescrizioni indipendentemente dalla sostanza prescritta, dalla via di somministrazione, dal numero di unità posologiche e dal dosaggio della singola confezione. Il WHO provvede annualmente a 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 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, relative all'anno 2020.

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 genere). Pertanto, al fine di ottimizzare la comparabilità tra le 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.

Tabella 3.1. 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 2020 59.641.488 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 3.2 si riporta la popolazione residente Istat e quella pesata per gli anni 2019 e 2020.

Tabella 3.2. Popolazione residente Istat e popolazione pesata 2019 e 2020

Regione	Popolazione residente al 1.1.2019	Popolazione pesata 2019	Popolazione residente al 1.1.2020	Popolazione pesata 2020	Δ % 20-19 Popolazione residente	Δ % 20-19 Popolazione pesata
Piemonte	4.328.565	4.552.854	4.311.217	4.526.583	-0,40	-0,58
Valle d'Aosta	125.653	128.798	125.034	128.252	-0,49	-0,42
Lombardia	10.010.833	9.977.368	10.027.602	9.973.090	0,17	-0,04
PA Bolzano	530.313	496.691	532.644	497.505	0,44	0,16
PA Trento	543.721	534.906	545.425	536.117	0,31	0,23
Veneto	4.884.590	4.917.763	4.879.133	4.913.136	-0,11	-0,09
Friuli VG	1.210.414	1.289.391	1.206.216	1.283.315	-0,35	-0,47
Liguria	1.532.980	1.701.425	1.524.826	1.686.057	-0,53	-0,90
Emilia R.	4.459.453	4.560.001	4.464.119	4.549.392	0,10	-0,23
Toscana	3.701.343	3.882.065	3.692.555	3.865.341	-0,24	-0,43
Umbria	873.744	914.808	870.165	910.263	-0,41	-0,50
Marche	1.520.321	1.572.624	1.512.672	1.563.830	-0,50	-0,56
Lazio	5.773.076	5.692.069	5.755.700	5.678.841	-0,30	-0,23
Abruzzo	1.300.645	1.323.923	1.293.941	1.318.465	-0,52	-0,41
Molise	303.790	313.093	300.516	311.012	-1,08	-0,66
Campania	5.740.291	5.270.790	5.712.143	5.260.415	-0,49	-0,20
Puglia	3.975.528	3.891.756	3.953.305	3.881.368	-0,56	-0,27
Basilicata	558.587	559.909	553.254	555.673	-0,95	-0,76
Calabria	1.912.021	1.853.287	1.894.110	1.842.325	-0,94	-0,59
Sicilia	4.908.548	4.716.968	4.875.290	4.696.516	-0,68	-0,43
Sardegna	1.622.257	1.666.184	1.611.621	1.663.991	-0,66	-0,13
Italia	59.816.673	59.816.673	59.641.488	59.641.488	-0,29	-0,29

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:

$$IV = \frac{S^{20}}{S^{19}} = \frac{\sum_i q_i^{20}}{\sum_i q_i^{19}} \times \frac{\sum_i p_i^{20} q_i^{19}}{\sum_i p_i^{19} q_i^{19}} \times \frac{\sum_i p_i^{20} q_i^{20}}{\frac{\sum_i q_i^{17}}{\sum_i p_i^{20} q_i^{19}} \sum_i q_i^{19}}$$

Effetto
quantità

Effetto
prezzo

Effetto
mix

dove:

"i" varia nel "campo" costituito dalle confezioni presenti sul mercato (anche a vendita zero)

IV = indice di variazione della spesa tra 2020 e 2019

S²⁰ = spesa farmaceutica nel 2020

S¹⁹ = spesa farmaceutica nel 2019

Q_i²⁰ = quantità venduta nel 2020 della confezione "i" (espresso in DDD)

q_i¹⁹ = quantità venduta nel 2019 della confezione "i" (espresso in DDD)

p_i²⁰ = prezzo medio nel 2020 della singola DDD con la confezione "i"

p_i¹⁹ = prezzo medio nel 2019 della singola DDD con la confezione "i"

Questo indicatore si compone di tre fattori:

- il primo relativo alla variazione delle quantità di farmaci consumati (effetto quantità);
- il secondo concernente le variazioni del prezzo dei farmaci (effetto prezzi);
- il terzo descrive se, rispetto all'anno precedente, nell'anno corrente (considerati i prezzi attuali) vengono consumati farmaci più costosi: se risulta maggiore di 1 vengono maggiormente consumati farmaci a prezzo elevato; viceversa, nel caso tale fattore risulti minore di 1, nell'anno corrente i consumi sono maggiormente concentrati verso farmaci con prezzo più basso (effetto mix).

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 1. 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.

Indice di Herfindahl-Hirschman (HHI): è definito come la somma dei quadrati delle quote di mercato. L'indice assume valori che variano tra 0 e 1, dove il valore massimo corrisponde a una situazione di completo monopolio, mentre valori molto bassi si ottengono in mercati nei quali c'è un numero elevato di agenti concorrenti, ciascuno dei quali detiene una piccola fetta di mercato. Al fine di poter effettuare confronti tenendo conto delle differenze di formulazione tra originator e biosimilari, i calcoli sono stati effettuati sulle dosi giornaliere definite (DDD) di ciascun medicinale così da ottenere una dose giornaliera standardizzata.

Definizione degli indicatori

Coefficiente di variazione % (CV%): consente di valutare la dispersione dei valori attorno alla media indipendentemente dall'unità di misura ed è calcolato secondo la formula:

$$CV = \frac{DS}{\text{media}} \times 100$$

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.

Deviazione standard (DS): esprime la dispersione dei dati intorno a un indice di posizione, quale può essere, ad esempio, la media aritmetica. Se tutti i valori in un insieme di dati sono molto ravvicinati, la deviazione standard sarà vicina a zero. In tali casi, i valori rilevati dei dati saranno tutti vicini alla media. Una deviazione standard elevata indica che i valori sono diffusi su un intervallo più ampio.

DDD/1000 abitanti die: numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1000 abitanti (o utilizzatori).

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: è un indicatore del numero medio di giorni di terapia. È calcolato come rapporto tra il totale delle DDD consumate e il totale dei soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione durante un periodo di tempo (utilizzatori nel periodo).

DDD per utilizzatore = (n. DDD consumate nel periodo / utilizzatori nel periodo)

Indice medio di variazione annua o Compound Annual Growth Rate (CAGR): viene calcolato attraverso la radice n-esima del tasso percentuale complessivo dove n è il numero di anni del periodo considerato.

Quindi:

$$CAGR = \left(\frac{x_f}{x_i} \right)^{\left(\frac{1}{n} \right)} - 1$$

dove x_f rappresenta l'indicatore calcolato nel periodo finale, x_i rappresenta l'indicatore calcolato nel periodo iniziale e n rappresenta il numero di anni considerati.

Prescrizioni per utilizzatore (Pr/Ut): è un indicatore dell'intensità di uso di un farmaco. È calcolato come rapporto tra il totale delle prescrizioni e i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione durante un periodo di tempo (utilizzatori nel periodo).

$$Pr/Ut = (\text{n. prescrizioni} / \text{utilizzatori nel periodo})$$

Mediana: relativamente ad una distribuzione ordinata di valori in una popolazione (DDD, spesa pro capite) la mediana rappresenta quel valore che divide la popolazione in due parti uguali.

Prevalenza d'uso: la prevalenza (P) di una determinata condizione in una popolazione è la proporzione di popolazione che presenta la condizione. La prevalenza d'uso dei farmaci è il rapporto tra il numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione e la popolazione di riferimento (potenziali utilizzatori) in un precisato periodo di tempo:

$$P = (\text{n. utilizzatori} / \text{popolazione}) \times 100 \text{ (o } \times 1000 \text{ abitanti, ecc.)}$$

L'incidenza di patologia: l'Incidenza (I) di una determinata condizione in una popolazione è il numero di nuovi casi che presentano la condizione in un determinato periodo di tempo rispetto all'intera popolazione a rischio di presentare quella stessa condizione.

$$I = (\text{n soggetti con una "prima" diagnosi di di una specifica patologia} / \text{totale della popolazione a rischio (priva della malattia) all'inizio del periodo}) \times 1000$$

Prevalenza di patologia: la prevalenza (P) di una determinata condizione in una popolazione è il numero di pazienti che presentano la condizione in determinato periodo di tempo rispetto all'intera popolazione.

$$P = (\text{n. di soggetti che presentano la condizione} / \text{totale della popolazione}) \times 100$$

Quartili: valori che ripartiscono la distribuzione ordinata (spesa, DDD, ...) in quattro parti di uguale frequenza.

- Il primo quartile è quel valore in cui è compreso il 25% dei dati (25° percentile);
- il secondo quartile è quel valore in cui è compreso il 50% dei dati (50° percentile), corrisponde perciò alla mediana;
- il terzo quartile è quel valore in cui è compreso il 75% dei dati (75° percentile).

Scostamento % dalla media: lo scostamento % della Regione *i* dalla media, relativamente a 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 dell'indicatore calcolato 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). Non sono, pertanto, considerati gli sconti di Legge e le compartecipazioni a carico del cittadino.

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

Indicatori di aderenza e persistenza

Per monitorare l'utilizzo dei farmaci per le terapie croniche, è stato utilizzato il database amministrativo delle prescrizioni dei farmaci di classe A dispensati sul territorio nazionale attraverso le farmacie pubbliche e private, compresa la distribuzione per conto (c.d. flusso

art. 50/Tessera Sanitaria previsto dal comma 5 dell'art. 50 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n.269, convertito, con modificazioni, dalla Legge 24 novembre 2003, n.326 e ss.mm. ii.). In particolare, l'analisi delle prescrizioni ripetute ha permesso di stimare l'aderenza e la persistenza ai principali trattamenti terapeutici per malattie croniche.

È stata condotta un'analisi sui nuovi utilizzatori, di almeno 45 anni, considerando un follow-up di un anno. In dettaglio, i nuovi utilizzatori sono stati definiti come gli individui che hanno ricevuto una prescrizione per i farmaci appartenenti alla categoria terapeutica in esame nel periodo compreso tra il 01/10/2019 e il 31/12/2019 e che non hanno ricevuto prescrizioni per farmaci appartenenti alla stessa categoria nei mesi precedenti a partire dall'01/01/2019. L'anno 2020 è stato pertanto utilizzato per il follow-up dei soggetti arruolati nel 2019, inoltre sono stati esclusi dall'analisi i nuovi utilizzatori che non hanno ricevuto almeno una prescrizione medica relativa a qualsiasi farmaco nell'ultimo trimestre del 2020, proxy dello stato in vita del paziente.

L'aderenza è stata valutata attraverso l'indicatore *Medication Possession Rate* (MPR), definito come il rapporto tra il numero di giorni di terapia dispensati (calcolati in base alle DDD) e il numero di giorni nell'intervallo temporale tra l'inizio della prima e la conclusione teorica dell'ultima prescrizione (definita come data di prescrizione più i giorni calcolati in base alle DDD), erogate durante il periodo di follow-up; in formula:

$$MPR = \frac{\text{Numero di giorni di terapia}}{\text{Intervallo tra prima e ultima prescrizione (più giorni ultima prescrizione)}} \times 100$$

La bassa aderenza al trattamento è definita come copertura terapeutica inferiore al 40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è definita come copertura terapeutica maggiore o uguale all'80% del periodo di osservazione (1).

La persistenza è definita come "tempo intercorrente fra l'inizio e l'interruzione di un trattamento farmacologico prescritto" ed è una misura dinamica che descrive il mantenimento del regime terapeutico nel tempo. Il mantenimento del regime terapeutico si assume comprendere anche eventuali periodi di gap tra una prescrizione e l'altra, qualora tale gap non superi un numero di giorni fissato a priori, in questa trattazione pari a 60 giorni. Pertanto, un soggetto che abbia iniziato il trattamento farmaceutico in data t_0 è stato definito "persistente" al trattamento dopo x giorni dall'inizio dello stesso se ha assunto il farmaco senza interruzioni fino al giorno $(t_0 + x)$; di conseguenza si verifica un'interruzione se, tra la fine teorica (calcolata in base alle DDD) di una prescrizione e l'inizio della successiva o il termine del follow-up, si osserva un gap temporale maggiore di 60 giorni (2-4).

Se un soggetto ha ricevuto una prescrizione prima del termine teorico della prescrizione precedente, la prescrizione in oggetto è stata considerata sequenziale, pertanto la sua data di inizio è stata posticipata al giorno successivo alla fine teorica della prescrizione precedente. La persistenza a 12 mesi è stata stimata attraverso l'analisi di Kaplan-Meier; i soggetti sono stati "censurati" se alla fine del periodo di follow-up risultavano ancora in terapia (persistenti) o all'interno del gap temporale tra prescrizioni successive che definisce il mantenimento del regime terapeutico.

Prima del calcolo di aderenza e persistenza, si è reso necessario effettuare una serie di procedure di sistematizzazione dei dati. In particolare, se un soggetto ha ricevuto più prescrizio-

ni, relative a farmaci diversi, nella stessa data, è stata considerata solamente la prescrizione con durata più lunga. Inoltre, se un soggetto ha ricevuto una prescrizione per un periodo di tempo interamente contenuto nella copertura terapeutica di una prescrizione precedente, questa prescrizione non è stata considerata. Sia per la valutazione dell'aderenza che della persistenza sono stati considerati solo i soggetti con almeno 2 prescrizioni.

I risultati ottenuti sono stati stratificati per genere, classi di età (45-54, 55-64, 65-74, 75-84, 84+) e ripartizione geografica (Nord: Piemonte, Valle d'Aosta, Liguria, Lombardia, PA Trento e PA di Bolzano, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna; Centro: Toscana, Umbria, Marche, Lazio; Sud e Isole: Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia, Sardegna). I risultati mostrano le variazioni percentuali degli indicatori di aderenza e persistenza rispetto all'anno precedente.

Per ogni categoria terapeutica considerata sono state incluse nelle analisi solo le Regioni per le quali la quota dei farmaci erogati in regime di assistenza territoriale (convenzionata e DPC) sia risultata uguale o superiore all'85% sul totale (inclusendo anche DD, D.M. Salute 31 luglio 2007 disciplinante il Nuovo Sistema Informativo Sanitario [NSIS] e L. 405/2001 e ss.mm.ii.).

Farmaci e categorie terapeutiche considerate

1. Farmaci ipolipemizzanti:

- Inibitori della idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (ATC: C10AA);
- Fibrati (ATC: C10AB);
- Omega-3 trigliceridi (ATC: C10AX06);
- Ezetimibe (ATC: C10AX09);
- Agenti modificanti i lipidi, associazioni (ATC: C10B)

2. Farmaci per ipertensione e scompenso cardiaco:

- Antipertensivi (ATC: C02A; C02C);
- Diuretici (ATC: C03);
- Beta-bloccanti (ATC: C07);
- Calcio-antagonisti (ATC: C08);
- Farmaci per il sistema renina-angiotensina (ATC: C09)

3. Farmaci antidiabetici (ATC: A10*)

4. Farmaci anticoagulanti:

- Inibitori diretti della trombina (ATC: B01AE*);
- Inibitori diretti del fattore Xa (ATC: B01AF*);
- Antagonisti della Vitamina K (ATC: B01AA*)

5. Farmaci antiaggreganti:

- Clopidogrel (ATC: B01AC04);
- Ticlopidina (ATC: B01AC05);
- Acido acetilsalicilico (ATC: B01AC06);
- Prasugrel (ATC: B01AC22);
- Ticagrelor (ATC: B01AC24);
- Clopidogrel/acido ACETILSALICILICO (ATC: B01AC30);
- Esomeprazolo/acido acetilsalicilico (ATC: B01AC56).

6. Farmaci antidepressivi:

- Antidepressivi (ATC: N06A)

7. Farmaci per asma e BPCO (ATC: R03*)

8. Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi:

- Raloxifene (ATC: G03XC01)
- Bazedoxifene (ATC: G03XC02)
- Bisfosfonati da soli (ATC: M05BA)
- Bisfosfonati in associazione (ATC: M05BB)
- Teriparatide (ATC: H05AA02)
- Ranelato di stronzio (ATC M05BX03)

9. Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna (ATC: G04C)

Bibliografia di riferimento

Borghi C, Cicero AFG. Aderenza e persistenza in terapia. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2008; 1(2):5-13.

Choi YJ, Ah YM, Kong J, et al. Implication of different initial beta blockers on treatment persistence: atenolol vs new-generation beta blocker, a population-based study. *Cardiovasc Ther* 2016; 34(4):268-75.

Mazzaglia G, Brignoli O, Caputi AP, Claudio Cricelli C. Aderenza e persistenza: due elementi chiave per la determinazione dell'efficacia terapeutica in usual care. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2011; 12 (Suppl 2).

Santoni L, Dall'Asta G, Spampinato A, et al. Aderenza e persistenza alla terapia con statine: analisi di farmacoutilizzazione a partire dai database amministrativi di cinque ASL italiane. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2009; 2(1):5-16.

Dati relativi alla prescrizione dei farmaci nella Medicina Generale

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 pazienti. In quest'ottica, una rete di MMG distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale fa confluire verso Health Search-IQVIA Health Longitudinal Patient Database (Health Search-IQVIA Health LPD) tutte le informazioni relative a: informazioni demografiche, diagnosi di patologia, prescrizione farmaceutica, prestazioni specialistiche ambulatoriali, parametri di laboratorio ed esenzioni per patologia o invalidità

Sulla base della rispondenza a una serie di criteri di qualità nella registrazione dei dati, per il Rapporto OsMed 2020 sono stati selezionati 800 MMG "validati" e attivi nel 2020.² I dati presentati si riferiscono, pertanto, a una popolazione complessiva di 1.086.399 pazienti di età maggiore di 14 anni che sono risultati vivi e registrati nelle liste dei MMG nel suddetto periodo.

Health Search/IQVIA Health LPD è un database dinamico sottoposto ad un aggiornamento annuale della popolazione di riferimento sulla base di criteri qualitativi di imputazione dei

2. Per criteri di qualità si intendono specifici criteri di inclusione ed esclusione richiesti ai medici per entrare nel network HS, per approfondimenti consultare XIII Report Health Search 2020 (Report_XIII.pdf [healthsearch.it]).

dati. Tale aggiornamento può comportare lievi variazioni nei valori, anche rispetto ai dati riportati nei rapporti e nelle pubblicazioni degli anni precedenti.

Epidemiologia e profili prescrittivi nella Medicina Generale

La prevalenza e l'incidenza di malattia, alla luce della distribuzione capillare dei MMG sul territorio, garantiscono una solida informazione sull'impatto epidemiologico delle condizioni analizzate nel Rapporto. Inoltre, relativamente alla prevalenza di malattia, questa costituisce il denominatore per il calcolo della prevalenza d'uso di farmaci, per i quali mettere in luce eventuali evidenze di appropriatezza o inappropriata prescrizione.

Costruzione degli indicatori di prescrizione

I principi che hanno ispirato la scelta degli indicatori sono stati:

- la presenza di una solida evidenza scientifica in merito ai dati;
- un consenso di massima manifestato dai medici prescrittori;
- l'applicabilità in diversi contesti nazionali e internazionali.

Il set di indicatori riportato in questo Rapporto è organizzato in base al problema clinico-epidemiologico, esplicitando al suo interno le categorie farmaceutiche e terapeutiche che hanno contribuito alla loro realizzazione.

Per ogni problema clinico-epidemiologico viene riportato il dato di **prevalenza di patologia**, ossia il numero di pazienti che, in un dato periodo di tempo, presentano la diagnosi di una data malattia [**numeratore**], sul totale della popolazione potenzialmente assistibile dai MMG del network Health Search [**denominatore**], nonché di **incidenza di patologia** (per 1000 pazienti), stimata considerando il numero di pazienti andati incontro ad una "nuova" e "prima" diagnosi di una data malattia nel corso dell'anno [**numeratore**], sul totale della popolazione attiva e assistita dai MMG del network Health Search durante il periodo di osservazione nonché a "rischio" (priva di malattia) all'inizio del suddetto periodo [**denominatore**].

Per ogni indicatore di prevalenza e di incidenza di patologia viene riportata la variazione rispetto alla stima ottenuta per l'anno precedente (Δ % 2020-2019).

La prevalenza della malattia è riportata come dato generale, nonché per genere, classe di età e distribuzione geografica dei pazienti. Inoltre, quando opportuno, il dato viene presentato con maggiore dettaglio, stratificando i soggetti per presenza di comorbidità e di determinati fattori di rischio.

In seguito, viene riportata la **prevalenza d'uso di farmaci**, stimata considerando il numero di pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione del farmaco o di una specifica classe terapeutica [**numeratore**], sul totale dei pazienti identificati sulla base di determinate diagnosi di malattia [**denominatore**]. Anche in questo, per ogni indicatore di prevalenza d'uso viene proposta la variazione rispetto alla stima ottenuta per l'anno precedente (Δ % 2020-2019).

Per descrivere le modalità d'uso dei farmaci prescritti per le patologie analizzate sono state valutate le **prescrizioni ripetute**, così da poter stimare la quota di pazienti aderenti al trattamento, calcolata considerando il numero di soggetti con almeno l'80% dei giorni coperti dal trattamento relativamente al potenziale periodo di esposizione [**numeratore**], sul totale

dei pazienti con almeno una prescrizione di farmaco appartenente ad una specifica categoria terapeutica [**denominatore**]. Allo scopo di stimare i giorni di esposizione sono state comunemente utilizzate le DDD. Tuttavia, nel caso in cui fosse presente una discrepanza tra la DDD e la dose comunemente prescritta, come ad esempio per le statine, è stata impiegata l'unità posologica (**Unità posologica/utilizzatore**). Inoltre, è stato considerato anche un "grace period" di 30 giorni nella valutazione dei giorni coperti dal trattamento. In questo modo un paziente veniva considerato coperto dal trattamento nel caso in cui tra la fine di una prescrizione e l'inizio della successiva fosse presente un gap ≤ 30 giorni.

Nel caso in cui il trattamento di una patologia richiedesse l'utilizzo concomitante di due o 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 (1° Gennaio - 31 Dicembre 2020), 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, in certi casi, sono descritte le indicazioni riportate dal MMG relative alla prescrizione di un determinato farmaco, presentate in termini di frequenza di ogni indicazione [**numeratore**] sul totale dei pazienti in trattamento con un determinato farmaco o con una data patologia [**denominatore**].

La descrizione dettagliata di ciascun indicatore è riportata in calce alla relativa tabella nella Sezione 3.

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

Malattie e condizioni patologiche considerate

1. Ipertensione essenziale (ICD-9-CM: 401-404x, ad eccezione di 402.01, 402.11, 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. Sindrome coronarica acuta (ICD-9-CM: 410-412x)
4. Malattia coronarica (ICD-9-CM: 410-414x)
5. Patologie ischemiche cerebrali (ICD-9-CM: 433-436x, 438x, 342x)
6. Malattie cardiovascolari (ICD-9-CM: 410-414x, 433-436x, 438x, 342x)
7. Scompenso cardiaco (ICD-9-CM: 428x, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.91)
8. Arteriopatia periferica (PAD) (ICD-9-CM: V45.89, V49.7, 440.2x, 443.0x, 443.1x, 443.8x, 443.9x)
9. Malattia renale cronica (ICD-9-CM: 585, 403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93; 250.4, 581.1x, 581.8x, 583.81, 791.0x)
10. Iperlipoproteinemia (ICD-9-CM: 272, 272.0x, 272.1x, 272.2x, 272.3x, 272.4x, 272.9x)
11. Ipercolesterolemia poligenica [(ICD9CM: 272, 272.0x, 272.2x con esclusione della "Disbetalipoproteinemia", 272.4x, 272.9x) ed esclusione della forma familiare]
12. Dislipidemia familiare (ICD-9-CM: 272.0-3x, solo forme familiari)
13. Frattura vertebrale (ICD-9-CM: 805x)
14. Frattura femore (ICD-9-CM: 820x, 821.0x-821.2x)

15. Obesità (ICD-9-CM: 278.0x + BMI>30 kg/m²)
16. Fibrillazione atriale (ICD-9-CM: 427.3x)
17. Artropatie periferiche (ICD-9-CM: 415.1x, 451.1x)
18. BPCO (ICD-9-CM: 491.2x, 496x)
19. Asma (ICD-9-CM: 493x)
20. 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)
21. Osteoporosi (ICD-9-CM: 820x, 821.0x, 821.2x, 805x, 812x, 813x, 733x associate al termine "osteoporosi")

Farmaci e categorie farmacologiche considerate

1. Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso (antipertensivi)

- ACE-inibitori (ATC: C09AA*)
- Ace-inibitori e calcio antagonisti, in associazione (ATC: C09BB*)
- Ace-inibitori e diuretici, in associazione (ATC: C09BA*)
- Ace-inibitori, altre associazioni (perindopril, amlodipina e indapamide) (ATC: C09BX02)
- Agonisti alfa-2 adrenergici (ATC: C02AB01)
- Agonisti dei recettori imidazolinici (ATC: C02AC01, C02AC05)
- Alfablocanti (ATC: C02CA, C02CA04, C02CA06)
- Aliskiren (da solo o in associazione) (ATC: C09XA02, C09XA52)
- Antagonisti del recettore per l'angiotensina II e inibitore della niplrilisina (ATC: C09DX04)
- Antagonisti del recettore per l'angiotensina II (ATC: C09CA*)
- Antagonisti del recettore per l'angiotensina II e calcio antagonisti (ATC: C09DB*)
- Antagonisti del recettore per l'angiotensina II e diuretici (ATC: C09DA*)
- Beta-Bloccanti, da soli (ATC: C07AA*, C07AB*, C07AG01, C07AG02)
- Beta-Bloccanti e diuretici, in associazione (ATC: C07BB07, C07BB12, C07CA02, C07CB02, C07CB03)
- Calcio antagonisti (diidropiridinici) (ATC: C08CA*)
- Calcio antagonisti (non-diidropiridinici) (ATC: C08DA*)
- Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in associazione a diuretici risparmiatori del potassio (ATC: C03CA01, C03CA03, C03CA04, C03CC01, C03EB01)
- Diuretici risparmiatori del potassio (ATC: C03DA*)
- Olmesartan/amlodipina/idroclorotiazide (ATC: C03DX03)
- Perindopril/indapamide/amlodipina (ATC: C03DX01)
- Tiazidici e simili (includere associazioni) (ATC: C03AA03; C03BA04; C03BA08; C03BA11; C03EA01; C03EA14)

2. Ipolipemizzanti

- Statine (ATC: C10AA*)
- Acido acetilsalicilico/atorvastatina/ramipril (ATC: C10BX06)
- Amlodipina/atorvastatina/perindopril (ATC: C10BX11)
- Ezetimibe, da solo (ATC: C10AX09)
- Ezetimibe in associazione (ATC: C10BA02, C10BA06)
- Fibrati (ATC: C10AB02, C10AB04)
- Inibitore della MTP (ATC: C10AX12)

- Inibitori PCSK9 (ATC: C10AX13, C10AX14)
- Omega-3 (ATC: C10AX06)
- Statine, da sole (ATC: C10AA*)
- Statine, in associazione (ATC: C10BA04, C10BX09)

3. Farmaci per asma e BPCO

- Anticorpi monoclonali (ATC: R03DX05, R03DX09, R03DX10)
- Antileucotrienici (LTRA) (ATC: R03DC01, R03DC03)
- Broncodilatatori teofillinici (ATC: R03DA, R03DA01, R03DA04, R03DA05, R03DA08, R03DA11)
- Cromoni (R03BC01, R03BC03)
- Corticosteroidi inalatori (ICS) (ATC: R03BA*)
- Inibitori PDE-4 (ATC: R03DX07)
- Beta-2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA) (ATC: R03AC12, R03AC13, R03AC19, R03CC13)
- LABA+ICS (ATC: R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK11)
- Antimuscarinico/anticolinergico a lunga durata d'azione (LAMA) (ATC: R03BB06, R03BB04, R03BB07, R03BB05)
- LABA+LAMA (ATC: R03AL03, R03AL04, R03AL05, R03AL06, R03AL07)
- LAMA+LABA+ICS (ATC: R03AL08, R03AL09)
- Beta-2 agonisti a breve durata d'azione (SABA) (ATC: R03AC02, R03AC03, R03AC04, R03CC02)
- SABA+ICS (ATC: R03AK, R03AK04, R03AK13)
- Antimuscarinico/anticolinergico a breve durata d'azione (SAMA) (ATC: R03BB01, R03BB02)
- SABA+SAMA (ATC: R03AK03, R03AL01, R03AL02)
- Ultra-LABA (ATC: R03AC18)
- Ultra-LABA+ICS (ATC: R03AK10)

4. Antidepressivi

- SSRI (ATC: N06AB*)
- SNRI (ATC: N06AX16, N06AX21)
- Antidepressivi Triciclici (ATC: N06AA*)
- Altri inibitori del reuptake (NARI, SARI, NDRI) (ATC: N06AX05, N06AX12, N06AX18)
- Altri Antidepressivi (ATC: N06AX01, N06AX03, N06AX05, N06AX11, N06AX12, N06AX18, N06AX22, N06AX25, N06AX26, N06AX27)

5. Farmaci antiacidi/antisecretori/gastroprotettori

- IPP (ATC: A02BC*)
- Antiacidi (ATC: A02AA04, A02AD01, A02AD02, A02AF02, A02AH)
- H2 antagonisti (ATC: A02BA01, A02BA02, A02BA03, A02BA04, A02BA06, A02BA53)
- Altri farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) (ATC: A02BX02, A02BX05, A02BX08, A02BX13)
- Prostaglandine (ATC: A02BB01)

6. Farmaci sedativo-ipnotici e ansiolitici

- Ansiolitici (ATC: N05BA*)
- Ipnotici (ATC: N05CD*)
- Sedativi (ATC: N05CF*)

7. Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi

- Anticorpo monoclonale (ATC: M05BX04, M05BX05)
- Altri farmaci per l'osteoporosi (ATC: M05BX01)
- Bifosfonati, da soli (ATC: M05BA01, M05BA02, M05BA03, M05BA04, M05BA06, M05BA07, M05BA08)
- Bifosfonati, in associazione (ATC: M05BB03)
- SERM - modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (ATC: G03XC01, G03XC02; G03XC05)
- Teriparatide (ATC: H05AA02)
- Farmaci a doppia azione (ATC: M05BX03)
- Vitamina D e analoghi (A02AC01, A11CC03, A11CC04, A11CC05, A11CC06, A12AX)
- Calcio (A12AA03, A12AA04, A12AA20)

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, ad esempio, 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.

I dati utilizzati nel presente Rapporto, acquisiti attraverso il NSIS, sono aggiornati al 21 aprile 2021 e, pertanto, non tengono conto di eventuali revisioni da parte di aziende e Regioni. I dati della spesa convenzionata lorda 2019 sono aggiornati al Monitoraggio della spesa nazionale e regionale gennaio-dicembre 2019 del 29 ottobre 2020.

Appendice 3

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Antiaggreganti	
Acido acetilsalicilico da solo e in associazione	acido acetilsalicilico, acido acetilsalicilico/magnesio idrossido/algedrato, dipiridamolo/acido acetilsalicilico, esomeprazolo/acido acetilsalicilico, lisina acetilsalicilato
Acido acetilsalicilico/clopidogrel	acido acetilsalicilico/clopidogrel
Altri antiaggreganti piastrinici	cilostazolo, cloricromene, dipiridamolo, eprostenolo, iloprost, indobufene, picotamide, selexipag, sulfpirazone, treprostinil, triflusal
Inibitori del recettore piastrinico P2Y12	cangrelor, clopidogrel, prasugrel, ticlopidina
Inibitori della glicoproteina IIB/IIIA	abciximab, eptifibatide, tirofiban
Ticagrelor	ticagrelor
Antibiotici per uso sistemico	
Altre associazioni	bismuto subcittrato potassio/metronidazolo/tetraciclina cloridrato
Altre cefalosporine e penemi	ceftarolina, ceftobiprololo, ceftolozano/tazobactam
Altri antibatterici	clofotolo, daptomicina, fosfomicina, linezolid, tedizolid
Altri chinolonici	acido pipemidico, cinoxacina
Amfenicoli	cloramfenicolo, tiamfenicolo
Aminoglicosidi	amikacina, gentamicina, netilmicina, streptomina, tobramicina
Associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi)	amoxicillina/acido clavulanico, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam, sultamicillina
Carbapenemi	doripenem, ertapenem, imipenem/cilastatina, meropenem
Cefalosporine di I generazione	cefadroxil, cefalexina, cefalotina, cefatrizina, cefazolina
Cefalosporine di II generazione	cefaclor, cefamandolo, cefmetazolo, cefonicid, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima
Cefalosporine di III generazione	avibactam/ceftazidima, cefditoren, cefixima, cefodizima, cefoperazone, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxone
Cefalosporine di IV generazione	cefepime
Derivati imidazolici	metronidazolo
Derivati nitrofurantici	nitrofurantoina
Fluorochinolonici	ciprofloxacina, enoxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, prulifloxacina, rufloxacina
Glicopeptidi	dalbavancina, teicoplanina, vancomicina
Macrolidi e lincosamidi	azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, fluritromicina, josamicina, lincomicina, miocamicina, rokitamicina, roxitromicina, spiramicina, telitromicina
Monobattami	aztreonam
Penicilline ad ampio spettro	amoxicillina, ampicillina, bacampicillina, piperacillina
Penicilline resistenti alle beta-lattamasi	flucloxacillina, oxacillina
Penicilline sensibili alle beta-lattamasi	benzilpenicillina, benzilpenicillina benzatinica
Polimixina	colistimetato
Sulfonamidi da sole e in associazione	sulfadiazina, trimetoprim/sulfametozolo
Tetraciclina	doxiciclina, limeciclina (tetraciclina-levo-metilenlisina), metaciclina, minociclina, tetraciclina, tigeciclina
Anticoagulanti	
Altri antitrombotici	defibrotide
Antagonisti della vitamina K	acenocumarolo, warfarin
Anticorpo monoclonale	caplacizumab

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Antitrombotici - inibitori diretti della trombina	argatroban, bivalirudina, lepirudina
EBPM	bemiparina, dalteparina sodica, enoxaparina, nadroparina calcica, parnaparina, reviparina
Enzimi antitrombotici	alteplasi, proteina C umana, tenecteplase, urochinasi
Eparina ed eparinoidi	antitrombina III, dermatan sodio solfato, eparansolfato, eparina, mesoglicano, pentosano, sulodexide
Fondaparinux	fondaparinux
NAO	apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban
Antidepressivi	
Altri antidepressivi	agomelatina, bupropione, esketamina, iperico estratto secco, mianserina, mirtazapina, oxitriptano, reboxetina, trazodone, vortioxetina
Antidepressivi di I generazione da soli o in associazione	amitriptilina, amitriptilina/clordiazepossido, clomipramina, dosulepina, fenelzina, flufenazina/nortriptilina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, perfenazina/amitriptilina, tranilcipromina/trifluoperazina, trimipramina
Antidepressivi SNRI	duloxetina, venlafaxina
Antidepressivi SSRI	citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
Antidiabetici	
Acarbosio	acarbosio
Altri antidiabetici	fenformina/clorpropamide
Analoghi del GLP-1 (<i>glucagon-like one</i>)	dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide, semaglutide
Glifozine (inibitori SGLT2) da sole	canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin
Glifozine associate alla metformina	canagliflozin/metformina, dapagliflozin/metformina, empagliflozin/metformina, ertugliflozin/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 ad analoghi del GLP-1 (<i>glucagon-like one</i>)	insulina degludec/liraglutide, insulina glargine/lixisenatide
Insuline combinate (long/intermediate con fast acting)	insulina aspart, insulina degludec, insulina detemir, insulina glargine, insulina lispro, insulina umana da dna ricombinante/insulina umana isofano da dna ricombinante, insulina/insulina isofano
Insuline fast acting	insulina aspart, insulina glulisina, insulina lispro, insulina umana da dna ricombinante
Insuline intermediate 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
Rosiglitazone da solo e in associazione	rosiglitazone, rosiglitazone/glimepiride, rosiglitazone/metformina
Sulfaniluree da sole	clorpropamide, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidone
Antiemeritici	
Alcaloidi dell'ergot	diidroergotamina, ergotamina/cafeina

Segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Altri antiemigrafici	indometacina/cafeina/proclorperazina, lisina acetilsalicilato/metoclopramide, pizotifene
Anticorpi monoclonali	erenumab, fremanezumab, galcanezumab
Triptani	almotriptan, eletriptan, frovatriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
Antiepilettici	
Antiepilettici di I generazione	acido valproico, barbexaclone, buxamina, buxamina/diazepam, buxamina/fenobarbital/fenitoina, carbamazepina, clonazepam, etosuccimide, fenitoina, fenitoina/metilfenobarbital, fenitoina/metilfenobarbital/fenobarbital, fenobarbital, primidone, sultiame
Antiepilettici di II generazione	felbamato, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, valpromide, vigabatrin, zonisamide
Antiepilettici di III generazione	brivaracetam, eslicarbazepina, lacosamide, perampanel, retigabina, rufinamide, stiripentol
Antimicotici per uso sistemico	
Analoghi pirimidinici	flucitosina
Derivati imidazolici	ketoconazolo, miconazolo
Derivati triazolici	fluconazolo, isavuconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo
Echinocandine	anidulafungina, caspofungin, micafungin
Polieni	amfotericina B
Antipertensivi	
ACE-inibitori	benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril, zofenopril
ACE-inibitori e calcio antagonisti (ass)	delapril/manidipina, enalapril/lercanidipina, perindopril/amlodipina, ramipril/amlodipina, ramipril/felodipina
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, ramipril/piretanide, zofenopril/idroclorotiazide
ACE-inibitori, altre associazioni	bisoprololo/perindopril
Agonisti alfa-2 adrenergici	metildopa
Agonisti dei recettori imidazolinici	clonidina, moxonidina
Alfabloccanti	doxazosin, terazosina, urapidil
Aliskiren da solo o in associazione	aliskiren, aliskiren/idroclorotiazide
Angiotensina II antag e inibitore della neprilisina	sacubitril/valsartan
Angiotensina II antag.	candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan
Angiotensina II antag. e calcio antagonisti (ass)	amlodipina/valsartan, candesartan/amlodipina, olmesartan/amlodipina
Angiotensina II antag. e diuretici (ass)	candesartan/idroclorotiazide, eprosartan/idroclorotiazide, irbesartan/idroclorotiazide, losartan/idroclorotiazide, olmesartan/idroclorotiazide, telmisartan/idroclorotiazide, valsartan/idroclorotiazide
Beta-bloccanti	acebutololo, atenololo, betaxololo, bisoprololo, carvedilolo, celiprololo, esmololo, labetalolo, landiololo, metoprololo, nadololo, nebivololo, pindololo, propranololo, sotalolo, timololo

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Beta-bloccanti e diuretici (ass)	atenololo/clortalidone, atenololo/indapamide, bisoprololo/idroclorotiazide, metoprololo/clortalidone, nebivololo/idroclorotiazide, oxprenololo/clortalidone
Calcio antagonisti (diidro.)	amlodipina, barnidipina, clevidipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina
Calcio antagonisti (non diidro.)	diltiazem, gallopamil, verapamil
Diuretici ad azione diuretica maggiore da soli o in ass a diuretici risparmiatori del potassio	acido etacrinico, furosemide, furosemide/spironolattone, furosemide/triamterene, piretanide, torasemide
Diuretici risparmiatori del potassio	canrenone, eplerenone, potassio canrenoato, spironolattone
Olmesartan/amlodipina/idroclorotiazide	olmesartan/amlodipina/idroclorotiazide
Perindopril/indapamide/amlodipina	perindopril/indapamide/amlodipina
Tiazidici e simili (incluse ass.)	amiloride/idroclorotiazide, clortalidone, idroclorotiazide, indapamide, metolazone, potassio canrenoato/butizide, spironolattone/idroclorotiazide
Antipsicotici	
Antipsicotici atipici e altri	amisulpride, aripirazolo, asenapina, brexpiprazolo, cariprazina, clozapina, lurasidone, olanzapina, paliperidone, quetiapina, risperidone, ziprasidone
Antipsicotici tipici	aloperidolo, bromperidolo, clorpromazina, clotiapina, droperidolo, flufenazina, levomepromazina, litio, loxapina, perfenazina, pericazina, pimozide, promazina, sulpiride, tiapride, trifluoperazina, zuclopentixolo
Antivirali anti-HCV	
Altri antivirali anti-HCV	daclatasvir, dasabuvir, sofosbuvir
Antivirali anti-HCV in combinazione	elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir/ritonavir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
Inibitori delle proteasi di HCV	boceprevir, simeprevir, telaprevir
Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della trascrittasi inversa	ribavirina
Antivirali anti-HIV	
Altri antivirali anti-HIV	enfuvirtide, maraviroc
Inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI)	doravirina, efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina
Inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTI)	abacavir, abacavir/lamivudina, abacavir/lamivudina/zidovudina, adefovir dipivoxil, didanosina, emtricitabina, emtricitabina/tenofovir alafenamide, emtricitabina/tenofovir disoproxil, entecavir, lamivudina, lamivudina/zidovudina, stavudina, telbivudina, tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, zidovudina
Inibitori delle integrasi (INSTI)	dolutegravir, raltegravir
Inibitori delle proteasi (IP)	atazanavir, atazanavir/cobicistat, darunavir, darunavir/cobicistat, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir
Regimi coformulati - 1 inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico + 1 inibitore delle integrasi (1 NNRTI + 1 INSTI)	dolutegravir/rilpivirina

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Regimi coformulati - 1 inibitore della trascrittasi inversa nucleosidico/ nucleotidico + 1 inibitore delle integrasi (1 NRTI + 1 INSTI)	dolutegravir/lamivudina
Regimi coformulati - 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/ nucleotidici + 1 inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico (2 NRTIS + 1 NNRTI)	efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamide, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil/lamivudina/doravirina
Regimi coformulati - 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/ nucleotidici + 1 inibitore delle integrasi (2 NRTIS + 1 INSTI)	bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide, dolutegravir/ abacavir/lamivudina, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide, emtricitabina/tenofovir disoproxil/elvitegravir/cobicistat
Regimi coformulati - 2 inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/ nucleotidici + 1 inibitore delle proteasi (2 NRTIS + 1 IP)	cobicistat/darunavir/emtricitabina/tenofovir alafenamide
Asma e BPCO	
Anticorpi monoclonali	benralizumab, mepolizumab, omalizumab
Antileucotrienici (LTRA)	montelukast, zafirlukast
Broncodilatatori teofillinici	ambroxolo acefillinato, aminofillina, bamifillina, diprofillina, doxofillina, teofillina
Cromoni	acido cromoglicico, nedocromile
ICS	beclometasone, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone
Inibitori 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, terbutalina
SABA+ICS	beclometasone/salbutamolo, salbutamolo/flunisolide
SABA+SAMA	fenoterolo/ipratropio, salbutamolo/ipratropio
SAMA	ipratropio, oxitropio
Ultra-LABA	indacaterolo
Ultra-LABA+ICS	fluticasone furoato/vilanterolo
FANS	
Altri antinfiammatori/antireumatici non steroidei	amtolmetina guacile, condroitin solfato, diacereina, glucosamina, nabumetone, oxaprozina
Coxib	celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib
FANS tradizionali	aceclofenac, acido mefenamico, acido niflumico, acido tiaprofenico, dexibuprofene, dexketoprofene, diclofenac, diclofenac/misoprostolo, esomeprazolo/naprossene, fenbufene, flurbiprofene, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketoprofene/sucralfato, ketorolac, morniflumato, naproxene, nimesulide, proglumetacina
Oxicam	cinnoxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Farmaci antidemenza	
Altri farmaci antidemenza	memantina
Anticolinesterasici	donepezil, galantamina, rivastigmina
Farmaci anti-parkinson	
Amantadina	amantadina
Anticolinergici	biperidene, bornaprina, metixene, orfenadrina, triesifenidile
COMT inibitori	entacapone, opicapone, tolcapone
DOPA-derivati agonisti da soli o in associazione	levodopa/benserazide, levodopa/carbidopa, levodopa/carbidopa/entacapone, melevodopa/carbidopa
Dopamino-agonisti	apomorfina, bromocriptina, cabergolina, pergolide, priribedil, pramipexolo, ropinirolo, rotigotina
MAO inibitori	rasagilina, safinamide, selegilina
Farmaci oncologici	
Altri inibitori di protein chinasi	gilteritinib, midostaurina
Anticorpi monoclonali attivi su specifici bersagli	blinatumomab, daratumumab, dinutuximab beta, elotuzumab, obinutuzumab, ofatumumab, rituximab
Anticorpi monoclonali bloccanti l'azione dei fattori di crescita	bevacizumab, cetuximab, olaratumab, panitumumab, pertuzumab, ramucirumab, trastuzumab
Anticorpi monoclonali coniugati con farmaci	brentuximab vedotin, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, polatuzumab vedotin, trastuzumab emtansine
Anticorpi monoclonali inibitori dei check point immunitari	atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
Antineoplastici citostatici - agenti alchilanti	bendamustina, busulfano, carmustina, ciclofosfamide, clorambucile, clometina, dacarbazina, fotemustina, ifosfamide, melfalan, pipobromano, temozolomide, tiotepa, treosulfan
Antineoplastici citostatici - altri citostatici	acido 5-aminolevulinico, aflibercept, amsacrina, anagrelide, arsenico triossido, asparaginasi, bexarotene, bortezomib, carfilzomib, eribulina, estramustina, idelalisib, idrossicarbamide, irinotecan, ixazomib, metilaminolevulinato, mitotano, niraparib, olaparib, pegaspargase, pentostatina, procarbazine, rucaparib, sonidegib, temoporfin, topotecan, tretinoina, venetoclax, vismodegib
Antineoplastici citostatici - antimetaboliti	acido salicilico/fluorouracile, azacitidina, capecitabina, citarabina, cladribina, clofarabina, decitabina, fludarabina, fluorouracile, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tegafur/gimeracil/oteracil, tegafur/uracile, tioguanina, trifluridina/tipiracil
Antineoplastici citostatici - composti del platino	carboplatino, cisplatino, oxaliplatino
antineoplastici citotossici - antibiotici citotossici -altri	bleomicina, dactinomicina, mitomicina
Antineoplastici citotossici - antibiotici citotossici-antracicline e sostanze correlate	daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrone, pixantrone
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - altri	etoposide, trabectedina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina
Antineoplastici citotossici di derivazione naturale - taxani	cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel
CAR-T	acicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel
Combinazione di agenti antineoplastici	citarabina/daunorubicina
Inibitori della protein chinasi mTOR	everolimus, temsirolimus

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Inibitori della tirosin chinasi	abemaciclib, cabozantinib, imatinib, palbociclib, ruxolitinib
Inibitori protein chinasi CDK	abemaciclib, palbociclib, ribociclib
Inibitori tirosin chinasi ALK	alectinib, ceritinib, crizotinib
Inibitori tirosin chinasi BCR-ABL	bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib
Inibitori tirosin chinasi BRAF	dabrafenib, encorafenib, vemurafenib
Inibitori tirosin chinasi di Bruton	ibrutinib
Inibitori tirosin chinasi EGFR	afatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, osimertinib
Inibitori tirosin chinasi JAK	ruxolitinib
Inibitori tirosin chinasi MEK	binimetinib, cobimetinib, trametinib
Inibitori tirosin chinasi multitarget associato a VEGFR	axitinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib
Terapia endocrina - antiandrogeni	apalutamide, bicalutamide, enzalutamide, flutamide
Terapia endocrina - antiestrogeni	fulvestrant, tamoxifene, toremifene
Terapia endocrina - inibitori dell'aromatasi	abiraterone, anastrozolo, degarelix, exemestane, letrozolo
Terapia endocrina - ormoni ed analoghi GnRH	buserelin, goserelin, leuprorelina, medrossiprogesterone, megestrolo, triptorelina
Farmaci per i disturbi genito-urinari	
Altri farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna	mepartricina, pigelina, repentina, serenoa/ortica
Farmaci per incontinenza e disturbi della frequenza urinaria	fesoterodina, flavoxato, mirabegron, oxibutinina, propiverina, solifenacina, tolterodina, trospio
Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna	alfuzosina, doxazosin, dutasteride, dutasteride/tamsulosina, finasteride, silodosina, solifenacina/tamsulosin, solifenacina/tamsulosina, tamsulosina, terazosina
Farmaci per i disturbi oculari	
Agenti antineovascolarizzanti	aflibercept, brolocizumab, pegaptanib, ranibizumab, verteporfina
Altri oftalmologici	cenegermin, ciclosporina, cisteamina, ocriplasmina, retinolo
Altri oftalmologici (terapia cellulare)	cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali
Altri oftalmologici (terapia genica)	voretigene neparvovec
Corticosteroidi	clobetasone, desametasona, desonide, fluorometolone, idrocortisone, loteprednolo, rimexolone, triamcinolone
Corticosteroidi (impianti intravitreali)	fluocinolone
Preparati antiglaucoma - altri	dapiprazolo
Preparati antiglaucoma - analoghi delle prostanglandine	bimatoprost, latanoprost, tafluprost, travoprost
Preparati antiglaucoma - beta bloccanti da soli o in associazione	betaxololo, brinzolamide/timololo, carteololo, dorzolamide/timololo, latanoprost/timololo, levobunololo, tafluprost/timololo, timololo, timololo/bimatoprost, timololo/brimonidina, timololo/brinzolamide, timololo/pilocarpina, timololo/travoprost
Preparati antiglaucoma - inibitori dell'anidrasi carbonica	acetazolamide, brimonidina/brinzolamide, brinzolamide, diclofenamide, dorzolamide
Preparati antiglaucoma - parasimpaticomimetici	aceclidina, acetilcolina, carbacolo, pilocarpina
Preparati antiglaucoma-simpaticomimetici	apraclonidina, brimonidina, clonidina, dipivefrina
Farmaci per la tiroide	
Altri preparati	tiroide secca

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Ormoni tiroidei	levotiroxina, liotironina, liotironina/levotiroxina
Preparati antitiroidei	dibromotirosina, potassio perclorato, tiamazolo, tiamazolo/dibromotirosina
Farmaci per l'osteoporosi	
Altri farmaci per l'osteoporosi	ipriflavone
Anticorpi monoclonali per l'osteoporosi	burosumab, denosumab
Bifosfonati da soli	acido alendronico, acido clodronico, acido clodronico/lidocaina, acido etidronico, acido ibandronico, acido pamidronico, acido risedronico, acido zoledronico
Bifosfonati in associazione	acido alendronico/colecalciferolo
Calcio	calcio carbonato, calcio gluconato, calcio lattogluconato/calcio carbonato
Farmaci a doppia azione	stronzio ranelato
SERM - modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni	bazedoxifene, ospemifene, raloxifene
Teriparatide	teriparatide
Vitamina D e analoghi	alfacalcidolo, calcifediolo, calcio/colecalciferolo, calcitriolo, colecalciferolo
Farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)	
Altri farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)	biskalammonio citrato, sodio alginato/potassio bicarbonato, sodio alginato/sodio bicarbonato, sucralfato, sulglicotide
Antagonisti del recettore H2	cimetidina, famotidina, famotidina/magnesio idrossido/calcio carbonato, nizatidina, ranitidina, roxatidina
Antiacidi	alluminio idrossido/magnesio idrossido, alluminio idrossido/magnesio idrossido/dimeticone, alluminio idrossido/magnesio idrossido/dimeticone/latte in polvere, calcio carbonato/algeldrato/magnesio trisilicato, calcio carbonato/magnesio carbonato, calcio carbonato/magnesio carbonato basico leggero/caolino pesante/magnesio trisilicato, calcio carbonato/sodio alginato/sodio bicarbonato, magaldrato, magnesio idrossido, magnesio idrossido/algeldrato, magnesio idrossido/algeldrato/dimeticone, magnesio poligalatturonato/calcio pantotenato/dimeticone/prometazina, magnesio/sodio bicarbonato/calcio carbonato, sodio bicarbonato
Inibitori della pompa protonica	esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo
Prostaglandine	misoprostolo
Farmaci utilizzabili nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19	
Anakinra	anakinra
Azitromicina	azitromicina
Baricitinib	baricitinib
Canakinumab	canakinumab
Colchicina	colchicina
Darunavir/cobicistat	darunavir/cobicistat
Desametasone	desametasone
Eparine	antitrombina III, bemiparina, dalteparina sodica, enoxaparina, eparina, nadroparina calcica, parnaparina, sulodexide
Idrocortisone	idrocortisone
Idrossiclorochina	idrossiclorochina
Lopinavir/ritonavir	lopinavir/ritonavir

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Metilprednisolone	metilprednisolone
Prednisolone	prednisolone
Remdesivir	remdesivir
Ruxolitinib	ruxolitinib
Sarilumab	sarilumab
Tocilizumab	tocilizumab
Tofacitinib	tofacitinib
Farmaci utilizzati nei pazienti in condizioni critiche	
Acido ascorbico iniettivo	acido ascorbico
Anestestici generali iniettivi	alfentanil, fentanil, ketamina, propofol, remifentanil, sufentanil
Anestetici locali iniettivi	articaina/adrenalina, bupivacaina, bupivacaina/adrenalina, levobupivacaina, lidocaina, lidocaina/adrenalina, mepivacaina, mepivacaina/adrenalina, prilocaina, ropivacaina
Ansiolitici iniettivi	delorazepam, diazepam, lorazepam
Antidoti iniettivi	acetilcisteina, edetati, flumazenil, glutazione, idarucizumab, idrossocobalamina, metiltioninio cloruro, naloxone, pralidoxima, protamina, sugammadex, tiosolfato
Antiemetici iniettivi	aprepitant, granisetron, ondansetron, palonosetron
Antiemorragici iniettivi	acido tranexamico, alfa 1 antitripsina umana, fitomenadione, gagesato mesilato
Antipiretici iniettivi	acido acetilsalicilico, metamizolo, paracetamolo, ziconotide
Cortisonici iniettivi	desametasone
Cortisonici non iniettivi	desametasone, idrocortisone, metilprednisolone, prednisolone
Curari iniettivi	atracurio, cisatracurio, mivacurio cloruro, rocuronio, suxametonio
FANS iniettivi	diclofenac, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketorolac, meloxicam, parecoxib, piroxicam
Ipnotici e sedativi iniettivi	dexmedetomidina, midazolam
Ipnotici e sedativi non iniettivi	dexmedetomidina
Mucolitici iniettivi	acetilcisteina, bromexina, sobrerolo
Stimolanti cardiaci iniettivi	adrenalina, dobutamina, dopamina, efedrina, enoximone, etilefrina, fenilefrina, fenoldopam, isoprenalina, levosimendan, midodrina, noradrenalina
Terapia del dolore iniettivi	buprenorfina, morfina, petidina, tramadolo
Trombolitici iniettivi	alteplasi, proteina C umana, tenecteplase, urochinasi
Xantine iniettive	aminofillina, diprofillina, doxofillina
Fattori della coagulazione	
Altre carenze di fattori coagulazione (long acting-ricombinanti)	catridecacog (fattore XIII di coagulazione, ricombinante)
Altre carenze di fattori coagulazione (plasmaderivati)	fattore XIII
Carenza fattore VII (plasmaderivati)	fattore VII di coagulazione del sangue umano liofilizzato
Carenza fattore VII (short acting-ricombinanti)	eptacog alfa attivato (fattore VII di coagulazione da dna ricombinante)
Combinazione di fattori della coagulazione (plasmaderivati)	fattore II/fattore IX/fattore X della coagulazione, fattore II/fattore VII/fattore IX/fattore X, fattore II/fattore VII/fattore IX/fattore X della coagulazione/proteina C/proteina S
Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato	complesso protrombinico antiemofilico umano attivato

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Emofilia A (anticorpi monoclonali)	emicizumab
Emofilia A (long acting-ricombinanti)	damoctocog alfa pegol, efmorocotog alfa, lonoctocog alfa, ruriocotocog alfa pegol, turoctocog alfa pegilato
Emofilia A (plasmaderivati)	fattore VIII di coagulazione del sangue umano da frazionamento del plasma, fattore VIII di coagulazione del sangue umano liofilizzato, fattore VIII/fattore di Von Willebrand
Emofilia A (short acting-ricombinanti)	morocotocog alfa, octocog alfa, simocotocog alfa, susocotocog alfa (fattore VIII porcino ricombinante), turoctocog alfa
Emofilia B (long acting-ricombinanti)	albutrepenonacog alfa, eftrenonacog alfa, nonacog gamma
Emofilia B (plasmaderivati)	fattore IX della coagulazione, fattore IX di coagulazione del sangue umano liofilizzato
Emofilia B (short acting-ricombinanti)	nonacog alfa
Malattia di Von Willebrand (plasmaderivati)	fattore di Von Willebrand
Fibrosi cistica	
Modulatori del CFTR	ivacaftor, ivacaftor/tezacaftor, lumacaftor/ivacaftor
Mucolitici ad azione specifica	desossiribonucleasi
Immunosoppressori ed immunomodulatori	
Altri immunomodulatori	aldesleuchina, mifamurtide, pidotimod, plerixafor, tasonermina, timosina alfa 1, vaccino BCG
Altri immunosoppressori	darvadstrocel, lenalidomide, pirfenidone, pomalidomide, talidomide
Anticorpi monoclonali immunosoppressori	belimumab, eculizumab, vedolizumab
Fattori di crescita	filgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim, pegfilgrastim
Immunosoppressori selettivi	abatacept, apremilast, baricitinib, immunoglobulina antitimocitaria (di coniglio), leflunomide, micofenolato
Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)	adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab
Inibitori della calcineurina	ciclosporina, tacrolimus
Inibitori della protein chinasi MTOR	everolimus, sirolimus
Inibitori delle interleuchine	anakinra, basiliximab, brodalumab, canakinumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab, sarilumab, secukinumab, siltuximab, tildrakizumab, tocilizumab, ustekinumab
Inibitori tirosin chinasi JAK	baricitinib, tofacitinib, upadacitinib
Interferoni	interferone alfa 2a, interferone alfa 2a pegilato, interferone alfa 2b, interferone alfa 2b pegilato, interferone alfa n3, interferone gamma 1b, ropeginterferone alfa 2b
Modulatori selettivi della costimolazione dei linfociti T	abatacept, belatacept
Ipolipemizzanti	
Acido acetilsalicilico/ atorvastatina/ ramipril	acido acetilsalicilico/atorvastatina/ramipril
Amlodipina/atorvastatina/perindopril	amlodipina/atorvastatina/perindopril
Ezetimibe	ezetimibe
Ezetimibe in associazione	ezetimibe/rosuvastatina, ezetimibe/simvastatina
Fibrati	bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil
Inibitore della MTP	lomitapide
Inibitori PCSK9	alirocumab, evolocumab

Segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Omega 3	omega 3
Statine da sole	atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina
Statine in associazione	amlodipina/rosuvastatina, simvastatina/fenofibrato
Malattie da alterata funzionalità del metabolismo cellulare	
Amiloidosi ereditaria da transtiretina	inotersen, patisiran, tafamidis
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-cistinosi nefropatica manifesta	mercaptamina
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-fenilchetonuria	sapropterina
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-omocistinuria	betaina
Difetti congeniti del metabolismo e trasporto degli aminoacidi-tirosinemia ereditaria di tipo 1	nitisinone
Disturbi del ciclo dell'urea	acido carglumico, glicerolo fenilbutirrato, sodio fenilbutirrato
Ipofosfatasia-terapia enzimatica sostitutiva	asfotase alfa
Lipodistrofia	metreleptina
Malattie da accumulo lisosomiale-alfa-mannosidosi - terapia enzimatica sostitutiva	velmanase alfa
Malattie da accumulo lisosomiale-deficit lipasi acida liposomiale - terapia enzimatica sostitutiva	sebelipase alfa
Malattie da accumulo lisosomiale-Malattia di Fabry - terapia chaperonica	migalastat
Malattie da accumulo lisosomiale-Malattia di Fabry - terapia enzimatica sostitutiva	agalsidasi alfa, agalsidasi beta
Malattie da accumulo lisosomiale-Malattia di Gaucher di tipo 1 - terapia chaperonica	eliglustat, miglustat
malattie da accumulo lisosomiale-Malattia di Gaucher di tipo 1 - terapia enzimatica sostitutiva	imiglucerasi, velaglucerasi alfa
Malattie da accumulo lisosomiale-Malattia di Pompe - terapia enzimatica sostitutiva	alglucosidasi acida umana ricombinante
Malattie da accumulo lisosomiale-mucopolisaccaridosi I - terapia enzimatica sostitutiva	laronidasi
Malattie da accumulo lisosomiale-mucopolisaccaridosi II - terapia enzimatica sostitutiva	idursulfasi
malattie da accumulo lisosomiale-mucopolisaccaridosi IV-A (Sindrome di Morquio) - terapia enzimatica sostitutiva	elosulfase alfa

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Malattie da accumulo lisosomiale-mucopolisaccaridosi VI - terapia enzimatica sostitutiva	galsulfase
Morbo di Wilson	trientina, zinco acetato
Mezzi di contrasto	
Mezzi di contrasto per RMI	acido gadopentetico sale dimegluminico, acido gadoterico, acido gadoxetico, ferumoxsil, gadobutrolo, gadodiamide, gadoteridolo, gadoversetamide
Mezzi di contrasto per ultrasonologia	albumina/perflutreno, zolfo esafluoruro
Mezzi di contrasto radiologici	acido diatrizoico, acido iossalico sale sodico/acido iossalico sale di meglumina, bario solfato, iobitridolo, iodixanolo, ioexolo, iomeprolo, iopamidolo, iopromide, ioversolo, olio etiodato
Radiofarmaci	
Altri radiodiagnostici	calcio trisodio pentetato, gallio cloruro (67Ga), germanio cloruro/gallio cloruro (68Ge/68Ga), iodometilnorcolesterolo (131I), lutezio (177Lu), rame cloruro, sodio cromato (51Cr)
Altri radiofarmaci ad uso terapeutico	Lutezio cloruro (177Lu)
Radiodiagnostici ad azione antalgica/antinfiammatoria	stronzio cloruro (89Sr)
Radiodiagnostici del sistema cardiovascolare	sodio bicarbonato/tetrofosmina, tallio cloruro (201Tl), tecnezio agente stannoso (99mTc), tecnezio sestamibi (99mTc), tecnezio tetrofosmina (99mTc), tetrakis Cu tetrafluoroborato, tetrakis Cu tetrafluoroborato/cloruro stannoso/levocisteina, tetrofosmina
Radiodiagnostici del sistema epatico e reticoloendoteliale	acido tauroselcolico (75 Se), tecnezio nanocolloide (99mTc)
Radiodiagnostici del sistema renale	betiatide, sodio iodoipurato (123I), tecnezio tiatide (99mTc), tecnezio-etilendicisteina (99mTc)
Radiodiagnostici del sistema respiratorio	ossidronato, tecnezio albumina umana (99mTc), tecnezio technegas(99mTc)
Radiodiagnostici del sistema scheletrico	ossidronato
Radiodiagnostici del SNC	esametazima, florbetaben (18F), florbetapir-(18F), flutemetamolo (18F), iodio ioflupano (123I), iodio ioflupano-(123I), tecnezio bicusato (99mTc)
Radiodiagnostici della tiroide	sodio ioduro (123I), sodio ioduro (131I), sodio molibdato (99Mo), sodio solfato/sodio bicarbonato/magnesio solfato, tecnezio pertecnetato (99mTc)
Radiodiagnostici per la rilevazione di infiammazioni ed infezioni	besilesomab, gallio citrato (67Ga), indio oxinato (111In), sulesomab
Radiodiagnostici per la rilevazione di tumori	edotreotide, fluciclovina (18F), fluorodesossiglucosio (18F), fluorodopa (18F), fluorometilcolina (18F), iobenguano (123I), iobenguano (131I), pentetreotide, sodio fluoruro (18F), tecnezio -hynic-octreotide-acido etilendiammino acetico (99mTc), tilmanocept
Radiofarmaci ad azione antalgica / antinfiammatoria	ittrio, samario lexidronam pentasodico (153Sm)
Radiofarmaci ad uso terapeutico iodati	iobenguano (131I), sodio ioduro (131I)
Radiofarmaci terapeutici oncologici	ibritumomab tiuxetano, lutezio (177Lu) oxodotreotide, radio dicloruro (223Ra)
Farmaci per la sclerosi multipla	
Anticorpi monoclonali	alemtuzumab, daclizumab, natalizumab, ocrelizumab
Fingolimod (modulatori del recettore S1P)	fingolimod

Segue

Elenco delle categorie terapeutiche utilizzate nella Sezione 3

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Glatiramer	glatiramer
Immunosoppressori	azatioprina, cladribina, dimetilfumarato, metotrexato
Inibitori della sintesi delle pirimidine	teriflunomide
Interferoni	interferone beta 1a, interferone beta 1b, peginterferone beta-1
Terapia del dolore	
Farmaci per il dolore neuropatico	gabapentin, pregabalin
Oppioidi maggiori e antispastici in associazione	morfina/atropina
Oppioidi maggiori da soli o in associazione	buprenorfina, fentanil, idromorfone, morfina, naloxone/ossicodone, oxicodone, paracetamolo/ossicodone, pentazocina, petidina, sufentanil, tapentadol
Oppioidi minori da soli o in associazione	codeina/ibuprofene, dexketoprofene/tramadolo, paracetamolo/codeina, paracetamolo/tramadolo, tramadolo
Vaccini	
Vaccino antinfluenzale	vaccino antinfluenzale da virus inattivato, antigene di superficie; vaccino antinfluenzale da virus inattivato, antigene di superficie, adiuvato; vaccino antinfluenzale da virus inattivato, frammentato; vaccino antinfluenzale da virus inattivato, splittato; vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, antigene di superficie; vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, antigene di superficie, adiuvato; vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, splittato; vaccino antinfluenzale tetravalente nasale
Vaccino attenuato per il rotavirus	vaccino vivo attenuato anti-rotavirus monovalente, vaccino vivo attenuato anti-rotavirus pentavalente
Vaccino DT (difterite/tetano)	vaccino difterico adsorbito/tetanico adsorbito
Vaccino DTP (difterite/tetano/pertosse)	tossoide difterico/tossoide tetanico/tossoide pertossico/emoagglutinina filamentosa/vaccino poliomielitico inattivato/polisac, vaccino difterico adsorbito/pertossico adsorbito/tetanico adsorbito, vaccino difterico/pertossico acellulare/tetanico
Vaccino esavalente (difterite/tetano/pertosse/haemophilus influenzae B/ poliomielite/epatite B)	vaccino difterico/epatitico B ricombinante/haemophilus Influenzae B coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetanico, vaccino difterico/epatitico B ricombinante/haemophilus influenzae B coniugato e adiuvato/pertossico acellulare/poliomelitico inattivato/tetanico
Vaccino Herpes Simplex	vaccino erpetico inattivato I/I
Vaccino MPR (morbillo/parotite/rosolia)	vaccino morbillo/parotite/rosolia
Vaccino MPRV (morbillo/parotite/rosolia/varicella)	vaccino morbillo/parotite/rosolia/varicella
Vaccino pentavalente (difterite/tetano/pertosse/Haemophilus Influenzae B/ poliomielite)	vaccino difterite/tetano/pertosse/poliomielite/ Haemofilus, vaccino difterite/tetano/pertosse/poliomielite/Haemofilus B
Vaccino per COVID-19	vaccino mRNA COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)
Vaccino per il colera	vaccino colera
Vaccino per il meningococco B	vaccino meningococcico gruppo B
Vaccino per il meningococco C coniugato	vaccino meningococcico gruppo C coniugato con tosoide difterico, vaccino meningococcico gruppo C coniugato con tosoide tetanico
Vaccino per il meningococco tetravalente	vaccino meningococcico ACWY
Vaccino per il meningococco tetravalente coniugato	vaccino meningococcico ACWY coniugato al tosoide difterico, vaccino meningococcico ACWY coniugato al tosoide tetanico

Segue

Categorie terapeutiche	Principi attivi
Vaccino per il papilloma virus	vaccino papillomavirus umano, vaccino papillomavirus umano (tipi umani 16, 18), vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18), vaccino papillomavirus umano (tipi umani 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)
Vaccino per il tetano	vaccino tetanico adsorbito
Vaccino per il tifo	vaccino tifoideo, vaccino tifoideo vivo uso orale
Vaccino per il virus varicella vivo attenuato	vaccino varicella vivo attenuato
Vaccino per il virus varicella Zoster vivo attenuato	vaccino varicella Zoster vivo attenuato
Vaccino per la febbre gialla	vaccino febbre gialla vivo
Vaccino per l'encefalite	vaccino dell'encefalite giapponese (inattivato adsorbito), vaccino encefalite da zecca purificato e inattivato (ceppo neudoerfl)
Vaccino per l'epatite A	vaccino epatitico A
Vaccino per l'epatite A e B	vaccino epatite A inattivato/epatite B da DNA ricombinante
Vaccino per l'epatite B	vaccino epatitico B
Vaccino per l'Haemophilus Influenzae B	vaccino Haemophilus Influenzae B coniugato con tossoidetetanoico
Vaccino per lo pneumococco 23	vaccino pneumococcico, vaccino pneumococcico polisaccaridico
Vaccino per lo pneumococco polisaccaridico coniugato	vaccino pneumococcico decavalente, vaccino pneumococcico saccaridico coniugato adsorbito, vaccino pneumococcico tredicivalente
Vaccino poliomielitico inattivato	vaccino poliomielitico inattivato
Vaccino rabbico	vaccino rabbico uso umano da colture cellulari
Vaccino tetravalente (difterite/tetano/pertosse/poliomielite)	vaccino difterico/pertossico/poliomielitico/tetanoico
Vaccino trivalente (difterite/tetano/poliomielite)	vaccino difterite/tetano/poliomielite

Finito di stampare nel mese di luglio 2021
da Ediguida Srl
Via Pietro Nenni 6, 84013 Cava de' Tirreni (SA)